

替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素对牙周炎患者牙周临床指标和炎症反应的影响

张智强, 张煜, 李洪利

(齐齐哈尔市碾子山区人民医院口腔科, 黑龙江 齐齐哈尔 161046)

摘要: **目的** 研究替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素对牙周炎患者牙周临床指标及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) 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2021 年 2 月齐齐哈尔市碾子山区人民医院收治的 126 例牙周炎患者, 按照随机数字表法分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。两组患者均进行清除牙菌斑与牙结石等牙周基础治疗, 对照组患者在此基础上使用盐酸米诺环素软膏, 治疗组患者在对照组的基础上加用替硝唑胶囊、甲硝唑棒, 两组患者均持续治疗 4 周。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后牙周指标, 血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后治疗组患者的临床总有效率为 95.24%, 显著高于对照组的 82.54%; 与治疗前相比, 治疗后两组患者牙龈菌斑指数 (PLI)、龈沟出血指数 (SBI)、牙周袋深度 (PD)、探诊出血指数 (BOP)、附着丧失 (AL) 水平及血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平均显著降低, 且治疗组均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 治疗期间治疗组患者的不良反应总发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 牙周炎患者应用替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素进行治疗能够有效改善患者牙周状况, 降低 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平, 控制炎症反应, 疗效更佳, 且不会增加不良反应的发生, 安全性良好。

关键词: 牙周炎; 盐酸米诺环素; 替硝唑; 甲硝唑; 牙周指数; 可溶性细胞间黏附分子-1; 白细胞介素-1 β ; 单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号: R781.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.17.0089.03

牙周炎是指由牙菌斑中的细菌侵犯牙周组织而导致牙龈出现红肿、牙周溢脓及牙齿松动等症状, 其多发于 35 岁以上成年男性, 由于早期并无明显症状, 极易被患者忽视, 延误治疗, 待症状较为明显时病情大多已较为严重, 出现牙龈萎缩、牙齿松动、移位等症状, 致使牙齿丧失, 使患者生活质量严重下降。目前, 国内对于牙周炎患者多以消除炎症、恢复牙周组织功能与形态为主要治疗目标。盐酸米诺环素属于广谱类抗生素, 作为高效、速效、长效的半合成四环素新制剂, 能抑制胶原酶活性水平, 防止其对牙周组织造成破坏, 延缓牙周袋的形成, 但在使用过程中患者存在发生过敏反应的可能, 且局部用药药物浓度较低, 长期使用易产生耐药性^[1]。甲硝唑是临床常用的抗生素, 多被用于治疗或预防由于厌氧菌所引发的系统或局部感染, 能够抑制细菌的脱氧核苷酸合成, 并干扰细菌的生长繁殖, 以达到灭杀细菌的目的^[2]; 替硝唑临床适用于多种厌氧菌感染症状, 能有效干扰细菌遗传物质 DNA 的代谢过程, 致使细菌死亡, 具有较强的抗菌活性, 两者联合应用杀菌效果更显著^[3]。本研究旨在探讨替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素对牙周炎患者牙周指标及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) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2021 年 2 月齐齐哈尔市碾子山区人民医院收治的 126 例牙周炎患者, 按照随机数字表法分为对照组 (63 例) 和治疗组 (63 例)。对照组患者中男性 44 例, 女性 19 例; 年龄 51~73 岁, 平均 (63.83 \pm 3.42) 岁; 体质指数 (BMI) 20~25 kg/m², 平均 (23.64 \pm 0.71) kg/m²; 病程 1~4 年, 平均 (2.36 \pm 0.71) 年。治疗组患者中男性 42 例, 女性 21 例; 年龄 49~75 岁, 平均 (63.84 \pm 3.61) 岁; BMI 19~25 kg/m², 平均 (23.65 \pm 0.64) kg/m²; 病程 1~5 年, 平均 (2.37 \pm 0.52) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间具有可比性。诊断标准: 参照《重度牙周炎的诊断标准和牙周炎进展的判断标准》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 精神认知正常, 可配合治疗者; 均具有牙龈出血、疼痛、肿胀等牙周炎临床表现者; 牙齿剩余数量 ≥ 20 颗, 且牙周袋深度 (PD) ≥ 4 mm 者等。排除标准: 合并重要器官疾病者; 治疗前 1 个月内曾使用过抗生素治疗者; 治疗前 3 个月内曾进行过牙周病治疗者; 既往有服用抗精神药物史者; 合并有糖尿病、高血压等慢性疾病者; 凝血功能异常或免疫功能缺陷者; 口腔卫生条件较差者; 对本次研究所用药物过敏者等。本研究经齐齐哈尔市碾子山区人民医院医学伦

