

补肾固齿丸对中老年慢性牙周炎患者的疗效及免疫因子和炎症因子的影响

孟凡利¹, 霍峰^{1*}, 刘锐¹, 李乐¹, 马铮²

1. 承德医学院附属医院 口腔科, 河北 承德 067000

2. 承德医学院附属医院 康复科, 河北 承德 067000

摘要:目的 探讨补肾固齿丸治疗中老年牙周炎患者的疗效及作用机制。方法 选取2016年1月—12月承德医学院附属医院收治的120例中老年牙周炎患者, 随机分为2组($n=60$)。对照组给予基础治疗, 试验组在对照组基础上口服补肾固齿丸4 g/次, 2次/d, 均连续治疗3个月。对比两组治疗前后的牙周疗效指标、免疫因子和炎症因子以及中医证候积分的变化。结果 治疗前两组的观察指标和中医证候总积分无统计学差异。治疗后, 两组的牙周疗效指标(患牙平均探诊深度、菌斑指数、附着丧失水平)均较治疗前降低, 且试验组的均低于对照组的($P<0.05$); 两组血清免疫蛋白IgM、IgA未发生改变, IgG水平高于治疗前, 且试验组的IgG水平高于对照组($P<0.05$); 两组血清炎症因子IL-6、IL-1 β 、C反应蛋白、TNF- α 水平均较治疗前降低, 且治疗组的低于对照组的($P<0.05$); 两组中医证候积分显著降低, 且试验组的低于对照组的($P<0.05$)。结论 补肾固齿丸辅助治疗中老年牙周炎患者有利于提高临床疗效、改善患者免疫功能、降低炎症反应水平。

关键词: 补肾固齿丸; 牙周炎; 免疫球蛋白; 炎症因子; 菌斑指数

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1782-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.023

Effect of immune factors and serum inflammatory factors in Bushen Guchi Pills treatment of chronic periodontitis in elderly patients

MENG Fan-li¹, HUO Feng¹, LIU Rui¹, LI Le¹, MA Zheng²

1. Department of Stomatology, Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde 067000, China

2. Department of Rehabilitation, Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect and mechanism of Bushen Guchi Pills in the treatment of middle-aged and elderly patients with periodontitis. **Methods** 120 middle-aged and elderly patients with periodontitis admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from January to December 2016 were enrolled and divided randomly into two groups ($n=60$). The control group was given basic treatment. The experimental group was given Bushen Guchi Pills 4 g/time, twice a day for 3 months on the basis of the control group. The changes of periodontal efficacy index, immune factors, inflammatory factors and TCM syndrome scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the indexes and total score of TCM syndromes between the two groups. After treatment, the indexes of periodontal efficacy (mean probing depth, plaque index and attachment loss) in both groups were lower than those before treatment, and these indexes in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Serum IgM and IgA did not change in both groups, IgG level was higher than that before treatment, and IgG level in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum levels of IL-6, IL-1 β , CRP, and TNF- α in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$). The scores of TCM syndromes in two groups were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Bushen Guchi Pills adjuvant treatment of middle-aged and elderly patients with periodontitis is beneficial to improving clinical efficacy and immune function, and reducing the level of inflammatory response.

Key words: Bushen Guchi Pills; periodontitis; immunoglobulin; inflammatory factor; plaque index

收稿日期: 2017-05-20

作者简介: 孟凡利(1980—), 男, 主治医师, 研究方向为口腔科疾病的诊治。Tel: 15903145278 E-mail: 376615629@qq.com

*通信作者 霍峰(1965—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为口腔科疾病的诊治。

慢性牙周炎是临床常见的慢性口腔疾病, 牙菌斑引起牙周支持组织发生炎症反应, 导致牙龈出血、牙周袋形成、牙槽骨吸收, 最终导致牙齿松动、脱落。由于慢性牙周炎的始动因子是厌氧菌感染, 因此西医临床常采用龈上洁治、龈下刮治联合抗生素类漱口水综合治疗。但牙周袋内存在大量的厌氧菌难以被清除, 因此西医治疗慢性牙周炎的疗效并不理想^[1]。

