doi:10.11659/jjssx.01E025119

·基础研究·

环状RNA circ_0138959对幼鼠牙龈炎模型细胞焦亡的调控研究

李 静[1],蔡洁明[2],邓卓峰[1],陈 燕[3] (1.武汉儿童医院口腔科,湖北 武汉 430010;2.黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院口腔科,湖北 黄石 435000;3.武汉大学人民医院口腔科,湖北 武汉 430060)

[摘 要] **目的** 探讨环状RNA circ_0138959通过核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路对实验性幼鼠牙龈炎模型中细胞焦亡的调控作用。**方法** 将40只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、模型+si-NC组、模型+si-circ_0138959组、模型+si-circ_0138959+ML385组,每组8只。建立大鼠牙龈炎模型,采用钝头探针测定假手术组和模型组大鼠的牙龈指数,RNA FISH实验检测假手术组和模型组大鼠牙龈组织中circ_0138959的相对表达水平。酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测各组大鼠血清白细胞介素(IL)-18、IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)的表达水平。实时荧光定量PCR(RT-qPCR)法检测各组大鼠牙龈组织中circ_0138959的表达水平。Western blot法检测各组大鼠牙龈组织中Nrf2、HO-1、消皮素D(GSDMD)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cleaved Caspase-1)蛋白的表达水平。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠的牙龈指数上调($P<0.05$),circ_0138959表达水平上调($P<0.05$),Nrf2、HO-1蛋白表达水平下调($P<0.05$),GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达水平上调($P<0.05$),血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平上调($P<0.05$);与模型组和模型+si-NC组比较,模型+si-circ_0138959组大鼠牙龈组织中的circ_0138959表达水平下调($P<0.05$),Nrf2、HO-1蛋白表达水平上调,GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达水平下调($P<0.05$),血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平下调($P<0.05$);与模型+si-circ_0138959组比较,模型+si-circ_0138959+ML385组大鼠牙龈组织中的Nrf2、HO-1蛋白表达水平下调($P<0.05$),GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达水平上调($P<0.05$),血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平上调($P<0.05$)。**结论** 环状RNA circ_0138959通过负调控Nrf2/HO-1信号通路上调实验性幼鼠牙龈炎模型中NLRP3/GSDMD介导的细胞焦亡,为儿童牙龈炎的治疗提供了潜在靶点。

[关键词] 环状RNA circ_0138959;核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1信号通路;幼鼠;牙龈炎模型;细胞焦亡

[中图分类号] R781.41 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-01-22

Regulation of circular RNA circ_0138959 on pyroptosis in a juvenile rat gingivitis model

LI Jing[1], CAI Jie-ming[2], DENG Zhuo-feng[1], CHEN Yan[3] (1. Department of Stomatology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan Hubei 430010, China; 2. Department of Stomatology, Huangshi Central Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Technology, Huangshi Hubei 435000, China; 3. Department of Stomatology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To investigate the regulatory role of circular RNA circ_0138959 in pyroptosis in an experimental juvenile rat gingivitis model through the nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2)/heme oxygenase-1(HO-1) signaling pathway. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into the sham group, the model group, the model+si-NC group, the model+si-circ_0138959 group, and the model+si-circ_0138959+ML385 group, with 8 rats in each group. A rat gingivitis model was established, the gingival index of rats in the sham group and the model group was determined by blunt probe, and the relative expression level of circ_0138959 in gingival tissues of rats in the sham group and the model group was detected by RNA FISH experiment. The expression levels of serum interleukin (IL)-18, IL-1β, IL-6, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression levels of circ_0138959 in gingival tissues of rats in each group was detected by reverse transcription quantitative PCR (RT-qPCR). The protein expression levels of Nrf2, HO-1, Gasdermin D (GSDMD), NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3), apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), and cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase-1(cleaved Caspase-1) in gingival tissues of rats in each group were detected by Western blot. **Results** Compared with the sham group, the gingival index of rats in the model group was up-regulated ($P<0.05$), the expression levels of circ_0138959 was up-regulated ($P<0.05$), the protein expression levels of Nrf2 and HO-1 were down-regulated ($P<0.05$), the protein expression levels of GSDMD, NLRP3, ASC, and cleaved Caspase-1 were up-regulated ($P<0.05$), and the levels of serum IL-1β, IL-6, TNF-α and IL-18 were up-regulated ($P<0.05$). Compared with the model group and the model+si-NC group, the expression levels of circ_0138959 in gingival tissues of rats in the model+si-circ_0138959 group was down-regulated ($P<0.05$), the protein expression levels of Nrf2 and HO-1 were up-regulated ($P<0.05$), the protein expression levels of

