

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202550294

· 临床研究 ·

EZH2蛋白表达对口腔白斑病癌变的预测作用：一项前瞻性队列研究

梅念柔¹, 刘丽敏², 杨靖雯¹, 徐思明¹, 李晨曦¹, 葛姝云¹, 周海文¹

1.上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔黏膜科,上海交通大学口腔医学院,国家口腔医学中心,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); 2.上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔病理科,上海交通大学口腔医学院,国家口腔医学中心,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】 目的 探讨EZH2蛋白表达对口腔白斑病(oral leukoplakia, OLK)癌变的预测作用,为临床提供参考。**方法** 本研究已通过单位医学伦理委员会审查批准,并获得患者知情同意。纳入自2020年11月至2022年7月就诊于本院共114例经病理确诊为OLK的受试者,最终纳入数据分析的受试者共105例,其中高表达组14例,低表达组91例。进行组织病理学检查和EZH2蛋白表达的免疫组织化学检测,随访时间为30个月,受试者完成随访或发生癌变后,即完成本次试验,患者出组。暴露因素为EZH2蛋白表达量,评价指标为OLK癌变率。对OLK受试者黏膜组织中EZH2蛋白高、低表达情况以及OLK癌变情况进行分析。**结果** EZH2高表达组与低表达组在年龄、性别、全身系统性疾病史、不良习惯、精神状态、饮食及睡眠情况等方面差异无统计学意义($P>0.05$),高表达组病损部位分布主要集中于舌腹,低表达组多见于舌背及颊部。EZH2蛋白高表达组、低表达组癌变率分别为28.6%(4/14)和8.8%(8/91),差异无统计学意义($P=0.053$);单因素Cox回归模型中,EZH2高表达组OLK癌变风险是EZH2低表达组的3.647倍($HR=3.647$, 95%CI: 1.097-12.120, $P<0.05$);KM生存分析结果显示,30个月随访中,EZH2高表达组无癌生存率较EZH2低表达组降低19.8%,差异具有统计学意义($P<0.05$);在多因素Cox回归模型中,仅中、重度上皮异常增生是OLK癌变的显著独立危险因素,中、重度上皮异常增生组OLK癌变风险是轻度上皮异常增生组的10.695倍和13.623倍($HR=10.695$, 95%CI: 2.270-50.396, $P<0.05$; $HR=13.623$, 95%CI: 1.918-96.774, $P<0.05$),EZH2高表达组对OLK癌变风险预测的独立价值不显著($HR=2.528$, 95%CI: 0.752-8.500, $P=0.134$)。**结论** EZH2蛋白高表达是OLK癌变的危险因素,但无独立预测价值。

【关键词】 口腔白斑病; 癌变; 生物标志物; EZH2; 口腔潜在恶性疾病; 上皮异常增生; 前瞻性队列研究; 口腔鳞状细胞癌

【临床试验注册号】 上海交通大学医学院附属第九人民医院(ChiCTR2000039992)

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2025)10-0862-11

【引用著录格式】 梅念柔,刘丽敏,杨靖雯,等. EZH2蛋白表达对口腔白斑病癌变的预测作用:一项前瞻性队列研究[J]. 口腔疾病防治, 2025, 33(10): 862-872. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202550294.

EZH2 protein expression in predicting malignant transformation of oral leukoplakia: a prospective cohort study MEI Nianrou¹, LIU Limin², YANG Jingwen¹, XU Siming¹, LI Chenxi¹, GE Shuyun¹, ZHOU Haiwen¹. 1. Department of Oral Mucosal Diseases, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai Research Institute of Stomatology,



微信公众号

【收稿日期】 2025-07-08; **【修回日期】** 2025-07-31

【基金项目】 上海市科技计划项目(20Y11903700);上海市第九人民医院“临+”研究基金项目(JYLJ202121)

【作者简介】 梅念柔,住院医师,硕士,Email: meinianrou@163.com;共同第一作者,刘丽敏,主治医师,博士,Email: llmin1122@163.com

【通信作者】 周海文,主任医师,博士,Email: haiwen39@126.com;共同通信作者,葛姝云,副主任医师,博士,Email: imyun@sina.com

Shanghai 200011, China; 2. Department of Oral Pathology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: ZHOU Haiwen, Email: haiwen39@126.com; GE Shuyun, Email: imyun@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of EZH2 expression for malignant transformation in oral leukoplakia (OLK) and to provide a reference for clinical practice. **Methods** This study was approved by the institutional ethics committee, and informed consent was obtained from all participants. A total of 114 patients diagnosed with OLK by pathological examination and treated at our hospital between November 2020 and July 2022 were initially enrolled. After excluding those with incomplete data or follow-up, 105 participants were included in the final analysis, comprising 14 in the high EZH2 expression group and 91 in the low EZH2 expression group. Histopathological examination of oral mucosa and immunohistochemical detection of EZH2 protein expression were performed. The follow-up period was 30 months; participants were followed until malignant transformation occurred or until the end of follow-up, at which point they were withdrawn from the study. The exposure factor was the level of EZH2 protein expression, and the outcome was the malignant transformation rate of OLK. Differences in EZH2 expression levels and transformation outcomes were analyzed. **Results** There were no statistically significant differences between the high and low EZH2 expression groups in terms of age, sex, history of systemic disease, lifestyle habits, psychological status, diet, and sleep conditions ($P > 0.05$). Lesions in the high EZH2 expression group were mainly located on the ventral tongue, while in the low EZH2 expression group, they were more commonly found on the dorsal tongue and buccal mucosa. The malignant transformation rate was 28.6% (4/14) in the high expression group and 8.8% (8/91) in the low expression group; these differences were not statistically significant ($P=0.053$). In univariate Cox regression analysis, the risk of malignant transformation in the high EZH2 expression group was 3.647 times that of the low EZH2 expression group ($HR = 3.647$, 95% CI : 1.097 - 12.120, $P<0.05$). Kaplan - Meier survival analysis showed that over the 30-month follow-up period, the cancer-free survival rate in the high EZH2 expression group was 19.8% lower than in the low expression group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In multivariate Cox regression analysis, only moderate and severe epithelial dysplasia were identified as independent risk factors for malignant transformation. The risk of malignant transformation in the moderate and severe dysplasia groups was 10.695 and 13.623 times higher, respectively, than in the mild dysplasia group ($HR = 10.695$, 95% CI : 2.270 - 50.396, $P<0.05$; $HR=13.623$, 95% CI : 1.918 - 96.774, $P<0.05$). EZH2 high expression was not an independent risk factor in the multivariate model ($HR= 2.528$, 95% CI : 0.752 - 8.500, $P = 0.134$). **Conclusion** High EZH2 protein expression is a risk factor for the malignant transformation of OLK but does not have independent predictive value.

【Trial registration】 Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (ChiCTR2000039992).

