文章编号:1000-5404(2012)14-1401-05

论著

IL-1α-889基因多态性与慢性牙周炎易感性的Meta分析

邓嘉姝[1],唐晓君[2],杜跃华[1],秦 朴[1],李晓霞[1] (400012 重庆,重庆医科大学附属口腔医院正畸科[1];400016 重庆,重庆医科大学公共卫生学院流行病教研室[2])

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-1α(IL-1α)-889基因多态性与慢性牙周炎(chronic periodontitis,CP)易感性的相关性。**方法** 系统检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、PUBMED、MEDLINE和EMBASE数据库。对纳入研究的文献采用Newcastle-Ottawa量表进行质量评价。Meta分析采用RevMan 5.1.2和Stata 11.0进行。合并效应采用比值比(*OR*)和95%可信区间(95% *CI*)进行评价。发表偏倚通过绘制漏斗图直观判断和Egger回归法、Begg秩相关法进行量化检测。敏感性分析为剔除不符合HW平衡的文献后重新进行Meta分析。**结果** 19个研究纳入Meta分析,共有慢性牙周炎患者1 949例,健康对照1 455例。IL-1α-889基因多态性与CP易感性相关(等位基因模型:*OR* = 1.41,95% *CI* = 1.17 ~ 1.70,*P* = 0.000 3;加性模型:*OR* = 1.58,95% *CI* = 1.20 ~ 2.10,*P* = 0.001;显性遗传模型基因型:*OR* = 1.61,95% *CI* = 1.27 ~ 2.05,*P* < 0.000 1;隐性遗传模型基因型:*OR* = 1.39,95% *CI* = 1.07 ~ 1.79,*P* = 0.01)。**结论** IL-1α-889多态性与慢性牙周炎易感性相关联,T等位基因携带者遗传易感性上升。

[关键词] 慢性牙周炎;白细胞介素-1;基因多态性;Meta分析
[中图法分类号] R181.23;R392.2;R781.42 [文献标志码] A

Correlation between IL-1α-889 polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis: a Meta-analysis study

Deng Jiashu[1], Tang Xiaojun[2], Du Yuehua[1], Qin Pu[1], Li Xiaoxia[1] ([1]Department of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Chongqing Medical University, Chongqing, 400012; [2]School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the correlation between IL-1α-889 polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis (CP). **Methods** Papers on correlation between IL-1α-889 polymorphism and susceptibility to CP were systematically retrieved from CBM, CNKI, PUBMED, MEDLINE and EMBASE. Academic level of papers included in this study was assessed according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Meta-analysis of the correlation between IL-1α-889 polymorphism and susceptibility to CP was carried out using the Review Manager (Version 5.1.2) and Stata (Version 11.0), respectively. Pooled odds ratio (*OR*) and 95% *CI* for the correlation between IL-1α-889 polymorphisms and susceptibility to CP were evaluated. Publication bias in the papers was tested by funnel plot, Egger's regression test and Begg's test, respectively. Sensitivity analysis was performed for the exclusion of papers not conforming to HWE, followed by a repeat Meta-analysis. **Results** Nineteen papers covering 1 949 cases of chronic periodontitis and 1 455 controls were included in the meta-analysis. Our study showed that IL-1α-889 polymorphism was correlated with the susceptibility to CP in T allele model (*OR* = 1.41, 95% *CI* = 1.17 – 1.70, *P* = 0.000 3), T/T model (*OR* = 1.58, 95% *CI* = 1.20 – 2.10, *P* = 0.001), dominant gene model (*OR* = 1.61, 95% *CI* = 1.27 – 2.05, *P* < 0.000 1), and recessive gene model (*OR* = 1.39, 95% *CI* = 1.07 – 1.79, *P* = 0.01). **Conclusion** IL-1α-889 polymorphism is correlated with the susceptibility to CP. The susceptibility to CP increases in T allele carriers.

