

## · 综 述 ·

## MMP-8 与口腔疾病关系的研究进展\*

闫锐<sup>1</sup>, 马哲<sup>1△</sup>, 王一字<sup>2</sup>, 刘雪<sup>1</sup>, 郭凯利<sup>1</sup>

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272002; 2. 河北医科大学口腔医院, 河北 石家庄 050017)

**[摘要]** 基质金属蛋白酶-8(MMP-8)作为 MMPs 家族重要成员之一,在炎症和活性氧存在的情况下,通过半胱氨酸转化机制经历活化,最终从无活性形式转变为活性形式发挥致病作用。大量研究表明,MMP-8 大量表达和释放会造成口腔常见疾病,如龋病、牙周组织的损伤及种植体周围炎。该文对 MMP-8 在口腔疾病中的影响进行综述,了解 MMP-8 的作用机制,为临床上治疗口腔疾病提供潜在靶点及治疗思路。

**[关键词]** 基质金属蛋白酶-8; 龋病; 牙周炎; 种植体周围炎; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.045 **中图法分类号:**R246.83

**文章编号:**1009-5519(2025)01-0210-04 **文献标识码:**A

**Research progress on the relationship between MMP-8 and oral disease\***YAN Rui<sup>1</sup>, MA Zhe<sup>1△</sup>, WANG Yiyu<sup>2</sup>, LIU Xue<sup>1</sup>, GUO Kaili<sup>1</sup>

(1. Jining Medical University, Jining, Shandong 272002, China; 2. Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

**[Abstract]** Matrix metalloproteinase-8(MMP-8), as an important member of MMPs family, undergoes activation through cysteine transformation mechanism in the presence of inflammation and reactive oxygen species, and finally changes from inactive form to active form to play a pathogenic role. Numerous studies have shown that the overexpression and release of MMP-8 can cause common oral diseases, such as dental caries, periodontal tissue damage and peri-implantitis. This article aimed to review the effect of MMP-8 in oral diseases, understand the mechanism of MMP-8, and provided potential targets and therapeutic ideas for the clinical treatment of oral diseases.

**[Key words]** MMP-8; Dental caries; Periodontitis; Peri-implantitis; Review

基质金属蛋白酶-8(MMP-8),又称为中性粒细胞胶原酶或胶原酶-2,主要由中性粒细胞释放,其生物学作用是切割胶原蛋白和降解大部分细胞外基质蛋白(ECM)成分<sup>[1]</sup>。大量动物实验及临床研究表明,MMP-8 的活化、表达和释放会诱发炎症反应,从而可能导致龋病、牙周组织破坏和全身炎症性疾病,如心血管疾病、类风湿性关节炎和多发性硬化等<sup>[2]</sup>。此外,MMP-8 在唾液、龈沟液及血清中的水平也可以用作早期发现及预测牙周炎(PD)及动脉粥样硬化和其他全身性疾病的预后,但少有报道对其进行系统性论述。本文通过综述相关文献,重点探讨了 MMP-8 在口腔疾病中的作用,以期深入了解 MMP-8 致病的分子机制和指导临床治疗提供有力的理论依据。

**1 MMP-8 结构及生物学作用**

基质金属蛋白酶(MMPs)是一个至少由 23 种钙

和锌依赖性蛋白酶组成的蛋白水解酶大家族,它的活性在基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的转录、激活和抑制水平上受到调节<sup>[3-4]</sup>。MMPs 呈现主要有 2 种形式,一是以无活性的酶原产生,作为前酶释放到细胞外空间;二是以完全活性的酶整合到膜中,在病理事件中起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。

MMP-8 作为 MMPs 家族重要成员之一,位于染色体 11q22.3,与其他 8 个编码 MMP-1、MMP-13、MMP-3、MMP-10、MMP-7、MMP-12、MMP-20 基因在同一簇中。MMP-8 在各种细胞类型中广泛表达,包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等<sup>[1]</sup>。在正常生理条件下,MMP-8 以无活性的前酶储存,在生物学上并无功能。然而,在炎症和活性氧(ROS)存在的情况下,MMP-8 通过半胱氨酸转化机制活化,最终从无活性形式转变为活性形式发挥

