

## 牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬治疗牙周炎的临床研究

王彦敏<sup>1</sup>, 高毅<sup>2</sup>, 李敏<sup>2</sup>, 张影<sup>1</sup>

1. 石家庄市第三医院 口腔科, 河北 石家庄 050000
2. 河北省中医院 口腔科, 河北 石家庄 050000

**摘要:** **目的** 探讨牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗牙周炎的临床疗效。**方法** 选取2017年7月—2018年7月在石家庄市第三医院诊治的牙周炎患者124例作为研究对象,根据用药的不同将所有患者分为对照组(62例)和治疗组(62例)。对照组患者口服甲硝唑芬布芬胶囊,2粒/次,3次/d;治疗组在对照组基础上口服牙痛宁滴丸,10丸/次,3次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的牙周指标、OHIP-14评分、VAS评分、炎症指标和唾液中氧化应激因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为82.26%、96.77%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组临床探诊深度(PD)、龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、临床附着水平(CAL)均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组各项牙周指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组OHIP-14评分、VAS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组OHIP-14评分、VAS评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-17(IL-17)和基质金属蛋白酶-8(MMP-8)水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组炎症因子水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组唾液中丙二醛(MDA)水平均显著降低,超氧化物歧化酶(SOD)水平明显增高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组氧化应激因子水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗牙周炎可有效改善口腔健康状况,促进牙周指标改善,降低血清炎症水平,改善机体氧化应激状态,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 牙痛宁滴丸; 甲硝唑芬布芬胶囊; 牙周炎; 炎症指标; 氧化应激因子

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1137-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.055

## Clinical study on Yatongning Dropping Pills combined with metronidazole and fenbufen in treatment of periodontitis

WANG Yan-min<sup>1</sup>, GAO Yi<sup>2</sup>, LI Min<sup>2</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>

1. Department of Stomatology, Shijiazhuang the Third Hospital, Shijiazhuang 050000, China
2. Department of Stomatology, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Yatongning Dropping Pills combined with Metronidazole and Fenbufen Capsules in the treatment of periodontitis. **Methods** Patients (124 cases) with periodontitis in Shijiazhuang the Third Hospital from July 2017 to July 2018 were divided into control (62 cases) and treatment (62 cases) groups according to the different medication. Patients in the control group were *po* administered with Metronidazole and Fenbufen Capsules, 2 grains/times, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yatongning Dropping Pills on the basis of the control group, 10 pills/times, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the periodontal indexes, OHIP-14 scores, VAS scores, inflammatory markers, and oxidative stress factors in saliva in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.26% and 96.77%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PD, SBI, PLI, and CAL in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, periodontal indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between

收稿日期: 2018-10-15

作者简介: 王彦敏(1970—),女,河北井陘人,副主任医师,硕士,研究方向为口腔临床。E-mail: wym19702013@126.com

two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, OHIP-14 scores and VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, OHIP-14 scores and VAS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, and MMP-8 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, inflammatory factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, MDA level was significantly decreased, but SOD level was significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, oxidative stress factors levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yatongning Dropping Pills combined with Metronidazole and Fenbufen Capsules in the treatment of periodontitis can effectively improve the oral health, promote the improvement of periodontal indexes, reduce the levels of serum inflammation, and improve the oxidative stress state, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Yatongning Dropping Pills; Metronidazole and Fenbufen Capsules; periodontitis; inflammatory index; oxidative stress factor

牙周炎是口腔内科常见的一种牙周慢性炎症疾病,临床上早期以口臭、牙龈出血为主要表现,随着病情进展,可发生牙周溢脓、咬合关系紊乱、牙齿松动等症状,其发病多与糖尿病、牙龈炎、牙石、高血脂、牙菌斑等因素有关<sup>[1]</sup>。若治疗不及时,随着牙周炎对周围组织的破坏,可导致牙齿掉落。因此,寻找积极有效的治疗措施极为关键。甲硝唑芬布芬具有强大的抗厌氧菌作用<sup>[2]</sup>。牙痛宁滴丸具有清热解毒、消肿止痛的功效<sup>[3]</sup>。因此,本研究选取石家庄市第三医院治疗的 124 例牙周炎患者为研究对象,采用牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊进行治疗,获得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月—2018 年 7 月石家庄市第三医院诊治的牙周炎患者 124 例为研究对象,其中男 68 例,女 56 例;年龄 22~50 岁,平均(32.35 $\pm$ 1.16)岁;病程 3~12 个月,平均(4.94 $\pm$ 1.25)个月。

