·论　　著·

# miR-345-5p、chemerin、HDL-C 在 HLAP 患者中的表达及与 HLAP 发病的相关性研究*

杨忠海,冯文涛△,张大鹏,童　颖
秦皇岛市海港医院消化内科,河北秦皇岛 066099

**摘　要:目的**　探讨高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)患者血清趋化素(chemerin)、miR-345-5p、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的表达及与 HLAP 发病的相关性。**方法**　回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 12 月于该院确诊的 HLAP 患者 100 例作为 HLAP 组,另选取同时期来该院行一般体检的健康人 50 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 chemerin 水平,实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-345-5p 水平,全自动生化分析仪检测血清 HDL-C。对比两组患者血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平差异;探讨两组患者血清其他指标如肿瘤坏死因子(TNF-α)、降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)的表达水平差异;采用 Spearman 相关系数分析 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 与 HLAP 发病的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 联合检测对 HLAP 的诊断效能。**结果**　HLAP 组患者血清 miR-345-5p、chemerin 水平显著高于对照组,而 HDL-C 显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HLAP 组患者血清 TNF-α、PCT、CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关系数分析显示,血清 miR-345-5p、chemerin 水平与 HLAP 的发病均呈正相关($r=0.518$、$0.604$,$P<0.001$),而 HDL-C 与 HLAP 发病呈负相关($r=-0.672$,$P<0.001$)。ROC 曲线显示,联合检测的曲线下面积为 0.886,特异度为 87.50%,灵敏度为 86.50%,高于任意单一检测结果,具有良好的诊断效能($P<0.05$)。**结论**　血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 联合检测对诊断 HLAP 具有重要意义,值得临床推广应用。

**关键词:**高脂血症性急性胰腺炎;　高密度脂蛋白胆固醇;　趋化素;　miR-345-5p
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.001　　**中图法分类号:**R589.2
**文章编号:**1673-4130(2023)06-0641-05　　**文献标志码:**A

## Expression and correlation of miR-345-5p, chemerin and HDL-C in patients with HLAP and their correlation with HLAP morbidity*

*YANG Zhonghai, FENG Wentao△, ZHANG Dapeng, TONG Ying*
*Department of Gastroenterology, Qinhuangdao Harbor Hospital, Qinhuangdao, Hebei* 066099, *China*

**Abstract: Objective**　To investigate the expression of chemerin, miR-345-5p and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) and their correlation with HLAP morbidity. **Methods**　A retrospective analysis was performed on 100 patients diagnosed with HLAP admitted to the hospital from June 2020 to December 2021 as the HLAP group, and 50 healthy people who came to the hospital for general physical examination during the same period as the control group. Serum chemerin level was detected by ELISA. Serum miR-345-5p level was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and serum HDL-C was detected by automatic biochemical analyzer. Serum miR-345-5p, chemerin and HDL-C levels were compared between the two groups. The expression levels of other serum indicators such as tumor necrosis factor (TNF-α), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in 2 groups were investigated. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between miR-345-5p, chemerin, HDL-C and HLAP incidence. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of combined miR-345-5p, chemerin, and HDL-C detection for HLAP. **Results**　Serum miR-345-5p and chemerin levels in HLAP group were significantly higher than those in control group, while HDL-C level was significantly lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum TNF-α, PCT and CRP in HLAP group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation coefficient analysis showed that serum miR-345-5p and chemerin levels were positively correlated with the incidence of

* **基金项目:**秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201902A102)。
**作者简介:**杨忠海,男,主治医师,主要从事急性胰腺炎的诊治研究。　△ **通信作者**,E-mail:473679863@qq.com。

HLAP ($r$=0.518, 0.604, $P$<0.001), while HDL-C was negatively correlated with the incidence of HLAP ($r$=−0.672, $P$<0.001). ROC curve showed that the area under the combined detection curve was 0.886, the specificity was 87.50%, and the sensitivity was 86.50%, which was higher than any single detection result and had good diagnostic efficacy ($P$<0.05). **Conclusion**　The combined detection of serum miR-345-5p, chemerin and HDL-C has important significance in the diagnosis of HLAP, and is worthy of clinical application.

