

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.003

小檗碱对牙周炎大鼠的细胞因子水平、氧化应激和炎症性骨溶解的实验研究*

吴松¹ 张文娟^{2Δ} 崔茸茸³ 高芳芳³ 李迎楼⁴

(1 西安交通大学医学院附属三〇一医院医学检验科 陕西 汉中 723000; 2 延安大学附属医院口腔颌面外科 陕西 延安 716000;

3 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710061; 4 西安交通大学口腔医院牙体牙髓科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:研究小檗碱对牙周炎大鼠的治疗效果,并探讨小檗碱治疗对牙周炎大鼠牙龈组织炎症细胞因子、氧化应激和炎症性骨溶解的影响。**方法:**45只SD大鼠被随机分为三组,即对照组、模型组和小檗碱治疗组。模型组和小檗碱治疗组大鼠通过涂抹牙周致病菌建立牙周炎模型,对照组大鼠涂抹生理盐水。小檗碱通过灌胃给予小檗碱进行治疗,对照组和模型组大鼠给予等量生理盐水。小檗碱治疗8周后,安乐死各组大鼠通过ELISA试剂盒测定各组大鼠牙龈组织中前列腺素E₂(PEG2)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)、过氧化氢脂质(LPO)、过氧化氢酶(CAT)、核因子-kB活化受体(RANKL)和骨保护素(OPG)含量。**结果:**与牙周炎模型组大鼠比较,小檗碱治疗组牙周炎大鼠牙龈指数和附着水平均显著降低($P<0.05$)。小檗碱治疗8周后,牙周炎大鼠模型牙龈组织PEG2, IL-1 β , TNF- α 和IL-6等炎症细胞因子水平均显著下降($P<0.05$),氧化应激指标MDA和LPO均显著下降($P<0.05$),抗氧化应激指标CAT含量显著上升($P<0.05$)。此外,小檗碱还显著降低牙周炎大鼠牙龈组织RANKL含量和RANKL/OPG比值($P<0.05$),而显著提高牙周炎大鼠牙龈组织OPG含量($P<0.05$)。**结论:**小檗碱对牙周炎大鼠具有较高的治疗效果,其机制可能与小檗碱治疗可降低牙周炎大鼠牙龈组织炎症细胞因子含量,降低氧化应激水平和缓解炎症性骨溶解有关。

关键词:小檗碱;牙周炎;炎症;氧化应激;炎症性骨溶解

中图分类号:R-33;R781.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)05-814-04

Study of Berberine on Cytokine Levels, Oxidative Stress and Inflammatory Osteolysis in Rats with Periodontitis*

WU Song¹, ZHANG Wen-juan^{2Δ}, CUI Rong-rong³, GAO Fang-fang³, LI Ying-lou⁴

(1 Department of Laboratory Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Hanzhong, Shaanxi,

723000, China; 2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China;

3 Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

4 Department of Dentistry and Endodontics, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To study the treatment effect of berberine on periodontitis rats, and to explore the effect of berberine treatment on inflammatory cytokines, oxidative stress and inflammatory osteolysis in the gingival tissue of rats with periodontitis. **Methods:** 45 SD rats were randomly divided into three groups, namely the control group, the model group and the berberine treatment group. The rats in the model group and the berberine treatment group were applied with periodontal pathogens to establish a periodontitis model, and the rats in the control group were applied with normal saline. Berberine was treated by intragastric administration of berberine, and rats in the control and model groups were given the same amount of normal saline. After 8 weeks of berberine treatment, rats in each group were euthanized by Elisa kit to determine the levels of prostaglandin E₂ (PEG2), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) malondialdehyde (MDA), lipid hydrogen peroxide (LPO), catalase (CAT), nuclear factor-kB activated receptor (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) content in the gingival tissue of each group of rats. **Results:** Compared with the periodontitis model group of rats, the gingival index and adhesion level of periodontitis rats in the berberine treatment group were significantly decreased ($P<0.05$). After 8 weeks of berberine treatment, the levels of inflammatory cytokines such as PEG2, IL-1 β , TNF- α and IL-6 in the gingival tissue of the periodontitis rat model decreased significantly ($P<0.05$), and the oxidative stress indicators MDA and LPO Both were significantly decreased ($P<0.05$), and the content of anti-oxidative stress index CAT increased significantly ($P<0.05$). In addition, berberine also significantly reduced the RANKL content and RANKL/OPG ratio in the gingival tissue of rats with periodontitis ($P<0.05$), and significantly

