treatment of MS is associated with high CSF levels of IL-6 and IL-8 and worse future disease course[J]. J Neurol, 2018,265(11): 2540-2547.

[15] 尹凤荣, 魏民华, 雷蕾, 等. 巨细胞病毒感染和抗病毒治疗对溃疡性结肠炎患者预后影响的meta分析[J]. 胃肠病学,2018, 23(4):231-237.

[16] FU Y, ZHANG L, ZHANG F, et al. Exosome-mediated miR-146a transfer suppresses type I interferon response and facilitates EV71 infection[J/OL]. PLoS Pathog, 2017, 13(9): e1006611. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006611.

[17] WANG Y, QIN Y, WANG T, et al. Pyroptosis induced by enterovirus 71 and coxsackievirus B3 infection affects viral replication and host response[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2887.

[18] LI B, YUE Y, ZHANG Y, et al. A novel Enterovirus 71 (EV71) virulence determinant: the 69th residue of 3C protease modulates pathogenicity[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:26.

[19] YANG Z, GAO F, WANG X, et al. Development and characterization of an enterovirus 71 (EV71) virus-like particles (VLPs) vaccine produced in Pichia pastoris[J]. Hum Vaccin Immunother, 2020,16(7):1602-1610.

[20] IRIONDO O, LIU Y, LEE G, et al. TAK1 mediates microenvironment-triggered autocrine signals and promotes triple-negative breast cancer lung metastasis[J]. Nat Commun, 2018,9(1):1994.

[21] HUI B, ZHANG L, ZHOU Q, et al. Pristimerin inhibits LPS-triggered neurotoxicity in BV-2 microglia cells through modulating IRAK1/TRAF6/TAK1-mediated NF-κB and AP-1 signaling pathways in vitro[J]. Neurotox Res, 2018,33(2):268-283.

[22] HLEIHEL R, KHOSHNOOD B, DACKLIN I, et al. The HTLV-1 oncoprotein Tax is modified by the ubiquitin related modifier 1 (Urm1)[J]. Retrovirology, 2018, 15(1):33.

(收稿日期:2019-11-05,修回日期:2019-12-03)

引用本文:李隽,尹霜霜,谭为聪,等.牙种植体周围黏膜炎龈沟液中低氧诱导因子-1α、基质金属蛋白酶-2的水平及意义[J].安徽医药,2021,25(10):2027-2031.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.027.**

◇临床医学◇

牙种植体周围黏膜炎龈沟液中低氧诱导因子-1α、基质金属蛋白酶-2的水平及意义

李隽,尹霜霜,谭为聪,余留先

作者单位:湖南中医药高等专科学校附属第一医院口腔科,湖南 株洲 412000

摘要: 目的 检测牙种植体周围黏膜炎病人龈沟液中低氧诱导因子-1α(HIF-1α)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达水平,探讨两者在种植体周围黏膜炎发病程度中的关系及作用。**方法** 选取2017年9月至2019年6月湖南中医药高等专科学校附属第一医院收治的种植体周围黏膜炎病人46例作为研究对象,选取种植体周围炎病人48例、种植体周围牙龈健康者50例作为对照。分别采集种植体周围黏膜炎病人和健康体检者龈沟液,利用酶联免疫吸附法(ELISA)检测龈沟液中HIF-1α、MMP-2、白细胞介素-1β(IL-1β)、核因子-κB(NF-κB)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的表达水平,观察记录种植体周菌斑指数(PLI)、牙龈指数(GI)、龈沟出血指数(SBI)、探诊深度(PD)值;采用Pearson法分析种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与IL-1β、NF-κB、SOD、MDA水平、PLI、GI、SBI、PD值的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HIF-1α、MMP-2对种植体周围黏膜炎的预测价值。**结果** 随着种植体周围黏膜炎的发生及发展,病人种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2、NF-κB、MDA、PLI、GI、SBI、PD值明显升高,周围炎组、黏膜炎组、健康组HIF-1α分别为(587.32±123.11)μg/L、(503.24±116.54)μg/L、(289.67±97.68)μg/L(P<0.05),SOD水平分别为(185.29±15.82)μg/L、(218.82±18.63)μg/L、(234.25±29.88)μg/L(P<0.05),IL-1β水平分别为(22.03±3.34)μg/L、(21.18±3.29)μg/L、(19.51±2.72)μg/L(P<0.05);种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与IL-1β、NF-κB水平、PLI、GI、SBI、PD值,MMP-2水平与MDA水平均明显正相关(P<0.05),HIF-1α、MMP-2水平与SOD水平均明显负相关(P<0.05);ROC曲线分析结果显示,龈沟液HIF-1α、MMP-2水平检测的ROC曲线下面积为0.799(95%*CI*:0.708~0.890),敏感度为68.8%,特异性为87.0%。**结论** 龈沟液中HIF-1α、MMP-2表达水平可能与牙种植体周围黏膜炎的发生发展有关,且与炎性因子、氧化应激相关物质、种植体周指标关系密切,可能对种植体周围黏膜炎的发展具有一定的预测价值。

