

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.013

❖ 论著 ❖

# 慢性牙周炎患者 $\beta$ -catenin, MMP-8 表达情况及与病情严重程度的相关性分析

孙欣彤, 郭莹, 曹洁, 王岩, 李维弟

(首都医科大学附属北京佑安医院五官中心口腔科, 北京 10000)

**【摘要】目的:** 探讨慢性牙周炎患者  $\beta$ -catenin, MMP-8 表达情况及与病情严重程度的相关性。**方法:** 选取慢性牙周炎患者 50 例为研究对象, 依据病情程度分为中度牙周炎 (MCP,  $n = 23$ ) 和重度牙周炎 (SCP,  $n = 27$ ), 另选健康志愿者 25 例为对照组。采用酶联免疫吸附法测定各组龈沟液中 MMP-8 水平、RT-qPCR 法检测各组龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平、Western blotting 法检测各组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白表达水平、免疫共沉淀法测定 SCP 组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的相互作用。**结果:** MCP 和 SCP 组龈沟液中 MMP-8 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组 MMP-8 水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ), 龈沟液中 MMP-8 水平与 CAL 呈正相关; MCP 和 SCP 组龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ),  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平与 CAL 呈正相关; MCP 和 SCP 组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ), 牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平与 CAL 呈正相关; 龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 表达水平呈正相关。**结论:** 牙周炎患者龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的表达水平可反映慢性牙周炎的严重程度, 可为牙周炎治疗提供参考。

**【关键词】** 慢性牙周炎; 龈沟液; 牙龈组织;  $\beta$ -catenin; MMP-8

**【中图分类号】** R781.42 **【文献标志码】** A

## Expression of $\beta$ -catenin and MMP-8 in patients with chronic periodontitis and its correlation with the severity of the disease

SUN Xin-tong, GUO Ying, CAO Jie, WANG Yan, LI Wei-di

(Department of Stomatology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 10000, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the expression of  $\beta$ -catenin and MMP-8 in patients with chronic periodontitis and its correlation with the severity of the disease. **Methods:** 50 patients with chronic periodontitis were selected as the study objects, and they were divided into moderate periodontitis (MCP,  $n = 23$ ) and severe periodontitis (SCP,  $n = 27$ ) according to the severity of the disease, and 25 healthy volunteers were selected as the control group. MMP-8 levels in gingival crevicular fluid were determined by ELISA. RT-qPCR was used to detect the levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 mRNA in gingival crevicular fluid and gingival tissue in each group. Western blotting was used to detect the expression levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 proteins in the gingival tissues of each group. Immunoprecipitation method was used to determine the interaction between  $\beta$ -catenin and MMP-8 in gingival tissue of SCP group. **Results:** MMP-8 level in gingival crevicular fluid in MCP and SCP groups was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The level of MMP-8 in SCP group was significantly higher than that in MCP group ( $P < 0.05$ ), and the level of MMP-8 in gingival crevicular fluid was positively correlated with CAL. The levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 mRNA in gingival crevicular fluid and gingival tissue in the MCP and SCP groups were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). THE levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 mRNA in SCP group were significantly higher than those in MCP group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 mRNA were positively correlated with CAL. The levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 proteins in the gingival tissues of the MCP and SCP groups were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 proteins in the gingival tissues of the SCP group were significantly higher than those of the MCP group ( $P < 0.05$ ). CAL was positively correlated with the levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 proteins in gingival tissue. There was a positive correlation between the expression levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 in gingival crevicu-

基金项目: 北京肝病研究所项目(Y-2018KF4)

作者简介: 孙欣彤(1989-), 女, 住院医师。E-mail: sxt1222@sina.com

通讯作者: 李维弟。E-mail: wujiuling5901222@alyun.com

lar fluid and gingival tissue. **Conclusion:** The expression levels of  $\beta$ -catenin and MMP-8 in gingival crevicular fluid and gingival tissue in patients with periodontitis can reflect the severity of chronic periodontitis and provide a theoretical basis for the treatment of periodontitis.