【Key words】 oral leukoplakia; malignant transformation; biomarker; EZH2; oral potential malignant lesions; dysplasia; prospective cohort study; oral squamous cell carcinoma

J Prev Treat Stomatol Dis, 2025, 33(10): 862-872.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Shanghai Science and Technology Plan Project (No. 20Y11903700); Shanghai Ninth People's Hospital Clinical Research Fund Project (No. JYLJ202121).

口腔白斑病(oral leukoplakia, OLK)是指发生在口腔黏膜上,不能擦去且不能以临床和组织病理学的方法诊断为其他疾病的一种白色损害,是临床上最重要的具有癌变潜在风险的口腔黏膜疾病,癌变率为1.1%~40.8%^[1-3]。一旦其癌变为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC),患者的治疗难度增加,预后差,可能危及生

命,死亡率高达50%^[4]。因此对OLK的癌变进行监测,评估患者的癌变风险,对预防其癌变至关重要。EZH2作为一种具有高度保守序列的组蛋白甲基化转移酶,参与细胞周期调控、细胞增殖、分化以及与肿瘤进展有关基因的甲基化和沉默^[5-6]。在OSCC的发生发展中,EZH2参与调节STAT3/HOTAIR轴、Wnt/ β -Catenin通路,影响其增殖、分化

和促进转移^[7-8]。此外,EZH2高表达与OSCC不良预后相关^[5,9]。在口腔癌前病变领域,有研究表明EZH2与OLK的癌变相关,其作用机制可能与细胞周期调控、免疫抑制相关,EZH2的高表达可作为OLK癌变预测的生物标志物^[10-11]。但这些研究均为回顾性研究,目前该领域内缺少前瞻性研究证据。本研究为前瞻性队列研究,通过对OLK受试者黏膜组织中EZH2蛋白高、低表达情况以及OLK癌变情况进行分析,寻找EZH2蛋白表达与OLK癌变的相关性,探讨EZH2蛋白作为OLK癌变预测指标的可行性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 受试者来源 本研究纳入自2020年11月至2022年7月就诊于本院口腔黏膜科,病理诊断为口腔黏膜白斑的患者。研究已通过单位医学伦理委员会审查批准(伦理号:SH9H-2020-T123-2),所有参与研究的患者均知情同意。研究过程严格按照国家药品监督管理局施行的《药物临床试验质量管理规范》和《赫尔辛基宣言》的要求进行。

1.1.2 纳入标准 ①年龄在20岁以上(含20岁),80岁以下(含80岁),性别不限;②经病理组织学确诊口腔黏膜白斑病;③未行诱导分化治疗(如维甲酸口服/外用等);④女性育龄受试者妊娠试验阴性,须同意使用有效避孕措施以保证试验期间及停止治疗后3月内不怀孕。排除标准:①明确的远处转移或发生其他恶性肿瘤;②患有精神疾病,不能配合治疗者;③重要脏器功能受损,存在生命危险者;④凝血功能异常,有出血性倾向者;⑤妊娠、哺乳期妇女;⑥既往30 d内参加过其他临床试验。

1.1.3 样本量计算 根据文献及预实验,EZH2在口腔黏膜白斑中高表达癌变率约为30%,低表达癌变率约为6%,取 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$,按样本量计算公式得出样本量为高表达组52例,低表达组52例,考虑10%左右的脱落率,则每组样本量设为高表达组57例,低表达组57例,共计114例。样本量计算公式如下:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_0 q_0 + p_1 q_1}}{p_1 - p_0} \right)^2$$

$Z_{\alpha/2}$ 取 $Z_{0.05}=1.96$; Z_{β} 取 $Z_{0.1}=1.28$; p_0 为EZH2低表达组癌变率6%, p_1 为EZH2高表达组癌变率30%; $\bar{p}$ 为两组平均发病率,即 $(p_0+p_1)/2$; $q_0=1-p_0$, $q_1=1-p_1$,

$\bar{q} = 1 - \bar{p}$;暴露组与非暴露组样本量配比为1:1,即EZH2高、低表达组样本量 $n_1=n_0=n$ 。

1.2 研究方法

1.2.1 基线数据收集 在受试者入组时,收集受试者人口学基本信息,包括性别、年龄等;病史基本资料,包括病损部位、病损大小、是否有疼痛、治疗及用药情况、吸烟、饮酒、咀嚼槟榔情况等;全身系统疾病情况、饮食习惯、精神状态、睡眠状况等。

1.2.2 病理诊断和免疫组织化学检测 当受试者符合入组条件入组时,将收集其病理组织,除进行常规石蜡病理诊断外,同时进行EZH2蛋白表达的免疫组化检测。采集入组受试者的口腔黏膜组织标本,常规进行甲醛固定及石蜡包埋等处理后,将蜡块切成4 μm 厚的薄片进行免疫组织化学染色。EZH2的组织化学染色使用EZH2抗体试剂盒(GT228502/04/07/14,基因科技(上海)股份有限公司,中国)。具体步骤如下:使用二甲苯将石蜡切片进行脱蜡处理,使用梯度浓度的乙醇(100%、95%、70%、50%)进行水化后进行抗原热修复,将组织切片放入盛抗原修复液(GT100210,基因科技(上海)股份有限公司,中国)的抗原修复盒中,抗原修复盒置于高压锅内煮沸,冒蒸汽后计时2 min,缓慢冷却至室温。抗原修复后加非特异性反应阻断剂1~2滴,室温下孵育10 min,TBS缓冲液(GT100110,基因科技(上海)股份有限公司,中国)冲洗3次,每次3 min。然后,切片上滴加1~2滴EZH2抗体工作液,室温下孵育60 min,TBS缓冲液冲洗3次,每次3 min。加酶标羊抗鼠/兔IgG聚合物1~2滴,TBS缓冲液冲洗3次,每次3 min。使用DAB显色液(GK800711,基因科技(上海)股份有限公司,中国)进行染色反应,苏木素进行核复染,自来水冲洗。将切片脱水至透明、自然风干后取适量封片胶封片。

口腔上皮异常增生(oral epithelial dysplasia, OED)的病理诊断由经验丰富的口腔病理医师完成,诊断参考2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分级法^[12],分别为上皮轻度、中度和重度异常增生。当病理诊断提示为轻-中度上皮异常增生时,以中度纳入数据统计;当病理诊断提示为中-重度上皮异常增生时,以重度纳入数据统计。

免疫组织化学诊断由经验丰富的口腔病理医生完成,EZH2蛋白表达标记指数标准如下:采用半定量结果,计算镜下视野内阳性细胞百分比,以

及染色强度[阴性0(-),弱阳性1(+),阳性2(++),强阳性3(+++)]。病理医师在每张切片中随机检查7~10个细胞区域,计算染色强度(0、1、2、3)乘以阳性细胞百分比,取平均值作为EZH2蛋白表达的标记指数(labeling index, LI)^[10-11]。EZH2高低表达的临界值为145,将EZH2 LI $\geq$ 145的纳入EZH2高表达组,EZH2 LI $<$ 145的纳入低表达组。

