临床新进展

口腔黏膜下纤维性变癌变的研究进展

王雨田　黄国栋　刘子建　刘宏伟

摘　要

口腔黏膜下纤维性变（oral submucous fibrosis，OSF）是一种口腔潜在恶性疾患（oral potentially malignant disorder，OPMD），可进展为口腔鳞状细胞癌（oral squamous cell carcinoma，OSCC），其癌变率约为 10.4%。OSF 癌变的危险因素包括长时间咀嚼槟榔、合并白斑或扁平苔藓、吸烟、饮酒等。在 OSF 癌变进展中起作用的分子包括血管生成相关分子、免疫相关分子、细胞增殖黏附相关分子等。OSF 随访中应重点关注其癌变风险。

关键词　口腔黏膜下纤维性变；癌变；口腔鳞状细胞癌；机制；危险因素

1　引言

口腔黏膜下纤维性变（oral submucous fibrosis，OSF）是一种慢性、进行性、具有癌变倾向的口腔黏膜疾病，属于口腔潜在恶性疾患（oral potentially malignant disorder，OPMD）范畴，主要由咀嚼槟榔引起，其他影响 OSF 发病的因素包括遗传易感性、免疫等[1]。槟榔已被世界卫生组织下属国际癌症研究机构定义为一类致癌物[2]，其主要活性成分槟榔碱近期则被定义为 2B 类致癌物[3]。近年来 OSF 癌变病例的增加引起了诸多学者的重视，因此本文旨在对 OSF 癌变的发生率、分子机制、危险因素方面的研究现状进行综述，并对目前并无统一结论的 OSF 患者随访方案进行初步探讨。

2　OSF 癌变发生率

OSF 是口腔潜在恶性疾患之一，主要发生在东南亚和南亚地区。综合统计相关研究[4～15]，我们发现 OSF 的癌变率约为 10.4%（见表 1），去除 Mohiuddin 于 2016 年在巴基斯坦的研究数据[7]后，

作者单位　北京大学口腔医学院．口腔医院　黏膜科　国家口腔医学中心　国家口腔疾病临床医学研究中心
口腔数字化医疗技术和材料　国家工程实验室
通讯作者　刘宏伟
联系方式　010-82195226
电子邮件　hongweil@126.com
通讯地址　北京市海淀区中关村南大街 22 号　100081
基金项目　国家自然科学基金　81771071

其余地区的口腔黏膜下纤维性变癌变率约为5.2%。

表 1 显示巴基斯坦的 OSF 癌变率远高于其他地区，可能与当地医疗普及水平较低及患者对 OSF 的认知程度较低有关。患者往往在 OSF 发展为 OSCC，并对生活造成不良影响后方才就诊。另外，表 1 显示从 1997 年至今我国 OSF 癌变率有上升趋势，可能与我国医疗水平上升，早期癌变的筛查及检出率增加，以及随访时间的增加有关，但这也提示在接诊 OSF 时需要重视其癌变可能。

3 OSF 癌变的临床危险因素

3.1 咀嚼槟榔时间

周晌辉等[16]通过病例对照研究发现咀嚼槟榔超过 10 年者，OSF 癌变率较高。Chiang[4]、高义军[13]、肖艳波等[17]的研究得出相似结论，即咀嚼槟榔时间越长，癌变风险越大。

3.2 流行病学背景

两项群组研究[5, 6]及两项病例对照研究[16～18]均显示老年、男性是 OSF 癌变的危险因素。

3.3 合并白斑（Oral leukoplakia，OLK）或口腔扁平苔藓（Oral lichen planus，OLP）

周晌辉等[16]与刘博文等[18]的病例对照研究发现合并 OLK 或 OLP 是 OSF 癌变的危险因素，Yang[6]及 Tang[14] 研究得到相同结论。但肖艳波等[17]的研究提示合并 OLK 或 OLP 与 OSF 癌变无明显相关性。

3.4 吸烟、饮酒习惯

刘博文等[18]发现有吸烟习惯、有饮酒习惯可能是 OSF 癌变的危险因素。进一步的分层分析发现吸烟与饮酒对 OSF 的癌变有一定协同作用，即二者同时存在时的作用要大于单独吸烟或单独饮酒的作用。Chuang[5] 及 Wang[10]的研究支持吸烟、饮酒是 OSF 癌变的危险因素。

