

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.004
文章编号: 1005-8982 (2022) 10-0018-06

糖尿病专题·论著

NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 炎症小体对糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合的作用及其机制研究

郑毅¹, 赵彤²

(1. 天津医科大学口腔医院 牙体牙髓科, 天津 300070; 2. 天津医科大学第二医院 口腔科, 天津 300021)

摘要: **目的** 探究含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体对糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合的作用及其机制。**方法** 将 30 只大鼠随机分为对照组、模型组、炎症小体抑制组, 每组 10 只。除对照组外, 采用高糖饲养+腹腔注射链脲佐菌素复制糖尿病模型, 模型复制成功后用球钻毁损大鼠部分牙槽骨骨质, 复制牙槽骨缺损模型。模型复制成功后, 炎症小体抑制组大鼠立即尾静脉注射 20 mg/kg NLRP3 抑制剂, 1 次/d, 连续给药 28 d。给药结束后, 检测各组大鼠空腹血糖。采用酶联免疫吸附试验测定各组大鼠血清护骨因子 (OPG) 和碱性磷酸酶 (ALP) 含量。分别采用苏木精-伊红 (HE) 和抗酒石酸酸性磷酸酶 (TARP) 染色观察牙槽骨缺损愈合情况及破骨细胞数, 进行骨再生 Lane-Sandhu 评分。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和 Western blotting 检测 NLRP3、Caspase-1 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) mRNA 和蛋白的表达。**结果** 模型组 OPG、ALP 低于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。HE 染色结果显示, 模型组大鼠牙槽骨缺损严重, 可见大量炎症浸润细胞, 炎症小体抑制组牙槽骨缺损程度低, 炎症浸润细胞较少。模型组 Lane-Sandhu 评分低于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。TARP 染色结果显示, 模型组破骨细胞数高于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。模型组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 和蛋白相对表达量高于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。**结论** 抑制 NLRP3 炎症小体可改善骨代谢, 促进糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合, 其作用可能与抑制 NLRP3/IL-1 β 通路有关。

关键词: 糖尿病; 牙槽骨缺损; NLRP3 炎症小体; Caspase-1; 白细胞介素 1 β ; 大鼠

中图分类号: R587.2; R781.42

文献标识码: A

The role of NLRP3 inflammasome in the healing of alveolar bone defects in diabetic rats and its underlying mechanisms

Yi Zheng¹, Tong Zhao²

(1. Department of Endodontics, Stomatological Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Stomatology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300021, China)

Abstract: Objective To explore the role of NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome in the healing of alveolar bone defects in diabetic rats and its underlying mechanisms. **Methods** Thirty rats were randomly divided into the control group, the model group and the inflammasome inhibition group, with 10 rats in each group. All rats except those in the control group were fed with high-glucose diets and intraperitoneally injected with streptozotocin to establish the diabetic models, and the alveolar bones of rats were destructed to establish the alveolar bone defects models. After the model establishment, the rats in the inflammasome inhibition group were administrated 20 mg/kg of NLRP3 inhibitor via tail vein injection once a day for twenty-eight

收稿日期: 2022-01-11

[通信作者] 赵彤, E-mail: zhaotong788@126.com; Tel: 13752666788

days, followed by the measurement of the fasting blood glucose of rats in each group. The contents of serum osteoprotegerin (OPG) and alkaline phosphatase (ALP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The hematoxylin and eosin (HE) staining and tartrate-resistant acid phosphatase staining (TARP) were applied to observe the healing of alveolar bone defects and the number of osteoclasts, as well as grading the bone formation according to the Lane and Sandhu histopathological scoring system. The mRNA and protein expressions of NLRP3, caspase-1 and interleukin (IL)-1 β were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction and Western blotting.

Results Compared with the control group and the inflammasome inhibition group, the contents of OPG and ALP were lower in the model group ($P < 0.05$). The HE staining showed that the alveolar bone defects in the model group were severe, with the infiltration of a large number of inflammatory cells. In contrast, the degree of alveolar bone defects in the inflammasome inhibition group was low, with the infiltration of only a few of inflammatory cells. Compared with the control group and the inflammasome group, the Lane and Sandhu score in the model group decreased ($P < 0.05$). The TARP staining exhibited that the number of osteoclasts in the model group was higher than that in the control group and the inflammasome inhibition group ($P < 0.05$). The mRNA and protein expressions of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β were higher in the model group relative to those in the control group and the inflammasome inhibition group ($P < 0.05$).

