

知柏地黄丸联合替硝唑治疗牙周炎的临床研究

季 洁¹, 黄 俊^{2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院 针灸科, 天津 300193

2. 青岛市第五人民医院 口腔科, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎的临床效果。**方法** 选取 2016 年 9 月—2018 年 9 月青岛市第五人民医院收治的牙周炎患者 76 例, 随机分成对照组 (38 例) 和治疗组 (38 例)。对照组口服替硝唑胶囊, 2 粒/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服知柏地黄丸, 1 丸/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 1 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者牙周组织检查相关指标、龈沟液白介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和前列腺素 E2 (PGE2) 水平及疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评分和 14 项口腔健康影响程度量表 (OHIP-14) 评分。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 73.9%, 显著低于治疗组的 90.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组菌斑指数 (PLI)、龈沟出血指数 (SBI) 较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 探诊深度 (PD) 和附着丧失 (AL) 亦均显著减小 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 PLI、SBI、PD 和 AL 明显小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组龈沟液中 IL-1、TNF- α 和 PGE2 浓度均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 IL-1、TNF- α 和 PGE2 浓度明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组疼痛 VAS 评分和 OHIP-14 评分均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 VAS 和 OHIP-14 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎能有效改善患者牙周组织状况, 减轻疼痛, 控制病情进展, 提高生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 知柏地黄丸; 替硝唑胶囊; 牙周炎; 肿瘤坏死因子- α ; 前列腺素 E2; 疼痛视觉模拟评分法; 菌斑指数

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1142-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.056

Clinical study on Zhibai Dihuang Pills combined with tinidazole in treatment of periodontitis

Ji Jie¹, HUANG Jun²

1. Department of Acupuncture, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Department of Stomatology, Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao 266000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Zhibai Dihuang Pills combined with tinidazole in treatment of periodontitis. **Methods** Patients (76 cases) with periodontitis in Qingdao Fifth People's Hospital from September 2016 to September 2018 were randomly divided into control (38 cases) and treatment (38 cases) groups. Patients in the control group were administered with Tinidazole Capsules, 2 grains/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Zhibai Dihuang Pills on the basis of the control group, 1 pill/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the related indexes of periodontal tissue examination, the IL-1, TNF- α and PGE2 levels in gingival crevicular fluid, VAS scores and OHIP-14 scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 73.9%, which was significantly lower than 90.9% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the PLI, SBI, PD, and AL in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-1, TNF- α , and PGE2 levels in gingival crevicular fluid in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS and OHIP-14 scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhibai Dihuang Pills combined with tinidazole in treatment of periodontitis can effectively improve

收稿日期: 2018-12-19

作者简介: 季 洁 (1984—), 女, 天津人, 主治医师, 从事针灸临床研究。E-mail: jj02jj@163.com

*通信作者 黄 俊 (1974—), 女, 山东青岛人, 主治医师, 主要从事口腔科工作。

the periodontal tissue condition, relieve pain, control disease progress, improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhibai Dihuang Pills; Tinidazole Capsules; periodontitis; TNF- α ; PGE2; VAS; PLI

