

## 黄连上清胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的临床研究

何 军, 陈永丰, 张红利

北京市顺义区医院 口腔科, 北京 101300

**摘要:** **目的** 探讨黄连上清胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床疗效。**方法** 选取2016年7月—2017年9月北京市顺义区医院收治的慢性牙周炎患者80例(患牙95颗),随机分为对照组和治疗组,每组各40例,患牙分别为48、47颗。对照组患部牙周袋内注满盐酸米诺环素软膏,1次/周。治疗组在对照组治疗的基础上口服黄连上清胶囊,4粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的牙周指标和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为79.17%、91.49%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组菌斑指数(PLI)、龈沟出血指数(SBI)、牙周袋深度(PD)和牙龈指数(GI)均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组牙周指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组炎症因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 黄连上清胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎具有较好的临床疗效,可改善牙周指标,调节炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 黄连上清胶囊; 盐酸米诺环素软膏; 慢性牙周炎; 牙周指标; 炎症因子; 瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2660-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.042

## Clinical study on Huanglian Shangqing Capsules combined with minocycline in treatment of chronic periodontitis

HE Jun, CHEN Yong-feng, ZHANG Hong-li

Department of Stomatology, the Hospital of Shunyi District Beijing, Beijing 101300, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Huanglian Shangqing Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment in treatment of chronic periodontitis. **Methods** Patients (80 cases and 95 teeth) with chronic periodontitis in the Hospital of Shunyi District Beijing from July 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases with diseased teeth 48 and 47 teeth, respectively. The periodontal pockets of the diseased teeth in the control group were filled with Minocycline Hydrochloride Ointment, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Huanglian Shangqing Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and periodontal indexes and inflammatory factors levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 79.17% and 91.49%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PLI, SBI, PD, and GI in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the periodontal indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Huanglian Shangqing Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment has clinical curative effect in treatment of chronic periodontitis, can improve periodontal indexes and regulate inflammatory factors levels, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Huanglian Shangqing Capsules; Minocycline Hydrochloride Ointment; chronic periodontitis; periodontal index; inflammatory factors level; TNF- $\alpha$ ; IL-6

收稿日期: 2018-01-25

作者简介: 何 军 (1970—), 男, 副主任医师, 本科, 从事口腔科相关疾病的诊治工作。E-mail: hejun6726@163.com

牙周病是最常见口腔疾病之一,据不完全统计,我国成年人牙周病发生率高达97%,严重威胁人们口腔健康<sup>[1]</sup>。牙周病是一种由病原菌侵犯引发的慢性非特异性感染性疾病,包括牙龈病和牙周炎。牙周炎是口腔科常见病、多发病,同时也是成年人牙齿丧失的主要原因<sup>[2]</sup>。目前该病临床治疗多采用机械方法祛除牙菌斑和牙结石,同时给予四环素类、氯己定类、硝基咪唑类等药物治疗。盐酸米诺环素属于新型半合成四环素类药物,具有抗菌谱广、抗菌活性强以及对牙周炎致病菌敏感性高等优点,在牙周炎治疗中应用广泛<sup>[3-4]</sup>。黄连上清胶囊作为一种中药制剂,具有清热祛火、散风止痛的功效,多用于各种疾病的上焦风热证<sup>[5]</sup>。因此本研究选取北京市顺义区医院收治的80例慢性牙周炎患者,采用黄连上清胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗,旨在探讨对慢性牙周炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年7月—2017年9月北京市顺义区医院收治的慢性牙周炎患者80例作为研究对象。患者男45例,女35例,患牙共计95颗,年龄24~59岁,平均 $(34.72 \pm 4.68)$ 岁。

所有患者均符合慢性牙周炎相关诊断标准<sup>[6]</sup>,且入院治疗前1年内均未进行系统性牙周治疗;近期无抗生素、非甾体类药物治疗;除慢性牙周炎外无其他炎症性疾病;排除妊娠、哺乳期妇女、脾胃虚寒者;排除对四环素类抗生素药物存在过敏史者;所有对象临床资料齐全,对研究均知情同意并签订知情同意书。本研究符合医院伦理委员会标准,获得伦理委员会许可后进行。

