

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.009

生物陶瓷材料对大鼠再植磨牙牙髓血运重建及 VEGF 的影响 *

马 丽¹ 柴 娟² 高陶磊³ 李丽霞¹ 李 洋⁴ 王 健^{4△}

(1 西安交通大学附属广仁医院(西安市第四医院)口腔科 陕西 西安 710004; 2 西安医学院口腔医学院 陕西 西安 710021;

3 西安交通大学口腔医院综合科 陕西 西安 710004; 4 西安市第一医院口腔科 陕西 西安 710002)

摘要 目的: 考察 iRoot BP Plus 在大鼠再植磨牙牙髓血运重建的作用及对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的影响。**方法:** 以 60 只 3 周龄的雄性 Wistar 大鼠为研究对象, 随机分为 3 组, 每组 20 只, 分别为空白组、对照组及研究组。建立再植牙模型后, 进行牙髓血运重建术, 对照组采用 MTA 覆盖整个血凝块面, 研究组使用 iRoot-BP Plus, 空白组不进行盖面。术后 4 周处死大鼠, 进行影像学、免疫组化染色及 VEGF 基因相对表达量检测。**结果:** 相比于空白组, 对照组和研究组在影像学表现中均出现不同程度的牙根再发育, 根尖增大、根尖孔变窄, 感染及根尖周骨损伤范围减小, 根管腔狭窄, 壁增厚。其中对照组牙根尖炎症范围有一定缩小, 骨组织破坏未彻底消失, 根尖有异型性钙化, 研究组牙根尖周炎症和骨组织破坏消失, 根尖形态无明显增生及异形。相比于空白组, 对照组和研究组转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 表达的光密度值 (mean optical density, MOD) 值均显著增加, 相比于对照组, 研究组 Nrf2 和 bFGF 表达的 MOD 值显著增加 ($P < 0.05$)。与空白组相比, 对照组和研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低, VEGF 基因相对表达量显著升高 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低, VEGF 基因相对表达量显著升高 ($P < 0.05$)。**结论:** iRoot-BP Plus 在大鼠再植磨牙血运重建术中有良好的治疗效果, 能有效促进患牙愈合。

关键词: 生物陶瓷材料; 再植牙; 牙髓血运重建术; VEGF

中图分类号: R-33; R318.08; R782 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)19-3645-04

The Effect of Bioceramic Materials on Pulp Revascularization and VEGF of Replanted Molars in Rats*

MA Li¹, CHAI Juan², GAO Tao-lei³, LI Li-xia¹, LI Yang⁴, WANG Jian^{4△}

(1 Department of Stomatology, Guangren Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 2 School of Stomatology, Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi, 710021, China;

3 General Department, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China;

4 Department of Stomatology, Xi'an First Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of iRoot BP Plus on the pulp revascularization of the replanted molars in rats and its influence on VEGF. **Methods:** Taking 60 male Wistar rats aged 3 weeks as the research object, they were randomly divided into 3 groups with 20 rats in each group, namely the blank group, the control group and the study group. After the reimplantation model was established, pulp revascularization was performed. The control group used MTA to cover the entire clot surface, the study group used iRoot-BP Plus, and the blank group did not cover the surface. The rats were sacrificed 4 weeks after the operation, and imaging, immunohistochemical staining and relative expression of VEGF gene were detected. **Results:** Compared with the blank group, both the control group and the study group had different degrees of root redevelopment, the root apex enlarged, the apical foramen narrowed, the scope of infection and periapical bone injury decreased, the root canal cavity was narrowed, and the wall thickened. In the control group, the range of apical inflammation was reduced, the destruction of bone tissue did not completely disappear, and there was atypical calcification in the apex of the tooth. In the study group, inflammation and destruction of bone tissue disappeared, and there was no obvious proliferation and abnormal shape of the apical morphology. Compared with the blank group, the MOD value of Nrf2 and bFGF expression in the control group and the study group increased significantly. Compared with the control group, the MOD value of Nrf2 and bFGF expression in the study group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the blank group, the relative expression of TNF- α gene in the control group and the study group were significantly reduced, and the relative expression of VEGF gene was significantly increased ($P < 0.05$); Compared with the control group, the relative expression of TNF- α gene in the study group was significantly reduced, and the relative expression of VEGF gene was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** iRoot-BP Plus has a

* 基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2019JQ-886)

作者简介: 马丽(1983-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 口腔, 电话: 15291194358, E-mail: ml15291194358@163.com

△ 通讯作者: 王健(1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 口腔, 电话: 15349289932, E-mail: wjian_1010@163.com

(收稿日期: 2021-03-26 接受日期: 2021-04-21)

good therapeutic effect in the revascularization of replanted molars in rats, and can effectively promote the healing of the affected teeth.

