

牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素治疗种植体周围炎的临床研究

曾飞跃

上海市第五人民医院, 上海 200240

摘要: **目的** 观察牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素软膏治疗种植体周围炎的临床疗效及安全性。**方法** 选取上海市第五人民医院口腔科 2013 年 6 月—2015 年 6 月就诊的种植体周围炎患者 66 例, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 33 例。对照组将盐酸米诺环素软膏注射器头部深入牙周袋底, 缓慢注入, 直至袋口略有药物溢出, 1 次/周。治疗组在对照组治疗的基础上口服牛黄清胃丸, 2 丸/次, 2 次/d。两组均连续治疗 4 周。观察两组患者的临床疗效, 比较治疗前后两组患者的临床检测指标菌斑指数 (plaque index, PLI)、牙龈出血指数 (sulcus bleeding index, SBI)、种植体周围袋深度 (pocket depth, PD), 测定两组患者实验室检测指标龈沟液中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis Factor, TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、基质金属蛋白酶-8 (matrix metalloproteinase-8, MMP-8)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.82%、90.91%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 PLI、PD、SBI 均值均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-8、MCP-1 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中治疗组和对照组患者均未出现明显的不良反应。**结论** 牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素治疗种植体周围炎具有较好的疗效, 能明显改善患者的临床疗效, 促进菌斑消退, 减轻全身炎症水平, 且安全可靠, 不良反应少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 牛黄清胃丸; 盐酸米诺环素; 种植体周围炎; 菌斑指数; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)05-0667-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.024

Clinical study on Niu Huang Qingwei Pills combined with periocline in treatment of peri-implantitis

ZENG Fei-yue

The Fifth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200240, China

Abstract: Objective To observe clinical efficacy and safety of Niu Huang Qingwei Pills combined with Minocycline Hydrochloride Ointments in treatment of peri-implantitis. **Methods** The patients (66 cases) with peri-implantitis in The Fifth People's Hospital of Shanghai from June 2013 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 33 cases. The patients in the control group were slowly injected with Minocycline Hydrochloride Ointments by syringe into peri-implant pocket until slight drug overflow, once a week. The patients in the treatment group were administered with Niu Huang Qingwei Pills on the basis of the control group, 2 pills/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical examination index of plaque index (PLI), sulcus bleeding index (SBI), and probing depth (PD) were compared before and after treatment. The laboratory examination index of concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), matrix metalloproteinase-8 (MMP-8), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the gingival crevicular fluids were detected and compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 81.82% and 90.91%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PLI, PD, and SBI in two groups were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2016-03-24

作者简介: 曾飞跃, 男, 主治医师, 研究方向是口腔疾病的诊断和治疗。Tel: (021) 64308151 E-mail: 3047469865@qq.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-1 β , MMP-8, and MCP-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05, 0.01$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in two groups. **Conclusion** Niu Huang Qingwei Pills combined with Minocycline Hydrochloride Ointments has clinical curative effect in treatment of peri-implantitis, can improve the clinical efficacy, promote plaque regression, and reduce the level of systemic inflammation, with higher security and no adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Niu Huang Qingwei Pills; Minocycline Hydrochloride Ointments; peri-implantitis; plaque regression; TNF- α

种植体周围组织病变是发生于种植体周围软、硬组织的炎症损害,包括仅累及软组织的可逆的种植体周围黏膜炎和累及种植骨床、造成骨吸收的种植体周围炎^[1]。由于种植体周围炎的患病率高达56%,若没有多边形方式预防和治疗,将会导致种植体松动、脱落^[2]。微生物感染和超负荷的力学因素是种植体周围炎发生的重要病因。种植体周围炎的风险因素包括吸烟,牙周炎病史,依从性差,口腔护理知识缺乏,系统性疾病(心血管疾病、免疫抑制等),医源性因素等^[3]。种植体周围炎的治疗重点是去除菌斑、控制感染。目前的治疗方法有很多,但总结起来包括初期的保守治疗和二期手术治疗,与牙周炎的治疗方法相似,但有其特点^[4]。对于轻至中度骨水平吸收的种植体周围炎,治疗一般包括消除局部刺激,去除种植体表面的菌斑和周围的沉积物,系统抗感染治疗,以及其他药物或仪器的辅助治疗^[5]。种植体表面机械清洗已经成为常规治疗方法,一般采用刮匙、超声波洁治器和空气抛光进行牙周的洁刮治。而抗感染治疗包括全身用药和局部用药,其中局部用药直接作用于病变组织,药物浓度更高,维持时间长,副作用少。牙周袋局部应用缓释型抗生素是近年来牙周炎治疗的新途径^[6]。临床研究表明,牙周袋局部应用盐酸米诺环素软膏治疗种植体周围炎较碘甘油有更明显的疗效^[7-9]。本研究通过观察牛黄清胃片联合盐酸米诺环素软膏治疗对种植体周围炎的治疗,并对其疗效和安全性进行评价,为研究牙周局部治疗提供帮助。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取上海市第五人民医院口腔科2013年6月—2015年6月就诊的种植体周围炎患者66例。均已完成种植手术6个月以上,其中男35例,女31例,年龄31~66岁,平均年龄(42.7±6.2)岁;所有纳入患者均签署知情同意书。

