

· 论 著 ·

LLLT 疗法联合盐酸米诺环素对重度牙周炎患者的疗效及对 Arg1、STAT6 表达的影响*

郅晓雷¹, 惠新宇², 张耐新¹, 于晓艳^{1△}, 华超³

1. 华北医疗健康集团峰峰总医院北院区口腔科, 河北邯郸 056200; 2. 开滦总医院口腔科, 河北唐山 063000; 3. 河北省邯郸市口腔医院口腔科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 分析 LLLT(低能量激光)疗法联合盐酸米诺环素对重度牙周炎患者精氨酸酶 1(Arg1)、信号转导及转录激活蛋白 6(STAT6)蛋白表达的影响。方法 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月华北医疗健康集团峰峰总医院诊治的 95 例重度牙周炎患者, 根据随机数字表法分为对照组(47 例)和联合组(48 例), 对照组给予盐酸米诺环素单一治疗, 联合组给予 LLLT 疗法、盐酸米诺环素联合治疗。分析两组临床疗效, 并比较不良反应发生情况。采用酶联免疫吸附法检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、龈沟液骨钙素(BGP)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平; 对两组牙周指数[包括菌斑指数(PLI)、牙龈指数(GI)、出血指数(BI)、牙松动度(TM)评分]进行评估, 采用实时荧光 PCR 法检测 Arg1、STAT6 蛋白表达情况。结果 治疗后, 联合组患者 PLI、GI、BI、TM 评分及 Arg1、STAT6、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平降低, 且联合组水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 MCP-1、sICAM-1 水平降低, BGP 水平升高, 联合组 MCP-1、sICAM-1 水平较低于对照组, BGP 水平较高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗总有效率(95.83%)高于对照组(80.85%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组不良反应总发生率(14.58%)高于对照组(12.77%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LLLT 疗法、盐酸米诺环素联合应用可改善重度牙周炎患者临床症状, 减轻龈沟液内炎症反应, 改善牙周指数, 抑制 Arg1、STAT6 水平, 不良反应较少, 安全性高。

关键词: 低能量激光疗法; 盐酸米诺环素; 重度牙周炎; 精氨酸酶 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.006

中图法分类号: R781.4+2

文章编号: 1673-4130(2022)19-2332-05

文献标志码: A

Effect of LLLT therapy combined with minocycline hydrochloride on the expression of Arg1 and STAT6 in patients with severe periodontitis*

ZHI Xiaolei¹, HUI Xinyu², ZHANG Naixin¹, YU Xiaoyan^{1△}, HUA Chao³

1. Department of Stomatology, North Hospital, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei 056200, China; 2. Department of Stomatology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Stomatology, Handan Stomatological Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To analyze the effect of low energy laser(LLL) therapy combined with minocycline hydrochloride on the expression of arginase 1(Arg1) and signal transducer and activator of transcription 6(STAT6) protein in patients with severe periodontitis. **Methods** A total of 95 patients with severe periodontitis treated in Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group and Kailuan General Hospital from June 2020 to June 2021 were randomly selected and divided into control group and combined group by random number table method. The control group was treated with minocycline hydrochloride alone, and the combined group was treated with LLLT and minocycline hydrochloride. The clinical efficacy was analyzed, and the incidence of adverse reactions between the two groups were recorded and compared. The levels of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), osteocalcin in gingival crevicular fluid(BGP), soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6) and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the periodontal indexes [including plaque index(PLI), gingival index(GI), bleeding index(BI), tooth movement(TM) scores] of the two

