

人工牛黄甲硝唑胶囊联合多西环素治疗慢性牙周炎的疗效及对龈沟液和血清中 RANKL、MMP-8、NE、sICAM-1 水平的影响^Δ

高 尚^{1*}, 熊伯刚¹, 冯培明^{1#}, 陈 莉², 王 洁³(1. 北京中西医结合医院口腔科, 北京 100039; 2. 首都医科大学附属北京口腔医院口腔科, 北京 100050; 3. 航天中心医院口腔科, 北京 100049)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0317-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.014



摘 要 目的:探讨人工牛黄甲硝唑胶囊联合多西环素治疗慢性牙周炎(CP)的临床疗效及其对患者龈沟液和血清中核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)、基质金属蛋白酶8(MMP-8)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)水平的影响。方法:选取2019年1月至2021年9月北京中西医结合医院收治的86例CP患者,按随机数字表法分为观察组与对照组各43例。对照组患者口服盐酸多西环素片治疗,在此基础上,观察组患者口服人工牛黄甲硝唑胶囊治疗。连续治疗4周后观察两组患者的疗效;比较治疗前后两组患者牙周评估相关指标[附着丧失(AL)、探诊深度(PD)、菌斑指数(PLI)和龈沟出血指数(SBI)]水平,龈沟液和血清中RANKL、MMP-8、NE、sICAM-1水平;统计两组患者不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率(95.3%,41/43)较对照组(81.4%,35/43)显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的AL、PD均显著减小,PLI、SBI以及龈沟液和血清中RANKL、MMP-8、NE、sICAM-1水平均显著降低,均以观察组为甚,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良反应发生率(14.0%,6/43)与对照组(9.3%,4/43)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:应用人工牛黄甲硝唑胶囊联合多西环素治疗CP的总体疗效满意,是改善患者牙周状态的安全有效途径,其作用可能与其显著下调龈沟液和血清中RANKL、MMP-8、NE和sICAM-1的表达水平有关。

关键词 慢性牙周炎;人工牛黄甲硝唑胶囊;多西环素;牙周状况;牙周组织吸收因子

Efficacy of Artificial Bezoar Metronidazole Capsules Combined with Doxycycline in the Treatment of Chronic Periodontitis and Its Effects on RANKL, MMP-8, NE and sICAM-1 Levels in Gingival Crevicular Fluid and Serum^Δ

GAO Shang¹, XIONG Bogang¹, FENG Peiming¹, CHEN Li², WANG Jie³(1. Dept. of Stomatology, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China; 2. Dept. of Stomatology, Beijing Stomatological Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. Dept. of Stomatology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Artificial bezoar metronidazole capsules combined with doxycycline in the treatment of chronic periodontitis (CP) and its effects on the levels of Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), matrix metalloproteinase 8 (MMP-8), neutrophil elastase (NE) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in patients' gingival crevicular fluid and serum. **METHODS:** Totally 86 patients with CP admitted into Beijing Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine from Jan. 2019 to Sept. 2021 were divided into the observation group and control group by random number table method, with 43 cases in each group. The control group was treated with Doxycycline hydrochloride tablets orally, on this basis, the observation group was given Artificial bezoar metronidazole capsules orally. After 4 consecutive weeks of treatment, the efficacy of the two groups was observed; the periodontal assessment related indexes [attachment loss (AL), probing depth (PD), plaque index (PLI), sulcus bleeding index (SBI)], the RANKL, MMP-8, NE and sICAM-1 levels in gingival crevicular fluid and serum were compared between two groups before and after treatment; the incidences of adverse drug reactions of the two groups were collected. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group (95.3%, 41/43) was significantly higher than that of the control group (81.4%, 35/43), with statistically significant difference ($P<0.05$).

^Δ 基金项目:航天医科2020年科研项目(No. 2020YK17)

* 主治医师。研究方向:牙周病临床治疗。E-mail:13651043261@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:种植体及种植体周围炎。E-mail:fengpeiming1975@sina.com

After treatment, AL and PD in two groups were significantly decreased, while PLI, SBI, and the levels of RANKL, MMP-8, NE and sICAM-1 in gingival crevicular fluid and serum were significantly decreased in two groups, especially in observation group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions of observation group was 14.0%(6/43), the difference was not statistically significant ($P>0.05$) in comparison with the control group(9.3%,4/43). CONCLUSIONS: The overall efficacy of Artificial bezoar metronidazole capsules combined with doxycycline in the treatment of CP is satisfactory, which is a safe and effective way to improve the periodontal status of patients, and its effect may be related to significant down-regulation of the expression levels of RANKL, MMP-8, NE and sICAM-1 in gingival sulcus fluid and serum.

