

米诺环素联合碘甘油治疗牙周炎的临床研究

王秀琴¹, 罗媛^{2*}

1. 深圳市盐田区人民医院 口腔科, 广东 深圳 518085

2. 北京大学深圳医院 牙周科, 广东 深圳 510080

摘要: **目的** 探讨盐酸米诺环素软膏联合碘甘油治疗牙周炎的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2015年9月深圳市盐田区人民医院收治的90例牙周炎患者107颗患牙作为研究对象, 根据序列号法分为对照组(45例, 55颗)和治疗组(45例, 52颗)。对照组在患牙牙周袋内注入碘甘油, 用药1h内禁饮食或漱口, 1次/周。治疗组在对照组基础上在患牙牙周袋内注入盐酸米诺环素软膏, 用药1h内禁饮食或漱口, 1次/周。两组患者均治疗4周。观察两组的临床疗效, 比较两组的炎症指标和牙周指标情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为78.18%、96.15%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、弹性蛋白酶(EA)和前列腺素E₂(PGE₂)水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组牙龈出血指数(GI)、牙齿松动度(MD)、牙周袋深度(PD)、牙周附着水平(AL)、牙槽骨吸收(ABL)均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 盐酸米诺环素软膏联合碘甘油治疗牙周炎具有较好的临床疗效, 能降低炎症反应, 改善牙周状况, 促进牙周组织恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸米诺环素软膏; 碘甘油; 牙周炎; 炎症指标; 牙周指标

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)04-0661-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.025

Clinical study on minocycline combined with Iodine Glycerol in treatment of periodontitis

WANG Xiu-qin¹, LUO Yuan²

1. Department of Stomatology, Shenzhen Yantian District People's Hospital, Shenzhen 518085, China

2. Department of Periodontology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 510080

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of minocycline combined with Iodine Glycerol in treatment of periodontitis. **Methods** Patients (90 cases and 107 teeth) with periodontitis in Shenzhen Yantian District People's Hospital from February 2014 to September 2015 were divided into the control group (45 cases, 55 teeth) and treatment group (45 cases, 52 teeth) according to serial number method. Patients in the control group were injection administered with iodine glycerol in the periodontal bag, no diet or mouthwash within 1 h, once weekly. Patients in the treatment group were injection administered with Minocycline Hydrochloride Ointment in the periodontal bag on the basis of the control group, no diet or mouthwash within 1 h, once weekly. Patients in two groups were treated for four weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and inflammation indexes and periodontal indexes were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.18% and 96.15%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α , EA and PGE₂ levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational 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, GI, MD, PD, AL and ABL in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly

收稿日期: 2016-12-23

作者简介: 王秀琴(1963—), 女, 山东人, 主治医师, 研究方向为口腔内科。Tel: 13902961048 E-mail: 308387501@qq.com

*通信作者 罗媛(1984—), 女, 广东梅州人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为前牙全瓷修复体的长期美学稳定性及生物相容性。

Tel: 13823302583 E-mail: sumsiluoyuan2002@126.com

lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Minocycline Hydrochloride Ointment combined with iodine glycerol has clinical curative effect in treatment of periodontitis, can decrease inflammatory response, improve periodontal status, and promote periodontal tissue recovery, which has a certain clinical application value.

Key words: Minocycline Hydrochloride Ointment; iodine glycerol; periodontitis; inflammation index; periodontal index

牙周炎是临床口腔科的常见多发的感染性疾病,是在局部微生态平衡和炎性反应共同作用下引起的牙周组织损坏^[1]。牙周基础治疗对牙周炎的疗效已得到了普遍认可^[2]。目前许多专家认为,药物辅助牙周基础治疗能进一步促进牙周组织修复,但不同辅助药物的疗效还存在争议。碘甘油是一种抗菌药物,对细菌、真菌、病毒均有杀灭作用,广泛用于牙周炎治疗^[3]。米诺环素是新型的局部缓释药物,能有效减轻牙周炎症反应^[4]。为提高临床牙周炎的治疗效果,本研究分别采用碘甘油和米诺环素辅助牙周基础治疗牙周炎,对比其临床疗效,为临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月—2015 年 9 月深圳市盐田区人民医院收治的 90 例牙周炎患者 107 颗患牙作为研究对象。其中男 60 例,女 30 例,年龄 18~65 岁,病程 2~11 个月,轻中度牙周炎 75 例,重度牙周炎 15 例。

