

## 盐酸米诺环素辅助基础治疗对牙周炎患者 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的影响

魏 巍<sup>1,2</sup>, 章锦才<sup>1</sup>

(1. 南方医科大学广东省口腔医院, 广东 广州, 510000; 2. 广东省佛山市口腔医院, 广东佛山, 528000)

**摘要:** **目的** 观察盐酸米诺环素(派力奥)辅助牙周基础治疗对慢性牙周炎患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响。**方法** 将30例中、重度慢性牙周炎患者随机分为2组, A组接受派力奥辅助牙周基础治疗, B组只接受牙周基础治疗。治疗前和治疗结束后16周分别测量牙周探诊深度(PD)和血清TNF- $\alpha$ 水平。**结果** 与对照组比较, 试验组PD和血清TNF- $\alpha$ 水平降低更为显著, 2组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 派力奥辅助牙周基础治疗能显著降低慢性牙周炎患者血清TNF- $\alpha$ 水平, 并改善其牙周临床指数。

**关键词:** 慢性牙周炎; 派力奥软膏; 基础治疗; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**中图分类号:** R 781.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)01-050-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201301015

## Influence of periocline-assisted basic treatment on expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ in periodontitis patients

WEI Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Jincal<sup>1</sup>

(1. Guangdong Provincial Stomatological Hospital of Southern Medical University, , Guangzhou, Guangdong, 510000; 2. Foshan Stomatological Hospital, Foshan, Guangdong, 528000)

**ABSTRACT: Objective** To observe the influence of periodontal basic treatment with minocycline hydrochloride ointment (MHO, Periocline) as an adjuvant on expression of serum tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  in chronic periodontitis patients. **Methods** Thirty patients with moderate to severe chronic periodontitis were randomly divided into experimental group and control group. The experimental group received periodontal basic treatment plus MHO as an adjuvant and the control group received periodontal basic therapy alone. Periodontal probing depth (PD) and serum TNF- $\alpha$  were measured before treatment and 16th weeks after treatment. **Results** Compared with the control group, the experimental group showed a more significant decline of PD and serum TNF- $\alpha$  level with a statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Periodontal basic treatment assisted with MHO can significantly reduce serum TNF- $\alpha$  level and improve their clinical indexes in chronic periodontitis patients.

**KEY WORDS:** chronic periodontitis; Periocline; basic treatment; tumor necrosis factor- $\alpha$

牙周病与全身系统性疾病之间密切的关系近年已经被越来越多的研究所证实。Bahekar 和 AmolAshok 等<sup>[1]</sup>的研究结果揭示在牙周炎患者中冠心病的发病率和患病率明显高于非牙周病患者, 而 D'Aiuto 等<sup>[2]</sup>认为, 系统的牙周治疗可以使冠心病的发病率降低 1.5%~2%, 而且系统的牙周治疗不仅可以显著减少重度牙周炎患者血清中

的几种炎性因子, 还可以降低血压。另有研究表明, 重度牙周炎会进一步恶化血糖控制, 糖尿病的及时治疗可减轻牙周炎症, 而系统有效的牙周治疗可以改善血糖控制<sup>[3]</sup>。近年来还有研究发现, 随着宿主细胞的免疫应答反应, 牙周炎患者血清中炎症因子(C反应蛋白、白细胞介素-6以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ )的水平会升高<sup>[4]</sup>, 而这些炎症因子

收稿日期: 2012-09-13

通信作者: 章锦才, 男, 主任医师, 博士生导师, E-mail: jincaizhang@live.cn

不仅会导致结缔组织破坏,增强牙槽骨吸收,阻碍牙周组织修复<sup>[5]</sup>,而且还与冠心病及糖尿病的发展有着紧密联系,在这些关联性炎症因子中以肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 的影响最为显著<sup>[6]</sup>。本研究主要通过比较派力奥软膏辅助牙周基础治疗及单纯牙周基础治疗两组实验前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 浓度差异变化,来探讨牙周炎治疗与全身疾病的关系,为预防及治疗牙周炎及全身系统性疾病提供依据。