1.2.3 随访要求与结局 ①受试者每3个月接受随访,进行口腔临床检查。②每12个月进行组织病理活检和免疫组织化学检测,记录病理结果和EZH2蛋白表达水平。③如临床怀疑白斑发生恶变,即时进行病理活检和免疫组织化学检测,记录病理结果和EZH2蛋白表达水平。④随访持续时间为口腔白斑确诊后30个月。⑤终点指标:病理诊断为口腔鳞状细胞癌。⑥评价指标:30个月口腔白斑癌变率。⑦暴露因素:受试者OLK组织样本中EZH2蛋白表达。⑧随访期间治疗方案:口服绞股蓝总苷胶囊(红云制药有限公司,中国),3次/d,每次1粒(每粒含绞股蓝总苷60 mg)。

1.3 统计学分析

使用 Statistical Package for Social Science 27 (IBM SPSS Statistics 27)软件进行统计分析。计数资料的统计描述用例数(%)表示,统计检验采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。符合正态分布的计

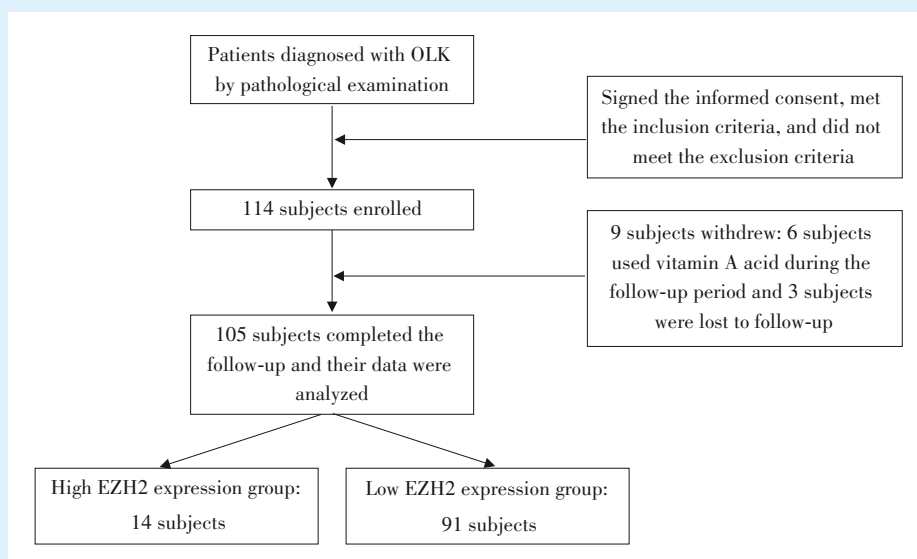
量资料(如受试者年龄)的统计描述用均数 $\pm$ 标准差表示,统计检验采用两独立样本 t 检验。运用 Kaplan-Meier (KM) 生存分析,结合受试者的癌变时间和癌变状态,绘制不同组别的 KM 生存曲线,运用 Log-rank 检验对 EZH2 高低表达组受试者的组间癌变差异进行比较。运用单因素、多因素 Cox 比例风险回归确定变量的预测价值。研究中所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组受试者基本信息

本研究共纳入 114 例经病理诊断确诊为 OLK 的受试者,随访过程中,6 例受试者因随访中使用维 A 酸药物而排除,3 例受试者因未说明原因的失访而退出,最终纳入数据分析的受试者共 105 例,其中高表达组 14 例,低表达组 91 例(图 1)。所有入组受试者均进行组织病理学检查和 EZH2 蛋白的免疫组织化学染色(图 2)。

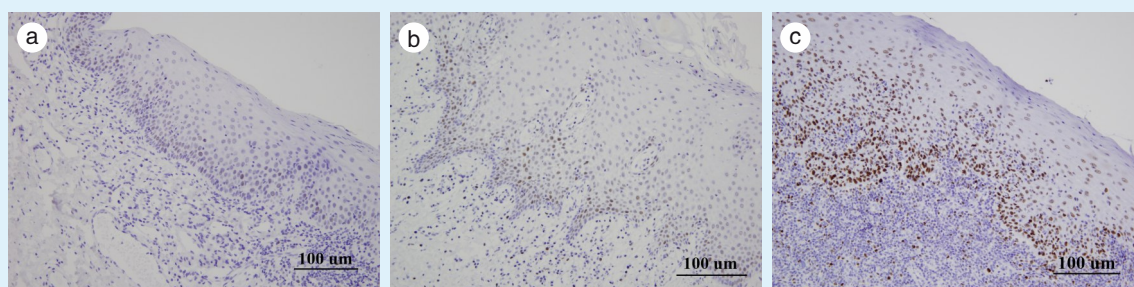
本研究中,共有 12(11.4%)例受试者的 OLK 病损发生癌变,其中女性 7 例($n=53$),男性 5 例($n=52$),中位癌变时间为 17.5 月,所有的受试者癌变病损部位均位于舌腹。



This figure illustrates the full process of participant recruitment, screening, exclusion, and final inclusion for analysis. A total of 114 individuals were initially assessed for eligibility. After applying inclusion and exclusion criteria, 9 cases were excluded. Ultimately, 105 participants were included in the final analysis, with 14 in the high EZH2 expression group and 91 in the low EZH2 expression group. OLK: oral leukoplakia

Figure 1 Flow chart of patient screening

图1 受试者筛选流程图



Representative immunohistochemical staining of EZH2 protein in OLK tissues. a: light staining with light brown nuclear coloration; b: moderate staining with brown nuclear coloration; c: heavy staining with dark-brown nuclear coloration. OLK: oral leukoplakia

Figure 2 Immunohistochemical staining of EZH2 protein in OLK tissue samples

图2 EZH2蛋白在OLK组织中的免疫组织化学染色结果

2.2 EZH2 高表达组和低表达组基线信息分析

基线分析显示, EZH2 高表达组和低表达组在年龄、性别、全身系统性疾病史、不良习惯、精神状态、饮食情况、睡眠情况上的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。在病损位置上, EZH2 高表达组中的舌腹处病损占比为 85.7%, 舌背或口内其他位置处病损占比为 14.3%, 颊部病损未见 EZH2 高表达, EZH2 低表达组中, 舌腹处病损占比为 50.5%, 舌背或口内其他位置处病损占比为 18.7%, 颊部病损占比为 30.8%, 差异有统计学意义 ($P=0.017$)。进一步两两比较, EZH2 高、低表达组中, 舌腹和舌背及其他、颊部和舌背及其他进行比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 舌腹和颊部进行比较, 差异有统计学意义 ($P=0.007$) (表 1)。