Conclusions Inhibition of NLRP3 inflammasome can improve bone metabolism and promote the healing of alveolar bone defects in diabetic rats, which may be related to the suppression of NLRP3/IL-1 β pathway.

Keywords: diabetes mellitus; alveolar bone defect; NLRP3 inflammasome; caspase-1; IL-1 β ; rat

牙槽骨缺损是指上下颌骨边缘镶嵌牙根处因牙周炎、创伤或肿瘤等因素导致该处骨组织受损。牙槽骨受损严重时, 牙周组织支持力量减弱, 牙齿松动甚至脱落, 因此牙槽骨缺损的修复对口腔疾病患者至关重要。临床上无机材料、复合材料和自体牙骨移植材料常被用来修复牙槽骨缺损^[1]。廖武堂^[2]研究结构显示, Bio-Oss 骨粉结合猪小肠黏膜下层也可促进牙槽骨组织的再生, 有效修复牙槽骨缺损。但很多牙槽骨缺损患者同时合并糖尿病, 在高糖环境下, 骨代谢紊乱^[3], 牙槽骨缺损难以愈合, 因此糖尿病患者的牙槽骨缺损修复是口腔科面临的难点之一。目前, 尚未有针对糖尿病患者牙槽骨缺损修复的有效方法。

NLR 家族 Pypin 域蛋白 3 (NOD-like receptor 3, NLRP3) 在糖尿病病程中扮演着重要角色。既往研究显示, 抑制 NLRP3 炎症小体可以加速糖尿病模型小鼠足部溃疡伤口的愈合^[4], 但目前暂未见研究报道 NLRP3 炎症小体的活性与糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合的关系。因此本实验探究抑制 NLRP3 炎症小体糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合情况, 以期为临床寻找治疗方案提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 4 月龄健康 SD 雄性大鼠 30 只,

体重(220 \pm 20)g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(沪)2017-0005, 实验动物使用许可证号: SYXK(沪)2019-0003。适应性饲养 3 d, 正常饮食、饮水。

1.1.2 主要试剂 链脲佐菌素(上海源叶生物科技有限公司), NLRP3、Caspase-1、白细胞介素 1 β (Interleukin, IL-1 β)、 β -actin 兔抗大鼠一抗、HPR 标记羊抗兔 IgG 二抗(美国 Abcam 公司), 护骨因子(osteoprotegerin, OPG)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)ELISA 试剂盒(上海瑞番生物科技有限公司), 抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TARP)染色试剂盒(上海一研生物科技有限公司), Hifair[®] V nCov Multiplex One Step RT-qPCR Probe Kit 试剂盒、Trieasy[™] Total RNA Extraction Reagent TRIeasy[™] 总 RNA 提取试剂盒(上海翌圣生物科技有限公司), NLRP3 炎症小体抑制剂(YQ128)、动物组织蛋白抽提试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司), 高糖饲料(上海锐赛生物技术有限公司)。

1.1.3 主要仪器 血糖仪 BGM501(上海寰熙医疗器械有限公司), 多样品组织研磨仪 CEBO-24(上海测博生物科技发展有限公司), 全自动酶标仪 318C+(上海沛欧分析仪器有限公司), Qubit 荧光定量仪、SimpliAmp PCR 仪(美国赛默飞世尔科技有限公司), 80i 显微镜(日本 Nikon 公司), 一体式凝胶成像系统

WD-9413D、转印电泳仪 DYCZ-40K(北京六一生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病模型大鼠的复制 高糖饲料饲养 4 周后,大鼠腹腔注射 0.1 mmol/L 柠檬酸-柠檬酸钠稀释的链脲佐菌素 60 mg/kg。72 h 后用一次性测血糖针刺破大鼠尾尖取血(测量前 12 h 禁食),用血糖仪检测血糖,血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病模型复制成功^[5]。

将复制成功的糖尿病模型大鼠用 2% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,仰卧固定在手术台上,分离口腔上颌两侧第一磨牙腭侧的牙龈与粘骨膜,用球钻缓慢由近中向远中磨除部分牙槽骨骨质,形成大小约 2.0 mm \times 2.0 mm \times 1.0 mm 的缺口,磨除的同时注意用生理盐水冲洗冷却,缝合牙龈。

