

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.012

# 光动力学疗法对慢性牙周炎患者龈沟液 MMP-9、IL-8、HMGB1 及 TGF-β1 的影响

段立江<sup>1</sup>, 聂於凯<sup>2△</sup>

1. 西安市第一医院口腔科, 陕西西安 710002; 2. 西安碑林区聂於凯口腔诊所, 陕西西安 710002

**摘要:**目的 探究光动力学疗法对慢性牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、白细胞介素-8(IL-8)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、转化生长因子-β1(TGF-β1)的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安市第一医院接受治疗的 102 例慢性牙周炎患者作为受试对象,按照随机数字表法分为观察组与对照组各 51 例。对照组予以常规非手术方法治疗,观察组在其基础上实施光动力学疗法进行治疗。比较两组患者治疗前及治疗 6 周后的血清标本及龈沟液标本中的炎性因子水平、牙周状态指标及血管内皮功能变化。**结果** 两组治疗 6 周后血清及龈沟液中 MMP-7、IL-8、HMGB1 水平较治疗前显著下降,而 TGF-β1 水平较治疗前显著上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗 6 周后牙周附着丧失距离、牙龈出血指数、牙周袋探诊深度、探诊出血指数较治疗前显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 光动力学疗法可明显改善慢性牙周炎患者牙周状态及内皮功能,且能显著降低炎性因子水平。

**关键词:**光动力学疗法; 内皮功能; 慢性牙周炎; 炎性因子

中图分类号:R781.42

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2312-04

## Effects of photodynamic therapy on MMP-7, IL-8, HMGB1 and TGF-β1 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis

DUAN Lijiang<sup>1</sup>, NIE Yukai<sup>2△</sup>

1. Department of Stomatology, Xi'an NO. 1 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710002, China;

2. Beilin District Nie Yukai Stomatological Clinic, Xi'an, Shaanxi 710002, China

**Abstract: Objective** To explore the effects of photodynamic therapy on matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), interleukin-8 (IL-8), high mobility group protein B1 (HMGB1) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. **Methods** A total of 102 patients with chronic periodontitis who were treated in Xi'an No. 1 Hospital from January 2017 to December 2018 were selected for the study. According to the random number table method, they were divided into observation group and control group, with 51 cases in each group. Control group was treated with conventional non-surgical method while observation group was treated with photodynamic therapy on this basis. The levels of inflammatory factors, periodontal status and vascular endothelial function in serum samples and gingival crevicular fluid samples were compared between the two groups before treatment and after 6 weeks of treatment. **Results** After 6 weeks of treatment, the levels of MMP-7, IL-8 and HMGB1 in serum and gingival crevicular fluid in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment while the level of TGF-β1 was significantly increased compared with that before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 6 weeks of treatment, the distance of periodontal attachment loss, gingival bleeding index, periodontal probing depth and bleeding on probing in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Photodynamic therapy can significantly improve the periodontal status and endothelial function of patients with chronic periodontitis, and can significantly reduce the levels of inflammatory factors.

