

· 学术探讨 ·

基于中西医临床病证特点的牙周炎动物模型分析

汪小毅, 王泽茜, 黄毅, 李秀敏, 苗明三*
(河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046)

[摘要] 近年来随着人们饮食改变以及饮食的多样化,牙周炎的发病率逐年升高,严重影响了患者生活质量,牙周炎应当重点防治。为了进一步研究牙周炎的发病机制及治疗药物的研发和筛选,该文通过整理现有牙周炎动物模型造模方法、机制及模型优缺点进行总结分析,拟定中西医临床诊断标准,并对动物模型的中西医吻合度进行评价。结果显示灌注凝胶模型中西医吻合度较高,其操作简便、周期短,通过结合中西医致病因素,得到中医肾虚及肾虚胃热模型,充分体现了中西医临床病证的特点从而模拟人自然牙周炎的发病过程。其次结扎线模型为最常用且具有较高西医吻合度的牙周炎动物模型,其模型成熟、重复性高、成功率高,在各种牙周病研究中广泛使用,但其并未涉及中医致病因素。目前牙周炎动物模型以西医疾病模型为主,病证结合模型少见,难以突出中医病证特点的要求,只有符合中医病证特点与临床病证特征基本一致的牙周炎中医证候动物模型才是研究中医病证本质的有效工具和研发创新中药的有效手段,因此构建准确、规范的牙周炎中西医临床病证结合动物模型仍是未来研究牙周炎发病机制的重点,该文拟为发现、筛选和评价治疗牙周炎药物提供一定的基础依据。

[关键词] 牙周炎; 中西医; 临床病证特点; 动物模型

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0201-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220902

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220302.1703.007.html>

[网络出版日期] 2022-03-06 13:57

Animal Model Analysis of Dental Arthritis Based on Clinical Syndrome Characteristics of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

WANG Xiaoyi, WANG Zeqian, HUANG Yi, LI Xiumin, MIAO Mingsan*
(Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine,
Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] In recent years, as people's diets have changed and diversified, the incidence of dental arthritis has increased year by year, seriously affecting the quality of life of patients. Therefore, the prevention and treatment of dental arthritis should be emphasized. To further study the pathogenesis of dental arthritis and the development and screening of therapeutic drugs, this paper summarized and analyzed the modeling methods, mechanisms, as well as the advantages and disadvantages of the existing animal models of dental arthritis. The clinical diagnostic criteria of traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine was established, and the compatibility of TCM and western medicine anastomosis in animal models was evaluated. The results showed that the gel perfusion model had a good match between TCM and western medicine, with simple operation and short cycle. By combining the pathogenic factors of TCM and western medicine, the models of kidney deficiency and stomach heat with kidney deficiency in TCM were obtained, which fully reflected the clinical syndrome

[收稿日期] 2021-11-17

[基金项目] 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100);河南省药品监督管理局科技计划项目(2020DB050-55)

[第一作者] 汪小毅,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:760650956@qq.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理学研究,Tel:0371-659625546,E-mail:miaomingsan@163.com

characteristics of TCM and western medicine, thus simulating the pathogenesis of human natural dental arthritis. Besides, ligation line model, as the most commonly-used animal model of dental arthritis with a good match to western medicine, was mature and highly repeatable, and had a high success rate. Ligation line model was widely used in various periodontal disease studies, but it did not involve the pathogenic factors of TCM. The current animal model of dental arthritis is given priority to western medicine disease model, and the combination of disease and model is rare, which cannot meet the requirements of the syndrome characteristics of TCM. Only an animal model of dental arthritis with TCM syndrome that conforms to the clinical syndrome characteristics effectively assists to study the nature of TCM syndrome and develop innovative Chinese medicine. Therefore, the establishment of an accurate and standardized animal model of dental arthritis combined with TCM and western medicine is still the focus of future study on the pathogenesis of dental arthritis. This study is intended to provide a certain basis for the discovery, screening, and evaluation of medicines for the treatment of dental arthritis.

