

婴幼儿龋病口腔微生物群失调 与唾液免疫生物标志物的关系研究

纪莹¹, 吴婷婷¹, 王欣¹, 唐丽¹, 杜小沛²

(辽宁省大连市口腔医院, 1. 口腔预防科, 2. 牙体牙髓科, 辽宁大连, 116021)

摘要: **目的** 探讨婴幼儿龋病(ECC)口腔微生物群失调与唾液免疫生物标志物的关系。**方法** 选取龋病患儿 600 例为研究对象,分为低龋组($n=267$)和高龋组($n=333$),另选同期在本院体检的健康婴幼儿 100 例为对照组。记录各组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌以及双歧杆菌的菌落数,并检测各组唾液中基质金属蛋白酶(MMP)水平包括(MMP-2、MMP-3、MMP-9),炎症因子水平[白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],免疫球蛋白A(IgA)及免疫球蛋白G(IgG),补体C3、补体C4水平。**结果** 高龋组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌菌落数多于低龋组和对照组,双歧杆菌菌落数少于低龋组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);低龋组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌菌落数多于对照组,双歧杆菌菌落数少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高龋组MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6和TNF- α 水平均高于低龋组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);低龋组MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6和TNF- α 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高龋组IgA、IgG、补体C3和补体C4水平均低于低龋组和对照组,且低龋组IgA、IgG、补体C3和补体C4水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析表明,链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌与MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6和TNF- α 水平呈正相关,与IgA、IgG、补体C3和补体C4水平呈负相关($P<0.05$);双歧杆菌与MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6和TNF- α 水平呈负相关($P<0.05$),与IgA、IgG、补体C3和补体C4水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** 龋病患儿口腔易发生微生物失调,且随着病情的进展免疫保护机制状态也会发生相应改变,改善免疫功能可能对防治ECC有积极作用。

关键词: 婴幼儿龋病; 口腔微生物; 免疫功能; 基质金属蛋白酶; 炎症反应

中图分类号: R 788; R 780.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)09-041-05 DOI: 10.7619/jcmp.20201977

Research on correlation between oral microbiota disorders and saliva immune biomarkers in infants and young children with early childhood caries

Ji Ying¹, Wu Tingting¹, Wang Xin¹, Tang Li¹, Du Xiaopei²

(1. Department of Oral Prophylaxis, 2. Department of Dentistry and Endodontics, Dalian City Stomatological Hospital, Dalian, Liaoning, 116021)

Abstract: Objective To investigate the relationship between oral microbiota disorders and salivary immune biomarkers in infants and young children with early childhood caries(ECC). **Methods** A total of 600 children with ECC were selected as study subjects, and were divided into low-caries group ($n=267$) and high-caries group ($n=333$), and 100 healthy infants and young children examined in our hospital during the same period were selected as control group. The number of colonies of *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Actinobacillus* and *Bifidobacterium* in each group was recorded. The levels of matrix metalloproteinases (MMP) [MMP-2, MMP-3 and MMP-9], inflammatory factors [interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and immunoglobulinA (IgA), immunoglobulin G (IgG), complement C3 and complement C4 in saliva of each group were detected. **Results** The number of bacterial colonies of *Streptococcus*, *Lactobacillus* and *Actinobacillus* in the high caries group was significantly more than that in the low caries group and control group, and the number of bacterial colonies of *Bifidobacterium* was significantly less than that in the low caries group and control group ($P<0.05$). The number of colonies of *Streptococcus*, *Lactobacillus* and *Actinobacillus* in the low caries

group was significantly more than that in the control group, and the number of colonies of *Bifidobacterium* was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, IL-8, IL-6 and TNF- α in the high caries group were significantly higher than those in the low caries group and the control group ($P < 0.05$), and above indexes of the low caries group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The IgA, IgG, C3 and C4 levels of the high caries group were significantly lower than those of the low caries group and the control group ($P < 0.05$), and were significantly lower in the low caries group than those of the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that *Streptococcus*, *Lactobacillus* and *Actinobacillus* were positively correlated with the levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, IL-8, IL-6 and TNF- α , and were negatively correlated with the levels of IgA, IgG, complement C3 and complement C4 ($P < 0.05$). *Bifidobacteria* was negatively correlated with levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, IL-8, IL-6 and TNF- α , while was positively correlated with levels of IgA, IgG, complement C3 and complement C4 ($P < 0.05$). **Conclusion** Oral microorganism disorder is easily occur in children with caries, and the status of immune protection mechanism changes with the progression of the disease, so improvement of the immune function may have a positive effect in prevention and treatment of caries in children.

