沙利度胺抑制口腔白斑病恶变的作用机制初探

尚谦慧[1] 古丽努尔·阿吾提[1] 徐浩[2] 陈谦明[3] 赵今[4]
1.新疆医科大学第一附属医院（附属口腔医院）牙周病科
新疆维吾尔自治区口腔医学研究所，乌鲁木齐 830054；
2.口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院，成都 610041；
3.浙江大学医学院附属口腔医院口腔内科中心 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病
临床医学研究中心 浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院
口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心，杭州 310005；
4.新疆医科大学第一附属医院（附属口腔医院）牙体牙髓病科
新疆维吾尔自治区口腔医学研究所，乌鲁木齐 830054

[摘要] **目的** 本研究旨在整合网络药理学、机器学习与生存分析，初步解析沙利度胺抑制口腔白斑病（OLK）恶变的分子机制。**方法** 首先联合多源数据库与OLK转录组队列（GSE26549），获得沙利度胺与OLK伴有上皮异常增生的交集特征基因集并进行通路富集分析；继而构建蛋白质–蛋白质相互作用（PPI）网络，联合集成机器学习算法筛选核心标志物；然后利用Kaplan-Meier曲线及多因素Cox比例风险回归模型评估核心标志物的临床预后效能；最后借助分子对接技术验证沙利度胺与OLK核心标志物的物理结合潜能。**结果** 共获得16个沙利度胺与OLK伴有上皮异常增生的交集靶点基因，主要富集于细胞周期信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路（PI3K-Akt）和癌症中的微小RNA信号通路。拓扑网络分析联合机器学习算法最终筛选出MET原癌基因（MET）、极光激酶A（AURKA）、DNA甲基转移酶1（DNMT1）及聚（ADP-核糖）聚合酶1（PARP1）为四大核心标志物。生存分析显示，MET（*P*=0.004）和AURKA（*P*=0.029）的高表达可增加OLK恶变风险，且MET在多因素Cox比例风险回归模型中表现出关键的独立预后潜能（风险比=2.58，*P*=0.051）。分子对接显示：沙利度胺能够与MET受体稳定结合（结合能为 −38.178 kJ/mol）。**结论** 沙利度胺可能以MET为核心干预靶点，协同AURKA、DNMT1及PARP1等关键分子，通过抑制下游PI3K-Akt及细胞周期等信号通路，进而抑制OLK的恶性转变进程。本研究不仅为沙利度胺的“老药新用”提供坚实的计算生物学依据，也为OLK的临床恶变干预提供具有潜力的药物选择。

[关键词] 口腔白斑病； 沙利度胺； 恶变； 网络药理学； 机器学习
[中图分类号] R781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2026135

本文链接 开放科学标识码

Preliminary investigation into the mechanisms of thalidomide in inhibiting the malignant transformation of oral leukoplakia

Shang Qianhui[1], Gulinuer Awuti[1], Xu Hao[2], Chen Qianming[3], Zhao Jin[4]
1. Dept. of Periodontology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi 830054, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Oral Medical Centre, Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang

[收稿日期] 2026-04-13
[基金项目] 国家自然科学基金（82560190）；新疆维吾尔自治区自然科学基金（2025D01C422）；新疆维吾尔自治区“天山英才”科技创新领军人才（2023TSYCLJ0032）；新疆医科大学校级自然科学青年研究项目（2024XYZR25）
[第一作者] 尚谦慧，讲师，博士，E-mail：1138104383@qq.com
[通信作者] 赵今，教授，博士，E-mail：merryljin@sina.com

University School of Medicine & Clinical Research Center for Oral Diseases of Zhejiang Province & Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province & Cancer Center of Zhejiang University & Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310005, China; 4. Dept. of Endodontics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi 830054, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82560190); Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation (2025D01C422); Xinjiang Uygur Autonomous Region "Tianshan Talents" Science and Technology Innovation Leading Talent Project (2023TSYCLJ0032); Xinjiang Medical University Natural Sciences Youth Research Fund (2024XYZR25)

Correspondence: Zhao Jin, E-mail: merryljin@sina.com

[Abstract] **Objective** This study aims to integrate network pharmacology, machine learning, and survival analysis to preliminarily explore the molecular mechanisms underlying the inhibitory effects of thalidomide on the malignant transformation of oral leukoplakia (OLK). **Methods** First, multisource databases and an OLK transcriptomic cohort (GSE26549) were integrated to identify the intersecting feature genes between thalidomide and OLK with epithelial dysplasia, followed by pathway enrichment analysis. Subsequently, a protein-protein interaction (PPI) network was constructed, and ensemble machine learning algorithms were applied to screen for core biomarkers. Kaplan-Meier curves and multivariate Cox proportional hazard regression models were utilized to evaluate the clinical prognostic efficacy of these core biomarkers. Finally, molecular docking was employed to validate the physical binding potential between thalidomide and the core biomarkers of OLK. **Results** A total of 16 intersecting target genes between thalidomide and OLK with epithelial dysplasia were identified. These genes were primarily enriched in the signaling pathways of the cell cycle, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt), and microRNAs in cancer. PPI network analysis combined with ensemble algorithms ultimately identified four core biomarkers: MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET), Aurora kinase A (AURKA), DNA methyltransferase 1 (DNMT1), and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1). Survival analysis revealed that high expression levels of MET (P=0.004) and AURKA (P=0.029) increased the risk of malignant transformation in OLK. Furthermore, MET exhibited crucial independent prognostic value in the multivariate Cox proportional hazard regression model (hazard ratio=2.58, P=0.051). Molecular docking demonstrated that thalidomide could stably bind to the MET receptor (binding energy=−38.178 kJ/mol). **Conclusion** Thalidomide may exert its inhibitory effects against the malignant progression of OLK by primarily targeting MET and synergistically acting on key biomarkers, including AURKA, DNMT1, and PARP1, thereby suppressing downstream PI3K-Akt and cell cycle signaling pathways. This study not only provides robust computational biology evidence for the "drug repurposing" of thalidomide but also highlights a promising pharmacological option for the clinical intervention of OLK's malignant transformation.