[Keywords] dental arthritis; traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine; clinical syndrome characteristics; animal model

牙周炎(DA)是口腔内菌斑微生物引起牙周组织的慢性炎症性疾病^[1]。以牙龈红肿疼痛、出血溢脓、牙齿松动、脱落为临床表现^[2]。据统计表明,2010年15岁以上人群的患病率约为11%,而中国15岁以上人群,重度DA的患病率为12.1%~16.1%^[3],且发病率会随着年龄增加而增加^[4],其预防与治疗工作非常紧迫。目前西医治疗DA的急性期伴发牙周脓肿采用切开引流,即消除致病因素,如消除牙结石、治疗食物嵌塞,充填龋洞等方法并配合全身药物治疗^[5],虽有一定的疗效,但易复发和产生不良反应,如胃肠道反应、全身过敏、菌群失调、耐药性等^[6];有研究表明中药复方作为DA治疗中调节宿主免疫力的一个辅助方法,具有一定优势,且疗效肯定,发展前景广阔^[7]。因此发挥中医药的优势,积极研发治疗DA的中药^[8],是提高DA患者的生活质量和保持口腔健康的另一创新手段。

目前DA模型造模方法众多,其方法也日趋成熟,但主要以西医疾病模型为主,中医证候模型鲜见,因此正确合理的建立和应用中西医临床病证结合的DA动物模型具有重要意义。为了研究其发病机制、疾病控制及药物研发,从而开展积极有效的临床防治工作,本文通过结合DA中西医临床病证特点,分析现有DA动物模型与临床症状的吻合度,提出完善模型的建议,为研究DA发病机制和病理生理变化提供一定支撑,推进药物研发^[9]。

1 DA病因病机

1.1 DA西医病因病机 现代医学认为DA的病因多样,详细的发病机制比较复杂,目前尚未完全清楚。局部因素有牙结石、牙菌斑、咬合创伤等^[10],而全身因素有遗传因素、精神因素、吸烟、系统性疾病

因素等。现代医学认为导致DA的关键是牙菌斑,附着于牙周组织的致病微生物,抗原成分或毒性产物导致白细胞趋化、吞噬以及炎症反应,造成牙周表面组织损伤,细菌及代谢物潜入表层下组织继续破坏牙周组织^[11]。

1.2 DA中医病因病机 中医将DA归属于“牙宣”范畴^[12],认为其病位在牙齿和牙龈,其病因病机本虚标实^[13]。历代医家对牙宣论述多有记载,《黄帝内经》中记载“肾气绝则骨枯……骨不濡则肉不著”,表述了牙宣的牙根外露,牙龈萎缩等临床表现。中医辨证常将其分为胃火上蒸证、肾阴亏虚证、气血不足证等^[14]。中医认为肾主骨,牙齿是骨,肾精亏虚不能上充牙齿,则牙齿失去濡养,导致牙齿萎缩、松动和脱落。牙齿附着于牙龈,乃气血所养,阳明所主。脾胃乃后天之本,脾胃运化能力下降导致气血亏虚,气虚无力推动血行,血虚则不能濡养牙齿和牙龈导致牙宣。

2 DA中西医诊断标准及临床特点

2.1 DA西医诊断标准及临床表现 西医诊断标准参照2017年出版的《口腔临床实践指导》^[15]和2002年出版的《牙周病临床》^[16]拟订。见表1。

2.2 DA中医诊断标准及临床表现 中医诊断标准参照2011年出版的《实用临床中医诊疗学》^[17]和2006年出版的《中医五官科学》^[18]拟订。见表2。

次证中的腰痛可通过肉眼观察由于疼痛导致大鼠的背部不同程度的挛缩、隆起的行为学指标来判断^[19],以及疼痛行为学测量显示痛觉计造成大鼠发声的压力值显著下降^[20]。