1.2 诊断标准

全部患者经口腔检查及全景 X 片确诊,符合《牙周病学》中牙周炎诊断标准^[5]。牙周出现不同程度的红肿、糜烂、充血、溢脓,探诊出血,牙周袋深度(PD) > 4 mm。X 线片显示,牙槽骨吸收,损坏程度 > 2/3 根长,且无明显牙髓症状。轻中度牙周炎,牙龈出血或溢脓,牙周附着水平(AL) ≤ 4 mm, PD ≤ 6 mm, 牙槽骨吸收(ABL) ≤ 33%。重度牙周炎,牙龈明显出血或溢脓, AL > 4 mm, PD > 6 mm, ABL > 33%。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:(1) 余牙不低于 16 颗,有象限余牙不低于 4 颗;(2) 年龄 ≥ 18 岁;(3) 患者知情同意,符合深圳市第七人民医院医学伦理委员会的规定。

排除标准:(1) 1 年内牙周炎既往治疗史;(2) 30 d 内既往手术史者;(3) 高血压、冠心病、糖尿病、肝炎等慢性疾病患者;(4) 过敏体质;(5) 依从性差及长期吸烟者;(6) 重要脏器严重疾病患者。

1.4 分组和治疗方法

所有患者和患牙根据序列号法分为对照组(45 例,55 颗)和治疗组(45 例,52 颗)。对照组男 31 例,女 14 例;年龄 18~65 岁,平均年龄(38.04 ± 12.16)岁;病程 2~10 个月,平均病程(6.09 ± 1.17)个月;体质量指数(21.38 ± 0.85) kg/m²;其中轻中度牙周炎 38 例,重度牙周炎 7 例。治疗组男 29 例,女 16 例;年龄 19~64 岁,平均年龄(37.92 ± 11.56)岁;病程 2~11 个月,平均病程(6.13 ± 1.28)个月;体质量指数(21.45 ± 1.09) kg/m²;其中轻中度牙周炎 37 例,重度牙周炎 8 例。两组患者性别、年龄、病程、病情等一般资料对比差异无显著性意义,具有可比性。

全部患者采用牙周基础治疗,由同一组医师进行超声全口龈上洁治、龈下刮治术,拔除完全废置的患牙,调整牙齿咬合程度,调整和保持余牙根面平整,采用双氧水冲洗牙周袋。对每位患者进行口腔卫生宣教,纠正患者刷牙习惯,指导正确使用牙间隙刷和牙线,每周定期检查患者牙周卫生情况。观察时间在 2 周内。对照组在患牙牙周袋内注入碘甘油(上海运佳黄浦制药有限公司生产,规格 1%,产品批号 20130971),用药 1 h 内禁饮食或漱口,1 次/周。治疗组在对照组基础上在患牙牙周袋内注入盐酸米诺环素软膏(日本新时代株式会社生产,规格 0.5 g/管,产品批号 JA20130419),运用专用针头插入牙周袋后轻轻推入药物,直至溢出至龈缘,用药 1 h 内禁饮食或漱口,1 次/周。两组患者均治疗 4 周。

1.5 临床疗效评价标准

参照《牙周病学》中相关标准^[5]。显效:临床主要症状明显改善或消失,疼痛感消失,PD 减少 > 2 mm,牙龈出血指数(GI)下降 > 50%,咀嚼功能明显改善;有效,临床主要症状减轻,牙龈出血改善,疼痛减轻,PD 减少 0~2 mm,GI 下降 30%~50%,咀嚼功能提高;无效:临床主要症状无变化,牙周指标无明显改善,甚至病情加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

于治疗前后,在患者牙龈同一位点采集适量龈沟液,采用磷酸盐缓冲液充分震荡后,离心 3 min,取上清液保存。运用罗氏 P800 型全自动生化仪采用酶联免疫吸附法检测龈沟液中高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、弹性蛋白酶(EA)和前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平变化,试剂盒均由北京尚柏生物有限公司生产。

检查并记录全部患者治疗前后牙周指标 GI、牙齿松动度(MD)、PD、AL、ABL 的变化情况。

1.7 不良反应观察

观察并记录治疗过程中两组患者明显的药物不良反应的发生。

1.8 统计学分析

运用 SPSS 20.0 数据处理,计数资料行 χ^2 检验,正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立 t 检验,组内比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 24 例,有效 19 例,总有效率为 78.18%;治疗组显效 30 例,有效 20 例,总有效率为 96.15%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组炎症指标比较

治疗后,两组 hs-CRP、TNF- α 、EA、PGE₂ 水平均显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组牙周指标比较

