

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.011

2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激和 NLRP3 炎症小体的关系 *

曲 妍 张雪楠 张天予 陈 茜 王立新[△]

(首都医科大学附属北京康复医院口腔科 北京 100144)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)伴慢性牙周炎(CP)患者龈沟液网膜素-1(Omentin-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、骨保护素(OPG)/细胞核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)比值与牙周指标、氧化应激和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的关系。**方法:**选择 2020 年 6 月至 2022 年 6 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 73 例 T2DM 患者(T2DM 组),77 例 CP 患者(CP 组),83 例 T2DM 伴 CP 患者(T2DM 伴 CP 组)。检测所有患者龈沟液中 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值,分析其与牙周指标、氧化应激和 NLRP3 炎症小体相关分子信使核糖核酸(mRNA)表达的相关性。**结果:**T2DM 伴 CP 组龈沟液中 Omentin-1、OPG/RANKL 比值、总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)低于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),MMP-9、丙二醛(MDA)、NLRP3mRNA、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)mRNA、半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)mRNA 表达以及出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、牙周袋探诊深度(PD)、附着丧失(AL)高于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$)。T2DM 伴 CP 患者龈沟液中 Omentin-1、OPG/RANKL 比值与 TAC、SOD 呈正相关($P<0.05$),与 MDA、NLRP3mRNA、ASC mRNA、caspase-1mRNA 表达以及 PLI、SBI、AL、PD 呈负相关($P<0.05$),MMP-9 与 TAC、SOD 呈负相关($P<0.05$),与 MDA、NLRP3mRNA、ASC mRNA、caspase-1mRNA 表达以及 PLI、SBI、AL、PD 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**T2DM 伴 CP 患者龈沟液中 Omentin-1 水平、OPG/RANKL 比值降低,MMP-9 水平升高,与牙周组织破坏加重、氧化应激、NLRP3 炎症小体激活有关。

关键词:2 型糖尿病;慢性牙周炎;Omentin-1;MMP-9;OPG/RANKL 比值;牙周指标;氧化应激;NLRP3 炎症小体;相关性

中图分类号:R587.2;R781.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)07-1257-06

Relationship between Gingival Crevicular Fluid Omentin-1, MMP-9, OPG/RANKL Ratio and Periodontal Indicators, Oxidative Stress and NLRP3 Inflammatorome in Type 2 Diabetes Mellitus with Chronic Periodontitis*

QU Yan, ZHANG Xue-nan, ZHANG Tian-yu, CHEN Qian, WANG Li-xin[△]

(Department of Stomatology, Beijing Rehabilitation Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100144, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the gingival crevicular fluid Omentin-1, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), osteopontin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) ratio and periodontal indicators, oxidative stress and nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with chronic periodontitis (CP). **Methods:** 73 patients with T2DM (T2DM group), 77 patients with CP (CP group), and 83 patients with T2DM with CP (T2DM with CP group) who were admitted to Beijing Rehabilitation Hospital affiliated to Capital Medical University from June 2020 to June 2022 were selected. The Omentin-1, MMP-9 and OPG/RANKL ratio in gingival crevicular fluid of all patients were detected, and their correlations with periodontal indicators, oxidative stress and NLRP3 inflammasome-related molecule messenger RNA (mRNA) expression were analyzed. **Results:** The gingival crevicular fluid Omentin-1, OPG/RANKL ratio, total antioxidant capacity (TAC) and superoxide dismutase (SOD) in the T2DM with CP group were lower than those in the T2DM group and CP group ($P<0.05$). The MMP-9, malonaldehyde (MDA), NLRP3mRNA, apoptosis-related speck-like protein (ASC) mRNA, cysteine protease-1 (caspase-1) mRNA expressions, and bleeding index (SBI), plaque index (PLI), periodontal pocket probing depth (PD) and attachment loss (AL) were higher than those in the T2DM group and CP group ($P<0.05$). The gingival crevicular fluid Omentin-1 and OPG/RANKL ratio in patients with T2DM with CP were positively correlated with TAC and SOD ($P<0.05$), they were negatively correlated with the MDA, NLRP3mRNA, ASC mRNA, caspase-1mRNA expressions, and PLI, SBI, AL, PD ($P<0.05$), and MMP-9 was negatively correlated with TAC and SOD ($P<0.05$), it was positively correlated with the MDA, NLRP3mRNA, ASC mRNA, Caspase-1 mRNA expressions, and PLI, SBI, AL, PD ($P<0.05$). **Conclusion:** The gingival crevicular fluid Omentin-1 level, OPG/RANKL ratio in patients with T2DM with CP are decreased,

