

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

LINC02147 抑制槟榔碱诱导的人口腔黏膜 成纤维细胞恶性进展的研究

LINC02147 inhibit the malignant progression of human oral mucosal fibroblasts induced by arecoline

肖青锋^{1a}, 邴小三^{1b}

(1. 湖北文理学院 附属医院, 襄阳市中心医院,
a. 口腔科; b. 儿科, 湖北 襄阳 441000)

XIAO Qing - feng^{1a},
BING Xiao - san^{1b}

(1. a. Department of Stomatology;
b. Department of Pediatrics, Affiliated
Hospital of Hubei University of Arts and
Sciences, Xiangyang Central Hospital,
Xiangyang 441000, Hubei Province,
China)

作者简介: 肖青锋(1977-), 男, 副主任医师, 主
要从事口腔内科疾病方面的研究
通信作者: 邴小三, 副主任医师
MP: 13677105006
E-mail: 3310582711@qq.com

摘要:目的 研究长链非编码 RNA(lncRNA) LINC00922 调控分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1) 抑制槟榔碱诱导的人口腔黏膜成纤维(hOMF) 细胞恶性进展。
方法 hOMF 细胞分为空白对照(NC) 组(hOMF 细胞不做任何处理)、模型组(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理)、过表达 LINC02147(oe - LINC02147) 组(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, 转染过表达 LINC02147 载体)、小干扰 SFRP1(si - SFRP1) 组(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, 转染过表达 LINC02147 载体、转染 SFRP1 抑制药载体)。用实时荧光定量聚合酶链反应检测各组细胞 SFRP1 mRNA 相对表达水平, 用免疫荧光检测各组细胞中 α - 平滑肌肌动蛋白(α - SMA) 及 vimentin 阳性表达, 用 5 - 乙炔 - 2' - 脱氧尿苷检测各组细胞增殖情况, 用二氯二氢荧光素酯荧光探针法检测各组细胞中活性氧化物(ROS) 含量。**结果** 模型组和 oe - LINC02147 组 SFRP1 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.08 和 3.75 ± 0.59; 空白对照组、模型组、oe - LINC02147 组和 si - SFRP1 组的细胞增殖率分别为 (43.61 ± 6.97)%、(12.98 ± 4.27)%、(38.66 ± 5.12)% 和 (15.73 ± 5.42)%, ROS 含量分别为 (9.42 ± 1.73)%、(36.58 ± 6.16)%、(12.89 ± 2.08)% 和 (33.45 ± 5.76)%, α - SMA 阳性表达分别为 1.00 ± 0.13、5.02 ± 1.46、2.36 ± 0.48 和 4.37 ± 0.97, vimentin 阳性表达分别为 1.00 ± 0.15、4.63 ± 1.51、1.98 ± 0.85 和 3.92 ± 1.36。模型组的上述指标与空白对照组比较, oe - LINC02147 组的上述指标与模型组比较, si - SFRP1 组的上述指标与 oe - LINC02147 组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。**结论** LINC02147 可能通过调控 SFRP1 来抑制槟榔碱诱导的 hOMF 细胞恶性进展。

关键词: 长链非编码 RNA; 槟榔碱; 分泌型卷曲相关蛋白 1; 人口腔黏膜成纤维细胞

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.006

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0325-05

Abstract: Objective Study on the long non-coding RNA (lncRNA) LINC00922 regulating secreted frizzled related protein 1 (SFRP1) to inhibit the malignant progression of human oral mucosal fibroblasts (hOMF) induced by arecoline. **Methods** Cells were divided into blank control (NC) group (hOMF cells were not treated in any way), model group (60 mg · L⁻¹ arecoline treatment), oe - LINC02147 group (60 mg · L⁻¹ arecoline treatment, transfected with overexpression of LINC02147 vector), si - SFRP1 group (60 mg · L⁻¹ arecoline treatment, transfected with overexpression of LINC02147 vector, transfected with SFRP1 inhibitor vector). Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the relative

expression levels of *SFRP1* mRNA in each group of cells; immunofluorescence was used to detect the positive expression of α - smooth muscle actin (α - SMA) and vimentin in each group of cells; 5 - ethynyl - 2' - deoxyuridine was used to detect the proliferation rate of each group of cells; dichlorodihydrofluorescein diacetate fluorescence probe method was used to detect the content of reactive oxygen species (ROS) in each group of cells.

