

一清胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的临床研究

刘成龙, 解邦杰, 蔡留意, 路学文

武警河南省总队医院 口腔科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨一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5月—2017年10月武警河南省总队医院收治的慢性牙周炎患者96例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组在牙周袋内注入盐酸米诺环素软膏,使药物填满牙周袋包裹牙齿,1次/周。治疗组在对照组基础口服一清胶囊,1.0 g/次,3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的牙周指标和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为70.83%、87.50%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组龈沟出血指数(SBI)、附着丧失(AL)、探诊深度(PD)、牙龈指数(GI)、菌斑指数(PLI)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C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清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** 一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,能改善牙周指标,降低血清IL-1 β 、CRP水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 一清胶囊; 盐酸米诺环素软膏; 慢性牙周炎; 牙周指标; 炎症因子; 白细胞介素1 β ; C反应蛋白

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)08-2083-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.049

Clinical study on Yiqing Capsules combined with minocycline in treatment of chronic periodontitis

LIU Cheng-long, XIE Bang-jie, CAI Liu-yi, LU Xue-wen

Department of Stomatology, Armed Police Corps Hospital of Henan, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yiqing Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment in treatment of chronic periodontitis. **Methods** Patients (96 cases) with chronic periodontitis in Armed Police Corps Hospital of Henan from May 2016 to October 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were injection administered with Minocycline Hydrochloride Ointment in the periodontal pocket, and filled the periodontal pocket with the drug, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Yiqing Capsules on the basis of the control group, 1.0 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and periodontal indexes and serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.83% and 87.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SBI, AL, PD, GI, and PLI 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 CRP and IL-1 β in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqing Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment has clinical curative effect in treatment of chronic periodontitis, can improve periodontal indexes, decrease the levels of CRP and IL-1 β , which has a certain clinical application value.

Key words: Yiqing Capsules; Minocycline Hydrochloride Ointment; chronic periodontitis; periodontal index; inflammatory factor; IL-1 β ; CRP

收稿日期: 2018-04-17

作者简介: 刘成龙(1980—),男,河南新乡人,主治医师,硕士,研究方向为口腔医学。E-mail: 754862520@qq.com

慢性牙周炎是牙周支持组织在菌斑生物膜引起的慢性炎症病变。慢性牙周炎治疗的关键在于彻底清除牙周组织的致病菌，而传统的机械治疗无法彻底清除。米诺环素是广谱四环素类抗生素，对中间型普氏菌、卟啉菌等厌氧菌具有较好的抑制作用，在牙周炎治疗中的疗效得到了普遍认可^[1]。慢性牙周炎属于全身免疫应激反应的局部症状，中医以整体理念、辨证论治为指导，注重标本兼治^[2]。一清胶囊是清热剂，具有清热凉血、泻火解毒、化瘀止血的功效，用于火毒血热引起的目赤口疮、牙龈肿胀、身热烦躁等病变^[3]。因此，本研究选取2016年5月—2017年10月武警河南省总队医院收治的96例慢性牙周炎患者在盐酸米诺环素软膏治疗的基础上，给予一清胶囊治疗，探讨其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2017年10月武警河南省总队医院收治的慢性牙周炎患者96例为研究对象。男56例，女40例；年龄21~58岁，平均(37.13±4.11)岁；病程1~10年，平均(6.25±1.10)年；体质指数(22.79±2.563) kg/m²；病情程度分为轻中度牙38例，重度58例。

纳入标准：中医符合《中医耳鼻咽喉口腔科学》中胃火炽盛证的诊断标准^[4]，主症包括牙龈出血，疼痛，红肿，萎缩；牙周溢脓；次症包括口臭，口渴喜饮，尿黄赤，大便秘结，舌红苔厚，脉弦数。功能牙数目≥20颗，磨牙数目≥4颗，探诊深度(PD)≥5 mm，附着丧失(AL)≥3 mm；西医符合《牙周病学》中慢性牙周炎相关标准^[5]；全部患者对本研究全部措施知情，签订知情同意书。

排除标准：3个月内抗炎、非甾体药物、免疫调节剂治疗史，1年内龈上洁治术治疗史；其他急慢性感染病变；心脑血管、肝肾功能、呼吸系统、造血系统、神经系统严重功能不全者；哺乳、妊娠妇女；过敏体质；糖尿病、高血压、冠心病、肿瘤等病变者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各48例。其中对照组男27例，女21例；年龄22~57岁，平均(37.09±4.13)岁；病程1~9年，平均(6.21±1.15)年；体质指数(22.74±2.58) kg/m²；病情程度为轻中度牙20例，重度28例。治疗组男29例，女19例；年龄21~58岁，平均(37.18±4.09)