1.2.2 实验分组及给药 将 30 只大鼠随机分为对照组、模型组、炎症小体抑制组,每组 10 只。模型复制成功后,炎症小体抑制组大鼠立即尾静脉注射 20 mg/kg NLRP3 抑制剂(YQ128),1 次/d,连续给药 28 d。对照组和模型组大鼠尾静脉注射等体积生理盐水,1 次/d,连续注射 28 d。

1.2.3 空腹血糖检测 给药结束后大鼠禁食 12 h,用一次性测血糖针刺大鼠尾部取血,血糖仪测量各组大鼠空腹血糖。

1.2.4 骨代谢指标检测 测量血糖后,大鼠尾静脉采血,1 000 r/min 离心 10 min,取上清液采用 ELISA 检测 OPG 和 ALP 含量,严格按照试剂盒说明书进行操作,用酶标仪读数,将光密度值代入标准曲线计算相应孔位浓度。

1.2.5 牙槽骨缺损区苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色及 Lane-Sandhu 评分 采血后,处死各组大鼠,取左侧上颌骨复制缺损处的骨组织于多聚甲醛中固定 24 h,然后置于 100 g/L 乙二胺四乙酸溶液中脱钙处理 10 周,每 2 天换脱钙液 1 次。脱钙后取出骨组织,常规脱水,石蜡包埋,蜡块切片约 4 μ m 厚,进行 HE 染色,显微镜下观察牙槽骨愈合情况。根据 Lane-Sandhu 评分标准^[6]评价再生情况,包括:①骨形成。无骨形成计 0 分,骨形成占骨缺损 $> 0\% \sim 25\%$ 计 1 分,骨形成占骨缺损 $> 25\% \sim 50\%$ 计 2 分,骨形成占骨缺损 $> 50\% \sim 75\%$ 计 3 分,骨形成占骨缺损 $> 75\% \sim 100\%$

计 4 分。②骨连接。骨折线清晰计 0 分,骨折线部分存在计 1 分,骨折线消失计 2 分。③骨塑形。未见塑形计 0 分,髓腔形成计为 2 分,皮质骨形成计 4 分。

1.2.6 TARP 染色观察破骨细胞数 参照 WU 等^[7]检测方法,取 1.2.5 中石蜡切片,加入蒸馏水水化脱蜡,采用 TARP 染色试剂盒染色,盖好盖玻片,放入烘箱内烘干,用显微镜观察破骨细胞,每张切片随机选取 6 个视野进行破骨细胞计数(不规则长条形,胞浆呈红色),计算平均值。

1.2.7 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 的表达 取大鼠右侧上颌骨复制缺损处的骨组织,剔除牙周软组织后放入盛有液氮的研钵中,研磨成粉末,取 100 mg 粉末于离心管中,加入裂解液,室温下裂解 5 min 后离心,严格按照试剂盒说明书进行操作。取 5 μ L 提取好的 mRNA,按照试剂盒添加其余组分,加无菌无酶水补至 30 μ L,放入 qRT-PCR 仪中。50 $^{\circ}$ C、10 min 将 mRNA 逆转录为 cDNA,PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30s,共 45 个循环。 β -actin 作为内参,根据 Ct 值计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。引物设计见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
NLRP3	正向: 5'-GGTACATGGATAGCATGA-3'	18
	反向: 5'-TAGGACATAGACATTAGA-3'	
Caspase-1	正向: 5'-TGTAGACATGAAACGTACAC-3'	20
	反向: 5'-GGAACAATACAGATCATTGA-3'	
IL-1 β	正向: 5'-GTTAGACATAGACATAGA-3'	18
	反向: 5'-TTGAACCTAACAGGTA-3'	
β -actin	正向: 5'-TTAGACATAGGATACCATAGAA-3'	22
	反向: 5'-TTAAAGACATAGACCATAGACA-3'	

1.2.8 Western blotting 检测 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白的表达 取 1.2.7 中研磨好的骨组织粉末,在冰上加入蛋白提取试剂盒中的裂解液,于涡旋仪上混匀后离心,按照试剂盒说明书进行操作,采用 BCA 法测定蛋白浓度,SDS-PAGE 进行凝胶电泳,电泳结束后,浸泡于转膜液中将蛋白转移到 PVDF 转膜纸上,放入 3% 脱脂奶粉封闭液中封闭

1 h, 加入一抗室温下孵育过夜, 洗膜, 加入二抗孵育 1 h, 在凝胶成像系统中曝光观察, 以 β -actin 作为内参计算灰度值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.00 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠空腹血糖的比较

