

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.010

吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群、龈沟液炎症因子和 RANKL/OPG 比值的影响 *

丛铭铭 颜 兴 李 菁 张 宁 苏 莎

(首都医科大学附属北京友谊医院口腔科 北京 100050)

摘要 目的:探讨吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群分布、龈沟液炎症因子白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)和核因子- κ B 受体活化因子配体 / 骨保护素(RANKL/OPG)比值的影响。**方法:**选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月首都医科大学附属北京友谊医院口腔科收治的种植体周围炎患者 99 例(共 151 颗种植体),根据是否吸烟分为吸烟组(45 例,68 颗种植体)和非吸烟组(54 例,83 颗种植体),比较两组患者种植体牙周改良菌斑指数(mPLI)、牙龈出血指数(GBI)、种植体周围探诊深度(PPD),采集两组龈下菌群进行细胞培养并进行菌种鉴定,分析两组龈下菌群分布情况,比较两组龈沟液中 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17、RANKL/OPG 比值。**结果:**吸烟组 mPLI、GBI、PPD 高于非吸烟组($P < 0.05$)。吸烟组厌氧菌检出率高于非吸烟组($P < 0.05$),有益菌检出率低于非吸烟组($P < 0.05$),两组需氧菌检出率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。吸烟组龈沟液 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17 水平均高于非吸烟组($P < 0.05$)。吸烟组龈沟液 RANKL 水平、RANKL/OPG 比值高于非吸烟组($P < 0.05$),OPG 水平低于非吸烟组($P < 0.05$)。**结论:**吸烟可导致种植体周围炎患者龈下厌氧菌增加,加重炎症反应,增加牙槽骨吸收风险。

关键词:种植体周围炎;吸烟;龈下菌群;炎症因子;RANKL/OPG 比值

中图分类号:R783 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)05-850-05

Effects of Smoking on the Subgingival Microbiota, Gingival Crevicular Fluid Inflammatory Factors and RANKL/OPG Ratio in Patients with Periimplantitis*

CONG Nuo-nuo, YAN Xing, LI Jing, ZHANG Ning, SU Sha

(Department of Stomatology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of smoking on the distribution of subgingival microbiota, gingival crevicular fluid interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-17 (IL-17) and nuclear factor- κ B receptor activator ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) ratio in patients with periimplantitis. **Methods:** 99 patients with periimplantitis (151 implants) who were admitted to the Stomatology Department of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from March 2019 to March 2022 were selected. According to whether they smoking, they were divided into smoking group (45 cases, 68 implants) and non-smoking group (54 cases, 83 implants). The periodontal modified plaque index (mPLI), gingival bleeding index (GBI) and peri-implant pocket depth (PPD) were compared between the two groups. Subgingival plaque was collected from the two groups for cell culture and bacterial species identification, and the distribution of subgingival microbiota was analyzed. The gingival crevicular fluid IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 and RANKL/OPG ratios of the two groups were compared. **Results:** The mPLI, GBI and PPD of the smoking group were higher than those of the non-smoking group ($P < 0.05$). The detection rate of anaerobic bacteria of the smoking group was higher than that of the non-smoking group ($P < 0.05$), The detection rate of beneficial bacteria of the smoking group was lower than that of non-smoking group ($P < 0.05$), and there were no significant differences in the detection rate of aerobic bacteria between the two groups ($P > 0.05$). The levels of gingival crevicular fluid IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 and IL-17 of the smoking group were higher than those of the non-smoking group ($P < 0.05$). The level of gingival crevicular fluid RANKL and RANKL/OPG ratio of the smoking group were higher than those of the non-smoking group ($P < 0.05$), and the level of OPG was lower than that of the non-smoking group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Smoking can lead to the increase of subgingival anaerobic bacteria in patients with periimplantitis, aggravate inflammatory response, and increase the risk of alveolar bone resorption.

