

• 论著 •

Toll样受体和白细胞介素-17单核苷酸多态性与口腔扁平苔藓易感性的相关性研究

李然^{1,2} 胡月³ 张宁⁴ 高瑞芳^{1,2} 王翔宇^{1,2} 葛学军²

1.山西医科大学口腔医(学)院儿童口腔预防科 太原 030001;

2.山西医科大学口腔医(学)院 口腔疾病防治与新材料山西省重点实验室 太原 030001;

3.太原恒伦悦伦口腔医院有限公司儿童口腔科 太原 030006;

4.北京应急总医院口腔科 北京 100028

[摘要] 目的 探讨Toll样受体(TLR)和白细胞介素-17(IL-17)基因的遗传多态性及与口腔扁平苔藓(OLP)的相关性。方法 选取病例组(OLP组)患者与对照组(未患OLP人群)外周血提取的DNA为研究对象,选取TLR与IL-17上的7个单核苷酸多态性(SNP)位点,分别是TLR3中的rs5743312、TLR2中的rs121917864和IL-17A中的5个SNP位点(rs4711998、rs3819024、rs8193036、rs3748067和rs17878530)。采用高分辨率熔解曲线分析法进行外周血细胞PCR产物基因多态性检测,并与DNA测序结果比对。统计分析SNP位点与OLP发生的相关性。结果 rs5743312(TLR3)、rs3819024(IL-17A)与OLP的发生相关,并有统计学意义($P < 0.05$)。其余5个SNP位点未检测出与OLP相关。结论 rs5743312(TLR3)和rs3819024(IL-17A)可能与OLP的易感性相关。

[关键词] 单核苷酸多态性; 高分辨率熔解曲线分析; 口腔扁平苔藓; 易感性

[中图分类号] R781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024016



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

The correlation study between single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor and interleukin-17 and oral lichen planus

Li Ran^{1,2}, Hu Yue³, Zhang Ning⁴, Gao Ruifang^{1,2}, Wang Xiangyu^{1,2}, Ge Xuejun²

1. Dept. of Pediatric and Preventive Dentistry, Shanxi Medical University School & Hospital of Stomatology, Taiyuan 030001, China; 2. Shanxi Medical University School & Hospital of Stomatology, Shanxi Province Key Laboratory of Oral Diseases Prevention and New Materials, Taiyuan 030001, China; 3. Dept. of Pediatric Dentistry, Homony Long Stomatological Hospital, Taiyuan 030006, China; 4. Dept. of Stomatology, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

Supported by: Shanxi Province Basic Research Program (202103021223235)

Correspondence: Ge Xuejun, Email: gxj19722003@163.com

[Abstract] **Objective** This study aimed to explore the genetic polymorphisms of the Toll-like receptor (TLR) and interleukin (IL)-17 genes and their correlation with oral lichen planus (OLP). **Methods** DNA extracted from the peripheral blood of patients in the case (OLP group) and control (non-OLP population) groups were selected as the research subjects. Seven single nucleotide polymorphisms were attempted in our study, namely, rs5743312 in TLR3, rs121917864 in TLR2, and five others (rs4711998, rs3819024, rs8193036, rs3748067, and rs17878530) in IL-17A. High resolution melting curve analysis was used to detect the gene polymorphism of PCR products in peripheral blood cells and compared with DNA sequencing. The correlation between polymorphic sites and the occurrence of OLP was statistically analyzed. **Results** We

found that rs5743312 (TLR3) and rs3819024 (IL-17A) had a statistically significant association with OLP ($P < 0.05$). The remaining five SNPs cannot be tested for association with OLP. **Conclusion** rs5743312 (TLR3) and rs3819024 (IL-17A) may contribute to the initiation of OLP.

