

清热安胎凝胶对妊娠期龈炎大鼠牙龈组织 ANXA1/FPR2 轴及细胞凋亡的影响

黎强 阳亚男 刘李仁 陈世娟

(湖南中医药大学第一附属医院口腔科，湖南 长沙 410007)

摘要

目的：基于 ANXA1/FPR2 轴探究自拟清热安胎凝胶对实验性妊娠期龈炎大鼠的干预效果及作用机制。方法：采用缝线结扎法构建 SD 大鼠妊娠期龈炎模型，随机分为 4 组：空白对照组、模型组、阳性对照组（生理盐水冲洗）、中药组（清热安胎凝胶）。干预 7 天后，观察大鼠牙龈状态，qPCR 检测牙龈组织中膜联蛋白 1（Annexin A1，ANXA1）、甲酰肽受体 2（formyl peptide receptor 2，FPR2）基因表达，Western blot 检测牙龈组织 ANXA1、FPR2 蛋白表达，TUNEL 荧光染色观察牙龈细胞凋亡水平。结果：与空白组相比，模型组大鼠牙龈红肿明显，ANXA1、FPR2 mRNA 表达量分别上升至空白组的 2.64 倍和 2.06 倍，蛋白表达代偿性轻度升高，牙龈凋亡细胞大量增多；阳性组可减轻牙龈红肿，ANXA1、FPR2 mRNA 表达量显著上调至空白组的 3.62 倍和 3 倍，蛋白表达量也大幅升高，凋亡细胞数量少于模型组。中药凝胶组可显著减轻牙龈红肿，且 ANXA1、FPR2 mRNA 表达量显著上调至空白组的 5.31 倍和 4.51 倍，蛋白表达量也大幅升高，凋亡细胞数量少于阳性对照组，[各组间差异均有统计学意义 \(P<0.05\)](#)。结论：清热安胎凝胶可上调妊娠期龈炎大鼠牙龈组织 ANXA1 及 FPR2 表达，并降低组织细胞凋亡水平，减轻牙龈组织红肿及损伤，缓解妊娠期龈炎局部损伤，为孕期牙周局部安全用药提供实验依据。

关键词：妊娠期龈炎；清热安胎凝胶；ANXA1；FPR2；细胞凋亡

中图分类号：R781.4

Effects of Qingre Antai Gel on ANXA1/FPR2 Axis and Cell Apoptosis in Gingival Tissue of Rats with Pregnancy Gingivitis

LI Qiang, YANG Yanan, LIU Liren, CHEN Shijuan

Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

【Abstract】

Objective: To investigate the intervention effect and mechanism of self-made Qingre Antai gel on experimental pregnancy gingivitis rats based on ANXA1/FPR2 axis. Methods: The pregnancy gingivitis model in SD rats was established by suture ligation method. The rats were randomly divided into four groups: blank control group, model group, positive control group (normal saline irrigation), and Chinese medicine group (Qingre Antai gel). After 7 days of intervention, the gingival status of rats was observed. The gene expressions of ANXA1 and FPR2 in gingival tissue were detected by qPCR, the protein expressions of ANXA1 and FPR2 were detected by Western blot, and the level of gingival cell apoptosis was observed by TUNEL fluorescence staining. Results: Compared with the blank group, the model group showed obvious gingival redness and swelling, the mRNA expression levels of ANXA1 and FPR2 increased to 2.64 and 2.06 times of the blank group respectively, the protein expression increased compensatorily, and the apoptotic cells in gingiva increased significantly. The positive control group could alleviate gingival redness and swelling, the mRNA expression levels of ANXA1 and FPR2 increased significantly to 3.62 and 3.00 times of the blank group respectively, the protein expression increased significantly, and the number of apoptotic cells was less than that in the model group. The Chinese medicine gel group could significantly alleviate gingival

基金项目：湖南省自然科学基金项目（2023JJ60041）；2025 年度湖南省医学学科 B 类建设项目（中医五官科）（湘卫医发〔2025〕7 号）

通信作者：陈世娟，电子邮箱：zgrao@126.com

10.12201/bmr.202610.00028V1

redness and swelling, and the mRNA expression levels of ANXA1 and FPR2 increased significantly to 5.31 and 4.51 times of the blank group respectively, the protein expression also increased significantly, and the number of apoptotic cells was less than that in the positive control group. The differences among groups were statistically significant ($P<0.05$). Conclusion: Qingre Antai gel can up-regulate the expressions of ANXA1 and FPR2 in gingival tissue of pregnancy gingivitis rats, reduce the level of tissue cell apoptosis, alleviate gingival tissue redness, swelling and damage, and relieve local damage of pregnancy gingivitis, providing experimental basis for safe local medication during pregnancy.