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2021-03-07)

[通信作者] 陈 燕,E-mail:245094583@qq.com

GSDMD, NLRP3, ASC, and cleaved Caspase-1 were down-regulated ($P<0.05$), and the levels of serum IL-1β, IL-6, TNF-α and IL-18 were down-regulated ($P<0.05$). Compared with the model+si-circ_0138959 group, the protein expression levels of Nrf2 and HO-1 in gingival tissues of rats in the model+si-circ_0138959+ML385 group were down-regulated ($P<0.05$), the protein expression levels of GSDMD, NLRP3, ASC, and cleaved Caspase-1 were up-regulated ($P<0.05$), and the levels of serum IL-1β, IL-6, TNF-α and IL-18 were up-regulated ($P<0.05$). **Conclusion** Circular RNA circ_0138959 upregulates NLRP3/GSDMD-mediated pyroptosis in the experimental juvenile rat gingivitis model by negatively regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway, providing a potential target for the treatment of children's gingivitis.

Keywords: circular RNA circ_0138959; nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway; juvenile rats; gingivitis model; pyroptosis

在儿童人群中，由于刷牙习惯尚未完全养成，且对甜食的偏好，使得牙龈炎的发病率居高不下[1]。其发病原因与口腔卫生不良、牙菌斑堆积、饮食习惯等多种因素有关[2]。目前，在治疗儿童牙龈炎方面，临床主要侧重于口腔卫生教育和基础的洁治等手段[3-4]。然而，目前对于预防牙龈炎的策略以及针对治疗儿童牙龈炎的特异性靶点的研究仍较为缺乏，难以从根本上改善炎症的发生发展，最终发展为牙周炎[5]。

环状RNA在多种疾病的治疗研究中展现出了潜在价值[5]。在儿童牙龈炎和牙周炎相关的研究领域，circRNA也逐渐受到关注[6-7]。其中，circ_0138959在牙龈疾病中的作用机制研究尚处于起步阶段，例如沉默circ_0138959可以通过上调微小RNA-527激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate-specific proteinase, Caspase)-5，从而减轻人牙龈成纤维细胞的焦亡[8]。然而，circ_0138959调节的细胞焦亡是否对牙龈炎的发展有调控作用尚不清楚。另外，核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)信号通路在细胞焦亡中扮演着重要作用，参与了多种疾病的发生发展，然而，Nrf2/HO-1信号通路在牙龈疾病中的作用研究相对较少。因此，本研究旨在探究环状RNA circ_0138959通过Nrf2/HO-1信号通路对实验性幼鼠牙龈炎模型中细胞焦亡的调控作用，为开发针对儿童牙龈炎的新型治疗方法提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性SD大鼠40只，日龄30~32 d，体质量80~90 g，购于新疆医科大学实验动物中心[动物使用许可证号：SYXK (新) 2018-0003]。本研究中的所有动物实验均经武汉大学人民医院伦理委员会审批通过(批准号：202103069)。麦芽糖购于上海碧云天生物公司；4#丝线购于上海浦东金环医疗用品公司；特异性针对circ_0138959的RNA探针、沉默circ_0138959的重组质粒(si-circ_0138959)和阴性对照(si-NC)均购于上海吉玛公司；白细胞介素(interleukin,IL)-18、IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测试剂盒购于英国Abcam公司；TRIzol试剂购于美国Invitrogen公司；逆转录试剂盒购于日本Takara公司；Nrf2抑制剂ML385购于美国MCE公司；SYBR Green PCR Master Mix购于美国Applied Biosystems公司；Nrf2、HO-1、消皮素D(Gasdermin D,GSDMD)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)、Caspase-1、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cleaved cysteinyl aspartate-specific proteinase,cleaved Caspase-1)的一抗和对应的二抗购于美国CST公司。