Key words: Bioceramic materials; Replanted teeth; Pulp revascularization; VEGF

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R318.08; R782 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2021)19-3645-04

前言

牙外伤是一种常见的口腔颌面部损伤,在牙外伤病例中,牙脱位为最严重的一种,约占12%~26%^[1],表现为牙周组织与神经束的完全断离,多发生于8~12岁儿童^[2]。牙脱位后,若不能及时就诊,或不能正确保存脱落牙齿,会造成患牙的缺失。即刻再植为最佳治疗方案,但临床发现,再植牙术后常会出现牙根外吸收,进而导致牙槽骨吸收、牙松动及再脱落等^[3]。近年来,发现牙髓血运重建术是其治疗年轻恒牙牙髓感染及坏死的有效手段,通过进行彻底的根管清理、消毒,能保护牙髓干细胞以及间充质干细胞,为其增殖和分化提供良好的环境,并使用一定的材料进行冠方封闭,牙根管内血管的再生,能使根尖周炎症逐渐愈合,使根尖闭合、牙根管壁增厚以及长度增加等^[4,5]。牙髓血运重建术的关键之一是冠方封闭,采用适宜的材料可诱导干细胞分化成牙本质细胞,促进创面屏障的生成的同时保护牙髓组织^[6]。常用的盖髓材料有氢氧化钙糊剂、MTA等,但氢氧化钙糊剂有一定的细胞毒性、黏附性低、溶解性高等^[7,8],MTA虽然具有较好的生物相容性和封闭性等优点,但易使牙变色、硬化时间长^[9,10]。iRoot BP Plus是一种新型生物陶瓷材料,由磷酸钙、硅酸三钙、及氧化锆等组成,有良好的生物相容性、活性以及抗菌性^[11,12]。本研究通过建立再植磨牙大鼠模型,考察iRoot BP Plus在大鼠再植磨牙牙髓血运重建的作用及对VEGF的影响,具体如下。

1 研究对象

1.1 实验动物与分组

以60只3周龄的雄性Wistar大鼠为研究对象,采用随机加水、标准饲料适应性喂养一周,所有大鼠术前体重约为100 g,将大鼠随机分为3组,每组20只,分别为空白组、对照组及研究组。

1.2 仪器与试剂

所用试剂有:石蜡(Leica,德国)、内毒素(北京毕特博)、10%水合氯醛(西安天茂化工)、苏木素染色液(广州新视野)、显微手术器械(Leica,德国)等。所用仪器有:石蜡切片机(Leica,德国)、Micro-CT扫描仪(Scanco Medical AG,瑞士)、正置(Olympus,日本)等。

1.3 试验方法

三组大鼠称重后,于乙醚罐中初步麻醉,再使用水合氯醛麻醉,固定大鼠,使用拔牙钳将右侧上颌第一磨牙拔出,静置于无菌培养皿中,使用庆大霉素溶液浸泡4 min,进行再植,行牙髓血运重建术。

研究组:在体外对大鼠牙齿进行常规的开髓、拔髓,以NaClO冲洗液和生理盐水交替超声荡洗根管进行彻底消毒,再将牙植入对应原牙槽窝中,将K锉超出根尖孔,刺激根尖周组织缓慢出血,至出血达到根管口水平后停止刺激,待血凝块形

成后,使用iRoot-BP Plus覆盖整个血凝块面,玻璃离子进行冠部充填修复,并沿充填体边缘确认是否有悬突存在及充填物的稳固性。使用流动树脂和金属结扎丝等对再植牙进行固定,于两侧上颌磨牙区堆积树脂抬高咬合。术中维持无菌操作且尽快完成。

