

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.031

牙龈卟啉单胞菌感染对慢性牙周炎患者牙周指标、NLRP-3 炎性小体通路和 Th17/Treg 细胞平衡的影响 *

徐 望 赵 琴[△] 邓廷超 杨 亚 张尧尧

(重庆医科大学附属巴南医院口腔科 重庆 401320)

摘要 目的:探讨牙龈卟啉单胞菌(PG)感染对慢性牙周炎(CP)患者牙周指标、Nod 样受体蛋白-3(NLRP-3)炎性小体通路和辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)平衡的影响。**方法:**选择 2018 年 6 月至 2021 年 11 月在本院进行拔牙治疗的慢性牙周炎患者 106 例为 CP 组,根据是否感染 PG 分为感染组和未感染组;另选择因阻生齿、错位牙在本院进行治疗的牙周健康患者 63 例为对照组。记录所有对象的探诊深度(PD)、菌斑指数(PLI)、出血指数(BI)、附着丧失(AL),采用聚合酶链式反应(PCR)技术检测 PG 感染率,采用 RT-PCR 技术检测牙周膜组织中 NLRP-3 mRNA、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC) mRNA、半胱氨酸天冬氨酸酶-1(Caspase-1) mRNA 的表达量,采用 FACSCalibur 流式细胞仪检测外周血 Th17、Treg 水平并计算 Th17/Treg,比较两组各检测指标水平。**结果:**对照组 PG 感染阳性率为 17.46%,低于 CP 组的 79.25%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。感染组 PD、PLI、BI、AL 水平均高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。感染组 NLRP-3 mRNA、ASC mRNA、Caspase-1 mRNA 表达量均高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。感染组外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 水平高于非感染组,Treg 水平低于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**CP 患者多数存在 PG 感染,PG 感染对患者的牙周健康、炎症及免疫有明显的影

关键词:慢性牙周炎;牙龈卟啉单胞菌;Nod 样受体蛋白-3;辅助性 T 细胞 17;调节性 T 细胞

中图分类号:R781.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)23-4555-05

Effects of Porphyromonas Gingivalis Infection on Periodontal Indexes, NLRP-3 Inflammasome Pathway and Th17/Treg Cell Balance in Patients with Chronic Periodontitis*

XU Wang, ZHAO Qin[△], DENG Ting-chao, YANG Ya, ZHANG Yao-yao

(Department of Stomatology, Banan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, 401320, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of porphyromonas gingivalis (PG) infection on periodontal indexes, nod like receptor protein-3 (NLRP-3) and T-helper cell 17 (Th17) / T-regulatory cell (Treg) balance in patients with chronic periodontitis (CP). **Methods:** 106 patients with chronic periodontitis who underwent tooth extraction in our hospital from June 2018 to November 2021 were selected as CP Group, they were divided into infection group and non-infection group according to whether they were infected with PG. 63 healthy periodontal patients who treated in our hospital due to impacted teeth and misplaced teeth were selected as the control group. The probing depth (PD), plaque index (PLI), bleeding index (BI), attachment loss (AL) of all objects were recorded, the infection rate of PG was detected by polymerase chain reaction (PCR), the expression of NLRP-3 mRNA, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) mRNA and caspase-1 mRNA in periodontal ligament were detected by RT-PCR, the levels of Th17 and Treg in peripheral blood were detected by FACScalibur flow cytometry and Th17 / Treg was calculated, the levels of detection indexes in the two groups were compared. **Results:** The positive rate of PG infection in the control group was 17.46%, which was lower than 79.25% in the CP Group, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The levels of PD, PLI, BI, Al in the infection group were higher than those in the non-infection group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expressions of NLRP-3 mRNA, ASC mRNA, Caspase-1 mRNA in the infection group were higher than those in the non-infection group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of Th17 cells and Th17 / Treg in peripheral blood in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the level of Treg in the infection group was lower than that in the non-infection group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Most patients with CP have PG infection, PG infection has a significant impact on periodontal health, inflammation and immunity of patients with CP.

