

## 盐酸米诺环素软膏治疗口腔常见病的临床应用进展

岳 轩

皖南医学院第一附属医院, 安徽 芜湖 241000

**摘要:** 盐酸米诺环素软膏是一种新型的半合成四环素, 近年来在口腔常见病的治疗和研究中备受关注。对其在慢性牙周炎、牙周牙髓联合病变、窦道型根尖周炎、智齿冠周炎、种植体周围炎、干槽症等临床治疗中的应用进行综述, 为盐酸米诺环素软膏在口腔疾病治疗中的进一步推广应用提供依据。

**关键词:** 盐酸米诺环素软膏; 口腔疾病; 临床疗效

中图分类号: R988.2 文献标志码: R 文章编号: 1674-6376 (2018) 10-1925-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.034

## Progress in clinical application of minocycline hydrochloride ointment in common oral diseases

YUE Xuan

The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 24100, China

**Abstract:** Minocycline hydrochloride ointment is a new type of semi-synthetic tetracycline. In recent years, it has drawn much attention in the treatment and research of common oral diseases. In this paper, its clinical applications in chronic periodontitis, combined periodontal-endodontic lesions, periapical periodontitis with sinus, wisdom tooth pericoronitis, peri-implantitis and dry socket were reviewed, which provided the basis for the further popularization and application of minocycline hydrochloride ointment.

**Key words:** minocycline hydrochloride ointment; oral disease; clinical efficacy

盐酸米诺环素又名盐酸二甲胺四环素, 为第二代半合成四环素, 具有脂溶性高、抗菌谱广、渗透性强等特点<sup>[1]</sup>, 同时四环素族药物可抑制胶原酶活性。盐酸米诺环素软膏为局部缓释剂一种, 释放度主要按一级动力学过程, 可较长时间持续释放活性成分, 遇水形成一层保护膜, 维持局部有效药物浓度, 从而发挥长效抗菌作用<sup>[2]</sup>。有研究表明盐酸米诺环素软膏可有效抑制龈沟液中胶原酶的活性, 并对骨组织有亲和力, 从而减少对牙周结缔组织破坏, 减少骨吸收, 提高牙周膜细胞在牙根面上生长, 进而有利于牙周组织再生和新附着物的形成<sup>[3]</sup>。

口腔常见病大多数为慢性感染性疾病, 由于口腔独特的解剖结构和生理功能等特点, 口腔常见病的治疗一般是在机械治疗的基础上辅以全身用药, 但是到达口腔局部病灶组织时血药浓度低, 达不到理想的临床疗效。盐酸米诺环素软膏在 2000 年前

后开始应用于口腔疾病的临床局部用药治疗<sup>[4]</sup>, 因其抗菌谱广, 局部用药疗效高, 不良反应小, 操作简单, 疗程短等特点逐渐成为牙周局部治疗的常用药<sup>[5]</sup>。近年来盐酸米诺环素软膏在临床上的应用和研究得到进一步的深入和扩展, 治疗范围从慢性牙周炎到牙周牙髓联合病变、窦道型根尖周炎、智齿冠周炎、种植体周围炎、干槽症等, 积累了丰富的临床治疗和研究资料<sup>[6]</sup>。本文拟对盐酸米诺环素软膏在临床常见口腔疾病中的应用进行总结, 为其进一步推广应用以及合理用药提供理论依据。

### 1 慢性牙周炎

慢性牙周炎是一种慢性非特异性炎症, 是由于细菌侵犯牙周组织而引起的病变, 如果不积极有效治疗, 可能导致成年人牙齿丧失。临床主要采用机械除菌治疗, 但不能有效控制菌群的生长, 即使辅以全身用药, 但到达口腔病灶组织的血药浓度低,

收稿日期: 2018-04-20

第一作者: 岳 轩, 医学硕士, 研究方向口腔医学。Tel: 17856909818 E-mail: 1653326075@qq.com

所以很难达到理想的治愈效果。

从目前检索到的文献资料来看,国内将盐酸米诺环素软膏用于治疗慢性牙周炎始约于2000年<sup>[7]</sup>。蔡朝熙等<sup>[8]</sup>用盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎40例,以20 g/L碘甘油治疗40例作为对照组,两组每次均用药约0.05 mL,7 d复诊1次,4次为1个疗程。结果显示:两组治疗的各项指标[牙龈指数(GL)、牙周袋深度(PDL)、松动度(MD)]均好于治疗前,观察组的总有效率为97.5%;对照组的总有效率为75%。

