

盐酸米诺环素联合替硝唑治疗 2 型糖尿病合并牙周病的临床研究

陈 新, 谭新伟, 刘洪臣, 冯 岩

中国人民解放军空军总医院 口腔科, 北京 100142

摘 要: **目的** 利用盐酸米诺环素对 2 型糖尿病牙周病进行辅助治疗, 以探讨其临床疗效和作用机制。**方法** 选取 2012 年 3 月—2014 年 3 月中国人民解放军空军总医院口腔科就诊的 2 型糖尿病合并牙周炎患者 86 例随机分组, 其中, 治疗组 43 例 (91 牙), 对照组 43 例 (87 牙)。对照组进行口腔龈上洁治术后使用浓替硝唑含漱液 5 mL, 保留 2 min 后吐出, 并进行龈下刮治术。治疗组在对照组基础上, 刮治完后将盐酸米诺环素挤入牙周袋内至溢出为止, 1 次/周, 连续治疗 4 周。治疗结束后, 比较两组的临床疗效, 并检测两组治疗前后牙周指数、IL-1 β 和 MMP-3 的变化情况。**结果** 治疗组和对照组的总有效率分别为 85.71%、66.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。治疗后两组患者菌斑指数、出血指数、牙周袋深度和附着丧失均较治疗前明显改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.01$); 治疗后, 治疗组各指标均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05, 0.01$)。治疗后两组患者龈沟液量、IL-1 β 、MMP-3 水平均较治疗前明显减少, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.01$); 治疗后, 治疗组龈沟液量、IL-1 β 与对照组相比差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 盐酸米诺环素能够改善 2 型糖尿病合并牙周病患者的炎症因子水平, 提高临床治疗效果, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸米诺环素; 2 型糖尿病; 牙周病; IL-1 β ; 基质金属蛋白酶-3

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)06-0664-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.020

Clinical study on minocycline combined with tinidazole in the treatment of type 2 diabetes with periodontal disease

CHEN Xin, TAN Xin-wei, LIU Hong-chen, FENG Yan

Department of Stomatology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect and mechanism of action of minocycline as an auxiliary therapy on type 2 diabetes with periodontal disease. **Methods** Eighty six patients with diabetes with periodontal disease picked up from Stomatological Department of Air Force General Hospital of PLA during March 2012 to March 2013 were randomly divided into two groups, 43 cases (91 teeth) as experimental group, 43 cases (87 teeth) as control group. The patients in the control group was using 5 mL tinidazole gargles after dental subgingival scaling, spit after 2 min, and then given subgingival scaling. The patients in the experimental group were put minocycline hydrochloride in periodontal pockets till overflow after scaling, 1 time/week for 4 weeks. Periodontal index, IL-1 β , and MMP-3 and clinical curative effect were compared before and after the treatment. **Results** Efficiency to the patients of the experimental and control groups were 85.71% and 66.67%, there was significant difference between the two groups ($P<0.01$). Plaque index, bleeding index, probing depth, and attachment loss of the patients in the experimental group after the treatment was better than those in the control group, the difference has statistical significance ($P<0.01$). The indexes of the patients in the experimental group were better than those in the control group, the difference had statistical significance ($P<0.05, 0.01$). The content of the gingival crevicular fluid, IL-1 β , and MMP-3 levels in the two groups after the treatment reduced significantly, and there was a significant difference before and after the treatment on the same group ($P<0.01$). The contents of the gingival crevicular fluid and IL-1 β had the significant difference to those in the control group after the treatment ($P<0.01$). **Conclusion** Minocycline hydrochloride can improve the levels of inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease, improve the clinical therapeutic effect, worthy of clinical popularization and application.

Key words: minocycline hydrochloride; type 2 diabetes; periodontal disease; IL-1 β ; MMP-3

