doi:10.11659/jjssx.05E020162

·基础研究·

过表达 Pannexin 3 对急性牙髓炎模型大鼠牙髓组织炎症反应的作用

曾宁碧,熊 宇,赵 希,曾 旖,黄文静,叶艳艳 (陆军军医大学第一附属医院口腔科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨过表达 Pannexin 3 对急性牙髓炎模型大鼠牙髓组织炎症反应的作用及其机制。**方法** 选取 40 只健康雄性 SD 大鼠,其中 10 只作为对照组,其余 30 只建立急性牙髓炎大鼠模型,随机分为模型组、抑制组、过表达组,每组 10 只。采用 Western blot 法检测核因子 κB(NF-κB)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38 蛋白激酶(p38MAPK)、Pannexin 3、Som、Shh、Ptc、Glil 蛋白相对表达量,采用酶联免疫吸附法检测趋化因子(CX3CL1)、血红素加氧酶-1(HO-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。**结果** 过表达组 Pannexin 3 表达高于模型组和抑制组,低于对照组($P<0.05$)。过表达组大鼠 NF-κB、ERK 蛋白表达均低于模型组和抑制组,高于对照组;p38MAPK 表达高于模型组和抑制组,低于对照组($P<0.05$)。过表达组大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平均低于模型组和抑制组,高于对照组($P<0.05$)。过表达组大鼠IL-8、IL-6、TNF-α 水平均低于模型组和抑制组,高于对照组($P<0.05$)。过表达组大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达均低于模型组和抑制组,高于对照组($P<0.05$)。**结论** 过表达 Pannexin 3 能够减少急性牙髓炎模型大鼠牙髓组织炎症因子,有效抑制大鼠牙髓组织炎症反应,促进大鼠牙髓的损伤修复。

[关键词] 急性牙髓炎;牙髓组织;炎症反应;损伤修复;大鼠模型;泛连接蛋白 3

[中图分类号] R781.31 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-27

Effect of overexpression of Pannexin 3 on the inflammatory reaction of pulpal tissue in rats with acute pulpitis

ZENG Ning-bi, XIONG Yu, ZHAO Xi, ZENG Yi, HUANG Wen-jing, YE Yan-yan (Department of Stomatology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effect and mechanism of overexpression of Pannexin 3 on the inflammatory reaction of pulpal tissue in rats with acute pulpitis. **Methods** Forty healthy male SD rats were selected, 10 of which were regarded as the control group, and the remaining 30 were used to establish the acute pulpitis rat models. They were randomly divided into model group, inhibition group and overexpression group, with 10 rats in each group. The relative expressions of nuclear factor κ B (NF-κB), extracellular regulatory protein kinase (ERK), p38 protein kinase (p38MAPK), Pannexin 3, Som, Shh, Ptc, Glil protein were detected by Western blot. The levels of chemokines (CX3CL1), heme oxygenase-1(HO-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Pannexin 3 expression in the overexpression group was higher than that in the model group and the inhibition group, while it was lower than that in the control group($P<0.05$). The protein expressions of NF-κB and ERK in the overexpression group were lower than those in the model group and the inhibition group, and they were higher than those in the control group, and the expression of p38MAPK was higher than that in the model group and the inhibition group, while it was lower than that in the control group($P<0.05$). The levels of CX3CL1, HO-1 and VEGF in the overexpression group were lower than those in the model group and the inhibition group, and they were higher than those in the control group($P<0.05$). The levels of IL-8, IL-6 and TNF-α in the overexpression group were lower than those in the model group and the inhibition group, and they were higher than those in the control group($P<0.05$). The expressions of Som, Shh, Ptc and Glil in the overexpression group were lower than those in the model group and the inhibition group, and they were higher than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** Overexpression of Pannexin 3 can reduce the inflammatory factors in the pulpal tissue of acute pulpitis model rats, effectively inhibit the inflammatory reaction of rat pulpal tissue, and promote the repair of rat pulpal damage.

