

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.022

❖ 临床研究 ❖

# 盐酸米诺环素联合碘甘油对牙周炎患者牙周参数、龈沟液炎症因子及骨代谢因子的影响

邢怡<sup>1,2</sup>, 陈北<sup>2</sup>, 郭小龙<sup>3</sup>

(1. 西安市中心医院; 2. 西安电力中心医院, 陕西 西安 710032; 3. 延安市人民医院, 陕西 延安 713000)

**【摘要】目的:** 探究盐酸米诺环素联合碘甘油对牙周炎患者牙周参数、龈沟液炎症因子及骨代谢因子的影响。**方法:** 选取 80 例牙周炎患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 40 例。对照组予以碘甘油 + 基础治疗; 观察组予以米诺环素 + 碘甘油 + 基础治疗, 疗程均为 4 周。比较两组患者临床总有效率; 治疗前后牙周致病菌、牙周参数 [ 牙周袋探诊深度 (PD)、临床附着丧失指数 (CAL)、出血指数 (BI)、菌斑指数 (PLI) ]、龈沟液中炎症因子 [ 白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) ] 和骨代谢因子 [ I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型胶原 C 端肽 (CTX)、骨钙素 (BGP)、降钙素 (CT) ] 水平变化。**结果:** 观察组临床总有效率高高于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组治疗后龈下牙龈卟啉单胞菌及伴放线放线杆菌比例、牙周参数 PD、CAL、BI、PLI 和龈沟液中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MMP-13 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 龈沟液中 PINP、BGP 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), CTX、CT 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 盐酸米诺环素联合碘甘油及牙周基础治疗牙周炎可提高临床疗效, 抑制牙周致病菌, 缓解牙周症状, 减轻炎症反应, 改善骨代谢。

**【关键词】** 米诺环素; 碘甘油; 牙周炎; 炎症因子; 骨代谢

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A

## Effects of minocycline hydrochloride combined with iodine glycerin on periodontal indexes, inflammatory and bone metabolism factors in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis

XING Yi<sup>1,2</sup>, CHEN Bei<sup>2</sup>; GUO Xiao-long<sup>3</sup>

(1. Xi'an Central Hospital; 2. Xi'an Electric Power Central Hospital, Xi'an 710000; 3. Yan'an People's Hospital, Yan'an 713000, Shaanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the effects of minocycline hydrochloride combined with iodine glycerin on periodontal indexes, inflammatory and bone metabolism factors in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. **Methods:** 80 patients with periodontitis were selected as the research object, and were divided into control group and observation group by different treatment methods, 40 cases in each group. The control group was treated with iodine glycerin + periodontal initial therapy, and the observation group was treated with minocycline hydrochloride on the basis of the control group. After 4 weeks of treatment, the clinical total effective rate were compared between the two groups. The levels of periodontal pathogens, periodontal indexes [ probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), bleeding index (BI), plaque index (PLI) ], inflammatory factors [ interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), matrix-metalloproteinases-13 (MMP-13) ], and bone metabolism factors [ type I procollagen propeptide (PINP), type I collagen cross-linked C-telopeptides (CTX), bone gla protein (BGP), calcitonin (CT) ] in gingival crevicular fluid were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the proportion of porphyromonas gingivalis, actinobacillus actinomycetes, periodontal indexes PD, CAL, BI, PLI and IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MMP-13 in gingival crevicular fluid after treatment of the observation group were significantly lower ( $P < 0.05$ ). The gingival crevicular fluid levels of PINP and BGP in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the levels of CTX and CT in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Minocycline hydrochloride combined with iodine glycerin and periodontal initial therapy can significantly improve the clinical efficacy in the treatment of periodontitis, inhibit periodontal pathogens, relieve periodontal symptoms, reduce inflammatory reaction and improve bone metabolism.