【Keywords】
Pregnancy gingivitis; Qingre Antai gel; ANXA1; FPR2; Cell apoptosis

妊娠期龈炎 (pregnancy gingivitis, PG) 是孕期高发口腔炎症，孕期雌激素、孕激素升高会放大菌斑微生物诱发的局部炎症^[1-2]，表现为牙龈红肿、探诊出血，且牙周慢性炎症可持续释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎介质，增加早产、低出生体重等不良妊娠结局风险^[3]。因孕期用药需兼顾母体与胎儿安全，部分抗生素存在致畸风险，临床不推荐常规全身使用抗生素^[4]。中药整体不良反应发生率相对较低^[4-5]，因此本研究选择从中医药方向开展干预探索。

妊娠期龈炎归属于中医“齿衄”范畴，病机多为妊娠期阴血聚以养胎，致肾阴亏虚、虚火内生，兼见胃火上升，治宜清热泻火、滋阴安胎。自拟清热安胎方在中药古方玉女煎的基础上，根据妊娠期龈炎患者的辨证分型调整而来，有清热泻火、滋阴安胎之效，与妊娠期龈炎的治疗原则相合^[6]。

课题组前期通过网络药理学分析发现，膜联蛋白 1 (Annexin A1, ANXA1) 是清热安胎方的关键靶标之一。ANXA1 是内源性促炎症消退核心蛋白，通过特异性甲酰肽受体 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 抑制中性粒细胞趋化、减少促炎因子释放，同时促进炎症细胞凋亡清除，阻断慢性炎症持续损伤牙周组织^[7]。现有临床研究证实妊娠期龈炎患者唾液 ANXA1 代偿性升高，但机体自身抗炎代偿不足以控制病变^[8]；目前尚无中药局部制剂靶向 ANXA1/FPR2 轴干预妊娠期龈炎的体内实验报道。本研究构建大鼠妊娠期龈炎模型，从基因、蛋白、组织凋亡层面验证清热安胎凝胶调控 ANXA1/FPR2 轴、减轻牙龈炎症损伤的作用。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 9 周龄 SD 大鼠 32 只，雌性 24 只、雄性 8 只；自然昼夜周期，自由饮水摄食，适应性饲养 1 周。动物均由广东维通利华实验动物技术有限公司提供 [许可证号：SCXK (粤) 2022-0063]，实验方案经湖南中医药大学动物伦理委员会批准 (ZYFY20220513-02)。

1.2 清热安胎凝胶制备
清热安胎凝胶由熟石膏 20g、生地黄 20g、黄芩 20g、知母 12g、菟丝子 12g、麦冬 12g、茯苓 20g。放入煎药壶中，加入约 8 倍量的纯净水，浸泡 30 分钟，煮沸煎煮 1 小时，过滤后滤液另存。滤渣再加入约 6 倍量的纯净水，继续煮沸煎煮 1 小时，过滤后得滤液。合并滤液 2 次滤液，蒸发皿浓缩滤液至 30g。按照浓缩液：凡士林：羊毛脂 = 12：3：1 的比例，充分搅拌后成温控型凝胶剂，保存于 4℃ 冰箱。在常温下具有较好的流体性质，能深入牙周组织并附着在牙周组织上，持续起到治疗的作用。

1.3 模型制备

参照郭德玉等人的方法，构建实验性龈炎大鼠模型：异氟烷吸入麻醉下，3-0 缝线八字法缝扎大鼠双下门齿颈部并在牙龈上缝合 2 针，固定 2 周，定期检查，若缝线脱落则重新缝扎。观察大鼠牙龈若呈充血红肿状、探之易出血表明建模成功。再将已造模成功的雌鼠与雄鼠按 3：1 比例合笼，于每日早上 8 点前、下午 4 点后检查阴栓，形成阴栓的雌鼠表示受孕成功，分笼饲养。24 只雌鼠造模后均出现牙龈充血红肿、探诊出血，判定造模成功 (成功率 100%)；与雄鼠合笼后均受孕。