牙周炎是临床常见牙周病,其患病率及严重性随年龄增长而逐渐增加,多发于35岁以上人群,50~60岁时患病率达高峰。该病早期无明显症状,患者主要以继发性口臭、牙龈出血等表现为主,随着炎症的持续,可出现牙周袋形成、牙周溢脓和附着丧失、牙槽骨吸收、牙齿松动等症状^[1]。由于此类感染性疾病破坏的是牙龈、牙槽骨和牙骨质等牙齿支持组织,故该病若不治疗或治疗不及时、不当等,最终均会造成牙齿丧失,这已成为我国成人牙齿丧失的首要原因^[2]。替硝唑属硝基咪唑类药物,能强效杀灭各种常见致病厌氧菌(消化链球菌、拟杆菌、脆弱类杆菌等)及多种病原微生物(贾第虫、滴虫、阿米巴原虫等),是治疗牙周炎的常用药^[3]。知柏地黄丸为中药制剂,有滋阴补肾、益髓坚齿的功效,适用于肾阴不足、虚火上炎所致的牙周炎^[4]。因此,本研究采取知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年9月—2018年9月青岛市第五人民医院收治的76例(共90颗患牙)牙周炎患者为研究对象,其中男47例,女29例;年龄18~65岁,平均年龄(42.3 $\pm$ 5.1)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.4 $\pm$ 1.1)年;病情程度:轻度25例,中度40例,重度11例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)全口磨牙数目>4颗,功能牙数目>20颗;(2)满足牙周炎诊断标准^[5];(3)无药物过敏史;(4)年龄18~65岁;(5)近1周内未有抗生素类药治疗史;(6)肝肾功能正常;(7)近1年内无牙周炎系统性治疗史;(8)无精神病史;(9)中医辨证为肾阴亏虚证。

排除标准:(1)阳虚畏寒肢冷者;(2)处于月经期、备孕的育龄期、妊娠期及更年期等特殊时期女性;(3)气虚发热及实热者;(4)过敏体质者;(5)患有血液病、活动性中枢神经疾病等替硝唑胶囊禁忌证者;(6)患有高血压、糖尿病等基础疾病者;(7)脾虚气滞中满、便溏者;(8)合并肿瘤或全身性感染者;(9)由不良修复体、正畸治疗、牙

齿排列不齐等其他诱病因素引起的牙周炎者。

1.3 药物

替硝唑胶囊由浙江杭康药业有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号160513、170704;知柏地黄丸由哈药集团世一堂制药厂生产,规格9 g/丸,产品批号160408、170911。

1.4 分组及治疗方法

随机将76例患者分成对照组(38例)和治疗组(38例),其中对照组(共46颗患牙)男25例,女13例;年龄18~64岁,平均年龄(41.8 $\pm$ 5.2)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.2 $\pm$ 0.9)年;轻度14例,中度18例,重度6例。治疗组(共44颗患牙)男22例,女16例;年龄20~65岁,平均年龄(42.5 $\pm$ 4.9)岁;病程9个月~7年,平均病程(3.5 $\pm$ 1.2)年;轻度11例,中度22例,重度5例。两组患者一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均采取相同的口腔卫生宣教及指导患者自我控制菌斑(如牙刷、牙线等口腔清洁工具的正确使用)、龈上洁治和龈下刮治、拔除无保留价值的患牙、消除菌斑滞留因素(如改正不良修复体、充填龋洞)、冲洗牙周袋等牙周基础治疗,以及针刺治疗,取穴:颊车、下关、合谷、二间、内庭,配太溪、照海,太溪、照海用补法,其余穴位均用泻法,所用毫针为华佗牌,规格为0.25 mm $\times$ 40 mm。对照组口服替硝唑胶囊,2粒/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服知柏地黄丸,1丸/次,2次/d。两组患者均连续治疗1周。嘱咐患者用药期间忌饮含酒精的饮料及忌食油腻、辛辣之品。

1.5 疗效判定标准^[6]

治愈:炎症消失,牙周病发展停止,牙龈颜色、形态及附着关系正常,牙齿稳固,无牙周袋,咀嚼功能恢复正常,且X线片显示牙槽骨硬板恢复正常,骨吸收停止。好转:牙周袋无溢脓,咀嚼功能有所改善,炎症消退,X线片显示牙槽骨吸收停止。无效:未达以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 牙周组织检查相关指标 根据菌斑显示剂染

色的范围将菌斑指数 (PLI) 分为 6 个等级, 即无菌斑 (0 分)、仅有点状菌斑 (1 分)、菌斑宽度 ≤ 1 mm (2 分)、菌斑覆盖面积大于 1 mm 且小于牙面 1/3 (3 分)、菌斑覆盖面积 $\geq$ 牙面 1/3 但小于 2/3 (4 分)、菌斑覆盖面积 $\geq$ 牙面 2/3。