**[Key words]** Minocycline hydrochloride; Iodine glycerin; Periodontitis; Inflammatory factors; Bone metabolism

牙周炎通常是由牙菌斑中细菌侵犯牙周组织而引发的慢性炎症,将破坏牙周支持组织、形成牙周袋、牙槽骨吸收,最终导致牙齿松动、脱落,影响咀嚼功能和美观<sup>[1]</sup>。牙周基础治疗如清除牙石、牙菌斑等是临床牙周炎治疗必要手段,可有效消除局部致病因素,减轻炎症,但仅依靠机械刮治无法避免细菌、污染物的再次渗入,且刮治术后也可能引发感染,效果有限<sup>[2]</sup>,因而临床也常辅以其他抗菌、消炎药物进行治疗。碘甘油是临床常用消毒防腐剂,可使菌体蛋白质变性死亡,有效杀灭细菌、真菌、病毒,常用于各种局部炎症治疗<sup>[3]</sup>。但碘甘油的灭菌作用时间有限,难以达到长期稳定的抗菌效果。研究<sup>[4]</sup>发现,口服抗生素可在一定程度上缓解牙周炎症。但也有学者<sup>[5]</sup>指出,全身用药时作用较分散,在牙龈局部的药物浓度难以达到最佳,影响疗效。米诺环素为广谱抗生素,对牙菌斑中的主要菌种有极强的抑制作用,且其缓释剂型可在局部成膜缓慢释放药物成分,使牙周局部药物浓度在较长时间内维持较高浓度<sup>[6]</sup>。本研究通过将盐酸米诺环素局部用于牙周炎治疗中,借探究其对患者牙周参数、龈沟液炎症因子及骨代谢因子的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年5月至2021年2月西安市中心医院80例接受治疗的牙周炎患者为研究对象,依据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各40例。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意,两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

纳入标准:(1)符合牙周炎诊断标准;(2)年龄18~65岁;(3)近6个月内未进行系统牙周治疗,近1个月内未使用抗生素、激素、抗炎药等;(4)口腔内至少有20颗存留牙齿可共牙周评价;(5)知情同意参与研究,且配合度高。排除标准:(1)妊娠或哺乳期间妇女;(2)合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、免疫系统或凝血系统障碍、感染性疾病者;(3)合并其他口腔疾病如牙外伤、牙髓炎、口腔癌等;(4)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌者。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	吸烟(例)
观察组(n=40)	22/18	53.86 ± 7.24	3.68 ± 0.89	23.19 ± 1.82	21
对照组(n=40)	25/15	52.25 ± 7.68	3.55 ± 0.92	23.26 ± 1.77	23
$t/\chi^2$ 值	0.464	0.965	0.642	0.174	0.202
P值	0.496	0.338	0.523	0.862	0.653

### 1.2 方法

对照组予以基础治疗+碘甘油(20 mL,上海运佳黄浦制药有限公司)治疗,基础治疗包括口腔清洁(祛除牙石、软垢、牙菌斑等)、龈下刮治、根面平整,术后交替使用双氧水(3%)和生理盐水冲洗,清除残存的病原菌、牙石碎片等,随后使用注射器将碘甘油向患牙牙周袋底部注入,边注入边后退至溢出,保证药物填满牙周袋,嘱患者治疗后1 h内禁饮食,1次/周;观察组在对照组基础上增加盐酸米诺环素软膏(0.5 g, Sunstar INC Japan)治疗,在基础治疗、注入碘甘油完成15 min后,使用注射器将米诺环素缓慢向患牙牙周袋底部注入,边注入边后退至溢出,保证药物填满牙周袋,嘱患者治疗后1 h内禁饮食,1次/周,疗程均为4周。治疗期间禁止接受其他牙周炎相关治疗,禁止使用抗生素、激素、抗炎药等。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:参考《口腔内科学》<sup>[7]</sup>进行3级评价。显效为牙菌斑、牙龈红肿、出血等症状基本或完全消失,PD减小 $> 2$  mm或恢复正常;有效为牙龈、菌斑、出血等症状有明显改善,PD减小1~2 mm;无效为牙周症状位无明显改善或加重,PD减小不足1 mm。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)牙周致病菌:口腔两个象限中牙周袋深度超过5 mm处菌斑中牙龈卟啉单胞菌(Pg)、伴放线放线杆菌(Aa)比例。(3)牙周参数:牙周袋探诊深度(PD)、临床附着丧失指数(CAL)、出血指数(BI)、菌斑指数(PLI),每患者均测量6颗牙,每牙均探诊6个位点,以最深位点数据为准,最终结果取平均值。(4)龈沟液炎症因子:使用无菌滤纸条(2.5 mm $\times$ 8.5 mm, Whatman3#)采集龈沟液样本,气枪吹干牙齿表面,选取6个位点,置入滤纸条并停留约20 s后取出,置于EP管中在-70℃保存待测。采用免疫酶联吸附法(ELISA)检测白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13),试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。(5)骨代谢因子:采集龈沟液样本,使用全自动电化学发光仪(Beckman Coulter)检测I型前胶原氨基端前肽(PINP)、I型胶原C端肽(CTX)、骨钙素(BGP)、降钙素(CT)。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 $t$ 检验或配对 $t$ 检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 ( $n=40$ )	16(40.00)	21(52.50)	3(7.50)	37(92.50)
对照组 ( $n=40$ )	11(27.50)	19(47.50)	10(25.00)	30(75.00)
$\chi^2$ 值				4.501
$P$ 值				0.034

