

医用多肽口腔敷料联合牙周基础治疗 对慢性牙周炎的疗效分析

郑琨文¹, 寻琼宇², 叶 扬³, 邓 鑫¹, 田 西², 周新竹², 廖 娟^{1,3}

1. 西南医科大学口腔医学院, 四川 泸州 646000; 2. 电子科技大学, 四川 成都 610072; 3. 四川省医学科学院·四川省人民医院
(电子科技大学附属医院) 口腔科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 研究医用多肽口腔敷料联合牙周基础治疗对慢性牙周炎的疗效。**方法** 选取 108 例慢性牙周炎患者, 分为 A 组、B 组、C 组各 36 例。患者均接受规范牙周基础治疗, A 组龈沟内放置盐酸米诺环素软膏, B 组放置碘甘油, C 组放置医用多肽口腔敷料, 4 周后比较三组患者临床总有效率、临床牙周参数、龈沟液炎症因子水平变化及不良反应发生率。**结果** 治疗结束后 C 组临床总有效率高于 A、B 组 ($P < 0.05$); 治疗后三组牙周参数 PD、CAL、BI 均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 三组 PD、CAL 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), C 组治疗后 BI 低于 A、B 组 ($P < 0.05$); 治疗后 A 组龈沟液中 MMP-8、TNF- α 浓度降低; B 组、C 组龈沟液中弹性蛋白酶、TNF- α 浓度降低 ($P < 0.05$)。**结论** 医用多肽口腔敷料联合牙周基础治疗在慢性牙周炎患者中疗效确切, 可有效改善牙周状况, 促进牙周组织愈合。

【关键词】 慢性牙周炎; 医用多肽口腔敷料; 牙周参数; 龈沟液; 炎症因子

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)05-0071-04

Analysis of the therapeutic effect of medical peptide oral dressings combined with periodontal basic treatment for chronic periodontitis ZHENG Jun-wen¹, XUN Qiong-yu², YE Yang³, DENG Xin¹, TIAN Xi², ZHOU Xin-zhu², LIAO Juan^{1,3} 1. School of Stomatology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. University of Electronic Science and Technology, Chengdu 610072, China; 3. Department of Stomatology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072; China

【Corresponding author】 LIAO Juan

【Abstract】 Objective To explore the effects of medical polypeptide oral dressings combined with basic periodontal treatment for chronic periodontal disease. **Methods** One hundred and eight patients with chronic periodontal disease were selected. They were randomly divided into group A, B and C, 36 in each group. All patients were treated with standardized periodontal basic treatment. In the group A, minocycline hydrochloride ointment was placed in the gingival sulcus. In the group B, iodoglycerin was placed in the gingival sulcus. In the group C, medical polypeptide oral dressings were placed in the gingival sulcus. The course of treatment was 4 weeks. The total clinical effective rate, clinical periodontal parameters, inflammatory factors of gingival sulcus fluid and the incidence of adverse reactions were compared among the three groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate in the group C was higher than that in the groups A and B ($P < 0.05$). After treatment, the periodontal parameters such as probe depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding index (BI) of the three groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). There was no difference in PD and CAL among the three groups ($P > 0.05$) while BI of the group C was lower. After treatment, the concentrations of MMP-8 and TNF- α in gingival crevicular fluid in the group A were decreased ($P < 0.05$). After treatment, elastase and TNF- α in gingival crevicular fluid in the group B and C were decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** The medical polypeptide oral dressings combined with basic periodontal treatment have a definite effect in patients with chronic periodontal disease. It can effectively improve the periodontal condition and promote the periodontal tissue healing.

