

黄连上清胶囊联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床研究

张秀琴¹, 张慧芳², 李瑞卿³

1. 北京市中关村医院, 北京 100080

2. 张家口市第一人民医院, 河北 张家口 075000

3. 张家口市口腔医院, 河北 张家口 075061

摘要: **目的** 探讨黄连上清胶囊联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床效果。**方法** 选取2018年6月—2019年6月北京市中关村医院收治的474例(共615颗患牙)慢性牙周炎患者,随机分成对照组($n=237$)和治疗组($n=237$)。对照组口服替硝唑胶囊,1 g/次,1次/d,首次剂量加倍,饭后服用。治疗组在对照组基础上口服黄连上清胶囊,2粒/次,2次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效,两组治疗前后行牙周探诊检查[主要观察探诊深度(PD)和附着丧失(AL)变化],运用龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)分别评估患者的牙龈炎症状况和口腔卫生状况,采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者主观牙龈肿痛程度,并采取酶联免疫法测定龈沟液中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)及血清E-选择素(E-sel)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平,使用免疫比浊法检测血清C反应蛋白(CRP)。**结果** 治疗组总有效率为95.4%显著高于对照组87.3%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前对比,两组治疗后PD、AL均显著减小($P<0.05$),SBI、PLI则均显著降低($P<0.05$);但治疗后,治疗组以上各项牙周临床指标的改善效果均显著优于对照组同期($P<0.05$)。两组治疗后龈沟液中TNF- α 、sICAM-1均显著低于治疗前($P<0.05$),且治疗组下降更显著($P<0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后疼痛VAS评分及血清E-sel、CRP水平均显著下降($P<0.05$),而血清CGRP浓度均显著增高($P<0.05$);且治疗组治疗后上述各项指标的改善效果均更显著($P<0.05$)。**结论** 应用黄连上清胶囊联合替硝唑治疗慢性牙周炎具有较好的临床疗效,能有效缓解患者牙龈肿痛症状,改善牙周组织功能及生理形态,减轻牙周局部及全身炎症反应,延缓或阻止病情发展,整体疗效良好,且安全性较好。

关键词: 黄连上清胶囊;替硝唑胶囊;慢性牙周炎;龈沟出血指数;菌斑指数;可溶性细胞间粘附分子-1;血清E-选择素;降钙素基因相关肽

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)06-1216-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.034

Clinical study of Huanglian Shangqing Capsules combined with tinidazole in treatment of chronic periodontitis

ZHANG Xiu-qin¹, ZHANG Hui-fang², Li Rui-qing³

1. Beijing Zhongguancun Hospital, Beijing 100080, China

2. The First People's Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China

3. Zhangjiakou Stomatological Hospital, Zhangjiakou 075061, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Huanglian Shangqing Capsules combined with tinidazole in treatment of chronic periodontitis. **Methods** A total of 474 patients with chronic periodontitis admitted to Beijing Zhongguancun Hospital from June 2018 to June 2019 (a total of 615 teeth) were randomly divided into control group ($n=237$) and treatment groups ($n=237$). The control group was *po* administered with Tinidazole Capsules, 1 g/time, once daily, double the first dosage after meals. The treatment group was *po* administered with Huanglian Shangqing Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. All subjects were treated for 7 days. The clinical efficacy of the two groups was compared. The periodontal probing examination [main observation probing depth (PD) and attachment loss (AL) changes] was performed before and after treatment. The patients were evaluated by sulcus bleeding index (SBI) and plaque index (PLI). The gingival inflammatory condition and oral hygiene status were

收稿日期: 2019-09-25

作者简介: 张秀琴, 主治医师, 研究方向是口内方向。E-mail: liuhong174@126.com

evaluated by visual analog scale (VAS), and the degree of subjective gingival swelling and pain was measured. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine tumor necrosis factor (TNF)- α and soluble intercellular adhesion in gingival crevicular fluid. Molecular-1 (sICAM-1) and serum E-selectin (E-sel), calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels, serum c-reactive protein (CRP) content was determined by immunoturbidimetry. **Results** The total effective rate of the treatment group was 95.4%, which was significantly higher than that of the control group 87.3%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Compared with before treatment, PD and AL in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and SBI and PLI were significantly decreased ($P < 0.05$). However, after treatment, the improvement effect of the above periodontal clinical indicators in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and sICAM-1 in gingival crevicular fluid in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the treatment group decreased more significantly ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the pain VAS scores, serum E-sel and CRP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but serum CGRP concentrations were significantly increased ($P < 0.05$). The improvement effect of all indicators was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Huanglian Shangqing Capsules combined with tinidazole has good clinical effect in treatment of chronic periodontitis, and can effectively alleviate the symptoms of gingival swelling and pain, improve the function and physiological morphology of periodontal tissues, and also can reduce the local and systemic inflammatory response of the periodontitis.