KEYWORDS Chronic periodontitis; Artificial bezoar metronidazole capsules; Doxycycline; Periodontal status; Periodontal tissue absorption factor

慢性牙周炎(chronic periodontitis,CP)的病情发展整体呈平缓态势,早期表现主要为牙龈慢性炎症,随着牙周袋形成,附着丧失和骨吸收进一步发展,会造成牙齿松动、病理性移位等严重表现^[1]。随着年龄增长,CP患病率明显升高,该慢性破坏性疾病对牙齿的损伤具有不可逆性,故尽早防治意义重大。目前,临床治疗CP主要采取牙周基础治疗结合药物治疗的方式,其中控制菌斑、消除炎症及改善口腔环境是减轻患者临床症状的关键^[2]。非甾体抗炎药、抗菌药物及中药是CP全身治疗的常用药,能有效辅助牙周基础治疗。多西环素为广谱抗菌药物,能有效抑制多种牙周可疑致病菌(如牙龈卟啉单胞菌、具核梭形杆菌等)、基质金属蛋白酶(MMP)和胶原酶的活性及其对牙周结缔组织造成的破坏,并对牙周组织再生有促进作用,是CP治疗的常用抑菌剂^[3]。人工牛黄甲硝唑胶囊是一种抗菌复方制剂,具有抗菌消炎、清热解毒等作用,适用于牙周炎等牙周疾病^[4]。既往研究结果表明,CP的发生发展与患者体内牙周组织吸收相关因子[核因子κB受体活化因子配体(RANKL)、MMP-8、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)等]过度表达密切相关^[5-6]。为此,本研究以北京中西医结合医院(以下简称“我院”)收治的CP患者为研究对象,采用人工牛黄甲硝唑胶囊联合多西环素进行治疗,观察其临床疗效及其对患者龈沟液和血清中RANKL、MMP-8、NE、sICAM-1水平的影响,旨在探寻CP更为安全有效的治疗方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年1月至2021年9月我院收治的86例CP患者。(1)诊断标准:参照《牙周病学》(第4版)^[1]中CP的相关诊断标准。(2)纳入标准:①满足CP诊断标准;②全口至少存有20颗天然牙;③年龄为30~70岁;④近6个月内无牙周病治疗史;⑤自愿签署知情同意书;⑥无人工牛黄甲硝唑胶囊和多西环素使用禁忌证;⑦全口4个象限每个象限至少有1颗观察牙,即探诊深度(PD)>4 mm[或附着丧失(AL)>2 mm],牙齿松动度≤Ⅱ度,X线检查显示牙槽骨吸收<50%根长,牙颈部无龋坏及充填体。(3)排除标准:①近3个月内有任何抗感染药或免疫抑制剂使用史;②妊娠期或哺乳期女性;③合并其他感染性疾病;④伴有全身系统性疾病;⑤有吸烟史;⑥存在精神或认知障碍者;⑦合并口腔黏膜病等其他口腔疾病。

按随机数字表法将患者分为观察组与对照组各43例。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(批准号:H182649)。观察组患者中,男性21例,女性22例;年龄(45.7±7.3)岁(32~68岁);病程(4.6±1.2)年(6个月至9年)。对照组患者中,男性23例,女性20例;年龄(43.9±6.8)岁(33~67岁);病程(4.8±1.0)年(9个月至8年)。两组患者基线资料相似,具有可比性。

1.2 方法

所有患者均给予相同的牙周基础治疗(全口龈上洁治术、龈下刮治术、根面平整术、牙周袋冲洗及调整咬合)和口腔卫生宣教。对照组:在此基础上口服盐酸多西环素片[规格:0.1 g(按C₂₂H₂₄N₂O₈计)],1次0.1 g,1日1次。观察组:在对照组基础上口服人工牛黄甲硝唑胶囊(石药集团欧意药业,国药准字H13023432,规格:每粒含甲硝唑0.2 g,人工牛黄5 mg),1次2粒,1日3次。连续治疗4周后,评估两组患者疗效。

1.3 疗效判定标准

炎症消失,无牙周袋,恢复咀嚼功能,X线检查可见骨质新生趋势,牙槽骨吸收表现为静止状态,为治愈;炎症减轻,牙周袋变浅,咀嚼功能改善,X线检查可见牙槽骨吸收呈稳定状态,为好转;上述情况无明显改善,则为无效^[7]。总有效率=(治愈病例数+好转病例数)/总病例数×100%。

1.4 观察指标

(1)牙周评估指标:PLI,分值越高代表口腔卫生状况越差;SBI,分数越高代表牙龈炎症程度越严重。(2)龈沟液和血清中牙周组织吸收相关因子测定:治疗前后收集4个牙龈沟液样本,应用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海臻科生物)检测龈沟液和血清中RANKL、MMP-8、NE和sICAM-1水平,操作均按说明书进行。(3)汇总所有患者药物相关不良反应情况(如食欲减退、稀便/腹泻、腹部不适等)。

1.5 统计学方法

运用统计软件SPSS 20.0处理数据,分别以例(%)、 $\bar{x} \pm s$ 表示计数和计量资料,分别行 χ^2 和 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组患者总有效率较对照组显著提高(95.3% vs.