Keywords: acute pulpitis; pulpal tissue; inflammatory reaction; damage repair; rat model; Pannexin 3

牙髓组织位于牙齿内部的牙髓腔内,主要由神经和血管组成,牙齿抵御外界损害与刺激时会对牙髓产生重要影响[1-2]。急性牙髓炎是由细菌感染引起的牙髓组织急性炎症,是临床较为常见的疾病,其特点是发病急,并伴随剧烈疼痛,如果治疗不及时可引起牙髓坏死、牙根尖周围组织炎症、牙缺损、咀嚼障碍等,影响患者的正常生活[3-5]。Pannexin 3 存在于机体牙齿、骨组

[基金项目] 教育部留学回国人员科研启动基金(HG2015-002);院级军队科研基金(SWH2016JSTSYB-40N)

[通信作者] 叶艳艳,E-mail:736957000@qq.com

织、滑膜成纤维细胞中,有研究发现,其在急性牙髓炎中呈现异常表达,但尚无靶向调控 Pannexin 3 对急性牙髓炎干预效果的研究[6]。基于此,本研究建立急性牙髓炎大鼠模型,通过对 Pannexin 3 表达进行靶向调控,探讨过表达 Pannexin 3 对急性牙髓炎模型大鼠牙髓组织炎症反应的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 材料及试剂

选取 40 只健康雄性 SD 大鼠,由重庆精准生物技术有限公司提供,使用许可证号:SYXK(渝)2017-0018,月龄 8~10 个月,平均(8.9±0.5)个月;体质量 212~230 g,平均(221.3±7.5)g。在相对湿度 45%~55%、温度(23.8±1.5)℃的环境中喂养 1 周,光照 12 h/d。本研究获我院伦理委员会批准。

主要试剂:兔抗小鼠核因子 κB(NF-κB)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)抗体购自 BD 公司;兔抗大鼠 p38 蛋白激酶(p38MAPK)抗体购自 Gibco 公司;大鼠抗小鼠趋化因子(CX3CL1)、血红素加氧酶-1(HO-1)抗体购自 Sigma 公司;小鼠抗大鼠血管内皮生长因子(VEGF)抗体购自 Invitrogen 公司;兔抗大鼠白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)抗体购自 Dako 公司;小鼠抗兔 Som、Shh 抗体购自 Selleck 公司;大鼠抗兔 Ptc、Glil 抗体购自 Hyclone 公司。

1.2 方法

1.2.1 建模及分组 随机选取 10 只大鼠作为对照组,对其余 30 只大鼠进行建模。将大鼠成功麻醉后进行仰卧固定,用乙醇对实验牙进行消毒,在实验牙中心钻孔至深层牙本质近髓透红处,用扩孔器打开牙髓腔并用无菌生理盐水清洗,棉球止血、擦干。在大鼠牙髓腔内放置用含有 3 μL 完全弗氏佐剂 CFA 处理后的棉球 30 min,然后用生理盐水冲洗,擦干。大鼠牙髓组织出现水肿、充血、脓肿等视为建模成功。30 只大鼠全部建模成功,于 24 h 后将 30 只大鼠随机分为模型组、抑制组、过表达组,每组 10 只,抑制组大鼠尾部静脉注射 30 mg/kg antago Pannexin 3 进行干预,过表达组大鼠尾部静脉注射 30 mg/kg ago Pannexin 3。对照组、模型组大鼠尾部静脉注射等量生理盐水。

1.2.2 标本采集 干预 24 h 后,取各组大鼠尾部静脉血 2 mL,2 000 r/min 离心处理15 min后分离上清液,在 -80 ℃环境中保存待检。

1.2.3 免疫组化染色 对待测标本进行脱蜡、水化等处理之后将其置于 0.01 mol/L、95 ℃的枸橼酸缓冲液中浸泡 15 min,并进行热修复,3% H_2O_2 环境下培育 10 min,滴入山羊血清,26 ℃环境中培养 30 min,抽离封闭液,添加 Pannexin 3 抗体(1∶200),将其置于 5 ℃的环境中培养,次日加入二抗,37 ℃恒温箱中培养 30 min,清洗后进行 DAB 显色、封片。