对照组:在血凝块形成后,使用MTA覆盖整个血凝块面,再进行后续手术。

空白组:在牙齿再植刺激血凝块形成后,不进行盖面操作,后续手术同研究组。

术后密切观察大鼠情况,自由饮水摄食,半流食喂养,持续4 w。术后4 w处死大鼠,分离上颌骨,固定,进行影像学、免疫组化染色及VEGF水平检测。

1.4 观察指标

影像学评价:采用Micro-CT成像系统对标本进行扫描(电流为500 mA、电压为80 KV、功率为50 W),构建三维立体重建,选择所需标本断面,保存分析。

免疫组化评价:将Micro-CT扫描后的标本,按常规制作石蜡切片,进行免疫组化染色,以IPP6.0软件分析平均MOD对Nrf2和bFGF的相对阳性表达量进行分析。

VEGF及TNF- α 表达情况:分离大鼠上颌骨标本,提取总RNA,采用Real Time PCR检测VEGF和TNF- α 基因相对表达量。

1.5 数据处理

以SPSS 19.0对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用t检验,计数资料采用率(%)表示,计量资料使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 影像学评价

本研究对三组大鼠上颌骨磨牙进行Micro-CT扫描,以另侧健康牙齿扫描结果为标准。健康第一磨牙牙根发育完全,且根尖孔闭合。空白组牙髓腔开放,根管壁薄弱,根尖孔开放,牙根尖部位有明显阴影和骨质损坏。相比于空白组,对照组和研究组均出现不同程度的牙根再发育,根尖增大、根尖孔变窄,感染及根尖周骨损伤范围减小,根管腔狭窄,壁增厚。其中对照组牙根尖炎症范围有一定缩小,骨组织破坏未彻底消失,根尖有异型性钙化,研究组牙根尖周炎症和骨组织破坏消失,根尖形态无明显增生及异形。

2.2 免疫组化评价

本研究对三组大鼠Nrf2和bFGF相对阳性表达量进行检测分析,结果见表1所示。相比于空白组,对照组和研究组Nrf2和bFGF表达的MOD值均显著增加,相比于对照组,研究组Nrf2和bFGF表达的MOD值显著增加($P < 0.05$)。

2.3 VEGF及TNF- α 表达情况

本研究对三组大鼠TNF- α 和VEGF基因相对表达量进行

表 1 三组大鼠牙根尖组织 Nrf2 和 bFGF 表达 MOD 值比较(%, $\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of the MOD values of Nrf2 and bFGF expression in the apical tissues of the three groups of rats(%, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Nrf2	bFGF
Blank group (n=40)	0.0730±0.0013	0.0691±0.0011
Control group (n=40)	0.1013±0.0004*	0.1105±0.0012*
Study group (n=40)	0.1292±0.0011*#	0.1278±0.0009*#

Note: * compared to the blank group, $P < 0.05$; # compared to the control group, $P < 0.05$.

表 2 三组大鼠 TNF- α 和 VEGF 基因相对表达量比较(%, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the relative expression levels of TNF- α and VEGF genes in the three groups of rats(%, $\bar{x} \pm s$)

Groups	TNF- α	VEGF
Blank group (n=40)	24.67±0.45	3.98±0.32
Control group (n=40)	15.12±0.17*	6.71±1.48*
Study group (n=40)	3.98±0.31*#	17.2±1.13*#

Note: * compared to the blank group, $P < 0.05$; # compared to the control group, $P < 0.05$.

比较,结果见表 2 所示。与空白组相比,对照组和研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低,VEGF 基因相对表达量显著升高($P < 0.05$);与对照组相比,研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低,VEGF 基因相对表达量显著升高($P < 0.05$)。

3 讨论

临床上,牙脱位常发生于儿童颌骨生长发育期,不适宜采用固定桥以及种植体等对患牙进行永久修复的治疗方法,而即刻再植及牙髓血运重建被认为是最佳治疗方法^[13]。在牙齿再植过程中,多种因素会对患牙的愈合有影响,体外停留时间、根尖孔发育情况、口腔卫生、固定时间等,诸多因素对牙的影响均与牙髓、根尖周组织和牙周组织有关。

