

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.003
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0014-05

口腔疾病专题·论著

米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术对侵袭性牙周炎龈下菌斑中牙周致病菌的影响*

董小琳, 闫鹏

[南开大学口腔医院(天津市口腔医院), 天津 300041]

摘要: **目的** 探讨米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术对侵袭性牙周炎(AgP)龈下菌斑中牙周致病菌的影响。**方法** 选取2019年3月—2021年3月南开大学口腔医院收治的AgP患者206例作为研究对象,按照随机分组方法分为研究组和对照组,每组103例。对照组行龈下刮治联合根面平整术常规治疗,研究组在对照组基础上给予米诺环素辅助治疗。记录两组临床疗效,比较两组治疗前后牙周指标、炎症因子及牙周致病菌检出情况及不良反应。**结果** 研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后龈沟出血指数、附着水平、菌斑指数、牙周袋深度的差值大于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素8的差值大于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、齿垢密螺旋体检出率的差值大于对照组($P < 0.05$)。研究组与对照组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术治疗AgP可提高疗效,改善牙周组织状况,减轻炎症反应,有效清除牙周致病菌,且安全性良好。

关键词: 侵袭性牙周炎;米诺环素;龈下刮治术;根面平整术;牙周致病菌

中图分类号: R781.42

文献标识码: A

Effect of minocycline on periodontal pathogens in subgingival plaque of aggressive periodontitis treated with subgingival curettage and root planing*

Xiao-lin Dong, Peng Yan

(Tianjin Stomatological Hospital, Tianjin 300041, China)

Abstract: Objective To explore the effect of minocycline on periodontal pathogens in subgingival plaque of aggressive periodontitis (AgP) treated with subgingival curettage and root planing. **Methods** A total of 206 AgP patients admitted to our hospital from March 2019 to March 2021 were selected, and they were divided into study group (103 cases) and control group (103 cases) via random number table method. The control group was given conventional treatment with subgingival curettage and root planing, and the study group was additionally given minocycline on the basis of the control group. The clinical effects of the two groups were recorded, and alterations in periodontal parameters, inflammatory factors and periodontal pathogens before and after the treatment as well as the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The differences of sulcus bleeding index, gingival attachment level, plaque index, periodontal pocket depth before and after treatment in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 levels before and after treatment in the study group were also higher than those in the control group ($P < 0.05$). In

收稿日期: 2021-09-26

* 基金项目: 天津市自然科学基金青年项目(No: 19JCQNJC13300)

terms of the periodontal pathogens, the differences of the detection rate of Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia and Treponema denticola before and after treatment were greater in the study group relative to the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the overall incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusions** Minocycline may enhance the clinical efficacy of subgingival curettage and root planing for AgP. It improves the periodontal condition, reduces the inflammation, eliminate periodontal pathogens, and exhibits a good safety profile.

Keywords: aggressive periodontitis; minocycline; subgingival curettage; root planing; periodontal pathogens

侵袭性牙周炎(aggressive periodontitis, AgP)是一类特殊牙周炎,具有发病年龄小、进展快的特点,多发于青年人群,短期内即可损害牙槽骨、牙周组织,出现牙齿松动、移位或脱落^[1-3]。目前临床针对AgP主要采取龈下刮治、根面平整术及口服抗生药的治疗方案,但口服抗生素无法达到牙龈局部最佳药物浓度,手术感染风险较高,进而影响治疗效果^[4-5]。米诺环素属于广谱抗菌的四环素类抗生素之一,具有抗菌谱广、抑菌活性强、半衰期长、易渗透等优点,适用于牙周疾病的治疗^[6-8]。目前关于米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术对AgP龈下菌斑中牙周致病菌的影响尚不明确。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2021年3月南开大学口腔医院收治的206例AgP患者为研究对象,按照随机分组方法分为研究组和对照组,各103例。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具

有可比性(见表1)。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《牙周病学》^[9]AgP诊断标准;②广泛性AgP;③年龄18~35岁;④除第三磨牙和待拔除患牙外口内余留牙 ≥ 20 颗,且4颗第一磨牙均未缺失;⑤牙周袋深度(periodontal pocket depth, PD) ≥ 5 mm的牙齿 ≥ 8 颗,PD邻面附着丧失 ≥ 3 mm,其中3颗不是第一磨牙和切牙。