对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠空腹血糖分别为 (5.27 ± 1.08) mmol/L、 (18.74 ± 4.17) mmol/L 和 (18.08 ± 3.98) mmol/L, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 5.008, P = 0.014$), 与对照组比较, 模型组与炎症小体抑制组空腹血糖均上升 ($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠骨代谢指标比较

对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠 OPG、ALP 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 4.278$ 和 $1.202, P = 0.024$ 和 0.316), 模型组 OPG、ALP 低于

对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠 OPG 和 ALP 含量比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

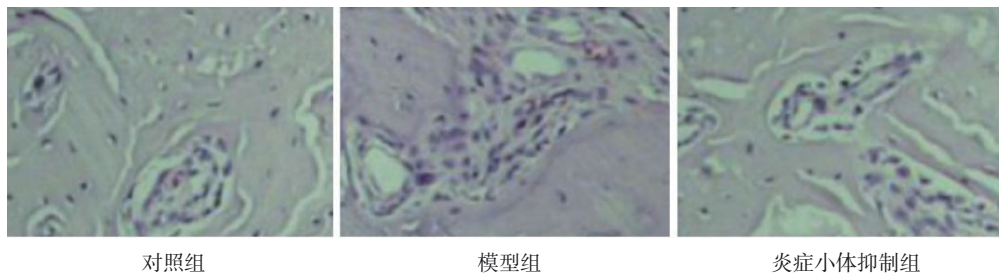
组别	OPG/(pmol/mL)	ALP/(u/L)
对照组	1.07 ± 0.18	112.34 ± 21.74
模型组	0.89 ± 0.11 ^①	98.74 ± 18.62 ^①
炎症小体抑制组	1.01 ± 0.12 ^②	108.64 ± 20.36 ^②
F 值	4.278	1.202
P 值	0.024	0.316

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠牙槽骨 HE 染色及 Lane-Sandhu 评分比较

HE 染色结果显示, 模型组大鼠牙槽骨缺损严重, 可见大量炎症浸润细胞, 炎症小体抑制组牙槽骨缺损程度低, 炎症浸润细胞较少。见图 1。

对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠 Lane-Sandhu 评分分别为 (6.45 ± 0.97) 分、 (3.98 ± 0.61) 分和 (5.02 ± 0.85) 分, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 22.666, P = 0.000$), 模型组 Lane-Sandhu 评分低于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。



对照组

模型组

炎症小体抑制组

图 1 各组大鼠上颌骨组织 (HE 染色 $\times 400$)

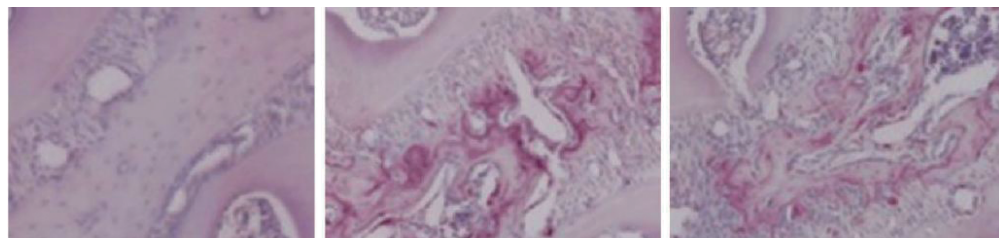
2.4 各组大鼠破骨细胞数比较

TARP 染色结果显示, 对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠破骨细胞数分别为 (1.01 ± 0.03) 个/HP、 (11.24 ± 2.21) 个/HP 和 (8.01 ± 1.68) 个/HP, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 106.447, P = 0.000$), 模型

组破骨细胞数高于对照组和炎症小体抑制组 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.5 各组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 相对表达量比较

对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠上颌骨



对照组

模型组

炎症小体抑制组

图 2 各组大鼠上颌骨组织 (TARP 染色 $\times 200$)

组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 相对表达量比较,经方差分析,差异均有统计学意义($F=13.175$ 、 18.414 和 23.672 , $P=0.001$ 、 0.000 和 0.000),模型组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 相对表达量高于对照组和炎症小体抑制组($P<0.05$)。见表 3。

