慢性牙周炎伴咬合创伤患者龈沟液炎性因子表达及与骨代谢指标的相关性研究

祁海龙[1], 王斯璐[2]（1. 宝鸡市中医院 , 陕西宝鸡 721000; 2. 渭南市第一医院 , 陕西渭南 714000）

摘 要：目的 观察慢性牙周炎伴咬合创伤患者龈沟液炎性因子表达情况，并分析与骨代谢指标的相关性。**方法** 选取 2020 年 1~4 月收治的 52 例慢性牙周炎伴咬合创伤患者为伴咬伤组，另选取同期慢性牙周炎 52 例为不伴咬伤组。伴咬伤组和不伴咬伤组均于治疗前采用酶联免疫吸附法进行龈沟液中炎性因子 (TNF-α，IL-1β，CRP 和 IL-6) 和骨代谢指标 (BALP，CTX-1 和 tPINP) 检测，采用放射免疫法进行骨代谢指标 BGP 表达值检测。比较伴咬伤组和不伴咬伤组龈沟液炎性因子、骨代谢指标表达差异，并采用 Pearson 相关系数分析描述龈沟液炎性因子表达及与骨代谢指标的相关性。**结果** 伴咬伤组的龈沟液炎性因子 (TNF-α，CRP，IL-1β 和 IL-6) 表达值、骨代谢指标 (BGP，CTX1 和 tPINP) 表达值均高于不伴咬伤组，差异均有统计学意义 (t = 5.499 ~ 28.161，均 P<0.05)。伴咬伤组的骨代谢指标 (BGP) 表达值高于不伴咬伤组，差异有统计学意义 (t = 4.054，P<0.05)。龈沟液炎性因子 (TNF-α，CRP，IL-1β 和 IL-6) 表达值与龈沟液 BALP 表达值呈负相关性 (r = – 0.813 ~ –0.694，均 P<0.05)，与龈沟液 BGP 表达值呈正相关 (r =0.708 ~ 0.767，均 P<0.05)，与龈沟液 CTX1 表达值呈正相关 (r =0.709 ~ 0.791，均 P<0.05)，与龈沟液 tPINP 表达值呈正相关 (r = 0.695 ~ 0.842，均 P<0.05)。**结论** 伴咬合创伤可加重慢性牙周炎患者机体炎性反应，而伴咬合创伤导致的炎性反应也可对慢性牙周炎患者骨代谢水平产生影响，伴咬合创伤对慢性牙周炎病情的促进作用需给予临床重视。

关键词：慢性牙周炎；咬合创伤；龈沟液；炎性因子；骨代谢
中图分类号：R781.42；R446.19 **文献标识码：**A **文章编号**:1671-7414（2021）05-164-05
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2021.05.036

Expression of Inflammatory Factors in Gingival Crevicular Fluid and Its Correlation with Bone Metabolism in Patients with Chronic Periodontitis and Occlusal Trauma

QI Hai-long[1], WANG Si-lu[2]（1.*Baoji City Hospital of Traditional Chinese Medicine ,Shaanxi Baoji* 721000 ,*China*; 2. *the First Hospital of Weinan*，*Shaanxi Weinan* 714000，*China*）

