

抗菌肽联合替硝唑治疗慢性牙周炎临床研究*

刘晓丹

(辽宁省本溪市中心医院口腔科, 辽宁 本溪 117020)

摘要:目的 探讨抗菌肽联合替硝唑片治疗慢性牙周炎的疗效及对龈沟液炎症因子水平的影响。方法 将医院口腔科2015年1月至2017年3月收治的慢性牙周炎患者87例,按随机数字表法分为对照组(44例)和观察组(43例)。两组患者均给予牙周基础治疗,对照组患者加用替硝唑口服治疗,治疗组患者在对照组患者治疗基础上联合抗菌肽治疗,2个疗程后对比疗效。结果 观察组总有效率为97.67%,明显高于对照组的81.82% ($\chi^2=4.310, P<0.05$);治疗后,两组患者可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、牙周探诊深度(PPD)、菌斑指数(PLI)、牙周附着水平(PAL)、牙齿松动度(TMD)水平均下降,且观察组较对照组降低更明显($P<0.05$);两组不良反应发生率相当(6.98%比18.18%, $P>0.05$)。结论 抗菌肽联合替硝唑治疗慢性牙周炎,能有效缓解牙周组织炎症,改善龈沟液环境,疗效确切,且不良反应较少,值得临床推广。

关键词:慢性牙周炎;抗菌肽;替硝唑;牙周治疗;龈沟液;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)20-0022-03

Clinical Study on Antibacterial Peptide Combined with Tinidazole in the Treatment of Chronic Periodontitis

Liu Xiaodan

(Department of Stomatology, Benxi Central Hospital, Benxi, Liaoning, China 117020)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of antibacterial peptide combined with tinidazole in the treatment of chronic periodontitis and its effect on the inflammatory factor level in gingival crevicular fluid. **Methods** Totally 87 patients with chronic periodontitis admitted to the Department of Stomatology in our hospital from January 2015 to March 2017 were divided into the control group (44 cases) and the observation group (43 cases) according to the random number table method. The two groups were given periodontal basic treatment, on this basis, the control group was given tinidazole orally, while the observation group was given antibacterial peptides on the basis of the control group. After 2 courses of treatment, the curative effect was compared. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.67%, which was significantly higher than 81.82% of the control group ($\chi^2=4.310, P<0.05$). After treatment, the levels of soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1), interleukin-1 β (IL-1 β), monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), periodontal probing depth(PPD), plaque index(PLI), periodontal attachment level(PAL) and tooth mobility(TMD) in the two groups were decreased, and the decrease in the observation group was more significant than that in the control group ($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions in the two groups were similar (6.98% vs. 18.18%, $P>0.05$). **Conclusion** Antibacterial peptide combined with tinidazole in the treatment of chronic periodontitis can effectively alleviate periodontal tissue inflammation and improve the environment of gingival crevicular fluid. It has a definite effect and few adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

Key words: chronic periodontitis; antibacterial peptide; tinidazole; periodontal treatment; gingival crevicular fluid; inflammatory factor; clinical effect

慢性牙周炎多见于30岁以上人群,临床多表现为齿龈出血、牙齿松动、牙周附着丧失、牙周脓肿等^[1]。其病因在于细菌等微生物堆积在齿龈交界处,引发炎症反应,破坏龈沟的微生态环境,进而导致牙周组织破坏。临床治疗多在牙周基础治疗的基础上使用抗菌肽减轻炎症反应,但长期应用会导致药品不良反应增加^[2]。替硝唑片适用于各类厌氧菌感染,厌氧菌的硝基还原酶能将替硝唑中的硝基还原成一种细胞毒,中断细菌DNA代谢,促使细菌死亡^[3],但越来越多的耐药菌因缺乏硝基还原酶而对其产生耐药。抗菌肽为诱导产生的碱性多肽

物质,有广谱抗菌活性,能快速查杀靶标,对于革兰阳性菌、革兰阴性菌及真菌等,以及对某些耐药性病原菌均有较强杀灭作用^[4]。研究表明,抗菌肽还能提高机体免疫力及加速伤口修复^[5]。本研究中观察了抗菌肽联合替硝唑治疗慢性牙周炎的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[6]:有明显的菌斑、牙石等局部刺激因素,主诉齿龈出血、口臭等症状;牙周检查可发现牙周袋出血、牙周附着丧失、牙齿松动等体征;牙周袋深度>

*基金项目:辽宁省卫生计生委2015年度科技计划项目[2015040]。

第一作者:刘晓丹,女,满族,大学本科,主治医师,研究方向为牙周炎的诊治,(电子信箱)liuyan_197988@163.com。

3 mm;影像学提示牙槽骨吸收。

纳入标准:符合诊断标准;年龄 ≥ 24 岁;病程 ≥ 6 个月;半年内未接受过牙周治疗,且未服用过抗菌药物;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对研究知情,并签署知情同意书。

