

慢性牙髓炎患者龈沟液IL-6、MMP-8、TIMP-1水平 及其与牙髓活力的关系

边欢欢, 徐征, 王娟

(南阳市第三人民医院 曾楼口腔门诊部, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 检测慢性牙髓炎患者龈沟液白介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶-8 (MMP-8)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 水平, 并分析其与患者牙髓活力的关系。**方法** 选取106例慢性牙髓炎患者(观察组)和106例健康志愿者(对照组)。取龈沟液测定IL-6、MMP-8、TIMP-1水平, 比较两组差异; 比较观察组不同临床特征患者龈沟液IL-6、MMP-8、TIMP-1水平。牙髓活力电测仪测定牙髓活力, 比较不同牙髓活力患者龈沟液IL-6、MMP-8、TIMP-1水平, Pearson法分析观察组牙髓电活力(EPT)值与龈沟液IL-6、MMP-8、TIMP-1水平的相关性。**结果** 观察组龈沟液IL-6、MMP-8均高于对照组 [(61.28 ± 8.11) ng/L vs. (38.15 ± 7.04) ng/L, (33.04 ± 6.02) ng/mL vs. (20.05 ± 4.18) ng/mL] ($P < 0.05$), TIMP-1水平低于对照组 [(1.35 ± 0.30) ng/mL vs. (2.04 ± 0.41) ng/mL] ($P < 0.05$); 观察组病程 ≥ 12 个月、合并糖尿病患者龈沟液IL-6、MMP-8水平均高于病程 < 12 个月、未合并糖尿病患者 ($P < 0.05$), TIMP-1水平均低于病程 < 12 个月、未合并糖尿病患者 ($P < 0.05$); 中度、重度疼痛患者龈沟液IL-6、MMP-8水平均高于轻度疼痛 ($P < 0.05$), 且重度疼痛均高于中度疼痛 ($P < 0.05$), 而TIMP-1水平变化趋势正相反; 牙髓活力下降、无活力患者龈沟液IL-6、MMP-8水平均高于活力正常 ($P < 0.05$), 且牙髓无活力均高于活力下降 ($P < 0.05$), 而TIMP-1水平变化趋势正相反; 观察组患牙EPT与龈沟液IL-6、MMP-8水平均呈正相关 ($r = 0.715, 0.689, P < 0.05$), 与TIMP-1水平呈负相关 ($r = -0.673, P < 0.05$)。**结论** 慢性牙髓炎患者龈沟液IL-6、MMP-8水平均升高, TIMP-1水平下降, 且与病程、疼痛程度、合并糖尿病、牙髓活力均有关。

关键词: 慢性牙髓炎; 龈沟液; 白介素-6; 基质金属蛋白酶-8; 基质金属蛋白酶抑制剂-1; 牙髓活力

中图分类号: R781.31

Levels of IL-6, MMP-8, TIMP-1 in gingival crevicular fluid of patients with chronic pulpitis and their relationship with pulp vitality

BIAN Huanhuan, XU Zheng, WANG Juan

(Department of Stomatology, Zenglou, Nanyang Third People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: **[Objective]** To detect the levels of interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase 8 (MMP-8), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP-1) in gingival crevicular fluid of patients with chronic pulpitis, and to analyze the relationships between them and pulp vitality. **[Methods]** A total of 106 patients with chronic gingivitis (observation group) and 106 healthy volunteers (control group) were selected. The levels of IL-6, MMP-8, and TIMP-1 in gingival crevicular fluid were detected and the differences were compared between the two groups. The levels of IL-6, MMP-8, and TIMP-1 in gingival crevicular fluid of patients with different clinical characteristics were compared in the observation group. The pulp vitality was measured using an electrical pulp vitality meter to compare the levels of IL-6, MMP-8, and TIMP-1 in gingival crevicular fluid of patients with different pulp vitality. Pearson method was used to analyze the correlation between the pulp electrical activity (EPT) value and the levels of IL-6, MMP-8 and TIMP-1 in gingival crevicular fluid in the observation group. **[Results]** The levels of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid in the observation group were higher than those in the control group (61.28 ± 8.11 ng/L vs. 38.15 ± 7.04 ng/L, 33.04 ± 6.02 ng/mL vs. 20.05 ± 4.18 ng/mL) ($P < 0.05$), and the level of TIMP-1 was lower than that in the control group (1.35 ± 0.30 ng/mL vs. 2.04 ± 0.41 ng/mL) ($P < 0.05$). In the observation group, the levels of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid of patients with disease duration ≥ 12 months and with diabetes were higher than those of patients with disease duration < 12 months and without

