

• 短篇论著 •

# 阿托伐他汀联合甲硝唑对慢性牙周炎合并动脉粥样硬化患者血脂及炎症因子水平的影响

蔡春芳

(武汉市红十字会医院口腔科, 湖北武汉 430015)

**摘要:**目的 探讨阿托伐他汀联合甲硝唑对慢性牙周炎(CP)合并动脉粥样硬化(AS)患者血脂及炎症因子水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月该院初诊的 90 例 CP 合并 AS 患者进行研究,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 45 例,对照组给予阿托伐他汀治疗,观察组在对照组的基础上联合甲硝唑治疗,检测两组血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]和血清炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)]水平,对结果进行统计分析。结果 两组治疗后 TC、TG、LDL-C、HDL-C、IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-2 水平优于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组 TC、LDL-C、IL-6、CRP、TNF- $\alpha$  水平优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组 TG、HDL-C、MMP-2 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 阿托伐他汀联合甲硝唑治疗 CP 合并 AS 对改善患者血脂及炎症因子水平有明显作用。

**关键词:**动脉粥样硬化; 慢性牙周炎; 阿托伐他汀; 甲硝唑

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.031

**中图法分类号:**R781.4

**文章编号:**1673-4130(2018)06-0735-03

**文献标识码:**B

动脉粥样硬化(AS)是一种临床上常见的血管病变,近年来较多的临床研究证实了 AS 的发生可能与患者慢性炎症有关<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,慢性牙周炎(CP)与动脉粥样硬化斑块的形成呈正相关,并可能是 AS 发生发展的独立危险因素<sup>[2]</sup>。在临床上,AS 合并 CP 也是较为常见的情况,阿托伐他汀和甲硝唑分别是用于 AS 和 CP 的有效治疗药物。本研究探讨了两者联合治疗 CP 合并 AS 时,对患者血脂水平和血清炎症因子的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月本院初诊的 CP 合并 AS 患者 90 例作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 45 例。观察组中男 29 例,女 16 例,年龄 35~62 岁,平均(50.81±10.11)岁;对照组中男 25 例,女 20 例,年龄 30~60 岁,平均(49.87±13.18)岁。纳入标准:符合中华口腔医学会牙周病学专业委员会关于轻度牙周炎的诊断标准<sup>[3]</sup>,即牙龈有炎症和探诊出血,牙周袋小于 4 mm、X 线片显示牙槽骨吸收不超过根长的 1/3;经血管造影、彩色多普勒等影像学检查确诊为 AS<sup>[4]</sup>,伴有明确的血液生化指标异常<sup>[5]</sup>,即血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)升高,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)降低。排除标准:严重牙周炎、口内残留牙数少于 20 颗的患者;已出现较为严重的心脑血管疾病,如冠心病、脑梗

死等的患者;肝、肾等器质性病变患者。本研究经院伦理委员会批准实施,所有研究对象及家属均被告知用药方案并签署知情同意书。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** AU640 全自动生化分析仪购自日本 Olympus 公司,Infinite F50 酶标仪购自瑞士 Tecan 公司,相关检测试剂盒购自美国 R&D 公司。

**1.3 方法** 研究对象入组后进行生活方式干预,包括戒除烟酒、控制高糖高脂饮食、合理运动等,同时进行牙周基础治疗,包括洁牙、龈下刮治、抛光等。对照组给予阿托伐他汀(立普妥,辉瑞制药,每片 20 mg)治疗,每次口服 20 mg,每日 1 次;观察组在对照组的基础上联合甲硝唑(亚宝药业,每片 200 mg)治疗,每次口服 200 mg,每日 3 次。1 周为 1 个疗程,持续 4 周后进行评价。

**1.4 观察指标** (1)分别于治疗前、治疗 4 周后空腹状态下采集外周静脉血 1.0 mL,采用全自动生化分析仪测定血浆 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。(2)分别于治疗前、治疗 4 周后空腹状态下采集外周静脉血 2.0 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平。测定均按照操作说明进行。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两

独立样本 *t* 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组治疗前后血脂水平比较** 两组治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平低于治疗前,而 HDL-C 水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组 TC、LDL-C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组 TG、HDL-C 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后血脂水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

组别	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组	治疗前	7.09±0.81	2.53±0.64	3.85±0.92	1.17±0.49
	治疗后	3.58±0.52	1.39±0.84	2.81±0.80	1.50±0.59
对照组	治疗前	7.20±0.89	2.51±0.59	3.89±0.90	1.14±0.52
	治疗后	4.16±0.75	1.62±0.88	3.20±0.85	1.39±0.55

