

Cell Physiol, 2000, 184(1): 58-69.

- [32] Avecilla ST, Hattori K, Heissig B, et al. Chemokine mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 64-71.
- [33] Lucie B, Amélie R, Chantal P, et al. Increased production of megakaryocytes near purity from cord CD34+ cells using a short two-phase culture system[J]. Journal of Immunological Methods, 2008, 332(1/2): 82-91.
- [34] Figueiredo C, Goudeva L, Horn PA, et al. Generation of HLA-deficient platelets from hematopoietic progenitor

cells[J]. Transfusion, 2010, 50(8): 1690-1701.

- [35] 张印则, 熊文, 李桢, 等. 不同相对分子质量 mPEG-SPA 修饰血小板 CD42a 效果差异分析[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(3): 392-393.
- [36] Ambruso DR, Turman G, Marschner S, et al. Lack of antibody formation to platelet neoantigens after transfusion of riboflavin and ultraviolet light-treated platelet concentrates[J]. Transfusion, 2009, 49(12): 2631-2636.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-07-12)

· 综 述 ·

中医药防治牙周病的研究进展

李春光 综述, 钟晓波 审校

(重庆医科大学附属口腔医院 400015)

关键词: 医学, 中国传统; 牙周疾病; 牙菌斑; 内毒素类

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.36.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)36-3730-03

牙周病是古老而普遍的疾病, 是口腔最常见的疾病之一, 在世界范围内均有较高的患病率, 也是中国成年人丧失牙齿的首位原因。中医中药作为中国的传统国粹, 在治疗牙周病方面具有独特的优势。现将中医药在牙周病防治方面的研究现状综述如下。

1 中医药治疗牙周病的中医理论

牙周病在中医学中属“牙宣”范畴, 系指齿龈肿痛, 龈肉日渐萎缩, 终至牙根宣露, 齿缝出血或流脓的病证。关于本病的病因, 《圣济总录》曾记载: “气血不足, 措理无方; 风邪袭虚, 客于齿间, 则令肌寒血弱, 龈肉缩落, 渐至宣露, 永不附着齿根也”。《仁斋直指方》认为: “齿者骨之所终, 髓之所养, 肾实主之; 故肾衰则齿豁, 精固则齿坚, 虚热则齿动”。《血证论·齿衄》指出: “牙床尤为胃经络所绕, 故凡衄血, 皆是胃火上炎, 血随气动, 治法以清理胃火为主”。因此气血不足、肾气亏虚、胃火上炎是牙周病发病的主要因素。

中医治疗牙周病有其自身的特点: (1) 重视整体, 扶正固本。中医治疗牙周病过程中注重局部与全身的联系, 重视发挥人体的抗病潜能。(2) 明确虚实, 辨证论治。牙周病在临床上又有虚、实之分。实证主要是胃火上炎, 多由过食膏粱肥甘、嗜酒食辛致郁久化火或外感风寒热邪, 在表不解, 化热传里所致; 虚证主要包括肾气亏虚、气血不足两种证型, 肾气亏虚除先天因素外, 久病累肾, 劳倦过度, 精亏髓少, 阴虚火旺, 虚火上炎所致; 而气血不足多因素体虚弱, 或久病耗伤, 或其他疾病久治不愈进一步导致。故治疗时必须仔细分辨清楚, 分别处理。(3) 重视配伍, 提高疗效。牙周病的病因与胃火炽盛及肾气亏虚密切相关, 临床上若仅采用苦寒泻火、滋阴补肾药物治疗则疗效不佳, 原因在于阳明、少阴二经之火激发、辛散不足, 致火邪清除不彻底, 因而需在苦寒泻火、存阴药物中加入辛温散火之品以反佐, 从而发散火邪, 达到标本兼治, 以提高疗效。

2 中医药在牙周病防治中的研究现状

2.1 中医药对牙周致病菌的抗菌作用 菌斑微生物是牙周病的始动因子, 因此抑制和杀灭致病菌对防治牙周病有着重要的作用^[1]。采用天然植物提取物研制一种新型有效的牙周抗菌