1.2 实验性幼年大鼠牙龈炎模型的建立及牙龈指数评估

将40只大鼠随机分为假手术组、模型组、模型+si-NC组、模型+si-circ_0138959组、模型+si-circ_0138959+ML385组，每组8只。参照文献[9]建立牙龈炎大鼠模型，大鼠经乙醚麻醉后以仰卧位固定，用丝线缝扎其上颌双侧第1磨牙牙颈部，于牙龈上缝2针固定，在牙龈处涂抹麦芽糖，每日3次，并以20%蔗糖溶液及软食喂养；7 d后，观察大鼠牙龈，若出现龈缘红肿、光亮、松软，触碰易出血，并伴有明显的牙龈组织病理改变(随机取4只造模大鼠处死后观察)，则视为牙龈炎大鼠模型构建成功。假手术组大鼠仅暴露第1磨牙牙颈部并缝合，其余操作同模型组。造模完成后，模型+si-NC组大鼠立即于尾静脉注射1次2 mmol/L的si-NC，模型+si-circ_0138959组大鼠立即于尾静脉注射1次2 mmol/L的si-circ_0138959，模型+si-circ_0138959+ML385组大鼠立即于尾静脉注射1次2 mmol/L的si-circ_0138959和25 mg/mL的ML385，假手术组和模型组大鼠立即于尾静脉注射1次等量生理盐水，随后每日注射1次，持续注射7 d。

末次给药结束24 h后，假手术组和模型组大鼠经麻醉后使用钝头探针探诊牙龈，完成牙龈指数评估。评估标准：牙龈无炎症、无水肿，颜色正常，探诊不出血，记0分；牙龈有轻度炎症和轻度水肿，颜色有轻度

改变,探诊不出血,记1分;牙龈有中度炎症,水肿光亮、色红,探诊出血,记2分;牙龈有重度炎症,有自动出血倾向,可见明显红肿或溃疡,记3分[10]。评估完成后处死大鼠,迅速取新鲜牙龈组织,按实验需求分样处理,部分组织存于-80 ℃,同时取血清存于-20 ℃,其余新鲜牙龈组织直接用于后续RNA FISH实验。

1.3 RNA FISH实验检测牙龈组织中circ_0138959的表达和定位

取假手术组和模型组大鼠新鲜牙龈组织,用4%多聚甲醛溶液固定36 h,经脱水和石蜡包埋后,切成约5 μm厚的切片,经脱蜡和水化处理后,使用特异性针对circ_0138959的RNA探针进行杂交,在湿润箱中于37 ℃孵育24 h。于荧光显微镜下观察随机选择的5个视野,拍摄图像,使用图像处理软件量化荧光强度,并计算circ_0138959的相对表达水平。

1.4 实时荧光定量PCR(reverse transcription quantitative PCR,RT-qPCR)法检测circ_0138959的表达水平

提取各组大鼠牙龈组织中的总RNA,使用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA。按照RT-qPCR试剂盒说明书进行操作,反应体系为20 μL,其中SYBR Green Master Mix 10 μL,正反向引物各1 μL,cDNA模板2 μL,ddH_2O补足至20 μL。反应条件为:95 ℃预变性10 min,然后进行40个循环的95 ℃变性15 s,60 ℃退火延伸1 min。以GAPDH作为内参基因。引物序列:circ_0138959正向5′-CGACTCTCCCATTGACCTGT-3′,反向5′-GGCCAGTTTTTCCTGTTGAG-3′;GAPDH正向5′-CTGGGCTACACTGAGCACC-3′,反向5′-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3′。根据公式$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算各组circ_0138959的相对表达水平。

1.5 Western blot法检测各组大鼠牙龈组织中的蛋白表达水平

取各组大鼠牙龈组织,加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液(每100 mg组织加入1 mL裂解液),冰上裂解30 min后,12 000 r/min离心15 min,收集上清液即为总蛋白。测定蛋白浓度后,取等量蛋白进行SDS-PAGE电泳,电泳结束后将蛋白转移至PVDF膜上。用5%脱脂奶粉室温封闭1 h后,分别加入Nrf2(1∶800)、HO-1(1∶600)、GSDMD(1∶1 000)、NLRP3(1∶500)、ASC(1∶1 000)、Caspase-1(1∶800)、cleaved Caspase-1(1∶1 000)的一抗,4 ℃孵育过夜后,TBST洗涤3次,每次10 min,加入二抗(1∶5 000),室温孵育1 h,洗涤3次,每次10 min。最后用ECL化学发光试剂盒显色,在凝胶成像系统中观察并拍照。以GAPDH作为内参蛋白,计算蛋白相对表达水平。