1.2.4 Western blot 检测 使用 PBS 缓冲液冲洗标本 3 次,每次 10 min,取 150 ℃ Ripa 裂解液裂解 30 min,1.5 ℃ PMSF 冰中孵育 30 min,4 ℃条件下 1 500 r/min 离心 15 min,取上清。取每孔 20 μg 蛋白质,添加蛋白缓冲液后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转入 PDVF 膜,10 min后将电转膜置于 10% 的牛奶中浸泡,常温环境下封闭 90 min。之后结合一抗、稀释(1∶500),孵育 1 d,取出后使用 TBST 液冲洗 3 次,结合二抗(1∶1 000),60 min 后清洗、显色,对 NF-κB、ERK、p38MAPK、Pannexin 3、Som、Shh、Ptc、Glil 条带灰度值进行检测,并计算其相对表达量。

1.2.5 酶联免疫吸附法检测 取 50 mm 碳酸盐缓冲液对抗原进行稀释,将其加入聚苯乙烯的反应孔中,加盖处理,随后在 4 ℃条件下放置 24 h,次日洗涤 3 次后抛干,在每孔中均加入稀释后的待测标本0.1 mL,并加入阳性和阴性对照标本,42 ℃放置60 min,将液体移除并洗涤 3 次后抛干,每孔加入 CX3CL1、HO-1、VEGF、IL-8、IL-6、TNF-α 抗体 0.1 mL,再次放置 60 min,将液体移除并洗涤 3 次,抛干,并在每孔中加入低物液混匀,加入 0.1 mL 邻苯二胺,遮光 20 min,各孔内加入 0.05 mL 浓度为 2 mol/L 的 H_2SO_4,终止反应。使用酶标仪检测 A450 值,测定 CX3CL1、HO-1、VEGF、IL-8、IL-6、TNF-α 水平。

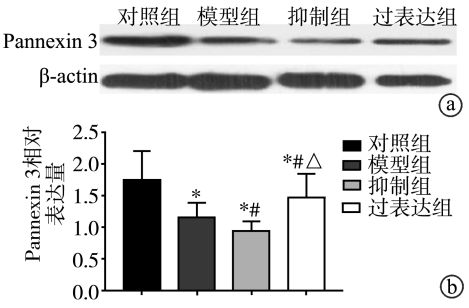
1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间对比行单因素方差分析,组间比较行 LSD-t 检验,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

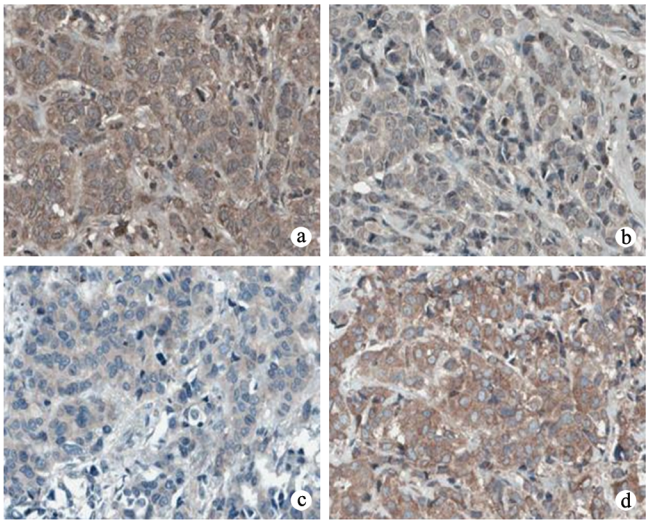
2.1 大鼠牙髓组织 Pannexin 3 表达比较

模型组大鼠牙髓组织 Pannexin 3 表达(1.21±0.18)低于对照组(1.74±0.32),差异具有统计学意义($P<0.05$);抑制组 Pannexin 3 表达(0.95±0.12)低于模型组,过表达组 Pannexin 3 表达(1.47±0.25)高于模型组和抑制组,低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1、2。



a:Pannexin 3 蛋白表达电泳图;b:各组 Pannexin 3 相对表达量比较 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与抑制组比较,$P<0.05$