Key words: Periimplantitis; Smoking; Subgingival microbiota; Inflammatory factors; RANKL/OPG ratio

Chinese Library Classification(CLC): R783 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)05-850-05

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7202036)

作者简介:丛铭铭(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:口腔种植,E-mail: nora-1209@163.com

(收稿日期:2022-07-08 接受日期:2022-08-05)

前言

种植体周围炎是指发生在口腔中已经形成骨结合并行行使功能的种植体周围组织的炎症,种植体周围炎容易导致种植体治疗失败^[1-3]。已有研究表明^[4],种植体周围炎的发生主要与种植体龈下菌群变化有关。另有研究显示^[5]:"吸烟与牙周炎的发生存在密切的关系,是天然牙齿周围软组织炎症及牙槽骨吸收的危险因素。"口腔菌群较为复杂,种植体周围可疑致病菌主要为厌氧菌^[6]。然而,吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群分布是否存在影响,尚需更丰富的临床依据予以证实。白细胞介素(interleukin, IL)在炎症反应中具有重要作用,其中 IL-4 和 IL-5 可促进炎症介质释放加剧炎症反应^[7];IL-6 是一种多功能炎性细胞因子,在促炎过程中发挥病理作用^[8];IL-8 属于趋化因子家族,能够募集并激活中心粒细胞,具有促炎的作用^[9];IL-17 是由 Th17 细胞分泌的促炎因子,能够促进机体炎症反应加剧^[10]。种植成功的种植体在大多数情况下,牙槽骨吸收植骨是非常缓慢甚至不吸收,若种植后短期内出现牙槽骨吸收,则提示种植失败。核因子- κ B 受体活化因子配体/骨保护素(nuclear factor- κ B receptor activator ligand/osteoprotegerin, RANKL/OPG)是骨细胞分化过程中的一个重要信号传导通路,RANKL/OPG 比例失衡与牙槽骨吸收有密切关系^[11]。本研究探讨吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群、炎症反应及牙槽骨破坏的影响,以期防治

种植体周围炎提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月首都医科大学附属北京友谊医院口腔科收治的种植体周围炎患者 99 例(共 151 颗种植体)为研究对象。纳入标准:(1)符合种植体周围炎的诊断标准^[12],种植体周围黏膜有红肿、出血甚至出现轻微溢脓等临床表现,且改良菌斑指数(Modified plaque index, mPLI)评分 ≥ 1.2 分、牙龈出血指数(Gingival bleeding index, GBI)评分 ≥ 1.0 分、种植体周围袋探诊深度(Peri-implant Pocket depth, PPD) ≥ 3.0 mm。(2)种植体正常使用时间 ≥ 2 年;(3)临床资料完整,依从性良好;(4)近 1 月内未使用过抗菌药物及免疫制剂。排除标准:(1)合并其他急性或慢性感染性疾病者;(2)合并恶性消耗性疾病者;(3)有重要脏器功能不全或糖尿病者;(4)有自身免疫性炎症者;(5)妊娠及哺乳期妇女。参照吸烟标准^[13](连续或累积吸烟 6 个月或以上者判断为吸烟),根据是否吸烟将 99 例研究对象分为吸烟组(45 例,68 颗种植体)和非吸烟组(54 例,83 颗种植体),两组性别、年龄、种植体使用时间(若同一患者种植有多颗种植体,且不是同时种植的,取均值)、种植体分布等一般资料比较无差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general data

Groups	n	Gender(n)		Age(years)		Implant use time(years)	Implant distribution (pieces)
		Male	Female	Upper teeth	Lower teeth		
Smoking group	45(68 pieces)	31(68.89%)	14(31.11%)	44.68 $\pm$ 8.54	3.04 $\pm$ 0.79	29(42.65%)	39(57.35%)
Non-smoking group	54(83 pieces)	34(62.96%)	20(37.04%)	43.89 $\pm$ 7.69	3.22 $\pm$ 0.83	34(40.96%)	49(59.04%)
χ^2/t		0.382		0.484		-1.098	0.044
P		0.536		0.630		0.275	0.835

1.2 方法

1.2.1 牙周指标检测 检测两组 mPLI、GBI、PPD,每颗种植体检查 4 个牙面,即近中颊面、正中颊面、远中颊面、舌面,每颗种植体的记分为 4 个牙面记分之之和除以 4,每个患者记分为每颗种植体记分之之和除以受检种植体数。

1.2.2 龈下菌群检测 引导患者漱口后,采用 Gracey 龈下刮治器采集种植体龈下菌斑,将刮治器尖端浸没于 MoBio 管中 4~5 s,在收集管内侧将刮治器尖端的收集物刮起,采用(美国 BD 公司:phoneix100 型全自动微生物分析仪)及配套产品进行细菌培养和菌株鉴定,严格按照用户手册说明进行操作。

