

蜂胶牙泰联合米诺环素治疗急性牙周炎的临床研究

黎芳¹, 孙燕^{2*}

1. 上海市嘉定区安亭医院 口腔科, 上海 201805

2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔正畸科, 上海 200011

摘要: **目的** 探讨蜂胶牙泰联合米诺环素治疗急性牙周炎的临床效果。**方法** 选取 2018 年 6 月—2020 年 6 月上海市嘉定区安亭医院收治的 90 例急性牙周炎患者 (121 颗患牙), 随机分成对照组 (45 例, 62 颗患牙) 和治疗组 (45 例, 59 颗患牙)。对照组口服盐酸米诺环素片, 50 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上给予蜂胶牙泰, 1 次/d。两组患者均连续治疗 3 d。观察两组临床疗效, 比较治疗前后两组患者牙周袋深度、菌斑指数, 龈沟液前列腺素 E2 (PGE2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 疼痛视觉模拟量表 (VAS) 评分和血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.16%, 较对照组的 79.66% 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组牙周袋深度均较治疗前显著变浅, 菌斑指数则均显著降低 ($P < 0.05$); 且与对照组比较, 治疗组牙周袋水平显著更浅, 菌斑指数显著更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组龈沟液 PGE2、MMP-9、VEGF 水平均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 但治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组疼痛 VAS 评分和血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 浓度均显著降低 ($P < 0.05$), 但治疗组比对照组降低作用更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 蜂胶牙泰联合米诺环素治疗急性牙周炎的总体疗效满意, 可安全有效地改善患者临床症状及牙周组织状况, 明显减轻患者牙周组织局部及全身炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 蜂胶牙泰; 盐酸米诺环素片; 急性牙周炎; 牙周袋深度; 菌斑指数; 血管内皮生长因子; 视觉模拟量表

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2021)02 - 0302 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.019

Clinical study on Fengjiao Yatai combined with minocycline in treatment of acute periodontitis

LI Fang¹, SUN Yan²

1. Department of Stomatology, Anting Hospital of Jiading District in Shanghai, Shanghai 201805, China

2. Department of Orthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Fengjiao Yatai combined with minocycline in treatment of acute periodontitis. **Methods** Patients (121) with acute periodontitis in Anting Hospital of Jiading District in Shanghai from June 2018 to June 2020 were randomly divided into control (45 cases, 62 teeth) and treatment (45 cases, 59 teeth) groups. Patients in the control group were *po* administered with Minocycline Hydrochloride Tablets, 50 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Fengjiao Yatai on the basis of the control group, once daily. Patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the periodontal pocket depth, plaque index, PGE2, MMP-9, and VEGF levels in gingival crevicular fluid, VAS scores, the serum levels of CRP, TNF- α , and IL-1 β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.16%, which was significantly higher than that of the control group (79.66%) ($P < 0.05$). After treatment, the depth of periodontal pocket in both groups was significantly shallower than that before treatment, but the plaque index was significantly decreased ($P < 0.05$), and the periodontal pocket depth in the treatment group was significantly shallower than that in the control group, Plaque index was significantly lower ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2021-01-18

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究课题 (20184Y0189)

作者简介: 黎芳, 本科, 主治医师, 研究方向为口腔全科。E-mail: shilile5001@163.com

*通信作者: 孙燕, 主治医师。E-mail: sunyan18@126.com

treatment, the contents of PGE₂, MMP-9 and VEGF in gingival crevicular fluid of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but the decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of pain and the concentration of serum CRP, TNF- α and IL-1 β in both groups decreased significantly ($P < 0.05$), but the effect in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The overall curative effect of Fengjiao Yatai combined with minocycline in treatment of acute periodontitis is satisfactory, which can safely and effectively improve the clinical symptoms and periodontal tissue condition, and significantly reduce the local and systemic inflammatory reaction of periodontal tissue, which has a certain clinical application value.

Key words: Fengjiao Yatai, Minocycline Hydrochloride Tablets; acute periodontitis; periodontal pocket depth; plaque index; VEGF; VAS

急性牙周炎是一种主要由细菌引起的口腔软组织急性感染性疾病,患者临床表现以牙周袋形成、牙龈肿痛、牙齿咀嚼功能障碍为主^[1]。急性牙周炎作为常见的感染性牙周疾病,其治疗取得成功的关键在于如何有效地控制和消除细菌感染^[2]。米诺环素属于四环素类抗生素,除了具有良好的抗菌作用外,还具有抑制胶原酶活性、抗炎、促进牙周组织再生等药理学特性,是临床治疗急性牙周炎的常用药物^[3]。蜂胶牙泰为中成药,具有清热解毒、泻火止痛的功效,适用于胃火热毒所致的急性牙周炎^[4]。因此,本研究对急性牙周炎采取蜂胶牙泰联合米诺环素进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 6 月—2020 年 6 月上海市嘉定区安亭医院收治的 90 例急性牙周炎患者(共 121 颗患牙),其中男 50 例,女 40 例;年龄 21~60 岁,平均年龄(43.4±8.9)岁;发病至就诊时间 24~72 h,平均时间(38.7±9.3)h。