Key words: Chronic periodontitis; Porphyromonas gingivalis; Nod like receptor protein-3; T-helper cell 17; T-regulatory cell

Chinese Library Classification(CLC): R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4555-05

* 基金项目:重庆市医学科研计划项目(2018MSXM1142)

作者简介:徐望(1988-),男,硕士,主治医师,研究方向:口腔疾病,E-mail: xw736419953@163.com

[△] 通讯作者:赵琴(1986-),女,本科,主治医师,研究方向:口腔疾病,E-mail: zhaoqing7105@163.com

(收稿日期:2022-03-18 接受日期:2022-04-12)

前言

慢性牙周炎(Chronic periodontitis, CP)是目前临床上较为常见的一类牙周炎,其发病主要由牙龈炎的深入发展引起,微生物及其产物堆积在牙与牙龈交界处的牙面和牙龈沟内引发牙龈的炎症和肿胀,在炎症和肿胀的环境下有利于一些牙周致病菌滋生,微生物感染被认为是 CP 的启动因子^[1,2]。有研究^[3,4]显示,牙周致病菌是牙周炎发生发展的重要因素,在 CP 的福赛坦氏菌、伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, PG)等诸多致病菌中,PG 是主要的致病菌。Nod 样受体蛋白-3(NLRP-3)炎性小体是一种炎症复合体,由 NLRP-3、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)组成,在细菌感染后能与特定蛋白结合形成复合体,对炎症因子的分泌造成影响^[5]。另有研究^[6,7]证实:"患者免疫调节在 CP 的病情进展过程中发挥着重要作用"。本研究拟探明 PG 感染对 CP 患者牙周指标、NLRP-3 炎性小体组分表达量、Th17/Treg 细胞平衡的影响,以期为 CP 的临床治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月至 2021 年 11 月在本院进行拔牙治疗的 CP 患者 106 例为 CP 组。纳入标准:(1)符合 CP 的临床诊断标准^[8],且具有拔牙治疗指征,即:探诊深度(Probing depth, PD)>6 mm,附着丧失(Attachment loss, AL)>5 mm,X 线显示牙槽骨吸收大于 1/3,多数牙有根分叉病变;(2)年龄>18 岁;(3)无免疫或系统性疾病;(4)否认吸烟;(5)患者知晓本研究相关内容并表示自愿参与本研究。排除标准:(1)围生期妇女;(2)患者主诉或检查发现有肝肾等重要器官功能不全者;(3)合并恶性肿瘤及其他全身活动性炎症者;(4)近期(3 个月内)接受过抗感染或免疫治疗者;(5)半年内有牙周治疗史者。另选择因阻生齿、错位牙在本院进行治疗的牙周健康患者 63 例为对照组(年龄>18 岁、无吸烟史、无牙周疾病、近期末接受抗感染或免疫治疗、知情同意参与本研究)。病例组 106 例患者,男性 62 例,女性 44 例;年龄 25~76 岁,平均(47.36±9.75)岁。对照组 63 例患者,男 36 例,女 27 例;年龄 28~72 岁,平均(45.93±8.76)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 PG 感染检测 用无菌刮匙收集各组患者磨牙牙周袋最深位点菌斑,将标准无菌纸插入牙周袋底部,10 s 后取出,置于 1ml 无菌生理盐水中,保存于 -20℃ 冰箱备用。采用基因组 DNA 提取试剂盒(试剂盒购于上海西格生物科技有限公司)提取 DNA,严格按照说明进行操作。采用聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)技术检测 PG 感染率,上游引物序列为 5'-TG TAGATGACTGATGGTGAA-3',下游引物序列为 5'-ACGTCATCCACACCTTCCTC-3',采用 PG 标准菌株 W83 和 ATCC33277(上海艾研生物科技有限公司)为阳性对照,设等体积蒸馏水为空白对照,PCR 扩增(反应体系 25 μL,条件:首先在 95℃ 温度下预变性 5 min,其次在 95℃ 温度下变性 30 s,

再次在 58℃ 温度下退火 30 s,最后在 72℃ 温度下延展 1 min,35 个循环后 72℃ 延伸 7 min)所得产物进行电泳,若出现预期阳性条带片段则判断为 PG 感染阳性。

