

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.018

## 米诺环素辅助治疗侵袭性牙周炎对血清炎症因子的影响

肖艳,谭小兵,徐静舒<sup>△</sup>

(云南省第一人民医院口腔内科,昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 观察在常规治疗基础上局部辅助米诺环素软膏治疗对侵袭性牙周炎(AgP)患者血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-17(IL-17)浓度的影响。**方法** 将 45 例 AgP 患者按随机数字表法随机分成两组,治疗组 23 例,采取龈下刮治、根面平整加局部 2% 盐酸米诺环素软膏用药;对照组 22 例,为单纯龈下刮治、根面平整。另有 45 例健康体检者作正常组,对 AgP 患者治疗前、后血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平进行实验室检测,并与正常组、对照组比较。**结果** 正常组血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平均较 AgP 患者治疗前、后低( $P < 0.05$ )。治疗 3 个月后 AgP 患者血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 浓度较治疗前明显下降( $P < 0.05$ )。**结论** 在常规治疗基础上局部辅助米诺环素软膏治疗 AgP 患者,疗效显著,能改善血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 等炎症因子水平。

**[关键词]** 侵袭性牙周炎;白细胞介素;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;C 反应蛋白

**[中图分类号]** R781.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1208-03

## Effect of serum inflammatory cytokine by adjuvant minocycline ointment in the treatment of aggressive periodontitis

Xiao Yan, Tan Xiaobing, Xu Jingshu<sup>△</sup>

(Department of Oral Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes of serum C reactive protein(CRP), tumor necrosis factor alpha(TNF-alpha) and interleukin-17(IL-17) by minocycline ointment on the basis of conventional therapy in the treatment of aggressive periodontitis (AgP). **Methods** All 45 cases of AgP patients were randomly divided into two groups, 23 cases in the therapeutic group, were performed scaling and root planning plus local minocycline hydrochloride Ointment medication; 22 cases in the control group, were treated by scaling and root planing only. All aggressive periodontitis patients were detected the serum CRP, TNF-alpha and IL-17 levels before and after treatment, and compared with normal controls. **Results** The serum levels of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-17 in normal human were lower than those of AgP patients before and after treatment ( $P < 0.05$ ). After 3 months treatment, the serum levels of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-17 in AgP patients were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The effect of minocycline on the basis of conventional therapy in the treatment of AgP patient is remarkable, which can improve the serum level of CRP, TNF-alpha and IL-17.

**[Key words]** aggressive periodontitis; interleukins; tumor necrosis factor alpha; C reactive protein

侵袭性牙周炎(aggressive periodontitis, AgP)是牙周炎的一个亚类,典型的临床表现是以快速的牙周附着丧失和骨质破坏为特点,常发生于全身健康的年轻患者,对人类牙周系统危害较大,疗效欠佳<sup>[1]</sup>。在 AgP 发生、发展过程中,菌斑微生物及其毒素的刺激可以引起宿主局部免疫细胞的反应,释放一系列炎症介质和细胞因子,被认为在牙周局部组织的破坏过程中发挥主要的介导作用<sup>[2-3]</sup>。本研究通过局部使用抗菌药物加上龈下刮治及根面平整治疗,从炎症因子的角度探讨联合治疗的效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 2 月至 2014 年 5 月本科收治的 AgP 患者 45 例,其中,男 21 例,女 24 例,年龄 18~39 岁,平均 28 岁。纳入患牙 248 颗,前牙 114 颗,后牙 134 颗。纳入标准:(1)根据 Armitage 1999 的诊断标准诊断为广泛型 AgP;(2)患者全口牙大于或等于 20 颗;(3)患者 3 个月内未服用抗菌药物,1 年内未接受过牙周治疗;(4)无四环素类或青霉素类药物过敏史;(5)全身系统性疾病史。排除标准:(1)孕妇或哺乳期妇女;(2)嗜吸烟者;(3)治疗期使用其他抗菌药物者;(4)治疗

