

• 论 著 •

龈沟液 RANKL、音猬因子水平对牙缺失 Nobel 种植体早期稳定性评估价值^{*}

王国光¹, 李 丹¹, 郝 锐¹, 邱晓雷²

1. 邯郸市第一医院口腔科, 河北邯郸 056002; 2. 华北医疗健康集团总医院口腔科, 河北邯郸 056200

摘 要:目的 探讨龈沟液核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)、音猬因子水平对牙缺失 Nobel 种植体早期稳定性评估价值。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月邯郸市第一医院牙缺失患者 128 例作为观察组, 均为 Nobel 种植体修复, 选取同期体检健康者 64 例作为对照组。对比两组及观察组术后即刻、术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平、种植体稳定系数(ISQ)值, 多重线性回归模型分析 Nobel 种植体早期稳定性影响因素, 并分析龈沟液 RANKL、音猬因子水平对早期稳定性评估价值。**结果** 观察组术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平低于术后即刻, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后 3 个月 ISQ 值高于术后即刻, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平与术后 3 个月 ISQ 值呈负相关($P < 0.05$)。术后即刻及术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平对应的线性系数差异有统计学意义($P < 0.05$); 建立多重线性回归模型: 术后 3 个月 ISQ 值 = $100.968 - 4.607 \times$ 术后咬颌痛 $- 2.886 \times$ 常食坚果 $- 0.254 \times$ 术后即刻龈沟液 RANKL $- 0.280 \times$ 术后即刻龈沟液音猬因子, 回归模型具有统计学意义($P < 0.05$), 自变量可解释术后 3 个月 ISQ 值 74.59% 的变异量。**结论** 牙缺失患者进行 Nobel 种植后龈沟液 RANKL、音猬因子呈低表达, 术后通过检测二者水平可有效判断种植体早期稳定性。

关键词:核因子- κ B 受体活化因子配体; 音猬因子; 牙缺失

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.002

中图法分类号:R783.6

文章编号:1673-4130(2023)06-0645-06

文献标志码:A

The value of RANKL and sonic hedgehog levels of gingival crevicular fluid in evaluating the early stability of Nobel implants with missing teeth^{*}

WANG Guoguang¹, LI Dan¹, HAO Rui¹, ZHI Xiaolei²

1. Department of Stomatology, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Stomatology, General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei 056200, China

Abstract: Objective To investigate the value of gingival crevicular fluid receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) and sonic hedgehog levels in assessing the early stability of Nobel implants with missing teeth. **Methods** A total of 128 patients with missing teeth in the First Hospital of Handan from June 2020 to December 2021 were selected as surgery group, all of them were repaired with Nobel implants. A total of 64 healthy subjects were selected as the control group. The levels of RANKL and sonic hedgehog in gingival crevicular fluid and implant stability coefficient (ISQ) value in the observation group immediately and 3 months after surgery and between the two groups were compared. Multiple linear regression model was used to analyze the factors affecting the early stability of Nobel implants, and the value of RANKL and sonic hedgehog levels in gingival crevicular fluid for evaluating early stability were analyzed. **Results** The levels of RANKL and sonic hedgehog in gingival crevicular fluid in the observation group were lower 3 months after surgery than immediately after surgery, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ISQ value 3 months after surgery was higher than that immediately after surgery in the observation group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was negative correlation between the levels of RANKL and sonic hedgehog factor in gingival crevicular fluid immediately after surgery and the ISQ value 3 months after surgery ($P < 0.05$). The linear coefficients corresponding to the levels of RANKL and sonic hedgehog in gingival crevicular fluid immediately after surgery and 3 months after surgery were statistically significant ($P <$

^{*} 基金项目: 河北省医学科学研究课题(20221563)。

作者简介: 王国光, 男, 主治医师, 主要从事口腔科方向研究。

0.05). The multiple linear regression model was established as follows: ISQ value at 3 months after surgery = $100.968 - 4.607 \times \text{postoperative occlusal pain} - 2.886 \times \text{constantly eaten nuts} - 0.254 \times \text{postoperative immediate gingival crevicular fluid RANKL} - 0.280 \times \text{postoperative immediate gingival crevicular fluid sonic hedgehog}$, and the regression model was statistically significant ($P < 0.05$). The independent variable could explain 74.59% of the variance of ISQ value 3 months after surgery. **Conclusion** The expression of RANKL and sonic hedgehog in the gingival crevicular fluid of patients with missing teeth after Nobel implantation is low, and the early stability of the implant can be effectively judged by detecting the levels of these two after surgery.