Results The relative expression levels of *SFRP1* mRNA in model group and oe - LINC02147 group were 1.00 ± 0.08 and 3.75 ± 0.59 , respectively; the cell proliferation rates of NC group, model group, oe - LINC02147 group and si - SFRP1 group were $(43.61 \pm 6.97)\%$, $(12.98 \pm 4.27)\%$, $(38.66 \pm 5.12)\%$ and $(15.73 \pm 5.42)\%$, respectively; ROS content were $(9.42 \pm 1.73)\%$, $(36.58 \pm 6.16)\%$, $(12.89 \pm 2.08)\%$ and $(33.45 \pm 5.76)\%$, respectively; α - SMA positive expression were 1.00 ± 0.13 , 5.02 ± 1.46 , 2.36 ± 0.48 and 4.37 ± 0.97 , respectively; the positive expressions of vimentin were 1.00 ± 0.15 , 4.63 ± 1.51 , 1.98 ± 0.85 and 3.92 ± 1.36 , respectively. The above indexes in the model group were compared with the NC group, the above indexes in the oe - LINC02147 group were compared with the model group, and the above indexes in the si - SFRP1 group were compared with the oe - LINC02147 group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). **Conclusion** LINC02147 may inhibit the malignant progression of arecoline - induced human oral mucosa fibroblasts by regulating SFRP1.

Key words: long non - coding RNA; arecoline; secreted frizzled - related protein 1; human oral mucosal fibroblasts cell

口腔黏膜成纤维(human oral mucosal fibroblasts, hOMF)细胞是口腔黏膜固有层的重要细胞成分之一,在调节上皮细胞的分化过程中发挥作用^[1]。槟榔碱是槟榔中的主要有效成分,能够引发炎症反应和细胞毒性,通过促进前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE - 2)和环氧合酶 2(cyclooxygenase - 2, COX - 2)的产生以及诱导白细胞介素 - 6(interleukin - 6, IL - 6)的表达来介导上皮炎症反应^[2]。长链非编码 RNA(long non - coding RNA, lncRNA) LINC00922 是一种基因间 lncRNA,定位于染色体 5q23.1 上,可以负向调控染色体分离、纺锤体组装和磷脂稳态等细胞增殖、分化的基本过程^[3]。分泌型卷曲相关蛋白 1(secreted frizzled related protein 1, SFRP1)作为抗纤维化因子,可以减缓纤维化的进程^[4]。本研究旨在探讨 LINC02147 调控 SFRP1 对槟榔碱诱导的 hOMF 细胞恶性进展的影响。

材料与方法

1 材料

细胞 hOMF 细胞,购自上海青旗生物技术发展有限公司。

药品与试剂 槟榔碱,规格:每支 20 mg,纯度: $\geq 98\%$ (HPLC),批号:RFS - T04102007006,成都瑞芬思生物科技有限公司生产;细胞计数试剂盒 - 8(cell counting kit - 8, CCK - 8),上海翌圣生物科技股份有限公司生产;4',6 - 二脒基 - 2 - 苯基吲哚(4',6 - diamidino - 2 - phenylindole, DAPI)、Trizol 试剂、逆转

录试剂盒、SFRP1 一抗、vimentin 一抗,均由美国赛默飞世尔科技有限公司生产; α - 平滑肌肌动蛋白(α - smooth muscle actin, α - SMA)一抗、山羊抗兔免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)二抗,均由武汉亚科因生物技术有限公司生产;小干扰 SFRP1(si - SFRP1),上海蕊试生物技术有限公司生产;Lipofectmine™ 2000 试剂盒,上海笃玛生物科技有限公司生产;过表达 LINC02147(oe - LINC02147)载体,南京双领生物科技有限公司生产。

仪器 Multiskan SkyHigh 酶标仪、MiniAmp™ Plus 实时荧光定量聚合酶链反应(real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT - qPCR)仪,均为美国赛默飞世尔科技有限公司产品;MHIF2000 荧光显微镜,广州市明慧科技有限公司产品;TCS SP8 X 共聚焦显微镜、MZ10 F 荧光显微镜,均为德国徕卡公司产品;IX73 倒置荧光显微镜,日本奥林巴斯株式会社产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养、转染及分组