diabetes ($P<0.05$), and the levels of TIMP-1 were lower than those of patients with disease duration <12 months and without diabetes ($P<0.05$). The levels of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid of patients with moderate and severe pain were higher than those of mild pain ($P<0.05$), and those of severe pain were higher than moderate pain ($P<0.05$), while the trend of TIMP-1 levels was the opposite. The levels of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid of patients with decreased pulp vitality and no vitality were higher than those of normal vitality ($P<0.05$), and those of no vitality were higher than decreased pulp vitality ($P<0.05$), while the trend of TIMP-1 levels was the opposite. The EPT of the affected teeth in the observation group was positively correlated with the levels of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid ($r=0.715, 0.689, P<0.05$), and negatively correlated with the level of TIMP-1 ($r=-0.673, P<0.05$). **【Conclusion】** In patients with chronic gingivitis, the level of IL-6 and MMP-8 in gingival crevicular fluid increase, and the level of TIMP-1 decreases, which are related to the course of disease, the degree of pain, diabetes and pulp vitality.

Keywords: chronic pulpitis; gingival crevicular fluid; interleukin-6; matrix metalloproteinase-8; matrix metalloproteinase inhibitor 1; dental pulp vitality

慢性牙髓炎是指牙髓发生的慢性炎症性疾病,也是临床最为常见的一种牙髓炎。据保守估计^[1],有超过 80% 的居民均存在不同程度的牙体牙髓病,其中慢性牙髓炎发病率高、病程长、影响严重。有资料显示^[2],慢性牙髓炎患者主要表现为隐痛或钝痛,但随着时间的延长可出现牙髓失活、牙龈萎缩、牙齿松动或脱落,影响口腔功能。由此可知,探讨慢性牙髓炎患者牙髓活力的影响因素可指导临床干预以提升牙髓活力、改善口腔功能。根据既往报道^[3-4],牙髓活力的影响因素主要有口腔炎症、牙槽骨丢失、牙齿解剖形态改变等,但是口腔炎症尤其是慢性牙髓炎患者中牙髓活力的影响因子及作用机理并不明确。白介素-6 (IL-6) 属于趋化因子家族,主要有 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞等分泌,其水平可反应炎症反应程度^[5];基质金属蛋白酶-8 (MMP-8) 是多数哺乳动物结缔组织中的常见因子,在各种炎症细胞中表达,在牙髓炎、牙髓疼痛患者的龈沟液中其水平均升高^[6-7];基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 是天然的 MMPs 抑制剂,而 MMPs 可参与细胞外基质降解,在牙髓炎患者中 MMPs 水平升高, TIMP-1 水平下降^[8]。由此可知,慢性牙髓炎患者 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平均异常,但龈沟液中三者的水平是否与牙髓活力有关尚不清楚。基于此,本研究选取 106 例慢性牙髓炎和 106 例健康志愿者探讨上述问题,期待为改善慢性牙髓炎的牙髓活力提供新方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2022 年 3 月至 2022 年 2 月选取医院收治

的 106 例慢性牙髓炎患者(观察组),另于同时期招募 106 例健康志愿者(对照组,招募渠道:本院体检中心)。观察组男 64 例、女 42 例;年龄 18~80 岁,平均 (45.25 ± 8.15) 岁;病程:3~24 个月,平均 (7.05 ± 1.12) 个月;患牙:前牙 28 例、前磨牙 36 例、磨牙 42 例;疼痛程度:轻度(入院视觉模拟量表评分 <3 分)18 例、中度(入院视觉模拟量表评分 3~7 分)58 例、重度(入院视觉模拟量表评分 >7 分)30 例;合并糖尿病 31 例。对照组男 62 例、女 44 例;年龄 18~80 岁,平均 (46.33 ± 8.20) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较,均差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①观察组均确诊为慢性牙髓炎^[9],病程 ≥ 3 个月;②对照组均为健康志愿者;③年龄均 ≥ 18 岁;④对本研究知情同意。排除标准:①近两周内使用可能影响本研究结果的药物治疗者;②伴有其它类型口腔疾病者,如口腔溃疡、牙周炎等;③有精神障碍者;④意识不清者;⑤已参与其它研究者。剔除标准:①依从性差者;②检测结果无效者。