[收稿日期] 2023-04-07; **[修回日期]** 2023-10-09

[基金项目] 山西省基础研究计划项目(202103021223235)

[作者简介] 李然, 副教授, 博士, Email: lrancer@163.com

[通信作者] 葛学军, 主任医师, 硕士, Email: gxj19722003@163.com

[Key words] single nucleotide polymorphism; high resolution curve melting analysis; oral lichen planus; susceptibility

口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 是一种慢性炎症性口腔黏膜疾病, 也是一种免疫相关性疾病。其癌变率为0.4%~2.0%, 世界卫生组织将其归类为癌前病变。临床表现包括从无症状的白色角化性病变到疼痛性糜烂和溃疡, 主要包括3种临床形式: 网状型、糜烂型和萎缩型^[1]。其病因和发病机制尚不清楚, 但大量研究^[2]表明遗传和免疫因素在OLP的发生发展中占重要地位。复杂性状疾病的发病, 如心血管疾病、肿瘤、自身性免疫疾病等, 由多个基因位点共同参与, 且与环境因素相互作用, 共同决定疾病的表型。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是人类基因组中发现的最常见的遗传变异类型之一^[3]。平均而言, 每隔1 000个碱基对 (base pair, bp) 即可发现一个SNP, 人群中发生频率超过1%^[4]。多项研究^[5-8]表明, 编码免疫相关组分的SNP对OLP表型、发生、发展和预后具有重要影响。此外, 疾病易感性还与种族有关。

免疫因子在OLP发病机制中具有重要作用。Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR) 参与细胞特异性和非特异性免疫, 活化的TLR通过诱导抗微生物防御系统产生白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和趋化因子来调节免疫平衡^[9]。已有研究^[10-14]表明, TLR3信号通路参与了OLP及口腔癌的发生。TLR3基因位于4号染色体长臂 (4q35区域), TLR3 rs5743312位于外显子区域。TLR3 rs5743312 C/T和TLR3 rs5743315 A/C多态性引起的氨基酸变化可导致TLR3受体胞外区域的变化, 影响TLR信号转导和炎症介质的产生, 可能增加口腔黏膜疾病的风险^[15]。IL-17是一种促炎因子, 可诱导其他细胞因子和趋化因子的表达, 介导炎症细胞的募集、浸润和组织损伤。IL-17的多态性与牙周炎、炎症性肠病、类风湿关节炎和其他疾病的易感性相关。此外, IL-17在口腔鳞状细胞癌^[16]的发病机制中起重要作用。rs3819024位于IL-17A基因的启动子区, SNP的改变可能导致基因转录活性的改变, 从而导致相关疾病的发生发展^[17]。本研究探讨TLR相关因子和IL-17基因中的SNP, 探讨其在OLP易感性中的作用。

自2003年高分辨率溶解曲线分析法 (high resolution melting curve analysis, HRM) 被引入到基

因突变检测领域内, HRM被广泛应用于SNP的发现和鉴定方面, 是一种高通量、低成本、无污染、易于操作、敏感度高、特异度好的方法^[18]。本研究在TLR2、TLR3和IL-17A中尝试了7个SNP, rs5743312和rs121917864分别在TLR3和TLR2中, 其他SNP (rs4711998、rs3819024、rs8193036、rs3748067和rs17878530) 在IL-17A中。rs3819024、rs4711998、rs8193036、rs3748047和rs17878530位于IL-17A基因的启动子区, rs121917864位于TLR2的外显子区。通过影响蛋白表达水平发挥其生物学功能, 从而增加对疾病的易感性^[19-25]。本实验采用此种方法检测TLR3与IL-17的SNP位点以及在山西汉族人群中的发生概率, 以期在OLP在人群中大规模筛查提供思路。

1 材料和方法

所有临床研究均通过山西医科大学机构伦理委员会 (协议号2016LL046) 批准。

1.1 患者一般资料

选取2021年1月至2022年6月于山西医科大学口腔医院确诊并治疗的OLP患者作为试验研究对象, 试验分为病例组和对照组 (未患OLP人群)。纳入标准: 1) 符合改良世界卫生组织OLP诊断标准^[26]; 2) 符合《口腔黏膜病学》第4版分型标准; 3) 所有患者临床表现和病理检查均确诊为OLP; 4) 所有患者均签署知情同意书。排除标准: 1) 排除苔藓样病变、口腔白斑病、口腔念珠菌感染、白色过角化、天疱疮、白色海绵状斑痣、口腔黏膜下纤维化、盘状红斑狼疮、天疱疮及类天疱疮等其他口腔黏膜疾病和合并有皮肤病损的OLP患者; 2) 排除有高血压、糖尿病、心脏病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性肝炎等全身疾病的患者; 3) 排除服用某些药物及口内有局部刺激因素引起苔藓样病变的患者; 4) 排除孕妇和哺乳期妇女。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集和DNA提取 清晨空腹采集研究对象外周血2 mL, 注入乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝真空采血管中, 摇匀, 保存于-20 °C冰箱备用。采用全血提取试剂盒 (北京天根生化技术有限公司) 提取DNA。