**Key words**: hyperlipidemic acute pancreatitis;　high density lipoprotein cholesterol;　chemerin;　miR-345-5p

胰腺炎作为胰酶消化胰腺及周围组织所产生的急性炎症，在临床中胰腺常表现为水肿、出血或坏死，发病原因包括胃胆道腹腔手术对胰腺造成压迫、酗酒、暴饮暴食、胆道系统疾病、高脂血症等[1]。随着人们生活水平质量的提高及饮食结构的变化，高脂血症性急性胰腺炎(HLAP)发病率也呈逐年上升趋势，且部分病情较重的患者伴随着死亡的风险[2]。目前临床中常用于诊断 HLAP 的指标包括临床体征、血尿淀粉酶等，但均存在一定的临床局限性，而甘油三酯水平升高也作为 HLAP 发病的主要检测指标之一，但除此项指标外，血脂中的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)作为高脂血患者中的常规检测指标，目前对其与 HLAP 发病的相关性分析研究相对较少[3-4]。而微小 RNAs(miRNA)作为由 19～25 个核苷酸组装成的非编码 RNA，其可参与多种疾病的发病过程，且部分研究显示 miR-345-5p 在胰腺组织中也具有较高的表达水平，但目前尚未有研究尚明其与 HLAP 发病之间的关系[5]。此外趋化素(chemerin)作为新型脂肪因子，广泛的表达于机体上皮细胞、软骨细胞等，且在胰腺炎患者血清中具有高表达，但在 HLAP 患者血清中的表达水平研究相对较少[6]。基于此本研究通过回顾性分析本院所收治的 100 例 HLAP 患者，对其血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 表达进行检测，进一步分析其与 HLAP 发病的关系，并为此类疾病的诊断及提供新的治疗方案奠定理论依据。

## 1　资料与方法

**1.1**　一般资料　回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 12 月于本院确诊的 HLAP 患者 100 例作为 HLAP 组，另选取同时期来本院行一般体检的健康人 50 例作为对照组。HLAP 组男性 59 例、女性 41 例，年龄为 39～62 岁，平均(52.23±9.52)岁；对照组男性 26 例、女性 24 例，年龄为 40～60 岁，平均(51.25±9.05)岁。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P$>0.05)，具有可比性。纳入标准：(1)符合临床中关于 HLAP 的诊断标准[7]；(2)具有良好的沟通及交流能力，配合研究进行；(3)临床资料及一般信息完整；(4)未伴有其他脏器病变。排除标准：(1)患有精神性疾病者；(2)中途放弃治疗者；(3)依从性较差，导致研究结果产生较大偏差者；(4)私自服用药物导致血清指标变化影响研究结果者。所有纳入研究对象均签署知情同意书，本研究中所采取的治疗方式及检测手段均为临床中已知的安全方法；本研究中所收集的一般信息及临床资料只用做研究分析，不作其他用途；治疗期间不得私自使用一切治疗该病的其他药物和其他治疗方法，如使用需告知医生。