\* 基金项目:2020 年政府资助临床医学优秀人才培养项目带头人(团队)项目(MXZB00349);济宁市重点研发计划项目(2021YXNS032)。

△ 通信作者, E-mail:mazhe2009@126.com。

作用<sup>[5]</sup>。此外,缺氧也会增强中性粒细胞脱颗粒的过程,导致多种蛋白酶转移到细胞外,从而在急性和慢性炎症中发挥关键作用,造成牙周及全身组织疾病<sup>[2]</sup>。

## 2 MMP-8 在口腔疾病中的作用

### 2.1 MMP-8 在龋病中的作用

龋病是全球发病率最高的疾病之一,主要是通过细菌产酸和降解胶原蛋白引发的牙齿硬组织脱矿引起的<sup>[6]</sup>。全球约有 24 亿人患有未经治疗的恒牙龋齿,5.32 亿儿童患有未经治疗的乳牙龋齿<sup>[7]</sup>。因此,龋病的检测和评估,尤其是早期龋病的检测和评估,对于预防和治疗龋病至关重要。

在之前的一项临床研究中,HEDENBJORK-LAGER 等<sup>[8]</sup>随机选取 451 例成年人(年龄 18~87 岁)进行标准口腔检查,并收集了唾液,分别使用免疫荧光法(IFMA)、酶联免疫吸附法(ELISA)对唾液中 MMP-8、TIMP-1 的浓度进行分析。结果表明,与无龋齿患者相比,有明显龋齿患者唾液中的 MMP-8 水平更高。此外,BIRIA 等<sup>[9]</sup>通过对 50 例 36~60 个月大的儿童进行口腔检查,发现与无龋齿对照组相比,有早期严重龋齿组儿童的唾液中 MMP-8 水平显著升高,且在治疗 3 个月后 MMP-8 水平显著降低。

综上所述,MMP-8 可能在龋病发展中发挥着重要作用,但还需要更多的临床及动物实验研究,以进一步验证唾液 MMP-8 与龋病之间的因果关系并明确其致病机制,从而可以更好地预防和治疗龋病。

### 2.2 MMP-8 在 PD 中的作用

PD 是一种普遍存在的慢性炎症性疾病,主要表现为牙周袋形成和牙龈萎缩,严重的 PD 影响着全球约 11% 的人口<sup>[10]</sup>。如果不及时治疗,PD 会造成牙齿支持组织的逐渐破坏,最终导致牙齿脱落,以及随之而来的口腔功能和生活质量下降<sup>[11]</sup>。因此,近年来寻求治疗 PD 和有效修复受损牙周组织一直是口腔医学研究的重要焦点<sup>[12]</sup>。大量研究表明,MMPs 与 TIMPs 在牙周组织重塑和破坏中发挥重要作用,牙周炎症与 MMPs 和 TIMPs 之间平衡的破坏有关。其中 MMP8 基因变异在 PD 的发展中起着重要作用,多态性的 MMP-8 启动子区域(-799C>T, -381A>G)可能是诱发慢性和侵袭性 PD 形成的重要因素<sup>[1]</sup>。

MMP-8 是一种胶原溶解酶,可以启动 I 型胶原蛋白的消化。I 型胶原蛋白是牙周组织中最主要的间质胶原蛋白类型,其降解被认为是牙周炎组织不受控制破坏的关键因素之一<sup>[13]</sup>。MMP-8 通常以活跃和潜伏 2 种形式存在,其活性形式 aMMP-8 已被证明与牙周状态有着更强关联,且比其总形式 MMP-8 具有更高的 PD 诊断准确性<sup>[14-15]</sup>。研究表明,与健康对照