1.2.3 龈沟液炎症因子和 RANKL、OPG 检测 先备好 20 mm $\times$ 2 mm 大小的滤纸条,高温高压消毒备用;去除牙龈面可见菌斑后将牙龈轻吹干,采用棉卷隔湿,将制备好的滤纸沿种植体长轴轻轻放入种植体唇颊侧、舌腭侧、近中及远中点位牙周袋 1~2 mm,30 s 后取出,若样本合格(无血液、唾液污染)则将滤纸放入 EP 管中,并加入 200 μ L 缓冲液,保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱待测。样本常温复苏后,在 1300 r/min 下离心 10 min,有效离

心半径 8 cm,吸取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17、RANKL、OPG 水平,并计算 RANKL/OPG 比值。IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17 ELISA 试剂盒由(上海西格生物科技有限公司)提供,RANKL 和 OPG ELISA 试剂盒由(武汉赛培生物科技有限公司)提供,操作严格按其说明进行。

1.3 统计学方法

研究数据采用 SPSS22.0 进行分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两组比较采用独立样本 χ^2 检验;采用率(%)表示计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 吸烟组与非吸烟组牙周指标比较

吸烟组 mPLI、GBI、PPD 均高于不吸烟组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 吸烟组与非吸烟组龈下菌群分布

99 例患者的 151 份样本(吸烟组 68 份,非吸烟组 83 份)

共检测出病原菌 263 株, 其中厌氧菌 166 株, 占总菌株数的 63.12%(包括: 口腔链球菌 57 株, 占总菌株数的 21.67%, 中间普氏菌 44 株, 占总菌株数的 16.73%, 牙龈卟啉单胞菌 37 株, 占总菌株数的 14.07%, 具核梭杆菌 16 株, 占总菌株数的 6.08%, 福赛斯拟杆菌 12 株, 占总菌株数的 4.56%); 有益菌株数 22 株, 占总菌株数的 8.37%(包括: 血链球菌 13, 占总菌株数的 4.94%, 小韦荣氏菌 9, 占总菌株数的 3.42%); 需氧菌 75 株, 占总菌株数的 28.52%(包括: 肺炎克雷伯杆菌 34 株, 占总菌株

数的 12.93%; 金黄色葡萄球菌 27 株, 占总菌株数的 10.27%; 不动杆菌 14 株, 占总菌株数的 5.32%)。吸烟组 68 份标本共检出病原菌 119 株, 其中厌氧菌 85 株, 需氧菌 30 株, 有益菌 4 株; 非吸烟组 83 份样本共检出病原菌 144 株, 其中厌氧菌 81 株, 需氧菌 45 株, 有益菌 18 株。吸烟组厌氧菌占比高于非吸烟组 ($P<0.05$), 有益菌占比低于非吸烟组 ($P<0.05$), 两组需氧菌占比比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 2 吸烟组与非吸烟组 mPLI、GBI、PPD 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of mPLI, GBI and PPD between smoking group and non-smoking group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	mPLI(scores)	GBI(scores)	PPD(mm)
Smoking group	45	1.97 $\pm$ 0.35	1.67 $\pm$ 0.32	5.74 $\pm$ 1.08
Non-smoking group	54	1.72 $\pm$ 0.31	1.43 $\pm$ 0.25	4.06 $\pm$ 1.02
t	-	3.768	4.188	7.945
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 吸烟组与非吸烟组龈下菌群分布比较[株(%)]

Table 3 Comparison of the distribution of subgingival microbiota between smoking group and non-smoking group[strains (%)]

Groups	Total number of pathogenic bacteria	Anaerobic bacteria	Aerobic bacteria	Beneficial bacteria
Smoking group	119	85(71.43)	30(25.21)	4(3.36)
Non-smoking group	144	81(56.25)	45(31.25)	18(12.50)
χ^2	-	6.424	1.162	7.072
P	-	0.011	0.281	0.008