Key words: infants and group children with early childhood caries; oral microorganisms; immune function; matrix metalloproteinases; inflammatory response

婴幼儿龋病(ECC)是以细菌为主的多种因素导致的牙体组织发生不可逆的慢性免疫炎症反应的一类疾病^[1]。目前,采用传统抗菌药物治疗龋病未得到理想效果。口腔微生物在 ECC 的发生及发展中可能起到了重要作用,正常的口腔生物膜系统中,微生物群落保持着动态平衡,一旦口腔外界环境发生变化或失衡,则会使微生物间的拮抗作用被打破,造成致病菌大量生长,影响口腔健康^[2]。随着龋病的发生、发展,牙体硬组织脱矿,胶原蛋白暴露,而与龋病相关的胶原蛋白酶主要包括基质金属蛋白酶(MMP)和组织蛋白酶,其中 MMP 是一类牙组织基质中的肽酶,参与牙周杂层和龋病细胞外基质成分的降解^[3]。此外, MMP 还可通过蛋白水解激活或降解细胞因子和趋化因子对免疫和炎症起到调节作用^[4]。龋病的进展常伴随免疫机制的改变,免疫反应在对抑制龋病的发生中具有重要作用,可保护牙齿硬组织免受感染^[5]。本研究探讨 ECC 口腔微生物群失调及其与唾液免疫生物标志物的关系,明确免疫功能低下与 ECC 发生、发展的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月—2020 年 6 月本院收治的龋病患者 600 例为研究对象,依据世界卫生组织

(WHO)龋齿诊断标准,将患儿分为低龋组($n = 267$)和高龋组($n = 333$)。纳入标准:①无慢性、系统性疾病者;②近 3 个月内未接受过药物治疗者;③半年内未使用过含氟制剂者。排除标准:①合并全身系统性疾病者;②合并精神疾病者;③合并炎症、免疫感染类疾病者;④严重电解质紊乱者;⑤合并恶性肿瘤者;⑥具有不良饮食习惯者,如甜食摄入较多,吮吸手指等。另选取同期在本院体检的健康婴幼儿 100 例为对照组。3 组性别、年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n = 100$)	低龋组($n = 267$)	高龋组($n = 333$)
年龄/岁	2.46 \pm 0.34	2.53 \pm 0.78	2.48 \pm 0.55
体质量/kg	12.35 \pm 1.55	12.25 \pm 1.12	12.37 \pm 1.26
男	66	152	179
女	34	115	154

1.2 方法

治疗前,所有入组对象于清晨使用清水漱口,然后采用无菌平板培养皿收集唾液样本,并迅速分装到 EP 管中,置于液氮罐中保存待用。唾液冻存前,取 1 mL 进行微生物检测,记录各组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌以及双歧杆菌的菌落数。取唾液样本,3 000 转/min 离心 10 min,取上清液 50 μ L,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各

组唾液中 MMP-2、MMP-3、MMP-9 水平,所用试剂盒购自美国 BIOTANG 公司。采用 Model550 全自动多功能酶标仪(美国 BIO-RAD 公司)及 ELISA 法检测唾液中炎症因子水平如白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。所用试剂盒购自美国 BIOTANG 公司。采用 Im-image 800 全自动特定蛋白仪(美国 Beckman 公司)检测唾液免疫指标,包括免疫球蛋白(Ig)(IgA、IgG)及补体 C3、补体 C4。

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 进行数据处理与分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以

($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析;相关性分析采用 Pearson 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组口腔微生物菌群菌落数比较

高龋组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌菌落数多于低龋组和对照组,双歧杆菌菌落数少于低龋组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);低龋组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌菌落数多于对照组,双歧杆菌菌落数少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组口腔微生物菌群菌落数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	链球菌	乳酸杆菌	放线杆菌	双歧杆菌
高龋组	267	4.71 \pm 0.59	4.06 \pm 0.58 [#]	2.95 \pm 0.38	4.46 \pm 0.71
低龋组	333	2.29 \pm 0.27 ^{*#}	2.37 \pm 0.49 ^{*#}	1.73 \pm 0.26 ^{*#}	6.24 \pm 1.26 ^{*#}
对照组	100	0.35 \pm 0.04 [*]	0.31 \pm 0.03 [*]	0.37 \pm 0.05 [*]	13.22 \pm 1.46 [*]