[Key words] oral leukoplakia; thalidomide; malignant transformation; network pharmacology; machine learning

口腔白斑病（oral leukoplakia，OLK）是最常见的口腔潜在恶性疾患，其全球患病率约为4.11%，且总体恶变率高达6.64%[1-3]。尽管长期吸烟、饮酒已被确立为主要致病因素，但驱动OLK从单纯增生向异常增生乃至浸润性癌转变的分子机制仍未被完全阐明，尚缺乏能够精准预测恶变风险并作为治疗靶点的核心分子标志物[4-5]。

目前，OLK的临床管理仍面临巨大挑战。手术切除、激光消融、光动力治疗等物理治疗虽然是主要手段，但术后复发率高达11%~31%，且无法完全消除区域性癌变的风险[6-8]。在药物干预方面，传统的β-胡萝卜素等抗氧化剂已被证实临床获益有限[9]。维A酸类药物虽能诱导病损消退并逆转上皮异常增生，但其停药后的高复发率及明显的剂量依赖性不良反应（如剥脱性唇炎、皮肤干燥及脱皮等）限制其广泛应用[10]。因此，寻找一种既能有效逆转上皮异常增生、阻断恶变进程，又具备良好临床安全性的新型治疗药物，是当前OLK临床干预亟待解决的关键问题。

沙利度胺作为一种谷氨酸衍生物，曾因致畸

性而引发争议，但近年来因其卓越的免疫调节和抗血管生成作用而被重新发掘应用。研究[11-13]表明：沙利度胺能够通过抑制肿瘤坏死因子-α的合成、下调血管内皮生长因子表达以及调节T细胞亚群，在多发性骨髓瘤及多种实体瘤的治疗中展现出显著疗效。在口腔黏膜病领域，现行临床诊疗指南已将沙利度胺列为治疗口腔扁平苔藓的可选药物[14]。然而，沙利度胺是否能有效阻断OLK恶变，以及具体的作用靶点和分子机制，目前尚缺乏系统性的研究证据。

本研究整合网络药理学、机器学习与生存分析，筛选沙利度胺抑制OLK恶变的核心特征基因，结合临床队列验证其预后价值；同时，利用分子对接技术解析药物-靶点结合潜能，初步探究其抑制OLK恶变的潜在作用机制和关键靶点，以期为沙利度胺作为抑制OLK恶变的潜在药物提供理论支持。

1 材料和方法

1.1 沙利度胺药物靶点预测

检索PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取沙利度胺的SMILES结构式。将其导入SwissTargetPrediction平台（http://swisstargetprediction.ch/），在默认设置下进行靶点预测，筛选标准为Probability>0。同时，在比较毒理基因组学数据库（comparative toxicogenomics database，CTD；https://ctdbase.org/）中检索沙利度胺的靶基因。合并上述两个来源的数据并去除重复项，建立药物潜在靶点库。

1.2 OLK疾病靶点获取与差异性分析

利用GeneCards数据库（https://www.genecards.org/），以相关性分数（Relevance score）≥1为标准筛选OLK相关基因。转录组数据源自基因表达综合数据库（gene expression omnibus，GEO；https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）的GSE26549数据集。该队列共纳入86例OLK样本（男性41例，女性45例，平均年龄57岁）。依据组织病理学特征分类，包含上皮单纯增生54例、上皮异常增生31例以及病理分级不详1例。随访数据显示：共有27例患者在5年内发生恶变。

数据处理均在R环境（v4.5.1）下进行。调用“affy”包进行稳健多阵列平均（robust multi-array average，RMA）标准化，应用“limma”包进行差异性分析。本研究以OLK伴有上皮单纯增生样本为对照，筛选OLK伴上皮异常增生组中显著上调的差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），筛选阈值为$\log_2$FC>0且P<0.05。

1.3 药物-疾病集靶点筛选

利用VennDiagram包，将沙利度胺药物靶点、GeneCards数据库中OLK作用靶点以及GSE26549数据集中筛选的OLK伴有上皮异常增生的差异基因取交集。该交集基因集作为沙利度胺抑制OLK恶变的潜在靶点基因集。

1.4 功能富集分析

本研究通过clusterProfiler包对交集基因集进行基因本体论（gene ontology，GO）功能注释及京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析，筛选阈值为错误发现率（false discovery rate，FDR）< 0.05。随后，采用ggplot2包绘制气泡图和条形图，对显著富集的生物学过程、信号通路及其关联的核心基因进行可视化展示。

1.5 蛋白质–蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建与拓扑分析

将交集基因集导入STRING数据库（https://stringdb.org/）构建PPI网络（筛选标准使用默认参数：Homo sapiens，置信度>0.4）。网络数据导入Cytoscape软件，利用CytoHubba插件实施多算法拓扑评估。为全面衡量节点重要性，本研究同时采用了12种拓扑算法进行计算，分别为最大团中心性（maximal clique centrality，MCC）、最大邻域分量密度（density of maximum neighborhood component，DMNC）、最大邻域分量（maximum neighborhood component，MNC）、度中心性（degree centrality）、边缘渗透分量（edge percolated component，EPC）、瓶颈度中心性（bottleneck centrality）、偏心度（ecCentricity）、接近度中心性（closeness centrality）、径向中心性（radiality）、介数中心性（betweenness centrality）、压力中心性（stress）及聚类系数（clustering coefficient）。