【Key words】 Chronic periodontitis; Medical peptide oral dressings; Periodontal parameters; Gingival crevicular fluid; Inflammatory factors

目前认为,牙周炎是一类牙菌斑生物膜引起的感染性疾病,患病率较高,约为 45% ~ 50%,重度牙周炎影响世界人口的 11.2%,是第六大常见人类疾病^[1]。龈下刮治术及根面平整术 (scaling and root planing, SRP) 是目前常见的牙周基础治疗方法。尽管 SRP 临床疗效明显,但难以完全消除牙周病原体,尤其是机械难以到达的解剖部位,而牙周病原

菌的重新定植将会影响远期疗效。近年来多肽作为一类常见的生物活性物质,是细胞间通讯的重要信号分子,因其分子量小、结构简单、组织分布广泛及毒性低等特点而备受关注。一些活性多肽在抗菌和促进组织修复中有特殊作用。如 LL37 被认为是抗生素的替代品,在宿主免疫防御中发挥重要作用^[2],同时 Tomasinsig 等已证明 LL37 具有诱导成纤维细胞增殖的作用,这对于伤口愈合至关重要^[3]。壳寡糖也被证明可以促进牙周韧带干细胞向成骨细胞分化,诱导成纤维细胞增殖等,从而对牙周炎

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (编号:82201108)

【通讯作者】 廖 娟

的防治具有潜力。目前两者联合使用对口腔疾病的临床研究较少。本研究在牙周基础治疗的同时,辅以生物多肽和壳寡糖复合物(赛吉瑞医用多肽口腔敷料,山西康必健医疗科技股份有限公司,晋械注准 20212170051),以盐酸米诺环素软膏、碘甘油作为对照比较其临床疗效,以期为慢性牙周炎的临床辅助治疗提供新手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2023 年 5 月就诊于四川省人民医院口腔科的慢性牙周炎患者 108 例。纳入标准:① 18 ~ 60 岁的慢性牙周炎患者;多个相邻牙齿临床附着丧失(clinical attachment level, CAL)或有 ≥ 2 颗牙的颊舌面出现 ≥ 3 mm 的附着丧失,并有 >3 mm 的牙周袋^[4];②全口天然牙中有不少于 20 颗完全萌出的牙齿;③患牙无牙周牙髓联合病变;④依从性良好。排除标准:①近一季度内接受过牙周基础治疗;②48 h 内使用过抗生素或近一个月累积使用抗生素 ≥ 7 天,2 周内全身使用过皮质类固醇或免疫抑制剂;③存在严重的心脑血管、肾脏或内分泌系统等原发性疾病或者免疫系统疾病;④计划妊娠、妊娠、哺乳期妇女及试验期间不能严格避孕;⑤长期酗酒、药物滥用史,吸毒或有吸烟习惯者;⑥对本试验药物成分及敷料成分过敏;⑦近一季度内参加过其他临床试验;⑧研究者认为不适宜参加本试验;⑨智力或精神障碍。将患者按随机数字表法分为 A、B、C 三组各 36 例,其中 A 组男 20 例,女 16 例,年龄(48.19 \pm 9.53)岁;B 组男 18 例,女 18 例,年龄(49.11 \pm 9.24)岁;C 组男 22 例,女 14 例,年龄(48.92 \pm 8.78)岁。三组患者性别及年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究已通过医院伦理委员会审核批准。所有纳入病例已签署患者知情同意书。

1.2 方法 对所有患者进行口腔卫生指导,包括正确的 Bass 刷牙法、牙间隙刷及牙线的使用方法及频次等。所有患者在治疗前检查社区指数牙的 6 个位点,记录出血指数(bleeding index, BI)、探诊深度(probe depth, PD 及 CAL。选取最深的位点数据为评估标准,最终取平均值。所有检查与测量均由同一高年资牙周医生完成。用滤纸条放置在龈沟内取样,采用免疫酶联吸附法(ELISA)检测龈沟液中

弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶-8(MMP-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)相对含量,测定波长为 405 nm。

1.2.1 临床诊疗流程 全部纳入患者先予以全口牙周基础治疗包括 SRP,口腔卫生宣教,再予以牙周袋药物置药,A 组予以基础治疗+盐酸米诺环素软膏,B 组予以基础治疗+碘甘油,C 组予以基础治疗+医用多肽口腔敷料。持续 4 周。牙周袋置药方法:将药物注入牙周袋内直至稍有溢出为止,告知患者注射后半小时内不得进食或漱口,以确保药物疗效。最后记录患者基线和治疗结束后 4 周的 PD、CAL、BI。