关键词: 牙种植体; 牙周炎; 种植体周围黏膜炎; 龈沟液; 低氧诱导因子-1α; 基质金属蛋白酶-2

Detection levels and significance of HIF-1α and MMP-2 in gingival crevicular fluid of peri-implant mucositis

LI Jun,YIN Shuangshuang,TAN Weicong,YU Liuxian

Author Affiliation:Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, *China*

Abstract: **Objective** To detect the expressions of hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in gingival crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis, and to explore their relationship and role in the pathogenesis of peri-implant mucositis.**Methods** Forty-six patients with peri-implant mucositis admitted to The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine from September 2017 to June 2019 were selected as the research objects, 48 patients with peri-implantitis and 50 persons with healthy peri-implant gingiva were selected as the control group. Gingival crevicular fluid was collected from patients with peri-implant mucositis and healthy controls respectively. The expression levels of HIF-1α, MMP-2, interleukin-1β (IL-1β), Nuclear factor kappa B (NF-κB), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in gingival crevicular fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The values of plaque index (PLI), gingival index (GI), sulcus bleeding index (SBI) and probing depth (PD) around implants were observed and recorded. The Pearson correlation method was used to analyze the correlations between HIF-1α, MMP-2 levels in gingival crevicular fluid and IL-1β, NF-κB, SOD, MDA levels, PLI, GI, SBI and PD values in patients with peri-implant mucositis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of HIF-1α and MMP-2 in predicting the development of peri-implant mucositis.**Results** With the occurrence and development of peri-implant mucositis, the values of HIF-1α, MMP-2, NF-κB, MDA, PLI, GI, SBI and PD increased significantly [HIF-1α: peri-implantitis group(587.32±123.11)μg/L,peri-implant mucositis group (503.24±116.54) μg/L,healthy control group (289.67±97.68)[29]; $P < 0.05$], the levels of SOD decreased significantly [peri-implantitis group (185.29±15.82) μg/L, peri-implant mucositis group (218.82±18.63) μg/L,healthy control group (234.25±29.88) μg/L; $P < 0.05$], and the levels of IL-1β increased [peri-implantitis group (22.03±3.34)μg/L,peri-implant mucositis group (21.18±3.29) μg/L,healthy control group (19.51±2.72)μg/L; $P<0.05$]. The levels of HIF-1α and MMP-2 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis were positively correlated with the levels of IL-1β, NF-κB, PLI, GI, SBI and PD, while negatively correlated with the level of SOD ($P < 0.05$), and MMP-2 level was positively correlated with MDA level ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under ROC curve was 0.799 (95% CI: 0.708-0.890), the sensitivity was 68.8%, and the specificity was 87.0%.**Conclusions** The expressions of HIF-1α and MMP-2 in gingival crevicular fluid are likely to be related to the occurrence and development of peri-implant mucositis, and are closely related to inflammatory factors, oxidative stress-related substances and peri-implant indicators, which may have certain predictive values for the development of peri-implant mucositis.

