



四环素对侵袭性牙周炎血清抗牙龈卟啉菌抗体水平的影响

侵袭性牙周炎(AP)表现为牙周附着快速丧失和牙槽骨快速破坏吸收,与慢性牙周炎(CP)相比,其牙石少,一般在健康个体发病,具有家族性,易患人群一般在35岁以下[1]。侵袭性牙周炎的有效治疗包括结合抗生素的非手术治疗或不结合抗生素的非手术治疗。研究表明结合四环素的机械性牙周治疗临床上能够取得满意的效果[2]。以前的研究表明,血清抗牙龈卟啉菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)表面抗原脂多糖(LPS)的免疫应答反应在牙周炎的发病机制中起着至关重要的作用[3]。然而,在侵袭性牙周炎的发病机制中,有关抗Pg抗体亲和力的作用尚存争议[3]。在本研究中,通过观察侵袭性牙周炎患者牙周治疗前后牙周附着水平、釉牙骨质界到骨缺陷底及釉牙骨质界到牙槽嵴顶的距离和血清抗Pg抗体亲和力水平的变化。旨在探讨对侵袭性牙周炎患者给予结合小剂量四环素的机械性牙周治疗比单纯机械性牙周治疗是否能取得更好的临床效果。

1 材料和方法

1.1 病例

本研究共收集了门诊26例侵袭性牙周炎患者,依据Armitage[1]诊断标准,这部分患者被确诊患有侵袭性牙周炎(年龄20~35岁,平均年龄28岁,其中男性13例,女性13例)。20例牙周健康者作为对照组(年龄20~38岁,平均年龄26岁,其中男性9例,女性11例),对照组没有牙周炎临床症状,牙周探诊深度不超过2 mm。所有受试者身体其它方面均健康,并且此前至少3个月没有接受过抗生素或其它机械等方面的牙周治疗。AP患者的诊断依据发病年龄、临床参数包括探诊深度(probing pocket depth, PPD)、牙周探诊出血指数(bleeding on probing, BOP)、牙周附着水平(periodontal attachment level, AL)和牙科X光片。

1.2 临床参数

牙周检查采用统一标准,所有受试者分别由3位合格的口腔科医生进行检查。测量从牙周袋底至釉牙骨质界的牙周附着水平。记录所有患者治疗前及治疗3、6和12个月时牙周附着水平。20例牙周健康者没有牙周炎的症状,牙周探诊深度不超过2 mm。

1.3 牙周治疗

侵袭性牙周炎患者随机分成实验组和对照组,每组13例,2个组经t检验相互间无显著性差异($P>0.05$),所有侵袭性牙周炎患者接受常规牙周治疗,包括菌斑控制和洁治,牙周探诊深度超过4 mm的牙周袋需做根面平整。实验组侵袭性牙周炎患者在接受机械性牙周治疗后给服四环素(0.5 g/d),对照组只接受机械性牙周治疗,12个月疗程结束后对病人进行评估。

1.4 影像观察指标

所有受试者于牙周治疗前及治疗3个月和6个月后拍摄全口曲面断层片并存储于磷感光板(Densply公司 美国),影像信息经Densitoptix 数字化影像处理系统(Densply公司 美国)扫描存储入计算机。应用Digora软件(4.0)测以下指标[4]。①釉牙骨质界到骨缺陷底的距离(cementum enamel junction to bottom of

bone defect, CEJ-BD), ②釉牙骨质界到牙槽嵴顶的距离(cemento-enamel junction-alveolar bone crest distance, CEJ-AC)。

1.5 血清抗-Pg IgG抗体亲和力的检测

采集所有患者确诊时和接受牙周治疗3个月后的血清,测定血清特异性抗体IgG的亲合力。血清IgG抗体亲合力通过硫氰酸铵分离试验检测。在与血清共同培养(1:100)后,微量检测板的孔用浓度逐步升高的硫氰酸铵来处理。通过直线回归分析,检测能使50%的结合抗体解离所需的硫氰酸根的摩尔浓度。

1.6 统计分析

运用SPSS10.0统计软件包,两组数据差异的显著性用t检验进行统计学分析,所得数据以均数±标准差(x±s)表示。

2 结果

2.1 牙周附着水平

牙周附着水平由3位医生分别检测,对测量平均数进行比较。结果表明牙周治疗后,侵袭性牙周炎患者牙周附着水平显著性改善(P<0.01)。

2.2 患者治疗前后牙周附着水平的改变

治疗前侵袭性牙周炎患者牙周附着水平与健康对照组之间存在显著差异(P<0.01);治疗结束后,在接受机械性牙周治疗时给服四环素的侵袭性牙周炎患者牙周附着水平明显高于治疗前(P<0.01),但与健康对照组比较牙周附着水平仍存在明显差异(P<0.05)。未服四环素的侵袭性牙周炎患者牙周附着水平与其治疗前无显著性差异(P>0.05),与健康对照组比较牙周附着水平存在显著差异(P<0.01),见表1。

