

- [6] Brimson CH, Nigam Y. The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 27(4): 411-418.
- [7] Londahl M, Katzman P, Hammarlund C, et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers[J]. Diabetologia, 2011, 54(1): 65-68.
- [8] Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy as treatment for diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 (Suppl 1): 78-84.
- [9] Ahmed R, Severson MA, Traynelis VC. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of bacterial spinal osteomyelitis[J]. J Neurosurg Spine, 2009, 10(1): 16-20.
- [10] Mermans JF, Tuinder S, von Meyenfeldt MF, et al. Hyperbaric oxygen treatment for skin flap necrosis after a mastectomy: a case study [J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(3): 719-723.
- [11] Hill DS, O'Neill JK, Toms A, et al. Pyoderma gangrenosum: a report of a rare complication after knee arthroplasty requiring muscle flap cover supplement by negative pressure therapy and hyperbaric oxygen[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011, 64(11): 1528-1532.
- [12] Eisenbud DE. Oxygen in wound healing nutrient, antibiotic, signaling molecule, and therapeutic agent[J]. Clin Plastic Surg, 2012, 39(3): 293-310.
- [13] Roje Z, Roje Z, Eterovic D, et al. Influence of adjuvant hyperbaric oxygen therapy on short-term complication during surgical reconstruction of upper and lower extremity war injuries: retrospective cohort study[J]. Coat Med J, 2008, 49(2): 224-232.
- [14] Gordillo GM, Roy S, Khanna S, et al. Topical oxygen therapy induces VEGF expression and improves closure of clinically presented chronic wounds[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(8): 957-964.
- [15] Alleva R, Tomasetti M, Sartini D, et al. alpha-Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy[J]. Mol Med, 2008, 14(3-4): 175-183.
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.043
- [16] Yuan J, Handy RD, Moody AJ, et al. Response of blood vessels in vitro to hyperbaric oxygen (HBO): modulation of VEGF and NO(x) release by external lactate or arginine [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1787(7): 828-834.
- [17] Kang TS, Gorti GK, Quan SY, et al. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts [J]. Arch Facial Plast Surg, 2004, 6(1): 31-35.
- [18] da Rocha FP, Fagundes DJ, Rivoire HC, et al. Immunohistochemical expression of apoptosis and VEGF expression on random skin flaps in rats treated with hyperbaric oxygen and N-acetylcysteine [J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(3): 167-174.
- [19] Zhang Q, Chang Q, Cox RA, et al. Hyperbaric oxygen attenuated apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128 (8): 2102-2112.
- [20] Lin S, Shyu KG, Lee CC, et al. Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells[J]. Biochem and Biophys Res Commun, 2002, 296(3): 710-715.
- [21] Sander AL, Henrich D, Muth CM, et al. In vivo effect of hyperbaric oxygen on wound angiogenesis and epithelialization[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(2): 179-184.
- [22] Sano H, Ichioka S, Sekiya N. Influence of oxygen on wound healing dynamics: assessment in a novel wound mouse model under a variable oxygen environment[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50212.
- [23] Almzaiel AJ, Billington R, Smerdon G, et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil-like) cells[J]. Life Sci, 2013, 93(2-3): 125-131.
- [24] Madden LA, Vince RV, Laden G. The effect of acute hyperoxia in vivo on NF kappa B expression in human PB-MC[J]. Cell Biochem Funct, 2011, 29(1): 71-73.
- [25] Jones SR, Carpin KM, Woodward SM, et al. Hyperbaric oxygen inhibits ischemia-reperfusion induced neutrophil CD18 polarization by a nitric oxide mechanism[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(2): 403-411.

(收稿日期:2014-02-15 修回日期:2014-05-25)

前列腺素 E₂ 在牙周病发病机制和防治中的研究进展*

刘莉 综述, 张纲△ 审校

(第三军医大学新桥医院口腔科, 重庆 400037)

关键词: 牙周病; 细胞因子; 前列腺素 E₂

中图分类号: R781.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)22-2943-03

牙周病是造成人群失牙的主要原因之一, 长期牙周病会造成牙龈出血、牙齿松动、口臭等, 而且牙周病还与糖尿病、心血管病等多种疾病有联系。目前研究发现, 牙周病的发生、发展

和细胞因子信号网络相关^[1]。前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是一种几乎在人体各组织的细胞内均可合成产生的重要的骨代谢调节因子, 通过不同受体介导的信号传递途径, 在

