

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

张秀琴¹, 谢敏¹, 张惠芳², 黄世光¹, 张颖¹ (¹暨南大学医学院口腔医学系, 广东广州 510632; ²张家口沙岭子精神病院五官科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 评价结合四环素的机械性牙周治疗对侵袭性牙周炎(AP)患者牙周附着水平、牙槽骨组织和血清抗牙龈卟啉菌(*Pg*)抗体亲和力水平的影响。方法 研究对象由 26 例 AP 患者、20 例牙周健康者组成。牙周治疗前及治疗 3、6 和 12 个月后常规临床检查,记录牙周附着水平,治疗前及治疗 3 个月和 6 个月后拍摄全口曲面断层片,记录釉牙骨质界到骨缺陷底及釉牙骨质界到牙槽嵴顶的距离,治疗前后,实验检测所有受试者血清抗 *Pg* 抗体亲和力水平。亲和力通过二乙醇胺分离 ELISA 测定。结果 结合四环素的机械性牙周治疗后,牙周附着水平有显著改善($P<0.01$),釉牙骨质界到骨缺陷底的影像改变显著($P<0.05$);其血清抗 *Pg* 表面抗原脂多糖抗体亲和力水平亦明显下降($P<0.01$)。结论 结合四环素的机械性牙周治疗对 AP 患者可获得满意的疗效。

关键词:侵袭性牙周炎;抗体;牙龈卟啉菌;四环素;牙周治疗

中图分类号:R781 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2006)04-0509-03

Mechanical periodontal treatment combined with tetracycline for aggressive periodontitis

ZHANG Xiu-qin¹, XIE Min¹, ZHANG Hui-fang², HUANG Shi-guang¹, ZHANG Ying¹

¹Department of Conservative Dentistry, Medical School of Jinnan University, Guangzhou 510632, China; ²Department of Stomatology, First People's Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of mechanical periodontal treatment combined with tetracycline on periodontal attachment, distances of cementum-enamel junction (CEJ) to the bone defect bottom and to the alveolar crest, and avidity of serum IgG against *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) lipopolysaccharide (LPS) in patients with aggressive periodontitis. **Methods** Twenty-six patients with aggressive periodontitis were divided equally into two groups to receive mechanical periodontal treatment combined with tetracycline or exclusive mechanical periodontal treatment, with another 20 periodontally healthy subjects serving as the control group. In the two patient groups, routine clinical examination of the subjects was performed to record periodontal attachment level and distances of CEJ to the bottom of the bone defects and to the alveolar crest before and 3 and 6 months after the treatment. The avidity of serum IgG against *Pg* LPS was measured by ELISA with thiocyanate elution before and after periodontal treatment. **Results** Compared with patients with exclusive mechanical periodontal treatment, patients with combined treatments showed significant improvement in periodontal attachment level and the distance of CEJ to the bone defect bottom after the treatment ($P<0.01$ and $P<0.05$, respectively) with also significantly reduced avidity of serum IgG against *Pg* LPS ($P<0.01$). **Conclusion** Mechanical periodontal treatment combined with tetracycline produces favorable effects in patients with aggressive periodontitis.

Key words: aggressive periodontitis; antibody; *Porphyromonas gingivalis*; tetracycline; periodontal therapy

侵袭性牙周炎(AP)表现为牙周附着的快速丧失和牙槽骨的快速破坏吸收,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

收稿日期:2005-11-30

作者简介:张秀琴(1972-),女,在读研究生,医师,主要从事口腔内科临床工作,电话:020-85224121, E-mail: zhangjiakouzqx@163.com

通讯作者:黄世光 教授,电话:020-38688109, E-mail: thshg@jnu.edu.cn

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(cementoenamel 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($\bar{x}\pm s$)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]。我们的研究结果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 condition[J] J Northwest Dent, 2000, 79(6): 31-5.

(下转 514 页)

吸收后, B12 可以直接作用于游离神经末梢, 抑制痛感觉传入冲动的传导, 因而具有止痛作用^[2]。(4) 庆大霉素具有消炎作用, 主要对革兰氏阴性杆菌有效, 尤其对绿脓杆菌疗效较佳, 口腔咽喉部黏膜被射线损伤后主要为绿脓杆菌感染, 通过雾化吸入使庆大霉素直接作用于受损的黏膜, 减轻炎症反应, 使受损黏膜不因为感染而延缓损伤的修复。(5) 地塞米松能降低毛细血管通透性, 控制炎症浸润、渗出, 减轻黏膜充血水肿。

维生素 B12 混合液雾化吸入治疗鼻咽癌急性放射性黏膜炎, 具有药物作用直接、起效快、用药量少、口感好、无不良反应等优点, 容易配制, 费用低, 疗效可靠, 容易为患者接受, 值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 吴少雄, 赵充, 卢泰祥, 等. 总治疗时间延长及疗程中断对鼻咽癌连续放疗疗效的影响[J]. 癌症, 2000, 19(10): 923-6.
Wu SQ, Zhao C, Lu TX, et al. Influence of prolonged overall treatment time and interruptions on outcome in continuous radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Ai Zheng, 2000, 19(10): 923-6.
- [2] Kwong DL, Sham JS, Chua DT, et al. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(3): 703-10.
- [3] 谭榜宪, 张有望, 胡超芬, 等. 鼻咽癌常规分割放疗中的时间剂量效应关系[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1998, 7(1): 41-4.
Tan BX, Zhang YW, Hu XS, et al. The time dose response of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 1998, 7(1): 41-4.
- [4] 何露云, 戴春华, 环素兰. 放疗疗程和放疗间断时相对 T1-T2 鼻咽癌局部疗效的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2002, 29(2): 145-6.
He XY, Dai XH, Huan SL. Effect of treatment time and timing interruption on local control of T1-T2 NPC in radiotherapy[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2002, 29(2): 145-6.
- [5] Rbertson C, Rbertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumour control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(2): 319-22.
- [6] Rbertson AG, Rbertson C, Perone C, et al. Effect of gag length and position result of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: a linear quadratic analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(1): 165-9.
- [7] 王绍霞. 维斯克雾化吸入治疗头颈部肿瘤放疗治疗粘膜反应 50 例[J]. 郑州大学学报(医学版)(J Zhengzhou Univ: Med Sci), 2003, 38(4): 619-20.
- [8] 纪辉, 李建超, 谢时珍, 等. 维生素 B12 治疗放射性皮肤损伤临床和动物实验治疗观察[J]. 中华放射医学与防护杂志 (Chin J Radio Med Prot), 1987, 7(1): 18-20.
- [9] 吴淑荣, 杨晓虹, 纪辉, 等. 维斯克对放射性皮肤损伤的治疗作用和毒理学研究[J]. 中华放射医学与防护杂志 (Chin J Radio Med Prot), 1997, 17(4): 266-8.
- [10] 杨晓钰, 杨晓虹, 纪辉. 维斯克与速效口疮宁合用治疗放射性直肠炎的疗效观察[J]. 中华放射医学与防护杂志 (Chin J Radio Med Prot), 1997, 17(4): 269-70.

(责任编辑: 黄开颜)

(上接 511 页)

- [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, Kouji Yamamoto. Effective *in vitro* clearance of *Porphyromonas gingivalis* by Fc receptor (CD89) on gingival crevicular neutrophil[J]. J Infect Immun, 2001, 69: 2935-42.
- [10] Cutler 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.