组相比,慢性 PD 患者或糖尿病相关 PD 患者龈沟液中总 MMP-8 和 aMMP-8 水平明显升高<sup>[14,16-17]</sup>。经过不同的牙周治疗,如牙周洁治、手术治疗及应用 MMPs 抑制性辅助药物后,患者龈沟液中 MMP-8 水平也降低<sup>[18-20]</sup>。NEDZI-GÓRA 等<sup>[21]</sup>从 24 例 PD 未治疗患者的牙周袋(深度 $\geq 6$  mm)中采集龈沟液样本,并记录临床参数。根据 X 线片牙槽骨吸收的严重程度,24 例患者中 12 例被诊断为 B 级 PD,另外 12 例患者被诊断为 C 级 PD。ELISA 检测发现 C 级 PD 患者总 MMP-8 和 aMMP-8 水平均高于 B 级 PD 患者,且差异具有统计学意义。此外,HERNANDEZ 等<sup>[22]</sup>通过 IFMA 技术检测发现严重 PD 患者龈沟液中 MMP-8 水平最高为 464.20 ng/mL,其次是轻度 PD 患者(270.82 ng/mL),健康对照者 MMP-8 水平仅为 60.49 ng/mL。MA 等<sup>[23]</sup>观察到在 PD 患者中,与个人较低的骨损失( $< 3$  mm)相比,高水平的 MMP-8 呈现出更高的骨损失(13 mm)。以上结果证明 MMP-8 在 PD 中发挥着重要作用,其水平的升高与 PD 组织破坏和疾病进展增加(分型和分度)有关。

目前,对于 PD 的诊断主要依靠临床和放射学检查,这意味着仅在牙周损伤发生后才进行疾病检测,在识别 PD 早期形式或评估疾病的进展和预后的精度方面存在明显限制。最近的牙周分类系统也提出了纳入有效的生物标志物的潜力,MMP-8 可作为 PD 早期诊断和反映 PD 分级和分期的一个有用的辅助工具。所以,生物标志物 MMP-8 在唾液、龈沟液及漱口水中浓度的测定结合椅旁即时检测技术(POCT)对于牙周诊断有着重大意义,它可以在牙周组织出现损伤的临床和放射学迹象之前就识别出 PD 早期阶段,并可以实时直观地向 PD 患者介绍疾病的发展情况<sup>[24-26]</sup>。例如,通过 POCT 技术发现 PD 患者漱口水中 aMMP-8 水平较健康对照组升高,并在抗感染牙周治疗 1 个月后显著下降,这突出了 aMMP-8 POCT 在实时诊断和监测牙周治疗进展方面的实用价值<sup>[27-28]</sup>。SORSA 等<sup>[29]</sup>通过 aMMP-8 POCT/椅旁漱口水测验结果发现,150 例希腊成年人的 aMMP-8 水平与 PD 的严重程度(分期)和疾病进展的可能风险(分级)呈正相关。RÄISÄNEN 等<sup>[30]</sup>对 47 例 15~17 岁的青少年进行 aMMP-8 POCT,结果表明,aMMP-8 POCT 在识别亚临床 PD 青少年的敏感性比 BOP 检验至少高出了 2 倍。因此,aMMP-8 POCT 在检测青少年 PD 方面似乎比 BOP 更准确,降低了治疗不足的风险。然而,样本量可能是一个限制因素,需要更多的研究来证实上述结果。但是上述研究结果提示,将 aMMP-8 作为生物标志物,并将 aMMP-8 POCT 结合椅旁漱口水检测可以纳入新的 PD 分类系统,可以提

高 PD 及其进展诊断的实用性。未来的研究和医疗保健政策应集中于实施更容易获得的椅旁检测方法,以减少这种疾病的流行。

综上所述,MMP-8 水平升高与 PD 组织破坏和疾病进展增加(分型和分度)有关。以 MMP-8 作为靶点,可以为治疗和延缓 PD 的发生、发展提供新的临床诊疗思路。