* 基金项目: 全军医药卫生科研基金“十一五”资助项目(06MA184); 全军医药卫生科研基金“十二五”资助项目(CWS12J096)。作者简介: 刘莉(1986—), 硕士研究生, 主要从事口腔医学方向的研究。 △ 通讯作者, Tel: (023)68774645; E-mail: xqyykqk@163.com。

形成成骨细胞和破骨细胞、调节其功能及骨重建过程中都发挥非常重要的作用^[2]。本文就近年 PGE₂ 在牙周病发病机制和防治中的研究进展作一综述。

牙周病的临床表现主要有牙龈出血、牙周袋形成和牙槽骨吸收等。在牙周病发生、发展过程中,牙周致病菌及其毒性代谢产物侵袭牙周组织,引起炎性反应和宿主免疫应答,以致直接和间接破坏牙周组织。因此,由于细菌等局部刺激因素对牙周组织的直接损伤,以及宿主对微生物产生的免疫反应,共同导致了牙周组织损伤,即牙周病的发生^[3]。

1 细胞因子

细胞因子可由机体的许多细胞合成和分泌。正常情况下,各种细胞因子相互制约,在机体中以网络形式发挥生物学效应,维持机体生理平衡以及抵抗病原微生物侵袭。牙周致病菌感染后,宿主的免疫应答导致免疫因子失衡,间接导致牙周组织被破坏。与牙周病有关的细胞因子很多,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-8、PGE₂、17-β 雌二醇、肝细胞生长因子、细胞核因子(nuclear factor kappaB, NF-κB)受体活化因子配体-细胞核因子 Kb 受体活化因子-护骨素(RANKL-RANK-OPG)系统等^[4]。在调节骨的生长发育、骨构塑和骨重建过程中,RANKL-RANK-OPG 系统有着非常重要的作用^[5]; IL-1、IL-8 等是牙周病免疫反应中的重要炎性介质,参与牙周炎的发生、发展^[6]; TNF- α 可诱导骨吸收,与 RANKL 等相互作用还可导致牙周破骨细胞活性增强^[7]。

2 PGE₂

前列腺素(prostaglandin, PG)在人体各组织的细胞膜中几乎都可合成。PGE₂ 是由 378 个氨基酸构成的多肽化合物,主要由巨噬-淋巴细胞系统合成。PG 的合成分部分取决于环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的水平。COX-2 是 COX 的一种亚型,炎性介质诱导细胞活化后可产生,并在炎性物质中高表达,其最终产物主要为 PGE₂。PGE₂ 是非常重要的炎性介质,在机体多个组织均发挥着重要的调节作用^[8]。有研究表明,PGs 包括 PGE₂ 都参与牙周疾病的发病过程^[9]。

2.1 PGE₂ 与牙周病发病机制的关系 通常,牙菌斑中的微生物被认为是牙周病的主要致病源。然而宿主对于病原体的反应诱导了炎症分子的产生,这一变化贯穿于牙周病的整个过程。Goodson 等^[10] 报道炎症的牙龈组织中 PGE₂ 水平是正常组织的 10 倍。之后,很多研究都同样证明在牙周炎和牙龈炎患者的牙周组织中 PGE₂ 水平高于牙周正常者。

PGE₂ 可作用于血管壁使平滑肌舒张导致血管扩张,也可使肥大细胞释放组胺,增强血管通透性,使渗出的炎细胞增多,释放 PGE₂ 亦随之增多。目前,比较清楚的是,PGE₂ 通过调动 cAMP 和 RANKL 参与的机制来促进骨吸收和刺激破骨细胞的形成^[11]。通过抑制骨保护素分泌,刺激破骨细胞产生,并调节破骨细胞的表达^[12]。Shoji 等^[13] 检测了成骨细胞中尼古丁和脂多糖(LPS)影响下的 PGE₂ 水平,发现 LPS 通过增加 COX-2 在成骨细胞中的表达提高 PGE₂ 水平,促进破骨细胞形成。

