

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.010

血清 SP、MT、HSP70 水平与口腔扁平苔藓病损程度及 细胞免疫-炎症反应的关系*

汪 静¹, 王 婷², 付芳岐^{1△}

宝鸡市中心医院:1. 口腔科;2. 检验科, 陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 探讨血清 P 物质(SP)、褪黑素(MT)、热休克蛋白 70(HSP70)与口腔扁平苔藓(OLP)患者病损程度及细胞免疫-炎症反应的关系。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2021 年 7 月该院收治的 45 例 OLP 患者作为 OLP 组,45 例健康体检者作为对照组,比较 OLP 组和对照组血清 SP、MT、HSP70 水平及细胞免疫-炎症反应介质水平。将 45 例 OLP 患者根据 OLP 临床分型诊断标准分为糜烂型(糜烂组, $n=22$)、非糜烂型(非糜烂组, $n=23$),比较糜烂组和非糜烂组血清 SP、MT、HSP70 水平,并分析 SP、MT、HSP70 水平与细胞免疫-炎症反应的相关性。**结果** OLP 组血清 MT 水平明显低于对照组,SP 和 HSP70 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。OLP 组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 及 IL-8 水平均明显高于对照组,OLP 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均明显低于对照组,CD19⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);OLP 组和对照组 CD16⁺56 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。糜烂组血清 MT 水平明显低于非糜烂组,SP 和 HSP70 水平均明显高于非糜烂组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。SP、HSP70 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈负相关($P<0.05$),与 CD4⁺/CD8⁺、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均呈正相关($P<0.05$)。MT 水平与 TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$),与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** OLP 患者血清 SP、MT、HSP70 水平均呈异常表达,随着病损程度加重,SP 和 HSP70 水平升高,MT 水平明显降低,且可能共同参与调节患者的细胞免疫-炎症反应过程,检测血清 SP、MT、HSP70 水平有益于 OLP 患者的病情评估及诊治方案选择。

关键词: 口腔扁平苔藓; P 物质; 褪黑素; 热休克蛋白 70

中图法分类号: R781.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)14-2032-05

Relationship between serum SP, MT, HSP70 levels and the degree of lesion and cellular immune-inflammatory response in oral lichen planus*

WANG Jing¹, WANG Ting², FU Fangqi^{1△}

1. Department of Stomatology; 2. Department of Clinical Laboratory, Baoji
Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum Substance P (SP), melatonin (MT), heat shock protein 70 (HSP70) levels and the degree of lesion and cellular immune-inflammatory response in oral lichen planus (OLP). **Methods** A total of 45 OLP patients admitted to the hospital from July 2020 to July 2021 were selected as the OLP group, and 45 healthy subjects were selected as the control group. The serum levels of SP, MT, HSP70 and the levels of cellular immune-inflammatory response mediators were compared between the OLP group and the control group. Base of 45 cases of OLP patients according to the diagnostic criteria for clinical classification of OLP into erosion type (erosion group, $n=22$), the erosion type (non-erosion group, $n=23$). The serum levels of SP, MT and HSP70 levels were compared between erosion group and non-erosion group, and the correlation among SP, MT, HSP70 levels and cellular immune-inflammatory response was analyzed. **Results** The serum MT level in OLP group was significantly lower than that in control group, and the serum levels of SP and HSP70 were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 and IL-8 in OLP group were significantly higher than those in control group. The levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ in OLP group were significantly lower than those in control group, and CD19⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the level of CD16⁺56 between OLP group

* 基金项目: 陕西省 2018 年创新能力支撑计划项目(2018ZC066)。

作者简介: 汪静, 女, 主治医师, 主要从事口腔医学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 908465832@qq.com。

and control group ($P>0.05$). The serum MT level in erosion group was significantly lower than that in non-erosion group, and the levels of SP and HSP70 were significantly higher than those in non-erosion group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of SP and HSP70 were negatively correlated with the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ ($P<0.05$), and positively correlated with the levels of $CD4^+/CD8^+$, $TNF-\alpha$, IL-6 and IL-8 ($P<0.05$). The level of MT was negatively correlated with the level of $TNF-\alpha$ ($P<0.05$), and positively correlated with the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of SP, MT and HSP70 in OLP patients were abnormally expressed. With the aggravation of the lesion, the levels of SP and HSP70 increased, while the MT levels decreased significantly, which may be involved in the regulation of the cellular immune-inflammatory reaction process of patients. Detection of serum levels of SP, MT and HSP70 levels are beneficial to the condition assessment and diagnosis and treatment in patients with OLP.