Key words: Dental implants; Periodontitis; Peri-implant mucositis; Gingival crevicular fluid; Hypoxia-inducible factor-1α; Matrix metalloproteinase-2

牙种植体周围黏膜炎是发生在种植体周围软组织的可逆性炎症,若治疗不及时,会因炎症进展迅速造成支持骨丧失,进一步发展为种植体周围炎,导致种植体修复失败[1]。目前认为种植体周围黏膜炎是由菌斑生物膜引发的炎症反应、特异性免疫和非特异性免疫防御机制过程造成的疾病[2]。低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1 α,HIF-1α)是低氧诱导因子-1的组成亚基之一,是低氧应激反应的关键转录调节因子,可激活宿主免疫反应,并与产生的基质金属蛋白酶一同参与牙周组织的破坏、降解过程[3]。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)属于底物为明胶及Ⅳ/Ⅴ型胶原的明胶酶类,可降解坏死组织的胶原纤维,并促进组织重建,参与牙周膜细胞外基质的降解及牙周组织更新过程[4]。目前,种植体周围黏膜炎龈沟液中HIF-1α、MMP-2的研究相对较少。因此本研究将通过检测种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2的表达水平,探讨两者在种植体周围黏膜炎发病机制中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年6月在湖南中医药高等专科学校附属第一医院收治的种植体周围黏膜炎病人(黏膜炎组)46例作为研究对象,同时选取种植体周围炎病人(周围炎组)48例,同期种植体周围牙龈健康者(健康组)50例。收集三组基线资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI),经统计学分析和比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 三组基线资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	BMI/(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)
健康组	50	26/24	50.73±9.57	25.34±2.50
黏膜炎组	46	24/22①	50.42±9.45①	25.41±2.52①
周围炎组	48	25/23①②	51.05±9.59①②	25.55±2.67①②
$\chi^2(F)$值		0.000	(0.051)	(0.085)
P值		1.000	0.950	0.919

注:①与健康组比较,$P<0.05$。②与黏膜炎组比较,$P<0.05$。

种植体周围黏膜炎病人纳入标准:(1)种植体周围探诊有出血或溢脓但无骨组织吸收;(2)病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并签署纸质版知情同意书。排除标准:(1)有全身性疾病、种植体周围其他疾病者;(2)3个月内有牙周组织疾病治疗史或口服抗生素、免疫抑制剂、避孕类药物者;(3)1个月内用抑制菌斑的药物漱口或内服用抗菌类药物者;(4)

提取样本期间处于月经期、妊娠期或哺乳期者;(5)依从性差、不能按时复诊者;(6)有吸烟史者;(7)口腔卫生极差者。

种植体周围炎判定标准:种植体周围探诊有出血或溢脓且有骨组织吸收。

1.2 试剂与仪器 人HIF-1α、MMP-2、白细胞介素-1β(IL-1β)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)酶联免疫(ELISA)检测试剂盒(货号分别为YYSJH-1119、YYSJH-1277、YYSJH-139、YYSJH-974、YY-20174)购自上海优予生物科技有限公司;人核因子-κB(NF-κB)ELISA检测试剂盒(货号CD-103606-ELISA)购自武汉纯度生物科技有限公司;酶标仪(型号MODEL550)购自美国Bio-Rad公司。

1.3 龈沟液标本的收集 制作2 mm×20 mm的滤纸条,高温高压消毒后备用。无菌干棉球拭干牙面,无菌棉卷隔湿,将消毒好的滤纸条轻轻插入,1 min后取出(有唾液或血液污染者弃掉重新取样)。插入30 s后取出,每个种植体分别取颊(唇)侧近远中2个位点,取相同长度(2 mm)的滤纸条放入盛有200 μL PBS缓冲液的Eppendorf管中并震荡30 min,在4 ℃低温条件下10 000 r/min离心10 min,取上清液放入-70 ℃冰箱内备用。