期间中断治疗或未复诊者。选取同期 45 例健康体检者的资料作为对照(正常组)。其中,男 22 例,女 23 例,年龄 20~42 岁,平均 31 岁。两组患者在年龄、性别、文化程度等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 分组与处理方法** 将 45 例 AgP 患者按随机数字表法随机分成两组,治疗组 23 例,采取龈下刮治、根面平整后局部用药,药物为 2% 盐酸米诺环素软膏(Periocline, 商品名:派丽奥),每支 0.5 g,日本 Sunstar 株式会社生产;对照组为单纯龈下刮治、根面平整。治疗组治疗方法:必兰麻局部麻醉下完成全口超声联合手工龈下刮治、根面平整,3% 双氧水冲洗牙周袋,隔湿,吹干,选择 PD>5 mm 位点,将 2% 盐酸米诺环素软膏针头深入牙周袋底,轻轻推入软膏,至龈缘处可见药物,嘱患者 1 h 内勿进食,勿漱口,连续使用 4 周,每周 1 次;对照组治疗方法:必兰麻局部麻醉下完成全口超声联合手工龈下刮治、根面平整,3% 双氧水冲洗牙周袋,不用任何药物。

**1.3 检测指标** 所有研究对象均进行外周血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平的检测,血样采集前 24 h 内禁食油腻食物,抽取清晨空腹血,采用双抗体夹心 ELISA 法检测血浆标本 TNF- $\alpha$ 、

IL-17 水平。超敏 TNF- $\alpha$  试剂盒购自美国 Bender Med systems 公司, IL-17 购自北京晶美生物工程有限公司。CRP 检测应用日本西森美康 Sysmex KX-21 检测。操作按说明书步骤进行。AgP 患者进行基础治疗, 完成 3 个月的治疗, 在基线和 3 个月后, 抽取外周血进行 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 测定, 比较 AgP 患者与正常组, 以及治疗组与对照组治疗前、后炎症因子水平变化。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 正常健康组和 AgP 患者治疗前、后血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平的比较** 正常组血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平均较 AgP 患者治疗前、后低 ( $P < 0.05$ )。治疗 3 个月后 AgP 患者血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 浓度较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**表 1 正常组和 AgP 患者治疗前、后血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-17 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	IL-17(pg/mL)
正常组	45	1.17 $\pm$ 0.79	1.84 $\pm$ 0.96	2.32 $\pm$ 1.45
AgP 治疗前	45	4.65 $\pm$ 1.04*	5.26 $\pm$ 1.25*	15.42 $\pm$ 2.53*
AgP 治疗后	45	1.63 $\pm$ 0.86* $\Delta$	3.16 $\pm$ 1.17* $\Delta$	6.14 $\pm$ 1.92* $\Delta$

\*:  $P < 0.05$ , 与正常组比较;  $\Delta$ :  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

**2.2 AgP 患者治疗前、后血清 CRP 水平的比较** AgP 患者随机分组治疗, 治疗前两组患者血清 CRP 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后均下降, 但治疗组较对照组下降明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**表 2 AgP 患者治疗前、后血清 CRP 水平的比较 (mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	22	4.87 $\pm$ 1.62	2.56 $\pm$ 0.85
治疗组	23	4.53 $\pm$ 1.48	1.44 $\pm$ 0.61*

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

**2.3 AgP 患者治疗前、后血清 TNF- $\alpha$  水平的比较** 治疗前两组患者血清 TNF- $\alpha$  水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后均下降, 但治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**表 3 AgP 患者治疗前、后血清 TNF- $\alpha$  水平的比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	22	6.01 $\pm$ 2.35	4.03 $\pm$ 1.27
治疗组	23	4.95 $\pm$ 1.74	2.68 $\pm$ 1.14*

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

**表 4 AgP 患者治疗前、后血清 IL-17 水平的比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	22	14.68 $\pm$ 2.22	7.54 $\pm$ 2.43
治疗组	23	16.11 $\pm$ 3.18	5.03 $\pm$ 1.98*

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

**2.4 AgP 患者治疗前、后血清 IL-17 水平的比较** 治疗前两组血清 IL-17 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后均下降, 治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**3 讨论**

牙周炎是感染性疾病, 也是一种系统性炎症宿主反应疾病, 牙周炎会导致牙周组织产生一系列炎症因子, 包括 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ <sup>[4]</sup>。目前, 微生物感染导致 AgP 已成为广泛接受的观点, 因此, 有效去除这些微生物成为治疗 AgP 的关键。龈下刮治术和根面平整术 (scaling and root planing, SRP) 是治疗牙周炎最根本的方法。然而单独采用 SRP 治疗 AgP, 临床效果并不令人满意。许多学者均认为用抗菌药物辅助治疗能显著提高机械治疗 AgP 的临床疗效<sup>[5]</sup>。局部用药不但能直接作用于病变组织, 利于控制炎症, 还能避免全身用药造成的不良反应, 且使用方便, 患者依从性增加。这与笪海芹等<sup>[6]</sup>的研究结果相仿。

