

米诺环素治疗慢性牙周炎的临床疗效及其对外周血 T 细胞亚群、PD-1、PD-L1 表达的影响

马 静, 许银梅

榆林市星元医院 口腔科, 陕西 榆林 719000

摘 要: **目的** 探究米诺环素治疗慢性牙周炎的临床疗效及其对外周血 T 细胞亚群及程序性死亡分子-1 (PD-1)、程序性死亡分子-1 配体 (PD-L1) 表达的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月—2017 年 1 月在榆林市星元医院口腔科接受治疗的 96 例慢性牙周炎患者为研究对象。根据随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组各 48 例。对照组患者采用龈下刮治及根面平整进行治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上在牙周袋底部缓慢注入盐酸米诺环素软膏, 0.2 g/次, 1 次/周, 边注射边后退。两组均治疗 4 周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的牙龈指数 (GI)、菌斑指数 (PLI)、牙槽骨吸收、附着丧失 (CAL) 以及牙周袋深度 (PD)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)、龈沟出血指数 (SBI)、外周血 T 淋巴细胞亚群和表面 PD-1、PD-L1 的表达情况。**结果** 治疗后, 对照组患者临床总有效率为 72.92%, 显著低于观察组的 91.67% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 GI、PLI、PD、CAL 和牙槽骨吸收等指标均显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组以上各指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者龈沟液中 CRP 水平和 SBI 评分均显著降低, 而龈沟液中 IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组龈沟液中 CRP、IL-10 水平和龈沟出血指数均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著降低, CD8⁺显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组外周血 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺均显著低于对照组, CD8⁺比例高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞表面的 PD-1 和 PD-L1 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组外周血 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞表面的 PD-1 和 PD-L1 表达水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 米诺环素治疗慢性牙周炎可有效改善患者各项牙周指标, 改善牙周组织炎症反应抑制作用, 在慢性牙周炎临床治疗中具有重要价值。

关键词: 米诺环素; 慢性牙周炎; T 细胞亚群; 程序性死亡分子-1; 程序性死亡分子-1 配体

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 10-2044-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.020

Clinical efficacy of minocycline in treatment of chronic periodontitis and its effect on expression of T cell subsets, PD-1, and PD-L1 in peripheral blood

MA Jing, XU Yinmei

Department of Stomatology, Xingyuan Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of minocycline in treatment of chronic periodontitis and its influence on T cell subsets and expression of PD-1 and PD-L1 in peripheral blood. **Methods** A total of 96 patients with chronic periodontitis who received treatment in the department of Stomatology, Xingyuan Hospital of Yulin from January 2015 to January 2017 were selected as the study subjects. According to the random number table method, the patients were divided into control group and observation group, 48 patients in each group. Patients in the control group was treated with subgingival scaling and root planning. Patients in the observation group were slowly injected with Minocycline Hydrochloride Ointment at the bottom of the periodontal pocket on the basis of control group, 0.2 g/time, once a week. Both groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, and the GI and PLI scores, the levels of CAL, PD, CRP and IL-10, SBI score, T lymphocyte subgroup, and the expression of PD-1 and PD - L1 in the peripheral blood before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate was 72.92% in the control group, which was significantly lower than 91.67% in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, GI, PLI, PD, CAL and alveolar bone resorption were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-01-25

第一作者: 马 静(1974—), 女, 陕西绥德人, 本科, 主治医师, 研究方向为口腔内科(正畸)。E-mail: gypaj932@aliyun.com

*通信作者: 许银梅(1988—), 女, 陕西绥德人, 本科, 职业医师, 研究方向为口腔修复。E-mail: 178497614@qq.com

Moreover, all indexes above in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CRP level and SBI score in gingival crevicular fluid in two groups were significantly decreased, while IL-10 level in gingival crevicular fluid was significantly increased ($P < 0.05$). And the levels of CRP and IL-10 in gingival crevicular fluid and the SBI score in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood of two groups were significantly decreased, but $CD8^+$ was significantly increased ($P < 0.05$). And $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the peripheral of the observation group were significantly lower than those in the control group, $CD8^+$ was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expression levels of PD-1 and PD-L1 on the surface of $CD4^+$ and $CD8^+$ in peripheral blood of patients in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the expression levels of PD-1 and PD-L1 on the surface of $CD4^+$ and $CD8^+$ in peripheral blood of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Minocycline in treatment of chronic periodontitis can effectively improve the periodontal indicators, improve the inhibitory effect of periodontal tissue inflammation, has an important value in the clinical treatment of chronic periodontitis.