收稿日期: 2014-02-21

作者简介: 陈 新, 副主任医师, 研究方向为口腔疾病。Tel: 13801000945 E-mail: 13801000945@163.com

糖尿病与牙周病之间存在相关关系,牙周病的发生与糖尿病代谢紊乱之间有密切相关,同时,严重的牙周病患者牙菌斑中所含细菌能促进糖尿病的进展,可产生炎症因子和内毒素,使糖尿病患者循环中危险因素水平升高^[1]。牙周病是糖尿病最重要的并发症之一,也直接影响了糖尿病患者的治疗疗效。对糖尿病合并牙周病,全身应用抗生素治疗虽然效果显著,但毒副作用较大。临床常采用牙周局部用药,如甲硝唑、四环素等。盐酸米诺环素是新型半合成四环素,渗透性好,其抗菌作用比四环素高 3~4 倍,本研究在通过医院伦理委员会审批的前提下,利用盐酸米诺环素辅助治疗 2 型糖尿病合并牙周病,并对齿龈沟液 IL-1 β 、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 和血清糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平进行分析,以探讨其临床疗效和作用机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2012 年 3 月—2014 年 3 月中国人民解放军空军总医院口腔科就诊的 2 型糖尿病合并牙周炎患者为观察对象,所有患者均自愿参与并满足:(1)符合《中国糖尿病防治指南》^[2]中 2 型糖尿病诊断标准至少 1 年以上;(2)近期病情稳定;(3)符合《牙周疾病新分类简介》^[3]中牙周病诊断标准且最近半年内未服用抗生素治疗;(4)留牙大于 20 颗,且至少保留一侧牙齿;(5)牙周袋探测深度 5 mm 以上。并排除(1)严重代谢功能紊乱;(2)1 型糖尿病和各种类型的继发性糖尿病患者。共收集观察对象 86 例(178 牙),其中男 46 例,女 40 例,年龄 45~74 岁,平均年龄(55.3 $\pm$ 10.3)岁,糖尿病病程 7~16 年,中位病程 8.1 年。

1.2 药物

浓替硝唑含漱液由浙江杭康药业有限公司生产,规格 200 mL:0.4 g/瓶,产品批号 1301081;盐酸米诺环素由 Sunstar INC Japan 生产,规格 0.5 g/支,产品批号 1106201。

1.3 分组和治疗方法

将观察对象按照就诊顺序依次排序,并根据其顺序号发放随机号码,随机分为 2 组,每组 43 例。其中,治疗组男 24 例,女 19 例,年龄 46~74 岁,平均年龄(55.8 $\pm$ 9.8)岁,糖尿病病程 7~15 年,中位病程 8.3 年,共 91 牙;对照组男性 22 例,女性 21 例,年龄 45~74 岁,平均年龄(55.1 $\pm$ 11.7)岁,糖尿病病程 8~16 年,中位病程 7.9 年,共 87

牙。两组年龄、性别、糖尿病病程等各方面差异无统计学意义,具有良好的可比性。

对照组进行口腔龈上洁治术后使用浓替硝唑含漱液 5 mL,保留 2 min 后吐出,并进行龈下刮治术。治疗组在对照组基础上,刮治完毕后将盐酸米诺环素挤入牙周袋内至溢出为止,1 次/周,连续治疗 4 周。治疗期间,两组均正常服用降血糖药物并进行口腔卫生指导和糖尿病饮食指导。

1.4 观察指标

观察记录治疗前和停药当天两组患者基线指标,包括全口牙菌斑指数、牙周袋深度、牙周探诊出血指数、附着丧失和血清 HbA1c 水平,并判断疗效。牙周探诊出血指数为牙周探针尖端置于齿龈缘下 1 mm 左右滑动后有无出血及出血程度,共分为 6 级。附着丧失为龈沟至釉牙骨质界的距离,以 mm 为单位计算其均值。以 Whatman 专用滤纸插入齿龈沟内,60 s 后拔出收集齿龈沟液,插入前和拔出后滤纸质量之差即为龈沟液量(GCF)。ELISA 法测定 IL-1 β 和 MMP-3 水平(试剂均来自深圳晶美生物有限公司,产品批号 20112323、20105433)。患者于清晨空腹,抽取静脉血后,采用 Variant II 血红蛋白检测仪高压液相法测定血清 HbA1c。

牙菌斑指数=各牙菌斑数之和/被检查总牙数

1.5 疗效判定^[4]

疗效共分为 3 个等级,显效:牙龈出血、肿痛症状明显减轻或基本消失,治疗前后牙周袋探针深度差 2 mm 以上;有效:牙龈出血、肿痛症状有所减轻,牙周袋探针深度差不足 2 mm 且大于 1 mm;无效:牙龈出血、肿痛症状基本无减轻甚至加重,牙周袋探针深度差不足 1 mm。

有效率=(显效+有效)/患牙总数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无牙龈疼痛、刺激、红肿、瘙痒、水泡、丘疹等不良反应发生。

1.7 统计学方法

所有统计数据均以 SPSS 19.0 软件包进行分析。计量资料描述采用 $\bar{x} \pm s$ 形式,组间比较采用独立资料 t 检验;计数资料以率表示,两组疗效比较采用 Ridit 分析进行。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗组 91 颗患牙,显效 37 颗,有效 41 颗,总有效率为 85.71%,对照组 87 颗患牙,显效 24 颗,

有效 34 颗, 总有效率为 66.67%, 两组比较总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后牙周指数比较