1.2.2 HRM-PCR分型技术 本研究共选取7个SNP

位点进行实验, 分别是rs5743312、rs1219-17864、rs4711998、rs3819024、rs8193036、rs374-8067、rs17878530。对照组中, rs8193036、rs374-8067及rs17878530这3个位点可以分出3种不同的基因型, 但OLP病例组中只分出1种基因型, 无法统计; rs121917864位点病例组及对照组均分出2种基因型, 无法统计; rs5743312、rs4711998和rs3819024病例组与对照组均分出3种不同的基因型。

利用PubMed中的FASTA函数, 得到rs5743312、rs3819024和rs4711998的上游和下游约300 bp长的碱基序列。引物设计采用Primer 5.0 (上海生工生化科技有限公司)。PCR反应: 95 °C预变性5 min, 95 °C变性30 s, 53 °C退火30 s, 72 °C延伸6 s, 72 °C延伸7 min, 共扩增35个周期。采用Light Scanner软件及系统支持软件Call-IT 2.0进行分析。每个测试样本的HRM录入由计算机自动完成。

1.2.3 统计学分析 采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。对病例组与对照组人群基因型分布进行Hardy-Weinberg平衡检验 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。采用病例-对照研究方法, 对病例组与对照组人群基因型及等位基因频率分布的比较采用卡方检验, 同时计算相对危险度估计值 (odds ratio, OR) 和95%置信区间 (confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 具有显著性统计学差异。

2 结果

2.1 患者一般资料

根据纳入和排除标准共收集83例病例组和87例对照组。病例组包括55例糜烂型, 28例非糜烂型。其中男性19例, 女性64例, 年龄17~78岁, 平均年龄47.88岁。具体临床指标参数见表1, 两组在性别和年龄方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 病例组与对照组基线特征

Tab 1 Baseline characteristics of patients and controls

纳入临床指标	病例组(n=83)	对照组(n=87)	P值
男/女	19/64	22/65	0.715 0
平均年龄/岁	47.88	46.91	0.630 7
年龄范围/岁	17~78	21~60	
病程/月	1.0~36.0		
病程均数/月	11.3		
糜烂型/n	55		
非糜烂型/n	28		

2.2 HWE检验

采用吻合度检验, 运用卡方统计量衡量基因

型数目的观察值与该位点上全部基因型频率分布, 符合HWE检验 ($P > 0.05$), 见表2。

表 2 rs5743312、rs4711998和rs3819024的HWE检验

Tab 2 HWE test of rs5743312, rs4711998 and rs3819024

检验参数	rs5743312	rs4711998	rs3819024
基因型	CT/TT	AG/GG	AG/GG
n	27/13	34/16	43/5
χ^2 值	5.26	1.74	3.05
P值	0.072 2	0.418 7	0.217 1

2.3 HRM分型结果

通过PCR-HRM方法对病例组及对照组上述3个SNP位点PCR产物分析显示: rs5743312S位点的病例组及健康对照组可分出CC、CT、TT三种基因型, rs4711998和rs3819024这两个SNP位点的病例组及对照组可分出GG、AA、AG三种基因型, 溶解曲线及分型曲线见图1、2。