1.6 ELISA法检测血清IL-18、IL-1β、IL-6、TNF-α的表达水平

取各组大鼠血清,按照ELISA检测试剂盒的说明书进行操作,在酶标板中分别加入标准品和血清样本,每孔100 μL,37 ℃孵育2 h。然后弃去孔内液体,洗涤液洗涤3次,每次300 μL。加入酶标二抗,每孔100 μL,37 ℃孵育1 h,再次洗涤。加入底物溶液,每孔100 μL,避光反应15~30 min,最后加入终止液,每孔50 μL。用酶标仪在450 nm波长处测定吸光度值。

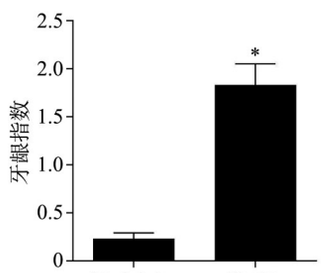
1.7 统计学分析

使用GraphPad Prism 8软件对所有数据进行统计分析。所有实验数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。每个实验至少重复3次。多组间差异比较采用单因素方差分析,然后进行*LSD-t*事后检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 假手术组和实验性幼鼠牙龈炎模型组的牙龈指数

与假手术组比较,模型组大鼠的牙龈指数上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图1。



*:与假手术组比较,$P<0.05$

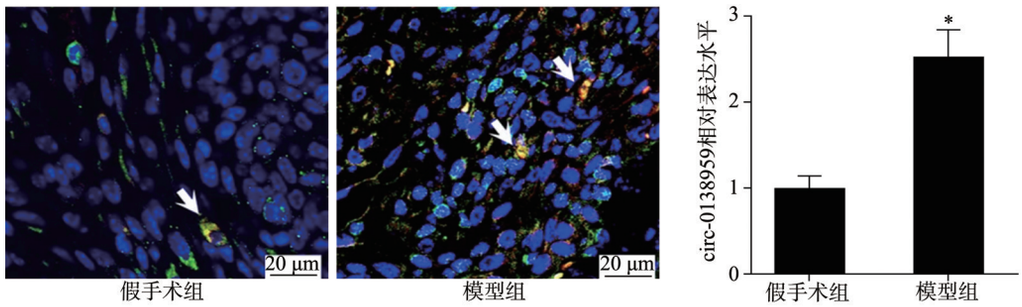
图1 假手术组和模型组大鼠牙龈指数比较

2.2 circ_0138959在实验性幼鼠牙龈炎模型中的表达

与假手术组比较,模型组大鼠牙龈组织中circ_0138959表达水平上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图2。

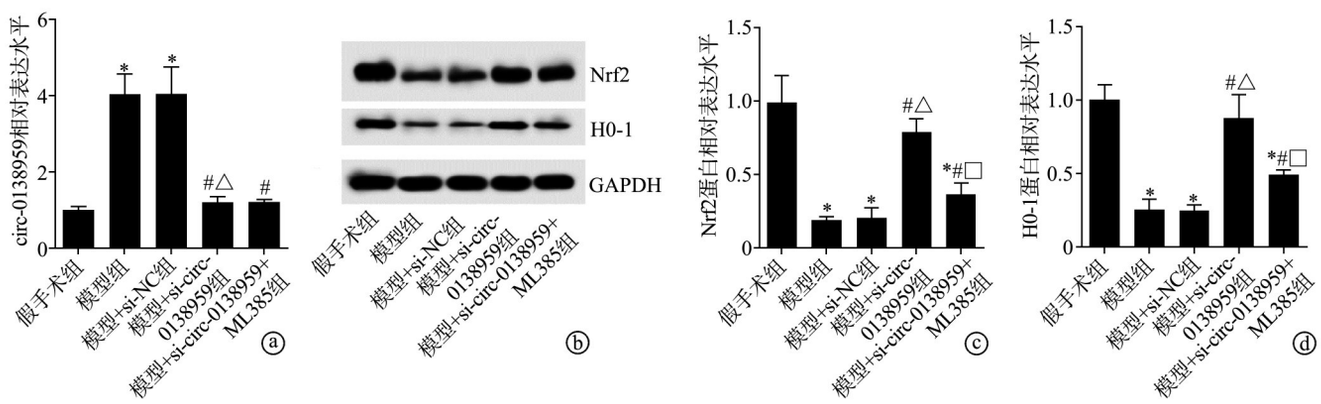
2.3 circ_0138959对实验性幼鼠牙龈炎模型中Nrf2/HO-1信号通路的影响

