

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.014

黄连上清胶囊联合康复新液治疗口腔种植体周围软组织炎的临床研究 *

杜建东 韩保迪 李芳兰 张颖杰 刘国华

(兰州大学第二医院口腔科 甘肃 兰州 730030)

摘要 目的:观察黄连上清胶囊联合康复新液治疗口腔种植体周围软组织炎(PI)的临床治疗效果。**方法:**选择兰州大学第二医院2018年3月~2021年5月期间收治的口腔PI患者100例作为观察对象,所有患者根据双色球法分为对照组(50例)和观察组(50例),对照组患者接受康复新液治疗,观察组患者接受黄连上清胶囊联合康复新液治疗,对比两组疗效、牙周功能指标、血清细胞因子和不良反应。**结果:**观察组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。治疗后,两组龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、附着丧失(AL)、探诊深度(PD)减小,且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)和单核细胞趋化因子(MCP-1)水平下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**黄连上清胶囊联合康复新液治疗口腔PI,可促进牙周功能恢复,减轻种植体周围炎症,安全可靠。

关键词:口腔种植体周围软组织炎;康复新液;黄连上清胶囊;安全性;疗效

中图分类号:R783 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)19-3676-04

Clinical Study of Huanglian Shangqing Capsule Combined with Kangfuxin Solution in the Treatment of Soft Tissue Inflammation Around Oral Implants*

DU Jian-dong, HAN Bao-di, LI Fang-lan, ZHANG Ying-jie, LIU Guo-hua

(Department of Stomatology, The Second Hospital of Lanzhou University, Gansu, Lanzhou, 730030, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect of Huanglian Shangqing capsule combine with Kangfuxin solution in the treatment of soft tissue inflammation around oral implants(PI). **Methods:** 100 patients with oral PI who were treated in the Second Hospital of Lanzhou University from March 2018 to May 2021 were selected as the observation objects, all patients were divided into control group (50 cases) and observation group (50 cases) according to the two-color ball method, the patients in the control group were treated with Kangfuxin solution, the patients in the observation group were treated with Huanglian Shangqing capsule combined with Kangfuxin solution, the effect, serum cytokines and adverse reactions between the two groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). After treatment, the gingival sulcus bleeding index (SBI), plaque index (PLI), loss of attachment (AL) and probing depth (PD) decreased in the two groups, and the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemokine (MCP-1) decreased in the two groups, and the observation group was lower than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Huanglian Shangqing capsule combine with Kangfuxin solution in the treatment of oral PI can promote the recovery of periodontal function and reduce the inflammation around the implant, which is safe and reliable.

Key words: Soft tissue inflammation around oral implants; Kangfuxin solution; Huanglian Shangqing capsule; Safety; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R783 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3676-04

前言

口腔种植是一种口腔美容修复方式,可重建口腔功能,恢复牙齿美观性,具有邻牙损伤小、功能持续长久等功效,但也有部分患者术后出现并发症,如口腔种植体周围软组织炎(PI)等^[1]。PI是指种植体周围软组织处发生慢性进展性炎症病变^[2]。

PI患病率较高,达9.7%左右^[3]。关于PI的治疗现临床暂无统一方案,多数采取局部洁治或给予抗菌药物^[4]。康复新液是一种既可以外用也可以口服的产品,用于PI可获得一定的控制效果^[5]。但也有研究发现^[6],抗菌药物使用效果往往存在个体差异性,导致治疗效果达不到理想预期。黄连上清胶囊具有散风止痛、清热泻火的功效,可用于口舌生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛等病症^[7]。

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA120)

作者简介:杜建东(1972-),男,硕士,副主任医师,研究方向:口腔正畸,E-mail: djd8743921@163.com

(收稿日期:2022-03-08 接受日期:2022-04-04)