[**Key words**] chronic periodontitis; interleukin-1; gene polymorphism; Meta-analysis

Supported by the Medical Science Foundation of Chongqing Municipal Health Bureau(2008-2-230). Corresponding author: Du Yuehua, Tel: 86-23-88860026, E-mail: dyh9119@yahoo.com.cn

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研基金(2008-2-230)
[通信作者] 杜跃华,电话:(023)88860026,E-mail:dyh9119@yahoo.com.cn

牙周炎是由牙菌斑中的微生物所引起的牙周支持组织的慢性感染性疾病,导致牙周支持组织的炎症、牙周袋形成、进行性附着丧失和牙槽骨吸收,最后可导致牙松动和被拔除,是我国成年人丧失牙齿的首位原因,其中慢性牙周炎(chronic periodontitis,CP)为牙周炎中最常见的一类[1]。CP是一种多因素的感染性疾病,其中某些遗传因素可增加宿主对牙周病的易感性,能影响和改变宿主对微生物的反应,并决定疾病的进展和严重程度[2-3]。目前研究[4-5]已发现多个基因序列的多态性与牙周炎易感性有关,白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)基因多态性与慢性牙周炎易感性的研究得到关注,其中IL-1α-889基因多态性成为热点之一。国内外很多研究探讨了IL-1α-889基因多态性与慢性牙周炎的相关性,但研究[6-25]结论不一。我们利用已发表的研究进行Meta分析,以明确IL-1α-889多态性与慢性牙周炎易感性的关联。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索英文数据库MEDLINE、EMBASE、PUBMED和中文数据库中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网数据库(CNKI)。英文检索式"interleukin 1 OR interleukin-1 OR IL1 OR IL-1 " AND " mutation OR variant OR polymorphism " AND "periodontitis OR periodontal disease ";中文检索式"白细胞介素-1 OR IL-1"AND"基因多态性 OR 突变"AND"牙周炎"。所有研究限定于人类的研究,同时根据检索到文献的参考文献目录进行其他可能相关文献的检索。检索时间截止到2011年10月。

1.2 纳入标准

符合以下要求的文献纳入:(1)关于IL-1A-889基因多态性与慢性牙周炎关联的文献;(2)公开发表的病例对照研究;(3)有足够的数据计算比值比(*OR*)和95%可信区间(95% *CI*);(4)病例均为经确诊的慢性牙周炎患者。

1.3 排除标准

(1)未设立对照组的研究;(2)多态性位点的基因型分布频数具体数据描述不清的研究;(3)病例组均为慢性牙周炎伴有某种全身疾病的患者研究。

1.4 资料提取

2名评价者根据纳入和排除标准,对文献进行筛选,意见不同者通过讨论解决或由第3位研究者协助解决。对选出的文献提取以下信息:第1作者姓名、出版日期、国家、种族、对照来源、病例组和对照组的总人数和基因型分布及其频率、对照组是否符合Hardy-Weinberg平衡(HW平衡)($P<0.05$认为不符合HW平衡)。

1.5 纳入文献的质量评估

对纳入的文献质量评价采用基于非随机对照研究的评价量表The Newcastle-Ottawa Scale(NOS)进行评分[26]。该量表满分为9分,分别从病例组和对照组的定义和选择、两者的可比性、暴露的确定三方面进行评分,≥7分为高质量文献。

1.6 统计学分析

合并效应值选用比值比(*OR*)及其95%可信区间(*CI*)。*OR*值的计算分别根据等位基因遗传模型(T allele *vs* C allele)、加性遗传模型(T/T *vs* C/C)、显性遗传模型(C/T + T/T *vs* C/C)和隐性遗传模型(T/T *vs* C/T + C/C)。纳入的研究进行异质性检验,无异质性用固定效应模型,否则选用随机效应模型。研究间的异质性检验采用Q检验和I^2统计量,$P<0.10$或$I^2>50\%$提示存在异质性。采用Kappa值计算2名评价者的一致性。亚组分析根据种族和严重程度进行。敏感性分析为剔除不符合HW平衡的文献后重新进行Meta分析,估计综合效应大小。发表偏倚通过绘制漏斗图直观判断和Egger回归法、Begg秩相关法进行量化检测($P<0.05$认为存在发表偏倚)。以上所有分析采用国际Cochrane协作网制作的RevMan 5.1.2版本软件和Stata 11.0进行。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略,共检索到425篇文献,其中中文108篇,英文317篇,经过初步筛查,20篇文献初步纳入分析[6-25]。其中1篇没有本研究需要的原始数据被排除[25]。最终纳入19个研究进行Meta分析[6-24],共1 949例病例和1 455例健康对照(表1)。对于2名评价者的一致性检验,证实具有较好的可靠性(基于题目的筛选结果Kappa值为0.88,基于摘要的筛选结果Kappa值为0.86,基于全文的筛选结果Kappa值为1.00)。