中医学理论认为, 肾主骨, 齿为骨之余, 肾气充盈则牙齿坚固。慢性牙周炎的发生与肾气不足密切相关, 其中以肾阴虚证型最为常见。补肾固齿丸以中医学理论为指导, 以六味地黄丸为基础研制的一种治疗牙周病的中成药, 在“安肾固齿”治疗原则指导下, 治疗肾虚火旺型牙周炎安全有效^[2]。该药通过补肾达到固齿的目的, 但其作用机制尚未完全阐明, 已有研究认为可能与影响机体免疫功能有关^[3]。本研究探讨了补肾固齿丸治疗中老年牙周炎患者的牙周疗效及对血清免疫球蛋白、炎症因子的影响, 以探讨其作用机制, 以便临床更好地应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—12 月承德医学院附属医院口腔科收治的 120 例中老年牙周炎患者进行前瞻性研究, 随机分为试验组和对照组, 各 60 例。其中试验组男 37 例、女 23 例, 年龄 44~87 岁, 平均 (67.1 ± 13.0) 岁, 治疗前患牙平均探诊深度 (PD) (5.81 ± 0.57) mm, 菌斑指数 (PLI) (2.04 ± 0.37) , 附着丧失水平 (AL) (3.90 ± 0.16) mm。对照组男 39 例、女 21 例, 年龄 44~83 岁, 平均 (65.3 ± 12.0) 岁, 治疗前患牙平均 PD (5.94 ± 0.60) mm, PLI (2.11 ± 0.32) , AL (3.86 ± 0.19) mm。两组患者的年龄、性别、PD、PLI、AL 水平比较, 差异无统计学意义。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 慢性牙周炎的西医诊断符合中华医学会口腔学分会制定的诊断标准^[4]; (2) 中医诊断符合《中药新药临床指导原则》中肾阴虚的标准^[5]; (3) 患牙 PD 4~8 mm, AL < 3.0 mm; (4) 患者了解本研究且愿意接受相关检查, 并签署知情同意书; (5) 3 个月内未使用过免疫调节剂或免疫抑制剂; (6) 研究方案获得本院医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1) 妊娠及哺乳期妇女; (2) 伴有严重的肝肾功能疾病、免疫系统疾病、全身感

染性疾病者; (3) 地方性牙病患者。

1.3 治疗方法

对照组患者采用基础治疗, 给予龈上洁治、龈下刮治联合治疗, 每次进食后采用替硝唑漱口水含漱, 3 次/d, 连续治疗 3 个月。

试验组患者采用基础治疗加补肾固齿丸治疗, 基础治疗同对照组, 补肾固齿丸 (成都九芝堂金鼎药业有限公司生产, 规格 1 g/30 丸, 国药准字 Z51021248), 4 g/次, 2 次/d, 连续服用 3 个月。

1.4 观察指标及评价标准

1.4.1 牙周疗效指标^[2] 对比两组患者治疗前后的 PD、PLI、AL 水平变化, PD 采用标准刻度探针测定, 为所选牙的颊侧近中、中央、远中、舌侧中央 PDL 的均值。PLI 按照 Silness 和 LLe 标准测定。AL 为所选牙的颊侧近中、中央、远中及舌侧中央 AL 的均值。

1.4.2 免疫因子与炎症因子 检测并比较两组患者治疗前后血清免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平。

抽取患者空腹静脉血, 离心分离血清, 采用速率散射比浊法检测 IgA、IgM、IgG, 试剂盒购自美国贝克曼-库尔特公司。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 IL-6、TNF- α 、IL-1 β , 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。严格按照试剂盒说明书操作, 检测仪器为美国 Bio-Tek 酶标仪。CRP 采用免疫透射比浊法检测, 检测仪器为日本东芝 7060 全自动生化仪。

1.4.3 中医证候评分^[5] 观察两组患者治疗前后中医证候变化 (腰膝酸软、五心烦热、头晕耳鸣、口燥咽干、形体消瘦、失眠健忘、齿松脱发、遗精早泄、经少经闭、舌质红少津、脉细数), 根据患者的临床表现分别赋予 0 分、1 分、2 分、3 分, 计算证候总积分, 积分越高表示临床证候越严重。