4 口腔黏膜下纤维性变癌变相关分子研究

OSF 癌变涉及多种机制，根据机制类型的不同，可将近年来对 OSF 癌变分子机制的研究分为血管生成相关分子、免疫相关分子、细胞增殖黏附及其他相关分子三大类。

4.1 血管生成相关分子

血管生成在肿瘤进展过程中起重要作用，肿瘤转移的每一步都与肿瘤的微血管生成密切相关[19]，例如肿瘤细胞易穿越新生血管基底膜屏障进入血液循环，向远端扩散和转移等。

表 1 OSF 癌变发生率相关的重要文献

作者	发表年份	地区	OSF 例数	癌变例数	平均年癌变率	总癌变率	随访年份
Chiang[4]	2020	中国台湾	87	4	0.69%	4.6%	6.7
Chuang[5]	2018	中国台湾	2333	114	0.86%	4.8%	5.7
Yang[6]	2017	中国台湾	778	71	1.4%	9.1%	6.5
Mohiuddin[7]	2016	巴基斯坦	1237	472	4.8%	38.2%	8
杜永秀[8]	2016	中国海南	108	31	—	28.7%	—
Chourasia[9]	2015	印度	119	5	—	4.2%	—
Wang[10]	2014	中国台湾	161	46	—	3.9%	—
Hazarey[11]	2007	印度	1000	33	0.66%	3.3%	5
Hsue[12]	2007	中国台湾	439	10	0.55%	2.3%	3.6
高义军[13]	2005	中国湖南	1166	20	—	1.7%	—
Tang[14]	1997	中国湖南	335	4	—	1.2%	—
Murti[15]	1985	印度	66	5	0.76 %	7.6%	10
合计			7829	815		10.4%	

4.1.1 缺氧诱导因子（Hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）

HIF-1α 是一种由 α 和 β 亚基组成的异二聚体蛋白，在肿瘤新生血管生成中起重要作用，与癌细胞对缺氧环境的适应能力有关。Pereira 等[20]对 20 例 OSF 及 5 例健康对照的样本进行免疫组化分析，发现 HIF-1α 在 OSF 中表达上调。Chaudhary 等[21]对 OSCC、OSF、OSCC 伴 OSF 各 20 例及 10 例健康对照的样本进行免疫组化分析，发现 HIF-1α 在 OSF 伴 OSCC 组中的表达显著高于 OSF 组。Tilakaratne 等[22]使用 PCR 方法对 5 例 OSF 患者和 3 例正常对照组织中 HIF-1α 的 mRNA 表达量进行检测，发现 OSF 中 HIF-1α 的 mRNA 表达量高于健康对照。Joseph 等[23]发现 OSF 可增加上皮中 HIF-2α 的表达，HIF-2α 可能是癌变的潜在标注物。上述研究表明缺氧在 OSF 癌变中起重要作用，HIF-1α 可能成为判断 OSF 癌变的标志物。同时在分子机制层面表明氧疗可能对预防 OSF 癌变有一定作用，但仍需要更多前瞻性研究加以证实。

4.1.2 血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor，VEGF）

VEGF 是血管生成的主要调控因子，特异性作用于血管内皮细胞，促进有丝分裂，使毛细血管的通透性增加。Anura 等[24]对 10 例正常口腔黏膜、18 例无异型性的 OSF、40 例不同程度异型性的 OSF 组织标本进行半定量免疫组化分析，发现 VEGF 表达和 CD105+ 血管数量随异型性增加而增加。由此，作者认为 VEGF 是评估 OSF 癌变潜能的潜在标志物。

4.1.3 CD-105 蛋白

CD-105 是一种缺氧诱导蛋白，也是活化血管内皮细胞的潜在标志物，提示肿瘤性新生血管生成。Das[25]和 Anura[24]的研究均发现 CD-105 在具有异型性的 OSF 中表达上调。

4.1.4 E 钙黏蛋白（E-cadherin）

E- 钙黏蛋白是一种钙依赖性细胞表面糖蛋白，在上皮细胞之间的粘附连接中作为细胞间粘附分子发挥作用，已被用作评估上皮细胞粘附的标志物，可用于区分正常组织和肿瘤组织。有研究指出可溶性 E- 钙粘蛋白通过外泌体释放可促进肿瘤血管生成[26]。Das[25]和 Anura[24]的研究均发现 E- 钙黏蛋白在 OSF 组织中表达下调，并且在伴高度异型性的组织中表达量最少，提示 OSF 癌性潜能可能与基底层膜性 E- 钙黏蛋白的丢失有关。