**1.2**　方法　两组均于清晨空腹状态采取外周血 5 mL，放入离心机(厂家：美国 Themor 公司)中，以 3 500 r/min(离心半径：13.5 cm)离心 10 min，离心完毕后分离上层血清并放置于−70 ℃的冰箱中待测。

**1.2.1**　实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-345-5p　取待测血清并采用 Trizol 法提取血清总 RNA，在每毫升 Trizol 试剂裂解的样品中加入 0.2 mL 氯仿(厂家：成都市科龙化工试剂厂)，剧烈振荡 15 s 后在 15～30 ℃的条件下孵育 3 min，4 ℃下 12 000 r/min 离心 15 min；离心后混合液体分为下层的红色酚氯仿相，中间层及无色水相上层；将水相上层转移到一干净无 RNA 酶的离心管中。加等体积异丙醇混合以沉淀其中的 RNA，混匀后 15～30 ℃孵育 10 min 后，于 4 ℃下 12 000 r/min 离心 10 min；移去上清液，每毫升 Trizol 试剂裂解的样品中加入至少 1 mL 的 75% 乙醇(厂家：成都市科龙化工试剂厂)混匀后，4 ℃下 7 000 r/min 离心 5 min；小心吸去大部分乙醇溶液，使 RNA 沉淀在室温空气中干燥 5～10 min；溶解 RNA 时，先加入无 RNA 酶的水 40 μL，用移液枪反复吹打几次，使其完全溶解，获得的 RNA 溶液保存于−80 ℃待用；在 4 ℃对其完整度及纯度进行检验，RNA 溶液的 $A_{260}/A_{280}$ 的比值范围在 1.8～2.1，提示 RNA 纯度较高；将提取的总 RNA 在 42 ℃ 45 min，65 ℃ 10 min 的条件下进行反转录，并将反应后获得的 cDNA 放于−20 ℃冰箱中保存待用；将 1 μL 反转录产物作为模板，用 PowerUp™SYBR™Green Master Mix 试剂(厂家：Applied Biosystems 公司)进行实时定量 PCR 检测，在每个反应设置 3 个复孔，设置反应条件为 95 ℃ 3 min，95 ℃ 10 s，58 ℃ 20 s，重复循环 39 次；以 U6 作为内参，上游引物序列为 5′-GCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGG-3′，下游引物序列为 5′-TATGCTGCTCGGGACCTGATCCTCA-3′，miR-345-5p 上游引物序列为 5′-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3′，下游引物序列为 5′-TATGCTGCTCGGGACCTGATCCTCA-3′，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-345-5p 的相对表达水平。

**1.2.2**　酶联免疫吸附试验检测血清 chemerin　用套有橡皮吸头的 0.2 mL 吸管小心吸取用包被液稀释好的抗原，沿孔壁准确滴加 0.1 mL 至每个塑料板孔中，

防止气泡产生,置 37 ℃ 过夜;快速甩动塑料板,倒出包被液。用另一根吸管吸取洗涤液,加入板孔中,洗涤液量以加满但不溢出板孔为宜,室温放 3 min;甩出洗涤液,再加洗涤液,重复上述操作 3 次;用三根套有橡皮吸头的 0.2 mL 吸管,小心吸取稀释好的血清(待检、阳性、阴性血清),准确加 0.1 mL 于对应板孔中,第 4 孔中加 0.1 mL 洗涤液,37 ℃放置 10 min,甩出血清,洗涤液洗涤 3 次;用吸管沿孔壁上部小心准确加入 0.1 mL 酶标抗体(不能让血清沾污吸管),37 ℃放置 10 min,同上甩净,洗涤 3 次;按比例加 $H_2O_2$ 于配制的底物溶液中,立即用吸管吸取此种溶液,分别加于板孔中,每孔 0.1 mL,置 37 ℃显色 5～15 min;待阳性对照有明显颜色后,立即加一滴 2 mol/L $H_2SO_4$ 终止反应,采用酶标仪测定吸光度(A 值)。

**1.2.3** HDL-C 测定　取患者待测血清并放入全自动生化分析仪中进行检测。

**1.3** 统计学处理　采用统计软件 SPSS22.0 对数据进行处理,计量资料若服从正态分布和方差齐性,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异行独立样本 $t$ 检验,组内比较行配对 $t$ 检验;计数资料使用百分率表示,组间差异行 $\chi^2$ 检验;Spearman 相关系数分析血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平与 HLAP 发病的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析联合检测对 HLAP 的诊断效能。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结　　果