Key words: minocycline; chronic periodontitis; T cell subset, programmed death-1; programmed death ligand-1

慢性牙周炎是一种口腔科常见的慢性炎症,临床表现为牙周附着及牙槽骨逐步丧失,牙齿将逐渐松动,甚至脱落^[1]。牙周破坏主要与特定微生物感染和相关炎症免疫反应有关,其病理学变化包括形成牙周袋、牙槽骨吸收和活动性牙周病^[2]。米诺环素作为四环素类的一种,具有广谱抗菌效果,且具有极强的组织渗透性,能够迅速发挥理想抑菌效果,对慢性牙周炎有较好疗效^[3-4]。本研究主要通过探究米诺环素治疗对慢性牙周患者的影响,以期慢性牙周炎患者临床治疗提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月—2017年1月在榆林市星元医院口腔科接受治疗的96例慢性牙周炎患者作为研究对象。其中男56例,女40例;年龄42~55岁,平均年龄(48.03 ± 4.32)岁;平均病程(8.46 ± 2.05)年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合慢性牙周炎相关诊断标准^[5];(2)入组前3个月内无免疫调节剂、非甾体类以及抗生素治疗史;(3)口腔内牙齿数 ≥ 18 颗,且健康牙齿(无修复体、不良充填体、龋病等)数目 ≥ 4 颗;(4)牙周探诊深度大于4 mm的患牙 ≥ 2 颗;(5)根尖X线检查示牙颈部无任何牙体病变;(6)入组前半年内未接受过任何牙周治疗;(7)肝肾功能、心肺功能、心电图检查均正常。

排除标准:(1)伴智力障碍或有精神病史;(2)伴血液病、糖尿病、自身免疫性疾病等严重系统疾病;(3)超过10个牙齿有牙槽骨吸收和牙齿明显松动的重度牙周炎患者;(4)牙髓炎、急性牙周炎或侵袭性牙周炎;(5)不能按照要求戒烟、戒酒;(6)处于妊娠期或哺乳期的妇女;(7)有抗生素过敏史。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各48例。对照组男27例,女21例;年龄42~53岁,平均年龄(48.25 ± 5.06)岁;平均病程(8.54 ± 2.24)年。观察组男29例,女19例;年龄43~55岁,平均年龄(47.82 ± 4.87)岁;平均病程(8.39 ± 2.01)年。两组一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。本研究方案已通过医院伦理委员会的批准,患者及其家属签订了知情同意书。

对照组患者采用龈下刮治及根面平整进行治疗。治疗前对患者进行局部麻醉,通过超声波洁牙机配合龈下刮治器对患者右上象限牙齿给予细致龈下刮治,将牙石和菌斑完全刮除,每颗牙齿至少进行10 min的龈下刮治治疗,并对患牙各个象限给予相同工作。然后对软化牙骨质层继续刮除,并给予根面平整。在患者龈下刮治及根面平整操作结束后,仔细清洗患者牙周袋,最大程度清理干净机械操作残留的牙石碎片、肉芽组织及病原菌。

观察组患者在对照组治疗的基础上在牙周袋底部缓慢注入盐酸米诺环素软膏(Sunstar INC Japan,国药准字H20100244,规格:0.5 g,产品批号:1406138、1502106、1604312),0.2 g/次,1次/周,边注射边后退。两组均治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[6] 显效:牙龈出血症状完全消失,牙周袋周围牙龈基本恢复正常颜色(≥ 2 mm),牙周袋炎症具有明显好转;有效:牙龈出血症状明显减少,牙龈颜色有所恢复(< 2 mm)且疼痛感显著减轻,牙周袋炎症具有一定程度好转;无效:牙龈出血现象明显,牙周袋周围牙龈颜色基本未发生改变且疼痛未减轻,牙周袋炎症未出现明显好转甚至恶化。