* 基金项目: 河北省医学课题计划项目(20222429)。

作者简介: 郅晓雷, 男, 主治医师, 主要从事重度牙周炎的治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 314544442@qq.com。

groups were evaluated, and the protein expression levels of Arg1 and STAT6 were detected by real-time PCR. **Results** After treatment, the scores of PLI, GI, BI and TM and the levels of Arg1, STAT6, TNF- α , IL-6 and hs-CRP in the combined group were decreased, and the levels of these indicators in the combined group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MCP-1 and sICAM-1 in the two groups were decreased, and the level of BGP was increased, the levels of MCP-1 and sICAM-1 in the combined group were lower than those in the control group, and the level of BGP was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of combined group (95.83%) was higher than that of control group (80.85%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the combined group (14.58%) was higher than that in the control group (12.77%), and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** LLLT therapy combined with minocycline hydrochloride can improve the clinical symptoms of patients with severe periodontitis, reduce the inflammatory reaction in gingival crevicular fluid, improve periodontal indexes, inhibit the levels of Arg1 and STAT6, with less adverse reactions and high safety.

Key words: low energy laser therapy; minocycline hydrochloride; severe periodontitis; arginase 1

牙周炎主要是由局部因素引起的牙周支持组织的慢性炎症^[1]。牙周炎初期的症状并不明显,当炎症进一步扩散,就会导致牙周膜被破坏,牙槽骨出现吸收的现象,并且牙龈与牙根逐渐分离,龈沟加深并形成牙周袋^[2]。若没有得到及时有效的治疗,会导致牙周袋壁出现溃疡及炎症性肉芽组织的形成,使牙周组织被破坏,特别是牙槽骨吸收严重时,还易导致牙齿支持力量不足,从而出现牙齿松动、移位甚至是脱落等情况^[3]。低能量激光(LLLTT)疗法可改善组织血液循环、加速组织修复、提高痛阈、减少炎症渗出等,具有无创和不良反应少的优势,但其破坏力较强;盐酸米诺环素具有杀菌的功效,主要用于治疗衣原体、支原体感染,但单一使用治疗效果不理想^[4-5]。精氨酸酶 1(Arg1)是一种具有抗炎、促进组织修复功能的亲水性蛋白,能够在炎症后期修复和重塑由病原微生物造成的组织损伤。信号转导及转录激活蛋白 6(STAT6)是介导辅助性 T 细胞分化的关键信号转导转录子,也是介导过敏性炎症反应的重要因子,在炎症反应中起着重要作用。近年来研究发现,Arg1、STAT6 在牙周炎患者血清中存在异常表达,但临床有关 LLLT 疗法联合盐酸米诺环素治疗对 Arg1、STAT6 水平影响的报道较少^[6-7]。因此,本研究使用 LLLT 疗法、盐酸米诺环素联合治疗牙周炎患者,分析其对 Arg1、STAT6 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月华北医疗健康集团峰峰总医院诊治的 95 例重度牙周炎患者,采用随机数字表法分为对照组及联合组。对照组 47 例,其中男 25 例,女 22 例;年龄 22~55 岁,平均(36.0 \pm 11.2)岁;病程 1~2 年,平均(1.5 \pm 0.4)年。联合组 48 例,其中男 24 例,女 24 例;年龄 23~54 岁,平均(38.5 \pm 12.4)岁;病程 1~2 年,平均(1.5 \pm 0.4)年。所有患者基线资料均衡、完整,两组比较差异均

无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过华北医疗健康集团峰峰总医院伦理委员会批准,患者、家属知情同意。纳入标准:所有患者均符合《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》^[8]中有关重度牙周炎的诊断标准;患者近 3 个月内未接受过口腔手术;患重度牙周炎且患牙超过两个,深度超过 4 cm,对本研究药物均无过敏史。排除标准:患者在入院前已接受过牙周治疗;近 1 个月内使用抗菌药物者;处于妊娠期者;意识模糊不清或患有精神疾病,不能够积极配合完成治疗者。

