

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.01.018

知柏地黄丸联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎 55 例疗效评价*

刘 辉, 陈 燕, 唐春梅, 蒋卫东, 刘 森

(辽河油田总医院口腔科, 辽宁 盘锦 124010)

摘要:目的 探讨知柏地黄丸联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎(CP)的临床疗效及安全性。方法 选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 CP 患者 109 例,按随机数字表法分为对照组(54 例)和治疗组(55 例)。两组患者均给予盐酸米诺环素软膏治疗,治疗组患者加用知柏地黄丸,均连续治疗 4 周。结果 治疗组患者总有效率为 94.55%,显著高于对照组的 77.78% ($\chi^2=6.455, P=0.011$);两组患者的血清白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于治疗前,且治疗组均明显低于对照组 ($P<0.05$);两组牙周袋深度(PD)、牙周附着水平(AL)、龈沟出血指数(SBI)及菌斑指数(PLI)均明显低于治疗前,且治疗组均明显低于对照组 ($P<0.05$);不良反应发生率治疗组为 5.45% (3/55),对照组为 7.41% (4/54),两组比较无明显差异 ($\chi^2=0.173, P=0.678$)。结论 知柏地黄丸联合盐酸米诺环素软膏治疗 CP 临床疗效显著,能明显减轻机体炎性反应,改善牙周炎相关指标,且安全性较好,值得临床推广。

关键词:慢性牙周炎;知柏地黄丸;盐酸米诺环素软膏;疗效;安全性

中图分类号:R932;R285.6;R276.8

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)01-0066-03

Clinical Evaluation on Zhibai Dihuang Pills and Minocycline Hydrochloride Ointment in the Treatment of 55 Patients with Chronic Periodontitis

LIU Hui, CHEN Yan, TANG Chunmei, JIANG Weidong, LIU Sen

(Department of Stomatology, Liaohe Oilfield General Hospital, Panjin, Liaoning, China 124010)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of Zhibai Dihuang Pills combined with Minocycline Hydrochloride Ointment in the treatment of chronic periodontitis(CP). **Methods** Totally 109 CP patients admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were selected and divided into the control group(54 cases) and the treatment group(55 cases) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with Minocycline Hydrochloride Ointment, while the patients in the treatment group were treated with Zhibai Dihuang Pills combined with Minocycline Hydrochloride Ointment. Both groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate of the treatment group was 94.55%, which was significantly higher than 77.78% of the control group ($\chi^2=6.455, P=0.011$). The levels of serum interleukin-6(IL-6), IL-1 β , C-reactive protein(CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels of serum IL-6, IL-1 β , CRP and TNF- α in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The periodontal pocket depth (PD), periodontal attachment level(AL), sulcus bleeding index(SBI) and plaque index(PLI) of the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions was 5.45% (3/55) in the treatment group and 7.41% (4/54) in the control group, there was no significant difference between the two groups ($\chi^2=0.173, P=0.678$). **Conclusion** Zhibai Dihuang Pills combined with Minocycline Hydrochloride Ointment in the treatment of CP have significant clinical effect, can significantly reduce the body's inflammatory reaction, improve the indicators related to periodontitis, and have good safety, which are worthy of clinical promotion.

Key words: chronic periodontitis; Zhibai Dihuang Pills; Minocycline Hydrochloride Ointment; curative effect; safety

慢性牙周炎(CP)是临床常见口腔慢性疾病,是由于菌斑微生物及其代谢产物导致牙周组织炎症、牙周袋形成、牙槽骨吸收、牙齿松动、进行性附着丧失等,是引起成人牙齿缺失的主要原因^[1]。目前,临床治疗 CP 主要采用牙周基础治疗,疗效较好,然而其中的抗菌治疗虽能杀灭残存的牙周致病菌,但长期应用抗菌药物会导致口腔菌群生态失调,甚至产生细菌耐药性^[2]。盐酸米诺环素软膏为半合成四环素,具有高效、长效、抗菌谱广、