Abstract：**Objective** To observe the expression of inflammatory factors in gingival crevicular fluid (GCF) of patients with chronic periodontitis and occlusal trauma and the correlation with bone metabolism. **Methods** From January to April 2020, 52 patients with chronic periodontitis and occlusal trauma were selected as mixed bite group, and 52 patients with chronic periodontitis in the same period were selected as non mixed bite group. Before treatment, the inflammatory factors (TNF - α ,IL-1 β ,CRP and IL-6) and bone metabolism indexes (BALP,CTX-1 and tPINP) in gingival crevicular fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmunoassay (RIA) respectively. The expression of inflammatory factors and bone metabolism indexes in gingival crevicular fluid were compared between the mixed group and the non mixed group. Pearson rank correlation method was used to analyze the expression of inflammatory factors in gingival crevicular fluid and its correlation with bone metabolism indexes. **Results** The inflammatory factors of gingival crevicular fluid(TNF-α ,IL-1β ,CRP and IL-6), bone metabolism index(BALP,CTX-1 and tPINP) in the mixed bite group were all higher than those in the mixed bite group ,the differences were statistically significant(t = 5.499 ~ 28.161, all P<0.05), and bone metabolism index (BGP) in the mixed bite group were higher than those in the mixed bite group ,the differences were statistically significant(t = 4.054, P<0.05). It was negatively correlated with BALP expression in gingival crevicular fluid (r = –0.813~ – 0.694，all P<0.05), positively correlated with BGP expression in gingival crevicular fluid (r= 0.708 ~ 0.767，all P<0.05), positively correlated with CTX1 expression in gingival crevicular fluid (r = 0.709 ~ 0.791，all P<0.05), and positively correlated with tPINP expression in gingival crevicular fluid (r = 0.695 ~ 0.842，all P<0.05). **Conclusion** Combined with occlusal trauma could aggravate the inflammatory response of chronic periodontitis patients, and the inflammatory response caused by combined occlusal trauma could also affect the bone

作者简介：祁海龙（1989–），男，本科，主治医师，专业：口腔治疗，E-mail:jiagz1980@163.com。
通讯作者：王斯路（1984–），本科，主治医师，专业：口腔颌面。E-mail:187180472@qq.com。

metabolism level of patients with chronic periodontitis. Clinical attention should be paid to the promotion effect of combined occlusal trauma on the condition of chronic periodontitis.

Keywords：chronic periodontitis; occlusal trauma; gingival crevicular fluid; inflammatory factors; bone metabolism

牙周炎是一种因炎性反应而导致牙周支持组织病变的慢性疾病，该症极易因牙齿咬合功能障碍而导致咬合创伤[1]。正常情况下，咬合力有利于维持牙周组织健康和稳定，当咬合创伤发生时常会引起牙周组织的病理改变，促进牙周炎病情进展[2]。过去学者们对牙周炎的研究大多停留在牙周组织的病理变化上，随着咬合创伤被人们逐渐深入地认识，咬合创伤下牙周炎病理变化的形成机制也日益受到关注。牙周组织由细胞和细胞外基质组成，是细菌生存和活动的重要环境，其中炎性环境及骨代谢功能在其中可起到关键性的作用，如咬合创伤下牙周炎病理变化中的咬合能力重建就是通过改善炎性环境及骨代谢功能而实现的。HOWARD 等[3]通过牙周膜成纤维细胞体外加力实验发现，当牙周炎模型大鼠认为制作咬合创伤 24h 后，炎性反应更强，骨代谢水平也受限。刘晨等[4]的研究显示，伴咬合创伤时，慢性牙周炎患者的牙周组织可分泌多种炎性细胞因子，如肿瘤坏死因子 -α 等可促进细胞因子有丝分裂和促进胶原纤维基质分泌，在促进慢性牙周炎病情进展中可发挥重要的作用。另外也有研究认为，对龈沟液中炎性反应和骨代谢水平进行控制，是慢性牙周炎病情康复过程顺利进行的保障[5]。但既往前人研究，并未涉及伴咬合创伤的慢性牙周炎患者龈沟液炎性因子表达是否与骨代谢指标具有相关性，故本研究观察慢性牙周炎伴咬合创伤患者龈沟液炎性因子表达情况及与骨代谢指标的相关性，以期为慢性牙周炎伴咬合创伤患者的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 经医院伦理委员会同意，选取 2020 年 1~4 月收治的 52 例慢性牙周炎伴咬合创伤患者为伴咬伤组，另选取同期慢性牙周炎 52 例为不伴咬伤组。纳入标准：①所有受试病例均签定研究知情同意书，且病例年龄不低于 18 周岁；②所有受试对象均无骨质疏松症[6](骨密度检测 T 值不低于 –2.5)。排除标准：慢性心、肝、肾疾病及内分泌系统、造血系统、免疫系统疾病的病例，6 个月内曾服用雌激素、钙剂、糖皮质激素、双磷酸盐类药物的病例，排除意识不清、不能正常交流的病例。不伴咬伤组：男性 26 例，女性 26 例；平均年龄 47.18 ± 3.03 岁；平均牙周炎病程 13.87 ± 2.71 天。伴咬伤组：男性 24 例，女性 28 例；平均年龄 46.93 ± 3.05 岁；平均牙周炎病程 13.56 ± 2.48 天。伴咬伤组和不伴咬伤组病例的一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。

