

丁香酚防治牙周炎的药理作用研究进展

刘鹏

唐山市人民医院 口腔科, 河北 唐山 063000

摘要: 牙周炎是常见的口腔病变。抗生素治疗是牙周炎的常用治疗手段, 但长期使用能引起不同程度的耐药性。丁香酚是从丁香中提取的有效成分, 可通过抑菌作用、抗氧化作用、抗炎作用、调节巨噬细胞功能、阻止破骨细胞活化、镇痛作用、促骨再生作用等多种途径发挥防治牙周炎的作用。综述了丁香酚防治牙周炎的药理作用, 为丁香酚在牙周炎的使用提供循证支持。

关键词: 丁香酚; 牙周炎; 抑菌; 抗氧化; 抗炎; 镇痛; 促骨再生

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2669-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.043

Advances in pharmacological effects of eugenol in prevention and treatment of periodontitis

LIU Peng

Department of Stomatology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Periodontitis is the most common oral disease. Antibiotic therapy is a common treatment for periodontitis, but long-term use can cause different degrees of drug resistance. Eugenol is an active ingredient from *Syzygium aromaticum*, which can play a role in prevention and treatment of periodontitis by antibacterial effect, antioxidant effect, anti-inflammatory effect, regulating macrophage function, preventing osteoclast activation, analgesic effect, bone regeneration promotion effect. This paper reviews the pharmacological effects of eugenol in prevention and treatment of periodontitis, and provides evidence-based support for the application of eugenol in prevention and treatment of periodontitis.

Key words: eugenol; periodontitis; antibacterial effect; antioxidant effect; anti-inflammatory effect; analgesic effect; bone regeneration promotion effect

牙周炎是常见的口腔病变, 由多种牙菌斑病原微生物引起的牙周组织慢性炎症性病变, 同时是由牙龈炎未完全治愈, 炎症由牙龈向牙骨质、牙槽骨、牙周膜等深部组织而形成^[1]。牙周炎通常早期无明显症状, 易被患者忽视, 有症状时病情以较严重, 若不及时有效的治疗, 可导致牙齿脱落^[2]。抗生素是牙周炎的常用治疗手段, 但随着病原菌耐药性的提高, 抗生素的抗菌效果受到明显限制, 约70%的牙周炎患者存在一种或多种耐药, 长期使用能引起不同程度的耐药性^[3]。丁香酚是从丁香 *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et Perry 中提取的有效成分, 对多种革兰阳性菌、阴性菌、真菌具有良好抗菌活性, 还能抗炎、镇痛、调节免疫功能、抗癌、抗氧

化, 临床可用于口腔疾病的治疗^[4]。丁香酚可通过抑菌作用、抗氧化作用、抗炎作用、调节巨噬细胞功能、阻止破骨细胞活化、镇痛作用、促骨再生作用等多种途径发挥防治牙周炎的作用。本文综述了丁香酚防治牙周炎的药理作用研究进展, 为丁香酚在牙周炎的使用提供循证支持。

1 抑菌作用

病原菌是牙周炎发生的主要始动因子, 变性链球菌、血链球菌、牙龈假单胞菌是引起龋齿的主要病原菌, 病原菌可促使蔗糖转化为细胞外葡聚糖, 促使牙菌斑的形成, 导致牙齿脱矿^[5]。变性链球菌具有胞外多糖形成的生物被膜, 能抵抗药物、宿主免疫系统的攻击, 为该病在牙菌斑生存提供强力保

收稿日期: 2022-09-16

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划 (20171377)

作者简介: 刘鹏 (1978—), 男, 河北唐山人, 主治医师, 本科, 研究方向为口腔医学。E-mail: pengliu0829@163.com

证^[6]。Zhang 等^[7]研究表明, 31.25 mmol/L 丁香酚能改变牙龈卟啉单胞菌的形态, 有助于改变病原菌通透性, 呈剂量相关性地损伤细菌细胞膜, 促进细胞凋亡, 其作用机制与丁香酚抗牙龈卟啉单胞菌活性有关。Moon 等^[8]对口腔常见病原菌进行体外实验, 0.2、0.4、0.8 mg/mL 丁香酚对变形链球菌、血链球菌、表链球菌、咽痛链球菌、蟋蟀链球菌、家鼠链球菌具有明显的抑制作用, 尤其是对牙周主要致病菌核梭菌、中间假单胞菌、牙龈假单胞菌具有强烈抗菌作用, 结果表明丁香酚是可用于牙周炎的抗菌药物。范璐等^[9]研究证实对变形链球菌进行细菌培养试验, 24 mg/mL 丁香酚对变形链球菌具有明显的抑制作用, 其作用机制与破坏变形链球菌的生物膜有关。宋军等^[10]对 10 种皮肤癣菌、5 种深部真菌进行体外实验, 结果显示, 0.8~3.125 mg/L 丁香酚能显著降低上述菌种的生长, 其机制与丁香酚破坏真菌细胞膜、破坏线粒体膜功能有关。Pramod 等^[11]研究证实, 丁香酚纳米胶囊用于结扎诱导的牙周炎大鼠模型能有效增强丁香酚的抗菌活性。