本研究以口腔 PI 患者为观察对象,观察康复新液联合黄连上清胶囊治疗的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选择兰州大学第二医院 2018 年 3 月~2021 年 5 月期间收治的口腔 PI 患者 100 例作为观察对象,本次研究已经通过兰州大学第二医院伦理学委员会批准进行。患者中男性 38 例、女性 62 例,年龄 19~53 岁,平均(38.87±4.13)岁;PI 病程 1~5 月,平均(2.56±0.77)月。纳入标准:(1)探诊检查、X 线检查结合症状确诊为 PI;(2)距接受种植体手术时间<3 个月;(3)签署知情同意书;(4)种植体龈沟探针深度≥3 mm,全口至少余留 16 颗牙;(5)年龄≥18 岁。排除标准:(1)合并糖尿病、血液学疾病、免疫系统疾病等全身性疾病;(2)哺乳或妊娠期妇女;(3)合并其他部位感染;(4)入组前 3 个月接受过其他方法治疗者;(5)对本研究涉及的药物过敏者;(6)有夜磨牙症状者。

1.2 方法

所有患者根据双色球法分为观察组(50 例,黄连上清胶囊联合康复新液治疗)、对照组(50 例,康复新液治疗),对照组中:女性 32 例、男性 18 例,PI 病程 1~5 月,平均(2.52±0.81)月;年龄 19~53 岁,平均(38.69±4.27)岁。观察组中女性 30 例、男性 20 例,PI 病程 2~5 月,平均(2.59±0.74)月;年龄 21~52 岁,平均(39.05±4.36)岁。两组患者一般资料对比无统计学差异($P>0.05$)。治疗前采用超声洁牙机清洁牙齿。随后对照组患者给予康复新液(湖南科伦制药有限公司,规格:每瓶装 10 mL、20 mL、50 mL、100 mL,生产批号:20180718、20190524、20200619)治疗,然后口含 10 mL 康复新液,停留 3~5 min,缓慢咽下,4 次/d,注意服药后 1 h 内患者应禁食、禁水。观察组患者在对照组基础上联合黄连上清胶囊(太极集团重庆涪陵制药厂有限公司,规格:每粒装 0.4 g,生产批号:20180625、20190618、

20200724)治疗,口服,4 粒/次,2 次/d。两组均治疗 4 周。

1.3 疗效判定标准

治愈:牙周袋<4 mm 种植体周围组织流血及炎症反应完全消失。有效:种植体周围组织流血及炎症反应有所好转,牙周袋≥4 mm。无效:种植体周围组织流血及炎症反应无改善甚至加重。总有效率=治愈率+有效率^[9]。

1.4 观察指标

(1)治疗前后检测患者的种植体周软组织的 PLI、SBI、PD、AL 程度。其中 PLI:精细探针轻划目标种植体表面,按照无、少量、中等、大量评分 0~3 分。SBI:探针沿种植体龈缘探诊,按照无、点状、线状、出血溢满、自动出血评分 0~4 分。PD:以较轻力度下使用牙周探诊探测龈缘至牙周底部间距。AL:测得釉牙骨质界到龈缘的距离,测量牙周袋深度,将袋深度减去该距离即为 AL 的程度。(2)治疗前后抽取两组患者清晨空腹静脉血 5 mL,经离心处理,离心参数如下:离心半径 15 cm,3600 r/min 速率离心 13 min,取上清液待检测。选取深圳晶美生物工程有限公司生产的试剂盒,参考说明书步骤,采用酶联免疫吸附试验检测白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)和单核细胞趋化因子(MCP-1)水平。(3)观察两组不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采取 SPSS 21.0 的软件完成统计学的分析。计量资料如 IL-1 β 、PLI、SBI、IL-6 等经检验符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,行独立样本 t 检验(组间)和配对 t 检验(组内)。计数资料如总有效率等以比或率表示,行卡方检验。均为双侧检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

观察组的临床总有效率 94.00%(47/50) 高于对照组 76.00%(38/50)($\chi^2=6.353, P=0.012$),见表 1。

表 1 疗效比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of curative effects [n(%)]

Groups	Cure	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=50)	12(24.00)	26(52.00)	12(24.00)	38(76.00)
Observation group(n=50)	16(32.00)	31(62.00)	3(6.00)	47(94.00) ^a

Note: a was compared with control group, $P<0.05$.