1.4 龈沟液中HIF-1α、MMP-2、IL-1β、NF-κB、SOD、MDA表达水平检测 从-70 ℃冰箱中取出备检样本在室温下放置20 min,ELISA法检测龈沟液中PTX3、IL-6、IL-10、TNF-α、NF-κB的表达水平,试验方法均按照相应试剂盒说明书进行。使用酶标仪在450 nm波长处测定吸光度值,根据绘制的标准曲线计算HIF-1α、MMP-2、IL-1β、NF-κB、SOD、MDA的表达水平。

1.5 牙周检查指标 (1)菌斑指数(plaque index,PLI):根据菌斑堆积量分为4级,龈缘区无菌斑记为0分;视诊无菌斑,但在游离龈及邻近区可用探针可刮出薄层菌斑记为1分;游离龈区、邻近牙面或龈袋内可见中等堆积量的软性沉积物记为2分;游离龈区及邻近牙面或龈袋内有大量软性沉积物记为3分。(2)牙龈指数(gingival index,GI):根据牙龈病变程度分为4级,牙龈正常记为0分;牙龈轻度炎症,轻度水肿,颜色轻度改变,探诊不出血记为1分;牙龈中度炎症,水肿、颜色明显发红、有光亮,探诊出血记为2分;牙龈炎症明显,红肿,有自动出血、溃疡倾向记为3分。(3)龈沟出血指数(sulcus bleeding index,SBI):根据龈沟出血程度分为4级,龈沟不出血记为1分;轻探龈沟时出血,龈外观正常记为2分;探龈沟时出血,牙龈变红,无肿胀症状记为3分;牙龈有溃疡或其他症状记为4分。(4)探诊深度(probingdepth,PD):以25 g左右的探诊力量探测龈缘到牙周袋底或龈沟底的距离,每个种植体探诊舌侧近中、中央、远中和颊近中、中央、远中6个部位,取平均值记为PD值。所有检测均由同一名医生完成。

1.6 统计学方法 使用统计学软件SPSS 24.0进行统计分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$描述,三组行单因素方差分析,两两比较比较行LSD-t检验,当P<0.05时,差异有统计学意义。Pearson法分析种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2与PLI、GI、SBI、PD、IL-1β、NF-κB、SOD、MDA的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估HIF-1α、MMP-2对种植体周围黏膜炎的诊断价值,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 三组种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平 三组种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平均差异有统计学意义(P<0.05)。与健康组相比,黏膜炎组、周围炎组病人种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平明显升高(P<0.05);与黏膜炎组相比,周围炎组病人种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平明显升高(P<0.05)。见表2。

表2 三组种植体周围龈沟液中HIF-1α、MMP-2表达水平比较/($\bar{x} \pm s$,μg/L)

组别	例数	HIF-1α	MMP-2
健康组	50	289.67±97.68	5.79±1.51
黏膜炎组	46	503.24±116.54①	11.68±2.78①
周围炎组	48	587.32±123.11①②	13.86±3.06①②
F值		91.066	134.198
P值		0.000	0.000

注:HIF-1α为低氧诱导因子-1α,MMP-2为基质金属蛋白酶-2。①与健康组相比,P<0.05。②与黏膜炎组相比,P<0.05。

2.2 三组种植体周围龈沟液中IL-1β、NF-κB、SOD、MDA水平 三组种植体周围龈沟液中IL-1β、NF-κB、SOD、MDA水平均差异有统计学意义(P<0.05)。与健康组相比,黏膜炎组、周围炎组病人种植体周围龈沟液中IL-1β、NF-κB、MDA水平明显升高(P<0.05),SOD水平明显降低(P<0.05);与黏膜炎组相比,周围炎组病人种植体周围龈沟液中IL-1β水平差异无统计学意义(P>0.05),NF-κB、MDA水平明显升高(P<0.05),SOD水平明显降低(P<0.05)。见表3。

2.3 三组PLI、GI、SBI、PD值 三组PLI、GI、SBI、PD值均差异有统计学意义(P<0.05)。与健康组相比,黏膜炎组、周围炎组病人PLI、GI、SBI、PD值明显升高(P<0.05);与黏膜炎组相比,周围炎组病人PLI、GI、SBI、PD值明显升高(P<0.05)。见表4。