1.5 统计方法

数据统计分析采用 SPSS 16.0 进行处理, 所有计量指标均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 两组间比较采用两组独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 治疗前后牙周临床疗效指标的比较

治疗前, 试验组和对照组的 PD、PLI、AL 差异无统计学意义。治疗后, 两组患者均较治疗前降低, 且试验组患者的 PD、PLI、AL 均低于对照组

($P<0.05$)。见表1。

2.2 治疗前后免疫球蛋白水平比较

治疗前, 试验组和对照组血清 IgA、IgM、IgG 水平差异无统计学意义。治疗后, 两组血清 IgM、IgA 未发生改变, IgG 水平均高于治疗前, 且试验组的 IgG 水平高于对照组的 ($P<0.05$)。见表2。

2.3 治疗前后的血清炎症因子水平比较

治疗前, 试验组和对照组的血清 IL-6、IL-1 β 、

CRP、TNF- α 水平的差异无统计学意义。治疗后, 两组 IL-6、CRP、TNF- α 、IL-1 β 的水平均降低, 且试验组的低于对照组的 ($P<0.05$)。见表3。

2.4 治疗前后的中医证候积分比较

治疗前, 试验组和对照组的中医证候总积分的差异无统计学意义。治疗后两组的中医证候总积分均降低, 且试验组显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表4。

表1 治疗前后牙周临床疗效指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)

Table 1 Comparison of clinical efficacy of periodontal before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	观察时间	PD/mm	PLI	AL/mm
对照	治疗前	5.94 $\pm$ 0.60	2.11 $\pm$ 0.32	3.86 $\pm$ 0.19
	治疗后	2.89 $\pm$ 0.50*	1.47 $\pm$ 0.29*	3.21 $\pm$ 0.20*
试验	治疗前	5.81 $\pm$ 0.57	2.04 $\pm$ 0.37	3.90 $\pm$ 0.16
	治疗后	2.37 $\pm$ 0.41* Δ	1.14 $\pm$ 0.26* Δ	2.95 $\pm$ 0.18* Δ

与同组治疗前比较 * $P<0.05$, 与对照组治疗后比较 $\Delta P<0.05$, 下同

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment, same as blow

表2 治疗前后免疫球蛋白水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)

Table 2 Comparison of immunoglobulin levels before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	观察时间	IgM/(g $\cdot$ L $^{-1}$)	IgA/(g $\cdot$ L $^{-1}$)	IgG/(g $\cdot$ L $^{-1}$)
对照	治疗前	1.33 $\pm$ 0.42	2.92 $\pm$ 0.50	14.02 $\pm$ 1.03
	治疗后	1.31 $\pm$ 0.40	2.90 $\pm$ 0.43	15.17 $\pm$ 1.17*
试验	治疗前	1.26 $\pm$ 0.37	2.84 $\pm$ 0.48	13.81 $\pm$ 0.96
	治疗后	1.34 $\pm$ 0.38	2.94 $\pm$ 0.44	16.02 $\pm$ 1.08* Δ

表3 治疗前后炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)

Table 3 Comparison of the levels of inflammatory cytokines before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng $\cdot$ L $^{-1}$)	CRP/(mg $\cdot$ L $^{-1}$)	IL-6/(ng $\cdot$ L $^{-1}$)	IL-1 β /(ng $\cdot$ L $^{-1}$)
对照	治疗前	23.16 $\pm$ 6.20	7.89 $\pm$ 2.20	20.15 $\pm$ 3.50	3.11 $\pm$ 0.96
	治疗后	13.39 $\pm$ 4.17*	4.86 $\pm$ 1.54*	15.71 $\pm$ 2.67*	1.32 $\pm$ 0.45*
试验	治疗前	22.74 $\pm$ 5.59	8.14 $\pm$ 1.96	19.83 $\pm$ 3.12	3.24 $\pm$ 0.81
	治疗后	9.64 $\pm$ 3.20* Δ	3.92 $\pm$ 1.33* Δ	13.60 $\pm$ 2.54* Δ	0.84 $\pm$ 0.22* Δ