研究表明,PGE₂ 对骨有双重调节作用,既诱导骨形成,又能刺激骨吸收。对骨的形态学分析表明,EP4 增效剂在促进骨形成的同时也增加了破骨细胞的数目。由此推断,PGE₂-EP4 信号可能首先诱导成骨细胞前体分化为成骨细胞,从而促进骨的形成,然后作用于成熟的成骨细胞,在新生骨上诱导形成破骨细胞^[14]。PGE₂ 在骨组织中主要由成骨细胞和骨细胞产生,通过自分泌和旁分泌方式起调节作用。有研究表明 PGE₂ 首先是促进了成骨细胞以及其前体细胞的增殖分化,然后对骨质形成起促进作用^[15]。

另一方面,PGE₂ 对其他细胞因子有免疫调节作用,参与

牙槽骨吸收及成骨细胞凋亡的调节。郑巧敏等^[16] 研究了 PGE₂ 免疫干预对大鼠创伤弧菌(Vv)攻击后 TNF- α 、IL-10 以及 SOD 和 NO 的影响,结果表明,PGE₂ 不仅能阻止 IL-12 的合成,促使 Th1 向 Th2 转化以分泌 IL-10,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等,而且还使细胞内 cAMP 浓度提高,促进 IL-10 的分泌,降低 TNF- α 和 NO 的过量产生。Yang 等^[17] 研究了在 TNF- α 诱导的成骨细胞凋亡过程中 PGE₂ 所起的调节作用,研究结果提示 PGE₂ 抑制了 TNF- α 诱导的成骨细胞凋亡。

2.2 PGE₂ 在牙周病诊断中的作用 牙周病有典型的临床表现,但单纯通过临床检查不可能精确判断牙周病的病变程度和发展预后,尤其是较难判断牙周病是否处于活动期。有研究表明,牙周病时龈沟液和病变牙龈组织中含有多种可以作为诊断标志物的细胞因子,也包括 PGE₂^[18]。并且由于龈沟液取样简单无创,还能够重复取样,所以早在 80 年代初,就有学者注意到龈沟液中 PGE₂ 水平对牙周病的诊断学意义。1981 年,Offenbacher 等^[19] 提出牙周炎患者龈沟液 PGE₂ 含量约为 (179.5±51.4) pg/uL,并且龈沟液 PGE₂ 含量超过 100 pg/uL 时,PGE₂ 与牙龈红肿、探诊深度呈正相关。此后,大量学者对牙周病发生、发展及治疗过程等各个阶段的 PGE₂ 水平进行了评价,证实 PGE₂ 水平能及时准确地反应牙周炎症变化情况^[20]。

2.3 PGE₂ 在牙周病治疗中的作用 牙周袋内使用控缓释药物是牙周病治疗中最常用的辅助治疗^[21]。非甾类抗炎药物(NSAIDs)已被证实可以有效地缓解牙周炎的组织损伤,减少牙槽骨的吸收^[22]。因合成 PGE₂ 与 COX 有关,所以阻断 COX 途径可以降低 PGE₂ 水平,从而阻断炎症发展^[23]。Vardar 等^[24] 对 30 例慢性牙周炎患者进行牙周基础治疗后,随机分为 3 组并分别给予非选择性 NSAIDs 奈普生(可同时阻断 COX-1 与 COX-2)、选择性 COX-2 阻断剂尼美舒利及安慰剂。3 个月后进行牙周检查及龈沟液检测,结果显示奈普生组与尼美舒利组都能降低 PGE₂ 水平并同时改善牙周状况。另一方面,牙龈组织或龈沟液中的 PGE₂ 水平能及时准确地反应牙周炎症变化,所以 PGE₂ 还可作为判定牙周炎治疗疗效的辅助指标^[25]。

3 展望

近年对牙周病发病机制及防治方面的研究表明,PGE₂ 水平可以作为一种简便的牙周病诊断标准。在牙周病的治疗中,NSAIDs 和不良反应较轻的 COX-2 抑制剂等药物的应用,有可能成为一种比较有效的辅助治疗方法。在以后的研究中,进一步探讨各种细胞因子在牙周病发生、发展过程中的作用机制和细胞因子信号通路,以及 PGE₂ 在复杂的细胞因子网络系统中与其他多种细胞因子之间的相互作用,对于研究牙周病的发病机制,以及牙周病的预防、诊断和治疗工作均有重要意义。

参考文献:

- [1] Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, et al. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects[J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(12): 1049-1058.
- [2] Noguchi K, Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in periodontal disease[J]. Periodontol 2000, 2007, 43(1): 85-101.
- [3] Baker PJ. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease[J]. Microbes Infect, 2000, 2(10): 1181-1192.
- [4] 张小恒,张国英,余占海. 龈沟液中与牙周病有关的细胞因子的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2008,35(1): 19-