### 1.2 分组和治疗方法

依据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男22例,女18例,年龄25~59岁,平均 $(33.57 \pm 4.52)$ 岁,患牙48颗;治疗组男23例,女17例,年龄24~59岁,平均 $(35.03 \pm 4.71)$ 岁,患牙47颗。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予龈下刮治术、龈上洁治术常规处理,用3%过氧化氢冲洗液冲洗牙周袋。对照组患部牙周袋内注满盐酸米诺环素软膏(日本日星股份有限公司生产,规格0.5g/支,产品批号1508114),1次/周。治疗组在对照组治疗的基础上口服黄连上清胶囊[上海海虹实业(集团)巢湖今辰药业有限公

司生产,规格0.4g/粒,产品批号20160434],4粒/次,2次/d。两组患者均连续治疗4周。

### 1.3 临床疗效评估标准<sup>[7]</sup>

显效:治疗后临床症状消失或明显减轻,牙周袋深度减少至少 $\geq 2$ cm,牙龈指数下降超过1/2;有效:治疗后牙龈出血、疼痛症状明显减轻,牙周袋深度减少至少 $\geq 1$ cm;无效:治疗后临床症状无改善,甚至有加重。

总有效率=(显效+有效)/患牙总颗数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 牙周指标** 菌斑指数(PLI)按照牙面菌斑覆盖厚度计算。龈沟出血指数(SBI)的计算(0~5分6维度评定法)<sup>[8]</sup>:完全健康记为0分,基本健康记为1分,轻微牙龈炎记为2分,明显牙龈炎记为3分,较重牙龈炎记为4分,重度牙龈炎记为5分。牙齿和牙龈之间龈沟深度作为牙周袋深度(PD)。患者牙龈炎症评估采用牙龈指数(GI)计分法:牙龈健康记为0分;牙龈存在轻度炎症,颜色有轻度改变,或轻度水肿,经探诊无出血记为1分;中度炎症,牙龈充血色红,水肿光亮,经探诊有出血现象记为2分;重度炎症,牙龈存在明显红肿,且伴有脓液、瘻道或溃疡,存在自发性出血倾向记为3分<sup>[9]</sup>。

**1.4.2 血清炎症因子** 两组患者于治疗前后抽取清晨空腹外周静脉血3mL,3000r/min离心10min后取血清,检测血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平,检测方法为ELISA法,检测试剂盒均购自上海酶联生物有限公司,指标检测步骤严格参照试剂盒说明书进行。

### 1.5 不良反应观察

观察并记录两组治疗过程中有无牙龈胀痛、局部肿胀、发红、恶心、食欲不振等与药物相关的不良情况发生。

### 1.6 统计学处理

研究所得数据经Excel表格及SPSS 17.0统计软件进行处理、分析,计数资料以例数表示,统计学方法为 $\chi^2$ 检验,经正态性验证炎症因子、PLI、SBI、PD数值均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学方法为 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效17颗,有效21颗,总有

效率为 79.17%；治疗组显效 26 颗，有效 17 颗，总有效率为 91.49%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组牙周指标比较

治疗后，两组 PLI、SBI、PD 和 GI 均显著降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组牙周指标明显低于对照组，两组比较差异