排除标准:严重消化系统、神经系统、血液系统等疾病;其他口腔疾病;对本研究所用药物不能耐受;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取我院口腔科 2015 年 1 月至 2017 年 3 月收治的慢性牙周炎患者 87 例,按随机数字表法分为对照组(44 例)和观察组(43 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)
观察组($n=43$)	27/16	54.72 $\pm$ 7.05	4.33 $\pm$ 2.62
对照组($n=44$)	29/15	55.24 $\pm$ 7.61	4.13 $\pm$ 2.57
χ^2/t 值	0.092	0.331	0.359
P 值	0.761	0.742	0.720

1.2 方法

两组患者均给予镇痛下刮除牙龈及牙周袋内的菌斑、色渍、牙石,磨平牙面等牙周基础治疗,并给予替硝唑片(南京厚生药业有限公司,国药准字 H20066408,规格为每片 0.5 g)口服,每次 0.5 g,每日 2 次。观察组患者在此基础上联合生物抗菌多肽牙周凝胶(北京锐瑟科技有限公司,批号为 15032001,规格为每支 0.6 mL)注满患部牙周袋,每日 3 次。两组均以 14 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

炎症因子:比较治疗前后龈沟液可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等指标。于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,离心机(德国 Eppendorf 公司)以 3 000 r/min 的速率离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由北京艾韦德科技有限公司提供,所有操作均按说明书进行。

牙周情况:比较治疗前后牙周探诊深度(PPD)、菌

斑指数(PLI)、牙周附着水平(PAL)、牙齿松动度(TMD)。

临床疗效^[6]:参考《中国牙周病防治指南》相关标准判定疗效。显效,牙龈出血、牙龈脓肿等症状消失,牙齿松动度改善 I 度以上;有效,牙龈出血、牙龈脓肿等症状明显减轻,牙齿松动度较前好转,但小于 I 度;无效,牙龈出血、牙龈脓肿等症状无改善甚至加重,牙齿松动度未改善。总有效=显效+有效。

安全性:记录患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料行 χ^2 检验;计量资料符合正态性、方差齐性时行 t 检验,如不符合正态分布,则行 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗过程中,观察组出现头晕、恶心、皮肤瘙痒各 1 例;对照组出现头晕、恶心各 3 例,皮肤瘙痒 2 例。两组不良反应发生率相当(6.98% 比 18.18%, $\chi^2 = 1.562$, $P > 0.05$)。

3 讨论

流行病学调查显示,慢性牙周炎的患病率与年龄呈正相关,其病程较长,牙周组织完整程度与菌斑及牙石量有关。其治疗原则为彻底清除菌斑、牙石等病因刺激物后,继续服用抗菌药物,减轻牙龈的炎症,使牙周袋变浅,并争取适当的牙周组织再生,达到组织稳固的程度,恢复功能,从而改善生活质量^[7-9]。替硝唑对原虫及厌氧菌有较好抗菌活性,细菌中的硝基还原酶将硝基还原为氨基,进入细菌后抑制 DNA 合成,较甲硝唑的疗效更好^[10-12]。到目前为止已发现了 2 600 多种抗菌肽。抗菌肽有广谱的抗菌活性,同时对真菌、病毒、寄生虫及癌细胞均有抑制作用,可以根据生物需求进行分子设计改造,降低毒性,增强抗菌活性,临床疗效较显著^[13]。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=43$)	25(58.14)	17(39.53)	1(2.33)	42(97.67)*
对照组($n=44$)	15(34.09)	21(47.73)	8(18.18)	36(81.82)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.310$,* $P = 0.038 < 0.05$ 。

表 3 两组患者龈沟液炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	sICAM-1		IL-1 β		MCP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	3.19 $\pm$ 0.64	0.33 $\pm$ 0.89*	5.64 $\pm$ 0.98	2.16 $\pm$ 0.13*	1.34 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.55*
对照组($n=44$)	3.25 $\pm$ 0.51	1.76 $\pm$ 0.21*	5.79 $\pm$ 1.91	3.39 $\pm$ 1.02*	1.25 $\pm$ 0.36	0.96 $\pm$ 0.98*
t 值	0.483	10.261	0.459	7.933	1.584	3.795
P 值	0.631	<0.001	0.648	<0.001	0.119	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4 同。

表4 两组患者牙周炎相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PPD(mm)		PLI		PAL(mm)		TMD(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=43$)	5.89 ± 0.81	3.18 ± 0.24*	3.82 ± 0.35	0.83 ± 0.51*	5.56 ± 1.01	3.02 ± 0.84*	1.96 ± 0.71	0.46 ± 0.54*
对照组($n=44$)	5.68 ± 0.93	4.11 ± 0.31*	3.67 ± 0.58	1.52 ± 0.62*	5.23 ± 1.13	3.79 ± 0.73*	2.02 ± 0.48	1.01 ± 0.66*
t 值	1.124	15.667	1.464	5.675	1.437	4.559	0.461	4.258
P 值	0.264	<0.001	0.148	<0.001	0.155	<0.001	0.646	<0.001