* 基金项目:国家重点研发计划"国家质量基础的共性技术研究与应用"重点专项(2019YFF0216502)

作者简介:吴松(1988-),女,本科,主管检验技师,研究方向:临检、生化检验等,电话:15877591003, E-mail: sxwusong666888@163.com

Δ 通讯作者:张文娟(1982-),女,本科,副主任医师,研究方向:口腔种植、口腔外科等,电话:13700216050, E-mail: sxwusong666888@163.com

(收稿日期:2021-09-08 接受日期:2021-09-30)

increased the OPG content in the gingival tissue of rats with periodontitis ($P < 0.05$). **Conclusion:** Berberine has a high therapeutic effect on rats with periodontitis, and its mechanism may be related to the fact that berberine treatment can reduce the content of inflammatory cytokines in the gum tissue of rats with periodontitis, reduce the level of oxidative stress and relieve inflammatory osteolysis.

Key words: Berberine, Periodontitis, Inflammation, Oxidative stress, Inflammatory osteolysis

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)05-814-04

前言

牙周炎是一种发生在牙周组织的局部慢性炎症,多由局部因素引起的牙周支持组织局部慢性炎症,如牙菌斑中致病细菌的侵犯等^[1-3]。牙周炎患者主要表现为牙龈红肿、牙槽牙、牙周袋溢脓、牙龈出血以及牙齿松动等,发病人群主要以 35 周岁以上男性为主^[4-5]。牙周炎可引起患者牙槽骨、牙周结缔组织和根面牙骨质的破坏,如不及时治疗,将导致进行性牙周附着丧失,最终可能导致早期牙齿丢失,是成人牙脱落的主要原因^[6-8]。

炎症和由炎症引起的氧化应激近年来被发现在牙周炎发生发展过程中发挥重要作用,是造成牙龈牙周组织损伤的主要原因,抗炎治疗、降低氧化损伤以及增强机体抗氧化能力是治疗牙周病的核心^[9,10]。小檗碱,亦称黄连素,是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱,是黄连抗菌的主要有效成分^[11-13]。研究发现:小檗碱对痢疾杆菌、大肠杆菌、金葡菌、链球菌、伤寒杆菌及阿米巴原虫有抑制作用,在临床上主要被用于治疗肠道感染以及细菌性痢疾等疾病^[14-16]。近年来,研究发现小檗碱不仅具有抗菌活性,还具有抗肿瘤、抗炎以及抗氧化应激等生物活性^[17,18]。然而,小檗碱在牙周炎治疗中的效果目前报道较少。本研究设计研究小檗碱对牙周炎大鼠的治疗效果,并探讨其对牙周炎大鼠牙龈组织炎症、氧化应激以及炎症性骨溶解的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

45 只 SD 大鼠(6-8 周龄,160-200 g,均为雄性)购买于上海灵畅生物技术有限公司(实验动物使用许可证:SCXK(沪)2021-0152)。所有动物均在实验室适应性喂养一周,然后随机被分为对照组、模型组和小檗碱治疗组,每组 15 只。

1.2 牙周炎模型建立及治疗

模型组和小檗碱治疗组大鼠均通过腹腔注射戊巴比妥钠(80 mg/kg)进行麻醉。待麻醉成功后,使用 0.2 mm 的口腔结扎钢丝对大鼠右上颌第二磨牙进行结扎一圈,钢丝接头放置到牙龈内而不损伤牙龈结合上皮,每日观察造模大鼠,待出现牙龈脓肿和牙周脓肿时即表明牙周炎造模成功。小檗碱治疗组牙周炎造模成功的大鼠每日通过灌胃给药 200 mg/kg 盐酸小檗碱(货号:275920,北京百灵威科技有限公司)进行治疗,对照组和模型组给予等量生理盐水。

1.3 观察指标

1.3.1 牙周炎症状 小檗碱治疗第 4 周和第 8 周,对各组大鼠牙龈指数进行评价:0 分,牙龈无水肿;1 分,牙龈颜色改变、轻度水肿、未出血;2 分,牙龈颜色发红、明显水肿、探查时出血;3 分,牙龈溃烂,自动出血。同时测量釉牙骨质界到袋底的距离,即为牙周附着水平。