2.4 DNA测序结果

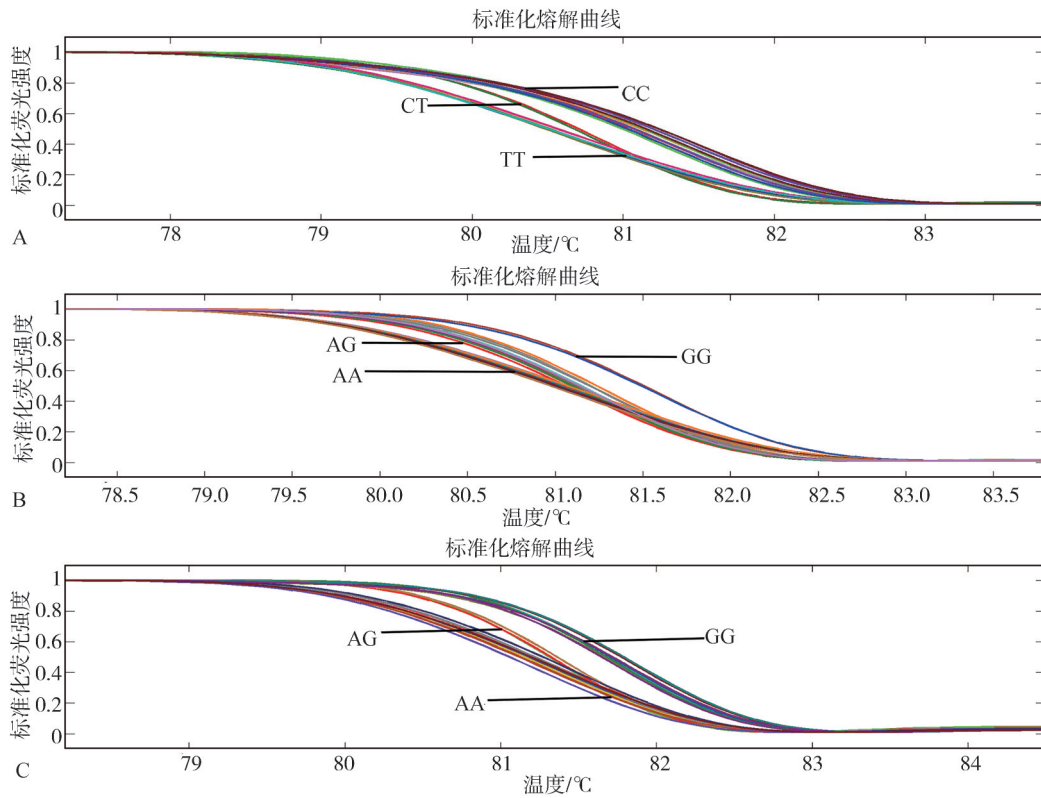
DNA测序结果见图3, 与PCR-HRM基因分型结果吻合。

2.5 统计学结果

rs5743312 (TLR3)、rs4711998 (IL-17A) 和rs3819024 (IL-17A) SNP位点与OLP关联分析见表3、4。经卡方检验得出的统计学结果显示: rs5743312与rs3819024的等位基因频率和基因型分析在病例组与对照组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

