

云南白药对牙龈炎的治疗效果及对口腔破骨细胞功能的影响

刘俊, 和红兵, 任晓斌

昆明医科大学附属口腔医院牙周病科, 云南 昆明 650106

摘要:目的 探究云南白药对牙龈炎的治疗效果及对口腔破骨细胞功能的影响。方法 选取于2016年6月—2018年6月在昆明医科大学附属口腔医院进行治疗的牙龈炎患者100例,随机分为云南白药组和对照组各50例,云南白药组患者患病部位给予云南白药溶液冲洗,对照组使用盐酸米诺环素软膏进行治疗。收集健康牙槽骨和病变区牙槽骨,进行体外培养和传代。比较患者的牙龈指数(GI)、龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI);采用酶联免疫吸附法检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、骨钙蛋白(OC)水平;观察口腔破骨细胞形态;比较2组患者口腔破骨细胞增殖能力;免疫透射比浊法检测I型胶原mRNA蛋白表达量;双抗体夹心法检测碱性磷酸酶(ALP)水平。结果 治疗后云南白药组患者GI、SBI、PLI值低于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后云南白药组患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平低于对照组(均 $P < 0.05$);在不同时间点,云南白药组口腔破骨细胞增殖率、碱性磷酸酶活性均低于对照组,抗酒石酸酸性磷酸酶活性高于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后云南白药组I型胶原mRNA蛋白水平、ALP活力、OC水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论 云南白药能够有效抑制牙龈炎患者口腔破骨细胞增殖,促进分化,治疗效果显著。

关键词:云南白药;牙龈炎;口腔破骨细胞

中图分类号: R781.41 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2019)01-0014-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000587

Curative effect of Yunnan Baiyao on gingivitis and its influence on function of oral osteoclast

LIU Jun, HE Hong-bing, REN Xiao-bin

Department of Periodontics, the Affiliated Stomatological Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650106, China

Abstract: Objective To explore the curative effect of Yunnan Baiyao on gingivitis and its influence on the function of oral osteoclast. **Methods** A total of 100 cases of gingivitis treated in our hospital from June 2016 to June 2018 were randomly divided into the Yunnan Baiyao group and the control group with 50 cases in each group. Yunnan Baiyao group were given the Yunnan Baiyao solution to wash the affected part, and the control group was treated with minocycline hydrochloride ointment. Healthy and lesion area alveolar bone were collected for in vitro culture and subculture. The gingival index (GI), gingival groove haemorrhage index (SBI) and plaque index (PLI) was compared. The serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-beta), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and osteocalcin (OC) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The morphology of oral osteoclasts was observed. The proliferation of oral osteoclasts was compared between the two groups. The mRNA expression of Type I collagen was detected by immune transmission turbidimetry test. The level of alkaline phosphatase (ALP) was detected by double antibody sandwich method. **Results** After the treatment, the levels of GI, SBI and PLI in the Yunnan Baiyao group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the levels of TNF-beta, IL-1 β , IL-6 and IL-8 in the Yunnan Baiyao group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). At different time points, the proliferation rate and alkaline phosphatase activity of oral osteoclasts in the Yunnan Baiyao group were low compared with the control group, and the activity of tartaric acid acidic phosphatase was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The mRNA level of type I collagen protein, ALP activity and OC level in the Yunnan Baiyao group is lower than those in the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Yunnan Baiyao can effectively inhibit the proliferation of osteoclasts in the oral cavity of gingivitis patients, promote differentiation, with a remarkable curative effect.