**2.2 两组治疗前后血清炎性因子水平比较** 两组治疗前 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-2 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$  水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组 MMP-2 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清炎性因子水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	IL-6 (pg/L)	CRP (mg/L)	TNF- $\alpha$ (pg/L)	MMP-9 ( $\mu$ g/L)
观察组	治疗前	65.50±10.30	4.50±1.65	9.60±4.36	16.70±6.47
	治疗后	39.88±8.28	2.24±0.87	3.89±1.80	8.78±2.95
对照组	治疗前	67.17±11.00	4.45±1.49	9.89±4.20	16.58±6.90
	治疗后	44.37±8.94	3.42±1.04	4.64±1.58	10.11±3.64

## 3 讨 论

已有较多的临床观察与基础研究对 CP 与 AS 之间的相关性进行了证实和阐释,本质上讲,任何来源的慢性炎症均与心血管疾病风险增加相关<sup>[6-8]</sup>。CP 作为一种易被忽视的慢性炎症,与 AS 具有共同的危险因素,比如吸烟、精神压力、高血糖等。CP 属于慢性炎症性疾病,在其发生、发展过程中会产生多种炎性因子,如本研究中监测的 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-2 等<sup>[9-10]</sup>。CP 虽然是一个局部炎症,但在刷牙等情况下发生口腔黏膜破溃时,牙周致病菌可能进入外周循环,增强巨噬细胞活性,进一步刺激产生炎性因子,加重全身性的炎性反应,从而降低 AS 部位的血管内皮功能,增加 AS 斑块面积及其不稳定性。另外,血脂水平的升高、AS 斑块的形成和发展,也参与炎性因子的

正性调节,进一步增加全身性和牙周局部炎性反应的程度。研究发现,炎性因子是牙周炎与 AS 联系的纽带,可能参与并影响包括 AS 在内的多种心血管疾病的发生、发展。

阿托伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂类血脂调节药物。HMG-CoA 还原酶在胆固醇代谢中发挥着重要作用,是血脂调节的一个重要靶点,可降低 LDL-C、TC 水平、抑制 TG 生成,升高 HDL-C 水平,对血脂异常有明显的改善作用,是治疗 AS 的首选药物。本研究结果显示,两组应用阿托伐他汀进行治疗 4 周后,患者在血脂水平得到有效调节和控制的基础上,外周血炎性因子指标也均有较大程度的好转。这表明通过调控血脂水平来改善 AS 可降低全身性炎性反应,与 BULLON 等<sup>[11]</sup>和 ZHU 等<sup>[11]</sup>的临床观察结果与假设相符。

另外,厌氧菌在牙周组织上的感染是导致牙周炎的主要病因,抑菌治疗是缓解牙周病的有效方法。甲硝唑对革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌等都具备着明显的抗菌效果,是一种经典有效的抗厌氧菌感染药物,临床上常将其制备成药膜,直接于患处给药。研究显示,甲硝唑口服给药也具有可经体循环到达患者牙周袋内的特点,对牙周组织厌氧菌的杀灭有确切效果。LI 等<sup>[13]</sup>课题组的研究显示,甲硝唑类药物可减轻全身性炎性反应,降低外周血炎症标志物水平,对于 AS 可起到缩小斑块的作用;同时,该课题组也报道了对该结论进行佐证的相关动物模型<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组应用甲硝唑治疗 4 周后,与未使用甲硝唑的对照组相比,不仅炎性因子水平下降更明显,对血脂水平降低也有明确的协同效果,与上述研究结果相符。

综上所述,阿托伐他汀与甲硝唑联合治疗 CP 合并 AS 能有效降低患者血脂和炎性因子水平,与单独用药相比,对患者的改善效果更为明显。

## 参考文献

[1] HIDALGO A, TELLO L, TORO E F. Numerical and analytical study of an atherosclerosis inflammatory disease model[J]. J Math Biol, 2014, 68(7): 1785-1814.

[2] VEDIN O, HAGSTROM E, GALLUP D, et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: prevalence and association with cardiovascular risk factors[J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 22(6): 771-778.

[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] 秦卫, 王芳, 王梅, 等. 彩色多普勒超声在动脉粥样硬化性肾动脉狭窄诊断中的应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(7): 508-511.