Key words: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; sonic hedgehog; missing teeth

牙缺失是临床常见疾病, 多由龋齿、磨损、外伤等因素造成, 不仅会直接造成患者咀嚼功能降低, 还会影响患者发音、面部美观等^[1]。目前种植牙是临床治疗牙缺失最好方式之一, 其中 Nobel 种植体是当前常用种植材料, 安全舒适, 普遍适用于各种骨质, 但种植体植入至形成骨结合需 3~6 个月而此过程中种植体的早期稳定性是决定种植体成功与否的重要因素之一^[2-3]。种植体早期稳定性与骨吸收、种植体附近炎症反应等多种因素有关, 因此, 如何个体化早期预测牙缺失患者 Nobel 种植体早期稳定性是当前急需解决问题之一^[4-5]。核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 表达于成骨细胞或骨髓间质细胞表面, 可刺激破骨细胞分化及发挥骨吸收作用, 是骨吸收的重要细胞因子^[6]。音猬因子是 Hh 蛋白家族重要成员, 能结合细胞膜上 Ptch 蛋白, 激活 Hh 信号继而参与炎症反应的发生、发展过程^[7]。本研究旨在探讨龈沟液 RANKL、音猬因子水平对牙缺失 Nobel 种植体早期稳定性评估价值, 为临床完善干预机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 12 月邯郸市第一医院牙缺失患者 128 例作为观察组, 均 Nobel 种植体修复, 另选取同期体检健康者 64 例作为对照组。观察组男 70 例、女 58 例, 年龄 18~59 岁, 平均 (38.45 ± 8.41) 岁; 体重指数 $18 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.29 \pm 1.46) \text{ kg/m}^2$; 吸烟情况: 每日吸烟 29 例, 偶尔吸烟 20 例, 从不吸烟或已戒 79 例; 饮酒情况: 过度饮酒 22 例, 适度饮酒 58 例, 从不饮酒或已戒 48 例。对照组男 37 例、女 27 例, 年龄 18~59 岁, 平均 (37.93 ± 8.38) 岁; 体重指数 $18 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.47 \pm 1.31) \text{ kg/m}^2$; 吸烟情况: 每日吸烟 15 例, 偶尔吸烟 10 例, 从不吸烟或已戒 39 例; 饮酒情况: 过度饮酒 10 例, 适度饮酒 28 例, 从不饮酒或已戒 26 例。纳入标准: (1) 单个牙缺失; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 无代谢性骨病; (4) 有口腔卫生意识且能主动、自行进行口腔清洁; (5) 牙缺失时间 ≥ 3 个月; (6) 牙槽骨满足种植需求, 无需植骨; (7) 知情研究内容, 签署同意书。排除标准: (1) 过敏体质; (2) 哺乳及妊娠期女性; (3) 严重全身系统性疾病; (4) 重度吸烟 (每天吸烟大于 10 支); (5) 3 个月内有抗菌药物、抗凝药物、光敏药物应

用史。两组性别、年龄、体重指数、吸烟及饮酒情况等基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 Nobel 种植体植入 常规合肥美亚 FOV12 $\times$ 8 cm 口腔 CBCT (80~100 kV, 2~4 mA) 扫描上下颌骨测种植区骨密度评估种植条件。相同资深医师参照种植体植入术标准规范在牙缺失处植入 Nobel 种植体, 均埋入式愈合, 术后 3 个月进行 II 期手术。

1.2.2 早期稳定性评估 均在术后即刻、术后第 3 个月进行 II 期手术前由相同实验者采取法国 Formulation 种植体稳定性测量仪测种植体稳定系数 (ISQ) 值, 重复测量 2 次, 取平均值。

1.2.3 龈沟液 RANKL、音猬因子水平检测 观察组在术后即刻、术后第 3 个月, 对照组在健康体检时收集龈沟液。收集方法: 无菌棉球擦拭牙面、牙龈, 隔湿, 滤纸条插入龈下待 60 s 取出置 EP 管, 加磷酸盐缓冲液 2 mL, 离心 15 min (半径 8 cm, 转速 3 500 r/min), 采集上层液体采用上海酶联生物科技有限公司酶联免疫试剂盒测 RANKL、音猬因子水平。操作均为相同资深检验科技师参照试剂盒说明书步骤规范完成。