1.2.2 排除标准 ①伴有吸毒史、药物滥用史、吸烟史者;②重要脏器功能障碍者;③伴有免疫缺陷性疾病、传染性疾病、血液系统疾病、全身系统性疾病者;④伴有严重心律失常、肝肾疾病、恶性肿瘤等疾病者;⑤伴有精神性疾病者;⑥对治疗药物过敏者;⑦近6个月内有牙周治疗史者、咬合关系明显异常者、正畸治疗史、患口腔黏膜疾病者;⑧近3个月内服用抗生素者;⑨妊娠或哺乳者。

1.2.3 剔除标准 ①依从性差;②治疗中途退出。

表1 两组临床资料比较 ($n=103$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)
对照组	53/50	29.04 \pm 5.03	23.61 \pm 2.68	10.21 \pm 1.69
研究组	56/47	28.53 \pm 5.18	23.34 \pm 2.42	9.87 \pm 1.48
t/χ^2 值	0.175	0.717	0.759	1.536
P 值	0.675	0.474	0.449	0.126

1.3 方法

对照组行常规治疗:给予对照组患者常规口腔卫生指导,超声波龈上洁治,局部麻醉下分4次行龈下刮治联合根面平整术,每次治疗1个象限,间隔1周,所有手术由从业8年以上的医师操作,术后给予3%双氧水(国药准字H23021567,哈尔滨瑞生生化药业有限责任公司)冲洗牙周袋,术后禁

止食用刺激性食物,常规服用抗炎、抗菌药物。

研究组在对照组基础上给予米诺环素辅助治疗:研究组患者超声波龈上洁治后给予盐酸米诺环素软膏(国药准字H20041739,华北制药华胜有限公司),将软膏注满患部牙周袋内,1次/周,持续用药8周。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效 治疗后(即持续用药 8 周结束后 1 d)患者临床症状消失, PD 降低 ≥ 2 mm, 牙龈指数降低 $\geq 50\%$ 为显效; 患者治疗后临床症状改善, PD 降低 $1 \sim 2$ mm, 牙龈指数降低 $< 50\%$ 为有效; 患者治疗后临床症状、PD 无好转, 或病情加重为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 牙周指标 所有患者治疗前、治疗后分别测定牙龈沟出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、附着水平(attachment level, AL)、菌斑指数(plaque index, PLI)、PD。SBI: 0 分、1 分分别代表完全与基本健康, 2~5 分数值越大表示病情越严重。AL 为探针深度减去釉牙骨质至龈缘的距离。PLI: 近龈缘处牙面无菌斑计为 0; 牙面有薄菌斑、肉眼不见、探针可见计为 1; 肉眼见菌斑覆盖, 菌斑占牙面比 $< 2/3$ 计为 2; 菌斑占牙面比 $\geq 2/3$ 计为 3。PD

为探针测定的牙龈与牙齿间的龈沟深度。

1.4.3 炎症因子 患者治疗前后用清水漱口, 吹干牙面, 用滤纸条采集舌侧近中、颊侧近中、颊侧远中、舌侧远中龈沟液标本, 采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8(Interleukin-8, IL-8), 试剂盒均购自美国贝克曼公司。

1.4.4 牙周致病菌 患者治疗前后采用无菌刮治器收集患牙牙周袋最底部龈下菌斑, 提取龈下菌斑 DNA^[10]。总反应体系包含模板 DNA 2 μ L, Ex Taq DNA 聚合酶(日本 TaKaRa 公司)0.3 μ L, dNTP(大连宝生生物工程有限公司)2.5 μ L, 0.4 mmol/L 正反向引物各 1 μ L。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 73 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 36 个循环, 73 $^{\circ}$ C 继续延伸 2 min。扩增产物经琼脂糖凝胶电泳鉴定, PCR 引物序列见表 2。

表 2 PCR 引物序列

名称	引物序列	引物长度/bp
牙龈卟啉单胞菌	正向: 5'-ATGCCTTAATTCGGCAAAT-3'	404
	反向: 5'-AACGTCCTCAGAGTTGGTTTTTC-3'	
福赛坦菌	正向: 5'-AGGCATGCTGCCATACGCCGCG-3'	222
	反向: 5'-ACTCGTTACAGAAATCGCCTG-3'	
齿垢密螺旋体	正向: 5'-CGTGGACCAAAGTCACTCGGCGGA-3'	285
	反向: 5'-CGCGCTTTAAGCCCAACAGAAGAA-3'	

1.4.5 不良反应 治疗期间患者出现局部发痒、红肿、胀痛、食欲减退等不良反应。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

研究组与对照组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2=4.856, P=0.028$), 研究组高于对照组。见表 3。