## 1 临床资料

### 1.1 病例选择

本研究选择 2010—2012 年广东省佛山市口腔医院牙周科 30 例中重度牙周炎患者,年龄 27—57 岁。纳入标准:① 口内余留牙 $\geq 15$ 颗;② 牙周探诊深度(PD) $\geq 4$  mm 且临床附着丧失(CAL) $\geq 3$  的牙位数大于或等于全口牙位数的 1/3;③ 至少有 2 颗牙 PD $\geq 5$  mm, CAL $\geq 3$  mm,分布于 2 个不同的象限;④ 依从性好,自愿参加并能够配合完成整个治疗观察。排除标准:① 6 个月内曾接受牙周治疗;② 6 个月内曾接受抗生素药物治疗或 3 个月内服用过非甾体类抗炎药;③ 1 个月内曾接受外科手术;④ 系统性疾病患者,如心血管病、糖尿病、肝炎等;⑤ 吸烟者;⑥ 妊娠及哺乳期妇女;⑦ 四环素类药物过敏者。

经过筛选,共有 30 例患者 799 个牙齿(每个牙齿检查 6 个位点,共 4794 个位点)参与研究。

### 1.2 研究方法

将研究对象随机分为 A 组(基础治疗组)和 B 组(基础治疗+局部用药组),每组各 15 例。其中 A 组女 7 例、男 8 例,平均年龄(35.60 $\pm$ 6.30)岁;B 组男 9 例,女 6 例,年龄(37.33 $\pm$ 4.62)岁。2 组患者在性别和年龄构成上无明显差异。在牙周基础治疗前和治疗后 16 周分别检测 A、B 两组 PD 和血清 TNF- $\alpha$  浓度。牙周基础治疗包括全口洁治、刮治、根面平整、调骀、拔除无法保留的患牙。2 组在实验前均进行口腔卫生宣教。B 组在基础治疗完成后,另外将盐酸米诺环素软膏(日本 SUN-STAR INC 株式会社药厂出品)用派丽奥专用针头顺牙周袋壁轻轻插入至袋底,轻轻推入药物,并慢慢后退,直至药物溢出龈缘。嘱患者半小时内不要漱口。A 组不放任何药物。每周复查 1 次,同时局部用药,维持 8 周。

### 1.3 检查指标

牙周临床指标:检查全口余留牙(第三磨牙除外),由同一医师完成。记录牙周探诊深度(PD)。每牙均测量近中颊、颊侧、远中颊、近中舌、舌侧、远中舌共 6 个位点,取其均值作为该牙测量结果,以全口牙的平均值作为该研究对象的测量结果。

血清 TNF- $\alpha$  浓度测定:抽取前臂静脉血,采用化学发光酶联免疫吸附法测定浓度。

### 1.4 统计分析

本研究将 A、B 2 组治疗前后效果(PD 的差值)进行三水平混合效应分析,即位点为 1 水平,牙齿为 2 水平,个体为 3 水平。利用 SAS9.1 完成数据分析,在校正基线水平后,获得固定效应结果,即 A 组、B 组各自的治疗效果,对 A、B 2 组治疗效果进行比较。其他数值采用 SPSS 13.0 进行统计分析。

## 2 结果

治疗 16 周后, A、B 2 组 PD 以及血清中 TNF- $\alpha$  浓度改变均有统计学意义( $P < 0.05$ ),牙周健康状况明显改善, B 组改变较 A 组更为显著( $P < 0.05$ )。2 组各项指标比较见表 1。

表 1 治疗前后 A、B 2 组 PD 以及 TNF- $\alpha$  浓度的变化

项目	PD/mm	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>
A 组 治疗前	3.67 $\pm$ 1.83	7.21 $\pm$ 0.64
治疗后	3.30 $\pm$ 1.65**	6.68 $\pm$ 0.59**
B 组 治疗前	3.61 $\pm$ 1.83	7.24 $\pm$ 0.59
治疗后	2.83 $\pm$ 1.16**	5.51 $\pm$ 0.39**

与治疗前比较, \*\*  $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

TNF- $\alpha$  是由体内激活的多种细胞产生的一种具有多种生物活性的多肽细胞因子,与机体急性期反应、免疫应答反应及炎症反应关系密切,它可通过激活细胞因子系统从而诱发全身炎症反应,导致病理性凝血和肝肾损伤等。

采用龈下刮治及根面平整对细菌生物膜和内毒素进行机械去除的方法,对于减缓或抑制牙周疾病虽然有效,但治疗效果有限。因为宿主细胞因出现过激的免疫反应和炎症反应而产生的酶、细胞因子以及其他中介物,才是导致大多数结缔组织破坏的主要原因。目前国际上建议通过药物治疗来调节宿主细胞的免疫反应,直接针对牙周疾病的“宿主反应”进行治疗,降低血清中炎症因子<sup>[7-8]</sup>。四环素类药物已经被广泛证实除了抗