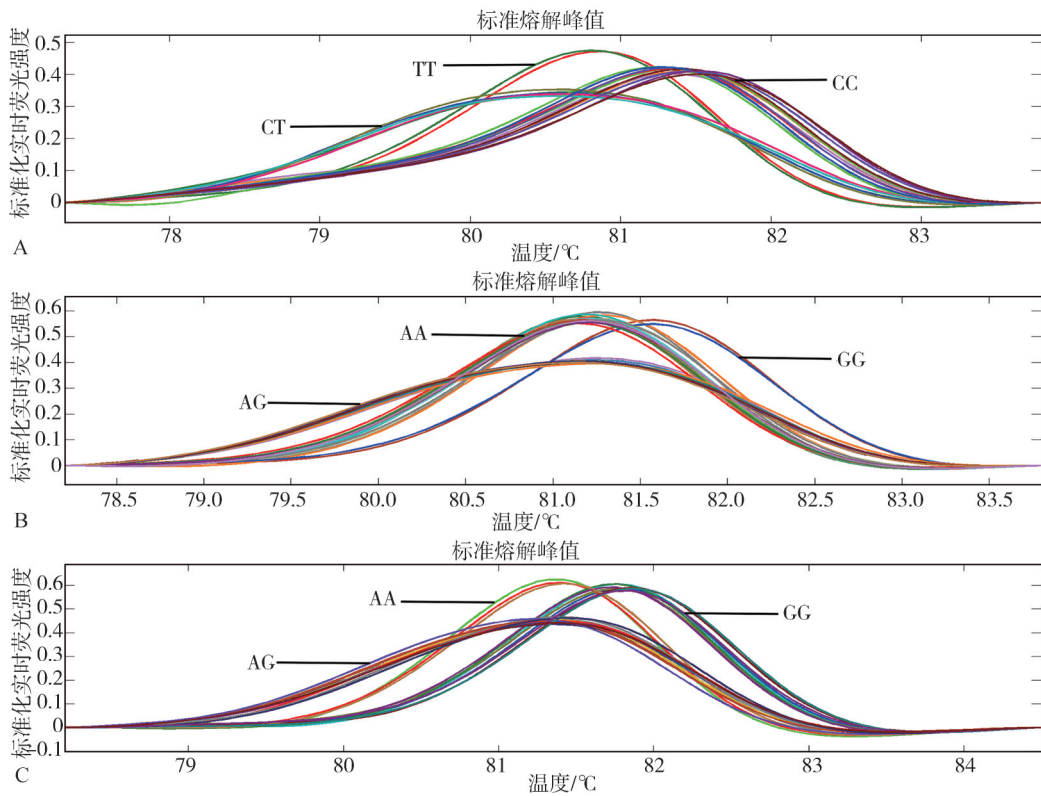
以往研究^[27]发现rs5743312是口腔鳞状细胞癌的标志。与野生型 (CC) 基因型^[28]相比, rs574-3312 (C>T) 多态性使癌症风险增加了1.11倍。本试验中, 在病例组和对照组的TLR3 rs5743312中均检测到CC、CT和TT基因型。rs5743312等位基因分析显示, C为主要等位基因, 病例组和对照组的发生率分别为68.1%和31.9%, G为次要等位基因。统计结果显示, 在OLP中TT型占15.7%, CT型和CC型占84.3%, 对照组分别为10.6%和89.4%。将CT型与CC型合并为一组时, 基因型频率比较结果显示组间差异有统计学意义 [$\chi^2 = 4.411$, $P = 0.036$, OR=3.046, 95% CI (1.035, 8.965)]。病例组和对照组的等位基因频率组间差异也有统计学意义 [$\chi^2 = 6.846$, $P = 0.009$, OR=1.931, 95% CI (1.175, 3.174)], 表明T等位基因是OLP的危险因素。