与高龋组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 各组基质金属蛋白酶水平比较

高龋组 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平均高于低龋组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);低龋组 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 水平均高于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 3。

表 3 各组 MMP 水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g/L}$

组别	n	MMP-2	MMP-3	MMP-9
高龋组	267	30.08 \pm 4.12	22.48 \pm 1.97	22.92 \pm 2.34
低龋组	333	20.15 \pm 3.46 ^{*#}	14.67 \pm 1.59 ^{*#}	13.08 \pm 1.75 ^{*#}
对照组	100	8.98 \pm 1.02 [*]	6.01 \pm 1.17 [*]	5.14 \pm 0.95 [*]

MMP: 基质金属蛋白酶。与高龋组比较, * $P < 0.05$;

与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 各组炎症因子水平比较

高龋组 IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平均高于低龋

组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);低龋组 IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 各组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	n	IL-8	IL-6	TNF- α
高龋组	267	121.68 \pm 11.97	185.07 \pm 35.26	115.28 \pm 20.33
低龋组	333	86.09 \pm 9.25 ^{*#}	132.11 \pm 20.18 ^{*#}	100.35 \pm 11.46 ^{*#}
对照组	100	28.14 \pm 7.33 [*]	26.42 \pm 6.75 [*]	30.27 \pm 9.14 [*]

IL: 白细胞介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

与高龋组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 各组免疫功能指标比较

高龋组 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平均低于低龋组和对照组,且低龋组 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 各组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$) g/L

组别	n	IgA	IgG	补体 C3	补体 C4
高龋组	267	5.11 \pm 0.42	0.46 \pm 0.05	0.54 \pm 0.04	0.16 \pm 0.02
低龋组	333	8.09 \pm 0.85 ^{*#}	0.93 \pm 0.11 ^{*#}	1.01 \pm 0.10 ^{*#}	0.38 \pm 0.06 ^{*#}
对照组	100	12.01 \pm 1.23 [*]	1.89 \pm 0.18 [*]	1.54 \pm 0.21 [*]	0.97 \pm 0.08 [*]

Ig: 免疫球蛋白。与高龋组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 口腔菌群与 MMP、炎症因子和免疫功能的相关性分析

Pearson 相关性分析表明,链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌与 MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平呈显著正相关($P < 0.05$),与 IgA、

IgG、补体 C3 和补体 C4 水平呈显著负相关($P < 0.05$);双歧杆菌与 MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平呈显著负相关($P < 0.05$),与 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平呈显著正相关($P < 0.05$),见表 6。

表 6 口腔菌群与 MMP、炎症因子和免疫功能的相关性分析

指标	链球菌		乳酸杆菌		放线杆菌		双歧杆菌	
	r	P	r	P	r	P	r	P
MMP-2/($\mu\text{g/L}$)	0.621	<0.05	0.609	<0.05	0.664	<0.05	-0.613	<0.05
MMP-3/($\mu\text{g/L}$)	0.599	<0.05	0.575	<0.05	0.587	<0.05	-0.602	<0.05
MMP-9/($\mu\text{g/L}$)	0.603	<0.05	0.611	<0.05	0.556	<0.05	-0.687	<0.05
IL-8/(pg/mL)	0.699	<0.05	0.632	<0.05	0.603	<0.05	-0.615	<0.05
IL-6/(pg/mL)	0.612	<0.05	0.597	<0.05	0.714	<0.05	-0.607	<0.05
TNF- α /(pg/mL)	0.705	<0.05	0.614	<0.05	0.637	<0.05	-0.702	<0.05
IgA/(g/L)	-0.593	<0.05	-0.586	<0.05	-0.601	<0.05	0.664	<0.05
IgG/(g/L)	-0.612	<0.05	-0.645	<0.05	-0.625	<0.05	0.703	<0.05
补体 C3/(g/L)	-0.624	<0.05	-0.611	<0.05	-0.597	<0.05	0.724	<0.05
补体 C4/(g/L)	-0.608	<0.05	-0.723	<0.05	-0.609	<0.05	0.658	<0.05