图 1 大鼠 Pannexin 3 表达比较



a:对照组;b:模型组;c:抑制组;d:过表达组

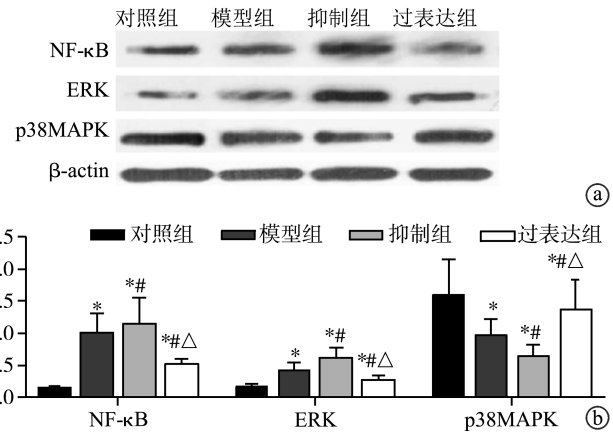
图 2 Pannexin 3 表达免疫组化染色图(×40)

2.2 大鼠 NF-κB、ERK、p38MAPK 水平比较

模型组、抑制组大鼠 NF-κB、ERK 水平高于对照组,p38MAPK 水平低于对照组,且抑制组大鼠 NF-κB、ERK 水平均高于模型组,p38MAPK 水平低于模型组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);过表达组大鼠 NF-κB、ERK 水平均低于模型组和抑制组,高于对照组,p38MAPK 水平高于模型组和抑制组,低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

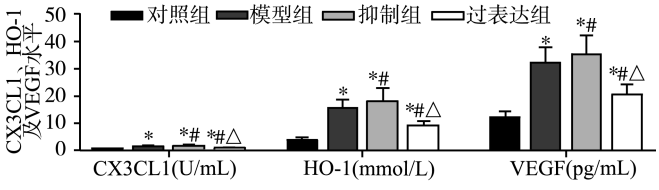
2.3 大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平比较

模型组、抑制组大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平高于对照组,且抑制组大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平均高于模型组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);过表达组大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平均低于模型组和抑制组,高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见图 4。



a:NF-κB、ERK、p38MAPK 蛋白表达电泳图;b:各组 NF-κB、ERK、p38MAPK 相对表达量比较 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与抑制组比较,$P<0.05$

图 3 大鼠 NF-κB、ERK、p38MAPK 蛋白表达

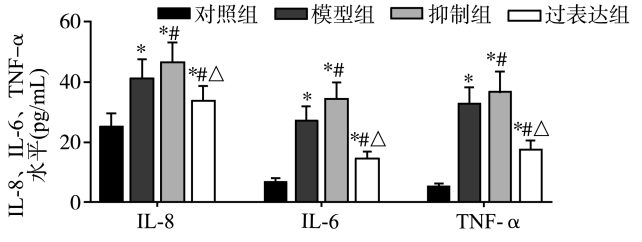


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与抑制组比较,$P<0.05$

图 4 大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平比较

2.4 大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平比较

模型组、抑制组大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均高于对照组,且抑制组大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均高于模型组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);过表达组大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均低于模型组和抑制组,高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见图 5。

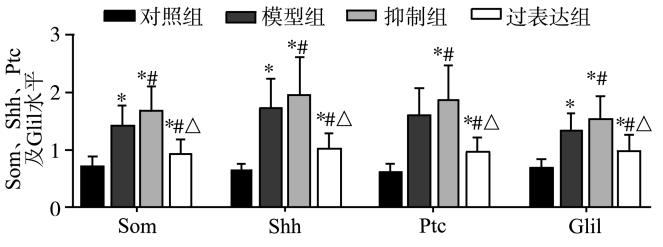


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与抑制组比较,$P<0.05$

图 5 大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平比较

2.5 大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达比较

模型组、抑制组大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达高于对照组,且抑制组大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达均高于模型组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);过表达组大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达均低于模型组和抑制组,高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见图 6。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与抑制组比较,$P<0.05$