**Key words:** photodynamic therapy; endothelial function; chronic periodontitis; inflammatory factors

慢性牙周炎是发生在牙周组织的一种慢性感染性炎症,严重影响个人形象及生活质量,若不及时治疗,长期的慢性炎症甚至可能造成心血管、呼吸、消化系

统等损害,有研究发现该病患者较健康人群相比,其血管内皮功能下降,增加心血管疾病风险<sup>[1]</sup>。因此,针对该病的治疗,临床主要原则为早发现、早治疗,常规非手术治疗中患者接受龈下刮治及根面平整,可在一定程度上抑制其炎症因子表达,但临床显示,该方案治疗效果与病情发展情况密切相关且易复发,影响整体效果<sup>[2]</sup>。光动力学疗法作为肿瘤治疗的方案之一,其理想的诱导细胞凋亡的效果受到口腔科注意,因此,本研究旨在探究光动力学疗法对慢性牙周炎患者牙菌斑微生物的杀伤作用及对炎症因子水平的调节作用,取得一定成果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安市第一医院接受治疗的 102 例慢性牙周炎患者作为受试对象,根据随机数字表法分为观察组与对照组各 51 例。观察组男 27 例、女 24 例,年龄 23~62 岁,平均(37.52±2.17)岁;对照组男 25 例,女 26 例,年龄 24~65 岁,平均(38.21±3.14)岁。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)确诊为慢性牙周炎且全牙口平均临床附着丧失水平 $>0.6\text{ mm}$ <sup>[3]</sup>;(2)年龄 $\leq 80$ 岁;(3)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)1年内曾接受过其他相关治疗;(2)近6个月内曾服用抗炎药物治疗;(3)合并严重系统性疾病;(4)哺乳期及妊娠期妇女;(5)存在错颌畸形。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组患者给予常规非手术治疗,对患者进行口腔健康知识宣传,并通过超声技术进行龈上清洁抛光,使用牙周探针对其牙周状态进行检测,嘱咐患者 1 周后复诊,采用超声洁治手柄及超声龈下工作头进行龈下刮治及根面平整,以患者不出现头痛为原则,随后给予 3% 双氧水及生理盐水漱口,局部涂抹 2% 碘甘油;观察组患者实施光动力学疗法:采用派威光敏抑菌系统,使用二极管激光作用光源且选择 675 nm 的波长进行照射,激光功率为 100~140 mW,治疗前进行牙周状态检查,对其牙周袋探诊深度(PD) $\geq 5\text{ mm}$ 的位点进行照射治疗,往牙周袋中注入 0.2 mL 的 0.01% 亚甲蓝溶液,10 s 后进行红色发光二极管照射,照射时长为 60 s,随后重复操作,治疗所有牙周袋。

**1.2.2 检测方法** 治疗前及治疗 6 周后行常规静脉采血 5 mL 置于抗凝管,以 3 000 r/min 离心血样 10 min,提取血清并于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下保存待测,或通过吸水滤纸取样采集患者龈沟液标本进行检测;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、白细胞介素-8(IL-8)、转化生长因子- $\beta 1$

(TGF- $\beta 1$ )水平,其配套试剂盒分别来自上海江莱生物科技有限公司、上海心语生物科技有限公司及北京方程生物科技有限公司,采用双抗体夹心 ELISA 法测定高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),试剂盒来自上海康朗生物科技有限公司,所有检测操作均严格按照试剂盒说明说进行。治疗前及治疗 6 周后,通过牙周探针(上海康桥齿科医械厂)检测两组患者 4 个内磨牙的牙周附着丧失(AL)距离、牙龈出血指数(BI)、PD、探诊出血指数(BOP)变化;患者采取仰卧位,使用迈瑞 Mindray 台式彩色超声 B 超 DC-N2S(南京贝登医疗股份有限公司)检查两组患者右臂距肘窝 2 cm 处的肱动脉内径,通过取 3 组心动周期的值求其平均值,随后充气加压 250 mm Hg 后维持 4 min,测量 60~90 s 肱动脉内径变化率来反映血流介导的血管舒张功能(FMD),测量 0.5 mg 硝酸甘油服用后肱动脉内径变化率来反映硝酸甘油介导的血管舒张功能(NMD)。

**1.3 观察指标** 比较两组患者治疗前及治疗 6 周后的血清标本及龈沟液标本中的炎症因子(MMP-7、IL-8、HMGB1、TGF- $\beta 1$ )水平、牙周状态指标(AL、BI、PD、BOP)及血管内皮功能(FMD、NMD)变化。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内不同时间点比较采用配对样本  $t$  检验; $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前、后血清炎症因子水平比较** 两组治疗 6 周后血清 MMP-7、IL-8、HMGB1 水平较治疗前均显著下降,而血清 TGF- $\beta 1$  水平较治疗前显著上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗 6 周后血清炎症因子水平与对照组同期指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组治疗前、后龈沟液炎症因子水平比较** 两组治疗 6 周后龈沟液 MMP-7、IL-8、HMGB1 水平较治疗前显著下降,而龈沟液 TGF- $\beta 1$  水平较治疗前显著上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗 6 周后龈沟液炎症因子水平与对照组同期指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组治疗前、后牙周状态指标比较** 两组治疗 6 周后 AL、BI、PD、BOP 值较治疗前均有显著下降,观察组治疗 6 周后牙周状态指标明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗 6 周后牙周状态指标与对照组同期指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组治疗前、后内皮功能比较** 两组治疗 6 周后 FMD 较治疗前显著上升,观察组治疗 6 周后 FMD

