

葛根芩连汤联合正畸治疗对重度牙周炎患者的疗效及安全性分析

李 晋¹ 王秉新¹ 张晓潇¹ 李晓宇²

(1 北京武警总医院,北京,100039; 2 云南省第三人民医院,昆明,650011)

摘要 目的:探究葛根芩连汤联合正畸治疗对重度牙周炎患者的疗效及安全性。方法:选取2017年3月至2018年5月北京武警总医院口腔科收治的重度牙周炎患者107例,按照随机数字表法随机分为对照组($n=53$)和观察组($n=54$),所有患者均给予牙周基础治疗,对照组在牙周基础治疗的基础上联合正畸治疗,观察组在对照组的基础上联合葛根芩连汤治疗,2组均连续治疗3个月。治疗后统计2组临床疗效,比较2组治疗前后主要中医症状改善情况、牙周指标改善情况,检测龈沟液中炎性因子水平变化;记录并比较2组患者治疗期间相关不良反应发生情况。结果:治疗后观察组临床总有效率高达96.30%,较对照组的75.47%升高($P<0.01$);与治疗前比较,治疗后2组口臭、牙龈红肿、牙龈出血、牙齿松动、牙周溢脓、尿黄主要中医证候积分及SBI、GI、PLI均降低($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$);2组PD缩短,且观察组短于对照组($P<0.01$);与治疗前比较,观察组龈沟液中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE₂水平降低($P<0.01$),且低于对照组($P<0.01$);治疗期间2组患者均未见严重不良反应。结论:葛根芩连汤联合正畸治疗可显著改善重度牙周炎患者临床症状、牙周指标,且可有效降低机体炎性因子水平,抑制牙周炎症反应,疗效显著优于单独正畸治疗,且具有较高的安全性。

关键词 重度牙周炎;葛根芩连汤;正畸治疗;疗效;安全性

Efficacy and Safety Analysis of Gegen Qinlian Decoction Combined with Orthodontic Treatment for Severe Periodontitis Patients

Li Jin¹, Wang Bingxin¹, Zhang Xiaoxiao¹, Li Xiaoyu²

(1 General Hospital of Armed Police, Beijing 100039, China; 2 Yunnan Third Hospital, Kunming 650000, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy and safety of Gegen Qinlian Decoction combined with orthodontic treatment for severe periodontitis patients. **Methods:** A total of 107 cases of patients with severe periodontitis patients that admitted in our hospital stomatology department from March 2017 to May 2018 were selected and divided into control group ($n=53$) and observation group ($n=54$) according to random number table method. All patients were treated with basic periodontal therapy, control group was treated with orthodontic treatment on the basis of basic periodontal therapy, observation group was treated with Gegen Qinlian Decoction on the basis of control group, 2 groups were treated for 3 months continuously. The clinical efficacy in 2 groups were detected after treatment, the improvement circumstance of major Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes, periodontal indicators and the changes of inflammatory factors levels in gingival crevicular fluid in 2 groups before and after treatment were detected and compared; the occurrence of related untoward reaction during the treatment in 2 groups were recorded and compared. **Results:** The total clinical effective rate of observation group increased to 96.30%, which was higher than 75.47% of control group ($P<0.01$); compared with before treatment data, the major Traditional Chinese Medicine (TCM) points of bad breath, swollen gums, bleeding gums, loose teeth, periodontal overflow pus, urine yellow and SBI, GI, PLI decreased in 2 groups after treatment, and observation group was lower than control group ($P<0.01$); the PD shortened in 2 groups, and observation group was shorter than control group ($P<0.01$); compared with before treatment data, the IL-6, IL-1 β , TNF- α , PGE₂ levels in gingival crevicular fluid of observation group decreased after treatment, which were lower than those of control group ($P<0.01$); there was no severe adverse reactions of patients in 2 groups during the treatment. **Conclusion:** Gegen Qinlian Decoction combined with orthodontic treatment can improve the clinical symptoms, periodontal indicators of severe periodontitis patients effectively, and reduce the body's inflammatory factors levels remarkably, inhibit the periodontal inflammatory response, the clinical efficacy is better than orthodontic treatment alone, and which has higher security.

