

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.11.010

· 综述 ·

## microRNAs在口腔扁平苔藓中的作用及机制

杨亦婕, 葛姝云

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔黏膜科, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海(200011)

**【摘要】** 口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种口腔黏膜的慢性炎症性疾病,部分病例最终可发展为口腔鳞状细胞癌。然而,OLP的准确发病机制目前仍未被阐明,一些证据显示其发病可能与自身免疫系统紊乱相关。microRNAs(miRNAs)是一类小非编码RNA分子,其参与调控一系列正常生理过程以及众多疾病的发生。目前已有研究表明miRNAs与OLP发病和恶变的过程均可能相关,miR-146a、miR-26b、miR-155和miR-19a、miR-125a可能分别通过促进角化细胞增殖和凋亡、合成前列腺素及血栓素等途径使自身免疫紊乱,从而导致OLP的发生;而miR-137、miR-125b、miR-27b等则可能促进了OLP的癌变。并且认为这些miRNAs可能具有预判OLP活动度及风险度的潜力,也可能是OLP潜在的治疗靶点之一。后续的研究预计将集中于更全面地探索miRNAs在OLP中的作用(包括具体作用通路和其他OLP相关的miRNAs),以及研究miRNAs用于预测治疗OLP的潜力。本文就miRNAs在OLP发病中作用的最新进展进行综述,为OLP的研究提供新的思路和方法。

**【关键词】** 口腔扁平苔藓; 癌前状态; microRNA; 自身免疫; 慢性炎症; 癌变; 治疗靶点



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【中图分类号】** R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)11-0733-06

**【引用著录格式】** 杨亦婕,葛姝云. microRNAs在口腔扁平苔藓中的作用及机制[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(11): 733-738.

**Role and mechanism of microRNAs in oral lichen planus** YANG Yijie, GE Shuyun. Department of Oral Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University school of medicine, National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, shanghai 200011, China

Corresponding author: GE Shuyun, Email: imyun@sina.com, Tel: 86-21-23271699

**【Abstract】** Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of the mucosa, some of which will develop into oral squamous cell carcinoma (OSCC). However, the pathogenesis of OLP remains unknown, but autoimmunity has been suggested as a potential cause. MicroRNAs (miRNAs), which are small noncoding RNAs, have been reported to be involved in a series of physiological events as well as the progression of diseases. The evidence indicates that miRNAs may be highly related to both the initiation and malignant progression of OLP. MiR-146a, miR-26b, miR-155, miR-19a and miR-125a are able to trigger OLP by regulating autoimmunity, and miR-137, miR-125b, and miR-27b may accelerate the carcinogenesis of OLP. These miRNAs may be potential targets for prognosis and treatment. Subsequent studies are expected to focus on a more comprehensive exploration of the role of miRNAs in OLP (including specific action pathways and other OLP-related miRNAs), as well as the potential for miRNAs to predict the treatment outcome of OLP. This review provides an updated summary of the roles of miRNAs in OLP to provide new ideas and approaches to OLP research.

**【收稿日期】** 2019-12-15; **【修回日期】** 2020-04-14

**【基金项目】** 国家临床重点建设项目([2013]544);上海市卫计委中西医结合专项项目(ZHYY-ZXYJHZX-201612)

**【作者简介】** 杨亦婕, 硕士研究生在读, Email: 18516375537@163.com

**【通信作者】** 葛姝云, 主治医师, 博士, Email: imyun@sina.com, Tel: 86-21-23271699

**【Key words】** oral lichen planus; precancerous condition; microRNA; autoimmunity; chronic inflammation; carcinogenesis; therapeutic targets