### 2.3 MMP-8 在种植体周围炎中的作用

种植体周围炎是种植修复后最常见的并发症之一,可导致骨整合种植体周围的软组织和骨组织发生炎症反应<sup>[31]</sup>。

传统方式对于种植体周围炎的诊断是基于出血、颜色变化、化脓、评估种植体周围袋的深度,以及 X 线测定骨丢失。然而,现在越来越关注种植体周围炎的早期诊断及其进展率。生物标志物的使用可以帮助早期发现种植体周围炎,如趋化因子、MMPs 和细胞因子,这些已被提出作为种植体周围黏膜炎和种植体周围炎诊断及预后的额外参数<sup>[32]</sup>。MMP-8 作为 GCF 的主要蛋白酶之一,在种植体周围炎的发生和发展中起着至关重要的作用,并可能在种植体周围疾病的诊断和预后中有潜在的应用<sup>[1]</sup>。近期研究表明,与健康种植体病例相比,种植体周围炎的患者总 MMP-8 和 aMMP-8 水平显著增加<sup>[32-33]</sup>。提示 MMP-8 与种植体周围炎之间可能存在联系。这一结果与先前的报道一致,MMP-8 水平升高与早期植入失败、种植体周围结缔组织的不可逆破坏有关,这归因于 MMP-8 启动子区域的多态性,这也解释了同一疾病在个体之间的不同反应<sup>[32]</sup>。ALFAKRY 等<sup>[5]</sup>甚至报道,在患病的植入体周围龈沟液中以活性形式鉴定出高 MMP-8 水平。

综上所述,MMP-8 和种植体周围炎之间的这种潜在关联有助于早期识别病情,从而有助于患者的及时治疗,并最终提高种植体的寿命。MMP-8 POCT 检测可以作为一种有益的辅助工具,以早期识别和实时筛查种植体周围疾病和进展的风险。

### 3 小结与展望

MMP-8 是一种中性粒细胞胶原酶,主要生物学作用是通过切割胶原蛋白和 ECM 成分,进而造成急性和慢性炎症的发生。目前大量的文献研究发现 MMP-8 可以造成龋病、牙周组织损伤、种植体周围炎及其他全身性疾病,如心血管疾病和癌症等的发生<sup>[2]</sup>,但研究多停留在表浅阶段,对于动物及细胞层面研究较少,对于造成损害的发病机制仍然尚未明确,未来还需要进一步的研究来验证研究结果并探索潜在的致病机制。活性和总 MMP-8 水平检测在 PD 和种植体周围炎诊断中可以作为一个有用的辅助手段,这在口腔疾病诊疗领域开创了一个新的临床方

向,可以使口腔保健专业人员更准确、更及时地进行诊断、疾病预防和治疗结果监测,以减少 PD 与种植体周围炎的风险。

### 参考文献

- [1] ATANASOVA T, STANKOVA T, BIVOLA-RSKA A, et al. Matrix metalloproteinases in oral Health-Special attention on MMP-8[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6):1514.
- [2] MORLA S, DESAI U R. Discovery of sulfated small molecule inhibitors of matrix metalloproteinase-8[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8):1166.
- [3] ATKINSON G, BIANCO R, DI GREGOLI K, et al. The contribution of matrix metalloproteinases and their inhibitors to the development, progression, and rupture of abdominal aortic aneurysms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1248561.
- [4] 蒙航娟, 丛树艳. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化相关性疾病[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(3):409-413.
- [5] 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.
- [6] 张晔, 卢丹阳, 逢艳云, 等. 龋病治疗药物的研究进展[J]. *口腔材料器械杂志*, 2022, 31(2):129-134.
- [7] CHAN E K, WAH Y Y, LAM W Y H, et al. Use of digital diagnostic Aids for initial caries detection; a review[J]. *Dent J(Basel)*, 2023, 11(10):232.
- [8] HEDENBJORK-LAGER A, BJORN DAL L, GU-STAFSSON A, et al. Caries correlates strongly to salivary levels of matrix metalloproteinase-88 [J]. *Caries Res*, 2015, 49(1):1-8.
- [9] BIRIA M. Relationship between the salivary co-concentration of matrix metalloproteinases 8 and 20 and severe early childhood caries[J]. *Dent Med Probl*, 2023, 60(2):201-206.
- [10] LUCHIAN I, GORIUC A, SANDU D, et al. The role of matrix metalloproteinases(MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and Peri-Implant pathological processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1806.
- [11] ZHU L Y, TANG Z Y, HU R J, et al. Ageing and inflammation: what happens in periodontium? [J]. *BIOENGINEERING-BASEL*, 2023, 10(11):1274.
- [12] SHANG J X, LIU H F, ZHENG Y L, et al. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases[J]. *Front Physiol*, 2023, 14:1210449.
- [13] ZHANG L, LI X, YAN H, et al. Salivary matrix metalloproteinase(MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a prisma-compliant systematic review and meta-analysis8 [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(3):e9642.
- [14] HERNÁNDEZ M, BAEZA M, RÄSÄNEN I T, et al. Ac-

