

齿痛消炎灵颗粒联合多西环素治疗慢性牙周炎的临床研究

刘志勇

濮阳市第三人民医院 口腔种植科, 河南 濮阳 457000

摘要:目的 探讨齿痛消炎灵联合多西环素治疗慢性牙周炎的临床疗效。方法 选取 2019 年 5 月—2020 年 5 月濮阳市第三人民医院收治的慢性牙周炎患者 110 例 (139 颗患牙), 随机分为对照组 (55 例 69 颗牙) 和治疗组 (55 例 70 颗牙)。对照组口服盐酸多西环素片, 0.1 g/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服齿痛消炎灵颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 4 周。比较两组的临床疗效, 观察两组牙周指标、外周血细胞因子水平、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 2 (TIMP-2) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率是 94.55%, 显著高于对照组的 78.18% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组口腔内牙周袋深度 (PD)、菌斑指数 (PLI)、出血指数 (BI)、附着丧失 (AL) 和牙槽骨吸收 (ABL) 显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后这些牙周指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TNF- α 、IL-6 和 HMGB 水平明显低于同组治疗前, 而 IL-10 显著提高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后这些外周血中细胞因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明显低于同组治疗前水平 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 齿痛消炎灵联合多西环素治疗慢性牙周炎疗效明显, 可有效地降低炎症水平, 从根本上改善牙周指标和基质金属蛋白酶, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 齿痛消炎灵颗粒; 盐酸多西环素片; 慢性牙周炎; 牙周袋深度; 菌斑指数; 出血指数; 附着丧失; 牙槽骨吸收; 高迁移率族蛋白 B; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶组织抑制因子 2

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2020)08 - 1592 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.019

Clinical study on Chitong Xiaoyanling Granules combined with doxycycline in treatment of chronic periodontitis

LIU Zhi-yong

Department of Oral Implantology, the Third People's Hospital of Puyang, Puyang 457000, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of Chitong Xiaoyanling Granules combined with doxycycline in treatment of chronic periodontitis. **Methods** 110 Patients (139 teeth) with chronic periodontitis admitted to the Third People's Hospital of Puyang from May 2019 to May 2020 were randomly divided into the control group (55 cases with 69 teeth) and the treatment group (55 cases with 70 teeth). The control group was *po* administered with Doxycycline Hyclate Tablets 0.1 g/time, once daily. The treatment group was *po* administered with Chitong Xiaoyanling Granules on the basis of the control group, 10 g/time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 4 weeks. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the changes of periodontal indexes, peripheral blood cytokine levels, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase tissue inhibitor-2 (TIMP-2) in the two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.55%, significantly higher than that of the control group 78.18% ($P < 0.05$). After treatment, the periodontal pocket depth (PD), plaque index (PLI), bleeding index (BI), attachment loss (AL) and alveolar bone resorption (ABL) in the two groups were significantly better than those before treatment ($P < 0.05$). These periodontal indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and high mobility group protein B (HMGB) in the two groups were significantly lower than those before treatment, but IL-10 was significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the level of cytokines in peripheral blood of the treatment group was better than that of the control group. After

收稿日期: 2020-04-29

基金项目: 濮阳市科技计划项目 (1805076)

作者简介: 刘志勇, 副主任医师。E-mail: l51s20@sina.com

treatment, the MMP-2, TIMP-2 and MMP-2/TIMP-2 ratios in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the MMP-2, TIMP-2 and MMP-2/TIMP-2 ratios in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Chitong Xiaoyanling Granules combined with doxycycline has obvious curative effect in treatment of chronic periodontitis, and can effectively reduce inflammation levels, and also can fundamentally improve periodontal indexes and matrix metalloproteinase, which has a certain clinical application value.