2.3 吸烟组与非吸烟组龈沟液炎症因子比较

吸烟组($P<0.05$)。见表 4。

吸烟组龈沟液 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17 水平均高于非吸

表 4 吸烟组与非吸烟组龈沟液 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of gingival crevicular fluid IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 and IL-17 between smoking group and non-smoking group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-4(pg/mL)	IL-5(pg/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-17(ng/mL)
Smoking group	45	44.76 $\pm$ 5.83	42.66 $\pm$ 7.32	4.42 $\pm$ 0.58	108.76 $\pm$ 12.47	452.83 $\pm$ 33.57
Non-smoking group	54	32.29 $\pm$ 5.47	35.47 $\pm$ 6.13	3.29 $\pm$ 0.47	83.75 $\pm$ 9.39	385.29 $\pm$ 28.96
t	-	10.961	5.320	10.709	11.372	10.747
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 吸烟组与非吸烟组龈沟液 RANKL、OPG 和 RANKL/OPG 比值比较

吸烟组龈沟液 RANKL 水平和 RANKL/OPG 比值高于非吸烟组, OPG 水平低于非吸烟组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 吸烟组与非吸烟组龈沟液 RANKL、OPG 水平及 RANKL/OPG 比值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the levels of gingival crevicular fluid RANKL, OPG and RANKL/OPG ratio between smoking group and non-smoking group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	RANKL(pg/ μ L)	OPG(pg/ μ L)	RANKL/OPG
Smoking group	45	7.26 $\pm$ 0.85	2.47 $\pm$ 0.56	2.92 $\pm$ 0.72
Non-smoking group	54	5.14 $\pm$ 0.62	3.84 $\pm$ 0.69	1.44 $\pm$ 0.34
t	-	14.323	-10.700	13.425
P	-	0.000	0.000	0.000

3 讨论

若种植体周围炎未得到及时控制,病情进一步恶化可能引起种植体周围骨吸收,导致种植体出现松动甚至脱落,最终导致种植体治疗失败。在解剖学上,种植体与周围软硬组织的结合面上皮薄而窄,周围的胶原纤维呈环形排列,细胞间隙大,且没有牙周膜本体感受器,其周围软组织比天然牙更容易被龈下致病菌产生的代谢产物、内毒素侵袭、破坏,龈下微生物变化,厌氧菌大量产生在种植体周围炎的发生及病情进展中发挥了重要作用^[14,15]。炎症及牙槽骨损伤是评估种植体周围炎病情的重要依据,RANKL/OPG 比值是评价牙槽骨吸收的重要指标。龈沟液是从体液渗出的液体,其成分与血清成分相近,除具有血清中的多数成分外还含有来自牙周局部组织的宿主原酶、牙周组织的相关破坏因子及细胞和组织的降解产物,其某些成分已成为监测牙周疾病进展及治疗进程的参考指标^[16,17]。另外,龈沟液检测无创快捷,且具备重复取样的优势,在临床上的应用已经非常广泛。吸烟是影响口腔卫生的危险行为,同时也是牙周炎的高危因素之一^[18],因此,本研究考察了吸烟对种植体周围炎龈下菌群分布、炎症因子及 RANKL/OPG 比值的影响。

本研究显示,吸烟组牙周指标 mPLI、GBI、PPD 高于不吸烟组,提示吸烟对种植体周围炎患者牙周健康产生严重不良影响。其原因可能是:首先,吸烟导致口腔环境不良,影响牙周健康;其二,在相对高温及烟雾多种化学成分刺激下,可引起种植体周围牙龈上皮出现病理改变,如黏膜下血管充血、角化层增厚等,进一步加重牙周损伤^[19]。本研究中 151 份样本共检测出病原菌 263 株,其中厌氧菌占 63.12%,有益菌占 8.37%,需氧菌占 28.52%,提示种植体周围炎患者龈下菌群以厌氧菌为优势细菌,其原因可能是种植体周围炎患者因口腔卫生不良引起种植体表面生物膜与菌斑堆积,更有利于厌氧菌繁殖。吸烟组厌氧菌占比高于非吸烟组,有益菌占比低于非吸烟组,提示吸烟可进一步促进厌氧菌的繁殖,其原因可能是:吸烟使口腔卫生恶化,加剧口腔缺氧情况,并可降低牙周氧化还原电势,厌氧菌极易生存。

