doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.030

尼美舒利联合甲硝唑对牙周炎患者血清 IL-10、TNF-α 和 MMP-8 水平的影响 *

程 刚 毕 克 鞠 博 吴修胤 李文博

(泰山医学院附属莱芜医院 口腔科 山东 莱芜 271100)

摘要 目的：研究尼美舒利联合甲硝唑对牙周炎患者血清白细胞介素 -10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 (TNF-α)、基质金属蛋白酶 -8 (MMP-8)水平的影响。**方法：**收集 2014 年 3 月至 2015 年 3 月我院收治的 90 例牙周炎患者，按照抽签法分为实验组和对照组，每组各 45 例。两组均采用牙结石以及牙菌斑除去、根面平整、冲洗牙周袋等常规治疗。对照组在此基础上采用甲硝唑治疗，0.9%生理盐水进行冲洗。实验组在对照组基础上采用尼美舒利治疗，每次 2 片，每天 2 次。观察和比较两组的治疗疗效，牙周情况，治疗前后血清 IL-10、TNF-α、MMP-8 水平的变化及不良反应的发生情况。**结果：**治疗后，实验组总有效率显著高于对照组(P＜0.05)；GI、PD、PLI、AL 显著低于对照组(P＜0.05)；血清 IL-10 水平显著高于对照组(P＜0.05)，血清 TNF-α、MMP-8 水平显著低于对照组(P＜0.05)；两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义(P＞0.05)。**结论：**尼美舒利联合甲硝唑治疗牙周炎可显著提高其临床疗效，消除或缓解临床症状，可能与其提高血清 IL-10 水平，降低 TNF-α、MMP-8 水平，抑制炎症反应，保持牙内环境稳定有关。

关键词：尼美舒利；甲硝唑；牙周炎；白细胞介素 -10；肿瘤坏死因子；基质金属蛋白酶 -8

中图分类号：R781.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)08-1544-04

Effects of Nimesulide Combined with Metronidazole on the Serum Levels of IL-10, TNF-α, MMP-8 of Patients with Periodontitis*

CHENG Gang, BI Ke, JU Bo, WU Xiu-yin, LI Wen-bo

(Department of Stomatology, Laiwu Hospital Affiliated to Taishan Medical University, Laiwu, Shandong, 271100, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of nimesulide combined with metronidazole on the serum levels of IL-10, TNF-α, MMP-8 of patients with periodontitis. **Methods:** 90 cases of patients with periodontitis who were treated from March 2014 to March 2015 in our hospital were selected as the research objects and divided into the experimental group and the control group according to draw method with 45 cases in each group. Both groups were treated with dental calculus and plaque removal, root surface formation, irrigation, periodontal pocket and other conventional treatment. The control group was additionally treated with metronidazole, 0.9% rinse with normal saline, while the observation group was treated with nimesulide, 2 tablets each time, twice a day based on the control group. Then the therapeutic effect, periodontal condition, changes of serum interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF-α), Matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) levels and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of experimental group was significantly higher than that of the control group (P＜0.05); the GI, PD, PLI, AL were significantly lower than those of the control group(P＜0.05); the serum IL-10 level was significantly higher than that of the control group (P＜0.05), the serum TNF-α, MMP-8 levels were significantly lower than those of the control group (P＜0.05); there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (P＞0.05). **Conclusion:** Nimesulide combined with metronidazole can enhance the efficacy of periodontitis, eliminate or alleviate the clinical symptoms, which may be related to increase the serum level of IL-10, decrease the serum TNF-α, MMP-8 levels and further inhibit the inflammatory response, maintain the stable environment of teeth.

Key words: Nimesulide; Metronidazole; Periodontitis; Interleukin-10; Tumor necrosis factor; Matrix metalloproteinase-8

Chinese Library Classification(CLC): R781.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)08-1544-04

前言

牙周炎是临床上常见的牙周组织慢性炎症疾病，具有病程缓慢的特点，早期有牙龈出血、口臭表现，但随着病情的发展，可出现牙龈压根分离、牙周溢脓、牙齿松动、咬合关系紊乱等症状[1]。其发病因素较多，牙龈炎、牙菌斑、牙石、不良修复体、糖尿病、高血脂等均与其发病有关。临床研究显示[2]长期牙龈炎未得到有效治疗，炎症长时间作用于牙龈组织，可转变为牙周炎。多种微生物也是牙周炎的始动因子，可释放炎症因子，使牙龈组织肿胀，为病菌提供生存环境。若不及时采取有效治疗，牙周炎