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(11): 733-738.**

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种常见的口腔黏膜慢性炎症性疾病, OLP长期糜烂病损有恶变可能, 世界卫生组织将其列入潜在癌前状态的范畴。研究证实了1.14%的 OLP患者发生恶性转化, 发展为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)<sup>[1]</sup>。目前研究认为 OLP是一种由 T 细胞调控的慢性炎症性疾病, 自身免疫在其发病及发展过程中占据重要地位<sup>[2]</sup>, 同时固有免疫与获得性免疫可能均参与了 OLP 的发病过程<sup>[3]</sup>。microRNAs(miRNAs)参与了众多疾病的发生, 如肿瘤、心脏疾病、炎症性疾病等<sup>[4-5]</sup>。研究发现 miRNAs 参与了头颈部鳞状细胞癌的发生发展<sup>[6]</sup>, miRNAs 或可被用于预测口腔黏膜癌前病变的风险, 而重要 miRNAs 的失调同样参与了 OLP 的发病机理。本文从免疫及癌变两个角度, 对 miRNAs 在 OLP 中的作用进行综述, 以期为进一步研究 OLP 的发病和癌变机制、治疗方法提供参考。

### 1 miR-146a

Yang 等<sup>[7]</sup>研究发现, miR-146a 在 OLP 患者的口腔黏膜中高表达。叉状头转录因子 3(forked head transcription factor 3, Foxp3)蛋白是调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的关键调控因子, 该分子可调控外周 T 细胞介导的免疫应答, 包括预防自身免疫、维持 Tregs 的存活。Wang 等<sup>[8]</sup>发现, 转染 miR-146a mimic 后, 角化细胞的增殖和凋亡均有显著提高, 提示 miR-146a 可独立调控 OLP 中人口腔角化细胞(human oral keratinocytes, HOKs)的增殖和凋亡; 进一步研究发现 miR-146a 可直接靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)的 3'-UTR 以抑制其表达。TRAF6 是固有免疫和适应性免疫的重要调控因子, 在调控 T 细胞分化方面必不可少, 而在 OLP 中 TRAF6 呈显著低表达。此外, 研究人员沉默 Foxp3 后, 发现 miR-146a 表达明显下调, 而 TRAF6 的表达显著增加, 同时外周血 Tregs 的数量显著降低。

以上实验结果均提示, Foxp3 可能通过上调 miR-146a 的表达来促进 OLP 患者 Tregs 的增殖, 且 Foxp3/miR-146a/TRAF6 通路的激活可显著提高

HOKs 的增殖和凋亡。该结果也验证了 OLP 中 Tregs 数量增加、功能缺陷的猜想, 提示自身免疫性因素在 OLP 发病中的重要地位。OLP 中 Foxp3/miR-146a/TRAF6 通路的异常激活不仅为解释 OLP 的发病机理提供了更多的实验依据, 并且可能为 OLP 的诊断和治疗提供了一个新的生物靶点。

### 2 miR-26b

miR-26b 的过表达可抑制细胞增殖, miR-26b 在 OLP 中的低表达可能参与疾病的发生<sup>[9]</sup>。Danielsson 等<sup>[10]</sup>研究发现环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)可被 miR-26b 抑制。在正常口腔黏膜样本中, 除上皮结缔组织中的炎症细胞内可发现 COX-2 的表达外, 并未检测到任何 COX-2 的表达; 而在 OLP 样本中, 不仅在结缔组织的炎症细胞中发现了 COX-2 的表达, 在上皮基细胞层也发现 COX-2 的 mRNA 水平显著升高及 miR-26b 的显著低表达。不仅是 OLP, 在多种肿瘤(包括头颈鳞状细胞癌)和自身免疫性疾病中, COX-2 均呈高表达。COX-2 可催化合成前列腺素(PG)和血栓素, 从而与炎症反应直接相关并可参与肿瘤的发展。因此, 研究者认为, miR-26b 的低表达及 COX-2 的高表达在 OLP 中发挥了重要作用。miR-26b 作为 COX-2 的抑制剂, 可能是 OLP 潜在的治疗靶点。

