

人工牛黄甲硝唑胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的临床研究

张洪凯¹, 石崇^{2*}, 韩冰³, 李鲜⁴

1. 天津市职业病防治院 口腔科, 天津 300011
2. 天津市医科大学中新生态城医院 口腔科, 天津 300480
3. 天津市滨海新区大港医院 口腔科, 天津 300450
4. 河南省中医院 口腔科, 河南 郑州 450002

摘要:目的 探讨人工牛黄甲硝唑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 2019 年 1 月—2020 年 12 月天津市职业病防治院口腔科收治的 98 例 (患牙 118 颗) 慢性牙周炎患者作为研究对象, 按照随机数字表法将 98 例患者分为对照组 (49 例, 患牙 58 颗) 和治疗组 (49 例, 患牙 60 颗)。对照组将盐酸米诺环素软膏注入患牙的牙周袋内, 1 次/周。治疗组在对照组基础上口服人工牛黄甲硝唑胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组患者的主观疼痛程度、牙周指标和龈沟液炎症因子。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 93.88%, 明显高于对照组的 79.59%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 VAS 评分显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的探诊深度、菌斑指数、附着丧失显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的探诊深度、菌斑指数、附着丧失比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的龈沟液角质细胞生长因子-1 (KGF-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-8 (MMP-8) 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的龈沟液 KGF-1、MCP-1、MMP-8 水平比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 人工牛黄甲硝唑胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的疗效确切, 可有效减轻患者的疼痛程度和牙周指标, 降低龈沟液的炎症反应, 安全性良好。

关键词: 人工牛黄甲硝唑胶囊; 盐酸米诺环素软膏; 慢性牙周炎; VAS 评分; 牙周指标; 炎症因子

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1462-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.025

Clinical study on Galcus Bovis and Metronidazole Capsules combined with minocycline in treatment of chronic periodontitis

ZHANG Hong-kai¹, SHI Chong², HAN Bing³, LI Xian⁴

1. Department of Stomatology, Tianjin Occupational Diseases Prevention and Therapeutic Hospital, Tianjin 300011, China
2. Department of Stomatology, Sino-Singapore Eco-city Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300480, China
3. Department of Stomatology, Tianjin Binhai New Area Dagang Hospital, Tianjin 300450, China
4. Department of Stomatology, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Galcus Bovis and Metronidazole Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment in the treatment of chronic periodontitis. **Methods** Patients (98 cases, 118 affected teeth) with chronic periodontitis in Tianjin Occupational Diseases Prevention and Therapeutic Hospital from January 2019 to December 2020 were randomly divided into the control group (49 cases, 58 affected teeth) and the treatment group (49 cases, 60 affected teeth). Patients in the control group were given Minocycline Hydrochloride Ointment, and the drug was injected into the periodontal pocket of the affected teeth, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Galcus Bovis and Metronidazole Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and subjective pain, periodontal index; and gingival crevicular fluid inflammatory factors levels in

收稿日期: 2021-04-11

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZYZD09)

作者简介: 张洪凯 (1984—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为口腔牙周病。E-mail: hjdshdsjn@163.com

*通信作者: 石崇 (1986—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为口腔内科学。E-mail: 1357699514@qq.com

two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.88%, which was significantly higher than 79.59% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of the treatment group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the probing depth, plaque index, and attachment loss of two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the probing depth, plaque index, and attachment loss of the treatment group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of KGF-1, MCP-1, and MMP-8 of gingival crevicular fluid in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of KGF-1, MCP-1, and MMP-8 of gingival crevicular fluid in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Galcus Bovis and Metronidazole Capsules combined with Minocycline Hydrochloride Ointment has clinical curative effect in treatment of chronic periodontitis, can effectively reduce the degree of pain and periodontal indicators, reduce the inflammatory reaction of gingival crevicular fluid, with good safety.

Key words: Galcus Bovis and Metronidazole Capsules; Minocycline Hydrochloride Ointment; chronic periodontitis; VAS score; periodontal index; inflammatory factor