1.2.2 牙周指标检测 对所有 CP 患者牙周进行全面检查,每位患者选取 20 个牙位,具体检测指标包括:PD:用牙周探针紧贴牙面,沿牙齿长轴方向探及牙周袋最深处,牙周袋最深处至牙龈缘的距离即是 PD。菌斑指数(Plaque index, PLI):用菌斑显示液对牙菌斑进行染色,记录软垢和菌斑的量及分布情况,无菌斑记为 0,牙面见薄菌斑记为 1,见中等量菌斑记为 2,见大量软垢记为 3。出血指数(Bleeding index, BI):采用牙周探针轻轻探测患者龈沟或牙周袋底,取出探针,30 s 后观察记录患者牙龈出血情况进行评分,无出血记为 0,牙龈颜色有炎症性改变但探诊无出血记为 1,牙龈炎症性改变且探诊点状出血记为 2,探诊出血沿牙龈缘扩散记为 3,出血溢出牙龈缘记为 4,牙龈自动出血记为 5。AL:用牙周探针探查釉牙骨质界的位置,测量釉牙骨质界至牙龈缘的距离,PD 与该测量距离的差值即为 AL 值。

1.2.3 牙周膜内分子表达检测 所有 CP 在进行拔牙治疗时采集适量牙周膜组织,采用 RNA 抽提试剂盒(上海西格生物科技有限公司)提取牙周膜组织内的 RNA,操作过程严格按照试剂盒说明进行。采用 RT-PCR 技术检测牙周膜组织中 NLRP-3 mRNA、ASC mRNA、Caspase-1 mRNA 的表达量。严格按照 RT-PCR 试剂盒(北京赛百盛基因技术有限公司)说明书进行操作,引物及抗体为 NLRP-3、ASC、Caspase-1 的特异性引物和抗体(均购于北京赛百盛基因技术有限公司),NLRP-3 上游引物序列为 5'-ATCAACAGGCGAGACCTCTG-3',下游引物序列为 5'-GTCCTCCTGGCATAACCATAGA-3',ASC 上游引物序列为 5'-CACGAGATG CCATCCTGGAC-3',下游引物序列为 5'-AAGGCCTCAAG GAACAAGT-3',Caspase-1 上游引物序列为 5'-CTGCAGACACCAGCATCACT-3',下游引物序列为 5'-AGGACCAGGCTCACTTAGCA-3',根据扩增反应(反应体系 25 μL,温度条件:50℃ 预变性 2 min,95℃ 变性 10 min,95℃ 退火 30 s,60℃ 延展 30s,45 个循环)曲线计算 NLRP-3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 表达量。

1.2.4 Th17、Treg 细胞水平检测 采集 CP 患者空腹外周静脉血 3 mL,置于抗肝素钠采血管,以 2500 r/min 离心 10 min,有效离心半径 8 cm,分离留取血浆,保存于 -80℃ 冰箱备用。Th17 细胞检测:常规操作提取单个核细胞,分别取 500 μL 细胞与 48 孔板中,加入刺激剂 PMA12.5 μL 和离子霉素 10 μL,放入培养箱培养 1 h 后加入 10 μL(0.5 mg/mL)的 BFA 工作液,继续避光孵育 4 h 后,混匀并将入 100 μL 刺激液、CD3-FITC、CD4-PE 抗体,在室温下避光孵育 20 min,加入 PBS 液 2 mL,在 1500 r/min 下离心 5 min,弃上清并加入 500 μL Fixation 固定液稳定细胞膜,重悬后室温避光孵育 20 min,加入 PBS 液 2 mL,在 1500 r/min 下离心 5 min,弃上清并加入 2 mL 的 1× 破膜剂,混匀,室温避光孵育 20 min,加入 PBS 液 2 mL,在 1500 r/min 下离心 5 min,弃上清并加入破膜剂 100 μL,重悬,流式细胞染色后加入 PBS 液 2 mL,在 1500 r/min 下离心 5 min,弃上清,加入 PBS 液 200 μL,重悬细胞,吹打混匀,上流式细胞仪(BD FAC-SCalibur,上海实维实验仪器技术有限公司)检测分析。Treg 细