2.4 种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与IL-1β、NF-κB、SOD、MDA的相关性分析 相关性分析结果显示,种植体周围黏膜炎

表3 三组种植体周围龈沟液中IL-1β、NF-κB、SOD、MDA表达水平比较/(μg/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1β	NF-κB	SOD	MDA
健康组	50	19.51±2.72	3.59±0.94	234.25±29.88	6.17±1.54
黏膜炎组	46	21.18±3.29①	7.25±2.95①	218.82±18.63①	6.93±1.72①
周围炎组	48	22.03±3.34①	10.87±3.02①②	185.29±15.82①②	7.67±1.75①②
*F*值		8.285	105.982	60.453	9.881
*P*值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:IL-1β为白细胞介素-1β,NF-κB为核因子-κB,SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛。

①与健康组相比,*P*<0.05。②与黏膜炎组相比,*P*<0.05。

表4 三组PLI、GI、SBI、PD值比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	PLI	GI	SBI	PD/mm
健康组	50	0.80±0.66	0.79±0.26	1.46±0.36	2.27±0.69
黏膜炎组	46	1.32±0.76①	1.52±0.65①	2.38±0.64①	4.59±0.96①
周围炎组	48	1.75±0.81①②	2.23±0.71①②	3.12±0.78①②	6.38±1.92①②
*F*值		20.017	77.828	89.605	123.383
*P*值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:PLI为种植体周菌斑指数,GI为牙龈指数,SBI为龈沟出血指数,PD为探诊深度。

①与健康组相比,*P*<0.05。②与黏膜炎组相比,*P*<0.05。

病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与IL-1β、NF-κB水平均明显正相关(*P*<0.05),与SOD水平均明显负相关(*P*<0.05),HIF-1α水平与MDA水平正相关不明显(*P*>0.05),MMP-2水平与MDA水平显著正相关(*P*<0.05)。见表5。

表5 HIF-1α、MMP-2水平与IL-1β、NF-κB、SOD、MDA的相关性分析

种植体周指标	统计值	IL-1β	NF-κB	SOD	MDA
HIF-1α	*r*值	0.546	0.418	−0.335	0.226
	*P*值	0.000	0.000	0.000	0.076
MMP-2	*r*值	0.624	0.547	−0.418	0.382
	*P*值	0.000	0.000	0.000	0.037

注:HIF-1α为低氧诱导因子-1α,MMP-2为基质金属蛋白酶-2,IL-1β为白细胞介素-1β,NF-κB为核因子-κB,SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛。

2.5 种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与PLI、GI、SBI、PD的相关性分析 相关性分析结果显示,种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平与PLI、GI、SBI、PD值均明显正相关(*P*<0.05)。见表6。

2.6 种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平预测种植体周围炎的效能分析 种植体周围黏膜炎预测是否发展为种植体周围炎,龈沟液中HIF-1α水平的ROC曲线下面积为0.663(95%*CI*:0.554~0.773),截断值为527.88 μg/L,敏感度为62.5%,特异性为65.2%;龈沟液中MMP-2水平的ROC曲线下面积为0.736(95%*CI*:0.637~0.836),截断值为11.940 μg/L,敏感度为85.4%,特异性为52.2%;两者联合预测曲线下面积为0.799(95%*CI*:0.708~0.890),敏感度为68.8%,特异性为87.0%。见图1。

表6 HIF-1α、MMP-2水平与PLI、GI、SBI、PD的相关性分析

种植体周指标	统计值	PLI	GI	SBI	PD
HIF-1α	*r*值	0.356	0.418	0.512	0.543
	*P*值	0.020	0.000	0.000	0.000
MMP-2	*r*值	0.379	0.434	0.742	0.731
	*P*值	0.011	0.002	0.000	0.000