2.2 两组患者治疗前后牙周指标的变化

两组患者治疗前后 SBI、AL、PLI、PD 的差值

表 3 两组疗效比较 [n=103, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	43(41.75)	40(38.83)	20(19.42)	83(80.58)
研究组	60(58.25)	34(33.01)	9(8.74)	94(91.26)

比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组大于对照组。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后牙周指标的差值比较

(n=103, $\bar{x} \pm s$)

组别	SBI	AL/mm	PLI	PD/mm
对照组	2.50 \pm 0.32	2.79 \pm 0.37	0.98 \pm 0.12	2.52 \pm 0.34
研究组	2.78 \pm 0.41	3.28 \pm 0.45	1.14 \pm 0.18	3.08 \pm 0.56
t 值	5.464	8.536	7.506	8.675
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者治疗前后炎症因子的变化

两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、IL-8 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),研究组大于对照组。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后炎症因子的差值比较
($n=103$, pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α	IL-6	IL-8
对照组	8.90 \pm 1.14	10.44 \pm 1.63	15.21 \pm 2.14
研究组	10.76 \pm 1.42	12.31 \pm 1.87	21.43 \pm 3.28
t 值	10.366	7.650	16.119
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗前后牙周致病菌检出情况

两组患者治疗前后牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、齿垢密螺旋体检出率的差值比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),研究组大于对照组。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后牙周致病菌检出率的差值比较
[$n=103$, 例(%)]

组别	牙龈卟啉单胞菌	福赛坦菌	齿垢密螺旋体
对照组	35(33.98)	39(37.86)	28(27.18)
研究组	49(47.57)	54(52.43)	42(40.78)
χ^2 值	3.940	4.411	4.241
P 值	0.047	0.036	0.039

2.5 两组患者不良反应发生情况

研究组与对照组总不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.522$, $P=0.470$)。见表 7。

表 7 两组不良反应情况比较 [n=103, 例(%)]

组别	发痒	红肿	胀痛	食欲减退	合计
对照组	2(1.94)	3(2.91)	2(1.94)	1(0.97)	8(7.77)
研究组	3(2.91)	3(2.91)	2(1.94)	3(2.91)	11(10.68)

3 讨论

AgP 可累及患者多颗牙齿,尤其是第一恒磨牙、上下切牙。AgP 病情进展迅速,牙周损伤速度是慢性牙周炎的 3~4 倍,50% 左右 AgP 患者有家族史^[11-12]。目前关于 AgP 的发病原因尚未完全清

楚,但相关研究证实口腔内微生物是发生 AgP 的重要致病因子^[13],故尽早安全、高效地清除病原微生物对防止菌斑形成十分重要。龈下刮治联合根面平整术作为治疗 AgP 的常用手段,可破坏牙周细菌生长环境,进而控制并清除牙周组织上的致病菌,抑制炎症反应^[14]。AgP 患者牙根、牙周袋形态多样,仅依靠器械治疗难以彻底清除牙周组织上的病原菌,也难以控制牙周袋细菌感染,抗生素辅助治疗可弥补这一局限性。口服抗生素虽然对牙周致病菌具有一定的抑制作用,但是牙周局部的药物浓度较低,疗效不甚理想,且存在全身性副作用^[15]。近年来,牙周局部用药成为临床关注的焦点,牙周袋内局部使用抗菌药物有利于消除病原菌,降低局部炎症反应,保护牙周组织^[16]。

本研究发现,研究组总有效率高于对照组,研究组治疗前后 SBI、AL、PLI、PD 的差值大于对照组,提示米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术治疗 AgP 可提高疗效,改善牙周组织状况。研究组治疗前后 TNF- α 、IL-6、IL-8 的差值及牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、齿垢密螺旋体检出率的差值均大于对照组,说明米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术治疗 AgP 可明显减轻炎症反应,有效清除牙周致病菌。对照组、研究组分别有 8 例和 11 例发生不良反应,症状轻微,无需特殊处理,可自行消失,说明治疗方案安全可靠。我国多见广泛型 AgP,AgP 患者龈下菌斑与唾液中以牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、齿垢密螺旋体感染为主,牙龈卟啉单胞菌占广泛型 AgP 患者龈下菌群的 35.9% 左右^[16]。龈下菌斑中牙周致病菌是导致 AgP 发生的始动因子,厌氧菌以菌斑方式覆盖于牙体表面,加之机体的易感性,使患者牙周组织表面的菌斑菌体出现裂解,生成过量毒素,增强炎症反应程度,损伤牙周组织,导致牙齿移位、松动或缺失牙。牙龈沟液中 IL-8、IL-6、TNF- α 等促炎症因子是机体发生炎症反应的重要使动因子,可穿过溃烂上皮组织进入机体内循环,加重患者炎症反应或促进局部炎症反应发展为全身炎症反应。米诺环素作为广谱抗菌的四环素类抗生素制剂,具有抗菌谱广、抑菌活性强、半衰期长、易渗透等优点,对厌氧菌的生长、繁殖具有高效抑制作用,进而起到清除致病菌、减轻炎症反应的效果^[17]。米诺环

