

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.11.001

· 专家论坛 ·

## 牙周炎的宿主反应调节治疗

周征<sup>1</sup>, 齐霞<sup>1,2</sup>, 杨冬茹<sup>2</sup>

1. 美国底特律大学牙学院牙周系, 密歇根州 底特律(48201); 2. 河北医科大学口腔医院牙周科·河北医科大学口腔医学院·河北省口腔医学重点实验室, 河北 石家庄(050017)



**【通信作者简介】** 周征, 美国底特律大学牙学院牙周系教授, 研究生课程主任, 美国牙周病和种植专业委员会认证专科医师(Diplomate), 国际牙医学院院士(美国分部)。美国牙周病学会会员, 美国正畸学会会员, 美国牙医协会会员。毕业于华西医科大学口腔医学院, 获口腔医学学士, 口腔正畸学博士学位; 在美国佐治亚医学院完成牙周和种植住院医师培训。历任华西口腔医院正畸科副教授, 研究生导师, 英国利物浦大学牙学院客座教授, 美国佐治亚医学院牙周系住院医师及临床指导教师, 底特律大学牙学院牙周系副教授。主译《正畸驱动的骨皮质切开术》, 参编、参译《中华口腔科学》, 《口腔正畸学: 现代原理与技术》, 《牙颌面畸形功能矫形》等专著多部。曾主持和参与国家自然科学基金、教育部留学回国基金等项目多项。

**【摘要】** 宿主反应调节治疗(host modulation therapy, HMT)是针对牙周炎致病过程中宿主免疫炎症反应而提出, 目前作为牙周病的一种治疗方法应用于临床。HMT应用多种不同生物学机制药物如: 亚剂量强力霉素, 非甾体类抗炎药, 双膦酸盐, 以及多种组织细胞受体、组蛋白去乙酰基酶抑制剂等对宿主免疫炎症反应、结缔组织破坏和骨组织吸收过程中相关介质及其信号传导通路进行调节, 辅助治疗牙周炎。其中, 亚剂量强力霉素属于四环素类药物, 通过抑制基质金属蛋白酶来抑制牙周组织破坏, 辅助牙周基础治疗可显著提高牙周病治疗效果。局部应用非甾体类抗炎药, 可选择性抑制牙周病主要炎性介质环氧合酶-2来抑制牙周组织炎症反应。非甾体类抗炎药和四环素类药物联合应用具有更好的治疗效果。通过内源性脂质调控介质防止过度炎症成为近年HMT治疗牙周炎的重要研究方向。局部应用双膦酸盐、组蛋白去乙酰基酶抑制剂可抑制破骨细胞活性, 调控骨组织重建。亚剂量强力霉素已通过美国FDA验证, 并投入临床应用。其他诸如环氧合酶-2选择性抑制剂、非甾体类抗炎药、双膦酸盐、三氯生、iNOS抑制剂等对牙周病的防治具有良好的应用前景, 但其作用机制和副作用等仍需进一步的研究探讨。

**【关键词】** 宿主反应调节治疗; 牙周病; 免疫炎症反应; 四环素类药物; 非甾体抗炎药; 双膦酸盐; 细胞因子

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)11-0681-08



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 周征, 齐霞, 杨冬茹. 牙周炎的宿主反应调节治疗[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(11): 681-688.

**Host modulation therapy in periodontitis** ZHOU Zheng<sup>1</sup>, QI Xia<sup>1,2</sup>, YANG Dongru<sup>2</sup>. 1. Department of Periodontology, School of Dentistry, University of Detroit Mercy, Detroit 48201, USA; 2. Department of Periodontology, Hospital of Stomatology, School of Stomatology, Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: ZHOU Zheng, Email: zhoush1@udmercy.edu, Tel: 1-313-4946667

**【Abstract】** Host modulation therapy (HMT), as a treatment concept for periodontitis, aims to modulate the host im-

**【收稿日期】** 2019-02-02; **【修回日期】** 2019-05-10

**【基金项目】** 河北省政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目(MX2B00049); 河北省政府资助专科能力建设和专科带头人培养专科建设项目(361029)

**【通信作者】** 周征, 教授, 博士, Email: zhoush1@udmercy.edu, Tel: 1-313-4946667

immune responses during the pathogenesis of periodontitis. Various drugs have been evaluated as HMT, including subdose doxycycline (SDD), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), bisphosphonates, and cytokine receptors, to modify or modulate inflammatory mediators and associated signaling pathways in the immune-inflammatory response, as well as connective tissue breakdown and bone resorption. SDD, a member of the tetracycline drug family, has been reported to improve periodontal treatment outcomes by inhibiting periodontal breakdown through inhibiting MMPs. NSAIDs may suppress periodontal inflammation by reducing cyclooxygenase-2(COX-2) activity. Combined application of SSD and NSAIDs may achieve a better clinical outcome. Recent studies of HMT treatment have focused on the prevention of excessive inflammation by regulating mediators using endogenous lipid mediators. Local administration of bisphosphonates and histone deacetylase inhibitors can inhibit osteoclast activity and regulate bone tissue remodeling. Currently, SSD is approved by the FDA for periodontal treatment. Other drugs, such as COX-2 selective inhibitor, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bisphosphonates, triclosan and iNOS inhibitors, have good application prospects in the prevention and treatment of periodontal disease, and the mechanism and side effects of these drugs remain to be further investigated.