胞检测: 单个核细胞培养步骤同 Th17 细胞检测步骤, 分别取 100 μL 细胞加入试验管和对照管, 加入 CD4 和 CD25 各 5 μL , 避光孵育 20 min 后加入 PBS 液 2 mL, 在 1500 r/min 下离心 5 min, 弃上清后每管加入 1 mL 1 $\times$ fix solution 后重悬细胞, 混匀后室温避光孵育 60 min, 每管加入 2 mL 1 $\times$ Perm Buffer, 离心去上清后每管加入 2 mL Perm Buffer, 在 1500 r/min 下离心 5 min, 弃上清后每管加入 100 μL 1 $\times$ Perm Buffer 重悬细胞, 分别加入 5 μL 的 FOXP3 抗体和同型对照抗体, 孵育 30 min 后每管加入 2 mL 1 $\times$ Perm Buffer, 在 1500 r/min 下离心 5 min, 去上清后加入 PBS 液 2 mL 重悬细胞, 再次离心弃上清后加入 PBS 液 200 μL 重悬, 上流式细胞仪检测。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS22.0 统计分析, 牙周指标、NLRP-3 炎性小体组分、Th17 细胞、Treg 细胞及 Th17/Treg 等计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 两组比较成组检验; PG 感染率等计数资料用率(%)表示, 两组比较 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 CP 组 PG 感染率比较

对照组 PG 感染阳性率为 17.46%, 低于 CP 组的 79.25%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 对照组与 CP 组 PG 感染率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of PG infection rate between control group and CP Group[n(%)]

Groups	n	Positive	Negative
Control group	63	11(17.46)	52(82.54)
CP group	106	84(79.25)	22(20.75)
χ^2		36.782	
P		0.000	

2.2 感染组与非感染组牙周指标比较

感染组 PD、PLI、BI、AL 水平均高于非感染组, 差异有统计

学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 感染组与非感染组牙周指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of periodontal indexes between infection group and non-infection group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PD(mm)	PLI	BI	AL(mm)
Non-infection group	22	6.73 $\pm$ 0.26	0.98 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.05	5.38 $\pm$ 0.34
Infection group	84	8.97 $\pm$ 0.42	1.24 $\pm$ 0.11	1.32 $\pm$ 0.12	7.93 $\pm$ 0.74
t		6.842	3.864	4.265	7.459
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 感染组与非感染组 NLRP-3 炎性小体组分表达量比较

NLRP-3 炎性小体组分中, 感染组 NLRP-3 mRNA、ASC

mRNA、Caspase-1 mRNA 表达量均高于非感染组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 感染组与非感染组 NLRP-3 炎性小体组分表达量比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the expressions of NLRP-3, ASC, Caspase-1 between infection group and non infection group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NLRP-3 mRNA(ng/mL)	ASC mRNA(ng/mL)	Caspase-1 mRNA(ng/mL)
Non-infection group	22	1.83 $\pm$ 0.27	0.72 $\pm$ 0.08	0.87 $\pm$ 0.09
Infection group	84	2.78 $\pm$ 0.36	1.33 $\pm$ 0.17	1.96 $\pm$ 0.24
t		13.475	15.284	17.453
P		0.000	0.000	0.000

2.4 感染组与非感染组外周血 Th17、Treg 细胞比较

感染组外周血 Th17 细胞、Th17/Treg 水平高于非感染组, Treg 水平低于非感染组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 4。

3 讨论

CP 患者的主要临床表现有牙龈溢脓、口臭、牙齿松动剂咀

嚼无力等, 在对患者口腔造成危害(牙周组织不可逆破坏、牙缺失等)的同时, 还有可能引发冠心病、糖尿病及消化系统疾病^[9,10], 对人们的生活质量及健康威胁很大。已有相关研究^[11]表明 CP 的发生是多种因素共同作用的结果, 具体包括牙菌斑作用、中性粒细胞多形核白细胞防御缺陷、炎性因子表达升高及基因、免疫缺陷等。目前临床上对 CP 的治疗尚缺乏有效根治