**[Key words]** Chronic periodontitis; Gingiva groove liquid; Gingival tissue;  $\beta$ -catenin; MMP-8

牙周炎是由细菌引起的一种慢性炎症性疾病,其主要特征为牙齿支持组织被破坏、牙周附着物和骨质丧失,该疾病已影响着世界 7.43 亿人口,是最常见的 6 大疾病之一<sup>[1-2]</sup>。虽然抗生素治疗可减轻牙周组织的破坏,但由于牙周复杂的结构和细菌的耐药性,很难完全清除牙周中的病原菌<sup>[3]</sup>。此外,手术治疗也只适用于少数牙周炎患者,而且术后原部位复发的风险较大<sup>[4]</sup>。因此,了解和探讨牙周炎的分子机制,对确定新的治疗靶点具有重要意义。有研究<sup>[5]</sup>指出,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是牙齿支持组织破坏的第一个阶段。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶,在 ECM 降解中起重要作用,尤其是 MMP-8<sup>[6]</sup>。Wnt 通路中蛋白及抑制因子与牙周炎的发生发展密切相关, $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)是 Wnt 通路下游的核心调控因子,在细胞质内的表达是通路激活的重要环节<sup>[7]</sup>。本研究通过探讨  $\beta$ -catenin、MMP-8 与慢性牙周炎患者疾病严重程度的关系,以期为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月首都医科大学附属北京佑安医院收治的慢性牙周炎患者 50 例为研究对象,所有患者经牙周组织检查均确诊为牙周炎,且近 3 个月内未接受过药物治疗,无冠心病、高血压和糖尿病等系统性疾病。牙周炎患者依据 2018 版牙周病国际分类标准分为中度牙周炎组(MCP 组)和重度牙周炎组(SCP 组)<sup>[8]</sup>:MCP 组 23 例,其中男性 13 例,女性 10 例;年龄 23~51 岁,平均(35.91 $\pm$ 2.24)岁。SCP 组 27 例,其中男性 18 例,女性 9 例;年龄 23~53 岁,平均(36.28 $\pm$ 2.71)岁。另选同期在本院体检的健康志愿者 25 例为对照组,其中男性 14 例,女性 11 例,年龄 22~52 岁,平均年龄(36.57 $\pm$ 2.31)岁,无牙周病史,临床附着丧失 < 2 mm,探通深度 < 3 mm,探通出血评分 < 15%。

### 1.2 方法

1.2.1 样本采集 治疗前收集对照组、MCP 和 SCP 患者患牙缺失部位龈沟液样本。使用无菌刮匙

除去牙龈上菌斑,将滤纸条放入牙周袋最深处收集龈沟液,保留 30 s,取出滤纸条放入含有 1 mL PBS 的试管中,室温下洗脱 40 min 后在 4 $^{\circ}$ C 下,3 000 $\times$ g 离心 5 min,收集上清液并立即保存在 -20 $^{\circ}$ C,待测。对照组取正畸治疗时需拔除的健康前磨牙牙龈组织,MCP 组取需采取牙周翻瓣术治疗的内斜切口患牙牙龈组织,SCP 组采取预后较差或无保留价值的患牙牙龈组织。

1.2.2 检测指标 (1)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组龈沟液中 MMP-8 水平,所用试剂盒购置于赛默飞世尔科技有限公司,操作按说明书进行。(2)采用 RT-qPCR 法检测各组龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的 mRNA 水平, $\beta$ -catenin 正向引物:CTCTGAGAACTTGTCCGATG;反向引物:GTGACCACATTTATATCATCAGAAC;MMP-8 正向引物:AGTGCCTGACAGTGGTGGTT;反向引物:TCCCTGTGAGATCCTGGTGA。扩增体系:PCR 反应包含 2  $\mu$ L cDNA、0.4  $\mu$ L 正向引物、0.4  $\mu$ L 反向引物、7.2  $\mu$ L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和 10  $\mu$ L SYBR;扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min,95 $^{\circ}$ C 35 循环变性 15 s,58 $^{\circ}$ C 退火 15 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s。(3)采用 Western blotting 法检测各组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的蛋白表达。牙龈组织中总蛋白采用全细胞蛋白提取试剂盒(南京科根生物科技有限公司)提取。取相同量总蛋白上样,经 10% SDS-PAGE 分离并转移到 PVDF 膜上,在 37 $^{\circ}$ C 下用 5% 脱脂乳封闭 1 h,在 4 $^{\circ}$ C 下用以下抗体孵育过夜:兔抗 MMP-8 (1:1000; Abcam; cat. no. ab53017),兔抗  $\beta$ -catenin (1:800; Abcam; cat. no. ab32572) 和兔抗 GAPDH (1:4000; Abcam; cat. no. ab181602)。随后,将 PVDF 膜用 TBS 洗涤 3 次,与山羊抗兔免疫球蛋白 G (1:2 000; Beyotime Institute of Biotechnology; cat. no. A0208) 抗体结合,室温孵育 2 h,采用 Fusion FX5 图像分析系统进行分析。(4)采用蛋白 A + G 琼脂糖免疫共沉淀法测定 SCP 组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的相互作用。使用全细胞蛋白提取试剂盒(南京科根生物科技有限公司)提取牙龈组织样品中的总蛋白,取蛋白于 4 $^{\circ}$ C 与抗 MMP-8 (1:1 000; Abcam; cat. no. ab53017),抗  $\beta$ -catenin (1:800; Abcam; cat. no. ab32572) 或抗 IgG (Abcam; ab172730) 孵育过夜,与 40  $\mu$ L 蛋白质 A +