4.1.5 CD-34 蛋白

CD-34 分子是高度糖基化的 I 型跨膜糖蛋白，属钙黏蛋白家族，选择性地表达于造血干细胞表面，在细胞间黏附中发挥着重要作用。Desai 等[27]对 30 例 OSF 及 10 例健康对照的样本进行免疫组化分析，发现 OSF 与对照的平均血管直径无显著差异，OSF 中上皮层中 CD34+ 细胞与对照相比显著减少，这与传统观点中认为 OSF 上皮因缺乏灌注而引起萎缩的假说相左，作者认为一旦 OSF 发生癌性转化，CD34+ 血管的存在可能在肿瘤的浸润中起重要作用。

4.2 免疫相关分子

肿瘤的发生、发展与机体的免疫状态密切相关。肿瘤细胞的免疫逃逸使其在人体中得以存活，而在肿瘤进展过程中机体也会对肿瘤产生特异性免疫应答。针对 OSF 进展为 OSCC 的过程，已有学者对 Th17/Treg 比例、PD-L1、人 β- 防御素等免疫指标和分子开展研究。

4.2.1 Th17/Treg 比例

辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17，Th17) 是一种能够分泌白介素 17(Interleukin 17，IL-17) 的 T 细胞亚群，在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义；调节性 T 细胞（Regulatory T cells，Treg）可以通过多种机制来抑制免疫效应细胞的功能，是肿瘤免疫逃逸的关键因素。Th17/Treg 比例可反应机体自身免疫的强度。刘偲璇等[28]对 42 例 OSCC（其中 23 例为 OSCC 伴 OSF）的样本进行免疫组化研究，发现 OSCC 合并 OSF 患者的 Th17/Treg 的比例在早期明显高于晚期，这意味着肿瘤微环境中 Th17/Treg 的平衡随着肿瘤进展而改变。较低的 Th17/Treg 比值与 OSCC 患者生存率较差有关，在 OSCC 伴 OSF 患者中，Th17/Treg 比值低的患者预后明显差于 Th17/Treg 比值高的患者。

4.2.2 程序性死亡受体配体 -1（Programmed Cell Death-Ligand 1，PD-L1）

PD-L1 是一种 I 型跨膜蛋白，与免疫抑制有关。刘偲璇等[28]的研究发现，伴 OSF 的 OSCC 的 PD-

L1 表达水平明显高于无 OSF 的 OSCC，另外 PD-L1 表达也与淋巴结转移存在相关关系。

4.2.3　人 β－防御素－3(Human β－defensin-3，hBD-3)

人 β－防御素－3 是先天性免疫系统的重要组成部分，具有多种生物学活性，在炎症性疾病、损伤修复、局部免疫调节以及肿瘤形成和转移中均发挥重要的作用。杨琴等[29]对 22 例 OSF、13 例 OSF 伴 OSCC、10 例正常对照进行免疫组化及实时荧光定量 PCR 分析，发现 OSF 伴 OSCC 组中 hBD-3 mRNA 表达水平明显高于正常对照组及 OSF 组，OSF 组中 hBD-3 mRNA 表达水平高于正常对照组，差异均具有统计学意义。李毅萍[30]对 hBD-2 的免疫组化研究获得了相似的结果，OSCC 组中 hBD-2 阳性率显著高于 OSF 组及健康对照组。这提示 hBD-2 和 hBD-3 均可能与 OSF 癌变有关。

4.2.4　类胰蛋白酶（Tryptase）和糜酶（Chymase）表达阳性的肥大细胞（Mast Cell，MC）

表达丝氨酸蛋白酶、类胰蛋白酶和糜酶的肥大细胞与多种疾病的纤维性变有关。Yadav 等[31]对 20 例 OSF、10 例 OSCC 和 10 例健康对照者的标本进行免疫组织化学分析，发现 OSCC 组中类胰蛋白酶和糜酶阳性的 MC 数量与 OSF 组相比显著增加，同时 OSF 组中类胰蛋白酶和糜酶阳性的 MC 数量与健康对照组相比显著减少，这说明 OSF 患者 MC 紊乱可能与癌变有关。