2.2 Meta分析结果

本研究纳入的19个研究合并分析时显示IL-1α-889基因多态性与慢性牙周炎的联系有统计学意义(T allele *vs* C allele:*OR*=1.41,95% *CI*=1.17~1.70;T/T *vs* C/C:*OR*=1.58,95% *CI*=1.20~2.10;显性遗传模型:*OR*=1.61,95% *CI*=1.27~2.05;隐性遗传模型:*OR*=1.39,95% *CI*=1.07~1.79)(图1~4)。基于人种的亚组分析显示IL-1α-889基因多态性与白种人CP易感性相关,而未有证据显示与亚洲人种相关;基于慢性牙周炎严重程度的亚组分析显示IL-1α-889基因与重度CP易感性相关,而未有证据显示与轻中度CP相关(表2)。

2.3 敏感性分析

剔除4篇[11,15,18,20]不符HW平衡的文献后重新进行Meta分析,结果显示效应量方向未发生改变,表明Meta分析结果稳定(表2)。

表 1　纳入 Meta 分析文献信息

第一作者	年份	国家	人种	对照组来源	基因型分布 实验组/对照组（N） C/C	C/T	T/T	实验组次等位基因频率 N(%) T	对照组次等位基因频率 N(%) T	HWE Y/N(*P*)	质量评分
Gore[6]	1998	美国	白种人	HB	18/20	11/8	3/4	17(26.56)	16(25.00)	Y(0.059)	7
Shirodaria[7]	2000	英国	白种人	HB	26/13	44/10	13/4	70(42.17)	18(33.33)	Y(0.387)	7
Laine[8]	2001	荷兰	白种人	PB	37/21	57/24	11/8	79(37.62)	40(37.74)	Y(0.791)	7
Rogers[9]	2002	澳大利亚	白种人	HB	26/33	18/24	4/3	26(27.08)	30(25.00)	Y(0.606)	7
段海燕[10]	2002	中国	亚洲人	HB	21/76	6/18	0/0	6(11.11)	18(9.57)	Y(0.305)	7
钟良军[11]	2002	中国	亚洲人	mixed	83/53	41/19	9/10	59(22.18)	39(23.78)	N(0.001)	7
Anusaksathien[12]	2003	泰国	亚洲人	HB	49/33	5/10	0/0	5 (4.63)	10 (11.63)	Y(0.388)	8
黄海云[13]	2004	中国	亚洲人	HB	78/69	104/20	0/0	104(28.57)	20(11.24)	Y(0.232)	7
Lopez[14]	2005	智利	白种人	HB	186/65	140/34	4/2	148(22.42)	38(18.81)	Y(0.305)	7
Brett[15]	2005	英国	白种人	PB	16/44	26/37	15/19	56(49.12)	75(37.50)	N(0.035)	7
Moreira[16]	2006	巴西	其他	PB	27/24	36/17	4/0	44(32.84)	17(20.73)	Y(0.094)	8
Wagner[17]	2007	德国	白种人	HB	10/19	33/41	52/29	137(72.11)	99(55.62)	Y(0.528)	7
卞翠荣[18]	2007	中国	亚洲人	HB	79/67	52/20	11/8	74(26.06)	36(18.56)	N(0.0017)	7
李灵敏[19]	2008	中国	亚洲人	HB	63/102	34/14	3/2	40(20.00)	18(7.63)	Y(0.086)	7
杨柯[20]	2008	中国	亚洲人	PB	22/23	15/16	7/10	29(32.95)	36(36.73)	N(0.037)	7
Lopez[21]	2009	智利	白种人	HB	111/119	83/80	30/9	143(31.92)	98(23.56)	Y(0.327)	7
刘建林[22]	2011	中国	亚洲人	PB	23/34	31/16	3/0	37(32.46)	16(16.00)	Y(0.178)	8
Trevilatto[23]	2011	巴西	其他	HB	35/20	31/21	3/3	37(26.81)	27(30.68)	Y(0.418)	7
Karasneh[24]	2011	英国	白种人	HB	34/38	51/30	15/12	81(40.50)	54(33.75)	Y(0.149)	7

PB：population-based(社会来源)；HB：hospital-based(医院来源)；mixed：两种来源混合；HWE：Hardy-Weinberg 平衡；Y：是；N：否；*P*：HWE 的 *P* 值