治疗后两组患者菌斑指数、出血指数、牙周袋深度和附着丧失均较治疗前明显改善, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组各指标均优于对照组, 两组比较差异有统计学意义

($P < 0.05, 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者观察指标比较

治疗后两组患者龈沟液量、IL-1 β 、MMP-3 水平较治疗前明显减少, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组龈沟液量、IL-1 β 与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	患牙总数/颗	显效/颗	有效/颗	无效/颗	总有效率/%
治疗	91	37	41	13	85.71**
对照	87	24	34	29	66.67

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组患者牙周指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	患牙总数/颗	时间	菌斑指数	出血指数	牙周袋深度/mm	附着丧失/mm
治疗	91	治疗前	1.65 $\pm$ 0.63	4.35 $\pm$ 1.58	4.63 $\pm$ 1.24	4.72 $\pm$ 1.69
		治疗后	0.59 $\pm$ 0.15** Δ	2.48 $\pm$ 0.96** $\Delta\Delta$	0.69 $\pm$ 0.34** $\Delta\Delta$	0.44 $\pm$ 0.15** $\Delta\Delta$
对照	87	治疗前	1.45 $\pm$ 0.65	4.54 $\pm$ 0.59	4.75 $\pm$ 2.85	4.69 $\pm$ 0.74
		治疗后	0.79 $\pm$ 0.41**	3.51 $\pm$ 1.84**	1.29 $\pm$ 0.45**	1.74 $\pm$ 0.95**

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

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

表 3 两组患者观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on observation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患牙总数/颗	时间	龈沟液量/ μL	IL-1 β /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-3/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HbA1c/%
治疗	91	治疗前	3.59 $\pm$ 1.00	415.62 $\pm$ 67.95	241.56 $\pm$ 68.91	8.24 $\pm$ 2.15
		治疗后	1.21 $\pm$ 0.56** $\Delta\Delta$	192.15 $\pm$ 84.15** $\Delta\Delta$	175.65 $\pm$ 64.18**	7.95 $\pm$ 2.18
对照	87	治疗前	3.62 $\pm$ 0.95	431.18 $\pm$ 102.95	238.56 $\pm$ 83.15	8.19 $\pm$ 3.22
		治疗后	2.84 $\pm$ 1.34**	226.54 $\pm$ 93.25**	183.54 $\pm$ 79.45**	8.09 $\pm$ 1.84

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

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

2.4 不良反应

治疗组出现 1 例轻度牙龈肿痛, 30 min 后自然缓解, 未进行任何处理。

3 讨论

最新研究表明^[5], 糖尿病可促进牙周病危险因素的发生和发展, 牙周病也可影响糖尿病的进程。糖尿病导致牙周病的原因有如下几种^[6]: (1) 糖尿病患者的血糖状态可致血管改变、白细胞功能障碍, 引发过度炎症反应, 有利于厌氧菌和毒素侵袭, 使牙周易感性增高; (2) 高血糖可以抑制红细胞脆性, 组织供氧不足, 为细菌侵袭和感染奠定了物质

基础; 成纤维细胞和成骨细胞活性不足, 牙周组织恢复能力受损; (3) 糖尿病患者中性粒细胞、NK 细胞黏附能力减弱, 杀菌和吞噬功能降低, 对炎症物质的消灭能力降低; (4) 高血糖还可以激活胶原酶, 使血清过氧化脂质和糖基化终末产物增加, 造成细胞膜损伤, 导致胶原损失, 牙齿松动等。牙周病可导致全身慢性感染加重, 使患者易受细菌和病毒感染。牙斑菌中的细菌能够诱导和促进血栓形成, 增加胰岛素抵抗, 从而使糖尿病进一步发展和加重。Taylor 曾报道^[7], 重度牙周炎患者口腔发现达 70 cm^2 的溃疡面, 直接影响了糖尿病的预后。

盐酸米诺环素软膏除对牙周炎致病细菌具有广谱抑菌作用外,还能够抑制骨组织吸收、促进牙周组织再生,已有多位学者报道其对牙周炎、冠周炎、干槽症等具有明显效果^[8-9]。本研究中治疗组有效率达 85.71%,远远高于对照组,与其他学者研究结果一致。同时,治疗组菌斑指数、出血指数、牙周袋深度和附着丧失均有明显改善,盐酸米诺环素不但具有抑菌作用,还可以减轻患者的出血、预防组织破坏。治疗组齿龈沟液量明显减少,这也提示盐酸米诺环素可以改善牙周组织毛细血管渗透性,减轻结缔组织水肿,可明显改善患者的牙周症状。