1.2 仪器与试剂 Periopaper 滤纸条购自四川谦德医药有限公司；微离心管和低温冰箱均购自苏州康民医药有限公司；人肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor-α，TNF-α) 试剂盒、人白细胞介素 1β (interleukin - 1β ,IL-1β) 试剂盒、人 C- 反应蛋白 (capacity requirements planning,CRP) 试剂盒、人白细胞介素 1(interleukin - 6,IL-6) 试剂盒、人血清骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase,BALP) 试剂盒、人 I 型胶原交联 C 端肽 (ciguatoxin-1,CTX-1) 试剂盒和人总 I 型胶原氨基端延长肽 (total Non-deterministicPolynomial,tPINP) 试剂盒均购自武汉博士德公司；人骨钙素 (border gateway protocol,BGP) 试剂盒购自美国 Roche Diagnostic 公司。

1.3 研究方法 伴咬伤组和不伴咬伤组均于治疗前行龈沟液炎性因子和骨代谢指标检测。以侧切牙近中舌侧作为标本采集点，隔湿受试牙面并暴露牙龈沟后，采用 Periopaper 滤纸条轻轻插入侧切牙的牙龈沟，静置 30s 取出，若发现滤纸条上有血迹则采集失败，重新采集。龈沟液标本采集后放入微离心管中 –5℃低温冰箱保存待检。于微离心管中取出滤纸条标本，解冻后采用酶联免疫吸附法行炎性因子 (TNF-α ,IL-1β ,CRP 和 IL-6) 和骨代谢指标 (BALP，CTX-1 和 tPINP) 检测，采用放射免疫法行骨代谢指标 BGP 检测，检测严格按照各检测项目试剂盒说明书操作。

1.4 统计学分析 以 SPSS 22.0 为统计学分析工具。性别等计数资料以 n(%) 描述，χ^2 检验分析差异。龈沟液炎性相关因子等计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，独立样本 t 检验分析差异。以 Pearson 相关系数分析龈沟液炎性因子与骨代谢指标的相关性。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 龈沟液炎性因子表达分析 见表 1。伴咬伤组的龈沟液炎性因子 (TNF-α，CRP，IL-1β 和 IL-6)、骨形成指标 (BGP)、骨吸收指标 (CTX1 和 tPINP) 表达值均高于不伴咬伤组，伴咬伤组的骨形成指标 (BALP) 表达值低于不伴咬伤组，经 t 检验，差异均有统计学意义 (均 P<0.05)。

2.2 龈沟液炎性因子与骨代谢指标的相关性分析 见表 2。Pearson 相关分析显示：龈沟液炎性因子 (TNF-α，CRP，IL-1β 和 IL-6) 表达值与龈沟液 BALP 表达值呈负相关 (r = – 0.813 ~ – 0.694，均 P<0.05)，与龈沟液 BGP 表达值呈正相关 (r

=0.708 ~ 0.767，均 P<0.05)，与龈沟液 CTX1 表达值呈正相关 (r =0.709 ~ 0.791，均 P<0.05)，与龈沟液 tPINP 表达值呈正相关 (r =0.695 ~ 0.842，均 P<0.05)。

表 1 龈沟液炎性因子及骨代谢指标表达情况分析 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	不伴咬伤组（n=52）	伴咬伤组（n=52）	t	P
TNF-α (ng/L)	78.69 ± 13.14	94.68 ± 16.34	5.499	0.000
CRP(mg/L)	18.22 ± 2.38	26.34 ± 3.14	14.861	0.000
IL-1β (ng/L)	19.38 ± 2.43	28.46 ± 3.26	16.103	0.000
IL-6(ng/L)	32.69 ± 2.94	49.46 ± 3.13	28.161	0.000
BALP(U/L)	82.43 ± 14.56	21.26 ± 3.85	4.054	0.000
BGP(ng/ml)	14.43 ± 2.64	21.26 ± 3.85	10.551	0.000
CTX1(ng/L)	44.68 ± 8.61	57.18 ± 9.29	7.116	0.000
tPINP(ng/ml)	39.47 ± 8.60	57.07 ± 9.32	10.008	0.000