注:HIF-1α为低氧诱导因子-1α,MMP-2为基质金属蛋白酶-2,PLI为种植体周菌斑指数,GI为牙龈指数,SBI为龈沟出血指数,PD为探诊深度。

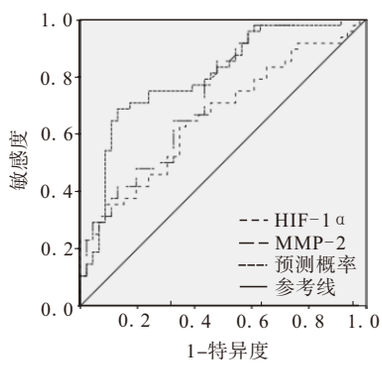

图1 龈沟液中HIF-1α、MMP-2水平的ROC曲线分析

3 讨论

种植体周围黏膜炎、周围炎都是由菌斑引起的种植牙常见并发症,其中,种植体周围黏膜炎病变局限于种植体周围的软组织,具有可逆性,其发生过程伴随着炎症反应、氧化应激反应的发生;若病变继续发展成周围炎,会导致骨丧失,进而发生种植体松动脱落[5-6]。据统计,种植体周围黏膜炎发病率达83.6%,种植体周围黏膜炎及其晚期表现周围炎的发生是造成种植义齿修复失败的主要原因,早期诊断并治疗将有利于种植体长期稳定[7-8]。所以,寻找预测种植体周围黏膜炎发生发展的生物标志物,是及时采取治疗、保证种植体长期稳定的关键。

HIF-1α是细胞进行低氧适应并调节应答的关键因子,对多种炎性因子均有促进作用,参与多种疾病的发病过程[9-10]。有研究表明,牙周炎中HIF-1α的表达明显高于正常病人,可能与牙周炎发生密切相关[11]。王瑢等[12]通过纠正牙周炎组织的缺氧状态,降低HIF-1α平均阳性细胞率,达到了缓解牙周炎的目的。李坤阳等[13]通过建立大鼠牙周炎模型,降低牙周炎HIF-1α阳性表达,减轻牙周炎症程度,取得很

好的治疗效果。本研究结果表明,种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α水平明显上调,与炎性因子IL-1β、NF-κB水平、反映疾病情况的PLI、GI、SBI、PD值明显正相关,与氧化应激指标SOD水平明显负相关,预后发展的ROC曲线下面积为0.663(95%*CI*:0.554~0.773),敏感度为62.5%,特异性为65.2%。提示种植体周围黏膜炎龈沟液HIF-1α水平可能与疾病发生有关,且与炎性因子水平、氧化应激指标相关性明显,可能通过炎症、氧化应激共同影响疾病,且对预后种植体周围黏膜炎发展具有一定价值。

MMP-2是能降解细胞外基质的蛋白水解酶,常表达于成纤维细胞和破骨细胞中,其表达能通过炎症早期释放的炎症介质诱导增加,并通过降解细胞外基质促进炎症细胞的进一步浸润,在牙周组织正常改建方面起重要作用[14-15]。王双双[16]研究表明,降低牙周炎病人龈沟液中IL-1β、TNF-α和MMP-2的浓度能治疗牙周炎。本研究结果显示,种植体周围黏膜炎龈沟液MMP-2表达水平明显上调,与IL-1β、NF-κB、MDA水平、PLI、GI、SBI、PD值明显正相关,与SOD水平明显负相关,预后的ROC曲线下面积为0.736(95%*CI*:0.637~0.836),敏感度为85.4%,特异性为52.2%。这表明龈沟液MMP-2水平的升高可能与疾病发生发展有关,其作用机制可能与炎症、氧化应激有关,预后种植体周围黏膜炎发展的敏感度较高。研究发现,发生低氧、牙周炎时,HIF-1α可能通过调控MMP-2表达,参与血管生成、细胞迁移及伤口愈合等多种病理生理过程,在牙周组织发挥重要作用[17-18]。本研究结果表明,龈沟液HIF-1α、MMP-2水平联合检测的ROC曲线下面积为0.799(95%*CI*:0.708~0.890),敏感度为68.8%,特异性为87.0%。提示与单因子预测疾病发展相比,两者联合预测能提高曲线下面积和特异性,对预后有更高的诊断价值。