具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组炎症因子水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/颗	显效/颗	有效/颗	无效/颗	总有效率/%
对照	48	17	21	10	79.17
治疗	47	26	17	4	91.49*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组牙周指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on periodontal indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/颗	治疗时间	PLI 评分	SBI 评分	PD/mm	GI 评分
对照	48	治疗前	2.54 $\pm$ 0.42	3.67 $\pm$ 0.55	3.64 $\pm$ 0.71	1.75 $\pm$ 0.57
		治疗后	1.64 $\pm$ 0.36*	1.96 $\pm$ 0.51*	3.08 $\pm$ 0.60*	1.38 $\pm$ 0.54*
治疗	47	治疗前	2.56 $\pm$ 0.45	3.70 $\pm$ 0.56	3.67 $\pm$ 0.66	1.77 $\pm$ 0.62
		治疗后	1.03 $\pm$ 0.33* $\blacktriangle$	1.08 $\pm$ 0.47* $\blacktriangle$	2.47 $\pm$ 0.52* $\blacktriangle$	1.09 $\pm$ 0.51* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on inflammatory factors levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	治疗时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	40	治疗前	5.44 $\pm$ 1.34	32.69 $\pm$ 5.24	27.36 $\pm$ 2.82
		治疗后	3.49 $\pm$ 0.98*	23.27 $\pm$ 2.93*	21.98 $\pm$ 1.86*
治疗	40	治疗前	5.52 $\pm$ 1.39	32.85 $\pm$ 4.97	27.31 $\pm$ 2.93
		治疗后	2.62 $\pm$ 0.97* $\blacktriangle$	19.05 $\pm$ 2.04* $\blacktriangle$	19.04 $\pm$ 2.09* $\blacktriangle$

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

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

### 2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中，对照组患者有 2 例出现恶心干呕，2 例出现牙局部发痒、红肿症状，不良反应发生率为 10.00%；治疗组患者中有 1 例出现恶心干呕，1 例食欲不振，3 例牙龈肿胀发红，不良反应发生率为 12.25%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。待停止用药后症状可自行缓解。

### 3 讨论

慢性牙周炎的始动因子是牙菌斑生物膜，牙菌

斑中含有大量细菌，多数为正常菌群，仅部分细菌具有毒性致病，目前该病的细菌学发病机制仍尚未明确，但部分学者认为，口腔疾病发生与口腔内微生物群落结构改变有关<sup>[10]</sup>。近年来相关流行病学研究指出，慢性牙周炎的发生与心脑血管疾病、呼吸道感染、糖尿病、肾病、类风湿性关节炎等疾病关系密切<sup>[11-12]</sup>。随着研究的不断深入，有报道指出精神压力、吸烟、遗传背景等均是该病发生的危险因素<sup>[13]</sup>。慢性牙周炎的常规治疗以牙周刮治、祛除牙

菌斑为主要手段,但由于牙周袋、牙根形态较为复杂,单纯机械治疗不能够完全清除牙菌斑和牙结石,使得牙周袋内厌氧菌感染控制效果不明显,因此常需借助药物治疗。近年来相关研究指出,在牙周袋内放置抗菌药物可有效提高病原菌的抑制和清除,提高整体的临床效果<sup>[14]</sup>。

盐酸米诺环素是一种半合成四环素类药物,其抗菌谱较广,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、放线菌、螺旋体、厌氧菌均具有较好的抑制作用。同时还具备促进牙周组织再生、牙周膜细胞附着和生长等作用,已成为当前治疗牙周病的首选药物,其疗效已被众学者证实<sup>[15-16]</sup>。祖国医学认为牙周炎属于“齿衄”“牙宣”范畴,炎症属火热毒邪,其发生多与胃热、肾虚、气血两虚有关,治疗以清热补肾、养气补血为主<sup>[17]</sup>。黄连上清胶囊的组分为黄连、大黄、连翘、薄荷、旋覆花、黄芩、荆芥、栀子、防风、石膏、桔梗、黄柏、蔓荆子、白芷、甘草、菊花、川芎,全方具有清热通便、散风止痛的功效,相关研究指出,对上焦风热所致头晕脑胀、牙龈肿痛、咽喉红肿、口舌生疮等疾病具有较好疗效<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,黄连上清胶囊联合盐酸米诺环素治疗的总有效率为91.49%,显著高于单纯的盐酸米诺环素治疗的79.17%,结果揭示,在局部治疗药物的基础上联合全身性中药治疗可显著提高临床疗效。

