

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.021

克林霉素联合甲硝唑治疗慢性牙周炎临床评价*

门 贝¹, 李永军¹, 张 曼^{2△}

(1. 武汉大众口腔医院种植修复科, 湖北 武汉 430000; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化肿瘤外科, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 探讨克林霉素联合甲硝唑治疗慢性牙周炎(CP)的临床疗效。方法 选取2020年1月至2022年1月武汉大众口腔医院收治的CP患者110例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各55例。两组患者均予牙周基础治疗,口服甲硝唑片,观察组患者加服盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片。两组均治疗为7 d。结果 观察组总有效率及不良反应发生率均与对照组相当(92.73%比89.09%, 18.18%比10.91%, $P > 0.05$)。治疗后,观察组患者的牙菌斑指数、牙龈指数、龈沟出血指数、探诊出血位点数、牙周袋深度及牙周附着水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者龈沟液中白细胞介素10和转化生长因子- β 水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 克林霉素联合甲硝唑治疗CP,可改善患者的牙周指标,减轻炎症反应。

关键词: 盐酸克林霉素棕榈酸酯;甲硝唑;慢性牙周炎;白细胞介素10;转化生长因子- β ;临床疗效

中图分类号:R969.4;R781.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0090-04

Clinical Observation of Clindamycin Combined with Metronidazole in the Treatment of Chronic Periodontitis

MEN Bei¹, LI Yongjun¹, ZHANG Man²

(1. Department of Implant Restoration, Wuhan Dazhong Dental Clinic, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. Department of Digestive Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of clindamycin combined with metronidazole in the treatment of chronic periodontitis (CP). **Methods** A total of 110 patients with CP admitted to the Wuhan Dazhong Dental Clinic from January 2020 to January 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 55 cases in each group. The patients in the two groups were given periodontal basic treatment and Metronidazole Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were given Clindamycin Palmitate Hydrochloride Dispersible Tablets. Both groups were treated for 7 d. **Results** The total effective rate and the incidence of adverse drug reactions in the observation group were similar to those in the control group (92.73% vs. 89.09%, 18.18% vs. 10.91%, $P > 0.05$). After treatment, the plaque index (PLI), gingival index (GI), sulcus bleeding index (SBI), bleeding on probing (BOP), periodontal pocket depth (PPD) and periodontal attachment level (PAL) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor- β (TGF- β) in gingival crevicular fluid in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Clindamycin combined with metronidazole in the treatment of patients with CP can improve patients' periodontal indicators and reduce inflammatory reaction.

Key words: clindamycin palmitate hydrochloride; metronidazole; chronic periodontitis; interleukin-10; transforming growth factor- β ; clinical efficacy

慢性牙周炎(CP)属多菌源炎症性疾病,影响世界人口的10%~15%,牙周病原菌通过宿主细胞在局部触发各种炎症介质的释放,导致牙周韧带、牙槽骨等牙齿支撑结构的逐渐破坏^[1]。革兰阴性厌氧菌可引起牙齿与支持组织的附着丧失,这一机制由部分调节和炎症细胞因子介导,有研究发现,抗炎细胞因子白细胞介素10(IL-10)基因启动子区域的单核苷酸多态性(SNPs)可能与CP的易感性有关,转化生长因子- β (TGF- β)为多功能细胞因子,其中TGF- β_1 亚型的表达水平可预测牙周炎的进展^[2]。甲硝唑为抗厌氧菌感染的首选药物,但该药主要作用于厌氧菌,且口服给药会出现一定

的胃肠道反应,而克林霉素具有抗菌谱广、活性强的特点,对需氧菌具有良好的抑制作用^[3]。本研究中探讨了克林霉素联合甲硝唑治疗CP的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~65岁;符合CP诊断标准^[4]并确诊;口腔内可行牙周评价牙 ≥ 20 颗,磨牙数 ≥ 4 颗,收集龈沟液的牙位颈部无龋损、充填物或修复体;3个月内未服用抗生素,6个月内未行牙周系统治疗;精神状态良好,依从性高,积极配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(编号2019-5),患者签署知情同意书。

*基金项目:湖北省自然科学基金[ZRMS2018001671]。

第一作者:门贝,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为口腔种植修复,(电子信箱)dsod276153@163.com。

△通信作者:张曼,女,博士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤外科学,(电子信箱)284471351@qq.com。

排除标准:合并其他口腔疾病;肝肾功能障碍或其他全身系统性疾病较严重;恶性肿瘤;患有与牙周炎相关的全身炎性疾病;对本研究拟用药物过敏;精神状态异常、认知功能障碍,不能配合治疗;经期、妊娠期或哺乳期。

脱落/剔除标准:基础资料、临床检测资料缺失或不完善;治疗中出现病情加重或严重不良事件;未严格按本研究方案给药;主动自愿退出本研究;随访期间失访。

病例选择与分组:选取武汉大众口腔医院2020年1月至2022年1月收治的CP患者110例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各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($n = 55$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 55$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	基础疾病(例)		
				高血压	高血糖	高脂血症
观察组	29/26	48.35 ± 12.67	4.16 ± 1.39	6	5	7
对照组	31/24	46.72 ± 11.98	4.28 ± 1.67	4	7	6
χ^2/t 值	0.147	0.693	0.410	0.042		
P 值	0.702	0.490	0.683	0.838		

