

【临床研究】

作者简介:孔金明(1965-),男,河北张家口人,学士,主治医师,研究方向:口腔疾病,牙体、牙髓疾病。

after treatment ($P < 0.05$). There was no statistic difference in the levels of hs-CRP, IL-8, IL-10, TNF- α , MMP-8 and sICAM-1 in GCF between the two groups before treatment ($P > 0.05$); the levels of hs-CRP, IL-8, TNF- α , MMP-8 and sICAM-1 in GCF after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but the IL-10 level was significantly higher than that before treatment in the two groups ($P < 0.05$); the levels of hs-CRP, IL-8, MMP-8, TNF- α and sICAM-1 in GCF in observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$); the level of IL-10 was significantly higher than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). The total effective rate of affected teeth in observation group (96.49%, 55/57) was significantly higher than that in the control group (74.14%, 43/58) ($\chi^2 = 11.40, P < 0.05$). **Conclusion** Minocycline hydrochloride ointment can effectively improve the inflammatory reaction status in patients with chronic periodontitis, and it can control the inflammatory damage of periodontal tissues by inhibiting the inflammatory reaction, and effectively alleviate the clinical symptoms.

Key words: minocycline hydrochloride ointment; chronic periodontitis; gingival crevicular fluid; inflammatory cytokine

慢性牙周炎由菌斑微生物及其代谢产物所引起,为口腔科常见慢性感染性疾病,是造成失牙的主要原因^[1]。炎症反应是病原微生物感染和应答组织损伤等刺激的保护性反应,过度炎症反应会导致组织损伤或疾病的发生^[2]。研究显示,慢性牙周炎与龈沟液中炎性因子平衡失调密切相关^[3]。盐酸米诺环素属半合成四环素类,抗菌谱与四环素接近,抗菌效果和作用时间优于四环素,能有效改善牙周炎症反应症状,对各类牙周炎致病菌具有高度敏感性^[4]。本研究采用盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎,治疗效果满意,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月于张家口市口腔医院就诊的慢性牙周炎患者 90 例(115 颗患牙)为研究对象,随机分为观察组和对照组。入选标准:符合慢性牙周炎相关诊断标准^[5];X 线检查牙槽骨存在活动期磨牙(不包括第 3 磨牙);存在 1 颗患牙牙周袋探诊深度(probing depth, PD) ≥ 4 mm,且探诊出血;口腔存留牙颗数 > 20 颗;近 1 个月内未服用非甾体抗炎药或抗生素,6 个月内未接受牙周治疗;神志清醒,无其他身心重症疾患;患者知情同意,并配合完成相关治疗。排除标准:侵袭性牙周炎、非慢性牙周炎牙齿松动及伴有牙髓炎者;伴有严重肝肾功能不全、心脑血管疾病、糖尿病者;妊娠或哺乳期妇女及对相关药物过敏者。观察组患者 45 例(57 颗患牙),男 27 例,女 18 例;年龄 21 ~ 53 岁,平均 (28.4 ± 5.3) 岁;病程 3 个月至 3 a,平均 (1.3 ± 0.5) a。对照组患者 45 例(58 颗患牙),男 28 例,女 17 例;年龄 22 ~ 55 岁,平均 (28.7 ± 5.5) 岁;病程 3 个月至 3 a,平均 (1.4 ± 0.5) a。2 组患者的年龄、性别、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组患者均进行常规牙周基础治疗:采用根面平整术及龈下刮治术清除软垢、牙结石、菌

斑,调整咬合创伤与食物嵌塞,氯己定溶液、过氧化氢冲洗牙周袋。对照组患者在此基础上采用探针牙周袋内涂入 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的碘甘油(上海运佳黄浦制药有限公司,国药准字 H31021302),观察组患者牙周袋内注入盐酸米诺环素软膏(日本新时代株式会社,国药准字 H20063078),以软膏溢出龈缘为佳。2 组患者均为每周治疗 1 次,治疗 4 周后进行疗效评价和观察。