纳入标准:(1)满足牙周炎的诊断标准^[5],急性发病 72 h 以内;(2)年龄 18~60 岁;(3)牙周袋深度>4 mm;(4)自愿签订知情同意书;(5)无全身系统性疾病。排除标准:(1)近 2 周内有抗生素使用史;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)有正畸治疗史;(4)有四环素类药物过敏史者;(5)对蜂胶或乙醇过敏者。

1.2 药物

盐酸米诺环素片由天津天药药业股份有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 180409、190703;蜂胶牙泰由云南华联云峰生物药业生产,规格 3 mL/支,产品批号 20180305、20190410。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将 90 例患者随机分成对照组(45 例)和治疗组(45 例)。其中对照组(共 59

颗患牙)男 26 例,女 19 例;年龄 23~60 岁,平均年龄(44.8±9.1)岁;发病至就诊时间 24~67 h,平均时间(37.2±8.8)h。治疗组(共 62 颗患牙)男 24 例,女 21 例;年龄 21~57 岁,平均年龄(42.1±8.5)岁;发病至就诊时间 27~72 h,平均时间(39.8±10.7)h。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有受试者均予以相同的牙周基础治疗,包括菌斑控制、全口龈上及龈下洁治术。对照组口服盐酸米诺环素片,50 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组的基础上给予蜂胶牙泰,用生理盐水反复冲洗牙周袋后蘸干,再用钝头弯针自袋底缓慢注入药物,以袋口可见药物为准,1 次/d。两组患者均连续治疗 3 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:咀嚼功能基本恢复,牙周袋消失,炎症消退,X 线片显示牙槽骨吸收呈静止型。好转:咀嚼功能改善,牙周袋变浅,炎症消退,X 线片显示牙槽骨吸收已静止。无效:未满足以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 牙周袋深度和菌斑指数 每位患者均于治疗前后行牙周探诊检查,记录每颗患牙的牙周袋深度,即龈缘至袋底的距离。

1.5.2 菌斑指数^[7] 根据菌斑在每颗患牙面的分布部位和范围共记为 6 级(计 0~5 分),即牙面无菌斑为 0 级(0 分);有点状菌斑散落分布于牙颈部龈缘处为 1 级(1 分);牙颈部有连续窄带状菌斑但宽度≤1 mm 为 2 级(2 分);分布于牙颈部的菌斑宽度>1 mm 但少于牙面 1/3 为 3 级(3 分);菌斑覆盖面积≥牙面 1/3,但<2/3 为 4 级(4 分);菌斑覆盖面积≥牙面 2/3 为 5 级(5 分)。

1.5.3 前列腺素 E₂(PGE₂)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及血管内皮生长因子(VEGF)水平 采

用滤纸条袋内法收集治疗前后所有患者每颗患牙的龈沟液，以 13 000 r/min 离心 5 min 后留取上清液，置于 -20 °C 冰箱中保存待测；使用酶联免疫法（深圳科润达生物）检测龈沟液 PGE2、MMP-9 和 VEGF 水平，操作均按说明书。

1.5.4 视觉模拟量表 (VAS) [8] 用于评估被调查者牙龈疼痛程度，该量表评分范围为 0~10 分，其中 0 分为无痛感，10 分为难以忍受的剧痛，得分越高则受试者牙龈疼痛越严重。

1.5.5 血清指标 治疗前后采集每位患者肘静脉血 3 mL，3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清，冻存于 -20 °C 冰箱中待检；采取免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平，血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β) 水平则选用酶联免疫法检测。

1.6 不良反应观察

详细记录受试者用药期间不良反应发生情况，包括胃肠道反应、头晕等。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 24.0 处理数据，以百分比表示计数资料，行 χ^2 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 95.16%，较对照组的 79.66% 显著升高 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组牙周袋深度和菌斑指数比较

两组治疗后牙周袋深度均显著变浅，菌斑指数均显著降低 ($P < 0.05$)；且与对照组同期比较，治疗组治疗后牙周袋深度显著更浅，菌斑指数显著更低 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组龈沟液 PGE2、MMP-9、VEGF 水平比较