1.2 方法

两组患者治疗前均予系统性的口腔卫生指导,均进行龈上洁治、龈下刮治、菌斑控制、根面平整与修复、龈沟清理等牙周基础治疗,并予氯化钠注射液、3%过氧化氢交替冲洗牙周袋底部;甲硝唑片(上海信宜万象药业股份有限公司,国药准字H31020379,规格为每片200 mg)口服,每次1片,每日3次。观察组患者加服盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片(广州一品红制药有限公司,国药准字H20030434,规格为每片75 mg)口服,每次3片,每日3次。两组疗程均为7 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)牙周指标。牙菌斑指数(PLI),近龈缘牙面无菌斑、肉眼不易见但探针划过近龈缘有薄层菌斑、龈缘或牙邻有肉眼见不超过2/3面积的菌斑、以及龈沟、龈缘、牙面肉眼见2/3或以上面积菌斑,分别计0,1,2,3分^[5];牙龈指数(GI),牙龈正常、牙龈轻度色变的轻度炎症、牙龈色红水肿的中度炎症、牙龈明显溃疡或红肿且有自动出血倾向的重度炎症,分别计0,1,2,3分^[6];龈沟出血指数(SBI),牙龈健康、探诊有出血但龈沟无水肿及色变、探诊有出血且龈沟色变但无水肿现象、探诊有出血且龈沟有色变及轻度水肿现象、探诊有出血且龈沟有色变及水肿现象明显、自发性出血,分别计0,1,2,3,4,5分^[7];探诊出血(BOP)情况,记录患者全口牙龄平面侧及舌侧的近中、正中、远中6个位点的探诊出血阳性位点数,出血点越多,病情越重;牙周袋深度(PPD),采用Williams牙周探针探测牙龈和牙齿之间的

龈沟深度;牙周附着水平(PAL),测量并计算探针深度与釉牙骨质界至龈缘距离^[5]的差。2)炎性因子水平,治疗前后于患者上下颌第一磨牙和中切牙颊、腭侧的近中、中央、远中位点(即每颗牙6个位点,当第一磨牙和中切牙缺失时可选取邻牙进行采集),小心去除牙颊舌面龈上牙石、软垢、菌斑,棉卷隔湿;以滤纸条吸取龈沟液,分别插入待测牙的龈沟或牙周袋内,30 s后取并出置Ep管中,加入150 μ L磷酸盐缓冲液,离心,取上清液,以酶联免疫吸附(ELISA)法检测IL-10和TGF- β 水平^[8]。

疗效判定:痊愈,牙龈出血、疼痛、红肿、面部肿胀消退,牙齿无松动,牙周袋无溢脓,张口度 > 3 cm,症状完全消失;显效,牙龈出血、疼痛、红肿及面部肿胀明显减轻,牙周袋无溢脓,张口度2.5~3 cm,牙齿松动度降低,症状明显好转;有效,牙龈出血、疼痛、红肿仍存在,牙周袋内分泌物、张口度改善,牙齿松动改善不明显,症状略减轻;无效,症状、体征均无减轻或反而加重。总有效=痊愈+显效+有效^[9]。

安全性:观察患者治疗期间头晕、恶心呕吐、瘙痒、腹胀腹泻等症状发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。

3 讨论

CP为复杂的慢性炎症性疾病,发病率约占牙周炎

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 55$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	5(9.09)	29(52.73)	17(30.91)	4(7.27)	51(92.73)
对照组	4(7.27)	26(47.27)	19(34.55)	5(9.09)	49(89.09)
χ^2 值					0.440
P 值					0.507

表3 两组患者龈沟液中炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 55$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors levels in gingival crevicular fluid between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 55$)

组别	IL-10(ng/mL)		TGF- β (μ g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.16 ± 1.05	19.47 ± 3.64*	44.38 ± 8.12	71.56 ± 12.25*
对照组	4.97 ± 0.98	15.78 ± 3.42*	46.25 ± 7.93	60.04 ± 11.47*
t 值	0.981	5.479	1.222	5.091
P 值	0.329	0.000	0.224	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者牙周指标比较($\bar{X} \pm s, n = 55$)

Tab. 4 Comparison of periodontal indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 55$)

组别	PLI(分)		GI(分)		SBI(分)		BOP(个)		PPD(mm)		PAL(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	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.43 ± 0.53	0.74 ± 0.58 [*]	2.77 ± 0.35	0.75 ± 0.18 [*]	2.39 ± 0.47	0.94 ± 0.29 [*]	3.52 ± 0.79	1.27 ± 0.83 [*]	5.37 ± 0.65	4.12 ± 0.68 [*]	8.32 ± 1.53	6.44 ± 0.75 [*]
对照组	2.36 ± 0.47	1.22 ± 0.43 [*]	2.82 ± 0.48	1.62 ± 0.29 [*]	2.45 ± 0.56	1.57 ± 0.48 [*]	3.86 ± 0.58	1.94 ± 0.56 [*]	5.45 ± 0.74	4.69 ± 0.57 [*]	8.21 ± 1.42	7.68 ± 0.83 [*]
t值	0.733	4.930	0.624	18.903	0.609	8.331	2.573	4.963	0.602	4.764	0.391	8.221
P值	0.465	0.000	0.534	0.000	0.544	0.000	0.011	0.000	0.548	0.000	0.697	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 55]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 55]