Key words: Yunnan Baiyao; Gingivitis; Oral osteoclast

牙龈炎是口腔科比较常见的一种疾病,单纯牙龈炎是在临床上出现最多的类型,通常为细菌感染而导致,其最初阶段通常表现为牙龈出血^[1]。对于牙龈炎的治疗,现在常用物理方法除去菌斑,并配合药物治

疗,比较严重的情况会采用手术治疗^[2]。云南白药是由多种名贵药材配制而成的中成药,有止血化瘀、活血止痛、解毒消肿等多种功效,经过多年的发展探索,其剂型多样,有散剂、胶囊、气雾剂、膏剂、酊水剂、创可贴等,还有牙膏^[3-4]。本文主要研究云南白药对牙龈炎的作用效果及对口腔破骨细胞功能的影响。

基金项目:国家自然科学基金项目(81660184)

通信作者:和红兵,E-mail:1320058043@qq.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取于2016年6月—2018年6月在我院进行治疗的100例牙龈炎患者,按照数字随机法分为云南白药组、对照组2组,各50例,其中云南白药组包括男性27例,女性23例,平均年龄(39.1±11.4)岁,对照组包括男性26例,女性24例,平均年龄(40.6±12.1)岁。2组患者性别、年龄等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。排除标准:妊娠期、哺乳期患者;代谢、内分泌疾病患者;精神疾病患者;对本研究所用药物过敏患者;近2周服用激素、抗菌药物者。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均已知情,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者采用盐酸米诺环素软膏(规格:每支0.5g,批号:990601,生产公司:日本Sunstar INC)进行治疗,将装有盐酸米诺环素软膏的注射剂垂直深入患者的牙周袋内,缓慢匀速推进患者的牙周袋内使其注满并且溢出为止,每星期用药一次,4周为1个疗程。对云南白药组患者使用云南白药(购自云南省第一人民医院)进行治疗,使用云南白药溶液对患者龈袋进行冲洗,每天早中晚各一次,每次0.5mL,1周为1个疗程,冲洗后0.5h内避免患者进食、饮水。2组患者均治疗2个疗程,观察疗效。

1.2.2 标本采集 采集所有研究对象清晨空腹静脉血3mL,迅速转移至生化管内,经离心机以2500r/min的转速离心15min,离心半径为10cm。移取上清液,待血清完全移至EP管内后,用记号笔于外侧壁分别标记标本号及患者号,保存在-50℃的冰箱中,待检。

1.2.3 细胞体外培养 收集健康牙槽骨和病变区牙槽骨,采用组织块法对人健康和牙龈炎牙槽骨进行体外培养和传代,取第5~6代的细胞用于实验。

1.2.4 牙龈指数(GI)、龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)指数评定标准 GI:牙龈健康正常为0分;牙龈水肿,有轻度炎症,但探诊不出血,为1分;牙龈色红,水肿发亮,有中度炎症,探诊出血,为2分;牙龈红肿明显,有溃疡出现,重度炎症,自动出血,为3分。SBI:龈缘和龈乳头外观健康,轻探龈沟后不出血,牙龈完全健康,记为0分;龈缘和龈乳头呈轻度炎症,轻探龈沟后不出血,为基本健康,记为1分;牙龈有颜色改变,无肿胀或血肿,探诊后点状出血,牙龈呈轻度炎症,记为2分;牙龈有颜色改变和轻度水肿,探诊后出血,出血不溢出龈沟,牙龈呈中度炎症,记为3分;牙龈有颜色改变,并有明显肿胀,探诊后出血并溢出龈沟,牙龈呈中度炎症,记为4分;牙龈明显肿胀,有时有溃疡,

探诊后出血或自动出血,牙龈有颜色改变,记为5分。PLI指数:龈缘区无菌斑,记为0分;龈缘区的牙面有薄的菌斑,肉眼不可见,若用探针尖的侧面可刮出菌斑,记为1分;在龈缘或邻面可见中等量菌斑,记为2分;龈沟内或龈缘区及邻面有大量软垢,记为3分。

1.2.5 酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的水平 将待测样本加入ELISA试剂盒中,血清中受检测物质与固相载体上的酶量充分结合,并成一定的比例,用洗涤法除去杂质,加入到微孔板酶标仪中,其形成的复合物中加入酶反应的底物,最后形成有色产物,根据颜色的深浅进行定量分析标本中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8的水平。

