

米诺环素治疗牙周炎的研究进展

翟利云^{1*}, 魏 珍¹, 庞宇轩², 王金蕊^{1#} (1. 吉林大学口腔医院牙体牙髓病科, 长春 130021; 2. 吉林大学口腔医院修复科, 长春 130021)

中图分类号 R978.14 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3742-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.47

摘要 目的: 为临床合理使用米诺环素治疗牙周炎提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对米诺环素治疗牙周炎的研究进展进行归纳和总结。结果与结论: 米诺环素可使牙周袋内保持较长时间的有效药物浓度, 有效抑制牙周炎的主要致病菌和胶原酶, 促进牙周组织再生。米诺环素的全身和局部给药都取得了良好的临床效果, 局部给药可避免全身给药的不良反应, 有替代全身给药的趋势。

关键词 米诺环素; 牙周炎; 抑菌作用; 不良反应

牙周炎是口腔科常见的一种慢性感染性疾病, 牙菌斑是牙周炎的主要致病因素, 清除牙菌斑、防止或减缓菌斑的再聚集是治疗并防止牙周炎复发的主要途径^[1]。机械方法清除龈下牙菌斑、破坏菌斑生物膜是阻断牙周炎发展最有效的方法, 但对牙周组织破坏严重, 牙周袋较深以及伴有糖尿病等全身性疾病的患者须使用抗菌药物作为洁治术和刮治术的辅助

治疗。米诺环素, 又名二甲胺四环素, 是一种广谱抗菌的四环素类抗生素, 具备广谱抗菌作用以及抗炎、抑制胶原酶活性、促进牙周组织再生等药理学特性。本文拟对米诺环素治疗牙周炎的作用机制、临床应用及不良反应进行归纳和总结。

1 作用机制

1.1 药理学

- placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD[J]. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*, 2005, 44(7):647.
- [8] Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta regression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(2):174.
- [9] Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(5):694.
- [10] 徐通, 周翊, 魏宏伟, 等. 托莫西汀和哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效和安全性比较[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(7):499.
- [11] 吴晓萍, 黄云倩. 托莫西汀与哌甲酯治疗注意缺陷多动障碍患儿的疗效和安全性比较[J]. *儿科药学杂志*, 2012, 18(6):21.
- [12] Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, et al. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis[J]. *J Atten Disord*, 2011, 15(8):674.
- [13] Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2011(10):176.
- [14] Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, et al. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multi-center trial in Germany[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011, 21(2):97.
- [15] Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders[J]. *Neurology*, 2005, 65(12):1941.
- [16] Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid tourette syndrome[J]. *J Atten Disord*, 2008, 11(4):470.
- [17] Cottrell S, Tilden D, Robinson P, et al. A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom[J]. *Value Health*, 2008, 11(3):376.
- [18] Hong J, Dilla T, Arellano J. A modelled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain[J]. *BMC Psychiatry*, 2009, doi:10.1186/1471-244X-9-15.
- [19] Erder MH, Xie J, Signorovitch JE, et al. Cost effectiveness of guanfacine extended-release versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: application of a matching-adjusted indirect comparison[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2012, 10(6):381.

* 硕士研究生。研究方向: 牙体牙髓病学。电话: 0431-88796017。E-mail: zhailiyun0603@163.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 牙体牙髓病学。电话: 0431-88796017。E-mail: 891945048@qq.com

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-12-26)

(编辑: 陶婷婷)

米诺环素是脂溶性药物,吸收迅速,易于向富脂质组织渗透,具有高效和长效性。孙颖等^[2]的研究显示,口服250 mg四环素2 h后,唾液药物浓度为0.09 μg/ml,龈沟液药物浓度为0.61 μg/ml;口服100 mg米诺环素2 h后,唾液药物浓度为0.31 μg/ml,龈沟液药物浓度为1.49 μg/ml。米诺环素局部用药的最大优点是使牙周袋内保持较长时间的有效药物浓度,而血药浓度低,全身毒副作用小。Vanderkerckhove BN等^[3]的研究表明,2%米诺环素在龈下应用1 h后龈沟液中的浓度达1 000 μg/ml,是最低抑菌浓度的100倍,6 h内龈沟液药物浓度>100 μg/ml,第7天药物浓度为0.1 μg/ml,接近抑制牙周袋内G⁻菌繁殖的浓度,说明该药的有效药物浓度可维持5~7 d。王姝等^[4]研究表明,在牙周袋内使用米诺环素凝胶后,第1天药物浓度为3.334 mg/L,第2天下降至1.857 mg/L,至第6~7天释放速度基本稳定,药物浓度仍在有效的抑菌范围内。