**【Key words】** host modulation therapy; periodontal disease; immune-inflammatory response; tetracyclines; non-steroidal anti-inflammatory drugs; bisphosphonates; cytokines

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(11): 681-688.**

长期以来菌斑被认为是牙周炎的主要病因。1890年 Miller 提出非特异性菌斑学说,认为牙周炎是由非特异性的口腔正常菌群混合感染所致,是菌斑内总体微生物联合效应而非单一微生物的结果,强调菌斑细菌的量。但此观点不能解释一些仅有少量菌斑,但牙周组织破坏严重的患者。1976年,Loesche 提出特异性菌斑学说,认为口腔中只有某些特异性微生物是牙周致病菌,强调菌斑细菌的质。然而,除少数细菌的致病作用明确外,如伴放线聚集杆菌与侵袭性牙周炎,特异性致病菌对其他龈炎和慢性牙周炎的致病作用尚不能圆满解释。1994年 Marsh 提出生态菌斑学说,进一步补充了牙周炎的发病机制,为牙周炎的治疗提供了新思路。这一学说认为龈下菌斑微生物是牙周炎发展的结果,而非病因。由龈上菌斑堆积引起宿主免疫炎症反应改变了龈下微生态环境,如氧化还原电势、pH值、营养物质等,从而选择适合生存的革兰阴性厌氧菌,导致牙周炎的发生发展。该学说强调是宿主免疫炎症反应选择了龈下菌群,并造成牙周组织的破坏<sup>[1]</sup>。目前公认,牙周炎是一种以牙菌斑为始动因子,宿主免疫炎症反应、遗传和环境等多种因素造成的牙周组织的炎症性破坏性疾病(图1)。过度的宿主免疫炎症反应是造成牙周组织破坏的主要途径。因此,牙周炎的治疗除了常规的菌斑控制外,对宿主的免疫调控也成为重要手段之一。宿主反应调节治疗(host modulation therapy, HMT)是通过全身或者局部药物辅助牙周基础治疗,调控宿主一系列炎症和骨代谢相关信号传导通路和后续炎症传递介质,上

调保护再生性成分,下调炎性破坏性成分,以达到减少牙周组织破坏,甚至修复再生的目的<sup>[2]</sup>。牙周炎的病理变化主要包括结缔组织的破坏及牙槽骨的吸收。HMT可以通过减轻或消除炎症,抑制结缔组织破坏和牙槽骨吸收,显著提高牙周炎临床疗效。亚剂量强力霉素<sup>[3]</sup>、非甾体类抗炎药<sup>[4]</sup>、双膦酸盐<sup>[5]</sup>以及多种组织细胞受体抑制剂<sup>[6]</sup>、组蛋白酶抑制剂<sup>[7]</sup>等可通过对其相应介质和信号传导通路的调节,辅助治疗牙周炎。本文就这些药物所通过的不同生物学机制在牙周炎中的宿主免疫调节作用进行阐述。



LPS: 脂多糖; MMPs: 基质金属蛋白酶; PGEs: 前列腺素 E

图1 牙周炎的致病过程

Figure 1 Pathogenic process of periodontal disease

## 1 抑制牙周结缔组织破坏

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一个 $Zn^{2+}$ 依赖性的蛋白酶家族,由中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、成骨细胞和破骨细胞等分泌,降解细胞外基质,如胶原、凝胶、层粘连蛋白、纤连蛋白及蛋白多糖;直接或者间接调节某些细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )前体、IL-8前体、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )等;并为细胞迁移提供空间,重塑组织形态,参与胚胎发育、组织重塑、伤口愈合和血管生成等多个生理过程。人体中MMPs总共有26种,根据底物特异性,可分为胶原酶、明胶酶、间质溶解素、解素和膜型MMPs。其中,胶原酶MMP-8、MMP-13及明胶酶MMP-2、MMP-9因降解牙周组织中主要胶原成分I型、III型胶原备受关注。基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)与MMPs同源,包括TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。TIMPs通过与MMPs前体及激活状态下的MMPs形成高亲和力非共价键1:1酶-抑制物复合物,维持与MMPs的平衡状态,参与正常骨组织的发育和骨重建,调节细胞生长、分化、凋亡、血管生成及细胞外基质重塑等。在病理状态下,外用重组或合成抑制剂可降低MMPs所引起的组织破坏<sup>[8-10]</sup>。