表 4 感染组与非感染组外周血 Th17、Treg 细胞比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of Th17 and Treg cells in peripheral blood between infection group and non-infection group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
Non-infection group	22	0.43± 0.17	2.63± 1.24	0.16± 0.11
Infection group	84	0.62± 0.19	2.11± 1.15	0.29± 0.14
t		16.358	8.473	5.374
P		0.000	0.000	0.000

的方法^[12],目前最常用的治疗手段是牙周洁治术等基础手段,无法逆转牙周组织破坏。本研究以拔牙治疗的 CP 患者为对象,拟探明 PG 感染对患者牙周、炎症及免疫平衡的影响,从而为探寻更有效治疗方式提供参考依据。

PG 是一种非酵解糖的革兰氏阴性厌氧球杆菌,已有大量研究^[13,14]表明 PG 菌毛、荚膜和膜内成分等结构可参与细菌侵袭及抵抗患者免疫反应,通过释放膜外蛋白及牙龈素等多种独立因子,参与机体炎症反应及组织破坏的病理过程,进而参与 CP 发生及进展过程。本研究显示,CP 患者感染 PG 的阳性率达到了 79.25%,显著高于牙周健康者的 17.46%。由此可见 PG 感染在 CP 发生中的重要作用。相关研究^[15,16]也表明 CP 患者 PG 感染阳性率普遍高于牙周健康受试者,PG 感染与 CP 病情发生有密切相关性。本研究显示,同样是 CP 患者,感染了 PG 的感染组 PD、PLI、BI、AL 水平均高于非感染组,表明 PG 感染对 CP 患者的牙周健康产生威胁,PD、PLI、BI、AL 水平越高,牙周健康状态越不理想。

NOD 样受体存在于细胞质中,是细胞质中识别病原微生物相关分子模式的模式识别受体^[17,18],当遇到病原微生物感染后与特定蛋白形成复合体,控制炎症因子的成熟及分泌。NLRP-3 炎性小体是 NOD 样受体家族的一个重要炎症复合体,主要由受体 NLRP-3 及下游 ASC、Caspase-1 分子构成^[19,20]。本研究显示感染组 NLRP-3 mRNA、ASC mRNA、Caspase-1 mRNA 表达量均高于非感染组,表明 PG 感染可促进 CP 患者牙周组织中 NLRP-3 mRNA、ASC mRNA、Caspase-1 mRNA 表达量升高。其机制可能是:PG 通过释放膜外蛋白及牙龈素等多种独立因子引起机体炎症反应,在炎症状态下,NLRP-3 识别菌斑后通过 ASC 来招募 pro-Caspase-1,将其剪切为具有活性的 Caspase-1,具有蛋白水解酶活性的 Caspase-1 可作用于白细胞介素-1 β (Interleukin-1, IL-1 β) 和白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 的前体,并使其发生水解得到具有促炎活性的 IL-1 β 和 IL-18,介导局部组织中炎症反应^[21,22]。

Th17 细胞是新发现的可分泌致炎因子细胞介素-17 (IL-17)的一种 T 细胞亚群,在自身免疫性疾病和机体防御过程中发挥作用^[23,24]。Treg 细胞是抑制性 T 细胞的一种亚型,可通过表达转录因子 Foxp3 抑制抗原特异性 CD4T 细胞增殖及活化,参与免疫调节^[25,26]。Th17 细胞与 Treg 细胞在发育与功能上是相互联系与拮抗的关系。Th17/Treg 平衡变化的促进或抑制炎症的作用机制与牙周炎病情发生发展有关^[27,28]。本研究显示,感染组外周血 Th17 细胞以及 Th17/Treg 水平高于非感染组,Treg 水平低于非感染组,提示 PG 感染的 CP 患者,其免疫失衡更为严重。Th17 水平升高,能够募集更多巨噬细胞和中性粒细

胞,进而产生更多的促炎因子,放大了机体的炎症反应^[29]。Treg 通过分泌白细胞介素-10 (IL-10)等细胞因子抑制 T 细胞等增殖和分化,发挥调控免疫应答的作用^[30]。

综上所述,CP 患者 PG 感染阳性率高,感染 PG 的 CP 患者其牙周指标、NLRP-3 mRNA、ASC mRNA 及 Caspase-1 mRNA 水平升高,Th17/Treg 失衡,在 CP 的临床治疗中,应充分关注 PG 感染情况,采取有效的针对性措施进行干预,确保更好地改善患者健康。