慢性牙周炎是指发生于牙龈、牙骨质、牙槽骨、牙周膜的非特异性感染病变, 占有牙周疾病的90%, 好发生于中老年人, 早期无特异性症状易被忽略, 患者多在主观感受到疼痛后才会就诊, 已错过最佳治疗时机^[1]。米诺环素是半合成四环素抗生素, 具有广谱抗菌作用, 通过局部用药可有效提高患处的药物浓度, 是临床治疗牙周炎的常用药物^[2]。人工牛黄甲硝唑胶囊是由甲硝唑和人工牛黄组成的复方制剂, 前者对大部分厌氧菌具有强大的抗菌作用, 后者具有显著的清热抗炎作用, 常用于牙周炎的全身性治疗^[3]。本研究选取天津市职业病防治院口腔科收治的98例慢性牙周炎患者作为研究对象, 采用人工牛黄甲硝唑胶囊联合盐酸米诺环素软膏进行治疗, 分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年12月天津市职业病防治院口腔科收治的98例慢性牙周炎患者作为研究对象。患牙118颗, 男51例, 女47例, 年龄35~64岁, 平均年龄(50.21±6.25)岁, 平均体质量指数(24.60±2.43) kg/m², 病情程度轻度60例、中度38例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 满足慢性牙周炎的诊断标准^[4]; (2) 病情稳定, 符合药物治疗的指征; (3) 患者对本研究的治疗内容和风险知情, 签订知情同意书; (4) 近14 d内未进行抗生素、免疫抑制剂、非甾体抗炎药物等相关药物治疗; (5) 剩余牙齿数不低于

16颗。

排除标准: (1) 心、肝、肾、肺等功能严重不全; (2) 自身内分泌系统、免疫系统、造血系统病变; (3) 对本研究使用药物过敏; (4) 伴有牙龈炎、口腔黏膜等其他口腔病变; (5) 哺乳的妇女, 孕妇、备孕期的女性; (6) 3个月内进行牙周相关治疗; (7) 其他引起炎症反应的病变。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将98例患者分为对照组和治疗组, 每组各包括49例。对照组患牙58颗, 男24例, 女25例, 年龄35~63岁, 平均(50.09±6.35)岁, 平均体质量指数(24.15±2.48) kg/m², 病情程度轻度31例、中度18例。治疗组患牙60颗, 男27例, 女22例, 年龄37~64岁, 平均(50.32±6.19)岁, 平均体质量指数(24.82±2.39) kg/m², 病情程度轻度29例、中度20例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义, 具有临床可比性。

对照组将盐酸米诺环素软膏(日本新时代株式会社生产, 规格0.5 g/支, 产品批号20181224、20190805、20200622)注入患牙牙周袋内, 1次/周。治疗组在对照组基础上口服人工牛黄甲硝唑胶囊(石药集团欧意药业有限公司, 规格为含甲硝唑、人工牛黄200、5 mg/粒, 产品批号20181203、20190710、20200516), 2粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗4周。

1.4 临床疗效判定标准

参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中的疗效标准拟定^[5]。治愈: 症状全部消失, 咀嚼功能

正常，牙槽骨吸收停止；好转：症状显著好转，咀嚼功能显著提高，牙槽骨吸收停止；无效：上述标准均不满足。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 主观疼痛程度 在治疗前后采用视觉模拟评分法 (VAS) 对患者的主观疼痛程度进行评估。VAS 评分分值 0~10 分，分值越低表明疼痛越轻，全部患者由同组 3 年以上临床经验的医师进行评估^[6]。

1.5.2 牙周指标 对患者治疗前后牙周指标进行评估，包括探诊深度、菌斑指数、附着丧失^[4]。探诊深度：采用牙周探针对牙的舌面、颊面的近、中、远 6 分位点进行测量，探针紧贴接触点一直探到邻面袋最深处，探诊压力为 20~25 g。菌斑指数：大量菌斑记 3 分，中等菌斑记 2 分，薄层菌斑记为 1 分，无菌斑记为 0 分。附着丧失：使用牙周探针检测牙龈缘至釉牙骨质的距离，附着丧失的水平为牙周深度与牙龈缘至釉牙骨质的距离的差值。

1.5.3 龈沟液炎症因子 采集患者治疗前后的龈沟

液，清洁吹干患牙取液区，使用 2 mm×10 mm 的滤纸条插入龈沟内，停留 30 s 后取出，置于 EP 管内，加入 250 mL PBS 缓冲液，经 3 000 r/min 离心 15 min，采取上层清液，在汇松 MB-580 型酶标仪上采用双抗夹心酶联免疫吸附试验测定龈沟液中角质细胞生长因子-1 (KGF-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-8 (MMP-8) 水平。

1.6 不良反应观察

记录两组药物相关不良反应的发生情况，包括恶心呕吐、腹泻、红肿、皮疹等。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 分析，以 χ^2 检验进行组间比较，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，以独立 t 检验进行组间比较，以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组的总有效率为 93.88%，明显高于对照组的 79.59%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