1.3 观察指标

1.3.1 牙周指标 (1) 牙龈指数(gingival index, GI):正常为 0 分;牙龈轻度颜色改变、水肿,探诊不出血为 1 分;牙龈轻度水肿、发红,探诊出血为 2 分;牙龈明显水肿、发红、溃疡,有自发出血倾向为 3 分。(2) 龈沟出血指数(gingival sulcus bleeding index, SBI):龈乳头和龈缘外观正常,龈沟轻探不出血为 0 分;龈乳头和龈缘轻度炎症,龈沟轻探不出血为 1 分;龈乳头和龈缘轻度炎症,无明显水肿,牙龈颜色改变,龈沟轻探点状出血为 2 分;龈乳头和龈缘中度炎症,轻度水肿,牙龈颜色改变,龈沟轻探出血,并溢入龈沟内为 3 分;牙龈明显肿胀及颜色改变,龈沟轻探出血,并溢入龈沟为 4 分;牙龈明显肿胀及颜色改变,出现溃疡,龈沟轻探出血或自动出血为 5 分。(3) PD:采用牙周探针测定各患牙的 PD,并选取最深 PD。(4) 菌斑指数(plaque index, PLI):龈缘区无菌斑为 0 分;龈缘区有较薄菌斑,视诊不可见,探针尖侧面可刮出菌斑为 1 分;龈缘或邻面区可见中等量菌斑为 2 分;龈缘区或龈沟内及邻面有大量软垢为 3 分。(5) 牙周附着水平(periodontal attachment level, AL):采用牙周探针测量釉牙骨质界至袋底的距离。

1.3.2 龈沟液中炎性因子及基质金属蛋白酶-8(matrix metalloproteinases-8, MMP-8)、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)水平检测 2 组患者于治疗前后清除龈上菌斑,用消毒吸潮纸尖插入牙体近中、远中、舌侧、颊侧龈沟,取出称质量并做记录,置于

250 mL 磷酸盐缓冲液,采用酶联免疫吸附试验法测定龈沟液中超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、MMP-8 及 sICAM-1 水平。试剂盒由深圳晶美生物公司及北京中杉金桥生物技术有限公司提供,测定由专业人员严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 疗效判定 主观症状减轻或消失,PD 减少 > 2 mm、GI 降低 > 1/2 为显效;主观症状减轻,PD 减少 > 1 mm 且 < 2 mm,牙龈疼痛、出血减轻为有效;症状无改善或改用其他方法治疗为无效。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后牙周指标比较 结果见表 1。2 组患者治疗前 GI、SBI、PD、PLI、AL 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 GI、SBI、PD、PLI、AL 均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后 GI、SBI、PD、PLI、AL 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者治疗前后牙周指标比较

Tab.1 Comparison of periodontal indicators before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GI	SBI	PD/mm	PLI	AL/mm
对照组	58					
治疗前		2.62 \pm 0.51	3.76 \pm 0.45	5.26 \pm 0.25	2.55 \pm 0.37	4.20 \pm 0.17
治疗后		2.14 \pm 0.36 ^a	1.71 \pm 0.47 ^a	3.71 \pm 0.33 ^a	1.45 \pm 0.29 ^a	3.19 \pm 0.83 ^a
观察组	57					
治疗前		2.65 \pm 0.47	3.75 \pm 0.32	5.27 \pm 0.24	2.58 \pm 0.38	4.18 \pm 1.15
治疗后		1.12 \pm 0.28 ^{ab}	0.81 \pm 0.35 ^{ab}	2.65 \pm 0.25 ^{ab}	0.60 \pm 0.31 ^{ab}	2.14 \pm 0.64 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者治疗前后龈沟液中炎性因子比较 结果见表 2。2 组患者治疗前龈沟液中 hs-CRP、IL-8、TNF- α 、IL-10 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后龈沟液中 hs-CRP、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前显著降低,IL-10 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后龈沟液中 hs-CRP、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组,IL-10 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2 组患者治疗前后龈沟液中 MMP-8、sICAM-1 水平比较 结果见表 3。2 组患者治疗前龈沟液中 MMP-8、sICAM-1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后龈沟液中 MMP-8、sICAM-1 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观

察组患者治疗后龈沟液中 MMP-8、sICAM-1 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后龈沟液中炎性因子比较