4.3　细胞增殖、黏附及其他相关分子

4.3.1　赖氨酰氧化酶（Lysyl oxidases，LOXs）

赖氨酰氧化酶是一种催化胶原蛋白和弹性蛋白的共价键的蛋白酶，在细胞增殖及趋化及肿瘤发生中起作用，既有研究表明 LOX 可促进乳腺癌细胞的转移与侵袭。Chaurasia 等[32]对 127 例 OSF 患者及 127 例性别年龄匹配对照组的全血样本进行检测，发现 LOX 基因表达 38 例下调，53 例上调，36 例无变化。作者认为在 OSF 中 LOX 表达呈混合型，但 LOX 上调比下调或无变化更为常见，LOX 在 OSF 致病及癌变中的机制仍需进一步研究。

4.3.2　结缔组织生长因子（Connective tissue growth factor，CTGF）

结缔组织生长因子(CTGF)在纤维变性疾病和数种癌性肿瘤中可出现高表达。Shah 等[33]对 10 例不同阶段的 OSF 或 OSCC 伴 OSF 样本和 10 例对照进行免疫组化研究，发现健康对照中不存在 CTGF，CTGF 表达随 OSF 癌变阶段进展逐渐升高。

4.3.3　重组人 Dickkopf 相关蛋白 1、3（Recombinant Human Dickkopf-Related Protein 1、3，dkk1、dkk3）

Dkk1 是一种分泌蛋白，可阻断 Wnt 信号向胞内传递。He 等[34]研究发现 dkk1 甲基化水平在健康口腔组织中较低，而在 OSF 和 OSF-OSCC 组织中较高，OSF 和 OSCC 中高 dkk1 甲基化水平可能使 dkk1 表达下降，从而可能诱导 Wnt/β-catenin 通路的异常激活和 OSF 发病。Dkk3 是 Wnt 拮抗剂之一，其下调和甲基化在多种癌性肿瘤中已有报道。Zhou 等[35]对 55 例 OSCC、45 例 OSF 和 15 例健康对照标本进行免疫组化分析，发现 dkk3 在 OSCC 中表达上调，且 dkk3 表达水平在 OSF 的癌变过程中逐渐增加。

4.3.4　生长调节癌基因编码产物 α（Growth-regulated oncogene alpha，GRO-α）

GRO-α 是一类与细胞增殖有关的趋化因子。Ye 等[36]对从 OSCC 伴 OSF 患者中获得的正常人牙龈成纤维细胞、OSF 相关成纤维细胞、癌相关成纤维细胞进行创伤愈合迁移实验、WST-1 细胞增殖实验、鬼笔环肽染色和软琼脂克隆形成实验，发现在 OSF 相关成纤维细胞的条件培养基中 GRO-α 表达上调；GRO-α 分别通过增强 EGFR/ERK 信号通路、F-actin 重排和干性特性促进 DOK 细胞增殖、迁移和非贴壁依赖性生长；此外，GRO-α 抗体抑制条件培养基中人口腔黏膜癌前病变细胞的增殖和迁移。这表明来自 OSF 相关成纤维细胞产生的 GRO-α 促进癌变发生，并在 OSCC 进展中起重要作用。

4.3.5　表皮生长因子受体（Epithelial growth factor receptor，EGFR）

EGFR 是一种跨膜糖蛋白，与表皮生长因子组合可启动细胞核内的有关基因，促进细胞分裂增殖。Meka 等[37]对 30 例受试者（10 例白斑，10 例 OSF，10 例正常口腔黏膜）的样本进行免疫组化检查，发现与对照组相比，所有病例均显示 EGFR 阳性表达，而 20% 的口腔白斑和 40% 的 OSF 病例显示强表达，40% 的白斑和 30% 的 OSF 病例显示弱表达，

40% 的白斑和 30% 的 OSF 病例显示低表达。作者据此认为 EGFR 在 OSF 癌变进展中起重要作用。

4.3.6 P63 蛋白

P63 蛋白在上皮细胞的增殖、分化、维持和成熟中起作用，基底层外出现 p63 表达可能提示上皮增殖调控发生紊乱。Das 等[25]对 15 例无异型性的 OSF、30 例伴异型性的 OSF、8 例正常口腔黏膜组织进行免疫组化分析，发现 p63 表达在无异型性的 OSF 中下调，但在有异型性的 OSF 中上调。由此作者认为 OSF 的癌性潜能可能与 p63 和 CD105 表达的增加有关。