理委员会研究批准,患者或家属对本研究知情同意。

1.2 方法 两组患者均进行清除牙菌斑、牙石等牙周基础治疗,保证牙面菌斑数 <20%,并磨光牙面,尽可能减少牙齿上牙石与菌斑沉积,医护人员利用龈下刮治器刮除患者牙周袋内牙菌斑与牙石,并同步对牙齿外形进行一定改磨,以降低咀嚼过程中食物嵌塞概率。对照组患者在此基础上使用盐酸米诺环素软膏 [Sunstar INC, 注册证号 H20150106, 规格: 0.5 g, 每支注射器 10 mg (按 $C_{23}H_{27}N_3O_7$ 计)], 剂量依照个体牙周袋容积调整,以注满为准,1次/周。治疗组患者在对照组的基础上加用替硝唑胶囊 (四川杨天生物药业股份有限公司, 国药准字 H10980265, 规格: 0.25 g)、甲硝唑棒 [佑华制药 (乐山) 有限公司, 国药准字 H10930217, 规格: 每 100 g 含甲硝唑 22 g], 剂量: 替硝唑胶囊 0.25 g/次, 1次/d; 甲硝唑棒选择适合大小敷于牙周袋底部, 1次/2 d。两组患者均持续治疗 4 周。

1.3 观察指标 ①临床疗效。参考《牙周病学》^[5] 评定两组患者治疗后的临床疗效, 显效: 患者经治疗后牙龈出血、牙周疼痛等临床症状消失; 有效: 患者经治疗后局部牙龈出血量减少, 且牙周疼痛有所缓解; 无效: 患者经治疗后牙龈出血量与牙周疼痛无任何改善。总有效率 = 显效率 + 有效率。②牙周临床指标。医护人员分别于治疗前后使用牙周探针测定两组患者的牙周临床指标水平, 包括牙龈菌斑指数 (PLI)、龈沟出血指数 (SBI)、PD、探诊出血指数 (BOP)、附着丧失 (AL) 等, 其中 PLI 为牙菌斑覆盖牙面的面积, 总分为 5 分; SBI 可反映牙龈是否出血, 总分为 3 分; PD 为龈缘和牙周袋底的距离; BOP 为出血面积占牙齿总面积的百分比; AL 是指釉牙骨质界到袋

底的距离, 上述指标数值越大, 牙周炎越严重。③血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 的转速离心 15 min, 取血清, 采用酶联免疫吸附实验法检测血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平。④不良反应发生情况。记录并比较治疗期间两组患者皮肤瘙痒、头晕、呕吐、低血压等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 临床疗效、不良反应总发生率为计数资料, 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 牙周临床指标、血清学指标为计量资料, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗后治疗组患者的临床总有效率为 95.24%, 显著高于对照组的 82.54%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	63	21(33.33)	31(49.21)	11(17.46)	52(82.54)
治疗组	63	32(50.79)	28(44.44)	3(4.76)	60(95.24)
χ^2 值					5.143
P 值					<0.05