1.2.6 口腔破骨细胞形态学观察 用倒置显微镜观察培养口腔破骨细胞的形态,以及多核细胞形成的情况,并拍照。

1.2.7 口腔破骨细胞增殖分化能力测定 取得成熟破骨细胞,培养于96孔板中,培养72h。于实验结束前4h,收集培养液上清,加入MTT溶液(浓度0.5mg/mL),培养4h后,弃培养基,加入200 μ L/孔的酸化异丙醇,吹打至蓝色结晶完全溶解,在酶标仪570nm处测定吸光度OD值,细胞增殖活性以样品组OD值/对照组OD值 $\times 100\%$ 表示。将细胞培养24、48、72h后,采用PBS缓冲液清洗3次,每孔加入0.25mmol的0.1%的Triton X-100溶液,10min之后,收集每个孔中的溶液,采用硝基苯磷酸二钠基质动力学检测碱性磷酸酶活性。碱性磷酸酶活性显示细胞分化的程度。将培养的破骨细胞加入云南白药后,采用PBS缓冲液清洗2~3次,每孔加入0.1%的Triton X-100溶液。将细胞进行超声粉碎,取上清液后,采用试剂盒检测520nm吸光度,计算活性。

1.2.8 免疫透射比浊法检测I型胶原mRNA蛋白表达量 将待测标本置于特定蛋白分析仪中,使其与抗原抗体相结合,形成复合物,经过一定时间反应之后,观察浊度。当光线经过混合溶液时会被免疫复合物所吸收,免疫复合物量越多,吸收光线越多,利用比浊计测定光的密度值以检测I型胶原mRNA蛋白的水平。

1.2.9 双抗体夹心法检测碱性磷酸酶(ALP)的水平 提取已采集血清标本,将待测血清吸附在微量滴板的小孔里进行洗涤,加入待测抗原,如果两者是特异的,则会产生结合反应,把多出来的抗体洗除,然后加入与待测抗原中呈现出特异反应的酶联抗体,使其形成“夹心”现象,接着加入该酶的底物,如果能看到有色的酶解产物产生,则说明在孔壁上存在相对应的

抗原,显色后读取浓度的具体数据,以此计算血清中ALP的表达水平,并进行组间比较。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行分析处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,2组间实施 t 检验,组内比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 2组牙龈炎患者GI、SBI及PLI水平对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	GI		SBI		PLI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	2.35 ± 0.95	0.52 ± 0.13 ^a	3.84 ± 0.96	1.51 ± 0.24 ^a	2.18 ± 0.85	0.66 ± 0.13 ^a
云南白药组	50	2.34 ± 0.96	0.23 ± 0.11 ^a	3.86 ± 0.95	0.96 ± 0.21 ^a	2.19 ± 0.87	0.34 ± 0.12 ^a
t 值		0.052	12.042	0.105	12.195	0.058	12.790
P 值		0.958	<0.001	0.917	<0.001	0.954	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 2组患者血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平比较 治疗前,2组患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平对比,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组

2 结果

2.1 2组患者GI、SBI、PLI水平对比 治疗前,2组患者GI、SBI、PLI值对比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组患者GI、SBI、PLI值均显著下降,且云南白药组患者GI、SBI、PLI值明显低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平均显著下降,且云南白药组患者TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 2组牙龈炎患者血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	例数	TNF- α		IL-1 β		IL-6		IL-8	
		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	50	119.87 ± 16.85	63.36 ± 9.31 ^a	87.22 ± 5.36	41.03 ± 4.06 ^a	428.53 ± 25.71	166.79 ± 15.21 ^a	113.92 ± 16.23	61.67 ± 6.94 ^a
云南白药组	50	125.48 ± 17.33	49.24 ± 8.54 ^a	87.54 ± 5.32	29.98 ± 4.12 ^a	432.82 ± 26.37	142.45 ± 14.17 ^a	113.41 ± 16.89	49.37 ± 7.57 ^a
t 值		1.641	7.903	0.300	13.508	0.824	8.279	0.154	8.469
P 值		0.102	<0.001	0.765	<0.001	0.412	<0.001	0.878	<0.001