Key words: Chitong Xiaoyanling; Doxycycline Hyclate Tablets; chronic periodontitis; PD; PLI; BI; AL; ABL; HMGB; MMP-2; TIMP-2

慢性牙周炎属于一种常见的感染疾病,是由于多种牙周致病菌混合感染引起,是一种慢性非特异性感染性疾病^[1],会引起牙周附着丧失、牙齿松动或脱落或牙槽骨的破坏等,目前患病率已经高达95%,是成年人牙列缺损和缺失的主要原因^[2]。牙周炎的危害性较大,会导致牙周袋形成和牙周组织炎症。牙周炎的早期症状不明显,常伴有牙龈出血和口臭等现象。随着炎症的进一步发展,牙周膜遭到破坏,牙龈和牙根逐渐分离,牙槽骨出现被吸收的现象^[3]。后期出现脓性分泌物存留,牙周组织受到破坏,牙齿松动,齿力量不足,口臭加重。牙周炎发展到晚期,患者可有体温升高、牙痛和淋巴结肿大等症状。所以该病早期就应该抑制破骨细胞的生成,减少炎症因子分泌,减缓牙槽骨吸收,这些对于治疗牙周炎具有至关重要的作用。慢性牙周炎治疗主要目的是清除菌斑和牙石,消除牙龈炎症,使牙周袋变浅,争取牙周组织再生^[4],所以大多数轻、中度患者采取药物的治疗方式。齿痛消炎灵主要功能是凉血止痛、疏风清热,对口干口臭急性根尖周炎等具有较好的治疗效果^[5]。盐酸多西环素属于四环素类抗生素,具有高浓度的杀菌作用^[6]。本研究选取齿痛消炎灵和盐酸多西环素药物联合治疗慢性牙周炎,具有较好的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2019年5月—2020年5月濮阳市第三人民医院收治的慢性牙周炎患者110例(139颗患牙)为研究对象,其中男67例,女43例;年龄35~63岁,平均年龄(46.74±6.03)岁;病程1~8年,平均病程(5.92±1.27)年。

纳入标准 符合1999年美国牙周病学会的分类标准^[7],一年内无牙周治疗史;口腔内牙齿大于或等于16颗以上的患者;牙周探诊深度大于6 mm;附着丧失大于或等于5 mm;X线示槽骨吸收超过根长的1/2,牙有松动,发生牙周脓肿。

排除标准 口腔内牙齿小于16颗;吸烟的患

者;妊娠和哺乳期的患者;3个月内未服用过抗生素和非甾体抗炎药物等;患有糖尿病、骨质疏松以及免疫混乱等先天免疫性疾病的患者;有全冠修复的牙齿的患者。

1.2 药物

齿痛消炎灵颗粒由河南中杰药业有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号1901006、1904009;盐酸多西环素片由江苏联环药业股份有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号201901027、201904016。

1.3 分组和治疗方法

对110例慢性牙周炎患者按照随机数字法进行分组,分为对照组(55例69颗牙)和治疗组(55例70颗牙)。其中,对照组男34例,女21例;年龄36~63岁,平均年龄(46.89±5.98)岁,病程1~7年,平均病程(5.92±1.24)年;治疗组男33例,女22例;年龄35~62岁,平均年龄(46.83±6.01)岁,病程2~8年,平均病程(5.96±1.23)年。两组患者男女比列、年龄、病程比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服盐酸多西环素片,0.1 g/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服齿痛消炎灵颗粒,10 g/次,3次/d。两组均连续治疗4周。

1.4 疗效判定标准^[8]

痊愈:疼痛消失,炎症消退,牙周袋消失,咀嚼恢复正常。**好转:**牙龈肿痛减轻,牙周袋缩小,咀嚼功能改善,牙齿松动度减轻。**无效:**牙龈肿痛未发生变化或者加重,咀嚼功能未得到改善,牙周袋保持原来状态或者变深。

总有效率 = (痊愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 牙周指标检查 采用力度小于等于25 g的Williams探针测量口腔内牙周袋深度(PD)、出血指数(BI)、牙槽骨吸收(ABL)、菌斑指数(PLI)和附着丧失(AL)。

