

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 13. 008

慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与牙周临床指标和炎症因子的相关性研究*

张 婧,汪 静[△]

陕西省宝鸡市中心医院口腔科,陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 探讨不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液乳铁蛋白(LF)、音猬因子(Shh)蛋白、髓样细胞触发受体-1(TREM-1)水平变化,并分析其与牙周临床指标和炎症因子的相关性。**方法** 选择该院 2021 年 1—12 月收治的慢性牙周炎患者 104 例作为研究组,根据病情严重程度分为轻度组 38 例、中度组 44 例、重度组 22 例,另选取同期在该院进行口腔检查的健康志愿者 30 例作为对照组,比较研究组与对照组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平,对比不同病情严重程度的慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1、牙周临床指标及龈沟液炎症因子水平,并分析其相关性。**结果** 研究组患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平显著高于对照组($P<0.05$)。重度组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-17 水平及探诊深度(PD)、附着丧失(AL)、出血指数(BI)、牙龈指数(GI)显著高于中度组、轻度组($P<0.05$)。中度组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1、TNF- α 、IL-6、IL-17 水平及 PD、AL、BI、GI 显著高于轻度组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与 PD、AL、BI、GI 及龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与牙周临床指标和炎症因子呈正相关,检测龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 可以辅助评估慢性牙周炎的病情。

关键词:慢性牙周炎; 乳铁蛋白; 音猬因子蛋白; 髓样细胞触发受体-1; 牙周临床指标; 炎症因子
中图法分类号:R781.4+2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)13-1859-05

Correlation between LF,Shh protein and TREM-1 levels in gingival crevicular fluid with periodontal clinical indicators and inflammatory factors in patients with chronic periodontitis*

ZHANG Jing,WANG Jing[△]

Department of Stomatology,Baoji Municipal Central Hospital,Baoji,Shaanxi 721000,China

Abstract: Objective To investigate the changes of lactoferrin (LF), Shh protein and triggering receptor expressed on myeloid -1 (TREM-1) levels in gingival crevicular fluid of the patients with different severities of chronic periodontitis, and to analyze their correlation with periodontal clinical indicators and inflammatory factors. **Methods** A total of 104 patients with chronic periodontitis admitted and treated in this hospital from January to December 2021 were selected as the study group and divided into the mild group (38 cases), moderate group (44 cases) and severe group (22 cases) according to the disease severity. In addition, 30 healthy volunteers undergoing the oral examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The gingival crevicular fluid LF, Shh protein and TREM-1 levels were compared between the study group and control group, and the LF, Shh protein, TREM-1, periodontal clinical indicators and inflammatory factors levels in gingival crevicular fluid were compared among the patients with different severities of chronic periodontitis, and their correlation was analyzed. **Results** The gingival crevicular fluid LF, Shh protein and TREM-1 levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The gingival crevicular fluid LF, Shh protein, TREM-1, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 and IL-17 levels, probing depth (PD), attachment loss (AL), bleeding index (BI) and gingival index (GI) in the severe group were significantly higher than those in the moderate group and mild group ($P<0.05$). The gingival crevicular fluid LF, Shh protein, TREM-1, TNF- α , IL-6, IL-17 levels, PD, AL, BI and GI in the moderate group were significantly higher than those in the mild group ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis showed that gingival crevicular fluid LF, Shh protein and TREM-1 levels in the patients with chronic peri-

* 基金项目:陕西省卫生健康委员会科研项目(2018C0431)。
作者简介:张婧,女,主治医师,主要从事慢性牙周炎诊疗方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:wangjing900508@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230329.1654.004&-uniplatform=NZKPT\(2023-03-30\)](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230329.1654.004&-uniplatform=NZKPT(2023-03-30))

odontitis were positively correlated with PD, AL, BI, GI and gingival crevicular fluid TNF- α , IL-6, and IL-17 levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The gingival crevicular fluid LF, Shh protein and TREM-1 levels in the patients with chronic periodontitis are positively correlated with the periodontal clinical indicators and inflammatory factors, the detection of gingival crevicular fluid LF, Shh protein and TREM-1 levels could assist in evaluating the condition of chronic periodontitis.