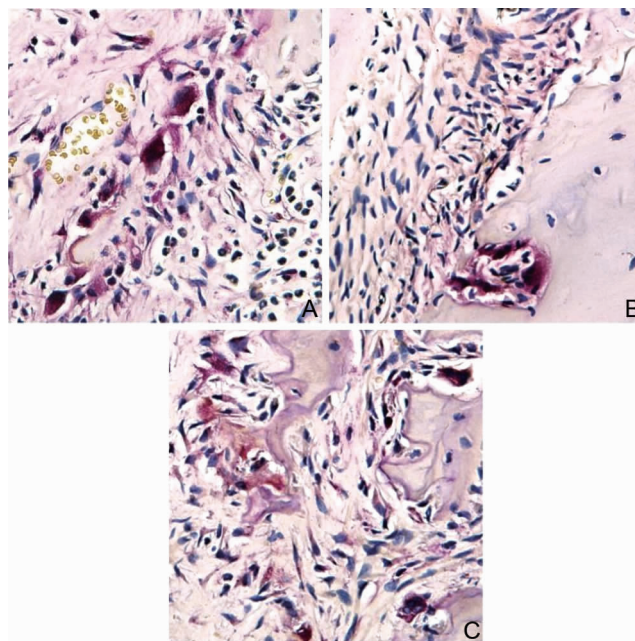
注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者的口腔破骨细胞形态学观察 如图1所示,治疗前,牙龈炎患者口腔破骨细胞的数量明显较多,其口腔破骨细胞可见有多个核的细胞,形状不规则,有的细胞有丝状伪足,胞浆有空泡出现;治疗后,云南白药组患者相比对照组,其破骨细胞明显较少,破骨细胞细胞核变少,细胞较为规则,丝状伪足、胞浆空泡消失。

2.4 2组患者治疗前后口腔破骨细胞的变化比较

2.4.1 2组患者口腔破骨细胞增殖分化能力的比较 在不同时间点,云南白药组患者口腔破骨细胞的增殖率均显著低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。云南白药组碱性磷酸酶活性低于对照组,抗酒石酸酸性磷酸酶活性高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4.2 2组患者治疗前后I型胶原mRNA蛋白水平、ALP活力、OC水平比较 治疗前,2组患者I型胶原mRNA蛋白水平、ALP活力、OC水平对比,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组患者I型胶原mRNA蛋白水平、ALP活力、OC水平均显著下降,且云南白药组患者I型胶原mRNA蛋白水平、ALP活力、OC水平明显低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表4。



注:A示给药前破骨细胞;B示治疗后对照组患者破骨细胞;C示治疗后云南白药组患者破骨细胞。

图1 2组牙龈炎患者口腔破骨细胞数量比较(HE染色, $\times 200$)

3 讨论

牙龈炎通常被认为是牙周炎的前期疾病,多是由于细菌长期积聚于牙龈组织而引起的一种感染性炎症,发病部位通常在游离龈和龈乳头,而且疾病通常不

会向外扩散^[5]。但是如果不及时治疗,就会发展成为牙周炎,威胁牙齿健康,引起牙齿松动、移位甚至脱落^[6]。现代医学认为,牙龈炎的发病机制是由于细菌等病原微生物在牙龈部位附着、繁殖及代谢,形成牙菌斑,改变了局部生态微环境,最终引起牙龈炎^[7]。因

此,根据其发病机制进行治疗,即清除牙齿表面菌斑、抑制细菌生长是治疗牙龈炎的根本方法和原则。清除牙齿表面菌斑一般采用机械清除法,虽然效果显著,但不能长期使用^[8]。