Key Words Severe periodontitis; Gegen Qinlian Decoction; Orthodontic treatment; Efficacy; Security

中图分类号:R276.8 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.030

牙周炎是累及牙周支持组织的一种慢性破坏性、炎性反应性疾病,临床早期通常无典型症状,就诊时已发展为重度牙周炎,表现为牙龈炎性反应、牙

周袋形成、牙槽骨吸收、牙齿松动、深覆盖、后牙倾斜等问题,可导致成年人牙齿过早丧失,甚至可诱发各种全身性疾病,因此对于重症牙周炎患者单纯牙周

基础治疗无法取得理想的治疗效果^[1-2]。姚霜等^[3]研究报道,正畸治疗可有效调整咬合关系,改善患者病情并恢复患者美观,但由于其治疗期间需长期佩戴矫正器,会破坏口腔自净作用,导致口腔不易清洁。牙周炎属于中医学“齿动”“齿豁”等范畴,主要发病机制为火盛气壅,血瘀脉阻^[4],且研究^[5]报道,葛根芩连汤具有显著凉血散瘀、清热解毒功效,对牙周炎疗效显著,但目前有关其与正畸治疗联合治疗重症牙周炎的临床报道尚不多见,因此本研究旨在探究葛根芩连汤联合正畸治疗对重度牙周炎的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 5 月本院口腔科收治的重度牙周炎患者 107 例,按随机数字表法分为对照组($n=53$)和观察组($n=54$)。对照组中男 30 例,女 23 例;年龄 23~55 岁,平均年龄(36.13 ± 4.68)岁;病程 0.5~4 年,平均病程(2.49 ± 0.96)年。观察组中男 29 例,女 25 例;年龄 20~57 岁,平均年龄(36.46 ± 5.07)岁;病程 0.4~4 年,平均病程(2.46 ± 1.03)年。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过(北京武警总医院)医学伦理委员会的审批同意(伦理审批号:2014-582)。

1.2 诊断标准 符合《实用牙周病学》^[6]中关于重度牙周炎的诊断标准;符合中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语·证候部分》^[7]中的相关中医诊断标准并辨证为肾虚火旺型。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断标准者;年龄 18~65 岁者;近 3 个月内未接受过相关牙周治疗者;伴有典型的牙龈充血、牙龈肿胀、牙周溢脓、牙齿酸软、咀嚼无力等症状者;口腔中至少有 20 颗天然牙且每个象限至少有 2 颗患牙,即附着丧失 >2 mm,牙周袋深度 >4 mm,牙龈指数 >1 ;患牙牙齿松动度 $<II$ 度;口腔 X 线片显示牙槽骨吸收未超过牙根长度的一半者;患者自愿参与本研究且与其家属均对本研究知情同意。

1.4 排除标准 具有口腔病变或口腔手术史者;Ⅲ度牙齿松动者;伴有急性牙周脓肿者;伴有其他急性或慢性感染性病变者;对本研究所用药物具有过敏现象者;伴有严重血液系统疾病或器质性病变者;妊娠或哺乳期妇女等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间擅自服用其他药物治疗者;治疗依从性差且未能完成整个治疗计划者;治疗期间因发生严重不良事件必须终止治疗计

划者;中途主动退出或同时参与其他实验研究者等。

1.6 治疗方法 所有患者均给予牙周基础治疗,包括常规龈上洁治术、龈下刮治术,以 3% 过氧化氢溶液冲洗牙周袋,且深牙周袋者行牙周翻瓣术;人工骨填补牙周缺损等,防止细菌滋生,并进行口腔卫生宣教及护理。对照组在牙周基础治疗的基础上联合正畸治疗,以直丝弓矫正器于第一恒磨牙粘结带环,其余牙粘结直丝弓托槽,运用镍钛丝进行初步排齐整平,以细丝轻力为原则进行矫治。观察组在对照组的基础上联合葛根芩连汤治疗,方药组成:葛根 15 g、黄芩 9 g、黄连 9 g、甘草 6 g。1 剂/d,以水煎煮至 300 mL,分早晚 2 次温服,连续服用 3 个月。