诊断标准 所有患者均符合《现代口腔种植

学》^[10]中关于种植体周围炎的诊断标准:(1)近中或远中(socket bleeding index, SBI)≥1位点,探诊深度(probing depth, PD)≥3 mm,菌斑指数(plaque index, PLI)≥1;(2)种植体周围袋形成;(3)X线显示骨吸收>2 mm;(4)种植体松动。

纳入标准 符合《现代口腔种植学》中关于种植体周围炎的诊断标准;种植体周围未见窦道出现;种植体无松动;受试者年龄在20~70岁;自愿参加本研究。

排除标准 年龄>70岁或<20岁;1个月内经其他方式治疗种植体周围炎或服用过相关药物者;3个月内服用过抗生素或免疫抑制剂者;合并有心、肝、肾、造血系统、内分泌系统等系统严重疾病者;妊娠及哺乳期妇女;精神病或严重意识障碍患者;吸烟者;过敏体质,对使用药物有过敏者。

1.2 药物及试剂

盐酸米诺环素软膏(日本Sunstar INC株式会社生产,规格0.5 g/支,批号20120315);牛黄清胃丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产,规格6 g/丸,批号120401)。复方氯己定含漱液(深圳南粤药业有限公司生产,规格200 mL/瓶,批号130405),肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA试剂盒、人白细胞介素-1 β (IL-1 β)检测试剂盒、人基质金属蛋白酶-8(MMP-8)检测试剂盒、人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)检测试剂盒均购自北京方程生物科技有限公司。

1.3 分组

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各33例。其中对照组男18例,女15例,年龄31~64岁,平均年龄(39.5±5.1)岁;治疗组男17例,女16例,年龄37~66岁,平均年龄(44.1±6.7)岁。两组患者在年龄、性别、病程等方面比较差异没有统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗

所有患者基线检查完成后首先进行碳纤头超声

龈上洁治和龈下刮治，之后种植体周袋部位用复方氯己定含漱液进行牙周冲洗，并进行口腔卫生宣教，嘱患者用药后 1 h 内不可漱口、喝水及进食。对照组将盐酸米诺环素软膏注射器头部深入牙周袋底，缓慢注入，直至袋口略有药物溢出，1 次/周。治疗组在对照组治疗的基础上口服牛黄清胃丸，2 丸/次，2 次/d。两组均连续治疗 4 周。

1.5 疗效判定标准^[10]

痊愈：临床症状及体征消失，SBI 下降 1 分以上，PD 恢复正常。显效：临床症状及体征明显缓解，SBI 下降 1 分，PD 下降 1~2 mm。好转：PD、SB 或症状体征中任何一项减轻即为好转。无效：临床症状、体征及各项检测指标均未改善。

总有效率=(痊愈+显效)/总例数

1.6 观测指标

1.6.1 临床检测指标的测定 (1) PLI^[11]: 0: 无菌斑; 1: 探针尖轻划种植体表面, 可发现菌斑; 2: 肉眼可见菌斑; 3: 为大量菌斑。(2) SBI^[11]: 使用压力控制塑料探针以 20 g 的探诊压力, 沿着种植体龈缘探测。0: 龈沟探诊无出血; 1: 龈沟内分散的点状出血; 2: 沿龈沟出血呈线状; 3: 重度出血或发生自发性出血。(3) PD^[10]: 采用 Williams 压力控制塑料探针以 0.2 N (约 20 g) 的探诊压力探测龈缘到牙周袋底的垂直距离, 并记录探诊深度。以上参数采点每个种植体均选择 6 个位点: 颊侧 3 个(近中、中央、远中), 舌侧 3 个(近中、中央、远中)后取均值。

