

• 论 著 •

慢性牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 水平分析及临床意义探讨*

司 玲, 崔 蕾, 边百川, 韩 雪, 赵 欢

河北省直属机关第二门诊部口腔科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨慢性牙周炎患者血清信号转导和转录激活因子 6(STAT6)mRNA、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平与病情、炎症反应和牙周临床指标的相关性。方法 将 2019 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 156 例慢性牙周炎患者纳入研究作为牙周炎组,根据病情严重程度分为轻度组(80 例)和中重度组(76 例),另选取 72 例无口腔疾病的健康者作为对照组。检测受试者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平以及牙周炎患者出血指数(BI)、探诊深度(PD)和附着丧失(AL)。采用 Pearson 相关分析 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 和炎症因子、牙周临床指标之间相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 诊断慢性牙周炎的价值。结果 牙周炎组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平均高于对照组($P < 0.05$)。中重度组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 PD、BI、AL 均高于轻度组($P < 0.05$)。牙周炎组 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 与 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 PD、BI、AL 均呈正相关($P < 0.05$)。联合检测 STAT6 mRNA、HMGB1 和 MMP-13 用于诊断慢性牙周炎的 ROC 曲线下面积大于 STAT6 mRNA、HMGB1 和 MMP-13 单项检测($P < 0.05$)。结论 慢性牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 水平增高与炎症反应和牙周组织破坏有关,STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 可作为慢性牙周炎诊断的参考指标。

关键词:慢性牙周炎; 信号转导和转录激活因子 6; 高迁移率族蛋白 B1; 基质金属蛋白酶-13

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.003

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)04-0396-05

文献标志码:A

Analysis on serum STAT6 mRNA, HMGB1 and MMP-13 levels in patients with chronic periodontitis and the clinical significance*

SI Ling, CUI Lei, BIAN Baichuan, HAN Xue, ZHAO Huan

Department of Stomatology, the Second Outpatient Clinic of Directly Affiliated Agency of Hebei Provincial Government, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) mRNA, high mobility group protein B1 (HMGB1), and matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) levels and disease, inflammatory response, and periodontal clinical indicators in patients with chronic periodontitis. **Methods** A total of 156 patients with chronic periodontitis admitted to the hospital from February 2019 to February 2022 were enrolled in the study as the periodontitis group, and were divided into mild (80 cases) and moderate-to-severe (76 cases) group according to the severity of the disease, while 72 healthy individuals without oral disease were enrolled as the control group. Serum STAT6 mRNA, HMGB1, MMP-13, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 levels as well as bleeding index (BI), probing depth (PD) and attachment loss (AL) in patients with periodontitis were measured. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between STAT6 mRNA, HMGB1, MMP-13 and inflammatory factors and periodontal clinical indicators. The values of STAT6 mRNA, HMGB1, and MMP-13 for the diagnosis of chronic periodontitis were analyzed using the subject operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum STAT6 mRNA, HMGB1, MMP-13, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , and IL-6 levels were higher in the

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20220956)。

作者简介:司玲,女,主治医师,主要从事口腔医学的相关研究。

periodontitis group than those in the control group ($P < 0.05$). Serum STAT6 mRNA, HMGB1, MMP-13, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 levels and PD, BI, AL were higher in the moderate-to-severe group than those in the mild group ($P < 0.05$). STAT6 mRNA, HMGB1, and MMP-13 were positively correlated with TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 levels and PD, BI, and AL in the periodontitis group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of combined detection of STAT6 mRNA, HMGB1 and MMP-13 for the diagnosis of chronic periodontitis was greater than that of STAT6 mRNA, HMGB1 and MMP-13 used alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased levels of STAT6 mRNA, HMGB1 and MMP-13 in serum of patients with chronic periodontitis are related to inflammatory response and periodontal tissue destruction. STAT6 mRNA, HMGB1 and MMP-13 can be used as reference indicators for the diagnosis of chronic periodontitis.