表3 2组牙龈炎患者口腔破骨细胞增殖分化能力的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	细胞增殖率(%)			碱性磷酸酶(U/g)			抗酒石酸酸性磷酸酶(U/g)
		24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	
对照组	50	52.66 ± 2.35	68.68 ± 2.04	78.65 ± 2.02	36.45 ± 4.64	29.59 ± 3.26	23.36 ± 2.92	2.22 ± 0.36
云南白药组	50	48.27 ± 3.03	56.25 ± 3.01	65.36 ± 5.03	30.92 ± 3.76	23.66 ± 4.93	19.16 ± 3.68	2.71 ± 0.58
t 值		8.095	24.172	17.337	6.548	7.095	6.322	5.076
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 2组牙龈炎患者治疗前后 I 型胶原 mRNA 蛋白水平、ALP 活力及 OC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I 型胶原 mRNA 蛋白(mg/L)		ALP(U/L)		OC(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	293.55 ± 28.56	139.63 ± 14.21 ^a	295.42 ± 52.03	92.91 ± 12.43 ^a	69.02 ± 16.88	48.57 ± 10.74 ^a
云南白药组	50	297.41 ± 29.86	107.36 ± 13.42 ^a	298.51 ± 54.21	69.87 ± 11.34 ^a	68.67 ± 17.38	35.79 ± 10.54 ^a
t 值		0.661	11.675	0.291	9.683	0.102	6.005
P 值		0.510	<0.001	0.771	<0.001	0.919	<0.001

注:与治疗前比较,^aP < 0.05。

牙龈炎的中医药疗法治疗成为近些年的热点。中医学认为牙龈肿痛、牙龈炎是由于风寒邪毒侵犯、寒邪凝闭、脉络闭阻所引起,属于热毒证,因此治疗方法和用药上应该以祛风除湿、泄热解毒、散瘀止痛为主^[9]。云南白药主要成分之一三七中所含的三七总甙可刺激局部血管收缩,并能够使凝血因子浓度明显增加,充分激活凝血因子,在启动凝血过程当中,可以使血液当中的纤溶酶原等相关抗凝物质明显减少^[10-11]。本研究表明,云南白药治疗牙龈炎,患者 GI、SBI、PLI 指数明显下降,这可能是由于云南白药改善了牙龈局部微循环和血管的通透性,使患者的牙龈局部病情得到缓解。

破骨细胞是骨细胞中的一种,与成骨细胞在功能上相对,共同维持骨的动力平衡^[12]。破骨细胞是一种多核巨细胞,具有吸收功能,在牙龈炎、牙周炎等局部炎症中十分活跃,在多种细胞因子的作用下发生增殖、分化、生存与融合的过程,最终可发育为多核的成熟破骨细胞,发生作用^[13]。I 型胶原 mRNA 蛋白是胶原蛋白的一种,主要分布于机体结缔组织中^[14]。碱性磷酸酶在人体各组织器官广泛分布,可以催化脱氧核酸分子和核酸分子脱掉 5'-P 基团,从而影响 DNA 或 RNA 的功能^[15]。骨钙蛋白是一种维生素 K 依赖性钙结合蛋白,在调节骨钙代谢中起重要作用^[16]。本研究表明,使用云南白药对牙龈炎患者进行治疗后,患者骨代谢水平得到明显改善,这可能是由于给予云南白药治疗后,影响了患者的 I 型胶原 mRNA 蛋白的合成,从而调节骨组织中钙质的更新速度,同时也对碱性磷酸酶的合成产生影响。破骨细胞在骨组织吸收中发挥着主要功能,抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)是衡量骨吸

收和破骨细胞活力的重要标志。云南白药能够抑制破骨细胞增殖,通过增强碱性磷酸酶的活性,促进破骨细胞分化;云南白药有抑制抗酒石酸酸性磷酸酶的活性的效果,通过增强碱性磷酸酶的活性,降低抗酒石酸酸性磷酸酶的活性,达到抑制破骨细胞增殖的效果。