A: rs5743312; B: rs4711998; C: rs3819024。

图 1 PCR-HRM对SNP位点溶解曲线图

Fig 1 Curves of high resolution melting analysis



A: rs5743312; B: rs4711998; C: rs3819024。

图 2 PCR-HRM对SNP位点分型曲线图

Fig 2 Curves of different SNPs

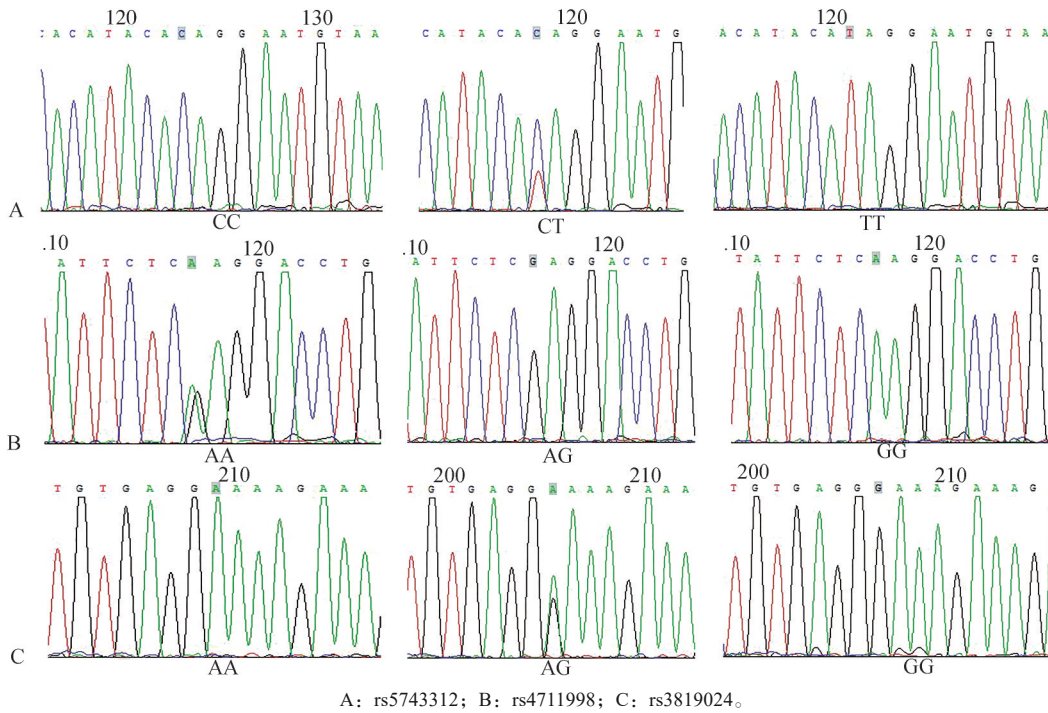


图 3 DNA测序结果

Fig 3 Chromatogram showing sequencing of SNPs

表 3 OLP与rs5743312、rs4711998和rs3819024等位基因频率分布及多态性关联分析

Tab 3 Allele frequency distribution and gene polymorphism analysis of OLP with rs5743312, rs4711998 and rs381902

SNP	组别	例数/n	等位基因型 (n%)		χ^2 值	P值	OR	95% CI
			C/G	T/A				
rs5743312	病例组	83	113/68.0	53/32.0	6.846	0.009	1.931	1.175, 3.174
	对照组	87	140/80.0	34/20.0				
rs4711998	病例组	83	66/39.8	100/60.2	0.802	0.370	1.223	0.787, 1.094
	对照组	87	61/35.1	113/64.9				
rs3819024	病例组	83	53/31.9	113/68.1	12.91	<0.001	0.448	0.288, 0.697
	对照组	87	89/51.1	85/48.9				

表 4 OLP与rs5743312、rs4711998和rs3819024位点多态性关联分析

Tab 4 Gene polymorphism analysis of OLP with rs5743312, rs4711998 and rs3819024

SNP	组别	例数/n	基因型 (n%)		χ^2 值	P值	OR	95% CI
			次要等位纯合型	至少含1个主要等位基因型				
rs5743312	病例组	83	13/15.7	70/84.3	4.411	0.036	3.046	1.035, 8.965
	对照组	87	5/10.6	82/89.4				
rs4711998	病例组	83	16/19.3	67/80.8	1.399	0.237	1.65	0.716, 3.803
	对照组	87	11/12.6	76/87.4				
rs3819024	病例组	83	5/6.0	78/94.0	15.076	<0.001	6.29	0.058, 0.439
	对照组	87	25/28.7	62/71.3				

IL-17A在生发中心的形成和自身抗体的产生中起着关键作用。局部病灶和外周血中的Th1、Th17细胞可能与OLP的发病机制有关, IL-17可能是OLP中重要的促炎细胞因子^[29-30]。关于IL-17A rs3819024和rs4711998的研究多集中于癌症和炎症等方面。IL-17A rs3819024 (A/G) 和rs4711998 (A/G) 多态性可能是中国人群哮喘易感性的潜在

危险因素^[31], rs3819024 (A/G) 多态性还可能与贲门腺癌的发生相关, 但同时又降低了类风湿性关节炎的风险^[22]。IL-17A rs4711998多态性提高了胃癌发病率, 同时又降低了食管癌的发病率。本研究中, rs3819024和rs4711998分别检测到GG、AA和AG三种基因型。等位基因分析显示, OLP病例和对照组的rs3819024等位基因频率以A为主,