制剂防治牙周病是发掘传统医学的重要课题之一。传统中药大黄具有广谱抗菌作用, 其抗菌作用的有效成分为蒽醌衍生物, 这种蒽醌衍生物对临床常见的厌氧菌有很强的抑菌作用, 特别是对脆弱类和产黑色素类杆菌。在牙周病防治方面, 有研究表明大黄蒽醌衍生物对牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌的抗菌作用最强, 其机制可能是通过抑制细胞核酸的生物合成和呼吸过程而具有抗菌作用^[2]。黄芩具有清热燥湿、泻火解毒之功效, 现代药理学研究表明黄芩具有抗病原微生物、病毒、真菌等作用, 在体外近似厌氧、微碱性环境中黄芩不仅能有效抑制牙周可疑致病菌的生长, 还能抑制牙龈卟啉单胞菌的形态及其内毒素(LPS)含量, 从而可以抑制牙周病原菌在菌斑内的定植, 在始动因子阶段阻挡牙周病的发生^[3]。桂皮醛是肉桂挥发油的主要成分, 具有解热镇痛, 消炎, 抗厌氧菌、需氧菌、真菌, 降低内毒素等作用, 符合牙周病局部用药的药物性能。杨霞等^[4]用琼脂稀释法药敏试验测定中药桂皮醛对牙周主要致病菌的抑菌作用发现, 桂皮醛与细菌作用后, 细菌结构被破坏, 细菌的DNA、RNA、蛋白质、细胞壁及细胞膜的生物合成均受抑制, 从而达到抑菌的作用, 可用于抑制和杀灭牙周致病菌。五倍子药用历史悠久, 具有抗菌、解毒、收敛等作用, 有研究证实五倍子在体外近似厌氧、微碱性环境中对牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、具核梭杆菌、伴放线杆菌等牙周主要致病菌有明显的抑制作用, 且不对牙周有益菌——血链球菌产生明显抑制, 有利于保持牙周微生态平衡^[5]。

2.2 中医药对牙周组织的抗炎作用 牙周病是一种炎症性疾病, 细菌激发的宿主炎症免疫反应是造成牙周组织破坏的重要原因, 因此中医药的抗炎作用在牙周病的防治过程中占有重要地位。LPS是革兰阴性厌氧菌所独有的一种致病物质, 是牙周炎症的主要病因之一。LPS对牙周膜细胞(periodontal ligament cells, PDL)有明显的毒副作用, 并可导致牙槽骨的吸收和牙周结缔组织的破坏^[6]。近年来, 有研究表明大黄素可阻断LPS与细胞内膜性结构的结合, 抑制LPS本身或LPS诱发的促炎性细胞因子[前列腺素 F2(PGF2)、白细胞介素(IL)-1及肿瘤坏死因-α(TNFα)等]对成纤维细胞或基质胶原的破坏, 抑

制牙槽骨的吸收^[7]。王静等^[8]发现,五倍子不仅能明显拮抗 LPS 对人 FDLC 的活性,超微结构观察发现人 PDLC 的损伤也明显减轻,提示五倍子提取物能直接降解 LPS,并对细胞表面有一定的保护作用,从而阻断 LPS 对细胞的侵袭。IL 是一种重要的细胞因子,其分泌增多时会产生明显的致炎作用。病变牙周组织和牙周炎患者龈沟液中的 IL 表达水平可作为牙周组织破坏程度的指标^[9-10]。因此,有效控制 IL 的水平,对牙周炎的治疗有重要意义。有学者将大黄素用于实验性牙周炎大鼠,观察其在大鼠牙龈组织 IL-6 的影响,发现大黄素组较模型对照组牙龈组织 IL-6 水平下调明显^[11]。还有学者将黄连制备成的药膜用于治疗慢性牙周炎患者,观察发现黄连药膜组治疗后患者龈沟液中的 IL-6 水平比空白对照组显著降低^[12]。黄芩苷是黄芩纯化后的黄酮类化合物,将其与 CXCL1 趋化因子 IL-8 共同注射入大鼠皮肤,可显著抑制 IL-8 引发的中性粒细胞浸润,并能阻止 IL-8 诱导中性粒细胞的脱颗粒作用^[13-14]。将来源于人健康牙周组织外周血的多形核白细胞与不同浓度的黄芩苷共同培养,结果表明一定浓度的黄芩苷可明显降低 IL-8 诱导基质金属蛋白酶-8(MMP-8)的产生,表明黄芩苷在牙周病防治中具有重要的作用^[15]。

