

替硝唑片联合超声波龈下刮治及根面平整 治疗慢性牙周炎

武志贤, 曹伟靖, 田莹, 高朵朵

延安大学附属医院口腔内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨替硝唑片联合超声波龈下刮治及根面平整对慢性牙周炎患者的临床疗效及对龈沟液可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 10 月至 2018 年 1 月收治的 86 例慢性牙周炎患者, 随机数字表法分为对照组 ($n=43$) 与研究组 ($n=43$)。对照组采取超声波龈下刮治联合根面平整, 研究组于对照组基础上采取替硝唑片, 均治疗 4 周。统计两组临床疗效、治疗前后牙周状况 [菌斑指数 (PLI)、牙周袋探诊深度 (PD)、牙齿松动度 (TM)、龈沟出血指数 (SBI)]、龈沟液 sICAM-1、MCP-1、核因子 κ B 受体活化子配体 (RANKL)、骨保护素 (OPG) 水平, 并随访 3~6 个月, 统计两组疾病复发率。**结果** (1) 研究组总有效率 (93.02%) 高于对照组 (76.74%) ($P<0.05$); (2) 治疗后两组 PLI、TM、PD、SBI 较治疗前减小, 且研究组小于对照组 (P 均 <0.01); (3) 治疗后两组龈沟液 sICAM-1、MCP-1 水平较治疗前减低, 且研究组低于对照组 (P 均 <0.01); (4) 治疗后两组 RANKL 水平较治疗前降低、OPG 水平较治疗前增高, 且研究组 RANKL 水平低于对照组、OPG 水平高于对照组 (P 均 <0.01); (5) 治疗后 3 个月研究组疾病复发率 (2.33%) 与对照组 (11.63%) 比较无统计学差异 ($P>0.05$), 治疗后 6 个月研究组疾病复发率 (4.65%) 低于对照组 (20.93%) ($P<0.05$)。**结论** 联合超声波龈下刮治、根面平整及替硝唑片治疗慢性牙周炎, 可有效减少龈沟液 sICAM-1、MCP-1 水平, 调节 RANKL、OPG 含量, 改善患者牙周状况, 提高疾病整体疗效, 且利于降低疾病复发风险, 对改善预后效果具有积极意义。

关键词: 替硝唑片; 超声波龈下刮治; 根面平整; 慢性牙周炎; 炎症因子

中图分类号: R 781.4⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1400-04

Tinidazole tablets combined with ultrasound subgingival scaling and root planing for chronic periodontitis

WU Zhi-xian, CAO Wei-jing, TIAN Ying, GAO Duo-duo

Department of Oral Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of tinidazole tablets combined with ultrasound subgingival scaling and root planing on chronic periodontitis and on the levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in gingival crevicular fluid. **Methods** Eighty-six patients with chronic periodontitis treated from October 2016 to January 2018 were enrolled and randomly divided into control group and study group ($n=43$, each). Ultrasonic subgingival scaling combined with root planing was performed in control group, and tinidazole tablets were added in study group based on the treatment in control group. The treatment lasted for 4 weeks in both groups. The clinical efficacy, the periodontal status before and after treatment [plaque index (PLI), periodontal pocket probing depth (PD), tooth looseness (TM), gingival sulcus bleeding index (SBI)], levels of sICAM-1, MCP-1, receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) were observed, and the recurrence rates were counted during 3 to 6 months follow-up in two groups. **Results** The total effective rate in study group was statistically higher than that in control group (93.02% vs 76.74%, $P<0.05$). After treatment, PLI, TM, PD and SBI decreased in two groups and were statistically less in study group than those in control group (all $P<0.01$); the levels of sICAM-1 and MCP-1 in gingival crevicular fluid were lower than those before treatment in two groups and was lower in study group than those in control group (all $P<0.01$); compared with before treatment, the level of RANKL decreased, and the level of OPG increased in both groups; compared with control group, RANKL level decreased, and OPG level increased in study group (all $P<0.01$). At 3 months after treatment, there was no significant difference in the recurrence rate of disease between study group

and control group (2.33% vs 11.63%, $P > 0.05$). At 6 months after treatment, the recurrence rate of disease in study group was significantly lower than that in control group (4.65% vs 20.93%, $P < 0.05$). **Conclusion** Ultrasound subgingival scaling combined with root planing and tinidazole tablets can effectively reduce the levels of sICAM-1 and MCP-1 in gingival crevicular fluid, regulate the contents of RANKL and OPG, improve the periodontal status of patients and the overall therapeutic effect of disease, help to reduce the risk of disease recurrence and have a positive significance for the prognosis.

