

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 09. 012

口腔扁平苔藓患者血清 ASH1L、Ang-2 水平及临床意义^{*}

肖 强,何 浩[△],杨 森,尹 莉,邓宇恬

四川省中西医结合医院口腔科,四川成都 610041

摘 要:**目的** 探讨口腔扁平苔藓(OLP)患者血清缺失、小、同源异形蛋白 1(ASH1L),血管生成素-2(Ang-2)水平及与临床体征、病损程度、疾病活动性的相关性。**方法** 选择 2020 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治的 120 例 OLP 患者作为 OLP 组,选择同期在该院体检的 119 例健康志愿者作为对照组。OLP 患者中网纹型 39 例(网纹型组),萎缩型 48 例(萎缩型组),糜烂型 33 例(糜烂型组)。检测所有研究对象血清 ASH1L、Ang-2、白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,分析 OLP 患者血清 ASH1L、Ang-2 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分、IL-6 水平、TNF- α 水平的相关性。**结果** OLP 组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平均高于对照组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平低于对照组($P<0.05$)。糜烂型组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平及临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均高于萎缩型组、网纹型组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平均低于萎缩型组、网纹型组($P<0.05$);萎缩型组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平及临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均高于网纹型组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平低于网纹型组($P<0.05$)。OLP 患者血清 ASH1L 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分及 IL-6、TNF- α 水平均呈负相关($P<0.05$),Ang-2 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分及 IL-6、TNF- α 水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** OLP 患者血清 ASH1L 水平降低,Ang-2 水平升高,ASH1L、Ang-2 水平与 OLP 患者临床体征、病损程度和疾病活动性有关。

关键词:口腔扁平苔藓; ASH1L; 血管生成素-2; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R446.11;R781.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)09-1216-05

Serum ASH1L and Ang-2 levels in patients with oral lichen planus and their clinical significance^{*}

XIAO Qiang, HE Hao[△], YANG Miao, YIN Li, DENG Yutian

Department of Stomatology, Sichuan Provincial Hospital of Integrated Chinese Traditional Medicine and Western Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:**Objective** To explore the correlations between serum absent, small or homeotic 1-like protein (ASH1L) and angiopoietin-2 (Ang-2) levels and with clinical signs, lesion degree and disease activity in the patients with oral lichen planus (OLP). **Methods** A total of 120 patients with OLP admitted and treated in this hospital from May 2020 to May 2023 were selected as the OLP group, and 119 healthy volunteers who underwent physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. Among the OLP patients, 39 cases were reticular type (reticular type group), 48 cases were atrophic type (atrophic type group) and 33 cases were erosive type (erosive type group). The serum ASH1L, Ang-2, interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels of all research subjects were detected, and the correlations between serum ASH1L and Ang-2 levels with clinical sign score, RAE lesion score, REU disease activity score, IL-6 level and TNF- α level in OLP patients were analyzed. **Results** The serum Ang-2, IL-6 and TNF- α levels in the OLP group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the serum ASH1L level was lower than that in the control group ($P<0.05$). The serum Ang-2, IL-6 and TNF- α levels and clinical sign score, RAE lesion score and REU disease activity score in the erosive type group were higher than those in the atrophic type group and reticular type group ($P<0.05$), and the serum ASH1L level was lower than that in the atrophic type group and reticular type group ($P<0.05$). The serum Ang-2, IL-6 and TNF- α levels and clinical sign score, RAE lesion score and REU disease activity score in the atrophic type group were higher

^{*} 基金项目:四川省卫生健康科研项目(20PJ110)。

作者简介:肖强,男,主治医师,主要从事口腔黏膜疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:3856124@qq.com。

than those in the reticular type group ($P < 0.05$), and the serum ASH1L level was lower than that in the reticular type group ($P < 0.05$). The serum ASH1L level in the OLP patients was negatively correlated with the clinical sign score, RAE lesion score, REU disease activity score, IL-6 and TNF- α levels ($P < 0.05$), and the Ang-2 level was positively correlated with the clinical sign score, RAE lesion score, REU disease activity score, IL-6 and TNF- α levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum ASH1L level in OLP patients is decreased, and the Ang-2 level is increased. The ASH1L and Ang-2 levels are related to the clinical signs, lesion severity and disease activity of OLP patients.