### 1.1 四环素类药物对MMPs的抑制作用

常规剂量四环素类药物用于控制菌斑,治疗牙周炎的历史因易产生耐药性应用受限由来已久。代表药物为亚剂量强力霉素(sub-antimicrobial dose doxycycline, SDD)和化学修饰性四环素(chemically-modified tetracyclines, CMTs)。多项研究证实,四环素类药物可显著抑制龈沟液及牙龈组织中的MMPs,并改善牙周状况。低剂量四环素主要抑制炎症性MMP-13、MMP-8、MMP-9的活性,对组成性MMP-1无明显作用<sup>[11-12]</sup>。

### 1.2 SDD和CMTs作为MMPs抑制物的作用机制

SDD及CMTs主要通过以下机制抑制MMPs:  
①直接抑制MMPs的活性。SDD和CMTs具有很强的金属螯合作用,竞争性结合MMPs中的 $Zn^{2+}$ 等金属阳离子,抑制MMPs活性;②抑制MMPs的生成。炎症状态下,前列腺素E<sub>2</sub>、牙龈蛋白酶(Gingipains)等可间接刺激宿主中性粒细胞中MMPs表达增加。SDD可通过抑制磷脂酶A<sub>2</sub>抑制AA代谢,从而抑制前列腺素E<sub>2</sub>的产生;SDD及CMTs可

抑制Gingipains活性,减少中性粒细胞MMPs的表达;③去除胶原酶前体活化所必须的活性氧、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、次氯酸等,阻断MMPs前体的氧化,减少活化MMPs;④降低破骨细胞的活性。除了通过阻断MMP-13的活性,间接减少牙槽骨的吸收,还可通过与破骨细胞膜上的Ca<sup>2+</sup>通道受体结合、调节破骨细胞凋亡等,调节破骨细胞的功能;⑤促进胶原的形成。SDD可促进I型胶原的合成,CMTs可促进I型、III型胶原合成,以及合成与胶原束最后成熟密切相关的XII型胶原;⑥影响体液免疫。强力霉素和CMTs可显著抑制活化的B细胞分泌IgE和IgG,并阻断IgM转化为IgE和IgG<sup>[13-14]</sup>。

### 1.3 SDD和CMTs的临床应用

SDD已通过FDA验证应用于临床,为慢性牙周炎的临床辅助用药。作为HMT的主要药物,SDD辅助牙周基础治疗可显著提高牙周炎治疗效果,增加临床附着水平和降低牙周袋深度<sup>[3, 12]</sup>。在对190例患者进行为期9个月的临床随机对照试验中,与对照组(SRP+安慰剂)相比,基线牙周袋深度 $\geq 7$  mm的患者中,试验组(SRP+SDD)临床附着水平增加值较高,牙周袋深度减少值较对照组大;在基线牙周袋深度4~6 mm的患者中,临床附着水平增加和牙周袋深度减少也均有改善,并且差异有统计学意义。此外,停药后牙周状态可保持3个月以上,龈下菌群无耐药性<sup>[15]</sup>。

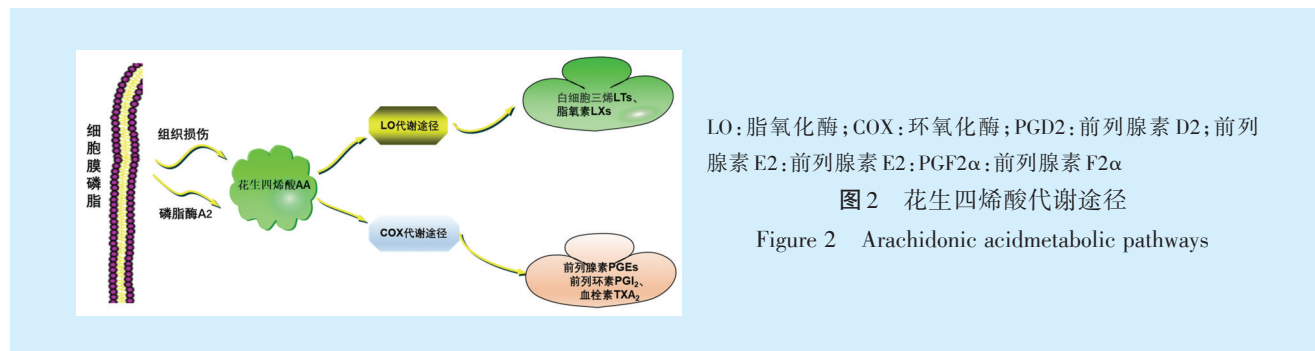
SDD还可用于牙周炎局部治疗。对171例患者进行临床随机对照试验发现,在PD $> 5$  mm的位点使用SDD联合牙周基础治疗,较基础治疗组牙周临床症状明显改善。基线牙周袋深度 $\geq 7$  mm治疗组,牙周袋深度减少2.4 mm,而对照组牙周袋深度较基线减少1.7 mm( $P < 0.01$ )<sup>[16]</sup>。