Key words: oral lichen planus; substance P; melatonin; heat shock protein 70

口腔扁平苔藓(OLP)属于一类慢性炎症疾病,好发于中年女性人群^[1]。OLP 的发病机制较为复杂,有研究表明,T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能紊乱及炎症反应在 OLP 的发病过程中起重要作用^[1-2]。有报道显示,血清 P 物质(SP)、褪黑素(MT)、热休克蛋白 70(HSP70)3 种物质均参与了多种炎症性和免疫性疾病的进程^[3-4]。例如在类风湿关节炎患者中血清 HSP70 水平较健康人群明显升高,游离 HSP70 和抗 HSP70 抗体呈高表达,说明 HSP70 介导的免疫反应参与了类风湿关节炎的炎症因子激活过程^[5]。致炎因子 SP 可刺激细胞因子、白细胞介素(IL)-1、IL-6 的分泌,加重气道炎症反应,从而导致疾病进展^[6]。有学者切除小鼠松果体后发现,小鼠胸腺体积和质量均明显减少,而切除松果体并注射 MT 的小鼠却无明显变化,证实 MT 参与了胸腺的分化、发育而影响免疫调节^[7]。本研究通过检测 MT、SP 及 HSP70 在 OLP 中的表达水平,探讨 3 项指标与 OLP 患者病损程度及细胞免疫-炎症反应的关系,旨在为 OLP 的诊疗和病情评估提供更多选择,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2021 年 7 月本院收治的 45 例 OLP 患者作为 OLP 组,45 例健康体检者作为对照组。OLP 组男 15 例,女 30 例;平均年龄(46.15 ± 5.08)岁。对照组男 20 例,女 25 例;平均年龄(46.08 ± 4.89)岁。将 45 例 OLP 患者根据 OLP 临床分型诊断标准分为糜烂型(糜烂组, $n=22$)、非糜烂型(非糜烂组, $n=23$)。糜烂组男 8 例,女 14 例;平均年龄(46.02 ± 5.03)岁。非糜烂组男 7 例,女 16 例;平均年龄(46.28 ± 5.14)岁。OLP 组纳入标准:(1)就诊前未接受任何治疗;(2)病变局限于口腔黏膜;(3)3 周内未接受抗菌药物治疗;(4)病历资料完整;(5)经组织病理学检查诊断为 OLP^[8]。OLP 组排除标准:(1)患有糖尿病、高血脂等疾病;(2)患有其他免疫系统疾病;(3)患有良、恶性肿瘤;(4)患有感染性疾病;(5)3 个月内接受过免疫抑制剂治疗;(6)存在皮

肤损害;(7)妊娠期妇女。对照组纳入标准:(1)就诊前未服用任何药物;(2)经诊断未患 OLP;(3)年龄和性别与 OLP 组相仿;(4)病历资料完整;(5)进行血生化检测。对照组排除标准:(1)患有其他系统疾病;(2)有扁平苔藓家族史;(3)妊娠期妇女;(4)口腔溃疡、牙周炎患者。糜烂型诊断依据:假膜覆盖,边缘不规则,可见充血糜烂^[6];非糜烂型诊断依据:病灶未见明显充血糜烂^[8]。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 SP、MT、HSP70 水平检测 OLP 组于入院次日、对照组于体检当日采集空腹静脉血 6 mL。将 OLP 组采集的血液分为 2 份,一份以 3 000 r/min 离心 10 min 得到血清,放置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中保存待检,所有血液标本状态均无黄疸、溶血。采用 MT 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)、SP ELISA 试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)、HSP70 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测 MT、SP、HSP70 水平。首先离心标本悬浮液,确保血液标本无其余杂质,而后制备洗涤液,用蒸馏水 1:20 稀释,再进行标准品配置,采用蒸馏水或去离子水将标准品浓度依次稀释为 480、240、120、60、30、15 pmol/L 6 种梯度,设置标准品孔和样本孔,每一标准品孔各放入稀释倍数不同的标准品 50 μL 。设置标准品孔、待检样品孔和空白孔,将波长设置在固定 450 nm 测定吸光度值。所有操作严格按照试剂盒说明书执行。

1.2.2 外周血淋巴细胞亚群水平检测 于 OLP 组血液中吸取 100 μL 置于流式检测管,再向其加入 20 μL 单克隆抗体,于恒温箱内 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min 向其加入 2 mL 红细胞裂解液,混匀后以 3 000 r/min 离心 10 min 得到血清放置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中保存待检。除去上清液后洗涤,加入 500 μL 磷酸盐缓冲液混匀,采用 MACSQuant Analyzer 10 流式分析仪(德国美天旎生物技术有限公司)检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、