2 抗氧化作用

当机体氧化 - 抗氧化平衡状态被打破后, 可生成大量的活性氧, 引发局部发生脂质氧化应激反应, 进一步造成牙周组织组织氧化损伤^[12]。自由基还能损伤机体免疫功能, 导致抵抗能力下降, 加速机体组织细胞的损伤, 破坏牙周结构的稳定性, 甚至作用于 DNA, 造成不可逆损伤^[13]。谭廷华等^[14]研究结果表明, 0.075、0.15、0.3、1.0 mmol/L 丁香酚呈剂量相关性抑制 Fenton 反应产生的氧自由基, 其机制与丁香酚抗氧化活性有关。Peker 等^[15]研究结果表明, 15、25、50 mmol/L 丁香酚能降低丙二醛和 NADH 氧化酶水平以及过氧化氢酶活性, 发挥显著的抗氧化活性。Reddy 等^[16]研究表明, 250 mmol/L 丁香酚能抑制黄嘌呤 - 黄嘌呤氧化酶系统中超氧阴离子的生成和羟基自由基的形成, 发挥强效抗氧化活性。Gülçin 等^[17]采用硫氰酸铁法评估丁香酚的抗过氧化作用, 结果显示, 15 µg/mL 丁香酚能显著抑制脂质过氧化反应, 清除氧自由基。

3 抗炎作用

牙周炎除致病菌作为始动因子外, 大量的细胞因子参与宿主的炎症反应。炎症反应的程度不仅影响病情的发展, 还能影响牙周组织结构和功能的改变^[18]。Ahmad 等^[19]通过感染结扎建立牙周炎大鼠模型, 结果显示, 90 mg/kg 丁香酚能降低大鼠牙龈组

织的 IL-1β、TNF-α 水平, 改善牙齿活动度、牙龈指数和牙槽骨丢失的水平, 其机制与丁香酚抗炎作用有关。Koh 等^[20]选取人牙龈成纤维细胞 (HGF) 进行体外实验, 结果表明, 30 mmol/L 丁香酚能降低白细胞介素 (IL)-1β、HGF、IL-8 水平, 其机制与丁香酚对牙龈组织抗炎活性有关。Martínez-Herrera 等^[21]选取牙髓成纤维细胞进行体外细胞培养, 结果 2 mg/mL 丁香酚能降低肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、核因子-κB (NF-κB)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、甘油醛 3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、IL-1β 的水平, 抑制肿瘤抑制基因 p53 (p53) 和凋亡肽酶激活因子 1 (Apaf-1) 基因的表达, 其机制与丁香酚抑制 NF-κB 信号通路发挥抗炎作用有关。Kim 等^[22]选取脂多糖刺激巨噬细胞生长, 结果 0.16 mmol/L 丁香酚能显著抑制花生四烯酸、前列腺素 E₂ (PGE₂) 的水平, 发挥抗炎作用, 其机制与丁香酚选择性抑制环氧合酶-2 (COX-2) 活性有关。Ahmad 等^[19]研究证实 400 mg 丁香酚新型纳米乳凝胶能有效降低牙龈指数、牙齿移动性, 抑制降低 IL-1β 和 TNF-α 水平, 发挥显著抗炎作用。Srivastava 等^[23]以丁香酚为油相的酮洛芬纳米微凝胶能显著减轻牙周炎大鼠模型炎症细胞的进入, 改善牙周指数, 增强酮洛芬的抗炎作用。

4 调节巨噬细胞功能

巨噬细胞参与牙周炎的发生、发展, 多种原因可引起牙周组织巨噬细胞活化, 并向炎症部位黏附和聚集, 介导多种炎症因子的发生, 加重牙龈组织损伤, 诱导骨质丢失^[24]。Mahapatra 等^[25]进行尼古丁诱导小鼠腹膜巨噬细胞, 结果显示, 15 µg/mL 丁香酚能调节巨噬细胞活性, 降低 Th1 细胞因子 TNF-α、IL-12 的水平, 升高 Th2 细胞因子 IL-10、转化生长因子 β (TGF-β), 其机制与丁香酚调节巨噬细胞免疫功能有关。Segura 等^[26]选取大鼠腹膜的巨噬细胞进行体外实验, 结果显示, 10 mmol/L 丁香酚能显著降低巨噬细胞的黏附指数和坚持指数, 其机制与丁香酚抑制巨噬细胞活性有关。Lee 等^[27]选取人巨噬细胞 (U937) 进行体外实验, 结果显示, 1 mmol/L 丁香酚能降低巨噬细胞中 IL-1β、TNF-α、PGE₂、COX-2 的表达, 其机制与丁香酚抑制巨噬细胞活性有关。