2.3 EZH2 高、低表达与 OLK 癌变相关性分析

通过 Fisher 精确概率法进行 EZH2 高表达组和低表达组中 OLK 癌变率差异分析, 结果显示, EZH2 高表达组受试者癌变率为 28.6%, 低表达组受试者癌变率为 8.8%, 差异无统计学意义 ($P=0.053$, 表 2)。

为评估当前样本量下的统计效能, 进行了事后检验效能分析。以 $\alpha=0.05$, 效应量为 0.221, 总样本量 $n=105$ 为基础, 计算出实际检验效能 ($1-\beta$) 为 0.58。

2.4 OLK 癌变风险因素的单因素 Cox 比例风险回归模型

通过单因素 Cox 比例风险回归模型探究各因素与 OLK 癌变风险的关系。纳入分析的变量包括: ①人口学特征: 性别、年龄; ②病损特征: 病损位置、大小、上皮异常增生程度; ③分子标志物: EZH2 表达分组; ④系统性疾病史: 高血压、糖尿

病、高血脂; ⑤生活习惯: 吸烟、饮酒、咀嚼槟榔; ⑥其他因素: 疼痛情况、饮食情况、精神状态及睡眠情况 (表 3)。结果显示, 相比于 EZH2 低表达组, EZH2 高表达组受试者的癌变风险升高 3.647 倍 ($HR=3.647$, $95\%CI$: 1.097-12.120, $P=0.035$)。进行事后检验效能分析, 以 $HR=3.647$, 事件数为 12, 总样本量 $n=105$ 为基础, 计算出实际检验效能为 0.662。相比于轻度上皮异常增生, 中度上皮异常增生受试者癌变风险升高 10.695 倍 ($HR=10.695$, $95\%CI$: 2.270-50.396, $P=0.003$), 重度上皮异常增生受试者癌变风险增加至 13.623 倍 ($95\%CI$: 1.918-96.774, $P=0.009$)。进行事后检验效能分析, 分别以 $HR=10.695$ 、 $HR=13.623$, 事件数为 12, 总样本量 $n=105$ 为基础, 计算出实际检验效能为 0.914 和 0.945。

2.5 OLK 癌变风险因素的 KM 生存分析

基于 Kaplan-Meier 法构建的生存分析模型显示, 在 30 个月的随访中, EZH2 高表达组无癌生存率较 EZH2 低表达组降低 19.8%。生存曲线的时序检验 (Log-Rank test) 证实两组间差异具有统计学意义 ($P=0.023$) (图 3)。

2.6 OLK 癌变风险因素的多因素 Cox 比例风险回归模型

选择单因素 Cox 比例风险回归分析中显著性小于 0.1 的变量构建多变量 Cox 比例风险模型 (逐步后退法) 以评估各因素的独立预后价值, 最终模型仅纳入中度、重度上皮异常增生两个变量, 模型通过比例风险假设检验 ($P<0.001$), 具备良好可靠性。结果显示, 较轻度上皮异常增生来说, 中度上皮异常增生受试者癌变风险是其 10.695 倍 ($HR=10.695$, $95\%CI$: 2.270-50.396, $P=0.003$), 重度上皮

表 1 EZH2 高表达组和低表达组 OLK 受试者的基线信息分析

Table 1 Analysis of baseline characteristics of OLK patients in the high and low EZH2 expression groups		n(%)				
Items		Low EZH2 expression group (n=91)	High EZH2 expression group (n=14)	Total (n=105)	χ^2	P
Age/years, $\bar{x}\pm s$		52.92±14.49	58.07±9.50	53.61±14.00	-1.740	0.095
Gender	Female	43 (47.3)	10 (71.4)	53	2.837	0.150
	Male	48 (52.7)	4 (28.6)	52		
Location	Ventrum tongue	46 (50.5)	12 (85.7)	58	-	0.007 ^a
	Buccal mucosa	28 (30.8)	0 (0)	28		0.158 ^b
	Dorsum tongue and others	17 (18.7)	2 (14.3)	19		0.497 ^c
Clinical symptoms	Yes	26 (28.6)	3 (21.4)	29	-	0.753
	No	65 (71.4)	11 (78.6)	76		
Size of the lesion/cm ²	< 1	24 (26.4)	3 (21.4)	27	-	1.000
	1 ~ 2	41 (45.0)	7 (50.0)	48		
	> 2	26 (28.6)	4 (28.6)	30		
Hypertension	Yes	23 (25.3)	2 (14.3)	25	-	0.510
	No	68 (74.7)	12 (85.7)	80		
Diabetes	Yes	6 (6.6)	3 (21.4)	9	-	0.098
	No	85 (93.4)	11 (78.6)	96		
Hyperlipoidemia	Yes	17 (18.7)	3 (21.4)	20	-	0.728
	No	74 (81.3)	11 (78.6)	85		
History of smoking	Yes	20 (22.0)	2 (14.3)	22	-	0.729
	No	71 (78.0)	12 (85.7)	83		
History of alcohol use	Yes	14 (15.4)	0 (0)	14	-	0.207
	No	77 (84.6)	14 (100)	91		
History of chewing betel nuts	Yes	5 (5.5)	0 (0)	5	-	1.000
	No	86 (94.5)	14 (100)	100		
Mental state	Good	59 (64.8)	9 (64.3)	68	-	0.237
	Average	28 (30.8)	3 (21.4)	31		
	Poor	4 (4.4)	2 (14.3)	6		
Dietary situation	Light	44 (48.3)	9 (64.3)	53	-	0.525
	Moderate	34 (37.4)	3 (21.4)	37		
	Spicy	13 (14.3)	2 (14.3)	15		
Sleep quality	Good	40 (44.0)	4 (28.6)	44	-	0.288
	Average	25 (27.5)	7 (50.0)	32		
	Poor	26 (28.5)	3 (21.4)	29		

^a: the comparison between ventral tongue and buccal mucosa showed a significant difference ($P=0.007$); ^b: the comparison between dorsal tongue and others versus buccal mucosa ($P=0.158$); ^c: the comparison between ventral tongue versus dorsal tongue and others ($P=0.497$). “-”: Fisher’s exact test was used, χ^2 values are not reported. OLK: oral leukoplakia

表 2 EZH2 高表达组和低表达组与 OLK 癌变的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between malignant transformation of OLK in the high and low EZH2 expression groups		n(%)		
EZH2 expression	Subjects without malignant transformation (n=93)	Subjects with malignant transformation (n=12)	Total(n=105)	P
Low-expression group	83 (91.2)	8 (8.8)	91	0.053
High-expression group	10 (71.4)	4 (28.6)	14	