张大风等<sup>[9]</sup>用盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗慢性牙周炎,结果表明较单纯用盐酸米诺环素软膏,联合用药的总有效率更高,替硝唑可抑制细菌DNA合成,主要作用于厌氧菌,两种药联合应用能够更为明显地缓解患者临床症状,同时也不增加不良反应发生。有研究发现<sup>[10]</sup>用盐酸米诺环素软膏辅助超声龈下刮治或根面平整术治疗慢性牙周炎的疗效显著。也有研究发现<sup>[11]</sup>慢性牙周炎进行开放性皮瓣清创治疗后用盐酸米诺环素软膏作为局部辅助用药,临床效果较好,这可能因为较单纯的机械治疗,盐酸米诺环素软膏的应用更有利于促进牙周组织的生长和修复。

因此认为盐酸米诺环素软膏作为治疗慢性牙周炎的局部用药临床效果优于碘甘油,与替硝唑联合用药疗效更好,是机械治疗慢性牙周炎可靠的辅助用药。

## 2 牙周牙髓联合病变

牙周牙髓联合病变是同一个牙并存着牙周病变和牙髓病变,且互相融合联通,感染可源于牙髓,也可源于牙周,或两者独立发生<sup>[12]</sup>,两种病变可互相扩散,治疗难度大,见效慢。

一直以来对于牙周牙髓联合病变的治疗,更多关注的是牙髓治疗,对于牙周治疗也是简单地进行局部冲洗上药,有时临床疗效不佳,只能选择患牙拔除。近年来国内学者开始研究应用盐酸米诺环素软膏治疗牙周牙髓联合病变。李宝奎等<sup>[13]</sup>发现盐酸米诺环素辅助根管治疗在牙周牙髓联合病变中取得了较好的临床效果,两组患者均进行常规的牙周治疗,并对牙周袋内进行冲洗,1次/周,共4周。对照组97例(110颗牙齿)不上药,观察组98例(116颗牙齿)在牙周袋内注入2%盐酸米诺环素软膏,之后均进行根管治疗。两组的临床效果进行比较,满意度及牙龈出血的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。根管治疗去除根管内感染坏死的组织,可有效控制

病原菌的感染;而牙周治疗也改善牙龈出血症状,减轻患者的临床症状,患者更易接受,提高患者的满意度。

程茵<sup>[14]</sup>探讨经根管-根尖-牙周途径应用盐酸米诺环素治疗牙周牙髓联合病变,在常规牙周治疗及根管预备等处置基础上,对照组以樟脑酚棉消毒根管后牙周袋内注入盐酸米诺环素,试验组从根管-根尖-牙周途径应用盐酸米诺环素软膏,这种给药方式到达病变组织的局部浓度高,彻底清除病灶,说明用药途径对于治疗也很重要,可提高临床疗效。

用盐酸米诺环素软膏联合根管治疗对于牙周牙髓联合病变有一定的临床效果。但学者认为需要找到病源在于牙周还是牙髓,从而有效地侧重治疗,尽量保留住患牙。

## 3 窦道型根尖周炎

根尖周炎是指发生于根尖周围组织的炎症性疾病,多为牙髓炎的继发病,当根管内病原刺激物毒性很强,或机体抵抗力较弱时,未经控制的慢性根尖周脓肿炎症通过骨壁或软组织,可形成窦道型根尖周炎。对于一些顽固性根尖周炎,病原菌无法彻底清除,给临床治疗增加了难度,临床上虽也采用根尖切除手术治疗,但创伤大,且患者难以接受。

临床上对于窦道型根尖周炎的治疗,目的就是清理根管,根管消毒封药杀菌,以往采用的药物一般为樟脑苯酚。盐酸米诺环素软膏治疗窦道型根尖周炎是最近几年国内开始在临床上的尝试。王晓雪等<sup>[15]</sup>研究发现用盐酸米诺环素软膏治疗窦道型根尖周炎,在根管预备完成后,实验组56例患者加压注入2%盐酸米诺环素软膏,对照组40例导入甲醛甲酚加碘仿糊剂,封药1周后复诊。因实验组导入药物直到少量从瘘道口溢出为止,局部浓度高,作用时间长,抗菌、消炎促进组织愈合,故总有效率较高。但是对于一些顽固性的根尖周炎,可能与根尖周真菌感染及根尖细菌生物膜有关,而抗生素的作用有限,无法完全消除根尖细菌生物膜,这时根尖切除手术可提高治愈率。总体上来说,盐酸米诺环素软膏治疗窦道型根尖周炎取得较满意的临床效果,且创伤小、患者疼痛程度低。

