

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.020

❖ 临床研究 ❖

# 高压氧联合替硝唑片治疗慢性牙周炎临床效果及其对牙周微生态的影响

杜奉荣<sup>1</sup>, 顾晓静<sup>1</sup>, 张瑞华<sup>2</sup>, 范晓琳<sup>1</sup>

(青岛大学附属青岛市中心医院, 1. 高压氧科; 2. 全科医学科, 山东 青岛 266042)

**【摘要】目的:** 分析高压氧联合替硝唑片对慢性牙周炎 (CP) 患者的影响。**方法:** 选取 82 例 CP 患者作为研究对象, 按照患者接受治疗方案的不同将患者分为对照组与观察组, 每组各 41 例。对照组予以替硝唑片治疗; 观察组予以高压氧联合替硝唑片治疗, 疗程均为 4 周。比较两组患者临床疗效、治疗前后牙周微生态、炎症反应 [白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 及不良反应发生情况。**结果:** 观察组总有效率为 92.68%, 高于对照组的 75.61% ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组牙周微生态指标、龈沟液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗期间, 观察组不良反应发生率为 7.32%, 对照组为 9.76%, 两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 高压氧联合替硝唑片对 CP 的治疗效果确切, 能有效改善患者牙周微生态, 缓解炎症反应, 安全性良好。

**【关键词】** 慢性牙周炎; 高压氧; 替硝唑片; 牙周微生态; 炎症反应

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A

## Clinical curative effect of hyperbaric oxygen combined with tinidazole tablet on chronic periodontitis and its influences on periodontal microecology

DU Feng-rong<sup>1</sup>, GU Xiao-jing<sup>1</sup>, ZHANG Rui-hua<sup>2</sup>, FAN Xiao-lin<sup>1</sup>

(1. Department of Hyperbaric Oxygen; 2. Department of General Medicine, Qingdao Central Medical Group, Qingdao University, Qingdao 266042, Shandong, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the effect of hyperbaric oxygen combined with tinidazole tablet on patients with chronic periodontitis (CP). **Methods:** A total of 82 patients with CP were selected as the research objects. According to different treatment methods, they were divided into control group (tinidazole tablets) and observation group (hyperbaric oxygen combined with tinidazole tablets), 41 cases in each group. All were treated for 4 weeks. The clinical curative effect, periodontal microecology, inflammatory response [interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ] and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total response rate of observation group was higher than that of control group (92.68% vs. 75.61%,  $P < 0.05$ ). After treatment, periodontal microecology indexes, levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in gingival crevicular fluid in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 7.32%, while in the control group was 9.76%, there was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Curative effect of hyperbaric oxygen combined with tinidazole tablet is significant on CP, which can effectively improve periodontal microecology and relieve inflammatory response, with good safety.

**【Key words】** Chronic periodontitis; Hyperbaric oxygen; Tinidazole tablet; Periodontal microecology; Inflammatory response

慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) 是牙菌斑内微生物引起的口腔疾病, 临床以牙周袋形成、牙龈炎症及牙龈出血等表现为主<sup>[1-2]</sup>。CP 患者救治不及时可能会损伤牙龈支持组织, 造成牙齿松动和脱落, 进而降低牙齿美观度、损伤口腔功能<sup>[3]</sup>。现阶段临床治疗 CP 主要通过缓解牙周炎症反应、消除牙菌斑, 控制病情进展, 促进损伤的牙周组织功能恢复<sup>[4]</sup>。牙周基础治疗是治疗 CP 的重要手段, 虽能

缓解牙周炎症、改善症状, 但无法避免微生物再次渗入, 整体治疗效果未能达到预期<sup>[5-6]</sup>。因此, 临床常需联合抗炎及抗菌药物治疗 CP。替硝唑片是常用的抗厌氧菌药, 能抑制或杀灭口腔厌氧菌, 缓解牙周炎性损伤, 但长期使用会破坏牙周微生态, 导致细菌耐药性增加, 疗效降低<sup>[7]</sup>。高压氧能增加牙周袋中氧含量, 从而抑制龈下致病厌氧菌生长, 改善口腔卫生, 促进牙周组织恢复, 达到治疗目的<sup>[8]</sup>。本

作者简介: 杜奉荣 (1975 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: dfr1975@126.com

通讯作者: 范晓琳。E-mail: fanxiaolin1972@163.com

研究拟分析高压氧联合替硝唑片在 CP 治疗中的应用价值及对牙周微生态的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2022 年 8 月青岛大学附属青岛市中心医院收治的 82 例 CP 患者作为研究对象。纳入标准:(1) 满足《牙周病学》中 CP 诊断标准<sup>[9]</sup>;(2) 患者签署知情同意书;(3) 3 个月内未接受激素、抗炎药物及抗生素治疗;(4) 病情严重程度<sup>[10]</sup>为轻度、中度;(5) 存留功能牙 $\geq 20$  颗;(6) 年

龄 $\geq 18$  岁;(7) 思维正常,能配合完成研究。排除标准:(1) 对高压氧、替硝唑片不耐受者;(2) 精神疾病,认知、凝血及视听功能损伤者;(3) 口腔癌、牙髓炎及牙外伤者;(4) 心、肾等脏器严重损伤者;(5) 6 个月内行系统牙周治疗者;(7) 妊娠或哺乳期;(8) 存在口腔手术史者。本研究所有患者均自愿参与,已签知情同意书,并经本院医学伦理委员会审核批准。按照治疗方案不同将患者分为对照组与观察组,每组各 41 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	吸烟	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	病程(年)	严重程度	
	男	女					轻度	中度
观察组(n=41)	23(56.10)	18(43.90)	46.51 $\pm$ 5.97	17(41.46)	22.87 $\pm$ 1.42	1.25 $\pm$ 0.28	12(29.27)	29(70.73)
对照组(n=41)	26(63.41)	15(36.59)	45.82 $\pm$ 6.24	15(36.59)	23.11 $\pm$ 1.56	1.32 $\pm$ 0.33	10(24.39)	31(75.61)
$\chi^2/t$ 值	0.456		0.512	0.205	0.728	1.036	0.248	
P 值	0.499		0.610	0.651	0.468	0.304	0.618	