纳入标准:(1)均符合牙周炎诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)均取得患者知情同意。

排除标准:(1)正接受其他方案治疗者;(2)肝肾功能不全者;(3)年龄小于 18 岁者;(4)妊娠、哺乳期妇女;(5)患有糖尿病者;(6)伴有全身严重感染、机体肿瘤者;(7)伴有自身免疫系统疾病者;(8)中途接受其他方案治疗者;(9)对研究药物过敏者;(10)伴有精神疾病者;(11)未取得知情同意者。

### 1.2 分组和治疗方法

根据用药的不同将患者分为对照组(62 例)和治疗组(62 例)。其中对照组男 35 例,女 27 例;年龄 22~48 岁,平均(32.21 $\pm$ 1.05)岁;病程 3~

12 个月,平均(4.87 $\pm$ 1.16)个月。治疗组男 33 例,女 29 例;年龄 22~50 岁,平均(32.48 $\pm$ 1.25)岁;病程 3~12 个月,平均(4.99 $\pm$ 1.32)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服甲硝唑芬布芬胶囊(广州欧化药业有限公司生产,规格甲硝唑 0.1 g、芬布芬 0.75 mg,产品批号 170605),2 粒/次,3 次/d;治疗组在对照组治疗的基础上口服牙痛宁滴丸(贵州神奇药业有限公司生产,规格 30 mg/丸,产品批号 170509),10 丸/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

### 1.3 临床疗效评价<sup>[5]</sup>

显效:经治疗患者相关症状显著减轻或消失,牙周袋探针深度与治疗前相差 2 mm 以上;有效:经治疗患者相关症状有所减轻,牙周袋探针深度与治疗前相差小于 2 mm,但大于 1 mm;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 牙周指标** 临床探诊深度(PD):用牙周探针测量牙周袋深度,探诊使用约 25 g 的力量,测量牙周袋底至龈缘的深度,读取探针上最接近的刻度即为牙周袋深度,以毫米为单位,每个牙在颊(唇)、舌侧的远中、中央、近中测量 6 个位点的探诊深度。龈沟出血指数(SBI):按 Mazza 标准分为 0、1、2、3、4、5 级。菌斑指数(PLI):按 Silness & Le 标准分为 0、1、2、3 度。临床附着水平(CAL):牙周袋底(龈沟底)至釉牙骨质界的距离为牙周附着水平,以毫米为单位。

**1.4.2 OHIP-14 评分<sup>[6]</sup>** OHIP-14 评分共 14 个条目,每个条目内容的自我评价包括 5 个层次,每个层次均有相应的计分:4 分为很经常,3 分为经常,

2分为有时, 1分为很少, 0分为无, 总分56分, 得分越高表明生活质量越差。

**1.4.3 VAS评分<sup>[7]</sup>** 患者感觉无痛, 评分0分; 患者有轻微疼痛, 但能忍受, 评分小于3分; 患者感到疼痛但尚能忍受, 较轻微的影响睡眠, 评分4~6分; 患者出现强烈疼痛且难以忍受, 评分7~10分。

**1.4.4 炎症因子** 于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血5 mL, 采用ELISA法检测白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ , 上海江莱生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ , 上海心语生物科技有限公司)、白细胞介素-17(IL-17, 上海信裕生物科技有限公司)、基质金属蛋白酶-8(MMP-8, 武汉明德生物科技股份有有限公司)水平, 所有操作均严格按照说明书进行。

**1.4.5 氧化应激因子水平** 首先嘱患者清水漱口, 吹干牙面后采用吸潮纸尖收集龈沟液, 滤纸条在患者龈沟内停留30 s后取出, 立即放置于含有PBS的EP试管内, 离心10 min后收集洗脱液放置在-70℃冰箱保存, 采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)、采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平, 试剂盒由北京晶美生物公司生产, 所有操作均严格按照说明书进行。