组别	头晕	恶心呕吐	瘙痒	腹胀腹泻	合计
观察组	4(7.27)	3(5.45)	2(3.64)	1(1.82)	10(18.18)
对照组	3(5.45)	2(3.64)	1(1.82)	0(0)	6(10.91)
χ^2 值					1.170
P值					0.279

的95%,好发于成年男性^[10],涉及特定的细菌病原体和宿主细胞反应的相互作用,是人类常见的微生物疾病。特异性细菌种类多为革兰阴性菌,如牙龈卟啉单胞菌等与牙周炎密切相关,严重的CP会导致牙齿松动,偶尔感到疼痛和不适,咀嚼能力受损,最终导致牙齿脱落^[11],不仅危害患者局部口腔健康,且致病菌经咀嚼等多种途径进入血液循环后可使机体发生炎症反应,对全身多处系统产生不良影响^[12]。

IL-10一般由单核细胞和T淋巴细胞合成,被认为通过抑制白细胞介素1 α (IL-1 α)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)等炎性细胞因子的产生而发挥抗炎作用^[13],而TGF- β_1 则可通过抑制T淋巴细胞增殖发挥抗炎作用^[14]。甲硝唑是一种5-硝咪唑类抗生素,因其有效性和安全性被广泛用于厌氧菌和寄生虫感染^[15],对多数厌氧菌所致CP抗菌作用显著,临床用于辅助牙周基础治疗,其作用只限于牙周致病菌,对牙周炎症性损害无效,全身使用甲硝唑以提高中、重度CP患者临床疗效已得到广泛认可,但因其胃肠道等的不良反应常导致患者依从性不佳,而应用受限^[16]。盐酸克林霉素棕榈酸酯是克林霉素和棕榈酸酯化物的水溶性盐酸盐,仅在体内经酯酶水解形成克林霉素方可发挥抗菌活性^[17]。克林霉素可抑制细菌蛋白质的合成,主要作用于革兰阳性球菌和厌氧菌感染,用于治疗敏感菌感染和厌氧菌感染的效果明显^[18]。张静等^[9]发现,与头孢克洛和甲硝唑联用相比,克林霉素治疗CP可减轻牙周出血和牙周袋深度,增加附着水平,从而有效控制炎症,改善牙周症状,恢复组织缺损,降低不良反应发生率,患者依从性良好,可作为牙周病治疗辅助用药。

本研究结果显示,治疗后,两组患者的PLI,GI,SBI,BOP,PPD和PAL均明显改善,且观察组明显优于对照组,提示联合用药较单用甲硝唑能明显减小牙菌斑面积,改善牙龈炎症和水肿,减轻龈沟出血、色变和水肿现象,缓解探诊出血,降低牙周袋深度和牙周附着水平,进而改善患者的总牙周情况;治疗后观察组患者龈沟液中IL-10和TGF- β 水平均高于对照组,且两组患者均较治疗前升高,提示联合用药相比单用甲硝唑,明显增强了对IL-1 α 、TNF- α 和IL-6等炎性细胞因子的合成和对T淋巴细胞增殖的抑制,进一步增强了对总炎症效应的抑制,提高了抗炎效果。

综上所述,克林霉素联合甲硝唑治疗CP可改善患者的牙周指标,减轻炎症反应。

参考文献

- [1] ZHANG D, LIU W, MIAO R, et al. Chronic Periodontitis is a Risk Factor of Renal Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(6): 407-412.
- [2] HEIDARI Z, MOUDI B, MAHMOUDZADEH - SAGHEB H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview[J]. BMC Oral Health, 2019, 19(1): 29.
- [3] 闫虹,于佳楠,邱欣,等. LC-MS/MS法同时测定兔血浆中甲硝唑和盐酸克林霉素的浓度[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(12): 1272-1278.
- [4] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度牙周炎诊断标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(2): 67-71.
- [5] 杨磊,郭留云,程志芬,等. Shh蛋白与慢性牙周炎炎症程度的相关性研究[J]. 口腔医学研究, 2020, 36(2): 131-134.
- [6] 林昌,许海燕. 加味清胃汤联合盐酸米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效及对龈沟液IL-1 β 、IL-6和PGE₂水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 199-203.
- [7] 刘书钗,王美,张楠. 西帕依固龈液联合西地碘含片治疗慢性牙周炎伴牙列缺损临床观察[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 87-89.
- [8] 刘钦赞,庞真贞,李晔. 盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗对慢性牙周炎患者龈沟液中IL-10、TGF- β 及外周血Th17、Treg水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 966-969.
- [9] 张静,郑晶晶,吴英,等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片治疗慢性牙周炎的有效性与安全性[J]. 中国新药杂志,