CD19⁺、CD16⁺56 水平,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.2.3 炎症因子指标水平检测 将 OLP 组另一份血液混匀后以 3 000 r/min 离心 10 min 得到血清,放置于-80 ℃冰箱中保存待检。选取酶标仪(BK-EL10C,济南好来宝医疗器材有限公司)检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6 及 IL-8 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;不符合正态分布的转换变量后进行统计学分析。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。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 SP、MT、HSP70 水平比较 OLP 组血清 MT 水平明显低于对照组,SP 和 HSP70 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 OLP 组和对照组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较 OLP 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 OLP 组和对照组外周血淋巴细胞亚群水平比

较 OLP 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均明显低于对照组,CD19⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); OLP 组和对照组 CD16⁺56 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 OLP 组和对照组血清 SP、MT、HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	SP	MT	HSP70
OLP 组	45	58.22±8.23	3.68±0.25	40.02±12.19
对照组	45	45.21±6.11	5.99±0.42	18.91±7.12
<i>t</i>		8.514	-31.704	10.031
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 OLP 组和对照组血清 TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	TNF-α	IL-6	IL-8
OLP 组	45	157.18±53.84	17.13±5.21	45.13±7.05
对照组	45	102.31±58.31	6.23±3.13	30.79±6.46
<i>t</i>		4.638	12.030	10.060
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 OLP 组和对照组外周血淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD19 ⁺ (%)	CD16 ⁺ 56(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
OLP 组	45	63.42±7.38	36.13±5.38	24.79±4.12	15.13±4.02	23.16±11.02	1.83±0.26
对照组	45	80.08±8.29	55.23±7.13	30.13±4.05	10.46±3.49	22.86±10.98	1.46±0.42
<i>t</i>		-10.069	-14.345	-6.200	5.885	0.129	-5.025
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001	0.897	0.001

2.4 糜烂组和非糜烂组血清 SP、MT、HSP70 水平比较 糜烂组血清 MT 水平明显低于非糜烂组,SP 和 HSP70 水平均明显高于非糜烂组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 糜烂组和非糜烂组血清 SP、MT、HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	SP	MT	HSP70
糜烂组	22	65.25±8.48	2.98±0.17	48.96±17.19
非糜烂组	23	51.49±6.01	4.35±0.58	31.46±7.28
<i>t</i>		6.302	-10.646	4.482
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 OLP 组 SP、MT、HSP70 水平与外周血淋巴细胞亚群、血清炎症因子水平的相关性 SP、HSP70 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈负相关($P < 0.05$),与 CD4⁺/CD8⁺、TNF-α、IL-6、IL-8 水平均呈正相关($P < 0.05$);MT 水平与 TNF-α 水平呈负相关

($P < 0.05$),与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 OLP 组 SP、MT、HSP70 水平与外周血淋巴细胞亚群、血清炎症因子水平的相关性

指标	SP		MT		HSP70	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	-0.444	0.012	0.342	0.032	-0.425	0.011
CD4 ⁺	-0.358	0.028	0.413	0.020	-0.407	0.019
CD8 ⁺	-0.354	0.027	0.369	0.029	-0.435	0.031
CD19 ⁺	0.086	0.998	0.079	0.981	0.287	0.967
CD16 ⁺ 56	0.075	0.859	0.068	0.838	0.074	0.805
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.401	0.001	0.052	0.201	0.352	0.001
TNF-α	0.586	0.011	-0.846	0.001	0.751	0.001
IL-6	0.384	0.021	0.104	0.651	0.651	0.021
IL-8	0.415	0.006	0.741	0.781	0.598	0.035

3 讨 论

OLP 是一种常见的慢性口腔黏膜皮肤疾病,一般

不具有传染性^[1]。OLP 发病机制尚未完全明确,有研究表明,T 淋巴细胞介导的细胞免疫及炎症反应是 OLP 发病的中心环节^[2]。口腔角质形成细胞在形成初始状态时被抗原攻击,刺激 CD4⁺ 等 T 淋巴细胞分泌细胞因子,继而促进角质细胞凋亡及 T 淋巴细胞增殖,造成炎症反应进一步进展,导致 OLP 发生^[9]。因此,寻找可对 OLP 病损程度进行评估的血清学指标,对临床诊断和寻找辅助治疗方法至关重要。