外伤引起的牙脱落会使牙根停止发育、根尖孔不能闭合等问题。牙髓血运重建术成功的关键在于彻底消毒、血凝块及冠方封闭。再植后常使用氢氧化钙、矿化三氧化聚合体(MTA)等材料进行冠方封闭,能以促进根尖孔闭合,使钙化屏障形成^[14-16]。但均有一定程度的局限,本研究采用 iRoot-BP Plus 冠方封闭,iRoot-BP Plus 主要由氧化锆、硅酸钙、硫酸钙、氧化钽等成分和其他填料组成,对牙髓覆盖及髓腔修复有优良的粘附性^[17,18]。该材料 pH 值约为 12.4~12.8,可在凝固过程中逐渐释放氢氧根离子,使周围环境碱性增加,产生强抗菌活性,同时 iRoot BP Plus 能促进生物矿化,促进牙髓和牙周再生^[19,20]。本研究对 iRoot-BP Plus 和 MTA 冠方封闭对大鼠再植再植磨牙血运重建术的作用进行影像学分析,显示相比于空白组,对照组和研究组均出现不同程度的牙根再发育,根尖增大、根尖孔变窄,感染及根尖周骨损伤范围减小,根管腔狭窄,壁增厚。其中对照组牙根尖炎症范围有一定缩小,骨组织破坏未彻底消失,根尖有异型性钙化,研究组牙根尖周炎症和骨组织破坏消失,根尖形态无明显增生及异形。表明 iRoot-BP Plus 能更好的促进患牙的愈合。林琪^[21]的研究评价了 iRoot BP 应用于牙髓血运重建术治疗年轻恒牙根尖周病变的临床效果,患者均行牙髓血运重建术治疗,其中对照组采用 MTA 封闭根管上段,治疗组采用 iRoot BP 封闭根管上段,结果显示治疗组总有效率明显高

于对照组,牙本质表面的牙骨质样组织的沉积率明显高于对照组,与本研究结果类似。

bFGF 和 Nrf2 在炎症控制和血管形成中有重要作用的转录因子。其中 bFGF 是一种机体中的微量细胞调节蛋白,在血管的生成、伤口的愈合、组织修复再生及神经组织生长中有重要作用^[22,23]。bFGF 能调节平衡内分泌,使多种氨基酸、蛋白以及胶原等物质合成增多,维持血管和神经的正常活力和功能^[24,25]。当 bFGF 进入细胞内,可在基因水平上发挥作用,刺激细胞分泌超氧化物歧化酶及金属硫基蛋白,保持细胞新生,增加机体抗氧化、抗菌能力及自愈能力^[26,27]。Nrf2 是一种核转录因子,参与机体抗氧化途径,有研究表明,Nrf2 能抑制牙根尖周炎,能促进血管生成,与血管内皮细胞的生成、增殖、分化、修复及血管生成有关^[28]。本研究对三组大鼠 Nrf2 和 bFGF 相对阳性表达量进行检测分析,结果显示相比于空白组,对照组和研究组 Nrf2 和 bFGF 表达的 MOD 值均显著增加,相比于对照组,研究组 Nrf2 和 bFGF 表达的 MOD 值显著增加。表明 iRoot-BP Plus 有效的升高 bFGF 和 Nrf2 的表达,促进再植牙的血管再生和抑制炎症。牙髓血运重建成功的先决条件是血管再生,血管的再生受血管抑制因子和诱导因子的调控,VEGF 能促进血管内皮细胞的增殖、迁移等,诱导血管生成^[29,30],血供的恢复能促进牙髓细胞分化形成类成牙本质细胞。VEGF 还能诱导牙髓细胞进行成骨分化。TNF- α 能引起内皮细胞损伤以及血管功能障碍,进而引起组织的局部血流阻塞、出血、缺氧以及坏死,刺激局部炎症^[31-32]。本研究对三组大鼠 TNF- α 和 VEGF 基因相对表达量进行比较,结果显示与空白组相比,对照组和研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低,VEGF 基因相对表达量显著升高;与对照组相比,研究组大鼠 TNF- α 基因相对表达量均显著降低,VEGF 基因相对表达量显著升高。与姜蕾^[33]的研究类似,通过建立 SD 大鼠根尖周炎以及牙髓血运重建模型,比较生物陶瓷材料对年轻恒牙血运重建中 bFGF 及 Nrf2 表达的影响,结果显示术后 1 周根尖周炎组组织学 HE 染色结果观察可见,髓腔内充盈坏死物质,牙髓根尖周存在大量炎性感染细胞(如淋巴细胞,巨噬细胞,中性粒细胞等)TNF- α 因子表达高于对照

