

固齿散联合人工牛黄甲硝唑治疗慢性牙周炎的临床研究

孙天祥^{1,2}

1. 西安交通大学口腔医院, 陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 陕西 西安 710004

2. 西安交通大学口腔医院 牙周病科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊治疗慢性牙周炎的临床疗效。**方法** 选择 2018 年 6 月—2021 年 6 月在西安交通大学口腔医院治疗的 61 例慢性牙周炎患者为研究对象, 根据药物使用的差别分为对照组 (30 例) 和治疗组 (31 例)。对照组口服人工牛黄甲硝唑胶囊, 2 粒/次, 3 次/d; 治疗组在对照组基础上牙龈处涂抹固齿散, 0.5 g/次, 2 次/d, 每次涂擦 2 min。两组患者均经 2 周治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 一般自我效能感量表 (GSES)、口腔健康影响程度量表 (OHIP-14)、菌斑指数 (PLI)、后龈沟出血指数 (BI) 和牙龈指数 (GI) 评分, 及血清 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素基因相关肽 (CGRP)、高迁移率族蛋白-1 (HMGB-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 和可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 96.77%, 显著高于对照组 (80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 GSES 评分明显升高, 而 OHIP-14、PLI、BI 和 GI 评分明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组评分改善最为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 CRP、HMGB-1、IL-6 和 sICAM-1 水平均明显降低, 而 CGRP 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组上述细胞因子水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊治疗慢性牙周炎可有效改善患者口腔症状和牙周状态, 有利于降低机体炎症因子水平, 促进口腔健康和自我效能感, 降低患者不良心里感受。

关键词: 固齿散; 人工牛黄甲硝唑胶囊; 慢性牙周炎; 降钙素基因相关肽; 高迁移率族蛋白-1

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1472-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.031

Clinical study on Guchi Powder combined with galculus bovis and metronidazole in treatment of chronic periodontitis

SUN Tian-xiang^{1,2}

1. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Craniomaxillofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatological of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Periodontal Disease, Hospital of Stomatological of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Guchi Powder combined with Galculus Bovis and Metronidazole Capsules in treatment of chronic periodontitis. **Methods** Patients (61 cases) with chronic periodontitis in Hospital of Stomatological of Xi'an Jiaotong University from June 2018 to June 2021 were divided into control (30 cases) and treatment (31 cases) group based on different treatments. Patients in the control group was *po* administered with Galculus Bovis and Metronidazole Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Guchi Powder on the basis of the control group, 0.5 g/time, twice daily, applying for 2 min each time. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, the scores of GSES, OHIP-14, PLI, BI and GI, the levels of serum CRP, HMGB-1, IL-6, sICAM-1, and CGRP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 96.77%, which was significantly higher than that of the control group (80.00%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the GSES scores in two groups were significantly increased, while the scores of OHIP-14, PLI, BI and GI were significantly decreased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2022-12-09

基金项目: 西安市科学技术计划项目 (SFLG2022-02)

作者简介: 孙天祥, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为糖尿病与牙周炎的双向联系。E-mail: yaya7652@163.com

treatment, the serum levels of CRP, HMGB-1, IL-6 and sICAM-1 in the two groups were significantly decreased, while the level of CGRP were significantly increased ($P < 0.05$), and the level of above-mentioned cytokines in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guchi Powder combined with calculus bovis and metronidazole in treatment of chronic periodontitis can effectively improve patients' oral symptoms and periodontal state, reduce the level of inflammatory factors, promote oral health and self-efficacy, and reduce patients' bad feelings.