分别为68.1%和48.9%。rs4711998的主等位基因A分别为60.2%和64.9%。rs3819024基因分型分析显示,6%的OLP患者存在GG型,94%的OLP患者存在AA型和AG型;相比之下,这一比例在对照组中分别为28.7%和71.3%(见表4)。AA型和AG型合并为一组时,基因型频率比较结果显示,两组间差异有统计学意义 $[\chi^2=15.076, P<0.001, OR=6.29, 95\% CI (0.058, 0.439)]$ 。两组的等位基因频率也有统计学差异 $[\chi^2=12.91, P<0.001, OR=0.448, 95\% CI (0.288, 0.697)]$ 。因此,等位基因G是OLP发病机制中的保护因子。rs4711998基因分型统计结果显示,OLP病例组GG型占19.3%,AA和AG型占80.8%;对照组分别为12.6%和87.4%。AA型和AG型合并为一组时,基因型频率比较结果显示两组间差异无统计学意义,提示这种多态性可能与OLP的发病无关。

在对照组中鉴定出rs8193036 (IL-17A)、rs3748067 (IL-17A)和rs17878530 (IL-17A)有3种不同的基因型,但在OLP组中只鉴定出1种基因型。在rs121917864 (TLR2)中鉴定出2种基因型。这些结果的出现,可能原因是样本量不够,也可能是因为一个基因在人群中的比例太低,无法成功分型,后续试验将扩大样本量,继续深入探究。

基于SNP在基因组中大量存在,本试验仅代表探究SNP与OLP发病相关性的开始。未来将扩大样本量来识别新的SNP位点,将HRM技术应用于OLP的大规模筛查和预防,进一步探究TLR基因和IL-17基因在OLP发病中的分子机制。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

[1] 中华口腔医学会口腔黏膜病、中西医结合专业委员会2014年年会暨口腔与全身健康论坛学术会议纪要[J]. *中华口腔医学杂志*, 2015, 50(2): 121.
Summary of the 2014 annual meeting of the Professional Committee of Oral Mucosal Diseases and Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of the Chinese Stomatological Association and the academic conference of the oral and general health forum[J]. *Chin J Stomatol*, 2015, 50(2): 121.

[2] 陈思婷, 钟雄, 孟文霞. Nod样受体家族嘌呤结构域3炎症小体在口腔黏膜病中的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2022, 49(4): 471-475.

Chen ST, Zhong X, Meng WX. Research progress on Nod-like receptor protein 3 inflammasome in oral mucosal diseases[J]. *Int J Stomatol*, 2022, 49(4): 471-475.

[3] Qian Y, Ding L, Cao LO, et al. Gene polymorphisms of VEGF and KDR are associated with initial fast peritoneal solute transfer rate in peritoneal dialysis[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 365.

[4] Peixoto ADS, Montenegro LML, Lima AS, et al. Identification of nontuberculous mycobacteria species by multiplex real-time PCR with high-resolution melting[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020, 53: e20200211.

[5] Sood A, Cherian LM, Heera R, et al. Association between matrix metalloproteinases-2 and-9 gene polymorphism with basement membrane disruption in oral lichen planus: a case-control pilot study[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2022, 12(2): 258-262.

[6] Latacz M, Snarska J, Kostyra E, et al. Single nucleotide polymorphisms in 25-hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) gene: the risk of malignant tumors and other chronic diseases[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 801.

[7] Gupta S, Nigam K, Srivastav RK, et al. Genetic polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and tumor necrosis factor beta (TNF- β) genes and risk of oral pre-cancer and cancer in North Indian population[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2022, 26(1): 33-43.

[8] Gueiros LA, Araújo T, Souza T, et al. IL17A polymorphism and elevated IL17A serum levels are associated with oral lichen planus[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(3): 377-383.

[9] Osorio-Osorno YA, Parada-Sanchez MT, Arango JC, et al. Oral lichen planus: a chronic inflammatory model to study the regulation of the Toll-like receptor signaling in oral keratinocytes[J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(2): 115-122.

[10] Sharma Y, Bala K. Role of Toll like receptor in progression and suppression of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rev*, 2020, 14(1): 456.