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7182175);首都医科大学附属北京康复医院 2020-2022 年科技发展专项项目(2020-084)

作者简介:曲妍(1989-),女,硕士,住院医师,研究方向:口腔医学,E-mail: quyanforever@126.com

[△] 通讯作者:王立新(1969-),女,硕士,副主任医师,研究方向:口腔正畸学,E-mail: wanglixinlilly@sina.com

(收稿日期:2022-11-05 接受日期:2022-11-28)

and MMP-9 level are increased, which are associated with aggravated periodontal tissue destruction, oxidative stress and activation of NLRP3 inflammatorome.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Chronic periodontitis; Omentin-1; MMP-9; OPG/RANKL ratio; Periodontal indicators; Oxidative stress; NLRP3 inflammatorome; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)07-1257-06

前言

慢性牙周炎(CP)是一种常见的慢性炎症性疾病,其特点是牙齿支撑结构的破坏,2型糖尿病(T2DM)是CP的主要危险因素,T2DM患者患牙周炎的易感性增加,血糖水平与CP严重程度有明显的关系,同时牙周炎也可增加T2DM血糖控制难度,两者相互作用和促进,导致疾病进展^[1,2]。研究发现氧化应激是导致T2DM伴CP患者牙周组织破坏,病情进展的共同因素^[3]。T2DM伴CP患者核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体处于激活状态,NLRP3相关蛋白表达显著上调,且与牙周组织持续破坏有关^[4]。网膜素-1(Omentin-1)是一种脂肪因子,与胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良和T2DM有关^[5]。Omentin-1还具有抗炎和抗氧化应激作用,据报道Omentin-1可通过抑制内质网应激减轻炎症反应^[6],Omentin-1缺乏可导致总氧化状态(TOS)和丙二醛(MDA)水平增高,总抗氧化能力(TAC)增高^[7]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种基质金属蛋白酶,炎症环境下白细胞介素(IL)-1、IL-6和C反应蛋白等促炎细胞因子作用下MMP-9水平显著增高,参与炎症损伤过程^[8]。MMP-9也受氧化应激调节,氧化应激条件下MMP-9表达增加,与氧化应激损伤有关^[9]。骨保护素(OPG)/细胞核因子κB受体活化因子配体(RANKL)是骨重塑调节的关键通路,机械负荷、促炎环境中OPG/RANKL比例降低,RANKL过表达通过

激活基质金属蛋白酶促使成骨细胞凋亡和基质损失,破骨细胞活性增加和骨量流失^[10]。本研究拟检测T2DM伴CP患者龈沟液中Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL比值,分析其与牙周指标、氧化应激指标以及NLRP3炎症小体相关分子信使核糖核酸(mRNA)表达的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2020年6月至2022年6月首都医科大学附属北京康复医院收治的83例T2DM伴CP患者(T2DM伴CP组)。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中T2DM诊断标准^[11];②经口腔科医师诊断为CP,病程≥1年,符合CP诊断标准^[12];③年龄18周岁以上,知情同意签署同意书。排除标准:①侵袭性牙周炎、种植牙、既往矫正史;②合并心、肺、肝肾、血液系统疾病;③口腔肿瘤、近3个月接受牙周治疗;④近1个月服用抗生素治疗;⑤妊娠。另选择同期我院收治的73例T2DM患者(T2DM组),77例CP患者(CP组),两组均符合上述对应的诊断标准,T2DM组排除牙周炎、牙髓病、龋齿、近期接受种植或矫正治疗的患者,CP组排除合并糖尿病患者。三组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究获得首都医科大学附属北京康复医院医学伦理委员会批准。

表1 基线资料 [$(\bar{x} \pm s)$ / 例(%)]
Table 1 Baseline data [$(\bar{x} \pm s)$ / n(%)]

Groups	n	Age(years)	Male[n(%)]	Body mass index (kg/m ²)	Smoking history[n (%)]
T2DM group	73	53.26± 6.09	45(61.64)	23.05± 1.65	31(42.47)
CP group	77	53.05± 7.42	49(63.64)	23.21± 1.75	36(46.75)
T2DM with CP group	83	53.41± 7.15	53(63.86)	23.11± 1.60	40(48.19)
F/χ^2		0.054	0.096	0.177	0.545
P		0.947	0.953	0.838	0.762