Key words: Tinidazole tablets; Ultrasonic subgingival scaling; Root planing; Chronic periodontitis; Inflammatory factor

Fund program: National Natural Science Foundation Youth Science Foundation Project (81700986)

慢性牙周炎为口腔常见慢性感染性疾病,多为牙龈炎或细菌感染等所致,患者多伴有不同程度牙齿移位及松动、牙槽骨吸收、牙龈出血、袋壁炎症、牙周袋形成等^[1-2]。若慢性牙周炎患者未及时采取有效干预治疗,则菌斑细菌介导的炎症可自龈上扩展至龈下,最终累及牙龈深部组织,形成牙周袋,造成牙齿移位或松动等^[3-4]。同时,慢性牙周炎属缓慢进展性炎症,部分可出现间歇性活动期,已成为导致成年人牙齿丢失的最重要因素之一,其治疗关键在于消除或抑制厌氧菌,清理牙根面牙石与菌斑,既往临床多采取抗生素等药物治疗,但由于牙周环境较特殊,导致其整体效果不佳。随临床研究的深入及超声技术的发展,超声波龈下刮治及根面平整成为慢性牙周炎重要治疗措施,其可同时进行刮治与龈下冲洗,有效去除菌斑,并将根面残留的细小牙石及菌斑自牙周袋清理干净,以此实现治疗目的^[5]。但受牙周袋深和根分叉感染等影响,仅采取机械治疗效果不佳,复发率较高,主要是因可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等炎症因子在慢性牙周炎发生及进展中具有重要作用,而机械治疗虽可去除菌斑,但无法有效清理上述因子。替硝唑为临床常用药物,可快速清除口腔厌氧菌等所引发的炎症,缓解患者临床症状^[6-7]。基于此,本研究自 sICAM-1、MCP-1 角度探讨替硝唑片联合超声波龈下刮治及根面平整在治疗慢性牙周炎中的应用价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2016 年 10 月至 2018 年 1 月收治的 86 例慢性牙周炎患者,按随机数字表法分为对照组 ($n = 43$) 与研究组 ($n = 43$)。研究组男 26 例,女 17 例;年龄 33 ~ 68 (51.59 ± 5.02) 岁;病程 0.6 ~ 3.9 (2.29 ± 0.41) 年;体质指数 (BMI) 18.9 ~ 25.3 (22.34 ± 1.01);吸烟 19 例,饮酒 23 例。对照组男 24 例,女 19 例;年龄 31 ~ 69 (52.04 ± 4.91) 岁;病程 0.4 ~ 4.2 (2.32 ± 0.39) 年;BMI 18.6 ~ 25.7 (22.58 ± 0.96);吸烟 22 例,饮酒 19 例。两组基线资料比较无统计学差异 (P 均 > 0.05)。且本研究经我

院伦理委员会审批通过。

1.2 纳入标准 (1)符合慢性牙周炎诊断标准^[8];(2)牙周袋深度 > 5 mm,牙龈指数 > 2 ;(3)知晓本研究,签署同意书;(4)年龄 < 70 岁。

1.3 排除标准 (1)研究前 6 个月内行相关治疗者;(2)研究前 1 个月内行非甾体类抗炎药及抗生素治疗者;(3)长期用药造成牙龈增生者;(4)哺乳期及妊娠期女性;(5)口腔中余牙数 < 20 颗者;(6)合并内分泌系统、风湿免疫系统病变者;(7)合并糖尿病患者;(8)过敏体质及对研究药物有过敏史者。

1.4 对照组治疗方法 行超声波龈下刮治联合根面平整治疗。治疗前评估全口牙龈炎症程度、范围和牙周支持组织损坏情况,针对深牙周袋龈下刮治,根据患者具体情况给予局部麻醉,超声波龈下刮治刮除牙石,继续刮除软化牙骨质层,实施根面平整,至根面光滑,完成刮治后以探针再次探查根面,明确龈下牙石是否去除干净、根面是否光滑坚硬;采取 1% 过氧化氢清洗牙周袋,以碘甘油涂布牙周袋。