许多炎症因子也对破骨细胞的形成有促进作用,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等。TNF- α 是一种多功能细胞因子,由激活的单核-巨噬细胞所产生,能够激活炎症性白细胞,增加细胞毒性,促进细胞增殖和分化等^[17]。IL-1 β 主要来自单核巨噬细胞,其本质是一种多肽,有激素样作用,可以调节软骨细胞的功能,增加代谢因子的表达,促进软骨基质降解,致使软骨退化^[18]。IL-6 具有调节细胞的增殖与分化、免疫防御机制等多种生物学功能^[19]。IL-6 可以调节细胞的多种功能,促进多能造血干细胞向巨噬细胞系的分化。IL-8 是一种细胞趋化因子,参与人体病理过程,通过与特异的抗体结合发挥作用^[20]。本研究表明,使用云南白药治疗牙龈炎,患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平出现明显的下降,这可能是由于云南白药在患者的给药局部发挥作用后,降低了牙龈炎的发病程度,使病情好转,炎症因子的表达降低。

综上所述,云南白药能够有效抑制牙龈炎患者口腔破骨细胞增殖,促进分化,治疗效果显著,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 杨旭. 牙龈炎治疗前后临床及血生化指标变化的临床观察[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2015, 31(23): 60-61.
- [2] 邱百灵, 常金兰, 何涛, 等. 新型亚锡-氟化钠牙膏和交叉刷牙刷减轻牙龈炎和清除牙菌斑效果研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2015, 31(6): 821-825.

(下转第 69 页)

- [4] 何亚红,汤小伟,沈红璋,等. 合并胆囊结石的胆总管结石内镜取石术后是否保留胆囊的病例对照研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(12): 877-881.
- [5] ROSEN J D, LANE R S, MARTINEZ J M, et al. Success and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children[J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(7): 1148-1151.
- [6] 黄建峰,翟东升,黄强,等. ERCP联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床分析[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 72-74.
- [7] FREDERIKSEN N A, TVESKOV L, HELGSTRAND F, et al. Treatment of common bile duct stones in gastric bypass patients with laparoscopic transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Obes Surg, 2017, 27(6): 1409-1413.
- [8] 石玉琪,许春芳. ERCP联合腹腔镜胆囊切除术治疗胆总管结石合并胆囊结石术后胆总管结石复发的危险因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(10): 689-692.
- [9] 邓全军,谢立群,任万英,等. 老年患者无痛内镜下逆行性胰胆管造影术不良反应及其危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(8): 760-762.
- [10] LIN C, COLLINS J N, BRITT R C, et al. Initial cholecystectomy with cholangiography decreases length of stay compared to preoperative MRCP or ERCP in the management of choledocholithiasis[J]. Am Surg, 2015, 81(7): 726-731.
- [11] POH B R, HO S P, SRITHARAN M, et al. Randomized clinical trial of intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus laparoscopic bile duct exploration in patients with choledocholithiasis[J]. Br J Surg, 2016, 103(9): 1117-1124.
- [12] 王宾,刘振杰,吕云霄,等. 术前与术中内镜下括约肌切开术治疗胆囊结石合并胆总管结石的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1425-1429.
- [13] ERSOZ G, TURAN I, TEKIN F, et al. Nonradiation ERCP with endoscopic biliary sphincterotomy plus papillary balloon dilation for the treatment of choledocholithiasis during pregnancy[J]. Surg Endosc, 2016, 30(1): 222-228.
- [14] 李宇,郝杰,孙昊,等. 一期腹腔镜胆囊切除联合胆总管探查取石与分期内镜取石和腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并胆总管结石的比较[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2): 202-208.
- [15] 王桂良,邱萍,徐林芳,等. 4种蛋白酶抑制剂预防胆总管结石患者ERCP术后高淀粉酶血症和胰腺炎的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1880-1884.
- [16] ROCHEFORT H, MATSUOKA L, CHOULIARAS K, et al. Multiple Preoperative Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Large Common Bile Duct Diameter Predict the Need for Complex Surgery[J]. Am Surg, 2016, 82(2): 122-127.
- [17] TEMIMI M H, KIM E G, CHANDRASEKARAN B, et al. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: Analysis of a large integrated health care system database[J]. Am J Surg, 2017, 214(6): 1075-1079.
- [18] 谷化剑,郭宇廷,韩民,等. 经内镜逆行胰胆管造影术与腹腔镜胆道手术在肝内外胆管结石治疗中的疗效评价[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(8): 32-37.
- [19] 吴佩宏,王霞,范志勇. ERCP联合血清肿瘤标志物测定对胆管管疾病的诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(9): 1190-1191.
- [20] 张铜,丁辉,李芸,等. 经内镜逆行胰胆管造影术治疗高龄胆总管结石疗效观察及安全性评估[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(3): 255-258.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2018-08-09