1.3.2 炎症细胞因子、氧化应激和骨溶解指标 小檗碱 8 周后,颈椎脱臼安乐死大鼠,迅速分离大鼠右上颌第二磨牙周围牙龈组织,称重后加入组织裂解液(货号:XY-3209-1,上海信裕生物科技有限公司),在冰上使用玻璃组织匀浆器制备组织匀浆,离心组织匀浆液以收集上清。使用 Elisa 检测试剂盒测定组织匀浆上清中炎症细胞因子前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PEG2)、白介素 -1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 - α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 和白介素 -6 (Interleukin-6, IL-6);氧化应激指标丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)、过氧化氢脂质 (Lipid Hydroperoxide, LPO)、过氧化氢酶 (Catalase, CAT)、核因子 - κ B 活化受体 (Nuclear factor- κ B activated receptor, RANKL)和骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG)含量。

1.4 统计学分析

本次研究数据使用 SPSS20.0 进行统计学分析,计量资料三组间差异通过单因素方差分析进行比较, $P < 0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 牙周炎症状比较

牙周炎大鼠在研究第 4 周和第 8 周牙龈指数和附着水平均显著高于对照组大鼠($P < 0.05$);而经小檗碱治疗后的小檗碱治疗组大鼠第 4 周和第 8 周牙龈指数和附着水平均降低,显著低于模型组大鼠($P < 0.05$),而依然显著高于对照组大鼠($P < 0.05$)。具体如表 1 所示。

2.2 炎症细胞因子比较

小檗碱治疗 8 周后,模型组大鼠牙龈组织 PEG2, IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 含量均显著高于对照组大鼠($P < 0.05$);小檗碱治疗组大鼠牙龈组织 PEG2, IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 含量均显著低于模型组大鼠($P < 0.05$),而显著高于对照组大鼠($P < 0.05$)。具体如表 2 所示。

2.3 氧化应激指标比较

小檗碱治疗 8 周后,模型组大鼠牙龈组织 MDA 和 LPO 含量均显著高于对照组大鼠,CAT 含量显著低于对照组大鼠($P < 0.05$);小檗碱治疗组大鼠牙龈组织 MDA 和 LPO 含量均显著低于模型组大鼠($P < 0.05$),而 CAT 含量显著高于模型组大鼠($P < 0.05$)。具体如表 3 所示。

2.4 炎症性骨溶解指标比较

小檗碱治疗 8 周后,模型组大鼠牙龈组织 RANKL 含量和 RANKL/OPG 比值均显著高于对照组大鼠($P < 0.05$),OPG 含量显著低于对照组大鼠($P < 0.05$);小檗碱治疗组大鼠牙龈组织 RANKL 含量和 RANKL/OPG 比值均显著低于模型组大鼠($P < 0.05$),而 OPG 含量显著高于模型组大鼠($P < 0.05$)。具体如表 4 所示。

表 1 三组大鼠不同时间牙龈指数和附着水平比较

Table 1 Comparison of gingival index and attachment levels at different times in the three groups of rats

Groups	n	The gum index		Attachment level(mm)	
		Week 4	Week 8	Week 4	Week 8
Control group	15	0.15± 0.02	0.16± 0.03	0.83± 0.15	0.85± 0.18
Model group	15	2.82± 0.35 ^a	2.92± 0.18 ^a	1.55± 0.18 ^a	1.82± 0.15 ^a
Berberine treatment group	15	2.35± 0.42 ^{ab}	1.87± 0.39 ^{ab}	1.35± 0.21 ^{ab}	1.48± 0.18 ^{ab}
F		13.205	7.652	10.827	9.728
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: a compared with the control group, $P<0.05$; b compared with the model group, $P<0.05$.

表 2 三组大鼠牙龈组织中 PEG2, IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 水平比较Table 2 Comparison of PEG2, IL-1 β , TNF- α and IL-6 levels in gingival tissue of the three three rats

Group	n	PEG2 ($\mu\text{g/g}$)	IL-1 β (ng/g)	TNF- α (ng/g)	IL-6 ($\mu\text{g/g}$)
Control group	15	3.45± 0.56	13.28± 4.48	12.54± 1.53	4.10± 0.75
Model group	15	12.82± 2.33 ^a	35.62± 5.64 ^a	23.65± 3.25 ^a	15.62± 2.38 ^a
Berberine treatment group	15	6.82± 1.23 ^{ab}	25.69± 5.41 ^{ab}	18.57± 3.26 ^{ab}	9.58± 1.57 ^{ab}
F		15.625	9.728	15.628	20.337
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: a compared with the control group, $P<0.05$; b compared with the model group, $P<0.05$.