1.2 方法 对照组使用盐酸米诺环素(厂家:惠氏制药有限公司;国药准字 H10960010;规格:100 mg),首次剂量 0.2 g,12 h 或 24 h 后再次服用 0.1 g;联合组在对照组治疗后的第 1、2、7 天使用 LLLT 疗法,波长为 808 nm,输出功率为 80 mW,能量密度为 4 J/cm²,光斑面积为 0.28 cm²。将激光光纤探头缓慢插入患牙的牙周袋袋底,覆盖袋底及袋内壁,呈“之”字形进行上下提拉照射,照射 15 s,同时用湿润的消毒棉卷进行局部隔阻,防止对邻近组织造成损伤。联合组盐酸米诺环素使用剂量与对照组保持一致。

1.3 观察指标

1.3.1 牙周指数评分^[9] 包括菌斑指数(PLI)、牙龈指数(GI)、出血指数(BI)、牙松动度(TM)评分。PLI 评分,牙龈边缘无菌斑计 0 分,见薄层菌斑计 1 分,中等量菌斑计 2 分,大量软垢计 3 分;BI 评分,牙龈无炎症、出血计 0 分,牙龈出现炎症、无出血计 1 分,牙龈出血呈线状计 3 分,出血溢出龈沟计 4 分,自动出血计 5 分;GI 评分,牙龈健康计 0 分,轻度炎症计 1 分,炎症出现水肿计 2 分,中度炎症出现红肿、有出血计 3 分,重度炎症且肿胀明显、自动出血计 4 分;TM 评分,颊舌方向松动计 1 分,近远向有松动计 2 分,垂直松动计 3 分。

1.3.2 PCR 检测 Arg1、STAT6 水平 采用实时荧

光定量 PCR 法测定 Arg1、STAT6 水平。细胞转染成功,采用 Trizol 法提取细胞中总 RNA,应用 mRNA 逆转录试剂盒行逆转录获得 cDNA,GAPDH 为内参。采用 Primer5.0 软件设计引物。反应条件:94 ℃ 30 s,58 ℃ 45 s 复性,72 ℃ 1 min,72 ℃ 延伸 7 min,35 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因相对表达量。实验重复 3 次,取平均值。

1.3.3 疾病相关因子及炎症因子测定 分别抽取治疗前、治疗后所有患者空腹静脉血 5 mL,以 2 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取上层血清(肝素抗凝),于 -60 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、骨钙素(BGP)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。

1.3.4 疗效评价标准^[10] 显效:牙龈肿胀出血等症状消失,牙周袋深度 > 2 mm,牙龈指数下降 50%;有效:牙龈肿胀、出血等症状显著缓解,牙周袋深度 > 1 mm;无效:牙龈肿胀、出血等临床症状无改善甚至加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 \times 100%。

1.3.5 不良反应 记录并比较两组患者皮疹、局部肿胀、胃肠道反应、牙龈肿痛、恶心等不良反应发生情况,总发生率 = 不良反应发生例数 / 总例数 \times 100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组牙周指数评分比较 治疗前,两组 PLI、GI、BI、TM 评分相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 PLI、GI、BI、TM 评分降低,且联合组评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组龈沟液疾病相关因子比较 治疗前,两组 MCP-1、BGP、sICAM-1 水平相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 MCP-1、sICAM-1 水平降低,BGP 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);相对对照组,联合组 MCP-1、sICAM-1 水平较低,BGP 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组牙周指数评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	PLI 评分		GI 评分		BI 评分		TM 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	2.27 \pm 0.56	1.74 \pm 0.36*	2.11 \pm 0.85	1.99 \pm 1.36*	2.94 \pm 0.72	1.98 \pm 0.51*	1.14 \pm 0.17	0.68 \pm 0.21*
联合组	48	2.36 \pm 0.62	1.25 \pm 0.45*	2.12 \pm 0.76	1.28 \pm 0.42*	3.00 \pm 0.87	1.21 \pm 0.36*	1.15 \pm 0.20	0.34 \pm 0.20*
<i>t</i>		0.742	5.853	0.060	3.453	0.366	8.516	0.262	8.082
<i>P</i>		0.460	<0.001	0.952	<0.001	0.715	<0.001	0.794	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 两组龈沟液疾病相关因子水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCP-1(ng/L)		BGP(μ g/L)		sICAM-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	62.74 \pm 7.04	40.32 \pm 5.21*	1.56 \pm 0.53	3.67 \pm 1.36*	214.64 \pm 28.52	101.54 \pm 18.65*
联合组	48	63.86 \pm 7.12	29.75 \pm 6.35*	1.53 \pm 0.51	5.84 \pm 1.92*	209.63 \pm 30.47	87.62 \pm 10.34*
<i>t</i>		0.771	8.859	0.281	6.345	0.827	4.152
<i>P</i>		0.443	<0.001	0.779	<0.001	0.410	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组血清 Arg1、STAT6 水平比较 治疗前,两组血清 Arg1、STAT6 水平相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清 Arg1、STAT6 水平降低,且联合组 Arg1、STAT6 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较 治疗前,两组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 降低,且联合组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 较低于对照组,差异