1.5 研究组治疗方法 于对照组基础上采取替硝唑片 (济南利民制药,国药准字 H20044946),口服 250 mg/次,1 次/d。两组均治疗 4 周。

1.6 检测方法 采集龈沟液,以美国 Bio-RAD 公司 Bio-RAD550 型酶标仪与配套试剂盒经酶联免疫吸附法测定 sICAM-1、MCP-1 及核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL)、骨保护素 (OPG) 水平。

1.7 疗效评定标准 牙周袋深度减小 ≥ 2 mm,牙龈指数 (GI) 降低 $\geq 50\%$,牙周袋无溢脓,牙松动度改善,牙龈疼痛肿胀改善为显效;牙周袋深度减小 > 1 mm,GI 降低 $\geq 30\%$,牙松动度有所改善,牙周袋无溢脓,局部牙龈出血改善,牙龈红肿减轻为有效;未达上述标准为无效;以显效 + 有效计算总有效率^[9]。

1.8 观察指标 观察两组临床疗效;两组治疗前后牙周状况 [菌斑指数 (PLI)、牙周袋探诊深度 (PD)、牙齿松动度 (TM)、龈沟出血指数 (SBI)];两组治疗前后龈沟液 sICAM-1、MCP-1 水平;两组治疗前后 RANKL、OPG 水平;随访 3 ~ 6 个月,统计两组疾病复发率。

1.9 统计学方法 通过 SPSS 25.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 临床疗效 研究组总有效率(93.02%)高于对照组(76.74%)($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 牙周状况 治疗前 PLI、PD、TM、SBI 水平相近(P 均 > 0.05);治疗后两组均较治疗前减小,且研究组小于对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 龈沟液 sICAM-1、MCP-1、RANKL、OPG 水平 治疗前两组龈沟液 sICAM-1、MCP-1、RANKL、OPG 水平相当(P 均 > 0.05),治疗后两组龈沟液 sICAM-1、MCP-1 和 RANKL 水平较治疗前减低,且研究组低于对照组(P 均 < 0.01);OPG 水平较治疗前增高,且研究组 OPG 水平高于对照组(P 均 < 0.01)。见表 4。

2.4 疾病复发率 治疗后 3 个月疾病复发率两组间无统计学差异($P > 0.05$),治疗后 6 个月研究组疾病复发率(4.65%)低于对照组(20.93%, $P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

慢性牙周炎为牙周组织多发慢性感染疾病,致病因素较复杂,包括牙龈类杆菌感染、口腔卫生欠佳、牙菌斑感染等,可不断加剧牙龈炎症,引起牙龈萎缩等^[10]。同时,若患者未得到及时有效治疗,则随病情加剧,牙周可发生脓肿、肿胀、坏死等,并发生严重口

表 1 两组临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	43	26(60.47)	14(32.56)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	16(37.21)	17(39.53)	10(23.26)	33(76.74)
χ^2 值					4.441
P 值					0.035

表 2 两组牙周状况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLI	TM(mm)	PD(mm)	SBI
治疗前					
研究组	43	2.81 ± 0.41	1.46 ± 0.31	6.03 ± 0.60	2.55 ± 0.50
对照组	43	2.75 ± 0.38	1.43 ± 0.22	6.10 ± 0.57	2.61 ± 0.47
t 值		0.704	0.518	0.555	0.573
P 值		0.484	0.606	0.581	0.568
治疗后					
研究组	43	1.40 ± 0.31 ^a	0.67 ± 0.12 ^a	3.19 ± 0.46 ^a	1.12 ± 0.37 ^a
对照组	43	1.65 ± 0.35 ^a	0.80 ± 0.15 ^a	4.41 ± 0.50 ^a	1.41 ± 0.41 ^a
t 值		3.506	4.438	11.775	3.443
P 值		0.001	0.000	0.000	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 3 两组龈沟液 sICAM-1、MCP-1 和 RANKL、OPG 水平比较 ($n = 43, \bar{x} \pm s$)