Key words: oral lichen planus; ASH1L; angiopoietin-2; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

口腔扁平苔藓(OLP)是一种免疫介导的口腔黏膜慢性炎症性疾病,最常见的受累部位是双侧颊黏膜、舌缘、舌背以及牙龈,网纹型 OLP 多无明显症状,萎缩型、糜烂型 OLP 病变可引起明显疼痛,且随着疾病活动性增加而加重,影响患者生活质量^[1]。在 OLP 发病过程中,髓样树突状细胞、浆细胞样树突状细胞等多种类型免疫细胞激活 T 细胞并促使其释放促炎性细胞因子,促进口腔局部炎症,继而破坏上皮细胞和口腔黏膜基底膜,使口腔黏膜细胞凋亡,导致口腔黏膜充血、糜烂和腐蚀^[2]。缺失、小、同源异形蛋白 1 (ASH1L)是一种组蛋白甲基转移酶,可抑制 Toll 样受体(TLR)触发的巨噬细胞中白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,减轻炎症反应^[3]。血管生成素(Ang)-2 是一种血管生成因子,通过酪氨酸激酶受体-具有免疫球蛋白和表皮生长因子同源性结构域的酪氨酸蛋白激酶(Tie)2 信号传导,在调节血管稳定性、生理和病理条件下的血管生成以及炎症中发挥重要作用^[4]。鉴于 ASH1L、Ang-2 在炎症中的作用,本研究拟检测 OLP 患者血清 ASH1L、Ang-2 水平,分析其与 OLP 临床体征、病损程度和疾病活动性的关系,旨在为临床病情分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 5 月至 2023 年 5 月本院收治的 120 例 OLP 患者(OLP 组)作为研究对象,所有参与者均由口腔医学专家进行临床检查,并由口腔病理学家进行组织病理学诊断。OLP 组中男 41 例、女 79 例,年龄 41~68 岁、平均(54.32 $\pm$ 8.79)岁,病程 0.20~1.68 年、平均(0.97 $\pm$ 0.28)年。纳入标准:(1)符合 OLP 诊断标准^[5];(2)年龄 18 岁以上;(3)在过去 1 个月内未接受任何全身或局部治疗。排除标准:(1)合并盘状红斑狼疮、口腔白斑病、口腔红斑病、多形性红斑等口腔疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并其他自身免疫疾病,如系统性红斑狼疮、风湿骨病或类风湿关节炎等;(4)合并急慢性感染或其他类型炎症性疾病。OLP 患者中网纹型 39 例(网纹型组),萎缩型 48 例(萎缩型组),糜烂型 33 例(糜烂型组)。另选择在本院体检中心体检的 119 例健康志愿者作为对照组,均排除口腔疾病以及全身系统性疾病,

其中男 35 例、女 84 例,年龄 38~67 岁、平均(53.28 $\pm$ 8.93)岁。OLP 组和对照组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》原则,经本院医学伦理委员会批准(2024-0232),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 所有 OLP 患者于入组次日未接受治疗前、对照组于体检时使用干燥试管采集晨起外周静脉血标本 3 mL,室温下静置 2 h 左右,离心(离心半径 10 cm, 3 000 r/min 离心 5 min)获得血清,于一 80℃冰箱中保存备检,最晚 48 h 内完成检测。