1.5.2 外周血中细胞因子水平 两组患者于清晨空腹抽取外周血6 mL,分别放入1.5 mL EP管中,

-80 °C 保存。采用双抗夹心 ELISA 方法检测肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6)、IL-10 和高迁移率族蛋白 B (HMGB) 水平, 所有试剂盒均由南京申基生物科技有限公司提供, 按照试剂盒的操作步骤严格进行操作, 对标准品进行稀释, 加样、温育、配液、洗涤、加酶、温育、洗涤和显色, 然后进行测定。

1.5.3 基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 2 (TIMP-2) 对两组患者进行龈沟液的采集, 对样本进行称重后, 放入 Enppdof 管中, -70 °C 保存。采用双抗夹心 ELISA 方法检测 MMP-2、TIMP-2 的水平, 所有试剂盒均由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司提供, 每种待检酶放入 48 孔板中, 按照试剂盒的操作步骤严格进行操作。

1.6 不良反应观察

对两组患者用药的不良反应情况进行比较, 包括皮头晕、恶心、皮肤瘙痒和嗜睡等。

1.7 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理, 计数资料采用百分比表示, 行采取 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

治疗后, 治疗组的总有效率是 94.55%, 显著高于对照组的总有效率 78.18% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组牙周指标比较

治疗后, 两组 PD、PLI、BI、AL 和 ABL 牙周指标显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后这些牙周指标明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组外周血中细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者 TNF-α、IL-6 和 HMGB 水平明显低于同组治疗前, 而 IL-10 显著提高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后这些外周血中细胞因子水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	25	18	12	78.18
治疗	55	33	19	3	94.55*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/颗	观察时间	PD/mm	PLI	BI	AL/mm	ABL/mm
对照	69	治疗前	3.41 ± 0.69	2.62 ± 0.59	2.68 ± 0.73	4.67 ± 1.53	1.76 ± 0.67
		治疗后	3.14 ± 0.98*	2.38 ± 0.45*	2.07 ± 0.62*	2.13 ± 1.16*	1.47 ± 0.48*
治疗	70	治疗前	3.48 ± 0.87	2.63 ± 0.61	2.71 ± 0.72	4.89 ± 1.58	1.81 ± 0.69
		治疗后	2.83 ± 0.81*▲	2.19 ± 0.37*▲	1.72 ± 0.53*▲	1.53 ± 1.29*▲	1.33 ± 0.37*▲

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 两组外周血各细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the levels of cytokines in peripheral blood between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	HMGB/(ng·mL ⁻¹)
对照	55	治疗前	14.36 ± 3.39	8.94 ± 2.53	2.46 ± 0.47	7.47 ± 2.71
		治疗后	12.48 ± 3.12*	6.67 ± 2.04*	4.24 ± 1.17*	3.69 ± 0.83*
治疗	55	治疗前	14.96 ± 3.46	9.12 ± 2.55	2.48 ± 0.49	7.73 ± 2.74
		治疗后	10.32 ± 2.06*▲	4.81 ± 1.49*▲	5.93 ± 1.36*▲	2.45 ± 0.61*▲

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 两组患者 MMP-2、TIMP-2 水平比较

治疗后, 两组 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明显低于同组治疗前水平 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明

显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应情况

治疗组不良反应发生率是 12.73% 与对照组 10.91% 相比差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 MMP-2、TIMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of MMP-2 and TIMP-2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMP-2/ng		TIMP-2/ng		MMP-2/TIMP-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	346.54 ± 63.79	153.39 ± 29.69*	26.39 ± 10.69	16.95 ± 4.72*	15.74 ± 7.39	8.24 ± 2.71*
治疗	55	349.72 ± 63.82	99.92 ± 23.63* [▲]	26.47 ± 11.97	14.36 ± 4.03* [▲]	16.03 ± 7.52	6.85 ± 2.73* [▲]