1.4 给药方案与分组

所有 SD 大鼠随机分为 4 组，每组 6 只：空白对照组、模型组、阳性对照组、清热安胎凝胶组。目前临床孕期安全局部药物尚有争议，故设生理盐水冲洗组作为对照处理。

空白组：仅麻醉无结扎、无药物处理；

模型组：结扎造模受孕后无药物处理；

阳性组：造模受孕后，1 ml 生理盐水龈沟充分冲洗，连续 7 天；

中药组：造模受孕后，龈沟填塞清热安胎凝胶 0.1 mL/次，连续 7 天。

数码记录各组大鼠牙龈状态。

1.5 标本采集与检测

大鼠自然分娩后经腹腔注射麻醉后处死，分离双侧下颌牙龈组织。将组织分为 3 份：置于 4%多聚甲醛中固定，用于石蜡包埋切片及后续组织学检测。具体检测方法如下：

1.5.1 RT-qPCR：牙龈组织研磨后，使用 RNAex Pro（AG21101）提取 RNA，NanoDrop One 检测浓度与纯度。取 1μg 总 RNA 反转录合成 cDNA（RT203 试剂盒）。使用 2×Fast Taq plus（BL1014）及 SYBR Green，在 Pangaea 3 仪上进行扩增。引物序列如下：ANXA1（F: CTACCCTTCCTTCAATC, R: ATCTGTTCCAAGTCCCT）；FPR2（F: CACCGCACTGTGAGCCT, R: AAGCCAATAACGAACCTGA）；β-actin（F: TGTCACCAACTGGGACGATA, R: GGGGTGTTGAAGGTCTCAA），以内参 β-actin 均一化，采用 2^{-ΔΔCT} 法计算相对表达量。

1.5.2 Western blot：牙龈组织冰上裂解提取总蛋白（WLA019 试剂盒），BCA 法测定蛋白浓度。取等量 40 μg 蛋白上样，经 SDS-PAGE 分离后转印至 PVDF 膜（Millipore）。5%脱脂奶粉封闭后，分别加入一抗：ANXA1（WL0040，1:500）、FPR2（DF2719，1:500）、β-actin（WL01372，1:1000），4℃过夜；二抗（羊抗兔 IgG-HRP，WLA023，1:5000）37℃孵育 45 min。Tanon 5200 曝光并分析灰度值。

1.5.3 TUNEL 染色：多聚甲醛固定组织常规脱水、石蜡包埋，制备 5 μm 切片。切片经脱蜡至水，按试剂盒说明书进行 TUNEL 染色：DAPI 染细胞核（蓝色），TUNEL 阳性凋亡细胞显红色荧光。封片后于 Olympus BX53 荧光显微镜下观察凋亡细胞数量并拍照。

1.6 统计学分

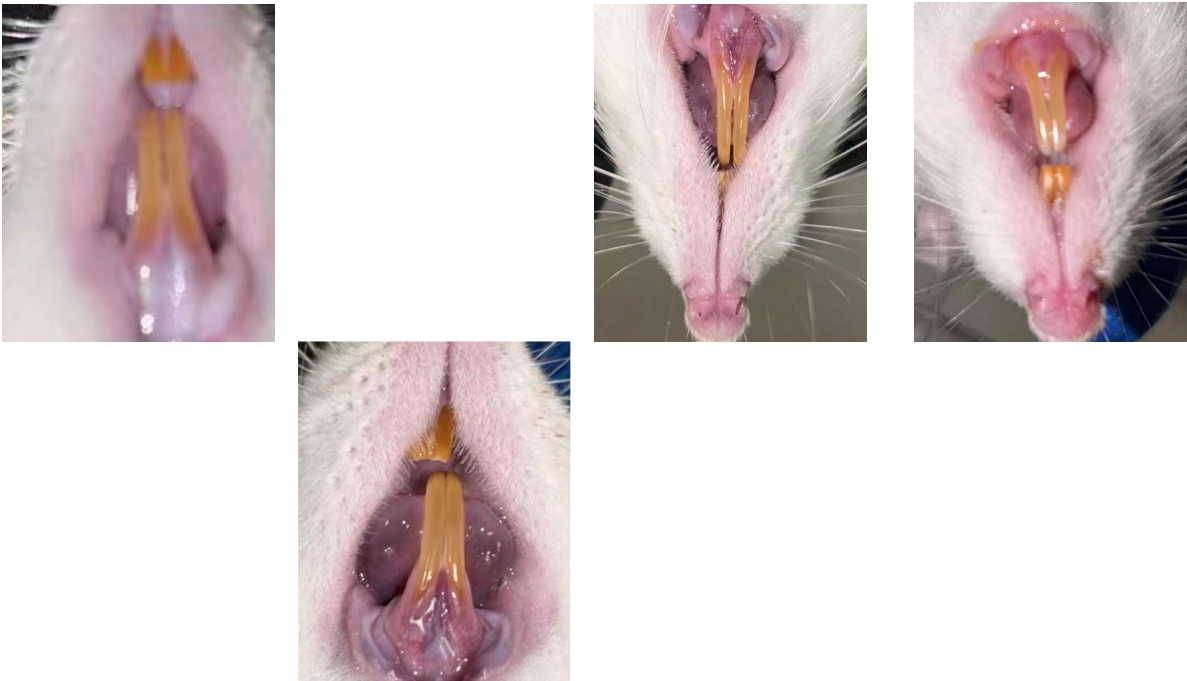
采用 SPSS30.0 统计，实验动物采用随机数字表法分组，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组比较采用单因素方差分析，两两比较 LSD-t 检验，P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 各组牙龈组织牙龈状态