### 2.2 两组患者牙周致病菌比例比较

治疗前, 两组患者龈下牙周致病菌比例比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者龈下 Pg、Aa 比例均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者牙周参数比较

治疗前, 两组患者牙周参数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者 PD、CAL、BI、PLI 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组低于对照

组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组患者龈沟液炎症因子比较

治疗前, 两组龈沟液中炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组龈沟液中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MMP-13 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 两组患者龈沟液骨代谢因子比较

治疗前, 两组龈沟液中骨代谢因子水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者龈沟液中 PINP、BGP 水平均较治疗前上升 ( $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); CTX、CT 水平下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 3 两组患者牙周致病菌比例比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	Pg		Aa	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=40$ )	0.47 $\pm$ 0.12	0.17 $\pm$ 0.04 *	0.024 $\pm$ 0.005	0.014 $\pm$ 0.003 *
对照组 ( $n=40$ )	0.48 $\pm$ 0.10	0.30 $\pm$ 0.06 *	0.023 $\pm$ 0.006	0.018 $\pm$ 0.005 *
$t$ 值	0.405	11.402	0.809	4.338
$P$ 值	0.687	<0.001	0.421	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

表 4 两组患者牙周参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PD (mm)		CAL (mm)		BI		PLI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=40$ )	5.47 $\pm$ 0.69	3.43 $\pm$ 0.46 *	5.15 $\pm$ 0.22	3.94 $\pm$ 0.92 *	2.89 $\pm$ 0.72	0.85 $\pm$ 0.26 *	2.42 $\pm$ 0.69	1.08 $\pm$ 0.35 *
对照组 ( $n=40$ )	5.50 $\pm$ 0.65	4.15 $\pm$ 0.53 *	5.13 $\pm$ 0.25	4.46 $\pm$ 1.08 *	2.94 $\pm$ 0.77	1.24 $\pm$ 0.38 *	2.39 $\pm$ 0.65	1.48 $\pm$ 0.43 *
$t$ 值	0.200	6.489	0.380	2.318	0.299	5.357	0.200	4.563
$P$ 值	0.842	<0.001	0.705	0.023	0.765	<0.001	0.842	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

表 5 两组患者龈沟液炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 (pg/mL)		TNF- $\alpha$ (g/L)		MCP-1 (ng/L)		MMP-13 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=40$ )	107.35 $\pm$ 12.51	58.66 $\pm$ 7.83 *	7.57 $\pm$ 1.36	3.84 $\pm$ 0.57 *	136.24 $\pm$ 23.11	65.85 $\pm$ 15.74 *	4.42 $\pm$ 1.08	1.52 $\pm$ 0.49 *
对照组 ( $n=40$ )	105.84 $\pm$ 11.79	74.37 $\pm$ 8.68 *	7.53 $\pm$ 1.40	4.92 $\pm$ 0.63 *	133.96 $\pm$ 22.87	87.32 $\pm$ 17.76 *	4.39 $\pm$ 1.05	2.37 $\pm$ 0.73 *
$t$ 值	0.555	8.499	0.162	8.040	0.443	5.721	0.126	6.114
$P$ 值	0.580	<0.001	0.872	<0.001	0.658	<0.001	0.900	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