1.3 观察指标 (1) 对比两组及观察组术后即刻、术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平、ISQ 值。(2) 分析观察组术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平与 ISQ 值间关系。(3) 分析 Nobel 种植体早期稳定性影响因素。(4) 分析龈沟液 RANKL、音猬因子水平对早期稳定性评估价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以例数或百分率描述, 采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组间差异采用独立样本 t 检验, 方差不齐采用 t' 检验, 多组间比较采用单因素方差及 LSD- t 检验; 采用多重线性回归模型分析术后 3 个月 ISQ 值的影响因素, 并绘制回归方程评估术后 3 个月 ISQ 值与实际检测值的散点图, 求出平均绝对偏差 (MAD) 值。均采用双侧检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组术后即刻、术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平及 ISQ 值比较 观察组术后 3 个月龈沟

液 RANKL、音猬因子水平低于术后即刻,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 3 个月 ISQ 值高于术后即刻,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组术后即刻、术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组不同时间龈沟液 RANKL、音猬因子水平及 ISQ 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RANKL($\mu\text{g/L}$)	音猬因子($\mu\text{g/L}$)	ISQ 值
观察组	128			
术后即刻		53.58±8.64	41.35±6.79	68.58±7.36
术后 3 个月		36.85±6.71	23.44±5.87	72.95±8.01
对照组	64	27.65±4.19	18.54±4.07	—

注:—表示无数据。

2.2 分析观察组术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平与 ISQ 值间关系 术后即刻龈沟液 RANKL($r=-0.284, P=0.001$)、音猬因子水平($r=-0.193, P=0.029$)与术后即刻 ISQ 值无相关性。术后即刻龈沟液 RANKL($r=-0.811, P<0.001$)、音猬因子($r=-0.769, P<0.05$)水平与术后 3 个月 ISQ 值呈负相关。

2.3 比较不同患者 Nobel 种植体早期稳定性 不同年龄、性别、体重指数、吸烟情况、饮酒情况、牙区、刷牙频次、每次刷牙时间、刷牙方式及是否定期口腔检查、偏好辛辣刺激食物、生冷食物、营养不良,以及合并糖尿病、高血压、高脂血症患者术后 3 个月 ISQ 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后咬殆痛、偏侧咀嚼、常食坚果、有牙周疾病史、术后即刻及术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子高表达患者 ISQ 值较低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 比较不同患者 Nobel 种植体早期稳定性($\bar{x}\pm s$)

因素	<i>n</i>	术后 3 个月 ISQ 值	<i>t/F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)		72.95±8.01	0.537	0.592
18~45	87	73.23±8.82		
>45	41	72.36±7.94		
性别			1.238	0.218
男	70	72.16±7.53		
女	58	73.90±8.36		
体重指数(kg/m ²)			0.412	0.663
>24	41	72.13±8.64		
18~24	55	73.02±8.09		
<18	32	73.88±7.84		
吸烟情况			0.279	0.757
每日吸烟	29	72.08±8.35		
偶尔吸烟	20	72.73±8.06		
从不吸烟或已戒	79	73.33±7.59		
饮酒情况			0.415	0.661

续表 2 比较不同患者 Nobel 种植体早期稳定性($\bar{x}\pm s$)

因素	<i>n</i>	术后 3 个月 ISQ 值	<i>t/F</i>	<i>P</i>
过度饮酒	22	71.78±7.91		
适度饮酒	58	72.84±7.68		
从不饮酒或已戒	48	73.62±8.27		
定期口腔检查			0.733	0.465
是	49	73.61±7.68		
否	79	72.54±8.24		
前后牙区			1.287	0.200
前牙区	68	73.81±7.89		
后牙区	60	71.98±8.18		
术后咬殆痛			2.985	0.003
是	41	69.83±7.69		
否	87	74.42±8.31		
偏侧咀嚼			2.093	0.038
是	75	71.71±7.82		
否	53	74.70±8.16		
常食坚果			2.474	0.015
是	35	70.06±7.79		
否	93	74.04±8.23		
偏好辛辣刺激食物			1.742	0.084
是	39	71.09±8.41		
否	89	73.77±7.83		
偏好生冷食物			1.614	0.109
是	41	71.25±8.82		
否	87	73.75±7.86		
刷牙频次(次)			0.982	0.328
≤1	82	72.46±7.64		
>1	46	73.82±7.29		
每次刷牙时间(min)			0.947	0.346
<3	94	72.53±8.51		
≥3	34	74.11±7.84		
刷牙方式			1.417	0.159
规范	59	74.02±7.28		
不规范	69	72.04±8.36		
牙周疾病史			2.636	0.010
有	35	70.03±8.31		
无	93	74.05±7.45		
营养不良			1.360	0.176
是	31	71.34±8.06		
否	97	73.46±7.39		
合并糖尿病			0.322	0.748
是	18	72.38±7.82		
否	110	73.04±8.11		
合并高血压			0.614	0.541