表 3 三组大鼠牙龈组织 MDA, LPO 和 CAT 含量比较

Table 3 Comparison of MDA, LPO and CAT content in gingival tissue in three groups of rats

Group	n	MDA ($\mu\text{g/g}$)	LPO (ng/g)	CAT (U/g)
Control group	15	3.13± 0.48	6.53± 1.38	35.72± 5.67
Model group	15	17.52± 3.82 ^a	25.62± 2.68 ^a	9.97± 1.42 ^a
Berberine treatment group	15	13.52± 2.82 ^{ab}	18.95± 3.02 ^{ab}	18.32± 3.25 ^{ab}
F		15.249	12.627	14.711
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: a compared with the control group, $P<0.05$; b compared with the model group, $P<0.05$.

表 4 三组大鼠牙周组织 RANKL 和 OPG 表达水平比较

Table 4 Comparison of RANKL and OPG expression levels in periodontal tissues of three three rats

Group	n	RANKL (pg/g)	OPG (ng/g)	RANKL/OPG (pg/ng)
Control group	15	10.41± 3.55	2.21± 0.42	4.71± 2.15
Model group	15	25.32± 4.53 ^a	1.38± 0.51 ^a	18.35± 4.39 ^a
Berberine treatment group	15	16.55± 4.25 ^{ab}	1.89± 0.35 ^{ab}	8.76± 4.51 ^{ab}
F		10.238	11.527	8.627
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: a compared with the control group, $P<0.05$; b compared with the model group, $P<0.05$.

3 讨论

牙周炎是以慢性炎症为主要临床特征的疾病,是人类最常见的炎症性疾病之一^[19,20]。流行病学统计显示:中国约 80~97% 成年人都患有不同程度的牙周疾病,牙周病是已经成为我国成年人牙齿缺损的主要诱因,并且其还增加了患者高血压、冠状

动脉粥样硬化以及糖尿病的患病风险^[21,22]。炎症和氧化应激是牙周炎发生发展的主要因素之一,抑制炎症和增强机体抗氧化能力是目前牙周炎药物治疗的理论基础^[23]。

本研究发现,小檗碱治疗可显著降低牙周炎大鼠牙龈指数和附着水平,这与刘灵鲁等^[24]的研究结果一致,其研究发现:小檗碱灌胃治疗可显著降低糖尿病牙周炎大鼠牙龈下菌斑量,减

少牙槽牙骨吸收等牙周炎症状,结合本研究结果可知:小檗碱对牙周炎大鼠模型具有较好的治疗效果。

随着近年来对牙周炎研究的不断深入,研究发现由牙菌斑感染引起的过度炎症反应是造成牙龈牙周组织损伤的主要原因,即机体对牙菌斑刺激防御过度。因此,目前大量抗炎类药物被用于研究治疗牙周炎,并被证实具有显著的临床治疗效果。本文研究发现,小檗碱灌胃治疗可显著降低牙周炎大鼠牙龈组织炎症细胞因子(PEG2, IL-1 β , TNF- α 和 IL-6)的含量,表明小檗碱具有抗炎功能,这与 Zhang L 和 Zhang H 等人^[25,26]的研究结果一致。Zhang L 等^[25]研究发现:小檗碱治疗可显著降低葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎动物模型外周血炎症反应;Zhang H 等人^[26]的研究则指出,小檗碱在体外可以通过上调 SIRT1 表达而抑制 NF- κ B 信号通路的传导,最终抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞炎症因子的表达。因此,结合本次研究结果表明,小檗碱灌胃治疗可能通过抑制牙周炎大鼠牙龈组织炎症而改善牙周炎症状。

氧化应激是近年来研究发现的在牙周炎疾病发生发展过程中发挥重要作用的一种机制,并证实在机体内使用外源性的抗氧化剂对牙周炎具有重要的临床治疗价值^[28,29]。本研究发现,小檗碱灌胃治疗可显著降低牙龈组织氧化应激指标 MDA 和 LPO 含量,而显著提高牙龈组织抗氧化指标 CAT 含量,表明小檗碱治疗可显著降低牙周炎大鼠氧化应激水平,这与丁静等^[14]的研究结果一致,该研究显示:小檗碱灌胃治疗可通过促进非酒精脂肪肝大鼠肝组织内 NRF2 基因表达而降低大鼠肝组织内氧化应激水平,进而改善非酒精性脂肪肝大鼠体内症状;尽管该研究所使用的动物模型与本研究探讨的牙周炎动物模型不一致,但都说明小檗碱在大鼠体内具有抗氧化应激的功能。