81.4%) ,差异有统计学意义($\chi^2=4.074,P=0.044$) ,见表1。

表 1 两组临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups					
组别	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
观察组(<i>n</i> =43)	13	28	2	41	95.3
对照组(<i>n</i> =43)	10	25	8	35	81.4

2.2 牙周评估指标水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者的 AL,PD 均显著减小,PLI,SBI 均显著下降,均以观察组为甚,差异均有统计学意义($P<0.05$) ,见表2。

表 2 两组患者牙周评估指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of periodontal assessment indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	AL/mm	PD/mm	PLI/分	SBI/分
观察组(<i>n</i> =43)	治疗前	3.57±0.81	5.05±0.67	3.04±0.52	3.42±0.63
	治疗后	2.85±0.50 ^{*#}	3.38±0.43 ^{*#}	0.73±0.16 ^{*#}	1.14±0.25 ^{*#}
	<i>t</i>	4.960	13.755	27.842	22.058
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组(<i>n</i> =43)	治疗前	3.48±0.76	4.93±0.59	2.96±0.55	3.51±0.68
	治疗后	3.13±0.62 [*]	3.97±0.52 [*]	1.18±0.21 [*]	1.83±0.36 [*]
	<i>t</i>	2.340	8.004	19.826	14.318
	<i>P</i>	0.022	0.000	0.000	0.000

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;组间同期比较,[#] $P<0.05$
Note:rs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; comparison between groups at the same time, [#] $P<0.05$

2.3 龈沟液中牙周组织吸收相关因子水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者龈沟液中 RANKL、MMP-8、NE 和 sICAM-1 水平均显著下降,均以观察组为甚,差异均有统计学意义($P<0.05$) ,见表3。

表 3 两组患者龈沟液中牙周组织吸收相关因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of periodontal tissue absorption factors in gingival crevicular fluid between two groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	RANKL/ ($\mu\text{g/L}$)	MMP-8/ (ng/mL)	NE/ ($\mu\text{g/L}$)	sICAM-1/ ($\mu\text{g/L}$)
观察组(<i>n</i> =43)	治疗前	122.87±30.14	131.69±23.45	154.39±38.04	205.28±52.17
	治疗后	46.51±11.07 ^{*#}	85.34±12.27 ^{*#}	93.14±16.63 ^{*#}	77.56±14.03 ^{*#}
	<i>t</i>	15.595	11.484	9.674	15.503
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组(<i>n</i> =43)	治疗前	125.92±29.38	133.76±21.46	158.38±40.06	210.98±49.53
	治疗后	68.74±15.26 [*]	98.08±14.19 [*]	107.21±23.77 [*]	106.74±20.72 [*]
	<i>t</i>	11.326	9.094	7.203	12.731
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;组间同期比较,[#] $P<0.05$
Note:rs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; comparison between groups at the same time, [#] $P<0.05$

2.4 血清中牙周组织吸收相关因子水平比较

治疗后,两组患者血清中 RANKL、MMP-8、NE 和 sICAM-1 水平均显著降低,均以观察组为甚,差异均有统计学意义($P<0.05$) ,见表4。

2.5 不良反应比较

观察组患者中发生食欲减退、口干各1例,稀便/腹泻、恶心各2例,不良反应发生率为14.0%(6/43);对照组患者中出现食欲减退、稀便/腹泻、腹部不适、恶心各1例,不良反应发

表 4 两组患者血清中牙周组织吸收相关因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of periodontal tissue absorption factors in serum between two groups ($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	RANKL/ (pg/mL)	MMP-8/ (ng/mL)	NE/ ($\mu\text{g/L}$)	sICAM-1/ ($\mu\text{g/L}$)
观察组(<i>n</i> =43)	治疗前	53.24±12.01	41.81±9.53	47.79±10.84	167.49±38.77
	治疗后	35.81±7.34 ^{*#}	29.43±6.49 ^{*#}	34.02±7.21 ^{*#}	71.87±13.56 ^{*#}
	<i>t</i>	8.120	7.041	6.936	15.266
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组(<i>n</i> =43)	治疗前	52.49±12.78	40.76±9.72	48.62±11.18	161.58±36.48
	治疗后	41.75±9.39 [*]	35.11±7.37 [*]	41.25±9.63 [*]	84.53±16.47 [*]
	<i>t</i>	4.441	3.037	3.275	12.623
	<i>P</i>	0.000	0.003	0.001	0.000