Key words: Huanglian Shangqing Capsules; Tinidazole Capsules; chronic periodontitis; SBI; PLI; sICAM-1; E-sel; CGRP

慢性牙周炎是牙周炎中最常见的类型, 约占所有牙周炎患者的 95%。本病可发生于任何年龄, 但多见于成年人 (尤其是 35 岁以上人群), 男性发病率略高于女性。患者主要临床特征为牙龈炎症 (多有牙龈出血)、牙周袋形成、牙槽骨有垂直型或水平型吸收及牙周附着丧失, 晚期常伴发牙齿移位或倾斜、牙龈退缩、牙周脓肿、食物嵌塞、口臭等病变和症状^[1]。慢性牙周炎是导致我国成人牙齿丧失的主要原因, 若不治疗, 其病变会持续加重, 直至失牙。目前该慢性破坏性疾病的治疗是以牙周基础治疗、西药治疗及中医治疗等综合性治疗策略, 其目标是彻底清除病原刺激物 (包括牙石、菌斑等), 消除牙龈炎症, 阻止疾病发展, 恢复牙周生理形态 (如改善牙周附着水平、使牙周袋变浅等) 和牙周组织功能 (如咬合关系、咀嚼功能等)^[2]。替硝唑属于硝基咪唑类抗菌药物, 对大多数厌氧菌有良好的杀灭作用, 是当前临床治疗慢性牙周炎的常用药^[3]。慢性牙周炎在中医归属于“牙宣”范畴。黄连上清胶囊是中药制剂, 有散风清热、泻火止痛之效, 适用于风热上攻、肺胃热盛所致的牙宣^[4]。因此, 本研究对慢性牙周炎采取黄连上清胶囊联合替硝唑进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月北京市中关村医院收治的 474 例 (共 615 颗患牙) 慢性牙周炎患者, 其中男 259 例, 女 215 例; 年龄 22~64 岁, 平均年龄 (41.5 $\pm$ 9.2) 岁; 病情分度: 轻度 125 例,

中度 243 例, 重度 106 例; 病程 1~15 年, 平均病程 (6.3 $\pm$ 2.8) 年。

纳入标准 (1) 符合慢性牙周炎诊断标准^[5]; (2) 入组前 6 个月内无牙周病系统性治疗史; (3) 年龄 18~65 岁, 性别不限; (4) 全口磨牙数目 $\geq$ 4 颗, 功能牙数目 $\geq$ 20 颗; (5) 近期无外伤及手术史; (6) 自愿签订知情同意书; (7) 未合并其他感染性疾病。

排除标准 (1) 对替硝唑胶囊或黄连上清胶囊中任何成分过敏者; (2) 孕妇或哺乳期妇女; (3) 确诊为侵袭性牙周炎或全身疾病相关牙周炎者; (4) 过敏体质者; (5) 对吡咯类药物过敏或合并血液病、活动性中枢神经疾病等其他不宜使用替硝唑的情况者; (6) 肝肾功能不全者; (7) 伴有脾胃虚寒或阴虚火旺等不宜使用黄连上清胶囊的情况者; (8) 合并慢性病 (如糖尿病、心脏病、高血压等) 严重者; (9) 牙周炎由正畸治疗、牙齿排列不齐等因素所致者。

1.2 药物

黄连上清胶囊由上海海虹实业(集团)巢湖今辰药业有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 180309; 替硝唑胶囊由苏州中化药品工业有限公司生产, 规格 0.5 g/粒, 产品批号 180405。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将 474 例患者随机分成对照组 ($n=237$) 和治疗组 ($n=237$)。其中对照组 (共 304 颗患牙) 男 133 例, 女 104 例; 年龄 22~64 岁, 平均年龄 (41.8 $\pm$ 9.5) 岁; 病情分度: 轻度 65 例, 中度 116 例, 重度 56 例; 病程 1~15 年, 平均病程