## 4 智齿冠周炎

智齿冠周炎是指智齿(第三磨牙)萌出不全或者阻生时,牙冠周围软组织发生的炎症,临床上以下颌智齿冠周炎多见。急性期智齿冠周炎的治疗多采用双氧水和生理盐水交替冲洗,再辅以碘甘油

局部用药或者全身用药。

智齿冠周炎在临床上很常见,彻底的治疗方法是拔除智齿,但对于急性期的处理也很重要,不然可能会引起咬肌间隙的感染等。张贤华等<sup>[16]</sup>通过分析认为盐酸米诺环素软膏可有效控制冠周组织的炎症,缓解局部疼痛、肿胀等症状,同时降低冠周袋内微生物的浓度以及改变革兰阴性菌、革兰阳性菌和螺旋体的构成比,可以降低冠周盲袋内细菌总量,从而有效控制冠周感染。

张军岐<sup>[17]</sup>研究盐酸米诺环素软膏对智齿冠周炎的治疗作用,采用病例对照研究,对于早期未服用抗生素的患者,在常规的局部冲洗后,实验组44例给予盐酸米诺环素软膏,冠周冲洗后给药仅1次,对照组42例给予常规碘甘油,冠周冲洗后给药,每日1次,疗程均3~7 d,结果实验组疗效显著高于对照组( $P < 0.05$ )。然而对于早期已经服用抗生素的患者,采用哪种局部用药无明显的统计学差异,但是学者认为对于局部能应用抗生素就不采用全身用药。因此盐酸米诺环素软膏作为智齿冠周炎的局部用药,优于碘甘油,局部给药疗效高,临床效果好,且医生方便操作,还可减少患者的疼痛及复诊的次数。

## 5 种植体周围炎

种植体周围炎是种植体植入后或行使功能后发生在种植周围组织的慢性炎症,是种植治疗主要并发症之一<sup>[18]</sup>。种植体周围软组织炎症和边缘骨吸收的发生与微生物感染密切相关。

对于种植体周围炎的治疗就是有效控制细菌感染,消炎止痛。万英明<sup>[19]</sup>用盐酸米诺环素软膏局部治疗种植体周围炎40例,2%碘甘油作为对照组,结果显示:观察组无效0例,好转6例,显效5例,痊愈29例,总有效率为85%;对照组无效3例,好转12例,显效11例,痊愈14例,总有效率62.5%;实验组治疗效果明显高于对照组。

段妍等<sup>[20]</sup>用盐酸米诺环素局软膏部治疗种植体周围炎35例。用药前后分别测量牙龈指数,菌斑指数,探诊出血指数,改良出血指数,探诊深度,牙龈乳头指数。常规治疗后于种植体周龈袋或牙周袋注入盐酸米诺环素软膏,直至在龈沟溢出。结果显示与对照组比较,探诊出血指数和改良出血指数有明显改变( $P < 0.05$ ),菌斑指数,探诊深度,牙龈乳头指数无明显统计学改变,该结果说明盐酸米诺环素软膏对于牙龈出血有一定的改善,但对于菌斑指数改善不明显,有待进一步的临床研究。

对于种植以后出现的软组织炎症,采用盐酸米诺环素软膏局部治疗及短期用药,不失为一个较好的治疗方法,但是对于种植修复体的长期疗效,需找到其真正病因所在。

## 6 干槽症

干槽症又称牙槽骨骨炎,纤维蛋白溶解性牙槽骨骨炎等,典型表现是拔牙2~3 d内剧烈疼痛,预防和治疗的方法包括选择正确的拔牙方法、减少手术创伤、使用抗菌药物等<sup>[21]</sup>。