均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清 Arg1、STAT6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Arg1(pg/mL)		STAT6(μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	0.66 \pm 0.18	0.39 \pm 0.10*	0.67 \pm 0.16	0.47 \pm 0.15*
联合组	48	0.62 \pm 0.19	0.27 \pm 0.07*	0.68 \pm 0.21	0.35 \pm 0.18*
χ^2		1.053	6.788	0.261	3.526
<i>P</i>		0.295	<0.001	0.795	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (nmol/L)		IL-6(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	6.74 \pm 1.04	4.22 \pm 1.25*	29.46 \pm 4.43	21.64 \pm 3.62*	11.46 \pm 3.42	7.21 \pm 2.05*
联合组	48	6.48 \pm 1.02	3.15 \pm 0.67*	30.32 \pm 4.51	18.34 \pm 2.02*	11.53 \pm 4.37	4.84 \pm 1.24*
t		1.230	5.215	0.937	5.502	0.087	6.834
P		0.222	<0.001	0.351	<0.001	0.931	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 两组临床疗效比较 治疗后,联合组治疗总有效率(95.83%)高于对照组(80.85%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 两组不良反应发生情况比较 治疗后,联合组不良反应总发生率(14.58%)高于对照组(12.77%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	47	15(31.91)	23(48.94)	9(19.15)	38(80.85)
联合组	48	19(39.58)	27(56.25)	2(4.17)	46(95.83)
χ^2					5.206
P					0.023

表 6 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	皮疹	局部肿胀	胃肠道反应	牙龈肿痛	恶心	总发生
对照组	47	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	6(12.77)
联合组	48	1(2.08)	3(6.25)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	7(14.58)
χ^2							0.050
P							0.822

3 讨论

牙周病的病因复杂,一般来说是由于大量的牙菌斑和牙结石长时间刺激牙龈引起的^[9]。牙周病局部刺激因素包括牙菌斑、牙结石、创伤性咬合、食物嵌塞、不良修复体、用口呼吸等,促进了牙周组织的炎症过程。研究发现,牙龈萎缩是由成年期某种脑激素分泌水平的逐渐降低引起的,导致消化系统无法吸收牙龈最需要的维生素^[10]。

牙周炎的治疗应以消炎抑菌为主,盐酸米诺环素是一种具有快速、高效抑菌作用的药物,常用于牙周炎的治疗。但盐酸米诺环素存在耐药性,且对肝功能和肾功能有一定的损害^[11]。LLLTT 是一种能够有效加速牙周组织愈合的激光疗法,随着医学技术的进步,该法目前在临床应用广泛^[12]。LLLTT 用于牙周炎的治疗,可有效消除局部刺激因素,缓解炎症。本研究将两种方法联合,通过内服和外治的方法相结合,可极大发挥两种治疗方法的优点。研究发现,多种因子在牙周炎的进展中起重要作用,其中 BGP 作为一种合成的维生素 K 依赖性钙结合蛋白,参与调节骨代谢,进而影响牙槽骨的改建过程,减轻牙槽骨的吸收破坏,延缓骨转换进程;sICAM-1 参与多种免疫反应,加重机体炎性反应;MCP-1 可激活单核细胞并促进单核细胞趋化,进而加重牙周炎患者牙龈炎性反应^[13]。TNF- α 、hs-CRP、IL-8 为主要的促炎因子,可加重患者