Key words: Guchi Powder; Calculus Bovis and Metronidazole Capsules; chronic periodontitis; CGRP; HMGB-1

慢性牙周炎是口腔科常见的一种发生于牙周组织的慢性非传染性疾病,临床以牙槽骨出现吸收、牙龈充血红肿和轻探出血等为主要表现,随着病情进展可导致牙齿缺失,影响美观和咀嚼功能^[1]。因该病具有病程长、损伤不可逆的特点,对患者的身心有着较大影响,因此如何有效的治疗措施为口腔可关注的热点。人工牛黄甲硝唑胶囊具有强抗菌和解热抗炎作用^[2]。固齿散具有滋阴降火、消肿止痛的功效^[3]。因此,本研究对慢性牙周炎患者给予固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 6 月—2021 年 6 月在西安交通大学口腔医院进行治疗的 61 例慢性牙周炎患者为研究对象,男 37 例,女 24 例;年龄 33~64 岁,平均年龄(43.57±1.63)岁;病程 7~35 个月,平均病程(11.48±2.72)个月。

纳入标准:(1)均符合慢性牙周炎诊断标准^[4];(2)均取得知情同意。排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)妊娠、哺乳期女性;(3)饮酒者;(4)伴活动性中枢神经疾病者;(5)合并精神疾病者;(6)伴有血液病者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

固齿散由湖北神农制药股份有限公司生产,规格 5 g/瓶,产品批号 180511、190813、200507、210416;人工牛黄甲硝唑胶囊由江西药都仁和制药有限公司生产,规格每粒含甲硝唑 0.2 g,人工牛黄 5 mg,产品批号 180401、190609、200313、210511。

1.3 分组及治疗方法

根据药物使用的差别分为对照组(30 例)和治疗组(31 例)。其中对照组男 18 例,女 12 例;年龄 33~62 岁,平均年龄(43.31±1.46)岁;病程 7~33 个月,平均病程(11.27±2.54)个月。治疗组男 19 例,女 12 例;年龄 33~64 岁,平均年龄(43.83±1.79)岁;病程 7~35 个月,平均病程(11.62±2.88)个月。两组基本资料间比较差异没有统计学意义,

具有可比性。

对照组患者口服人工牛黄甲硝唑胶囊,2 粒/次,3 次/d;治疗组在对照组基础上牙龈处涂抹固齿散,0.5 g/次,2 次/d,每次涂擦 2 min。两组患者均经 2 周治疗对比效果。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:牙龈出血、红肿等症状消失,没有渗出物,无牙齿松动情况,牙周袋探诊指数降低超过 2 mm;有效:牙龈出血、红肿等症状明显缓解,牙齿松动减轻,牙周袋探诊指数降低超过 1 mm;无效:患者临床症状、牙齿松动情况没有改善,甚至有所加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 记录两组患者治疗期间牙龈疼痛、牙龈红肿、口腔异味和牙齿松动等症状改善时间。

1.5.2 相关量表评分 比较治疗期间两组一般自我效能感量表(GSES)评分^[6]:内容 10 项,每项 1~4 分,共计 40 分,分数越高患者自我效能越好;口腔健康影响程度量表(OHIP-14)评分^[7]:评价口腔健康,共 56 分,分数越高口腔健康越差。

1.5.3 牙周相关评分 比较两组菌斑指数(PLI)^[8]、后龈沟出血指数(BI)^[9]和牙龈指数(GI)评分^[9]。PLI:有点状菌斑 1 分;菌斑面积≤1 mm 记 2~3 分;菌斑面积占牙面 1/3 以下记 4 分。BI:牙龈颜色发生改变但没有出血记 1 分;牙龈少量出血记 2~3 分;出血溢出牙龈缘记 4 分。GI:牙龈肿胀记 1 分;伴有出血记 2~3 分;伴有溃疡记 4 分。

1.5.4 细胞因子 空腹抽取肘静脉血 5 mL,离心,分离血清,采用 ELISA 检测 C 反应蛋白(CRP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)、白细胞介素-6(IL-6)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)。

1.6 不良反应观察

对治疗期间可能存在的过敏、牙龈麻辣刺激、胃肠道不适、牙龈及黏膜肿痛和口干等药物不良反

应进行比较。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 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 96.77%, 显著高于对照组 (80.00%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组患者在牙龈疼痛、牙龈红肿、口腔异味、牙齿松动等症状改善时间上均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关量表评分比较

治疗后, 两组 GSES 评分明显升高, 而 OHIP-14 评分明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组评分改善最为显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组牙周相关评分比较