由于干槽症的病因不确切,对此病的预防和治疗也一直在研究中,近几年有人尝试临床上用盐酸米诺环素软膏预防及治疗干槽症。刘文学等<sup>[22]</sup>用盐酸米诺环素软膏明胶海绵预防阻生牙干槽症临床效果确切。患者均进行常规的患牙拔除,最后于观察组放置盐酸米诺环素软膏明胶海绵折叠于牙槽窝中,对照组不放置任何药物,结果显示观察组未出现干槽症病例,对照组发生干槽症4例,且观察组未出现明显的不良反应。

梁建娥等<sup>[23]</sup>用盐酸米诺环素软膏治疗干槽症,患者均存在拔牙窝内空虚,部分患者伴有残留血块和腐败性恶臭。所有患者均行传导阻滞麻醉,去除牙槽窝的腐败坏死组织,用3%过氧化氢和生理盐水冲洗,直到牙槽窝中充满新鲜血液为止,观察组采用盐酸米诺环素软膏治疗,对照组采用碘仿纱条填塞拔牙窝。结果观察组显效37例,有效1例,无效0例,总有效率100%;对照组显效28例,有效15例,无效1例,总有效率为97.73%,观察组的临床疗效好于对照组。

干槽症的病因之一就是感染学说,应用盐酸米诺环素软膏治疗可能因其抗菌谱广,局部药效高,所以对于预防及治疗具有一定的临床效果,且操作简单,减轻患者疼痛,促进愈合。但对于干槽症其他病因,采用其治疗是否合理,有待进一步研究。

## 7 其他

盐酸米诺环素软膏对于固定义齿修复后牙周炎<sup>[24]</sup>,牙周脓肿<sup>[25]</sup>,药物增生性牙龈炎<sup>[26]</sup>及正畸过程中引起牙龈炎<sup>[27]</sup>等进行局部用药,均有一定的临床效果。

## 8 结语

盐酸米诺环素软膏已应用于口腔疾病的各个领域,包括牙周、牙体牙髓、口腔颌面外科、修复、正畸等。目前研究认为:在临床操作方面,盐酸米诺环素软膏是针剂,充填于注射器中,直接导入牙周袋、盲袋或者根管内,有效地防止交叉感染,也给医



生操作带来了很大的方便。在临床药效方面,其作为一种局部缓释剂,药物缓慢释放于牙周组织中,长时间发挥药效,且无明显的不良反应,减轻患者的痛苦,复诊依从性更好,这样也有利于长期的疗效维护和防止复发<sup>[28]</sup>。在临床效果方面,盐酸米诺环素软膏作为一种半合成抗生素,对多种厌氧及兼性厌氧菌有抑制作用,对牙龈指数、牙周袋深度等均有明显的改善。

但是作为一种容易产生耐药性的抗生素,盐酸米诺环素软膏在口腔疾病中耐药问题仍然需要注意<sup>[29]</sup>。国外有研究发现<sup>[30]</sup>大多数牙周病患者在机械治疗后给予局部抗生素,有较好的临床效果,但是在局部给药6d后,口腔中耐四环素的菌群增多,其中改变最明显的是链球菌,其中轻链球菌、血链球菌等可能成为心脏疾病的病因,比如感染性心内膜炎,由于口腔生物膜的存在,提供了良好的条件,增加了细菌之间基因的转换的机会,细菌携带一些耐药基因(Tn916)通过环化、接合转移到新的宿主,造成新的耐药菌株的产生,所以口腔领域的局部抗生素仍需合理应用。医生在临床应用中,应根据患者的病情不同,注意给药的剂量、次数,一定要避免药物滥用。

国内学者对盐酸米诺环素软膏在口腔常见病的临床应用进行积极的探索,今后仍需要开展大样本得临床研究探讨其在口腔中的应用,包括观察用药后口腔中不同种类细菌数量的变化情况、与其他药品或者临床治疗方式联合应用以提高对口腔疾病的疗效等,同时应密切关注不良反应,从而为盐酸米诺环素软膏在临床上遂于口腔疾病的治疗提供更丰富的资料与依据,促进其更为广泛的临床应用。