表4 中医证候总积分 ($\bar{x} \pm s, n=60$)

Table 4 TCM syndrome total score ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	观察时间	中医证候总积分/分
对照	治疗前	20.08 $\pm$ 5.58
	治疗后	13.20 $\pm$ 4.11*
试验	治疗前	21.96 $\pm$ 5.72
	治疗后	7.95 $\pm$ 2.20* Δ

3 讨论

慢性牙周炎是一种进行性疾病, 其病程较长,

早期不适感轻微, 因而未能引起足够的重视^[6]。牙龈发生厌氧菌感染后牙龈支持组织逐渐受到破坏, 随着病程的进展, 导致牙齿松动、脱落, 严重影响患者的咀嚼功能^[7]。此外口腔内的厌氧菌大量繁殖, 引起严重的口腔异味而影响正常的人际交往, 给慢性牙周炎患者的身心健康均造成不利影响^[8]。近年来随着生活水平提高, 对口腔疾病治疗和口腔保健也越来越重视^[9]。

目前临床上将龈上、下牙石洁治术作为治疗慢性牙周病的首选方法, 但是单纯的牙周基础治疗效

果并不十分理想,需要同时辅以抗生素治疗^[10],以阻断或减轻厌氧菌引起的牙周损害,提高牙周韧带细胞活性,促进牙周新附着的形成^[11]。

近年来,中医药在口腔科疾病治疗中的作用已受到临床重视。慢性牙周炎属于中医学“牙宣”、“齿衄”范畴,中医学理论认为肾主骨,齿为骨之余,肾气、肾精亏虚则齿失濡养,引起骨质痿软,兼以阴虚火旺,使虚火上炎、血不循经^[12]。治则以补肾益气、清热解毒为法。补肾固齿丸方用生熟地黄、紫河车益精填髓、滋补肾气^[13];骨碎补、枸杞子、五味子、鸡血藤补益肝肾、强筋健齿^[14];野菊花、漏芦、丹皮、丹参、郁金凉血消肿、清热解毒^[15];山药、黄芪健脾益气、扶正固本;牛膝、茯苓、泽泻利水渗湿、引火下行^[16]。加入肉桂阳中求阴,解除虚火^[17]。诸药合用,共奏补肾益气、清热活血之功效。本研究在基础治疗之上辅以补肾固齿丸治疗慢性牙周炎,治疗3个月后患者的中医证候总积分显著低于基础治疗者,PD、PLI、AL均低于基础治疗者,这一结果证实了补肾固齿丸有助于改善牙周炎症,具有良好的疗效。

虽然细菌感染是引起慢性牙周炎的始动因子,但宿主本身的免疫机制在疾病的发生和进展中也起到重要的作用^[18]。老年人群的免疫力普遍降低,因此本研究选择老年患者为研究对象。推测体液免疫反应对病变的牙周组织具有一定的保护作用。血清免疫球蛋白水平是反映体液免疫功能的常用指标,本研究对患者的血清免疫球蛋白水平进行检测,发现采用补肾固齿丸辅助治疗者的血清IgG水平高于基础治疗者,这一结果提示补肾固齿丸可能是通过增强机体体液免疫功能而发挥治疗慢性牙周炎疗效的。

牙槽骨的丧失是慢性牙周炎的病理改变之一,有研究认为炎性细胞因子导致机体的炎症反应过激是造成牙周炎症和牙槽骨吸收的作用机制^[19]。TNF- α 是炎症反应的启动因子,可刺激破骨细胞的增殖、分化,促进牙槽骨的吸收,同时还可抑制牙周膜成纤维细胞转化。白介素家族是机体重要的免疫调节因子。IL-6、IL-1 β 可抑制单核-巨噬细胞产生大量的炎症介质,进一步影响机体的抗感染作用。CRP是急性时相反应蛋白,可灵敏地反映机体炎症反应程度。