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;组间同期比较,[#] $P<0.05$
Note:rs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; comparison between groups at the same time, [#] $P<0.05$

生率为9.3%(4/43)。不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.453,P=0.501$)。全部患者均无其他严重不良事件发生。

3 讨论

3.1 两组用药方案对临床疗效、牙周评估指标和不良反应的影响

多西环素属于四环素类抗菌药物,能抑制螺旋体、革兰阳性菌和革兰阴性菌等致病微生物的繁殖,对牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等多种牙周优势致病菌均有显著抑制作用;且其具有亲骨组织性,在龈沟液中的浓度与血药浓度之比可达2:1~10:1;其可通过与胶原酶活化过程中所需的锌离子、钙离子发生螯合,对致病菌与中性粒细胞产生的胶原酶进行抑制,进而可阻断牙周结缔组织的破坏和牙槽骨的吸收;同时,该药属于酸性药物,能使根面出现轻度脱矿,暴露的胶原会引起牙周膜细胞发生刺激性迁移,进而令牙周膜细胞有效附着与生长,以促进牙周组织再生^[8]。不过,单独使用多西环素进行全身抗感染治疗仍存在部分患者疗效有限、长期用药会引起体内菌群失调或诱导耐药菌株产生等问题,故而有必要进一步优化治疗方案。

人工牛黄甲硝唑胶囊属于中西药复方制剂,系以人工牛黄和甲硝唑为原料经现代工艺精制而成的抗厌氧菌药物。CP 属于中医学“牙宣”等范畴,中医认为,CP 多由胃火上蒸、火热邪毒外侵所致^[9]。人工牛黄具有良好的清热解毒、消肿止痛等功效,与 CP 的中医核心病机要点契合。甲硝唑为硝咪唑类抗菌药物,对拟杆菌属、梭形杆菌等 CP 主要优势致病菌具有强大的杀灭作用,是临床治疗口腔厌氧菌感染的一线药物^[10]。甲硝唑进入厌氧菌内部后,其硝基会被厌氧菌内部的硝基还原酶还原成一种细胞毒,从而干扰厌氧菌脱氧核糖核酸的代谢过程,最终使厌氧菌死亡。本研究中,观察组总有效率(95.3%)较对照组(81.4%)显著提高;治疗后,观察组患者各项牙周指标(AL、PD、PLI、SBI)均较对照组改善更显著;两组患者的不良反应均较少且轻微。提示人工牛黄甲硝唑胶囊与多西环素联合治疗 CP 是安全有效的。

3.2 两组用药方案对龈沟液和血清中牙周组织吸收相关因子的影响

牙菌斑形成是引发 CP 的主要原因,牙周致病菌感染会导致患者牙槽骨吸收、牙周炎症、附着丧失等,上述表现与患者龈沟液和血清中牙周组织吸收相关因子(如 RANKL、MMP-8、NE 和 sICAM-1 等)过度表达密切相关。研究结果表明,RANKL 属于肿瘤坏死因子(TNF)配体家族成员,是 CP 患者牙槽骨吸收的重要调节因子,破骨细胞等其他相关细胞在炎症因子刺激下会大量表达 RANKL,而该骨吸收因子可通过与破骨前体细胞和破骨细胞表面核因子 κ B 受体活化因子结合,来调节破骨前体细胞分化、刺激破骨细胞成熟,从而促进牙槽骨吸收^[11]。MMP-8 是一种蛋白水解酶,牙周炎症状态下,牙周和炎症细胞在细胞因子、细菌产物和生长因子等致病因子刺激下会过量合成并释放 MMP-8,该蛋白溶解酶参与了牙本质细胞、成牙骨质细胞的破坏,是导致牙周结缔组织和骨组织持续破坏的重要原因,促使 CP 病程进展^[12]。有文献报道,中性多形核白细胞(PMN)的过度浸润、激活与牙周炎症反应有关^[13]。TNF- α 、白细胞介素(IL)1 β 等炎症因子过度表达,会增强 PMN 的趋化和浸润能力,使牙周组织中 PMN 数量增加;并能激活 PMN,使其过度释放 NE 等特异性溶酶体酶,进而广泛破坏牙周支持组织。sICAM-1 是介导细胞间黏附的关键因子,正常情况下,其在牙龈结合上皮细胞、多数免疫细胞等细胞表面少量表达;牙周炎病理状态下,sICAM-1 表达水平上调,通过诱导白细胞向牙周炎症区域趋化、聚集,同时激活这些白细胞参与 CP 的炎症损伤,且随着牙周炎症状态的加剧,sICAM-1 的表达水平会不断升高^[14]。本研究中,治疗后观察组患者龈沟液和血清中 RANKL、MMP-8、NE 及 sICAM-1 水平的降低幅度较对照组更显著。提示人工牛黄甲硝唑胶囊与多西环素联合应用能进一步抑制 CP 患者龈沟液及血清中相关牙周组织吸收因子的表达水平,从而减轻牙周组织破坏,改善牙周状态。动物实验发现,甲硝唑可能通过抑制大鼠牙周炎模型龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 及牙龈上皮组织中 MMP-8 表达水平和上调牙龈上皮组织中基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 表达水平等途径,参与牙周组织修复^[15]。张洪凯等^[16]的研究结果显示,人工牛黄甲硝唑胶囊对 CP 患者的良好治疗效果,可能与其显著降低龈沟液中角质细胞生长因子-1、MMP-8 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达水平有关。笔者推测,“进一步下调龈沟液和血清中 RANKL、MMP-8、NE 及 sICAM-1 的表达水平”可能是本研究中 CP 患者在多西环素治疗基础上加用人工牛黄甲硝唑胶囊实现增效的重要原因之一。