两组治疗后龈沟液 PGE2、MMP-9、VEGF 均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$)，但治疗组治疗后龈沟液 PGE2、MMP-9、VEGF 与对照组同期相比均下降更显著 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	患牙/颗	治愈/颗	好转/颗	无效/颗	总有效率/%
对照	59	15	32	12	79.66
治疗	62	21	38	3	95.16*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组牙周袋深度和菌斑指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on periodontal pocket depth and plaque index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患牙/颗	牙周袋深度/mm		菌斑指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	5.58 \pm 1.12	3.54 \pm 0.82*	2.57 \pm 0.61	1.09 \pm 0.23*
治疗	62	5.27 \pm 1.03	2.87 \pm 0.66 [▲]	2.40 \pm 0.52	0.76 \pm 0.15 [▲]

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 PGE2、MMP-9、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on PGE2, MMP-9 and VEGF levels in gingival crevicular fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患牙/颗	观察时间	PGE2/(pg·mL ⁻¹)	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	95.88 \pm 25.94	10.45 \pm 2.98	61.02 \pm 22.54
		治疗后	60.41 \pm 18.69*	5.22 \pm 1.40*	37.26 \pm 10.95*
治疗	62	治疗前	91.37 \pm 27.25	9.59 \pm 3.17	58.33 \pm 20.79
		治疗后	43.82 \pm 11.49 [▲]	3.86 \pm 0.94 [▲]	29.68 \pm 8.27 [▲]

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 两组疼痛 VAS 评分及血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平比较

治疗后, 两组疼痛 VAS 评分和血清 CRP、

TNF- α 、IL-1 β 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 但治疗组疼痛 VAS 评分和血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平与对照组降低作用更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 VAS 评分和血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on VAS scores and serum levels of CRP, TNF- α and IL-1 β between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	患牙/颗	观察时间	VAS 评分	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	7.39 \pm 2.05	16.37 \pm 4.95	19.84 \pm 6.42	7.60 \pm 2.31
		治疗后	2.16 \pm 0.60*	6.28 \pm 2.03*	8.43 \pm 2.30*	5.19 \pm 1.52*
治疗	62	治疗前	7.04 \pm 1.87	15.68 \pm 4.46	18.47 \pm 5.93	7.14 \pm 2.08
		治疗后	1.58 \pm 0.41* [▲]	4.30 \pm 1.17* [▲]	6.22 \pm 1.51* [▲]	4.02 \pm 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

2.5 两组不良反应比较

45 例对照组出现头晕、恶心各 1 例; 45 例治疗组有 1 例食欲不振, 2 例恶心。治疗组不良反应率为 6.7%, 与对照组的 4.4% 相比差异无统计学意义。

3 讨论

急性牙周炎是以厌氧菌感染为主的口腔常见病, 牙龈卟啉单胞菌、黏性放线菌、巨核梭杆菌及中间普氏菌等厌氧菌是其优势病原菌。药物治疗是该细菌感染性疾病治疗重要的辅助手段^[9]。米诺环素是第 2 代四环素类抗生素, 其强效抗菌作用主要是通过与其病原菌核糖体 30S 亚基的 A 位置特异性结合, 阻断其新生肽链的延长, 抑制病原微生物蛋白质合成的方式实现的; 此外本品还可通过与胶原酶活化必需的金属阳离子螯合, 抑制胶原酶活性, 从而降低牙周结缔组织的破坏程度; 同时该广谱抗生素还具有较强的抗炎作用, 包括减少炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 等)生成、抑制嗜酸粒细胞和中性粒细胞趋化、抑制炎症肉芽肿形成等; 另外本品还能刺激牙周膜细胞增殖, 并促使其在牙根面上迁移、附着, 从而有利于牙周组织再生^[10-11]。鉴于米诺环素以上药理作用以及其广谱抗菌活性能有效覆盖急性牙周炎的优势致病菌, 现已广泛用于该牙周病的临床治疗。

中医认为齿与胃关系密切, 胃火热毒是急性牙周炎的主要病机, 治疗以泻火、清热、解毒、止痛为主。蜂胶牙泰为蜂胶溶于乙醇制成的酊剂, 是一种天然药物制剂, 具有清热泻火、凉血解毒、消肿止痛等功效, 正切中急性牙周炎常见中医病机之要点。研究认为蜂胶具有广谱抗菌、麻醉止痛、增强免疫功能、抗氧化、促进组织再生、抗炎镇痛等药

