

铒激光联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维化的疗效评价

马慧颖 何志良 李士辉 岳琳 李春佳

承德市中心医院口腔科 067000

通信作者:马慧颖,Email:670612600@qq.com

【摘要】 目的 研究铒激光联合曲安奈德治疗对口腔黏膜下纤维化(OSF)患者口腔功能及低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、黏膜成纤维细胞(NM-FB)因子的影响。方法 本研究采用前瞻性研究方法,以2017年2月至2020年1月在承德市中心医院口腔科进行治疗的120例OSF患者作为研究对象;采用信封法,按照随机分组原则,将全部患者随机分为观察组及对照组,每组60例,所有患者均采用曲安奈德进行治疗,观察组患者在此基础上联合采用铒激光进行治疗,两组患者均治疗9周。比较两组患者的疼痛情况、口腔健康影响程度量表(OHIP-14)中文版评分、治疗效果、HIF-1 α 、NM-FB水平、白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和IL-6之间的差异。结果 经过治疗后,2组患者的视觉模拟评分(VAS)值显著下降,且观察组VAS值[(1.21 \pm 0.95)分]显著低于对照组[(2.60 \pm 0.96)分],差异有统计学意义($t=7.972, P<0.001$);两组患者的OHIP-14评分显著下降,且观察组OHIP-14评分[(24.65 \pm 1.45)分]显著低于对照组[(29.21 \pm 1.33)分],差异有统计学意义($t=17.952, P<0.001$);观察组患者的治疗总有效率(91.67%)显著高于对照组(78.33%),差异有统计学意义($\chi^2=4.182, P=0.041$);两组患者的HIF-1 α 、NM-FB水平均显著下降,且观察组患者的HIF-1 α 、NM-FB水平显著低于对照组;两组患者的IL-1 β 、TNF- α 及IL-6均显著下降,且观察组患者的IL-1 β 、TNF- α 及IL-6均显著低于对照组。结论 采用铒激光联合曲安奈德治疗OSF,患者HIF-1 α 、NM-FB水平显著下调,口腔功能显著改善,治疗效果显著。

【关键词】 口腔黏膜下纤维化; 铒; 激光; 曲安奈德; 低氧诱导因子1 α ; 成纤维细胞

基金项目:承德市科技支撑计划(202006A018)

引用著录格式:马慧颖,何志良,李士辉,等.铒激光联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维化的疗效评价[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2021,15(6):355-359.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.06.005

Effect of erbium laser combined with triamcinolone acetonide on oral function in patients with oral submucosal fibrosis

Ma Huiying, He Zhiliang, Li Shihui, Yue Lin, Li Chunjia

Department of Stomatology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, China

Corresponding author:Ma Huiying, Email:670612600@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of erbium laser combined with triamcinolone acetonide on oral function, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and normal mucous fibroblasts(NM-FB) in patients with oral submucosal fibrosis (OSF). **Methods** In this prospective study, 120 cases of oral submucosal fibrosis treated in our hospital from February 2017 to January 2020 were selected as the research objects. According to the principle of random grouping, the above patients were randomly divided into observational group and control group, 60 cases in each group. All patients were treated for 9 weeks. The observational group was treated with combined with triamcinolone acetonide, while the control group with triamcinolone acetonide only. The differences of pain, oral health impact profile (OHIP-14) score, treatment effect, HIF-1 α , NM-FB level and inflammatory reaction between the two groups were compared. **Results** After treatment, the visual analogue scale (VAS) of the two groups decreased significantly. The VAS of the observational group was significantly lower than that of the control group [(1.21 \pm 0.95) vs (2.60 \pm 0.96)] ($t=7.972, P<0.001$). The OHIP-14 score in the observational group was significantly

lower than that in the control group $[(24.65 \pm 1.45 \text{ vs } (29.21 \pm 1.33)) (t = 17.952, P < 0.001)]$. The total effective rate in the observational group (91.67%) was significantly higher than that in the control group (78.33%), where there was significant difference ($\chi^2 = 4.182, P = 0.041$). The levels of HIF-1 α and NM-FB in the observational group were significantly lower than those in the control group. The levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in the two groups were significantly decreased. The levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in the observational group were significantly lower than those in the control group. **Conclusions** Erbium laser combined with triamcinolone acetonide was used in the treatment of oral submucosal fibrosis. The HIF-1 α and NM-FB were significantly decreased, and the oral function was significantly improved.