将 hOMF 细胞置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,保持在 37 ℃、5% CO₂ 的条件下培养。取对数生长的细胞接种于 6 孔板中,每个 6 孔板中接种不到 30% 的细胞。用浓度分别为 0、20、40、60、80、100 mg · L⁻¹ 的槟榔碱处理 hOMF 细胞。用 Lipofectmine™ 2000 试剂盒将 oe - LINC02147 载体和 SFRP1 抑制药载体转染至 hOMF 细胞中。将细胞分为空白对照(NC)组(hOMF 细胞不做任何处理)、模型组(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理)、oe - LINC02147 组

(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, 转染 oe - LINC02147 载体)、si - SFRP1 组(60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, 转染过表达 LINC02147 载体、转染 SFRP1 抑制药载体)。

2.2 CCK-8 法检测槟榔碱对 hOMF 细胞的增殖抑制率并计算半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)^[5]

按照“2.1”用不同浓度槟榔碱处理细胞后加入 CCK-8 试剂, 并在 37 °C 下孵育 1 ~ 4 h, 用多功能酶标仪测定光密度值, 记录各组的光密度值, 根据光密度值计算出各组的细胞存活率, 绘制出槟榔碱浓度与细胞存活率的曲线图, 通过曲线图计算出 IC₅₀ 值。

2.3 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测各组细胞中 LINC02147 表达情况^[6]

将各组细胞经固定脱水后加入杂交缓冲液 10 μL 与 Cy3 标记的 LINC02147 荧光探针 1 μL, 37 °C 恒温箱, 杂交 15 h, DAPI 溶液复染细胞核, 晾干后, 于共聚焦显微镜下观察并拍照。

2.4 RT-qPCR 检测各组细胞 SFRP1 的 mRNA 相对表达水平^[7]

用 Trizol 试剂提取各组细胞总 RNA, 并对其进行定量。用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA。以 cDNA 为模板, 用 RT-qPCR 仪进行 RT-qPCR 检测。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为参照, 计算 SFRP1 的 mRNA 相对表达水平。

2.5 免疫荧光(immunofluorescence, IF)法检测各组细胞中 SFRP1、α-SMA 及 vimentin 阳性表达情况^[8]

将细胞爬片提前洗涤、高压灭菌, 置于 6 孔板中, 收集细胞铺板后, 4% 多聚甲醛固定, 0.5% Triton X-100 室温通透 10 min, 5% BSA 封闭。加入稀释的抗体 SFRP1 (1:500)、α-SMA (1:500)、vimentin (1:500), 置于 4 °C 环境中孵育过夜, 加入相应的二抗 (1:1000), 室温孵育 1 h, 将含 DAPI 的抗荧光淬灭剂滴入载玻片中央而后封片, 于荧光显微镜下观察拍照。

2.6 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine assay, EdU)实验检测各组细胞增殖情况^[9]

将各组细胞用绿色荧光染料 EdU 标记细胞, 4% 多聚甲醛固定。Triton × 100 通透细胞膜, DAPI 核染色, 最后荧光显微镜下成像分析, 计算 EdU 阳性率(%)。EdU 阳性率(%) = EdU 阳性细胞数/总细胞

数 × 100 %。

2.7 二氯二氢荧光素醋酸酯(2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA)荧光探针法检测各组细胞中 ROS 含量^[10]

细胞分组同“2.1”, 按照说明书操作, 其中 DCFH-DA 工作液配制成 10 μmol · L⁻¹ 的浓度, 孵育 20 min, 将探针清洗后在倒置荧光显微镜下查看荧光强度, 并用 Image J 软件对平均荧光强度进行定量。

3 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析。

结 果

1 不同浓度槟榔碱对 hOMF 细胞的影响

CCK-8 实验结果显示, 不同浓度(0、20、40、60、80 和 100 mg · L⁻¹) 槟榔碱的增殖抑制率分别为 (1.08 ± 0.15)%、(7.78 ± 2.05)%、(16.19 ± 4.52)%、(49.76 ± 6.72)%、(68.43 ± 7.59)% 和 (76.32 ± 10.08)%。20、40、60、80、100 mg · L⁻¹ 组与 0 mg · L⁻¹ 浓度组比较, 细胞增殖抑制率随浓度增加而增加(均 *P* < 0.05)。经计算得出 IC₅₀ 为 56.25 mg · L⁻¹, 故后续用 60 mg · L⁻¹ 浓度槟榔碱进行造模。