2.3 中医药对 PDLC 的作用 PDLC 是一组具有多向分化潜能的异质性多功能干细胞,具有多种重要的生物学功能。牙周组织在病理状态或是受到外界刺激时,PDLC 开始增殖并分化为成骨细胞合成牙周韧带、牙槽骨及牙骨质,从而使牙周组织得到修复和再生^[16-17]。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)作为 PDLC 的骨化标志之一,可通过水解磷酸酶、破坏矿化抑制剂及作为钙结合蛋白和磷酸基转运子而促进矿化,其活性的高低可反应相应细胞成骨方向转化的趋势^[18-19]。因此,增加 PDLC 的数量和提高 ALP 活性是牙周组织再生中的重要问题。骨碎补是中医骨伤科方剂中常用的主药,具有活血续伤、补肾强骨的功效。多项研究证实骨碎补的有效成分可促进人 PDLC 增殖,提高人 PDLC 的 ALP 活性,具有一定的成骨诱导作用^[20]。淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。有学者将其与人 PDLC 共同培养发现,淫羊藿同样可以促进人 PDLC 增殖,并且能够促进人 PDLC 表达骨保护素(OPG) mRNA。将淫羊藿苷与大鼠破骨细胞、成骨细胞共同培养发现,淫羊藿苷能减少大鼠破骨细胞的数量,并抑制其骨吸收作用;除此外还观察到淫羊藿苷能促进成骨细胞增殖,增强成骨细胞 ALP、I 型胶原酶 mRNA 的表达,从而具有促进基质钙化的作用^[21-22]。根据中药配伍原则,有学者将黄连、黄芩、骨碎补组成中药“双黄补”用于牙周病防治的研究。黄连具有抗菌消炎的作用,同时可提高机体的免疫功能;黄芩能稳定细胞膜,促进成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成;骨碎补能增强成骨细胞的功能,促进骨对钙的利用,提高血磷水平,有利于骨骼钙化和骨盐沉积,具有诱导人 PDLC 向成骨方向转化的作用。“双黄补”作用于人 PDLC 后,同样可促进人 PDLC 增殖并提高 PDLC 的 ALP 活性^[23]。将“双黄补”制成缓释条,应用于动物牙周骨缺损中,组织学观察发现在牙周组织修复早期“双黄补”能明显抑制结合上皮下移,为 PDLC 占据牙根面创造条件,术后可见实验组新生牙槽骨高度显著高于对照组,由此可推测“双黄补”缓释条可促进实验动物新生牙槽骨和牙骨质的生长,抑制结合上皮根移,有利于牙周组织再生,如果将其代替生长因子局部结合引导性组织再生术或全身运用,能为治疗牙周病开辟一条新的道路^[24]。

2.4 中医药防治牙周病的临床研究 补肾固齿丸是依据“补

肾固齿、清解湿热”的治疗原则,以六味地黄丸为基础研制出来的一种治疗牙周病的中成药,已经过长达 20 余年的临床应用,现已被列入国家中药保护品种。补肾固齿丸能疏通牙周微循环,增强机体免疫力,增加骨质密度,恢复牙周组织和牙槽骨生理机能,最终达到固齿保龈的目的。多项研究证实补肾固齿丸可通过提高成骨细胞活性,改善牙周炎患者的骨代谢,促进新骨形成,并能一定程度改善患者的临床症状^[25-27]。将补肾固齿丸结合牙周基础治疗能改善牙周炎(肾虚火旺型)患者的肾虚火旺的症候,促进牙槽骨密度增加,同时研究显示其具有良好的安全性。若将其与引导组织再生术结合治疗牙周炎患者,能促进引导组织再生术后患者牙槽骨的再生。运用补肾固齿丸治疗牙周炎既注意到了致病因素对局部病变的影响,也重视宿主反应对局部病变的影响,尤其强调驱邪和扶正二者兼顾的关系,体现了中医药治疗牙周病的独特优势。