1.7 观察指标 1) 治疗后统计并比较 2 组患者临床疗效;2) 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]评估患者口臭、牙龈红肿、牙龈出血、牙齿松动、牙周溢脓、尿黄等主要中医症状积分,据各项症状严重程度,无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分,积分越高,症状越严重;3) 比较 2 组患者治疗前后牙周指数:a. 龈沟出血指数(SBI):据牙龈出血情况计 0~3 分,积分越大则出血越严重;b. 牙周袋深度(PD):以牙周探针检测牙龈边缘至龈沟底的距离,距离越长则病情越严重;c. 牙龈指数(GI):评估牙龈色泽、质地及出血倾向,并计 0~3 分,积分越大则病情越严重;d. 菌斑指数(PLI):据菌斑数量计 0~3 分,积分越大则菌斑越多;4) 治疗前后采集 2 组患者龈沟液 3 mL,以 ELISA 法检测龈沟液中白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及前列腺素 E₂(PGE₂)水平;5) 记录并比较 2 组患者治疗期间相关不良反应发生情况。

1.8 疗效判定标准 参照《实用牙周病学》^[6]中的相关标准评估患者临床疗效,显效:牙龈红肿及牙周袋基本消失,PD 缩短 >2 mm,GI 下降 50% 以上,口腔 X 线片显示牙槽骨吸收停止,且有骨硬板形成者;有效:牙龈红肿及牙周袋明显改善,PD 缩短 0~2 mm,GI 下降 30%~50%,口腔 X 线片显示牙槽骨吸收停止;无效:牙龈红肿及牙周袋仍然存在,PD 与 GI 也未见明显改善,口腔 X 线片显示牙槽骨持续吸收。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后观察组临床总有

效率高达 96.30%,较对照组的 75.47% 显著升高 ($\chi^2=9.623, P=0.002$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组(<i>n</i> = 53)	22(41.51)	18(33.96)	13(24.53)	40(75.47)
观察组(<i>n</i> = 54)	31(57.41)	21(38.89)	2(3.70)	52(96.30)**

注:与对照组比较,***P* < 0.01

2.2 2 组治疗前后主要中医症状积分比较 与治疗前比较,2 组患者治疗后口臭、牙龈红肿、牙龈出血、牙齿松动、牙周溢脓、尿黄等主要中医症状积分均显著降低 (*P* < 0.01),且观察组显著低于对照组 (*P* < 0.01)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后牙周指标变化比较 与治疗前比较,2 组治疗后 SBI、GI 及 PLI 均显著降低 (*P* < 0.01),且观察组显著低于对照组 (*P* < 0.01);2 组 PD 均显著缩短 (*P* < 0.01),且观察组显著短于对照组 (*P* < 0.01)。见表 3。

2.4 2 组治疗前后龈沟液中炎性因子水平变化比较 与治疗前比较,观察组治疗后龈沟液中 IL-6、IL-

1 β 、TNF- α 、PGE₂ 水平显著降低 (*P* < 0.01),且显著低于对照组 (*P* < 0.01)。见表 4。

2.5 安全性分析 治疗期间对照组有 2 例患者出现恶心呕吐、1 例出现纳差等轻度药物不良反应,但均较轻微未影响治疗计划,观察组患者治疗期间未见明显不良反应。

3 讨论

近年来中医学在牙周炎的治疗方面取得了突破性进展,认为牙周炎主要是由机体嗜食辛辣,过食膏粱、厚味等食物,引起胃中积热,上攻唇齿所引发;或由于机体口腔不洁,食物残渣聚集、嵌塞,腐臭淹溃;或因气血亏虚,肾元亏损,齿失滋养,牙龈萎缩,齿摇所致;其主要病机概括为肾气亏虚、气血不足、胃火炽热等^[9-10]。《景岳全书》^[11]记载:“齿者,骨之所终,髓之所养,肾实主之,故肾衰则齿豁,精固则齿坚”,肾主骨,为封藏之本,齿为骨之余,齿与骨同出一源,由肾中精气所充养,故肾气盛衰与机体牙齿生长发育密切相关。机体血行不畅而凝滞,瘀血阻络,导致出现牙痛、龈肿等症状。故中医治疗牙周炎主

