

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.016

论著·临床

口腔骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3、Nrg4 水平与种植体预后的关系

王秋林, 杨艳飞, 刘进, 刘蓉, 杨晓平, 陈圆圆, 严梦

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(WJ2019A153)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科

通信作者: 严梦, E-mail: 953395349@qq.com

【摘要】目的 分析口腔骨增量种植修复患者龈沟液正五聚蛋白 3 (PTX3)、神经调节素-4 (Nrg4) 水平与种植体预后的关系。**方法** 选取 2021 年 4 月—2022 年 4 月华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科收治口腔骨增量种植修复患者 92 例为研究组, 根据种植后 1 个月复诊时 X 线检查结果分为预后不良亚组 56 例, 预后良好亚组 36 例; 同期在医院体检牙周健康志愿者 92 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 法测定龈沟液 PTX3、Nrg4 的表达水平, Pearson 相关性分析口腔骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3、Nrg4 表达水平的相关性, Logistic 回归分析影响骨增量种植修复患者种植体预后的因素。**结果** 与健康对照组比较, 研究组 CRP、TNF- α 及龈沟液 PTX3 表达水平升高 ($t/P = 30.695 / <0.001, 18.994 / <0.001, 8.383 / <0.001$), Nrg4 表达水平降低 ($t/P = 10.988 / <0.001$)。与预后良好亚组比较, 预后不良亚组 PTX3、CRP、TNF- α 水平升高 ($t/P = 4.706 / <0.001, 17.480 / <0.001, 9.410 / <0.001$), Nrg4 表达水平降低 ($t/P = 9.033 / <0.001$)。骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3 和 Nrg4 表达水平呈负相关 ($r/P = -0.349 / 0.001$)。Logistic 回归分析显示, PTX3 高、Nrg4 低、CRP 高是骨增量种植修复患者种植体预后的危险因素 [OR (95% CI) = 3.542 (1.742 ~ 7.201), 2.524 (1.121 ~ 5.682), 4.767 (2.056 ~ 11.051)]。**结论** PTX3 在口腔骨增量种植修复患者龈沟液中呈高表达, Nrg4 呈低表达, 二者与种植体预后相关。

【关键词】 口腔骨增量种植修复; 正五聚蛋白 3; 神经调节素-4; 预后**【中图分类号】** R783 **【文献标识码】** A

The relationship between PTX3 and Nrg4 levels in gingival crevicular fluid and implant prognosis in patients with oral bone incremental implant repair Wang Qiulin, Yang Yanfei, Liu Jin, Liu Rong, Yang Xiaoping, Chen Yuanyuan, Yan Meng. Department of Stomatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Yan Meng, E-mail: 953395349@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (WJ2019A153)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the levels of positive pentameric protein 3 (PTX3) and neuregulin-4 (Nrg4) in gingival crevicular fluid (GCF) and the prognosis of implants in patients with oral bone incremental implant repair. **Methods** Ninety-two patients with oral bone augmentation implant repair admitted to the Department of Stomatology, Tongji Medical College Affiliated Hospital, Huazhong University of Science and Technology from April 2021 to April 2022 were selected as the research group. Based on the X-ray examination results at the follow-up one month after implantation, they were divided into a subgroup of 56 patients with poor prognosis and a subgroup of 36 patients with good prognosis; During the same period, 92 periodontal health volunteers underwent physical examination in the hospital as a healthy control group. The expression levels of PTX3 and Nrg4 in gingival crevicular fluid were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between the expression levels of PTX3 and Nrg4 in gingival crevicular fluid of patients with oral bone augmentation implant repair, and logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of dental implants in patients with bone augmentation implant repair. **Results** Compared with the healthy control group, the study group showed CRP, TNF- α , PTX3's expression level in gingival crevicular fluid increased ($t/P = 30.695 / <0.001, 18.994 / <0.001, 8.383 / <0.001$), while the expression level of Nrg4 decreased ($t/P = 10.988 / <0.001$). Compared with the subgroup with good prognosis, the subgroup with poor prog-

nosis' PTX3, CRP, TNF- α increased ($t/P=4.706/<0.001$, $17.480/<0.001$, $9.410/<0.001$), while the expression level of Nrg4 decreased ($t/P=9.033/<0.001$). The expression levels of PTX3 and Nrg4 in gingival crevicular fluid of patients with bone augmentation implant repair were negatively correlated ($r/P=-0.349/0.001$). Logistic regression analysis showed that high PTX3, low Nrg4, and high CRP were risk factors for implant prognosis in patients with incremental bone implant repair [$OR(95\% CI)=3.542(1.742\text{ to }7.201)$, $2.524(1.121\text{ to }5.682)$, $4.767(2.056\text{ to }11.051)$]. **Conclusion** PTX3 is highly expressed in the gingival crevicular fluid of patients with oral bone augmentation implant repair, while Nrg4 is low in expression, both of which are related to implant prognosis.