4.3.7 Ki67、p16

Ki67 抗原是一种在增殖细胞中表达的核抗原，是目前较为肯定的核增殖标志物。Bazarsad 等[38]对 36 例 OSF（其中 12 例有异型性，24 例无异型性），6 例正常对照的样本进行免疫组化分析，发现在伴异型性的 OSF 与无异型性的 OSF 中 Ki67 和 p16 的表达均存在显著差异，作者使用 Ki67+p16 组合表达水平对本组样本进行癌变风险预测，其预测准确性达到 94.4%。但该标志物的预测准确性仍需要更大样本量的前瞻性临床研究验证。

4.3.8 环氧合酶 -2（COX-2），p53，MDM2

COX-2 基因是可被生长因子、致癌物、癌基因等激活的早期反应基因，与 p53 的表达有关；p53 蛋白是控制细胞通路的关键转录因子，作为肿瘤抑制蛋白起着至关重要的作用；p53 表达受到 MDM2 基因的抑制。Patel 等[39]对早期 OSF、晚期 OSF、伴高分化 OSCC 的 OSF、无 OSF 病史的 OSCC 各 10 例样本进行免疫组化分析，发现 COX-2、p53、MDM2 的表达均随 OSF 进展及癌变进展而显著增加，MDM2 表达增加与放疗失败之间有明确相关关系。据此作者认为 COX-2 是提示 OSF 进展的重要标志物，且 MDM2 表达可在治疗设计中起一定作用。

4.3.9 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因（phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten，PTEN）

PTEN 是一种已知的肿瘤抑制基因，在大多数人类癌症中存在此基因的突变，其也与数种纤维性变疾病有关。Angadi [40]等使用 PTEN 抗体对 30 例 OSF、30 例 OSCC 及 10 例正常口腔黏膜的组织标本进行免疫组化分析，发现 OSF 样本中 PTEN 表达缺失显著高于对照组，不同组织学分期（依据 Pindborg 和 Sirsat 1966 年提出的 OSF 组织病理学分期标准）中表达有差异；OSCC 样本中 PTEN 表达缺失显著高于对照组及 OSF 组。提示 PTEN 的改变可能是 OSMF 和口腔癌发生的重要分子事件，但导致 PTEN 失活的分子机制仍需要进一步研究。

5 结论

OSF 是一种 OPMD，其癌变率约为 10.4%，这意味着患者需要长期监测疾病进展情况，进行定期随访，以预防癌变的发生，或尽早发现癌变和治疗癌变。患者初诊时须根据病变范围、严重程度等因素选择适宜部位取活检，明确组织病理学诊断，对于伴发 OSCC 者应早期采取外科治疗。对组织病理学诊断为口腔黏膜下纤维性变的患者，无论有无上皮异常增生，均建议戒除槟榔、烟、酒，并应用丹参和类固醇等相关药物或光动力疗法积极治疗，减轻口腔黏膜下的纤维化的程度，恢复口腔黏膜的弹性和功能，延缓或阻止上皮异常增生向癌的转化。同时注意改善其口腔不良卫生环境，去除残根、残冠、不良修复体等刺激因素，并进行口腔卫生宣教、清除牙石、软垢等。还需嘱患者定期随访和复诊，观察病损发展情况：若黏膜弹性恢复，张口度改善，则可继续随访观察；若出现纤维化程度进一步增大，张口度进一步减小，黏膜出现颗粒状增生、溃疡、浸润块等癌变表现，触及颈部肿大淋巴结等征兆，或自体荧光检查、甲苯胺蓝染色、脱落细胞学等无创检查提示癌变，则应对癌变病损切取活检，积极进行外科干预。

在 OSF 癌变机制研究取得进一步进展之后，明确特异性 OSF 癌变生物标志物尤为重要，同时可采用癌变相关分子设计 OSF 癌变特异性阻断疗法药物。由于 OSF 癌变是多通路和多机制的复杂过程，基于特异性癌变分子的靶向治疗可参考“鸡尾酒”疗法，结合多种关键的癌变特异性分子的靶向药物，以期最大化发挥药物之间可能存在的协同作用。同理，监测 OSF 癌变进展也应采用多个生物标志物组成的检验组套，以期得到相对准确的预测结果。

参考文献

[1] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis. 2021; 27(8):1862-1880.