表1 受试者治疗前后牙周附着水平的变化

Tab.1 Changes of periodontal attachment level before and after treatment in patients with aggressive periodontitis and control subjects (Mean±SD)

Group	Pre-treatment	Post-treatment		
		3 months	6 months	12 months
HS	0.14±0.21	0.13±0.20	0.14±0.20	0.14±0.30
AP1	4.80±0.40 [▲]	2.40±0.30 ^{△*}	2.20±0.30 ^{△*}	2.10±0.30 ^{△*}
AP2	4.80±0.35 [▲]	4.00±0.50 ^{▲**}	4.10±0.40 ^{▲**}	4.40±0.20 ^{▲**}

HS: Periodontally healthy subjects; AP1: Patients with aggressive periodontitis receiving mechanical periodontal treatment combined with tetracycline; AP2: Patients with aggressive periodontitis receiving mechanical periodontal treatment only; [▲]P<0.01 vs HS group; [△]P<0.01 vs pre-treatment level of the same group; *P<0.05 vs HS group; **P>0.05 vs pre-treatment level of the same group

2.3 牙槽骨组织改变

与治疗前相比牙周治疗3个月后釉牙骨质界到骨缺陷底的距离给服四环素的实验组减少0.44 mm,未服四环素的对照组减少0.17 mm,6个月后釉牙骨质界到骨缺陷底的距离实验组减少0.97 mm,对照组减少0.30 mm,实验组与治疗前存在显著差异(P<0.05)。釉牙骨质界到牙槽嵴顶的距离未见显著性差异(P>0.05),见表2、3。

表 2 受试者治疗前后釉牙骨质界到骨缺陷底的影像改变

Tab.2 Changes of the distance of the cementum-enamel junction to the bottom of the bone defects (*Mean±SD*)

Group	Pre-treatment	Post- treatment			
		3 month	shorten(mm)	6 month	shorten(mm)
AP1	9.03±1.22	8.59±1.60	0.44±0.62 [▲]	8.06±3.59	0.97±0.81 [▲]
AP2	8.62±2.75	8.44±2.80	0.17±0.47	8.32±1.91	0.30±1.11

[▲]*P*<0.05 vs pre-treatment level of the same group

表 3 受试者治疗前后釉牙骨质界到牙槽嵴的影像改变

Tab.3 Changes of the distance of the cementum-enamel junction to the alveolar crest (*Mean±SD*)

Group	Pre-treatment	Post- treatment			
		3 months	Reduction(mm)	6 months	Reduction(mm)
AP1	7.47±2.94	6.16±3.08	0.33±0.27 [▲]	5.91±5.09	1.28±4.06 [▲]
AP2	7.16±2.73	6.65±2.75	0.43±0.42	6.85±2.79	0.29±0.51

[▲]*P*<0.05 vs pre-treatment level of the same group

2.4 侵袭性牙周炎患者血清抗Pg抗体亲和力水平的变化

治疗前所有侵袭性牙周炎患者抗体亲和力水平明显高于健康者对照组(*P*<0.01)；治疗结束后，给服四环素的侵袭性牙周炎患者抗体亲和力水平显著下降(*P*<0.01)，但未服四环素的侵袭性牙周炎患者抗体亲和力水平无显著性变化(*P*>0.05)，见表4。

表 4 受试者治疗前后血清抗Pg抗体亲和力的变化

Tab.4 Changes of avidities of serum IgG against *Pg* whole cell extracts (*Mean±SD*)

Group	Pre-treatment	Post- treatment
HS	1.1±0.5	1.2±0.6
AP1	2.4±0.7 [▲]	1.2±0.4 [△]
AP2	2.4±0.5 [▲]	2.2±0.2 [*]

[▲]*P*<0.01 vs HS group; [△]*P*<0.01 vs pre-treatment level of the same group; ^{*}*P*>0.05 vs pre-treatment level of the same group

3 讨论

3.1 牙龈卟啉菌与牙周病的病损程度相关

牙周病被认为是由特定的病原菌过度繁殖引发的，然而，这些病原菌引起牙周疾病并破坏牙周组织的精确发病机制至今仍不清楚。研究表明Pg在重度进展型侵袭性牙周炎患者中发挥重要的作用[5]。和成人牙周炎相比，侵袭性牙周炎发病快，病损的程度、发病年龄及临床表现亦存在明显的区别。以前关于侵袭性牙周炎发病机制的研究表明存在大量宿主潜在的危险因素，例如据报道在AP患者体内的抗牙周病原菌反应性抗体是动

态变化的[3]，在AP进展中宿主反应性免疫缺陷可能是引发疾病的因素[6]。在牙周炎病损区中更易找到Pg，与牙周健康个体相比，这种细菌的数量与牙周探诊深度、牙周附着水平、牙周出血指数、和牙槽骨丧失程度等临床参数直接相关[6]。与探诊深度为3~5 mm的病损区相比，牙周袋深度<3 mm的病损区Pg的数量低3倍。Pg的数量与牙周袋深度及牙周附着丧失之间呈正相关，该研究和其他研究结果相一致，这一证据表明Pg与牙周病的病损程度密切相关。