【Key words】 Oral submucosal fibrosis; Erbium; Lasers; Triamcinolone acetonide; Hypoxia-inducible factor-1 alpha; Fibroblasts

Fund program: Technology Support Programme of Chengde (202006A018)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.06.005

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)是临床较为常见的口腔慢性疾病之一^[1],可在口腔的任意部位发病。在疾病的进展过程中,患者口腔黏膜的固有层组织发生纤维变性及其上皮萎缩,最终引发局部黏膜硬化成条索状,严重影响患者的口腔功能^[2]。流行病学调查显示,OSF在我国的湖南省、台湾地区较为高发^[3]。世界卫生组织已经将OSF作为重要的癌前病变,流行病学调查显示,OSF的癌变率可达到13%以上,其发病主要与遗传因素、免疫状况及咀嚼槟榔等呈现显著的相关性^[4]。目前,对于OSF治疗尚未发现有效的治疗方法。临床多采取对局部病灶部位注射糖皮质激素进行抗炎治疗^[5],但是复发率较高,同时对于黏膜组织的纤维化并未发现具有显著的改善意义。临床对于OSF患者的治疗主要采用手术对条索样组织进行治疗,对于改善患者的临床症状具有积极的意义。

钬激光属于硬组织的激光,其波长位于红外线区域以外,对于硬化的纤维组织的切割具有显著的意义^[6]。曲安奈德是临床较为常用的类固醇皮质激素,具有显著的抗炎及抗过敏作用^[7],能有效降低炎性细胞对于局部组织的浸润,对于患者的预后具有积极的作用。低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)与组织的缺氧状态及炎症反应水平显著相关。黏膜成纤维细胞(normal mucous fibroblasts, NM-FB)是病灶部位的纤维化的重要指标。本研究主要通过钬激光联合曲安奈德治疗对OSF患者口腔功能,以及HIF-1 α 、NM-FB因子的影响分析,为临床治疗提供科学依据。

资料与方法

一、一般资料

本研究采用前瞻性研究方法,以2017年2月至

2020年1月在承德市中心医院口腔科进行治疗的120例OSF患者作为研究对象,其中男55例、女65例,年龄21~36岁,平均(24.78 \pm 3.09)岁,体质指数为(24.23 \pm 2.12) kg/m²,病程为(3.22 \pm 0.52)年。采用信封法,按照随机分组原则,将全部患者随机分为观察组及对照组,每组60例,两组患者的一般资料之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。本研究经过承德市中心医院伦理委员会论证通过,所有患者均签署知情同意书。

表1 本研究120例口腔黏膜下纤维化患者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	病程(年)
观察组	60	27/33	24.65 \pm 4.34	24.41 \pm 4.25	3.20 \pm 0.44
对照组	60	28/32	24.93 \pm 4.62	24.05 \pm 4.22	3.24 \pm 0.62
检验值		$\chi^2 = 0.041$	$t = 0.342$	$t = 0.466$	$t = 0.408$
P值		0.846	0.733	0.642	0.684

1. 纳入标准:(1)所有患者均符合OSF诊断标准^[8];(2)近期末进行疾病相关性治疗;(3)无糖尿病、高血压等疾病。

2. 排除标准:(1)对本研究药品过敏;(2)伴有器质性病变;(3)伴有其他口腔疾病。

二、研究方法

所有患者均采取曲安奈德进行治疗,观察组患者在此基础上联合采用钬激光进行治疗。

1. 曲安奈德:采用点状方式在患者的病灶部位进行曲安奈德(昆明积大制药股份有限公司;国药准字H53021604)注射1 mL,每周注射1次,连续治疗9周。

2. 钬激光:本研究采用的钬激光治疗仪器是由德国Asclepion公司提供,术前使用 $w = 0.9\%$ 氯化钠溶液对患者的口腔进行清洗后,使用波长为2940 nm,能量密度设定为50 J/cm²以下,脉冲频率设定为40 Hz