G 琼脂糖在 4 °C 下孵育 4 h, 然后在 4 °C 下  $1\ 000 \times g$  离心 5 min, 弃上清液, 并使用 RIPA 缓冲液清洗沉淀, 再次在 4 °C 下  $1\ 000 \times g$  离心 5 min, 弃上清液。将 200  $\mu$ L SDS-PAGE 缓冲液加入沉淀中, 煮沸 5 min。随后, 按上述方法通过 Western blotting 对样品进行分析。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 进行数据处理与分析, 计数资料以百分率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用方差分析, 相关性分析采用 Pearson 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

3 组临床资料比较, 在性别和年龄方面无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 在 PD、CAL、PI 及 BOP 方面存在明显差异 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

变量	对照组 ( $n=25$ )	MCP 组 ( $n=23$ )	SCP 组 ( $n=27$ )
性别(男/女)	14/11	13/10	18/9
年龄(岁)	36.57 $\pm$ 2.31	35.91 $\pm$ 2.24	36.28 $\pm$ 2.71
PD(mm)	1.78 $\pm$ 0.45	2.55 $\pm$ 0.43 *	3.72 $\pm$ 0.46 *#
CAL(mm)	0.19 $\pm$ 0.17	3.87 $\pm$ 0.56 *	5.79 $\pm$ 0.47 *#
PI(%)	8.45 $\pm$ 1.98	76.51 $\pm$ 5.89 *	53.67 $\pm$ 5.69 *#
BOP(%)	5.51 $\pm$ 0.03	56.88 $\pm$ 6.21 *	44.59 $\pm$ 4.72 *#

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 MCP 组比较。

### 2.2 各组龈沟液中 MMP-8 水平比较

MCP 和 SCP 组龈沟液中 MMP-8 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组 MMP-8 水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ), 龈沟液中 MMP-8 水平与 CAL 呈正相关 ( $r = 0.75, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组龈沟液中 MMP-8 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MMP-3 (ng/mL)
对照组	25	215.32 $\pm$ 22.24
MCP	23	305.17 $\pm$ 31.09 *
SCP	27	355.68 $\pm$ 36.43 *#

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 MCP 组比较。

### 2.3 各组龈沟液中 $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平比较

MCP 和 SCP 组龈沟液中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的 mRNA 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的 mRNA 水平明显高于 MCP 组

( $P < 0.05$ ), 龈沟液中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的 mRNA 水平与 CAL 呈正相关 ( $r = 0.65, 0.66, P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组龈沟液中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\beta$ -catenin	MMP-3
对照组	25	1.32 $\pm$ 0.15	1.22 $\pm$ 0.93
MCP	23	1.74 $\pm$ 0.97 *	2.17 $\pm$ 1.09 *
SCP	27	3.07 $\pm$ 1.14 *#	3.68 $\pm$ 1.23 *#

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 MCP 组比较。

### 2.4 各组牙龈组织中 $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平比较

MCP 和 SCP 组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ), 牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平与 CAL 呈正相关 ( $r = 0.67, 0.63, P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 各组龈沟液中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\beta$ -catenin	MMP-3
对照组	25	1.01 $\pm$ 0.43	1.42 $\pm$ 0.43
MCP	23	2.03 $\pm$ 0.85 *	2.07 $\pm$ 0.39 *
SCP	27	3.05 $\pm$ 0.89 *#	2.88 $\pm$ 1.25 *#

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 MCP 组比较。

### 2.5 各组牙龈组织中 $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白表达比较

MCP 和 SCP 组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 SCP 组  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平明显高于 MCP 组 ( $P < 0.05$ ), 牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白水平与 CAL 呈正相关 ( $r = 0.61, 0.74, P < 0.05$ )。见图 1、表 5。

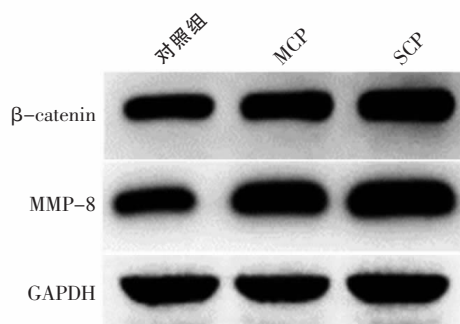


图 1 各组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白表达情况

表 5 各组牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\beta$ -catenin	MMP-8
对照组	25	1.02 $\pm$ 0.45	1.01 $\pm$ 0.23
MCP	23	1.45 $\pm$ 0.51 *	1.43 $\pm$ 0.31 *
SCP	27	1.78 $\pm$ 0.52 **	1.95 $\pm$ 0.53 **