抗菌活性强、易渗透等优点,是治疗 CP 的首选抗菌药物^[3]。中医认为,CP 是由于脏腑功能失调、少阴肾经亏损所致,治疗原则是安神固齿、清解湿热,治疗应以滋阴补肾、泻火清胃为宜^[4]。知柏地黄丸是由知母、黄柏、熟地黄、山药、山茱萸、骨碎补、牡丹皮、石膏、牛膝等多种药材制成的中药制剂,具有滋阴补肾、降火补泻的作用^[5]。本研究中探讨了知柏地黄丸联合盐酸米诺环素软膏治疗 CP 的临床疗效及安全性,现报道如下。

*基金项目:辽宁省科学技术计划项目[2016225030]。

第一作者:刘辉,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床口腔学,(电子信箱)liudi1980@sohu.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《牙周病学》中有关 CP 的诊断标准^[6];近 1 年内未接受过牙周系统性治疗;近 1 个月内未使用过抗菌药物;本研究经我院医学伦理委员会批准,患者知情同意且签署知情同意书。

排除标准:伴有口腔颌面部肿瘤;伴有严重心、肝、肾等疾病;对本研究所用治疗药物过敏;精神障碍;妊娠期、哺乳期。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 CP 患者 109 例,按随机数字表法分为对照组(54 例)和治疗组(55 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($\bar{X} \pm s$,个月)
对照组($n=54$)	31/23	37.91 $\pm$ 5.18	4.51 $\pm$ 2.40
治疗组($n=55$)	33/22	38.15 $\pm$ 6.33	4.68 $\pm$ 2.55
χ^2/t 值	0.076	0.216	0.358
P 值	0.783	0.415	0.360

1.2 方法

两组患者均给予牙周基础治疗,包括龈上洁治、龈下刮治、菌斑控制、咬合调整、松牙固定、根面平整等,完全清除感染灶,且给予抗感染治疗。对照组患者在此基础上给予盐酸米诺环素软膏(Sunstar INC.,进口药品注册证号 H20150106,规格为每支 0.5 g)治疗,牙周袋内注射直至溢出,每周 1 次;治疗组患者在对照组治疗基础上联用知柏地黄丸(福州海王金象中药制药有限公司,国药准字 Z35020614,规格为每瓶 60 g)口服,每次 6 g,每日 2 次。两组均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[7]

炎症因子:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各 5 mL,以 2 000 r/min 转速、13.5 cm 离心半径离心 15 min 分离血清,保存于 2~8℃ 冰箱备用。检测血清炎症因子水平,包括白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白(CRP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),均采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定,检测试剂盒

购自上海江莱生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

牙周相关指标:包括治疗前后的牙周袋深度(PD)、牙周附着水平(AL)、龈沟出血指数(SBI)及菌斑指数(PLI)评分。SBI 0 分表示牙龈完全健康,1 分表示牙龈基本健康,2 分表示牙龈炎轻微,3 分表示牙龈炎明显,4 分表示牙龈炎较重,5 分表示牙龈炎严重。PLI 是根据牙面菌斑覆盖的厚度记分,0 分表示牙龈缘区无菌斑,1 分表示牙龈缘区有薄的菌斑,2 分表示牙龈缘区有中等量菌斑,3 分表示牙龈缘区有大量菌斑^[8]。