组别	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)	MCP-1(ng/L)	RANKL(g/L)	OPG(g/L)
治疗前				
研究组	210.42 ± 26.39	62.79 ± 6.54	123.49 ± 32.81	76.75 ± 21.32
对照组	208.51 ± 25.78	61.86 ± 7.13	124.67 ± 31.65	77.37 ± 19.81
t 值	0.340	0.630	0.170	0.140
P 值	0.735	0.530	0.866	0.889
治疗后				
研究组	86.53 ± 10.11 ^a	28.05 ± 4.54 ^a	86.36 ± 22.48 ^a	157.19 ± 29.06 ^a
对照组	98.76 ± 13.41 ^a	38.25 ± 5.65 ^a	98.15 ± 24.37 ^a	132.64 ± 24.18 ^a
t 值	4.775	9.228	2.332	4.258
P 值	0.000	0.000	0.022	0.000

注:与本组治疗前比较,^a P 均 < 0.01

表 4 两组疾病复发率比较 例 (%)

组别	例数	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
研究组	43	1(2.33)	2(4.65)
对照组	43	5(11.63)	9(20.93)
χ^2 值		2.867	5.108
P 值		0.204	0.024

臭、牙龈钝痛出血、咬合无力。另有相关研究指出,慢性牙周炎患者口腔中致病菌可经刷牙及咀嚼等方式进入血液循环,造成血小板聚集,形成血栓,引发感染性心内膜炎,若患者处于妊娠期,则可造成早产,且慢性牙周炎还可引发胃溃疡、慢性胃炎,并加剧糖尿病、高血压及冠心病等病情进展^[11-12]。因此,如何对慢性牙周炎予以安全有效治疗仍是研究热点。

机械治疗为慢性牙周炎重要干预措施,包括根面平整及龈下刮治等,可在一定程度上清理牙腔内病菌与异物,恢复根面平整,近期效果较满意,但随时间推移,疾病极易复发,若重复治疗可重复损伤牙组织^[13-14]。而超声技术的发展应用拓宽了慢性牙周炎治疗途径,超声波龈下刮治治疗牙周疾病,通过超声工作头振动破坏牙周部位致病菌生存环境,消除致病菌,清理龈下菌斑与牙石、软垢等,并采取喷水水雾形成空穴及冷却作用、声学微流改善口腔微生态环境^[15-16]。但超声波龈下刮治、根面平整等措施仅可有效清除慢性牙周炎患者口腔中菌斑与牙石等,较难有效缓解炎症反应程度,导致整体疗效仍与临床预期存在差距,且复发风险较高,故仍需联合药物治疗。

盐酸米诺环素软膏在慢性牙周炎中较常用,而替硝唑为当前口腔科治疗厌氧菌等所致感染的重要药物,可抑制细菌 DNA 的转录过程,减弱或消灭菌斑致病性能,并可损害菌斑生态环境,使菌斑再生和进展发生障碍。同时,替硝唑用药后,可有效减轻牙龈出血及红肿等症状,并减缓牙周袋对牙齿产生的损伤,利于维持牙周组织应力平衡,促使牙周修复^[17-18]。杨捷等^[19]研究结果显示,超声刮治基础上采取替硝

唑冲洗治疗,可将慢性牙周炎治疗有效率提高至 96.25%。采取超声波龈下刮治、根面平整及替硝唑片联合治疗方案,可更有效改善慢性牙周炎患者牙周状况,提高疾病整体疗效。替硝唑为新型高效抗厌氧菌药物,可损坏厌氧菌细胞 DNA 链,抑制 DNA 合成,抑制、杀灭厌氧菌;同时,厌氧菌可还原硝基化后的替硝唑,产生细胞毒物质,其可抑制牙周炎致病菌增殖。本研究采用替硝唑片联合超声波龈下刮治及根面平整治疗慢性牙周炎,治疗后牙周状况改善效果优于单用超声波龈下刮治及根面平整治疗的对照组,且总有效率高于对照组,显示替硝唑有较好的疗效。此外,sICAM-1、MCP-1 为临床评估炎症反应程度的重要指标,其中 sICAM-1 在慢性牙周炎发生及进展中参与中性粒细胞趋化及黏附、迁移、增殖,于炎症部位聚集生成炎症介质,损害牙周组织;MCP-1 结合于受体后可吸附、趋化单核细胞,调节单核细胞重组和炎症因子生成,且可特异性作用于血液内单个核细胞,增加胞内钙离子浓度,进而活化形成巨噬细胞,在炎症反应的级联激活中也具有重要作用^[20-21]。本研究中,治疗后研究组龈沟液 sICAM-1、MCP-1 水平低于对照组。上述联合治疗方案在降低慢性牙周炎患者 sICAM-1、MCP-1 水平方面更具优势,利于缓解炎症反应,减轻牙周组织受损程度。