2.2 PD、SBI、PLI、AL 对比

治疗前,两组 PD、SBI、PLI、AL 对比无差异($P>0.05$)。治疗

后,两组 SBI、PLI、AL、PD 减小,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 PLI、SBI、PD、AL 对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of PLI, SBI, PD and AL($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	PLI(component)	SBI(component)	PD(mm)	AL(mm)
Control group(n=50)	Before treatment	1.83±0.28	2.76±0.27	4.06±0.45	2.16±0.31
	After treatment	1.36±0.27 ^a	1.84±0.23 ^a	2.62±0.43 ^a	1.53±0.24 ^a
Observation group(n=50)	Before treatment	1.78±0.25	2.71±0.34	4.11±0.51	2.19±0.26
	After treatment	0.98±0.24 ^{ab}	1.13±0.28 ^{ab}	1.93±0.46 ^{ab}	1.08±0.27 ^{ab}

Note: a, b were compared with before treatment and the control group after treatment, $P<0.05$.

2.3 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平对比

治疗前,两组 MCP-1、IL-1 β 、IL-6 水平对比无差异($P>0.05$)。

治疗后,两组 MCP-1、IL-1 β 、IL-6 水平下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of IL-1 β , IL-6 and MCP-1 levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(ng/mL)	MCP-1(ng/mL)
Control group(n=50)	Before treatment	10.69 $\pm$ 2.57	15.34 $\pm$ 3.02	57.65 $\pm$ 4.48
	After treatment	6.82 $\pm$ 2.43 ^a	8.19 $\pm$ 2.77 ^a	38.47 $\pm$ 3.62 ^a
Observation group(n=50)	Before treatment	10.15 $\pm$ 2.63	15.01 $\pm$ 3.63	57.27 $\pm$ 5.53
	After treatment	4.37 $\pm$ 1.39 ^{ab}	5.82 $\pm$ 1.36 ^{ab}	29.86 $\pm$ 4.49 ^{ab}

Note: a, b were compared with before treatment and the control group after treatment, $P<0.05$.

2.4 不良反应对比

对照组未出现不良反应,观察组出现 1 例腹痛,对照组(0.00%)、观察组(2.00%)的不良反应发生率对比无统计学差异($\chi^2=2.041$, $P=0.153$)。

3 讨论

随着人们对自身美观度的追求,口腔种植应用越来越广泛^[9]。口腔种植术目前已较为成熟,可有效满足患者美观要求,恢复其咀嚼功能^[10]。但也有不少患者因处理不当,导致远期种植失败,其中 PI 即为导致种植失败的重要因素^[11]。PI 患者临床表现包括黏膜发红肿胀、探诊出血、牙周探诊深度加深、种植体周围牙袋溢脓以及骨结合减少等,其发生的主要原因在于:种植于口腔的种植体,对于人体各项组织来说处于外来物,与口腔骨组织间无法形成天然的牙周膜,正是因为缺乏牙周膜这一天然保护屏障,当术后口腔清洁不当或不彻底时,就会导致有害物质如细菌、病毒等残留,有害物质定植于龈沟组织中形成牙菌斑,发展为 PI^[12,13]。由此可见,控制、清除口腔病原菌是治疗 PI 的关键点之一。

康复新液为美洲大蠊的乙醇提取物制剂,该药物含有的生物活性物质多样,包括黏糖氨酸、多种促生长因子、黏氨酸、18 种以上多元醇类、氨基酸、肽类及黏糖蛋白等^[14]。华江锋的药理研究证实^[15],康复新液具有镇痛、消肿、抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗衰老、抗过敏、抗氧化、调节免疫功能等药理作用。刘骏等^[16]学者的研究证实康复新液可有效减轻 PI 患者种植体周围炎症。由于抗菌药物反复使用易产生耐药性,降低远期疗效,故笔者尝试在康复新液基础上结合其他药物治疗。黄连上清胶囊由 17 味中药组成,具有清热祛火之功效,以往有研究显示^[17],针对人体牙周炎、口舌生疮等症,应用黄连上清胶囊可获得较好的效果。