按照牙龈状况及探诊情况将龈沟出血指数 (SBI) 亦分为 6 个等级, 即 0 分 (牙龈健康, 无出血和炎症)、1 分 (牙龈虽探诊不出血, 但其颜色有炎症性改变)、2 分 (探诊后有点状出血)、3 分 (探诊出血沿牙龈缘扩散)、4 分 (出血流满并溢出龈沟)、5 分 (自动出血)。

使用牙周探针探测牙周袋深度, 即探诊深度 (PD) 和附着丧失 (AL) 水平。

1.6.2 龈沟液中炎症介质 利用滤纸条沟内取样法收集患者治疗前后龈沟液样本, 置于离心管中, 再向其中加入 200 μ L 磷酸钠缓冲液 (pH 7.4), 室温下震荡 1 min, 取出滤纸条, 于 4 $^{\circ}$ C 下离心 (10 000 r/min, 10 min) 后留取上清液待检, 采用酶联免疫法 (北京万泰生物) 分析白介素-1 (IL)-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素 E2 (PGE2), 仪器采用酶标仪 (桂林优利特, 型号 URIT-660), 操作按说明书。

1.6.3 视觉模拟评分法 (VAS)^[7] 用于判断患者主观疼痛程度, VAS 评分范围 0 (无痛) ~ 10 分 (最剧烈疼痛)。

1.6.4 14 项口腔健康影响程度量表 (OHIP-14) 评

分^[8] 该量表由 14 个条目组成, 共涵盖功能限制、心理不适、心理障碍、生理性疼痛等 7 个领域, 每个条目得分 0~4 分, 故 OHIP-14 总分为 0~56 分, 评分越低则患者生活质量越高。

1.7 不良反应

监测治疗期间患者因用药而致的副作用 (食欲下降、恶心、便秘等)。

1.8 统计学分析

使用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以率表示, 采取 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 利用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者治愈 11 例, 好转 23 例, 无效 12 例, 临床总有效率为 73.9%; 治疗组患者治愈 15 例, 好转 25 例, 无效 4 例, 临床总有效率为 90.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组牙周组织检查相关指标比较

治疗前, 两组患者牙周组织检查相关指标比较差异无统计学意义。治疗后, 两组患者 PLI、SBI 较治疗前均显著降低, PD 和 AL 亦均显著减小; 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 PLI、SBI、PD 和 AL 明显小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/%	总有效率/%
对照	38	11	23	12	73.9
治疗	38	15	25	4	90.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组牙周组织检查相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the related indexes of periodontal tissue examination between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PLI	SBI	PD/mm	AL
对照	38	治疗前	2.63 $\pm$ 0.48	3.42 $\pm$ 0.53	4.76 $\pm$ 0.89	3.63 $\pm$ 0.64
		治疗后	1.34 $\pm$ 0.29*	1.58 $\pm$ 0.37*	3.54 $\pm$ 0.65*	2.25 $\pm$ 0.43*
治疗	38	治疗前	2.71 $\pm$ 0.50	3.29 $\pm$ 0.56	4.88 $\pm$ 0.93	3.75 $\pm$ 0.61
		治疗后	0.62 $\pm$ 0.18* [▲]	0.75 $\pm$ 0.21* [▲]	2.62 $\pm$ 0.40* [▲]	1.61 $\pm$ 0.32* [▲]