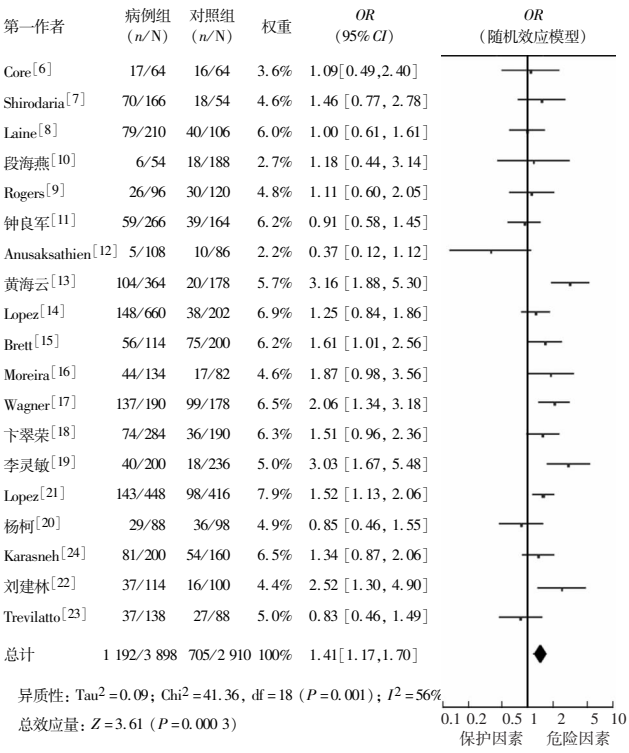


图 1　等位基因模型的 Meta 分析结果

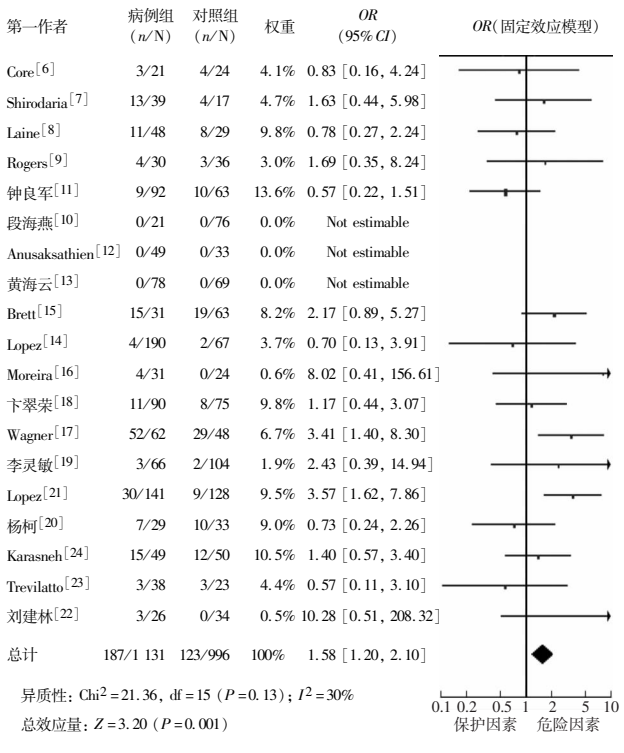


图 2　加性模型的 Meta 分析结果

2.4　发表偏倚分析

4 个遗传模型的漏斗图显示等位基因模型及显性遗传模型漏斗图右侧略有缺失，加性模型及隐性遗传模型漏斗图左侧略有缺失，其余未见明显不对称，表明本次研究纳入文献发表偏倚较小(图 5)。Egger 回归法、Begg 秩相关法量化检测也未见明显发表偏倚，Egger 回归法分别为 T *vs* C：*P* = 0.43；T/T *vs* C/C：*P* = 0.14；显性模型：*P* = 0.62 和隐性模型：*P* = 0.06。Begg 秩相关法分别为 T *vs* C：*P* = 0.68；T/T *vs* C/C：*P* = 0.32；显性模型：*P* = 0.62 和隐性模型：*P* = 0.32。