头晕采用平衡木实验^[21]观察大鼠步态变化,以大鼠不能正常站立或移动,或出现摇晃、停滞不前、

表1 DA临床表现及诊断标准

Table 1 DA clinical manifestations and diagnostic criteria

类型	症状
临床表现	①牙龈红肿疼痛;②质地松软;③探诊出血;④牙齿松动;⑤牙周袋溢脓
X射线检查	牙槽嵟顶硬骨板密度减低,或呈虫蚀状,高度降低,牙槽嵟顶到釉牙骨质界的距离超过2 mm
其他	①有牙菌斑、牙结石;②牙周袋深度;③牙周附着丧失;④有咬合创伤;⑤根分叉病变;⑥咀嚼功能降低;⑦牙缝变大;⑧牙龈退缩;⑨牙齿丧失

注:根据动物实际能表现的症状总结如下①牙龈红肿;②质地松软;③探诊出血;④牙齿松动;⑤牙龈发炎;⑥牙周溢脓。在判断与西医临床症状吻合度时每一项赋值16.7%

表2 DA中医诊断标准及临床表现

Table 2 DA traditional Chinese medicine (TCM) diagnostic criteria

辨证分型	主证	次证	舌脉
胃火上蒸证	牙龈红肿疼痛,或齿龈间形成脓肿,喜冷饮	口臭,尿黄,便秘	舌红苔黄厚,脉洪大或滑数
肾阴虚虚证	牙龈萎缩,龈缘微红肿,牙根宣露,牙齿松动或出血溢脓,手足心热,腰酸	头晕,咽干,夜寐不安	舌红苔少,脉细数
气血不足证	牙龈萎缩,色淡白,易出血,遇冷酸痛,牙根宣露,牙齿松动,咬嚼酸软乏力	齿缝龈袋或有微量稀脓渗出,面色萎黄,倦怠头晕	舌淡苔薄白,脉细缓

注:根据动物实际能表现的症状将其总结如下,主证为①牙龈红肿、②疼痛、③脓肿、④牙齿松动,在判断与中医临床症状吻合度时每一项赋值20%;次证为⑤腰痛、⑥发热、⑦头晕、⑧便秘,在判断与中医临床症状吻合度时每一项赋值5%,总分值100%

调转方向移动得行为学指标来判断^[22]。

3 DA动物模型研究现状分析

目前多以大小鼠、狗、兔、猴等为建模对象^[23]。狗和猴因为其牙周的解剖、组织、病理等与人比较相似经常做为研究DA的模型^[24],但其存在建模成本高、不易把控、不宜多样本复制等限制。大鼠是啮齿动物,其磨牙区的牙龈龈沟和牙槽嵟的形态与

人比较相似,且价格低、操作简单、饲养方便、成活率高等而被优先选择^[25]。因此在选择动物制备DA模型时,应依据实验目的和方法选择合适的动物。

DA动物模型常用的造模方式有牙周结扎、肌肉注射和高糖饮食。文中归纳整理DA常见模型,对比和分析模型的方法及特点,基于中西医临床诊断标准综合评价临床吻合度。见表3。

表3 DA常见动物模型分类及评价

Table 3 Classification and evaluation of common animal models of DA

动物模型	造模对象	造模方法	作用机制	模型特点	临床吻合度
结扎线模型 ^[26-27]	大鼠、小鼠	将SD大鼠麻醉后用尖头探针将第二磨牙的牙龈分离,用缝线在龈沟内结扎	结扎部位的牙齿和菌斑的积累刺激炎症产生	优点是技术成熟、操作简便、耗时短、使用广泛	符合西医临床表现:①牙龈红肿,②质地松软,③探诊出血,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度83.5%;符合中医气血不足,主证:①牙龈红肿,③脓肿,④牙齿松;吻合度60%
接种特异菌模型 ^[28-29]	豚鼠	无菌牙周探针分别挑取伴放线放线杆菌和牙龈卟啉单胞菌接种于下前牙龈沟,从下前牙间龈乳头分别向两侧远中轻轻移动5次,保持下前牙龈沟暴露10 min后,第2次接种细菌,再保持龈沟暴露10 min。间隔7 d后,同法再次接种细菌 ^[30]	直接破坏及引发的宿主炎症反应导致大部分组织破坏	优点是接近DA的发病过程	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度66.8%;符合中医胃火上蒸证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;吻合度40%
植入牙结石模型 ^[31]	家兔	将兔局麻后分离其上下前牙唇侧的牙龈,形成1 cm左右的牙周袋。置入备用的牙结石	牙结石对牙周组织持续刺激致炎症反复发作,同时牙结石压迫牙龈,影响血液循环,造成牙周组织细菌感染,引发牙龈炎症及萎缩	缺点是可控性小、病程与人自然发病过程相悖	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎;吻合度50.1%;符合中医气血不足证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;吻合度40%