2 LINC02147 在槟榔碱诱导 hOMF 细胞中明显降低

空白对照细胞不做任何处理, 模型组细胞用 60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, oe - LINC02147 组细胞用 60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理并转染过表达 LINC02147 载体, si - SFRP1 组细胞用 60 mg · L⁻¹ 槟榔碱处理, 转染过表达 LINC02147 载体和转染 SFRP1 抑制药载体。

FISH 实验结果显示, LINC02147 主要定位于细胞质中, 模型组 [(3.06 ± 0.95)%] 与空白对照组 [(31.47 ± 3.82)%] 比较, LINC02147 在细胞中表达水平明显降低(*P* < 0.001)。

3 LINC02147 对 SFRP1 的调控作用

RT-qPCR 结果显示, oe - LINC02147 组和模型组 SFRP1 mRNA 相对表达水平分别为 3.75 ± 0.59 和 1.00 ± 0.08, 在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.001)。免疫荧光结果显示, oe - LINC02147 组和模型组 SFRP1 荧光强度分别为 2.46 ± 0.63 和 1.00 ± 0.11, 在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.001)。

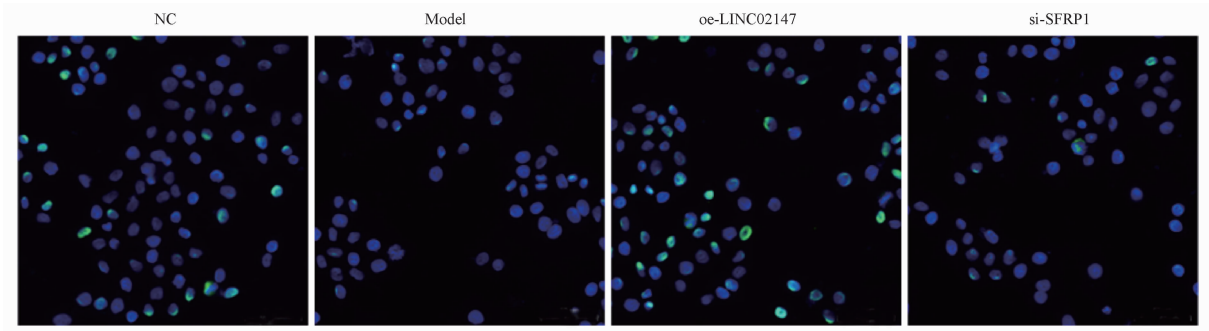


图1 用5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(EdU)实验检测各组细胞增殖率($\times 200$)

Figure 1 5-ethynyl-2'-deoxyuridine assay (EdU) experiment to detect the proliferation rate of cells in each group ($\times 200$)

NC group; hOMF cells are not treated in any way; Model group: $60\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ arecoline treatment; Oe-LINC02147 group: $60\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ arecoline treatment, transfected with overexpression of LINC02147 vector; Si-SFRP1 group: $60\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ arecoline treatment, transfected with overexpression of LINC02147 vector, transfected with SFRP1 inhibitor vector.

4 LINC02147 调控 SFRP1 对槟榔碱诱导 hOMF 细胞增殖抑制的影响

EdU 实验结果显示,空白对照组、模型组、oe-LINC02147 组和 si-SFRP1 组的细胞增殖率分别为 $(43.61 \pm 6.97)\%$ 、 $(12.98 \pm 4.27)\%$ 、 $(38.66 \pm 5.12)\%$ 和 $(15.73 \pm 5.42)\%$ 。模型组与空白对照组比较,细胞增殖率明显降低 ($P < 0.001$); oe-LINC02147 组与模型组比较,细胞增殖率明显增加 ($P < 0.001$); si-SFRP1 组与 oe-LINC02147 组比较,细胞增殖率明显降低 ($P < 0.001$),见图 1。

5 LINC02147 调控 SFRP1 对槟榔碱诱导 hOMF 细胞内 ROS 含量的影响

DCFH-DA 荧光探针法结果显示,空白对照组、模型组、oe-LINC02147 组和 si-SFRP1 组 ROS 含量分别为 $(9.42 \pm 1.73)\%$ 、 $(36.58 \pm 6.16)\%$ 、 $(12.89 \pm 2.08)\%$ 和 $(33.45 \pm 5.76)\%$ 。模型组与空白对照组比较,细胞中 ROS 含量明显增加 ($P < 0.001$); oe-LINC02147 组与模型组比较,细胞中 ROS 含量明显降低 ($P < 0.001$); si-SFRP1 组与 oe-LINC02147 组比较,细胞中 ROS 含量明显增加 ($P < 0.001$)。