安全性评价:记录患者治疗过程中头晕、恶心、皮肤瘙痒等不良反应的发生情况。

临床疗效:治愈,牙龈疼痛、肿胀、出血等彻底消失,牙龈呈粉红色、有弹性,探诊无出血,牙齿松动度下降,牙周无溢脓;显效,牙龈疼痛、肿胀、出血等症状减轻,牙龈发红,探诊无出血或少量出血,牙周袋变浅,牙周无溢脓;有效,牙龈疼痛、肿胀、出血等症状有所减轻,探诊出血,牙龈红肿肥大、质地疏松,探诊出血,牙周袋变浅或无改变,牙周溢脓减轻;无效,牙龈疼痛、肿胀、出血等症状无改善,牙周袋无变化。以前三者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件包处理。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,数据正态分布,方差齐性,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=54$)	14(25.93)	16(29.63)	12(22.22)	12(22.22)	42(77.78)
治疗组($n=55$)	24(43.64)	18(32.73)	10(18.18)	3(5.45)	52(94.55)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.455$, $*P=0.011 < 0.05$ 。

3 讨论

CP 是由于细菌侵袭与机体防御间的平衡被打破所致,细菌在发病中发挥重要作用,因此临床治疗 CP 主要为牙周基础治疗配合抗菌治疗^[9]。盐酸米诺环素软膏

表 3 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$,mg/L)

组别	IL-6		IL-1 β		CRP		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=54$)	2.15 $\pm$ 0.50	1.76 $\pm$ 0.15*	7.58 $\pm$ 1.40	5.65 $\pm$ 1.17*	2.89 $\pm$ 0.65	2.57 $\pm$ 0.18*	9.33 $\pm$ 2.03	6.46 $\pm$ 1.13*
治疗组($n=55$)	2.18 $\pm$ 0.48	1.32 $\pm$ 0.10*	7.61 $\pm$ 1.49	4.01 $\pm$ 1.08*	2.91 $\pm$ 0.70	2.05 $\pm$ 0.16*	9.29 $\pm$ 2.14	5.20 $\pm$ 1.05*
t 值	0.320	18.050	0.108	7.606	0.155	15.948	0.100	6.032
P 值	0.375	0.000	0.457	0.000	0.439	0.000	0.460	0.000

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$ 。表 4 同。

表4 两组患者治疗前后牙周相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PD(mm)		AL(mm)		SBI		PLI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=54$)	5.64 ± 0.19	3.82 ± 0.14*	4.38 ± 0.21	3.15 ± 0.13*	3.69 ± 0.10	1.34 ± 0.08*	2.55 ± 0.10	1.49 ± 0.08*
治疗组($n=55$)	5.60 ± 0.21	2.85 ± 0.11*	4.36 ± 0.23	2.10 ± 0.11*	3.71 ± 0.12	0.55 ± 0.03*	2.53 ± 0.12	1.30 ± 0.05*
t 值	1.042	40.263	0.474	45.552	0.944	68.498	0.944	14.898
P 值	0.150	0.000	0.318	0.000	0.174	0.000	0.174	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	头晕	恶心	皮肤瘙痒	合计
对照组($n=54$)	1(1.85)	1(1.85)	2(3.70)	4(7.41)
治疗组($n=55$)	1(1.82)	0(0)	2(3.64)	3(5.45)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.173$, $*P=0.678>0.05$ 。

主要成分为二甲胺四环素,对革兰阳性和革兰阴性厌氧菌及需氧菌都有抑制作用,与牙面有高度的亲和力,通过螯合在牙根面上缓慢释放来发挥作用,具有易渗透、抗菌谱广、抗菌活性强的特点^[10-11]。中医认为,CP属“牙痛”“牙宣”等范畴,与肾气盛衰有密切联系,病机为胃火上炎、肾阴不足,是由于脏腑功能失调、少阴肾经亏损所致,故治疗应以滋阴补肾、泻火清胃为宜^[12]。知柏地黄丸中的知母、黄柏滋阴生津、填补肾精,熟地黄、山药、山茱萸、骨碎补益精髓、补肾气,牡丹皮散火凉血,石膏清胃经之火,牛膝补肾益髓固齿,诸药共奏滋阴补肾、降火补泻之功^[13-14]。