3.2 抗体的调理对Pg清除的必要性

以往大多数有关侵袭性牙周炎致病机制的研究多着眼于多种潜在的宿主危险因素[8]。Pg的存在与病变程度相关，它能产生多种蛋白酶。Pg感染可引起局部牙龈炎症，导致牙龈上皮溃疡和微生物直接进入牙龈结缔组织，并促进牙周韧带的结缔组织形成大量血管[9]。有报道指出，在灵长目动物模型中Pg可诱发牙周炎并侵袭宿主的上皮细胞。研究指出，抗体-Fc受体(FcR)反应在吞噬细胞溶解和多形核白细胞杀灭牙周病原菌方面发挥着重要作用，而抗体的调理作用则对Pg的清除是十分必要的[10]。因此，抵御该病原体所诱发的免疫反应在牙周病的致病机制方面起关键作用。传统治疗方法，如菌斑控制、龈上洁治及根面平整只能减少致病细菌的数量[12]，这预示着FcR介导的免疫疗法作为一种清除病损Pg的方法的前景和价值，抗体滴度可以作为监控疾病进展和认定疾病相关抗原的有效工具。

3.3 四环素在侵袭性牙周炎治疗中的作用

对于成人牙周炎，通过机械性牙周治疗，如洁治和根面平整一般能够取得满意的临床效果，但是不能中止疾病的进程或防止疾病复发。而侵袭性牙周炎患者一般认为是由于免疫缺陷造成的，单纯的机械性牙周治疗对许多侵袭性牙周炎患者不能取得良好的治疗效果。四环素作为传统牙周治疗的辅助剂一直被广泛应用[10]。四环素类能抑制基质金属蛋白酶的活性，其治疗成人牙周炎和侵袭性牙周炎的非抗菌治疗潜能就是利用这种特性[11]。四环素类可以直接抑制MMPs的活性，还可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性间接抑制基质金属蛋白酶的活性。四环素类抑制iNOS mRNA活性及其翻译。

在本研究中，我们观察到患病位点的临床参数和影像学指标的变化，结果表明结合四环素的机械性牙周治疗后牙周附着水平明显提高，牙槽骨组织部分修复，血清抗Pg抗体水平显著下降，这与其它研究结果相一致[9][13]。我们的研究表明与单一机械性牙周治疗相比结合四环素的机械性牙周治疗对AP患者可获得满意的治疗效果；抗体亲和力在侵袭性牙周炎的发病机理方面也有非常重要的作用。在牙周炎的发生、进展和临床干涉治疗后纵向监测抗体亲和力水平对全面了解这一免疫反应成分在防护组织破坏、侵袭性牙周炎患者潜在危险性评估和疾病的处置方面具有十分重要的意义。

参考文献：

- [1]Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions[J]. J Northwest Dent, 2000, 79(6): 31-5.
- [2]Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, et al. Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat "refractory" periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(10): 869-77.
- [3]张颖, 黄世光, 张秀琴. 早发性牙周炎患者血清抗牙龈卟啉菌表面抗原抗体滴度和亲和力的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2005, 21(3): 421-2.
- [4]Hausmann E, Allen K. Reproducibility of bone height measurements made on serial radiographs[J]. J Periodontol, 1997, 68: 839-841.
- [5]Yano-Higuchi K, Takamatsu N, He T, et al. Prevalence of Bacteroides forsythus Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans in subgingival microflora of Japanese patients with adult and rapidly progressive periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2000, 27(8): 597-602.
- [6]Chen HA, Weinberg A, Darveau RP, et al. Immunodominant antigens of Porphyromonas gingivalis in patients with rapidly progressive periodontitis[J]. J Oral Microbiol

Immunol, 1995, 10(4): 193-201.

[7]Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia and Actinobacillus actinomycetemcomitans at adult periodontitis sites[J]. J Clin Periodontol, 2001, 28(5): 437-45.

[8]Moore WE, Moore LH, Ranney RR, et al. The microflora of periodontal sites showing active destructive progression[J]. J Clin Periodontol, 1991, 18(10): 729-39.

[9]Tetsuo Kobayashi, Kou ji Yamamoto. Effective in vitro clearance of Porphyromonas gingivalis by Fc receptor (CD89) on gingival crevicular neutrophils[J]. J Infect Immun, 2001, 69: 2935-42.

[10]Cuter RR, Arnold HA, Schenkein. Inhibition of C3 and IgG proteolysis enhances phagocytosis of Porphyromonas gingivalis[J]. J Immunol, 1993, 151: 7016-29.

[11]Daly C, Mitchell D, Grossberg D, et al. Bacteremia caused by periodontal probing[J]. J Aust Dent, 1997, 42: 77-80.

[12]Rodrigues RM, Goncalves C, Souto R, et al. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(6): 420-7.

[13]Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(9): 697-707.