### 3 miR-155 与 miR-19a

miR-155 与炎症、肿瘤、免疫调节均密切相关。miR-155 的表达与细胞因子释放正相关, 是首个被认定为原癌基因的 miRNA。miR-155 不仅通过调控巨噬细胞、DCs、NK 细胞参与了固有免疫过程, 其还与 T 细胞、B 细胞的生存凋亡、分化、应答相关。Liang 等<sup>[11]</sup>发现 miR-155 参与调节辅助性 T 细胞(helper T cells 1/helper T cells 2, Th1/Th2)的平衡, 从而调控哮喘的发生, 提示 miR-155 可能与自身免疫紊乱相关。Ma 等<sup>[12]</sup>也发现 miR-155 与 OLP 相关细胞因子间联系紧密, 提示其可能参与 OLP 的发病过程。Wang 等<sup>[13]</sup>发现 OLP 中 miR-19a 高表达、miR-155 低表达; 同时 Toll 样受体(Toll-like re-

ceptor, TLR2)的表达降低,而内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达显著升高;miR-19a直接靶向TLR2,而miR-155直接靶向eNOS。miR-155/eNOS以及miR-19a/TLR2可分别导致白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-10的减少以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的增多,影响Th1/Th2的平衡。Navarathna等<sup>[14]</sup>发现eNOS及其代谢产物NO可通过维持Th1和Th2之间的平衡来控制炎症反应;TLR2可通过诱导Th1/Th2的失衡来促进炎症反应。

以上证据均提示,miR-155/eNOS及miR-19a/TLR2可影响炎症因子的分泌、使Th1/Th2失衡,从而参与OLP的发病、增加其危险程度。在糜烂型OLP的CD4+ T细胞中,miR-155可增强IFN- $\gamma$ 的信号转导,而诱导IFN- $\gamma$ 表达也可促进miR-155表达<sup>[15]</sup>。这说明糜烂型OLP的CD4+ T细胞中存在miR-155/IFN- $\gamma$ 的正反馈环路,该正反馈环路可能作用于Th1主导的免疫反应。这些结果均说明了miR-155及miR-19a可能通过使自身免疫紊乱而参与OLP发病过程,促进miR-155表达及抑制miR-19a表达可能是OLP的潜在治疗方法之一。

#### 4 miR-125a

在系统性红斑狼疮的活化T细胞中,miR-125a被发现通过靶向Kruppel样因子13(Kruppel like factor 13, KLF13)负调控CC类趋化因子5(CC chemokine ligand 5, CCL5)的表达<sup>[16]</sup>,参与疾病的进程。而在OLP患者的外周血单核细胞中,Hu等<sup>[17]</sup>同样发现了miR-125a低表达及CCL5高表达。趋化因子CCL5在T细胞的浸润和活化中必不可少,CCL5与其受体趋化因子受体5(chemokine receptor 5, CCR5)、CCR3、CCR1的结合可募集并活化T细胞,且CCR5在Th1细胞上特异性表达,Th1细胞因子IL-2、IFN- $\gamma$ 可上调CCR5的表达,而Th2细胞因子如IL-4则可下调其表达。OLP患者低表达miR-125a而血浆CCL5和CCR5+CD4+T细胞的数目均升高,说明在OLP中可能存在与系统性红斑狼疮相似的异常通路且此miR-125a/CCL5/CCR5异常通路可能参与OLP的异常免疫应答。

#### 5 miR-125b

研究发现,miR-125b在OLP中的表达降低,且miR-125b的低表达可预示OSCC患者预后不

良<sup>[18]</sup>。Wang等<sup>[18]</sup>使用脂多糖诱导角化细胞HaCaT产生炎症介质以模拟OLP病变的体外炎症模型,发现miR-125b过表达抑制了基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,且miR-125b直接靶向MMP-2的3'-UTR。而miR-125b的高表达不仅抑制了HaCaT的增殖,还促进了HaCaT的凋亡。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是细胞增殖、肿瘤侵袭、血管生成的潜在关键调控因子。因此,miR-125b的低表达和MMP-2的高表达可能均参与了OLP的癌变过程。miR-125b可通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路来抑制OLP的病理进程。Akt为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是mTOR的重要调控因子,可通过PI3K依赖的方式被激活,而Akt/mTOR是多种肿瘤中最常见的异常通路之一。Wang等<sup>[18]</sup>发现在HaCaT中,miR-125b抑制了Akt的磷酸化以及其下游的mTOR,提示了miR-125b的低表达促使PI3K/Akt/mTOR信号通路异常激活。即miR-125b/PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常状态可能促进OLP的癌变过程。因此,抑制该通路的异常激活也是潜在的治疗靶点。