综上所述,种植体周围黏膜炎病人龈沟液中HIF-1α、MMP-2明显高表达,与种植体周围黏膜炎的发展程度密切相关,且与炎症、氧化应激和种植体周指标关系密切,可能对种植体周围黏膜炎预后具有重要意义。但本研究存在不足:样本量较小,仍需进一步扩大样本量。

参考文献

[1] 王佐君,邹廷前.半导体激光(GaAlAs)治疗种植体周围黏膜炎的效果评价[J].临床口腔医学杂志,2017,33(11):685-687.

[2] 林野.口腔种植学[M].北京:北京大学医学出版社,2014:392-393.

[3] CAMPOS K, GOMES CC, FARIAS LC, et al. DNA methylation of MMP9 is associated with high levels of MMP-9 messenger RNA in periapical inflammatory lesions[J]. J Endod, 2016, 42(1):127-130.

[4] 陈静涛,王燕,周志斐,等.力生长因子对周期性牵张力诱导的人牙周膜细胞成骨分化及MMP-1、MMP-2表达的影响[J].上海口腔医学,2019,28(1):6-12.

[5] 陈春芝,徐凌,胡常红,等.种植体周围炎龈沟液中SOD、GP-x、MDA水平的初步研究[J].重庆医科大学学报,2015,40(3):468-471.

[6] DERKS J, TOMASI C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(S16):S158-S171.

[7] 许彤彤,谢丽丽,蔡青,等.补体系统在种植体周围疾病发生发展过程中作用的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(6):1317-1321.

[8] 李维婷,朴牧子,李慧,等.种植体周围疾病发病率及危险因素的研究[J].口腔医学研究,2017,33(7):758-761.

[9] ZHANG L, ZHANG Y, ZHANG X, et al. MicroRNA-433 inhibits the proliferation and migration of HUVECs and neurons by targeting hypoxia-inducible factor 1 alpha[J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(2):135-143.

[10] 韩朋,朱召芹,张万菊,等.H1N1病毒感染小鼠模型中HIF-1α对炎症因子表达影响的作用研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2018,38(7):494-499.

[11] NI JY, XU LF, WANG WD, et al. Transarterial embolization combined with RNA interference targeting hypoxia inducible factor-1α for hepatocellular carcinoma: a preliminary study of rat model[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(2):199-207.

[12] 王璐,顾思成,郭剑芬,等.高压氧疗法对大鼠心理应激相关牙周炎治疗作用及低氧诱导因子1α表达的研究[J].中国病理生理杂志,2016,32(2):339-346.

[13] 李坤阳,李玮,左春然,等.夏枯草黄酮抑制大鼠牙周炎低氧诱导因子1α表达的治疗机制[J].口腔医学研究,2019,35(2):151-154.

[14] 黄东烜.正畸牙移动牙周组织改建时牵张应力作用下龈沟液MMP-2、TIMP-2的表达[J/CD].全科口腔医学电子杂志,2017,4(1):17-18,20. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7882.2017.01.010.

[15] 王海波,俞为荣.MMP-2/MMP-9在炎症中的研究进展[J].医学综述,2014,20(17):3120-3122.

[16] 王双双.补肾活血固齿方对牙周炎患者牙周状态相关指标及龈沟液中IL-1β、TNF-α、MMP-2影响的研究[D].石家庄:河北医科大学,2017:22-26.

[17] DEPPE J, POPP T, EGEA V, et al. Impairment of hypoxia-induced HIF-1α signaling in keratinocytes and fibroblasts by sulfur mustard is counteracted by a selective PHD-2 inhibitor[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(5):1141-1150.

[18] 徐倩,杨佳佳,刘志华,等.低氧和牙周炎对牙周组织中HIF-1α和MMP2表达的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(7):616-621.

(收稿日期:2019-10-21,修回日期:2019-12-06)