续表3

动物模型	造模对象	造模方法	作用机制	模型特点	临床吻合度
糖皮质激素模型 ^[32]	SD大鼠	用直径为0.2 mm的正畸钢丝结扎左上颌第1磨牙牙颈部,同时肌注糖皮质激素	糖皮质激素长期高水平导致的糖皮质激素受体过度激活可能会改变免疫系统反应,提高DA的易感性	缺点是不成熟、重复性低	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎;吻合度50.1%;符合中医肾阴亏虚证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;次证:⑥发热,⑧便秘;吻合度50%
脂多糖(LPS)模型 ^[33]	Wistar大鼠	在大鼠下颌第二磨牙牙龈内单独注射LPS 10 g·L ⁻¹ ^[34]	革兰阴性细菌是目前公认的最主要的牙周致病菌,而脂多糖组成了这类细菌的细胞壁,是引发其内源性免疫反应的炎性刺激物	优点是模型简便、可比性强、重复性高	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度66.8%;符合中医气血不足证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;次证:⑥发热;吻合度45%
高糖黏性饮食模型 ^[35-36]	SD大鼠	饲以自制的高糖低蛋白食料 Keyes2000 (配方为果糖56%,脱脂奶粉28%,面粉6%,酵母4%,苜蓿榆3%,动物肝粉1%,食盐2%及少量蔬菜)	黏性软食在牙齿局部的黏附和嵌塞不利于牙齿的自洁,可加剧菌斑的附着和累积	优点是操作简单、使用广泛。缺点是造模单一;周期长	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度66.8%;符合中医胃火上蒸证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;次证:⑥发热,⑧便秘;吻合度50%
化学物诱导模型 ^[37]	大鼠	将三硝基苯磺酸(TNBS)或葡萄糖硫酸钠(DSS)直接注射到牙龈组织	化学物诱导口腔组织发炎	缺点是周期长、技术不成熟	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎;吻合度50.1%;符合中医胃火上蒸证,主证:①牙龈红肿,③脓肿;次证:⑥发热;吻合度45%
开窗手术模型 ^[38-39]	大鼠	通过开窗手术的方法造成下颌第二磨牙牙根表面的牙周组织缺损,标准的缺损为深1.5 mm,宽3 mm	开窗手术后感染导致口腔炎症	优点是应用前景广阔	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度66.8%;符合中医气血不足证,主证:③脓肿,④牙齿松动;次证:⑥发热,⑦头晕;吻合度50%
灌注凝胶模型 ^[40]	Wistar大鼠	实验第1天将右侧下颌第1磨牙牙周与牙根面分离,深度4 mm,喂养糖饲料和冷开水。于分离后第3天起每鼠每日右侧龈下灌注凝胶0.2 mL,缓慢灌入牙周,避免吞服,灌后禁水4 h	凝胶导致口腔炎症并引起肠道菌群失调,进一步引发口腔炎症	优点是操作简单、周期短,接近DA的发病过程	符合西医临床表现:①牙龈红肿,③探诊出血,④牙齿松动,⑤牙龈发炎,⑥牙周溢脓;吻合度83.5%;符合中医胃火上蒸证,主证:①牙龈红肿,②疼痛,③脓肿;次证:⑥发热,⑧便秘;吻合度70%