1.2.2 龈沟液样本的收集 在取样前轻拭被检牙面和牙龈黏膜,去除软垢,同时避免龈沟内渗血,然后将滤纸条置于牙周袋底部,静置 30 s。取出的滤纸条迅速放入无酶 EP 管中,并立即运送至-80℃低温冰箱中冻存待用;在检测中,样本需自然解冻,加入 100 μ l PBS 液,室温振荡 1 h 后,样本将在 4℃下高速冷冻低温离心机中进行离心,设置条件为 1000 rpm,10 min。

1.2.3 观察指标 ①临床疗效:显效为探诊出血、牙龈肿胀、牙菌斑等症状基本消失,探诊深度减少 >2 mm 或恢复正常;有效为牙龈、菌斑、出血等症状有明显改善,探诊深度减少 1 ~ 2 mm;无效为牙周症状位无明显改善甚至加重,探诊深度减少不足 1 mm^[5]。②牙周参数:BI、CAL、PD^[4],以 6 个位点中最深位点数据为准,最终结果取平均值。③龈沟液炎症因子:采用免疫酶联吸附法(ELISA)检测龈沟液中弹性蛋白酶、MMP-8、TNF- α 相对含量,测定波长为 405 nm。④安全性评价:观察统计研究期间三组患者所发生的不良反应。

1.3 统计学方法 采用 IBM SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。组内比较使用 Wilcoxon 进行比较分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间行配对 t 检验或 F 检验;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较 C 组临床总有效率高于 A 组、B 组,差异有统计学意义($\chi^2=203.712, P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A 组($n=36$)	4(11.11)	26(72.22)	6(16.67)	30(83.33)
B 组($n=36$)	2(5.56)	26(72.22)	8(22.22)	28(77.78)
C 组($n=36$)	3(8.33)	28(77.78)	5(13.89)	31(86.11)

2.2 三组患者牙周临床参数比较 治疗后 4 周, A、B、C 的牙周临床参数 PD、CAL、BI 均较治疗前明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。C 组治疗后

BI 较 A、B 组降低更显著, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。三组间 PD、CAL 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 三组患者牙周临床参数比较

组别	PD (mm)		CAL (mm)		BI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 ($n=36$)	5.03±1.11	3.66±0.79 *	4.97±1.34	3.74±0.89 *	3.19±0.82	1.53±0.56 *
B 组 ($n=36$)	5.08±0.90	3.83±0.79 *	5.15±1.00	3.84±0.79 *	3.17±0.78	1.67±0.72 *
C 组 ($n=36$)	4.98±0.88	3.61±0.71 *	5.01±1.06	3.61±0.71 *	3.11±0.80	1.23±0.43 *

* 与治疗前比较, $P<0.05$; # 与 C 组比较, $P<0.05$

2.3 三组患者龈沟液炎症因子比较 与治疗前比较, A 组治疗后 MMP-8、TNF- α 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); B 组、C 组治疗后人牙龈沟液

中弹性蛋白酶、TNF- α 浓度明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者牙龈沟液中 Elastase、MMP-8、TNF- α 浓度的变化

组别	n	弹性蛋白酶 (ng/ml)		MMP-8 (ng/ml)		TNF- α (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	36	93.07±10.00	87.23±10.22 #	17.17±5.17	9.91±3.335 **	27.64±4.34	18.72±4.68 *
B 组	36	83.93±5.68	76.02±3.86 *	18.59±1.61	16.77±0.91	29.38±3.53	18.93±4.28 *
C 组	36	94.98±2.103	75.72±3.32 *	19.46±2.34	17.46±2.09	31.16±5.85	18.84±3.86 *