分别提取上述算法排序前10位的关键节点，利用UpSet图进行交叉验证与可视化展示。为确保核心靶点的稳健性，将同时超过3种算法共同识别的节点认定为本研究的核心蛋白群。

1.6 机器学习筛选关键特征

为进一步提升关键生物标志物的识别精准度与稳健性，本研究基于GSE26549数据集的转录组表达谱，采用两种独立的集成机器学习算法对PPI网络筛选出的候选基因实施二次特征降维：其中递归特征消除算法（recursive feature elimination，

RFE）依托caret包构建随机森林分类器，经10折交叉验证迭代剔除低贡献度特征，优选出模型均方根误差最小时的特征子集；而Boruta特征选择算法则通过构建原始特征的随机混合副本建立参照系，通过对比重要性评分（Z分数），仅保留有统计学意义的优于最大影子特征（shadow max）的“确认特征”基因。最终，取上述两种算法筛选结果的交集，将其界定为本研究的关键核心靶点。

1.7　生存分析

利用survival包进行Kaplan-Meier生存分析。以OLK患者5年内是否发生恶变作为终点事件，根据关键靶点表达量的中位数将患者分为高、低表达组，通过Log-rank检验评估两组间的恶变风险差异，并使用survminer包绘制生存曲线。

为了评估候选基因及临床特征的独立预后价值，本研究进一步构建多因素Cox比例风险回归模型。首先将连续的基因表达量按其中位数转化为高、低表达二分类变量。随后，将目标基因与年龄、性别、吸烟饮酒史及病理分级等临床协变量共同纳入模型，以计算校正后的风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）。

1.8　分子对接与结合模式可视化

分子对接依托Dokey1.0.3软件完成。通过直接输入受体的蛋白质数据银行（protein data bank，PDB）编号及配体PubChem编号，平台可自动调用OpenBabel执行去溶剂化、加氢及电荷分配等预处理，并调用AutoDock Vina引擎完成分子对接。以结合能≤−20.920 kJ/mol作为稳定结合的判定标准。为解析具体的结合作用力，利用蛋白质-配体相互作用分析工具（protein-ligand interaction profiler，https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index）分析复合物中的非共价相互作用，重点考察疏水作用、π-π堆积等非氢键结合模式。最终的三维构象与二维互作图谱分别由PyMOL 3.1.5和LigPlot+ 2.3.1绘制。

2　结果

2.1　获取沙利度胺与OLK交集靶点

通过PubChem数据库获取沙利度胺的化学结构（图1A），并通过SwissTargetPrediction数据库预测获得其潜在靶点53个；同时，通过CTD检索获得沙利度胺的相关靶点678个。合并上述靶点并去重后，最终得到沙利度胺的候选靶点725个。

通过GeneCards数据库检索获得OLK的相关靶点1 161个；对GSE26549数据集进行差异表达分析，获得OLK伴有上皮异常增生的DEGs共1 212个。

将沙利度胺的候选靶点、GeneCards数据库中的OLK相关靶点以及OLK伴有上皮异常增生的差异性基因进行交集分析，得到16个共同作用靶点，并通过韦恩图可视化展示（图1B）。

2.2　功能注释与通路富集分析

对筛选出的16个关键交集靶点基因集进行功能注释分析，共鉴定出473个具有统计学意义的GO条目及106条KEGG信号通路。在GO分析中，生物过程（n=402）占主导地位，主要驱动“有丝分裂细胞周期G2/M期转换”及“参与有丝分裂的微管细胞骨架组织”等增殖相关活动；细胞组分（n=36）与分子功能（n=35）分析则进一步证实这些靶点主要富集于染色体区域及着丝粒复合物，且高度依赖蛋白激酶活性（如丝氨酸/苏氨酸激酶）发挥作用（图1C）。此外，KEGG通路分析揭示以“细胞周期”“磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway，PI3K-Akt）信号通路”及“癌症中的微小RNA”为核心的调控网络（图1C）。值得注意的是，基因-通路映射图谱（图1C）直观显示：极光激酶A（aurora kinase A，AURKA）、MET原癌基因（MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase，MET）、DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）及聚(ADP-核糖)聚合酶1（poly(ADP-ribose) polymerase 1，PARP1）等特定基因在上述细胞周期、PI3K-Akt信号及微小RNA调控网络中呈现关键分布，提示它们可能在OLK恶变进程中发挥潜在驱动作用。