临床总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 临床指标 分别于治疗前后由资深牙周诊疗医师对患者牙龈指数(GI)、菌斑指数(PLI)、牙槽骨吸收、附着丧失(CAL)以及牙周袋深度(PD)等情况进行检查和记录。GI:0分为无炎症;1分为轻度炎症、探诊无出血;2分为中度炎症、牙龈红肿、增生,探诊出血;3分为自发性出血,重度炎症。PLI:0分为无菌斑;1分为近龈缘、牙面有少量沉积物;2分为龈沟、牙面有中等菌斑;3分为龈沟、牙面有大量菌斑^[5]。

1.4.3 炎症因子和龈沟出血指数(SBI) 分别于治疗前后采用消毒后滤纸条(宽2 mm,长8 mm)插入患者牙周袋内,采集龈沟液标本,然后将蘸附有龈沟液的滤纸条进行称重,并放入灭菌后EP管中,放置在-70℃条件下保存待检,并通过酶联免疫吸附法检测龈沟液中C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-10(IL-10)水平,试剂盒均由上海一研生物科技有限公司和上海和序生物科技有限公司提供。

分别统计患者治疗前后的SBI:采用6维度评定法(0~5分)进行评价,完全健康计为0分,基本健康计为1分,具有轻度牙龈炎计为2分,具有明显牙龈炎计为3分,具有较重牙龈炎计为4分,具有重度牙龈炎计为5分^[5]。

1.4.4 外周血T淋巴细胞亚群及表面PD-1、PD-L1表达 采集患者治疗前后的清晨空腹静脉血5 mL,置于含有肝素钠抗凝的灭菌试管内,6 h内进行检测。取含有肝素钠抗凝的全血100 μL分别放入3支试管中,各加入抗体10 μL,其中第1支试管内加入PE-PD-1、PE-Cy5-CD4和FITC-CD8;第2支试管内加入PD-L1抗体(PE-PD-L1)、流式细胞抗体藻红蛋

白-Cy5-CD4(PE-Cy5-CD4)和异硫氰酸荧光素标记的CD8抗体(FITC-CD8);第3支试管内加入PE-IgG1、PE-Cy5-IgG1和FITC-IgG1。3支试管均在避光室温条件下孵育0.5 h,然后加入2 mL细胞裂解液,在红细胞裂解后再加入PBS进行2次离心洗涤,并通过PBS重悬,然后使用流式细胞仪进行检测;CD4⁺、CD8⁺水平和CD4⁺/CD8⁺比例同样使用流式细胞仪进行测定,采用双色直标免疫荧光法检测,具体检测方法操作步骤均严格参照试剂盒使用说明书进行。

1.5 统计学方法

所有数据均采用SPSS 20.0统计软件分析,以百分比表示计数资料,组间总有效率的分析采用 χ^2 检验;等级资料分析采用秩和检验;通过 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间分析采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床治疗效果比较

治疗后,对照组患者临床总有效率为72.92%,显著低于观察组的91.67%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床指标比较

治疗后,两组患者GI、PLI、PD、CAL和牙槽骨吸收等指标均显著降低($P < 0.05$);且观察组以上各指标均显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组龈沟液中CRP、IL-10水平和SBI情况

治疗后,两组龈沟液中CRP水平和SBI评分均显著降低,而龈沟液中IL-10水平显著升高($P < 0.05$);且观察组龈沟液中CRP、IL-10水平和SBI均优于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组治疗效果对比

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	18	17	13	72.92
观察	48	31	13	4	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GI评分		PLI评分		PD/mm		CAL/mm		牙槽骨吸收/%	
		治疗前	治疗后	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	48	1.91±0.34	1.02±0.27*	3.73±0.30	1.83±1.18*	4.37±1.32	2.78±1.26*	4.37±1.32	3.83±1.18*	54.34±4.56	48.73±3.06*
观察	48	1.87±0.38	0.73±0.22**	3.68±0.31	1.32±1.09**	4.40±1.36	2.24±1.21**	4.40±1.36	3.32±1.09**	53.84±4.39	43.02±2.83**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组外周血T细胞亚群比较