明显高于对照组治疗 6 周后 FMD, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组治疗前、后血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	MMP-7 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)	HMGB1 (ng/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)
观察组	51	治疗前	9.68 $\pm$ 1.24	13.81 $\pm$ 2.12	0.84 $\pm$ 0.12	7.82 $\pm$ 0.86
		治疗 6 周后	5.51 $\pm$ 0.86 <sup>ab</sup>	6.10 $\pm$ 1.11 <sup>ab</sup>	0.46 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>	9.57 $\pm$ 0.64 <sup>ab</sup>
对照组	51	治疗前	9.69 $\pm$ 1.08	13.92 $\pm$ 2.31	0.83 $\pm$ 0.13	7.83 $\pm$ 0.57
		治疗 6 周后	6.82 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>	8.12 $\pm$ 1.64 <sup>a</sup>	0.60 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	8.66 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同期指标比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前、后龈沟液炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	MMP-7 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)	HMGB1 (ng/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)
观察组	51	治疗前	9.32 $\pm$ 0.84	98.15 $\pm$ 15.28	1.24 $\pm$ 0.18	45.17 $\pm$ 8.39
		治疗 6 周后	5.31 $\pm$ 0.41 <sup>ab</sup>	55.14 $\pm$ 10.58 <sup>ab</sup>	0.68 $\pm$ 0.15 <sup>ab</sup>	72.15 $\pm$ 12.34 <sup>ab</sup>
对照组	51	治疗前	9.43 $\pm$ 0.91	99.16 $\pm$ 16.34	1.23 $\pm$ 0.21	45.28 $\pm$ 9.10
		治疗 6 周后	6.83 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>	72.04 $\pm$ 15.38 <sup>a</sup>	0.79 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	61.01 $\pm$ 10.49 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同期指标比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前、后牙周状态指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	AL (mm)	BI	PD (mm)	BOP
观察组	51	治疗前	6.14 $\pm$ 1.05	3.10 $\pm$ 0.48	5.21 $\pm$ 0.61	3.51 $\pm$ 0.21
		治疗 6 周后	3.61 $\pm$ 0.98 <sup>ab</sup>	1.52 $\pm$ 0.23 <sup>ab</sup>	2.68 $\pm$ 0.46 <sup>ab</sup>	1.34 $\pm$ 0.28 <sup>ab</sup>
对照组	51	治疗前	6.15 $\pm$ 1.23	3.12 $\pm$ 0.45	5.23 $\pm$ 0.66	3.50 $\pm$ 0.24
		治疗 6 周后	4.58 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>	2.07 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	4.01 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	2.12 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同期指标比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前、后内皮功能比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	n	时间	FMD	NMD
观察组	51	治疗前	8.01 $\pm$ 0.57	17.15 $\pm$ 2.34
		治疗 6 周后	10.04 $\pm$ 0.86 <sup>ab</sup>	17.46 $\pm$ 3.17
对照组	51	治疗前	8.02 $\pm$ 0.68	17.18 $\pm$ 3.04
		治疗 6 周后	9.21 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>	17.56 $\pm$ 2.57

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与对照组同期指标比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

