

他汀类药物作用于牙槽骨的研究进展*

卿尚兰¹综述,徐诣芝^{2△}审校

重庆市人民医院:1. 口腔科;2. 血液科,重庆 400014

关键词:他汀类药物; 牙槽骨丧失; 牙周炎; 放射治疗

中图分类号:R781.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)04-0564-04

他汀类药物是目前临床上常用的降脂、预防心血管疾病的药物。近年来,越来越多的临床研究报道了他汀类药物在口腔多种疾病中发挥积极作用,包括对骨代谢的作用、抗炎和抗氧化作用,以及对上皮化和伤口愈合的潜在作用,另外,其还具有抗菌、抗病毒和杀菌的特性。这使得他汀类药物在牙周病、口腔黏膜、正畸、种植牙甚至抗癌中都有一定的研究价值。

此外,他汀类药物具有优秀的促进骨形成效果^[1-2]。牙槽骨的丧失是多种口腔疾病的共同表现,如牙周炎和放射性治疗(以下简称放疗)造成的骨质破坏^[3-4]。牙槽骨的丧失最终会导致牙齿松动和缺失,影响咀嚼功能。目前治疗和抑制牙槽骨丧失的方法主要为基础治疗,即彻底清除龈上和龈下菌斑生物膜,促进生态环境的改善,阻断牙周组织破坏。然而这种方式只能清除感染源阻止牙槽骨的进一步丧失,却无法修复已经破坏的组织。甚至,基础治疗无法改善放疗造成的牙槽骨坏死和吸收。因此,临床治疗牙槽骨丧失急需一种能够降低牙槽骨吸收并促进新骨生成的方法和药物。由于上述特点,他汀类药物被用于牙槽骨丢失的治疗,并取得了一定的疗效。其中,他汀类药物作为一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的选择性抑制剂,已被大量的研究证实可以促进患者新骨形成,有效治疗骨质疏松^[5]。本文将对他汀类药物治疗牙槽骨的丧失及促进新骨形成的原理进行概述,为后续进一步的临床推广提供重要的临床应用依据。

1 牙槽骨丧失的原因分析

牙槽突是颌骨包绕牙根的部分,又称牙槽骨。牙槽骨是牙周组织中代谢和改建最活跃的部分。在生理情况下牙槽骨的破骨与成骨极其活跃,但其整体处于稳态之中,牙槽骨高度基本保持恒定。多种因素会引起牙槽骨的丧失,如致病菌的刺激、口腔内应力的变化导致的颌损伤以及口腔内的放疗等都会打破骨的再生与吸收平衡,造成牙槽骨的破坏。总的来说,造成牙槽骨丧失的原因可以归结为两大类:牙周炎导

致的骨丧失以及放疗导致的颌骨损伤甚至坏死。

1.1 牙周炎导致的骨丧失 牙周炎是由菌斑生物膜造成的一种破坏性疾病,会导致牙龈、牙周膜、牙槽骨、牙骨质等牙周支持组织的炎症性破坏,并最终导致牙齿的松动脱落^[6]。牙周病的主要致病菌为牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌和福塞坦菌,其中牙龈卟啉单胞菌为最核心的致病菌。这些细菌在龈上、龈下累积过多,便会破坏牙周稳态,诱发牙周组织炎症,并最终导致支持牙齿的胶原和骨组织结构丧失^[7]。

1.2 放疗导致的颌骨损伤甚至坏死 放疗是头颈部肿瘤患者重要的治疗方法之一。但头颈部肿瘤患者整个口腔临近放射野,不可避免地接受射线的电离辐射从而导致口腔多方面的损伤^[8]。放射性颌骨坏死是其最为严重的并发症,可诱发放射性骨髓炎,进而形成广泛颌骨死骨,影响进食、呼吸功能;当疾病迁延不愈、反复发作时甚至可导致全身消耗成恶病质状,严重影响患者的生存质量及生存时间。与健康人的慢性牙周炎不同,前者是炎症破坏牙周组织,而头颈部放疗患者的牙周破坏是由射线造成的^[9]。放射性颌骨坏死的发生率为 5%~15%,超过 70%发生在放疗完成后 3 年内^[10-11]。放疗后 6 年内牙龈发生逐渐退缩,放疗可减少牙周组织血供,使牙周细胞数量下降,并可使 Sharpey 纤维断裂,方向排列紊乱,导致牙周间隙增宽^[12]。此外,KESKIN 等^[13]在接受放疗的患者中,发现其牙周组织中基质金属蛋白酶 8(MMP-8)和白细胞介素(IL)-6 的水平显著升高,提示射线亦加重局部炎症,从而进一步加速牙周的破坏。GÜLL 等^[14]报道了 1 例 32 岁的舌部鳞状细胞癌(OSCC)患者进行术后辅助放疗后,出现每颗牙齿的牙周间隙增宽和根尖透光现象。BUENO 等^[15]进一步分析发现肿瘤患者经过放疗后的牙周病患病率可达到 67.9%。