【Key words】 Oral bone incremental implant repair; Positive pentameric protein 3; Neuregulin-4; Prognosis

在过去的 60 年中,种植牙被广泛用作缺失牙齿最有效和最持久的治疗方法之一^[1]。种植牙治疗的成功率很高^[2]。近年来随着人体种植牙技术飞速发展,种植体周围黏膜炎和种植体周围炎的患病率逐渐增加,主要原因为骨吸收、炎性反应的发生^[3]。正五聚蛋白(Pentraxin)超家族是一组蛋白质,根据氨基酸链的长度分为 2 个亚组:长 Pentraxins(包括 PTX-3)和短 Pentraxins^[4]。PTX-3 是一种急性期蛋白,它参与一些以炎性反应为特征的疾病^[5]。神经调节素-4(Nrg4)主要由棕色脂肪组织产生,属于表皮生长因子神经调节蛋白家族^[6]。Nrg4 促进巨噬细胞的凋亡,抑制结肠炎性反应^[7]。有关 PTX3、Nrg4 在口腔骨增量种植修复中的研究甚少,因此,现分析口腔骨增量种植修复患者龈沟液中 PTX3、Nrg4 的表达及其与预后的关系,旨在为口腔临床研究提供新的预后评估方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 4 月—2022 年 4 月华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科收治的口腔骨增量种植修复患者 92 例为研究组,男 52 例,女 40 例,年龄 22~45(30.50 ± 4.18)岁;体质量指数(BMI) $19 \sim 26(22.45 \pm 3.16)$ kg/m²。同期在医院体检牙周健康志愿者 92 例为健康对照组,男 50 例,女 42 例,年龄 20~48(30.00 ± 4.32)岁;BMI $19 \sim 26(22.32 \pm 3.08)$ kg/m²。2 组人员一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(202100125),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《牙周病学》中有关骨增量种植修复的诊断标准^[8],入院前未进行治疗;②首次进行种植牙手术的患者。(2)排除标准:①患有传染性疾病的患者;②处于妊娠期或者哺乳期的患者;③患有其他牙周疾病的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:对 2 组人员性别、年龄、饮酒、吸烟、偏侧咀嚼、是否磨牙、吸烟饮酒、白介素-1(IL-1)、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF- α)

等资料进行收集。

1.3.2 龈沟液 PTX3、Nrg4 水平测定:2 组人员入组当天清除牙龈上菌斑,用清水漱口后使用消毒棉球擦拭,气枪吹干牙面。使用准备好的滤纸插入到牙颊侧近中牙周袋内部,停置 30 s,用游标卡尺测量润湿长度将其放置于 Eppendorf 管中,加入 PBS 缓冲液(购自上海源叶生物科技有限公司)200 μ l,离心留取其上清液,放置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱待用。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 PTX3、Nrg4 水平,试剂盒分别购自北京义翘神州科技股份有限公司、武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,试验严格按照试剂盒说明书进行,采用酶标仪(购自珀金埃尔默医学诊断产品有限公司)测定 PTX3、Nrg4 450 nm 波长的吸光值,绘制回归曲线,计算表达水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件完成数据处理。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3 与 Nrg4 表达水平的相关性;Logistic 回归分析影响骨增量种植修复预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较 与健康对照组比较,研究组 CRP、TNF- α 水平升高($P<0.01$),而性别、年龄、饮酒、吸烟、磨牙、偏侧咀嚼和 IL-1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 2 组龈沟液 PTX3、Nrg4 水平比较 与健康对照组比较,研究组龈沟液 PTX3 表达水平升高,Nrg4 表达水平降低($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同预后亚组龈沟液 PTX3、Nrg4 及 CRP、TNF- α 水平比较 在种植牙术后 1 个月复诊时进行 X 线检查,发现种植牙松动 24 例,畸形 15 例,破裂 17 例,共 56 例作为预后不良亚组,其余 36 例为预后良好亚组。与预后良好亚组比较,预后不良亚组 PTX3、CRP、TNF- α 水平升高,Nrg4 表达水平降低($P<0.01$),见表 3。