CMTs也可应用于宿主反应调节治疗。在实验动物模型中,CMT-3可降低牙龈卟啉单胞菌的胶原水解活动,抑制MMPs介导的牙槽骨的吸收<sup>[17]</sup>。此外,在抽取的人全血细胞中,CMT-3可抑制牙龈卟啉单胞菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的促炎症细胞因子的分泌<sup>[18]</sup>。56例中重度牙周炎患者使用CMT 3周后,临床附着水平获得明显高于对照组,且血液中促炎因子白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、TNF- $\alpha$ 的水平明显降低,而抗炎因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)无明显影响<sup>[19]</sup>。但关于CMTs尚缺乏大样本、多中心的临床试验研究。

## 2 控制牙周组织炎症反应

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)以磷脂的形式存在于细胞膜上,其代谢包括环氧化酶(cyclooxygenase, COX)控制的环氧代谢途径和脂氧化酶(lipoxygenase, LO)控制的脂氧代谢途径(图2)。环氧化酶包括环氧化酶-1和环氧化酶-2,COX途径先形成不稳定的环氧化物(PGG<sub>2</sub>和PGH<sub>2</sub>),终产物为前

列腺素(prostaglandins, PGs)、前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)和血栓素(thromboxane, TXA<sub>2</sub>)。脂氧化酶代谢花生四烯酸,经中间产物12-羟二十碳四砵酸(12-hydroxyeicosatetraenoic acid, 12-HETE)生成白三烯(leukotrienes, LTs)以及脂氧素(lipoxins, LXs)等。这些代谢产物除了调控许多生理过程外,在炎症和免疫反应中也起重要调节作用<sup>[20]</sup>。



### 2.1 非甾体类抗炎药通过调节 COX 代谢治疗牙周炎

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)作用于脂多糖,阻断环氧化酶代谢途径,减少包括前列腺素 E<sub>2</sub>在内的前列腺素的合成。前列腺素 E<sub>2</sub>是牙周炎一个重要的炎性介质和有效地骨吸收刺激因子,由中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和上皮细胞产生,是牙周炎、种植体周围炎活动性和严重程度的指标<sup>[21]</sup>。多项研究发现,氟比洛芬、萘普生、甲氯芬那酸全身应用,均可抑制牙龈炎症发生,并通过降低骨组织吸收速度,减缓牙周炎的进展<sup>[4, 22]</sup>。这表明 NSAID 是控制牙周炎的有效手段。

2.1.1 NSAID 在牙周炎临床治疗中的应用 长期全身应用非选择性 NSAID 来抑制环氧化酶-1、环氧化酶-2 活性的副作用大,可产生包括胃肠道反应、肝肾功能损害、出血等不良反应,且停药后会出现反跳现象,使其应用受限,但改变用药间隔可能降低其副作用<sup>[5]</sup>。

双氯酚酸是一种非选择性的 NSAID,其引起的副作用轻微且短暂。将双氯芬酸钾 50 mg, bid 应用于牙周炎患者,2 个月后停药,4~6 个月时重新用药,第 6 个月时试验组探诊深度降低及临床附着水平获得均高于对照组,龈沟液中前列腺素 E<sub>2</sub>、白细胞介素-1β 水平明显降低,且无明显副作用<sup>[22]</sup>。

此外,局部应用 NSAID 可避免全身副作用的

发生。NSAID 具有亲脂性,易被牙龈组织吸收,多个临床随机对照实验证实:局部应用酮洛芬凝胶、酮咯酸氨丁三醇漱口液辅助机械手段均可改善牙周组织炎症<sup>[23]</sup>。

由于 NSAID 大部分副作用由抑制环氧化酶-1 造成,而牙周炎主要炎性介质前列腺素 E<sub>2</sub> 等由环氧化酶-2 产生,因此选择性抑制环氧化酶-2 可作为牙周治疗新选择。美洛昔康可减轻正畸力所造成的牙根吸收,减少局部炎症及破骨细胞活性相关基因如前列腺素 E<sub>2</sub>、白细胞介素-6、核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)等表达,并具有良好的胃肠耐受性<sup>[24]</sup>。将选择性环氧化酶-2 抑制剂依托考昔与非选择性抑制剂吲哚美辛对比应用于小鼠实验牙周炎模型。组织学分析发现,两者均可以抑制炎细胞的浸润,牙槽骨的吸收、牙骨质及胶原纤维的破坏。但吲哚美辛组引起的胃肠道黏膜的损伤较大,且小鼠体重减轻及致死率均高于依托考昔组<sup>[25]</sup>。