本次研究结果显示,治疗后,观察组 PLI、SBI、PD、AL 低于对照组,且临床总有效率高于对照组。说明黄连上清胶囊联合康复新液治疗口腔 PI,安全有效,可去除菌斑,降低出血指数,有效改善患者牙周功能。当牙周组织发生炎症时,一些炎症因子会大量分泌,导致全身炎症反应^[18]。在细菌及内毒素刺激下,巨噬细胞及单核细胞可分泌 IL-1 β 、IL-6、MCP-1,其中 IL-6 是促炎症因子,可促进牙槽骨质的破坏^[19,20]。MCP-1 具有强烈的促炎作用,相关报道认为 MCP-1 可作为判断 PI 的治疗预后的因子^[21]。IL-1 β 可通过结合特异受体趋化而使更多炎症因子聚集

于炎症部位^[22]。本次研究结果发现,治疗后,两组 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平下降,且观察组低于对照组。提示该结果可能与康复新液联合黄连上清胶囊治疗可抑制 PI 相关炎症因子水平,抑制了炎症发展有关^[23]。现代药理实验表明康复新液能抑制组胺所致小鼠皮内色素渗出,可见康复新液具有抗炎、消除炎性水肿作用^[24]。且也有学者的临床研究证实康复新液能够活化非特异性细胞的免疫功能,增强巨噬细胞对病原物质的吞噬作用,从而缓解炎症症状^[25-27]。黄连上清胶囊也被证实有较好的抗炎、消肿、止血、抑菌作用^[28-30]。同时本次研究也证实了康复新液联合黄连上清胶囊不会增加不良反应发生率,安全有效,适用于临床推广。

综上所述,康复新液联合黄连上清胶囊治疗口腔 PI,安全有效,可去除菌斑,降低出血指数,减轻种植体周围炎症,改善机体牙周功能。本次研究中患者数目较少且具有地域限制,且有关黄连上清胶囊联合康复新液治疗口腔 PI 的远期疗效和安全性也有待进一步考察。

参考文献(References)

- [1] 曾飞跃. 牛黄清胃丸联合盐酸米诺环素治疗种植体周围炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 667-672
- [2] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20): S246-S266
- [3] Kandasamy B, Samson EP, Yaqoob A, et al. Evaluation of Clinical Parameters in Implant Maintenance Phase for Prevention of Peri-implantitis [J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2018, 8(4): 361-364
- [4] Ikram S, Hassan N, Baig S, et al. Effect of local probiotic (Lactobacillus reuteri) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis [J]. J Invest Clin Dent, 2019, 10(2): e12393
- [5] 杨辉, 孙伟, 赵世杰, 等. 生肌玉红膏联合康复新液治疗乳腺癌根治术后皮瓣坏死创面不愈的临床效果 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(19): 3752-3755
- [6] 涂维亮. 阿莫西林联合甲硝唑治疗种植体周围炎的临床效果及对血清炎症因子的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(36): 141-143
- [7] 张秀琴, 张慧芳, 李瑞卿. 黄连上清胶囊联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1216-1221
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 89-92
- [9] 崔巍巍, 张学强, 刘英奇. 口腔种植技术的应用探讨[J]. 三峡大学学