表 2 2 组治疗前后主要中医症状积分变化比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	口臭	牙龈红肿	牙龈出血	牙齿松动	牙周溢脓	尿黄
对照组(<i>n</i> = 53)						
治疗前	4.37 ± 0.62	4.45 ± 0.71	4.61 ± 0.58	4.39 ± 0.52	4.47 ± 0.41	3.95 ± 0.49
治疗后	1.56 ± 0.34**	1.65 ± 0.35**	2.46 ± 0.47**	1.96 ± 0.33**	1.45 ± 0.32**	1.11 ± 0.37**
观察组(<i>n</i> = 54)						
治疗前	4.29 ± 0.73	4.34 ± 0.69	4.53 ± 0.55	4.37 ± 0.51	4.45 ± 0.38	3.86 ± 0.43
治疗后	0.87 ± 0.38**△△	1.02 ± 0.27**△△	1.02 ± 0.41**△△	1.12 ± 0.31**△△	1.02 ± 0.29**△△	0.69 ± 0.31**△△

注:治疗前比较,***P* < 0.01;与对照组比较,△△*P* < 0.01

表 3 2 组治疗前后牙周指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SBI(分)	PD(mm)	GI(分)	PLI(分)
对照组(<i>n</i> = 53)				
治疗前	2.28 ± 0.46	4.37 ± 0.44	0.36 ± 0.09	1.45 ± 0.38
治疗后	1.01 ± 0.34**	3.16 ± 0.35**	0.27 ± 0.06**	1.13 ± 0.33**
观察组(<i>n</i> = 54)				
治疗前	2.31 ± 0.51	4.40 ± 0.42	0.35 ± 0.10	1.44 ± 0.40
治疗后	0.45 ± 0.23**△△	2.36 ± 0.30**△△	0.13 ± 0.07**△△	0.92 ± 0.29**△△

注:与治疗前比较,***P* < 0.01,与对照组比较,△△*P* < 0.01

表 4 2 组治疗前后龈沟液中炎性因子水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(mg/L)	IL-1 β (mg/L)	TNF- α (ng/L)	PGE ₂ (mg/L)
对照组(<i>n</i> = 53)				
治疗前	8.12 ± 2.74	76.34 ± 18.45	8.11 ± 2.96	326.05 ± 121.87
治疗后	7.87 ± 2.51	70.96 ± 16.59	7.67 ± 2.77	299.98 ± 115.32
观察组(<i>n</i> = 54)				
治疗前	8.09 ± 2.76	77.01 ± 20.01	8.09 ± 3.01	331.87 ± 122.43
治疗后	5.23 ± 2.43**△△	52.13 ± 15.31**△△	4.13 ± 2.05**△△	125.12 ± 109.21**△△

注:与治疗前比较,***P* < 0.01;与对照组比较,△△*P* < 0.01

要以滋阴补肾、凉血清热、活血解毒、消肿止痛为原则^[12-13]。本研究所用葛根芩连汤最早出自汉代张仲景的《伤寒论》，方中葛根为君，味辛，辛散郁火，轻清升发，为透邪之要药，具有解肌退热、生津止渴等功效，尤其适用于脾胃湿热伏火，还可散火通络，火散则龈热去，络通则血脉流畅；黄连、黄芩苦寒，入心，可清热解毒，凉血散瘀，泻火燥湿，消肿排毒；甘草又名国老、灵通，可清热解毒，缓急止痛，调和诸药。诸药合用，共奏凉血散瘀、清利湿热、解毒止痛之功效^[14-15]。赵兵等^[16]研究报道，在牙周基础治疗的同时辅以葛根芩连汤可有效缩短牙周炎患者治疗周期，且临床疗效显著。本研究中，治疗后观察组临床总有效率 96.30%，高于对照组的 75.47%；治疗后 2 组主要中医症状积分降低，且观察组低于对照组。提示葛根芩连汤联合正畸治疗可更显著改善重度牙周炎患者临床症状，提高其临床治疗效果。