因此,本研究结果提示,小檗碱可作为外源性的抗氧化剂成为牙周炎治疗的潜在药物。炎症和氧化应激引起的牙周附着能力丢失和牙槽骨吸收是牙周炎患者的主要临床症状之一。本研究已经表明小檗碱治疗可显著抑制牙周炎大鼠牙龈组织炎症和氧化应激,所以本研究进一步探讨小檗碱治疗对牙周炎大鼠炎症性骨溶解的影响,结果表明:小檗碱治疗可显著降低牙周炎大鼠牙龈组织 RANKL 含量和 RANKL/OPG 比值,而显著提高牙周炎大鼠牙龈组织 OPG 含量。RANKL 是重要的破骨细胞分化因子,其过表达,可导致一系列骨疾病,如风湿性关节炎,银屑病性关节炎^[30]。OPG 又被称为破骨细胞抑制因子,是 RANKL 的诱导受体,通过与 RANKL 的结合减少破骨细胞的产生,进而减少骨破坏。研究表明,临床上应用小檗碱治疗会减轻牙周炎大鼠炎症性骨溶解症状。

综上,本次研究结果表明:第一,小檗碱对牙周炎大鼠具有较好的治疗效果;第二,小檗碱治疗可减轻牙周炎大鼠牙龈组织炎症和氧化应激水平;第三,小檗碱治疗可减轻牙周炎大鼠牙龈损伤,并有助于提高牙周附着能力和牙槽骨炎症性骨溶解。

参考文献(References)

- [1] 周维君,车英林,苏野,等. 牙周组织再生术联合正畸治疗对牙周炎患者牙周状况及满意度的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (9): 1683-1686+1691
- [2] Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis[J]. Braz Oral Res, 2020, 34(suppl 1): e026
- [3] Machado V, Lobo S, Proença L, et al. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Nutrients, 2020, 12 (8): 2177
- [4] Clark R, Zwicker S, Bureik D, et al. Expression of colony-stimulating factor 1 and interleukin-34 in gingival tissue and gingival fibroblasts from periodontitis patients and controls[J]. Journal of Periodontology, 2020, 91(6): 828-835
- [5] Helal O, Göstemeyer G, Krois J, et al. Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Periodontol, 2019, 46(7): 699-712
- [6] Liu J, Ruan J, Weir MD, et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells[J]. Cells, 2019, 8(6): 537
- [7] Chen Y, Yang YC, Zhu BL, et al. Association between periodontal disease, tooth loss and liver diseases risk[J]. J Clin Periodontol, 2020, 47 (9): 1053-1063
- [8] Meghil M M, Hutchens L, Raed A, et al. The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study [J]. Oral Diseases, 2019, 25 (5): 1403-1413
- [9] Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(4): 449-459
- [10] M Murat, Taskan, Hatice, et al. Evaluation of the effect of oleuropein on alveolar bone loss, inflammation, and apoptosis in experimental periodontitis[J]. Journal of periodontal research, 2019, 4(6): 624-632
- [11] Li T, Wang P, Guo W, et al. Natural Berberine-Based Chinese Herb Medicine Assembled Nanostructures with Modified Antibacterial Application[J]. ACS Nano, 2019, 13(6): 6770-6781
- [12] Zou K, Li Z, Zhang Y, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(2): 157-167
- [13] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (Berberis vulgaris): A clinical review[J]. Phytother Res, 2019, 33(3): 504-523
- [14] 丁静,张斌,魏冬梅,等. 盐酸小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏氧化应激水平及 Nrf2 表达的影响 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(03): 23-29
- [15] Jamshaid F, Dai J, Yang LX. New Development of Novel Berberine Derivatives against Bacteria [J]. Mini Rev Med Chem, 2020, 20(8): 716-724
- [16] Song D, Hao J, Fan D. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. Front Med, 2020, 14(5): 564-582
- [17] Lg A, Yk B, Jg C, et al. Berberine suppresses bone loss and inflammation in ligature-induced periodontitis through promotion of the G protein-coupled estrogen receptor-mediated inactivation of the p38MAPK/NF- κ B pathway [J]. Archives of Oral Biology, 2019, 71 (1):13-23
- [18] Hallajzadeh J, Maleki Dana P, et al. Targeting of oncogenic signaling pathways by berberine for treatment of colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2020, 37(6): 49
- [19] Coelho JMF, Miranda SS, da Cruz SS, et al. Is there association between stress and periodontitis?[J]. Clin Oral Investig, 2020, 24 (7): 2285-2294