综上所述,人工牛黄甲硝唑胶囊联合多西环素对 CP 患者具有确切的临床疗效,可安全有效地改善患者牙周组织状况,并能进一步下调龈沟液和血清中 RANKL、MMP-8、NE 和 sICAM-1 的表达水平。但上述结论期待大样本、多中心的前瞻性随机对照研究进一步验证和补充。

参考文献

[1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012;

169-173.

[2] MARCONCINI S, GIAMMARINARO E, COSOLA S, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment on reactive oxygen metabolites and glycemic control in diabetic patients with chronic periodontitis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1056.

[3] VYAS D, DESHPANDE N C, DAVE D. Effect of systemic doxycycline on scaling and root planing in chronic periodontitis[J]. *J Integr Health Sci*, 2019, 7(1): 8-12.

[4] 李朋霁, 邸倩. 西帕依固龈液联合阿莫西林及人工牛黄甲硝唑对单纯性牙周炎患者的影响[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(8): 1467-1469.

[5] ARAL C A, ÖLÇER S N, ARAL K, et al. Oxidative stress, neutrophil elastase and IGFBP7 levels in patients with oropharyngeal cancer and chronic periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(7): 1393-1401.

[6] 夏琳, 吴晨, 徐东升. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液趋化因子 CX3CL1、RANKL/OPG 水平的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2020, 36(5): 282-285.

[7] 湖南省医院协会. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010; 1216-1217.

[8] 田东涛. 四环素类药物治疗牙周炎的作用机制及临床应用进展[J]. *中国处方药*, 2018, 16(1): 12-13.

[9] 管立范, 王密. 慢性牙周炎药物治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(2): 334-338.

[10] GÓMEZ-SANDOVAL J R, ROBLES-CERVANTES J A, HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ S O, et al. Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a randomized clinical trial[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000665.

[11] LIU P, CUI L J, SHEN L F. Expression characteristics of adiponectin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in the alveolar bone of rats with periodontitis and its effect[J]. *All Life*, 2020, 13(1): 440-447.

[12] 杨彝, 常卫. 慢性牙周炎患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(14): 2085-2087.

[13] 闫艳梅, 唐亚平, 贺涛, 等. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 对 2 型糖尿病伴牙周炎患者中性粒细胞凋亡及炎性介质表达的影响[J]. *口腔医学研究*, 2017, 33(3): 269-272.

[14] PEPELASSI E, XYNOGALA I, PERREA D, et al. The effect of experimental periodontitis, experimental diabetes and their combination on the serum levels of adiponectin, leptin, IL-6, IL-18, MCP-1, RANTES and sICAM-1 in rats[J]. *J Int Acad Periodontol*, 2020, 22(1): 1-10.

[15] 郭威, 王鹏, 郑明雪, 等. 透明质酸与甲硝唑或米诺环素联合用药在实验性牙周炎中的作用机制[J]. *滨州医学院学报*, 2020, 43(5): 353-358.

[16] 张洪凯, 石崇, 韩冰, 等. 人工牛黄甲硝唑胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(7): 1462-1466.

(收稿日期:2021-11-25 修回日期:2022-07-06)