炎症介质和细胞因子被认为在 AgP 发生、发展过程中发挥主要的介导作用。IL-17 是一种具有强大的生物学作用的前炎症性细胞因子, 被证实与多种疾病相关。有研究表明 IL-17 在活动性类风湿性关节炎患者血清、关节液中以及溃疡性结肠炎病变部位 IL-17 表达均增高<sup>[7-8]</sup>。龈沟液中 IL-17 浓度可能与广泛型 AgP 牙周破坏及炎症的严重程度相关<sup>[9]</sup>。Duarte 等<sup>[10]</sup>采用 ELISA 法对广泛型 AgP 患者手术前、后检测血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-17 等水平, TNF- $\alpha$  和 IL-17 治疗前明显高于其他组, 治疗后 6 个月, TNF- $\alpha$  和 IL-17 浓度虽均下降, 但相对于正常健康者来说 TNF- $\alpha$  仍保持较高水平。本研究结果显示, AgP 组患者外周血中 TNF- $\alpha$  和 IL-17 浓度均高于牙周健康者, 治疗后 3 个月, TNF- $\alpha$  和 IL-17 浓度虽均下降, 但仍高于正常健康者。提示 TNF- $\alpha$  和 IL-17 可能参与 AgP 的免疫病理过程。

TNF- $\alpha$  通常在炎症反应的早期出现, 其生物学活性广泛。主要的作用机制是通过降低牙周膜纤维细胞碱性磷酸酶的活性, 从而抑制牙周膜纤维细胞的转化, 达到破坏牙骨吸收的作用。同时, TNF- $\alpha$  可以激活破骨细胞, 从而破坏牙周组织, 引发牙周炎的发生。许晓虎等<sup>[11]</sup>观察牙周基础治疗对重度 AgP 患者血清及龈沟液中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平的影响。结果治疗前观察组患者血清及龈沟液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。治疗后, 血清及龈沟液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  与治疗前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。段敏<sup>[12]</sup>检测 58 例广泛型 AgP (G-AgP), 42 例局限型 AgP (L-AgP) 患者治疗前、后血清中 TNF- $\alpha$  水平, 治疗前组内比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但治疗后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); G-AgP 和 L-AgP 组治疗后龈沟液中 TNF- $\alpha$  水平较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ )。本研究结果显示, 治疗前 AgP 患者血清 TNF- $\alpha$  水平显著高于正常组; 治疗后 AgP 患者血清中 TNF- $\alpha$  水平均显著下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 这与以往的临床研究结果相同。这表明了 TNF- $\alpha$  可能参与了 AgP 的发生与发展。

CRP 由肝细胞合成并释放, 炎症及恶性肿瘤中 CRP 大量释放入血<sup>[13]</sup>, CRP 与 AgP 的关系成为临床研究的热点, 参与牙周炎的发病过程。张浙丹<sup>[14]</sup>检测 35 例 AgP 患者外周血 CRP 和总蛋白、清蛋白及清蛋白/球蛋白比例, 结果提示外周血 CRP 可能反映 AgP 的疾病状态。李杏蕊等<sup>[15]</sup>回顾性分析

AgP 患者经过基础治疗前、后全身炎症标志物的变化。结果观察组患者治疗前 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 经过基础治疗后, CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平降低 ( $P < 0.05$ )。结论认为 AgP 患者 CRP、TNF- $\alpha$  可以作为诊断 AgP 和评价患者治疗效果的观察指标。本研究结果与上述临床研究结果相仿。说明牙周炎患者对牙周基础治疗具有良好的反应性。因此, CRP 水平不但可以反映 AgP 的疾病状态, 还是治疗疗效的观察指标。