注:高吻合度,西医>80%,中医>70%;一般吻合度,60%<西医≤80%,50%<中医≤70%;低吻合度,西医≤60%,中医≤50%

4 讨论

DA在早期会出现牙龈红肿疼痛等,随着病情的发展则出现牙齿松动、牙缝变大、牙龈萎缩直至牙齿丧失。在临床上导致DA的致病因素比较多,DA的关键是局部刺激因素,全身因素可在局部因素的作用下加重病变,加速牙周组织的破坏。局部因素构建DA动物模型至今为止还未完全成熟^[41],因此建立合适的DA动物模型对研究不同病因导致DA的发病机制和治疗方法具有重要意义^[42]。结扎线模型与西医吻合度高,与中医吻合度一般,符合中医气血不足证,但其操作简便重复性高,且模型成功率高,目前单纯利用该法构建DA动物模型的技术已相当成熟,在各种牙周病的研究中广泛使用,适用于药物的快速筛选。接种特异菌模型与西

医吻合度一般,与中医吻合度低,但符合中医胃火上蒸证,该法有效利用生物学刺激牙周组织,更接近人类DA的发病过程,在口腔生物学领域的研究较广泛,适用于由肠道菌群失调引起的DA的机制研究。植入牙结石模型与中西医吻合度均较低,符合中医气血不足证,其可控性小,周期长,病程与人自然发病过程相悖。糖皮质激素模型与西医吻合度低,与中医吻合度一般,符合中医肾阴亏虚证,其快速成模,但副作用大、不成熟、重复性低,对DA的影响程度和机制还需要进一步研究,但可用于探究应激时全身激素水平变化对DA的影响。脂多糖(LPS)模型与西医吻合度一般,与中医吻合度低,符合中医气血不足证,其简便,可比性强,具有可重复性,该法在一定程度上可引起牙周组织炎症,但近

年鲜有单用此法成功造模的相关报道,多为联合使用。高糖黏性饮食模型与中西医吻合度均一般,符合中医胃火上蒸证,其发病机制与人基本一致,但造模单一、周期较长,该法常与其他方法联合使用辅助诱导DA的形成以更好地模拟临床上相关患者的发病机制。化学物诱导模型与中西医吻合度均低,符合中医胃火上蒸证,其模型缺少临床病因学基础,体现的中医证候特点不够完整,不利于DA机制研究。开窗手术模型与西医吻合度高,与中医吻合度一般,符合中医气血不足证,其应用前景广阔,但操作难度高,易导致模型死亡^[43],有待进一步完善。灌注凝胶模型与中西医吻合度均高,符合中医胃火上蒸证,其通过局部刺激+激素的方法造模,得到中医肾虚及肾虚胃热模型,该法有利于研究中西医致病因素导致DA的机制。目前DA模型中诊断标准大多以西医指标为主,因此表中模型西医临床的吻合度较高,中医辨证标准的吻合度较西医低。中医诊断标准难以在DA模型中体现,无法具体判断中医证候分型。因此探索一种公认的中医DA造模方法,对研究DA的发病机制具有重要意义^[44]。因此在造模时应考虑多因素造模而不是单因素造模会更好的体现中医的症候,如丝线结扎+高糖饮食,丝线结扎+激素,丝线结扎+接种牙周致病菌等^[45]。还有中医认为DA患者与脾胃虚弱有关,现有模型中无明确中医对应指征,因此可以在DA造模时加入中医致病因素^[46],如动物在冷水游泳模拟体外湿冷环境导致脾胃阳虚引发气血不足证的DA。其次在动物身上加入中医辨证方法,如气虚辨证中观察动物精神状态、毛发光泽度、大便软硬等变化。还可以采用相关行为学测试来判断动物行为符合中医辨证标准的指标^[47]。