除了上述对牙周组织的直接损伤,放疗还会导致涎腺和黏膜的损伤,致使唾液分泌减少,口腔自洁能力下降;放射性口腔黏膜炎并发局部感染,进而加重牙周组织的损伤。放疗对牙周组织的损伤最为核心

* 基金项目:重庆市人民医院医学科技创新基金项目(2019MSXM04);重庆市渝中区科学技术委员会科研项目(2018158)。

△ 通信作者,E-mail:632828620@qq.com。

本文引用格式:卿尚兰,徐诣芝.他汀类药物作用于牙槽骨的研究进展[J].检验医学与临床,2022,19(4):564-566.

的是直接及间接导致了牙槽骨吸收,因此降低牙槽骨吸收和促进新骨生成有助于改善头颈部放疗患者的牙周问题。

2 他汀类药物具有促进牙槽骨合成的作用

目前,大量的回顾性研究发现他汀类药物具有促进新骨形成、恢复骨微结构、增加骨密度及骨强度等作用,这一点已在动物实验和临床实践中得到证实。如研究者在动物模型中,用辛伐他汀对患有骨质疏松和牙周炎的大鼠同时全身和局部用药,结果显示其不仅促进骨形成,同时也可以减少大鼠上颌牙槽骨丢失。JAHANBIN 等^[16]的临床试验发现辛伐他汀通过对牙周疾病起的治疗作用,降低了正畸后错殆畸形的复发。他汀类药物包括辛伐他汀、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀,应用于慢性牙周炎患者均有治疗作用^[17-18]。此外,BALLI 等^[19]建立牙周炎动物模型,通过具体的实验指标证实了系统性应用阿托伐他汀对实验性牙周炎有治疗作用。

在此基础上,大量基础研究探索了他汀类药物促进骨生成的具体作用机制^[20]。他汀类药物抑制肝脏内 3-羟基-3-甲基-乙酰辅酶 A 还原酶的表达,会导致甲羟戊酸综合体及其下游类异戊二烯前体的合成减少,这种效果一方面会促进成骨细胞的分化和骨形成,另一方面则是可损害成熟破骨细胞的细胞骨架完整性,致使破骨细胞功能受损。还有部分研究认为他汀类药物可激活 NF- κ B 通路进而具有促进成骨的作用。此外,他汀类药物可通过抑制蛋白异戊二烯化,增加磷脂酰肌醇-3-激酶的表达,进而提高血管内皮生长因子的表达,从而诱导骨生成。近年来,研究者发现他汀类药物具有促进牙周炎的牙槽骨生成的作用。在骨质疏松和牙周炎的大鼠模型体内,给予辛伐他汀干预,显示其可促进骨形成,减少了大鼠上颌牙槽骨丢失。在临床试验中,MEISEL 等^[21]对慢性牙周炎患者进行了为期 5 年的牙齿缺失的随访研究,结果发现长期服用他汀类药物有助于防止牙齿脱落。研究者们亦证实他汀类药物不仅对大鼠牙槽骨丢失具有预防作用,还有助于减缓牙周炎症的发展^[22]。牙槽骨吸收受一系列炎症因子的调节,如 IL-1、IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和淋巴毒素。前列腺素 E2 (PGE2) 是牙周骨吸收最有力的刺激因素;IL-1 和 TNF- α 在牙周炎中能启动组织破坏和骨吸收;IL-1 是骨脱矿的最有效诱导因素;IL-6 刺激破骨细胞分化和骨吸收,并抑制骨形成。近年来对他汀类药物诱导的炎症代谢机制研究认为通过降低 IL-1、IL-6 的表达抑制下游通路的激活,通过降低 TNF- α 的表达,减少 NF- κ B 刺激的炎症因子分泌,从而达到抗牙周炎症的效果^[23]。