5 阻止破骨细胞活化

破骨细胞是由单核/巨噬细胞分化形成的多核细胞, 能促进骨吸收, 调节骨形成和造血功能, 参

与牙周炎病变的发生、发展,受到 RANKL 途径调节,抑制破骨细胞活性对保护牙根部骨质具有积极意义^[28]。RANKL 是种 II 型三聚体跨膜蛋白,是破骨细胞主要的效应蛋白和激活蛋白,抑制 RANKL 表达能有效阻断破骨细胞活化,阻止牙周炎病理进程^[29]。Deepak 等^[30]选取巨噬细胞进行体外实验,50、100、200 mmol/L 丁香酚对细胞活力无抑制作用,但能显著抑制破骨细胞的形成和活性,能抑制细胞内 RANKL 的表达,能抑制 RANKL 诱导的 TRAP、MMP-9、CtsK 诱导破骨细胞形成相关基因的表达,可抑制 NF- κ B、ERK、p38 和 JNK 的磷酸化,其机制与丁香酚抑制 RANKL 介导的破骨细胞活化有关。

6 镇痛作用

疼痛是牙周炎活动期最常见的临床症状,牙周炎症可由牙龈向深层扩散,大量炎症介质刺激牙龈神经,引发剧烈牙周疼痛^[31]。Park 等^[32]研究表明,0.6 mmol/L 丁香酚能抑制辣椒素的敏感性,发挥镇痛作用,其机制与丁香酚抑制牙科传入神经元钠电流有关。Dal 等^[33]使用乙酸建立急性疼痛小鼠模型,结果 30~100 mg/kg 丁香酚能激素相关性抑制脊髓兴奋性氨基酸、P 物质和、促炎细胞因子、TNF- α 的水平,其机制与丁香酚激活阿片受体敏感系统发挥抗疼痛作用有关。

7 促骨再生作用

Pramod 等^[11]使用通过结扎诱导建立牙周炎大鼠模型,结果 0.9 mg/kg 丁香酚能提高牙间乳头上皮的连续性,阻止牙周炎的隔骨吸收,保护牙间乳头上皮的连续性的作用与米诺环素相似,其作用机制与丁香酚防治牙周炎隔骨吸收有关。Xia 等^[34]研究表明,3 mmol/L 丁香酚能促进牙根尖病变大鼠的 BMP-2 细胞的表达,其机制与丁香酚促骨再生能力有关。Lin 等^[35]选取人牙周膜成纤维细胞进行体外培养试验,2 mg/mL 丁香酚可提高成纤维细胞、线粒体脱氢酶的活性,对促进牙龈组织修复具有积极意义,其机制与丁香酚诱导细胞适应性反应有关。

8 结语

丁香酚可通过抑菌作用、抗氧化作用、抗炎作用、调节巨噬细胞功能、阻止破骨细胞活化、镇痛作用、促骨再生作用等多种途径发挥防治牙周炎的作用。由于丁香酚存在一定的细胞毒性^[36],其最低有效浓度尚未形成统一规范,目前临床上也缺乏丁香酚单药用于牙周炎的相关报道。基于丁香酚防治

牙周炎的效果,后续还需对其最低有效浓度、作用机制进行深入研究,为临床丁香酚治疗牙周炎提供更好的循证支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response [J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(1): 3-11.
- [2] Bosshardt D D. The periodontal pocket: Pathogenesis, histopathology and consequences [J]. *Periodontology*, 2000, 2018, 76(1): 43-50.
- [3] Kornman K S, Papapanou P N. Clinical application of the new classification of periodontal diseases: Ground rules, clarifications and "gray zones" [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(3): 352-360.
- [4] Taleuzzaman M, Jain P, Verma R, et al. Eugenol as a potential drug candidate: A review [J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(20): 1804-1815.
- [5] Chalabi M, Rezaie F, Moghim S, et al. Periodontopathic bacteria and herpesviruses in chronic periodontitis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2010, 25(3): 236-240.
- [6] Lima A R, Herrera D R, Francisco P A, et al. Detection of *Streptococcus mutans* in symptomatic and asymptomatic infected root canals [J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(6): 3535-3542.
- [7] Zhang Y, Wang Y, Zhu X, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol from essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Microb Pathog*, 2017, 113: 396-402.
- [8] Moon S E, Kim H Y, Cha J D. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(9): 907-916.
- [9] 范璐, 陈向东, 汪辉, 等. 丁香酚等植物提取物对变形链球菌及生物被膜的药效学研究 [J]. *药物生物技术*, 2016, 23(3): 222-225.
- [10] 宋军, 李鹤玉. 丁香酚抗真菌作用的实验研究 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 1996, 10(4): 203-204.
- [11] Pramod K, Alex M R A, Singh M, et al. Eugenol nanocapsule for enhanced therapeutic activity against periodontal infections [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(1): 24-33.
- [12] Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(6): 608-622.
- [13] Shi L, Ji Y, Zhao S, et al. Crosstalk between reactive