以下,对病灶部位进行利多卡因(同方药业集团有限公司,国药准字H20063466)涂抹后,自病灶部位的外周向中央、自上而下进行治疗,术后常规进行抗菌药膏涂抹。每2个月对患者进行治疗1次,共计治疗3次。

三、观察指标

1. 疼痛情况:分别对两组患者治疗前、治疗9个月后的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)值进行比较。VAS值0~2分则为优,3~5分则为良,6~8分则为可,8分以上则为差^[9]。

2. 口腔健康程度:两组患者的口腔健康程度采用口腔健康影响程度量表(oral health impact profile, OHIP-14)中文版进行评价。OHIP-14评分共计56分,分数越高,患者的口腔健康程度越差^[10]。

3. 治疗效果:患者的病灶部位受损面积在50 mm²以下,张口度在30 mm以上,患者无显著的疼痛感则为显效;患者的病灶部位降低在50%以上,张口度在20~30 mm,患者的疼痛感显著;患者的受损面积、张口度及疼痛感并未见明显改善甚至加重则为无效^[11]。同时针对轻度及重度患者的治疗效果进行分层分析。

4. 静脉血HIF-1 α 、NM-FB水平:分别采集两组患者治疗前及治疗9个月后静脉血液4 mL,抗凝处理,3500 r/min离心20 min(离心半径20 cm),取上清液,采用酶联免疫法对患者的HIF-1 α 水平进行检测,检测试剂均来自上海罗氏,操作流程严格按照说明书开展。试剂的产品号分别为20170102及20170211。采用酶标仪对患者的NM-FB活性进行检测。

5. 炎症反应水平:分别对两组患者入组时及治疗后的静脉血液白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及IL-6水平进行比较。患者的炎症因子水平检测均采用酶联免疫法进行检测。

四、统计学处理方法

采用SPSS 19.0软件包进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据采用[例(%)],表示,患者的治疗效果采用卡方检验,患者的口腔健康状

况、炎症反应,以及HIF-1 α 、NM-FB水平采用独立样本 t 检验。当 $P < 0.05$ 时,认为差异具有统计学意义。

结 果

一、口腔黏膜下纤维化患者治疗前后疼痛情况比较

治疗前,两组OSF患者的VAS值差异无统计学意义($t = 0.152, P = 0.879$),经过治疗后,两组OSF患者的VAS值均显著下降,且观察组患者的VAS值显著低于对照组,差异有统计学意义($t = 7.972, P < 0.001$),见表2。

表2 本研究120例口腔黏膜下纤维化患者治疗前后疼痛情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS值	
		治疗前	治疗后
观察组	60	4.74 \pm 1.37	1.21 \pm 0.95
对照组	60	4.70 \pm 1.51	2.60 \pm 0.96
t 值		0.152	7.972
P 值		0.879	<0.001

二、口腔黏膜下纤维化患者治疗前后口腔健康程度比较

治疗前,两组患者的OHIP-14评分差异无统计学意义($t = 0.151, P = 0.881$),经过治疗后,两组患者的OHIP-14评分显著下降,且观察组OHIP-14评分显著低于对照组,差异有统计学意义($t = 17.952, P < 0.001$);治疗后观察组张口度和受损面积也优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$,表3)。

三、口腔黏膜下纤维化患者治疗效果比较

所有患者中,观察组患者治疗总有效率(91.67%)显著高于对照组(78.33%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.182, P = 0.041$),轻度组与重度组患者的总有效率显著高于对照组(表4)。