**1.5 不良反应观察**

对治疗过程中可能出现药物相关的肢体麻木、感觉异常、胃肠道反应、过敏等不良反应进行比较。

**1.6 统计学分析**

统计分析软件为SPSS 19.0。两组牙周指标、相

关评分、炎症因子水平, 氧化应激水平比较行 *t* 检验, 有效率的评价行  $\chi^2$  检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后, 对照组显效32例, 有效19例, 总有效率为82.26%, 治疗组显效53例, 有效7例, 总有效率为96.77%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

**2.2 两组牙周指标比较**

治疗后, 两组患者PD、SBI、PLI和CAL水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组牙周指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表2。

**2.3 两组OHIP-14评分、VAS评分比较**

治疗后, 两组患者OHIP-14评分、VAS评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组OHIP-14评分、VAS评分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表3。

**2.4 两组炎症因子水平比较**

治疗后, 两组患者血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17和MMP-8水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表4。

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	62	32	19	11	82.26
治疗	62	53	7	2	96.77*

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 ( $\bar{x} \pm s, n = 62$ )

Table 2 Comparison on periodontal indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 62$ )

组别	观察时间	PD/mm	SBI	PLI	CAL/mm
对照	治疗前	6.47 $\pm$ 0.48	2.88 $\pm$ 0.37	1.98 $\pm$ 0.35	7.85 $\pm$ 0.39
	治疗后	4.86 $\pm$ 0.34*	1.97 $\pm$ 0.18*	1.14 $\pm$ 0.17*	5.14 $\pm$ 0.17*
治疗	治疗前	6.43 $\pm$ 0.45	2.86 $\pm$ 0.35	1.95 $\pm$ 0.32	7.82 $\pm$ 0.37
	治疗后	3.12 $\pm$ 0.23* $\blacktriangle$	1.12 $\pm$ 0.14* $\blacktriangle$	0.78 $\pm$ 0.13* $\blacktriangle$	4.76 $\pm$ 0.14* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 OHIP-14 评分、VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison on OHIP-14 and VAS scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	OHIP-14 评分		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	17.65 ± 4.37	12.42 ± 2.25*	8.37 ± 1.29	4.28 ± 0.17*
治疗	62	17.62 ± 4.35	9.13 ± 2.14* <sup>▲</sup>	8.34 ± 1.26	2.04 ± 0.12* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 62$ )  
Table 4 Comparison on inflammatory markers between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 62$ )

组别	观察时间	IL-1 $\beta$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-17 ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	MMP-8 ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
对照	治疗前	294.68 ± 42.39	43.75 ± 7.36	36.92 ± 4.25	284.61 ± 32.59
	治疗后	126.75 ± 15.72*	26.62 ± 4.58*	21.34 ± 2.48*	231.83 ± 15.52*
治疗	治疗前	294.65 ± 42.36	43.72 ± 7.32	36.96 ± 4.27	284.56 ± 32.57
	治疗后	97.58 ± 15.63* <sup>▲</sup>	18.63 ± 4.54* <sup>▲</sup>	13.63 ± 2.32* <sup>▲</sup>	172.47 ± 15.42* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.5 两组唾液中氧化应激因子比较

治疗后, 两组唾液中 MDA 水平显著降低, SOD 水平明显增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学

意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组氧化应激因子水平平均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组唾液中氧化应激因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 Comparison on oxidative stress factors in saliva between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MDA ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )		SOD ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	74.67 ± 8.68	39.84 ± 3.82*	12.38 ± 1.69	22.47 ± 2.26*
治疗	62	74.63 ± 8.62	23.45 ± 3.74* <sup>▲</sup>	12.35 ± 1.67	28.74 ± 2.35* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.6 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

### 3 讨论

牙周炎是指病原微生物及其代谢产物在牙龈、牙周组织中繁殖所导致的机体对感染的免疫炎性反应, 其发病与牙周局部菌斑有关, 患者牙龈损伤程度同牙周细菌的繁殖能力密切相关。因此, 对牙周细菌繁殖的抑制有利于降低牙周炎、牙周损伤<sup>[8]</sup>。