3 展 望

中医药对牙周病的认识是以整体论为依据,既注意到致病因素对局部病变的影响,也重视宿主反应对局部病变的影响。中医药治疗牙周病注重对全身因素的调节,弥补了西医在牙周病上偏重局部诊治的缺陷,这也是中医药治疗牙周病的优势,且疗效肯定,发展前景广阔。但中医药在对牙周病的治疗和研究中尚存一些问题,如设计不规范、疗效判定缺乏统一标准、临床观察重复较多、缺乏大样本临床研究等。这些问题制约了中医药在牙周病防治中的临床应用,但也为未来的研究指出了方向。展望未来,对牙周病的治疗,中医药在单药、单方、成药的研制和开发,以及中西医结合、内外治结合等方面皆有广阔的前景。

参考文献:

- [1] Lee YS, Kang OH, Choi JG, et al. Synergistic effect of emodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(11): 1285-1290.
- [2] Tegos G, Stermitz FR, Lomovskaya O, et al. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(10): 3133-3141.
- [3] Cai X, Li C, Du G, et al. Protective effects of baicalin on ligature-induced periodontitis in rats[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43(1): 14-21.
- [4] 杨霞, 黄萍, 肖晓蓉, 等. 中药桂皮醛对牙周致病菌的体外抑菌活性研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(1): 75-76.
- [5] Zhu XL, Cheng Q, Tang RY, et al. Inhibition of proteolytic and glycosidic enzyme activities of periodontopathic bacteria by Chinese nutgall extract [J]. *Stomatology*, 2005, 25(1): 22-25.
- [6] Ebersole JL, Stevens J, Steffen MJ, et al. Systemic endotoxin levels in chronic indolent periodontal infections[J]. *J Periodontal Res*, 2010, 45(1): 1-7.
- [7] Wang GF, Wu ZF, Guo LY, et al. A study of the inhibitory effects of icariin, emodin and baicalin on human gingival fibroblasts(HGF) stimulated by the bacterial endotoxin lipopolysaccharide(LPS)[J]. *J Clin Stomatology*, 2009, 25(2): 69-72.
- [8] 王静, 唐荣银, 王志良, 等. 五倍子提取物对人牙周膜成纤

维细胞保护作用的实验研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(5): 260-263.

- [9] Tsalikis L. The effect of age on the gingival crevicular fluid composition during experimental gingivitis. A pilot study [J]. *Open Dent J*, 2010, 1(4): 13-26.
- [10] Chifiriuc MC, Ditu LM, Oprea E, et al. In vitro study of the inhibitory activity of usnic acid on dental plaque biofilm[J]. *Roum Arch Microbiol Immunol*, 2009, 68(4): 215-222.
- [11] Yang MH, Li S, Xiao JP, et al. Clinical Observation of Emodin on the Treatment of Moderate to Severe Periodontitis[J]. *J Oral Science Res*, 2008, 24(3): 305-308.
- [12] Park EK, Rhee HI, Jung HS, et al. Antiinflammatory effects of a combined herbal preparation(RAH13) of *Phellodendron amurense* and *Coptis chinensis* in animal models of inflammation[J]. *Phytother Res*, 2007, 21(8): 746-750.
- [13] Krakauer T, Li BQ, Young HA. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines[J]. *FEBS Lett*, 2001, 500(1/2): 52-55.
- [14] Wang GF, Wu ZF, Wan L, et al. Influence of baicalin on the expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in cultured human periodontal ligament cells [J]. *Pharmacology*, 2006, 77(2): 71-77.
- [15] Zhu G, Li C, Cao Z, et al. Inhibitory effect of flavonoid baicalin on degranulation of human polymorphonuclear leukocytes induced by interleukin-8: potential role in periodontal diseases[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(2): 325-330.
- [16] Lin NH, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells and periodontal regeneration[J]. *Aust Dent J*, 2008, 53(2): 108-121.
- [17] Inanc B, Elcin AE, Elcin YM. Effect of osteogenic induction on the in vitro differentiation of human embryonic stem cells cocultured with periodontal ligament fibroblasts[J]. *Artif Organs*, 2007, 31(11): 792-800.
- [18] Perinetti G, Paolantonio M, Femminella B, et al. Gingival