#### 6 miR-27b

miR-27b与人角化细胞体内外的分化相关,也被认为是一种肿瘤抑制物<sup>[19]</sup>。研究发现OLP患者上皮中miR-27b低表达,其表达量与OLP疾病活动度相关<sup>[20]</sup>,miR-27b的下调可能是OLP发展中相对早期的事件。研究发现,miR-27b的下调促进口腔黏膜角化细胞(human oral keratinocytes, HOKs)生长,而上调miR-27b则抑制HOKs生长<sup>[21]</sup>,miR-27b可以直接抑制plk2-3' UTR,并可通过转录后调控抑制polo样激酶2(polo-like kinase 2, PLK2)的mRNA和蛋白表达。miR-27b在HOKs中的低表达可能通过上调PLK2,直接诱导细胞增殖,从而参与了OLP的癌变过程。

#### 7 miR-137

近年来,多项研究证明DNA启动子甲基化通常是癌变过程(包括口腔癌)中的早期事件<sup>[22]</sup>。在多种实体肿瘤中表现出肿瘤抑制潜能的miR-137基因中含有一个广泛的CpG岛,且在多种癌症中

发现了这些区段的甲基化<sup>[23-25]</sup>。抑癌基因 p16 在调控细胞周期方面发挥重要作用, p16 启动子的甲基化激活 p16 从而导致了多种恶性癌变(包括 OSCC)的发生<sup>[26]</sup>。