2.6 各组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白相对表达量比较

对照组、模型组、炎症小体抑制组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义($F=14.121$ 、 12.333 和 10.932 , $P=0.001$ 、 0.000 和 0.002),模型组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白相对表达量高于对照组和炎症小体抑制组($P<0.05$)。见表 4 和图 3。

表 3 各组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA 相对表达量比较 ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	NLRP3 mRNA	Caspase-1 mRNA	IL-1 β mRNA
对照组	0.21 \pm 0.05	0.22 \pm 0.04	0.17 \pm 0.06
模型组	0.59 \pm 0.19 ^①	0.68 \pm 0.20 ^①	0.56 \pm 0.14 ^①
炎症小体抑制组	0.40 \pm 0.05 ^{①②}	0.43 \pm 0.04 ^{①②}	0.36 \pm 0.03 ^{①②}
F 值	13.175	18.414	23.672
P 值	0.001	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与模型组比较, $P<0.05$ 。

表 4 各组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白相对表达量比较 ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	NLRP3 蛋白	Caspase-1 蛋白	IL-1 β 蛋白
对照组	0.17 \pm 0.04	0.20 \pm 0.04	0.15 \pm 0.03
模型组	0.56 \pm 0.18 ^①	0.62 \pm 0.21 ^①	0.49 \pm 0.18 ^①
炎症小体抑制组	0.36 \pm 0.08 ^{①②}	0.39 \pm 0.09 ^{①②}	0.31 \pm 0.08 ^{①②}
F 值	14.121	12.333	10.932
P 值	0.001	0.001	0.002

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与模型组比较, $P<0.05$ 。

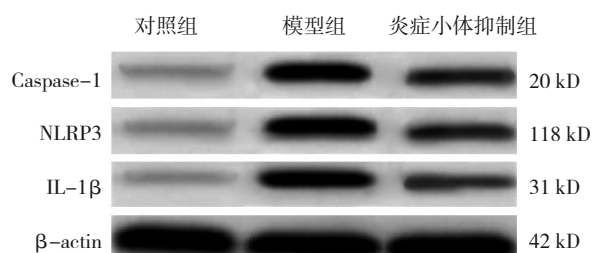


图 3 各组大鼠上颌骨组织 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白的表达

3 讨论

牙槽骨位于上下颌骨边缘处镶嵌牙龈的位置,是上下颌骨的牙槽突出部分。一般情况下,随着年龄的增长及牙齿的不断咀嚼挤压会导致牙槽骨不断吸收,高度下降;另外,在牙周炎等一些病理或外力的作用下,也会导致牙槽骨的缺损^[8]。纳米羟基磷灰石、类骨质磷灰石等材料已经广泛应用于人工修复牙槽骨缺损中^[9]。但临床治疗中发现,牙槽骨缺损糖尿病患者接受治疗后,高血糖导致骨愈合缓慢甚至出现不愈合,造成人工修复失败,患者面临失牙风险。有研究显示,炎症因子在糖尿病大鼠骨折愈合中发挥重要作用^[10],NLRP3 炎症小体是各种炎症反应的重要部分^[11],因此探究抑制 NLRP3 炎症小体对糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合的影响具有重要的临床意义。

牙槽骨缺损愈合过程也就是局部骨重建的过程,即破骨细胞释放酸液溶解旧骨,成骨细胞分泌骨胶原形成新骨,两种作用保持动态的平衡^[12],但糖尿病会引起患者机体骨代谢紊乱^[13],破骨细胞被激活,成骨细胞受到抑制,导致骨愈合受阻,牙槽骨缺损难以愈合。OPG 和 ALP 是典型的骨形成标志^[14-15],OPG 又被称为破骨细胞分化因子。有研究显示,抑制 OPG 的活性会降低破骨细胞的分化程度^[16]。ALP 则广泛分布在机体各个组织中,成骨细胞的增殖分化会分泌 ALP。本研究结果显示,NLRP3 炎症小体抑制组大鼠血清 OPG 与 ALP 出现不同程度的升高,说明抑制 NLRP3 炎症小体可以促进成骨细胞的增殖与分化,抑制破骨细胞活性。通过 HE 染色发现,模型组大鼠牙槽骨缺损严重,且炎症浸润细胞较多,但 NLRP3 炎症小体抑制组牙槽骨缺损程度降低,并且炎症浸润细胞较少。并且与模型组比较,炎症小体抑制组骨再生 Lane-Sandhu 评分升高,提示该组骨形成程度较高。TARP 特异性地分布在破骨细胞中,因此 TARP 染色是检测骨组织中破骨细胞的常见方法,染色后破骨细胞呈红色。本研究结果表明,相比模型组,炎症小体抑制组破骨细胞数减少。既往研究显示,激活 NLRP3 炎症小体活性后,关节组织中的破骨细胞数量上升^[17]。