表 6 两组患者龈沟液骨代谢因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PINP (pg/mL)		CTX (pg/mL)		BGP (ng/mL)		CT (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=40$ )	29.78 $\pm$ 4.51	47.66 $\pm$ 5.73 *	286.74 $\pm$ 33.85	196.57 $\pm$ 22.16 *	1.88 $\pm$ 0.38	4.43 $\pm$ 0.33 *	30.52 $\pm$ 4.17	22.54 $\pm$ 3.28 *
对照组 ( $n=40$ )	30.06 $\pm$ 4.82	38.23 $\pm$ 5.22 *	282.30 $\pm$ 35.46	234.59 $\pm$ 24.38 *	1.82 $\pm$ 0.41	3.52 $\pm$ 0.36 *	29.43 $\pm$ 4.32	26.69 $\pm$ 4.03 *
$t$ 值	0.268	7.694	0.573	7.298	0.678	11.784	0.937	5.051
$P$ 值	0.789	<0.001	0.568	<0.001	0.499	<0.001	0.351	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与组内治疗前相比。

### 3 讨论

调查<sup>[8]</sup>显示,我国患不同程度牙周病的人群高达 90%,且牙周病易反复发作,严重影响患者口腔美观和生活质量。牙周炎急性发作时,口腔内牙龈卟啉菌、螺旋体、伴放线放线杆菌等大量繁殖,进而加重口腔炎症反应,加速病情进展,故临床常予以抗菌药物进行急症治疗。研究<sup>[9]</sup>显示,牙周炎患者牙菌斑成分主要为兼性厌氧菌、革兰阳性菌。本研究结果显示,观察组临床总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),且治疗后观察组龈下 Pg、Aa 比例和牙周参数 PD、CAL、BI、PLI 均较对照组显著更低( $P < 0.05$ ),表明盐酸米诺环素联合碘甘油及牙周基础治疗牙周炎可显著提高临床疗效,抑制致病菌,改善牙周参数,可能与盐酸米诺环素抑菌作用有关。盐酸米诺环素为高效、速效、长效的四环素类广谱抗生素,可通过破坏细菌细胞壁、阻断 DNA 或蛋白质的合成来发挥抗菌作用,对革兰阳性菌、阴性菌、部分厌氧菌均有效<sup>[10]</sup>;米诺环素还被证实可抑制组织胶原酶活性,对钙离子、锌离子也有螯合作用,可在牙周组织中发挥螯合、缓释双重作用,保护局部组织,促进干细胞分化和牙周组织再生<sup>[11]</sup>;另外,局部用药还可直接作用于病灶处,在患处组织维持高浓度药物水平,实现长时间灭菌、抑菌的效果。

牙周炎作为慢性炎症,患者牙周局部组织常被炎症介质、炎症细胞等浸润,不仅会引发红肿、疼痛、溢脓等表现,随病情进展,龈沟液中的炎症因子也会通过破损的上皮组织进入血液、体液循环,进一步刺激疾病发展<sup>[12]</sup>。IL-6、TNF- $\alpha$  为临床常用炎症标志物;MCP-1 对嗜酸性粒细胞、T 细胞、单核细胞均有趋化作用,可将其募集至炎症部位,还可诱导相关细胞释放 IL-6,研究<sup>[13]</sup>显示,MCP-1 可客观的反映牙周炎的发展;MMP-13 是基质金属蛋白酶家族中作用较强的胶原酶,其表达受转化生长因子 3 (TGF- $\beta$ 3) 的诱导,可降解天然胶原酶(I ~ IV 型)纤连蛋白等,损伤软骨纤维结构,破坏骨组织,已有研究<sup>[14]</sup>证实,MMP-13 水平与牙周炎患者牙周参数呈正相关。故检测龈沟液相关炎症因子对病情评估十分必要。本研究结果显示,观察组治疗后龈沟液中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MMP-13 水平较对照组更低( $P < 0.05$ ),表明加用盐酸米诺环素可明显减轻牙周炎患者局部炎症程度,从而加速相关症状的消退,可能与米诺环素的抗炎作用有关。米诺环素强效的抑菌作用可有效抑制患者牙周组织致病菌的增殖,避免组织再受细菌侵袭,减轻患处的免疫炎症反应;米诺环素还可通过抑制嗜酸粒细胞和中性粒细胞趋化、