表 1 健康对照组与研究组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the healthy control group and the study group

资 料	健康对照组 (n=92)	研究组 (n=92)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]男	50(54.35)	52(56.52)	0.088	0.767
女	42(45.65)	40(43.48)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.00 ± 4.32	30.50 ± 4.18	0.798	0.426
饮酒[例(%)]	30(32.61)	42(45.65)	3.286	0.070
吸烟[例(%)]	40(43.48)	45(48.91)	0.547	0.460
磨牙[例(%)]	52(56.52)	58(63.04)	0.814	0.367
偏侧咀嚼[例(%)]	52(56.52)	60(65.22)	1.460	0.227
IL-1($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.05	1.498	0.136
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.75 ± 0.08	1.59 ± 0.25	30.695	<0.001
TNF-α($\bar{x} \pm s$, μg/L)	3.02 ± 0.37	4.30 ± 0.53	18.994	<0.001

表 2 健康对照组与研究组龈沟液 PTX3、Nrg4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Tab. 2 Comparison of PTX3 and Nrg4 levels in gingival crevicular fluid between the healthy control group and the study group

组 别	例数	PTX3	Nrg4
健康对照组	92	1.82 ± 0.15	2.28 ± 0.28
研究组	92	2.06 ± 0.23	1.85 ± 0.25
t 值		8.383	10.988
P 值		<0.001	<0.001

2.4 骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3、Nrg4 表达水平相关性 Pearson 法分析显示,骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3 和 Nrg4 表达水平呈负相关($r = -0.349$, $P = 0.001$)。

2.5 影响骨增量种植修复患者种植牙预后因素的 Logistic 回归分析 将骨增量种植修复患者 1 个月的预后状况作为因变量,将上述结果中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,PTX3 高、Nrg4 低、CRP 高是骨增量种植修复患者种植牙预后的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

3 讨 论

口腔骨增量种植修复的发展使得种植体周围黏膜炎和种植体周围炎的患病率逐渐增加^[9]。个人口腔

表 4 影响骨增量种植修复患者种植牙预后因素的 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of factors influencing the prognosis of implant teeth in patients with incremental bone implant restoration

变 量	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
PTX3 高	1.265	0.362	12.205	<0.001	3.542	1.742 ~ 7.201
Nrg4 低	0.926	0.414	5.001	0.025	2.524	1.121 ~ 5.682
CRP 高	1.562	0.429	13.252	<0.001	4.767	2.056 ~ 11.051
TNF-α 高	0.273	0.562	0.236	0.627	1.314	0.437 ~ 3.953

卫生清洁不足、吸烟、2 型糖尿病和慢性牙周炎病史被认为是这些种植体周围疾病的危险因素,并影响骨增量种植修复患者的预后^[10]。因此寻找与骨增量种植修复相关的生物标志物具有重要的临床意义。

PTX3 通过 c-Jun N 末端激酶途径产生,在内皮细胞中,PTX3 的表达很容易被 TNF-α 和 IL-1β 诱导,此后,开始急性细胞改变,其中内皮细胞从静止的抗炎表型转变为促炎细胞表型^[11-12]。PTX3 是一种在进化中高度保守的可溶性模式识别分子,PTX3 在稳定条件下通常表达不良,但响应炎性刺激可迅速上调^[13]。促炎分子 IL-1 和 TNF-α 是骨髓细胞和内皮细胞产生 PTX3 的最重要的诱导剂,当适当刺激时,成纤维细胞和其他基质细胞也会释放 PTX3^[14]。在先天抵抗病原体、调节炎性反应和组织修复方面 PTX3 发挥着重要作用,已有研究表明,PTX3 可以通过调节发炎部位的中性粒细胞募集来限制急性肺损伤和缺血/再灌注诱导的肾损伤小鼠的组织损伤^[15]。本结果表明,PTX3 参与口腔骨增量种植修复过程,并与预后有关,是因为术后机体存在较高的炎性反应,而 CRP、TNF-α 水平的升高也证实了炎性反应加剧,骨增量种植修复患者种植牙的损害程度加重。