研究^[17]报道，炎症反应贯穿于牙周炎的整个发病过程，牙周病原微生物可刺激牙龈组织及牙周膜中的淋巴细胞分泌大量的促炎性因子 IL-1 β ，诱导炎症反应，IL-1 β 含量的异常升高也会进一步诱导 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 PGE₂ 等多种炎症细胞因子的分泌，导致牙周组织继发性损伤；加之牙周组织解剖部位的特殊性，牙周袋深部、牙根分叉区域、牙周凹陷处的牙结石及菌斑很难彻底清除，菌斑等微生物继续分泌毒素侵入牙周、上皮等组织，加剧牙周局部炎症反应。黄连可抑菌、抗炎、镇痛、抑制炎症组织增生并促进肉芽肿形成，有利于成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成^[18]；黄芩具有广谱抗菌作用，对多种厌氧菌均有效，抗炎效果显著^[19]。本研究中，观察组龈沟液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE₂ 水平降低，且低于对照组。此外，重症牙周炎治疗的理想效果是牙槽骨的再生。正畸治疗可通过机械力作用于牙周膜、牙槽骨，诱导破骨细胞、成骨细胞增殖，引起非病理性骨形成及骨吸收，促进牙周组织重建；葛根主要有效成分异黄酮类化合物，可促进成骨细胞增殖、分化^[20]；黄芩苷对牙周膜细胞具有保护功用^[21]，可抑制基质金属蛋白酶的活性，加速胶原蛋白合成，减轻牙周组织的破坏，改善牙周指标。本研究中，治疗后 2 组 SBI、GI 及 PLI 降低，PD 均缩短，且观察组变化幅度大于对照组。此外，治疗期间 2 组患者均未出现严重不良反应，提示葛根芩连汤联合正畸对重症牙周炎患者具有较高的安全性。

综上所述，葛根芩连汤联合正畸治疗可显著改

善重度牙周炎患者临床症状、牙周指标，且可有效降低机体炎症因子水平，抑制牙周炎性反应，疗效显著优于单独正畸治疗，且具有较高的安全性，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 魏欣欣, 刘帮国, 李明春, 等. 牙周局部缓释药物治疗牙周炎的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(17): 1524-1529.
- [2] 王亚玲, 曹直. 应用种植体修复后慢性牙周炎老年患者的 IL-2、IL-8 水平变化及疗效分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(11): 1184-1185.
- [3] 姚霜, 刘晓君, 周治, 等. 咬合调整对牙周炎正畸治疗患者牙周状况的影响[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(1): 50-54.
- [4] 李海燕, 林洋洋, 徐丹, 等. 干黄茶乳剂对慢性牙周炎患者龈沟液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平的影响及疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 259-261.
- [5] 罗欣. 葛根芩连汤对慢性牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠超敏 C-反应蛋白的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.
- [6] 陈殿康. 实用牙周病学[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 1990: 208-209.
- [7] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语--疾病部分(续)[J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(1): 62-63.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85-86.
- [9] 赵建礼, 李云云, 谭金亮. 中西医结合治疗慢性牙周炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(10): 981-982.
- [10] 李金华. 中医辨证治疗糖尿病合并牙周炎的疗效观察[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2017, 4(7): 27-27.
- [11] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2006: 900.
- [12] 刁俊鹏, 赵清桐, 谢明花. 补肾汤治疗糖尿病牙周炎的临床观察[J]. 中国医药科学, 2017, 7(9): 42-44.
- [13] 孟宪瑞, 李素红, 周斌, 等. 胃胃养阴汤联合正畸治疗慢性牙周炎 71 例[J]. 河南中医, 2016, 36(5): 893-895.
- [14] 赵兵, 王丹, 魏润生, 等. 葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化的疗效及机制分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(19): 2845-2847.
- [15] 赵兵, 和明春, 蔡春江, 等. 葛根芩连汤在牙周疾病治疗中的应用[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2016, 24(3): 238-239.
- [16] 赵兵, 王丹, 魏润生, 等. 葛根芩连汤治疗慢性牙周炎的临床疗效观察[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2017, 14(3): 7-10.
- [17] Min K N, Min J, Kim S H, et al. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2013, 6(3): 847-851.
- [18] 黄连膏对全层皮肤缺损小鼠创面愈合的影响及相关机制[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 714-720.
- [19] 范淑红, 罗夏. 黄芩不同萃取物对痤疮致病菌抑菌及抗炎作用的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10): 1361-1364.
- [20] 刘元华, 关景丽, 孙静, 等. 蒙古黄芪中的异黄酮类成分对成骨细胞增殖、分化的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(24): 24-26.
- [21] 刘伟, 王雷, 陈守奎. 黄芩苷联合柚皮苷对牙周膜细胞活性的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(1): 172-174.

(2018-09-17 收稿 责任编辑: 芮莉莉)