1.2 实验室检测

1.2.1 龈沟液中Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL比值和氧化应激指标检测 所有患者入组当日采集龈沟液,采集前刮除龈上菌斑,漱口去除口内食物残渣,无菌干棉球隔湿,将吸潮纸尖轻柔插入取样位点(牙龈或牙周袋底),停留30s取出,避免血液或唾液污染,间隔5min后重新在该位点取样。将蘸有龈沟液的吸潮纸尖放回EP管中,EP管内加入PBS缓冲液震荡,封口膜严密封口,离心(美国赛默飞公司生产的Sorvall BP8离心机,相对离心力7 295×g,离心时间15min),-80℃低温保存。CLARIOstar全功能多功能酶标仪(德国BMG LABTECH

公司)应用酶联免疫吸附试验检测龈沟液中Omentin-1、MMP-9、OPG、RANKL、丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,计算OPG/RANKL比值。Omentin-1试剂盒购自上海心语生物科技有限公司,MMP-9、RANKL、MDA、SOD试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,OPG试剂盒购自上海抚生实业有限公司,TAC试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司。

1.2.2 NLRP3炎症小体相关分子mRNA表达检测 取龈沟液样本,实时荧光定量聚合酶链反应检测NLRP3mRNA、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)mRNA、半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)

mRNA 表达水平,RNAsimple 总 RNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取总 RNA,InReute lncRNA cDNA Synthesis Kit(北京天根生化科技有限公司)将其反转录 RNA, ABI 7500 Real-Time PCR 系统(美国 Applied Biosystems 公司)进行实时荧光定量聚合酶链反应,引物序列:NLRP3mRNA,上游,5'- GATGTFGCTCAGGGTGGACT-3', 下游,5'- GGGAGC-AGCTGACTGATGTT-3';ASCmRNA, 上游,5'-CCGGATC-TAAAGTCAGCTA -3', 下游,5'- CACGAAAGTCAGTGGCT-GAT-3';caspase-1mRNA, 上游,5'-ATCGCTTTCTGCTCTTC-CAC-3',下游,5'-TCCTCCACATCACAGGAACA-3'; β -actin(内参) 上游:5'-TGTCACCTTCCAGCAGATGT-3', 下游:5'-GCTCAGTAACAGTCCGCCTAGA-3'。2^{-ΔΔCt}法计算。

1.3 牙周指标检测

所有患者治疗前均由一名经验丰富的口腔科医师评估牙周临床指标,包括出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、牙周袋探诊深度(PD)、附着丧失(AL)。SBI 采用 Williams 牙周探针探入龈沟内颊面近中、颊面中央、颊面远中、舌侧近中、舌侧中央、舌侧

远中部共 6 个部位探诊,0 分:无出血,1 分:散性出血,2 分:线性出血,3 分:自发性出血。PLI 评估采用碱性品红染色,0 分:无菌斑,1 分:少量菌斑,2 分:中量菌斑,3 分:大量菌斑^[13]。PD 为龈缘至袋底的距离,AL 为釉牙骨质界到上皮冠的距离。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验)。计数资料以率(%)表示采用 χ^2 检验。Pearson 分析 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激、NLRP3 炎症小体相关分子 mRNA 表达的相关性,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值比较

T2DM 伴 CP 组龈沟液中 Omentin-1 水平,OPG/RANKL 比值低于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),CP 组低于 T2DM 组($P<0.05$),T2DM 伴 CP 组龈沟液中 MMP-9 水平高于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),CP 组高于 T2DM 组($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of gingival crevicular fluid Omentin-1, MMP-9, OPG/RANKL ratio in the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Omentin-1(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	OPG/RANKL ratio
T2DM group	73	56.32 $\pm$ 10.23	4.02 $\pm$ 1.21	5.32 $\pm$ 1.35
CP group	77	42.01 $\pm$ 6.03 [°]	8.21 $\pm$ 1.82 [°]	3.26 $\pm$ 1.02 [°]
T2DM with CP group	83	26.35 $\pm$ 4.09 ^{°°}	12.35 $\pm$ 3.02 ^{°°}	1.52 $\pm$ 0.33 ^{°°}
F		345.132	280.787	294.252
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with T2DM group [°] $P<0.05$, compared with CP group ^{°°} $P<0.05$.