治疗后,两组患者外周血T淋巴细胞亚群中CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著降低,CD8⁺显著升高($P<0.05$);且观察组外周血T淋巴细胞亚群中CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著低于对照组,CD8⁺比例高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.5 两组外周血T淋巴细胞PD-1和PD-L1比较

治疗后,两组患者外周血CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞表面的PD-1和PD-L1表达水平均显著降低($P<0.05$);且观察组外周血CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞表面的PD-1和PD-L1表达水平显著低于对照组($P<0.05$),见表5。

表3 两组CRP、IL-10水平和SBI评分对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of CRP, IL-10 levels and SBI scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CRP/(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(μg·L ⁻¹)		SBI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	12.09±2.84	7.35±1.48 [*]	2.25±0.73	4.18±1.12 [*]	2.57±0.41	1.62±0.35 [*]
观察	48	11.76±3.07	4.68±0.92 ^{*#}	2.17±0.61	6.57±1.50 ^{*#}	2.51±0.38	0.76±0.21 ^{*#}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组外周血T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets in peripheral blood between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	67.32±8.94	51.42±6.35 [*]	7.46±1.33	11.34±2.85 [*]	8.73±1.95	4.60±1.03 [*]
观察	48	66.56±8.38	43.18±5.52 ^{*#}	7.68±1.41	16.68±3.19 ^{*#}	8.61±1.82	3.22±0.84 ^{*#}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组外周血T淋巴细胞PD-1和PD-L1表达对比($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of PD-1 and PD-L1 expression in peripheral blood T lymphocytes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ T淋巴细胞PD-1表达/%		CD8 ⁺ T淋巴细胞PD-1表达/%		CD4 ⁺ T淋巴细胞PD-L1表达/%		CD8 ⁺ T淋巴细胞PD-L1表达/%	
		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	48	16.51±3.48	13.62±2.91 [*]	20.56±5.27	16.64±4.08 [*]	22.54±6.57	17.02±5.14 [*]	17.25±5.62	11.84±3.49 [*]
观察	48	16.37±3.51	10.89±2.44 ^{*#}	20.13±5.31	11.86±3.73 ^{*#}	21.88±6.40	12.26±3.38 ^{*#}	17.11±5.43	8.27±2.55 ^{*#}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

慢性牙周炎的发病受多方面因素影响,如吸烟、精神压力等,全身性疾病(糖尿病等)可加重病情。牙龈和牙齿交界部位具有较窄间隙,在日常牙齿清洁时难以有效清理,易导致细菌等微生物滋生,形成牙周袋。大部分慢性牙周炎患者有牙龈出血症状出现,炎症进一步加重将导致牙龈肿胀、附着消失及牙齿出现不同程度松动等^[1]。因此,应对慢性牙周炎患者及时给予系统且细致的治疗。米诺环素有效抑制革兰阳性菌合成蛋白质,且具有极强的组织渗透性,可迅速发挥抑菌作用,而牙周袋内菌斑成分以兼性厌氧菌和革兰阳性菌为主,因此米诺环素对慢性牙周炎患者疗效较好。米诺环素

软膏遇水变硬,形成一种带网孔的被膜,药物成分可逐渐缓慢释放,从而起到长效抑菌效果;同时,还具有抑制细菌和中性粒细胞合成的胶原酶活性的作用,避免慢性牙周炎患者牙周组织遭受炎性破坏^[7]。本研究显示,观察组患者临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。观察组患者治疗后的GI和PLI等指标均显著低于对照组($P<0.05$)。

在慢性牙周炎炎症反应过程中,促炎症因子以及抗炎症因子具有极其重要的作用。CRP是能够准确反映急慢性炎症的一种指标,牙周炎症破坏程度与CRP局部水平呈正相关性^[8-9]。IL-10是主要由单核巨噬细胞、活化的B淋巴细胞等合成分泌的一种抗炎症因子,可抑制各种炎症因子及炎症递质的