1.2.2 ASH1L 检测 取血清标本, QIAamp RNA Blood Mini Kit(德国 Qiagen 公司)从血清中提取总 RNA,分光光度法选取 $A_{260/280}$ 在 1.8~2.0 的总 RNA。选取 3 μ g 总 RNA,采用 TaqMan miRNA 反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司)按照标准说明书将其反转录为 cDNA。使用德国 Analytik Jena 荧光定量 PCR 仪进行实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)。反应体系:反转录产物 5 μ L, 2 $\times$ quantitect SYBR Green RT-PCR Master Mix 13 μ L, 上游引物和下游引物各 0.5 μ L(10 mol/L), 无核酸酶水 6 μ L。反应条件:95℃预变性 10 min, 95℃预变性 15 s, 60℃预变性 1 min, 72℃预变性 30 s, 共循环 40 次。引物序列:ASH1L 正向引物 5'-ACACTGTCCTTCAAACGAGAC-3', 反向引物 5'-GAAGAGTAGATGGCGTTGCATTA-3'; GAPDH(内参)正向引物 5'-GAGTCCACTGGCGTCTTCAC-3', 反向引物 5'-ATCTTGAGGCTGTTGTCATACTTCT-3'。引物由上海尚根生物科技有限公司设计合成。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 ASH1L 的相对表达量作为 ASH1L 的水平。

1.2.3 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 检测 在 SuPerMax 3000FA 型多功能酶标仪(上海闪谱生物科技有限公司)上,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.4 临床体征、病损程度和疾病活动性评估 入院 24 h 内采用临床体征评分^[6]、OLP 网纹-萎缩-糜烂(RAE)病损评分^[7]、OLP 网纹-糜烂-溃疡(REU)疾病

活动评分^[8]评价 OLP 患者临床体征、病损程度和疾病活动性。临床体征评分:0 分为没有病损,正常黏膜;1 分为轻微白色条纹,无充血、萎缩及溃烂情况;2 分为白色条纹伴充血或萎缩面积<1 cm²;3 分为白色条纹伴充血或萎缩面积≥1 cm²;4 分为白色条纹伴糜烂面积<1 cm²;5 分为白色条纹伴糜烂面积≥1 cm²。RAE 病损评分包括糜烂型评分(根据糜烂面积评分:0 分为无,1 分为<1 cm²,2 分为 1~3 cm²,3 分为>3 cm²)、萎缩型评分(根据充血、萎缩面积大小进行评分:0 分为无,1 分为<1 cm²,2 分为 1~3 cm²,3 分为>3 cm²)、网纹型评分(根据有无条纹或丘疹进行评分:0 分为无,1 分为有),各个病损部位评分之和为总分。REU 包括白纹区(根据有无条纹或丘疹进行评分:0 分为无,1 分为有)、充血红斑区(根据病损面积进行评分:0 分为无,1 分为<1 cm²,2 分为 1~3 cm²,3 分为>3 cm²)、糜烂溃疡区(根据病损面积进行评分,0 分为无,1 分为<1 cm²,2 分为 1~3 cm²,3 分为>3 cm²)严重程度进行评价,总分=∑白纹区评分+∑(充血红斑区评分×1.5)+∑(糜烂溃疡区评分×2.0)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson

相关分析 OLP 患者血清 ASH1L、Ang-2 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分、IL-6 水平、TNF- α 水平的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 OLP 组和对照组血清 ASH1L、Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平比较 OLP 组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平均高于对照组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 OLP 组和对照组血清 ASH1L、Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ASH1L	Ang-2 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
OLP 组	120	0.42±0.13	3.29±1.03	26.29±7.26	4.17±1.24
对照组	119	0.68±0.20	2.31±0.42	3.02±1.07	1.21±0.24
<i>t</i>		-11.925	9.616	24.594	25.569
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 OLP 分型血清 ASH1L、Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平比较 糜烂型组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平均高于萎缩型组、网纹型组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平均低于萎缩型组、网纹型组($P<0.05$);萎缩型组血清 Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平均高于网纹型组($P<0.05$),血清 ASH1L 水平低于网纹型组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 OLP 分型血清 ASH1L、Ang-2、IL-6 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ASH1L	Ang-2(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
网纹型组	39	0.50±0.03	2.98±0.38	23.06±2.58	3.65±0.39
萎缩型组	48	0.41±0.10 ^a	3.25±0.63 ^a	26.39±4.52 ^a	4.13±0.49 ^a
糜烂型组	33	0.34±0.06 ^{ab}	3.71±0.46 ^{ab}	29.96±3.26 ^{ab}	4.84±0.63 ^{ab}
<i>F</i>		43.974	18.254	32.083	49.991
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与网纹型组比较,^a $P<0.05$;与萎缩型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同 OLP 分型临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分比较 糜烂型组临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均高于萎缩型组、网纹型组($P<0.05$),且萎缩型组临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均高于网纹型组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 OLP 患者临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分与血清 ASH1L、Ang-2 水平的相关性分析 OLP 患者血清 ASH1L 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均呈负相关($P<0.05$),Ang-2 水平与临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同 OLP 分型临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	临床体征评分	RAE 病损评分	REU 疾病活动评分
网纹型组	39	1.15±0.21	11.32±2.06	10.24±2.03
萎缩型组	48	2.36±0.47 ^a	12.85±0.81 ^a	17.65±3.57 ^a
糜烂型组	33	4.18±0.23 ^{ab}	14.23±0.43 ^{ab}	24.32±4.09 ^{ab}
<i>F</i>		702.077	45.048	161.783
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与网纹型组比较,^a $P<0.05$;与萎缩型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 OLP 患者血清 IL-6、TNF- α 水平与 ASH1L、

Ang-2 水平的相关性 OLP 患者血清 ASH1L 水平与 IL-6、TNF- α 水平均呈负相关($P<0.05$), Ang-2 水平与 IL-6、TNF- α 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 4 OLP 患者临床体征评分、RAE 病损评分、REU 疾病活动评分与血清 ASH1L、Ang-2 水平的相关性

指标	ASH1L		Ang-2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
临床体征评分	-0.365	0.006	0.403	<0.001
RAE 病损评分	-0.411	<0.001	0.411	<0.001
REU 疾病活动评分	-0.397	<0.001	0.388	0.002

表 5 OLP 患者血清 IL-6、TNF- α 水平与 ASH1L、Ang-2 水平的相关性

指标	ASH1L		Ang-2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-6	-0.465	<0.001	0.478	<0.001
TNF- α	-0.532	<0.001	0.597	<0.001

3 讨 论

OLP 是一种常见的口腔疾病,其临床特征是口腔黏膜上出现白斑、红肿和双侧带状条纹,可伴有糜烂性疼痛,OLP 多见于中年女性,具有反复发作、迁延难愈等特点,通常表现为复发和临床症状加重、缓解^[9]。OLP 是一个渐进的慢性疾病,较少自发消退,往往需要反复接受医学干预,虽然 OLP 是良性的,但若糜烂病损区经久不愈可导致局部纤维增生,发生恶变,严重影响患者生存质量^[10]。OLP 病因和病机尚不完全清楚,多数研究认为 OLP 是 T 细胞介导的自身免疫性疾病,T 细胞主要是细胞毒性 CD8⁺ T 细胞迁移到口腔上皮中与主要组织相容性复合体-1 结合,通过释放大炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 等诱导口腔炎症反应,并激活颗粒酶 b 杀死基底角化细胞,引发口腔上皮基底细胞凋亡^[11]。

ASH1L 是一种组蛋白 H3 赖氨酸特异性甲基转移酶,介导组蛋白 H3 赖氨酸 4(H3K4)的二甲基化,调节转录激活,促进基因表达,参与正常发育过程^[12]。ASH1L 通过增强 ASH1L 结构域的 H3K4 甲基转移酶活性,在 Tnfaip3 启动子诱导 H3K4 修饰,从而增强 A20 的表达。ASH1L 通过促进 A20 介导的核转录因子- κ B(NF- κ B)信号必需调节剂(NEMO)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)的去泛素化,抑制 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶通路激活和 IL-6 的产生,减轻炎症反应^[13]。既往报道显示 ASH1L 缺乏可能加剧 NF- κ B 受体激活因子配体诱导的炎症反应,导致破骨细胞生成增加和骨质疏松^[14]。ASH1L 不足导致神经突神经亢进和神经元兴奋性增加,促进