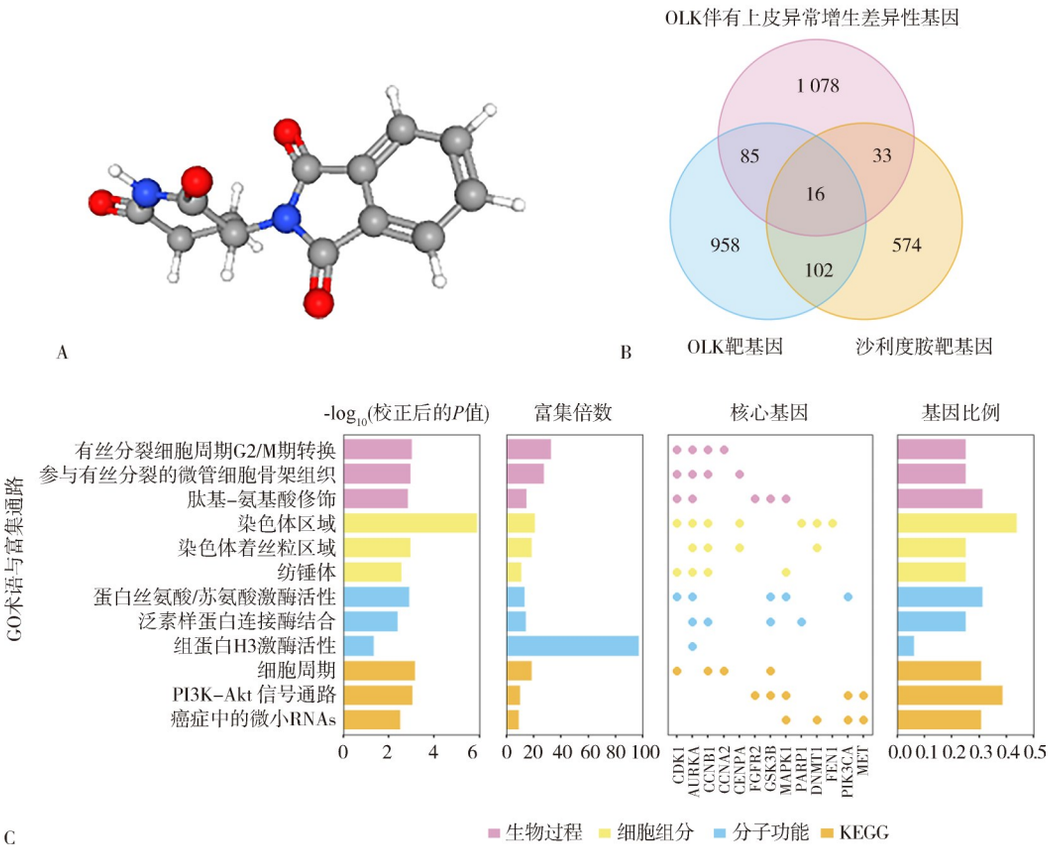
2.3　PPI与机器学习筛选关键核心靶基因

为精准识别驱动OLK恶变的核心调控网络，本研究采用多算法拓扑分析结合双重机器学习算法，对PPI网络中的关键节点进行层级筛选。

首先利用Cytoscape软件构建PPI网络（图2A），然后通过CytoHubba插件中的MCC、DMNC、MNC、EPC等12种拓扑算法对网络节点进行打分，最终鉴定出12个具有高拓扑重要性的候选核心基因进入后续分析（图2B）。

为进一步剔除冗余特征，本研究引入RFE算法对筛选出的16个关键交集靶点基因进行降维筛选。基于随机森林模型的10折交叉验证结果显示，随着特征数量的增加，模型准确率呈现先上升后

平稳的趋势；当特征数量为13时，模型达到最优性能（图2C）。变量重要性排序（图2D）进一步揭示：DNMT1与MET对模型预测能力的贡献度最高，PARP1、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α（phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha，PIK3CA）、着丝粒蛋白A（centromere protein A，CENPA）及AURKA紧随其后。



A：沙利度胺结构式；B：沙利度胺潜在靶点基因、OLK靶点基因与OLK伴有上皮异常增生的差异性基因的交集靶点基因韦恩图；C：基于交集靶点基因的GO分析和KEGG富集分析条形图与点图。

图 1　沙利度胺的潜在靶点及其在OLK恶变中的功能富集分析

Fig 1　Potential targets of thalidomide and their functional enrichment analysis in the malignant transformation of OLK

与此同时，Boruta特征选择算法通过构建混合副本（shadow attributes）建立严格的统计学参照系（图2E），以此对基因的重要性进行评估。结果显示：仅MET、DNMT1、PARP1及AURKA这4个基因的重要性评分（Z分数）显著高于最大影子特征，被算法界定为具有统计学意义的“确认（confirmed）”特征，而CENPA、PIK3CA等其余基因因未达到有统计学意义的阈值被剔除。