素可直接用于患牙位置,有利于维持病变部位药物浓度,发挥长久、高效的杀菌作用。此外米诺环素可抑制胶原酶活性,减轻牙周组织损伤,抑制骨吸收,促进牙周细胞快速生长、牙组织再生,且有助于提高牙周细胞附着功能,进而改善 AgP 患者临床症状,提高治疗效果。

综上所述,米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术治疗 AgP 可提高疗效,改善牙周组织状况,减轻炎症反应,有效清除牙周致病菌,且安全性良好。米诺环素的作用机制可能与降低 IL-8、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平有关,后期可进一步探讨米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术治疗 AgP 对龈下微生物菌群的影响。

参 考 文 献 :

- [1] BLIGNAUT E, ROSSOUW T M, BECKER P J, et al. Gingival recession and localized aggressive periodontitis among HIV-infected children and adolescents receiving antiretroviral therapy[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(6): 112-115.
- [2] HARRIS T H, WALLACE M R, HUANG H, et al. Associations of P2RX7 functional diplotypes with localized aggressive periodontitis[J]. *JDR Clin Trans Res*, 2019, 4(4): 342-351.
- [3] ANBARCIOGLU E, KIRTILOGLU T, OZTURK A, et al. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 242-249.
- [4] CARVALHO C V, SARAIVA L, BAUER F P F, et al. Orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2018, 153(4): 550-557.
- [5] BRANCO de ALMEIDA L S, CRUZ-ALMEIDA Y, GONZALEZ-MARRERO Y, et al. Treatment of localized aggressive periodontitis alters local host immunoinflammatory profiles: a long-term evaluation[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(2): 237-248.
- [6] MOU J, LIU Z X, LIU J, et al. Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 179-187.
- [7] CHA J K, LEE J S, KIM C S. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: a 6-month randomized controlled clinical trial[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(3): 288-295.
- [8] SHAO W, XIAO F, XU Z X, et al. Treatment of severe periodontic-endodontic combined lesions with minocycline hydrochloride ointment combined with mineral trioxide aggregate[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1389-1396.
- [9] 曹采方. 牙周病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 95-126
- [10] STOJANOVSKA A A, TODOROSKA S, POPOVSKA M, et al. Identification of periopathogenes from dental plaque in periodontal patients with PCR technique and their association with composite interleukin-1 genotype[J]. *Prilozi Journal Details*, 2019, 40(2): 89-97.
- [11] SIEBERT T, MALACHOVSKY I, MIKUSKOVA K, et al. Aggressive periodontitis[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(11): 796-800.
- [12] BOUZIANE A, HAMDOUN R, ABOUQAL R, et al. Global prevalence of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(4): 406-428.
- [13] SHAHSAVARI M, AZIZI MAZREAH S, ARBABI KALATI P. Expression of mast cell in aggressive periodontitis[J]. *Minerva Stomatol*, 2020, 69(3): 127-132.
- [14] 冯向辉, 路瑞芳, 张立, 等. 机械治疗同期口服抗生素对侵袭性牙周炎龈下菌斑和唾液中牙周致病菌的影响[J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(7): 475-481.
- [15] GUPTA V V, RAMACHANDRA S S. Aggressive periodontitis with a history of orthodontic treatment[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2019, 23(4): 371-376.
- [16] NIBALI L, SOUSA V, DAVRANDI M, et al. Differences in the periodontal microbiome of successfully treated and persistent aggressive periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(8): 980-990.
- [17] ROMERO-MIGUEL D, LAMANNA-RAMA N, CASQUERO-VEIGA MET A L. Minocycline in neurodegenerative and psychiatric diseases: an update[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(3): 1056-1081.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 董小琳, 闫鹏. 米诺环素辅助龈下刮治联合根面平整术对侵袭性牙周炎龈下菌斑中牙周致病菌的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(4): 14-18.

Cite this article as: DONG X L, Y PENG. Effect of minocycline on periodontal pathogens in subgingival plaque of aggressive periodontitis treated with subgingival curettage and root planing[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(04): 14-18.