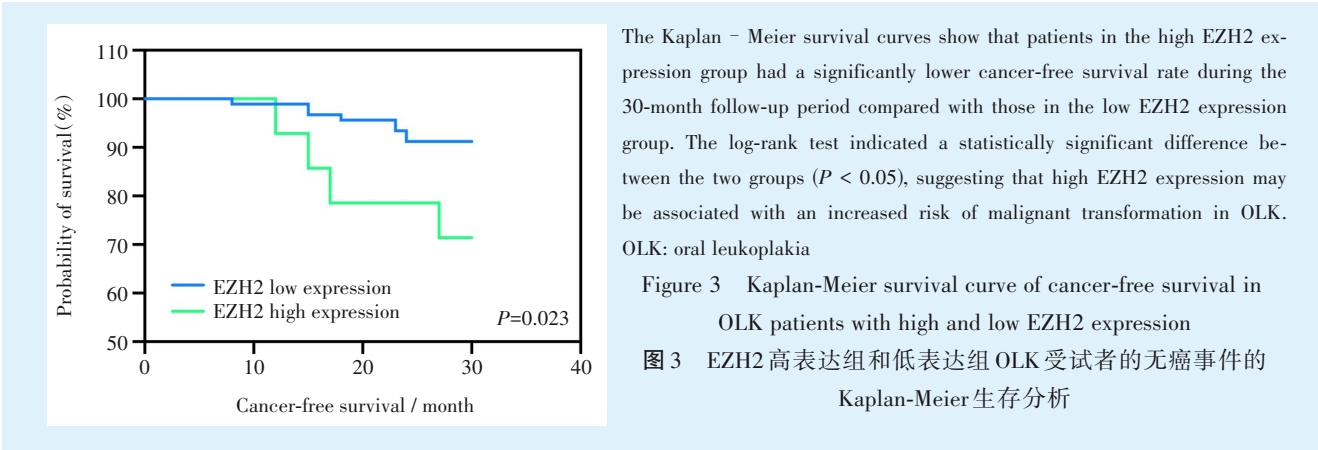
OLK: oral leukoplakia

表 3 OLK 癌变风险因素的单因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Univariate Cox proportional hazards regression model of the risk factors of malignant transformation of OLK

Variable	Reference	HR (95% CI)	P
High EZH2 expression group	Low EZH2 expression group	3.647 (1.097–12.120)	0.035
Moderate epithelial dysplasia	Mild epithelial dysplasia	10.695 (2.270–50.396)	0.003
Severe epithelial dysplasia	Mild epithelial dysplasia	13.623 (1.918–96.774)	0.009
Age	–	1.041 (0.993–1.092)	0.095
Male	Female	0.720 (0.229–2.269)	0.575
With a history of numbness or pain	Without a history of numbness or pain	1.335 (0.402–4.433)	0.637
Lesion 1–2 cm ²	Lesion <1 cm ²	1.114 (0.278–4.453)	0.879
Lesion>2 cm ²	Lesion <1 cm ²	0.871 (0.176–4.315)	0.866
Average sleep quality	Poor sleep quality	0.312 (0.057–1.707)	0.179
Good sleep quality	Poor sleep quality	1.329 (0.375–4.712)	0.659
Average mental state	Poor mental state	0.581 (0.071–4.721)	0.611
Good mental state	Poor mental state	0.738 (0.082–6.601)	0.786
With hypertension	Without hypertension	1.692 (0.509–5.622)	0.391
With hyperlipidemia	Without hyperlipidemia	0.852 (0.187–3.889)	0.836
With diabetes	Without diabetes	0.043 (0.000–256.729)	0.478
Smoker	Non-somker	0.759 (0.166–3.463)	0.722
Drinker	Non-drinker	1.357 (0.297–6.195)	0.693
Betel nut chewer	Non-betel nut chewer	0.046 (0.00–4 578.59)	0.600
Average diet	Light diet	0.707 (0.213–2.347)	0.571
Spicy diet	Light diet	NE	0.980
Lesion located on the ventral tongue	Lesion located on the buccal mucosa	58.592 (0.143–23 953.232)	0.185
Lesion located on the dorsal tongue or other sites	Lesion located on the buccal mucosa	1.000 (0.000–12 269.151)	1.000

“-”: Hazard ratios for continuous variables are calculated per unit increase in the variable, and unlike categorical variables, they do not have a reference group. The hazard ratio could not be estimated and the confidence interval could not be reliably computed due to the absence of malignant transformation events in the spicy diet group. OLK: oral leukoplakia. NE: not estimable



异常增生受试者癌变风险是其 13.623 倍 ($HR=13.623$, $95\%CI: 1.918-96.774$, $P=0.009$)。EZH2 高表达组对 OLK 癌变风险预测的独立价值不显著 ($P=0.134$)。进行事后检验效能分析,计算出 EZH2 高表达、年龄、中度上皮异常增生及重度上皮异常增生的多因素 Cox 回归分析实际检验效能为 0.507、

0.050、0.914 和 0.945(表 4)。

3 讨 论

OLK 是临床常见的、有较大癌变潜能的一类口腔黏膜潜在恶性疾病(oral potentially malignant disorder, OPMD),OLK 进展为 OSCC,被称为是口腔白斑病癌变(malignant transformation, MT)^[13]。

表 4 OLK 癌变风险因素的多因素 Cox 比例风险回归分析(逐步后退法)

Table 4 Multivariate Cox proportional hazards regression model of the risk factors of malignant transformation of OLK (backward step-wise selection)

Variable	Reference	HR (95%CI)	P	Power
High EZH2 expression group	Low EZH2 expression group	2.528 (0.752–8.500)	0.134	0.507
Age	–	1.033 (0.980–1.088)	0.227	0.050
Moderate epithelial dysplasia	Mild epithelial dysplasia	10.695 (2.270–50.396)	0.003	0.914
Severe epithelial dysplasia	Mild epithelial dysplasia	13.623 (1.918–96.774)	0.009	0.945

“–”: Hazard ratios for continuous variables are calculated per unit increase in the variable, and unlike categorical variables, they do not have a reference group. OLK: oral leukoplakia.