2.2 三组牙周指标比较

T2DM 伴 CP 组 PLI、SBI、AL、PD 高于 T2DM 组和 CP 组

($P<0.05$),CP 组高于 T2DM 组($P<0.05$),见表 3。

表 3 三组牙周指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of periodontal indicators in the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PLI(scores)	SBI(scores)	AL(mm)	PD(mm)
T2DM group	73	0.52 $\pm$ 0.21	0.62 $\pm$ 0.23	0.50 $\pm$ 0.10	1.65 $\pm$ 0.41
CP group	77	2.01 $\pm$ 0.52 [°]	1.42 $\pm$ 0.23 [°]	2.72 $\pm$ 0.32 [°]	4.71 $\pm$ 0.61 [°]
T2DM with CP group	83	2.77 $\pm$ 0.13 ^{°°}	2.58 $\pm$ 0.32 ^{°°}	4.52 $\pm$ 0.43 ^{°°}	6.02 $\pm$ 0.53 ^{°°}
F		920.721	1079.030	3051.893	1395.532
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with T2DM group [°] $P<0.05$, compared with CP group ^{°°} $P<0.05$.

2.3 三组龈沟液氧化应激指标比较

T2DM 伴 CP 组龈沟液中 MDA 水平高于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),CP 组高于 T2DM 组($P<0.05$),T2DM 伴 CP 组龈沟液中 TAC、SOD 低于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),CP 组低于 T2DM 组($P<0.05$),见表 4。

2.4 三组 NLRP3 炎症小体相关分子 mRNA 表达比较

T2DM 伴 CP 组龈沟液中 NLRP3mRNA、ASC mRNA、caspase-1mRNA 表达水平高于 T2DM 组和 CP 组($P<0.05$),CP

组高于 T2DM 组($P<0.05$),见表 5。

2.5 T2DM 伴 CP 患者龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激、NLRP3 炎症小体相关分子 mRNA 表达的相关性

T2DM 伴 CP 患者龈沟液中 Omentin-1、OPG/RANKL 比值与 TAC、SOD 呈正相关($P<0.05$),与 MDA、NLRP3mRNA、ASC mRNA、caspase-1mRNA 表达以及 PLI、SBI、AL、PD 呈负相关($P<0.05$),MMP-9 与 TAC、SOD 呈负相关($P<0.05$),与

MDA、NLRP3mRNA、ASC mRNA、caspase-1mRNA 表达以及 PLI、SBI、AL、PD 呈正相关($P<0.05$),见表 6。

表 4 三组龈沟液氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of gingival crevicular fluid oxidative stress indicators in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MDA(nmol/L)	TAC(U/mL)	SOD(U/mL)
T2DM group	73	4.21± 1.06	19.35± 3.06	95.35± 26.09
CP group	77	6.52± 1.39 [°]	15.02± 2.34 [°]	72.35± 18.42 [°]
T2DM with CP group	83	8.98± 2.03 ^{° °}	9.02± 1.27 ^{° °}	60.12± 10.14 ^{° °}
F		180.208	396.443	67.899
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with T2DM group [°] $P<0.05$, compared with CP group ^{° °} $P<0.05$.

表 5 三组 NLRP3 炎症小体相关分子 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of NLRP3 inflammasome related molecules mRNA expression in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NLRP3 mRNA	ASC mRNA	caspase-1 mRNA
T2DM group	73	1.01± 0.19	0.62± 0.16	0.96± 0.21
CP group	77	1.52± 0.26 [°]	1.15± 0.27 [°]	1.62± 0.33 [°]
T2DM with CP group	83	2.01± 0.35 ^{° °}	1.92± 0.31 ^{° °}	2.35± 0.54 ^{° °}
F		251.350	504.688	245.099
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with T2DM group [°] $P<0.05$, compared with CP group ^{° °} $P<0.05$.