Key words: chronic periodontitis; signal transduction and transcription activator 6; high-mobility group protein B1; matrix metalloproteinase-13

慢性牙周炎是发生在牙周组织的慢性炎症性疾病,由牙周细菌感染与宿主免疫功能失调引起,不及时治疗可导致牙槽骨、牙骨质、牙龈和牙周韧带等组织发生炎症变化,甚至引起牙齿脱落^[1],为控制牙周炎进展及早进行诊治。宿主免疫反应失调、过度炎症反应可引起组织损伤并影响细菌的有效清除,是慢性牙周炎组织损伤和疾病进展的主要原因^[2]。信号转导和转录激活因子 6 (STAT6) 是炎症反应的关键转录因子,STAT6 信号传导诱导巨噬细胞的表型转化,调控炎症反应^[3]。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种重要的晚期炎症反应介质,研究发现 HMGB1 可激活炎症反应下游信号通路中的核因子- κ B (NF- κ B) 导致炎症级联反应^[4]。基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 是基质金属蛋白酶家族重要成员,通过切割 II 型胶原参与软骨降解过程,与骨关节炎发生密切相关^[5]。STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 在慢性牙周炎中的报道并不多见,其临床意义和价值尚不清楚,本研究拟检测慢性牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13,分析其与病情严重程度、炎症反应和牙周临床指标的相关性,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 2 月至 2022 年 2 月本院收治的 156 例慢性牙周炎患者纳入研究作为牙周炎组,男 81、女 75 例,年龄 41~69 岁、平均 (53.02 ± 6.49) 岁。纳入标准:(1)符合第 4 版《牙周病学》中慢性牙周炎诊断标准^[6];(2)至少存留 20 颗牙齿;(3)年龄 18 周岁以上,对本研究知情同意。排除标准:(1)有种植牙、佩戴义齿;(2)近 1 周接受过去腐治疗、根管治疗、正畸治疗及抗菌药物和免疫抑制剂治疗;(3)颌面创伤;(4)合并恶性肿瘤、自身免疫疾病。另外,选取 72 例于本院进行体检的无口腔疾病的健康者作为对照组,男 41 例、女 31 例,年龄 40~67 岁、平均 (52.95 ± 6.01) 岁。牙周炎组、对照组年龄、性别比较

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究已经获得本院伦理会批准。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; Superscript III cDNA 扩增系统购自美国 Invitrogen 公司; Prism 9700 PCR 仪购自美国 Applied 公司; FK-SY96S 全自动酶标仪购自山东方科仪器有限公司; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有受试者入组后于次日清晨采集空腹静脉血 3 mL 于无抗凝剂的试管,待血液凝固后取上层液体于离心管,以 $2\,500 \sim 3\,000$ r/min 的速度离心,取试管最上层液体 (血清) 作为待测标本,于 $-20\,^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.3.2 STAT6 mRNA 的检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测 STAT6 mRNA 水平。Trizol 法提取总 RNA, Superscript III cDNA 扩增系统将 RNA 反转录为 cDNA。采用 PCR 仪进行检测,反应条件: $95\,^{\circ}\text{C}$ 30 s, 然后 $95\,^{\circ}\text{C}$ 15 s, $55\,^{\circ}\text{C}$ 30 s, $72\,^{\circ}\text{C}$ 30 s 共 45 个循环。反应体系: Power SYBR® Green PCR Master Mix 2.5 μL , 2 μL cDNA (12.5 ng) 特异引物, RNase-Free ddH₂O 21 μL 。STAT6 引物序列, 正向: 5'-TTCTGCCAAAGACCTGTCCAT-3', 反向: 5'-CTGTCCTCTACCATAGTCACA-3'; GAPDH 引物序列, 正向: 5'-CCACTCACGGCA AATTCAAC-3', 反向: 5'-GGAGAAGGCGTTTGC TTAGTT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法, 以 GAPDH 为内参, 计算 STAT6 mRNA 的相对表达水平。

1.3.3 炎症因子的检测 取血清标本, 采用 ELISA 检测血清 HMGB1、MMP-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平。检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 牙周临床指标评估 对牙周炎患者进行牙周临床指标的评估。牙周临床指标包括出血指数 (BI)、

探诊深度(PD)和附着丧失(AL)。采用牙周探针(购自广州市福星旺贸易有限公司)进行操作。探针与牙长轴平行,探针尖端紧贴牙面,探入牙袋底后记录从袋底到龈缘的距离,即 PD。AL 指的是釉牙骨质界至袋底的距离,能客观反映出牙周组织的破坏程度。参考文献[7]评估 BI, BI 分为 1~5 级;1 级:龈沟无出血;2 级:轻探龈沟后出血;3 级:探诊后明显出血,未溢出龈沟;4 级:探诊出血溢出龈沟;5 级:龈沟自发性出血。1 级赋值 1 分,以此类推。