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 5 两组不良反应情况比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	恶心/例	皮肤瘙痒/例	嗜睡/例	总发生率/%
对照	55	2	1	2	1	12.73
治疗	55	1	2	2	1	10.91

3 讨论

牙周炎是由于多种致病因素引起的牙龈、牙骨质、牙周膜和牙槽骨周围组织感染性疾病^[9]。我国成年人患病率较高, 牙周炎的临床类型较多, 病理的变化基本相似, 但组织破坏过程、方式和速度大有不同。慢性牙周炎的发病机制比较复杂, 主要是一种骨溶解性病损和宿主对格兰阴性厌氧菌反应的慢性炎症疾病^[10]。其严重程度与 TNF- α 相关^[11]。牙周炎中的炎症发展会导致牙组织损伤, 其内分泌与心血管疾病和糖尿病还具有一定的相关性^[12]。所以牙周炎的诊断和及早发现非常重要。

慢性牙周炎是一个慢性感染的过程疾病, 临床主要表现为牙周附着丧失、牙龈炎症和牙槽骨吸收^[13]。严重的牙周附着丧失和较深的牙周袋有助于各种细菌的定植, 尤其是厌氧菌。由于牙周微生物的长期存在和致病菌无法彻底清除, 所以宿主牙周的抗感染和感染平衡能力遭到了破坏, 进而炎症产生^[14]。目前临床上主要采用抗生素进行治疗, 盐酸多西环素抗菌作用比四环素强约 10 倍, 具有高浓度的杀菌作用^[15]。齿痛消炎灵主要组分有地黄、青皮、青黛、牡丹皮白芷和甘草等, 可以治疗急性根尖周炎、牙周炎等^[16], 与盐酸多西环素联合应用, 药效增强, 临床效果更好。本研究采取联合用药后, 治疗组患者的总有效率是 94.55%, 显著高于对照组的慢性牙

周炎患者的治疗的总有效 78.18%, 治疗组治疗后 PD、PLI、BI、AL 和 ABL 牙周指标明显好于对照组, 提示齿痛消炎灵与盐酸多西环素联合治疗慢性牙周炎总有效率明显提高, 牙周的各种指标也得到了有效缓解。

慢性牙周炎的发生与发展与致炎细胞因子关系密切, TNF- α 可激活破骨细胞活性, 导致牙槽骨吸收, 并且能降解牙周组织, 阻止其修复^[17]。IL-6 在慢性牙周炎患者的血液中呈现高表达, 阻止牙周膜细胞的生成, 促进牙槽骨吸收, 加重炎症反应^[18]。IL-10 是抗炎因子, 是免疫应答的重要调节剂, 能抑制其他致炎细胞因子的活性来阻止牙槽骨的吸收。HMGB-1 可诱导炎症介质表达, 放大炎症级联反应, 对牙周组织细胞具有负向调节作用^[19]。MMP-2 在自身免疫和炎症反应中发挥着非常重要的作用, 相关研究显示, MMP-2 是牙周组织破坏过程的关键酶。在炎症状态下, MMP-2 合成与分泌会增加^[20]。研究报告, MMP-2/TIMP-2 比例失调, 细胞外基质会出现过度的降解, 从而组织结构受到破坏, 引起牙周等疾病的发生^[21]。本研究采取联合用药后, 对照组和治疗组治疗后的 TNF- α 、IL-6 和 HMGB 水平明显低于两组治疗前的指标, 治疗组治疗后的 TNF- α 、IL-6 和 HMGB 水平明显低于对照组治疗后的水平; 对照组和治疗组治疗后的 IL-10 水平明显高于两组

治疗前的指标, 治疗组治疗后的 IL-10 水平显著高于对照组治疗后的水平。对照组和治疗组治疗后的 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明显低于两组治疗前的指标, 治疗组治疗后的 MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2 比值明显低于对照组治疗后的水平。提示齿痛消炎灵与盐酸多西环素联合用药, 可以降低炎症水平, 改善基质金属蛋白酶, 从而从整体上起到彻底治疗的作用。