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与 MCP 组比较。

### 2.6 $\beta$ -catenin 和 MMP-8 相关性分析

免疫共沉淀法检测  $\beta$ -catenin 与 MMP-8 在牙龈组织中的相互作用结果表明,  $\beta$ -catenin 与 MMP-8 的表达呈正相关; 相关性分析表明, 龈沟液中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA 表达水平呈正相关 ( $r = 0.58$ ,  $P < 0.05$ ); 牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 mRNA、蛋白表达水平均呈正相关 ( $r = 0.59, 0.61, P < 0.05$ )。见图 2。

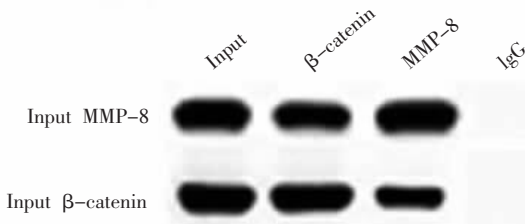


图 2 免疫共沉淀法检测  $\beta$ -catenin 与 MMP-8 相互作用

### 3 讨论

慢性牙周炎是在牙周菌斑及分泌物长期影响下牙周组织内出现炎症细胞浸润、炎症介质释放而导致的慢性感染性疾病, 主要特征表现为牙周附着丧失、牙周袋形成及牙槽骨松动等。有研究指出, 基质金属蛋白酶可破坏细胞外基质和基底膜分子<sup>[9]</sup>。当机体发生炎症反应时, 在细胞内毒素或炎性因子刺激下, MMPs 以酶原形式在细胞内分泌, 并作为胶原酶的底物, 参与牙周组织降解, 与牙周附着丧失, 牙槽骨吸收及牙周疾病进展密切相关<sup>[10]</sup>。王丽娟等<sup>[11]</sup>研究发现慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-2、MMP-8 及 MMP-9 水平均明显高于健康牙周组织, 并由此指出基质金属蛋白酶的水平与牙周炎程度存在一定的联系。本研究通过检测不同程度慢性牙周炎患者龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 的表达, 结果显示, 在龈沟液和牙龈组织中, SCP 患者的  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 水平均高于 MCP 患者。此外, 在牙龈组织中发现  $\beta$ -catenin 与 MMP-8 的正相互作用。可见  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 在龈沟液和牙龈组织中的表达可反映慢性牙周炎的严重程度。

据报道, 口腔液 (包括龈沟液和唾液) 中富含血清蛋白、炎症因子、生长因子、营养素、微生物和代谢产物, 可为维持口腔健康提供微环境, 并参与疾病的发生发展<sup>[12]</sup>。因此, 分析口腔液作为评定口腔健康和疾病的指标具有重要意义。既往研究<sup>[13]</sup>表明, 牙周炎患者唾液中 MMP-8 水平高于健康对照组, 患者唾液中 MMP-8 可能是牙周炎的重要生物标志物。本研究发现, MMP-8 在牙周炎患者龈沟液和牙龈组织中的表达均显著增加, 且 MMP-8 的表达水平与牙周炎严重程度的临床指标 CAL 呈显著正相关。可见, 龈沟液中 MMP-8 的水平可反映慢性牙周炎的严重程度。 $\beta$ -catenin 与口腔疾病有关, 因其在细胞内定位的不同而表现出多种功能。膜上  $\beta$ -catenin 与粘附分子 E-钙粘蛋白形成复合物, 可促进细胞粘附和口腔粘膜复层鳞状上皮结构的形成<sup>[14]</sup>。细胞质  $\beta$ -catenin 是由细胞膜到细胞核信号转导必需成分, 在细胞核中起转录因子的作用<sup>[15]</sup>。核内  $\beta$ -catenin 作为一种转录因子与 LEF/TCF 家族成员相结合, 对口腔外胚层有多种影响, 如促进牙齿发育、味蕾形成, 并在骨骼发育和唇腭融合中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。Napimoga 等<sup>[16]</sup>研究指出, dickkopf (wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的调节因子) 在慢性牙周炎患者牙龈组织中表达增加, 表明其可能对炎症环境中骨骼的结局和 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调节起着关键作用。因此, dickkopf 可作为预防牙髓病骨质破坏的潜在治疗选择<sup>[16-17]</sup>。本研究发现, 慢性牙周炎患者龈沟液和牙龈组织中  $\beta$ -catenin 的表达水平升高, 且这种变化与牙周炎严重程度呈正相关, 提示  $\beta$ -catenin 有可能成为治疗慢性牙周炎的一个新的靶点。既往研究表明,  $\beta$ -catenin 和 TCF/LEF 的结合可能介导基因转录, 包括 ECM 的转录。Brown-Clay 等<sup>[18]</sup>研究指出  $\beta$ -catenin-TCF/LEF 介导的 MMP 的产生和侵袭可能与肿瘤的发生有关。但目前关于  $\beta$ -catenin 与 MMPs 在慢性牙周炎中的相关性研究较少。Liu 等<sup>[19]</sup>报告表明慢性牙周炎患者牙龈组织中  $\beta$ -catenin、MMP-2 和 MMP-9 的水平高于对照组。本研究发现慢性牙周炎患者牙龈组织中  $\beta$ -catenin 与 MMP-8 相互作用, 表明  $\beta$ -catenin 的增加可能通过调节 MMP-8 的表达与慢性牙周炎发展有关。