* 基金项目：山东省自然科学基金项目（Y2009C48）

作者简介：程刚（1982-），男，本科，主治医师，研究方向：牙周病，电话：15806343838, E-mail: quxx2006@21cn.com

(收稿日期：2017-07-19 接受日期：2017-08-12)

可对其组织造成不可逆的破坏,导致患者最终失去牙齿。因此,控制病变发生,有效的抗感染是治疗的关键[3]。

国内外研究表明[4]前列腺素与牙周炎的发生发展存在密切的关系,抑制前列腺素合成可有利于病情的控制。尼美舒利是是一种非甾体抗炎药,具有显著的抗炎作用,吸收好,可快速镇痛。甲硝唑主要用于局部感染治疗,将其对局部进行直接给药,能够使药物直达病灶,可增长作用时间[4]。目前,临床上对二者联合用药的报道较少。本研究旨在探讨尼美舒利联合甲硝唑治疗牙周炎的临床疗效及对血清 IL-10、TNF-α、MMP-8 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 3 月至 2015 年 3 月我院的 90 例牙周炎患者,均符合以下诊断标准[5]:牙齿松动、牙周脓肿且伴有炎症,牙槽骨逐渐吸收,牙周袋深度≥ 5 mm。纳入近期未接受牙周治疗患者;近期未服用抗生素治疗;心肺、肝肾功能正常;无慢性疾病或血液疾病;排除妊娠期或哺乳期者;患有心血管疾病;不配合研究者;对本次实验药物过敏;患有精神疾病。本研究家属及患者均签署知情同意书,且经医院伦理委员会许可,按抽签法分组。对照组 29 例男,16 例女,年龄 40~70 岁,平均(50.28± 5.86)岁,其中慢性牙周炎 19 例,侵袭性牙周炎 26 例;实验组 30 例男,15 例女,年龄 41~70 岁,平均(49.95± 5.92)岁,其中慢性牙周炎 20 例,侵袭性牙周炎 25 例。两组一般临床特征比较差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法

采用超声将两组患者牙龈上的牙结石以及牙菌斑除去,并进行根面平整调节,冲洗牙周袋。对照组在此基础上,采取甲硝唑口颊片(规格:0.2 g;生产厂家:亚宝药业集团股份有限公司;批号:20131220)治疗,采用 0.9%生理盐水进行冲洗,将药片贴在牙龈与牙颊沟之间,每天 4 次。实验组在基础治疗上,采用尼美舒利联合甲硝唑治疗,甲硝唑方法同对照组,尼美舒利(规格:0.1g;生产厂家:上海云峰药业有限公司;批号:20140103)每次 2 片,每天 2 次。两组治疗时间均为 3 周。

1.3 观察指标

观察两组治疗疗效,牙周情况 GI、PD、PLI、AL,血清白细胞介素 -10(IL-10)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、基质金属蛋白酶 -8(MMP-8)水平的变化及不良反应的发生情况。

1.3.1 指标检测 分别于治疗前后采用消毒吸潮纸尖插入患者的牙体中,等待 30 秒后取出,将其置于磷酸盐缓冲液中并放置于 -70℃环境下等待检测。IL-10、TNF-α、MMP-8 水平采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供。

1.3.2 临床疗效观察 临床症状及疼痛完全消失,牙周袋深度至少下降 2 mm,牙齿稳固为显效;临床症状、疼痛及牙齿松动有所好转,牙周袋深度至少下降 1 mm 为有效;以上情况均无明显变化为无效。

1.3.3 不良反应观察 对患者肝肾功能、血尿常规等进行定期检测,并对不良反应进行记录。

1.4 统计学分析

选择 SPSS18.0 行数据统计,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验,计数资料用[(例)%]表示,组间比较用 x^2 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效对比

治疗后,实验组总有效率为 91.11%,对照组总有效率为 71.11%,实验组显著高于对照组(P＜0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗疗效对比[例(%)]

Table 1 Comparison of the therapeutic effect between two groups[n(%)]

Groups	Effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Experimental group(n=45)	32(71.11)	9(20.00)	4(8.88)	41(91.11)*
Control group(n=45)	25(55.55)	7(15.55)	13(28.88)	32(71.11)

Note: compared with the control group, #P＜0.05.