IL-4 和 IL-5 是由活化的肥大细胞和 T 细胞产生,在炎症反应中通过促进炎症介质的释放加剧炎症反应^[20]。IL-6 是一种多功能促炎因子,主要由活化的 T 细胞及成纤维细胞产生,在促进炎症反应中具有病理作用^[21]。IL-8 主要由单核巨噬细胞分泌,属于趋化因子家族,对中心粒细胞具有募集和激活的功能,能够促进炎症反应及影响细胞代谢^[22]。IL-17 在炎症反应中发挥促进炎症反应作用,同时还能损伤、破坏牙周组织^[23]。本研究中吸烟组龈沟液 IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17 水平较非吸烟组高,提示吸烟可进一步加剧种植体周围炎患者炎症反应。其原因可能是:首先,香烟中的有害物质,如尼古丁、一氧化碳、焦油等可直接侵害黏膜上皮,促进炎症因子释放加剧炎症反应^[24]。其次,吸烟可影响免疫系统,降低机体防御力,促进炎症反应^[25]。OPG 是一种可溶性抑制蛋白,通过与 RANK 竞争性结合 RANKL 来抑制破骨前体细胞的分化和成熟,正常情况下 RANKL 与 OPG 处于一个平衡状态,当 OPG 水平过低、RANKL 水平过高时,反映抑制骨吸收的能力减弱^[26,27]。本研究显示吸烟组吸烟组龈沟液 RANKL 水平和 RANKL/OPG 比值高于

非吸烟组,OPG 水平低于非吸烟组,提示吸烟可加剧种植体周围炎患者骨吸收。其原因可能是:首先,吸烟促进多种炎症因子的释放,抑制了 OPG 的表达,激活破骨细胞促进骨吸收;其次,烟雾中的有害成分可导致牙周组织局部微循环障碍,刺激成骨细胞碱性磷酸酶活性,促进牙槽骨吸收^[28,29]。

综上所述,吸烟可加剧种植体周围炎患者龈下厌氧菌繁殖,加剧炎症反应,进一步促进牙槽骨吸收,是种植体周围炎患者种植体治疗的高风险因素。

参考文献(References)

- [1] Barootchi S, Wang HL. Peri-implant diseases: Current understanding and management[J]. *Int J Oral Implantol*, 2021, 14(3): 263-282
- [2] Monje A, Amerio E, Farina R, et al. Significance of probing for monitoring peri-implant diseases[J]. *Int J Oral Implantol (Berl)*, 2021, 14(4): 385-399
- [3] Fu JH, Wang HL. Breaking the wave of peri-implantitis[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 84(1): 145-160
- [4] 陈希楠,何添荣,杨芳,等.种植体周围炎患者龈下微生物菌群与患者临床症状的相关性分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(2): 206-209
- [5] Baumeister SE, Freuer D, Nolde M, et al. Testing the association between tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of periodontitis: A Mendelian randomization study [J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(11): 1414-1420
- [6] 赵璐,王莉蓉,马文杰,等.口腔种植体周围细菌感染病原菌分布特点及细菌感染的危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(5): 895-899
- [7] 孙志新,张云涛.口腔种植体周围炎与白细胞介素间的关系[J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(2): 221-224
- [8] Rose-John S. Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(5): 557-566
- [9] Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine[J]. *Cytokine*, 2022, 153(5): 155828
- [10] Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. ROR γ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(11): 1037-1050
- [11] Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(3): 239-248
- [12] Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(Suppl 1): S313-S318
- [13] 何权瀛,高莹慧.关于吸烟问题若干名词定义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(1): 56
- [14] 徐雯,鄂玲玲,张戎,等.种植体周围组织不同健康状况下龈沟液微生物特性分析[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2021, 22(3): 177-182, 192
- [15] 李志杰,王少果,李跃烘,等.高通量测序研究种植体周围炎龈下微生物多样性[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(4): 568-572
- [16] Baima G, Corana M, Iaderosa G, et al. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: A systematic review with meta-analysis[J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(4): 633-645
- [17] Alaguseelvaraj J, Selvaraj K, Bhaskaran P, et al. Leptin Levels in Gingival Crevicular Fluid during Orthodontic Tooth Movement [J]. *J*