- 报(自然科学版), 2017, 39(S1): 171-172
- [10] 孙丽芳. 口腔种植修复对牙列缺失患者固位功能、咀嚼功能及美观舒适度的影响研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(8): 50-52
- [11] 徐鹏, 李晓东, 裴仲秋, 等. 种植体周围炎导致牙种植早期失败的原因分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(13): 1356-1358
- [12] 宋应亮, 张思佳. 对种植体周围炎的认识与预防[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(5): 479-483
- [13] Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, et al. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations [J]. J Periodontol, 2018, 89 (Suppl 1): S304-S312
- [14] 张汉超, 耿福能, 沈咏梅, 等. 康复新液药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(3): 57-60
- [15] 华江锋. 康复新液辅助补肾固齿汤治疗口腔种植体周围炎临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(3): 113-116
- [16] 刘骏, 李桂丛, 李晓光. 康复新液联合裸花紫珠胶囊治疗口腔种植体周围软组织炎临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 754-756
- [17] 黄涛, 刘琳. 黄连上清软胶囊辅助治疗种植体周围炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2491-2493
- [18] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities [J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(7): 426-440
- [19] 程志芬, 崔连保, 玄廷花. IL-6 和 Shh 在种植体周围炎龈沟液中的表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(1): 87-89
- [20] Gündoğar H, Üstün K, Şenyurt SZ, et al. Gingival crevicular fluid levels of cytokine, chemokine, and growth factors in patients with periodontitis or gingivitis and periodontally healthy subjects: a cross-sectional multiplex study [J]. Cent Eur J Immunol, 2021, 46(4): 474-480
- [21] Nisha KJ, Suresh A, Anilkumar A, et al. MIP-1 α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease [J]. Saudi Dent J, 2018, 30 (4): 292-298
- [22] 陈慧文, 胡苾, 张卫平, 等. 种植体周围炎龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2020, 40(12): 1632-1636
- [23] 刘雪阳, 刘海江, 荆得宝. 康复新液对种植体周围炎疗效的观察[J]. 口腔材料器械杂志, 2017, 26(3): 159-163
- [24] 刘晓慧, 刘永红, 张晓光. 雌激素结合康复新液对复发性口腔溃疡小鼠组织损伤的作用及相关机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(10): 1032-1035
- [25] 康雪. 康复新液对胃溃疡患者氧化应激及细胞免疫状态的影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(4): 164-167
- [26] 王琳. 康复新液治疗放射性口腔溃疡的疗效及对患者免疫功能 and 炎性因子水平的影响[J]. 中国医药指南, 2021, 19(28): 120-121
- [27] 李娜. 康复新液在肺结核合并糖尿病患者中的应用及对免疫功能的影响分析[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(19): 71-73
- [28] 毛玉丽. 牙痛宁滴丸和黄连上清胶囊联合米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床效果[J]. 临床医学工程, 2021, 28(9): 1237-1238
- [29] 李丽. 黄连上清胶囊联合米诺环素对慢性牙周炎牙周指标及炎症因子水平的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(7): 172-175
- [30] 庄凌燕, 蒋辉, 吴玲娣, 等. 慢性牙周炎采用黄连上清胶囊联合米诺环素治疗的临床效果分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(33): 104-106

(上接第 3639 页)

- [25] Del Guidice T, Lepetit-Stoffaas J-P, Bordeleau L-J, et al. Membrane permeabilizing amphiphilic peptide delivers recombinant transcription factor and CRISPR-Cas9/Cpf1 ribonucleoproteins in hard-to-modify cells[J]. Plos One, 2018, 13(4): e0195558
- [26] 杨毅猛, 薛荣亮, 孟丽华, 等. 蛋白质转导 4 型 - 铜锌超氧化物歧化酶融合蛋白对大鼠脑缺血 / 再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(5): 426-431
- [27] Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease [J]. Current Pharmaceutical Design, 2010, 16(25): 2766-2778
- [28] Klegeris A, McGeer PL. Interaction of various intracellular signaling mechanisms involved in mononuclear phagocyte toxicity toward neuronal cells[J]. J Leukoc Biol, 2000, 67(1): 127-133
- [29] Wang M, Norman JE, Srinivasan VJ, et al. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline[J]. Am J Neurodegener Dis, 2016, 5(5): 171-177
- [30] Jiang J, Borisenko GG, Osipov A, et al. Arachidonic acid-induced carbon-centered radicals and phospholipid peroxidation in cyclo-oxygenase-2-transfected PC12 cells [J]. J Neurochem, 2004, 90 (5): 1036-1049
- [31] Clark GD, Happel LT, Zorumski CF, et al. Enhancement of hippocampal excitatory synaptic transmission by platelet-activating factor[J]. Neuron, 1992, 9(6): 1211-1216
- [32] Xu Y, Tao YX. Involvement of the NMDA receptor/nitric oxide signal pathway in platelet-activating factor-induced neurotoxicity [J]. Neuroreport, 2004, 15(2): 263-266
- [33] Keelan J, Vergun O, Duchon MR. Excitotoxic mitochondrial depolarisation requires both calcium and nitric oxide in rat hippocampal neurons[J]. J Physiol (Lond), 1999, 520 Pt 3: 797-813
- [34] Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes[J]. J Leukoc Biol, 2012, 92(5): 959-975