3 他汀类药物在治疗牙槽骨丧失中的应用

3.1 他汀类药物的全身应用 由于他汀类药物具有良好的抗炎作用以及较小的肾毒性,近年来,其在牙周炎和放射性骨髓炎的治疗中得到了广泛的研究和

应用。ROSENBERG 等^[24]通过临床研究证实了口服阿托伐他汀的牙周炎患者其牙周健康会有明显的改善,主要体现在其牙周炎症面积会大幅度减小,牙周出血水平下降以及附着水平逐渐恢复。此项研究中,阿托伐他汀的全身应用可降低机体的炎症水平,进而抑制牙周出血和附着丧失。

此外,另有研究报道了关于阿托伐他汀全身应用的使用剂量问题^[25]。该研究显示,服用高剂量(27 mg/kg)的阿托伐他汀可预防牙槽骨的丧失,但低剂量(3 mg/kg 以下)的阿托伐他汀却未显示该作用,甚至此剂量的阿托伐他汀会增加骨吸收。该研究认为只有高剂量的他汀类药物才能刺激骨形成。另有动物实验表明,局部的皮下或腹腔注射与全身应用阿托伐他汀的效果相同,但口服用药时,阿托伐他汀需使用大剂量才有促进骨重建的效果,这与前文的研究保持一致。这提示我们在治疗牙槽骨丧失的过程中,可能优先采取阿托伐他汀局部用药的效果会更好。

3.2 他汀类药物的局部应用 如前文所述,他汀类药物在治疗牙槽骨丧失的过程中局部用药的效果可能更佳。但目前局部用药的方式有限,且无法维持长期治疗。近年来,随着靶向和多级释放的聚合物载药技术的发展,利用海藻酸钠、壳聚糖和甲基纤维素等聚合物构建的他汀类药物局部给药系统越发成熟。由此出现了大量的关于利用聚合物载药系统装载他汀类药物用于治疗牙槽骨吸收和坏死的动物实验研究。例如,BANSAL 等^[26]利用改进的冷冻凝胶法制备了富含牛血清蛋白的壳聚糖膜,利用该膜装载的阿托伐他汀具有多级传递特性,临床研究证明该体系可显著降低牙槽骨吸收。此外,ZHANG 等^[27]制备了新型的结合了他汀类药物的仿生磷酸钙颗粒用于研究体外脂肪源性干细胞的成骨活性。该颗粒能有效地规避免疫清除并能实现内部载药的缓慢局部释放。将他汀类药物与小分子多肽结合,可保证其实现缓慢而持续地从仿生磷酸钙颗粒中释放的功能。该体系可以在体外持续刺激人脂肪源性干细胞的成骨。此外,通过进一步表面修饰抗菌物质,可使得仿生磷酸钙颗粒被赋予该体系骨诱导和抗菌功能,这为治疗伴有细菌感染的骨缺损疾病(如放射性骨髓炎)提供了新策略。

靶向和多级释放的聚合物局部给药系统克服了全身给药的弊端,如过敏反应、器官毒性、需要高剂量才能达到靶部位所需浓度以及全身用药导致的免疫系统紊乱等。因此,通过不断开发新的局部给药系统将他汀类药物局部注入牙周袋,是一种极具前景的研究方向。

4 小 结

他汀类药物可以通过调控机体的炎症水平以及促进干细胞向成骨分化实现对牙槽骨丧失的治疗。虽然有相当数量的临床研究显示了牙槽骨对于骨重

建的良好治疗效果,但关于他汀类药物具体如何治疗牙槽骨吸收和坏死的研究仍有限,其作用机制尚不清晰。因此,关于他汀类药物治疗牙槽骨丧失的分子机制仍需继续研究,通过探索他汀类药物作用的具体机制可最大限度发挥药物疗效,并规避可能出现的不良反应。此外,积极探索新的药物装载体系对拓展阿托伐他汀的临床应用场景也具有非比寻常的意义。

综上所述,他汀类药物作为治疗牙槽骨吸收和坏死的新药,为提高口腔疾病患者的生活质量提供了新的展望。但针对他汀类药物在机体内如何具体发挥作用的机制,还需做进一步的探索和研究。