- oxygen species and dynamin-related protein 1 in periodontitis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 20(172): 19-32.
- [14] 谭廷华. 丁香酚对氧自由基的清除作用 [J]. 西北药学杂志, 1996, 11(1): 30-31.
- [15] Peker E G G, Kaltalioglu K. Cinnamaldehyde and eugenol protect against LPS-stimulated oxidative stress and inflammation in Raw 264.7 cells [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(12): e13980.
- [16] Reddy A C, Lokesh B R. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron [J]. *Mol Cell Biochem*, 1994, 137(1): 1-8.
- [17] Gülçin İ. Antioxidant activity of eugenol: A structure-activity relationship study [J]. *J Med Food*, 2011, 14(9): 975-985.
- [18] Cecoro G, Annunziata M, Iuorio M T, et al. Periodontitis, Low-grade inflammation and systemic health: A scoping review [J]. *Medicine (Kaunas)*, 2020, 56(6): 272.
- [19] Ahmad N, Ahmad F J, Bedi S, et al. A novel nanoformulation development of eugenol and their treatment in inflammation and periodontitis [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(6): 778-790.
- [20] Koh T, Murakami Y, Tanaka S, et al. Re-evaluation of anti-inflammatory potential of eugenol in IL-1 β -stimulated gingival fibroblast and pulp cells [J]. *In Vivo*, 2013, 27(2): 269-273.
- [21] Martínez-Herrera A, Pozos-Guillén A, Ruiz-Rodríguez S, et al. Effect of 4-allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene (Eugenol) on inflammatory and apoptosis processes in dental pulp fibroblasts [J]. *Mediators Inflamm*, 2016: 9371403.
- [22] Kim S S, Oh O J, Min H Y, et al. Eugenol suppresses cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophage RAW264.7 cells [J]. *Life Sci*, 2003, 73(3): 337-348.
- [23] Srivastava M, Neupane Y R, Kumar P, et al. Nanoemulgel (NEG) of ketoprofen with eugenol as oil phase for the treatment of ligature-induced experimental periodontitis in Wistar rats [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7): 2228-2234.
- [24] Almubarak A, Tanagala K K K, Papapanou P N, et al. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis [J]. *Front Immunol*, 2020, 26(11): 330.
- [25] Mahapatra S K, Bhattacharjee S, Chakraborty S P, et al. Alteration of immune functions and Th1/Th2 cytokine balance in nicotine-induced murine macrophages: immunomodulatory role of eugenol and N-acetylcysteine [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(4): 485-495.
- [26] Segura J J, Jiménez-Rubio A. Effect of eugenol on macrophage adhesion *in vitro* to plastic surfaces [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1998, 14(2): 72-74.
- [27] Lee Y Y, Hung S L, Pai S F, et al. Eugenol suppressed the expression of lipopolysaccharide-induced proinflammatory mediators in human macrophages [J]. *J Endod*, 2007, 33(6): 698-702.
- [28] Chen Y, Yang Q, Lv C, et al. NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12973.
- [29] Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 82-90.
- [30] Deepak V, Kasonga A, Kruger M C, et al. Inhibitory effects of eugenol on RANKL-induced osteoclast formation via attenuation of NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(3): 195-203.
- [31] 邢福文, 陈龙, 贺小宁, 等. 牙齿外伤后种植牙修复时机对患者修复效果、疼痛度及牙周指标影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(24): 2671-2674.
- [32] Park C K, Li H Y, Yeon K Y, et al. Eugenol inhibits sodium currents in dental afferent neurons [J]. *J Dent Res*, 2006, 85(10): 900-904.
- [33] Dal B W, Luiz A P, Martins D F, et al. Eugenol reduces acute pain in mice by modulating the glutamatergic and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) pathways [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(5): 517-525.
- [34] Xia X, Man Z, Jin H, et al. Vitapex can promote the expression of BMP-2 during the bone regeneration of periapical lesions in rats [J]. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2013, 31(4): 249-253.
- [35] Lin C P, Chen Y J, Lee Y L, et al. Effects of root-end filling materials and eugenol on mitochondrial dehydrogenase activity and cytotoxicity to human periodontal ligament fibroblasts [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2004, 71(2): 429-440.
- [36] Fujisawa S, Atsumi T, Kadoma Y, et al. Antioxidant and prooxidant action of eugenol-related compounds and their cytotoxicity [J]. *Toxicology*, 2002, 177(1): 39-54.

[责任编辑 解学星]