1.3.5 病情评估和分组 轻度牙周炎:牙龈有炎症, $BI < 2$, $PD \leq 4$ mm, $AL \leq 2$ mm, X 线片提示牙槽骨吸收 $< \frac{1}{3}$ 根长的 1/3;中重度牙周炎: $BI \geq 2$, $PD \geq 5$ mm, $AL \geq 3$ mm, X 线片提示牙槽骨吸收超过根长的 1/3^[6]。根据牙周炎病情严重程度将患者分为轻度组(80 例)和中重度组(76 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件录入和分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 和炎症因子、牙周临床指标间的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 诊断慢性牙周炎的价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Delong 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牙周炎组和对照组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 及炎症因子水平比较 牙周炎组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	STAT6 mRNA	HMGB1 (ng/mL)	MMP-13 (pg/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-1 α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
牙周炎组	156	3.06 $\pm$ 0.85	153.26 $\pm$ 32.16	306.35 $\pm$ 69.15	128.15 $\pm$ 21.09	3.26 $\pm$ 0.85	108.42 $\pm$ 21.43	135.26 $\pm$ 26.35
对照组	72	1.25 $\pm$ 0.31	32.15 $\pm$ 12.07	42.35 $\pm$ 14.09	63.29 $\pm$ 9.16	1.02 $\pm$ 0.31	42.06 $\pm$ 10.49	82.35 $\pm$ 19.08
<i>t</i>		17.521	30.934	32.053	25.007	21.684	24.913	15.281
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、炎症因子及牙周临床指标比较 中重度组血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 PD、BI、AL 均高于轻度组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 牙周炎组 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 和炎症因子、牙周临床指标的相关性 牙周炎组 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 与 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 PD、BI、AL 均呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 2 不同病情牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13、炎症因子水平及牙周临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	STAT6 mRNA	HMGB1(ng/mL)	MMP-13(pg/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-1 α (pg/mL)
轻度组	80	2.63 $\pm$ 0.38	137.97 $\pm$ 6.09	273.41 $\pm$ 12.09	119.72 $\pm$ 10.06	2.96 $\pm$ 0.41
中重度组	76	3.51 $\pm$ 0.29	169.35 $\pm$ 10.41	341.02 $\pm$ 13.01	137.02 $\pm$ 8.19	3.57 $\pm$ 0.39
<i>t</i>		16.198	23.119	33.642	11.743	9.511
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	PD(mm)	BI(分)	AL(mm)
轻度组	80	100.99 $\pm$ 6.85	123.86 $\pm$ 10.12	4.01 $\pm$ 0.63	1.52 $\pm$ 0.26	2.02 $\pm$ 0.37
中重度组	76	116.24 $\pm$ 10.05	147.26 $\pm$ 12.39	6.02 $\pm$ 0.98	3.02 $\pm$ 0.65	4.52 $\pm$ 0.63
<i>t</i>		11.123	12.948	15.315	19.098	30.403
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 诊断慢性牙周炎的价值 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 诊断慢性牙周炎的临界值分别为 2.31、76.09 ng/mL、

201.41 pg/mL, ROC 曲线的 AUC 分别为 0.739、0.687、0.684, STAT6 mRNA、HMGB1 和 MMP-13 联合用于诊断慢性牙周炎的 AUC 为 0.911, 大于

STAT6 mRNA、HMGB1 和 MMP-13 单项检测($Z=4.830, 5.257, 6.009, P<0.05$), 见表 4、图 1。

表 3 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 和炎症因子、牙周临床指标的相关性分析

指标	STAT6 mRNA		HMGB1		MMP-13	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TNF- α	0.402	<0.001	0.462	<0.001	0.439	<0.001
IL-1 α	0.352	0.011	0.395	0.005	0.419	<0.001
IL-1 β	0.298	0.023	0.302	0.019	0.365	0.009
IL-6	0.351	0.013	0.367	0.008	0.415	<0.001
PD	0.411	<0.001	0.455	<0.001	0.398	0.001
BI	0.438	<0.001	0.396	0.003	0.403	<0.001
AL	0.403	<0.001	0.411	<0.001	0.377	0.006

表 4 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 用于慢性牙周炎诊断的价值分析

因素	AUC(95%CI)	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
STAT 6 mRNA	0.739(0.677~0.795)	<0.001	75.00	75.00	0.500
HMGB1	0.687(0.622~0.746)	<0.001	69.87	69.44	0.393
MMP-13	0.684(0.677~0.795)	<0.001	66.03	70.83	0.369
联合	0.911(0.866~0.945)	<0.001	92.31	91.67	0.840