病情,对疾病的诊断、评估有一定参考价值,牙周炎患者血清中炎症指标水平显著升高^[14-15]。盐酸米诺环素是一种广谱抗菌药物,属于一种半合成的四环素类抗菌药物,具有高效和长效性,作用机制主要是通过抑制细菌或者其他病原菌的蛋白质合成而发挥抗菌、杀菌功效^[16]。本研究结果显示,治疗后重度牙周炎患者 BGP 水平升高, MCP-1、sICAM-1、TNF- α 、hs-CRP、IL-8 水平降低,且 LLLTT 疗法、盐酸米诺环素联合治疗疗效明显优于单一药物治疗,提示联合治疗可发挥协同作用,盐酸米诺环素可阻止细菌、蛋白质的合成而发挥抗菌的作用,明显抑制与破坏牙周组织和形成牙周袋有关的胶原酶的活性,疗效显著。

Arg1 是 M2 型巨噬细胞的一种亲水性蛋白,当机体发生外伤、感染时需要从外源摄入^[17]。慢性重度牙周炎进展可能与巨噬细胞密切相关,且发现 Arg1 可抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的增殖,以及细胞因子的分泌作用,具有重要的免疫调节功能^[18]。研究显示,在重度牙周炎中 Arg1 表达下降,且 Arg1 具有促进血管生长和修复、重构损伤组织的功能^[19]。STAT6 的磷酸化在 M2 巨噬细胞极化过程中发挥重要作用^[20]。相关研究指出,通过抑制 STAT6 磷酸化,从而抑制巨噬细胞分化为 M2 型,进一步证实 STAT6 磷酸化广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症等过程^[21]。研究发现,在健康牙周组织中有 Arg1、STAT6 的存在,提

示 M2 型巨噬细胞在维持免疫稳态中有关键作用^[22]。盐酸米诺环素的有效成分可能有效抑制胶原酶活性,减少骨吸收,促进牙周膜细胞的附着及牙周组织再生,从而改善慢性牙周炎的症状。LLLTT 疗法是指功率密度低的红光或近红外光,具有促进伤口愈合、神经再生等作用,安全无创^[23]。本研究结果指出,治疗后重度牙周炎患者 Arg1、STAT6 水平降低,提示 LLLTT 疗法联合盐酸米诺环素药物可有效抑制炎症反应,减轻重度牙周炎牙槽骨的吸收,延缓牙齿脱落,加强疗效。

综上所述,LLLTT 疗法、盐酸米诺环素联合应用可改善重度牙周炎患者临床症状,有效减轻龈沟液内炎症反应,改善牙周指数,抑制 Arg1、STAT6 水平,疗效显著,不良反应较少,安全性高,可作为治疗重度牙周炎的有效手段。但本研究样本纳入量较小,可能会使研究结果出现偏倚,需进一步加大样本量深入研究以确认。

参考文献

[1] KUMAR S. Evidence-based update on diagnosis and management of gingivitis and periodontitis [J]. Dent Clin North Am, 2019, 63(1): 69-81.

[2] SUVAN J, LEIRA Y, MORENO SANCHO F M, et al. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis, a systematic review [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47 (Suppl 22): S155-S175.

[3] VAN DER WEIJDEN G A F, DEKKERS G J, SLOT D E. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: a retrospective analysis [J]. Int J Dent Hyg, 2019, 17(4): 309-317.