表 6 T2DM 伴 CP 患者龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激、NLRP3 炎症小体相关分子 mRNA 表达的相关系数(r, P)

Table 6 Correlation coefficient between the gingival crevicular fluid Omentin-1, MMP-9, OPG/RANKL ratio and periodontal indicators, oxidative stress, and the NLRP3 inflammatory corpuscle-related molecule mRNA expression in patients with T2DM with CP(r, P)

Indicators	Omentin-1		MMP-9		OPG/RANKL ratio	
	r	P	r	P	r	P
PLI	-0.326	0.000	0.351	0.000	-0.275	0.015
SBI	-0.421	0.000	0.297	0.002	-0.302	0.000
AL	-0.329	0.000	0.342	0.000	-0.338	0.000
PD	-0.281	0.011	0.328	0.000	-0.402	0.000
MDA	-0.301	0.000	0.421	0.000	-0.342	0.000
TAC	0.435	0.000	-0.396	0.000	0.502	0.000
SOD	0.395	0.000	-0.401	0.000	0.496	0.000
NLRP3mRNA	-0.421	0.000	0.332	0.000	-0.403	0.000
ASC mRNA	-0.385	0.000	0.368	0.000	-0.377	0.000
caspase-1mRNA	-0.342	0.000	0.287	0.005	-0.321	0.000

3 讨论

CP 和 T2DM 均属于慢性疾病, 两者存在双向作用关系, T2DM 可能增加龈沟液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 等炎症因子表达,并通过 RANK-L 的产生激活破骨细胞,导致骨吸收, 与非 T2DM 患者相比,T2DM 患者患 CP 的风险增加了 2~3 倍,其中血糖控制水平是决定性因素,同时严重 CP 与患 T2DM 的风险增加有关,牙周炎可能导致胰岛素受体脱敏和胰

岛素抵抗,在 T2DM 患者中,牙周炎与较高的糖化血红蛋白水平和更严重的糖尿病并发症有关^[14,15]。有证据表明氧化应激在 CP 和 T2DM 的病理生物学中发挥重要作用,CP 口腔生物菌斑诱导异常炎症反应,释放活性氧,导致牙周组织破坏,牙槽骨破坏和牙周袋加深,并引起胰岛素敏感性降低,增加 T2DM 并发症风险^[16]。NLRP3 炎症小体是一种多聚体蛋白复合物,NLRP3 激活可启动炎症反应和免疫应答,促使组织损伤和细胞凋亡^[17],在 T2DM 患者高血糖刺激下 NLRP3 炎症小体激活,其下游因

子细胞凋亡蛋白酶-1(caspase 1)和 IL-1 β 表达增加,加剧牙龈组织的炎症状态,促使牙周组织分解和破坏^[18]。

Omentin-1 是一种特异性脂肪因子,主要由内脏脂肪组织的血管细胞产生,其作用方式包括内分泌、旁分泌和自分泌,通过增强胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,调节胰岛素敏感性,Omentin-1 缺乏将导致 T2DM 的发生^[19]。Omentin-1 也参与牙周组织炎症过程,牙周炎患者唾液中 Omentin-1 水平低于健康对照组,经过牙周治疗后唾液中 Omentin-1 水平较治疗前增高^[20]。本研究 T2DM 组和 CP 组龈沟液中 Omentin-1 水平均较低,其中 T2DM 组低于 CP 组,可能与本研究采集的局部体液标本有关,与 T2DM 组和 CP 组比较,T2DM 伴 CP 组龈沟液中 Omentin-1 水平明显降低,且与 PLI、SBI、AL、PD 呈负相关,表明 Omentin-1 缺失可能促使 T2DM 伴 CP 牙周组织破坏和病情进展。进一步分析 Omentin-1 与氧化应激指标 MAD 呈负相关,与 TOA、SOD 呈正相关。研究显示 Omentin-1 具有抗氧化应激作用,Omentin-1 可抑制内质网应激,减少活性氧产生,促使一氧化氮合成,缓解氧化应激^[21],由此表明 Omentin-1 缺失可能通过加剧氧化应激参与 T2DM 伴 CP 发病过程。相关性分析显示 Omentin-1 与 NLRP3 炎症小体相关分子 -NLRP3、ASC、caspase-1mRNA 表达呈负相关,报道显示 Omentin-1 可抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP),TXNIP 是炎症过程的核心分子,可激活 NLRP3 信号通路,Omentin-1 表达上调可抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路,进而抑制巨噬细胞释放炎症细胞因子,减轻炎症反应^[22],由此提示 Omentin-1 缺失可能激活 NLRP3 信号通路,启动炎症反应,促使 T2DM 伴 CP 牙周组织破坏过程。