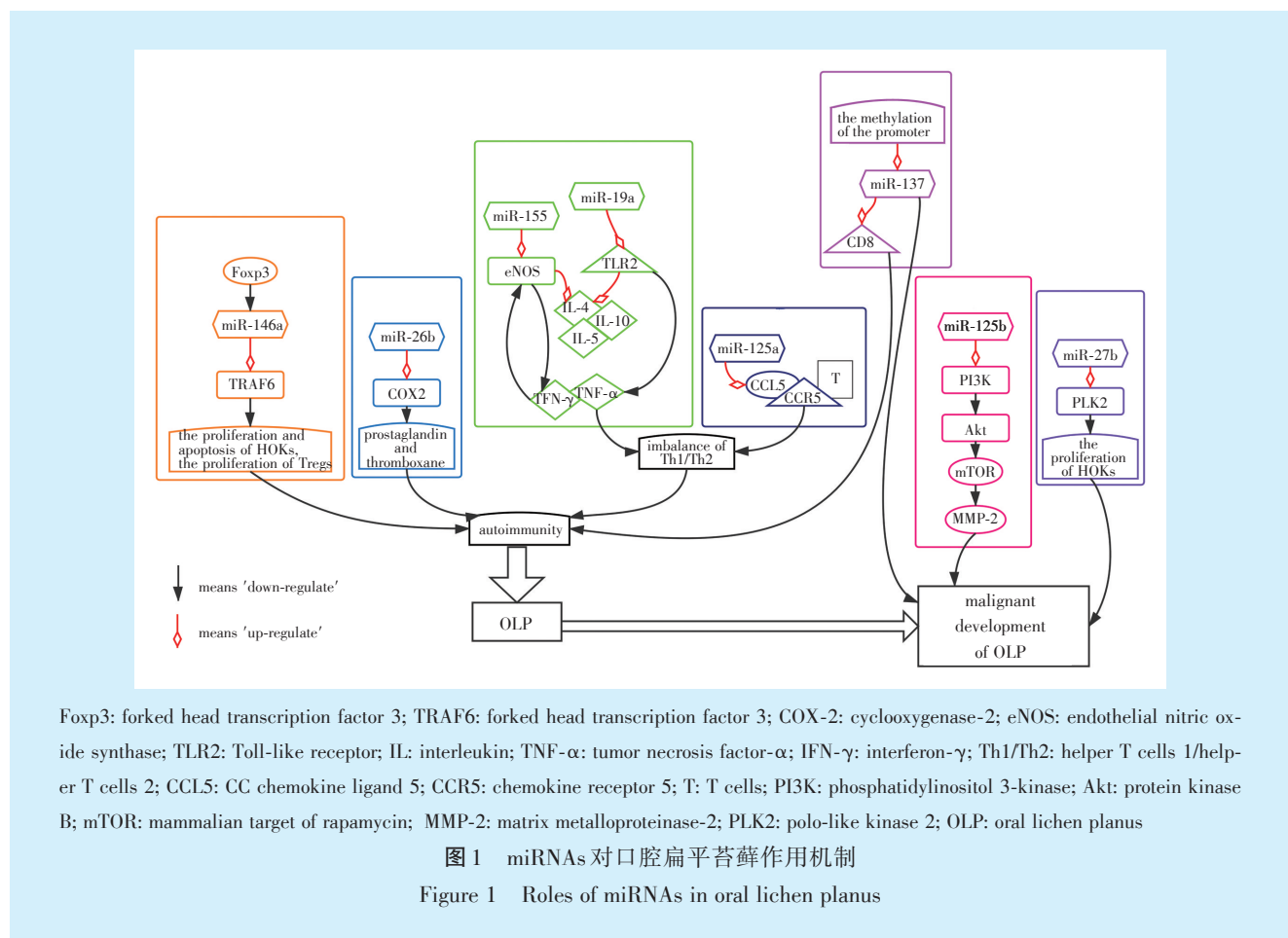
研究者发现 OLP 患者口腔黏膜组织 miR-137 和 CD8 的表达量呈负相关, 且不同的 OLP 亚类中两者的相关系数不同: 糜烂型 OLP 中为 -0.250, 萎缩型 OLP 中为 -0.491, 乳头状/网纹型/花斑型 OLP 中为 -0.616<sup>[27]</sup>。说明 miR-137 可能具有抗炎或免疫调节功能。在一项更早的研究中, Dang 等<sup>[28]</sup>发现, 相较健康组无甲基化的情况, OLP 组患者的 miR-137 和 p16 均发生了甲基化, 但 OLP 患者两者甲基化的发生率均低于 OSCC 患者: OLP 患者 miR-137 和 p16 甲基化发生率分别为 35% 和 25%, OSCC 患者 miR-137 和 p16 甲基化发生率分别为 58.3% 和 50%; 健康组甲基化发生率均为 0%; 并且健康组和患者间的甲基化水平差异均有统计学意义, 但 OLP 组和 OSCC 组间的甲基化水平差异无统计学意义。这种异常的甲基化很可能导致 miR-137 的低表达, miR-137 的低表达可能与 OLP 的恶变相关。

miR-137 启动子的异常甲基化有可能用作 OLP 患者后续随访过程中的恶性预测生物标志物。

在口腔黏膜病变的恶变过程中, 上皮和皮下结缔组织的关联也引起了研究者的注意。研究发现 p16 和 miR-137 基因的甲基化仅可见于 OLP 患者的上皮中, 而在结缔组织中不可见, 提示 OLP 的早期恶变可能起源于上皮组织<sup>[26]</sup>。

### 8 小结

miR-155、miR-125a 在 OLP 中的异常表达及其功能证明了 Th1/Th2 失衡可能参与 OLP 的发生; 而 Foxp3/miR-146a 的调节则说明了 OLP 中存在 Tregs 数量及功能异常。参与 OLP 癌变的 miRNAs 与 OSCC 相关的 miRNAs 重合度较高, 间接说明了 OLP 与口腔鳞状细胞癌的相关性(图 1)。此外, 鉴于部分 miRNAs 的表达量与 OLP 严重程度相关, miRNAs 的异常表达或许可被用于判断 OLP 的风险、活动度及预后状况, 使用 miRNA 来预测疾病的发生已有先例<sup>[29]</sup>。