6 LINC02147 调控 SFRP1 对槟榔碱诱导 hOMF 细胞内纤维化相关蛋白表达的影响

免疫荧光结果显示,模型组与空白对照组比较,细胞中 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显增加 (均 $P < 0.001$); oe-LINC02147 组与模型组比较,细胞中 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显降低 (均 $P < 0.001$); si-SFRP1 组与 oe-LINC02147 组比较,si-SFRP1 组细胞中 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显增加 (均 $P < 0.001$),见表 1。

表1 各组细胞中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、vimentin 阳性表达情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Positive expression of alpha-smooth muscle actin (α -SMA) and vimentin in cells of each group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	α -SMA	vimentin
NC	8	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.15
Model	8	$5.02 \pm 1.46^{***}$	$4.63 \pm 1.51^{***}$
oe-LINC02147	8	$2.36 \pm 0.48^{\Delta\Delta\Delta}$	$1.98 \pm 0.85^{\Delta\Delta\Delta}$
si-SFRP1	8	$4.37 \pm 0.97^{\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle}$	$3.92 \pm 1.36^{\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle}$

Dose refer to figure 1; Compare with the NC group, $***P < 0.001$; Compare with the model group, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; Compare with the oe-LINC02147 group, $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P < 0.001$.

讨 论

hOMF 细胞是产生胶原纤维的主要细胞之一,其增殖和分泌胶原蛋白受到多种与炎症和纤维化相关的细胞因子以及槟榔提取物等的调控^[11]。lncRNAs具有多样的功能,可与 DNA 和 RNA 或蛋白相互作用,据文献指出,大约 80% 的 lncRNAs 表现出较高的组织特异性,这表明相对于 mRNA, lncRNA 更可能成为疾病标志物或治疗靶点^[12]。SFRP1 是分泌型卷曲蛋白相关蛋白家族成员之一, SFRP1 基因发生甲基化时,其表达会下降,导致翅膀相关整合位点蛋白(Wingless-related integration site, Wnt)与 Frizzled 受体的结合增加。这会导致 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路异常激活,进而激活 Wnt 信号通路下游的靶基因,从而促使多种肿瘤的发生与恶性行为。

槟榔的刺激是口腔黏膜下纤维化的主要致病因,

槟榔碱是槟榔的重要成分之一。本研究发现,hOMF细胞增殖抑制率随槟榔碱浓度增加而增加,当槟榔碱浓度为 $60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,细胞增殖抑制率显著增加,推测槟榔碱对 hOMF 细胞的抑制效果具有剂量效应。另外有研究发现,槟榔碱可能通过 hOMF 细胞产生结缔组织生长因子,进而促进纤维化的形成,其对 hOMF 细胞作用可能存在一定量效关系^[13],本研究结果与其结论相似。进一步研究发现,过表达 *LINC02147* 后 SFRP1 相对表达水平及阳性表达均增加,与 CHEN 等^[14] 研究结果一致,提示过表达 *LINC02147* 可以上调 SFRP1 的水平,由此也可以推测出 *LINC02147* 可能通过调控 SFRP1 水平来抑制槟榔碱诱导 hOMF 的恶性进展。vimentin 是间充质细胞标志蛋白,而 α -SMA 蛋白主要在肌上皮细胞中表达,是肌上皮细胞标志蛋白^[15];ROS 则与氧化应激水平相关,ROS 可以促进肌成纤维细胞的分化、增殖。本研究中比较各组增殖率发现,模型组与空白对照组相比,细胞增殖率明显降低,且 ROS 含量及 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显增加;oe-*LINC02147* 组与模型组相比,细胞增殖率明显增加、oe-*LINC02147* 组细胞中 ROS 含量及 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显降低;si-SFRP1 组与 oe-*LINC02147* 组相比,细胞增殖率明显降低、si-SFRP1 组细胞中 ROS 含量及 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显增加。本研究结果表明,过表达 *LINC02147* 对细胞增殖率、ROS 含量以及 α -SMA、vimentin 水平均有明显影响,同时敲低 SFRP1 的表达则可逆转由过表达 *LINC02147* 引起的细胞增殖率明显增加、ROS 含量及 α -SMA、vimentin 阳性表达均明显降低的现象,与周子杰等^[16] 研究结果一致,由此可以得出 *LINC02147* 可以通过上调 SFRP1 水平,来抑制槟榔碱导致的口腔黏膜成纤维细胞恶性进展以及损伤,促进正常细胞的增殖,对口腔黏膜成纤维细胞起着积极的保护作用。同时,SFRP1 在调节细胞生物学特性中起重要作用,*LINC02147* 和 SFRP1 之间存在相互作用,对细胞的生长和表型产生影响,未来可深入探讨 SFRP1 对 hOMF 细胞的作用机制,可能成为治疗疾病的重要靶点。