1.6.2 实验室检测指标的测定 用滤纸条法收集龈沟液样本, 采样前嘱患者温水漱口, 清洁所测牙位的牙齿表面, 去除大块的菌斑及食物残渣。医用消毒棉卷隔湿, 无菌干棉球擦干牙面, 用气枪把牙面吹干, 选取 Whatman 3# 无菌滤纸(20 mm×2 mm) 纸尖插入龈沟, 至遇到轻微阻力为止, 放置 20 s 后取出, 置入 EP 管中, -70 °C 冰箱冻存待测。若滤纸被血液污染则弃置不用, 重新采集。将冰冻样品

室温解冻, 加入 0.01 mol/L PBS 缓冲液 100 μL, 微型混合器震荡 2 min×2 (中间间隔 5 min); 3 000 r/min 离心 15 min 后收集上清液进行指标检测。采用 ELISA 双抗体夹心法分别检测两组患者龈沟液中 TNF-α、IL-1β、MMP-8、MCP-1 水平。各指标检测方法严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 安全性评价

观察实验过程中对照组和治疗组患者有没有明显的不良反应, 比较治疗前后血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能检查异常情况。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 20 例, 显效 7 例, 总有效率 81.82%; 治疗后, 治疗组痊愈 22 例, 显效 8 例, 总有效率 90.91%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床检测指标比较

治疗前两组 PLI、PD、SBL 均值比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者 PLI、PD、SBL 均值均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组实验室检测指标比较

治疗前两组龈沟液中 TNF-α、IL-1β、MMP-8、MCP-1 水平比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者龈沟液中 TNF-α、IL-1β、MMP-8、MCP-1 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$); 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	33	20	7	5	1	81.82
治疗	33	22	8	3	0	90.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 PLI、PD 和 SBL 均值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 33$)
Table 2 Comparison on PLI, PD, and SBL between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

组别	观察时间	PLI 均值/mm	PD 均值/mm	SBL 均值/mm
对照	治疗前	1.66±0.38	4.75±2.40	2.36±0.28
	治疗后	1.65±0.20*	3.94±0.48*	1.45±0.12*
治疗	治疗前	1.78±0.14	4.82±0.25	2.13±0.17
	治疗后	1.33±0.12**▲	2.79±0.34**▲	0.63±0.08**▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-8、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

Table 3 Comparison on TNF- α , IL-1 β , MMP-8, MCP-1 levels in gingival crevicular fluids between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

组别	观察时间	TNF- α /(pg· μ L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	MMP-8/(pg· μ L ⁻¹)	MCP-1/(pmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	1.86±0.93	113.55±12.51	2.96±0.58	14.74±5.02
	治疗后	1.07±0.77*	93.25±15.16*	1.72±0.44*	10.51±4.14*
治疗	治疗前	1.93±0.80	109.29±14.12	3.08±0.39	15.11±4.27
	治疗后	0.65±0.69**▲	68.71±12.09**▲	1.04±0.28*▲	8.33±3.90*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 安全性评价

治疗过程中治疗组和对照组患者均未出现明显的不良反应,并且治疗前后血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能检查均未发现异常。

3 讨论

大多数学者认为,种植体周围病变与牙周疾病类似,菌斑聚集是导致疾病的始动因素。种植体周围部位的菌斑内主要含革兰阳性菌需氧或兼性厌氧球菌及非能动菌。当软硬组织存在炎症病损时,种植体周围的菌斑主要由革兰阴性菌厌氧菌、产黑色素厌氧菌及螺旋体等组成^[12]。种植体周围炎的病变已突破黏膜屏障,累及骨组织,类似牙周炎,适当的治疗可制止进一步骨吸收。其病因主要是菌斑聚集或伴有咬合负载过重等^[13]。除了黏膜炎的表现外,还有种植体牙周袋的形成、溢脓和窦管形成、骨吸收、甚至种植体松动等表现。由于种植体周围组织防御力较弱,炎症进展比牙周炎快,往往在数月内造成种植体脱落。种植体周围炎必须早发现、早诊断、早治疗,才能及时阻断疾病进展,保留种植基牙^[14]。