**2.1** 两组血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平比较　HLAP 组患者血清 miR-345-5p、chemerin 水平显著高于对照组,而 HDL-C 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

**2.2** 两组血清 TNF-α、PCT、CRP 水平比较　HLAP 组血清 TNF-α、PCT、CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

**2.3** 血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平与 HLAP 发病的相关性分析　Spearman 相关系数显示,血清 miR-345-5p、chemerin 水平与 HLAP 发病均呈正相关($r=0.518$、$0.604$,$P<0.001$),而 HDL-C 与 HLAP 发病呈负相关($r=-0.672$,$P<0.001$)。

**表 1　两组血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平比较($\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | $n$ | miR-345-5p | chemerin (μg/L) | HDL-C (mmol/L) |
|---|---|---|---|---|
| HLAP 组 | 100 | 2.53±0.31 | 492.34±135.37 | 0.65±0.21 |
| 对照组 | 50 | 0.48±0.14 | 301.25±98.35 | 1.24±0.63 |
| $t$ | | 44.490 | 8.873 | 15.868 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

**2.4** ROC 曲线评价 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 联合检测对 HLAP 的诊断效能　各指标及联合检测的诊断效能见表 3,ROC 曲线显示,联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.886,显著高于其他单一指标检测的 AUC,且其灵敏度为 86.50%,特异度为 87.30%,均高于其他单一指标检测结果,因此具有更高的诊断效能($P<0.05$)。见图 1。

**表 2　两组血清 TNF-α、PCT、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | $n$ | TNF-α(ng/L) | PCT(μg/L) | CRP(mg/L) |
|---|---|---|---|---|
| HLAP 组 | 100 | 57.84±9.24 | 5.27±2.18 | 115.24±21.24 |
| 对照组 | 50 | 28.62±3.23 | 1.73±0.82 | 10.84±2.48 |
| $t$ | | 21.678 | 11.082 | 34.581 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

**表 3　血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 联合检测与单一指标检测的诊断效能**

| 指标 | 95%$CI$ | $P$ | 灵敏度(%) | 特异度(%) | AUC | 约登指数 | 截断值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 联合检测 | 0.826～0.946 | 0.031 | 86.50 | 87.30 | 0.886 | 73.80 | — |
| miR-345-5p | 0.713～0.874 | 0.041 | 79.70 | 82.10 | 0.789 | 61.80 | 2.15 |
| chemerin | 0.740～0.891 | 0.038 | 76.50 | 82.30 | 0.793 | 58.80 | 430.50 μg/L |
| HDL-C | 0.761～0.909 | 0.035 | 81.20 | 78.90 | 0.805 | 60.10 | 3.10 mmol/L |

注:—表示无数据。

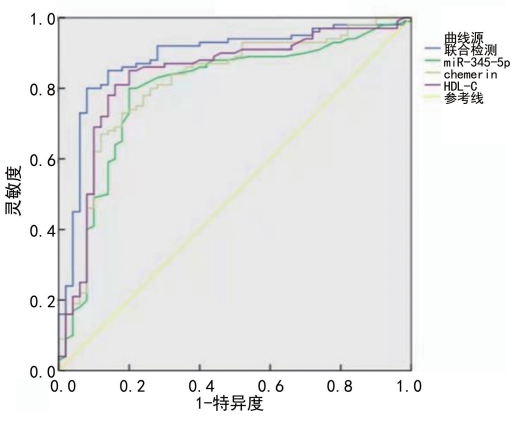


**图 1　联合检测及单一指标检测对 HLAP 诊断的 ROC 曲线**

## 3 讨　　论

HLAP 作为胰腺炎的一种,其发生多与血脂水平过高有关,而随着 HLAP 病情的加重,血脂也会持续地升高,从而形成恶性循环,且据研究表明与酒精性胆道系统等其他原因导致的胰腺炎相比,HLAP 具有易复发且能够引发全身炎症反应综合征的特点[8]。据临床数据显示重度 HLAP 患者病情发展迅速,具有较高的病死率且预后较差,因此在疾病进行准确的诊断对更好地指导治疗并改善此类患者的预后具有重要意义[9]。目前临床中对 HLAP 的检测主要有血清学及影像学检查,血清学主要通过检测血尿淀粉酶及甘油三酯水平从而评估患者是否发生 HLAP,但部