[4] 李宏斌, 李荣华, 赵燕娟. 低能量激光疗法对重度牙周炎患者龈沟液中细胞因子的影响 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2020, 43(4): 292-296.

[5] 杜凌晨. 培氟沙星联合盐酸米诺环素对牙周炎患者的疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1250-1252.

[6] 叶庆元, 李子涵, 王垭铮, 等. 间充质干细胞来源凋亡囊泡缓解牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导下巨噬细胞促炎状态的研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(8): 791-798.

[7] 李莹, 张波, 赵紫婷. 牙龈卟啉单胞菌影响牙龈上皮细胞 miR-155-5p 通过 JAK/STAR 信号通路作用牙周炎的机制 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 51-57.

[8] 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.

[9] 黄稍稍, 林柳, 邝晓岚. 牙周整复术对患者牙周指标、龈沟液炎症因子和功能评分影响的临床研究 [J]. 临床口腔医

学杂志, 2020, 36(5): 295-298.

- [10] 何晓宇, 石晶. 复方甘菊利多卡因凝胶在慢性牙周炎辅助治疗中的疗效研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2021, 37(2): 212-215.
- [11] 许朗, 鲁大鹏. 高压氧与盐酸米诺环素治疗慢性牙周炎效果对比及对牙周微生态影响研究 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(4): 473-475.
- [12] 李凤, 徐华顺. 低能量激光配合牙周基础治疗对糖尿病合并慢性牙周炎患者龈沟液细胞因子及 LPS、leptin 的影响 [J]. 上海口腔医学, 2018, 27(6): 637-640.
- [13] 董蕾, 方朝晖, 徐培. 丹蛭降糖胶囊治疗大鼠糖尿病牙周炎的效果及牙周组织中骨钙素表达变化 [J]. 山东医药, 2019, 59(32): 8-11.
- [14] 黄辉, 于大海, 罗智杰, 等. 牙周基础治疗对中重度牙周炎患者血清 BDNF 和炎症因子的影响 [J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(1): 19-21.
- [15] 杜宁, 刘昕, 田啊林, 等. 牙周炎 NLRP3 炎性小体表达量与炎症反应、牙槽骨吸收的相关性研究 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 59-62.
- [16] 冉碧红, 龙晓玲, 冉萌. 盐酸米诺环素软膏联合布洛芬治疗老年人慢性牙周炎的疗效及对患者炎症因子的影响 [J]. 海南医学, 2021, 32(7): 881-884.
- [17] MING Z, ZOU Z, CAI K, et al. Arg1 functions as a tumor suppressor in breast cancer [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(11): 1257-1264.
- [18] ARLAUCKAS S P, GARREN S B, GARRIS C S, et al. Arg1 expression defines immunosuppressive subsets of tumor-associated macrophages [J]. Theranostics, 2018, 8 (21): 5842-5854.
- [19] 杨亚楠, 于时卉, 闫香珍, 等. 牙龈卟啉单胞菌对 db/db 小鼠骨髓来源巨噬细胞极化作用的初步探究 [J]. 口腔医学, 2020, 40(1): 13-16.
- [20] 齐潇丽, 李莹, 蒋俊青, 等. 清热凉血方对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型 JAKs/STATs 通路表达影响的研究 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(2): 162-166.
- [21] 谭昭, 刘乙臻, 王琳源, 等. M2 型巨噬细胞相关因子在慢性重度牙周炎中的表达 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49 (5): 410-413.
- [22] 李慧, 李明贺, 汪洋, 等. L-精氨酸对实验性牙移动大鼠牙周组织 CD133 表达的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23 (3): 531-534.
- [23] 孙亚如, 张建, 魏俭铭, 等. 低能量 1 064 nm 激光治疗老年患者药物性牙龈肥大的初步疗效评价 [J]. 中国激光医学杂志, 2020, 29(4): 198-202.

(收稿日期: 2021-02-10 修回日期: 2022-05-11)