DA的治疗是国内外学者研究的热点问题,寻找合理有效的药物相当重要,因此需要积极构建符合中西医临床病证结合要求的DA动物模型是实验研究的关键,以期更加深入研究DA的发病机制并为发现、筛选和评价治疗DA药物提供一定的基础依据^[48]。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

[1] RAMSEIER C A, ANERUD A, DULAC M, et al. Natural history of periodontitis [J]. *Cur Oral Health Rep*, 2014, 1(4): 286-294.
[2] ROCHA F R G, DELITTO A E, DE SOUZA J A C, et

al. Relevance of Caspase-1 and Nlrp3 inflammasome on inflammatory bone resorption in a murine model of periodontitis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 203-211.
[3] 闫福华. 牙周炎对全身疾病和健康影响的研究进展 [J]. *口腔医学*, 2018, 38(7): 577-581.
[4] 成杪莹, 梁丹, 唐智群, 等. 牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状 [J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(9): 606-612.
[5] 陈宏宇, 巫家晓. 牙周炎的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(6): 1037-1039.
[6] 郭馨蔚, 赵洪岩, 杨瑶瑶, 等. 牙周炎菌群失调研究进展 [J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(11): 739-744.
[7] 陈云芳. 中西医结合治疗牙周炎临床疗效分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(4): 924-926.
[8] 王德飞. 知柏地黄丸联合派丽奥软膏治疗慢性牙周炎的疗效及龈沟液中炎性因子的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(12): 273-275.
[9] 李莎莎, 王卫峰, 李凡, 等. 中药治疗牙周炎的研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(2): 313-317.
[10] LEVIN L, ZINI A, LEVINE J, et al. Dental anxiety and oral health-related quality of life in aggressive periodontitis patients [J]. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(3): 1411-1422.
[11] MARUYAMA N, MARUYAMA F, TAKEUCHI Y, et al. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 5002-5017.
[12] 李云霞. 牙周病的病因及临床治疗研究进展 [J]. *河北医学*, 2013, 19(3): 466-469.
[13] 李敏, 高毅, 王竞超, 等. 慢性牙周炎的中医辨证施治临床研究 [J]. *河北中医药学报*, 2015, 30(2): 25-27.
[14] 陆标明, 夏换兰, 陈汉礼, 等. 中医辨证治疗糖尿病合并牙周炎的疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(5): 571-573.
[15] 张佐. 口腔临床实践指导 [M]. 银川: 阳光出版社, 2017: 322-328.
[16] 任铁冠. 牙周病临床 [M]. 湖北: 湖北科学技术出版社, 2002: 366-370.
[17] 徐西原, 梁桂林, 张东元, 等. 实用临床中医诊疗学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2011: 429-430.
[18] 丁淑华. 中医五官科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 506-507.
[19] 吕智桢, 孔令军, 姚重界, 等. 基于中医手法镇痛探讨大鼠腰痛模型的选择及应用进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(6): 921-925.
[20] 李赫桐, 勾禹, 田发明, 等. 腰痛相关动物模型的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 399-404.
[21] 丰广魁, 马先军, 陈隐漪, 等. 葛根定眩胶囊对颈性眩