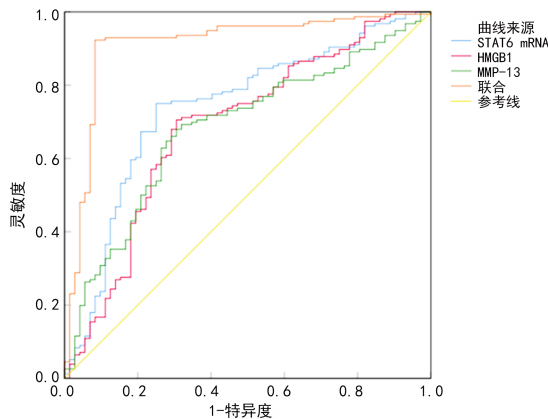


图 1 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 单项及联合用于诊断慢性牙周炎的 ROC 曲线

3 讨论

慢性牙周炎是人类最常见的口腔疾病,也是导致牙齿脱落的主要原因,影响着全球约 20%~50% 的人口,已知吸烟、口腔卫生差、糖尿病、药物、年龄、遗传和心理压力等是慢性牙周炎发病的高危因素,慢性牙周炎不仅可导致牙周组织炎症损伤,还可引起心血管疾病、糖尿病、癌症、阿尔兹海默症等全身性疾病^[8-9]。慢性牙周炎发病机制复杂,目前认为是口腔菌群失调及先天和适应性免疫功能障碍介导的炎症反应导致,牙周组织慢性炎症由多种促炎细胞因子参与,包括 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-17 等大量炎症因子

释放,炎症反应失控导致牙周组织的慢性炎症性损伤,最终引起骨吸收和牙齿的脱落^[10]。

STAT 是 Janus 激酶(JAK)下游信号传递细胞因子,JAK 激活后细胞溶质 STAT 会发生酪氨酸磷酸化并二聚化,以响应各种外部刺激发生丝氨酸磷酸化,增强转录反应,JAK-STAT 通路响应细胞内细胞因子和生长激素的信号传导,启动典型的信号级联反应,参与造血、细胞生长、组织修复、免疫调控等生理过程,JAK-STAT 信号传导通路异常可引起癌症、炎症以及自身免疫性疾病^[11]。STAT6 是 STAT 家族成员之一,可被多种细胞因子以及 JAK 激活,参与免疫反应调控过程,研究显示 STAT6 基因多态性与嗜酸性粒细胞增多、总免疫球蛋白 E 水平增高以及哮喘发病有关^[12]。本研究发现,牙周炎患者血清 STAT6 mRNA 表达增高与牙周炎病情严重程度、炎症因子、牙周炎指标有关,表明 STAT6 表达上调可能诱导牙周组织炎症,加剧病情进展。分析原因:在牙周病原菌刺激下,JAK 激活,诱导 STAT6 表达上调,STAT6 二聚化并在细胞核内易位,刺激细胞凋亡、免疫调节和基因转录,激活单核细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞,促使促炎细胞因子和趋化因子大量释放,诱导炎症反应发生^[13],加剧牙周炎病情进展。

HMGB1 是一种高度保守的 DNA 结合蛋白,可通过与免疫细胞表面受体结合实现免疫调节,从而调控炎症反应过程,在炎症反应过程中 HMGB1 可通过激活其内源性配体——Toll 样受体 4,激活 NF- κ B,进而诱导 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子释放和级联反应,导致过度炎症损伤^[14-15]。本研究发现,HMGB1 与慢性牙周炎也存在密切关系,表现牙周炎组血清 HMGB1 水平高于对照组($P<0.05$),且 HMGB1 水平随着牙周炎病情的加重而增高,HMGB1 与 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平,PD、BI、AL 呈正相关,说明 HMGB1 可能参与牙周局部炎症损伤过程。推测其机制如下,首先,HMGB1 通过与 Toll 样受体相互作用促使炎性细胞因子的产生增加,诱导牙周炎症反应和组织损伤^[15];其次,HMGB1 通过与其配体-晚期糖基化终末产物受体结合会激活转录因子 NF- κ B,促使促炎因子 TNF- α 、IL-6 等释放,引起牙周组织炎症^[16],继而导致慢性牙周炎及病情的进展。