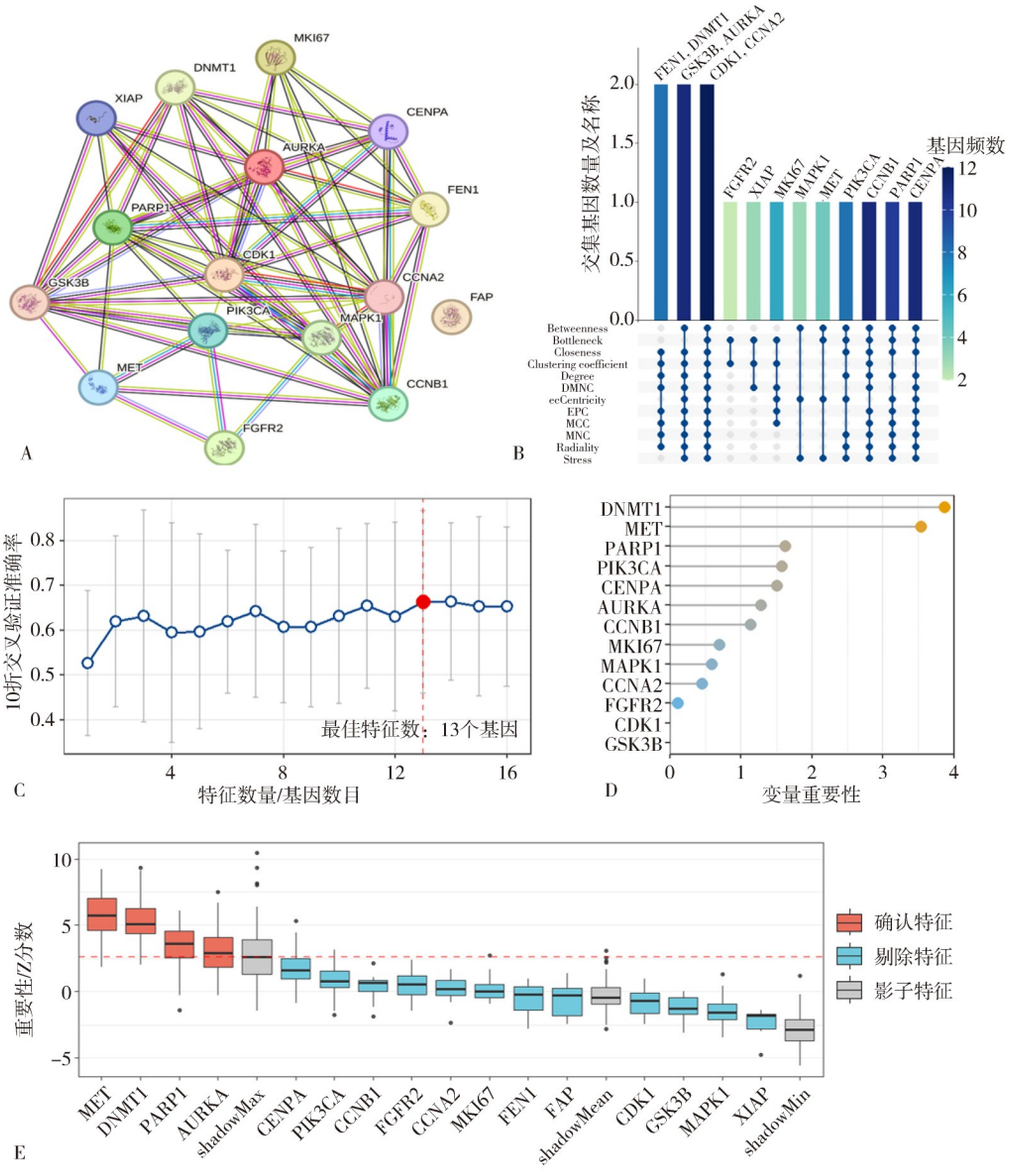
综合PPI拓扑分析与上述两种集成学习算法的筛选结果，最终本研究确定4个关键核心靶点：AURKA、MET、DNMT1以及PARP1。这些基因不仅在PPI网络中处于拓扑中心，且在机器学习分类模型中表现出稳健的预测效能，提示其在OLK恶变进程中可能具有关键的生物学意义。

2.4　核心靶基因的生存分析

为进一步明确上述4个核心基因的临床预后价值，本研究进行Kaplan-Meier生存分析。Log-rank检验结果（图3A~D）显示：MET（P=0.004）和AURKA（P=0.029）的高表达可增加OLK患者的恶变风险，而DNMT1（P=0.80）和PARP1（P=0.86）的表达差异对OLK患者预后的影响无统计学意义。该结果表明：MET与AURKA可考虑作为OLK恶变风险的关键指标。

鉴于OLK恶变是一个多因素驱动的过程，本研究进一步构建多因素Cox比例风险回归模型。结果（图3E）显示：在校正临床病理特征后，性别、吸烟及饮酒史等传统危险因素均未表现出独立的预测价值。值得注意的是，MET在多因素模型中仍然保持较高的风险比（hazard ratio，HR）（HR=2.58，95%CI：0.99~6.68），且P值达到边缘统计学意义（P=0.051）。相比之下，尽管AURKA在单因素分析中具有统计学意义，但在多因素模

型却失去了独立预测能力（HR=2.10，95%CI：0.84~5.21，*P*=0.111），这提示其对预后的影响可能部分受到其他临床特征的混杂或交互作用。



A：16个交集靶基因的PPI网络图；B：12种拓扑算法筛选关键节点的UpSet图，下方点阵展示不同算法的交叉组合，上方柱状图代表各算法共同识别的基因集，右侧颜色梯度（基因频数）表示基因被多种算法共同命中的次数；C：RFE算法筛选关键特征基因的最佳特征数量选择图；D：RFE算法对筛选基因的重要性排序的棒棒糖图；E：Boruta特征选择算法筛选关键特征基因的结果可视化箱线图，红色箱体代表重要性评分（Z分数）高于最大影子特征的有统计学意义的“确认特征（Confirmed）”，蓝色箱体代表未达到有统计学意义阈值的“剔除特征（Rejected）”，灰色箱体代表算法内部生成的随机参照“影子特征（Shadow）”，红色虚线为拒绝或确认特征的有统计学意义截断值。