本研究结果显示,OLP 组血清 MT 水平明显低于对照组,SP 和 HSP70 水平均明显高于对照组,提示 MT、SP 和 HSP70 水平变化可能在病情发生和发展中起促进作用。究其原因,MT 具有抗炎作用,主要与预防硝基氧化应激及减少炎症细胞浸润有关^[10]。MT 可减少炎症细胞增殖引起组织损伤,在正常组织中水平较高,而在 OLP 中因细胞免疫功能紊乱,在过度炎症反应刺激下,MT 水平逐渐下降,使黏膜组织修复细胞数量减少,导致病情进一步加重,因此,OLP 患者 MT 水平低于对照组^[11]。SP 是神经源性炎症反应的一种重要介质,调节人体炎症反应和免疫反应。SP 在健康人群中表达程度较低,炎症反应发生后 SP 合成和释放增多,导致口腔角质形成细胞大量凋亡,口腔黏膜屏障打破,促进淋巴细胞浸润和纤维化,进一步加重局部炎症反应和外周增敏^[6]。HSP70 是一类非常保守的蛋白质分子家族,在细胞保护、免疫应答、信号传导及调节凋亡等方面具有重要作用。健康成人血清 HSP70 水平较低,OLP 患者机体因淋巴细胞的活化和浸润产生了大量细胞因子,刺激 HSP70 表达,从而导致其水平高于对照组^[12]。本研究结果显示,糜烂组血清 MT 水平明显低于非糜烂组,SP 和 HSP70 水平均明显高于非糜烂组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步说明 SP、MT、HSP70 与病损程度存在一定联系,SP 和 HSP70 水平越高,MT 水平越低,其病损程度越重。究其原因,可能是 SP、MT、HSP70 等致炎因子导致上皮细胞抗原性质发生改变,而巨噬细胞摄取此类变性抗原传递至 T 淋巴细胞,促使 T 淋巴细胞释放各种细胞因子,进而加重细胞免疫-炎症反应。

OLP 的发生和发展常伴随炎症反应,病情进展至一定程度可导致糜烂^[13]。炎症反应伴随着多种促炎介质的释放,如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8,引起 OLP 炎症反应进而导致机体损伤^[14-15]。本研究结果显示,OLP 组血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平均明显高于对照组,提示促炎介质与 OLP 的发生存在一定联系,是由于促炎因子的活跃,病变上皮内淋巴细胞数目增多、迁移,进而引起患者口腔组织糜烂和炎症反应。本研究结果显示,OLP 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均明显低于对照组,CD19⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组,提示 OLP 组机体细胞免疫功能较对照组更加紊乱。

考虑可能与炎症细胞因子迁移至病损组织有关,且能够通过改变 T 淋巴细胞功能而引起 OLP 特异性免疫应答。本研究还发现,SP、HSP70 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈负相关($P<0.05$),与 CD4⁺/CD8⁺、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均呈正相关($P<0.05$),MT 水平与 TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$),与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平均呈正相关($P<0.05$),提示 OLP 患者处于免疫功能紊乱状态。MT 可能改善机体免疫状态,维持内环境相对稳定,在正常机体内抑制过度的先天性免疫反应,降低炎症因子产生,同时,促进获得性免疫反应,加快特异性抗体产生^[16]。SP、HSP70 通过促进 B 淋巴细胞和免疫球蛋白增殖,使体液免疫亢进,导致机体产生大量抗体^[17-18]。相关研究证实,MT 可抑制 TNF- α 水平从而减轻炎症反应,同时,MT 还可降低 IL-1 β 水平从而调节炎症反应^[19]。此外,SP、HSP70 可通过影响细胞免疫功能,提高外周炎症因子水平,进而加重炎症反应状态^[20]。

综上所述,OLP 患者随着病损程度加重,SP 和 HSP70 水平升高,MT 水平降低。血清 SP、HSP70 与 MT 水平异常变化可能与细胞免疫和炎症反应有关。

参考文献

[1] NOSRATZEH T. Oral lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1161-1167.

[2] DEANGELIS L M, CIRILLO N, MCCULLOUGH M J. The immunopathogenesis of oral lichen planus-is there a role for mucosal associated invariant T cells? [J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(7): 552-559.

[3] 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.

[4] HARDELAND R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade[J]. J Pineal Res, 2018, 65(4): e12525.

[5] MANTEJ J, POLASIK K, PIOTROWSKA E, et al. Autoantibodies to heat shock proteins 60, 70, and 90 in patients with rheumatoid arthritis[J]. Cell Stress Chaperones, 2019, 24(1): 283-287.