对于有菌斑、牙石沉积的种植体,周围黏膜探诊出血阳性,无溢脓,探诊深度 ≤ 4 mm,应进行机械除菌斑治疗,临床上常用碳纤维超声龈上洁治和龈下刮治清除菌斑和牙石。若探诊出血阳性、探诊

深度4~5 mm、有或无溢脓的种植体部位,在机械治疗外,还应使用氯己定治疗。有X线骨吸收的种植体牙周袋内会有革兰阴性厌氧的牙周致病菌,抗感染治疗必须包括抗生素的使用,以消除或减少致病菌,治疗后可以达到软组织愈合。牙周袋局部应用缓释型抗生素是近年来种植体周围炎治疗的新途径^[15-16]。

盐酸米诺环素的抗菌作用特点为:抗菌谱与四环素相近,高效、长效,特别对耐药菌有效,包括对四环素/青霉素类耐药的金葡菌、链球菌、大肠杆菌等,抗菌作用强度是四环素类中最强的一种。脂溶性较高,因此容易渗透进入许多组织和体液中,在唾液和泪液中的浓度比其他四环素类高^[17]。其作用机制主要是与细菌核糖体30S亚基的A位结合,阻止肽链延伸而抑制蛋白质合成^[18]。由于该药可直接注入牙周袋,药物浓度在牙周袋内维持时间较长,可以更好地发挥局部抑菌作用。

传统治疗种植体周围炎常采用牙周基础治疗联合抗生素,为避免毒副作用,不建议长期和全身使用抗菌药物^[4]。本研究采用中药治疗种植体周围炎。牛黄清胃丸由人工牛黄、大黄、菊花、麦冬、薄荷、石膏、栀子、玄参、番泻叶、黄芩、甘草、桔梗、黄柏、连翘、牵牛子(炒)、枳实(沙烫)、冰片组成,具有清胃泻火、润燥通便的功效,用于心胃火

盛、头晕目眩、口舌生疮、牙龈肿痛、乳蛾咽痛、便秘尿赤等症。方中牛黄含胆红素、胆酸，具有解热、镇惊、强心、扩张微血管及抗炎作用；石膏具有清热镇静作用；大黄含蒽醌苷，具有泻下、抗感染、消炎的作用；黄连、黄柏含小檗碱，具有抗菌、消炎的作用；黄芩含黄芩苷、黄芩素，具有抑菌、抗病毒、解热、镇静及增强免疫功能的作用；桔梗含桔梗皂苷，具有解热、抗炎、镇痛的作用^[19]。

研究结果显示，局部使用盐酸米诺环素软膏的牙周基础治疗联合牛黄清胃丸，对种植体周围炎的治疗效果确切，副作用小，安全性高，疗效优于单纯西药治疗。治疗后，治疗组 PLI、PD 和 SBL 的改善情况优于对照组。MCP-1 可由体内多种细胞产生，对单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞具有很强的趋化活性，在炎症性微环境的形成中发挥重要的作用^[20]。戈春城等^[21]研究发现炎症组种植体龈沟液中 MCP-1 含量显著高于健康组，治疗后含量下降，认为 MCP-1 可能参与了种植体周围炎的发生和发展。基质金属蛋白酶类家族是降解细胞外基质最重要的一组蛋白酶^[22]。研究发现，种植体周围炎患者的龈沟液中 MMPs 表达较对照组上调，最为明显的就是中性粒细胞来源的 MMP-8。因此临床上检测龈沟液中 MMP-8 含量有助于种植体周围炎的诊断，可以判断患者的炎症程度及骨组织吸收情况^[23-24]。研究发现种植体周围龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 浓度较对照组明显升高，与种植体周围炎症程度具有相关性，可以作为评价种植体周围炎症程度的指标^[25-26]。本研究发现，治疗组龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-8、MCP-1 含量明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

种植体周围炎与慢性牙周炎均为细菌感染性疾病，在微生物学特征及症状体征方面都有较大相似性，且都需要进行牙周学检查及基础治疗^[27]。牛黄清胃丸因其功效常用于牙周炎的治疗中，本研究将其用于种植体周围炎患者的治疗，中医的全身系统治疗与西医的局部强化治疗相结合，效果显著。

综上所述，牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素治疗种植体周围炎具有较好的疗效，能明显改善患者的临床疗效，促进菌斑消退，减轻全身炎症水平，且安全可靠，不良反应少，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Tarnow D P. Increasing prevalence of peri-implantitis: How will we manage? [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(1): 7-8.