- 晕模型大鼠行为学及血液去甲肾上腺素、一氧化氮影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12):12-15.
- [22] 盖守昌, 黄安丽, 沈歆, 等. 晕动病实验动物模型研究进展[J]. 中国药师, 2019, 22(6):1129-1131.
- [23] 刘小熙, 李超英, 张大方. 牙周炎动物模型的研究进展[J]. 通化师范学院学报, 2017, 38(2):53-56.
- [24] 张璇, 王凯. 实验性牙周炎动物模型的研究进展[J]. 中国医药指南, 2016, 14(11):39-40.
- [25] 牛志英, 彭云. 中西药联用对实验性牙周炎大鼠的治疗作用[J]. 中医研究, 2019, 32(6):52-55.
- [26] 唐彩金, 曾启新, 方梅飞, 等. 消退素D1治疗实验性大鼠牙周炎的研究[J]. 口腔医学研究, 2017, 33(12):1270-1273.
- [27] 崔迪, 张杨珩, 张婷, 等. 两种利用micro-CT测量小鼠牙周炎模型牙槽骨吸收的方法比较[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(3):173-177.
- [28] YOSHIDA-MINAMI I, SUZUKI A, KAWABATA K, et al. Alveolar bone loss in rats infected with a strain of *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum* isolated from a child with prepubertal periodontitis[J]. J Periodontol, 1997, 68(1):12-17.
- [29] 葛姝云, 李德懿. 应激对豚鼠牙周炎模型的影响[J]. 上海口腔医学, 2003(1):30-33.
- [30] TANI-ISHII N, MINAMIDA G, SAITOH D, et al. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by porphyromonas gingivalis infection[J]. J Periodontol, 2003, 74(5):603-615.
- [31] 汪黎明, 郭连美, 瞿启文, 等. 牙周袋炎症的动物模型制备[J]. 第二军医大学学报, 1997(2):89-90.
- [32] 李生娇, 曹志中, 周中华. 内分泌功能障碍对大鼠牙周炎发病的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000(12):1166-1168.
- [33] 叶远舟, 刘凯, 王雅冰, 等. LincRNA-EPS对脂多糖诱导的小鼠牙周膜细胞炎症因子表达的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2021, 31(1):1-8.
- [34] ROGERS J E, LI F, COATNEY D D, et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide-mediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis[J]. J Periodontol, 2007, 78(3):550-568.
- [35] 李丽丽, 保珺, 陈斌, 等. 高脂饮食加重牙周炎对肠道菌群及糖代谢影响的实验研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(6):539-548.
- [36] 吴世莲, 刘丽. 牙周炎动物模型的研究概况[J]. 口腔医学, 2006(5):385-387.
- [37] OZ H S, CHEN T, EBERSOLE J L. A model for chronic mucosal inflammation in IBD and periodontitis[J]. Digestive diseases and sciences, 2010, 55(8):2194-2202.
- [38] HUANG K K, SHEN C, CHIANG C Y, et al. Effects of bone morphogenetic protein-6 on periodontal wound healing in a fenestration defect of rats[J]. J Periodontal Res, 2005, 40(1):1-10.
- [39] STAVROPOULOS A, KOSTOPOULOS L, NYENGAARD J R, et al. Deproteinized bovine bone and bioactive glass arrest bone formation when used as an adjunct to guided tissue regeneration[J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(7):636-643.
- [40] 王珊珊, 陈晓, 杜丽娜, 等. 盐酸米诺环素原位凝胶的制备及其对牙周炎大鼠的治疗效果[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(4):353-358.
- [41] 陈惠娟, 洪文, 谭永宁, 等. 中西医结合治疗牙周炎临床研究进展[J]. 河北中医, 2015, 37(8):1269-1271.
- [42] 马牧之, 刘昭君, 陆佳彤, 等. 牙周病治疗进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(10):864-866.
- [43] WU YH, TAYA Y, KURAJI R, et al. Dynamic microstructural changes in alveolar bone in ligature-induced experimental periodontitis[J]. Odontology: Official Journal of the Society of the Nippon Dental University, 2020, 108(5):339-349.
- [44] 王丹, 李文娟, 赵兵, 等. 葛根苓连汤对动脉粥样硬化伴随牙周炎大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6):145-149.
- [45] 杜建东, 余占海, 杨倩, 等. 实验性牙周炎动物模型研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2007(6):801-804.
- [46] 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4):219-222.
- [47] 吴亚菲, 赵筱岑, 陈宇, 等. 不同方法建立大鼠实验性牙周炎模型比较研究[J]. 四川大学学报, 2003(4):742-745.
- [48] 王泽茜, 曹明卓, 李秀敏, 等. 基于中西医临床病证特点的过敏性结膜炎动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7):187-192.

[责任编辑 周冰冰]