治疗后,两组 GI、MD、PD、AL、ABL 均显著下降,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标下降程度明显优于对照组,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 | 牙/颗 | 显效/颗 | 有效/颗 | 无效/颗 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 55 | 24 | 19 | 12 | 78.18 |
| 治疗 | 52 | 30 | 20 | 2 | 96.15* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | 牙/颗 | 观察时间 | hs-CRP/(mg·L ⁻¹) | TNF- α /(ng·L ⁻¹) | EA/(mmol·L ⁻¹) | PGE ₂ /(pg·mL ⁻¹) |
|----|-----|------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--|
| 对照 | 55 | 治疗前 | 10.23 ± 2.58 | 7.15 ± 0.71 | 8.49 ± 1.18 | 101.98 ± 14.59 |
| | | 治疗后 | 7.09 ± 1.36* | 6.26 ± 0.53* | 6.05 ± 0.79* | 82.71 ± 7.83* |
| 治疗 | 52 | 治疗前 | 10.65 ± 2.74 | 7.18 ± 0.74 | 8.57 ± 1.25 | 102.15 ± 13.74 |
| | | 治疗后 | 4.16 ± 1.05* [▲] | 5.04 ± 0.26* [▲] | 5.18 ± 0.42* [▲] | 71.36 ± 6.57* [▲] |

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

表 3 两组牙周指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | 牙/颗 | 观察时间 | GI | MD/mm | PD/mm | AL/m | ABL/% |
|----|-----|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 对照 | 55 | 治疗前 | 2.83 ± 0.59 | 1.93 ± 0.38 | 5.89 ± 1.24 | 8.46 ± 1.58 | 52.78 ± 5.17 |
| | | 治疗后 | 2.05 ± 0.41* | 1.64 ± 0.29* | 4.92 ± 0.83* | 7.58 ± 1.04* | 46.43 ± 3.95* |
| 治疗 | 52 | 治疗前 | 2.95 ± 0.62 | 1.98 ± 0.41 | 5.95 ± 1.36 | 8.52 ± 1.73 | 53.16 ± 5.83 |
| | | 治疗后 | 1.41 ± 0.28* [▲] | 1.32 ± 0.24* [▲] | 4.16 ± 0.65* [▲] | 6.69 ± 0.72* [▲] | 40.79 ± 2.14* [▲] |

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

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 两组患者均无明显的药物相关不良反应发生。

3 讨论

牙周炎最初是由牙菌斑中细菌释放大量毒性产物、脂多糖进入龈沟液, 刺激牙龈内产生 TNF- α 、EA、PGE₂、hs-CRP、白细胞介素等炎性因子, 共同参与牙周炎的发生与发展, 介导牙周组织发生继发性损伤^[6]。临床治疗牙周炎首要通过龈上洁治、龈下刮治等牙周基础治疗清除牙菌斑, 以消灭大量致病菌, 促使局部组织恢复^[7]。由于牙周袋解剖结构较为复杂, 单纯的牙周基础治疗无法完全的减轻牙周炎症反应, 临床采用局部药物辅助治疗, 以进一步提高治疗效果。碘甘油为消毒防腐剂, 辅助牙周基础治疗, 其作用机制是使菌体蛋白质变性、死亡, 对细菌、真菌、病毒均有杀灭作用^[8]。米诺环素的主要有效成分为四环素, 能有效抑制细菌合成蛋白, 对革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有良好的抗菌作用^[9]。现代药理研究表明米诺环素具有抗菌广、效果好、持续时间长、渗透度高等优点, 其药理作用机制为: (1) 抑制牙周炎致病菌活性; (2) 抑制基质金属蛋白酶胶原酶活性; (3) 显露牙本质小管, 促进牙周组织再生; (4) 提高牙龈中巨噬细胞和血小板活性, 促进牙周组织修复; (5) 使抗菌药物浓度保持长时间杀菌作用^[10-11]。

TNF- α 是牙周炎发生发展中重要的炎性介质, 是炎症反应的启动因子, 促进细胞黏附因子分泌, 增加组织内单核细胞及中性粒细胞数目, 同时激活中性粒细胞分泌 EA、PEG₂、白细胞介素等炎性介质, 加重炎症反应^[12]; 同时能抑制成骨细胞功能, 通过诱导细胞凋亡来限制牙周组织修复, 进一步破坏牙槽骨组织^[13]。EA 是一种主要由中性粒细胞分泌的蛋白水解酶, 能破坏弹性蛋白、胶原蛋白、纤维蛋白的多种结缔组织, 在牙周组织中发挥重要作用。菌斑牙石刺激牙周, 导致血管充血和上皮细胞通透性改变, 龈沟液中炎性因子大量渗出, 结缔组织内浸润大量中性粒细胞, 导致 EA 水平显著升高^[14]。周敏^[15]研究表明, 龈沟液中 EA 水平与牙周炎症反应呈正相关。EA 水平可用于评估牙周炎活动程度。PGE₂ 是重要的炎症介质, 是骨吸收的激活剂, 能诱导牙槽骨吸收^[16]。大量的 PEG₂ 参与龈沟液的炎症渗出, 进一步增加毛细血管的通透性^[17]。hs-CRP 是由肝细胞分泌的非特异性炎症因子, 是炎症反应