样本量计算: $n = (Z\sigma/d)^2$, 其中 Z 为 95% 置信区间(取值 1.96), σ 为标准差(取值 0.5), d 为抽样误差范围(取值 0.10),脱落率设为 10%。经计算 $n=105.64 \approx 106$ 。

1.2 方法

龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平检测:两组均于纳入研究当天检测(观察组未开始治疗)。①收集与提取龈沟液:将 30 号吸潮纸尖剪去 3~5 mm 尖端,将两根纸尖高温高压消毒、烘干备用。去除牙龈上的菌斑与牙结石,吹干牙面,棉卷隔湿,

将纸尖放入袋内，有阻力后停止，30 s 后将纸尖取出。30 s 后相同操作处理第二个纸尖。电子天平称重，-80 ℃冻存。取出待检测纸尖，室温下解冻。20 min 后加入 200 μL 磷酸盐缓冲液，离心机离心 15 min，转速为 5 000 r/min。②指标检测：取上清液，以酶联免疫法（ELISA）试剂盒说明书操作，读取光密度值，计算标准曲线的回归方程，代入光密度值、结合稀释倍数可获得待检测指标的水平。

牙髓活力检测：两组均于纳入研究当天检测（观察组未开始治疗）。取全自动无痛牙髓活力测试仪检测患牙的牙髓电活力（EPT），连续测量 3 次求平均值。将患牙与对照牙 EPT 差值≤20 记为患牙牙髓活力正常、将患牙与对照牙 EPT 差值>20 记为患牙牙髓活力下降、将 EPT 达到最大值但仍无反应记为患牙无活力。

1.3 观察指标

①两组龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平；②观察组不同临床特征患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平；③观察组患牙 EPT 与龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件检验。年龄、龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平、EPT 值等均属于计量资料，以 K-S 法验证符合正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述，采用独立样本 *t* 检验组间差异；Person 法分析观察组患牙 EPT 与龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平的相关性；性别、患牙、牙髓活力等均属于计数资料，以百分率（%）描述，采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较

观察组有 3 例依从性差、对照组有 1 例依从性差，均剔除本研究。观察组龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于对照组，TIMP-1 水平低于对照组，差异均有统计学意义（*P*<0.05），见表 1。

2.2 观察组不同临床特征患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较

观察组不同性别、年龄、患牙患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较差异均无统计学意义（*P*>0.05），病程≥12 个月、合并糖尿病患者龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于病程<12 个月、未合并糖尿病患者（*P*<0.05），TIMP-1 水平均低于病程<12 个月、未合并糖尿病患者（*P*<0.05）；不同疼痛程度、牙髓活力患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平差异均有统计学意义（*P*<0.05），其中中度、重度疼痛龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于轻度疼痛（*P*<0.05），重度疼痛均高于中度疼痛（*P*<0.05），牙髓活力下降、无活力龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于活力正常（*P*<0.05），牙髓无活力均高于活力下降（*P*<0.05），而 TIMP-1 水平变化趋势正相反。见表 2。

表 1 两组龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较
 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	IL-6/(ng/L)	MMP-8/(ng/mL)	TIMP-1/(ng/mL)
观察组	103	61.28±8.11	33.04±6.02	1.35±0.30
对照组	105	38.15±7.04	20.05±4.18	2.04±0.41
<i>t</i>		21.978	18.105	26.279
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 观察组不同临床特征患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

临床特征	<i>n</i>	IL-6/(ng/L)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	MMP-8/(ng/mL)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	TIMP-1/(ng/mL)	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别										
男	62	61.36±8.15	0.123	0.903	33.12±6.05	0.165	0.869	1.38±0.32	0.494	0.622
女	41	61.16±8.03			32.92±5.96			1.30±0.28		
年龄/岁										
≥60	38	61.56±8.18	0.267	0.790	33.20±6.06	0.205	0.838	1.41±0.32	1.940	0.055
<60	65	61.12±8.01			32.95±5.94			1.31±0.46		
病程/个月										
≥12	36	73.62±8.32	11.379	<0.001	43.13±6.35	14.405	<0.001	0.40±0.11	11.333	<0.001
<12	67	54.65±7.93			27.62±4.49			1.86±0.42		
患牙										
前牙	27	61.35±8.13	0.024	0.976	33.01±6.01	0.001	0.999	1.37±0.32	0.106	0.900
前磨牙	35	61.04±8.26			33.08±6.03			1.30±0.28		
磨牙	41	61.44±8.02			33.03±5.99			1.38±0.30		