综合上述, 齿痛消炎灵联合多西环素治疗慢性牙周炎疗效明显, 可有效地降低炎症水平, 从根本上改善牙周指标和基质金属蛋白酶, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 周 婷, 徐 屹, 丁 一, 等. 慢性牙周炎龈下菌斑中五种牙周可疑致病微生物的分布 [J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(5): 470-473.
- [2] 吴燕岷, 陈莉丽, 严 杰. 慢性牙周炎患者龈下菌斑中不同基因型牙龈卟啉单胞菌的检测 [J]. 华西口腔医学杂志, 2002, 20(4): 251-253.
- [3] 操小马, 刘 瑜, 徐晓华, 等. 两种方法治疗慢性牙周炎疗效比较研究 [J]. 中华全科医学, 2011(5): 84-85.
- [4] 郭留云, 岳二丽, 陆 珂, 等. 慢性牙周炎与种植体周围炎相关性的临床研究 [J]. 口腔医学研究, 2010, 26(4): 544-546.
- [5] 李战伟, 闫春雷, 赵高阳. 齿痛消炎灵颗粒治疗急性根尖周炎临床观察小结 [J]. 中国老年保健医学, 2011, 9(3): 40-42.
- [6] 杨 春, 袁 哲, 黄文祥, 等. 注射用盐酸多西环素治疗急性细菌性感染的临床研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2006, 31(11): 675-678.
- [7] 曹采方, 孟焕新, 阎福华, 等. 牙周疾病新分类简介(1999年国际研讨会) [J]. 中华口腔医学杂志, 2001(5): 74-76.
- [8] 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.
- [9] 兰 倩, 黄 萍, 郑广宁, 等. 慢性牙周炎维护治疗期病程纵向观察 [J]. 实用口腔医学杂志, 2006, 22(1): 64-67.
- [10] 欧阳翔英, 曹采方, Henry L, 等. 不同程度慢性牙周炎患者病情的二年自然进展 [J]. 中华口腔医学杂志, 2004, 39(3): 193-196.
- [11] 常春荣, 韩 东, 孙尚敏, 等. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(2): 135-137.
- [12] 鲁梅花. 糖尿病慢性牙周炎与血管病变相关性的研究 [J]. 中国综合临床, 2006, 22(8): 704-706.
- [13] 乔秀秀, 胡朋飞, 周玉双, 等. 慢性牙周炎的多因素分析 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(6): 118-122.
- [14] 赵 雪, 潘亚萍, 张冬梅, 等. 慢性牙周炎患者血清生化指标分析 [J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(6): 14-16+28.
- [15] 贾 蓓, 卓 超, 李崇智, 等. 注射用盐酸多西环素随机对照治疗细菌性感染的疗效与安全性 [J]. 药品评价, 2005, 2(5): 37-41.
- [16] 贾茂健, 胡温庭, 牟宝秋, 等. 齿痛消炎灵颗粒配合氯己定含漱液治疗急性根尖周炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(3): 299-301.
- [17] 朱治宇, 刘国勤. 慢性牙周炎治疗前后患牙龈沟液中 IL-8 和 TNF- α 水平变化比较 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(11): 53-54, 57.
- [18] 林 梅, 张冬雪, 刘志强, 等. 慢性牙周炎患者血清 IL-33、TNF- α 、IL-6 的检测及意义 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3): 255-259.
- [19] 姜 阳, 何权敏, 刘清蒙. HMGB-1 与口臭及慢性牙周炎的相关性研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(6): 816-819.
- [20] 韩建国, 王 丽, 韩斐斐, 等. 人类牙周膜组织中 MMP-2 及 TIMP-2 的比较研究 [J]. 口腔医学研究, 2010, 26 (1): 50-51.
- [21] Btiosu M, Taisescu C I, Pisoschi C G, *et al.* Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2/TIMP-2 in chronic periodontitis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2015, 56(1): 77-83.