- 21.
- [5] Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology[J]. J Clin Periodontol, 2012, 39(3): 239-248.
- [6] Fiorini T, Susin C, Oppermann RV, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum[J]. J Periodontal Res, 2013, 48(1): 126-133.
- [7] Passoja A, Pujola I, Knuuttila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(10): 881-887.
- [8] Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview[J]. Semin Rheumatol, 2006, 36(1): 37-49.
- [9] Hikiji H, Takato T, Shimizu T, et al. The roles of prostaglandins, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease[J]. Prog Lipid Res, 2008, 47(2): 107-126.
- [10] Goodson JM, Dewhirst FE, Brunetti A. Prostaglandin E₂ levels and human periodontal disease[J]. Prostaglandins, 1974, 6(1): 81-85.
- [11] Santos VR, Ribeiro FV, Lima JA, et al. Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects[J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(12): 1049-1058.
- [12] Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, et al. Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E₂ signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand/RANK system[J]. Endocrinology, 2005, 146(4): 1991-1998.
- [13] Shoji M, Tanabe N, Mitsui N, et al. Lipopolysaccharide enhances the production of nicotine-induced prostaglandin E₂ by an increase in cyclooxygenase-2 expression in osteoblasts[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2007, 39(3): 163-172.
- [14] Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response[J]. Dent Today, 2010, 29(9): 60-64.
- [15] Xia X, Batra N, Jiang JX, et al. Prostaglandin promotion of osteocyte gap junction function through transcriptional regulation of connexin 43 by glycogen synthase kinase 3/
- beta-catenin signaling[J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(1): 206-219.
- [16] 郑巧敏, 朱涛, 余平安, 等. PGE₂ 免疫干预对大鼠 Vv 攻击后 TNF- α , IL-10 以及 SOD 和 NO 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(6): 573-575.
- [17] Yang ZQ, Zhang W, Shang P, et al. Prostaglandin E₂ inhibits TNF- α -induced apoptosis in mouse osteoblasts[J]. Chin J Cell Biol, 2011, 33(1): 27-34.
- [18] Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, et al. Salivary PGE₂, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(6): 487-493.
- [19] Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E₂ in gingival crevicular fluid[J]. J Clin Periodontol, 1981, 8(4): 359-367.
- [20] Buduneli N, Buduneli E, Cetin EO, et al. Clinical findings and gingival crevicular fluid prostaglandin E₂ and interleukin-1-beta levels following initial periodontal treatment and short-term meloxicam administration [J]. Expert Opin Pharma, 2010, 11(11): 1805-1812.
- [21] Nakao R, Takigawa S, Sugano N, et al. Impact of minocycline ointment for periodontal treatment of oral bacteria [J]. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(2): 156-160.
- [22] Puette DW, Fiorellini JP, Martuscelli G, et al. Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen[J]. J Clin Periodontol, 1997, 24(8): 521-528.
- [23] Heasman PA, Offenbacher S, Collins JG, et al. Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis[J]. J Clin Periodontol, 1993, 20(10): 732-738.
- [24] Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E₂ and prostaglandin F2 α and clinical parameters of chronic periodontitis[J]. J Periodontol, 2003, 74(1): 57-63.
- [25] Ebersole JL, Steffen MJ, Holt SC, et al. Systemic inflammatory responses in progressing periodontitis during pregnancy in a baboon model[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(3): 550-559.

(收稿日期:2014-02-12 修回日期:2014-05-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.044

功能磁共振在乳腺癌诊断及新辅助化疗中的应用进展

鲁文力, 欧阳祖彬 综述, 吕富荣[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

关键词: 功能磁共振; 乳腺癌; 诊断; 新辅助化疗**中图分类号:** R445; R730.7**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2014)22-2945-04

乳腺疾病是妇女常见病、多发病, 其中 50% 以上为乳腺肿瘤, 而乳腺癌近年来也有日益增速之势, 其死亡率也相应增加。乳腺磁共振检查在乳腺癌诊断中有举足轻重的作用, 而功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 是在常规

成像显示的形态学变化前对疾病病理生理过程进行检测的一种技术, 较临床检查、乳腺 X 线检查及超声对监测非肿块性或多灶性的肿瘤新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC) 效果更好^[1]。本文对 fMRI 如何诊断乳腺癌及其在 NAC 中的