1.2 对牙周致病菌的抑制作用

牙周炎是以厌氧菌感染为主的慢性感染性疾病,牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)、中间普氏菌(*Prevotella intermedia*, Pi)、黏性放线菌(*Actinomyces viscosus*, Av)和具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, Fn)等厌氧菌是牙周炎的优势病原菌。其中,Pg在成人牙周炎的龈下菌斑检出率最高^[5]。四环素类药物大多对牙周致病菌有抑制作用,米诺环素的抗菌活性最高,是四环素的3~11倍,对Pg、Pi、Av和Fn均有良好的杀灭作用^[6]。邓淑丽等^[7]对62例中、重度牙周炎患者,分别采用龈下刮治术和根面平整术的基础治疗、予米诺环素至牙周袋内的治疗及基础治疗+米诺环素至牙周袋内的综合治疗,比较治疗前后龈下菌斑中Pg数量。结果显示,3组方案治疗后的Pg数量比治疗前均下降,其中米诺环素组($P<0.05$)、综合治疗组下降率显著高于基础治疗组。可见,米诺环素可有效抑制牙周炎的主要致病菌Pg。Eguchi T等^[8]的研究表明,牙周袋内局部应用米诺环素可降低细菌总数,且可有效缓解急性牙周脓肿症状。近年来,由于四环素的大量应用,耐药菌株增多,米诺环素的耐药菌株较少,且细菌耐药性较低。

1.3 对胶原酶的抑制作用

胶原酶是产生于细菌和中性粒细胞的一种基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)。胶原酶能广泛降解胶原纤维,破坏牙周结缔组织,促进骨组织吸收。米诺环素能与胶原酶活化必需的Ca²⁺、Zn²⁺螯合,抑制炎症源性的胶原酶,降低结缔组织的破坏程度。耿素芳等^[9]首次检测了局部应用米诺环素对龈沟液中胶原酶的影响。结果显示,用药4周后,龈沟液中胶原酶的活性水平明显降低,而对照组龈下刮治4周后胶原酶水平虽有下降,但与基线比较无明显差异,说明牙周袋内局部应用米诺环素对胶原酶有明显抑制作用。MMP-2及其组织抑制剂(TIMP-2)在牙周胶原纤维的破坏和修复中起重要作用。包柳明等^[10]的试验发现,治疗4周后,基础治疗加局部应用米诺环素软膏组龈沟液中MMP-2和MMP-2/TIMP-2值下降的幅度较基础治疗组更明显,表明米诺环素可以下调龈沟液MMP-2和MMP-2/TIMP-2值,减少牙周组织的破坏,促进牙周组织的修复。

1.4 对牙周组织再生的促进作用

米诺环素是一种中等强度的酸,使牙根面轻度脱钙,牙本质小管开放,抑制上皮细胞向根方移动,促使牙周膜细胞在根

面上迁移、附着和生长^[10]。Elkayam R等^[11]的研究表明,米诺环素可促进牙周膜细胞增殖,促使牙周膜细胞合成更多的总蛋白和胶原;扫描电镜观察米诺环素处理过的牙本质表面,牙周膜细胞产生多而细的突触,形成伸展的丝状假足,在牙本质表面形成致密网,并与暴露的纤维基质混合,牙周膜细胞突触可伸入牙本质小管,使牙周膜细胞与牙本质表面紧密接触,促进牙周膜细胞附着,有利于牙周组织再生。

2 临床应用

2.1 全身给药

全身给药可使药物到达牙周袋底部及根分叉等器械难以达到的区域,可杀灭侵入牙周袋壁的致病菌,清除牙周袋以外的病原微生物,防止细菌感染和牙周袋内再定植,减少牙周炎的复发。徐燕等^[12]比较了全身或局部予米诺环素加机械治疗与仅用机械治疗对慢性牙周炎疗效的影响。结果显示,4周时,局部给药组的牙根指数、探诊深度和附着丧失与全身给药组比较差异有统计学意义($P<0.05$);12周时,局部给药组的上述指标与全身给药组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但与机械组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。可见,局部和全身使用米诺环素均可提高牙周炎的临床疗效,但与局部给药相比,全身给药的疗效需较长时间。