参考文献 (References)

- [1] Abraham A, Raghavan R, Joseph A, et al. Evaluation of Different Local Drug Delivery Systems in the Management of Chronic Periodontitis: A Comparative Study[J]. J Contemp Dent Pract, 2020, 21(3): 280-284
- [2] Paula SV, Paulo JL, Pedro SS, et al. Physalis angulata reduces the progression of chronic experimental periodontitis by immunomodulatory mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 12(273): 113986
- [3] Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, et al. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?[J]. Wien Klin Wochenschr, 2020, 132(17-18): 493-498
- [4] Kugaji M, Muddapur U, Bhat K, et al. Variation in the Occurrence of fimA Genotypes of Porphyromonas gingivalis in Periodontal Health and Disease[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6): 1826
- [5] Wei S, Ting RH. Hypothesis: Febrile infection-related epilepsy syndrome is a microglial NLRP3 inflammasome/IL-1 axis-driven autoinflammatory syndrome [J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10 (6): e1299
- [6] Christian B. The implication of the PD-1/PD-L1 checkpoint in chronic periodontitis suggests novel therapeutic opportunities with natural products[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2020, 56(1): 90-96
- [7] Cüneyt AA, Sude NÖ, Kübra A, et al. Oxidative stress, neutrophil elastase and IGFBP7 levels in patients with oropharyngeal cancer and chronic periodontitis[J]. Oral Dis, 2020, 26(7): 1393-1401
- [8] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度牙周炎诊断标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识 [J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(2): 67-71
- [9] 胡综佼. 2 型糖尿病与慢性牙周炎关联机制的研究进展 [J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3755-3759
- [10] 哈丽娅, 徐隽, 古丽努尔·阿吾提, 等. 慢性牙周炎与原发性肝硬化的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(7): 1309-1312
- [11] 徐娟. 牙龈卟啉单胞菌对慢性牙周炎致病作用的相关毒力因子研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(5): 321-325
- [12] 管立范, 王密. 慢性牙周炎药物治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(2): 334-338
- [13] Kaitlyn AS, Barbara AM. An activated-zinc oral rinse reduces pro-in-

- flammatory cytokine secretion and promotes proliferation in *Porphyromonas gingivalis* LPS-challenged gingival tissues - A pilot study[J]. Clin Exp Dent Res, 2021, 7(6): 995-1001
- [14] Aurélien F, Charline M, Katia JP, et al. A proline rich protein from the gingival seal around teeth exhibits antimicrobial properties against *Porphyromonas gingivalis*[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2353
- [15] 李琨, 张华湘, 董素阁, 等. 慢性牙周炎牙龈卟啉单胞菌感染与血清 MIF、HMGB-1、MMP-3 及牙周健康状况的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1): 134-137
- [16] 杨颢, 付子波, 曹美梓, 等. 牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌在江苏汉族牙周炎人群中的分布研究 [J]. 口腔生物医学, 2021, 12(2): 100-104
- [17] Corcoran SE, Halai R, Cooper MA. Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 968-1000
- [18] Isabel MS, Ralph P, Paul SL. NOD-like receptor-mediated plant immunity: from structure to cell death [J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(5): 305-318
- [19] Niina B, Eveliina K, Yashavanthi M, et al. Hydroquinone Induces NLRP3-Independent IL-18 Release from ARPE-19 Cells [J]. Cells, 2021, 10(6): 1405
- [20] Jing FR, Jijie X, Qian L, et al. Anti-inflammatory effect of up-regulated microRNA-221-3p on coronary heart disease via suppressing NLRP3/ASC/pro-caspase-1 inflammasome pathway activation [J]. Cell Cycle, 2020, 19(12): 1478-1491
- [21] 刘丹, 李玲霞, 吴锦艳, 等. NLRP3 炎性小体及其调控机制研究进展[J]. 动物医学进展, 2020, 41(12): 90-95
- [22] Murakami T, Takahata Y, Hata K, et al. Role of interleukin-1 and inflammasomes in oral disease[J]. J Oral Biosci, 2020, 62(3): 242-248
- [23] 赵莉, 杨柯, 李宝坤, 等. CCL20、CCR6 和 Th17 在慢性牙周炎患者外周血中的表达[J]. 北京口腔医学, 2020, 28(5): 262-265
- [24] González-Osuna L, Sierra-Cristancho A, Cafferata EA, et al. Senescent CD4+CD28- T Lymphocytes as a Potential Driver of Th17/Treg Imbalance and Alveolar Bone Resorption during Periodontitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2543
- [25] Francesco I, Francesco SM, Ciro GI, et al. Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients[J]. Biomedicines, 2020, 8(5): 115
- [26] Hang Z, Niu Z, Yi H, et al. Phenotypes, roles, and modulation of regulatory lymphocytes in periodontitis and its associated systemic diseases[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(2): 451-467
- [27] 赵思淇, 林江. 慢性牙周炎中免疫细胞作用的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4390-4394, 4403
- [28] 吴毓聪, 程亚楠, 陈绍山, 等. IL-12 和 Th 亚群细胞在牙周病免疫病理及免疫调节中的作用[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(5): 519-523
- [29] 王佳, 宋向欣, 苏旭, 等. Th17/Treg 失衡在 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者中的临床意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2020, 36(6): 886-890
- [30] 陈元胜. 龈沟液及血清中 Th17、Treg 相关细胞因子在慢性牙周炎中的作用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(2): 87-90, 86