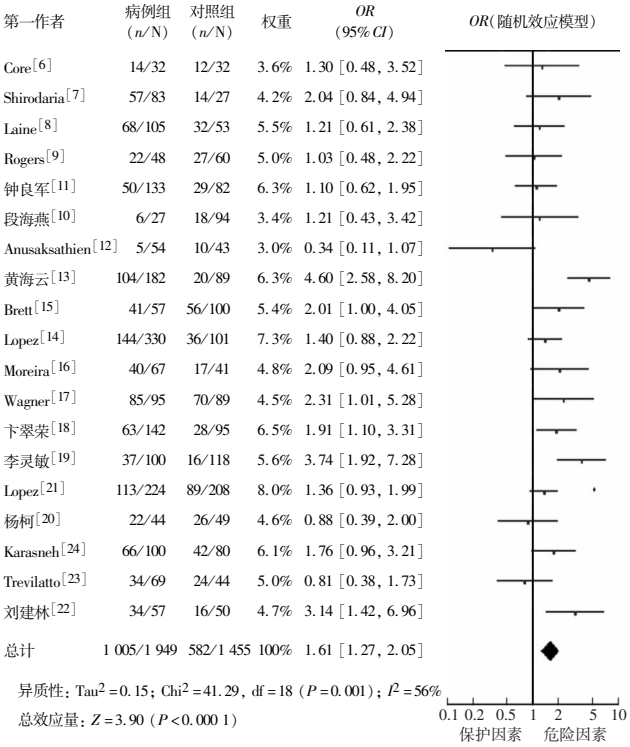


图3　显性遗传模型的 Meta 分析结果

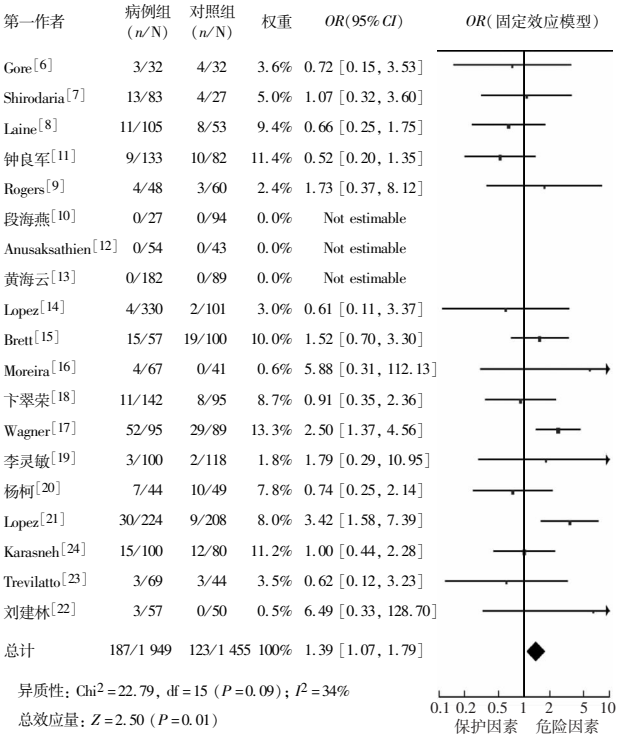
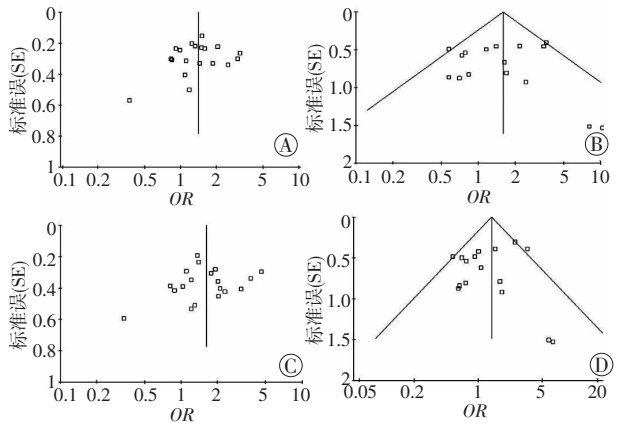