Key words: chronic periodontitis; lactoferrin; Shh protein; triggering receptor expressed on myeloid-1; periodontal clinical indicators; inflammatory factors

慢性牙周炎是指微生物在牙周长期定植、繁殖,并向牙周深部组织扩散引起的牙齿支持组织慢性炎症,该病是临床常见的慢性口腔炎症性疾病^[1]。研究表明,慢性牙周炎可以引起口腔异味、牙龈肿痛、牙龈出血等症状,如未给予及时有效的治疗,炎症往牙周深部组织进展,引起牙龈退缩、牙周脓肿,甚至牙齿脱落^[2]。目前临床上对于慢性牙周炎主张早期诊断并给予及时治疗,寻找慢性牙周炎病情评估的指标对于指导临床治疗具有重要的价值。龈沟液是由牙龈结缔组织分泌的一种液体,其成分可以反映牙周炎症反应情况^[3]。乳铁蛋白(LF)是由中性粒细胞脱颗粒过程中产生的蛋白,具有抗菌、抗氧化、调节免疫功能等作用,其水平还可以反映炎症反应情况^[4]。音猬因子(Shh)蛋白是 Hedgehog 信号通路的重要因子,也是 Hedgehog 蛋白家族的重要成员,在组织修复、细胞再生和炎症损伤中发挥重要作用^[5]。髓样细胞触发受体-1(TREM-1)是 BOUCHON 等^[6]于 2001 年报道的炎症因子,与炎症反应有密切关系。慢性牙周炎患者龈沟液中 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与牙周临床指标及炎症因子的关系尚不清楚。鉴于此,本研究进行了相关分析,以期对慢性牙周炎的临床诊治提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2021 年 1—12 月收治的慢性牙周炎患者 104 例作为研究组,其中男 66 例、女 38 例,年龄 32~65 岁、平均(43.55 $\pm$ 6.12)岁,病程 6~9 年、平均(3.04 $\pm$ 1.57)年。纳入标准:(1)入组患者符合《牙周病学(第 4 版)》关于慢性牙周炎的诊断标准^[7];(2)患者口腔 X 线片检查显示存在牙槽骨部分吸收,牙颈部无牙体病变;(3)全口余留牙 $\geq$ 18 颗;(4)患者入组前 2 个月内未服用抗菌药物及使用含漱液,未接受过其他牙周治疗。排除标准:(1)合并糖尿病、心脑血管疾病、慢性肝肾疾病患者;(2)合并牙髓炎及侵袭性牙周炎患者;(3)合并免疫系统疾病患者;(4)近半年内有创伤、感染及手术史患者;(5)妊娠、哺乳期女性。另选取同期在本院进行口腔检查的健康志愿者 30 例作为对照组,其中男 18 例、女 12 例,年龄 33~62 岁、平均(43.06 $\pm$ 4.68)岁。研究组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员批准,患者及家属对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 牙周临床指标检测 所有患者进行除第 3 磨牙外的全口牙周临床检查,每颗牙分别选取舌侧、颊侧的远中、正中和近中共计 6 个位点检测探诊深度(PD)、附着丧失(AL)和出血指数(BI),最后取平均值作为检测结果。PD 为龈缘至牙周袋底部或龈沟底部的距离。牙龈无萎缩时,AL 为 PD 减去釉牙骨质界到龈缘距离;当发生牙龈萎缩时,AL 为 PD 与釉牙骨质界到龈缘距离之和。使用牙周探针对牙周袋或龈沟进行探诊,取出探针 30 s 后观察牙龈出血情况,记录 BI。0 分:牙龈健康、无出血;1 分:牙龈有炎性改变,但探诊时无出血;2 分:牙龈探诊后出现点状出血;3 分:牙龈探诊后有明显出血,牙龈裂开;4 分:牙龈探诊后剧烈出血;5 分:牙龈自动出血^[7]。选取舌侧边缘龈、颊侧近中龈乳头、颊侧远中龈乳头、颊侧边缘龈 4 个位点记录炎症反应情况。0 分:牙龈健康;1 分:牙龈轻度炎症;2 分:牙龈中度炎症;3 分:牙龈重度炎症,将 4 个位点得分求平均值作为牙龈指数(GI)^[8]。