Nrg4 是一种小蛋白,具有跨膜结构域和包含 EGF 样结构域的短细胞外部分,在 C 末端两侧是蛋白水解位点,蛋白水解位点在切割时释放 EGF 结构域,然后与 ErbB4 受体特异性结合^[16]。Nrg4 是一种分泌蛋白,在骨骼肌、肝脏、大脑、心脏和肾脏表达^[17]。值得注意

表 3 预后不良亚组与预后良好亚组龈沟液 PTX3、Nrg4 及 CRP、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of gingival crevicular fluid PTX3, Nrg4, CRP, TNF-α level in poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup

组 别	例数	PTX3(μg/L)	Nrg4(μg/L)	CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)
预后良好亚组	36	1.92 ± 0.21	2.15 ± 0.26	1.02 ± 0.22	3.65 ± 0.52
预后不良亚组	56	2.15 ± 0.24	1.66 ± 0.25	1.96 ± 0.27	4.72 ± 0.54
t 值		4.706	9.033	17.480	9.410
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

的是,在小鼠中进行的实验表明,Nrg4 抑制了非酒精性脂肪性肝炎进展中参与肝脏炎症基因的表达^[18]。此外,另一项研究表明,Nrg4 减少了巨噬细胞数量并改善了克罗恩病的炎性反应,表明 Nrg4 具有抗炎作用^[6,19]。Nrg4 在多种低水平炎性反应性疾病中起保护作用,研究发现,Nrg4 缺乏能够加重体内关节软骨的破坏和炎性反应,以及加速软骨细胞的凋亡^[20]。本研究中,与健康对照组比较,研究组龈沟液 Nrg4 表达水平显著降低;与预后良好亚组比较,预后不良亚组 Nrg4 表达水平显著降低,与以往研究一致,表明 Nrg4 参与炎性反应进而影响口腔骨增量种植修复预后。

相关性分析表示,骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3 和 Nrg4 表达水平呈负相关,分析原因,随着患者受到炎性反应的影响,龈沟液 PTX3 呈高表达,Nrg4 低表达,共同参与炎性反应。Logistic 回归分析显示,PTX3、Nrg4、CRP 是骨增量种植修复患者种植牙预后的影响因素,提示 PTX3 和 Nrg4 可以作为预测骨增量种植修复患者种植牙预后的潜在生物标志物,有望评估患者的病情状况。

综上所述,骨增量种植修复患者龈沟液 PTX3 呈高表达,Nrg4 呈低表达,二者呈负相关,与种植牙预后有关。但本研究样本数量较少,之后将加大样本数量进一步探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王秋林、杨艳飞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘进、刘蓉:分析试验数据,论文审核;杨晓平:实施研究过程,资料搜集整理;陈圆圆、严梦:进行统计学分析,论文修改

参考文献

[1] 赵驰,金芮竹.老年人牙列游离端缺失修复中种植牙技术的具体运用[J].全科口腔医学电子杂志,2022,5(19):1-2. DOI:10.3969/j.issn.2095-7882.2018.19.001.

Zhao C, Jin RZ. CAplication of implant technique in restoration of dentition free end defect in the elderly[J]. General Journal of Stomatology, 2022, 5(19):1-2. DOI:10.3969/j.issn.2095-7882.2018.19.001.

[2] 叶红飞,何琴,杨卫东. GBR 技术应用于种植义齿患者牙槽骨骨量不足治疗效果及美学修复效果观察[J].首都食品与医药,2021,28(19):52-54. DOI:10.3969/j.issn.1005-8257.2021.19.023.

Ye HF, He Q, Yang WD. The effect of GBR technique in the treatment of alveolar bone deficiency in patients with implant-supported dentures[J]. Capital Food Medicine, 2021, 28(19):52-54. DOI:10.3969/j.issn.1005-8257.2021.19.023.

[3] 张野,易明坤.不翻瓣微创法对口腔种植手术效果和牙槽嵴顶骨吸收的影响[J].临床口腔医学杂志,2020,36(1):29-32. DOI:

10.3969/j.issn.1003-1634.2020.01.009.