造模后，除空白对照组外，各组大鼠双下门齿牙龈均出现明显充血、红肿、探诊易出血，提示实验性龈炎模型构建成功。干预 7 天后：模型组牙龈红肿程度无明显改善；阳性对照组牙龈红肿程度较模型组减轻；中药组牙龈红肿最轻，接近空白对照组。各组牙龈红肿程度由轻至重依次为：空白对照组、中药组、阳性对照组、模型组（图 1），提示清热安胎凝胶干预可有效改善妊娠期龈炎大鼠牙龈红肿状态。

10.12201/bmr.202610.00028v1



A: 空白对照组 B: 模型组 C: 阳性对照组 D: 中药组

图 1 各组大鼠牙龈状态（宏观照片，约×3 倍）

2.2 各组牙龈组织 ANXA1、FPR2 mRNA 表达

空白组 ANXA1、FPR2 基因表达水平最低；模型组 ANXA1、FPR2 基因表达水平上调，提示机体存在自身抗炎代偿；阳性对照组 ANXA1、FPR2 基因表达显著高于模型组；中药凝胶组 ANXA1、FPR2 mRNA 上调幅度最高，显著高于 C 组；各组间差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）（图 2、表 1）。

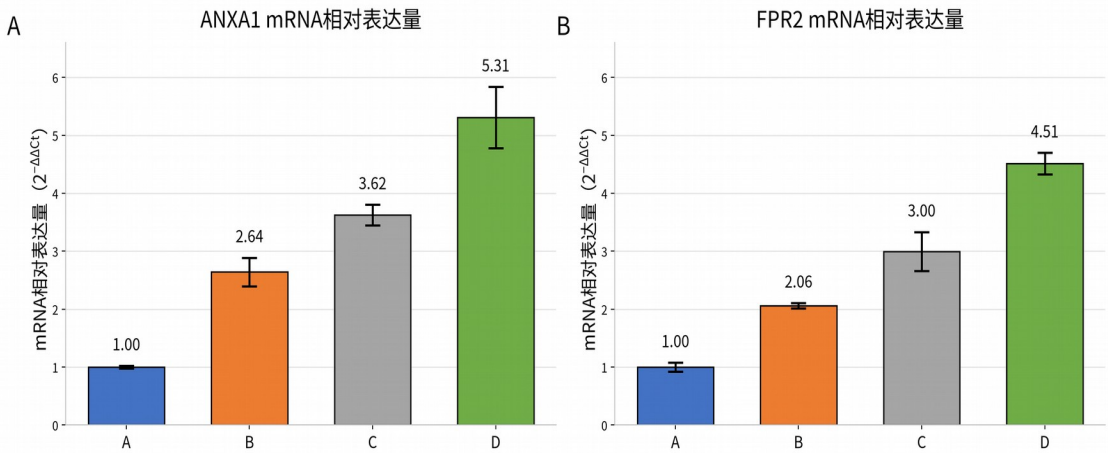


图 2 各组牙龈组织 ANXA1、FPR2 mRNA 相对表达量（qPCR）

A：ANXA1 mRNA 相对表达量；B：FPR2 mRNA 相对表达量。横坐标 A~D 依次为空白对照组、模型组、阳性对照组、中药组。