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	49	12	27	10	79.59
治疗	49	16	30	3	93.88*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组主观疼痛程度比较

治疗后，两组的 VAS 评分显著降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 VAS 评分比对照组低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	VAS 评分
对照	治疗前	4.09 ± 0.92
	治疗后	3.04 ± 0.83*
治疗	治疗前	4.15 ± 0.89
	治疗后	2.36 ± 0.71*▲

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 两组牙周指标比较

治疗后，两组的探诊深度、菌斑指数、附着丧失显著降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组的探诊深度、菌斑指数、附着丧失比对照组低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组龈沟液炎症因子比较

治疗后，两组的龈沟液 KGF-1、MCP-1、MMP-8 水平显著降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组的龈沟液 KGF-1、MCP-1、MMP-8 水平比对照组低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组的不良反应的发生率比较无明显差异，见表 5。

表3 两组探诊深度、菌斑指数、附着丧失比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on probing depth, plaque index, and attachment loss between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/颗	探诊深度/mm	菌斑指数	附着丧失/mm
对照	治疗前	58	5.52 ± 0.39	3.81 ± 0.26	4.07 ± 0.28
	治疗后		4.89 ± 0.32*	2.99 ± 0.23*	3.85 ± 0.22*
治疗	治疗前	60	5.59 ± 0.37	3.87 ± 0.24	4.10 ± 0.26
	治疗后		4.61 ± 0.25*▲	2.72 ± 0.20*▲	3.63 ± 0.19*▲

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 两组龈沟液 KGF-1、MCP-1、MMP-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)Table 4 Comparison on the levels of KGF-1, MCP-1, and MMP-8 in gingival crevicular fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 49$)

组别	观察时间	KGF-1/(pg·mL ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)	MMP-8/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	79.64 ± 13.02	318.65 ± 31.07	3835.40 ± 472.38
	治疗后	44.87 ± 11.58*	284.03 ± 24.15*	2401.27 ± 320.63*
治疗	治疗前	80.39 ± 12.74	320.19 ± 30.46	3872.19 ± 460.53
	治疗后	35.10 ± 9.61*▲	262.70 ± 19.68*▲	2013.56 ± 289.74*▲

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 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	红肿/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	1	1	0	2	8.16
治疗	49	2	2	1	1	12.24

3 讨论

慢性牙周炎是临床口腔科常见的牙周病变,有统计学研究表明,牙科就诊患者约80%为慢性牙周炎^[7]。慢性牙周炎的病情易反复发作,牙周组织长期处于慢性炎症状态,导致牙周组织损伤,逐渐影响患者的咀嚼功能^[8]。慢性牙周炎患者多伴有牙结石增多的症状,牙龈慢慢萎缩,牙槽骨出现损伤,部分患者可出现牙齿松动移位^[9]。慢性牙周炎若不及时控制病情发展,可引起多种口腔疾病,早期有效诊疗对改善患者预后具有重要的临床意义^[10]。牙周炎是由全身因素和局部因素共同引起,全身因素包括免疫功能降低,局部因素包括牙结石、牙菌斑、牙齿修复体等^[11]。病原菌感染是导致牙周炎最直接的原因,病原菌以厌氧菌为主,随着病原菌侵袭力的增强,牙周组织的生态平衡被打破,导致局部慢性炎症的加重,促使牙周炎的发生^[12]。

米诺环素软膏可通过抑制细菌蛋白的合成对牙周菌、核梭杆菌等多种引起牙周炎的病原菌产

生抗菌作用,同时还能抑制破坏牙周组织的胶原酶的活性^[13]。人工牛黄甲硝唑胶囊是由人工牛黄、甲硝唑组成的复方制剂,前者是由牛胆粉、牛磺酸、胆红素,猪去氧胆酸等组成,具有清热解毒、定惊化痰、抗炎消肿的功效,不仅可用于口腔厌氧菌感染的治疗,还能减轻牙龈红肿、疼痛等症状;后者具有广谱、强效的抗菌作用,对多种引起牙周炎的病原菌具有良好的抗菌作用,其单药也被广泛用于牙周炎的治疗,由两药组成的复方制剂可发挥协同作用,对提高临床疗效具有显著意义^[14]。本研究结果发现,治疗组的总有效率比对照组高,VAS评分、探诊深度、菌斑指数、附着丧失均低于对照组。结果表明,人工牛黄甲硝唑胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效确切,能有效减轻患者的疼痛程度,改善牙周症状。