治疗后, 两组患者 PLI、BI 和 GI 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 并以治疗组降低最为显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、HMGB-1、IL-6 和 sICAM-1 水平均明显降低, 而 CGRP 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组上述细胞因子水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	16	8	6	80.00
治疗	31	25	5	1	96.77*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	牙龈疼痛改善时间/d	牙龈红肿改善时间/d	口腔异味改善时间/d	牙齿松动改善时间/d
对照	30	8.34 ± 0.92	8.65 ± 0.79	10.48 ± 0.34	11.63 ± 0.31
治疗	31	5.76 ± 0.84*	5.83 ± 0.75*	7.45 ± 0.27*	8.72 ± 0.28*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparisons on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GSES 评分		OHIP-14 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	17.53 ± 4.38	27.17 ± 4.63*	46.53 ± 4.79	32.48 ± 2.73*
治疗	31	17.56 ± 4.34	35.21 ± 4.87* [▲]	47.56 ± 4.74	23.37 ± 2.67* [▲]

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 两组牙周相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on periodontal related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PLI 评分		BI 评分		GI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	3.56 ± 0.59	2.37 ± 0.23*	3.17 ± 0.28	2.09 ± 0.13*	3.56 ± 0.49	2.34 ± 0.18*
治疗	31	3.54 ± 0.57	1.36 ± 0.17* [▲]	3.13 ± 0.29	1.27 ± 0.08* [▲]	3.52 ± 0.47	1.24 ± 0.11* [▲]

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 两组细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on cytokine between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	CGRP/(ng·L ⁻¹)	HMGB-1/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	sICAM-1/(μg·L ⁻¹)
对照	30	治疗前	15.24±3.67	1.13±0.05	21.47±2.26	45.33±6.54	196.82±16.54
		治疗后	8.37±1.25*	1.31±0.09*	16.39±1.49*	31.38±1.79*	119.27±8.97*
治疗	31	治疗前	15.28±3.64	1.12±0.04	21.45±2.23	45.37±6.51	196.75±16.37
		治疗后	5.47±1.13*▲	1.74±0.12*▲	7.74±1.36*▲	24.25±1.64*▲	91.42±8.75*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无不良反应发生。

3 讨论

慢性牙周炎是由细菌导致的牙周组织慢性炎症反应性疾病, 而牙周病的发病诱因则为牙菌斑细菌和产物对宿主的侵袭破坏^[10]。此外, 慢性牙周炎还受到咬合创伤、牙石和食物嵌塞等因素影响, 而加重病情进展。在中医上慢性牙周炎属于“牙宣”的范畴, 其病因复杂, 病位虽在牙周, 但同肝、胃肠和脾均有关, 随着病情进展又与肾相关^[11]。《景岳全书》中记载: “肾虚而牙病者, 其病不在经而在脏, 盖齿为骨之所终, 而骨则主于肾也, 故曰肾衰则齿豁, 精固则齿坚”^[12]。固齿散由龟甲、花椒、香附、白芷、大青盐、荷叶、木槿皮及川芎等制成, 具有滋阴降火、消肿止痛的功效, 临床常用于慢性牙周炎的治疗^[3]。人工牛黄甲硝唑胶囊中的甲硝唑具有强大抗厌氧菌作用, 其抗菌是因硝基还原成一种细胞毒, 并作用在细菌的 DNA 代谢过程, 进而促使细菌死亡; 人工牛黄又具有解热抗炎作用^[2], 临床常用于牙周疾病的治疗中。

慢性牙周炎的发生、发展同炎症因子有着密切关系。CRP 为机体炎症反应的一个时相蛋白, 其高表达是因致病菌是局部发生炎症, 导致牙周组织损伤, 诱发全身炎症反应^[13]。CGRP 是一种神经肽, 具有强大的微血管扩张作用, 其同过一些信号途径促使巨噬细胞由 M1 型转化为 M2 型, 进而抑制 M1 型巨噬细胞促炎作用, 发挥抗炎作用^[14]。HMGB-1 为非组蛋白核蛋白, 参与 DNA 的复制、转录和修复过程, 有研究表明, 牙周袋的致病菌代谢产生的物质能够诱导牙龈上皮细胞坏死, 进而促进 HMGB1 释放, 由诱导牙周组织释放 IL-6 等炎症因子, 进一步加重牙周炎症反应^[15]。IL-6 是一种促炎因子, 其高表达可加剧牙周组织炎症反应, 减低牙