2.2 两组患者治疗前后牙周情况的对比

两组治疗前 GI、PD、PLI、AL 比较差异均无统计学意义(P＞0.05);治疗后,两组 GI、PD、PLI、AL 均较治疗前显著降低,且实验组显著低于对照组(P＜0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后牙周情况的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the Periodontal condition between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups		GI(°)	PD(mm)	PLI(°)	AL(mm)
Experimental group (n=45)	Before treatment	2.63± 0.80	2.35± 0.67	1.80± 0.36	6.79± 0.95
	After treatment	0.85± 0.23*#	0.82± 0.21*#	0.48± 0.12*#	4.01± 0.50*#
Control group(n=45)	Before treatment	2.60± 0.78	2.36± 0.65	1.78± 0.34	6.80± 0.92
	After treatment	1.53± 0.42*	1.64± 0.53*	1.27± 0.26*	5.64± 0.68*

Note: compared with before treatment, *P＜0.05, compared with the control group, #P＜0.05.

2.3 两组治疗前后血清 IL-10、TNF-α、MMP-8 水平的对比

两组治疗前血清 IL-10、TNF-α、MMP-8 水平比较差异均无统计学意义(P＞0.05),治疗后,两组血清 IL-10 水平均较治疗前显著上升,血清 TNF-α、MMP-8 水平均较治疗前明显降低,且

实验组血清 IL-10 水平显著高于对照组，血清 TNF-α、MMP-8 水平明显低于对照组(P＜0.05)，见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况的对比

实验组的不良反应总发生率为 8.88%，对照组的不良反应总发生率为 20.00%，两组比较差异无统计学意义(P＞0.05)，见表 4。

表 3 两组治疗前后血清 IL-10、TNF-α、MMP-8 水平的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the serum IL-10, TNF-α, MMP-8 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups		IL-10(μg/L)	TNF-α(ng/mL)	MMP-8(ng/mL)
Experimental group(n=45)	Before treatment	2.80± 0.36	5.46± 0.89	283.52± 62.36
	After treatment	7.97± 1.02*#	2.51± 0.40*#	182.90± 31.08*#
Control group(n=45)	Before treatment	2.78± 0.35	5.40± 0.85	282.98± 61.38
	After treatment	4.31± 0.79*	4.02± 0.53*	213.75± 42.85*

Note: compared with before treatment, *P＜0.05, compared with the control group, #P＜0.05.

表 4 两组不良反应发生情况的对比[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups[n(%)]

Groups	Belching	Nausea and vomiting	Red	pain	Total incidence
Experimental group(n=45)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	2(4.44)	4(8.88)
Control group(n=45)	2(4.44)	3(6.66)	1(2.22)	3(6.66)	9(20.00)

3 讨论

牙周炎由牙周围组织发生炎症而致，早期临床表现不明显，随着炎症的发展，最终可导致牙齿脱落，对正常的饮食以及美观造成较大的影响[7,8]。该病的发病率与年龄有关，50 岁及以上是发病的高峰期，牙周炎已成为拔牙的主要因素[9]。国内外研究显示[10]局部厌氧菌是牙周炎主要的发病因素，甲硝唑具有抗厌氧菌的作用，能够抑制牙周组织细菌的生长及繁殖，使其凋亡，是常用的口腔消炎药物，且局部用药可减少剂量，降低副作用。本研究将甲硝唑口颊片贴于患者的病变局部治疗，发现两组临床症状均得到有效的改善，说明甲硝唑局部用药能尽可能的发挥药效，以直接作用的方式可保证药物的释放，能够增加作用时间[11]。

尼美舒利是一种非甾体抗炎药，主要抑制环氧合酶 -2 活性以及其他催化产物的合成，但不会抑制环氧合酶 -1，因此可减少不良反应的发生[12,13]。国内研究表明[14]尼美舒利具有显著的抗炎、镇痛功效，可减轻患者的疼痛，对牙周组织的炎症反应有明显的抑制作用。动物的试验显示[15]非甾体抗炎药对治疗牙周炎具有显著的疗效。本研究显示采用尼美舒利联合甲硝唑治疗的患者 GI、PD、PLI、AL 以及临床疗效显著优于采用单一甲硝唑治疗的患者，说明了联合治疗可进一步的改善牙周微循环，减少牙菌斑指数，提高灭菌清除效果以及临床疗效[16]。且治疗过程中，两组嗳气、恶心呕吐、红肿、疼痛等的发生情况比较无明显统计学差异，说明尼美舒利不会增加药物副作用，具有一定的安全性[17]。