OLK 的癌变率为 1.1% ~ 40.8%^[14-16], 近期一项囊括了 26 项研究共 6 486 个 OLK 病例的系统性综述结果得出总体癌变率为 7.2%^[14]。而 Pinto 等^[15]对全球各个地区 23 489 例 OLK 患者的癌变率进行系统性分析, 得出总体癌变率为 9.7%。本研究中 OLK 癌变率为 11.42%, 略高于此前 meta 分析中报道的总体癌变率, 差异可能与随访时间、样本来源有关。

近年来, 分子生物学的进步为揭示 OLK 癌变机制和预测 OLK 癌变风险提供了新的视角。OLK 的癌变是一个复杂且多因素的过程, 涉及基因突变、表观遗传修饰和肿瘤微环境失调^[17-18]。其中表观遗传调控是指基因表达的可遗传且稳定的改变, 这种改变通过调节基因表达而不影响 DNA 序列来促进 OSCC 的形成和发展, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重组和非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs) 失调^[19]。

EZH2 是一种具有高度保守序列的组蛋白甲基化转移酶, 通过 PRC2 复合物从调控组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (H3K27) 的甲基化调控基因表达, 从而影响细胞增殖、分化以及凋亡等生物过程^[20-21]。作为表观遗传调控的重要蛋白, EZH2 因其在口腔癌^[8]、鼻咽癌^[22]、胃癌^[23]、肝癌^[24]、肾癌^[25]、前列腺癌^[26]、乳腺癌^[27-28]和肺癌^[29]等多种恶性肿瘤中具有重要作用而备受关注, 正在成为新兴的肿瘤免疫治疗靶点^[30-31]。在 OSCC 发生发展过程中, EZH2 通过抑制上皮标志物 E-cadherin、激活细胞间质标志物 N-cadherin, 驱动上皮-间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强肿瘤细胞迁移与侵袭能力; EZH2 激活下游致癌通路 (如 Wnt/ β -Catenin 通路), 驱动 EMT 及细胞周期进程, 促进 OSCC 进展^[32]。此外, 近年来多项研究揭示了长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与 EZH2 在 OSCC 中的协同促癌作用^[33-36]。EZH2 也与

OSCC 患者存活率低、不良预后相关。EZH2 高表达显著诱导肿瘤糖酵解、EMT、OSCC 细胞迁移和侵袭^[37-38]。在小鼠中将 EZH2 基因选择性敲除以观察 EZH2 在小鼠 OSCC 发生过程中的作用, 结果显示 EZH2 基因敲除小鼠中, 发生侵袭性 OSCC 病变的比例更高^[39]。

然而, 目前仅有少量研究初步探讨了 EZH2 在 OLK 中的潜在作用。EZH2 与 HOXC-AS1 竞争性结合, 抑制其与 HOXC9 启动子区 H3 的结合, 导致 H3K27 甲基化降低和 HOXC9 表达增强, 从而促进 OLK 癌性干细胞分化和间充质转化, 最终导致其癌变^[40]。既往回顾性研究结果显示, OLK 患者上皮中的 T 细胞数量与表达 EZH2 的细胞数量呈中度正相关, EZH2 高表达组的无癌生存率 (cancer-free survival, CFS) 显著降低, EZH2 高表达组发生 OSCC 的危险比是 EZH2 低表达组的 13 倍^[10]。另一项研究结果表明, EZH2 可作为 OLK 患者癌变的独立预测因子, 其作用机制可能与 EZH2 促进细胞增殖和侵袭相关^[11]。

本研究结果显示, EZH2 高表达组和低表达组在年龄、性别、全身系统性疾病史、不良习惯、精神状态、饮食情况、睡眠情况上的差异均为无统计学意义。而 EZH2 高、低表达组的病损位置存在统计学上的显著差异, 且这种差异主要存在于舌腹处病损和颊部病损之间。舌腹处病损 EZH2 高表达占比较多 (20.7%), 舌背及其他处病损 EZH2 高表达占比仅为 10.5%, 而颊部病损无 EZH2 高表达, 表明 EZH2 高表达与 OLK 病损位置存在相关性。尽管舌腹处病损是 OLK 病损的高风险区之一^[14, 41], 但在本研究的 Cox 单因素回归分析中, 病损位置并未显示为 OLK 癌变的危险因素。以上结果提示 EZH2 高表达、OLK 病损位置、OLK 癌变三者间可能存在潜在的关联机制, 尚需进一步研究以阐明其具体关系。

Fisher精确概率法结果显示, EZH2高、低表达组中癌变率分别为28.6%、8.8%, 差异无统计学意义。尽管本研究未在两组之间发现显著差异, 但本研究的事后效能分析显示统计效能为0.580(低于常规标准0.80), 提示当前样本量可能不足以检测EZH2与OLK癌变间的真实关联, 未来需扩大样本量进一步验证。因此, 当前的非显著结果可能反映的是样本量不足而非效应不存在, 应谨慎解读。KM生存分析模型和单因素Cox比例风险回归分析模型结果显示, EZH2高表达患者30个月癌变风险增加, 提示EZH2可作为OLK癌变预测标志物。但在多因素Cox比例风险回归分析模型中, EZH2高表达对OLK癌变的影响不显著, 表明EZH2对OLK癌变的独立预测价值不显著。但单因素Cox回归分析的检验效能为0.662, 而多因素Cox回归分析的检验效能则进一步降低至0.507。这表明在当前样本量和阳性事件数条件下, 所采用的统计方法检测实际效应的能力存在一定限制。尤其是多因素模型中, 由于变量数量增加且事件数有限, 可能导致过拟合, 统计功效不足, 未能检出真实效应的可能性较大。因此, 后续研究中会进一步增加样本量或延长随访时间以获得更多癌变病例, 以提升统计效能, 确保多因素分析结果的稳定性和可靠性。

尽管EZH2表达水平与OLK癌变终点的二分类关联(Fisher精确概率法)未达统计学显著性, 但在单因素Cox比例风险回归模型中, 结果显示EZH2为显著风险因素, 这种差异可能源于: 首先, Fisher精确概率法主要用于比较两个或多个类别变量之间的比例差异, 而并不考虑时间因素或结局出现的先后顺序, 而Cox回归模型作为一种生存分析方法, 可综合考虑时间-事件因素, 更适合评估随访期间事件(如癌变)发生的风险, 因此在检测时间相关的结局变量时更为敏感和高效^[42]。其次, Fisher精确检验的检验效能受到分组样本数和事件数的较大影响。当样本量不足或事件较少时(如本研究中事件数为12例), 其检验可能因效能不足而未能检测到真实差异, 从而出现接近显著但未达阈值的结果, 而Cox模型通过整合时间信息, 在事件较少的情况下可能仍具备较高的检出能力。此外, 两者使用的数据结构也存在差异。Fisher精确检验只使用终点状态(即是否发生事件), 而Cox回归可以利用了完整的生存数据(包括发生时间和删失信息), 因此其结果更为全面。

综上所述, 两种统计方法在原理和应用上的差异可能导致分析结论不一致。在解释研究结果时, 需结合方法学特性进行综合理解与判断。

此外, 本研究样本量根据预试验及前期研究中EZH2高、低表达组OLK癌变率进行估算, 考虑10%的脱落率, 预期共需纳入114例受试者, 按1:1比例分配至高、低表达组。然而在实际入组过程中, EZH2高表达个体数量明显少于预期。20个月内共纳入105例受试者, 其中仅14例为EZH2高表达组, 其余91例为低表达组。这一偏差主要由于OLK人群中EZH2高表达发生频率较低所致。本研究严格依据实际暴露比例进行分析, 虽导致与初始设计样本不符, 影响统计效能, 但更贴近真实情况。未来研究可考虑扩大样本量或开展多中心合作, 以提高结果的稳健性与外推性。