续表 2 观察组不同临床特征患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	IL-6/(ng/L)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	MMP-8/(ng/mL)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	TIMP-1/(ng/mL)	<i>t/F</i>	<i>P</i>
疼痛程度										
轻度	18	49.35±7.60			28.05±4.78			1.84±0.39		
中度	56	56.88±8.15 ¹⁾	101.848	<0.001	31.14±5.96 ¹⁾	38.382	<0.001	1.43±0.30 ¹⁾	18.216	<0.001
重度	29	77.18±9.22 ¹²⁾			39.81±6.35 ¹²⁾			0.89±0.21 ¹²⁾		
合并糖尿病										
是	30	76.90±9.12			45.33±6.75			0.86±0.25		
否	73	54.86±8.04	12.150	<0.001	27.99±4.20	15.785	<0.001	1.55±0.46	11.078	<0.001
牙髓活力										
正常	71	54.96±7.10			28.85±5.11			1.57±0.44		
下降	23	68.92±8.09 ¹⁾	108.098	<0.001	35.09±5.98 ¹⁾	136.930	<0.001	1.10±0.31 ¹⁾	74.189	<0.001
无活力	9	91.61±9.96 ¹²⁾			60.86±7.24 ¹²⁾			0.25±0.05 ¹²⁾		

注：1) 与轻度疼痛、牙髓活力正常比较， $P<0.05$ ；2) 与中度疼痛、牙髓活力下降比较， $P<0.05$ 。

2.3 观察组患牙 EPT 与龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平的相关性分析

观察组患牙 EPT 与龈沟液 IL-6、MMP-8 均呈正相关 ($P<0.05$)，与龈沟液 TIMP-1 水平呈负相关 ($P<0.05$)，见表 3、图 1~3。

表 3 观察组患牙 EPT 与龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平的相关性

指标	IL-6		MMP-8		TIMP-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
EPT	0.715	<0.001	0.689	<0.001	-0.673	<0.001