龈沟液是牙周组织渗出的液体,其中包括多种酶类、组织降解物、细胞因子等,对反映牙周组织病情状态具有重要临床价值^[15]。慢性牙周炎患者的

龈沟液明显高于正常人群,采集龈沟液进行检测具有操作方便、无创、可重复等优势,广泛用于口腔科相关疾病的诊疗^[16]。MCP-1 是由多种炎症因子诱导产生的趋化因子,能促使单核/巨噬细胞向牙周组织炎症部位聚集,进一步加重局部的炎症反应,加剧牙龈组织的损伤^[17]。KGF-1 是具有多种生物功能的生长因子,能促进上皮细胞增殖、分化,在慢性牙周炎患者中呈现高表达,能影响牙龈沟内上皮细胞的浸润、增殖和迁移^[18]。MMP-8 是具有强效溶胶作用的胶原蛋白酶,能促使牙周组织中胶原蛋白和线连蛋白的降解,破坏局部骨组织纤维结构,加重牙槽骨的损坏^[19]。本研究结果发现,治疗后治疗组的 KGF-1、MCP-1、MMP-8 水平比对照组低。结果表明,人工牛黄甲硝唑胶囊联合米诺环素能减轻慢性牙周炎的炎症反应,有助于减轻牙周组织的损伤。本研究结果还发现,治疗组的不良反应无明显差异。结果表明,人工牛黄甲硝唑胶囊联合米诺环素治疗慢性牙周炎的安全性良好,未明显增加不良反应的风险。

综上所述,人工牛黄甲硝唑胶囊联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的疗效确切,可有效减轻患者的疼痛程度和牙周指标,降低龈沟液的炎症反应,安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王延春. 慢性牙周炎的治疗原则 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(34): 246-247.
- [2] 张大风, 黄盛斌, 张友婷, 等. 盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床疗效及安全性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(8): 590-591, 594.
- [3] 吴亚东. 人工牛黄甲硝唑胶囊联合西帕依固龈液治疗单纯性牙周炎 40 例 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(5): 647-648.
- [4] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 119-123.
- [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] 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): 34.

- [7] 欧阳翔英, 曹采方, Henry Liu, 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.
- [8] 方航锋, 傅其宏, 吕继新. 影响慢性牙周炎预后的因素分析 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(5): 589-591.
- [9] 黄萍, 章锦才, 黄海云, 等. 慢性牙周炎自然病程 1 年观察及其与 IL-1 基因多态性的关系 [J]. 实用口腔医学杂志, 2006, 22(1): 53-56.
- [10] 乔秀秀, 胡鹏飞, 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): 752-756.
- [11] 姜彤, 王凯丽. 慢性牙周炎患者生活质量及影响因素研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33): 3743-3745.
- [12] 刘勇刚, 施立煌, 张子杨, 等. 牙周炎患者病原菌感染状况及 RANKL/OPG 变化 [J]. 检验医学, 2018, 33(12): 1123-1126.
- [13] 潘先文, 陶学育. 米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的疗效及对患者龈沟液中超敏 C 反应蛋白和白介素-10 水平影响 [J]. 中国药师, 2015, 18(1): 89-91.
- [14] 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.
- [15] 何英慧, 苑士清, 吴丹, 等. 人工牛黄甲硝唑胶囊、阿莫西林联合西帕依固龈液治疗单纯性牙周炎对患者血清 IFN- γ , SAA(淀粉样蛋白 A)及 IL-14 水平的影响分析 [J]. 医疗装备, 2015, 28(9): 132-133.
- [16] 冯萍珍, 保森竹. 慢性牙周炎龈沟液中趋化因子白细胞介素-8 水平 Meta 分析 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2017, 10(11): 687-691.
- [17] 秦念红, 徐铁华, 邹韵秋, 等. 慢性牙周炎龈沟液中白细胞介素-8 与硫化物的相关关系 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2006, 16(7): 386-390.
- [18] 张遵, 孙青, 王晓丽. 慢性牙周炎患者龈沟液中 MCP-1 的检测及临床意义 [J]. 上海口腔医学, 2011, 20(2): 183-186.
- [19] 赵哲, 武云霞, 孙晓军. 慢性牙周炎龈沟液中 KGF-1 含量检测及其意义 [J]. 临床口腔医学杂志, 2011, 27(2): 70-72.
- [20] 孙欣彤, 郭莹, 曹洁, 等. 慢性牙周炎患者 β -catenin, MMP-8 表达情况及与病情严重程度的相关性分析 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(2): 227-231.

[责任编辑 解学星]