牙周炎与全身系统性疾病(糖尿病、心血管疾病等)有密切关系。牙周炎的致病菌可加重糖尿病患者的糖代谢紊乱,糖尿病的高血糖环境又可加重牙周组织的炎症反应。危晶晶等^[13]的试验表明,牙周致病菌可以导致动脉硬化。申丹凤等^[14]的研究提示,慢性牙周炎可通过升高血液超敏C反应蛋白水平,调节内皮细胞释放黏附因子,使血管内皮功能受损,在心脑血管动脉硬化症的发生发展中起重要作用。鉴于此,对于伴有全身系统性疾病的牙周炎患者,全身予米诺环素治疗可调节患者的免疫-炎症防御机制,提高牙周治疗效果。

2.2 局部给药

米诺环素的局部给药可避免全身给药的不良反应。20世纪70年代以后,局部给药系统和牙周局部缓释剂的发展使米诺环素局部给药在临床应用变得广泛。牙周局部缓释剂的优点是在牙周袋内可缓慢释放,避免产生高血药浓度,且可维持较长时间的有效药物浓度,减少不良反应,达到有效抑菌、控制菌斑再聚集的作用^[15]。目前,米诺环素局部缓释剂有4种类型:薄膜型、微球型、软膏型和凝胶型。

薄膜型米诺环素缓释剂中含有乙醇、氯仿和聚乙烯乙二醇。加入乙醇或氯仿可减缓米诺环素释放,聚乙烯乙二醇则会加速米诺环素释放。Elkayam R等^[11]的试验显示,牙周袋内局部使用薄膜型米诺环素缓释剂在短期内可根除牙周病主要致病菌,且10 d后龈沟液药物浓度仍为有效浓度。

微球型米诺环素缓释剂是将米诺环素包裹在可吸收的生物微球型聚合物内形成微球。该药以粉末状存在,经注射器注入牙周袋内,水解吸收,释放出米诺环素,其有效浓度可维持14 d。Goodson JM等^[16]的研究显示,刮治后局部予微球型米诺环素缓释剂1月,Pg、Pi、Fn的检出量明显减少,与单独刮治组相比差异具有统计学意义($P<0.05$),表明局部辅助予微球型米诺环素缓释剂具有良好的抗菌效果。

米诺环素软膏是目前广泛使用的剂型,如日本的盐酸米诺环素软膏(商品名:派力奥)。将2%的盐酸米诺环素置于软

膏内,每支软膏容量0.5 g,含米诺环素10 mg,通过塑料针头注入牙周袋内,遇水变硬,形成薄膜,在牙周袋内缓慢释放其药物成分,有效药物浓度可维持7 d。李浪等^[17]的试验显示,使用盐酸米诺环素软膏的治疗组患者有效率(95.74%)明显高于使用碘甘油的对照组(78.72%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者牙龈指数、牙周袋深度等指标较治疗前明显改善,疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

米诺环素凝胶的药物浓度波动较大,缓释剂置入牙周袋内2~3 d内即可释放出90%的药物。支敏等^[18]采用琼脂片扩法检测米诺环素缓释凝胶对牙周Pg、Fn、Pi、Av的抑菌效果,结果显示,米诺环素缓释凝胶对其有较强抗菌活性,且抑菌作用持续时间 >7 d,缓释抑菌作用明显优于非缓释凝胶组。说明盐酸米诺环素凝胶能释放出足够浓度的米诺环素,达到抑菌作用。王姹等^[19]在龈下刮治术和根面平整术后辅助使用米诺环素凝胶,4周后探诊深度明显减小,探诊未出血,龈沟出血指数下降,松动情况明显好转,龈沟液量明显减少,说明米诺环素凝胶局部辅助治疗牙周炎,具有良好的临床疗效。