[2] Smeets R, Henningsen A, Jung O, et al. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review [J]. *Head Face Med*, 2014, 10: 34.

[3] Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, et al. Microbiologic and clinical findings of implants in healthy condition and with peri-implantitis [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2015, 30(4): 834-842.

[4] Mahato N, Wu X, Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010-2015 [J]. *SpringerPlus*, 2016, 5: 105.

[5] Machtei E E. Treatment alternatives to negotiate peri-implantitis [J]. *Adv Med*, 2014: 487903.

[6] 段妍, 李德华, 马威. 35例种植体周围炎临床治疗效果观察 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2010, 26(3): 164-166.

[7] 洪兵, 梅予锋. 不同方法治疗种植体周围炎的临床观察 [J]. *口腔医学*, 2015, 35(3): 205-207.

[8] 付文, 张伟, 易小英. 盐酸米诺环素与碘合剂治疗种植体周围炎的临床疗效及安全性 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(4): 509-512.

[9] 万英明. 盐酸米诺环素软膏治疗种植体周围炎的临床效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(9): 174-175.

[10] 宿玉成. 现代口腔种植学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 386-390.

[11] Mombelli A, van Oosten M A, Schurch E Jr, et al. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 1987, 2(4): 145-151.

[12] Baixe S, Tenenbaum H, Etienne O. Microbial contamination of the implant-abutment connections: Review of the literature [J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 2016, 117(1): 20-25.

[13] Ferreira CF, Buttendorf AR, de Souza J G, et al. Prevalence of peri-implant diseases: analyses of associated factors [J]. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 2015, 23(4): 199-206.

[14] Papatthanasiau E, Finkelman M, Hanley J, et al. Prevalence, etiology and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A survey of us periodontists [J]. *J Periodontol*, 2015, 8: 1-15.

[15] Verdugo F, Laksmana T, Uribarri A. Systemic antibiotics and the risk of superinfection in peri-implantitis [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 64: 39-50.

[16] Arisan V, Karabuda Z C, Arici S V, et al. A randomized clinical trial of an adjunct diode laser application for the nonsurgical treatment of peri-implantitis [J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33(11): 547-54.

[17] 许士凯. 新编药物手册 [M]. 上海: 上海科技教育出版社

- 社, 2003: 55-56.
- [18] 毛理纳, 李秀丽. 药理学 [M]. 第2版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2012: 274.
- [19] 俞丽霞. 中成药药理学 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2007: 91.
- [20] Stavroullakis A, Brito C, Chen H Y, *et al.* Dental implant surface treatments may modulate cytokine secretion in porphyromonas gingivalis-stimulated human gingival fibroblasts: a comparative study [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(3): 1131-1140.
- [21] 戈春城, 田涛. 种植体周围龈沟液中单核细胞趋化蛋白-1的检测 [J]. *临床口腔医学志*, 2012, 28(11): 650-652.
- [22] Sorsa T, Gursoy U K, Nwhator S, *et al.* Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases [J]. *Periodontol*, 2016, 70(1): 142-163.
- [23] 王建慧, 师永红. 种植体周围炎相关基质金属蛋白酶(MMPs)研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2014, 14(25): 46, 48.
- [24] Arakawa H, Uehara J, Hara E S, *et al.* Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis [J]. *J Prosthodont Res*. 2012, 56(4): 249-255.
- [25] Renvert S, Widén C, Persson G R. Cytokine expression in peri-implant crevicular fluid in relation to bacterial presence [J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(7): 697-702.
- [26] Faot F, Nascimento G G, Bielemann A M, *et al.* Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(5): 631-645.
- [27] Zhang Q, Qin X Y, Jiang W P, *et al.* Comparison of subgingival and peri-implant microbiome in chronic periodontitis [J]. *Chin J Dent Res*, 2015, 18(3): 155-162.