(6.5±2.9) 年。治疗组(共 311 颗患牙)男 126 例,女 111 例;年龄 22~63 岁,平均年龄(41.1±9.0)岁;病情分度:轻度 60 例,中度 127 例,重度 50 例;病程 1~14 年,平均病程(6.1±2.6)年。两组基线资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用相同的牙周基础治疗,包括清除牙石及牙面的细菌生物膜、消除或纠正促进菌斑堆积的因素、指导患者自我控制口腔菌斑等。对照组口服替硝唑胶囊,1 g/次,1 次/d,首次剂量加倍,饭后服用。治疗组在对照组基础上口服黄连上清胶囊,2 粒/次,2 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:(1)牙周病发展停止,牙周袋消失,炎症消退,牙龈颜色、形态及附着关系正常,牙齿稳固,恢复正常咀嚼功能;(2)X 线片示,牙槽骨吸收呈静止型,骨硬板恢复正常。好转:牙周袋无溢脓,咀嚼功能有所改善,炎症消退,X 线片示牙槽骨吸收呈静止状态。无效:不及上述标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 探诊深度(PD)和附着丧失(AL) 治疗前后选用 UNC-15 探针对受检者行牙周探诊检查,主要记录每颗患牙的 PD 和 AL 水平。

1.5.2 龈沟出血指数(SBI) 共分 6 级,即 0 分(牙龈健康,探诊无出血)、1 分(龈乳头和边缘龈无颜色改变及水肿,但探诊出血)、2 分(探诊出血,龈乳头和边缘龈无水肿,但有颜色改变)、3 分(探诊出血,龈乳头和边缘龈轻度水肿,并伴颜色改变)、4 分(探诊出血,龈乳头和边缘龈明显水肿,且伴颜色改变)、5 分(有探诊出血和自发出血,并伴水肿和颜色改变)^[5]。

1.5.3 菌斑指数(PLI) 共分 6 级,即牙面无菌斑(计 0 分)、有点状菌斑散在牙颈部龈缘处(计 1 分)、有连续窄带状菌斑分布于牙颈部但宽度≤1 mm(计 2 分)、分布于牙颈部的菌斑宽度>1 mm

但面积<1/3 的牙面(计 3 分)、1/3≤菌斑覆盖面积占牙面面积<2/3(计 4 分)、菌斑覆盖面积占牙面面积≥2/3(计 5 分)^[5]。

1.5.4 视觉模拟评分法(VAS) 评分范围 0~10 分,分值越高则痛感越强烈,评估患者主观牙龈肿痛程度^[7]。

1.5.5 两组龈沟液和血清学指标 治疗前后利用滤纸条袋内法常规收集每颗患牙的龈沟液,高速离心(13 000 r/min, r=5.5 cm) 5 min 后留取上清液,并于-80 ℃环境下冻存备用;同时采受试者肘静脉血 5 mL,静置 1 h 后常规离心(3 000 r/min, r=12.5 cm) 10 min 后吸取上清液,保存条件同上。运用美国 Bio-Rad 公司产的 680 型酶标仪检测龈沟液中肿瘤坏死因子(TNF)-α、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及血清 E-选择素(E-sel)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平,试剂盒(酶联免疫法)均购自上海抚生;使用生化分析仪(德国欧霸,型号 XL-640)及免疫比浊法(北京九强生物)测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平;操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

记录患者因用药而产生的不良事件。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 22.0 处理数据,计数资料以百分比表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率是 95.4%,显著高于对照组 87.3%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组牙周临床指标比较

与治疗前对比,两组治疗后 PD、AL、SBI、PLI 均显著降低($P < 0.05$);治疗后,治疗组以上各项牙周临床指标的改善效果均显著优于对照组同期($P < 0.05$),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/例	总有效率/%
对照	237	59	148	30	87.3
治疗	237	77	149	11	95.4*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组龈沟液中 TNF- α 和 sICAM-1 水平比较

两组治疗后龈沟液中 TNF- α 、sICAM-1 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组疼痛 VAS 评分和血清 E-sel、CGRP、CRP 水平比较

两组治疗后疼痛 VAS 评分及血清 E-sel、CRP 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 而血清 CGRP 水平平均

显著增高 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后上述各项指标的改善效果均更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组有 4 例口腔金属味, 7 例恶心, 4 例上腹不适, 2 例食欲下降, 不良反应发生率是 7.2%; 治疗组发生 4 例口腔金属味, 8 例恶心, 5 例上腹不适, 2 例食欲下降, 1 例腹泻, 不良反应发生率是 8.4%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 2 两组牙周临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/颗	观察时间	PD/mm	AL/mm	SBI	PLI
对照	304	治疗前	5.47 $\pm$ 1.05	4.08 $\pm$ 0.96	3.20 $\pm$ 0.58	2.88 $\pm$ 0.53
		治疗后	4.39 $\pm$ 0.86*	3.13 $\pm$ 0.75*	1.26 $\pm$ 0.27*	1.47 $\pm$ 0.32*
治疗	311	治疗前	5.61 $\pm$ 1.14	3.97 $\pm$ 0.89	3.13 $\pm$ 0.52	2.81 $\pm$ 0.59
		治疗后	3.78 $\pm$ 0.73* [▲]	2.69 $\pm$ 0.64* [▲]	0.79 $\pm$ 0.18* [▲]	0.95 $\pm$ 0.24* [▲]