参考文献

- [1] ORYAN A, KAMALI A, MOSHIRI A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions[J]. *J Control Release*, 2015, 215: 12-24.
- [2] CHAMANI S, LIBERALE L, MOBASHERI L, et al. The role of statins in the differentiation and function of bone cells[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(7): e13534.
- [3] SOUSA L H, LINHARES E V, ALEXANDRE J T, et al. Effects of atorvastatin on periodontitis of rats subjected to glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(10): 1206-1216.
- [4] KÜN-DARBOIS J D, FAUVEL F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: update and current management[J]. *Morphologie*, 2021, 105(349): 170-187.
- [5] DELIGIORGI M V, PANAYIOTIDIS M I, SIASOS G, et al. Osteoporosis entwined with cardiovascular disease: the implication of osteoprotegerin and the example of statins[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(7): 1443-1467.
- [6] TONETTI M S, GREENWELL H, KORNMAN K S. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition[J]. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S159-S172.
- [7] JAWAD H, HODSON N A, NIXON P J. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1[J]. *Br Dent J*, 2015, 218(2): 65-68.
- [8] JAWAD H, HODSON N A, NIXON P J. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 2[J]. *Br Dent J*, 2015, 218(2): 69-74.
- [9] SROUSSI H Y, EPSTEIN J B, BENSADOUN R J, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(12): 2918-2931.
- [10] RICE N, POLYZOIS I, EKANAYAKE K, et al. The management of osteoradionecrosis of the jaws: a review[J]. *Surgeon*, 2015, 13(2): 101-109.
- [11] CAMOLESI G C, ORTEGA K L, MEDINA J B, et al. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2021, 26(2): e195-e207.
- [12] IRIE M S, MENDES E M, BORGES J S, et al. Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: a review of the literature and topics of interest for clinicians[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(5): e524-e530.
- [13] KESKIN M, LÄHTEENMÄKI H, RATHNAYAKE N, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and interleukin-6 detect periodontal degeneration caused by radiotherapy of head and neck cancer: a pilot study[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2020, 17(10): 777-784.
- [14] GÜLL F D, DEPPE H, KESTING M, et al. Periodontal disease-like bone loss after adjuvant radiotherapy in the head and neck region: a case report and review of the literature[J]. *Quintessence Int*, 2017, 48(6): 451-457.
- [15] BUENO A C, FERREIRA R C, BARBOSA F I, et al. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(4): 969-975.
- [16] JAHANBIN A, ABTAHI M, NAMDAR P, et al. Evaluation of the effects of subgingival injection of Simvastatin on space re-opening after orthodontic space closure in adults[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2016, 10(1): 3-7.
- [17] DE CARVALHO R D P, CASARIN R C V, DE LIMA P O, et al. Statins with potential to control periodontitis: From biological mechanisms to clinical studies[J]. *J Oral Biosci*, 2021, 63(3): 232-244.
- [18] PRADEEP A R, KARVEKAR S, NAGPAL K, et al. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(6): 738-745.
- [19] BALLI U, KELES G C, CETINKAYA B O, et al. Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(1): 178-187.
- [20] JIN H, JI Y, CUI Y, et al. Simvastatin-incorporated drug delivery systems for bone regeneration[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(6): 2177-2191.
- [21] MEISEL P, KROEMER H K, NAUCK M, et al. Tooth loss, periodontitis, and statins in a population-based follow-up study[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(6): e160-e168.
- [22] DALCICO R, DE MENEZES A M, DEOCLECIANO O B, et al. Protective mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(8): 1145-1157.
- [23] ESTANISLAU I M, TERCEIRO I R, LISBOA M R, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis—a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(6): 877-885.

性评分,学生答辩情况以及毕业设计质量进行综合评分。

表 1 多维度评价为主导的综合性评价方式

项目	权重	项目	权重	项目	权重	项目	权重
指导老师评分点		医院评分点		企业评分点		答辩评分点	
实验态度	0.2	工作态度	0.2	工作态度	0.2	评阅评分	0.2
专业知识	0.1	临床知识	0.1	企业融入	0.1	工作量	0.2
实验技能	0.2	临床技能	0.1	体系学习	0.2	论文质量	0.2
文献能力	0.2	项目检测	0.3	市场调研	0.2	答辩能力	0.1
毕业设计质量	0.3	临床应用评价	0.3	项目可行性研究	0.3	毕业设计质量	0.3