组;VEGF 相对表达量显著高于对照组,通过影像可见 iRoot-BP Plus 实验组根管壁增厚,新生硬组织最明显,牙根发育效果最好,VEGF 表达量显著升高,TNF- α 因子表达显著降低。表明 iRoot-BP Plus 能促进 VEGF 基因的表达,抑制 TNF- α 基因表达,对血管生成和炎症抑制有积极作用。本研究结果显示 iRoot-BP Plus 材料在大鼠再植磨牙血运重建术中的疗效显著,为临床患者再植磨牙血运重建术提供了方法和思路,后续研究需要进一步在患者中应用,分析对患牙的愈合情况。

综上所述,iRoot-BP Plus 在大鼠再植磨牙血运重建术中有良好的治疗效果,能有效促进患牙愈合。

参考文献(References)

- [1] Battisti A, Priore P, Giovannetti F, et al. Rare Complication in Third Maxillary Molar Extraction: Dislocation in Infratemporal Fossa [J]. J Craniofac Surg, 2017, 23(12): 1-12
- [2] Lluís Brunet-Llobet, Lahor-Soler E, Miranda-Rius J. Replantation of an avulsed tooth after one day of storage in adverse extraoral dry conditions: Acceptable outcome after a 10-year follow-up [J]. Quintessence Int, 2018, 49(1): 1-7
- [3] Atili BD, Fuzette AM, Debortoli Caio Vinícius Loureno, et al. Immediate tooth replantation: root canal filling for delayed initiation of endodontic treatment[J]. Braz Oral Res, 2018, 32(7): 24-36
- [4] Mohamed N, Ahmed GM, El-Baz AA. Assessment of Regaining Pulp Sensibility in Mature Necrotic Teeth Using a Modified Revascularization Technique with Platelet-rich Fibrin: A Clinical Study[J]. J Endod, 2018, 44(10): 1526-1533
- [5] Pollyana Rodrigues de Souza Araújo, Silva LB, Neto APDS, et al. Pulp Revascularization: A Literature Review [J]. J Dent Res, 2017, 10(1): 48-56
- [6] Khazaei S, Khademi A, Torabinejad M, et al. Improving pulp revascularization outcomes with buccal fat autotransplantation [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2020, 132(37): 159-172
- [7] Hajizadeh S. Pulp Revascularization in Three Immature Permanent Mandibular Molars with Necrotic Pulp: A Case Series [J]. Int Endod J, 2019, 14(4): 301-305
- [8] 王莉. 不同生物材料盖髓剂在乳磨牙活髓切断术中的应用研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(1): 123-126
- [9] 高邴卿,张弘,李华,等.三联抗生素糊剂与氢氧化钙糊剂对年轻恒牙牙髓炎患者牙髓血运重建术疗效的影响 [J]. 海南医学, 2019, 30(22): 2941-2943
- [10] Vural UK, Kiremitci A, Gokalp S. Randomized Clinical Trial to Evaluate MTA Indirect Pulp Capping in Deep Caries Lesions After 24-Months[J]. Oper Dent, 2017, 12(5): 470-477
- [11] Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminishakib P, et al. Human Pulp Responses to Partial Pulpotomy Treatment with TheraCal as Compared with Biodentine and ProRoot MTA: A Clinical Trial [J]. J Endod, 2017, 43(11): 1789-1791
- [12] Ramy E, Karim E, Falk S. Effects of calcium silicate cements on dental pulp cells: A systematic review[J]. J Dent, 2018, 77: 18-36
- [13] 肖芳,戴群,高硕聪.完全脱位年轻恒牙再植效果影响因素的回顾研究[J].口腔医学研究, 2019, 35(1): 56-59
- [14] Peng CF, Zhao YM, Yang Y, et al. Retrospective analysis of pulp revascularization in immature permanent teeth with diffuse pulpitis [J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2017, 52(1): 10-15
- [15] 范梦琳,何利邦,李继遥.直接盖髓应用材料的研究进展[J].华西口腔医学杂志, 2018, 36(6): 675-680
- [16] Zhang J, Chen W, Xi X, et al. Efficacy of calcium hydroxide and chlorhexidine in pulp revascularization after trauma in young permanent teeth[J]. Pakistan J Phar Sci, 2020, 33(1): 441-444