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 两组龈沟液中 TNF- α 和 sICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		sICAM-1/(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	304	15.70 $\pm$ 3.58	9.28 $\pm$ 2.24*	148.33 $\pm$ 29.64	67.36 $\pm$ 15.02*
治疗	311	15.26 $\pm$ 3.42	6.83 $\pm$ 1.61* [▲]	144.75 $\pm$ 30.92	46.89 $\pm$ 9.31* [▲]

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 4 两组疼痛 VAS 评分和血清 E-sel、CGRP、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on VAS score and serum of E-sel, CGRP and CRP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	E-sel/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CGRP/(ng $\cdot$ L $^{-1}$)	CRP/(mg $\cdot$ L $^{-1}$)
对照	237	治疗前	6.31 $\pm$ 1.78	51.75 $\pm$ 10.47	1.19 $\pm$ 0.16	13.01 $\pm$ 4.22
		治疗后	1.55 $\pm$ 0.47*	40.61 $\pm$ 8.84*	2.56 $\pm$ 0.58*	4.26 $\pm$ 1.09*
治疗	237	治疗前	6.14 $\pm$ 1.65	53.10 $\pm$ 11.63	1.17 $\pm$ 0.18	12.87 $\pm$ 4.05
		治疗后	0.86 $\pm$ 0.23* [▲]	35.72 $\pm$ 7.69* [▲]	3.68 $\pm$ 0.42* [▲]	3.19 $\pm$ 0.84* [▲]

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

3 讨论

慢性牙周炎是常见的口腔疾病, 病因繁杂, 概括起来可分为局部因素[如牙菌斑(最主要的致病因素)、牙石、食物嵌塞、创伤性咬合等]和全身因素[全身系统性疾病的影响(如血液疾病、糖尿病等)、遗传因素、吸烟(这是高危因素之一)、精神压力因素等]。该牙周病的起病和发展非常缓慢, 多由菌斑性牙龈炎缓慢隐匿地发展而来, 随着年龄增长, 其患

病率(50~60岁时达高峰)和病情严重程度也随之增加。新近调查报告显示, 我国 35~44 岁和 55~64 岁人群中深牙周袋(≥ 6 mm)检出率依次为 6.9%、15.1%, 而附着丧失(≥ 4 mm)检出率分别为 33.2%、69.9%, 其中 35~44 岁人群中牙龈出血检出率则高达 87.4%, 因此早期诊治慢性牙周炎十分重要^[8]。牙周致病菌(主要优势菌是牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、中间普氏菌等厌氧菌)不仅是

该口腔疾病的始动因子,还贯穿于疾病的全过程。全身用药既能杀死牙周袋内的致病菌,又可经血液到达牙周袋外部区域和牙周组织内,从而有效清除残留的致病菌,以防止疾病复发。替硝唑作为第2代硝基咪唑类药物,其硝基可能在少氧或无氧及较低的氧化还原电位下被转化为氨基(此时具有细胞毒作用),进而干扰厌氧菌脱氧核糖核苷酸(DNA)合成,并可破坏DNA的双螺旋结构(使其无法转录复制),还能降解已合成的DNA,最终促使厌氧菌死亡^[9]。

黄连上清胶囊属于清热泻火类中成药,组方源自明·龚廷贤《万病回春》卷五中的经典方剂一洗肝明目散,主要是由17味药材(包括黄连、连翘、防风、白芷、菊花、酒大黄等)经现代制药工艺精制而成,有疏散风热、泻热攻积、消肿止痛等功效,这与风热上攻、肺胃热盛所致的慢性牙周炎之中医病机要点相吻合。药理研究发现黄连上清胶囊具有抗菌(对金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌等多种细菌有明显的抑制作用)、解热、抗炎、通便(通过促进小肠推进运动、改善大便性状的方式实现)、镇痛等多重药理作用^[10]。既往研究表明采取黄连上清胶囊辅助米诺环素(广谱抗生素)治疗慢性牙周炎有助于降低患者体内TNF- α 、白介素(IL)-6等相关炎症因子水平,提高总有效率^[11]。本研究显示治疗组在总有效率及改善牙周临床指标及疼痛VAS评分上的优势较对照组更加显著,提示黄连上清胶囊联合替硝唑是治疗慢性牙周炎的有效方案之一。且两组不良反应都少而轻,说明患者对黄连上清胶囊联合替硝唑用药方案的耐受性较好。