表 2 龈沟液炎性因子与骨代谢指标的 Pearson 相关分析

因素	TNF-α	CRP	IL-1β	IL-6	BALP	BGP	CTX1	tPINP
TNF-α								
CRP	0.219							
IL-1β	0.148	0.203						
IL-6	0.120	0.118	0.084					
BALP	-0.813*	-0.762*	-0.779*	-0.694*				
BGP	0.767*	0.708*	0.742*	0.724*	-0.192			
CTX1	0.791*	0.744*	0.763*	0.709*	-0.262	0.156		
tPINP (	0.842*	0.782*	0.708*	0.695*	-0.225	0.170	0.095	

注：*P<0.05。

3 讨论

慢性牙周炎病理发展过程是一个以局部炎性反应为主的病变过程，由于患者口腔局部炎性反应，可使大量炎性介质被释放到牙周组织及龈沟液中，以组织降解、组织损伤等形式参与慢性牙周炎病理发展过程 [7-8]。慢性牙周炎并发咬合损伤不仅会增加患者病理疼痛，更可进一步促进机体炎性反应 [9]。而在慢性牙周炎的牙齿松动、牙弓变形等病变中，也会引起骨代谢指标变化 [10]。因此，炎性因子和骨代谢指标均在慢性牙周炎病情恢复中也具有重要作用 [11-12]。但临床对于伴咬合损伤是否可加重慢性牙周炎病情进展未见报道，同时临床也缺乏伴咬合损伤的慢性牙周炎患者炎性因子与骨代谢指标之间关系的报道。

由于慢性牙周炎的早期急性炎症病变，以大量炎性介质是否到牙周组织及龈沟液中为临床表现，而 TNF-α，IL-1β，CRP 和 IL-6 等炎性因子均是慢性牙周炎病理发展过程中早期代表性炎症反应的核心介质 [13]。本研究中，伴咬合损伤患者龈沟液炎性因子表达值均高于不伴咬合创伤患者，说明伴咬合损伤可导致龈沟液炎性反应加重。另外，骨代谢水平与慢性牙周炎病理发展中的牙齿咬合功能有着密切的关系，在慢性牙周炎患者病情恢复过程中，骨吸收相关指标和骨形成相关指标也可起到关键性作用 [14-15]。本研究也证实了咬合损伤也可对慢性牙周炎患者骨代谢指标产生影响，这在促进慢性牙周炎病理发展中和抑制病情恢复过程中均有关键的作用，临床也应予以重视。

本研究显示，龈沟液炎性因子表达水平与龈沟液 BALP 表达值呈负相关，与龈沟液 BGP 表达值，CTX1 表达值，tPINP 表达值呈正相关。提示，骨代谢指标可与炎性因子细胞共同作用，从而形成互相作用的网络，从而促进病情进展 [16]。查阅相关文献并未见伴咬合损伤患者炎性因子、骨代谢指标之间的相关性报道。但学者杨捷等 [17] 研究显示，BALP 下调或 BGP 上调均可延长慢性牙周炎患者病情恢复时间。学者刘伟等 [18] 研究显示，骨吸收指标 CTX-1，tPINP 上调均可促进慢性牙周炎病理发展和延迟病情恢复时间，且有文献认为这与 CTX-1，tPINP 上调而提升骨吸收速率相关 [19-20]。

IL-6，IL-β 等炎性因子可介导骨代谢指标形成一个互相作用的网络，不仅可促进牙周组织炎症加重，也可促进牙周周围组织病变[21]。综合本研究炎性反应和骨代谢失衡相关性研究结果与既往文献研究结果可见，伴咬合创伤导致的炎性反应可对慢性牙周炎患者骨代谢水平产生影响，同时伴咬合创伤的慢性牙周炎患者的炎性反应和骨代谢失衡可共同促进病情进展。