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

2.3 两组龈沟液 IL-1、TNF- α 、PGE2 水平比较

治疗后,两组龈沟液中 IL-1、TNF- α 和 PGE2 浓度均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者 IL-1、TNF- α 和 PGE2 浓度明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组龈沟液 IL-1、TNF- α 、PGE2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on IL-1, TNF- α , and PGE2 levels in gingival crevicular fluid between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	PGE2/(pg· μ L ⁻¹)
对照	38	治疗前	2.37 $\pm$ 0.62	6.89 $\pm$ 1.67	124.76 $\pm$ 32.59
		治疗后	1.56 $\pm$ 0.33*	4.30 $\pm$ 1.21*	89.38 $\pm$ 21.46*
治疗	38	治疗前	2.50 $\pm$ 0.64	6.65 $\pm$ 1.72	118.95 $\pm$ 30.17
		治疗后	0.83 $\pm$ 0.21* Δ	3.59 $\pm$ 0.87* Δ	75.69 $\pm$ 17.32* Δ

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

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

表4 两组 VAS 评分和 OHIP-14 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison on VAS scores and OHIP-14 scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		OHIP-14 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	5.32 $\pm$ 1.57	2.30 $\pm$ 0.53*	13.86 $\pm$ 3.29	10.23 $\pm$ 2.54*
治疗	38	5.16 $\pm$ 1.49	1.28 $\pm$ 0.31* Δ	14.15 $\pm$ 3.32	8.17 $\pm$ 2.26* Δ

与同组治疗前比较: ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

** $P<0.01$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,对照组发生便秘 1 例,恶心 1 例,食欲下降 1 例;治疗组出现恶心 2 例,治疗组不良反应发生率为 5.3%,与对照组的 7.9%相比差异无统计学意义。

3 讨论

牙周炎的发生发展与细菌密切相关,常见致病菌有牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌、中间普氏菌、直链弯曲杆菌和具核梭杆菌等^[9]。这些致病菌的存在只是这类慢性炎症发生的始动因子,而实际病损的发生往往需要多种因素的综合作用,概括起来可以分为全身性促进因素,如遗传因素、内分泌功能紊乱、吸烟、相关的系统性疾病(骨质疏松症、糖尿病、艾滋病)、精神压力等,及局部促进因素,如牙石、解剖因素(膜龈异常、骨开裂或骨开窗、牙解剖因素)、牙齿位置(异常、拥挤、错位畸形)、食物嵌塞、创伤、牙面着色等^[10]。同时牙周炎可能亦是糖尿病、肺部疾患、心脑血管疾病、妊娠并发症等某些全身健康问题的危险指征或因素,因此对

2.4 两组 VAS 评分和 OHIP-14 评分比较

治疗后,两组疼痛 VAS 评分和 OHIP-14 评分较治疗前均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者 VAS 评分和 OHIP-14 评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

本病进行规范化治疗,不仅有助于正性调节牙周袋内微生态环境、减小牙周探诊深度、增加牙周附着,稳定病情,亦利于全身健康的维护。

替硝唑为抗厌氧菌及抗原虫药,适用于厌氧菌感染所致的牙周炎,其作用机制是硝基在厌氧菌细胞内于电子传递蛋白的作用下被还原成一种具有细胞毒活性的氨基,从而干扰细菌脱氧核糖核苷酸(DNA)代谢过程,最终导致细菌死亡^[11]。此外替硝唑具有高生物利用度、疗程短、体内分布性能良好、疗效确切、低毒副作用及耐药性好等诸多优势。牙周炎属中医学“牙宣”范畴。中医认为肾主骨,齿为骨之余,若肾阴虚损,则精亏髓少,以致齿失所养,造成骨质萎软,牙齿疏松松动,咀嚼无力,加之虚火上炎,累及龈肉,久则溃烂萎缩根露^[12]。知柏地黄丸为中医滋阴降火的名方,主要由知母、熟地黄、山药、黄柏、山茱萸等 8 味中药制成,具有滋阴清热、补肾坚骨、益精填髓等功效,紧扣牙周炎肾阴亏虚证的病机要点。药理研究显示知柏地黄丸具有增强机体免疫功能、调节神经内分泌、缓