图4　隐性遗传模型的 Meta 分析结果

表2　总体分析、敏感性分析以及亚组分析结果

研究分组	研究数目	样本大小（病例/对照）	等位基因模型 OR(95%CI)	P_h	加性模型 OR(95%CI)	P_h	显性遗传模型 OR(95%CI)	P_h	隐性遗传模型 OR(95%CI)	P_h
总体	19	1 949/1 455	1.41(1.17~1.70)	0.001	1.58(1.20~2.10)	0.13	1.61(1.27~2.05)	0.001	1.39(1.07~1.79)	0.09
敏感性分析	15	1 573/1 129	1.48(1.19~1.85)	0.002	1.93(1.36~2.75)	0.24	1.66(1.24~2.23)	0.000 9	1.67(1.22~2.28)	0.15
种族										
白种人组	9	1 074/750	1.41(1.21~1.64)	0.54	1.92(1.36~2.72)	0.28	1.49(1.21~1.82)	0.84	1.63(1.20~2.20)	0.11
亚洲人组	8	739/620	1.46(0.93~2.30)	0.000 1	1.02(0.60~1.72)	0.30	1.72(1.00~2.93)	<0.000 1	0.86(0.51~1.45)	0.47
严重程度										
重度组	12	679/784	1.52(1.11~2.08)	0.001	1.46(0.95~2.24)	0.69	1.83(1.21~2.77)	0.000 6	1.13(0.76~1.69)	0.87
轻中度组	7	419/426	1.17(0.79~1.74)	0.04	0.64(0.33~1.24)	0.48	1.06(0.53~2.10)	<0.000 1	0.59(0.31~1.13)	0.51

P_h：异质性检验的 P 值



A：等位基因模型；B：加性模型；C：显性遗传模型；D：隐性遗传模型

图5　4个遗传模型的漏斗分析

3　讨论

牙周病致病菌作为局部因素，是牙周炎发生、发展的必要条件，但仅从细菌作用方面尚不能完全解释牙周炎患者在牙周破坏程度、病程变化发展、对治疗反应中存在的个体差异性。随着基因工程技术的发展，对人类基因多态性的不断研究，人们逐渐认识到基因多态性可能是牙周炎个体差异的物质基础。IL-1 家族是一族炎前细胞因子，对牙槽骨吸收、牙周结缔组织破坏起着重要的作用[27]。近期国内外许多研究发现 IL-1 基因家族存在着等位基因多态性，他们可能与慢性牙周炎的易感性相关，其中 IL-1α-889 基因多态性得到了关注，虽然已有大量的研究探讨，但是尚存在一定争议，为获得更有力的证据，我们进行了Meta分析。

我们的研究共纳入 19 个研究包括 1 949 例患者和 1 455 例健康对照。在纳入的文献中，有 7 个研究[6,10-12,20,23-24]报道 IL-1α-889 基因多态性与 CP 易感性没有明显相关性，12 个研究[7-9,13-19,21-22]报道 IL-1α-889 基因多态性与 CP 易感性相关。我们的 Me-

ta 分析显示 IL-1α-889 基因多态性与慢性牙周炎易感性相关,T 等位基因可能为 CP 的危险因素;基于人种的亚组分析发现白种人 IL-1α-889 基因多态性与 CP 联系有统计学意义,而亚洲人种中没有统计学意义;基于严重程度分类的亚组分析发现 IL-1α-889 基因多态性与重度慢性牙周炎联系有统计学意义,与轻中度慢性牙周炎联系没有统计学意义。从我们的研究结果可以看出,IL-1α-889 基因多态性与 CP 联系可能存在地域性差异和种族性差异,IL-1α-889 基因多态性作为欧美白种人的 CP 易感性的影响因素较亚洲人种更为明显,并且与重度 CP 易感性的联系较轻中度密切。

异质性是影响我们结果可靠性的主要因素,有 2 个遗传模型经异质性检验存在明显异质性,我们试图通过敏感性分析和亚组分析寻找异质性所在。敏感性分析并未能发现异质性,说明基于是否符合 HWE 的纳入标准不是异质性所在。针对人种的亚组分析中,欧洲人种亚组各个文献同质,而亚洲人种亚组仍存在异质性,说明不同人种的研究可能会导致异质性。

本次 Meta 分析也存在一定局限性:(1)Meta 分析只检索了国内、外几个数据库,检索语种仅为汉语和英语,且只限于公开发表的文献,影响了资料的全面性;(2)此次分析的纳入标准相对较宽,纳入研究中存在各研究的诊断标准检查方法不完全一致,可能引起异质性;(3)由于纳入的研究有限,未能进一步根据种族与严重程度的综合因素进行亚组分析。

尽管存在上述局限性,但本次 Meta 分析能克服单个研究样本量小、地区局限的不足,纳入的文献均质量较高,并且不存在明显的发表偏倚,能更客观地反映 IL-1α-889 基因多态性与 CP 的关系。然而要确切的证明 IL-1α-889 基因多态性与慢性牙周炎的联系,还需要更多高质量的研究进行支持,为慢性牙周炎的预防与治疗提供更有效的依据。