表 1 各组 ANXA1、FPR2 mRNA 相对表达量（ $2^{-\Delta\Delta CT}$ ， $\bar{x} \pm s$ ， $n=6$ ）

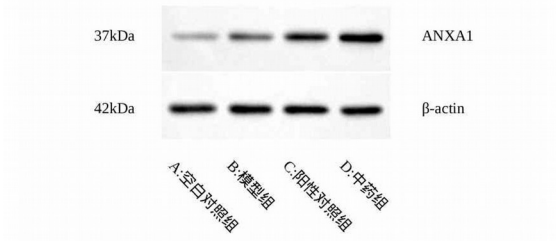
组别	ANXA1	FPR2
空白对照组	1.000 ± 0.024	1.002 ± 0.076
模型组	2.641 ± 0.249 *	2.061 ± 0.046 *
阳性对照组	3.625 ± 0.179 *△	2.996 ± 0.337 *△
中药组	5.308 ± 0.529 *△#	4.513 ± 0.185 *△#

注：与 A 组比较，* $P<0.05$ ；与 B 组比较， $\Delta P<0.05$ ；与 C 组比较，# $P<0.05$

2.3 各组 ANXA1、FPR2 蛋白表达（Western Blot）

内参 β -actin 四组条带亮度均匀，上样量一致，实验可靠。ANXA1、FPR2 蛋白条带深浅趋势与 qPCR 结果完全一致：A<B<C<D。模型组蛋白少量代偿升高，阳性组蛋白表达提升，清热安胎凝胶上调作用更强，从蛋白水平证实中药可激活 ANXA1/FPR2 通路（图 3、图 4、表 2）。

A ANXA1蛋白电泳图（相对分子质量37 kDa），内参 β -actin（42 kDa）



B FPR2蛋白电泳图（相对分子质量38 kDa），内参 β -actin（42 kDa）

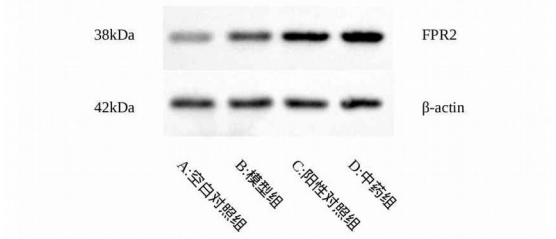
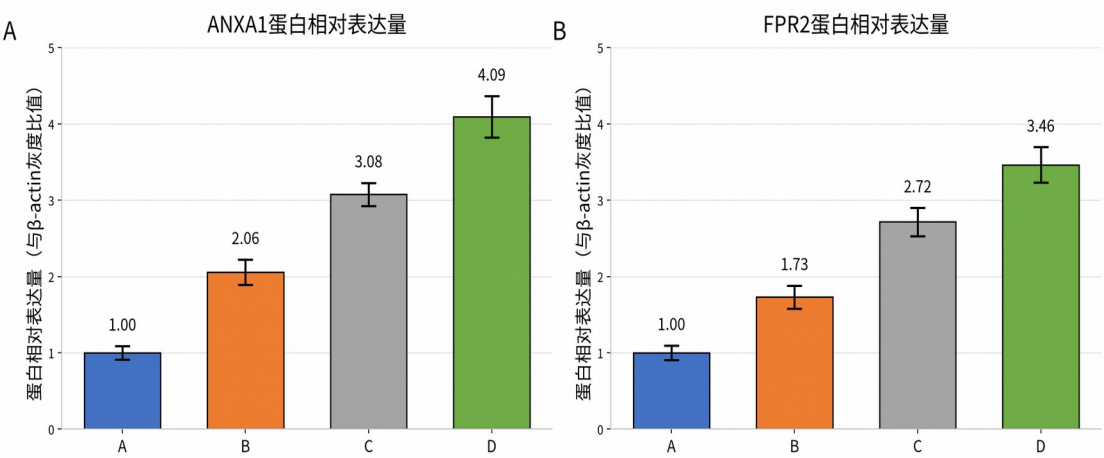