- [17] Zhou W, Zheng Q, Tan X, et al. Comparison of Mineral Trioxide Aggregate and iRoot BP Plus Root Repair Material as Root-end Filling Materials in Endodontic Microsurgery: A Prospective Randomized Controlled Study[J]. J Endod, 2017, 43(1): 1-6
- [18] Jun Tian MS, Yuanhe Zhang MS, Zhihui Lai MS, et al. Ion Release, Microstructural, and Biological Properties of iRoot BP Plus and ProRoot MTA Exposed to an Acidic Environment[J]. J Endod, 2017, 43(1): 163-168
- [19] Dds QR, Dds JK, Chuanxia Mao DDS, et al. Comparison of iRoot BP Plus and Calcium Hydroxide as Pulpotomy Materials in Permanent Incisors with Complicated Crown Fractures: A Retrospective Study [J]. J Endod, 2020, 46(3): 352-357
- [20] Chen Q, Minjie C, Jing Y, et al. Mechanical Strain Induces Distinct Human Scleral Fibroblast Lineages: Differential Roles in Cell Proliferation, Apoptosis, Migration, and Differentiation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(6): 2401-2413
- [21] 林琪,姜醒,马忠雄,等. iRoot BP 用于年轻恒牙牙髓血运重建术的疗效分析[J].现代诊断与治疗, 2015, 26(21): 4801-4802
- [22] Choi SM, Lee KM, Kim HJ, et al. Effects of structurally stabilized EGF and bFGF on wound healing in type I and type II diabetic mice [J]. Acta Biomater, 2017, 66(15): 325-334
- [23] Cai JQ, Zhou Q, Wang Z, et al. Comparative Analysis of KGF-2 and bFGF in Prevention of Excessive Wound Healing and Scar Formation in a Corneal Alkali Burn Model[J]. Cornea, 2019, 38(7): 36-42
- [24] Shamloo A, Sarmadi M, Aghababae Z, et al. Accelerated full-thickness wound healing via sustained bFGF delivery based on a PVA/chitosan/gelatin hydrogel incorporating PCL microspheres [J]. Int J Pharm, 2017, 537(1): 278-289
- [25] Hormozi M, Assaei R, Boroujeni MB. The effect of aloe vera on the expression of wound healing factors (TGF and bFGF) in mouse embryonic fibroblast cell: In vitro study [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88(12): 610-616
- [26] Wu Z, Zhou Y, Chen L, et al. Binding efficiency of recombinant collagen binding basic fibroblast growth factors (CBD bFGFs) and their promotion for NIH 3T3 cell proliferation[J]. Biopolymers, 2018, 109(3): 142-153
- [27] Zhao T, Qi Y, Xiao S, et al. Integration of Mesenchymal Stem Cell Sheet and bFGF-loaded Fibrin Gel in Knitted PLGA Scaffolds Favorable for Tendon Repair[J]. J Mater Chem, 2019, 7(13): 16-28
- [28] Paul H, Wietecha MS, Michael C, et al. Nrf2-Mediated Fibroblast Reprogramming Drives Cellular Senescence by Targeting the Matrisome[J]. Dev Cell, 2018, 46(2): 145-161
- [29] Karen L Onions, Monica Gamez, Nicola R Buckner, et al. VEGFC Reduces Glomerular Albumin Permeability and Protects Against Alterations in VEGF Receptor Expression in Diabetic Nephropathy [J]. Diabetes, 2019, 68(1): 172-187

示, 研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 均明显比对照组大, CD8⁺ 明显比对照组小。提示右归饮加减方联合 " 固本通络 " 针法治疗类风湿性关节炎能够明显改善细胞免疫功能, 这是因为右归饮加减方中的杜仲、枸杞、山茱萸有滋补肝肾、健脾益气的作用, 而脾脏中含有淋巴细胞和巨噬细胞, 能够改善机体免疫功能, 然而具体是作用于何种淋巴细胞, 如何来作用于淋巴细胞以改善免疫功能, 其作用机制尚未做深入的研究, 后续将开展进一步的研究工作^[25]。