[6] VELASCO-ORTEGA E, MONSALVE-GUIL L, JIMÉN EZ-GUERRA A, et al. Involvement of the substance P/ neurokinin-1 receptor system in oral pain and inflammation[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(1): 215-219.

[7] 薛丽君, 丁梦, 王翔, 等. 口腔扁平苔藓患者血浆中人巨细胞病毒编码 miR-UL112-3p 水平的变化[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(7): 486-489.

[8] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 103-104.

[9] 师志云, 李海波, 潘琳, 等. 口腔扁平苔藓患者外周血淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体水平变化分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(6): 734-736. (下转第 2040 页)

developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016,37(38):2893-2962.

[5] CHIANG C E, OKUMURA K, ZHANG S, et al. 2017 consensus of the asia pacific heart rhythm society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. J Arrhythm, 2017,33(4):345-367.

[6] MACKMAN N, BERGMEIER W, STOUFFER G A, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(5): 333-352.

[7] HUANG H K, PENG C C, LIN S M, et al. Fracture risks in patients treated with different oral anticoagulants: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2021,10(7):e019618.

[8] SONG Z K, CAO H, WU H, et al. Current status of rivaroxaban in elderly patients with pulmonary embolism (review)[J]. Exp Ther Med, 2020,19(4):2817-2825.

[9] DUAN J, YANG L, LI H, et al. Pharmacokinetics and safety of dabigatran etexilate after single and multiple oral doses in healthy chinese subjects [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2020,45(5):601-609.

[10] CAMM A J, KIRCHHOF P, LIP G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2010,31(19):2369-2429.

[11] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS); the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021,42(5):373-398.

[12] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the european respiratory society (ERS); the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (ESC)[J]. Eur Respir J, 2019,54(3):1901647.

[13] IKELBOOM J W, QUINLAN D J, HIRSH J, et al. Laboratory monitoring of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; a review [J]. JAMA Cardiol, 2017,2(5):566-574.

[14] SOURESRAFIL A, ABUTORABI A, PEIGHAMBARI M M, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in low and middle-income countries; a systematic review[J]. Med J Islam Repub Iran, 2022,36:6.

[15] KHIRALLA S, MEADOWS C A. The effect of switching from warfarin to novel oral anticoagulants on patients' satisfaction and the travel burden in a rural setting[J]. Cureus, 2022,14(4):e24608.

(收稿日期:2022-11-06 修回日期:2023-05-14)

(上接第 2035 页)

[10] 刘合栋,任茂贤,李杨,等. 褪黑素对 H₂O₂ 诱导的成骨细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022,28(8):1093-1098.

[11] 窦新雨,马云龙,刘晓光. 褪黑素介导抗炎、抗氧化、抗骨质疏松作用在椎间盘退变修复中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022,28(6):881-885.

[12] 王允,申重阳,韩建军,等. 胃癌并发 Hp 感染患者血清 miR-101、HSP-70、IL-1β 表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022,37(2):17-22.

[13] CRUZ A F, VITÓRIO J G, DUARTE-ANDRADE F F, et al. Reticular and erosive oral lichen planus have a distinct metabolomic profile: a preliminary study using gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Oral Pathol Med, 2019,48(5):400-405.

[14] TOADER M P, TARANU T, CONSTANTIN M M, et al. High serum level of interleukin-6 is linked with dyslipidemia in oral lichen planus[J]. Exp Ther Med, 2021,22(3):987.

[15] 杨丽华,王铁瑛,王桀双,等. 口腔扁平苔藓患者血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 的表达[J]. 中国现代药物应用, 2016,10(12):27-29.

[16] 蒋旭韩,韩志君,梅晓冬. 褪黑素对免疫系统的调节作用及其应用研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007,23(11):1091-1093.

[17] MOHTASHAM N, SHAHABINEJAD M, KAFIROUDI S, et al. Evaluation of the altered tissue expression of HSP60 and HSP70 genes in oral and cutaneous lichen planus compared to normal healthy tissues[J]. Indian J Dermatol, 2021,66(6):591-597.

[18] 汪鹰,孙小琴,柳汀,等. 口腔扁平苔藓患者血清中神经生长因子和 P 物质的表达及意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2019,35(3):366-370.

[19] 李洪洋,南雪梅,孙鹏. 褪黑素对脂多糖诱导的奶牛乳腺上皮细胞炎症反应的缓解作用[J]. 动物营养学报, 2021,33(8):4637-4644.

[20] 吕蓓丽,张晓枫,蔡礼鸣,等. HSP70 基因多态性与重症肺炎临床转归的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021,31(14):2139-2143.

(收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-05-10)