miR-let-7b 以神经元活动依赖的方式从皮肤初级传入神经元中释放,miR-let-7b 刺激树突状细胞和 IL-23/IL-17 轴的激活,加重牛皮癣症状,上调 ASH1L 表达则限制神经元活动依赖性 miR-let-7b 的释放,抑制炎症反应,缓解牛皮癣病情^[15]。本研究发现 OLP 组血清 ASH1L 水平低于对照组,且随着临床体征、病损程度加重和疾病活动性增加而降低,ASH1L 水平与 IL-6、TNF- α 水平呈负相关,表明 ASH1L 低表达可能促进 OLP 炎症反应,加重 OLP 临床体征和病损程度,增强 OLP 活动性。分析可能的原因为 A20 是一种有效的抗炎分子,通过抑制肿瘤坏死因子受体/TLR 通路负向调节炎症反应^[16]、抑制炎症因子 IL-6 的产生、减轻炎症反应^[17],ASH1L 通过增强 A20 的表达,抑制 IL-6 的产生和抑制炎症性自身免疫性疾病^[18]。因此 ASH1L 低表达可能加剧 OLP 病情,增加疾病活动性。

Ang-2 是一种生长因子,属于 Ang/Tie 信号通路,在血管和淋巴管内皮细胞中表达丰富,诱导内皮细胞迁移和小管形成,与血管通透性和血管生成密切相关。生理条件下,Ang-2 结合并磷酸化 Tie2 受体,激活下游信号传导,促进细胞存活和血管稳定性。在炎症介质、缺氧和癌症等病理条件下,Ang-2 表达上调,引起血管不稳定并使血管对血管内皮生长因子-A 的作用敏感,与血管内皮生长因子-A 协同导致血管形成不良、通透性增加和血管渗漏,还可启动炎症反应,与炎症因子水平升高有关^[19]。既往报道显示严重脓毒症伴呼吸衰竭患者血清 Ang-2 水平显著升高,并与发生急性肾损伤有关^[20]。Ang-2 与自身免疫性疾病也有关,克罗恩病患者血清 Ang-2 水平明显高于健康儿童,降低 Ang-2 水平可抑制内皮细胞迁移和毛细血管形成,减轻炎症性肠病^[21]。系统性红斑狼疮患者血清 Ang-2 水平升高,Ang-2 是系统性红斑狼疮的潜在生物标志物^[22]。本研究比较了不同 OLP 分型患者血清 Ang-2 水平,发现 Ang-2 水平在网纹型组、萎缩型组、糜烂型组中逐渐升高,说明 Ang-2 过度合成可能增强 OLP 活动性,导致更严重的临床体征和病损。进一步分析显示 OLP 患者 Ang-2 水平与 IL-6、TNF- α 水平呈正相关,提示 Ang-2 通过加重 OLP 炎症反应程度,增强 OLP 活动性。其可能的机制为 Ang-2 激活和释放可直接增强内皮细胞的炎症反应^[23],炎症因子促使病损部位新生血管,新生血管进一步加剧白细胞的迁移和浸润,延缓炎症部位恢复,加剧炎症损伤^[24]。另外,Ang-2 可导致单核细胞迁移以及中性粒细胞和巨噬细胞释放细胞因子^[25],引发和加剧炎症反应,最终导致 OLP 发病、病情加重和活动性增加。

综上所述,OLP 患者血清 ASH1L 水平降低,Ang-2 水平升高,与患者临床体征、病损程度、疾病活

动性有关。ASH1L、Ang-2 可能通过调控炎症反应参与 OLP 的发病和进展,有望成为 OLP 的潜在标志物。

参考文献

[1] LODI G, MANFREDI M, MERCADANTE V, et al. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2): CD001168.

[2] LI Q H, WANG F, SHI Y J, et al. Single-cell immune profiling reveals immune responses in oral lichen planus [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1182732.

[3] YAN Y Z, TIAN M M, LI M, et al. ASH1L haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice and links Eph receptor gene to autism spectrum disorder[J]. *Neuron*, 2022, 110(7): 1156-1172. e9.