2.1.2 NSAID 和四环素类药物的联合应用 鉴于牙周炎宿主免疫调节药物分别针对不同的病理过程,药物的联合应用可能使治疗效果最优化。在对 19 例慢性牙周炎患者翻瓣术后分别口服 3 周 SDD、氟比洛芬及 SDD+氟比洛芬,术后 SDD 组仅宿主源性中性蛋白酶含量降低,氟比洛芬组无明显作用,SDD+氟比洛芬组,胶原酶、明胶酶、α1 蛋白

酶抑制剂降解活动显著降低,弹性蛋白酶活性降低46%<sup>[26]</sup>。结果提示,SDD和非甾体类抗炎药的联合应用可以协同抑制慢性牙周炎患者牙龈组织中MMPs和其它中性蛋白酶的活性,治疗效果比单独用药更好。

## 2.2 内源性脂质调控介质

炎症是机体组织通过维持内环境平衡,防御各种感染和损伤的保护机制,但过度的炎症可能造成组织损伤。内源性脂质调控介质是机体主动化调控炎症,防止过度炎症反应的关键环节。这些介质统称为特异性促炎症消退脂质介质(specialized proresolving lipid mediators, SPMS),包括脂氧素、消退素(resolvins)、保护素(protectins)和神经保护素(maresins, MaR)<sup>[27]</sup>。脂氧素是环氧化酶途径产物,消退素、保护素和maresins来源于食物中 $\omega$ -3脂肪酸(如深海鱼油),包括二十碳五烯酸及二十二碳烯酸。

近年来内源性脂质调控介质逐渐成为HMT治疗牙周炎的重要研究方向。在猪牙周炎实验模型中,含脂氧素类似物纳米药物可显著降低牙周炎症位点炎症细胞的浸润,增加牙周术后骨组织的再生<sup>[28]</sup>,此外,消退素E1可调节鼠龈下微生物群,对牙周炎的防治具有重要意义<sup>[29]</sup>。临床研究中,牙周炎患者除牙周基础治疗外,每日摄取鱼油和低剂量的阿司匹林,较单纯牙周基础治疗对照组,其牙周袋深度减少值更大,唾液中RANKL和MMP-8浓度更低<sup>[30]</sup>。局限性侵袭性牙周炎患者巨噬细胞的吞噬作用受损,1 nM的消退素E1即可修复巨噬细胞受损的吞噬功能至健康水平<sup>[31]</sup>。

## 2.3 三氯生

三氯生是非离子抗菌剂,同时具有抑制环氧化酶、环氧化酶代谢路径的作用。牙周炎高度易感性患者应用三氯生-共聚物牙膏,可减少深牙周袋、附着丧失和骨吸收发生<sup>[32]</sup>。此外,三氯生-共聚体牙膏具有减少菌斑聚集,减少牙石、牙龈炎和龋病发生的作用<sup>[33]</sup>。但是,对于牙周炎的治疗作用仍待进一步的研究。

## 3 对骨组织重建的调控

骨重建是骨组织代谢的动态过程,是不断进行的骨吸收与骨形成间的平衡。破骨细胞是骨重建的核心之一。牙周炎骨吸收与破骨细胞的数量和功能密切相关。核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B, RANK)位于破骨细

胞及其前体细胞表面。RANKL由骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞等表达,具有诱导破骨细胞生成、活化、抑制破骨细胞凋亡的作用,最终导致骨吸收。骨保护素与RANKL竞争性的结合RANK,起反向调节作用。当RANKL/OPG比例增大,可引起骨代谢失衡。因此,调节RANKL/OPG比例的药物也成为牙周炎HMT的关注点<sup>[34]</sup>。

## 3.1 双膦酸盐抑制破骨细胞活性治疗牙周炎

双膦酸盐是治疗骨质疏松症的一线药物,通过抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收,目前常用为氯膦酸盐、阿仑膦酸钠、奥帕膦酸等。双膦酸盐是焦膦酸盐类似物,通过其P-C-P结构,直接与羟基磷灰石晶体稳定结合,抑制骨吸收;其次,双膦酸盐可降低破骨细胞对骨的粘附性,通过阻止破骨细胞褶皱缘的形成,抑制破骨细胞V型质子泵、酪氨酸磷酸酯酶等活性抑制破骨细胞的功能,增加破骨细胞凋亡;同时,能促进成骨细胞的分化、通过RANKL/RANK通路抑制破骨细胞的活化;还可与MMPs的金属离子螯合,抑制MMPs(MMP-3、MMP-8、MMP-13)的活性<sup>[35-39]</sup>。