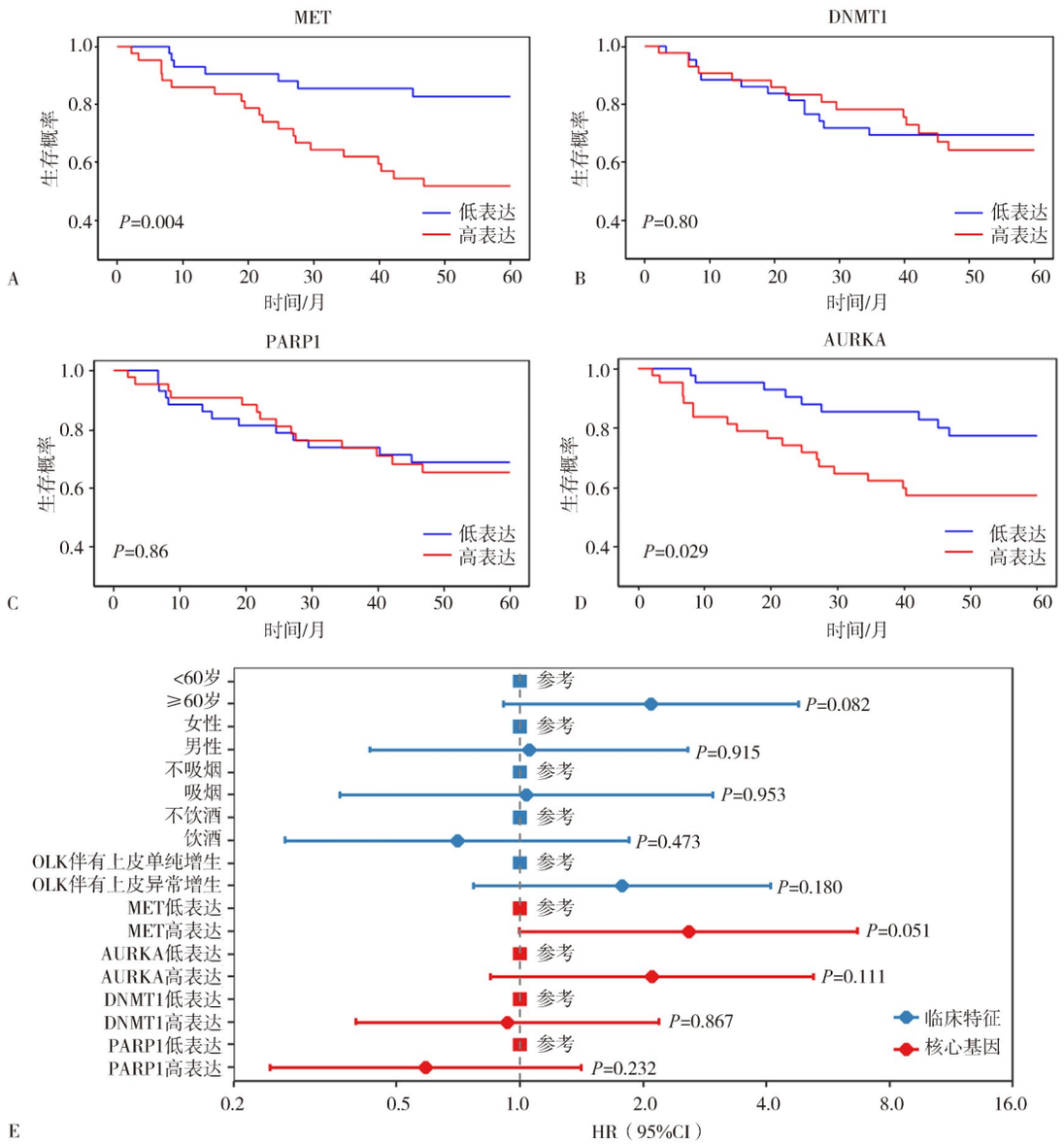
图 2　PPI与集成机器学习算法筛选关键核心靶基因

Fig 2　Screening key core target genes using PPI and integrated machine learning algorithms

结合单因素Kaplan-Meier分析与多因素Cox比例风险回归模型，MET的表达水平在OLK恶变进程中表现出稳定的风险提示作用，具备作为独立预后分子标志物的潜力。

2.5　分子对接

进一步采用分子对接验证沙利度胺与MET相互作用的分子基础。结果（图4左）显示：沙利度胺以较强的亲和力（结合能−38.178 kJ/mol）嵌入MET蛋白的活性口袋。二维相互作用图谱（图4右）进一步揭示：沙利度胺通过与MET活性口袋内的Leu120、Tyr134及His135形成关键氢键，同时协同周围Trp121(A)等残基的疏水作用，从而构建了稳定的药物-靶点复合物，为沙利度胺抑制OLK恶变提供结构生物学依据。



A、B、C、D分别为MET、DNMT1、PARP1、AURKA高低表达两组在OLK恶变中的Kaplan-Meier生存曲线；E：多因素Cox比例风险回归模型森林图。

图 3　4个核心基因的Kaplan-Meier生存分析和多因素Cox比例风险回归模型

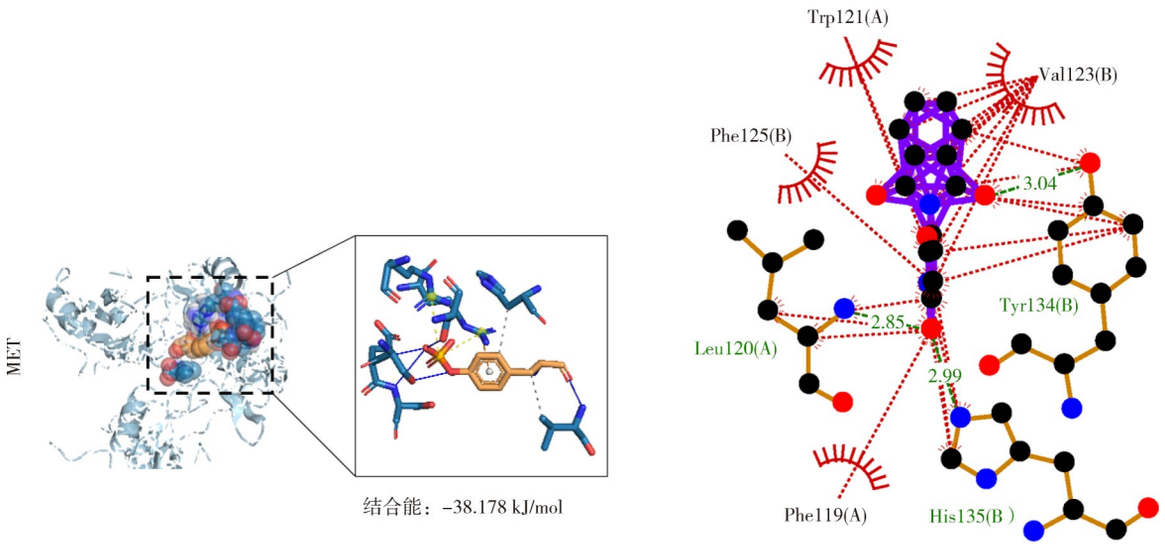
Fig 3　Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox proportional hazards regression model for the four core genes