分学者在研究过程中发现甘油三酯会对淀粉酶表达产生干扰，从而发生误诊、漏诊[10]。基于此，寻求一种有效可靠的血清检测方式，对评估 HLAP 的发生并改善患者的预后具有重要意义，因此本文对 HLAP 患者血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平进行检测，并分析其与此类疾病发生的关系，为诊断 HLAP 提供理论依据。

本研究结果显示，HLAP 组患者血清 miR-345-5p、chemerin 水平均显著高于对照组且与 HLAP 发病呈正相关，而相比于对照组，HLAP 组患者血清 HDL-C 显著较低且 Spearman 相关系数显示其与 HLAP 发病呈负相关（$P<0.05$）。对以上结果及其可能的发病机制进行分析后发现，HLAP 患者除甘油三酯水平偏高外，其他脂代谢水平往往还存在不同程度的异常变化，而本研究中 HLAP 组患者 HDL-C 水平显著降低也同样证明了这一观点，提示 HDL-C 能够从细胞膜上提取胆固醇，并通过肝外组织转运到肝脏进行代谢并排出体外，当 HDL-C 水平降低时则无法将血管细胞壁上的胆固醇、油脂等附着物转移出肝脏排出体外，从而导致机体血脂代谢发生异常，引发 HLAP[11-12]。张艳等[13]也同样证实了这一观点，其表明 HDL-C 能将胆固醇及脂质从周围组织转移到肝脏并以胆酸方式进行排泄，不仅能够清除血管壁上的胆固醇，还能够增加斑块的稳定性，降低心血管事件的发生率。而 miR-345-5p 在肿瘤代谢发生过程中具有重要作用，在部分研究中也同样表明其与 HLAP 的发生也具有一定联系。有研究显示，miR-345-5p 在不同类型的种类疾病中具有不同的变化趋势，过表达 miR-345-5p 会缩短患者的生存期，且疾病严重程度更高，分析其可能联合 5-氟尿嘧啶进一步上调炎性、肿瘤细胞的增殖、侵袭能力，虽在本文中也同样体现 HLAP 患者体内具有高表达 miR-345-5p，但其与疾病之间的相关机制还需更多的基础研究及进一步探讨[14]。此外，chemerin 作为近年来新发现的一种脂肪因子，其不仅在人体脂肪组织中高表达，还能够调节脂肪组织生长与代谢，促进脂肪组织裂解从而诱发 HLAP，因此当 HLPA 患者脂肪组织发生坏死时，大量由脂肪细胞所产生的 chemerin 会随之释放入血，大量的 chemerin 进一步促进脂肪组织的分解代谢，加速游离脂肪酸等分泌，进一步加重 HLAP 的严重程度。TU 等[15]的研究还表明，chemerin 与机体炎症因子 TNF-α、CRP 等水平呈正相关，而本研究也同样显示，HLAP 患者血清 TNF-α、CRP 等水平相较于对照组显著升高。另外，chemerin 不仅在脂肪组织表达中具有重要意义，同时还参与机体炎性反应，并对机体炎症因子水平具有重要的调控作用[16]。

基于血清 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平在 HLAP 患者中具有特异性表达，因此笔者通过绘制 ROC 曲线评估其联合检测对诊断 HLAP 的临床意义，结果显示相比于单一检测，联合检测对 HLAP 具有更高的诊断效能。虽本研究取得一定的研究成果，但临床上对于 miR-345-5p、chemerin、HDL-C 水平与 HLAP 之间的关系研究相对较少，且本研究选取的样本量也偏少，因此在下一步研究中应进一步扩大样本量进行论证，以使研究结果更加严谨、准确。

综上所述，HLAP 患者血清 miR-345-5p、chemerin 水平在体内呈高表达，而 HDL-C 呈低表达，三者联合检测对诊断 HLAP 具有重要意义，值得临床推广应用。

## 参考文献


[1] HECKLER M, HACKERT T, HU K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment[J]. Langenbecks Arch Surg, 2021, 406(3): 521-535.