1.2.2 龈沟液采集 探诊两组研究对象后去除牙龈软垢和菌斑,吹干牙面,用 2 mm $\times$ 10 mm 的 Whatman 滤纸深插入龈沟底部,停留 30 s,取出滤纸并放入 EP 管中。EP 管中预先放入 0.2 mL 的磷酸盐缓冲液(PBS),震荡 1 h,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,取上清液。

1.2.3 龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 及炎症因子的检测 应用酶联免疫吸附试验测定龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-7 水平。将上清液分装,取原倍的标准品 150 μ L 进行稀释,取 96 孔板,分别设置标准孔、空白孔、待测样品孔。首先进行酶标包被,加入标准品 50 μ L,然后加入 40 μ L 样品稀释液和 10 μ L 待测样品,轻轻摇晃混匀样品,封板后置于 37 $^{\circ}$ C 恒温条件下孵育 30 min。拆掉封膜后将液体弃用,拍干,除空白孔外每个孔加入酶标液 50 μ L,显色剂 A、B 各 50 μ L,震荡混匀,在 37 $^{\circ}$ C 恒温条件下避光显色 15 min。加入终止液 50 μ L,15 min 后在 450 nm 波长下观察吸光度值,并计算待测样品中相关指标的水平。LF、Shh 蛋白检测试剂盒购自上海百蕊生物科技有限公司,TREM-1 检测试剂盒购自上海初态生物科技有限公司,TNF- α 、IL-6、IL-7 检测试剂盒购自北京伊诺凯科技有限公司。所有操作严格按照试剂盒说明书

进行。

1.3 慢性牙周炎病情严重程度的评估^[7] 轻度:GI<1,PD<4 mm,AL 为 1~2 mm,牙齿松动不明显;中度:GI 为 1~2,PD 为 4~6 mm,AL 为>2~4 mm,牙齿轻度松动,多根牙出现轻度分叉病变;重度:GI>2,PD>6 mm,AL>4 mm,牙齿多处松动,牙根分叉明显。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 法;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 Pearson 相关分析不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 与牙周临床指标和炎性因子的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平比较 研究组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	LF	Shh 蛋白	TREM-1
研究组	104	1 427.82±298.38	3.94±0.82	1.63±0.34
对照组	30	172.28±33.27	1.83±0.36	1.21±0.28
<i>t</i>		22.945	13.689	6.183
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平比较 根据病情严重程度将患者分为轻度组 38 例、中度组 44 例、重度组 22 例。重度组患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平显著高于中度组、轻度组($P<0.05$);中度组患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平显著高于轻度组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	LF	Shh 蛋白	TREM-1
重度组	22	1 972.82±128.91* [#]	5.39±0.35* [#]	1.92±0.14* [#]
中度组	44	1 498.13±155.91*	4.12±0.37*	1.65±0.18*
轻度组	38	1 030.89±98.26	2.88±0.22	1.44±0.12
<i>F</i>		367.309	445.264	69.986
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.004

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不同病情严重程度慢性牙周炎患者牙周临床指标比较 重度组患者 PD、AL、BI、GI 显著高于中度组、轻度组($P<0.05$);中度组患者 PD、AL、BI、GI 显著高于轻度组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液炎性因子水平比较 重度组患者龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平显著高于中度组、轻度组($P<0.05$);中度组患者龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平显著高于轻度组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同病情严重程度慢性牙周炎患者牙周临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PD(mm)	AL(mm)	BI	GI
重度组	22	7.08±0.62* [#]	5.21±0.45* [#]	2.61±0.22* [#]	2.61±0.23* [#]
中度组	44	5.11±0.67*	3.57±0.31*	1.98±0.35*	1.65±0.20*
轻度组	38	3.08±0.62	1.41±0.15	1.41±0.25	0.71±0.18
<i>F</i>		35.375	25.421	36.475	53.352
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 不同病情严重程度慢性牙周炎患者龈沟液炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	TNF- α	IL-6	IL-17
重度组	22	8.01±0.89* [#]	8.78±0.95* [#]	671.92±70.67* [#]
中度组	44	6.98±1.26*	6.52±1.05*	558.24±56.21*
轻度组	38	5.51±0.82	3.87±0.71	475.42±40.92
<i>F</i>		43.635	210.427	90.248
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.5 慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 与牙周临床指标和炎性因子的相关性 Pearson 相关分析显示,慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与 PD、AL、BI、GI 及龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 与牙周临床指标和炎性因子的相关性