3　讨论

寻找兼具阻断恶变效能与良好临床安全性的干预药物，是突破OLK临床管理瓶颈的关键。尽管沙利度胺在黏膜免疫调节领域疗效确切，但其能否有效遏制OLK的恶性演进尚未阐明。为此，本研究综合运用多种算法初步解析沙利度胺抑制OLK恶变的作用机制。通过网络药理学与双重机器学习，本研究筛选出MET等4个核心靶点，并发现这些靶点主要富集于MET的关键下游信号传导途径——PI3K-Akt通路。进一步的生存分析证明MET高表达是OLK恶变的独立危险因素，显示其重要的临床预后价值；同时，分子对接也提示沙利度胺可与MET稳定结合。这些发现不仅为沙利度胺的“老药新用”提供了坚实的理论支撑，也为OLK的分子靶向干预提供了新方向。

近年来的高分辨率多组学研究[15-16]揭示：OLK恶变是一个上皮异常增生与微环境重塑深度交织的复杂过程。其中调节性B细胞对口腔黏膜上皮祖细胞进行异常调控，已被证实是驱动这一进程的关键致病机制[16]。尽管细胞层面的演变特征已逐渐清晰，但介导上述恶性表型转化的核心分子调控网络至今仍未完全阐明。结合本研究的富集

分析结果推测，沙利度胺可能通过PI3K-Akt通路和细胞周期G2/M期转换等通路抑制OLK恶变进程。PI3K-Akt信号通路作为细胞内最为核心的生存与代谢通路，不仅是MET受体向下游传递促增殖信号的传导枢纽，更是重塑免疫微环境的关键调控网络[17-19]。由此推测：沙利度胺可能通过靶向抑制MET/PI3K-Akt信号轴，在诱导异常上皮细胞发生细胞周期阻滞的同时，纠正局部的免疫失衡状态，从而发挥协同抑制OLK恶变的作用。



左：沙利度胺与MET蛋白受体的三维结合构象图；右：沙利度胺与MET相互作用的二维平面投影图。

图 4　沙利度胺与MET分子对接模拟结果

Fig 4　Molecular docking simulation results of thalidomide with the MET

在本研究识别的4个核心靶点中，MET作为一种关键的受体酪氨酸激酶，展现出了靶向干预OLK恶变的显著潜能。既往研究[20-22]表明：MET的过表达与头颈鳞状细胞癌的早期侵袭、异常血管生成及患者的不良预后密切相关。本研究的多因素Cox比例风险回归模型进一步表明，MET高表达是预测OLK患者5年内发生恶变的独立危险因素（HR=2.58），这提示MET信号轴的异常激活可能是驱动口腔黏膜由癌前病变向浸润性癌转化的关键驱动事件。为阐明药物作用的分子基础，本研究利用分子对接分析发现，沙利度胺能够稳定结合于MET蛋白的催化活性口袋，并与关键氨基酸残基Leu120、Tyr134形成紧密的氢键网络。这种结合模式（结合能为−38.178 kJ/mol）不仅为沙利度胺抑制细胞增殖及抗血管生成的表型提供了结构生物学解释，亦提示沙利度胺可能作为一种潜在的MET小分子抑制剂，可通过竞争性结合阻断MET对下游PI3K/Akt等关键通路的信号传导，从而遏制异常增生的上皮细胞恶性演进。

除核心靶点MET外，本研究利用机器学习算法进一步识别出AURKA、DNMT1及PARP1，提示这3个靶点在沙利度胺抑制OLK恶变过程中可能发挥着协同干预作用。作为调控细胞周期G2/M期转换的关键激酶，AURKA在多种肿瘤中普遍呈高表达状态，且与染色体不稳定及非整倍体的形成密切相关[23-25]。本研究发现AURKA不仅在拓扑网络中居于核心，且在OLK伴有上皮异常增生中高表达，提示其高表达与OLK恶变风险的增加及不良预后密切相关。此外，作为维持DNA甲基化的核心酶，DNMT1在多种肿瘤中的异常高表达可驱动CpG岛的广泛高甲基化及细胞恶性转化[26]。尽管其在OLK恶变中的具体调控网络尚待阐明，但结合本研究结果推测，DNMT1可能以类似机制参与OLK早期的表观遗传重塑。同时，作为维持基因组稳定性的关键修复酶，PARP1在多种肿瘤中的持续活化可增加细胞异常的DNA损伤耐受能力[27-28]。由此可见，沙利度胺不仅可能通过抑制MET/PI3K-Akt这一核心致癌通路，还可能通过协同调节细胞周期、重塑表观遗传及干预DNA异常修复机制，对OLK恶变进程实现多维度的干预抑制。

沙利度胺已在多发性骨髓瘤中的治疗应用得到广泛认可，本研究进一步通过多组学策略阐明了其在实体瘤癌前病变干预中的潜在价值。中华口腔医学会相关指南已将沙利度胺列为糜烂型口腔扁平苔藓的可选用药[14]，这为其用于治疗口腔

黏膜疾病的临床安全性和耐受性提供了重要的临床参考依据。相较于常诱发皮肤黏膜脱屑等不良反应且停药后易复发的传统维A酸类药物，沙利度胺可能通过本研究揭示的MET/PI3K-Akt轴等多靶点协同效应，有望为OLK的长期管理提供一种耐受性更佳且具有深度微环境重塑能力的替代治疗新选择。