(上接第17页)

- [3] 彭春. 中药漱口液治疗固定正畸患者早期牙龈炎的疗效观察[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(8): 80-82.
- [4] 赵文珍,刁娜,谷艺修,等. 云南白药辅助治疗溃疡性结肠炎的开放随机对照研究[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(9): 1186-1191.
- [5] 李珍,何涛,李嘉慧,等. 新型含稳定亚锡-氟化钠牙膏对减轻牙龈炎的功效评估[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(2): 99-102.
- [6] KUMAR S. Evidence-Based update on diagnosis and management of gingivitis and periodontitis[J]. Dent Clin North Am, 2019, 63(1): 69-81.
- [7] 刘彩虹,郑红,张露蓉,等. 中药含漱液治疗固定矫治患者牙龈炎的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2016, 32(6): 865-867.
- [8] 张欣,何涛,李嘉慧,等. 一种新型含稳定亚锡-氟化钠牙膏治疗牙龈炎患者的临床效果评价[J]. 实用口腔医学杂志, 2018, 34(2): 257-259.
- [9] 李艳. 云南白药胶囊治疗牙周炎牙龈出血的临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(6): 79-80.
- [10] 王珺,欧龙,罗芸,等. 云南白药与丁香油牙周塞治剂辅助治疗牙周炎的临床效果比较[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 141-144.
- [11] YANG B, XU Z Q, ZHANG H, et al. The efficacy of Yunnan Baiyao on haemostasis and antiulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(3): 461-482.
- [12] 谢冰洁,冯捷,韩向龙,等. 破骨细胞生物学特征的研究与进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(11): 1770-1775.
- [13] 关梅亮,沈宗杉,高现灵,等. 牙髓干细胞对牙周炎中破骨细胞的作用[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2018, 12(1): 1-7.
- [14] 蒋萍,蔚芃,赵明才,等. I、II型胶原蛋白对人软骨细胞生物学特性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(30): 4845-4850.
- [15] 梁学军,巩纯秀,刘敏,等. 牙髓低碱性磷酸酶血症1例基因突变分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(20): 1595-1597.
- [16] 康文,王小琴. 大鼠牙移动中骨钙蛋白和半胱氨酸蛋白酶抑制剂C在牙周组织的表达及其相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(7): 884-885.
- [17] 尹敏,黄林江,宣桂红,等. 盐酸米诺环素软膏配合康复新液漱口对慢性牙周炎患者龈沟液IL-8和TNF- α 水平的影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(5): 166-168.
- [18] 黄松靖,雷雅燕,余睿,等. 云南白药在P. g-LPS诱导的炎症环境下对牙髓细胞分泌TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(8): 73-78.
- [19] 姜阳,何权敏,刘清蒙,等. 外周血TNF- α 、IL-6、IL-10和HMGB-1与慢性牙周炎伴口臭的相关性研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2017, 27(5): 261-265.
- [20] 肖培,叶英楠,宁俊雅,等. IL-8诱导的肿瘤相关巨噬细胞对肝癌细胞肝癌侵袭转移的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(2): 55-62.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2018-07-23