理作用^[12], 现已广泛用于急性牙周炎等口腔科炎症的临床治疗中。蜂胶牙泰作为以蜂胶为主要成分的中药制剂, 外用治疗急性牙周炎时, 可在治疗局部形成一层不易溶解的树胶状保护膜, 显著延长了药物活性成分的作用时间, 大大地增强了治疗效果。既往研究表明蜂胶牙泰对牙周炎患者具有确切的临床疗效, 且局部应用无过敏反应及毒副作用, 是一种治疗牙周炎天然的、有前途的局部用药^[13]。本研究显示米诺环素单药治疗组及蜂胶牙泰联合用药组都能明显改善急性牙周炎患者牙周袋深度及口腔卫生状况, 缓解牙龈疼痛, 但联合治疗组的临床治疗效果更为显著, 总体疗效更为确切。另外所有受试者均未见严重不良事件。提示蜂胶牙泰联合米诺环素是临床治疗急性牙周炎的安全有效方案。

PGE2 不仅是一种重要的炎症介质, 还是一种骨吸收的刺激因子, 能介导牙周炎的组织破坏, 其在龈沟液中含量的明显增高是牙周炎继续加重的重要依据^[14]。MMP-9 是一种蛋白水解酶, 在牙周炎等病理状态下, 该蛋白水解酶可破坏牙龈、牙周膜及牙槽骨的细胞外基质, 其龈沟液水平能客观反映牙周炎患者牙周组织的病变状况^[15]。VEGF 属于多功能细胞因子, 可特异性作用于血管内皮细胞, 有促进血管生成、增加血管通透性等作用, 其龈沟液水平高低与该部位牙周组织炎症程度及牙槽骨破坏程度关系密切^[16]。急性牙周炎的炎症刺激可诱导机体发生急性期反应, 引起 CRP 等急性时相蛋白的血清含量显著升高。而大量分泌的 CRP 又可上调牙周组织炎症反应中 PGE2、MMP-1 等致炎介质的表达, 从而加速病情进展^[17]。TNF- α 、IL-1 β 均为促炎性细胞因子, 参与了牙周组织的破坏。其中 TNF- α 具有

抑制牙周膜纤维细胞向成骨细胞转化、激活破骨细胞及诱导其自身和其他炎症因子(如 IL-1、IL-6 等)等生物学活性^[18]。IL-1 β 则是一种特异及敏感的急性期炎症指标,是牙周组织炎症反应的关键性介质,有抑制金属蛋白酶组织抑制因子表达、刺激破骨细胞生长、诱导免疫细胞增殖分化等作用^[19]。本研究显示,治疗后治疗组较对照组对龈沟液 PGE2、MMP-9、VEGF 及血清 CRP、TNF- α 、IL-1 β 的降低效果更显著,提示蜂胶牙泰联合米诺环素能进一步减轻急性牙周炎患者牙周组织局部及全身炎症反应,更有利于控制病情。

综上所述,蜂胶牙泰联合米诺环素对急性牙周炎患者具有确切的临床疗效,能安全有效地改善患者临床症状及牙周组织状况,显著下调龈沟液及血清中相关炎症因子的表达水平,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 雷焰中. 急性牙周炎 156 例临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 1989(1): 19.
- [2] 梁远卫. 药物辅助治疗牙周炎的现状与研究进展 [J]. 基层医学论坛, 2012, 16(34): 4600-4602.
- [3] 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(26): 3742-3744.
- [4] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 27 册) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 4-5.
- [5] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 168-173.
- [6] 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, 2002: 638.
- [7] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 129.
- [8] 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.
- [9] 白碧荣, 饒旭民. 牙周炎的药物治疗进展 [J]. 护理学杂志, 2003, 18(7): 557-558.
- [10] 慕红文, 陈永强, 王文兴, 等. 米诺环素治疗牙周炎的策略及进展 [J]. 药品评价, 2018, 15(8): 27-30.
- [11] 马 静, 许银梅. 米诺环素治疗慢性牙周炎的临床疗效及其对外周血 T 细胞亚群、PD-1、PD-L1 表达的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 2044-2048.
- [12] 刘海鹏, 王钦茂. 蜂胶治疗口腔疾病的药理作用和临床应用现状 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002, 7(3): 381-384.
- [13] 刘绍梅, 龚 瑜. 蜂胶牙泰治疗牙周炎的临床观察 [J]. 广东牙病防治, 2000, 8(增刊): 368.
- [14] 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.
- [15] 赵嘉惠, 张华屏, 王春芳. 龈沟液中基质金属蛋白酶-9 的量与牙周炎的关系 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(4): 414-415.
- [16] 刘 硕, 李仲影, 薛 毅, 等. 牙周炎活动期与静止期龈沟液血管内皮生长因子水平的观察 [J]. 临床误诊误治, 2012, 25(12): 58-60.
- [17] 刘 娟, 吴亚菲. C 反应蛋白与牙周炎 [J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(5): 513-515.
- [18] 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): 139.
- [19] 赵西珍, 张松涛, 高 黎. NLRP3、IL-18、IL-1 β 与牙周炎的相关性分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1879-1882.

[责任编辑 金玉洁]