综上所述,  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 在牙周炎患者龈沟液和牙龈组织中的表达可反映慢性牙周炎的严重程度, 为进一步研究  $\beta$ -catenin 和 MMP-8 作为牙周炎潜在治疗靶点提供理论基础。但  $\beta$ -catenin 如何介导 MMP-8 在慢性牙周炎中表达的具体分子机制

仍需进一步研究。

### 参考文献

- [1] 白林,辛月娇,段丁瑜,等.巨噬细胞功能和炎症消退机制及与牙周炎关系研究进展[J].华西口腔医学杂志,2017,35(4):427-432.
- [2] Papanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over diagnosed, or both? [J]. Periodontology 2000, 2017, 75(1):45-51.
- [3] Meimandi M, Talebi Ardakani MR, Esmail Nejad A, et al. The effect of photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: A review of literature [J]. J Lasers Med Sci, 2017, 8 (Suppl 1):S7-S11.
- [4] Manresa C, Sanz-Mirallas EC, Twigg J, et al. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1):CD009376.
- [5] Romualdo PC, Lucisano MP, Paula-Silva FWG, et al. Ovariectomy exacerbates apical periodontitis in rats with an increase in expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases [J]. J Endod, 2018, 44(5):780-785.
- [6] Matsui H, Yamasaki M, Nakata K, et al. Expression of MMP-8 and MMP-13 in the development of periradicular lesions [J]. Int Endod J, 2011, 44(8):739-745.
- [7] Duan P, Bonewald LF. The role of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 77 (Pt A):23-29.
- [8] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-introduction and key changes from the 1999 classification [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45 (Suppl 20):S1-S8.
- [9] Giannobile WV. Host response therapeutics for periodontal diseases [J]. J Periodontol, 2008, 79(8):1592-1600.
- [10] Kuula H, Salo T, Pirila E, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis [J]. Infect Immun, 2009, 77(2):850-859.
- [11] 王丽娟,王莉华.慢性牙周炎患者种植修复后临床疗效及对龈沟液炎症因子和基质金属蛋白酶水平的影响[J].临床口腔医学杂志,2019,35(6):354-358.
- [12] Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1098:230-251.
- [13] Zhang L, Li X, Yan H, et al. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(3):e9642.
- [14] González-Moles MA, Ruiz-Ávila I, Gil-Montoya JA, et al.  $\beta$ -catenin in oral cancer: An update on current knowledge [J]. Oral Oncol, 2014, 50(9):818-824.
- [15] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1):9-26.
- [16] Napimoga MH, Nametala C, Da Silva FL, et al. Involvement of the Wnt- $\beta$ -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(6):550-557.
- [17] Tan X, Huang D, Zhou W, et al. Dickkopf-1 may regulate bone coupling by attenuating wnt/ $\beta$ -catenin signaling in chronic apical periodontitis [J]. Arch Oral Biol, 2018, 86:94-100.
- [18] Brown-Clay JD, Shenoy DN, Timofeeva O, et al. PBK/TOPK enhances aggressive phenotype in prostate cancer via  $\beta$ -catenin-TCF/LEF-mediated matrix metalloproteinases production and invasion [J]. Oncotarget, 2015, 6(17):15594-15609.
- [19] Liu X, Zhang Z, Pan S, et al. Interaction between the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and the EMMPRIN/MMP-2,9 route in periodontitis [J]. J Periodontol Res, 2018, 53(5):842-852.

(收稿日期:2019-11-05)

学术编辑:谢永林)