四、口腔黏膜下纤维化患者治疗前后低氧诱导因子1 α 与黏膜成纤维细胞水平比较

治疗前,两组患者的HIF-1 α 、NM-FB水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的HIF-1 α 、

表3 本研究120例口腔黏膜下纤维化患者治疗前后口腔健康程度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OHIP-14评分		张口度(mm)		受损面积(mm ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	41.33 \pm 1.33	24.65 \pm 1.45	24.21 \pm 1.95	33.33 \pm 1.33	54.65 \pm 1.45	13.21 \pm 1.77
对照组	60	41.37 \pm 1.57	29.21 \pm 1.33	24.60 \pm 1.96	29.37 \pm 1.57	54.21 \pm 1.33	29.26 \pm 1.55
t 值		0.151	17.952	1.093	14.908	1.732	52.842
P 值		0.881	<0.001	0.277	<0.001	0.086	<0.001

NM-FB水平均显著下降,且观察组HIF-1 α ($t=25.718$, $P<0.001$)和NM-FB($t=19.335$, $P<0.001$)水平均显著低于对照组,结果见表5。

表4 不同严重程度口腔黏膜下纤维化患者的治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
所有患者					
观察组	60	25(41.67)	30(50.00)	5(8.33)	55(91.67)
对照组	60	10(16.67)	37(61.67)	13(21.67)	47(78.33)
U/χ^2 值		3.241			4.182
P 值		0.001			0.041
轻度组					
观察组	25	20(80.00)	5(20.00)	0(0.00)	25(100.00)
对照组	35	15(42.86)	15(42.86)	5(14.29)	30(85.71)
U/χ^2 值		9.312			3.901
P 值		0.010			0.048
重度组					
观察组	35	16(45.71)	14(40.00)	5(14.29)	30(85.71)
对照组	25	3(12.00)	14(56.00)	8(32.00)	17(68.00)
U/χ^2 值		8.152			2.710
P 值		0.017			0.011

表5 本研究120例口腔黏膜下纤维化患者治疗前后低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、黏膜成纤维细胞(NM-FB)水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HIF-1 α		NM-FB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	132.64 \pm 17.37	24.81 \pm 5.15	0.23 \pm 0.09	0.11 \pm 0.02
对照组	60	132.40 \pm 17.51	52.50 \pm 6.56	0.25 \pm 0.05	0.20 \pm 0.03
t 值		0.075	25.718	1.505	19.335
P 值		0.940	<0.001	0.135	<0.001

五、口腔黏膜下纤维化患者治疗前后炎性因子水平比较

治疗前,两组患者的IL-1 β 、TNF- α 及IL-6差异无统计学意义($P>0.05$)。经过治疗后,两组患者的IL-1 β 、TNF- α 及IL-6均显著下降,且观察组IL-1 β ($t=16.481$, $P<0.001$)、TNF- α ($t=3.647$, $P<0.001$)及IL-6($t=2.475$, $P=0.015$)均显著低于对照组,结果见表6。

典型病例 患者,男,31岁。主诉:左侧颊部黏

膜进食烧灼疼痛2个月。查体及问诊:患者双侧面部外形基本对称,张口度26 mm,左侧颊部黏膜至咽部黏膜大面积色白,黏膜轻度不透明,局部少量黏膜呈条索状,触诊局部较正常黏膜略韧(图1A)。患者有10年咀嚼槟榔史。检查:VAS评分、OHIP-4评分、张口度检查、受损面积测量、病灶部位观察, HIF-1 α 、NM-FB和炎性因子水平检测。诊断:口腔黏膜下纤维化,给予左侧颊部黏膜病变区曲安奈德1 mL点状方式注射,每周注射1次,连续治疗9周,并使用波长2940 nm,能量密度设定为40 J/cm²、脉冲频率设定为35 Hz 钬激光自病灶外周向中央、自上而下进行治疗,术前术区涂抹利多卡因,术后局部进行抗菌药膏涂抹,2个月进行1次治疗,连续3次。患者治疗前疼痛情况VAS值7分,治疗后VAS值4分,OHIP-14评分治疗前37分,治疗后25分,治疗后进食局部无显著疼痛感,张口度34 mm,治疗后患者HIF-1 α 、NM-FB水平显著下降,治疗后患者口内黏膜病变范围明显缩小,疼痛减轻,生活质量明显提高(图1B)。