项目	LF		Shh 蛋白		TREM-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PD	0.518	<0.001	0.485	0.007	0.425	0.027
AL	0.502	<0.001	0.509	<0.001	0.399	0.034
BI	0.478	0.010	0.464	0.012	0.445	0.013
GI	0.457	0.012	0.411	0.021	0.388	0.038
TNF- α	0.502	<0.001	0.507	<0.001	0.401	0.031
IL-6	0.523	<0.001	0.428	0.029	0.367	0.041
IL-17	0.496	0.004	0.462	0.003	0.356	0.044

3 讨 论

慢性牙周炎的主要病因是牙齿和牙龈交界处的龈沟内、牙面内的病原微生物大量繁殖,引起牙周慢性炎症,并形成牙周袋和牙菌斑,炎症反复迁延不愈,最终造成牙槽骨吸收、牙齿松动^[9]。慢性牙周炎造成的牙周支持组织损伤是不可逆的,因此,临床上对于

慢性牙周炎应早期诊断,及时治疗。龈沟液是由牙龈结缔组织分泌的一种液体,当牙周发生炎症时,组织细胞可以分泌和表达大量的炎性因子,通过检测龈沟液中炎性因子水平可以反映炎症反应情况^[10]。因此,寻找慢性牙周炎龈沟液特异性分子对于疾病诊治具有重要的意义。

本研究对慢性牙周炎患者及健康志愿者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平进行了比较。LF 是一种铁离子结合糖蛋白,最初在牛乳汁中分离获得^[11]。研究表明,LF 广泛存在于哺乳动物体内,其中人初乳中 LF 含量为 20% 以上,在唾液、胃液等分泌物中 LF 含量也较高^[12]。研究表明,在中性粒细胞脱颗粒过程中可以产生 LF,LF 具有抗炎症反应的作用^[13]。Shh 蛋白是一种分泌型蛋白,是 Hedgehog 蛋白家族的重要成员^[14]。研究表明,Shh 蛋白在细胞内通过一系列的催化修饰和裂解与胆固醇共价结合,并与软脂酰辅酶 A 发生反应,完成蛋白修饰,分泌到细胞外发挥作用^[15]。研究表明,Shh 蛋白可以通过启动 Hedgehog 信号通路发挥促炎作用^[16]。TREM-1 主要表达于单核巨噬细胞表面和中性粒细胞表面,它可以与 Toll 样受体(TLR)2 和 TLR4 结合并被激活,从而启动炎症反应^[17]。BOSTANCI 等^[18]报道指出,牙周组织中存在 TREM-1 异常表达,其水平与慢性牙周炎的发生有关。本研究结果显示,慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平异常升高,且随病情严重程度的增加慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平逐渐升高,表明 LF、Shh 蛋白、TREM-1 可能与慢性牙周炎的发生、发展有关。分析原因可能与以下几方面有关:(1)慢性牙周炎是牙齿支持组织的慢性炎症,炎症细胞的浸润在疾病发生、发展中起重要作用,而在中性粒细胞浸润过程中会启动中性粒细胞脱颗粒,并分泌大量的 LF,导致龈沟液中 LF 水平升高^[19];(2)在慢性牙周炎发病过程中 Shh 蛋白水平升高,并启动 Hedgehog 信号通路,发挥促炎作用^[20];(3)在慢性牙周炎发病过程中也会导致单核巨噬细胞和中性粒细胞激活,而 TREM-1 主要表达于单核巨噬细胞表面和中性粒细胞表面,其水平升高可能与牙周组织单核巨噬细胞、中性粒细胞聚集,启动炎症反应有关^[21]。另外随着病情的加重,牙周的炎症反应更加剧烈,炎症细胞浸润程度增加,因此,龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平越高。

本研究结果显示,随着疾病严重程度的增加,慢性牙周炎患者 PD、AL、BI、GI 逐渐升高。PD、AL、BI、GI 是反映慢性牙周炎严重程度的重要临床指标。随着慢性牙周炎的病情加重,炎症可以向牙周深部组织逐渐进展,引起牙龈萎缩、牙周脓肿、牙周袋形成,导致 PD、AL、BI、GI 升高。本研究结果表明,随着疾病严重程度的增加,慢性牙周炎患者龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平逐渐升高。TNF- α 可以作用于机体