综上所述, 右归饮加减方联合 " 固本通络 " 针法治疗类风湿性关节炎的临床疗效显著, 该治疗方案可能是通过抑制炎症反应和改善细胞免疫功能达到减轻患者临床症状的目的。

参考文献(References)

- [1] Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Prim Care, 2018, 45(2): 237-255
- [2] Pisetsky DS. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges[J]. N C Med J, 2017, 78(5): 337-340
- [3] Sparks JA. Rheumatoid Arthritis [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): ITC1-ITC16
- [4] Mollard E, Michaud K. Mobile Apps for Rheumatoid Arthritis: Opportunities and Challenges [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2019, 45(2): 197-209
- [5] 燕妮. 自拟中药方联合西药对类风湿关节炎患者相关细胞因子及骨代谢的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3465-3467
- [6] Ruysen-Witrand A, Constantin A. Controversies in rheumatoid arthritis glucocorticoid therapy [J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(4): 417-422
- [7] 栾仲秋, 李秋红, 王继坤, 等. 类风湿关节炎的中医药治疗概况[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(1): 123-124
- [8] 王芳, 古英. 温经散寒通络汤联合针刺治疗类风湿性关节炎 (寒湿痹) 临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(9): 49-51
- [9] 谢根东, 曾一林, 王琦, 等. 加减右归饮治疗膝关节骨性关节炎机理研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(8): 19-20, 31
- [10] Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(10): 1789-1798
- [11] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800
- [12] van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44
- [13] 李文敬. 实用风湿病学 (第二版)[M]. 山东: 山东科学技术出版社, 2001: 235-238
- [14] 刘玲玲, 毛玉芳, 黄爱萍, 等. 塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对血清 CRP、RF 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21): 4122-4125
- [15] Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(3): 387-397
- [16] 崔家康, 姜泉, 唐晓颖, 等. 类风湿关节炎 1602 例患者发病季节及地域因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4808-4811
- [17] 徐丹, 高明利, 于静, 等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效 [J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 83-87
- [18] Luí s M, Freitas J, Costa F, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(7): 581-590
- [19] 李冀, 李想, 高彦宇. 中医药治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 5-8
- [20] 李红晓, 吉跃进, 张旭. 5 种针刺方法治疗类风湿性关节炎的网状 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 154-159
- [21] 赵文韬, 李帆冰, 王琦, 等. 右归饮治疗肾阳虚型膝关节骨性关节炎 65 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(7): 790-790
- [22] Wang T, He C. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System[J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(3): 213-227
- [23] Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, et al. The Emerging Role of IL-1 Inhibition in Patients Affected by Rheumatoid Arthritis and Diabetes [J]. Rev Recent Clin Trials, 2018, 13(3): 210-214
- [24] 翟春艳, 柴丽娟. 中西医结合治疗类风湿性关节炎对患者远期免疫功能的影响和通路机制研究 [J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1842-1845
- [25] 楼益平, 章小飞, 王祝英, 等. 右归饮加减方配颗粒与饮片汤剂治疗老年肾阳虚证疗效比较[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(11): 806

(上接第 3648 页)

- [30] Ruan W, Zhao F, Zhao S, et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. Gene, 2018, 649(5): 32-39
- [31] Lu Y, Atkins SJ, Fernando R, et al. CD34⁺ Orbital Fibroblasts From Patients With Thyroid-Associated Ophthalmopathy Modulate TNF- α Expression in CD34⁺ Fibroblasts and Fibrocytes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(6): 2615-2624
- [32] Brown E, Mc Veigh CJ, Santos L, et al. TNF α -dependent anhedonia and upregulation of hippocampal serotonin transporter activity in a mouse model of collagen-induced arthritis [J]. Neuropharmacology, 2018, 137(15): 211-220
- [33] 姜蕾. 生物陶瓷材料对年轻恒牙血运重建中 bFGF 及 Nrf2 表达的影响[D]. 华北理工大学, 2019