常规非手术治疗中龈下刮治及根面平整是通过超声工作头振动,破坏微生物生存平衡的方式达到最终治疗效果,且该技术不仅可有效去除患者龈下菌斑及牙石,还可利用喷水雾改变牙周局部环境,缓解患者牙周肿胀、牙龈出血等症状<sup>[4]</sup>。但李明等<sup>[5]</sup>研究中发现,该治疗方式虽可有效控制慢性牙周炎患者的局部炎症反应,但其愈合方式属于一般修复,对患者附着水平改善效果不够明显,长期效果不佳。光动力学疗法是利用低功率激光的光敏作用,有效杀伤牙周致病菌,从而达到治疗效果的一种方案,且该方法通过自由基诱导,在快速杀灭微生物的同时,还不会产生耐药性,具有操作简单、安全有效、价格低廉等优点,

但其对慢性牙周炎的治疗研究临床报道较少<sup>[6]</sup>。

慢性牙周炎是由于牙周组织内炎症因子过度表达,炎性细胞浸润导致,急性发作期患者牙周袋内的微生物经过上皮细胞进入血液循环,进而造成免疫系统紊乱,且随着炎症因子大量释放,牙周组织逐渐被破坏<sup>[7]</sup>。其中 MMP-7 水平与疾病发展进程密切相关,其分泌主要来源于单核巨噬细胞,是造成牙槽骨损害的关键所在,且该因子对蛋白酶水解活性在基质金属蛋白酶家族中占首位;IL-8 是介导炎症反应的促炎因子,还可促进细胞外基质蛋白水解,而 TGF- $\beta$ 1 则可通过抑制 T 细胞增殖,发挥抗炎作用, HMGB1 属于晚期促炎因子,研究发现,其水平与牙菌斑指数呈正比,是慢性牙周炎患者顽固性口臭的重要因素之一<sup>[8]</sup>。本研究结果显示观察组患者治疗后血清及龈沟液中的炎症因子水平及牙周状态改善更为明显,提示光动力学疗法确可显著纠正患者牙周局部炎症反应,改善其牙周状态且研究中使用的激光为二极管激光,光敏剂为亚甲蓝,对患者周围组织影响小,无明显不良反应产生,安全性好。周琳怡等<sup>[9]</sup>研究中,采用光动力学疗法治疗磨牙区单牙种植患者,发现其可显著降低沟液中炎症因子水平。

有研究显示,牙周致病菌通过受损的上皮组织进入血液循环后对其内皮细胞功能有着负面影响,而内皮细胞舒张临床又可分为内皮依赖性及非依赖性,前者即为研究中的 FMD,后者为 NMD 均是评价血管内皮功能的主要标志,亦可有助于动脉粥样硬化的早期判断<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗 6 周后 FMD 显著上升,表明光动力学疗法较常规非手术治疗更有利于改善患者血管内皮功能,对预防心血管疾病有一定临床意义,另外两组 NMD 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明慢性牙周炎患者内皮功能受损是由于内源性扩血管物质的减少所导致,与血管平滑肌对一氧化氮的敏感度降低无关<sup>[11]</sup>。

综上所述,光动力学疗法不仅可明显缓解慢性牙周炎患者局部炎性反应,并改善其牙周状态,还能有效抑制内皮细胞受损。

### 参考文献

[1] 王旭,石磊,应绚,等.吸烟对慢性牙周炎牙龈微循环影响的初步研究[J].华西口腔医学杂志,2019,37(5):485-489.  
 [2] 钟奇帆,孔令佳,周振邦.口腔颌面锥形束 CT 评估非手术治疗慢性牙周炎上颌窦的黏膜变化[J/CD].中华口腔医学研究杂志(电子版),2019,13(4):235-241.  
 [3] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会.重度牙周炎诊断

标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J].中华口腔医学杂志,2017,52(2):67-71.