[2] WANG Y H, XU Z H, ZHOU Y H, et al. The clinical characteristic of biliary-hyperlipidemic etiologically complex type of acute pancreatitis: a retrospective study from a tertiary center in China[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1462-1471.

[3] AGUILA E J T, CUA I H Y, FONTANILLA J A C, et al. Response to "high-fat diet, hypertriglyceridemia, hyperlipidemic acute pancreatitis: don't forget novel coronavirus-induced acute pancreatitis"[J]. Nutr Clin Pract, 2021, 36(2): 498-499.

[4] 郭晓芳，尤勇，朱章华. 高脂血症性重症急性胰腺炎患者血脂水平对血浆置换反应性因素及预后分析[J]. 医学研究生学报，2020，33(4)：399-403.

[5] 刘春雨，林宁，熊杰，等. 高脂血症性急性胰腺炎患者血清 miR-345-5p 的表达及意义[J]. 解放军医学杂志，2019，44(4)：318-321.

[6] JAWOREK J, SZKLARCZYK J, KOT M, et al. Chemerin alleviates acute pancreatitis in the rat thorough modulation of NF-κB signal[J]. Pancreatology, 2019, 19(3): 401-408.

[7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南（2021）[J]. 中华消化外科杂志，2021，20(7)：730-739.

[8] 黄晓东，蔺际，杜鹏辉，等. 高脂血症性急性胰腺炎 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志，2022，31(1)：92-97.

[9] 杨成彬，蔺际，赖丽仁，等. 高脂血症性重症急性胰腺炎早期预测模型的建立[J]. 中华急诊医学杂志，2021，30(7)：856-861.

[10] DE ALBUQUERQUE P, DE MARCO V, VENDRAMINI T H A, et al. Supplementation of omega-3 and dietary factors can influence the cholesterolemia and triglyceridemia in hyperlipidemic schnauzer dogs: a preliminary report[J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0258058.

[11] LI Y, ZHENG R, GAO F, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I and severe acute pancreatitis: a case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(12): 1517-1523.


（下转第 650 页）

Nobel 种植体患者术后呈低表达，且术后即刻二者表达的水平与种植体早期稳定性密切相关，临床可通过检测龈沟液 RANKL、音猬因子水平预测种植体早期稳定性。

## 参考文献


[1] STAEHLE H J, SEKUNDO C, HIERONYMUS H, et al. Replacing single missing teeth in the posterior region using direct composite restorations: survival and clinical quality[J]. J Dent, 2021, 113(1): 103754.

[2] WESTOVER L, FAULKNER G, FLORES-MIR C, et al. Application of the advanced system for implant stability testing (ASIST) to natural teeth for noninvasive evaluation of the tooth root interface[J]. J Biomech, 2018, 69(1): 129-137.

[3] CHEN J, CAI M, YANG J, et al. Immediate versus early or conventional loading dental implants with fixed prostheses: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. J Prosthet Dent, 2019, 122(6): 516-536.

[4] 桂芳，刘桂红，马赫，等. 即刻种植的牙槽骨吸收程度的 CBCT 观察及种植体稳定性分析[J]. 影像科学与光化学，2022，40(2)：362-366.

[5] ZANETTI E M, CIARAMELLA S, CALÌ M, et al. Modal analysis for implant stability assessment: sensitivity of this methodology for different implant designs[J]. Dent Mater, 2018, 34(8): 1235-1245.