岁；病程1~10年，平均(6.29±1.04)年；体质指数(22.81±2.69) kg/m²；病情程度为轻中度牙18例，重度30例。两组的性别、年龄、病程、体质指数、病情等比较差异无统计学意义，具有可比性。

全部患者给予口腔卫生指导，坚持早晚规范刷牙方式，每周坚持牙周卫生，同时进行龈上洁治、龈下刮治，采用3%过氧化氢冲洗牙周组织。对照组在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JN160401），使药物填满牙周袋包裹牙齿，1次/周。治疗组在对照组治疗的基础口服一清胶囊（成都康弘制药有限公司生产，规格0.5 g/粒，产品批号20160312），1.0 g/次，3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 临床疗效评价标准

参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中相关标准拟定^[5]。治愈：炎症消退，牙周袋症状全部消失，X线片结果为静止型牙槽骨吸收，咀嚼功能恢复正常；好转：炎症消退，牙周袋症状变浅，X线片结果为静止型牙槽骨吸收，咀嚼功能明显改善；无效：上述标准未达到，甚至病情加重。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 牙周指标 于治疗前后，采用牙周探针检测牙周指标，包括龈沟出血指数(SBI)、附着丧失(AL)、探诊深度(PD)、牙龈指数(GI)、菌斑指数(PLI)^[6]。SBI：无出血，牙龈健康，记为0分；无出血，但有炎症性改变，记为1分；点状出血，记为2分；明显出血，沿牙龈散开，记为3分；出血剧烈，溢出牙龈沟，记为4分；持续自动出血，记为5分。GI：牙龈健康，记为0分；牙龈轻度炎症，颜色轻度改变，轻度水肿，不出血，记为1分；牙龈中度炎症，牙龈色红，水肿明显，探诊出血，记为2分；牙龈重度炎症，牙龈红肿或溃疡，自动出血倾向，记为3分。PLI：无菌斑，记为0分；牙面有较薄菌斑，视诊不可见，探针可刮出菌斑，记为1分；牙面视诊可见中等量菌斑，记为2分；牙面视诊可见大量软垢，记为3分。

1.4.2 血清炎症因子水平 采集两组治疗前后的空腹静脉血5 mL，采用酶联免疫吸附法检测血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1β(IL-1β)水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者的不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

数据采用 SPSS 15.0 软件处理, 疗效等计数资料采用百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, 主要指标采用计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料, 同组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 8 例, 好转 26 例, 总有效

率为 70.83%; 治疗组治愈 10 例, 好转 32 例, 总有效率为 87.50%, 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, 两组患者 SBI、AL、PD、GI、PLI 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者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。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 好转/例 | 无效/例 | 总有效率% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 48 | 8 | 26 | 14 | 70.83 |
| 治疗 | 48 | 10 | 32 | 6 | 87.50* |

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 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 2 Comparison on periodontal indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

| 组别 | 观察时间 | SBI/分 | AL/mm | PD/mm | GI/分 | PLI/分 |
|----|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照 | 治疗前 | 2.54 ± 0.46 | 3.69 ± 0.80 | 2.87 ± 0.38 | 1.99 ± 0.45 | 1.29 ± 0.31 |
| | 治疗后 | 0.80 ± 0.21* | 2.92 ± 0.52* | 2.21 ± 0.20* | 1.05 ± 0.28* | 0.85 ± 0.20* |
| 治疗 | 治疗前 | 2.57 ± 0.43 | 3.71 ± 0.78 | 2.89 ± 0.35 | 2.02 ± 0.43 | 1.32 ± 0.30 |
| | 治疗后 | 1.23 ± 0.15*▲ | 2.60 ± 0.45*▲ | 1.95 ± 0.16*▲ | 0.67 ± 0.19*▲ | 0.63 ± 0.14*▲ |

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

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 CRP、IL-1 β 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清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 3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

| 组别 | 观察时间 | CRP/(mg·L ⁻¹) | IL-1 β /(pg·mL ⁻¹) |
|----|------|---------------------------|--------------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 19.31 ± 5.06 | 8.80 ± 1.69 |
| | 治疗后 | 14.75 ± 3.60* | 6.12 ± 1.25* |
| 治疗 | 治疗前 | 19.38 ± 5.14 | 8.79 ± 1.76 |
| | 治疗后 | 11.09 ± 2.95*▲ | 5.03 ± 1.14*▲ |