图 3 各组牙龈组织 ANXA1、FPR2 蛋白 Western blot 电泳图

A：ANXA1 蛋白电泳图；B：FPR2 蛋白电泳图。A、B 图中泳道 1~4 依次为空白对照组、模型组、阳性对照组、中药组；以 β -actin 为内参。



A：空白对照组；B：模型组；C：阳性对照组；D：中药组

图 4 各组牙龈组织 ANXA1、FPR2 蛋白相对表达量（灰度分析）

10.12201/bmr.202610.00028V1

A：ANXA1 蛋白相对表达量；B：FPR2 蛋白相对表达量。横坐标 A~D 依次为空白对照组、模型组、阳性对照组、中药组。

表 2 各组 ANXA1、FPR2 蛋白相对表达量（灰度分析， $\bar{x} \pm s$ ， $n=6$ ）

组别	ANXA1/ β -actin	FPR2/ β -actin
A 空白对照组	1.000 $\pm$ 0.090	1.000 $\pm$ 0.096
B 模型组	2.058 $\pm$ 0.165*	1.730 $\pm$ 0.152*
C 阳性对照组	3.076 $\pm$ 0.152*	2.716 $\pm$ 0.185* Δ
D 中药组	4.093 $\pm$ 0.272* Δ #	3.464 $\pm$ 0.231* Δ #

注：与 A 组比较，* $P<0.05$ ；与 B 组比较， $\Delta P<0.05$ ；与 C 组比较，# $P<0.05$

2.4 TUNEL 牙龈组织细胞凋亡荧光结果

蓝色 DAPI 为全部细胞核，红色荧光为 TUNEL 阳性凋亡细胞，红蓝叠加为凋亡细胞定位。空白组（A）仅见极少量凋亡细胞；模型组（B）牙龈组织红色凋亡光点大量增多，上皮细胞凋亡显著；阳性对照组（C）凋亡细胞数量明显减少；中药凝胶组（D）红色凋亡信号最少，牙龈上皮凋亡损伤最轻，提示清热安胎凝胶可显著抑制炎症诱导的牙龈细胞凋亡（图 5）。

TUNEL 荧光染色代表性图片（ $\times 400$ ）
蓝色：DAPI（细胞核）；红色/粉色：TUNEL 阳性凋亡细胞

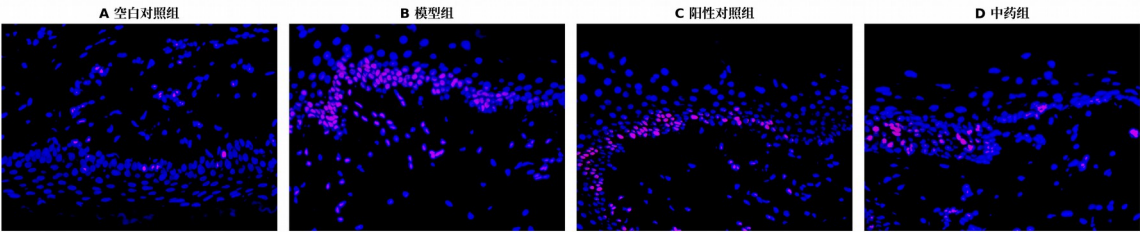


图 5 各组牙龈组织细胞凋亡 TUNEL 荧光染色结果（ $\times 400$ ）

A：空白对照组；B：模型组；C：阳性对照组；D：中药组。蓝色为 DAPI 染色的细胞核，红色（粉色）为 TUNEL 阳性凋亡细胞；TUNEL 荧光染色，放大倍数 400 倍。

3 讨论

妊娠期龈炎核心病理是激素与菌斑协同诱发的持续性局部炎症，过度活化的中性粒细胞、上皮细胞大量凋亡，加重牙龈充血水肿、探诊出血^[9]，同时炎症因子入血可干扰母体妊娠稳态，增加不良妊娠结局风险^[10]。孕期治疗优先选择局部给药，规避全身药物对胎儿的潜在影响，中药牙周凝胶黏附性强、持续起效，契合孕期安全治疗需求^[11]。

本研究结果显示，单纯造模后模型组 ANXA1、FPR2 仅轻度上升，说明机体自身抗炎通路代偿能力有限，无法抵消菌斑诱导的炎症损伤，伴随大量牙龈细胞凋亡。阳性药物局部冲洗可轻度激活 ANXA1/FPR2、减少凋亡，但疗效有限，这可能是生理盐水冲洗仅短期清除菌斑，无持续抗炎活性；凝胶局部黏附缓释，持续刺激 ANXA1/FPR2 表达，故疗效更优；清热安胎凝胶干预后，ANXA1、FPR2 基因、蛋白表达均显著高于阳性对照组，同时大幅降低牙龈凋亡细胞数量，证明该中药凝胶可强效激活 ANXA1/FPR2 炎症消退轴。