#### 参考文献

- [1] 周明,林松杉,周炜,等. 盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床观察[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2007, 17(4): 225-226.
- [2] 王晓雪,武东辉,陈桐楷,等. 盐酸米诺环素软膏的释放度研究[J]. 广东牙病防治, 2012, 20(11): 579-583.
- [3] 耿素芳,曹采方,陈智滨,等. 盐酸米诺四环素软膏对龈沟液中胶原酶的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(5): 336-339.
- [4] van Steenberghe D, Rosling B, Söder P O, et al. A 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis [J]. J Periodontol, 1999, 70(6): 657-667.
- [5] Jung D Y, Park J C, Kim Y T, et al. The clinical effect of locally delivered minocycline in association with flap surgery for the treatment of chronic severe periodontitis: a split-mouth design [J]. J Clin Periodontol, 2012, 39(8): 753-759.
- [6] 马军卫,乔璐. 盐酸米诺环素软膏在口腔科中的应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(19): 185-186.
- [7] 王聪,何晓松,黄方连. 盐酸米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2003, 19(12): 753.
- [8] 蔡朝熙,罗云锦. 盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(7): 48-49.
- [9] 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.
- [10] Lu H K, Chei C J. Efficacy of subgingivally applied minocycline in the treatment of chronic periodontitis [J]. J Periodontal Res, 2005, 40(1): 20-27.
- [11] Abbas S, Mahendra J, Ari G. Minocycline ointment as a local drug delivery in the treatment of generalized chronic periodontitis - a clinical study [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): ZC15-19.
- [12] 孟焕新. 牙周病学[M]. 北京: 人民出版社, 2014: 189-190.
- [13] 李宝奎,张辉. 盐酸米诺环素辅助根管治疗在牙周牙髓联合病变中的应用效果评价[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(26): 25-26.
- [14] 程茵. 根管-根尖-牙周途径应用盐酸米诺环素治疗牙周牙髓联合病变的临床体会[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(16): 2151-2152.
- [15] 王晓雪,武东辉. 盐酸米诺环素软膏治疗瘻道型慢性根尖周炎的疗效观察[J]. 现代医院, 2012, 12(10): 57-58.
- [16] 张贤华,杜岩,沈辉,等. 盐酸米诺环素软膏治疗急性智齿冠周炎的临床效果和微生物学评价[J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(1): 74-77.
- [17] 张军岐. 盐酸米诺环素软膏在智齿冠周炎治疗中的作用[J]. 口腔颌面外科杂志, 2006, 16(2): 160-162.
- [18] Adell R, Eriksson B, Lekholm U, et al. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws [J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 1990, 5(4): 347-359.
- [19] 万英明. 盐酸米诺环素软膏治疗种植体周围炎的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(9): 174-175.
- [20] 段妍,李德华,马威. 35例种植体周围炎临床治疗效果观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2010, 26(3): 164-166.
- [21] 孙湘钊,吴迪,胡开进,等. 干槽症的原因及预防[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(12): 715-717.
- [22] 刘文学,顾金兰. 盐酸米诺环素软膏明胶海绵在预防阻生牙干槽症中的临床应用[J]. 交通医学, 2015, 29(5): 530-531, 533.
- [23] 梁建娥,吴奕添. 盐酸米诺环素软膏和碘仿纱条填塞拔

- 牙窝治疗干槽症的效果应用对比 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(33): 51-52.
- [24] 赵光. 盐酸米诺环素软膏治疗固定义齿修复后再发牙周炎的疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(11): 871-872.
- [25] 段少宇, 杨炼, 蔺世晨, 等. 盐酸米诺环素软膏与甲硝唑棒治疗慢性牙周脓肿治疗体会 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(3): 499-500.
- [26] 杨丽. 盐酸米诺环素联合基础治疗对药物性牙龈增生的疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(2): 131-132.
- [27] 周文颜, 罗善成, 李惠文. 甲硝唑棒联合盐酸米诺环素软膏治疗正畸并发牙周问题临床疗效分析 [J]. 中国医学工程, 2017, 25(9): 104-106.
- [28] Yoon D L, Kim Y G, Cho J H, et al. Long-term evaluations of teeth and dental implants during dental maintenance period [J]. J Adv Prosthodont, 2017, 9(3): 224-231.
- [29] 孙颖, 吴亚菲, 肖晓蓉, 等. 派丽奥与牙康治疗牙周炎的疗效比较 [J]. 华西口腔医学杂志, 2004, 22(4): 290-292.
- [30] Nakao R, Takigawa S, Sugano N, et al. Impact of minocycline ointment for periodontal treatment of oral bacteria [J]. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(2): 156-160.