[4] 何伟明.超声龈下洁治和手工龈下刮治在慢性牙周炎治疗中疗效的比较[J].实用口腔医学杂志,2016,32(2):279-281.  
 [5] 李明,陈美玲,逢爱慧,等.牙周基础治疗对伴有 IgA 肾病的慢性牙周炎患者龈沟液 IL-1 $\beta$ ,IL-6 及尿 IL-6,TGF- $\beta$ 1 的影响[J].临床口腔医学杂志,2014,30(8):456-459.  
 [6] 刘西茜,冯云.光动力学疗法对慢性牙周炎治疗效果的 Meta 分析[J].中国医学物理学杂志,2012,29(4):3550-3553.  
 [7] 常春荣,韩东,孙尚敏,等.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J].中国医科大学学报,2013,42(2):135-137.  
 [8] 刘锋,张颖奇.牙周炎基础治疗对龈沟液中炎症因子水平影响的研究[J].中国实验诊断学,2015,20(5):828-830.  
 [9] 周琳怡,张楚南,顾迎新,等.光动力疗法对种植体周炎症因子含量的影响[J].上海口腔医学,2019,28(1):63-66.  
 [10] 黄琳砚,赖仁发,黄怡.牙周炎与动脉粥样硬化信号相互作用的关联影响[J].口腔医学研究,2018,34(12):1271-1273.  
 [11] 徐佳,余周庆,彭治凯,等.牙周非手术治疗对慢性牙周炎患者内皮功能和动脉僵硬度的影响[J].口腔医学研究,2017,33(12):1332-1335.

(收稿日期:2019-11-26 修回日期:2020-06-19)

(上接第 2311 页)

针灸足三里对急性特发性面神经麻痹患者血管内皮祖细胞影响的临床观察[J].上海中医药杂志,2016,50(4):50-52.  
 [2] 胡娟,曹波涛.针刺为主治疗急性期特发性面神经麻痹 65 例临床观察[J].河北中医,2014,36(2):260-261.  
 [3] 李德华,杨玲,李季.从贝尔麻痹的预后判定谈面神经炎的管理[J].中华神经医学杂志,2016,15(6):644-648.  
 [4] 王峰,王中琳.王中琳教授从“本在少阳,标在阳明”论治特发性面神经麻痹[J].中医药学报,2018,46(3):64-66.  
 [5] 于川,王麟鹏分期针刺治疗特发性面神经麻痹的临床经验[J].北京中医药,2015,34(9):705-707.  
 [6] 江淑红,于正,祝明浩.针灸治疗特发性面神经麻痹急性期(风热证)的疗效及对 GDNF 和 NGF 表达的影响[J].中国中医急症,2018,27(2):253-255.  
 [7] 陶庄,孙林娟,汪美霞.大剂量激素冲击治疗重型特发性面神经炎疗效观察[J].中医药临床杂志,2018,30(7):1268-1272.  
 [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组,等.中国特发性面神经麻痹诊治指南[J].中华神经科杂志,2016,49(2):84-86.  
 [9] 王坤,黄德裕,苗芳,等.电针治疗特发性面神经麻痹急性期疗效的系统评价[J].广州中医药大学学报,2018,25

(2):276-283.

[10] O'REILLY B F, SORAGHAN J J, MCGRENARY S, et al. Objective method of assessing and presenting the House-Brackmann and regional grades of facial palsy by production of a facogram[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(3): 486-491.  
 [11] 高翔,臧亮,景蓉,等.针刺联合疏血通治疗激素禁用型贝尔麻痹临床疗效观察[J].四川中医,2017,35(4):171-173.  
 [12] 严广斌.视觉模拟评分法[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(2):34-35.  
 [13] 孙传新.临床疾病诊断依据及治愈好转标准[M].北京:人民军医出版社,1998:198.  
 [14] 韩清润.祛风通络汤治疗急性特发性面神经麻痹 55 例疗效观察[J].中国伤残医学,2015,23(16):114-115.  
 [15] 张艳宏,高伟,白文静,等.临床试验中常用的特发性面神经麻痹治疗结局评估方法[J].中华中医药杂志,2018,33(2):493-496.  
 [16] 牛春生.泼尼松龙和泼尼松龙联合伐昔洛韦治疗不同程度 Bell's 面瘫的疗效比较[J].中华耳科学杂志,2015,13(3):519-521.

(收稿日期:2019-11-12 修回日期:2020-06-06)