过去认为，ANXA1 是调控炎症和免疫反应的关键因素。它通过结合特定细胞受体来发挥抗炎作用，并抑制炎症上皮细胞促炎通路的激活^[12]。ANXA1 可通过甲酰肽受体 2(Formyl-peptide receptors,FPR2)发挥促进炎症消退作用，二者结合具有高特异性，FPR2 属于 G 蛋白偶联受体家族，广泛表达于人体的免疫细胞表面，包括中性粒细胞、

单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞等^[13]。FPR2 具有化学驱动力，能够被细菌的肽段识别，从而作为化学驱动力，引导中性粒细胞向细菌感染部位移动^[14]。当炎症反应发生时，ANXA1 或其 N 端肽段可以与中性粒细胞中的 FPR2 结合，导致受体脱敏失去化学驱动作用，抑制中性粒细胞和单核细胞的迁移，从而减少损伤或感染部位白细胞的聚集^[15]。

相关研究表明，ANXA1 可通过激动 FPR2 而抑制核因子信号通路(NF-κB)的激活，减少肿瘤坏死因子 (TNF-α)，白细胞介素 1β (IL-β)，白细胞介素 6 (IL-6) 等促炎细胞因子的产生，同时促进白细胞介素 10 (IL-10) 等抗炎细胞因子的分泌，维持炎症反应的平衡^[16]。研究表明 AnxA1 直接结合 NF-κB p65 亚基，并在体外和体内抑制其活化^[16-17]。ANXA1 结合 FPR2 后可双重保护牙周组织：一是抑制 NF-κB 信号通路，下调肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)等促炎因子释放，阻断炎症级联放大；二是调控中性粒细胞凋亡、促进巨噬细胞清除炎症碎片，同时减少牙龈上皮细胞程序性死亡，修复牙龈上皮屏障损伤^[18-19]。

方中石膏清阳明胃热之有余，为君药；生地滋肾水之不足，为臣药，君臣相伍，清火壮水，虚实兼顾。黄芩清热燥湿，凉血安胎；知母苦寒质润，一助石膏清胃热而止烦渴，一助生地滋少阴而壮肾水，而无苦燥伤阴之虑；两者共为佐药。菟丝子补肾安胎；麦冬养胃阴，协生地以滋肾阴，兼顾其本；茯苓健脾益胃，养血安神；共为佐使之用。全方有清热泻火、滋阴安胎之效，与妊娠期龈炎的治疗原则相合。本方以石膏清胃热、生地滋肾阴为君臣，黄芩、知母清热安胎，菟丝子、麦冬、茯苓固肾养阴，全方清热不耗阴、安胎不留邪，多成分协同上调 ANXA1/FPR2，兼顾抗炎与安胎，适配妊娠期龈炎“阴虚胃热”病机。

本研究发现清热安胎凝胶干预后，妊娠期龈炎大鼠牙龈组织 ANXA1 及 FPR2 表达明显升高，提示该药物可能参与调节 ANXA1/FPR2 炎症消退轴。然而，本研究仍存在一定局限。首先，本研究主要基于动物模型进行验证，尚缺少妊娠期龈炎患者临床样本及支持，未来需结合临床队列进一步验证研究结论。其次，本研究通过检测 ANXA1、FPR2 表达变化推测清热安胎凝胶可能通过调控该炎症消退通路发挥作用，但尚未采用特异性拮抗剂或基因干预技术进行反向验证，因此 ANXA1/FPR2 轴在药物治疗中的必要性仍需进一步明确。此外，清热安胎凝胶作为多成分复方制剂，其具体活性成分及调控 ANXA1/FPR2 信号的分子基础仍需结合药物成分鉴定和网络验证进一步研究。