近几年来,针对 miRNAs 的药物研究一直是医学领域的研究热点之一<sup>[30]</sup>。miRNAs 参与了多种疾病的发生,靶向 miRNAs 的药物具有一定的治疗潜力,其针对的疾病包括了肿瘤、病毒感染等<sup>[31-33]</sup>。目前,对 miRNA 的研究已从实验室进入到临床阶段,例如最早进入临床研究阶段的药物 Miravirsen,其可同 miR-122 的 5' 端互补治疗 HCV 感染<sup>[34]</sup>,其目前正处于 II a 期临床研究阶段。在肿瘤治疗领域,进展最快的药物为 mRNA 类似物 MRX34。在小鼠模型中,研究人员观测到了 MRX34 纳米颗粒在肿瘤组织中的富集及显著缩小肿瘤组织,尽管其在 I 期临床试验中取得了一定疗效,但由于免疫相关的负面事件,该临床项目被终止<sup>[35]</sup>。以上成果均说明了 miRNAs 疗法具有巨大的治疗潜能,而对于目前仍没有最佳治疗方案的 OLP 而言,其发病及癌变过程中的各种 miRNAs 异常表达均为潜在的治疗靶点。然而,鉴于免疫反应的机制尚不明确,后续需进行更深入的临床前研究,关注 miRNAs 疗法的免疫相关毒性。

#### 参考文献

- Brignardello-Petersen R. There is probably a low risk of experiencing a malignant transformation of oral lichen planus[J]. *J Am Dent Assoc*, 2020, 151(3): e18.
- Yamauchi M, Moriyama M, Hayashida JN, et al. Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173017.
- Tan YQ, Li Q, Zhang J, et al. Increased circulating CXCR5(+) CD4(+) T follicular helper-like cells in oral lichen planus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(9): 803-809.
- Cao RY, Li Q, Miao Y, et al. The emerging role of MicroRNA-155 in cardiovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2016: 9869208.
- Chen C, Zhang LD, Huang HM, et al. Serum miR-126-3p level is down-regulated in sepsis patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(5): 2605-2612.
- Xu GQ, Li LH, Wei JN, et al. Identification and profiling of microRNAs expressed in oral buccal mucosa squamous cell carcinoma of Chinese hamster[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15616.
- Yang JG, Sun YR, Chen GY, et al. Different expression of microRNA-146a in peripheral blood CD4(+) T cells and lesions of oral lichen planus[J]. *Inflammation*, 2016, 39(2): 860-866.
- Wang J, Yang LJ, Wang LY, et al. Forkhead box p3 controls progression of oral lichen planus by regulating microRNA-146a[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 8862-8871.
- Du J, Gao RF, Wang Y, et al. MicroRNA-26a/b have protective roles in oral lichen planus[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 15.
- Danielsson K, Ebrahimi M, Wahlin YB, et al. Increased levels of COX-2 in oral lichen planus supports an autoimmune cause of the disease[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(11): 1415-1419.
- Liang ZJ, Tang FL. The potency of lncRNA MALAT1/miR-155/CTLA4 axis in altering Th1/Th2 balance of asthma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2). DOI: 10.1042/BSR20190397.
- Ma H, Wu YQ, Yang HM, et al. MicroRNAs in oral lichen planus and potential miRNA-mRNA pathogenesis with essential cytokines: a review[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(2): 164-173.
- Wang L, Wu W, Chen JJ, et al. MicroRNA Microarray-Based identification of involvement of miR-155 and miR-19a in development of oral lichen planus (OLP) by modulating Th1/Th2 balance via targeting eNOS and Toll-Like receptor 2 (TLR2) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3591-3603.
- Navarathna DH, Lionakis MS, Roberts DD. Endothelial nitric oxide synthase limits host immunity to control disseminated *Candida albicans* infections in mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223919.
- Hu JY, Zhang J, Ma JZ, et al. MicroRNA-155-IFN-gamma feedback loop in CD4(+) T cells of erosive type oral lichen planus[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16935.
- Zhao X, Tang Y, Qu B, et al. MicroRNA-125a contributes to elevated inflammatory chemokine RANTES levels via targeting KLF13 in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3425-3435.
- Hu JY, Zhang J, Cui JL, et al. Increasing CCL5/CCR5 on CD4+ T cells in peripheral blood of oral lichen planus[J]. *Cytokine*, 2013, 62(1): 141-145.
- Wang J, Luo H, Xiao Y, et al. miR-125b inhibits keratinocyte proliferation and promotes keratinocyte apoptosis in oral lichen planus by targeting MMP-2 expression through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 373-380.
- Zhang J, Hua X, Qi N. MiR-27b suppresses epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in lung cancer by targeting Snail1[J]. *Life Sci*, 2019, 117238.
- Ge X, Yuan L, Wei JZ, et al. Vitamin D/VDR signaling induces miR-27a/b expression in oral lichen planus[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 301.
- Chen J, Du G, Chang Y, et al. Downregulated miR-27b promotes keratinocyte proliferation by targeting PLK2 in oral lichen planus [J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(4): 326-334.
- Shridhar K, Walia GK, Aggarwal A, et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: a critical review[J]. *Oral Oncol*, 2016, 53: 1-9.
- Kashani E, Hadizadeh M, Chaleshi V, et al. The differential DNA hypermethylation patterns of microRNA-137 and microRNA-342 locus in early colorectal lesions and tumours[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 519.
- Filippova EA, Loginov VI, Burdennyi AM, et al. Hypermethylated genes of microRNA in ovarian carcinoma: metastasis prediction marker systems[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 167(1): 79-83.
- Huang Y, Zou Y, Zheng RJ, et al. MiR-137 inhibits cell proliferation