甲硝唑芬布芬胶囊中的甲硝唑具有强大的抗厌氧菌作用, 可作用于细菌的 DNA 代谢过程, 促使细胞死亡; 成分中的芬布芬具有抗炎、镇痛和解热的作用<sup>[2]</sup>。牙痛宁滴丸是由山豆根、白芷、青木香、樟脑、黄柏、天然冰片、天花粉、细辛等制成的中

药制剂, 具有清热解毒、消肿止痛的功效<sup>[3]</sup>。因此, 本研究对牙周炎患者采用牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗。治疗后, 对照组有效率为 82.26%, 显著低于治疗组的 96.77% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 PD、SBI、PLI 和 CAL 均明显降低, 且降低程度以治疗组最显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 OHIP-14 评分、VAS 评分显著降低, 且降低程度以治疗组最显著 ( $P < 0.05$ )。说明牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗牙周炎效果显著。

IL-1 $\beta$  为促炎因子的一种, 具有促进炎症细胞对牙周组织损伤的作用<sup>[9]</sup>。TNF- $\alpha$  为促炎细胞因子, 在炎性反应中起着始动作用<sup>[10]</sup>。IL-17 为 T 细胞亚群中促炎因子分泌的一种细胞因子, 可调节 IL-6 联

式激活<sup>[11]</sup>。MMP-8 为胶原水解酶的一种,可破坏牙周结缔组织和骨组织,参与正常牙周组织的改建,对牙周病的诊断有着重要作用<sup>[12]</sup>。本研究中,治疗后,两组血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17、MMP-8 水平均显著下降,且下降程度以治疗组最显著 ( $P < 0.05$ )。说明牙周炎患者采用牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗可有效降低机体炎症反应。

氧化应激损伤也是牙周炎发生的一个因素,局部细菌感染、炎症因子活化均可诱导机体氧化应激损伤发生。SOD 为抗氧化物质,在氧化应激反应中可准确地反映出氧化应激损伤程度;MDA 是机体氧化应激反应的产物,其机体氧化应激程度越高其水平也越高。本研究中,治疗后,两组唾液中 MDA 水平显著降低,而 SOD 水平明显增高,且改善程度以治疗组更显著 ( $P < 0.05$ )。说明牙周炎患者采用牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗可有效降低机体氧化应激反应。

综上所述,牙痛宁滴丸联合甲硝唑芬布芬胶囊治疗牙周炎可有效改善口腔健康状况,促进牙周指标改善,降低血清炎症水平,改善机体氧化应激状态,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] Venugopal P, Lavu V, RangaRao S, *et al.* Evaluation of a panel of single-nucleotide polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 genomic regions in patients with chronic periodontitis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(4):

228-235.

- [2] 陈建国, 蔡建华. 周康胶囊治疗牙周组织病 50 例临床观察 [J]. 洛阳医学专学报, 1994, 13(1): 34.
- [3] 孟宪瑞, 李素红. 西吡氯铵含漱液联合牙痛宁滴丸治疗正畸早期牙龈炎临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(8): 925-926.
- [4] 张志愿. 口腔颌面外科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 184.
- [5] 孟焕新. 牙周病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 4.
- [6] 辛蔚妮, 凌均. 口腔健康影响程度量表的验证研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(4): 242-245.
- [7] 宋文阁, 傅志俭. 疼痛诊断治疗手册 [M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2003: 34-36.
- [8] 刘 锋, 张颖奇. 牙周炎基础治疗对龈沟液中炎症因子水平影响的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 828-830.
- [9] 付 云, 凌均荣, 李延兵, 等. IDDM 牙周病患者龈沟液 IL-1 $\beta$  的检测与分析 [J]. 口腔医学纵横杂志, 2000, 16(4): 293-294.
- [10] 曾玉琴, 朱建勇, 李雪锋, 等. 高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$  在 2 型糖尿病与牙周病关系中的作用 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 32-34.
- [11] 李生柏, 罗 毅. IL-17 和 TGF- $\beta$ 1 对慢性牙周炎的影响研究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(3): 118-121.
- [12] Escalona L A, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis [J]. *Invest Clin*, 2016, 57(2): 131-142.