[11] Han SW, Yin XT, Wang YF, et al. Co-expression of HIF-1 and TLR3 is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp*

- Pathol, 2020, 13(1): 65-72.
- [12] Chuang HC, Chou MH, Chien CY, et al. Triggering TLR3 pathway promotes tumor growth and cisplatin resistance in head and neck cancer cells[J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 141-149.
- [13] Nurmi AM, Hagström J, Mustonen H, et al. The expression and prognostic value of toll-like receptors (TLRs) in pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0267792.
- [14] Li SM, Mai ZY, Gu WL, et al. Molecular subtypes of oral squamous cell carcinoma based on immunosuppression genes using a deep learning approach [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 687245.
- [15] Stanimirovic D, Zeljic K, Jankovic L, et al. TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 gene polymorphisms associated with oral lichen planus risk[J]. *Eur J Oral Sci*, 2013, 121(5): 421-426.
- [16] Aggor FEY, Break TJ, Trevejo-Nuñez G, et al. Oral epithelial IL-22/STAT3 signaling licenses IL-17-mediated immunity to oral mucosal candidiasis[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(48): eaba0570.
- [17] Mostafa AM, Saafan HA, Al-Tawashi AS, et al. Interleukin-17 haplotyping predicts hepatocellular carcinoma in sofosbuvir, pegylated interferon-alpha-2a & ribavirin treated chronic hepatitis C patients[J]. *Virus Res*, 2021, 292: 198226.
- [18] Nikodem D, Člapa T, Narožna D. HRM-PCR in medical diagnostic[J]. *Postepy Biochem*, 2021, 67(1): 59-63.
- [19] Zapata-Salazar NA, Kubelis-Lopez DE, Salinas-Santander MA, et al. Association of rs4711998 of IL-17A, rs2275913 of IL-17A and rs763780 IL-17F gene polymorphisms with non-segmental vitiligo in a Mexican population[J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(3): 447-454.
- [20] Agonia I, Couras J, Cunha A, et al. IL-17, IL-21 and IL-22 polymorphisms in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154813.
- [21] 黄华佗, 王荣, 陆玉兰, 等. IL-17A 基因 rs3819024 和 rs8193037 单核苷酸多态性与缺血性脑卒中的相关性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(6): 883-886. Huang HT, Wang R, Lu YL, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of rs3819024 and rs8193037 loci of IL-17A gene with the risk of ischemic stroke[J]. *Chin J Med Genet*, 2018, 35(6): 883-886.
- [22] Shen L, Zhang H, Yan T, et al. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population[J]. *Gene*, 2015, 566(1): 18-22.
- [23] Rahimzadeh M, Montazerghaem H, Chegeni SA, et al. Interleukin-17 serum levels and polymorphisms in acute kidney injury patients[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(3): 400-408.
- [24] Nuolivirta K, Holster A, Teräsjarvi J, et al. IL17A gene polymorphisms rs4711998 and rs8193036 are not associated with postbronchiolitis asthma in Finnish children[J]. *Acta Paediatr Oslo Nor*, 2018, 107(7): 1290-1291.
- [25] Aflouk Y, Inoubli O, Saoud H, et al. Association between TLR2 polymorphisms (-196-174 Ins/Del, R677W, R753Q, and P631H) and schizophrenia in a Tunisian population[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(6): 541-552.
- [26] Rotaru DI, Sofineti D, Bolboacă SD, et al. Diagnostic criteria of oral lichen planus: a narrative review [J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(3): 513-522.
- [27] Wang BG, Yi DH, Liu YF. TLR3 gene polymorphisms in cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(6): 272-284.
- [28] Zeljic K, Supic G, Jovic N, et al. Association of TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 genes polymorphisms with oral cancer risk and survival[J]. *Oral Dis*, 2014, 20(4): 416-424.
- [29] Zare R, Mohtasham N, Ghazi N, et al. Evaluation of correlation between transcription factors and IL-17 in oral and cutaneous lichen planus lesions and leukocytes[J]. *Cytokine*, 2021, 148: 155696.
- [30] Didona D, Caposiena Caro RD, Sequeira Santos AM, et al. Therapeutic strategies for oral lichen planus: state of the art and new insights[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 997190.
- [31] Jin Y, Deng Z, Cao C, et al. IL-17 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis of 11 single nucleotide polymorphisms[J]. *J Asthma*, 2015, 52(10): 981-988.