抗活性氧、抑制 T 淋巴细胞增殖等途径来减少 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  等的生成,发挥抗炎作用<sup>[15]</sup>。

牙周炎患者牙周组织的修复和再生与骨代谢状态密切相关,牙槽骨吸收也是导致牙松动的原因之一,因此在牙周炎治疗中改善患者骨代谢状态十分必要。PINP、BGP 为骨形成指标,为成骨细胞敏感/特异标志物,水平升高提示成骨功能加强<sup>[16]</sup>;CTX、CT 为骨吸收指标,当破骨细胞活性增强时由骨胶原释放<sup>[17]</sup>。故检测上述骨代谢指标可反映成骨/破骨细胞的分化、成熟水平,了解牙周组织骨丢失情况。本研究结果显示,观察组治疗后龈沟液中 PINP、BGP 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),CTX、CT 水平则更低( $P < 0.05$ ),表明加用盐酸米诺环素可有效改善牙周炎患者的骨代谢状态,促进骨重建,可能与米诺环素的螯合作用有关。米诺环素可与钙离子螯合并沉积在骨组织中,具较好的骨亲和力,从而抑制骨吸收、促进骨形成<sup>[18]</sup>。

综上所述,在使用碘甘油及牙周基础治疗牙周炎的基础上增加盐酸米诺环素治疗,可明显提高临床疗效,抑制牙周致病菌,促进牙周症状消退,减轻局部炎症反应、改善骨代谢状态可能是其发挥疗效的作用机制。

### 参考文献

- [1] Michaud DS, Zhuxuan F, Jian S, et al. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk[J]. *Epidemiologic Reviews*, 2017, 39(1): 49-58.
- [2] 宁海燕,梁斌,梁扬师.西帕依固龈液含漱或冲洗辅助牙周基础治疗对牙周炎疗效的对比研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2020, 36(2): 312-316.
- [3] 孙丽艳,李鹏,邹桂克.碘甘油联合曲安奈德口腔软膏治疗口腔溃疡的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(9): 109-112.
- [4] 向辉,路瑞芳,张立,等.机械治疗同期口服抗生素对侵袭性牙周炎龈下菌斑和唾液中牙周致病菌的影响[J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(7): 475-481.
- [5] Jain A, Gupta J, Bansal D, et al. Effect of scaling and root planing as monotherapy on glycemic control in patients of Type 2 diabetes with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2019, 23(4): 303-310.
- [6] Chackartchi T, Hamzani Y, Shapira L, et al. Effect of Subgingival Mechanical Debridement and Local Delivery of Chlorhexidine Gluconate Chip or Minocycline Hydrochloride Microspheres in Patients Enrolled in Supportive Periodontal Therapy: a Retrospective Analysis[J]. *Oral health & preventive dentistry*, 2019, 17(2): 167-171.
- [7] 李玉晶.实用口腔内科学[M].北京:中国中医药出版社,2001.
- [8] 曹采方.对牙周病和龋齿患病率的思考—如何解读第三次全国口腔健康流行病学调查的资料[J]. *中华口腔医学杂志*, 2013, 48(5): 257-259.
- [9] 马锦华,赵信.84例慢性牙周炎患者病变牙袋内厌氧菌分布及耐药性分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2016, 37(6): 69-72.

[10] Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, et al. Clinical relevance of adjunctive minocycline microspheres in patients with chronic periodontitis; secondary analysis of a phase 3 trial[J]. Journal of Periodontology, 2004, 75(4): 531 - 536.

[11] 马超. 米诺环素辅助治疗慢性牙周炎临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 5(14): 1405 - 1406.

[12] Farhat SB, Souza CD, Braosi A, et al. Complete physical mapping of IL6 reveals a new marker associated with chronic periodontitis[J]. Journal of Periodontal Research, 2017, 52(2): 255 - 261.