炎症参与糖尿病病程,并且影响骨代谢过程。李石岩等^[18]研究发现,抑制 NLRP3 活性可以促进骨缺损的修复。NOD 样受体(NOD-like receptor,

NLRs)参与机体固有免疫,NLRP3是NLRs的主要成员之一,在糖尿病状态下其表达上调。NLRP3可以识别刺激信号并活化形成NLRP3炎症小体。NLRP3炎症小体会进一步刺激下游Caspase-1,活化的Caspase-1刺激pro-IL-1 β ,形成炎症因子IL-1 β 。本研究结果显示,与对照组相比,模型组NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA和蛋白相对表达量升高,NLRP3炎症小体被抑制后,NLRP3、Caspase-1、IL-1 β mRNA和蛋白相对表达量降低。

因此,抑制NLRP3炎症小体可以抑制NLRP3/IL-1 β 通路活化,促进成骨细胞的增殖与分化,抑制破骨细胞活性,从而促进糖尿病大鼠牙槽骨缺损的愈合。

参 考 文 献 :

- [1] 马国武,贾崇智.自体牙骨移植材料在口腔种植领域中的应用[J].口腔医学研究,2020,36(8):709-712.
- [2] 廖武堂.Bio-Oss结合SIS修复牙槽骨缺损的实验研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(3):264-267.
- [3] GAN Q X, WANG J, HU J, et al. The role of diosgenin in diabetes and diabetic complications[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 198: 105575.
- [4] HUANG W, JIAO J Y, LIU J, et al. MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis[J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 84.
- [5] SHAO Q M, MENG L, LEE S R, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 165.
- [6] 温慧敏,尹小娟,杨沙,等.小儿伤科泡腾颗粒对闭合性骨折模型大鼠治疗效果研究[J].实用药物与临床,2020,23(6):494-497.
- [7] WU L L, LUO Z H, LIU Y T, et al. Aspirin inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation in dendritic cells by suppressing NF- κ B and NFATc1 activation[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 375.
- [8] YUAN Y, ZHANG H M, HUANG H. microRNAs in inflammatory alveolar bone defect: a review[J]. J Periodontal Res, 2021, 56(2): 219-225.
- [9] NIU X L, WANG L F, XU M J, et al. Electrospun polyamide-6/chitosan nanofibers reinforced nano-hydroxyapatite/polyamide-6 composite bilayered membranes for guided bone regeneration[J]. Carbohydr Polym, 2021, 260: 117769.
- [10] MARUYAMA M, RHEE C, UTSUNOMIYA T, et al. Modulation of the inflammatory response and bone healing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 386.
- [11] LI W, CAO T, LUO C Y, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(14): 6129-6140.
- [12] CHATMAN B C, PARKS V E. Bone reconstruction in the diabetic foot[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2019, 36(3): 457-468.
- [13] LIANG W D, HUANG P J, XIONG L H, et al. Metabolomics and its application in the mechanism analysis on diabetic bone metabolic abnormality[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18): 9591-9600.
- [14] KOPICZKO A, ŁOPUSZAŃSKA-DAWID M, GRYKO K. Bone mineral density in young adults: the influence of vitamin D status, biochemical indicators, physical activity and body composition[J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1): 45.
- [15] VIMALRAJ S. Alkaline phosphatase: structure, expression and its function in bone mineralization[J]. Gene, 2020, 754: 144855.
- [16] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 19-26.
- [17] 贾萍,陈刚.豨桐丸对大鼠痛风性关节炎的影响及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(1):96-101.
- [18] 李石岩,李燕波,曹雷,等.丝蛋白-羟基磷灰石复合材料通过抑制NF- κ B/NLRP3促进骨缺损的修复[J].河北医学,2021,27(7):1081-1084.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 郑毅,赵彤. NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 炎症小体对糖尿病大鼠牙槽骨缺损愈合的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 18-23.

Cite this article as: ZHENG Y, ZHAO T. The role of NLRP3 inflammasome in the healing of alveolar bone defects in diabetic rats and its underlying mechanisms[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(10): 18-23.