血管内皮细胞,导致血管内皮损伤,引起组织缺血和炎症反应^[22]。TNF- α 还可以直接参与炎症反应,促进机体产生胶原酶,导致组织坏死和吸收^[22]。IL-6 是由 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞产生的炎性因子,具有促进中性粒细胞聚集和活化的作用^[23]。IL-17 是辅助性 T 细胞 17(Th17)分泌的特异性因子,它能够激活 T 淋巴细胞,发挥促炎作用^[24]。在慢性牙周炎的发生和发展中,TNF- α 可能引起牙周组织缺血和损伤,并促进牙周炎症反应^[25],而 IL-6、IL-17 可能与机体免疫细胞激活,炎症反应激活有关^[26]。

本研究结果还显示,慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与 PD、AL、BI、GI 及龈沟液 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平呈正相关,表明龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平可以反映慢性牙周炎病情及炎症反应情况。临床上由于慢性牙周炎的早期诊断对于治疗非常重要,而目前临床上对于慢性牙周炎的诊断仍主要依据 PD、AL、BI、GI 等临床指标,但检测可能带来一定的创伤。相对于全口牙周临床检查,龈沟液采集则更为方便,也方便动态观察。本研究结果也提示检测龈沟液中 LF、Shh 蛋白、TREM-1 对慢性牙周炎的诊断有一定的指导价值。

综上所述,慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平异常升高,其水平与牙周临床指标和炎性因子呈正相关,LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平可以反映疾病严重程度,检测龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 可以辅助评估慢性牙周炎的病情。

参考文献

- [1] KUMAR S. Evidence-based update on diagnosis and management of gingivitis and periodontitis [J]. Dent Clin North Am, 2019, 63(1): 69-81.
- [2] GAUR S, AGNIHOTRI R. Trace mineral micronutrients and chronic periodontitis: a review [J]. Biol Trace Elem Res, 2017, 176(2): 225-238.
- [3] 丁旭, 陆丽荣, 周兰英, 等. 慢性牙周炎患者龈沟液 ICAM-1、PTX3、S100A12、Shh 蛋白与牙周指标和炎症反应的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1506-1509.
- [4] WANG B, TIMILSENA Y P, BLANCH E, et al. Lactoferrin: structure, function, denaturation and digestion [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(4): 580-596.
- [5] HOSOYA A, SHALEHIN N, TAKEBE H, et al. Sonic Hedgehog signaling and tooth development [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1587.
- [6] BOUCHON A, FACCHETTI F, WEIGAND M A, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. Nature, 2001, 410(6832): 1103-1107.
- [7] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 169.
- [8] 冯崇锦. 口腔科疾病临床诊断与治疗方案 [M]. 北京: 科

学技术文献出版社,2010;80-81.

[9] CARDOSO E M, REIS C, MANZANARES-CÉSPEDES M C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases[J]. Postgrad Med, 2018,130(1):98-104.

[10] 陈崇崇,钟良军. 龈沟液生物标志物在慢性牙周炎诊疗中的研究进展[J]. 口腔医学,2019,39(11):1047-1052.

[11] HAO L, SHAN Q, WEI J, et al. Lactoferrin: major physiological functions and applications[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019,20(2):139-144.

[12] VILLAVICENCIO A, RUEDA M S, TURIN C G, et al. Factors affecting lactoferrin concentration in human milk: how much do we know [J]. Biochem Cell Biol, 2017,95(1):12-21.

[13] ROSA L, CUTONE A, LEPANTO M S, et al. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (9): 1985.

[14] HALL E T, CLEVERDON E R, OGDEN S K. Dispatching sonic hedgehog: molecular mechanisms controlling deployment[J]. Trends Cell Biol, 2019,29(5):385-395.

[15] COUPLAND C E, ANDREI S A, ANSELL T B, et al. Structure, mechanism, and inhibition of Hedgehog acyltransferase[J]. Mol Cell, 2021,81(24):5025-5038.