- tive MMP-8 quantitative test as an adjunctive Tool for early diagnosis of periodontitis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8):1503.
- [15] CAFIERO C, SPAGNUOLO G, MARENZI G, et al. Predictive periodontitis: the most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7):1488.
- [16] MILLER C S, DING X H, DAWSON D R, et al. Salivary biomarkers for discriminating periodontitis in the presence of diabetes[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(2):216-225.
- [17] MC CRUDDEN M T C, IRWIN C R, EL KARIM I, et al. Matrix metalloproteinase-8 activity in gingival crevicular fluid: development of a novel assay[J]. *J Periodontol Res*, 2017, 52(3):556-561.
- [18] BANERJEE K, GUJJARI S K, MADHUNAPANTULA S V. Assessment of wound healing using MMP-8 levels in GCF of diabetics with chronic periodontitis after diode laser assisted flap surgery[J]. *Acta Inform Med*, 2023, 31(3):211-215.
- [19] LAHDENTAUSTA L S J, PAJU S S A, MÄNTYLÄ P, et al. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(9):1045-1055.
- [20] 蒲志杰, 胡建明, 张全华. 龈下刮治和根面平整术对老年冠心病合并牙周炎患者血脂、血清和龈沟液 TNF- $\alpha$ 、MMP-8、MCP-1 的影响[J]. *内科*, 2018, 13(3):319-322.
- [21] NEDZI-GÓRA M, GÓRSKA R, GÓRSKI B. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 provides site-specific diagnostic value for periodontal grading[J]. *Centr Eur J Immunol*, 2021, 46(2):236-243.
- [22] HERNÁNDEZ M, BAEZA M, CONTRERAS J, et al. MMP-8, TRAP-5, and OPG levels in GCF diagnostic potential to discriminate between healthy patients', mild and severe periodontitis sites[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11):1500.
- [23] MA J, KITTI U, TERONEN O, et al. Collagenases in different categories of peri-implant vertical bone loss[J]. *J Dent Res*, 2000, 79(11):1870-1873.
- [24] CHEN M M, CAI W J, ZHAO S F, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(6):608-622.
- [25] ARIAS-BUJANDA N, REGUEIRA-IGLESIAS A, BALSACASTRO C, et al. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(12):1166-1182.
- [26] 赵宇琪, 田胜兰, 李莹, 等. 活化型基质金属蛋白酶-8 作为牙周生物标志物的研究进展[J]. *口腔医学*, 2022, 42(4):373-376.
- [27] KESKIN M, RINTAMARTTUNEN J, GÜLÇ-İÇEK E, et al. A comparative analysis of Treatment-Related changes in the diagnostic biomarker active metalloproteinase-8 levels in patients with periodontitis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(5):903.
- [28] LORENZ K, KELLER T, NOACK B, et al. Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation[J]. *J Periodontol Res*, 2017, 52(2):277-284.
- [29] SORSA T, ALASSIRI S, GRIGORIADIS A, et al. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(2):61.
- [30] RÄISÄNEN I T, SORSA T, VAN DER SC-HOOR G J, et al. Active matrix metalloproteinase-8 Point-of-Care (PoC)/chairside mouthrinse test vs. bleeding on probing in diagnosing subclinical periodontitis in adolescents[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(1):34.
- [31] 陆倩, 夏海斌, 王敏. 种植体磨光整形术治疗种植体周围炎的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2023, 50(2):152-158.
- [32] ALMOHARIB H S, ALROWIS R, ALMU-BARAK A, et al. The relationship between matrix metalloproteinases-8 and peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi Dent J*, 2023, 35(4):283-293.
- [33] XANTHOPOULOU V, RÄISÄNEN I, SORSA T, et al. Active MMP-8 as a biomarker of peri-implant health or disease[J]. *Eur J Dent*, 2023, 17(3):924-928.

(收稿日期:2024-05-11 修回日期:2024-09-29)