解疲劳及抗氧化等作用^[13]。本研究中,治疗组总有效率达90.9%,较对照组的73.9%显著升高,且治疗后牙周组织检查相关指标(PLI、SBI、PD、AL)及疼痛VAS评分较对同期照组均显著更优,同时两组病人副反应少见而轻微。提示知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎有效可靠。

炎性介质在牙周组织免疫炎症反应中发挥在重要作用,牙周炎患者龈沟液中IL-1、TNF- α 、PGE2等多种炎症因子均处于高表达状态。其中IL-1主要由淋巴细胞(Lym)或巨噬细胞(Mac)分泌释放,而TNF- α 亦主要来源于激活的Mac,IL-1、TNF- α 两者具有类似的生物学活性,均能通过激活T细胞、增加基质金属蛋白酶产生、刺激破骨细胞及致炎作用等多途径,促进骨吸收,破坏牙周组织^[14-15]。PGE2也是一种与牙周组织破坏有关的效应分子,参与牙周炎患者骨丧失过程,其作用机制可能是通过诱导破骨性骨吸收、增加MMP合成、扩张血管等方式实现的^[16]。OHIP-14是当前评估口腔健康相关生存质量领域较为常用的一个评价工具,主要用于判断成人生活质量受口腔疾病的影响程度,其中文版具有良好的效度与信度,适合于中国成人口腔疾病患者生存质量的调查^[8]。本研究中,治疗组治疗后龈沟液各项炎症因子(IL-1、TNF- α 、PGE2)水平及OHIP-14评分较对照组同期均显著降低,说明知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎的疗效确切。

综上所述,知柏地黄丸联合替硝唑胶囊治疗牙周炎可明显改善患者牙周组织状况,减轻疼痛,下调龈沟液中相关炎性介质表达,提高生活质量,疗效显著,患者耐受性良好,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 赵刚,张朔.牙周炎的临床研究[J].中国社区医

师:综合版,2006,8(5):9.

- [2] 董瑞杰,毛庆华,张玉红,等.浅谈牙周炎治疗[J].中国现代药物应用,2009,3(23):50-51.
- [3] 张乐民.替硝唑剂型与临床应用现状[J].海南医学,2000,11(2):70-71.
- [4] 王婷婷.知柏地黄丸临床运用进展[J].中医研究,2014,27(10):74-78.
- [5] 孟焕新.牙周病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:155-160.
- [6] 王蔚文,孙明.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:1216-1217.
- [7] 宗行万之助.疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS)[J].实用疼痛学杂志,1994,2(4):153.
- [8] 辛蔚妮,凌均荣.口腔健康影响程度量表的验证研究[J].中华口腔医学杂志,2006,41(4):242-245.
- [9] 张俊祥,郭海山,陈康.155例牙周炎患者致病菌及药敏试验临床分析[J].洛阳医学专报,2001,19(2):117-118.
- [10] 陈晓霓,史久慧.牙周炎病因分析与预防[J].中国初级卫生保健,1996,10(10):40.
- [11] 何荣连.替硝唑的药理与制剂的开发和应用[J].药事实践杂志,2000,18(4):206-208.
- [12] 江承书.牙周炎的中医诊治探微[J].中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(4):176-177.
- [13] 韩磊,宋艳丽.知柏地黄丸的药理作用和临床应用研究进展[J].中国药房,2012,23(15):1430-1432.
- [14] 宋红,赵瑞芳,周以钧.牙周炎患者龈沟液中IL-1活性检测[J].牙体牙髓牙周病学杂志,1997,7(4):234-236.
- [15] 薄祥春,李大典.牙周炎患者龈沟液IL-6、IL-8和TNF- α 检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2012,25(6):640-641.
- [16] 王博,刘东,宫琳.牙周炎患者龈沟液中IL-1 β 、PGE2和IL-10变化的临床意义[J].辽宁医学院学报,2011,32(4):308-313.