双膦酸盐类药物(阿仑膦酸钠、羟乙膦酸钠)与生物玻璃联合应用,可以抑制伴放线放线杆菌生物膜的形成<sup>[40]</sup>。Furlaneto等<sup>[41]</sup>使用实验性牙周炎小鼠模型,结果显示替鲁膦酸可显著抑制牙槽骨的吸收,且呈剂量依赖性。另外,将双膦酸盐涂层应用在种植体,种植体稳定系数高于对照组。6个月及18个月根尖周片显示,双膦酸盐涂层种植体组边缘骨吸收更少<sup>[42]</sup>。Pradeep等<sup>[43]</sup>将1%阿仑膦酸钠凝胶辅助牙周基础治疗治疗II度根分叉病变,3、6、12个月时,牙周袋深度减少、临床附着水平获得水平均较对照组高。此外,6、12个月时,根分叉区骨填充量显著更高。

虽然长期应用双膦酸盐可能导致药物性颌骨坏死(medication-related osteone of the jaw, MRONJ),使双膦酸盐临床应用受限,但局部小剂量应用可以减少并发症发生。

## 3.2 组蛋白去乙酰基酶抑制剂

表观遗传基因表达是通过DNA甲基化和组蛋白乙酰化共价修饰染色质,调节基因转录,影响基因的表达及蛋白质的生成。组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)通过组蛋白的去乙酰化修饰,抑制基因表达,和组蛋白乙酰化酶共同调节组蛋白的乙酰化程度,在染色体结构修饰和基因表达调控中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。

在鼠牙龈卟啉单胞菌诱导的牙周炎模型中,局部应用HDAC抑制剂(1179.4b)可以显著降低牙槽骨的吸收,但对于牙龈炎症无明显改善。具体作用机制可能包括:①通过下调RANKL,抑制破骨细胞的生成与激活;②抑制相关破骨细胞转录因子的产生,如肿瘤坏死因子受体相关性因子-6、激活T细胞核因子、破骨细胞分化末期的破骨细胞相关受体等<sup>[45]</sup>。

#### 4 其它宿主免疫调节治疗

##### 4.1 促炎细胞因子拮抗剂

细胞因子抑制剂,如IL-1拮抗剂(IL-1Ra)和可溶性TNF受体可竞争性地抑制细胞因子受体介导的信号转导。牙周炎动物模型实验发现,IL-1和TNF- $\alpha$ 拮抗剂可以阻断炎症细胞向牙槽嵴的浸润、破骨细胞的招募以及牙周附着和骨组织的丧失。牙间乳头内注射可溶性IL-1和TNF- $\alpha$ 拮抗剂,牙槽骨吸收较对照组可减少50%<sup>[46]</sup>。用伴放线放线杆菌刺激TNF- $\alpha$ 受体p55缺陷型小鼠,牙龈炎症及牙槽骨吸收均低于正常小鼠<sup>[47]</sup>。

##### 4.2 抗炎细胞因子

牙周炎的宿主免疫炎症反应中,同样存在一些抗炎细胞因子,如白细胞介素-4、IL-10和白细胞介素-11(interleukin-11, IL-11)等。IL-11在炎症反应中可以抑制IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12、一氧化氮<sup>[6]</sup>。然而,细胞因子是一个网络系统,当一种细胞因子被抑制时,会有其他细胞因子进行功能补充,因此可能需要复方药剂来抑制所有炎症相关通路。此外,需要大样本研究验证抗细胞因子疗法对牙周炎治疗的有效性和安全性。

##### 4.3 对糖化终末产物的调节药物

糖尿病是牙周炎发生发展的系统性危险因素。糖尿病患者糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体(receptor for advanced glycation end products, RAGEs)在糖尿病及牙周炎的发生中起重要作用。N-苯甲酰基溴化物,是一种阻断糖化交联类药物,将其应用于牙周炎小鼠,可显著降低牙槽骨的吸收及AGEs的沉积,降低TNF- $\alpha$ 、RAGE等的表达<sup>[48]</sup>。

##### 4.4 一氧化氮合酶抑制剂

一氧化氮是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthases, NOS)催化L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)产生,机体内广泛存在,可引起过脂质氧化反应、蛋白质和DNA损伤以及细胞因子的生成。诱导型

NOS(inducible NOS, iNOS)在机体稳态时极少,受细菌LPS等炎性刺激后高表达,并在一定时间内持续存在活性,诱导产生大量一氧化氮,导致炎症发生<sup>[49]</sup>。

聚ADP核糖聚合酶(ADP-ribose polymerase, PARP)是一种可以下调一氧化氮毒性的介质。Adachi等<sup>[50]</sup>比较PARP在健康组、牙周炎组及牙周炎伴糖尿病组小鼠牙周组织中的表达,免疫染色发现PARP阳性细胞数目依次升高。牙周膜内注射PARP抑制剂(1,5-二羟基异喹啉)2周,PARP表达下降,结扎处炎症细胞浸润及牙槽骨的吸收均较对照组降低。