炎外还有很好的免疫调节作用<sup>[9]</sup>。而且以往的研究表明药物辅助的牙周基础治疗与单纯牙周基础治疗相比,可以更好地减少牙周袋深度和增加牙周附着<sup>[10]</sup>。盐酸米诺环素软膏作为一种新的局部缓释药物,在牙周袋内逐渐缓慢释放盐酸米诺环素,并在1周左右时间里都能保持局部高浓度,而且能抑制牙周组织中的胶原酶活性,阻止牙槽骨吸收,促进牙周组织的再生,而且还能减少全身用药对身体的影响。

Gurkan 等<sup>[11]</sup>在研究中发现,就恢复牙周健康和预防牙周附着进一步丧失方面的远期疗效而言,单纯基础治疗与四环素类药物辅助牙周基础治疗同样有效,但是对于初诊时牙周袋较深的位点,药物辅助组通常使 PD 降低的效果更为显著。在本研究中,无论是在牙周基础治疗+派力奥药物局部辅助治疗之后,还是在单纯牙周基础治疗之后,观察到的临床参数均有着明显的改善。这一结果应当归因于对患者实施了非手术疗法之后,对炎症的消除作用,以及同时对患者采取的口腔卫生宣教以维持疗效,也有可能筛选牙周病患者程度相对较轻有关。但在评估了采用2种疗法对慢性牙周炎患者进行治疗的效果时,这种物理疗法加局部用药辅助治疗,与单纯物理治疗相比,在减少平均牙周袋深度(PD)方面,有着更加显著的效果。

TNF- $\alpha$  可使组织表面胰岛素受体数目减少,引起胰岛素抵抗,同时 TNF- $\alpha$  还能激活中性多形核白细胞,产生更多 TNF- $\alpha$ , 进一步升高血糖水平和加重胰岛素抵抗<sup>[3]</sup>。Feldman<sup>[12]</sup>等人发现,有心血管疾病患者通常伴有血清 TNF- $\alpha$  浓度大幅度升高;同时, TNF- $\alpha$  还可直接损伤血管内皮细胞,诱发和加重动脉粥样硬化。在本研究中,2组治疗后 TNF- $\alpha$  水平同样降低,但 B 组治疗后 TNF- $\alpha$  改变差异更为显著,因此可以证明盐酸米诺环素软膏局部用药辅助牙周基础治疗可以更加有效地减少炎性因子,促进牙周组织愈合,并且降低了慢性牙周炎患者全身系统性疾病的患病风险。

综上所述,盐酸米诺环素软膏局部用药辅助牙周基础治疗能更为显著地降低中重度慢性牙周

炎患者的血清 TNF- $\alpha$  水平,改善其牙周临床指数,从而可能在一定程度上减少全身系统性疾病的发生、发展。

#### 参考文献

- [1] Bahekar A A, Singh S, Saha S, et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(5): 830.
- [2] D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(5): 977.
- [3] 安鹏琴,白静萍. 2型糖尿病患者牙周炎治疗前后牙周指标与血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 糖化血红蛋白变化的研究[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(4): 410.
- [4] 孟焕新. 牙周病与糖尿病的关系[J]. *北京大学学报医学版*, 2007, 39(1): 18.
- [5] Silva N, Dutzan N, Hernandez M, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells [J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(3): 206.
- [6] 沈弛晶. 糖尿病与牙周炎的相互关系[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2007, 17(5): 292.
- [7] Salvi G E, Lang N P. Host response modulation in the management of periodontal diseases [J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(Suppl. 6): 108.
- [8] Kantarci A, Hasturk H, van Dyke T E. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases[J]. *Periodontol*-2000, 2006, 4: 144.
- [9] Golub L M, Lee H M, Ryan M E, et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms[J]. *Adv Dent Res*, 1998, 12: 12.
- [10] Emingil G, Atilla G, Sorsa T, et al. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis[J]. *J Periodontol* 2004, 75: 106.
- [11] Gurkan A, Emingil G, Cinarcik S, et al. Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta1 in severe, generalized chronic periodontitis[J]. *Int J Dent Hyg*, 2008, 6(2): 84.
- [12] Feldman A M, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 537.