MMP-13 也称为胶原酶 3,是 II 型胶原蛋白裂解的关键酶,主要通过特定信号通路直接或间接启动下游基质和胶原蛋白降解,MMP-13 过度表达可导致上皮间质转化,在癌症侵袭、转移、生长调节、免疫逃避、细胞凋亡和血管生成中具有重要作用^[17],MMP-13 表达上调还可导致细胞外基质过度降解,诱导骨关节炎的发生^[18]。本研究结果显示:MMP-13 过表达与慢性牙周炎发病有关,MMP-13 表达越高牙周炎病情越

重,牙周损伤越明显,相关性分析结果显示 MMP-13 与 TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 呈正相关,表明 MMP-13 可能调控炎症反应参与慢性牙周炎发病过程,MMP-13 过表达可能导致炎症反应和牙周组织破坏。相关报道也指出:炎症环境下 NF- κ B 信号通路激活可诱导 MMP-13 表达上调,导致细胞外基质降解和骨代谢异常,进一步加剧炎症反应^[19]。抑制 MMP-13 表达可减轻脂多糖诱导的牙周炎小鼠模型中炎症介质释放和骨吸收^[20]。

ROC 曲线分析显示:STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 在慢性牙周炎诊断方面具有一定价值,STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 联合诊断的效能明显提高,表明 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 可作为慢性牙周炎临床诊断的辅助指标。

综上所述,慢性牙周炎患者血清 STAT6 mRNA 表达上调,HMGB1、MMP-13 水平增高,且中重度组血清 STAT6 mRNA 表达和 HMGB1、MMP-13 水平高于轻度组。STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 与血清炎症细胞因子、PD、BI、AL 呈正相关,提示 STAT6、HMGB1、MMP-13 可能通过调节牙周局部炎症反应参与牙周组织破坏过程,STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 是慢性牙周炎诊断中颇具应用前景的指标。本研究局限之处在于样本例数偏少,未观察 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 与慢性牙周炎治疗疗效和预后的关系,尚待进一步扩大样本量,增加观测时间点加以证实。

参考文献

- [1] KIM S J, KIM K, CHOI S, et al. Chronic periodontitis and community-acquired pneumonia: a population-based cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 268.
- [2] VAN DYKE T E, SIMA C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve[J]. Periodontol, 2000, 82(1): 205-213.
- [3] CAI W, DAI X, CHEN J, et al. STAT6/Arg1 promotes microglia/macrophage efferocytosis and inflammation resolution in stroke mice[J]. JCI Insight, 2019, 4(20): e131355.
- [4] QU D, LING Z, TAN X, et al. High mobility group protein B1 (HMGB1) interacts with receptor for advanced glycation end products (RAGE) to promote airway smooth muscle cell proliferation through ERK and NF- κ B pathways[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(9): 3268-3278.
- [5] HU Q, ECKER M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1742.
- [6] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 黄海云. 牙周病临床评估和诊断程序[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007.
- [8] NAZIR M A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention[J]. Int J Health Sci (Qassim), 2017, 11(2): 72-80.
- [9] BUI F Q, ALMEIDA-DA-SILVA C L C, HUYNH B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease[J]. Biomed J, 2019, 42(1): 27-35.
- [10] 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.
- [11] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. Drugs, 2017, 77(5): 521-546.
- [12] DUETSCH G, ILLIG T, LOESGEN S, et al. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(6): 613-621.
- [13] SATARKER S, TOM A A, SHAJI R A, et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy[J]. Postgrad Med, 2021, 133(5): 489-507.
- [14] ZHAI Y, ZHU Y, LIU J, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting high mobility group protein B1 group (HMGB1)/Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e918617.
- [15] WU H, CHEN Z, CHEN J Z, et al. High mobility group B-1 (HMGB-1) promotes apoptosis of macrophage-derived foam cells by inducing endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(3): 1019-1029.
- [16] 裴心佛, 孟姝, 苟册, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在糖尿病伴牙周炎患者牙周组织中的表达及与肝脏脂代谢的关系[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1): 6-12.
- [17] AMELI F, GHAFOURINA NASSAB F, MASIR N, et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) expression in benign and malignant breast lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(8): 2603-2609.
- [18] LI H, WANG D, YUAN Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 248.
- [19] LAN Q, LU R, CHEN H, et al. MMP-13 enzyme and pH responsive theranostic nanoplatfor for osteoarthritis[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 117.
- [20] GUIMARAES-STABILI M R, DE MEDEIROS M C, ROSSI D, et al. Silencing matrix metalloproteinase-13 (Mmp-13) reduces inflammatory bone resorption associated with LPS-induced periodontal disease in vivo[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(5): 3161-3172.