3 讨论

ECC 是儿童最常见的口腔疾病,具有发生率高、进展迅速、累及广、治疗难度大等特点^[6]。既往研究认为,以变异链球菌为代表的一系列细菌是龋病的单一致病菌,然而基于传统致病菌的治疗未能有效降低龋病的发生率,可见到单一致病菌理论无法完全反映疾病与微生物之间的关系。口腔中的微生物对 ECC 的发生和发展具有重要作用^[7]。口腔微生物组分复杂,对口腔健康至关重要,人类口腔中有 700 多种微生物,主要以细菌为主。口腔微生物群有助于阻止病原微生物的生长,维持口腔微生态的稳定与平衡。微生物与宿主关系失衡会导致口腔微生态失调,诱发龋齿和牙周病等口腔疾病,导致潜在致病微生物增殖^[8]。唾液中混杂了广泛的口腔微生物,因其物理条件独特、理化性质以及容易获取,为口腔微生物群的研究提供了理想的条件。MA C 等^[9]采用变性梯度凝胶电泳对龋病唾液微生物进行研究,结果发现,患龋组唾液微生物多样性低于无龋组唾液微生物的多样性。对 2 例刚出生的婴儿唾液微生物研究^[10]发现,随着牙齿从健康到龋病,口腔微生物多样性逐渐减少,原因可能是随着龋病的发展和口腔 pH 值的逐渐下降,耐酸菌逐渐增多,影响正常口腔菌群的定植,菌群的结构呈现单一性,多样性减少。FREGNANI E R 等^[11]通过比较无龋病和严重 ECC 儿童唾液及菌斑微生物菌群情况认为,变异链球菌、放线菌属等与严重 ECC 有显著相关性。JIANG W 等^[12]基于测序技术对患有不同龋病的儿童口腔微生物分析发现,链球菌属、放线菌属的丰度在严重 ECC 患儿中相对增加。本研究发现,高龋组链球菌、乳酸杆菌、

放线杆菌菌落数明显多于低龋组和对照组,双歧杆菌菌落数少于低龋组和对照组,低龋组链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌菌落数多于对照组,双歧杆菌菌落数少于对照组。当龋病发生时,链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌致龋微生物增加,而双歧杆菌等益生菌减少,表明口腔微生态失调可能参与了婴幼儿龋病的发生与发展。当然,部分患儿食欲、消化能力、胃肠道功能(便秘、腹泻)等也可能与口腔微生态存在一定联系。

龋病形成的机制较为复杂,主要包括以下步骤:生物膜中致龋细菌代谢增加了酸性物质的分泌;代谢产生的酸性物质导致 pH 值下降,造成牙齿脱矿;未有效干预牙齿进一步脱矿,形成龋齿^[13];细菌产酸进一步激活 MMP 降解细胞外基质,促进细菌侵袭牙龈,进一步促进龋病的发展^[14]。ANTUNES L A 等^[15]发现,儿童早期龋病中 MMP-9 基因型出现率较高,且与釉质白斑的形成有关,而 MMP-2、MMP-3 基因型与龋病易感性相关^[16]。此外, MMP 可作用于促炎细胞因子、趋化因子和其他蛋白质,以调节炎症和免疫的各个阶段,其中 MMP-3 作为信号分子可诱导促炎性因子或诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达^[17]。

在炎症条件下,由免疫反应介导的内源性降解途径的激活会导致破坏性细胞分子从正常细胞中释放出来。MMP 及其调节剂可以相互激活,并通过降解细胞外基质成分以及调节细胞因子和趋化因子在免疫反应中发挥重要作用^[18]。免疫反应在龋齿形成过程中扮演者重要角色, IgA 是人类唾液中最丰富的抗体,分泌型免疫球蛋白 A (SIgA)被认为是抵御黏膜表面病原体的第一道防线^[19]。研究^[20]表明,选择性 IgA 缺乏症患者比健康儿童患龋病的风险更高。补体系统是先天

性免疫应答的重要组成部分,在帮助宿主抵抗感染方面发挥核心作用,可通过过敏性休克毒素的产生、调理、病原体的溶解等多种机制增强适应性免疫应答^[21]。本研究发现,高龋组 MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平均高于低龋组和对照组,低龋组以上指标均高于对照组;高龋组 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平均低于低龋组和对照组,低龋组 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析表明,链球菌、乳酸杆菌、放线杆菌与 MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平呈显著正相关,与 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平呈显著负相关;双歧杆菌与 MMP-2、MMP-3、MMP-9、IL-8、IL-6 和 TNF- α 水平呈显著负相关,与 IgA、IgG、补体 C3 和补体 C4 水平呈显著正相关。由此可见,当宿主免疫系统不平衡时,口腔微生物群发生改变,这些微生物可能会侵入口腔组织,诱发口腔疾病,或激活降解细胞外基质途径,加重炎症反应,抑制免疫功能,进一步促进疾病的发展。