综上所述，本研究在观察慢性牙周炎伴咬合创伤患者龈沟液炎性因子及骨代谢指标表达情况的基础上，分析了炎性因子、骨代谢指标之间的相关性。伴咬合创伤可加重慢性牙周炎患者机体炎性反应，而伴咬合创伤导致的炎性反应也可对慢性牙周炎患者骨代谢水平产生影响，伴咬合创伤对慢性牙周炎病情的促进作用需给予临床重视。本研究虽然有一定的临床参考价值，但本研究样本量仍然较小，仍需要进一步大样本后续证实。

参考文献：

[1] 沈妍欣，郭淑娟，吴亚菲．慢性牙周炎的氧化应激及抗氧化治疗研究进展 [J]. 中华口腔医学杂志，2016，51（7）：442-446.
SHEN Yanxin, GUO Shujuan, WU Yafei，et al. Oxidative stress and antioxidant therapy of chronic periodontitis [J]. Chinese Journal of Stomatology，2016,51 (7)：442-446.

[2] 刘洪臣，赵彦平，李世东．咬合创伤性牙髓炎临床分析 [J]．口腔颌面修复学杂志 , 2000,1(1):40-42.
LIU Hongchen，ZHAO Yanping，LI Shidong，et al.Traumatic occlussion pulpitis caused [J]．Chinese Journal of Prosthodontics March, 2000,1(1):40-42.

[3] HOWARD P S, KUCICH U, TALIWAL R, et al. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts[J]. Journal of Periodontal Research, 1998, 33(8): 500-508.

[4] 刘晨 , 毕良佳 . 肿瘤坏死因子 -α 在慢性牙周炎中的研究进展 [J]. 中华老年口腔医学杂志，2019,17(5)：308-313.
LIU Chen, BI Liangjia. Research progress of tumor necrosis factor-α in chronic periodontitis [J]. Chinese Journal of Geriatric Dentistry,2019,17 (5):308-313.

[5] 蔡春芳．重度牙周炎伴前牙缺失应用不同材料牙周夹板治疗后血清氧化应激、骨代谢及炎症反应指标变化 [J]. 实用口腔医学杂志 ,2019,35(4):519-523.
CAI Chunfang. The changes of serum oxidative stress, bone metabolism and inflammatory response in patients with severe periodontitis and anterior teeth loss after treatment with periodontal splint of different materials [J]. Journal of Practical Stomatology,2019,35(4):519-523.

[6] 李立，张晨．米诺环素辅助治疗对慢性牙周炎患者血清及龈沟液骨代谢及相关炎症因子的影响 [J]. 中国合理用药探索 ,2019,16 (11):115-118.
LI Li，ZHANG Chen. Effect of minocycline-assisted treatment on serum and gingival crevicular fluid bone metabolism and related inflammatory factors in patients with chronic periodontitis [J]. China Licensed Pharmacist,2019,16 (11):115-118.

[7] 陈小香，谭新，邓伟民．老年男性骨密度与身体成分相关性的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2017,23(10):1296-1299.
CHEN Xiaoxiang，TAN Xin，DENG Weimin，et al. The relationship between bone mineral density and body composition in old men [J]. Chinese Journal of Osteoporosis,2017,23 (10):1296-1299.

[8] LAMBA A K, TANDON S, FARAZ F, et al. Effect of periodontal disease on electromyographic activity of muscles of mastication: A cross-sectional study[J]. Journal of Oral Rehabilitation, 2020, 47(5): 599-605.

[9] 刘东妮．咬合调整对牙周炎正畸治疗患者牙周状况的影响 [J]. 医疗装备 ,2020,33(8):120-121.
LIU Dongni. Effect of occlusal adjustments on the periodontal status of patients with periodontitis after orthodontic treatment [J]. Chinese Journal of Medical Device,2020,33 (8):120-121.