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

两组患者治疗过程中均无明显不良反应发生, 血常规、肝肾功能无异常。

3 讨论

祖国医学认为, 慢性牙周炎属于中医牙痛、齿衄的范畴, 病位在于齿、龈, 主要病因为胃腹积热。主要病机为过食肥甘厚味, 或外感邪气, 郁久化热, 胃肠热盛, 邪热熏蒸牙龈, 渗血流脓, 齿龈失于濡养, 牙龈红肿疼痛, 发为本病^[2,7]。中医治疗的原则为清热解毒, 泻火, 凉血止血。一清胶囊由泻心汤化裁而来, 由黄连、大黄、黄芩等中药精制而成, 具有清热解毒、凉血止血的功效^[8]。现代药理研究表明, 一清胶囊具有显著的抗菌作用, 能清除 R 质粒、内毒素, 减轻炎症反应^[9]。本研究结果显示, 治疗组的疗效优于对照组, 且牙周指标的改善程度优于对照组。结果表明, 一清胶囊可有效提高慢性牙周炎的临床疗效, 进一步改善患者的临床症状。

一清胶囊与米诺环素发挥了协同抗菌作用,提高了治疗效果。

病理研究表明,炎症因子与慢性牙周炎的发生、发展和预后的关系密切^[10]。CRP 主要是由肝细胞分泌的急性时相反应蛋白,当机体组织受到损伤或微生物入侵时,血清中 CRP 的水平会显著升高^[11]。CRP 能与抗原微生物、坏死细胞、凋亡细胞中的磷酸胆碱受体结合,激活单核吞噬细胞和补体系统,增强吞噬细胞功能,促进抗原微生物和病理物质的清除^[12]。血清 CRP 水平与机体的炎症程度呈正相关。IL-1 β 是重要的炎症介质,由巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、B 细胞、T 淋巴细胞等多种细胞产生,是重要的前促炎因子,能诱导白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 等多种炎症因子产生,参与免疫反应、炎症反应等^[13]。IL-1 β 能够诱导多种因子的产生,直接或间接介导破骨细胞性骨吸收,牙周的抗原微生物还能诱导牙龈的成纤维细胞、表皮细胞、内皮细胞、炎症细胞分泌 IL-1 β ^[14]。有研究表明,牙周炎患者血清、牙龈组织、牙周膜、龈沟液中的 IL-1 β 水平明显高于健康人^[15]。IL-1 β 是牙周病重要的介导因子,其水平与牙周炎活动度相关。本研究结果显示,两组治疗后 IL-1 β 、CRP 水平显著降低,而治疗组降低的程度明显优于对照组。结果提示一清胶囊能显著减轻慢性牙周炎患者血清 IL-1 β 水平,有助于降低患者的炎症状态,此可能一清胶囊治疗慢性牙周炎的主要机制之一。

综上所述,一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,能改善牙周指标,降低血清 IL-1 β 、CRP 水平,具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

[1] 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.

- [2] 杨靖靖,崔 颀,张爱娟,等. 93 例中重度慢性牙周炎中医证型分布特点 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(5): 186-188.
- [3] 吴玉仍. 浅谈一清胶囊的临床应用 [J]. 华西药学杂志, 2001, 16(4): 316.
- [4] 王永钦. 中医耳鼻咽喉口腔科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 102-106.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 638.
- [6] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 119-123.
- [7] 杨 静,辛自芳,胡江东. 辨证论治慢性牙周炎 86 例 [J]. 西部中医药, 2017, 30(9): 93-95.
- [8] 李 宇. 一清胶囊治疗慢性牙周炎的临床观察 [J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(3): 259-260.
- [9] 薛志平,刘 杰,康文艺. 一清胶囊临床应用概况 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 604-606.
- [10] 汪 锋,王 芳,沈飞兰,等. Th 细胞亚群相关细胞因子与牙周炎感染机制的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(22): 5204-5207.
- [11] 薛 媛,赵文峰,刘继延. 龈沟液中 MCP-1 联合 hs-CRP 对牙周炎疗效评价的临床意义 [J]. 临床口腔医学杂志, 2017, 33(9): 553-556.
- [12] 张 雪,贾兴亚,张忠提,等. 高脂血症伴牙周炎患者牙周临床参数、血清 CRP、IL-6 水平的检测分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(11): 78-81.
- [13] 尹 敏,冯 伟,金巧霞,等. 慢性牙周炎患者牙龈卟啉单胞菌感染与 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 在牙周膜细胞中的表达研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(7): 1102-1104.
- [14] 张任飞,杨 泓,郭立新. Nod 样受体蛋白 3 和白细胞介素 1 β 在 2 型糖尿病合并慢性牙周炎中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 9(8): 509-514.
- [15] 李怀平,梁丽平,阎 妍. 慢性牙周炎患者血清及龈沟液中炎性细胞因子的变化观察 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(12): 1297-1299.