#### 5 结 语

菌斑微生物是牙周炎的始动因子,而宿主免疫炎症反应是造成牙周组织破坏的重要原因。但部分牙周炎患者在清除菌斑和牙石后,牙周炎仍继续进展。对于这些常规治疗效果欠佳,或存在吸烟、糖尿病等环境因素的牙周炎患者,辅助HMT,可以调控牙周炎症和炎症介质的表达,有效地减少牙周组织的破坏,促进牙周组织的修复。SDD已通过美国FDA验证,并投入临床应用。其他诸如环氧化酶-2选择性抑制剂NSAID、双膦酸盐、三氯生、iNOS抑制剂等对牙周炎的防治具有良好的应用前景,但其作用机制和副作用等仍需进一步的研究探讨。

#### 参考文献

- [1] Lang NP, Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry [M]. six edition. Hoboken: JOHN Wiley & Sons, 2015: 256-266.
- [2] Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents[J]. Periodontol 2000, 2018, 76(1): 131-149.
- [3] Emingil G, Gurkan A, Tervahartiala T, et al. Adjunctive effects of a sub-antimicrobial dose of doxycycline on clinical parameters and potential biomarkers of periodontal tissue catabolism[J]. Dent J, 2019, 7(1): 9.
- [4] Etikala A, Tattan M, Askar H, et al. Effects of NSAIDs on periodontal and dental implant therapy[J]. Compend Contin Educ Dent, 2019, 40(2): e1-e9.
- [5] Shah N, Nayee S, Pazianas M, et al. Beyond ONJ--a review of the potential uses of bisphosphonates in dentistry[J]. Br Dent J, 2017, 222(9): 727-730.
- [6] Morand D, Davideau JL, Clauss F, et al. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach[J]. Oral Dis, 2017, 23(3): 300-311.
- [7] Martins M, Jiao Y, Larsson L, et al. Epigenetic modifications of histones in periodontal disease[J]. J Dent Res, 2016, 95(2): 215-

- 222.
- [8] Sapna G, Gokul S, Bagri MK. Matrix metalloproteinases and periodontal diseases[J]. *Oral Dis*, 2014, 20(6): 538-550.
- [9] Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, et al. The significance of matrix metalloproteinases in oral diseases[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(2): 383-390.
- [10] Martinho FC, Teixeira FF, Cardoso FG, et al. Clinical investigation of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, and matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase complexes and their networks in apical periodontitis[J]. *J Endod*, 2016, 42(7): 1082-1088.
- [11] Kaur M, Kumar K. Subantimicrobial dose doxycycline in treatment of periodontitis[J]. *IJADS*, 2017, 3(2): 41-43.
- [12] Golub LM, Elburki MS, Walker C, et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases[J]. *Int Dent J*, 2016, 66(3): 127-135.
- [13] Swamy DN, Sanivarapu S, Moogla S, et al. Chemically modified tetracyclines: the novel host modulating agents[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2015, 19(4): 370-374.
- [14] Franco C, Patricia HR, Timo S, et al. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): e440.
- [15] Caton JG, Ciancio S, Blieden T, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects[J]. *J Clin Periodontol*, 2001, 28(8): 782-789.
- [16] Novak MJ, Dawson DR, Magnusson I, et al. Combining host modulation and topical antimicrobial therapy in the management of moderate to severe periodontitis: a randomized multicenter trial[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(1): 33-41.
- [17] Ramamurthy NS, Rifkin BR, Greenwald RA, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-mediated periodontal bone loss in rats: a comparison of 6 chemically modified tetracyclines[J]. *J Periodontol*, 2002, 73(7): 726-734.
- [18] Cazalis J, Tanabe S, Gagnon G, et al. Tetracyclines and chemically modified tetracycline-3(CMT-3) modulate cytokine secretion by lipopolysaccharide - stimulated whole blood[J]. *Inflammation*, 2009, 32(2): 130-137.
- [19] Alyousef AA, Divakar DD. Chemically modified tetracyclines an emerging host modulator in chronic periodontitis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. *Microb Pathog*, 2017, 110: 279-284.
- [20] Gurgel BCdV, Almeida KT, Peixoto RF, et al. Selective COX-2 inhibitor(meloxicam) and tooth-supporting bone quality. A histomorphometric study in rats[J]. *Braz Dent J*, 2017, 28(2): 135-139.
- [21] Luchian I, Martu I, Goriuc A, et al. Salivary PGE2 as a potential biochemical marker during orthodontic treatment associated with periodontal disease[J]. *Rev Chim*, 2016, 67(10): 2119-2123.
- [22] Oduncuoglu B, Kayar N, Haliloglu S, et al. Effects of a cyclic NSAID regimen on levels of gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1 $\beta$ : a 6-month randomized controlled clinical trial[J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(5): 658-666.
- [23] Srinivas M, Medaiah S, Girish S, et al. The effect of ketoprofen in chronic periodontitis: a clinical double-blind study[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2011, 15(3): 255-259.
- [24] Kirschneck C, Meier M, Bauer K, et al. Meloxicam medication reduces orthodontically induced dental root resorption and tooth movement velocity: a combined *in vivo* and *in vitro* study of dental-periodontal cells and tissue[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 368(1): 61-78.
- [25] Azoubel M, Menezes A, Bezerra D, et al. Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40(1): 117-125.
- [26] Lee HM, Ciancio SG, Tuter G, et al. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug[J]. *J Periodontol*, 2004, 75(3): 453-463.
- [27] Osorio MP, Satheesh E, Lee CT. Specialized pro-resolving lipid mediators in experimental periodontitis: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2018, 9(1): 1-12.
- [28] Van Dyke T, Hasturk H, Kantarci A, et al. Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 148-156.
- [29] Lee CT, Teles R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis[J]. *J Immunol*, 2016, 197(7): 2796-2806.
- [30] El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(11): 1635-1643.
- [31] Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, et al. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by resolvin E1[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24422.
- [32] Trombelli L, Farina R. Efficacy of triclosan-based toothpastes in the prevention and treatment of plaque-induced periodontal and peri-implant diseases[J]. *Minerva Stomatol*, 2013, 62(3): 71-88.
- [33] Pancer BA, Kott D, Sugai JV, et al. Effects of triclosan on host response and microbial biomarkers during experimental gingivitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(5): 435-444.
- [34] Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG: critical role in bone physiology [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(2): 131-139.
- [35] Meric P, Gurlek O. Periodontal diseases/treatment and bisphosphonates[J]. *Curr Oral Health Rep*, 2018, 5(1): 1-6.
- [36] Russell R, Whyte M, Greenberg C, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates[J]. *Scott Med J*, 2015, 60(3): 115-120.
- [37] Kruger TB, Herlofson BB, Landin MA, et al. Alendronate alters osteoblast activities[J]. *Acta Odontol Scand*, 2016, 74(7): 550-557.
- [38] Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, et al. Bisphosphonates: clinical applications and adverse events in dentistry[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2015, 13(4): 289-299.
- [39] Martins CA, Leyhausen G, Volk J, et al. Effects of alendronate on osteoclast formation and activity *in vitro*[J]. *J Endod*, 2015, 41(1):