与假手术组比较,模型组大鼠牙龈组织中circ_0138959的表达水平上调,Nrf2、HO-1蛋白表达水平下调,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型组和模型+si-NC组比较,模型+si-circ_0138959组大鼠牙龈组织中circ_0138959的表达水平下调,Nrf2、HO-1蛋白表达水平上调,差异均有统计学意义($P<0.05$);与模型+si-circ_0138959组比较,模型+si-circ_0138959+ML385组大鼠牙龈组织中circ_0138959的表达水平无显著差异($P>0.05$),Nrf2、HO-1蛋白表达水平下调($P<0.05$),见图3。



白色箭头:circ_0138959;*:与假手术组比较,$P<0.05$

图2 RNA FISH实验检测假手术组和模型组牙龈组织中circ_0138959的定位和相对表达水平



a:RT-qPCR法检测circ_0138959的表达水平;b:Western blot法检测Nrf2、HO-1的表达;c:Nrf2蛋白相对表达水平;d:HO-1蛋白相对表达水平 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与模型+si-NC组比较,$P<0.05$;□:与模型+si-circ_0138959组比较,$P<0.05$

图3 各组大鼠牙龈组织中circ_0138959、Nrf2、HO-1表达水平比较

2.4 circ_0138959通过Nrf2/HO-1信号通路对实验性幼鼠牙龈炎模型中细胞焦亡的影响

各组大鼠牙龈组织中Caspase-1蛋白表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与假手术组比较,模型组大鼠牙龈组织中GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达水平上调,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组和模型+si-NC组比较,模型+si-circ_0138959组大鼠牙龈组织中GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达水平下调,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型+si-circ_0138959组比较,模型+si-circ_0138959+ML385组大鼠牙龈组织中GSDMD、NLRP3、ASC、Cleaved Caspase-1蛋白表达水平上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图4。

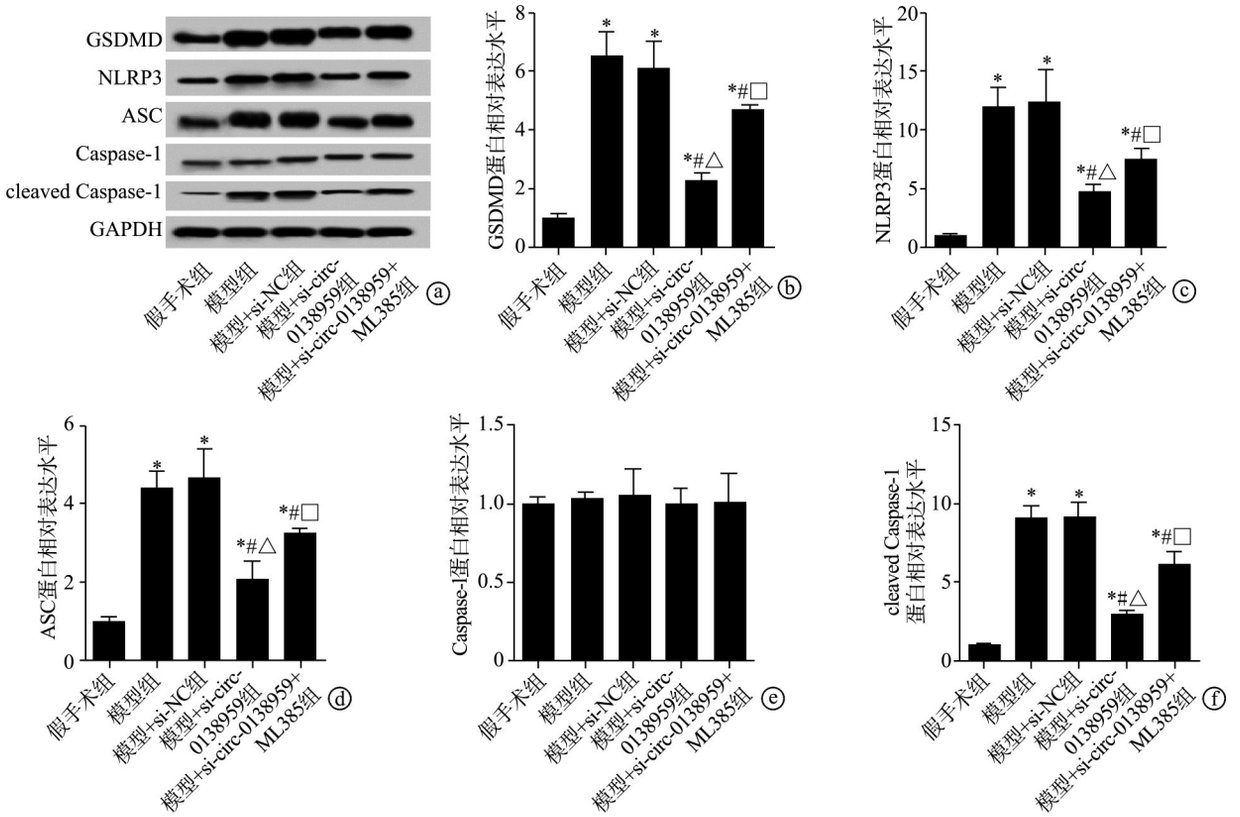
2.5 circ_0138959通过Nrf2/HO-1信号通路对幼鼠牙龈炎的改善作用