[6] YAN K, LIN Q, TANG K, et al. Substance P participates in periodontitis by upregulating HIF-1α and RANKL/OPG ratio[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 27.

[7] BENALLEGUE N, KEBIR H, KAPOOR R, et al. The hedgehog pathway suppresses neuropathogenesis in CD4 T cell-driven inflammation[J]. Brain, 2021, 144(6): 1670-1683.

[8] KHOUJA N, TAI W C, SHEN I Y, et al. A critique of resonance frequency analysis and a novel method for quantifying dental implant stability in vitro[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2019, 34(3): 595-603.

[9] 丁鑫，武海波，岳广娜，等. Nobel Replace™ Tapered 种植体早期稳定性相关影响因素的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志，2016，26(2)：78-81.

[10] 丁鑫. 种植体早期稳定性影响因素的临床研究[D]. 西安：第四军医大学，2016.

[11] ZHOU J, LI X, SUN X, et al. Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin: two case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(44): e13058.

[12] PETEAN I B F, KÜCHLER E C, SOARES I M V, et al. Genetic polymorphisms in RANK and RANKL are associated with persistent apical periodontitis[J]. J Endod, 2019, 45(5): 526-531.

[13] 张殿明. 种植体周围炎患者龈沟液中 RANKL 及 OPG 的表达[D]. 锦州：辽宁医学院，2014.

[14] 陈昊，曹直，王亚玲，等. 不同熔附金属全冠对种植体周围组织中炎症因子、黏附分子、OPG/RANKL 表达的影响[J]. 海南医学院学报，2015，21(2)：278-280.

[15] 许竞. 种植初期稳定性的意义及其参数标准[J]. 口腔疾病防治，2021，29(1)：1-10.

[16] 尹伟，王晨辰，刘向辉. 不同因素对牙种植体稳定性的影响[J]. 安徽医学，2016，37(2)：249-251.

[17] 肖光旭，吕明，杜红霞，等. 音猬因子信号通路在缺血性脑卒中不同病期中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志，2021，29(7)：622-628.

[18] 冯辉，陈一，吕宗凯. 茶多酚联合光动力疗法对早期种植体周围炎患者疗效及 RANKL、Shh 水平的影响[J]. 海南医学院学报，2019，25(17)：1352-1355.

[19] LI R, CAI L, DING J, et al. Inhibition of hedgehog signal pathway by cyclopamine attenuates inflammation and articular cartilage damage in rats with adjuvant-induced arthritis[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(7): 963-971.

[20] FABIK J, KOVACOVA K, KOZMIK Z, et al. Neural crest cells require Meis2 for patterning the mandibular arch via the sonic hedgehog pathway[J]. Biol Open, 2020, 9(6): bio052043.


（收稿日期：2022-05-12　修回日期：2023-02-16）

（上接第 644 页）


[12] 李贤秋，刘慧，肖春桃，等. 代谢综合征对高脂血症急性胰腺炎患者复发的影响[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(11)：2515-2520.

[13] 张艳，张绣姜，孟哲，等. 血清 TG 水平和 BISAP 评分对重症急性胰腺炎患者感染性胰腺坏死的预测价值[J]. 山东医药，2022，62(1)：52-55.

[14] NATESH N S, WHITE B M, BENNETT M M C, et al. Emerging role of miR-345 and its effective delivery as a potential therapeutic candidate in pancreatic cancer and other cancers[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(12): 1987.

[15] TU J, YANG Y, ZHANG J, et al. Regulatory effect of chemerin and therapeutic efficacy of chemerin 9 in pancreatogenic diabetes mellitus[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 981-988.

[16] 汤娜娜，王晓燕，赵成光，等. 急性高脂血症性胰腺炎患者血清 chemerin、降钙素原变化及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版)，2019，13(1)：31-35.


（收稿日期：2022-03-30　修回日期：2023-02-11）