生成,并具有抑制牙槽骨吸收作用,在慢性牙周炎患者中可有效发挥抗炎及牙周组织修复效果^[10]。本研究发现,观察组治疗后龈沟液中CRP水平和SBI均显著低于对照组,龈沟液中IL-10水平显著高于对照组($P<0.05$)。可见,米诺环素软膏能够抑制患者牙周组织炎症反应,促进患者牙周病变恢复。

CD4⁺为辅助性T细胞,CD8⁺为细胞毒性T细胞,CD4⁺/CD8⁺比例关系为免疫调控的一个重要枢纽,生理状态下形成动态平衡。在慢性牙周炎患者中,外周血CD4⁺T淋巴细胞比例升高,而CD8⁺T淋巴细胞比例将降低,导致CD4⁺/CD8⁺比值明显升高^[11]。本研究显示,观察组患者治疗后CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均显著低于对照组,CD8⁺显著高于对照组。由此可见,米诺环素不仅能够有效抑制慢性牙周炎患者牙周组织炎症反应,对患者免疫功能恢复亦具有一定促进作用。

PD-1是近年来发现的一种重要的负性共刺激信号分子受体,其与配体PD-L1相结合后,能够抑制机体内T细胞增殖,发挥负向调控免疫应答作用,在肿瘤免疫逃逸及慢性感染等的免疫反应介导过程中具有十分重要的作用;慢性牙周炎牙龈受损区表达PD-1的CD4⁺T淋巴细胞与CD8⁺T淋巴细胞大量聚集^[12-13]。本研究中,观察组外周血CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞表面的PD-1和PD-L1表达水平均显著低于对照组($P<0.05$)。

综上所述,米诺环素治疗慢性牙周炎可有效改善患者各项牙周指标,改善牙周组织炎症反应抑制作用,在慢性牙周炎临床治疗中具有重要价值。

参考文献

- [1] 韩亮,钟良军.慢性牙周炎的非手术治疗进展[J].临床口腔医学杂志,2010,26(12):754-755.
- [2] 陈世璋,王石麟.正常人与慢性牙周炎患者牙龈组织中免疫活性物质的观察[J].中华病理学杂志,1996,25(6):340-342.
- [3] 刘震宇,张静东,张林,等.盐酸米诺环素缓释剂联合Vitapex治疗老年慢性牙周炎合并牙髓病变疗效分析[J].上海口腔医学,2016,25(4):465-468.
- [4] 刘欣.米诺环素辅助治疗慢性牙周炎疗效及不良反应分析[J].四川医学,2016,37(5):519-521.
- [5] 孟焕新.牙周病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:119-123.
- [6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社,1998:638.
- [7] 翟利云,魏珍,庞宇轩,等.米诺环素治疗牙周炎的研究进展[J].中国药房,2015,26(26):3742-3744.
- [8] 石赛郎.牙周状况与外周血同型半胱氨酸和C反应蛋白的相关性研究[D].杭州:浙江大学,2004.
- [9] 袁丹.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液IL-6、TNF- α 及hs-CRP的影响[J].河北医学,2016,22(7):1057-1059.
- [10] 张雨慧,黄萍,林静,等.白细胞介素-10基因型与墨玉县维吾尔族成人慢性牙周炎易患性的相关性研究[J].华西口腔医学杂志,2017,35(5):514-519.
- [11] Kayar N A, Çelik İ, Alptekin N Ö. Immune responses in women with periodontitis and preterm low birth weight: levels of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in gingival granulation tissue[J]. Arch Oral Biol, 2019, 109: 104551.
- [12] 许丽华,许尧生,杨冬茹.辅助性T细胞亚群与牙周炎的免疫损伤机制[J].国际口腔医学杂志,2017,44(1):98-102.
- [13] 张静,周刚.程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡配体-1信号途径及其对口腔慢性疾病的作用[J].国际口腔科学杂志,2012,39(1):69-72.