Tab.2 Comparison of the inflammatory cytokines in GCF before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-8/ ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-10/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α / ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	58				
治疗前		13.49 \pm 4.51	14.81 \pm 2.56	2.71 \pm 0.71	7.65 \pm 1.45
治疗后		7.64 \pm 4.17 ^a	9.85 \pm 3.27 ^a	4.41 \pm 1.28 ^a	4.14 \pm 1.07 ^a
观察组	57				
治疗前		13.52 \pm 4.31	14.71 \pm 2.38	2.67 \pm 0.68	7.74 \pm 1.28
治疗后		4.77 \pm 2.57 ^{ab}	6.58 \pm 2.36 ^{ab}	7.84 \pm 1.72 ^{ab}	2.46 \pm 1.11 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后 MMP-8、sICAM-1 水平比较

Tab.3 Comparison of MMP-8 and sICAM-1 levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-8/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	sICAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	58		
治疗前		291.59 \pm 61.27	216.76 \pm 51.35
治疗后		218.26 \pm 47.38 ^a	113.43 \pm 22.29 ^a
观察组	57		
治疗前		293.64 \pm 58.36	217.56 \pm 48.61
治疗后		179.45 \pm 37.28 ^{ab}	87.56 \pm 18.63 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 2 组患牙临床治疗效果比较 观察组患牙治疗后显效 37 颗(64.91%),有效 18 颗(31.58%),无效 2 颗(3.51%),总有效率为 96.49%(55/57);对照组患牙治疗后显效 19 颗(32.76%),有效 24 颗(41.38%),无效 15 颗(25.86%),总有效率为 74.14%(43/58);观察组患牙治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.40, P < 0.05$)。

3 讨论

慢性牙周炎的主要病因是口腔内厌氧菌大量繁殖及加速繁殖,隐藏在龈牙结合内的致病菌及其产物形成致病性生物膜,引起炎症反应,由龈上逐渐向龈下蔓延扩大,在牙结石、食物嵌塞等局部因素下,加重牙周炎的进展,导致牙龈、牙周膜、牙槽、牙骨质的继发损害,最终导致失牙^[6]。目前,牙周炎治疗主要通过根面平整术、龈上洁治术、龈下刮治术等对局部致病因素进行处理,清除菌斑、牙周结石及病变牙骨质等,破坏细菌微生态环境^[7]。由于牙周袋形态的多样性和牙根形态的复杂性,单纯治疗不易将所有牙周致病菌清除,也不能完全控制牙周袋内感染^[8]。近年来,对慢性牙周炎患者采用抗菌药物牙周袋内局部放置,通过高效药物对手术不易刮除及残留的病原菌进行抑制和消除,抑制炎症反应,阻止组织破坏,从而更好地治疗慢性牙周炎^[9]。

盐酸米诺环素为可降解的半合成四环素类,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、螺旋体菌及部分厌氧菌均有良好的抑制作用;抑制细菌和中性粒细胞产生的胶原酶活性,使牙根面轻度脱矿,促使暴露的胶原刺激牙周膜细胞在根面上附着、生长及迁徙,从而促进牙周组织再生;对骨有较高的亲和力,与胶原酶活化所必需的 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 螯合,阻止骨的吸收^[10-11]。盐酸米诺环素为缓释剂型药物,使病变局部保持长时间有效的药物浓度,起到持续抑菌和杀菌作用,还避免了全身用药的毒副作用和局部药物浓度低等弊端^[12]。本研究采用 GI、SBI、PD、PLI、AL 指标对慢性牙周炎的临床效果进行评价,其中 GI、AL、PD 可反映牙龈炎症严重程度,SBI 用于评价牙龈炎症活动情况,PLI 可评价杀菌效果。有学者采用盐酸米诺环素软膏与碘甘油对牙周炎患者进行治疗,结果试验组于第 5 周 PD、PLI、GI、SBI 均优于对照组,于第 8 周 PD、GI、SBI 明显优于对照组,说明盐酸米诺环素软膏在杀菌及减轻牙周炎症方面较碘甘油效果更好^[13]。本研究观察组患者治疗后 GI、SBI、PD、PLI、AL 低于对照组,观察组总有效率优于对照组,提示盐酸米诺环素软膏可有效抑制和杀灭病原菌,缓解慢性牙周炎临床症状,疗效明显优于碘甘油。