本研究的随访时间为30个月, 中位癌变时间为17.5个月, 然而, 有研究表明OLK的癌变过程通常较为缓慢, 平均癌变时间超过4年, 部分患者甚至在10年后才发生癌变^[43-44]。因此, 本研究的随访时长虽具有一定的观察价值, 但仍可能低估了真正的累积癌变风险, 特别是对于癌变发生较晚的个体。因此, 笔者在讨论结果时应谨慎解释, 承认随访时间有限可能造成的低估偏倚, 并建议未来进行更长期随访研究, 以全面评估OLK的真实癌变风险及其时间特征。

综上所述, 虽然既往研究已报道EZH2在OSCC中的高表达现象, 并指出其与不良预后相关^[45], 或是提示EZH2在癌前病变中亦具有重要作用^[11], 但是这些研究为横断面研究或回顾性研究, 未进行长期随访。本研究通过前瞻性队列设计, 克服了横断面研究及回顾性研究的局限性, 通过Fisher精确检验、KM生存分析、单因素及多因素Cox比例风险回归模型多种统计学分析方法进一步确认EZH2可作为OLK癌变的生物标志物, 但其对OLK癌变的独立预测作用仍待进一步验证, 鉴于本研究中高表达组样本量有限, 事后检验效能分析结果提示以上结果检验效能一般, 相关结论的推断强度应予以谨慎解读, 尚需通过更大样本量的研究进一步验证。

未来研究希望能构建多中心、长期的前瞻性OLK队列, 整合临床危险因素、组织病理学数据以及相关生物标志物, 进一步确定EZH2高表达对OLK癌变的预测作用, 同时可以进一步结合多组学分析深入探讨EZH2在OLK癌变中的分子机制,

明确EZH2蛋白在OLK癌变中的具体作用。

【Author contributions】 Mei NR, Liu LM designed the study, performed the experiments, analyzed the data and wrote the article. Yang JW, Xu SM, Li CX analyzed the data, designed the research study and revised the article. Ge SY, Zhou HW conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Li J, Liu Y, Zhang H, et al. Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(7): 1402-1413. doi: [10.1111/odi.13372](https://doi.org/10.1111/odi.13372).
- [2] Sundberg J, Öhman J, Korytowska M, et al. High-risk human papillomavirus in patients with oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma-a multi-centre study in Sweden, Brazil and Romania[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(2): 183-192. doi: [10.1111/odi.13510](https://doi.org/10.1111/odi.13510).
- [3] Jayasooriya PR, Dayaratne K, Dissanayake UB, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(12): 4563-4569. doi: [10.1007/s00784-020-03322-4](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03322-4).
- [4] Pan C, Rizvi Z. Oral cancer: what the general surgeon should know [J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(2): 309-324. doi: [10.1016/j.suc.2021.12.007](https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.12.007).
- [5] Chen J, Tang S, Zheng Q, et al. The competitive mechanism of EZH1 and EZH2 in promoting oral squamous cell carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 436(1): 113957. doi: [10.1016/j.yexcr.2024.113957](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.113957).
- [6] Porazzi P, Nason S, Yang Z, et al. EZH1/EZH2 inhibition enhances adoptive T cell immunotherapy against multiple cancer models[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 537-551.e7. doi: [10.1016/j.ccell.2025.01.013](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.01.013).
- [7] Cheng Y, Song Z, Fang X, et al. Polycomb repressive complex 2 and its core component EZH2: potential targeted therapeutic strategies for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 54. doi: [10.1186/s13148-024-01666-2](https://doi.org/10.1186/s13148-024-01666-2).
- [8] Campolo M, Scuderi SA, Filippone A, et al. EZH2 inhibition to counteract oral cancer progression through Wnt/ β -catenin pathway modulation[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2024, 17(8): 1102. doi: [10.3390/ph17081102](https://doi.org/10.3390/ph17081102).
- [9] Xu J, Lin Q, Zhao X. Circular RNA 0000311 aggravates the aggressiveness of oral squamous cell carcinoma *via* miR-876-5p/EZH2 axis[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2023, 42(3): 43-52. doi: [10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022041989](https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022041989).
- [10] Ganesh D, Dafar A, Niklasson J, et al. EZH2 expression correlates with T-cell infiltration in oral leukoplakia and predicts cancer transformation[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(4): 1533-1542. doi: [10.21873/anticancer.16302](https://doi.org/10.21873/anticancer.16302).
- [11] Cao W, Younis RH, Li J, et al. EZH2 promotes malignant phenotypes and is a predictor of oral cancer development in patients with oral leukoplakia[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2011, 4(11): 1816-1824. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-11-0130](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0130).
- [12] Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, et al. Oral epithelial dysplasia: recognition, grading and clinical significance[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1947-1976. doi: [10.1111/odi.13993](https://doi.org/10.1111/odi.13993).
- [13] Kerr AR, Lodi G. Management of oral potentially malignant disorders[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 2008-2025. doi: [10.1111/odi.13980](https://doi.org/10.1111/odi.13980).
- [14] Guan JY, Luo YH, Lin YY, et al. Malignant transformation rate of oral leukoplakia in the past 20 years: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(8): 691-700. doi: [10.1111/jop.13440](https://doi.org/10.1111/jop.13440).
- [15] Pinto AC, Caramês J, Francisco H, et al. Malignant transformation rate of oral leukoplakia-systematic review[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 129(6): 600-611.e2. doi: [10.1016/j.oooo.2020.02.017](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.017).
- [16] Pimenta-Barros LA, Ramos-García P, González-Moles MÁ, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and comprehensive meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2025, 31(1): 69-80. doi: [10.1111/odi.15140](https://doi.org/10.1111/odi.15140).
- [17] Tan Y, Wang Z, Xu M, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 44. doi: [10.1038/s41368-023-00249-w](https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w).
- [18] 王广超, 刘丽骏, 蒋伟文. DNA甲基化激活磷酸肌醇代谢在口腔白斑癌变中的意义[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(10): 677-683. doi: [10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.005](https://doi.org/10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.005).
Wang GC, Liu LJ, Jiang WW. Significance of phosphoinositol metabolism by DNA methylation may contribute in oral leukoplakia carcinogenesis[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(10): 677-683. doi: [10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.005](https://doi.org/10.12016/j.issn.2096-1456.2021.10.005).
- [19] Sreeshma B, Devi A. JARID2 and EZH2, the eminent epigenetic drivers in human cancer[J]. *Gene*, 2023, 879: 147584. doi: [10.1016/j.gene.2023.147584](https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147584).
- [20] Sabour-Takanlou M, Sabour-Takanlou L, Biray-Avci C. EZH2-associated tumor malignancy: a prominent target for cancer treatment [J]. *Clin Genet*, 2024, 106(4): 377-385. doi: [10.1111/cge.14576](https://doi.org/10.1111/cge.14576).
- [21] Dev A, Sardoiwala MN, Kushwaha AC, et al. Genistein nanoformulation promotes selective apoptosis in oral squamous cell carcinoma through repression of 3PK-EZH2 signalling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153386. doi: [10.1016/j.phymed.2020.153386](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153386).
- [22] Lu X, Mei Y, Fan C, et al. Silencing AHNK promotes nasopharyngeal carcinoma progression by upregulating the ANXA2 protein [J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2024, 47(3): 833-850. doi: [10.1007/s13402-023-00898-3](https://doi.org/10.1007/s13402-023-00898-3).
- [23] Zhang M, Zhong A, Liu H, et al. EZH2 loss promotes gastric squamous cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6032. doi: [10.1038/s41467-025-61024-5](https://doi.org/10.1038/s41467-025-61024-5).
- [24] Wang K, Jiang X, Jiang Y, et al. EZH2-H3K27me3-mediated silencing of mir-139-5p inhibits cellular senescence in hepatocellular carcinoma by activating TOP2A[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 320. doi: [10.1186/s13046-023-02855-2](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02855-2).
- [25] Hong SH, Hwang HJ, Son DH, et al. Inhibition of EZH2 exerts antitumorigenic effects in renal cell carcinoma *via* LATS1[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(4): 724-735. doi: [10.1002/2211-5463.13579](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13579).
- [26] Venkadakrishnan VB, Presser AG, Singh R, et al. Lineage-specific canonical and non-canonical activity of EZH2 in advanced prostate cancer subtypes[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):