尽管本研究基于多重算法对沙利度胺抑制OLK恶变的潜在机制进行了多维探讨，但仍存在一定的局限性。首先，本研究所依赖的转录组数据（GSE26549）样本量相对有限，未来仍需在大规模前瞻性临床队列中进一步验证MET、AURKA等核心靶点的预后判别效能及最佳截断值。其次，本研究结论主要基于生物信息学推演与计算模拟，沙利度胺对MET等靶点的直接靶向结合作用及其对下游PI3K-Akt信号轴的实际抑制效应，仍需在未来的研究中通过OLK细胞模型、4-硝基喹啉1-氧化物诱导的小鼠OLK恶变模型及真实世界临床队列予以多维度的实验验证。

综上所述，本研究整合网络药理学、机器学习（RFE与Boruta算法）及生存分析，系统揭示了沙利度胺抑制OLK恶变的多靶点作用机制。研究表明，沙利度胺可能通过高亲和力靶向结合以MET为核心的关键恶变驱动分子，并协同干预AURKA、DNMT1及PARP1，进而阻断PI3K-Akt信号级联并诱导上皮细胞周期阻滞，从而多维度抑制口腔黏膜上皮细胞恶性转化的进程。本研究不仅揭示了MET作为OLK恶变风险分层及干预的重要靶点价值，更为沙利度胺在抑制OLK恶变方面的“老药新用”提供了坚实的理论支撑与生物学依据。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer[J]. Oral Dis, 2021, 27(8): 1862-1880.

[2] Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(7): 633-640.

[3] 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.

[4] Cai XJ, Zhang JY, Zhang HY, et al. Biomarkers of malignant transformation in oral leukoplakia: from bench to bedside[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(10): 868-882.

[5] Guimarães LM, Diniz MG, Rogatto SR, et al. The genetic basis of oral leukoplakia and its key role in understanding oral carcinogenesis[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(7): 632-638.

[6] Bhattarai BP, Singh AK, Singh RP, et al. Recurrence in oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Dent Res, 2024, 103(11): 1066-1075.

[7] Tovaru S, Costache M, Perlea P, et al. Oral leukoplakia: a clinicopathological study and malignant transformation [J]. Oral Dis, 2023, 29(4): 1454-1463.

[8] Sulewska M, Wiśniewski P, Stępniewska M, et al. Efficacy of 5-ALA photodynamic therapy in dysplastic oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis[J]. Pharmaceutics, 2026, 18(2): 254.

[9] Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial[J]. Int J Cancer, 2015, 136(7): 1708-1717.

[10] Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia[J]. N Engl J Med, 1986, 315(24): 1501-1505.

[11] Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(8): 1003-1014.

[12] Shortt J, Hsu AK, Johnstone RW. Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy[J]. Oncogene, 2013, 32(36): 4191-4202.

[13] Barbarossa A, Iacopetta D, Sinicropi MS, et al. Recent advances in the development of thalidomide-related compounds as anticancer drugs[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(1): 19-40.

[14] 中华口腔医学会口腔黏膜病学专业委员会, 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.
Society of Oral Medicine, Chinese Stomatological Association, Society of Traditional Chinese Medicine, Combined with Western Medicine, Chinese Stomatological Association. Guideline for the diagnosis and treatment of oral lichen planus (revision)[J]. Chin J Stomatol, 2022, 57(2): 115-121.

[15] Zhang Y, Zhang J, Zhao SM, et al. Single-cell RNA sequencing highlights the immunosuppression of IDO1^{+} macrophages in the malignant transformation of oral leukoplakia[J]. Theranostics, 2024, 14(12): 4787-4805.

[16] Yang D, Wang Z, Shang Q, et al. Decoding spatiotemporal microenvironmental changes in oral carcinogenesis [J]. J Dent Res, 2026, 105(5): 657-667.

[17] Han T, Zheng H, Zhang J, et al. Downregulation of MUC15 by miR-183-5p.1 promotes liver tumor-initiating cells properties and tumorigenesis via regulating c-MET/PI3K/AKT/SOX2 axis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (3): 200.

[18] Mohan CD, Shanmugam MK, Gowda SGS, et al. C-MET pathway in human malignancies and its targeting by natural compounds for cancer therapy[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155379.

[19] Rivas S, Marín A, Samtani S, et al. MET signaling pathways, resistance mechanisms, and opportunities for target therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13898.

[20] Vsiansky V, Gumulec J, Raudenska M, et al. Prognostic role of c-Met in head and neck squamous cell cancer tissues: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10370.

[21] Lim YC, Han JH, Kang HJ, et al. Overexpression of c-Met promotes invasion and metastasis of small oral tongue carcinoma[J]. Oral Oncol, 2012, 48(11): 1114-1119.

[22] Raj S, Kesari KK, Kumar A, et al. Molecular mechanism (s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 31.

[23] Fernando M, Duijf PHG, Proctor M, et al. Dysregulated G2 phase checkpoint recovery pathway reduces DNA repair efficiency and increases chromosomal instability in a wide range of tumours[J]. Oncogenesis, 2021, 10(5): 41.

[24] Du RJ, Huang CT, Liu KD, et al. Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 15.

[25] Willems E, Dedobbeleer M, Digregorio M, et al. The functional diversity of aurora kinases: a comprehensive review[J]. Cell Div, 2018, 13: 7.

[26] Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, et al. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy [J]. Front Oncol, 2014, 4: 80.

[27] Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(10): 610-621.

[28] Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, et al. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 564601.

（本文编辑　吴爱华）