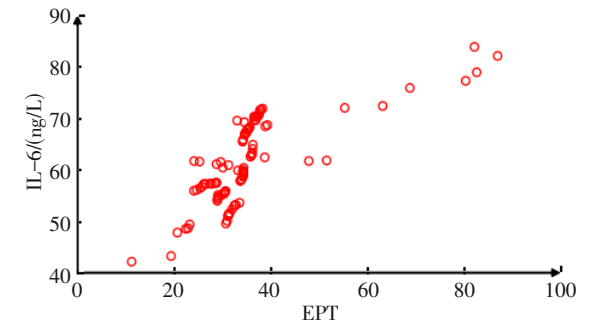


图 1 EPT 与龈沟液 IL-6 水平的相关性分析散点图

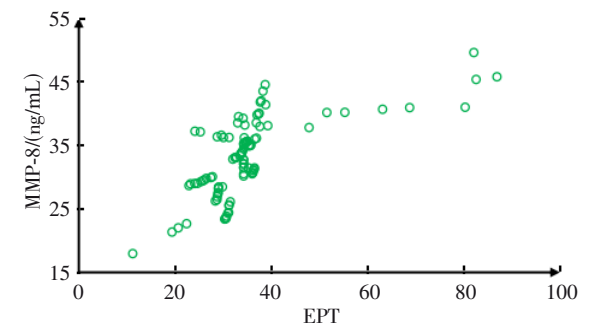


图 2 EPT 与龈沟液 MMP-8 水平的相关性分析散点图

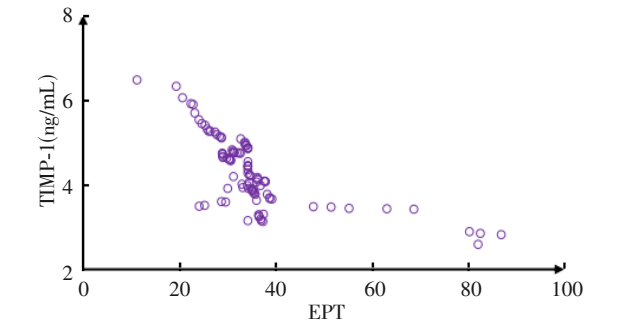


图 3 EPT 与龈沟液 TIMP-1 水平的相关性分析散点图

3 讨论

慢性牙髓炎主要是由于细菌感染、物化刺激及免疫反应等引起，由于牙髓位于牙髓腔和根管 内，且通过根尖孔与牙槽骨交通，内有神经分布，因此细菌感染引发的牙髓组织炎症可不断扩大范围并导致疼痛，且随着病程延长疼痛不断加重，可严重影响牙齿功能^[10-11]。慢性牙髓炎病程长、治疗难度大，且临床实践中常见牙髓失活的情况，若致病因素持续存在则可导致牙齿松动、脱落等情况，严重影响口腔健康相关生活质量^[12-14]。然而目前人们关于慢性牙髓炎患者牙髓失活的病理过程及机制认识尚浅，而探讨该问题利于指导临床治疗、提高牙髓活力，意义重大。

本研究显示，观察组龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平均高于对照组，提示 IL-6、MMP-8、TIMP-1 在慢性牙髓炎患者中升高，表明三者可能参与慢性牙髓炎的发生。IL-6 属于多效应细胞因子，不仅可参与急性炎症性期蛋白的调节，还可加重炎症反应，削弱损伤的牙体牙髓组织的修复能力，加重牙槽骨破坏。有研究提示^[15]，牙髓炎患者龈沟液 IL-6 水平升高，本研究结果与该报道一

致。MMP-8 可参与牙髓和牙周组织炎症破坏的整个过程，与细胞外基质沉积有关，其水平越高细胞的生长代谢受损越严重，因此组织破坏也更严重，与炎症反应程度呈正相关。有报道指出^[16]，牙周炎患者的龈沟液 MMP-8 水平升高且与临床疗效有关，本研究结果与其相符，提示 MMP-8 可参与口腔炎性疾病的发生及病情转归。TIMP-1 可与 MMP-8 共价结合对后者降解胶原的作用产生抑制，从而减轻牙槽骨破坏和牙周组织损伤。有研究发现^[17]，对牙髓炎实施根管和药物治疗后可使患者的龈沟液 TIMP-1 水平升高，本研究结果也与该报道相符，提示 TIMP-1 下降可参与慢性牙髓炎的发生。

本研究还发现，观察组中病程≥12 个月、合并糖尿病患者龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于病程<12 个月、未合并糖尿病患者，TIMP-1 水平均低于病程<12 个月、未合并糖尿病患者，提示慢性牙髓炎龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平与病程、合并糖尿病均有关；疼痛程度越高，龈沟液 IL-6、MMP-8 水平也越高，TIMP-1 水平越低，表明龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平也与疼痛程度有关。根据上述结果可知，慢性牙髓炎患者的龈沟液 IL-6、MMP-8 水平越高，TIMP-1 水平越低，炎症反应越严重，而病程越长患者的局部炎症反应越重，合并糖尿病的患者存在微炎症状态在发生牙髓炎后也可加重炎症反应，并且炎症反应程度越严重对牙髓组织产生的损害也越严重。故而慢性牙髓炎患者龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平与病程、是否合并糖尿病、疼痛程度均有关。

本研究中观察组牙髓活力下降、无活力患者的龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均高于牙髓活力正常者，且无活力患者水平均高于牙髓活力下降患者，而 TIMP-1 水平的变化趋势正相反，表明慢性牙髓炎患者的龈沟液 IL-6、MMP-8、TIMP-1 水平均与牙髓活力有关；在进一步的相关性分析结果中显示龈沟液 IL-6、MMP-8 水平与 EPT 均呈正相关，而 TIMP-1 水平与 EPT 呈负相关，说明慢性牙髓炎患者的炎症反应越重牙髓活力下降及失活的风险越高，反之亦然。有报道证实^[18]，促炎症因子增多、细胞外基质沉积均可导致牙髓组织破坏，从而影响其活力，甚至可诱发更严重的后果。另有报道显示^[19-20]，IL-6 属于一种重要的促炎症因子，是诱发和加重炎症反应的关键指标；而 MMP-8 水平升高、TIMP-1 水平下降意味着细胞外基质大量

沉积。因此龈沟液 IL-6、MMP-8 水平升高和 TIMP-1 水平下降与牙髓组织破坏、活力下降均有密切关联。这也提示临床医师在针对慢性牙髓炎治疗时应当注意控制龈沟液 IL-6、MMP-8 水平，并提高 TIMP-1 水平，达到提高牙髓活力、增强治疗效果的目的。