续表 2 比较不同患者 Nobel 种植体早期稳定性($\bar{x}\pm s$)				
因素	<i>n</i>	术后 3 个月 ISQ 值	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
是	25	72.05±7.73	0.743	0.459
否	103	73.17±8.29		
合并高脂血症			4.058	<0.001
是	23	71.82±8.62		
否	105	73.20±7.94		
术后即刻 RANKL			3.035	0.003
低表达	61	75.96±8.34		
高表达	67	70.21±7.69		
术后 3 个月 RANKL			4.416	<0.001
低表达	63	75.13±8.16		
高表达	65	70.84±7.83		
术后即刻音猬因子			2.866	0.005
低表达	60	76.28±8.32		
高表达	68	70.01±7.74		
术后 3 个月音猬因子				
低表达	62	75.06±7.69		
高表达	66	70.97±8.41		

注:术后即刻及术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平以均值
为界限,≤均值为低表达,>均值为高表达。

2.4 Nobel 种植体早期稳定性的多重线性回归分析
以患者术后 3 个月 ISQ 值作为结局变量,同时考虑
本研究目标变量是早期因素对 Nobel 种植体早期稳
定性影响,故手动移除术后 3 个月龈沟液 RANKL、音
猬因子水平,以术后咬殆痛、偏侧咀嚼、常食坚果、有牙

周疾病、术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平作
为解释变量,具体赋值见表 3。经多重线性回归分析,
筛选出与术后 3 个月 ISQ 值有线性关系的因素:术后
即刻及术后 3 个月龈沟液 RANKL、音猬因子水平对
应的线性系数差异有统计学意义($P<0.05$)。见
表 4。

表 3 各变量赋值情况	
变量	赋值
结局变量	
术后 3 个月 ISQ 值	具体值
解释变量	
术后咬殆痛	是=1;否=0
常食坚果	是=1;否=0
有牙周疾病史	是=1;否=0
术后即刻龈沟液 RANKL	低表达=1;高表达=2
术后 3 个月龈沟液 RANKL	低表达=1;高表达=2
术后即刻龈沟液音猬因子	低表达=1;高表达=2
术后 3 个月龈沟液音猬因子	低表达=1;高表达=2

2.5 龈沟液 RANKL、音猬因子水平对 Nobel 种植
体早期稳定性的评估价值分析 建立多重线性回归
模型:术后 3 个月 ISQ 值=100.968-4.607×术后咬
殆痛-2.886×常食坚果-0.254×术后即刻龈沟液
RANKL-0.280×术后即刻龈沟液音猬因子,回归模
型具有统计学意义($P<0.05$),自变量可解释术后 3
个月 ISQ 值 74.59%的变异量。见图 1。