周组织修复能力, 加重牙槽骨的破坏^[16]。sICAM-1 参与免疫调节及炎症信号传递, 能够促进炎症细胞聚集, 进而破坏牙周免疫^[17]。本研究中, 治疗后, 两组血清 CRP、CGRP、HMGB-1、IL-6、sICAM-1 表达均改善, 并以治疗组改善最为显著 ($P < 0.05$)。说明, 固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊治疗慢性牙周炎可有降低机体炎症因子水平, 促进恢复。此外, 治疗后, 治疗组总有效率为 96.77%, 显著高于对照组 (80.00%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组在牙龈疼痛、牙龈红肿、口腔异味、牙齿松动等症状改善时间上均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 GSES 评分、OHIP-14 评分均改善, 并以治疗组改善最为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PLI、BI、GI 评分均改善, 并以治疗组改善最为显著 ($P < 0.05$)。说明, 固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊治疗慢性牙周炎效果显著。

综上所述, 固齿散联合人工牛黄甲硝唑胶囊治疗慢性牙周炎可有效改善患者口腔症状和牙周状态, 有利于降低机体炎症因子水平, 促进口腔健康和自我效能感, 降低患者不良心里感受, 具有良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华口腔医学会. 维护牙周健康的中国口腔医学多学科专家共识(第一版) [J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(2): 127-135.
- [2] 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.
- [3] 张延琳, 王燕秋, 吴慧华, 等. 固齿散治疗牙周炎的 II 期临床试验总结 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2002, 12(4): 213-215.
- [4] 潘亚萍. 牙周病诊疗指南 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2015: 361-367.

- [5] 樊明文. 2015 口腔医学新进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 503-511.
- [6] 杨政尧, 马琰, 朱亚玲, 等. 自我效能干预对口腔种植患者牙科焦虑症及口腔健康相关生活质量的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2019, 40(4): 241-245.
- [7] Mary A V. Assessing quality of life using the oral health impact profile (OHIP-14) in subjects with and without orthodontic treatment need in Chennai, Tamil Nadu, India [J]. *JCSR*, 2017, 11(8): ZC78-ZC81.
- [8] 樊选林, 徐红梅, 杨晓雯, 等. 应用菌斑指数检测评估口腔卫生状况临床分析 [J]. 武警医学, 2003, 14(3): 168-169.
- [9] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 119-123.
- [10] 郭敏, 张俊道, 刘铭利, 等. 不同类型侵袭性牙周炎患者牙周基础治疗分析与研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(11): 2083-2086.
- [11] 李爱芹, 胡大利, 李爱香. 中医辨证施治牙周炎临床疗效分析 [J]. 天津中医, 2000(2): 51.
- [12] 张金玲, 李伟. 中医药辨证治疗牙周炎经验 [J]. 吉林中医药, 2008, 28(4): 263.
- [13] 袁丹. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液 IL-6, TNF- α 及 hs-CRP 的影响 [J]. 河北医学, 2016, 22(7): 1057-1059.
- [14] Yuan K L, Zheng J, Shen X, *et al.* Sensory nerves promote corneal inflammation resolution via CGRP mediated transformation of macrophages to the M2 phenotype through the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 102: 108426.
- [15] Yoshihara-Hirata C, Yamashiro K, Yamamoto T, *et al.* Anti-HMGB1 neutralizing antibody attenuates periodontal inflammation and bone resorption in a murine periodontitis model [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(5): e00111-e00118.
- [16] 王磊, 彭式韞, 刘青. 白细胞介素 6 与牙周炎的关系 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(1): 53-56.
- [17] 庞雪晶. 巨噬细胞移动抑制因子和细胞间黏附分子-1 在慢性牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠模型中的表达分析 [J]. 安徽医药, 2021, 25(6): 1180-1184.

[责任编辑 金玉洁]