3 不良反应

近年来,米诺环素全身给药的广泛应用使其不良反应的发生率逐年增高,如过敏反应、胃肠道反应、前庭功能障碍、色素沉着等^[19]。过敏反应是米诺环素最常见的不良反应,临床表现为瘙痒、荨麻疹、剥脱性皮炎等,可能存在发热和淋巴结病,偶有过敏性休克,停药后症状逐步好转^[20]。胃肠道反应的临床表现为呕吐、腹泻等,饭后服药症状可减轻。米诺环素具有一定的耳毒性,可引起短暂的前庭功能障碍,如头痛、头昏、眩晕、感觉迟钝等,停药后症状消失^[21]。色素沉着可累及皮肤、指甲、骨骼、牙齿、口腔黏膜等。皮肤和口腔黏膜的色素沉着停药后基本可恢复,其他部位的色素沉着不可逆转。孙颖等^[22]研究表明,米诺环素是四环素族药物中唯一能引起成人牙齿色素沉着的药物,并且可导致口腔黏膜变色。张忠伟^[23]报道了1例短期常规服用米诺环素致肝功能异常的病例。关于米诺环素局部给药致不良反应的临床报道较罕见。

4 结语

药物治疗是牙周炎治疗重要的辅助手段,米诺环素的合理使用以及与机械方法相结合,可产生良好的临床疗效,全身给药的不良反应推进了米诺环素局部给药的发展。在不伴有全身系统性疾病的牙周炎治疗中,米诺环素局部给药有替代全身给药的趋势。

参考文献

[1] Betsy J, Prasanth CS, Baiju KV, *et al.* Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial [J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(6):573.
[2] 孙颖, 吴亚菲. 米诺环素在牙周治疗中的应用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(11):659.
[3] Vanderkerckhove BN, Quirynen M, Steenberghe D. The use of locally delivered minocycline in the treatment of chronic periodontitis. A review of the literature[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(11):964.
[4] 王姹, 徐燕, 李全利, 等. 米诺环素凝胶辅助治疗牙周炎

的临床研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1):63.
[5] Estrela CR, Pimenta FC, Alencar AH, *et al.* Detection of selected bacterial species in intraoral sites of patients with chronic periodontitis using multiplex polymerase chain reaction[J]. *J Appl Oral Sci*, 2010, 18(4):426.
[6] Eguchi T, Koshy G, Umeda M, *et al.* Microbial changes in patients with acute periodontal abscess after treatment detected by Pado Test[J]. *Oral Dis*, 2008, 14(2):180.
[7] 邓淑丽, 王颖, 何佳燕, 等. 实时荧光定量PCR法检测治疗后龈下菌斑中优势菌的变化[J]. 上海口腔医学, 2013, 22(3):297.
[8] 耿素芳, 曹采方, 陈智滨, 等. 盐酸米诺四环素软膏对龈沟液中胶原酶的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(5):336.
[9] 包柳明, 叶皓玫. 米诺环素对慢性牙周炎龈沟液中MMP-2及其TIMP-2的影响及疗效观察[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(4):530.
[10] 何萍, 宋爱芬. 米诺环素软膏治疗重度牙周炎的临床疗效观察[J]. 江苏医药, 2012, 38(21):2614.
[11] Elkayam R, Friedman M, Stabholz A, *et al.* Sustained release device containing minocycline for local treatment of periodontal disease[J]. *J Control Release*, 1988, 7(3):231.
[12] 徐燕, 魏伟, 陈芳, 等. 比较全身和局部盐酸米诺环素对慢性牙周炎的临床治疗作用[J]. 安徽医科大学学报, 2007, 42(3):333.
[13] 危晶晶, 常春荣, 潘亚萍, 等. 牙周非手术治疗对2型糖尿病伴牙周炎患者糖代谢及血清白细胞介素6的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(2):70.
[14] 申丹凤, 王永红, 王璐, 等. 牙周炎、血脂异常与超敏C-反应蛋白的关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12):2174.
[15] 温晓艳, 吴慧哲, 逢蕾, 等. 尼莫地平缓释片在人体生物等效性研究[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(6):24.
[16] Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, *et al.* Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(8):1568.
[17] 李浪, 马锦华, 吴亚菲. 盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5):531.
[18] 支敏, 靳趁心, 刘俊义, 等. 新型盐酸米诺环素缓释凝胶对牙周致病菌的缓释抑菌作用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2012, 22(10):568.
[19] Setiawati E, Yunaidi DA, Handayani LR, *et al.* Bioequivalence study of two minocycline capsule formulations in healthy subjects[J]. *J Bioequiv Availab*, 2011, 3(6):118.
[20] 韩朝宏, 梁月冬. 米诺环素不良反应的国内文献综述[J]. 药物流行病学杂志, 2001, 10(3):143.
[21] 张忠伟. 米诺环素致肝功能异常1例[J]. 中国实用医药, 2015, 10(10):139.

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-07-08)

(编辑:陶婷婷)