研究显示,炎症因子在牙周病发病机制中具有重要的免疫调节作用,可通过参与介导非炎症细胞的功能活动引起牙周组织的破坏^[14]。菌斑微生物可引起免疫或变态反应,分泌多种具有免疫调节活性的细胞因子,认为牙周炎的发生、发展过程涉及一系列免疫炎症反应,抗炎及促炎症因子失衡在其病变过程中发挥重要作用^[15]。研究显示,慢性牙周炎细菌及其代谢产物刺激产生 IL-8,参与牙周炎的发病;TNF- α 参与正常免疫和炎症反应,启动和参与慢性牙周炎发病过程;IL-10、hs-CRP 参与慢性牙周炎发生、发展与预后过程^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后龈沟液中 hs-CRP、IL-8、TNF- α 水平低于对照组,IL-10 水平高于对照组,提示盐酸米诺环素软膏能调节慢性牙周炎患者免疫和炎症反应,有效改善龈沟液中炎症因子水平。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是一组 Zn^{2+} 依赖性重要蛋白水解酶,部分会出现在龈沟液中,研究显示,MMP-8 与慢性牙周炎的发病有关,并可能成为牙周病诊断和病情检测的特异性指标^[16]。中性粒细胞是主要的免疫细胞,在牙周组织炎症反应中起着重要作用,而 sICAM-1 是重要的黏附分子,参与中性粒细胞的黏附、杀伤、趋化、吞噬等过程,与慢性牙周炎关系密切^[17]。本研究结果显示,观察组患者治疗后 MMP-8、sICAM-1 水

平低于对照组,提示盐酸米诺环素软膏可有效降低慢性牙周炎患者的炎症反应,降低 MMP-8、sICAM-1 表达。

综上所述,盐酸米诺环素软膏可有效改善慢性牙周炎患者系统炎症反应状态,通过抑制炎症反应而控制牙周组织炎性损害,有效缓解临床症状。

参考文献:

- [1] 李熠,徐莉,路瑞芳,等. 不同时机口服抗菌药物辅助机械治疗重度慢性牙周炎的临床疗效[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(1): 27-31.
- [2] 邓莉. 肿痛安胶囊对慢性牙周炎患者临床疗效及炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(6): 1628-1630.
- [3] 李怀平,染丽平,阎妍. 慢性牙周炎患者血清及龈沟液中炎症细胞因子的变化观察[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(12): 1297-1299.
- [4] 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.
- [5] 孟焕新. 牙周病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 110.
- [6] 叶刚. 盐酸米诺环素软膏与碘甘油治疗慢性牙周炎的疗效及对患者系统炎症状况的影响研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(9): 5-7.
- [7] 刘玲玲. 基础治疗联合牙周维护治疗慢性牙周炎 80 例疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 133-134.
- [8] 李颖,孙江. 牙周基础治疗和维护治疗对老年人重度慢性牙周炎的治疗效果[J]. 中国当代医药, 2015, 22(26): 106-108.
- [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): 590-592.
- [10] 胡滨青,杨淑银,岳二丽. 盐酸米诺环素辅助一站式全口龈下刮治和根面平整术治疗中重度慢性牙周炎的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2015, 8(5): 34-36.
- [11] 邱利华. 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑缓释药膜应用于慢性牙周炎治疗中的效果分析[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(1): 18-19.
- [12] 马天姝. 奥硝唑联合盐酸米诺环素缓释软膏对慢性牙周炎患者炎症因子的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(18): 186-187.
- [13] 顾明,廖天安,邢孔才,等. 牙周炎患者局部应用盐酸米诺环素软膏与碘甘油的临床效果对比研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(29): 5761-5765.
- [14] 尹敏,黄林江,宣桂红. 盐酸米诺环素软膏配合康复新液漱口对慢性牙周炎患者龈沟液 IL-8 和 TNF- α 水平的影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(5): 166-168.
- [15] 叶晓霞. 盐酸米诺环素软膏与碘甘油治疗慢性牙周炎效果观察[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(3): 319-321.
- [16] 王丽琴,冯坤,孙利. MMP-8 及 TIMP-1 在慢性牙周炎患者龈沟液中的表达和意义[J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(2): 69-71.
- [17] 刘东辉,曹阳. 米诺环素软膏与碘甘油治疗慢性牙周炎的效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 140-142.