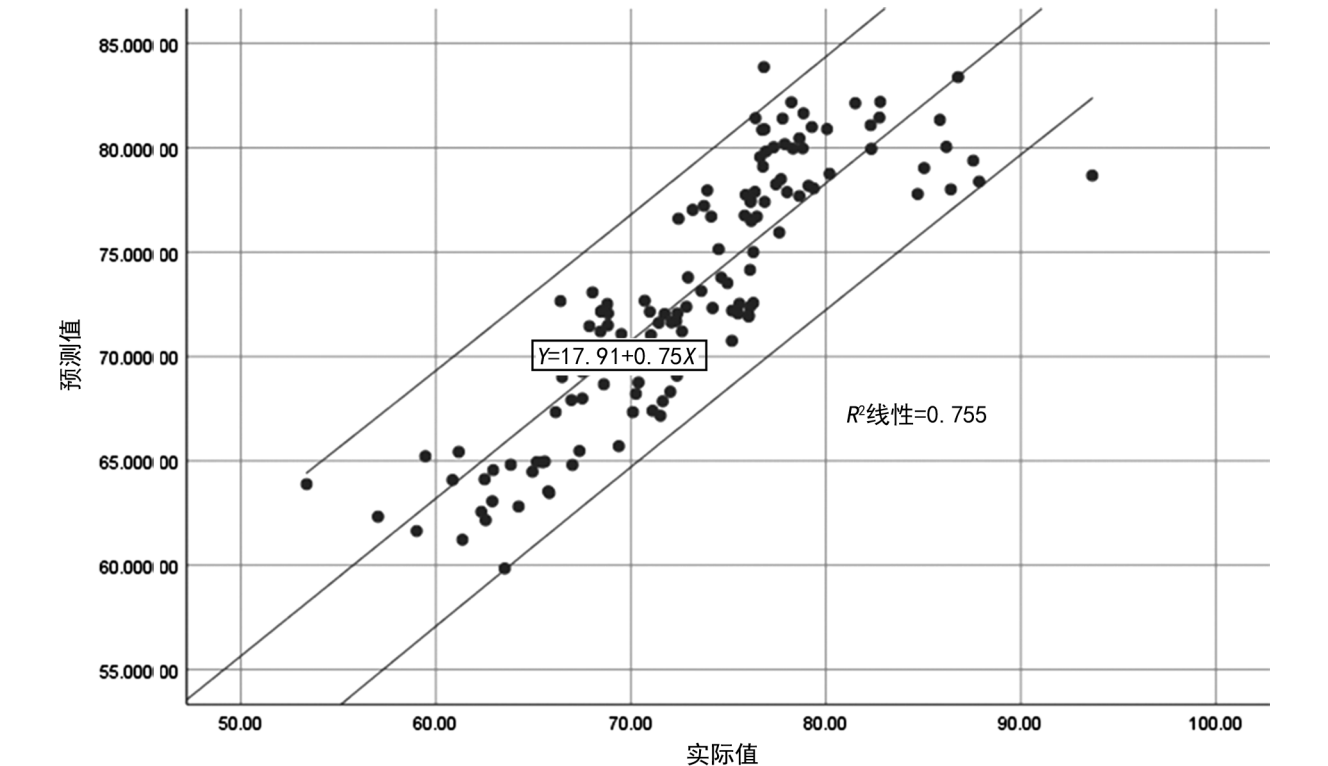


图 1 回归模型预测术后 3 个月 ISQ 值与实际值散点图

表 4 Nobel 种植体早期稳定性的多重线性回归分析

因素	β	SE	β'	t	P	容忍度	方差膨胀因子
常数项	100.968	3.550	—	28.440	<0.001	—	—
术后咬殆痛	-4.607	1.697	-0.304	-2.714	0.008	0.542	1.844
常食坚果	-2.886	1.035	-0.203	-2.788	0.006	0.406	2.462
有牙周疾病	1.278	1.803	0.081	0.709	0.480	0.530	1.888
术后即刻龈沟液 RANKL	-0.254	0.075	-0.308	-3.391	0.001	0.530	1.888
术后即刻龈沟液音猬因子	-0.280	0.084	-0.252	-3.327	0.001	0.390	2.562

注：—表示无数据。

3 讨 论

Nobel 种植体早期稳定性是指种植体植入至骨结合形成期间的稳定性。而早期稳定性随时间动态变化且影响因素复杂,涉及种植体初始机械稳定及新骨生成、改建所形成生物稳定性等^[8-10],因此,通过简单手段评估早期稳定性是指导临床积极完善干预策略确保患者获益的关键环节。