慢性牙周炎本质上属于一种具有破坏性的慢性炎症性疾病,当牙周组织发生炎症应激反应时,机体释放大量炎症因子,其中以白细胞介素的作用较为关键,IL-6是重要的促炎性因子,具有促进牙槽骨质破坏的作用<sup>[19]</sup>。相关研究指出慢性牙周炎患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平显著升高,其指标水平与牙周炎病情严重程度呈一定的相关性<sup>[20-21]</sup>。本研究结果指出,两种治疗方案均能够有效抑制炎症因子的释放,研究结果与先前报道的盐酸米诺环素可通过改善机体炎症状态内容相符<sup>[22]</sup>,而联合黄连上清胶囊治疗后,患者的炎症因子水平得到进一步的控制,其效果显著优于单纯的盐酸米诺环素治疗,研究结果说明黄连上清胶囊具有较好的抗炎作用,其原因可能与组方中黄芩、大黄提取物对炎症抑制作用有关,然而具体原因仍有待于进一步探究。

除炎症因子外,本研究对两种方案治疗后的牙周指标PLI、SBI、PD、GI及治疗不良反应率进行了对比,结果表明,与单纯盐酸米诺环素治疗相比,联合黄连上清胶囊治疗的患者PLI、SBI、PD、GI

改善程度更佳,而不良反应发生率差异无显著性,揭示联合治疗方案对牙周治疗的效果更好,安全性较高。其牙周组织改变可能与机体炎症反应的抑制作用有关。

综上所述,黄连上清胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎具有较好的临床疗效,可改善牙周指标,调节炎症因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 张婷,张宝东.牙周病的临床治疗进展探讨[J].中国处方药,2017,15(5):20-21.
- [2] 张玉杰.牙周病研究进展[J].现代中西医结合杂志,2015,24(27):3071-3073.
- [3] Chiappe V B, Gómez M V, Rodríguez C, et al. Subgingivally applied minocycline microgranules in subjects with chronic periodontitis: a randomized clinical and microbiological trial [J]. *Acta Odontol Latinoam*, 2015, 28(2): 122-131.
- [4] 李浪,马锦华,吴亚菲.盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(5):531-534.
- [5] 黄涛,刘琳.黄连上清软胶囊辅助治疗种植体周围炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(18):2491-2493.
- [6] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会.重度牙周炎诊断及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J].中华口腔医学杂志,2017,52(2):67-71.
- [7] 孟焕新.牙周病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:110.
- [8] Carter H G, Barnes G P. The gingival bleeding index [J]. *J Periodontol*, 1974, 45(11): 801-805.
- [9] 卞金有.预防口腔医学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2008:54-61.
- [10] 李燕,何金枝,肖丽英,等.口腔微生物组与疾病[J].国际口腔医学杂志,2014,41(1):118-122.
- [11] Holtfreter B, Albandar J M, Dietrich T, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies [J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(5): 407-412.
- [12] 方航锋,傅其宏,吕继新,等.影响慢性牙周炎预后的因素分析[J].实用预防医学,2015,22(5):589-591.
- [13] 刘雪楠,陈育德,卞金有,等.影响牙周健康的相关因素分析[J].现代口腔医学杂志,2003,17(2):136-139.
- [14] 张涛,张林琪,苏秀霞,等.缓释型药物辅助治疗牙周疾病[J].临床合理用药杂志,2014,7(2):32.
- [15] 郭莉,林彤,冯颖.盐酸米诺环素联合甲硝唑或

- 替硝唑治疗慢性牙周炎的疗效及安全性比较 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1294-1296.
- [16] Zhang H, Yang X, Li C, *et al.* Effects of minocycline-HCl paste root conditioning on periodontal surgery: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4080-4086.
- [17] 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.
- [18] 章开. 黄连上清丸的药代动力学及血清药物化学研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [19] 林梅, 张冬雪, 刘志强, 等. 慢性牙周炎患者血清 IL-33、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的检测及意义 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 255-259.
- [20] 薄祥春, 李大典. 牙周炎患者龈沟液 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 640-641.
- [21] 尹丽媛, 刘纯义, 何安光. IL-1 $\beta$  在成人牙周炎患者牙龈组织中表达 [J]. 解剖科学进展, 2002, 8(1): 25-26.
- [22] 刘中林, 彭澜, 王晖, 等. 盐酸米诺环素软膏在种植体周围感染中的应用效果及对炎症反应的控制作用研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1363-1365, 1373.