图6 大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达比较

3 讨论

泛连接蛋白家族包括泛连接蛋白1(Pannexin 1)、泛连接蛋白2(Pannexin 2)、泛连接蛋白3(Pannexin 3),Pannexin 1 和 Pannexin 2 主要存在于中枢神经内,Pannexin 3 主要存在于牙齿、皮肤、骨组织、滑膜成纤维细胞中,并且与牙齿、皮肤、骨组织、滑膜成纤维细胞的生长和分化有密切关系[7-9]。有研究表示,Pannexin 3 可通过调节半通道促进细胞增殖与分化[10]。本研究建立急性牙髓炎大鼠模型,靶向调控 Pannexin 3 表达,结果显示,过表达 Pannexin 3 可有效抑制牙髓组织炎症反应,促进牙髓组织修复。

NF-κB 主要参与细胞对外界刺激的响应,在细胞炎症反应、免疫应答等过程中起关键作用[11-13]。p38MAPK 是一种应激激活蛋白激酶,与多种肿瘤凋亡的启动密切相关[14-15]。有研究显示,p38MAPK 信号通路激活也可加重炎症反应的程度。本研究结果显示,相比正常大鼠,急性牙髓炎大鼠 NF-κB、ERK 水平相对较高,p38MAPK 水平相对较低,过表达 Pannexin 3 的牙髓炎大鼠 NF-κB、ERK 水平较低,p38MAPK 水平较高,这说明过表达 Pannexin 3 能够下调 NF-κB、ERK 水平,提升 p38MAPK 水平,抑制牙髓炎大鼠炎症反应。

有研究提出,CX3CL1、HO-1、VEGF 水平可反映牙髓炎临床症状的改善程度[16]。CX3CL1 可参与外周炎症和疼痛的发展,其主要功能是在炎症和体内平衡过程中引导白细胞向各自的位置迁移[17-18]。HO-1 在牙髓的抗炎、抗氧化及牙髓细胞的分化中有重要意义,也可与其他因子一起调节牙髓细胞的生长和发育[19]。VEGF 是一种血管细胞生长因子,在炎症发生时有着重要的参与作用[20]。本研究结果显示,相比正常大鼠,急性牙髓炎大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平相对较高,过表达 Pannexin 3 的牙髓炎大鼠 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平较低,这说明过表达 Pannexin 3 能够下调 CX3CL1、HO-1、VEGF 水平,促进牙髓炎大鼠临床症状的改善。

牙髓炎作为一种炎症反应会释放大量炎症因子,促进牙髓炎症的发展[21-22]。IL-8、IL-6、TNF-α 是常见的炎症因子检查指标[23]。IL-8 可趋化中性粒细胞至炎症部位,加重炎症反应[24-25]。IL-6 可刺激肝细胞合成急性期蛋白,参与炎症反应[26]。TNF-α 又称恶液素,可诱发机体发生恶液质,加重炎症反应[27]。本研究结果显示,相比正常大鼠,急性牙髓炎大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平相对较高,过表达 Pannexin 3 牙髓炎大鼠 IL-8、IL-6、TNF-α 水平较低,这说明过表达 Pannexin 3 能够下调 IL-8、IL-6、TNF-α 水平,减少炎症因子。

牙髓组织在轻度受损时会进行自我修复,而在急性牙髓炎时则需要进行干预处理才能够完成修复[28-30]。有研究显示,牙髓受损后 Som、Shh、Ptc、Glil 表达会显著升高[30]。本研究结果显示,相比正常大鼠,急性牙髓炎大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达相对较高,过表达 Pannexin 3 牙髓炎大鼠 Som、Shh、Ptc、Glil 表达较低,这说明过表达 Pannexin 3 能够下调 Som、Shh、Ptc、Glil 表达,促进牙髓修复。

综上所述,过表达 Pannexin 3 可有效抑制急性牙髓炎模型大鼠牙髓组织的炎症反应,改善大鼠牙髓炎临床症状,减少大鼠牙髓组织炎症因子,促进大鼠牙髓的损伤修复,效果显著。

[参考文献]

[1] Madurantakam P. Is calcium hydroxide more effective than formocresol or camphor phenol as intracanal disinfectants in acute pulpitis among deciduous teeth? [J]. Evid Based Dent,2019,20(3):86-87. doi:10.1038/s41432-019-0044-3.