骨结合主要以同一部位依次发生的骨吸收、骨形成为主要特征,参与此过程的细胞均需严格按照部位、时间及功能活动协调进行,而破骨细胞前体细胞的招募、活化、分化及骨吸收是骨结合的起始阶段对骨结合状态具有决定性作用^[11]。因此,从此层面的生化过程入手或可为临床评估牙缺失患者 Nobel 种植体早期稳定性提供参考。RANKL 是表达在骨髓基质细胞、破骨细胞、成骨细胞前体表面的一种肿瘤坏死因子 α 家族 II 型同源三聚体糖跨膜蛋白,对破骨细胞活化、分化、成熟及功能稳定性具有重要作用,是骨吸收过程中重要的调控细胞因子^[12]。有研究证实,RANKL 在种植体周围炎患者龈沟液中高表达,而随治疗进行及炎症消退,龈沟液 RANKL 水平呈降低趋势^[13-14]。本研究发现,牙缺失 Nobel 种植体种植患者术后即刻龈沟液 RANKL 水平普遍较高,随时间推移呈降低趋势,可能是种植初期医源性创伤及种植体本身对机体存在一定应刺激激均会诱发局部炎症,受此炎症影响,阴沟液 RANKL 水平升高并随时间推移,炎症反应缓解,RANKL 水平降低,此与上述研究结果一致。另外,本研究还发现,龈沟液 RANKL 水平变化与 ISQ 值存在一定关联,如术后即刻龈沟液 RANKL 水平与术后即刻 ISQ 值间无相关性,而与术后 3 个月 ISQ 值呈负相关。据此推测,龈沟液 RANKL 水平高低可能对 Nobel 种植体早期稳定性具有决定性作用,或可为临床早期评估提供参考。但也有研究指出,Nobel 种植体早期稳定性与口腔卫生状态、咀嚼习惯等多种因素有关,如偏侧咀嚼会因未咀嚼食物的一侧长时间缺乏食物摩擦,口腔自洁能力降低而易出现牙周炎、骨密度差等不利于骨结合^[15-16]。本研究也发现,术后咬殆痛、偏侧咀嚼、常食坚果等因素与 Nobel 种植体早期稳定性有关,但经多重线性回归分析,校正上述混杂因素后,术后即刻龈

沟液 RANKL 水平仍对 Nobel 种植体早期稳定性有显著影响,提示术后即刻龈沟液 RANKL 水平与其早期稳定性关系密切,可为临床评估 Nobel 种植体早期稳定性提供参考。

此外,音猬因子是刺猬信号传导途径中研究最透彻的配体,其在骨形成、骨化及骨骼发育方面具有重要作用。有研究发现在缺血性脑卒急性期音猬因子能通过抑制大鼠肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6 等炎症因子过度表达而直接发挥抗炎作用,增强早期炎症的有益性,减轻缺血再灌注损伤^[17]。但也有研究证实,慢性牙周炎患者龈沟液音猬因子水平显著升高,参与种植体周围炎发生发展过程^[18]。本研究发现,观察组患者术后即刻龈沟液音猬因子水平显著升高,但与术后 3 个月 ISQ 值呈负相关。结合现有研究分析可能是音猬因子在急性炎症中发挥保护作用,能通过抑制相关炎症因子过度表达而减轻组织炎性损伤;在慢性炎症中,音猬因子可能存在协同破坏作用,能促进炎性因子的表达放大慢性炎症的破坏作用,而 Nobel 种植体种植过程中切割牙龈、钻骨等操作可诱发一定急性应激炎症,但随此反应减弱,音猬因子水平逐渐降低^[19-20]。本研究也发现,术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平均进入 Nobel 种植体早期稳定性的多重线性回归方程,上述分析得到客观佐证,证实龈沟液 RANKL、音猬因子水平是影响早期稳定性的独立影响因素。此机制可能是 Nobel 种植体种植早期牙周炎性反应激活,表现龈沟液 RANKL 水平升高,而音猬因子表达随即上调以对抗炎症损伤,但随时间推移若患者未注重口腔卫生、饮食习惯时,牙周仍存在慢性炎症,以致 RANKL、音猬因子发挥协同作用造成 Nobel 种植体早期稳定性不足。此机制可能是 Nobel 种植体种植早期牙周炎性反应激活,表现龈沟液 RANKL 水平升高,而音猬因子表达随即上调以对抗炎症损伤,但随时间推移若患者未注重口腔卫生、饮食习惯时,牙周仍存在慢性炎症,以致 RANKL、音猬因子发挥协同作用造成 Nobel 种植体早期稳定性不足。继续分析发现,术后即刻龈沟液 RANKL、音猬因子水平可解释术后 3 个月 ISQ 值 74.59% 的变异量,具有一定预测价值。

综上所述,龈沟液 RANKL、音猬因子在牙缺失

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-1 α 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 ReplaceTM 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]. Pharmaceuticals, 2021, 13(12): 1987.

[15] TU J, YANG Y, ZHANG J, et al. Regulatory effect of chemerin and therapeutic efficacy of chemerin 9 in pancreaticogenic 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)