- Mini Review of the Literature [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(12): 104388
- [11] Chen J, Li R, Chen J, et al. Acute cerebral infarction with acute myocardial infarction due to patent foramen ovale: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(19): e20054
- [12] 梁菊萍, 杨旸, 董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(12): 2484-2487
- [13] Ni T, Fu Y, Zhou W, et al. Carotid plaques and neurological impairment in patients with acute cerebral infarction [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226961
- [14] Kao CN, Liu YW. Acute cerebral infarction caused by atrial thrombus originating from left upper pulmonary vein stump after left upper lobe trisegmentectomy [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(2): 206-207
- [15] Ye Z, Hu J, Xu H, et al. Serum Exosomal microRNA-27-3p Aggravates Cerebral Injury and Inflammation in Patients with Acute Cerebral Infarction by Targeting PPARgamma [J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 1035-1048
- [16] Chen L, Yang Q, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5253-5257
- [17] Zhuang L, Kong Y, Yang S, et al. Dynamic changes of inflammation and apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury in mice investigated by ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 282
- [18] 张皓春, 陈忠, 文泽贤, 等. 急性脑梗死患者外周血 miR-497 表达与炎症氧化应激的关系及对预后的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(2): 305-308
- [19] 庞旭阳, 郝晓静, 郭宏盛, 等. 丁苯酞联合低剂量阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者神经内分泌因子的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(3): 562-566
- [20] 高金宝, 张铮. 丁苯酞软胶囊联合注射用鼠神经生长因子治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(11): 1821-1824
- [21] 张青松, 王双, 檀国祥. 丁苯酞软胶囊联合前列地尔对老年急性脑梗死合并抑郁患者脑钠肽及中性粒细胞-淋巴细胞比值的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(3): 491-494
- [22] 孔静敏, 刘长英, 朱杉杉, 等. 丁苯酞软胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死的 Meta 分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(2): 118-122
- [23] 闫东明, 任超, 郑晓琼, 等. 灯银脑通胶囊降血脂作用及其机制的初步探索 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(2): 240-243
- [24] 柳洲, 朱志勇, 牛永义, 等. 灯银脑通胶囊联合银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(3): 461-465
- [25] 郭然, 张赛, 涂悦, 等. 灯银脑通胶囊联合阿加曲班治疗脑梗死的效果及机制研究 [J]. *中国医药*, 2020, 15(9): 1394-1397
- [26] Wang S, Song X, Wang Y, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels predict poor outcomes among patients with acute cardioembolic stroke [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2907-2916
- [27] Wang L, Xu L. Combined Value of Serum miR-124, TNF- α and IL-1 β for Vulnerable Carotid Plaque in Acute Cerebral Infarction [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(4): 385-388
- [28] Wang J, Fang X, Wang D, et al. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy, inflammatory factors, and neurological function in patients with acute cerebral infarction [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(5): e10000
- [29] 杨慧萍, 高睿. 银杏药用成分及药理作用研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2017, 38(8): 96-99
- [30] 郭欣, 林珊, 吴丽明, 等. 灯盏细辛化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2019, 41(2): 393-402

(上接第 817 页)

- [20] Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(4): 281-289
- [21] Thomas JT, Thomas T, Ahmed M, et al. Prevalence of Periodontal Disease among Obese Young Adult Population in Saudi Arabia-A Cross-Sectional Study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(4): 197
- [22] Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis [J]. *Int J Dent Hyg*, 2019, 17(4): 309-317
- [23] Preus H R, Gjermo P, Baelum V. A double-masked RCT comparing four periodontitis treatment strategies: 5-year clinical results [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017, 44(10): 1075
- [24] 刘灵鲁, 杨岚, 李莎. 小檗碱对糖尿病大鼠牙周炎影响的实验观察 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2019, 029(004): 187-194
- [25] Zhang L, Wang Y, Tong L, et al. Berberine alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 13(6): 3374-3382
- [26] Zhang H, Shan Y, Wu Y, et al. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 cells [J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 52: 93
- [27] 丁静, 张斌, 魏冬梅, 等. 盐酸小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏氧化应激水平及 Nrf2 表达的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(03): 23-29
- [28] Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way [J]. *Periodontol 2000*, 2020, 84(1): 45-68
- [29] 崔晓宇. β - 隐黄素对实验性牙周炎大鼠氧化应激的影响 [D]. 郑州大学, 2018
- [30] López Roldán A, García Giménez JL, Alpiste Illueca F. Impact of periodontal treatment on the RANKL/OPG ratio in crevicular fluid [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227757