[16] 程志芬,杨磊,郭留云. 慢性牙周炎患者牙龈组织中 Shh 的表达及意义[J]. 郑州大学学报(医学版),2021,56(5):614-618.

[17] XU P, HONG Y, XIE Y, et al. TREM-1 exacerbates neuroinflammatory injury via NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2021,12(4):643-659.

[18] BOSTANCI N, ABE T, BELIBASAKIS G N, et al. TREM-1 is upregulated in experimental periodontitis, and its blockade inhibits IL-17A and rankl expression and suppresses bone loss[J]. J Clin Med, 2019,8(10):1579.

[19] KIVADASANNAVAR A V, PUDAKALAKATTI P S, HATTARKI S A, et al. Estimation of lactoferrin levels in gingival crevicular fluid before and after periodontal therapy in patients with chronic periodontitis [J]. Contemp Clin Dent, 2014,5(1):25-30.

[20] 杨磊,郭留云,程志芬,等. Shh 蛋白与慢性牙周炎炎症程度的相关性研究[J]. 口腔医学研究,2020,36(2):131-134.

[21] FENG J Y, SU W J, CHUANG F Y, et al. TREM-1 enhances Mycobacterium tuberculosis-induced inflammatory responses in macrophages[J]. Microbes Infect, 2021, 23 (1):104765.

[22] LI Y, YANG J, WU X, et al. TNF- α polymorphisms might influence predisposition to periodontitis: a meta-analysis[J]. Microb Pathog, 2020,143(7):104113.

[23] CHOY E H, DE BENEDETTI F, TAKEUCHI T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020,16(6):335-345.

[24] MIOSECC P, KOLLS J K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012,11(10):763-776.

[25] RATHINASAMY K, ULAGANATHAN A, RAMAMURTHY S, et al. Estimation of TNF- α Levels in saliva and serum of patients with periodontal health and chronic periodontitis: a case-control study[J]. J Contemp Dent Pract, 2020,21 (2):148-151.

[26] 陈世娟,钟良军,宋倩. 汉族和哈萨克族慢性牙周炎的严重程度与 IL-6 和 IL-17 相关性分析[J]. 实用口腔医学杂志,2016,32(2):281-283.

(收稿日期:2022-11-01 修回日期:2023-03-22)

(上接第 1858 页)

[7] 陈美红,黄冬花,张晓玲. 丹莪妇康煎膏治疗对子宫内
膜异位症患者健康相关生命质量的影响[J]. 中国计划生育
学杂志,2019,27(10):1326-1328.

[8] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫
内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志,2019,23
(3):161-169.

[9] 王曼. 子宫内膜异位症的中西医结合研究和诊疗标准
[J]. 浙江中西医结合杂志,2002,12(5):265-267.

[10] TANBO T, FEDORCSAK P. Endometriosis-associated
infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and
treatment options[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017,
96(6):659-667.

[11] 周红儿,刘平儿. 腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症
的临床观察[J]. 浙江医学,2011,33(10):1543-1544.

[12] 叶丽亚,吴甜. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症临床
研究[J]. 新中医,2019,51(1):139-141.

[13] 朱俊,钟丽艳. 丹莪妇康煎膏在子宫内膜异位症临床治
中的应用[J]. 吉林中医药,2016,36(7):700-702.

[14] WANG Y, NICHOLAS K, SHIH I M. The origin and
pathogenesis of endometriosis [J]. Annu Rev Pathol,
2020,15(1):71-95.

[15] 赵勤莉,陈晴,来劲松. 孕三烯酮、丹莪妇康煎膏用于重
型子宫内膜异位症术后临床疗效观察[J]. 兰州大学学报
(医学版),2011,37(4):54-56.

[16] ANICIC R, DJUKIC M, RAKIC S, et al. Evaluation of
utero-ovarian hemodynamics in relation to fertility and
stage of endometriosis [J]. Clin Exp Obstet Gynecol,
2012,39(4):526-528.

[17] 郑秀华,郑建豹. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症疗
效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(36):4056-4058.

[18] 黄良苗. 丹莪妇康煎膏治疗子宫内膜异位症 64 例临床
观察[J]. 海南医学,2012,23(10):73-74.

(收稿日期:2022-10-29 修回日期:2023-02-22)