* 与治疗前比较, $P<0.05$; # 与 C 组比较, $P<0.05$

2.4 安全性评价 观察研究期间三组患者均未发生不良反应。

3 讨论

治疗慢性牙周炎的重点在去除菌斑生物膜及细菌产物, 其通常定植于牙齿表面, 包括龈上牙面、龈下根面及难以清洁到的解剖区域^[6]。通过减轻过度的炎症反应, 减少炎症因子的分泌与释放, 恢复受损的牙周支持组织, 最终促进牙周愈合^[7]。牙周基础治疗辅助局部药物是临床上常见的治疗方案, 药物分为抗菌药物、抗炎药物和促进骨组织软组织再生的药物, 而治疗的成功不仅取决于药物特性, 还取决于载体和给药途径^[18]。目前被广泛应用于临床的牙周局部化学药物有甲硝唑凝胶、碘甘油、派丽奥等。派丽奥属于四环素类抗生素, 具有较强的杀菌抑菌活性, 常作为阳性对照来评价其他药物对慢性牙周炎的治疗效果^[8,9]。但 Goodson 等研究证实, 若辅助治疗慢性牙周炎时局部使用四环素类药物, 耐四环素类的菌斑微生物可以在治疗约 1 周后在牙周袋内被检出, 故认为局部使用抗生素会增加耐药风险^[10]。碘甘油是临床常用消毒防腐剂, 可使菌体蛋白质变性死亡, 常用于牙周炎辅助治疗^[11]。因此在本研究中选取盐酸米诺环素软膏、碘甘油作为对照。

本文拟研究的局部有效成分是生物多肽和壳寡糖复合物。其中的生物多肽是一种由丝氨酸、甘氨酸、精氨酸等氨基酸构成的小分子有机物。因其

带有正电和两亲性, 故生物多肽作用于牙周组织后可以和带负电荷的细菌通过静电作用结合, 一旦结合, 多肽疏水端会伸入细菌的细胞膜, 击穿细胞膜, 使细胞质流出, 致细菌死亡^[3]。而口腔内的大多数益生菌属于革兰氏阳性菌, 细胞膜表面有较厚的细胞壁, 生物多肽的疏水端无法穿透细胞壁, 无法对益生菌实现杀菌作用, 从而实现了细菌的选择性杀灭。同时生物多肽还可以参与炎症反应的调节、影响细胞周期转变、促进 RNA 和 DNA 的合成等生物过程, 达到软组织愈合的目的^[3]。

现有研究表明壳寡糖在组织修复中也发挥积极作用。它通过调节巨噬细胞 M2 型极化、促进血管再生、诱导成纤维细胞增殖, 从而对牙周炎时引起的巨噬细胞 M1 型极化、附着丧失等发挥积极治疗作用。此外, 壳寡糖还具有良好的可成形性, 能与多种高分子有机物混溶形成多种形态如: 纤维、膜、水凝胶等^[19]。壳寡糖与生物多肽结合可以提高多肽的稳定性, 控制多肽释放, 促进黏膜黏附, 一定程度上解决多肽易分解的问题, 使其抑菌和促进组织修复作用更为持久^[20]。

本研究结果显示医用多肽口腔敷料组临床总有效率比盐酸米诺环素软膏、碘甘油组更高, 治疗后的 PD、CAL、BI 水平相较于基线均降低, 且治疗后牙周参数 BI 低于盐酸米诺环素软膏组及碘甘油组 ($P<0.05$), 表明医用多肽口腔敷料可以有效缓解牙龈炎症, 改善牙周状况, 减少附着丧失, 促进牙周

组织愈合。虽然医用多肽口腔敷料牙周的理性置药频率较盐酸米诺环素软膏高,但因特殊的物理抗菌特性,患者体内不易产生耐药株,利于医用多肽口腔敷料的长期使用。本实验组的总体疗效高于对照组,说明在慢性牙周炎患者中,利用医用多肽口腔敷料辅助治疗可以提高临床治疗效果,但这一结论还需要更长期的随访以及更广泛的样本来观察研究。