[5] 鄢盛恺. 关于临床血脂测定的建议[J]. 中华检验医学杂

- 志, 2003, 26(3):182-184.
- [6] AHMED U, TANWIR F. Association of periodontal pathogenesis and cardiovascular diseases; a literature review[J]. Oral Health Prev Dent, 2015, 13(1):21-27.
- [7] KURITAOCHIAI T, YAMAMOTO M. Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014, 8(11):595981.
- [8] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 12(2):141-152.
- [9] 刘欣, 王冲, 任秀云, 等. 口腔干预措施对伴动脉粥样硬化的慢性牙周炎大鼠颈动脉壁及血清 C 反应蛋白、白介素 6 的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(11):680-685.
- [10] TANG K, LIN M, WU Y, et al. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study [J]. J Int Med Res, 2011, 39(1):238-248.
- [11] BULLON P, NEWMAN H N, BATTINO M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis; • 短篇论著 •
- a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? [J]. Periodontol 2000, 2014, 64(1):139-153.
- [12] ZHU X L, ZHOU Y, LIU F. Effect of atorvastatin intensive therapy on the serum inflammatory factors, platelet activity and fibrinolytic activity in patients with acute coronary syndrome[J]. J Hainan Med Univ, 2016, 22(9):91-94.
- [13] LI W J, PENG W, WANG D, et al. Gegenqinlian decoction decreases serum TNF- $\alpha$  level in rats with chronic periodontitis and atherosclerosis [J]. J Pract Stomatol, 2015, 31(1):37-41.
- [14] LI W J, PENG W, WANG D, et al. Effects of Gegenqinlian decoction on TNF- $\alpha$  level in rats with chronic periodontitis and atherosclerosis[J]. Zhengzhou Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015, 50(1):190-193.
- (收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-09-29)

## 肝癌患者血清 Th1/Th2 相关因子与免疫功能的相关性研究

阿孜古丽·阿布都热合曼, 韩玉明<sup>△</sup>

(喀什地区第一人民医院检验科, 新疆喀什 844000)

**摘要:**目的 探讨肝癌患者血清 Th1/Th2 相关因子与免疫功能的相关性。方法 选取 2015 年 4 月至 2016 年 12 月该院 1 100 例肝细胞癌患者和 1 100 例健康体检者分别作为研究组和对照组, 比较两组血清干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-12、IL-4、IL-6、IL-10、C3 补体、C4 补体及 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD19<sup>+</sup>B 细胞、CD16/65<sup>+</sup>NK 细胞水平, 分析它们之间的相关性, 并对 Th1 与 Th2 平衡关系进行研究。结果 研究组 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 水平明显低于对照组, IL-4、IL-6、IL-10 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD16/65<sup>+</sup>NK 细胞水平明显低于对照组, CD8<sup>+</sup>T 细胞、C3 补体、C4 补体水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组外周血 CD19<sup>+</sup>B 细胞水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。肝癌患者血清 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 水平与 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD16/65<sup>+</sup>NK 细胞、C3 补体、C4 补体水平呈正相关, 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ); IL-4、IL-6、IL-10 水平与 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD16/65<sup>+</sup>NK 细胞、C3 补体、C4 补体水平呈负相关, 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平呈正相关 ( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线分析结果显示, Th1/Th2 比值若小于 1, 其恶性肿瘤发生发展的风险上升。结论 Th1/Th2 相关细胞因子水平与机体细胞免疫和天然免疫功能关系密切, 而肝癌患者存在 Th1/Th2 比值异常, 并影响相关细胞因子的生成。

**关键词:** 肝癌; 免疫细胞; 细胞因子; 补体; 相关性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.032

**文章编号:**1673-4130(2018)06-0737-05

**中图法分类号:**R735.7

**文献标识码:**B

肝细胞癌是消化系统常见恶性肿瘤, 具有恶性程度高、病死率和复发率高等特点。在我国, 乙型肝炎病毒感染是肝细胞癌的主要病因, 另环境因素、遗传因素和免疫功能等也在肝细胞癌发生、发展中起到重要作用<sup>[1]</sup>。近年来研究发现, 辅助性 T 淋巴细胞与恶

性肿瘤的发生、侵袭和转移有密切关系<sup>[2]</sup>。根据细胞功能将辅助性 T 淋巴细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群<sup>[3]</sup>; Th1 可以分泌干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-12 等细胞因子, 主要在肿瘤免疫中起到重要作用<sup>[4]</sup>; Th2 可以分泌 IL-4、IL-

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: hxb456\_1970@163.com。