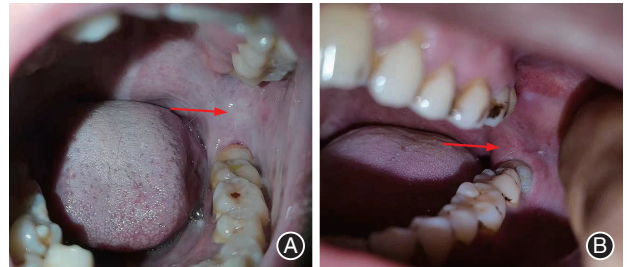


图1 口腔黏膜下纤维化患者治疗前后口内照片 A:治疗前,箭头示左侧颊部黏膜至咽部黏膜大面积色白,黏膜轻度不透明,局部少量黏膜呈条索状;B:治疗后,箭头示左侧颊部黏膜有明显改善,黏膜病变范围明显缩小。

讨论

有研究报道显示,在对OSF患者的曲安奈德治疗中,虽然可以通过炎性反应的显著下降,显著改善患者的早期临床症状,但是针对已经在病灶部位组织发生纤维化的患者而言,其治疗效果呈现显著

表6 本研究120例口腔黏膜下纤维化患者治疗前后炎性因子水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1 β		TNF- α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	56.77 \pm 7.24	42.27 \pm 3.31	24.04 \pm 4.24	18.27 \pm 3.72	49.77 \pm 2.26	39.89 \pm 5.37
对照组	60	56.56 \pm 6.94	52.17 \pm 3.27	24.06 \pm 4.17	20.75 \pm 3.73	49.51 \pm 2.27	42.39 \pm 5.69
t 值		0.162	16.481	0.026	3.647	0.629	2.475
P 值		0.871	<0.001	0.979	<0.001	0.531	0.015

的局限性^[12]。同时,长期使用糖皮质激素,会造成水分、盐、糖及蛋白质的代谢紊乱,而在对患者的实际治疗中,主要是通过治疗,对患者的张口困难等临床表现进行改善,进一步改善患者的生活质量^[13]。所以,临床上对 OSF 患者的治疗主要采取手术治疗,通过对局部病灶部位的纤维化组织进行破坏,进一步改善患者的临床症状。

本研究主要采取钕激光进行治疗,该种激光的波长设定为 2940 nm,属于水分的吸收峰值,在含水量较高的组织中,可以在较短的时间内将光转变为热能,同时其脉宽相对较短,可以在较短的时间内对患者的病灶部位组织进行气化,进一步对病灶部位的纤维组织进行破坏^[14],而对于周边组织的破坏能力显著下降。本研究通过对两组患者的治疗效果进行比较,观察组治疗效果显著优于对照组,分析认为,在对患者局部病灶部位的纤维组织进行破坏后,及时对患者应用糖皮质激素,可显著降低患者由于手术造成的炎症反应,对于患者的预后具有积极的意义。由于采用的是钕激光进行治疗,势必会造成病灶部位组织缺氧,HIF-1 α 是重要的酪氨酸激酶活性的糖蛋白,当与其配体进行结合后,细胞内的酪氨酸激酶被显著激活,将信号向细胞核内进行传递,进而造成细胞的增殖及分化能力的改变。而随着患者的 HIF-1 α 水平显著下降,局部病灶部位的纤维化组织显著改善。而在对患者的 NM-FB 水平的分析中,随着患者的纤维细胞降低,患者的纤维化组织显著降低,对于患者的预后具有积极的意义^[15]。另外,通过对两组患者的炎症反应水平分析,随着局部病灶部位的纤维化组织的破坏,使其对于正常细胞的浸润能力显著下调,炎症反应随之降低。

综上所述,OSF 患者采取钕激光联合曲安奈德治疗,患者的 HIF-1 α 、NM-FB 因子显著下调,口腔功能显著改善,治疗效果显著。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 万英明,齐玲,田晶,等. STATs 蛋白家族在口腔黏膜下纤维化及其并存口腔扁平苔藓中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2016,45(16):2254-2257. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.032.