2.2 牙周临床指标 与治疗前相比, 治疗后两组患者 PLI、SBI、PD、BOP、AL 水平均显著降低, 且治疗组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平 与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平均显著降低, 且治疗组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者牙周临床指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLI(分)		SBI(分)		PD(mm)		BOP(%)		AL(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
对照组	63	1.37 \pm 0.64	1.14 \pm 0.38*	2.16 \pm 0.77	1.83 \pm 0.65*	5.43 \pm 0.86	3.66 \pm 0.87*	88.07 \pm 1.07	58.96 \pm 0.12*	5.13 \pm 0.94	4.56 \pm 0.87*
治疗组	63	1.38 \pm 0.65	0.77 \pm 0.33*	2.15 \pm 0.76	1.39 \pm 0.69*	5.42 \pm 0.85	2.62 \pm 0.78*	87.93 \pm 1.04	34.23 \pm 0.97*	5.12 \pm 0.93	3.82 \pm 0.81*
t 值		0.087	5.835	0.073	3.684	0.066	7.065	0.745	200.828	0.060	4.941
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。PLI: 牙龈菌斑指数; SBI: 龈沟出血指数; PD: 牙周袋深度; BOP: 探针出血指数; AL: 附着丧失。

表 3 两组患者血清 sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1(μ g/L)		IL-1 β (μ g/L)		MCP-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	212.33 \pm 15.71	122.61 \pm 11.34*	52.57 \pm 3.52	32.61 \pm 3.14*	64.41 \pm 5.72	52.10 \pm 3.27*
治疗组	63	213.48 \pm 15.75	89.40 \pm 8.51*	52.55 \pm 3.53	14.67 \pm 2.96*	64.95 \pm 5.73	32.47 \pm 4.20*
t 值		0.410	18.592	0.032	32.998	0.529	29.272
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。sICAM-1: 可溶性细胞间黏附分子-1; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1。

2.4 不良反应 治疗期间治疗组患者的不良反应总发生率显著低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应总发生率对比[例(%)]

组别	例数	皮肤瘙痒	头晕	呕吐	低血压	总发生
对照组	63	3(4.76)	2(3.17)	1(1.59)	0(0.00)	6(9.52)
治疗组	63	1(1.59)	0(0.00)	1(1.59)	1(1.59)	3(4.76)
χ^2 值						0.479
P 值						>0.05

3 讨论

牙周炎主要是牙周支持组织由于局部因素所引发的慢性炎症,老年人发生牙周炎多与骨质疏松有关,由于年龄较大,骨密度降低,牙齿易松动,再加上早期牙周炎无明显症状,以致炎症持续扩散,由牙龈向深层发展,破坏牙周支持组织,如牙龈、牙周膜、牙槽骨及牙骨质等,形成牙周袋,使得牙齿周围支持力量不足,无法保留牙齿,对患者咀嚼能力与日常生活造成严重影响^[7]。盐酸米诺环素软膏其主要成分为7-二甲胺四环素,能够有效阻止细菌蛋白合成,并具有较强的抗菌活性,是一种可吸收型的软膏状缓释剂,医护人员通过针头将药物导入牙周炎患者牙周袋深部,其遇水后变硬形成膜状,能够保持牙周袋内药物浓度水平,缓慢释放药物成分,有效减轻牙周炎症,并促进患者牙周组织再生,发挥对牙龈形成有效的巩固作用,但使用时会对牙周产生局部刺激作用,还易导致维生素缺乏,引发白色念球菌感染等症状^[8]。