crevicular fluid alkaline phosphatase activity reflects periodontal healing/recurrent inflammation phases in chronic periodontitis patients [J]. *J Periodontol*, 2008, 79(7): 1200-1207.

- [19] Malhotra R, Grover V, Kapoor A, et al. Alkaline phosphatase as a periodontal disease marker[J]. *Indian J Dent Res*, 2010, 21(4): 531-536.
- [20] Jiang JQ, Ding Y, Li XY, et al. Effects of *Drynaria fortunei* naringin on proliferation, alkaline phosphatase activity of human periodontal ligament cells [J]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2009, 27(5): 538-541.
- [21] Chen KM, Ma HP, Ge BF, et al. Icaritin enhances the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells but has no effects on the differentiation of newborn calvarial osteoblasts of rats[J]. *Pharmazie*, 2007, 62(10): 785-789.
- [22] Huang J, Yuan L, Wang X, et al. Icaritin and its glycosides enhance osteoblastic, but suppress osteoclastic, differentiation and activity in vitro [J]. *Life Sci*, 2007, 81(10): 832-840.
- [24] Xu YZ, Wang SJ, Zhang DM, et al. The study of shuanghuangbu delivery device in experimental regeneration of periodontium[J]. *J Chongqing Medical University*, 2005, 30(1): 78-81.
- [25] Gu M, Zhao L, Gao L, et al. Effect of GuChiWan on the growth and secretion level of IL-1 β of human periodontal ligament cells[J]. *Beijing J Stomatol*, 2009, 17(3): 132-134.
- [26] An ZG, Ding Y. Clinical study of curative effects and safety evaluation of "Bushenguchiwan" recipe to patients with "kidney deficiency and hyperfire" periodontitis[J]. *International J Stomatology*, 2007, 34(4): 235-238.
- [27] Li S, Yang MH, Dong Y. Influence of Guchiwan on bone metabolizing serum indexes of moderate to severe periodontitis patients[J]. *Stomatology*, 2007, 27(7): 372-374.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-09-12)

• 综 述 •

肝硬化合并肝肺综合征的诊疗进展

李秀云 综述, 李生伟 审校

(重庆市垫江县中医院肝胆胸心外科 408300)

关键词: 肝硬化; 肝肺综合征; 诊断; 治疗应用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.36.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)36-3732-03

肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 是肝硬化的一种少见并发症, 提示肝硬化预后不良; 是以肺内血管扩张 (IPVD) 伴随肺泡动脉血氧分差 ($A-aDO_2$) > 15 mm Hg 或者动脉血氧分压 (PaO_2) < 80 mm Hg 以及肝脏基础疾病为表现的三联症。最早由 Fluckiger 报道^[1]。1977 年由 Kennedg 和 Knudson 报道 1 例酒精性肝病患者的, 于门体静脉分流术后全年出现劳力性呼吸困难, 并建议使用 HPS 这一术语。直到 1988 年才由 Eriksoh 将肝硬化患者伴有肺内分流和肺内灌注障碍

引起的低氧血症命名为功能性“HPS”。以气短、呼吸困难、肺水肿、间质性肺炎、盘状肺不张、胸腔积液和低氧血症等病理和功能改变为临床主要表现, 严重者危及生命。为提高对本病的认识, 探讨其诊疗规律, 现将近年来关于 HPS 诊断和治疗进展综述如下。

1 临床特点

1.1 临床表现 HPS 为肝功能不良的并发症, 必然有各种经典肝脏疾病的临床表现, 如肝功能异常, 肝、脾肿大, 门脉高压