[4] JOUSSEN A M, RICCI F, PARIS L P, et al. Angiopoietin/tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(5): 1305-1316.

[5] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会, 中华口腔医学会中西医结合专业委员会. 口腔扁平苔藓诊疗指南(修订版)[J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(2): 115-121.

[6] 吴蕊含, 马艳红. 复方黄柏液联合白芍总苷胶囊治疗糜烂型口腔扁平苔藓的短期临床疗效观察[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(1): 56-58.

[7] 丁旭, 陆丽荣, 周兰英, 等. 口腔扁平苔藓患者血清白介素-17、P 物质、趋化素水平与疾病活动和免疫功能的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(10): 1865-1868.

[8] 王素杰, 谭芹, 韦渊, 等. 口腔扁平苔藓患者血清血管生成素-2 水平与叉头翼状螺旋转录因子阳性调节性 T 细胞及疾病活动度的相关性分析[J]. *国际口腔医学杂志*, 2023, 50(6): 674-678.

[9] 杨连杰, 郑凯月, 刘英. T 淋巴细胞在口腔扁平苔藓发生发展中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(30): 90-93.

[10] ROTARU D I, SOFINETI D, BOLBOACĂ S D, et al. Diagnostic criteria of oral lichen planus: a narrative review [J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(3): 513-522.

[11] JU H M, AHN Y W, OK S M, et al. Microbial profiles in oral lichen planus: comparisons with healthy controls and erosive *vs.* non-erosive subtypes [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(8): 828.

[12] GAO Y E, DUQUE-WILCKENS N, ALJAZI M B, et al. Loss of histone methyltransferase ASH1L in the developing mouse brain causes autistic-like behaviors[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 756.

[13] AL-HARTHI S, LI H, WINKLER A, et al. MRG15 activates histone methyltransferase activity of ASH1L by recruiting it to the nucleosomes [J]. *Structure*, 2023, 31

(10): 1200-1207.

[14] ZHAO X L, LIN S, REN H J, et al. The histone methyltransferase ASH1L protects against bone loss by inhibiting osteoclastogenesis [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(5): 605-617.

[15] DU W J, YANG H, TONG F, et al. Ash1L ameliorates psoriasis via limiting neuronal activity-dependent release of miR-let-7b [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(7): 1107-1127.

[16] PRIEM D, VAN LOO G, BERTRAND M J M. A20 and cell death-driven inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(5): 421-435.

[17] YU Y B, LI K K, XUE R, et al. A20 functions as a negative regulator of the lipopolysaccharide-induced inflammation in corneal epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 228: 109392.

[18] 李艳莉, 邓金勇, 何升腾, 等. 口腔扁平苔藓患者外周血中 ASH1L 及其相关调控因子表达与免疫功能的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(2): 150-153.

[19] SCHULD T E A, LIEB W, DÖRR M, et al. Circulating angiopoietin-2 and its soluble receptor Tie-2 concentrations are related to inflammatory markers in the general population [J]. *Cytokine*, 2018, 105: 1-7.

[20] YU W K, MCNEIL J B, WICKERSHAM N E, et al. Angiopoietin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 48.

[21] WANG L, WANG S N, XUE A J, et al. Thalidomide inhibits angiogenesis via downregulation of VEGF and angiopoietin-2 in crohn's disease [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 795-807.

[22] WANG J M, XU W D, YUAN Z C, et al. Serum levels and gene polymorphisms of angiopoietin 2 in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10.

[23] CHANDEL S, SATHIS A, DHAR M, et al. Hyperinsulinemia promotes endothelial inflammation via increased expression and release of angiopoietin-2 [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307: 1-10.

[24] LEE H J, HONG Y J, KIM M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12035.

[25] HELAINE C, FERRÉ A E, LEBLOND M M, et al. Angiopoietin-2 combined with radiochemotherapy impedes glioblastoma recurrence by acting in an autocrine and paracrine manner: a preclinical study [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3585.