与假手术组比较,模型组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平上调,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组和模型+si-NC组比较,模型+si-circ_0138959组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平下调,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型+si-circ_0138959组比较,模型+si-circ_0138959+ML385组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图5。

3 讨论

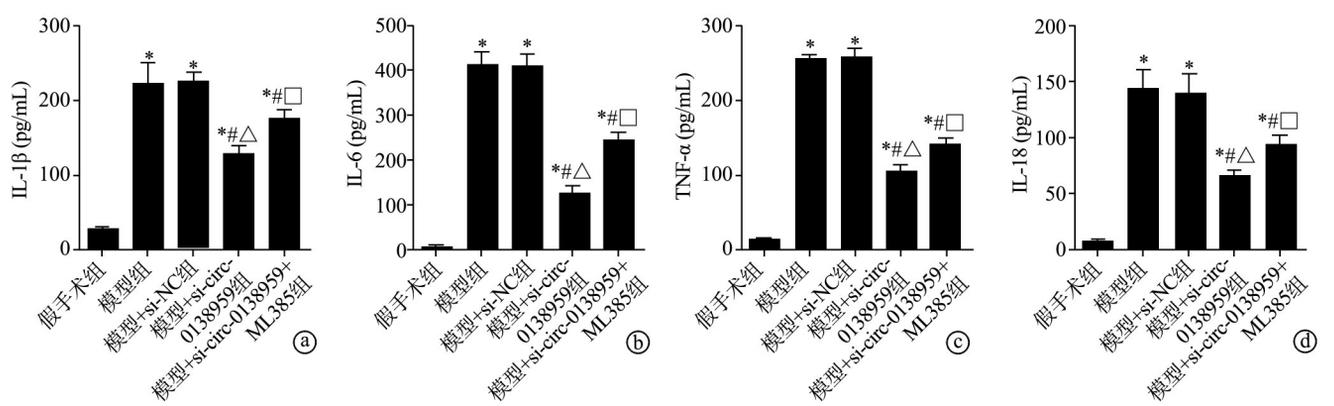
本研究在实验性幼鼠牙龈炎模型中观察到circ_0138959表达上调,表明circ_0138959可能参与了幼鼠牙龈炎的发生发展过程。早期的全转录组测序研究发现,牙周炎患者的牙龈组织中存在多个异常上调的circRNA,包括circ_0099630、circ_0138960、circ_0138959、circ_0107783[11]。由于circRNA不易降解,其还可用于疾病诊断和生物标志物分析[12],如Du等[13]通过分析circ_0085289在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)胁迫下牙周膜细胞中的调节作用,发现circ_0085289可作为牙周炎治疗的潜在生物标志物。circ_0138959在牙周炎中的表达上调,沉默circ_0138959可以抑制人类牙龈成纤维细胞的焦亡和炎症反应[8]。与这些研究类似的是,本研究中幼鼠牙龈炎模型的circ_0138959表达显著上调,提示circ_0138959可能通过调控一些潜在的机制影响牙龈炎的发生和发展。