[13] 薛媛, 赵文峰, 刘继延. 慢性牙周炎牙周基础治疗前后血清超敏 C 反应蛋白与单核细胞趋化蛋白 - 1 变化研究[J]. 中国实用口腔科杂志, 2018, 11(2): 84 - 87.

[14] Deepali PD, Dhoom MS. Effect of phase 1 periodontal therapy on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases-3 and -13 in chronic periodontitis patients[J]. Journal of Investigative and

Clinical Dentistry, 2013, 6(2): 118 - 124.

[15] 任韵清, 杨森, 张学军. 米诺环素应用新进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(12): 777 - 778.

[16] Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk[J]. Bone, 2004, 34(2): 344 - 351.

[17] Kamiya M, Soen S, Kikuchi H. AB0556 The utility to measure markers of new bone and cartilage metabolism (DKK - 1, OPG, CTX-II) in patients treated with tocilizumab: A multicentre, prospective study[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2013, 71(3): 670 - 673.

[18] 李慧, 李明贺, 赵聪, 等. 盐酸米诺环素治疗绝经妇女牙周炎患者的疗效及其对龈沟液中炎症因子和骨代谢因子的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1304 - 1308.

(收稿日期: 2021 - 04 - 29 修回日期: 2021 - 06 - 05)

(上接第 1495 页)

### 参考文献

[1] Fusco A. Benefits and Harms of Percutaneous Vertebroplasty for the Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A Cochrane Review Summary With Commentary[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2019, 98(12): 1151 - 1152.

[2] Zhao P, Guo A, Tan Z, et al. The evaluation of the treatment for old osteoporotic vertebral compression fracture pain by percutaneous vertebroplasty[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(27): e20479.

[3] 邓姗, 王涛, 李平, 等. 右美托咪啶联合喷他佐辛静脉麻醉在骨质疏松性骨折椎体成形术中的效果[J]. 中华创伤杂志, 2019, 35(6): 562 - 567.

[4] 赵婉莹, 杨晓春, 谢咏秋, 等. 羟考酮与舒芬太尼联合咪达唑仑在无痛结肠镜检查中的应用比较[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(8): 37 - 43.

[5] Zhang Y, Zhang R, Ding N. Investigation of analgesic dose of nalbuphine combined with remifentanyl after radical gastrectomy[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 1633 - 1638.

[6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5): 413 - 443.

[7] 康昭河, 李增春, 周宇, 等. 老年经皮穿刺椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰段压缩骨折的效果[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(8): 1655 - 1657.

[8] Firanescu CE, de Vries J, Lodder P, et al. Percutaneous Vertebro-

plasty is no Risk Factor for New Vertebral Fractures and Protects Against Further Height Loss (VERTOS IV)[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42(7): 991 - 1000.

[9] Sung TY, Lee DK, Bang J, et al. Remifentanyl-based propofol-supplemented vs. balanced sevoflurane-sufentanil anesthesia regimens on bispectral index recovery after cardiac surgery: a randomized controlled study[J]. Anesth Pain Med (Seoul), 2020, 15(4): 424 - 433.

[10] 杨恒, 郑汉, 沈文理, 等. 纳布啡联合舒芬太尼在老年骨科患者全身麻醉中的临床观察[J]. 广东医学, 2019, 40(s1): 113 - 116.

[11] 李瑞, 思永玉, 路明亮, 等. 盐酸纳布啡和舒芬太尼在无痛胃十二指肠镜检查中的效果对比[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(7): 116 - 120.

[12] 王海霞, 王建松, 张杰, 等. 咪达唑仑复合不同剂量盐酸纳布啡用于重度肥胖患者无痛胃镜检查的临床观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29(5): 329 - 333.

[13] 刘野, 徐铭军. 帕瑞昔布钠超前镇痛对于妇科开腹手术镇痛效果以及寒战反应的影响[J]. 中国临床医生, 2015, 43(3): 66 - 68.

[14] Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195659.

[15] Youngblom E, DePalma G, Sands L, et al. The temporal relationship between early postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older patients: a prospective cohort study[J]. Can J Anaesth, 2014, 61(12): 1084 - 1092.

(收稿日期: 2021 - 05 - 22 修回日期: 2021 - 07 - 11)