综上，在慢性牙髓炎患者中龈沟液 IL-6、MMP-8 水平均升高，TIMP-1 水平则下降，三者与病程、是否合并糖尿病、疼痛程度及牙髓活力均有关，其中龈沟液 IL-6、MMP-8 水平与牙髓活力下降均呈正相关，而 TIMP-1 水平与牙髓活力下降呈负相关。本研究对慢性牙髓炎患者的保髓治疗具有指导意义，然而如何利用本研究结果进行针对性的治疗、上述指标参与牙髓活力丢失的具体分子机制均并不明确，建议作为后期研究的方向。

参 考 文 献

- [1] 汪林, 郭亚霖, 刘洪臣. 人工智能在牙体牙髓病学中的应用[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2022, 20(6):321-326.
- [2] Koli B, Chawla A, Logani A, et al. Combination of Nonsurgical Endodontic and Vital Pulp Therapy for Management of Mature Permanent Mandibular Molar Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis and Apical Periodontitis [J]. J Endod, 2021, 47(3): 374-381.
- [3] Liang C, Liao L, Tian W. Stem Cell-based Dental Pulp Regeneration: Insights From Signaling Pathways [J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(4):1251-1263.
- [4] Xu R, Zhou C, Zhang Y, et al. Challenges of Stem-cell-based Craniofacial Regeneration [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2021, 16(6): 670-682.
- [5] Fageeh HN, Fageeh HI, Khan SS, et al. Gingival crevicular fluid infiltrating CD14+ monocytes promote inflammation in periodontitis [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(5):3069-3075.
- [6] Katsiki P, Nazmi K, Loos BG, et al. Comparing periodontitis biomarkers in saliva, oral rinse and gingival crevicular fluid: A pilot study [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(9):1250-1259.
- [7] 包丽娜, 付敬敏, 颜渊. 神经生长因子局部注射辅助根管治疗牙髓炎的疗效及对龈沟液炎症因子及细菌感染的影响 [J]. 海南医学, 2023, 34(8):1122-1126.
- [8] Liu J, Liu Z, Huang J, et al. Effect of probiotics on gingival inflammation and oral microbiota: A meta-analysis [J]. Oral Dis, 2022, 28(4):1058-1067.
- [9] Martin Trope , Lucia Blanco , Noah Chivian , 等. 临床牙髓病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2014:145-147.
- [10] Al-Natour B, Rankin R, McKenna R, et al. Identification and validation of novel biomarkers and therapeutics for pulpitis using connectivity mapping [J]. Int Endod J, 2021, 54(9):1571-1580.
- [11] Wu Y, Zhou C, Tong X, et al. Histochemical localization of putative stem cells in irreversible pulpitis [J]. Oral Dis, 2022, 28(4):1207-1214.

- [12] Zahran S, Witherden E, Mannocci F, et al. Characterization of Root Canal Microbiota in Teeth Diagnosed with Irreversible Pulpitis [J]. J Endod, 2021, 47(3):415-423.
- [13] Grant R, Brown T, Young L, et al. How can local anaesthesia be improved in the management of irreversible pulpitis? [J]. Evid Based Dent, 2021, 22(1):26-27.
- [14] Sooratgar A, Ahmadi Z, Asadi Y, et al. Evaluation of Secondary Thermal Hyperalgesia Resulting from Pulpal Inflammation in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis [J]. J Endod, 2021, 47(6):902-905.
- [15] Hentenaar DFM, De Waal YCM, Vissink A, et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(4):590-601.
- [16] 朱彩萍, 黄翔, 郑燕丹. 急性不可逆性牙髓炎患者牙髓组织和龈沟液中炎症介质水平变化研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(5):300-303.
- [17] 张勋. 速效牙痛宁酞配合常规疗法对根管治疗后牙髓炎患者龈沟液白介素,MMP-8/TIMP1 含量的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(17):2657-2660.
- [18] Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, et al. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases [J]. Molecules, 2021, 26(5):1208.
- [19] Hasturk H, Steed D, Tosun E, et al. Use of amnion-derived cellular cytokine solution for the treatment of gingivitis: A 2-week safety, dose-ranging, proof-of-principle randomized trial [J]. J Periodontol, 2021, 92(9):1317-1328.
- [20] Ma X, Wang Y, Wu H, et al. Periodontal health related-inflammatory and metabolic profiles of patients with end-stage renal disease: potential strategy for predictive, preventive, and personalized medicine [J]. EPMA J, 2021, 12(2):117-128.

(方丽蓉 编辑)