Nrf2/HO-1信号通路是细胞内重要的抗氧化应激通路[14]。在生理状态下,Nrf2在细胞质中与Keap1蛋白结合,处于相对稳定的状态。当细胞受到氧化应激



a:Western blot法检测GSDMD、NLRP3、ASC、Caspase-1、cleaved Caspase-1蛋白表达;b:GSDMD蛋白相对表达水平;c:NLRP3蛋白相对表达水平;d:ASC蛋白相对表达水平;e:Caspase-1蛋白相对表达水平;f:cleaved Caspase-1蛋白相对表达水平 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与模型+si-NC组比较,$P<0.05$;□:与模型+si-circ_0138959组比较,$P<0.05$

图4 各组大鼠牙龈组织中蛋白表达水平比较



a:IL-1β水平;b:IL-6水平;c:TNF-α水平;d:IL-18水平 *:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与模型+si-NC组比较,$P<0.05$;□:与模型+si-circ_0138959组比较,$P<0.05$

图5 ELISA法检测各组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-18水平

等刺激时,Nrf2与Keap1解离,进入细胞核,与抗氧化反应元件结合,启动HO-1等抗氧化基因的转录[15]。在本研究的幼鼠牙龈炎模型中,Nrf2和HO-1蛋白表达下调,这说明在牙龈炎发生时,Nrf2/HO-1信号通路受到抑制。这种抑制可能导致细胞内抗氧化能力下降,使得细胞更容易受到炎症因子等有害物质的损伤,进而加重牙龈炎的炎症反应。在炎症性疾病如骨关节炎的研究中也发现,抑制Nrf2/HO-1信号通路会导致关节组织中炎症因子的增加和组织损伤的加重[16]。表明促进Nrf2/HO-1通路的激活或者提高通路蛋白的表达可能对牙龈炎具有改善作用。与此推测一致的是,本研究结果显示,沉默circ_0138959后,Nrf2和HO-1蛋白表达显著上调。这表明si-circ_0138959对Nrf2/HO-1信号通路具有正向调控作用。其具体的调控机制可能是circ_0138959通过与某些RNA结合蛋白相互作用,间接负面影响Nrf2的活性或稳定性,当circ_0138959

被沉默时,这种调控作用被解除,导致Nrf2/HO-1信号通路激活[17],此机制尚需在未来通过更为全面的体内外实验进行验证。

细胞焦亡是一种炎症性程序性坏死,与多种炎症性疾病密切相关[18]。本研究发现circ_0138959通过Nrf2/HO-1信号通路影响细胞焦亡相关蛋白的表达。沉默circ_0138959后,GSDMD、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-1蛋白表达明显被抑制,而在加入Nrf2抑制剂ML385后,上述蛋白的表达反而增加。表明沉默circ_0138959可能通过调节激活Nrf2/HO-1信号通路来抑制细胞焦亡相关蛋白的表达,从而减轻细胞焦亡。在一些炎症性疾病的研究中,也发现类似的信号通路调控细胞焦亡,减轻神经细胞的炎症损伤,例如褪黑素通过激活Nrf2/HO-1信号轴抑制NLRP3、GSDMD等蛋白的表达,并减轻LPS诱导的急性肺损伤中的细胞焦亡和炎症反应[18]。在牙龈炎中,细胞焦亡的过度激活可能导致牙龈组织的炎症损伤加重,而沉默circ_0138959对细胞焦亡的抑制作用可能有助于维持牙龈组织的健康状态。

另外,从血清炎症因子水平来看,circ_0138959的沉默会导致血清IL-18、IL-1β、IL-6、TNF-α水平下调,这进一步证明了沉默circ_0138959对幼鼠牙龈炎具有改善作用。circ_0138959可能通过调节Nrf2/HO-1信号通路抑制细胞焦亡,进而减少炎症因子的释放,减轻牙龈组织的炎症反应。这为儿童牙龈炎的治疗提供了新的思路,即通过调节circ_0138959的表达或者靶向Nrf2/HO-1信号通路来改善牙龈炎的炎症状态。

综上所述,circ_0138959在实验性幼鼠牙龈炎模型中表达上调。沉默circ_0138959通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制细胞焦亡相关蛋白的表达,进而抑制血清炎症因子水平,对幼鼠牙龈炎具有改善作用。这一研究结果为儿童牙龈炎的发病机制研究提供了新的理论依据,也为儿童牙龈炎的治疗提供了潜在的靶点,例如可以开发针对circ_0138959或者Nrf2/HO-1信号通路的药物来治疗儿童牙龈炎。然而,本研究仍存在一定的局限性,没有进一步探究circ_0138959与其他非编码RNA在牙龈炎中的相互作用,未来的研究将进行深入探讨。

[参考文献]

[1] Wang W, Feng X, Tai B, et al. Epidemiology of plaque-induced gingivitis among 12-15-year-old Chinese schoolchildren: a study based on the 2018 case definition[J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(3): 299-308. doi: 10.1111/jcpe.13904.