6779. doi: [10.1038/s41467-024-51156-5](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51156-5).
- [27] Verma A, Singh A, Singh MP, et al. EZH2-H3K27me3 mediated KRT14 upregulation promotes TNBC peritoneal metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7344. doi: [10.1038/s41467-022-35059-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-35059-x).
- [28] Chen Y, Zhu H, Luo Y, et al. EZH2: The roles in targeted therapy and mechanisms of resistance in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116624. doi: [10.1016/j.biopha.2024.116624](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116624).
- [29] Entezari M, Taheriazam A, Paskheh MDA, et al. The pharmacological and biological importance of EZH2 signaling in lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114313. doi: [10.1016/j.biopha.2023.114313](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114313).
- [30] Kaur P, Shankar E, Gupta S. EZH2-mediated development of therapeutic resistance in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216706. doi: [10.1016/j.canlet.2024.216706](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216706).
- [31] Liu Y, Yang Q. The roles of EZH2 in cancer and its inhibitors[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(6): 167. doi: [10.1007/s12032-023-02025-6](https://doi.org/10.1007/s12032-023-02025-6).
- [32] Hong Y, He H, Sui W, et al. Long non-coding RNA H1 promotes cell proliferation and invasion by acting as a ceRNA of miR-138 and releasing EZH2 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(3): 901-912. doi: [10.3892/ijo.2018.4247](https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4247).
- [33] Zhou W, Feng Y, Lin C, et al. Yin Yang 1-induced long noncoding RNA DUXAP9 drives the progression of oral squamous cell carcinoma by blocking CDK1-mediated EZH2 degradation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25): e2207549. doi: [10.1002/advs.202207549](https://doi.org/10.1002/advs.202207549).
- [34] Yao Y, Liu Y, Jin F, et al. LINC00662 promotes oral squamous cell carcinoma cell growth and metastasis through miR-144-3p/EZH2 axis[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(7): 640-649. doi: [10.3349/ymj.2021.62.7.640](https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.7.640).
- [35] Nakashima C, Fujiwara-Tani R, Mori S, et al. An axis between the long non-coding RNA HOXA11-AS and NQOs enhances metastatic ability in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10704. doi: [10.3390/ijms231810704](https://doi.org/10.3390/ijms231810704).
- [36] Zhao Z, Xing Y, Yang F, et al. LncRNA HOXA-AS2 promotes oral squamous cell proliferation, migration, and invasion *via* upregulating EZH2 as an oncogene[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211039109. doi: [10.1177/15330338211039109](https://doi.org/10.1177/15330338211039109).
- [37] Zheng M, Cao MX, Luo XJ, et al. EZH2 promotes invasion and tumour glycolysis by regulating STAT3 and FoxO1 signalling in human OSCC cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6942-6954. doi: [10.1111/jcmm.14579](https://doi.org/10.1111/jcmm.14579).
- [38] Khattri M, Amako Y, Gibbs JR, et al. Methyltransferase-independent function of enhancer of zeste homologue 2 maintains tumorigenicity induced by human oncogenic papillomavirus and polyomavirus[J]. *Tumour Virus Res*, 2023, 16: 200264. doi: [10.1016/j.tvr.2023.200264](https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200264).
- [39] Baquero J, Tang XH, Scognamiglio T, et al. EZH2 knockout in oral cavity basal epithelia causes more invasive squamous cell carcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(12): 1485-1495. doi: [10.1093/carcin/bgab091](https://doi.org/10.1093/carcin/bgab091).
- [40] Chen X, Han J, Li S, et al. HOXC-AS1 and EZH2 interaction increase HOXC9 expression and promote the malignant transformation of oral leukoplakia[J]. *J Cancer*, 2025, 16(4): 1202-1214. doi: [10.7150/jca.103482](https://doi.org/10.7150/jca.103482).
- [41] Aguirre-Uriazar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis of the last 5 years[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1881-1895. doi: [10.1111/odi.13810](https://doi.org/10.1111/odi.13810).
- [42] Su PF, Lin CK, Hung JY, et al. The proper use and reporting of survival analysis and cox regression[J]. *World Neurosurg*, 2022, 161: 303-309. doi: [10.1016/j.wneu.2021.06.132](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.132).
- [43] Bukovszky B, Fodor J, Tóth E, et al. Malignant transformation and long-term outcome of oral and laryngeal leukoplakia[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4255. doi: [10.3390/jcm12134255](https://doi.org/10.3390/jcm12134255).
- [44] Tovar S, Costache M, Perlea P, et al. Oral leukoplakia: a clinicopathological study and malignant transformation[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1454-1463. doi: [10.1111/odi.14123](https://doi.org/10.1111/odi.14123).
- [45] Kidani K, Osaki M, Tamura T, et al. High expression of EZH2 is associated with tumor proliferation and prognosis in human oral squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(1): 39-46. doi: [10.1016/j.oraloncology.2008.03.016](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.03.016).

(编辑 罗燕鸿)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网