本研究结果显示,治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。提示联合治疗临床疗效显著,这可能是由于联合治疗具有协同增效作用^[15]。两组患者治疗后的血清IL-6,IL-1 β ,CRP,TNF- α 水平均明显低于治疗前,且治疗组均明显低于对照组($P<0.05$)。提示联合治疗能明显减轻CP患者的炎症反应。盐酸米诺环素软膏直接作用于病变组织,在局部病变部位达到有效的药物浓度,发挥持续的抑菌或灭菌作用;知柏地黄丸具有滋阴补泻、降火的作用,有助于改善患者的肾气亏损,提高机体免疫功能。两药联用能减轻炎症反应,从而降低血清炎症因子水平^[16]。两组治疗后的PD,AL,SBI及PLI均明显低于治疗前,且治疗组明显低于对照组($P<0.05$)。提示联合治疗可明显改善CP患者的牙周炎相关指标。盐酸米诺环素软膏与骨有较高的亲和力,抑制细菌所生成的胶原酶活性,阻止骨吸收,提高牙周组织的再生,直接促进细胞附着与生长;知柏地黄丸能提高机体虚与实、血与气平衡的恢复能力,有利于疾病的治疗^[17]。本研究结果显示,两组不良反应发生率相当($\chi^2=0.173$, $P=0.678$),提示联合治疗的不良反应较少,安全性较高。

综上所述,知柏地黄丸联合盐酸米诺环素软膏治疗CP临床疗效显著,可明显减轻机体炎症反应,改善牙周

炎相关指标,安全性较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 郝媛媛,刘文静,李刚,等.慢性牙周炎是影响全身健康的危险因素[J].口腔生物医学,2013,4(2):103-106.
- [2] 束蓉,宋忠臣,葛琳华,等.基础治疗对慢性牙周炎临床疗效和龈下牙周致病菌的影响[J].上海口腔医学,2010,19(3):225-227.
- [3] 李浪,马锦华,吴亚菲.盐酸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,2015,30(5):531-534.
- [4] 杨静,辛自芳,胡江东.辨证论治慢性牙周炎86例[J].西部中医药,2017,30(9):93-95.
- [5] 王婷婷.知柏地黄丸临床运用进展[J].中医研究,2014,27(10):74-80.
- [6] 孟焕新.牙周病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:110.
- [7] 曹采方.牙周病学[M].北京:人民卫生出版社,2003:126.
- [8] 黄海霞,兰玉燕,潘兰兰,等.种植修复后慢性牙周炎患者种植体的松动度、SBI及PIS指数的变化水平[J].重庆医学,2015,44(28):3935-3937.
- [9] 吴江华,徐洁,马校卫,等.慢性牙周炎患者口腔菌群结构分析[J].福建师范大学学报(自然科学版),2013,29(6):125-130.
- [10] 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.
- [11] 赵雪奎.盐酸米诺环素联合布洛芬对慢性牙周炎的疗效观察[J].中国实用医药,2018,13(2):81-82.
- [12] 朱宇峰.中西医结合在慢性牙周炎治疗中的有效性[J].现代诊断与治疗,2017,28(17):3164-3165.
- [13] 牛宇,刘辉.知柏地黄丸加减治疗糖尿病性牙周炎的疗效观察[J].中国现代医生,2017,55(20):26-28.
- [14] 罗丽红.知柏地黄丸用于慢性牙周炎维护治疗的临床疗效[J].北方药学,2016,13(4):82-83.
- [15] 田维彦.盐酸米诺环素软膏联合知柏地黄丸治疗慢性牙周炎的疗效观察[J].中国当代医药,2012,19(34):102-104.
- [16] 夏承鉴.知柏地黄丸加减对慢性牙周炎的炎症因子的影响[J].中药药理与临床,2015,31(1):277-278.
- [17] 王德飞.知柏地黄丸联合派丽奥软膏治疗慢性牙周炎的疗效及龈沟液中炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):273-275.

(收稿日期:2018-06-05)