慢性牙周炎患者的牙周组织往往会出现血管通透性增加,宿主的防御细胞激活,产生并释放多种炎症介质,包括白细胞介素-1、白细胞介素-8、TNF- α 、MMPs 等,这些炎症介质会进一步级联放大生物化学反应和细胞学反应^[4,12]。TNF- α 、MMP-8 被认为是慢性牙周炎的主要炎症介质,其含量与慢性牙周炎患者的炎症水平呈正相关。既往研究表明,中性粒细胞弹性蛋白酶与牙周炎早期胶原原纤维的降解有关,被视为是慢性牙周炎重要的生物标志物^[13,14],其含量能一定程度反应牙周组织的破坏与再生,同样与慢性牙周炎患者的严重程度呈正相关。在本研究中,慢性牙周炎患者在辅助使用医用多肽口腔敷料后,人牙龈沟液中弹性蛋白酶、TNF- α 浓度降低($P<0.05$);MMP-8 相较于治疗前也一定程度降低。表明医用多肽口腔敷料能有效抑制龈沟液内炎症因子的分泌释放,从而减缓牙周组织破坏,促进软组织愈合。

综上所述,医用多肽口腔敷料治疗慢性牙周炎的临床疗效较理想,可通过降低炎症因子来减轻慢性牙周炎严重程度。

【参考文献】

- [1] Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, et al. Periodontal disease; a risk factor for diabetes and cardiovascular disease[J]. INT J MOL SCI, 2019, 20(6): 1414.
- [2] Najmi Z, Kumar A, Scalia AC, et al. Evaluation of Nisin and LL-37 Antimicrobial peptides as tool to preserve articular cartilage healing in a septic environment[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8: 561.
- [3] Tomasinsig L, Pizzirani C, Skerlavaj B, et al. The human Cathelicidin LL-37 modulates the activities of the P2X7 receptor in a structure-dependent manner[J]. J BIOL CHEM. 2008, 283(45): 30471-30481.
- [4] 孟焕新, 牙周病学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] 李玉晶. 实用口腔内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001.
- [6] 赵皎颖. 盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床价值分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(6): 39.
- [7] TOnetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition[J]. J PERIODONTOL, 2018, 89: S159-S172.
- [8] Zhou J, Hu B, Liu Y, et al. The efficacy of intra - alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta - analysis[J]. ORAL DIS, 2017, 23(5): 598-608.
- [9] Abbas S. Minocycline ointment as a local drug delivery in the treatment of generalized chronic periodontitis - a clinical study[J]. J CLIN DIAGN RES, 2016.
- [10] Goodson JM, Tanner A. Antibiotic resistance of the subgingival microbiota following local tetracycline therapy[J]. Oral Microbiol Immunol, 1992, 7(2): 113-117.
- [11] 孙丽艳, 李鹏, 邹桂克. 碘甘油联合曲安奈德口腔软膏治疗口腔溃疡的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1835-1838.
- [12] 刘晨, 毕良佳. 肿瘤坏死因子- α 在慢性牙周炎中的研究进展[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2019, 17(5): 308-313.
- [13] Vega BA, Belinka JR BA, Kachlany SC. Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin (LtxA; Leukothera®): Mechanisms of Action and Therapeutic Applications [J]. Toxins, 2019, 11(9): 489.
- [14] Dong X, Zhou Y. Cross-sectional analysis of risk factors for surgical site infection secondary to spinal internal fixation via the posterior approach[J]. J Int Med Res, 2022, 50(5): 030006052210992.
- [15] TeleS F, Collman RG, Mominkhan D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities[J]. Periodontology, 2000, 2022, 89(1): 190-206.
- [16] Suvan J, Leira Y, Moreno Sancho FM, et al. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(S22): 155-175.
- [17] Fakhri E, Eslami H, Maroufi P, et al. Chitosan biomaterials application in dentistry [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 956-974.
- [18] Wei Y, Deng Y, Ma S, et al. Local drug delivery systems as therapeutic strategies against periodontitis: A systematic review[J]. J Control Release., 2021, 333: 269-282.
- [19] Tang W. Review: Application of chitosan and its derivatives in medical materials[J]. Int J Biol Macromol, 2023.
- [20] Paul M, Pramanik SD, Sahoo RN, et al. Dental delivery systems of antimicrobial drugs using chitosan, alginate, dextran, cellulose and other polysaccharides: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 247: 125808.

(收稿日期:2023-11-27;修回日期:2024-03-15)

(本文编辑:侯晓林)