本研究结果表明,*LINC02147* 通过调控 SFRP1,在抑制槟榔碱诱导的 hOMF 细胞的恶性进展中发挥着重要作用。

参考文献:

- [1] 于世凤. 口腔组织病理学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2012:109—110.
- [2] LIU H,ZHENG H,ZHANG J,et al. Review of the toxic effects and health functions of arecoline on multiple organ systems[J]. *Food Innovation and Advances*,2024,3(1):31—41.
- [3] 陈珺. 口腔黏膜下纤维性病变相关 lncRNAs 筛选及功能初探[D]. 湖南长沙:中南大学,2023.
- [4] 王宗康. SFRP1 在大鼠口腔黏膜下纤维化中表达及加味丹玄口康干预作用[D]. 湖南长沙:湖南中医药大学,2022.
- [5] 张会鲜,何琪杨. CCK-8 法检测药物影响肿瘤细胞增殖的优化研究[J]. *药学研究*,2016,35(2):63—66.
- [6] 樊东升,刘阳,张宁,等. 荧光原位杂交和 NanoString nCounter 技术检测乳腺癌 HER2 的表达及其与化疗疗效的相关性[J]. *内蒙古医学杂志*,2023,55(10):1153—1156,1160,1148.
- [7] 朱宇凝,屈顺林,曹晓卉,等. IHC、FISH、qRT-PCR 检测 NSCLCALK 融合基因的对比分析[J]. *中南医学科学杂志*,2024,52(1):64—67.
- [8] 严宪才,李亮,吴志光,等. Sfrp-1 通过下调 Wnt 信号对血管紧张素 II 相关心肌损伤的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2024,22(5):811—816.
- [9] 冯彩团,陈卿奇,郭殿华,等. 葫芦巴碱调节 CD47/SIRP α 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J]. *现代肿瘤医学*,2024,32(13):2346—2353.
- [10] 邹红,孙宇婕,赵晨曦,等. 三七总皂苷通过抑制槟榔碱诱导的 HaCaT 细胞铁死亡减轻口腔黏膜下纤维化[J]. *中国病理生理杂志*,2023,39(9):1563—1569.
- [11] 夏丽,王金竹,李冰. TNF- α 和槟榔碱对口腔黏膜成纤维细胞增殖和羟脯氨酸蛋白表达的影响及姜黄素对其影响的作用[J]. *实用口腔医学杂志*,2022,38(1):92—96.
- [12] YANG J,QI M,FEI X,et al. *LncRNA H19*: A novel oncogene in multiple cancers[J]. *Int J Biol Sci*,2021,17(12):3188—3208.
- [13] DENG Y T,CHEN H M,CHENG S J,et al. Arecoline stimulated connective tissue growth factor production in human buccal mucosal fibroblasts: Modulation by curcumin[J/OL]. *Oral Oncol*,2009,45(9):e99—e105. 2019-05-19 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457704/>.
- [14] CHEN LI W,LIU B,et al. Low *LINC02147* expression promotes the malignant progression of oral submucous fibrosis[J]. *BMC Oral Health*,2022,22(1):316—316.
- [15] 吴国海,邵永晴,梁丽金,等. 雾水葛提取物抑制脂多糖诱导的人泪腺上皮细胞炎症反应的实验研究[J]. *中国中医眼科杂志*,2024,34(4):301—308.
- [16] 周子杰,张家豪,姜吉霖,等. *miR-586* 通过 SFRP1 调控骨肉瘤细胞增殖、迁移、侵袭的机制研究[J]. *福建医药杂志*,2024,46(1):115—119.

(收稿日期 2024-07-19)