4 结论

研究表明，清热安胎凝胶能够改善实验性妊娠期龈炎大鼠牙龈炎症状态，上调 ANXA1/FPR2 相关分子表达，并减少牙龈组织细胞凋亡，其作用可能与调节炎症消退相关信号网络有关。清热安胎凝胶抑制牙龈上皮细胞过度凋亡，减轻牙周局部炎症损伤，疗效优于常规阳性冲洗方案。本制剂局部外用、全身吸收风险低，符合妊娠期口腔疾病安全治疗需求，为中医药靶向炎症消退通路干预孕期牙周病提供动物实验证据；该中药局部凝胶安全有效，为妊娠期龈炎提供中医特色治疗方案，也为中医药调控炎症消退通路防治孕期口腔炎症提供实验依据，有待临床进一步验证。

参考文献

- [1] PAN S W, WONG K K, LIM Q W, et al. The oral microbiome and dental health during pregnancy: impact on maternal and foetal health outcomes[J]. Malays J Pathol, 2026, 48(2): 241-255.
- [2] LIU S, YANG C, HUANG Z, et al. Alisol B 23-acetate alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting ANXA1 to modulate the ANXA1/FPR2-mediated MAPK/NF-κB signaling axis[J]. Phytomedicine, 2026, 161: 158736.
- [3] QUEMENEUR A, BOUTIGNY-VELLA H. Periodontal diseases and pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2026, 327: 115425.
- [4] 梁芳芳, 李浩楠, 张盼盼, 等. 孕前口腔保健对妊娠期牙龈炎预防效果的 Meta 分析[J]. 护理实践与研究, 2021, 18(21): 3184-3189.
- [5] 杜珊珊, 董锋平, 范中凯. 孕漱清中药颗粒剂治疗妊娠期龈炎疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(9): 1299-1301.
- [6] 刘小龙. 玉女煎对牙周炎患者龈沟液中病原菌影响[J]. 光明中医, 2018, 33(10): 1367-1369.
- [7] GONZALEZ A F, SILVA P H F, MARTINEZ C H, et al. Effects of prenatal supplementation with probiotics on the development of experimental periodontitis in pregnant mice[J]. J Periodontol, 2025, 96(7): 769-780.

- [8] HASSAN M N, BELIBASAKIS G N, GUMUS P, et al. Annexin-1 as a salivary biomarker for gingivitis during pregnancy[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(7): 875-882.
- [9] YE C, KAPILA Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: hormonal and immunologic changes at play[J]. *Periodontol 2000*, 2021, 87(1): 276-281.
- [10] PALANISAMY S. The impact of estrogen on periodontal tissue integrity and inflammation-a mini review[J]. *Front Dent Med*, 2025, 6: 1455755.
- [11] 叶畅畅, 赵蕾, 王冬青, 等. 妊娠期牙周疾病的防治策略[J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(5): 501-508.
- [12] FUJITA Y, KADOTA T, KANEKO R, et al. Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles via ANXA1-mediated FPR signaling[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 514.
- [13] 罗俊丽, 徐继洋, 杨航, 等. 膜联蛋白 A1 拟肽 AC2-26 调控 ERK/NF- κ B 信号通路改善体外循环血清诱导大鼠肺泡 II 型上皮细胞损伤[J]. *遵义医科大学学报*, 2024, 47(10): 941-948.
- [14] KELLY L, MCGRATH S, RODGERS L, et al. Annexin-A1: the culprit or the solution?[J]. *Immunology*, 2022, 166(1): 2-16.
- [15] UZUN SAYLAN B C, YILMAZ B, ÖZTÜRK V, et al. Evaluation of annexin A1, carbonic anhydrase 1, and elongation factor 1-gamma levels in periodontal diseases[J]. *BMC Oral Health*, 2025, 25(1): 676.
- [16] ALHASAN H, TERKAWI M A, MATSUMAE G, et al. Inhibitory role of Annexin A1 in pathological bone resorption and therapeutic implications in periprosthetic osteolysis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3919.
- [17] DHAFFOULI F, HACHICHA H, ABIDA O, et al. Annexin A1 and its receptor gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus in the Tunisian population[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(5): 1359-1369.
- [18] LI Z, MINGRUI J, YUEYANG Z, et al. ANXA1/FPR signaling contribute to paclitaxel resistance in ovarian cancer through PI3K/AKT-associated PGC1 α regulation[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2026, 9(8): e70637.
- [19] GAO X F, LIN Z B, WANG J, et al. Egg yolk oil promotes deep second-degree burn healing via multiple regulation and Annexin A1-formyl peptide receptor 2 axis activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 368: 121811.