MMP-9 又被称为 IV 型胶原酶或明胶酶 B,可降解细胞外基质,促进细胞迁移,还可修饰细胞因子和生长因子,在血管重塑中发挥重要作用,MMP-9 是一种主要由炎症细胞释放的多结构域锌酶,调节生长因子、细胞因子和趋化因子等炎症相关因子活性参与炎症过程,MMP-9 水平增高与 T2DM 并发视网膜病变、肾损伤等并发症发生有关^[23,24]。MMP-9 降解牙周组织细胞外基质蛋白,导致牙周菌斑中微生物入侵,激活破骨细胞引起骨吸收,引起牙齿支持组织损伤,牙周炎、牙周病患者唾液 MMP-9 活性显著增加,MMP-9 被证明是牙周炎症的敏感标记物^[25]。本研究发现 MMP-9 与 T2DM 伴 CP 也存在密切关系,高水平 MMP-9 与牙周指标增加、氧化应激以及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达增加有关,推测 MMP-9 可能通过参与炎症反应和氧化应激与 T2DM 伴 CP 牙周组织破坏有关。分析原因为氧化应激可促使 MMP-9 启动子甲基化和转录^[26],T2DM 伴 CP 局部炎症状态下,诱导氧化应激,MMP-9 活性增强,MMP-9 激活后通过降解细胞外基质蛋白破坏牙周支持组织。MMP-9 是 NLRP3/IL-1 β 信号通路的下游因子,NLRP3 炎症小体激活可诱导 IL-1 β 表达上调,刺激 MMP-9 合成增加^[27],因此推测 MMP-9 可能通过 NLRP3 信号通路参与牙周炎症反应和组织破坏过程。

OPG/RANKL 对于骨稳态控制至关重要,OPG 是肿瘤坏死受体超家族的可溶性成员,作为 RANKL 的诱饵受体,阻止 RANKL 与破骨细胞前体细胞上的核因子- κ B 受体激活物结合阻止破骨细胞成熟,增加骨密度,若 OPG/RANKL 比值降低,

RANKL 表达增加可促使破骨细胞活性和骨吸收增加,也可诱导动脉壁内矿物沉积增加,促使血管钙化^[28]。研究显示 OPG/RANKL 在 T2DM 进展和相关并发症过程中发挥作用,OPG/RANKL 比值降低与 T2DM 患者颈动脉内膜-中膜厚度增加以及血管钙化有关^[28,29]。本研究发现 OPG/RANKL 比值降低与 T2DM 伴 CP 牙周组织破坏有关,这与 OPG/RANKL 比值降低,成骨细胞生成减少,破骨细胞活性增加,导致骨吸收和骨量丢失有关。进一步分析 OPG/RANKL 比值降低与氧化应激和 NLRP3 炎症小体激活有关,提示 T2DM 伴 CP 患者 OPG/RANKL 失衡可能与氧化应激和炎症反应有关。分析可能的机制为:牙周炎微生物活性增加破坏宿主免疫反应平衡,加剧炎症反应,刺激 OPG/RANKL 失衡和破骨细胞表面的 RANKL 表达上调,促使破骨细胞生成增多,导致骨吸收和牙周支持组织丢失^[30],氧化应激在骨流失中发挥重要作用,氧化应激可激活 RANKL,促使 RANKL 诱导的破骨细胞分化^[31]。由此可见 NLRP3 炎症小体激活、过度氧化应激均可促使 OPG/RANKL 失衡和成骨细胞合成障碍,导致骨吸收和骨量丢失,牙周支持破坏。

综上,T2DM 伴 CP 患者龈沟液中 Omentin-1 水平、OPG/RANKL 比值降低,MMP-9 水平增高,低 Omentin-1、OPG/RANKL 比值与牙周组织破坏加重、氧化应激、NLRP3 炎症小体激活有关。Omentin-1、OPG/RANKL、MMP-9 可能通过调节炎症和氧化应激参与 T2DM 伴 CP 发病过程。

参考文献(References)

- [1] Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes [J]. Br Dent J, 2019, 227(7): 577-584
- [2] 胡琮佼. 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
- [3] Patil VS, Patil VP, Gokhale N, et al. Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10 (4): BC12-BC16
- [4] García-Hernández AL, Muñoz-Saavedra ÁE, González-Alva P, et al. Upregulation of proteins of the NLRP3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes[J]. Oral Dis, 2019, 25(2): 596-608
- [5] Zhao A, Xiao H, Zhu Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(3): 275-289
- [6] Ma L, Zhang X, Zhang C, et al. Omentin-1 attenuates inflammation and barrier damage in DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. Gen Physiol Biophys, 2022, 41(3): 221-230
- [7] Tahmasebpour N, Hosseinpour Feizi MA, Ziamajidi N, et al. Association of Omentin-1 with Oxidative Stress and Clinical Significances in Patients with Breast Cancer [J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10(1): 106-113
- [8] Slovacek H, Khanna R, Poredos P, et al. Interrelationship of MMP-9, Proteoglycan-4, and Inflammation in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27(1): 1076029621995569
- [9] Lee EJ, Zheng M, Craft CM, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) are