甲硝唑与替硝唑同属硝基咪唑类抗菌药物,对败血症、腹腔感染、牙周炎及术后感染等厌氧菌所引发的感染均有较好的治疗效果;其中甲硝唑的硝基可被易感生物激活还原成一种高活性自由基阴离子,以大的蛋白质分子和DNA为靶点,对厌氧菌形成有效杀伤;替硝唑对于多种厌氧菌均具有较高的敏感性,其硝基能够被还原成一种细胞毒素,从而作用于细菌的DNA代谢过程,促使细菌死亡,进而能够迅速消除由口腔中厌氧菌所致的炎症^[9]。本研究结果显示,治疗组患者的临床总有效率显著高于对照组;治疗组患者PLI、SBI、PD、BOP、AL水平均显著低于对照组;治疗期间治疗组患者的不良反应总发生率低于对照组,但差异无统计学意义,表明牙周炎患者应用替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素进行治疗能有效改善牙周指标水平,疗效更佳,且安全性良好,与蒋文雯等^[10]研究结果一致。

sICAM-1是白细胞、血管内皮细胞及其他细胞表面的黏附因子进入血液后形成的,能够有效反映局部黏附分子的表达状况,该指标水平升高代表牙周炎患者病情进一步加重;IL-1 β 主要由单核细胞和巨噬细胞产生,是一种致

炎细胞因子,该指标水平升高代表牙周炎患者牙周炎症程度加重;MCP-1属于C-C亚族成员,对单核细胞具有趋化活性,该指标水平升高代表牙周炎患者炎症反应加重。陈蓁蓁等^[11]研究结果表明,替硝唑、甲硝唑均可通过抑制并阻断引发口腔感染的厌氧细菌DNA的合成转录,从而对其产生杀伤作用,减少机体因细菌感染而过度产生的炎性因子,减轻牙周炎患者牙周炎症程度。本研究结果显示,治疗后治疗组患者血清sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1水平均低于对照组,表明牙周炎患者应用替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素进行治疗能有效降低血清sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1水平,控制炎症反应,改善临床症状。

综上,牙周炎患者应用替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素进行治疗能够有效改善牙周状况,降低sICAM-1、IL-1 β 、MCP-1水平,控制炎症反应,疗效更佳,且安全性良好,值得临床应用与推广。

参考文献

- [1] 朱艳艳,项叶萍,刘萱,等.盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑药膜对牙周病的牙周指数抗炎因子的影响研究[J].河北医学,2019,25(6):939-942.
- [2] 陶亚东,柳雪,王宏宇.头孢克肟与阿莫西林加甲硝唑治疗慢性牙周炎的效果比较[J].广东医学,2018,39(20):3108-3110,3114.
- [3] 裴家福.双花清胃汤配合替硝唑治疗对慢性牙周炎患者牙周状态及龈沟液中EA-S,EA-P水平的影响[J].四川中医,2020,38(2):174-178.
- [4] 李厚轩,闫福华.重度牙周炎的诊断标准和牙周炎进展的判断标准[J].中国实用口腔科杂志,2016,9(4):193-196.
- [5] 孟焕新.牙周病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:119-124.
- [6] 金煌,王淑芳,瞿新爽,等.布洛芬联合盐酸米诺环素软膏对老年牙周炎病人牙周指标及炎症应激的影响[J].实用老年医学,2019,33(1):59-61.
- [7] 孟凡利,霍峰,李乐,等.老年骨质疏松与慢性牙周炎的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(22):5962-5963.
- [8] 罗业姣,龚仁国,陈琦,等.盐酸米诺环素软膏联合布洛芬对慢性牙周炎患者龈沟液TNF- α ,IL-1 β ,IL-8水平及生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(20):145-148,177.
- [9] 郭莉,林彤,冯颖.盐酸米诺环素联合甲硝唑或替硝唑治疗慢性牙周炎的疗效及安全性比较[J].药物评价研究,2017,40(9):1294-1296.
- [10] 蒋文雯,王卓,包旭英.替硝唑与甲硝唑口腔黏贴片联合盐酸米诺环素软膏局部注射治疗慢性牙周炎临床对照研究[J].临床军医杂志,2018,46(7):831-832,834.
- [11] 陈蓁蓁,洪滔.替硝唑、甲硝唑联合盐酸米诺环素软膏治疗牙周炎的效果观察[J].浙江医学,2018,40(15):1749-1751.