参考文献

- [1] TIKHONOVA S, BOOIJ L, DSOUZA V, *et al.* Investigating the association between stress, saliva and dental caries: a scoping review[J]. BMC Oral Heal, 2018, 18(1): 41.
- [2] CHEN X, DALIRI EB, CHELLIAH R, *et al.* Isolation and Identification of Potentially Pathogenic Microorganisms Associated with Dental Caries in Human Teeth Biofilms[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1596.
- [3] 孙欣彤, 郭莹, 曹洁, 等. 慢性牙周炎患者 β -catenin, MMP-8 表达情况及与病情严重程度的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(2): 227-231.
- [4] WU Z F, LIN W L, LEE M S, *et al.* Propofol vs desflurane on the cytokine, matrix metalloproteinase-9, and heme oxygenase-1 response during living donor liver transplantation: a pilot study [J]. Medicine: Baltimore, 2019, 98(48): e18244.
- [5] MEYLE J, DOMMISCH H, GROEGER S, *et al.* The innate host response in caries and periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(12): 1215-1225.
- [6] DURSUN O B, ŞENGÜL F, ESİNİS, *et al.* Mind Conduct disorders in children with poor oral hygiene habits and attention deficit hyperactivity disorder in children with excessive tooth decay[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(6): 1279-1285.
- [7] SUPPIGER S, ASTASOV-FRAUENHOFFER M, SCHWEIZER I, *et al.* Tolerance and Persister Formation in Oral Streptococci[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(4): 167.
- [8] JIA L, HAN N, DU J, *et al.* Pathogenesis of important virulence

factors of Porphyromonas gingivalis via toll-like receptors[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 262.

- [9] MA C, CHEN F, ZHANG Y, *et al.* Comparison of oral microbial profiles between children with severe early childhood caries and caries-free children using the human oral microbe identification microarray [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122075.
- [10] 吴伟培, 张羽, 陈曦, 等. 母亲龋易感性与婴儿口腔微生物多样性关系的纵向探究[J]. 口腔医学, 2020, 40(3): 239-243.
- [11] FREGNANI E R, PARAHYBA C J, MORAIS-FARIA K, *et al.* IMRT delivers lower radiation doses to dental structures than 3DRT in head and neck cancer patients[J]. Radiat Oncol Lond Engl, 2016, 11(1): 116.
- [12] JIANG W, ZHANG J, CHEN H. Pyrosequencing analysis of oral microbiota in children with severe early childhood dental caries[J]. Curr Microbiol, 2013, 67(5): 537-542.
- [13] YANG S Y, KIM S H, CHOI S Y, *et al.* Acid Neutralizing Ability and Shear Bond Strength Using Orthodontic Adhesives Containing Three Different Types of Bioactive Glass[J]. Materials (Basel), 2016, 9(3): 125.
- [14] SHI J, LI J, SU W, *et al.* Loss of periodontal ligament fibroblasts by RIPK3-MLKL-mediated necroptosis in the progress of chronic periodontitis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2902.
- [15] ANTUNES L A, ANTUNES L S, KÜCHLER E C, *et al.* Analysis of the association between polymorphisms in MMP2, MMP3, MMP9, MMP20, TIMP1, and TIMP2 genes with white spot lesions and early childhood caries[J]. Int J Paediatr Dent, 2016, 26(4): 310-319.
- [16] FILHO A V, CALIXTO M S, DEELEY K, *et al.* MMP20 rs1784418 Protects Certain Populations against Caries [J]. Caries Res, 2017, 51(1): 46-51.
- [17] ZUO X, PAN W, FENG T, *et al.* Matrix metalloproteinase 3 promotes cellular anti-dengue virus response via interaction with transcription factor NF κ B in cell nucleus[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84748.
- [18] ALFAKRY H, MALLE E, KOYANI C N, *et al.* Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease[J]. Innate Immun, 2016, 22(1): 85-99.
- [19] 李文英, 廖湘平. IRF5 与 SLE 的关系及在免疫细胞中的作用研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3): 315-319.
- [20] ACHARYA S, MANDAL P K. Salivary IgA and dental caries in HIV patients: a pilot study[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2016, 34(4): 341-347.
- [21] RAMÍREZ-TOLOZA G, AGUILAR-GUZMÁN L, VALCK C, *et al.* The interactions of parasite calreticulin with initial complement components: consequences in immunity and virulence[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1561.