(上接第 4580 页)

- [16] 李小杰, 陈黄, 王超, 等. Narcotrend 指数与有创 - 无创序贯机械通气护理在 COPD 合并呼吸衰竭患者中的应用效果[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(1): 82-85
- [17] 石买雄. 有创 - 无创序贯机械通气在 95 例重症肺炎合并呼吸衰竭治疗中的效果观察[J]. 贵州医药, 2019, 43(11): 1718-1720
- [18] 韦庆锋, 吴慧, 王雪静. 有创 - 无创序贯机械通气治疗急性左心衰竭的临床观察[J]. 广西医学, 2012, 34(5): 583-585
- [19] 陈艺坛, 陈光, 陈志斌, 等. 有创 - 无创序贯机械通气救治蛇咬伤致呼吸衰竭的临床研究[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(2): 128-129
- [20] 杨宏锋, 金兆辰, 吉木森, 等. 有创 - 无创序贯机械通气在急性心源性肺水肿的临床疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 52(40): 23-25, 28
- [21] 王洪武, 黄琳惠, 蔡兴俊, 等. 有创 - 无创序贯机械通气治疗 AE-COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者的临床疗效及影响因素 [J]. 山东医药, 2020, 60(13): 79-82
- [22] 薛启婷. 入住 EICU 的高龄重症肺炎患者院内死亡的危险因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(3): 161-164
- [23] 王倩, 彭文波, 李淑芳, 等. ICU 院内获得性重症肺炎的危险因素分析[J]. 河北医药, 2012, 34(7): 992-994
- [24] 吕中, 任波, 戴志辉. 支气管肺泡灌洗在老年慢性阻塞性肺疾病合并重症肺炎患者中的价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 23-27
- [25] 崔云亮, 王涛, 田昭涛, 等. 查尔森合并症指数预测基础疾病对肺炎患者预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(7): 744-748
- [26] 黄兰花, 李少杰, 邹莹. CRP/Alb 比值对成人重症肺炎临床预后的评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1442-1446
- [27] 刘瑞莹, 李群, 杨帅, 等. ALB、CD64 及 BCL-2 在重症肺炎中的表达及与病情严重程度、预后的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(12): 1708-1712
- [28] 戚婷, 王飞, 姜婷婷, 等. 社区获得性肺炎患者血清白蛋白水平与其严重程度及预后的相关性[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8): 75-78
- [29] 郭咸希, 何文, 陈莹, 等. 临床药师参与多重耐药菌感染重症肺炎的治疗及药学监护[J]. 中国药师, 2022, 25(4): 676-681
- [30] 程晓增, 万大海. 神经外科肺炎患者多重耐药菌感染病原学及危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(6): 604-610