的敏感指标, 与牙周组织的损坏程度呈正相关^[18]。

本研究结果显示, 对照组治疗后炎症反应显著降低, 牙周指标显著改善。结果表明牙周基础治疗联合碘甘油能有效清除牙菌斑、杀死牙周细菌, 使龈沟液中炎症介质和内毒素显著降低, 减轻局部炎症反应, 促使牙周组织恢复。本研究结果发现, 治疗组治疗后炎性指标 hs-CRP、TNF- α 、EA、PGE₂ 及牙周指标 GI、MD、PD、AL、ABL 的改善程度显著优于对照组治疗后。结果提示, 米诺环素与牙周基础治疗具有正相加的效果。米诺环素辅助治疗能通过抑制残留细菌的活性, 显著降低炎症启动因子 TNF- α 的释放, 减轻炎症因子的渗出, 降低龈沟液量, 改善细胞通透性, 降低牙周袋中性粒细胞浓度, 降低 EA 水平浓度。同时抑制 PGE₂、白介素等炎症介质的释放, 进一步减轻牙周局部炎症反应。

综上所述, 米诺环素联合碘甘油治疗牙周炎具有较好的临床疗效, 能够降低炎症反应, 改善牙周状况, 促进牙周组织恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘 骁, 李 禹. 牙周炎的病因及危险因素的相关研究进展 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(24): 99-100.
- [2] 刘 博, 赵溪达, 张健全, 等. 侵袭性牙周炎患者牙周基础治疗的疗效观察 [J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(6): 611-614.
- [3] 顾 明, 廖天安, 邢孔才, 等. 牙周炎患者局部应用盐酸米诺环素软膏与碘甘油的临床效果对比研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(29): 5761-5764.
- [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] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 110.
- [6] Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, *et al.* A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(3): 227-241.
- [7] 张 浩, 杨 霞, 李丛华, 等. 基础治疗联合牙周维护治疗慢性牙周炎 28 例疗效观察 [J]. 重庆医学, 2011, 40(32): 3287-3288.
- [8] 何解生. 碘甘油的临床新用途 [J]. 中国药师, 2004, 7(9): 733-735.

- [9] 任韵清, 杨 森, 张学军. 米诺环素应用新进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(12): 777-778.
- [10] 翟利云, 魏 珍, 庞宇轩, 等. 米诺环素治疗牙周炎的研究进展 [J]. 中国药房, 2015(26): 3742-3744.
- [11] 肖 艳, 谭小兵, 徐静舒, 等. 米诺环素辅助治疗侵袭性牙周炎对血清炎性因子的影响 [J]. 重庆医学, 2015, 44(9): 1208-1210.
- [12] 李岩涛, 贺 兰, 李 洁, 等. 牙周炎龈组织肿瘤坏死因子 α 的含量及其与牙周炎的关系 [J]. 口腔医学, 2002, 22(1): 12-14.
- [13] 李香君, 周志江. 牙周炎患者血清及龈沟液 IL-8、TNF- α 、IL-6、IL-21 及骨代谢的变化研究 [J]. 中国高等医学教育, 2010(8): 147+151.
- [14] 王宏岩, 潘亚萍, 林 莉. 白细胞介素 8、弹性蛋白酶与中、重度慢性牙周炎临床指标的相关性 [J]. 中国医科大学学报, 2007, 36(4): 440-441.
- [15] 周 敏. 慢性牙周炎患者龈沟液 EA、COL- II 和 KGF-1 水平的变化及其意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(5): 645-647.
- [16] 周以钧, 袁乃梅, 陈铁楼. 牙周炎患者龈沟液和龈组织 PGE₂ 水平相关性的研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 1994, 10(3): 160-162.
- [17] 周 坚, 邹石莹, 赵玉霞, 等. 龈沟液中前列腺素 E₂ 和牙周炎关系的探讨 [J]. 中华口腔医学杂志, 1994, 29(3): 178-180.
- [18] 刘 彦, 王 雷, 林崇韬, 等. 慢性牙周炎伴原发性高血压患者血清 hs-CRP 水平的检测及其意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(4): 795-798.