有报道指出TNF- α 作为重要的致炎细胞因子在慢性牙周炎患者龈沟液中高表达,主要可能通过促进破骨细胞增殖并增强其活性(以引起并加速牙槽骨吸收)、刺激基质金属蛋白酶产生(以诱导牙周组织降解)、诱导其他炎症介质释放(以放大牙周炎症)等多种途径,参与牙周软硬组织的破坏过程^[12]。sICAM-1属于黏附分子,主要可通过介导内皮细胞、血小板及白细胞(WBC)间相互黏附,而参与炎症反应等病理过程,在慢性牙周炎患者龈沟液中水平随牙周炎症的加重而升高^[13]。E-selectin是一种炎症因子,在慢性牙周炎患者血中过度表达会活化体内WBC和炎症部位内皮细胞,并促使两者黏附及相互作用,以致WBC不断移行进入牙周炎症组织,进而造成血管内皮损伤,同时使牙周组织

被大量炎症细胞浸润,最终加重患者牙周组织免疫炎症损伤^[14]。CGRP是内源性神经肽,具有诱导血管生成、调控骨代谢、促进骨再生等生物学活性,在慢性牙周炎的发病、修复等病理生理过程中起重要作用,患者主要表现为血中CGRP水平随病情逐渐加重而降低^[15]。血中CRP是敏感反映慢性牙周炎患者机体炎症状态的可靠标志物,不仅能直接参与机体炎症反应进程,还可通过诱导其他致炎因子(如TNF- α 、IL-6等)释放,进一步加重炎症反应,此外还能刺激WBC于炎症部位聚集,加速血管壁细胞凋亡^[16]。本研究中治疗组患者治疗后龈沟液中TNF- α 、sICAM-1浓度和血清E-selectin、CRP水平均显著低于对照组患者同期,而血清CGRP水平显著更高;可见黄连上清胶囊联合替硝唑在控制慢性牙周炎患者机体炎症反应、减轻病情程度等方面更具有优势。

综上所述,黄连上清胶囊联合替硝唑治疗慢性牙周炎的整体疗效确切,可明显减轻患者牙龈肿痛症状,改善牙周组织功能及生理形态,抑制牙周局部及全身炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王晓忠. 慢性牙周炎 58 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(23): 5604.
- [2] 张焕坚. 慢性牙周炎的治疗现状与进展 [J]. 医学信息, 2011, 24(6): 391-392.
- [3] 柏干荣. 替硝唑的药理与临床应用进展 [J]. 中国药房, 1998, 9(1): 42-43.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 1475-1477.
- [5] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 169-173, 129-131.
- [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] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [8] 王兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 12-13.
- [9] 王葵, 李枫. 替硝唑的药理及临床应用进展 [J]. 海峡药学, 2000, 12(增刊): 1-2.
- [10] 田军, 蒋珠芬, 杨士友. 黄连上清胶囊药理作用研究 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(2): 9-11.
- [11] 庄凌燕, 蒋辉, 吴玲娣, 等. 慢性牙周炎采用黄连上清胶囊联合米诺环素治疗的临床效果分析 [J]. 全科口腔医学杂志, 2018, 5(33): 104, 106.
- [12] 杨柳青, 徐雪, 王黎明, 等. 慢性牙周炎患者龈沟液中IL-8和TNF- α 水平变化及临床意义 [J]. 现代生物医

- 学进展, 2016, 16(30): 5933-5936.
- [13] 唐倩, 梁焕友, 吴坚, 等. 慢性成人牙周炎患者治疗前后龈沟液中 sICAM-1 与外周血 T 淋巴细胞亚群表达的变化 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2005, 26(3S): 148-150.
- [14] 罗志晓, 柴红波, 夏凌云, 等. 慢性牙周炎患者血清 E-selectin 的水平及其 S128R 基因多态性的研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2011, 27(3): 394-397.
- [15] 晏莺, 向学熔, 王春, 等. 慢性牙周炎患者治疗前、后血清降钙素基因相关肽水平检测的临床意义 [J]. 上海口腔医学, 2016, 25(4): 448-452.
- [16] 陈伟士, 庄春燕. 慢性牙周炎患者血清 C 反应蛋白和龈沟液白细胞介素-6 的检测及意义 [J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(9): 1028-1030.