IL-1 β 是牙周炎免疫反应的重要指示因子。张熠^[10]证明,IL-1 β 可以抑制骨形成,协同其他炎症因子的刺激作用。王红娜等^[11]在 75 例糖尿病牙周病患者和 50 例无糖尿病牙周病患者的对照研究中发现,其齿龈液中 IL-1 β 水平显著增加。刘雪等^[12]在对日本大耳兔牙周病模型的研究中也发现,模型兔 IL-1 β 水平升高与成纤维细胞碱性磷酸酶基因表达呈现负相关,IL-1 β 可以影响牙周病硬组织形成和骨性愈合。本研究中治疗组 IL-1 β 水平明显降低,提示盐酸米诺环素治疗可能调节机体免疫网络平衡状态,影响炎症因子水平而发挥作用。

近年来,MMP 与牙周病的关系也越来越受到人们重视。Chung 等^[13]利用荧光免疫法对牙周病患者和正常组牙龈组织进行研究发现,MMP-9 主要分布于正常牙龈组织,牙周病患者中 MMP-9 水平降低。而阳琰等^[14]对 92 例牙周病患者的 PCR-RFLP 分析发现,MMP-3 基因启动子多态性与牙周病的易感性存在相关性。Zeldich 等^[15]对糖尿病牙周病患者齿龈沟液的 ELISA 分析显示,MMP-3 水平受血糖值和齿龈炎症的双重影响。糖尿病牙周病患者 MMP-3 水平高于无糖尿病牙周病患者。对糖尿病牙周病患者治疗发现,两组患者 MMP-3 水平均出现明显降低,也证明牙周病的发生和 MMP-3 水平存在关联。盐酸米诺环素治疗并不能直接改善 MMP-3 水平。由于 IL-1 β 本身可增加 MMP,抑制 MMP 组织抑制因子,因此,研究中 MMP-3 水平降低与 IL-1 β 变化呈一致性。盐酸米诺环素应以 IL-1 β 调节为主。

牙周病和糖尿病存在相关性,理论上讲,控制牙周病应该可以改善患者的高糖状态。但血糖受多种因素影响,单纯控制炎症可能很难在血糖控制中直接体

现。本研究中两组患者 HbA1c 差异并无统计学意义。糖尿病牙周病患者除加强菌斑控制、积极治疗牙周病外,还应加强血糖控制,定期监测血糖水平。

参考文献

- [1] 胡启琴,李萍,谷提英.米诺环素缓释片治疗牙周片和冠周炎的体会[J].医学理论与实践,2010,23(4):427-429.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2007 版)[J].中华医学杂志,2008,88(18):1227-1245.
- [3] 曹采方,孟焕新,闫富华,等.牙周疾病新分类简介[J].中华口腔医学杂志,2001,16(5):415-417.
- [4] Ryge G. Clinical criteria [J]. *Int Dent J*, 1980, 30(4):347-358.
- [5] 范丽萍.盐酸米诺环素软膏辅助治疗 2 型糖尿病并牙周炎 56 例[J].中国医药导刊,2012,14(3):511-513.
- [6] 郑虹,苏本利.牙周病与糖尿病的关系[J].国际内分泌代谢杂志,2011,31(3):1024-1026.
- [7] Taylor G W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal disease: An epidemiologic perspective [J]. *Ann Periodontol*, 2011, 11(1):99-106.
- [8] 刘敏,曲进.盐酸米诺环素缓释剂治疗老年牙周炎的疗效[J].中国老年学杂志,2011,32(17):241-243.
- [9] 丁岩,凌厉,林杰,等.2 型糖尿病合并牙周病患者龈沟液中基质金属蛋白酶-3 的水平和意义[J].实用口腔医学杂志,2013,29(1):97-99.
- [10] 张熠,李雪,滕志海,等.牙周基础治疗对糖尿病患者血糖控制的影响[J].实用口腔医学杂志,2009,25(5):722-724.
- [11] 王红娜,白鸽.牙周病与糖尿病的相关性分析[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(2):146-148.
- [12] 刘雪,张至纯. Bcl-2 在盐水米诺环素软膏联合牙周塞治剂治疗兔牙周病中的表达[J].辽宁医学院学报,2010,16(1):335-337.
- [13] Chung C P, Park J B, Bae K H. Pharmacological effects of methanolic extract from the root of *Scutellaria baicalensis* and its flavonoids on human gingival fibroblast [J]. *Planta Med*, 2009(2):150-153.
- [14] 阳琰,高琳,郝涛,等.糖尿病合并牙周病与脂质代谢的关系[J].重庆医学,2011,40(5):443-445.
- [15] Zeldich E, Koren R, Dard M, et al. Enamel matrix derivative induces the expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts via extracellular signal-regulated kinase [J]. *J Periodontol Res*, 2010, 45(2):200-206.