[2] Cha M,Sallem I,Jang HW,et al. Role of transient receptor potential vanilloid type 1 in the trigeminal ganglion and brain stem following dental pulp inflammation[J]. Int Endod J,2020,53(1):62-71. doi:10.1111/iej.13204.

[3] Ding Q,Gao J,Zheng J,et al. Astragaloside Ⅳ attenuatesin flammatory injury and promotes odontoblastic differentiation in lipopolysaccharide-stimulated MDPC-23 cells and rat pulpitis[J]. J Oral Pathol Med,2019,48(10):951-958. doi:10.1111/jop.12926.

[4] Raoof M,Ashrafganjoui E,Kooshki R,et al. Effect of chronic stress on capsaicin-induced dental nociception in a model of pulpitis in rats[J]. Arch Oral Biol,2018,85:154-159. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.10.012.

[5] 韩耀伦,王 璐,马 欣,等.牙髓炎模型大鼠血清褪黑素水平及其对牙髓炎症反应的抑制作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(6):1334-1339. doi:10.13481/j.1671-587x.20190624.

[6] Song F,Sun H,Wang Y,et al. Pannexin 3 inhibits TNF-α-induced inflammatory response by suppressing NF-κB signalling pathway in human dental pulp cells[J]. J Cell Mol Med,2017,21(3):444-455. doi:10.1111/jcmm.12988.

[7] Lapato AS,Tiwari-Woodruff SK. Connexins and pannexins: at the junc-

tion of neuro-glial homeostasis & disease[J]. J Neurosci Res,2018,96(1):31-44. doi:10.1002/jnr.24088.

[8] 吴晓恋,张盛丹,魏亚娟,等.热休克蛋白27及热休克因子1在牙髓炎中的表达研究[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2017,27(1):7-11. doi:10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2017.01.002.

[9] Danesh F,Vahid A,Jahanbani J,et al. Effect of white mineral trioxide aggregate compared with biomimetic carbonated apatite on dentine bridge formation and inflammatory response in a dental pulp model[J]. Int Endod J,2012,45(1):26-34. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01943.x.

[10] 董玉杰,李 铁,孟 晴,等.牙痛穴贴对急性牙髓炎大鼠Notch信号蛋白的影响[J].安徽医科大学学报,2017,52(3):333-337. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.

[11] 谢金芳,孟 琳,高华丽,等.Matrilin-4对大鼠牙髓损伤后修复性牙本质形成的促进作用[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(1):73-77. doi:10.13481/j.1671-587x.20200113.

[12] 李春年.半导体激光美白程序对牙髓组织中降钙素相关肽和5-羟色胺的影响及意义[J].口腔医学研究,2018,34(5):563-566. doi:10.13701/j.cnki.kqyxyj.

[13] Kaewpitak A,Bauer CS,Seward EP,et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide rapidly activates trigeminal sensory neurons and may contribute to pulpal pain[J]. In Endod J,2020,53(6):846-858. doi:10.1111/iej.13282.

[14] Ballon Romero SS,Lee YC,Fuh LJ,et al. Analgesic and neuroprotective effects of electroacupuncture in a dental pulp injury model-abasic research[J]. Int J Mol Sci,2020,21(7):2628. doi: 10.3390/ijms21072628.

[15] Lopes CS,Junqueira MA,Cosme-Silva L,et al. Initial inflammatory response after the pulpotomy of rat molars with MTA or ferric sulfate[J]. J Appl Oral Sci,2019,27:e20180550. doi:10.1590/1678-7757-2018-0550.

[16] Almeida LHS,Pilownic KJ,Tarquínio SBC,et al. Influence of pregnancy on the inflammatory process following direct pulp capping: a preliminary study in rats[J]. Braz Dent J,2019,30(1):22-30. doi:10.1590/0103-6440201902093.