此外,本研究结果还发现,治疗后研究组 RANKL 水平低于对照组,OPG 水平高于对照组。RANKL 可经破骨细胞调节骨骼新陈代谢,且含量增高可增加破骨细胞生成量,使骨吸收异常增加;而 OPG 可参与 RANKL 结合,阻止前体破骨细胞分化为破骨细胞,以此减少骨质吸收。结果表明,超声波龈下刮治、根面平整联合替硝唑片还有利于减少慢性牙周炎患者牙槽骨吸收,对提高疾病疗效极为重要。同时治疗后 6 个月研究组疾病复发率低于对照组,预后较好。

参考文献

[1] 霍静利,陈秉辉,冯艳华.米诺环素软膏联合替硝唑治疗慢性牙周炎患者的疗效观察[J].内蒙古医学杂志,2018,50(1):42.

[2] Sağlam M, Köseoğlu S, Taşdemir I, et al. Combined application of Er:YAG and Nd:YAG lasers in treatment of chronic periodontitis. A split-mouth, single-blind, randomized controlled trial[J]. J Periodont Res, 2017, 52(5):853-862.

[3] 宋杰.米诺环素软膏联合替硝唑对慢性牙周炎患者的临床研究[J].国际医药卫生导报,2016,22(4):546-548.

[4] Maybodi FR, Haerianardakani A, Nabimaybodi M, et al. Effect of 1% phenytoin muco-adhesive paste on improvement of periodontal status in patients with chronic periodontitis; a randomized blinded controlled clinical study[J]. J Dent (Shiraz), 2016, 17(3):256.

[5] 张澜,江国庆,刘鑫.老年慢性牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶组织抑制物-1 水平与龈下刮治和根面平整术疗效的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(1):181.

[6] 李吉海,李春晖,曹正国.替硝唑局部用药治疗牙周炎的临床疗效及安全性评价[J].临床和实验医学杂志,2014,13(4):276.

[7] 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.

[8] 张志愿,俞光岩.口腔科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:65-67.

[9] 苏如意,肖为民,王巧婷.盐酸米诺环素软膏联合替硝唑片治疗慢性牙周炎的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(12):1629-1630,1633.

[10] Alicia M, Alessandro G, Joel B, et al. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up[J]. J Appl Oral Sci, 2018, 26(1):e20170075.

[11] 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):590-591,594.

[12] Bostanci V, Toker H, Senel S, et al. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment[J]. J Periodontol, 2014, 85(5):706-712.

[13] 邹锦波,刘伟淞,徐会.盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑缓释药膜对慢性牙周炎患者临床效果及预后复发率的影响[J].中国现代医生,2017,55(33):23-27.

[14] 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.

[15] 李娟,李古强.龈下刮治和根面平整术对慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-3 和 TIMP-1 水平的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(12):1717-1719.

[16] 周炜丹.龈下刮治和根面平整术对牙周炎龈沟液中 MMP-9 和 TIMP-1 的影响[J].浙江创伤外科,2016,21(3):449-450.

[17] 孙旦江,吕小萍.替硝唑口腔贴片对慢性牙周炎患者龈沟液中白介素-6、8、10 水平的影响及疗效观察[J].中国医药导报,2013,10(25):71-72,75.

[18] Tian Y, Shen Y, Jv M. Synthesis, characterization and evaluation of tinidazole-loaded mPEG-PDLLA(10/90) in situ gel forming system for periodontitis treatment[J]. Drug Deliv, 2016, 23(8):2726.

[19] 杨捷,王耀志,沈晓丽,等.超声刮治同步替硝唑冲洗治疗慢性牙周炎的效果及对龈沟液因子水平的影响[J].河北医科大学学报,2018,39(2):189-192.

[20] 冯萍,王青,余晓燕,等.Nd:YAG 激光联合牙周基础治疗对慢性牙周炎患牙龈沟液中 sICAM-1 的影响[J].遵义医学院学报,2016,39(2):162-165.

[21] 薛媛,赵文峰,刘继延.龈沟液中 MCP-1 联合 hs-CRP 对牙周炎疗效评价的临床意义[J].临床口腔医学杂志,2017,33(9):553-556.