- localized in the nucleus of retinal Müller glial cells and modulated by cytokines and oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0253915
- [10] Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4653
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67
- [12] 孟焕新. 中国牙周病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 45-49
- [13] 朱玉平. 二次龈下刮治术治疗牙周病的效果及对探诊深度、附着丧失、龈沟出血指数及菌斑指数的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(13): 53-55, 59
- [14] Luong A, Tawfik AN, Islamoglu H, et al. Periodontitis and diabetes mellitus co-morbidity: A molecular dialogue [J]. *J Oral Biosci*, 2021, 63(4): 360-369
- [15] Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1414
- [16] Allen EM, Matthews JB, O' Halloran DJ, et al. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(10): 894-901
- [17] 张懿, 刘磊, 刘韵资, 等. NLRP3 炎性小体研究新进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(9): 1763-1765, 1743
- [18] Huang X, Yang X, Ni J, et al. Hyperglucose contributes to periodontitis: involvement of the NLRP3 pathway by engaging the innate immunity of oral gingival epithelium [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(2): 327-335
- [19] Pan X, Kaminga AC, Wen SW, et al. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226292
- [20] Patil RS, Kalburgi NB, Koregol AC, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on the salivary levels of omentin-1, a novel adipokine biomarker in periodontitis: A clinico-biochemical study[J]. *Dent Med Probl*, 2022, 59(4): 565-571
- [21] Cătoi AF, Suciu Ș, Părvu AE, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 levels in morbidly obese patients are correlated with insulin resistance, oxidative stress and chronic inflammation [J]. *Clujul Med*, 2014, 87(1): 19-26
- [22] Zhou H, Zhang Z, Qian G, et al. Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(6): 721-735
- [23] Jayashree K, Yasir M, Senthilkumar GP, et al. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6): 869-873
- [24] Yao XM, Ye SD, Zai Z, et al. Simvastatin protects diabetic rats against kidney injury through the suppression of renal matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(5): 292-296
- [25] Luchian I, Goriuc A, Sandu D, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1806
- [26] Kowluru RA, Shan Y. Role of oxidative stress in epigenetic modification of MMP-9 promoter in the development of diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(5): 955-962
- [27] Yamaguchi T, Miyamoto T, Shikata E, et al. Activation of the NLRP3/IL-1 β /MMP-9 pathway and intracranial aneurysm rupture associated with the depletion of ER α and Sirt1 in oophorectomized rats[J]. *J Neurosurg*, 2022, 138(1): 191-198
- [28] Harper E, Forde H, Davenport C, et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 15(82): 30-40
- [29] Gaudio A, Privitera F, Pulvirenti I, et al. Relationships between osteoprotegerin, receptor activator of the nuclear factor κ B ligand serum levels and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Panminerva Med*, 2014, 56(3): 221-225
- [30] Costa LC, Fonseca MAD, Pinheiro ADR, et al. Chronic Periodontitis and RANKL/OPG Ratio in Peri-Implant Mucosae Inflammation [J]. *Braz Dent J*, 2018, 29(1): 14-22
- [31] Hyeon S, Lee H, Yang Y, et al. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 27(65): 789-799

(上接第 1344 页)

- [27] Ipp H, Zemlin AE, Glashoff RH, et al. Serum adenosine deaminase and total immunoglobulin G correlate with markers of immune activation and inversely with CD4 counts in asymptomatic, treatment-naïve HIV infection [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(3): 605-612
- [28] 赵昕峰, 吴亦栋, 陈刚, 等. 血清腺苷脱氨酶在儿童传染性单核细胞增多症诊断中的应用[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(1): 38-40
- [29] 傅英莉. 传染性单核细胞增多症患者合并肝损害的临床特点及相关因素探讨[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(5): 81-83, 84
- [30] 朱生东, 杨红平, 晁荣, 等. 儿童传染性单核细胞增多症并发肝损害相关因素分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(2): 274-276