[17] Yuan H,Zhao H,Wang J,et al. MicroRNAlet-7c-5p promotes osteogenic differentiation of dental pulp stem cells by inhibiting lipopolysaccharide-induced inflammation via HMGA2/PI3K/Akt signal blockade[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2018. doi:10.1111/1440-1681.13059.

[18] Benetti F,Briso ALF,Carminatti M,et al. The presence of osteocalcin,osteopontin and reactive oxygen species-positive cells in pulp tissue after dental bleaching[J]. Int Endod J,2019,52(5):665-675. doi:10.1111/iej.13049.

[19] Ullah I,Choe YH,Khan M,et al. Dental pulp-derived stem cells can counterbalance peripheral nerve injury-induced oxidative stress and suppraspinal neuro-inflammation in rat brain[J]. Sci Rep,2018,8(1):15795. doi:10.1038/s41598-018-34151-x.

[20] Yuan H,Zhang H,Hong L,et al. Micrornalet-7c-5p suppressed lipopolysaccharide-induced dental pulp inflammation by inhibiting dentin matrix protein-1-mediated nuclear factor kappa b (NF-κB) pathway in vitro and in vivo[J]. Med Sci Monit,2018,24:6656-6665. doi:10.12659/MSM.909093.

[21] Kim DH,Jang JH,Lee BN,et al. Anti-inflammatory and mineralization effects of proroot MTA and endocem MTA in studies of human and rat dental pulps in vitro and in vivo[J]. J Endod,2018,44(10):1534-1541. doi:10.1016/j.joen.2018.07.012.

[22] Wu H,He M,Yang R,et al. Astrocyte elevated gene-1 participates in the production of pro-inflammatory cytokines in dental pulp cells via NF-κB signalling pathway[J]. Int Endod J,2018,51(10):1130-1138. doi:10.1111/iej.12921.

[23] Hui TQ,Peng A,Zhao Y,et al. EZH2 regulates dental pulpinflammation by direct effect on inflammatory factors[J]. Arch Oral Biol,2018,85:16-22. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.10.004.

[24] Evangelin J,Sherwood IA,Abbott PV,et al. Influence of different irrigants on substance P and IL-8 expression for single visit root canal treatment in acute irreversible zzpulpitis[J]. Aust Endod J,2020,46(1):17-25. doi:10.1111/aej.12340.

[25] Lin JJ,Du Y,Cai WK,et al. Toll-like receptor 4 signaling in neurons of trigeminal ganglion contributesto nociception induced by acute pulpitis in rats[J]. Sci Rep,2015,5:12549. doi:10.1038/srep12549.

[26] Nakayama K,Hirata-Tsuchiya S,Okamoto K,et al. The novel NF-κB inhibitor,MTI-II peptide anti-inflammatory drug,suppresses inflammatory responses in odontoblast-like cells[J]. J Cell Biochem,2016,117(11):2552-2558. doi:10.1002/jcb.25548.

[27] Liu M,Zhao Y,Wang CL,et al. Interleukin-17 plays a role in pulp inflammation partly by WNT5A protein induction[J]. Arch Oral Biol,2019,103:33-39. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.05.003.

[28] Suzuki N,Takimoto K,Kawashima N. Cathepsin K inhibitor regulates inflammation and bone destruction in experimentally induced rat periapical lesions[J]. J Endod,2015,41(9):1474-1479. doi:10.1016/j.joen.2015.04.013.

[29] Nivedha V,Sherwood IA,Abbott PV,et al. Pre-operative ketorolac efficacy with different anesthetics,irrigants during single visit root canal treatment of mandibular molars with acute irreversible pulpitis[J]. Aust Endod J,2020. doi:10.1111/aej.12407.

[30] Scarparo RK,Dondoni L,Böttcher DE,et al. Intracanal delivery of resolvin E1 controls inflammation in necrotic immature rat teeth[J]. J Endod,2014,40(5):678-682. doi:10.1016/j.joen.2013.12.037.

(编辑:贺绍梅)