[2] 吕逢源,王宏峰,许春姣,等. 分泌型卷曲相关蛋白 1 在口腔黏膜下纤维化治疗前后唾液和龈沟液中的表达[J]. 中华口腔医学杂志, 2016,51(10):616-622. DOI:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.10.009.

[3] 蒯琳,凌天旸. 口腔黏膜下纤维化组织中缺氧诱导因子-1 α 的表达[J]. 实用口腔医学杂志, 2015,31(2):230-232. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2015.02.018.

[4] Sharma M, Fonseca FP, Hunter KD, et al. Loss of oral mucosal stem cell markers in oral submucous fibrosis and their reactivation in malignant transformation[J]. Int J Oral Sci, 2020,12(3):199-208. DOI:10.1038/s41368-020-00090-5.

[5] Phulari RGS, Dave EJ. A systematic review on the mechanisms of malignant transformation of oral submucous fibrosis[J]. Eur J Cancer Prev, 2020,29(5):470-473. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000575.

[6] 翦新春,郑廉,朱蓉,等. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 中华口腔医学杂志, 2017,52(1):16-21. DOI:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.01.004.

[7] 蔡晖,宋力伟. 甘草泻心合四妙勇安汤加减治疗口腔黏膜下纤维化临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2016,34(6):1486-1488. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2016.06.060.

[8] 陈珺,刘斌杰,杜翠,等. 微小 RNA-203 对 IV 型胶原蛋白 $\alpha 4$ 链基因的靶向调控及其在口腔黏膜下纤维化中的作用[J]. 中华口腔医学杂志, 2016,51(9):526-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.09.004.

[9] 郭海林,撒应龙,黄建文,等. 小肠黏膜下基质复合口腔黏膜细胞和转染 TIMP-1 siRNA 的成纤维细胞用于尿道重建的实验研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016,31(3):264-269. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2016.03.019.

[10] 辛蔚妮,凌均荣.《口腔健康影响程度量表(OHIP-14 中文版)》与《老年口腔健康评价指数(GOHA1 中文版)》的比较研究[J]. 口腔医学研究, 2014,30(3):252-257. DOI:10.13701/j.cnki.kqxyj.2014.03.018.

[11] Nag R, Paul RR, Pal M, et al. Epithelial distribution of E-Cadherin, p63, and mitotic figures in ApoTome images to determine the oncogenic potentiality of oral submucous fibrosis[J]. Microsc Microanal, 2020,26(6):1198-1210. DOI:10.1017/S1431927620024538.

[12] Mukherjee A, Spadigam A, Dhupar A. The stromal dictators in a concomitant case of oral submucous fibrosis: Oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2020,10(3):215-217. DOI:10.4103/ijabmr.IJABMR_222_19.

[13] More CB, Rao NR, More S, et al. Reasons for initiation of areca nut and related products in patients with oral submucous fibrosis within an endemic area in Gujarat, India[J]. Substance Use & Misuse, 2020,55(9):1413-1421. DOI:10.1080/10826084.2019.1660678.

[14] Thakur N, Sharma AK, Singh H, et al. ANDB: Development of a database based on a global survey of literature on areca nut and associated health effects[J]. Subst Use Misuse, 2020,55(9):1513-1518. DOI:10.1080/10826084.2019.1644523.

[15] Kisave P, Shekhar V, Babu PS, et al. The study of placentrex and hydrocortisone as an adjunct treatment in oral submucous fibrosis[J]. J Family Med Prim Care, 2020,9(5):2469-2474. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_268_20.

(收稿日期:2021-09-28)

(本文编辑:王嫚)