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者牙周炎指标均明显降低,且观察组降幅明显大于对照组($P < 0.05$)。提示抗菌肽联合替硝唑治疗慢性牙周炎疗效显著,可能是因为抗菌肽在慢性牙周炎的治疗中更能针对耐药细菌产生作用,能清除多种细菌,抑制炎症反应,清除部分菌斑,降低菌斑指数,加固牙龈,稳定牙周组织,从而使牙周探诊深度变浅,牙周附着水平和牙齿松动度降低,使菌斑得到有效控制,组织修复后牙周炎即得到根治^[10]。研究还发现,抗菌肽可提高机体抗氧化能力及免疫力,改善牙周组织微环境,增强免疫力,巩固牙龈生长^[13]。两组不良反应发生率均不高,且无明显差异,提示两种药物联用安全性较高。

贾睿^[13]的研究表明,sICAM-1能较好地反映细菌在牙周组织繁殖后对牙周组织破坏的严重程度。牙龈出血是慢性牙周炎的主要表现,炎症反应能改变牙龈沟的微生态环境,释放的IL-1 β 等炎症因子能有效反映机体炎症反应及症状严重程度。MCP-1与牙周袋深度相关,当慢性牙周炎处于活动期时,通过探测牙周袋深度可以大致评估疾病进展程度,同时对治疗时药物的使用及牙周基础治疗具有重要参考价值^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后龈沟液sICAM-1,IL-1 β ,MCP-1水平均较治疗前下降,提示两种药物联用较单用抗感染药物疗效更显著,这可能是因为部分细菌耐药而缺少硝基还原酶,从而削弱替硝唑片的杀菌效果,而张芳等^[15]的研究显示,抗菌肽是一类经诱导产生的碱性多肽物质,其对耐药性病原菌都有较强的杀灭作用,可减轻炎症反应,改善机体的免疫功能。

综上所述,抗菌肽联合替硝唑能有效缓解牙周组织炎症,改善龈沟液环境,疗效确切,且不良反应较少,值得临床推广。但本研究样本量较少,需进一步加大样本量研究。

参考文献:

[1] 崔占琴,李文静,刘 焱. 自锁托槽矫治器对慢性广泛型牙周炎正畸治疗患者龈沟液中IL-1 β 和TNF- α 表达的影响[J]. 河北医药,2016,38(10):1445-1449.
[2] 张明辉,王 峰,杨瑞华,等. 牙周基础治疗对慢性牙周炎伴继发性咬合创伤牙位龈沟液中IL-1 β 、RANKL-OPG系统

的影响[J]. 中国实用口腔科杂志,2014,7(9):532-537.

[3] 孟焕新. 中国牙周病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:29.
[4] 张泽标,张 莹,黄婉灵,等. 替硝唑片联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(3):248-250.
[5] 唐丽娟. 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑缓释药膜治疗慢性牙周炎的疗效观察[J]. 临床合理用药,2013,6(27):52-53.
[6] Shivaprasad BM, Pradeep AR. Effect of non-surgical periodontal therapy on interleukin-29 levels in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients[J]. Dis Markers,2013,34(1):1-7.
[7] 刘晓丹. 抗菌肽辅助牙周基础治疗成人牙周炎的疗效评价[J]. 中国医药指南,2017,15(8):121-122.
[8] 刘晓丹. 抗菌肽凝胶治疗牙周炎93例疗效评价[J]. 中国药业,2016,25(20):42-44.
[9] Akpınar A, Tokar H, Özdemir H, et al. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(6):717-723.
[10] Moeintaghavi A, Arab HR, Rahim Rezaee SA, et al. The Effects of Smoking on Expression of IL-12 and IL-1 β in Gingival Tissues of Patients with Chronic Periodontitis[J]. Open Dent J, 2017,11(1):595-602.
[11] Farhad SZ, Aminzadeh A, Mafi M, et al. The effect of adjunctive low-dose doxycycline and licorice therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis[J]. Dent Res J(Isfahan), 2013,10(5):624-629.
[12] 李 明,陈美玲,逢爱慧,等. 牙周基础治疗对伴有IgA肾病的慢性牙周炎患者龈沟液IL-1 β 、IL-6及尿IL-6、TGF- β_1 的影响[J]. 临床口腔医学杂志,2014,30(8):456-459.
[13] 贾 睿. 植骨术联合烤瓷夹板修复对牙周骨缺损基牙龈沟液IL-1 β 水平和牙周修复的影响[J]. 中国现代药物应用, 2017,11(21):22-23.
[14] Dolińska E, Skurska A, Pietruska M, et al. The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on HNP1-3 Level in Gingival Crevicular Fluid of Chronic Periodontitis Patients[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2017,65(4):355-361.
[15] 张 芳,陈 燕,蔡 哲,等. 补肾养阴清火法治疗慢性牙周炎的临床疗效和对龈沟液中IL-1 β 、IL-6的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(12):4324-4327.

(收稿日期:2018-04-04)