综上,采用补肾固齿丸辅助治疗者血清IL-6、CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平低于基础治疗者,这一结

果提示,补肾固齿丸可能是通过调节机体炎性细胞因子的分泌水平和活性,进一步调控炎性细胞因子网络,从而减轻老年患者牙周局部的炎症反应程度,促进牙周组织的修复。因此,补肾固齿丸辅助治疗中老年牙周炎患者有利于提高临床疗效、改善患者免疫功能、降低炎症反应水平。

参考文献

- [1] 李吉海,李春晖,曹正国,等.替硝唑局部用药治疗牙周炎的临床疗效及安全性评价[J].临床和实验医学杂志,2014,13(4):276-279.
- [2] 安志国,丁一.补肾固齿丸治疗肾虚火旺型牙周炎的疗效及安全性评估[J].国际口腔医学杂志,2007,34(4):235-238.
- [3] 王晶,冯巧巧,周玉明,等.牙周炎与患者机体代谢综合征的相关性及中药治疗的临床效果[J].中国现代医学杂志,2014,24(9):83-87.
- [4] 中华医学会.临床诊疗指南:口腔医学分册[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 程茜,高伟民,曹彬,等.银杏叶提取物与盐酸米诺环素辅助治疗牙周炎的疗效比较[J].中华口腔医学杂志,2014,49(6):347-351.
- [7] 孙晓军,孟焕新,释栋,等.侵袭性牙周炎患者血浆钙结合蛋白与血液中性粒细胞数相关性的研究[J].中华口腔医学杂志,2014,49(11):649-651.
- [8] 欧阳翔英.关于重度牙周炎的诊断标准[J].中华口腔医学杂志,2017,52(2):72-74.
- [9] 刘玉娇,李洁婷,任秀云,等.牙周治疗对伴动脉粥样硬化牙周炎白细胞介素6及基质金属蛋白酶影响的动物实验[J].中华口腔医学杂志,2014,49(3):155-160.
- [10] 孙秀玲,袁旺美,林榜.康复新液联合米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(10):1636-1639.
- [11] Saglam M, Kantarci A, Dundar N, et al. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial[J]. Lasers Med Sci, 2014, 29(1): 37-46.
- [12] 宋宁,吕芳丽,黄世光,等.黄芩、白芍水提取物对牙周炎血清IgG1和IgG2a影响的动物实验[J].中华口腔医学杂志,2014,49(2):89-94.
- [13] 孟凡利,霍峰,马铮,等.补肾固齿丸对中老年慢性牙周炎骨质影响的研究[J].河北医学,2016,22(12):2093-2094.
- [14] 吕宗凯,郑杨灿,杨映阳,等.补肾固齿丸治疗牙周炎的Meta分析[J].中华口腔医学研究杂志:电子版,

- 2015, 4(4): 308-312.
- [15] 吴贾涵, 杨 萍, 李绍岳, 等. 补肾固齿丸辅助牙周基础治疗的牙槽骨改变的研究 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2015, 1(1): 81-84.
- [16] 郭立华, 高维诺, 路 丽, 等. 补肾坚骨汤对牙周炎大鼠血清白细胞介素-6 和骨钙素影响的实验研究 [J]. 中华老年口腔医学杂志, 2014, 3(6): 330-334.
- [17] 井 芳, 刘宝珍. 六味地黄丸配合基础治疗牙周炎前后血清 IL-6 及 BGP 变化研究 [J]. 贵州医药, 2015, 7(7): 650-652.
- [18] Sokos D, Scheres N, Schoenmaker T, et al. A challenge with *Porphyromonas gingivalis* differentially affects the osteoclastogenesis potential of periodontal ligament fibroblasts from periodontitis patients and non-periodontitis donors [J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(2): 95-103.
- [19] 陈 蕾, 苏 媛, 倪 佳, 等. 牙周基础治疗对伴 2 型糖尿病的中、重度牙周炎患者牙周炎症控制、血清炎症指标及代谢水平影响 [J]. 华西口腔医学杂志, 2014, 1(1): 66-70.