研究表明[18]炎症反应是导致牙周炎发生的关键，可刺激释放更多的炎性因子，且牙周炎的病变过程复杂，细菌及其他产物会产生大量的炎症因子使其直接参与病变发展[19]。IL-10 是一种多功能细胞因子，由 Th1 细胞分化，参与炎症反应及免疫反应，具有抗炎、抗过敏效应，可抑制嗜酸粒细胞，并且能够使其加速凋亡[20]。本研究结果显示两组患者治疗前 IL-10 均较低。临床研究显示 [21]IL-10 的浓度会随着牙周的丧失程度而降低，这是由于炎性因子的过度释放导致 IL-10 功能出现反调节。TNF-α 是一种小分子蛋白，具有促进 T 细胞各种炎症因子的产生，从而释放更多的炎症因子[22]。在牙周炎的发生过程中，TNF-α 参与骨吸收，破坏骨吸收的能力，使牙周组织遭到破坏，还可抑制骨形成[23]。在本研究中，采用尼美舒利联合甲硝唑治疗的患者下去 IL-10、TNF-α 水平改善程度显著优于采用单一甲硝唑治疗的患者，说明两者联合治疗能够更加有效的降低炎症反应，抑制炎性因子的释放。MMP-8 是一种重要的胶原水解酶，可破坏牙周结缔组织和骨组织，参与正常牙周组织的改建，其具有诊断和检测牙周病的作用[25]。国内外研究显示[24]牙周炎患者的 MMP-8 水平显著高于正常人。本研究结果显示采用尼美舒利联合甲硝唑治疗的患者 MMP-8 水平显著低于采用单一甲硝唑治疗的患者，说明两者联合治疗能够保持牙内环境稳定的状态，对促进组织恢复具有积极作用。

综上所述，尼美舒利联合甲硝唑治疗牙周炎可显著提高其临床疗效，消除或缓解临床症状，可能与其提高血清 IL-10 水平，降低 TNF-α、MMP-8 水平，抑制炎症反应，保持牙内环境稳定有关。

参 考 文 献(References)

[1] Venugopal P, Lavu V, RangaRao S, et al. Evaluation of a Panel of Single-Nucleotide Polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 Genomic Regions in Patients with Chronic Periodontitis[J].Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(4): 228-235

[2] Campisciano G, Toschetti A, Comar M, et al. Shifts of subgingival bacterial population after nonsurgical and pharmacological therapy of localized aggressive periodontitis, followed for 1 year by Ion Torrent PGM platform[J]. Eur J Dent, 2017, 11(1): 126-129

[3] Saravanan AV, Ravishankar PL, Kumar P, et al. Estimation of Serum

Triglycerides, Serum Cholesterol, Total Protein, IgG Levels in Chronic Periodontitis Affected Elderly Patients: A Cross-Sectional Study[J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2017, 7(2): 120-124

[4] Lee JH, Choi JK, Kim SH, et al. Association between periodontal flap surgery for periodontitis and vasculogenic erectile dysfunction in Koreans[J]. J Periodontal Implant Sci, 2017, 47(2): 96-105

[5] Schulze-Späte U, Mizani I, Salaverry KR, et al. Periodontitis and bone metabolism in patients with advanced heart failure and after heart transplantation[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(2): 169-177

[6] Christophers E. Periodontitis and risk of psoriasis: another comorbidity[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(5): 757-758

[7] Seiler R, Galassi FM, Rü hli FJ. Fauchard, Boerhaave, and the pathogenesis of periodontitis in the 17th and 18th centuries [J]. Eur J Oral Sci, 2017, 125(3): 227-228

[8] Sheibak N, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Quantitative Parameters of Interdental Gingiva in Chronic Periodontitis Patients with IFN-γ Gene Polymorphism [J]. Prague Med Rep, 2017, 118(1): 37-48

[9] Seiler R, Galassi FM, Rü hli FJ. Fauchard, Boerhaave, and the pathogenesis of periodontitis in the 17th and 18th centuries [J]. Eur J Oral Sci, 2017, 125(3): 227-228