- 45-49.
- [40] Hiltunen AK, Skogman ME, Rosenqvist K, et al. Bioactive glass combined with bisphosphonates provides protection against biofilms formed by the periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*[J]. Int J Pharm, 2016, 501(1/2): 211-220.
- [41] Furlaneto FA, Nunes NL, Oliveira Filho IL, et al. Effects of locally administered tiludronic acid on experimental periodontitis in rats [J]. J Periodontol, 2014, 85(9): 1291-1301.
- [42] Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Randomised trial of bisphosphonate-coated dental implants: radiographic follow-up after five years of loading[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2016, 45(12): 1564-1569.
- [43] Pradeep A, Kumari M, Rao NS, et al. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial[J]. J Periodontol, 2013, 84(3): 307-315.
- [44] Cantley MD, Bartold PM, Fairlie DP, et al. Histone deacetylase inhibitors as suppressors of bone destruction in inflammatory diseases[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(6): 763-774.
- [45] Kim HN, Ha H, Lee JH, et al. Trichostatin A inhibits osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing the induction of c-Fos by RANKL[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 623(1): 22-29.
- [46] Oates T, Graves D, Cochran D. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF- $\alpha$  antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2002, 29(2): 137-143.
- [47] Garlet G, Cardoso C, Campanelli A, et al. The dual role of p55 tumour necrosis factor- $\alpha$  receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 147(1): 128-138.
- [48] Chang PC, Tsai SC, Chong LY, et al. N-Phenacylthiazolium bromide inhibits the advanced glycation end product(AGE)-AGE receptor axis to modulate experimental periodontitis in rats[J]. J Periodontol, 2014, 85(7): e268-e276.
- [49] Scarel-Caminaga RM, Cera FF, Pigossi SC, et al. Inducible nitric oxide synthase polymorphisms and nitric oxide levels in individuals with chronic periodontitis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1-11.
- [50] Adachi K, Miyajima SI, Nakamura N, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of periodontitis in diabetes[J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(10): 971-980.

(编辑 张琳,徐琛蓉)



官网



公众号

• 短讯 •

### 《口腔疾病防治》杂志被波兰《哥白尼索引》收录

《口腔疾病防治》编辑部于2019年8月收到波兰《哥白尼索引》(*Index Copernicus, IC*)传来的邮件,通知《口腔疾病防治》以80.12分的高分顺利通过评审,被正式收录为其来源期刊。这是继本刊被美国《乌里希期刊指南》、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、瑞典《期刊开放获取指南》(DOAJ)数据库收录之后,再一次被国际著名数据库收录。波兰《哥白尼索引》是由Medical Science International(国际医学)创办的国际检索系统,是以收集生物学、医药学内容为主,同时收集数学、物理、化学等其他科学信息的世界性检索门户。