参考文献:

[1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 156 - 160.
[2] 张焕坚. 慢性牙周炎的治疗现状与进展[J]. 医学信息: 下旬刊, 2011, 24(6): 391 - 392.
[3] 游古莲, 谭颖徽, 裘松波. 替硝唑糊剂局部治疗牙周炎的临床疗效[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(2): 110.
[4] Pretzl B, El-Sayed N, Cosgarea R, *et al*. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease[J]. Acta Odontol Scand, 2012, 70(1): 1 - 6.
[5] Kamei H, Ishihara Y, Noguchi T. Searches for the genes associated with periodontitis with gene polymorphisms[J]. Clin Calcium, 2006, 16(2): 305 - 310.
[6] Gore E A, Sanders J J, Pandey J P, *et al*. Interleukin-1beta +3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 1998, 25(10): 781 - 785.
[7] Shirodaria S, Smith J, McKay I J, *et al*. Polymorphisms in the IL-1A gene are correlated with levels of interleukin-1alpha protein in gingival crevicular fluid of teeth with severe periodontal disease[J]. J Dent Res, 2000, 79(11): 1864 - 1869.
[8] Laine M L, Farre M A, Gonzalez G, *et al*. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis[J]. J Dent Res, 2001, 80(8): 1695 - 1699.
[9] Rogers M A, Figliomeni L, Baluchova K, *et al*. Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? [J]. J Periodontal Res, 2002, 37(1): 37 - 41.
[10] 段海燕, 章锦才, 张蕴惠. IL-1 基因多态性与牙周炎关系的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2002, 20(1): 48 - 51.
[11] 钟良军, 张蕴惠, 章锦才, 等. 白细胞介素 1 基因多态性与维吾尔族群体慢性牙周炎易感性的关系[J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(5): 405 - 408.
[12] Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, *et al*. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group[J]. J Periodontol, 2003, 74(12): 1796 - 1802.
[13] 黄海云, 章锦才. 白细胞介素 1 基因多态性与四川地区慢性牙周炎相关关系的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2004, 22(5): 415 - 419.
[14] Lopez N J, Jara L, Valenzuela C Y. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease[J]. J Periodontol, 2005, 76(2): 234 - 243.
[15] Brett P M, Zygogianni P, Griffiths G S, *et al*. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis[J]. J Dent Res, 2005, 84(12): 1149 - 1153.
[16] Moreira P R, Costa J E, Gomez R S, *et al*. The IL-1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals[J]. J Periodontal Res, 2007, 42(1): 23 - 30.
[17] Wagner J, Kaminski W E, Aslanidis C, *et al*. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2007, 34(10): 823 - 827.
[18] 卞翠荣, 李德仁, 周晓红, 等. 牙周炎与白细胞介素 I 相关基因及吸烟关系[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(9): 1092 - 1094.
[19] 李灵敏, 曹志中, 沈霖德. 基于连接酶检测反应的 CGRP 和 IL-1A 基因多态与重度慢性牙周炎的相关性研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2008, 18(5): 241 - 246.
[20] 杨柯. IL-1 基因型与慢性牙周炎和冠心病相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2008.
[21] Lopez N J, Valenzuela C Y, Jara L. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type 2 diabetes[J]. J Periodontol, 2009, 80(10): 1590 - 1598.
[22] 刘建林, 赵忠诚. IL-1A 基因多态性与深圳市人群牙周炎的相关性研究[J]. 中国美容医学, 2011, 20(1): 71 - 73.
[23] Trevilatto P C, de-Souza-Pardo A P, Scarel-Caminaga R M, *et al*. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians[J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(1): 54 - 62.
[24] Karasneh J A, Ababneh K T, Taha A H, *et al*. Investigation of the interleukin-1 gene cluster polymorphisms in Jordanian patients with chronic and aggressive periodontitis[J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(3): 269 - 276.
[25] 梁焕友, 吴坚, 刘国萍. 汉族成人牙周炎患者白细胞介素-1 基因多态性分析[J]. 中山医科大学学报, 2001, 22(6): 468 - 472.
[26] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603 - 605.
[27] 杨霞, 向学熔, 李丛华, 等. 益气滋肾合剂对牙周炎大鼠外周血 TNF-α、IL-1β 含量及牙槽骨微观形态的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(13): 1378 - 1381.

(**收稿**:2011-12-29;**修回**:2012-01-20)
(编辑 王 红)