Zhang Y, Yi MK. Effect of non-flap flap minimally invasive method on oral implantation and alveolar ridge parietal resorption[J]. Journal of Clinical Stomatology, 2020, 36(1):29-32. DOI:10.3969/j.issn.1003-1634.2020.01.009.

[4] 梁文美,付豹,赵晓宇,等.血必净注射液联合低分子肝素对老年急性呼吸窘迫综合征正五聚蛋白 3,乙酰肝素酶水平的影响[J].实用医学杂志,2022,38(14):1814-1818. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.14.019.

Liang WM, Fu B, Zhao XY, et al. Effects of Xuebijing Injection combined with low molecular weight heparin on PTX3 and HPSE levels in elderly patients with acute respiratory distress syndrome[J]. The Journal of Practical Medicine, 2022, 38(14):1814-1818. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.14.019.

[5] 才让,陈学梅,祁蕙燕,等.脓毒症患者血清 H2S, GDF-15, PTX-3 水平与凝血功能,炎症指标及病情评分的相关性分析[J].现代生物医学进展,2021,21(7):1365-1369. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.036.

Cai R, Chen XM, Qi HY, et al. Correlation analysis of serum levels of H2S, GDF-15 and PTX-3 with coagulation function, inflammatory index and disease score in sepsis patients[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(7):1365-1369. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.036.

[6] Díaz-Sánchez F, Blanco-Sinfreu C, Archilla-Ortega A, et al. Neuregulin 4 downregulation induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through inflammation and autophagic degradation of GLUT4 vesicles [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23):12960. DOI:10.3390/ijms222312960.

[7] Nugroho DB, Ikeda K, Barinda AJ, et al. Neuregulin-4 is an angiogenic factor that is critically involved in the maintenance of adipose tissue vasculature [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(1):378-384. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.06.043.

[8] 孟焕新,束蓉,闫福华.牙周病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2008:333.

[9] 李笑班,王庆福,张健.种植体周围软组织质量对于边缘骨吸收的影响研究进展[J].口腔颌面修复学杂志,2022,23(1):75-80. DOI:10.19748/j.cn.kqxf.1009-3761.2022.1.012.

Li XB, Wang QF, Zhang J. Research progress on the influence of peri-implant soft tissue quality on marginal bone resorption[J]. Chinese Journal of Prosthodontics, 2022, 23(1):75-80. DOI:10.19748/j.cn.kqxf.1009-3761.2022.1.012.

[10] 张运梅,高杨,肖坤茂,等.慢性牙周炎患者口腔健康影响因素分析与护理对策[J].护理实践与研究,2020,17(18):111-113. DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2020.18.043.

Zhang YM, Gao Y, Xiao KM, et al. Analysis of influencing factors of oral health in patients with chronic periodontitis and nursing countermeasures[J]. Nursing Practice and Research, 2020, 17(18):111-113. DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2020.18.043.

[11] 程远,向森,路慧彬.干扰 PTX3 表达对甲状腺癌细胞 TPC-1 增殖,侵袭及 TLR4/NF-κB 通路蛋白表达的影响[J].郑州大学学报:医学版,2020,55(3):355-359. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2019.12.105.