3 小 结

传统的毕业设计模式存在毕业设计选题单一、与学生感兴趣的就业方向脱节、毕业设计环节与学生实习时间冲突等问题,影响学生对毕业设计的热情及满意度,大大影响毕业设计培养目标的完成。

本研究通过产教融合,构建以就业为导向的“校-医-企”联合育人模式,充分利用了学校和医院、企业的差异化教学环境和教学资源,把学生从传统的“墙内学”和实践进行了有机地整合,打造学校与医院、企业之间沟通的桥梁,强化了医院、企业对学生培养的参与度,能促进学生的全面、可持续发展,提高学习兴趣,增强学生的就业信心,更好地实现培养高素质应用型人才的目标,并在学生毕业后跟踪反馈中得到了学生和企业的一致好评。同时所建立的“校-医-企”联合评价体系,能更好地提高医学检验专业毕业设计教学质量,已成为衡量医学检验专业人才培养质量的重要依据^[15]。

参考文献

[1] 刘菁,李银平. 检验医学为临床医学发展插上翅膀[J]. 实用检验医师杂志,2019,11(3):129-130.
 [2] 栾虹,郑军,刁莹莹,等. 基于就业导向的医学检验人才培养模式的探讨[J]. 基础医学教育,2020,22(6):449-451.
 [3] 谢圣高,宁勇,刘湘,等. 医学检验技术专业“产业班”人才培养模式的实践探索[J]. 中国高等医学教育,2017(12):40-41.
 [4] 许欢. 全国首份“检验检测就业市场白皮书”发布[J]. 中

国纤检,2020(1):51-54.

[5] 程静,赵挚,李文芳,等. 卫生检验专业毕业设计(论文)工作初探[J]. 卫生职业教育,2017,35(10):4-5.
 [6] 董颖,吴喜军,武宏梅. 地方高校毕业实习与毕业设计创新模式研究[J]. 榆林学院学报,2019,29(4):105-107.
 [7] 丁小浩,宋哲. 大学生实习失度与就业满意度分析[J]. 教育发展研究,2017(5):1-9.
 [8] 李永生,牛增辉. 论产教融合及其深化内容[J]. 北京教育(高教版),2018(5):19-22.
 [9] 余文森. 论个体知识的课程论意义[J]. 教育研究,2008(12):44-50.
 [10] 沈鑫烽,吴怡春,褚美芬,等. 以项目为引导的医学检验技术综合实训课程构建[J]. 中国高等医学教育,2015(4):66-70.
 [11] 玄振杰,付玉荣,伊正君. 基于临床检验技能学对医学检验学生实践能力影响的研究[J]. 中国高等医学教育,2020(11):97-98.
 [12] 龚道元,陈鑫,张晓莉,等. 校企(院)协同在医学检验特色拓展方向人才分类培养中的探索[J]. 医学教育研究与实践,2021,29(2):225-228.
 [13] 孙爱莲. 应用型本科高校毕业环节及其考核标准构建存在的问题与研究[J]. 学周刊,2017(7):14-15.
 [14] 孙斌煜,任志峰,何奕波. 毕业设计多维度评价体系的建立与实践[J]. 铸造设备与工艺,2018(4):56-58.
 [15] 王哲. 应用型本科高校毕业设计(论文)多元化模式改革探讨[J]. 黄山学院学报,2018(2):135-140.

(收稿日期:2021-06-11 修回日期:2021-12-09)

(上接第 566 页)

[24] ROSENBERG D R, ANDRADE C X, CHAPARRO A P, et al. Short-term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal therapy: a randomized double-masked clinical trial[J]. J Periodontol, 2015, 86(5):623-630.
 [25] GOES P, LIMA N A, RODRIGUES J A, et al. Anti-inflammatory and anti-resorptive effects of atorvastatin on alveolar bone loss in Wistar rats[J]. Braz Dent J, 2016, 27(3):267-272.
 [26] BANSAL M, MITTAL N, YADAV S K, et al. Clinical e-

valuation of thermoresponsive and mucoadhesive chitosan in situ gel containing levofloxacin and metronidazole in the treatment of periodontal pockets: a split-mouth, clinical study[J]. J Pierre Fauchard Acad, 2016, 30(1):6-14.
 [27] ZHANG X, JIANG W, LIU Y, et al. Human adipose-derived stem cells and simvastatin-functionalized biomimetic calcium phosphate to construct a novel tissue-engineered bone[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1):1264-1270.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-12-08)