[2] Polishchuk TV, Sheshukova OV, Mosiienko AS, et al. Determination of dysbiosis by the method of multiplex real-time polymerase chain reaction in chronic catarrhal gingivitis in children[J]. Pol Merkur Lekarski, 2024, 52(3): 300-303. doi: 10.36740/Merkur202403106.

[3] 蔡缘缘. 开喉剑喷雾剂对正畸治疗牙龈炎患儿龈沟液炎症指标的影响评价[J]. 北方药学, 2023, 20(7): 25-26. doi: 10.3969/j.issn.1672-8351.2023.07.007.

[4] 熊筱艳,许 玮. 某地区学龄前儿童龋病及牙龈炎患病分析和影响因素研究[J]. 医学信息, 2021, 34(24): 5-8. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.24.002.

[5] 谢 冰,杨振宇,汤旭娜. circRASA2靶向miR-543/TRAF6轴对LPS诱导的牙周膜细胞增殖和成骨分化的影响[J]. 上海口腔医学, 2023, 32(2): 147-153. doi: 10.19439/j.sjos.2023.02.007.

[6] 何 毅,韩曜岭,余东升. 环状RNA的功能及其在牙周炎中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2025, 33(3): 252-259. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202440133.

[7] Jiao K, Walsh LJ, Ivanovski S, et al. The emerging regulatory role of circular RNAs in periodontal tissues and cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4636. doi: 10.3390/ijms22094636.

[8] Pan J, Zhao L, Liu J, et al. Inhibition of circular RNA circ_0138959 alleviates pyroptosis of human gingival fibroblasts via the microRNA-527/caspase-5 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 1908-1920. doi: 10.1080/21655979.2021.2020396.

[9] 孙博宁,丛蓓蓓,高美华,等. 正畸对牙龈炎大鼠牙周组织TLR4/NF-κB信号通路的调控作用研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(4): 299-304. doi: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200049.

[10] 殷晓宁,左宪宏,段丽云,等. 原花青素通过调节PI3K/Akt/VEGF信号通路对牙龈炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国药房, 2024, 35(4): 436-441. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.10.

[11] Li J, Xie R. Circular RNA expression profile in gingival tissues identifies circ_0062491 and circ_0095812 as potential treatment targets[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14867-14874. doi: 10.1002/jcb.28748.

[12] Chaichian S, Shafabakhsh R, Mirhashemi SM, et al. Circular RNAs: a novel biomarker for cervical cancer[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2): 718-724. doi: 10.1002/jcp.29009.

[13] Du W, Wang L, Liao Z, et al. Circ_0085289 alleviates the progression of periodontitis by regulating let-7f-5p/SOCS6 pathway[J]. Inflammation, 2021, 44(4): 1607-1619. doi: 10.1007/s10753-021-01445-8.

[14] Sun YY, Zhu HJ, Zhao RY, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102852. doi: 10.1016/j.redox.2023.102852.

[15] Liu Y, Wang S, Jin G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/Ho-1 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154915. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154915.

[16] Zhang Z, Zhang NZ, Li M, et al. Sappanone A alleviated IL-1β-induced inflammation in OA chondrocytes through modulating the NF-κB and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 2380879. doi: 10.1155/2022/2380879.

[17] Jiewei Y, Jingjing Z, Jingjing X, et al. Downregulation of circ-UBAP2 ameliorates oxidative stress and dysfunctions of human retinal microvascular endothelial cells (hRMECs) via miR-589-5p/EGR1 axis[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7508-7518. doi: 10.1080/21655979.2021.1979440.

[18] Kang JY, Xu MM, Sun Y, et al. Melatonin attenuates LPS-induced pyroptosis in acute lung injury by inhibiting NLRP3-GSDMD pathway via activating Nrf2/HO-1 signaling axis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108782. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108782.

(编辑:贺绍梅)