[10] 秦勤，秦德川，郑嵘，等．正畸力作用下龈沟液中碱性成纤维细胞生长因子和白介素 -6 表达变化的研究 [J]. 泰山医学院学报 ,2018,39 (9):983-985.
QIN Qin，QIN Dechuan，ZHENG Rong，et al. The expression of basic fibroblast growth factor and interleukin-6 level during orthodontic force in gingival crevicular fluid[J]. Journal of Taishan Medical College,2018,39 (9):983-985.

[11] 王杨洋 , 赵婵媛 , 张海龙 , 等 . 益气升阳固齿汤联合奥硝唑治疗慢性牙周炎疗效以及对骨保护素水平的影响 [J]. 中华中医药学刊 ,2018,36(8):2012-2015.
WANG Yangyang，ZHAO Chanyuan，ZHANG Hailong，et al. Effect of Yiqi Shengyang Guchi decoction combined with ornidazole in treatment of chronic periodontitis and the effect on levels of bone protection [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine，2018，36 (8)：2012-2015.

[12] 王琳璇，李永明，邱亚，等．肿瘤坏死因子 -α 在正畸牙移动中作用的研究进展 [J]．口腔医学，2018，38（7）：654-658.
WANG Linxuan, LI Yongming,QIU Ya, et al. Research progress of tumor necrosis factor-α in orthodontic tooth movement[J]. Stomatology,2018,38(7):654-658.

[13] 姚瑶，刘焕燕，阎利勇．P 物质与 IL-1β 于固定正畸牙龈沟液中的表达分析 [J]. 系统医学 ,2018,3(13):141-143.
YAO Yao, LIU Huanyan, YAN Liyong, et al. Analysis of expression of substance P and IL-1β in gingival crevicular fluid of orthodontic teeth [J]. Systems Medicine, 2018, 3(13):141-143.

[14] 叶婵娟 . 炎症介质介导牙周炎促进早产发生的研究进展 [J]. 临床口腔医学杂志 ,2020,36(4):249-252.
YE Chanjuan. Research progress of periodontitis mediated by inflammatory mediators to promote premature birth [J]. Journal of Clinical Dentistry，2020,36(4):249-252.

[15] JUNG-YOON C，CHANG-HYUK C，KI-YEON

P, et al. High-mobility group box 1 is responsible for monosodium urate crystal-induced inflammation in human U937 macrophages[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 503(4): 3248-3255.

[16] ZHENG Wenjie, YAO Min, FANG Miao, et al. Abnormal expression of HMGB-3 is significantly associated with malignant transformation of hepatocytes[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(32): 3650-3662.

[17] 杨捷 , 王耀志 , 沈晓丽 , 等 . 超声刮治联合替硝唑冲洗对慢性牙周炎患者龈沟液中炎性因子、氧化应激及骨代谢相关因子的影响 [J]. 宁夏医科大学学报 , 2018,40 (11):1329-1331.
YANG Jie，WANG Yaozhi，SHEN Xiaoli，et al. Effects of ultrasonic curettage combined with tinidazole washing on inflammatory factors, oxidative stress and bone metabolism related factors in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis [J]. Journal of Ningxia Medical University，2018，40 (11)：1329-1331.

[18] 刘伟 , 吕迪 , 肖言栋 . 龈沟液中脂联素水平与糖尿病牙周炎患者病程进展的相关性 [J]. 西部医学 ,2019, 31(5):778-781.
LIU Wei，LÜ Di，XIAO Yandong，et al. Correlation between adiponectin levels in gingival crevicular fluid and the course of diabetic periodontitis [J]. Medical Journal of West China,2019,31(5):778-781.

[19] LUCIA D W, ANTIKA E J, LEE Y H, et al. Dietary phlorizin enhances osteoblastogenic bone formation through enhancing β-catenin activity via GSK-3β inhibition in a model of senile osteoporosis[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2017, 49(32): 484-493.

[20] CHEN Weiwen, POCOCK N. Male osteoporosis awareness in the elderly: an analysis of Dual-Energy X-Ray absorptiometry use in Australia between 1995 and 2015[J]. Journal of Clinical Densitometry, 2018, 21(1): 105-109.