- tion in acute lymphoblastic leukemia by targeting JARID1B[J]. Eur J Haematol, 2019, 103(3): 215-224.
- [26] Allameh A, Moazeni-Roodi A, Harirchi I, et al. Promoter DNA methylation and mRNA expression level of p16 gene in oral squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathological characteristics[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(4): 1535-1543.
- [27] Aghbari S, Ai, Shakir OG, et al. Correlation between tissue expression of microRNA-137 and CD8 in oral lichen planus[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(3): 1463-1467.
- [28] Dang J, Bian YQ, Jy S, et al. MicroRNA-137 promoter methylation in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(4): 315-321.
- [29] Qadir MI, Faheem A. miRNA: a diagnostic and therapeutic Tool for pancreatic cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2017, 27(3): 197-204.
- [30] Schmidt MF. miRNA targeting drugs: the next blockbusters?[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1517: 3-22.
- [31] Drury RE, O'Connor D, Pollard AJ. The Clinical application of microRNAs in infectious disease[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1182.
- [32] Wong RR, Abd-Aziz N, Affendi S, et al. Role of microRNAs in antiviral responses to dengue infection[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 4.
- [33] 林欣翔, 陈伟雄, 雷新元, 等. 舌鳞癌化疗耐药相关线粒体微小RNA的筛选和鉴定[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(7): 417-422.  
Lin XY, Chen WX, Lei XY, et al. Screening and identification of mitochondrial miRNAs related to chemotherapy resistance in tongue squamous cell carcinoma[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(7): 417-422.
- [34] van der Ree MH, van der Meer AJ, van Nuenen AC, et al. Miravirsin dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(1): 102-113.
- [35] Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2017, 35(2): 180-188.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号

• 短讯 •

## 《现代口腔医学杂志》2021年征订启事

《现代口腔医学杂志》1987年创刊,为面向全国公开发行的口腔医学专业期刊,为口腔医学临床、科研、教学服务。本刊为《美国化学文摘》(CA)源期刊,国家科技部中国科技论文统计源期刊,入选《中国生物医学核心期刊》,中国科学引文数据库源期刊,中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。开辟栏目:专家论坛、临床研究、基础研究、述评·综述·讲座、经验介绍、儿童口腔医学、流行病学·调查报告、口腔预防保健等专栏。

国内统一刊号:CN13-1070/R,国际标准刊号:ISSN 1003-7632,邮发代号:18-59,双月刊,定价10元/册,请到当地邮局订阅。本刊地址:石家庄市中山路383号河北医科大学口腔医院,邮编:050017。联系电话:0311-86261245,Email: xdkqxzz@sohu.com。