[2] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(Pt E):1-538.

[3] IARC Monographs Vol 128 group. Carcinogenicity of acrolein, crotonaldehyde, and arecoline. Lancet Oncol. 2021; 22(1):19-20.

[4] Chiang WF, Liu SY, Lin JF, et al. Malignant development in patients with oral potentially malignant disorders detected through nationwide screening: Outcomes of 5-year follow-up at a single hospital. Head Neck. 2020; 42(1):67-76.

[5] Chuang SL, Wang CP, Chen MK, et al. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program. Oral oncology. 2018; 87: 58-63.

[6] Yang PY, Chen YT, Wang YH, et al. Malignant transformation of oral submucous fibrosis in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. Oral Pathol Med, 2017; 46(10):1040-1045.

[7] Mohiuddin S, Fatima N, Hosein S, et al. High risk of malignant transformation of oral submucous fibrosis in Pakistani females: A potential national disaster. Pak Med Assoc, 2016;66(11):1362-1366.

[8] 杜永秀，孙东业，翦新春等 . 咀嚼槟榔种类与口腔黏膜疾病的流行病学调查分析 [J]. 华西口腔医学杂志，2016, 34(4):391-394.

[9] Chourasia NR, Borle RM, Vastani A. Concomitant Association of Oral Submucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma and Incidence of Malignant Transformation of Oral Submucous Fibrosis in a Population of Central India: A Retrospective Study. Maxillofac Oral Surg, 2015; 14(4):902-906.

[10] Wang YY, Tail YH, Wang WC, et al. Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. BMC Oral Health, 2014; 14:99.

[11] Hazarey VK, Erlewad DM, Mundhe KA, et al. Oral submucous fibrosis: study of 1000 cases from central India. Oral Pathol Med. 2007; 36(1):12-17.

[12] Hsue SS, Wang WC, Chen CH, et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital.Oral Pathol Med, 2007; 36(1):25-29.

[13] 高义军，凌天牖，尹晓敏等 . 口腔黏膜下纤维性变癌变的回顾性研究 [J]. 临床口腔医学杂志，2005, 21（2）：119-120.

[14] Tang JG, Jian XF, Gao ML, et al. Epidemiological survey of oral submucous fibrosis in Xiangtan City, Hunan Province, China. Community Dent Oral Epidemiol, 1997; 25(2):177-180. [15] Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, et al. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. Community Dent Oral Epidemiol, 1985; 13(6):340-341.

[16] 周晌辉 , 胡延佳 , 周艳宏 , 等 . 口腔黏膜下纤维性变癌变危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. 中国医学工程 , 2007, 15(5):407-409,412.

[17] 肖艳波 , 尹晓敏 , 高义军 . 口腔黏膜下纤维性变癌变的相关危险因素分析 [J]. 中国现代医学杂志 , 2011, 21(21):2648-2651.

[18] 刘博闻 . 湖南地区口腔粘膜下纤维性变癌变危险因素病例对照研究 [D]. 湖南 : 中南大学 , 2012. DOI:10.7666/d.y2198585

[19] 李春海 , 李克勤 . 肿瘤微血管生成的机制与肿瘤侵袭和转移 [J]. 中华肿瘤杂志 ,2000（03）：5-7 .

[20] Pereira T, Surve R, Shetty S, et al. Qualitative expression of hypoxia-inducible factor-1α in malignant transformation of oral submucous fibrosis: An immunohistochemical study.Oral Maxillofac Pathol, 2020; 24(1):106-112.

[21] Chaudhary M, Bajaj S, Bohra S, et al. The domino effect: Role of hypoxia in malignant transformation of oral submucous fibrosis. Oral Maxillofac Pathol, 2015; 19(2):122-127.

[22] Tilakaratne WM, Iqbal Z, Teh MT, et al. Upregulation of HIF-1alpha in malignant transformation of oral submucous fibrosis. Oral Pathol Med, 2008; 37(6):372-377.

[23] Joseph I, Elizabeth J, Rao UK, Ranganathan K. Study of Hypoxia-inducible factor-2α expression in the malignant transformation of Oral submucous fibrosis. Oral

Maxillofac Pathol, 2020; 24(1):33-39.