- Cheng Y, Xiang S, Lu HB. Effects of interfering PTX3 expression on proliferation, invasion and TLR4/NF- κ B pathway proteins expression of thyroid cancer cell line TPC-1 [J]. *Journal of Zhengzhou University: Medical Science Edition*, 2020, 55(3): 355-359. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2019.12.105.
- [12] 史超, 陈可斌, 寻增艳, 等. 血清 PTX3, TNF- α , IL-1 β , Hcy 水平与退行性心脏瓣膜病合并心房颤动病人心功能的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(21): 3768-3771. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.21.030.
- Shi C, Chen KB, Xun ZY, et al. Correlation between serum levels of PTX3, TNF- α , IL-1 β , and Hcy and cardiac function in patients with degenerative valvular heart disease and atrial fibrillation [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2021, 19(21): 3768-3771. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.21.030.
- [13] 彭婉君, 赵彬彬, 武婧, 等. 可溶性识别分子 PTX3 的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(1): 115-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.01.020.
- Peng WJ, Zhao BB, Wu J, et al. Research progress of soluble recognition molecule PTX3 [J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2020, 30(1): 115-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.01.020.
- [14] 石春霞, 陈倩, 王瑶, 等. 急性肝衰竭小鼠血清与组织中 PTX3, HBP, PCT 及 IL-6, IL-1 β , TNF- α 的变化及诊断价值 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 28-33. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.007.
- Shi CX, Chen Q, Wang Y, et al. Changes and diagnostic value of PTX3, HBP, PCT, IL-6, IL-1 β , TNF- α in serum and tissue of mice with acute liver failure [J]. *Journal of Medical Research*, 2020, 49(1): 28-33. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.007.
- [15] Grcevic D, Sironi M, Valentino S, et al. The long pentraxin 3 plays a role in bone turnover and repair [J]. *Front Immunol*, 2018, 5(9): 417. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00417.
- [16] Shi L, Li Y, Xu X, et al. Brown adipose tissue-derived Nrg4 alleviates endothelial inflammation and atherosclerosis in male mice [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(11): 1573-1590. DOI: 10.1038/s42255-022-00671-0.
- [17] 张晓莉, 马嘉平. 神经调节蛋白 4 及其受体 ErbB4 在牙周炎患者龈沟液中的表达及对牙周炎大鼠牙周组织炎症和牙槽骨丢失的影响 [J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42(5): 318-325. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.05.002.
- Zhang XL, Ma JP. Expression of neuregulin 4 and its receptor ErbB4 in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis and their effect on periodontal tissue inflammation and alveolar bone loss in rats with periodontitis [J]. *Journal of Xuzhou Medical University*, 2022, 42(5): 318-325. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.05.002.
- [18] Chen Z, Wang GX, Ma SL, et al. Nrg4 promotes fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(8): 863-872. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.03.016.
- [19] 朱良润, 宋丽亚, 张楠. NRG4 在克罗恩病组织中的表达及意义 [J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(4): 299-302, 307. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.015.
- Zhu LR, Song LY, Zhang N. Expression and significance of NRG4 in Crohn's disease [J]. *International Journal of Digestive Diseases*, 2021, 41(4): 299-302, 307. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.015.
- [20] Shi L, Xu X, Meng B, et al. Neuregulin 4 attenuates osteoarthritis progression by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes in mice [J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(1): 131-142. DOI: 10.1007/s00223-021-00897-2.

(收稿日期: 2022-12-24)

(上接 525 页)

- Wang H, Zhou YQ, Bi CL, et al. Effects of selenium on autophagy and intracellular bacterial proliferation of dairy mammary epithelial cells induced by staphylococcus aureus [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2020, 40(1): 91-96. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2020.01.16.
- [15] Liu K, Ding T, Fang L, et al. Organic selenium ameliorates staphylococcus aureus-induced mastitis in rats by inhibiting the activation of NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 443. DOI: 10.3389/fvets.2020.00443.
- [16] Bi CL, Zhang SJ, Shen YZ, et al. Selenium plays an anti-inflammatory role by regulation NLRP3 inflammasome in staphylococcus aureus-infected mouse mammary gland [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(2): 604-610. DOI: 10.1007/s12011-020-02166-z.
- [17] Sun W, Wang Q, Guo Y, et al. Selenium suppresses inflammation by inducing microRNA-146a in Staphylococcus aureus-infected mouse mastitis model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 110949-110964. DOI: 10.18632/oncotarget.20740.
- [18] Luo Y, Li C, Zhou Z, et al. Biological functions of IL-17-producing cells in mycoplasma respiratory infection [J]. *Immunology*, 2021, 164(2): 223-230. DOI: 10.1111/imm.13346.
- [19] Dewayani A, Fauzia KA, Alfaray RI, et al. The roles of IL-17, IL-21, and IL-23 in the helicobacter pylori infection and gastrointestinal inflammation; A review [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(5): 315. DOI: 10.3390/toxins13050315.
- [20] Wei X, Li C, Zhang Y, et al. Fish NF- κ B couples TCR and IL-17 signals to regulate ancestral T-cell immune response against bacterial infection [J]. *FASEB J*, 2021, 35(4): e21457. DOI: 10.1096/fj.202002393RR.
- [21] 王宁, 张卫宁, 陈雨婕, 等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(3): 271-277.
- Wang N, Zhang WN, Chen YJ, et al. Research progress on the relationship between IL-23/IL-17 inflammatory axis and inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Cell and Molecular Immunology*, 2021, 37(3): 271-277.

(收稿日期: 2023-01-05)