- Pharm Bioallied Sci, 2021, 13(Suppl 2): S1174-S1177
- [18] Souto MLS, Carrer FCA, Braga MM, et al. Smoking Cessation therapy is a cost-effective intervention to avoid tooth loss in Brazilian subjects with periodontitis: an economic evaluation [J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 616
- [19] Zhang J, Yu J, Dou J, et al. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review[J]. Front Oral Health, 2021, 2(27): 751099
- [20] Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis [J]. Cells, 2021, 10(11): 3000
- [21] Li H, Xu L, Song H. MiR-29a Alleviates High Glucose-induced Inflammation and Mitochondrial Dysfunction via Modulation of IL-6/STAT3 in Diabetic Cataracts [J]. Curr Eye Res, 2021, 46(9): 1325-1332
- [22] 徐铁华, 彭彬, 曲娟, 等. 成人正常、炎症牙髓组织匀浆中 IL-8 含量的测定[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2006, 16(7): 378-380
- [23] 黄俊红, 蒋东辉, 王俐洁, 等. IL-17 和 RANKL、OPG 蛋白在牙周炎正畸大鼠牙周组织中的表达及其意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(9): 1549-1552
- [24] 王乐康, 徐天天, 刘士东, 等. 吸烟习惯对牙周炎患者牙龈液 hBD-2、hBD-3 及炎症因子水平表达的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(24): 4168-4171, 4175
- [25] 董冉, 时国朝, 周敏. 吸烟对固有免疫影响的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(6): 459-465
- [26] 梁晨亮, 赵振群, 刘万林. OPG/RANKL/RANK 信号通路在骨巨细胞瘤发病机制中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3723-3729
- [27] 杨洁, 王雯雯, 张晨, 等. PMPs 通过 CXCR2/Erk/NF- κ B 通路影响 RA-FLS 中 RANKL 和 OPG 表达的研究[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2021, 42(1): 41-46, 57
- [28] Ribeiro LNS, Monteiro PM, Barretto GD, et al. The Effect of Cigarette Smoking And Low-Level Laser Irradiation in RANK/RANKL/OPG Expression[J]. Braz Dent J, 2020, 31(1): 57-62
- [29] 王春风, 李咏, 金玲, 等. 吸烟对慢性牙周炎患者牙周指数及龈沟液 MCP-1、IL-8 表达的影响 [J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(6): 794-797

(上接第 829 页)

- [18] Guo K, Qian K, Shi Y, et al. LncRNA-MIAT promotes thyroid cancer progression and function as ceRNA to target EZH2 by sponging miR-150-5p[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1097
- [19] Wu Z, Li W, Li J, et al. Higher expression of miR-150-5p promotes tumorigenesis by suppressing LKB1 in non-small cell lung cancer[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(11): 153145
- [20] Mizuno K, Tanigawa K, Misono S, et al. Regulation of Oncogenic Targets by Tumor-Suppressive miR-150-3p in Lung Squamous Cell Carcinoma[J]. Biomedicines, 2021, 9(12): 1883
- [21] Blagih J, Buck MD, Vousden KH. p53, cancer and the immune response[J]. J Cell Sci, 2020, 133(5): jcs237453
- [22] Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes [J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10): 1379-1386
- [23] Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines[J]. Trends Cancer, 2020, 6(2): 98-110
- [24] Zhao Y, Zhu C, Chang Q, et al. TP53 rs28934571 polymorphism increases the prognostic risk in hepatocellular carcinoma[J]. Biomark Med, 2021, 15(9): 615-622
- [25] 王恺纯, 徐勤芬, 刘微, 等. 通关藤蓍 G 通过 ATM-CHK2-p53 信号通路抑制结直肠癌细胞增殖[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 554-562
- [26] Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, et al. Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Br J Haematol, 2021, 195(4): 571-584
- [27] Otani T, Kanemura H, Kimura M, et al. Yolk Sac Tumor in a Recurrence of Colonic Adenocarcinoma With Shared Mutations in APC and TP53 Genes: A Case Report [J]. Int J Surg Pathol, 2022, 5: 10668969211069963
- [28] Yang H, Chen Y, Jiang Y, et al. TP53 mutation influences the efficacy of treatment of colorectal cancer cell lines with a combination of sirtuin inhibitors and chemotherapeutic agents [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1415-1422
- [29] Li L, Li M, Wang X. Cancer type-dependent correlations between TP53 mutations and antitumor immunity [J]. DNA Repair (Amst), 2020, 88: 102785
- [30] Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, et al. Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Br J Haematol, 2021, 195(4): 571-584