#### 参考文献

- [1] Oettinger-Barak O, Sela MN, Sprecher H, et al. Clinical and microbiological characterization of localized aggressive periodontitis; a cohort study[J]. Aust Dent J, 2014, 59(2):165-171.
  - [2] Ay ZY, Yılmaz G, Ozdem M, et al. The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis[J]. J Periodontol, 2012, 83(11):1425-1431.
  - [3] Shaddox LM, Gonçalves PF, Vovk A, et al. LPS-induced inflammatory response after therapy of aggressive periodontitis[J]. J Dent Res, 2013, 92(8):702-708.
  - [4] 程培红, 戚向敏, 杜朝霞, 等. 牙周基础治疗联合清热解毒中药合剂对慢性牙周炎患者龈沟液中白细胞介素 1 $\beta$  和肿瘤坏死因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(3):268-269.
  - [5] 孟焕新, 张立. 牙周临床治疗侵袭性牙周炎的诊断及治疗[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(1):81-83.
  - [6] 笪海芹, 徐燕. 比较局部或全身应用抗生素辅助治疗广泛性侵袭性牙周炎的临床疗效[J]. 临床口腔医学杂志, 2010, 26(7):428-430.
  - [7] Sarkar S, Justa S, Brucks M, et al. Interleukin(IL)-17A, F and AF in inflammation; a study in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(3):652-661.
  - [8] Hölttö V, Klemetti P, Salo HM, et al. Interleukin-17 immunity in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(3):287-292.
  - [9] 徐琛蓉, 赵川江, 吴颖. 广泛型侵袭性牙周炎患者龈沟液中白介素-17 的检测[J]. 口腔医学, 2010, 30(3):146-148.
  - [10] Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy; a pilot study[J]. J Periodontol, 2010, 81(7):1056-1063.
  - [11] 许晓虎, 蒲响, 李道华. 基础治疗前后牙周炎患者血清及龈沟液中白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平的变化研究[J]. 海南医学, 2013, 24(9):1270-1272.
  - [12] 段敏. 不同类型侵袭性牙周炎患者牙周基础的临床研究[J]. 医学综述, 2013, 19(24):4582-4584.
  - [13] Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis[J]. J Oral Sci, 2008, 50(2):151-159.
  - [14] 张浙丹. 侵袭性牙周炎基础治疗前后全身炎症标志物的变化[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, 29(5):710-713.
  - [15] 李杏蕊, 黄颖荷, 董明新, 等. 侵袭性牙周炎治疗前后炎症标志物的变化[J]. 中国处方药, 2014, 12(2):62-63.
- (收稿日期:2014-10-30 修回日期:2014-12-16)
- 
- (上接第 1207 页)
- [1] 眠障碍研究新进展[J]. 海南医学, 2013, 13(24):1961-1963.
  - [2] 盛平, 侯立军. 创伤性颅脑损伤后的睡眠障碍[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(11):1253-1255.
  - [3] Levine JM, Flanagan SR. Rehabilitation of traumatic brain injury[J]. Psychiatr Clin North Am, 2010, 33(5):887-891.
  - [4] Mass AP, Didden R, Korzilius H, et al. Exploration of differences in types of sleep disturbance and severity of sleep problems between individuals with Cri du Chat syndrome, Down's syndrome, and Jacobsen syndrome; a case control study[J]. Res Dev Disabil, 2012, 33(6):1773-1779.
  - [5] 祝笠, 张建民. 颅脑外伤后失眠的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(5):424-426.
  - [6] 王娇, 梅丽. 脑卒中后睡眠障碍的临床相关因素研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 4(21):281-284.
  - [7] Verma A, Anand V, Verma NP. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(4):357-362.
  - [8] Evans BM. What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep disorders[J]. J R Soc Med, 2002, 95(10):591-597.
  - [9] Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review[J]. CNS Drugs, 2011, 25(3):175-185.
  - [10] Baumann CR, Werth E, Baessetti C. Sleep-wake disorders after traumatic brain injury: results from a prospective study[J]. Sleep, 2006, 29(Suppl):A301-A302.
  - [11] Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls[J]. Sleep, 2009, 32(2):175-180.
  - [12] Baumann CR, Werth E, Stocker R, et al. Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study[J]. Brain, 2007, 130(7):1873-1883.
  - [13] 蒋安杰, 裴文勇. 急性脑卒中病灶发生部位与患者的睡眠障碍[J]. 中国临床康复, 2005, 9(20):80-81.
  - [14] Selim B, Francoise J. Stroke and sleep disorders[J]. Sleep Med Clin, 2012, 4(7):597-607.
  - [15] 郑贵超, 毛红杰, 贾军. 轻度脑伤患者睡眠障碍的表现调查[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 5(2):1259-1260.
- (收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-10)