[24] Anura A, Das RK, Pal M, et al. Correlated analysis of semi-quantitative immunohistochemical features of E-cadherin, VEGF and CD105 in assessing malignant potentiality of oral submucous fibrosis. Pathol Res Pract,2 014; 210(12):1054-1063.

[25] Das RK, Pal M, Barui A, et al. Assessment of malignant potential of oral submucous fibrosis through evaluation of p63, E-cadherin and CD105 expression. J Clin Pathol, 2010; 63(10):894-899.

[26] Tang MKS, Yue PYK, Ip PP, et al. Soluble E-cadherin promotes tumor angiogenesis and localizes to exosome surface. Nat Commun, 2018; 9(1):2270.

[27] Desai RS, Mamatha GS, Khatri MJ, et al. Immunohistochemical expression of CD34 for characterization and quantification of mucosal vasculature and its probable role in malignant transformation of atrophic epithelium in oral submucous fibrosis. Oral Oncol, 2010; 46(7):553-558.

[28] 刘偲璇 , 全宏志 . 口腔鳞状细胞癌合并口腔黏膜下纤维性变患者的免疫表达特征 [A]. 中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会 .2020 年中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会第十次全国口腔生物医学学术年会暨第六次全国口腔杰青优青论坛论文汇编 [C]. 中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会 : 中华口腔医学会 , 2020:2.

[29] 杨琴 , 杜永秀 , 翦新春 , 等 . hBD-3 在口腔黏膜下纤维性变癌变过程中的表达研究 [J]. 实用口腔医学杂志 , 2020, 36(5):795-798.

[30] 李毅萍 .hBD-2 在口腔黏膜下纤维性变、扁平苔藓、口腔鳞癌中表达的研究 [J]. 口腔医学研究 , 2012, 28(12):1291-1295.

[31] Yadav A, Desai RS, Bhuta BA, et al. Altered immunohistochemical expression of mast cell tryptase and chymase in the pathogenesis of oral submucous fibrosis and malignant transformation of the overlying epithelium. PLoS One, 2014; 9(5):e98719.

[32] Chaurasia A, Singh N, Sahu D, et al. Comparative Evaluation of role of Lysyl oxidase gene (LOXG473A) expression in pathogenesis and malignant transformation of Oral Submucous Fibrosis[J].Clin Exp Dent. 2019; 11(10):e858-e864.

[33] Shah AM, Jain K, Desai RS, et al. The Role of Increased Connective Tissue Growth Factor in the Pathogenesis of Oral Submucous Fibrosis and its Malignant Transformation-An Immunohistochemical Study. Head Neck Pathol, 2021; 10.1007

[34] He X, Xu C, Wu X, et al. Expression and methylation of Dickkopf-1 in the pathogenesis and malignant transformation of oral submucous fibrosis. Oral Pathol Med, 2020; 49(8):809-815..

[35] Zhou S, Zhu Y, Mashrah M, et al. Expression pattern of DKK3, dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3, in the malignant progression of oral submucous fibrosis. Oncol Rep, 2017; 37(2):979-985.

[36] Ye MY, Chen MY, Chang YH, et al. Growth-regulated oncogene-α from oral submucous fibrosis fibroblasts promotes malignant transformation of oral precancerous cells. Oral Pathol Med, 2018; 47(9):880-886..

[37] Jyothi Meka N, Ugrappa S, Velpula N, et al. Quantitative Immunoexpression of EGFR in Oral Potentially Malignant Disorders:Oral Leukoplakia and Oral Submucous Fibrosis. Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2015; 9(3):166-174.

[38] Bazarsad S, Zhang X, Kim KY, et al. Identification of a combined biomarker for malignant transformation in oral submucous fibrosis. Oral Pathol Med, 2017; 46(6):431-438.

[39] Patel PN, Thennavan A, Sen S, et al. Translational approach utilizing COX-2, p53, and MDM2 expressions in malignant transformation of oral submucous fibrosis. Oral Sci, 2015; 57(3):169-176.

[40] Angadi PV, Krishnapillai R. Evaluation of PTEN immunoexpression in oral submucous fibrosis: role in pathogenesis and malignant transformation. Head Neck Pathol, 2012; 6(3):314-21.