[10] Smith MM, Knight ET, Al-Harthi L, et al. Chronic periodontitis and implant dentistry[J]. Periodontol, 2000, 2017, 74(1): 63-73

[11] Persson GR. Dental geriatrics and periodontitis[J]. Periodontol, 2000, 2017, 74(1): 102-115

[12] Scarfe WC, Azevedo B, Pinheiro LR, et al. The emerging role of maxillofacial radiology in the diagnosis and management of patients with complex periodontitis[J]. Periodontol, 2000, 2017, 74(1): 116-139

[13] S Martande S, Kumari M, Pradeep AR, et al. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial [J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2017, 11(1): 18-25

[14] Esteves Lima RP, Cota LO, Silva TA, et al. Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years[J]. J Appl Oral Sci, 2017, 25(2): 130-139

[15] Al-Nazhan SA, Alsaeed SA, Al-Attas HA, et al. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population[J]. Saudi Med J, 2017, 38(4): 413-421

[16] Mistry A, Pereira R, Kini V, et al. Effect of Combined Therapy Using Diode Laser and Photodynamic Therapy on Levels of IL-17 in Gingival Crevicular Fluid in Patients With Chronic Periodontitis[J]. J Lasers Med Sci, 2016, 7(4): 250-255

[17] Okada A, Nomura Y, Sogabe K, et al. Comparison of salivary hemoglobin measurements for periodontitis screening [J]. J Oral Sci, 2017, 59(1): 63-69

[18] Mistry A, Pereira R, Kini V, et al. Effect of Combined Therapy Using Diode Laser and Photodynamic Therapy on Levels of IL-17 in Gingival Crevicular Fluid in Patients With Chronic Periodontitis[J]. J Lasers Med Sci, 2016, 7(4): 250-255

[19] Cosoli G, Scalise L, Cerri G, et al. Bioimpedancemetry for the assessment of periodontal tissue inflammation: a numerical feasibility study [J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2017, 20(6): 682-690

[20] Chou YH, Ho PS, Ho KY, et al. Association between the eruption of the third molar and caries and periodontitis distal to the second molars in elderly patients [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(5): 246-251

[21] Maruyama T, Tomofuji T, Machida T, et al. Association between periodontitis and prognosis of pancreatobiliary tract cancer: A pilot study[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(5): 683-687

[22] Tarannum F, Faizuddin M. Effect of Alox-15 Polymorphism on GCF Levels of Lipoxin-A4 in Chronic Periodontitis: A Preliminary Study [J]. Braz Dent J, 2017, 28(2): 140-147

[23] Lü D, Meng H, Xu L, et al. Root abnormalities and nonsurgical management of generalized aggressive periodontitis [J]. J Oral Sci, 2017, 59(1): 103-110

[24] Campisciano G, Toschetti A, Comar M, et al. Shifts of subgingival bacterial population after nonsurgical and pharmacological therapy of localized aggressive periodontitis, followed for 1 year by Ion Torrent PGM platform[J]. Eur J Dent, 2017, 11(1): 126-129

[25] Escalona LA, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis[J]. Invest Clin, 2016, 57(2): 131-142

（上接第 1582 页）

[18] Wang W, An J, Song Y, et al. Distribution and attribution of high-risk human papillomavirus genotypes in cervical precancerous lesions in China[J]. Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2017, 39(7)

[19] 张向楠, 王英红, 张文杰, 等. 新疆维吾尔族及汉族宫颈癌及高危癌前病变与 HPV 感染亚型关系研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, (04): 321-323
Zhang Xiang-nan, Wang Ying-hong, Zhang Wen-jie, et al. Study on the relationship between cervical cancer and high risk precancerous lesions and HPV subtypes in Uigur and Han nationality in Xinjiang Uygur Autonomous Region[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Therapy, 2012, (04): 321-23

[20] 沈振华, 于峰, 罗国忠, 等. 黔南地区苗、汉民族不同宫颈病变中 HPV 感染情况研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, (13): 1991-1993
Shen Zhen-hua, Yu Feng, Luo Guo-zhong, et al. Study on HPV Infection in Different Cervical Lesions of Miao and Han Nationality in Qiannan Area[J]. China MCH, 2014, (13): 1991-1993

[21] 魏丽惠. 中国迎来 HPV 疫苗时代 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, (01): 1-2
Wei Li-hui. China usher in HPV vaccine era [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, (01): 1-2