[21] 庞晓霞 , 廖湘凌 , 王敏娜 , 等 . 慢性牙周炎患者炎症程度、抗氧化、胰岛素抵抗及骨代谢的变化分析 [J]. 海南医学院学报 ,2019,25(2):145-148.
PANG Xiaoxia，LIAO Xiangling，WANG Minna，et al. Analysis of inflammation ,antioxidant ,insulin resistance and bone metabolism in patients with chronic periodontitis [J]. Journal of Hainan Medical University,2019,25(2):145-148.

[22] 郝瑞 , 贺菲菲 , 梁艳 , 等 . 糖尿病合并牙周炎患者龈沟液中 OPG/RANKL 表达与炎症因子、自由基生成及骨代谢的相关性 [J]. 海南医学院学报 ,2018,24(5): 585-588.
HAO Rui, HE Feifei, LIANG Yan, et al. The correlation of OPG/RANKL expression in gingival crevicular fluid with inflammatory factors ,free radical generation and bone metabolism in patients with diabetes mellitus complicated by periodontitis[J]. Journal of Hainan Medical University, 2018,24 (5):585-588.

收稿日期：2020-06-10 修回日期：2021-02-04

（上接第 123 页）

[14] 韩凯. 血清 miR-103a,miR-30b,miR-29a 相对表达量对帕金森病的诊断效能 [J]. 山东医药 ,2017, 57(11):72-74.
HAN Kai. Diagnostic efficacy of serum relative expression levels of miR-103a, miR-30b and miR-29a for Parkinson's disease [J]. Shandong Medical, 2017, 57 (11): 72-74.

[15] 许思 , 王丽华 , 王健健 , 等 . 神经系统疾病与循环 microRNA 的研究进展 [J]. 国际遗传学杂志 , 2016, 39(3):169-175.
XU Si, WANG Lihua, WANG Jianjian, et al. Progress in studying on the relationship between nervous system diseases and circulating microRNA [J]. International Journal of Genetics, 2016, 39 (3): 169-175.

[16] 张强 , 王明洪 , 甘敏 , 等 . 首发精神分裂症患者血清微小 RNA-181c 水平与认知功能相关性分析 [J]. 临床军医杂志 , 2019, 47(9):965-966, 969.
ZHANG Qiang, WANG Minghong, GAN Min, et al. Analysis on correlation between serum microRNA-181c level and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2019, 47 (9): 965-966, 969.

[17] 李泓江，孙兆良，杨西涛. microRNA 在中枢神经系统神经再生中作用 [J]. 中国临床神经外科杂志，2016,21(10):646-648.
LI Hongjiang, SUN Zhaoliang, YANG Xitao. The role of microRNA in central nervous system nerve regeneration [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2016, 21 (10): 646-648.

[18] 王敏，聂思佩，朱玲玲，等 . miR-206 调节的血清 IGF-1 水平与 2 型糖尿病伴发帕金森病的相关性研究 [J]. 药物评价研究 , 2017, 40 (12): 1735-1740.
WANG Min, NIE Sipei, ZHU Lingling, et al. Correlation study between serum IGF-1 levels regulated by miR-206 and diabetes mellitus accompanied with Parkinson's disease [J]. Drug Evaluation Research, 2017, 40 (12): 1735-1740.

[19] 王征，李艳芳. microRNA-146a 在 2 型糖尿病周围神经病变患者血清中的表达及其临床意义 [J]. 中国慢性病预防与控制 ,2019,27(1):28-31.
WANG Zheng, LI Yanfang. Expression levels and clinical significance of serum microRNA-146a in patients with type 2 diabetes mellitus plus diabetic peripheral neumpathy [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2019,27 (1): 28-31.

[20] 徐瑞 , 刘贤 , 牛梦月 , 等 .MiR-133b 对 MPP+ 诱导的帕金森病多巴胺能神经元模型中酪氨酸羟化酶表达的影响 [J]. 中国临床神经科学 ,2016,24(2):133-138.
XU Rui, LIU Xian, NIU Mengyue, et al. Effect of miR-133b on expression of tyrosine hydroxylase in rat dopaminergic neuron primary culture injured by MPP+ [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2016, 24 (2): 133-138.

收稿日期：2020-12-30 修回日期：2021-04-16