### 1.2 方法

两组均行基础治疗,包括龈下刮治、龈上洁治术及口腔清洁等。对照组予以替硝唑片:口服替硝唑片(湖南迪诺制药),1 g/次,1 次/d,连续治疗 4 周;观察组在此基础上予以高压氧:佩戴吸氧面罩进入舱内(0.2 MPa),吸氧 40 min,休息 10 min,再次吸氧 40 min,1 次/d,连续治疗 4 周。

### 1.3 观察指标

(1) 临床疗效:依据《牙周病学》<sup>[9]</sup> 拟定。显效为牙周袋深度(probing depth, PD)降低值 $> 2$  mm,牙龈出血、红肿及牙菌斑等基本消失;有效为 1 mm $\leq$ PD 降低值 $\leq 2$  mm,牙龈出血、红肿及牙菌斑等明显改善;无效为不满足上述标准。总有效率为有效率与显效率之和。(2) 牙周微生态:在治疗前、治疗后 4 周比较两组 PD、龈沟出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、牙龈指数(gingival index, GI)及菌斑指数(plaque index, PLI)等牙周微生态指标,其中 SBI 分值为 0~4 分,分值越高,出血越严重;GI 分值为 0~3 分,分值越高,牙龈损伤越严重;PLI 分值为 0~3 分,分值越高,菌斑越多。(3) 炎症反应:在治疗前、治疗后 4 周采集龈沟液样本,取样时清水漱口、采用棉卷隔湿,气枪轻轻吹干牙齿表面,灭菌后于龈沟内放置吸潮纸尖,约 30 s 后将吸潮纸尖放置于 EP 管内,加入缓冲液后静置行离心处理(3 000 r/min、半径 10 cm、时间 10 min),取上清液,以 ELISA 法检测白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 。(4) 不良反应:皮疹、口腔金属味、恶心呕吐及食欲降低。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.00 统计软件进行数据处理及分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用独立样本  $t$  检验,组内比较使用配对样本  $t$  检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用完全随机设计 $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为 92.68%,高于对照组的 75.61% ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=41)	20(48.78)	18(43.90)	3(7.32)	38(92.68)
对照组(n=41)	14(34.15)	17(41.46)	10(24.39)	31(75.61)
$\chi^2$ 值				4.479
P 值				0.034

### 2.2 两组患者治疗前后牙周微生态指标比较

治疗前,两组患者 PD、SBI、GI 及 PLI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 PD、SBI、GI 及 PLI 均低于治疗前,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者治疗前后炎症反应指标比较

治疗前,两组患者龈沟液 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者龈沟液 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  均低于治疗前,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后牙周微生态指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PD (mm)		SBI (分)		GI (分)		PLI (分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=41)	5.17 ± 1.42	2.23 ± 0.53 *	2.74 ± 0.71	0.82 ± 0.20 *	2.51 ± 0.67	0.71 ± 0.19 *	1.55 ± 0.39	0.36 ± 0.08 *
对照组 (n=41)	5.25 ± 1.38	3.09 ± 0.82 *	2.69 ± 0.74	1.19 ± 0.32 *	2.46 ± 0.63	1.06 ± 0.24 *	1.64 ± 0.42	0.59 ± 0.11 *
t 值	0.259	5.640	0.312	6.278	0.348	7.321	1.005	10.828
P 值	0.797	<0.001	0.756	<0.001	0.729	<0.001	0.318	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者治疗前后炎症反应指标比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=41)	46.54 ± 7.27	23.86 ± 3.03 *	4.97 ± 1.33	1.81 ± 0.43 *	6.06 ± 1.52	2.13 ± 0.51 *
对照组 (n=41)	45.06 ± 7.59	31.32 ± 4.82 *	5.06 ± 1.48	3.24 ± 0.71 *	5.73 ± 1.69	2.94 ± 0.63 *
t 值	0.902	8.390	0.290	11.031	0.930	6.399
P 值	0.370	<0.001	0.773	<0.001	0.355	<0.001

\* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, 观察组患者不良反应发生率为 7.32%, 对照组为 9.76%, 两组比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	皮疹	恶心呕吐	口腔金属味	食欲降低	合计
观察组 (n=41)	1(2.44)	2(4.88)	0(0.00)	0(0.00)	3(7.32)
对照组 (n=41)	0(0.00)	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	4(9.76)
$\chi^2$ 值					0.156
P 值					0.693

## 3 讨论

CP 的发生发展与牙菌斑内微生物有关, 其中龈下厌氧菌是主要的致病菌<sup>[11]</sup>。消除牙菌斑是治疗 CP 的重点, 临床多采用牙周基础治疗清除龈下菌斑及牙周结石。但牙周袋具有特殊的生理结构, CP 患者若仅采用牙周基础治疗, 则无法完全抑制致病菌生长, 不能有效杀灭牙菌斑内微生物、清除牙周结石, 故临床治疗 CP 需辅以抗生素治疗<sup>[12]</sup>。替硝唑片属于硝基咪唑类药物, 其抗厌氧菌的作用机制为硝基在氧含量较低的环境下会转化为具有细胞毒作用的氨基, 破坏厌氧菌 DNA 双螺旋结构, 影响厌氧菌 DNA 合成, 促进厌氧菌死亡<sup>[13-14]</sup>。替硝唑片作为抗厌氧菌药物而广泛应用于 CP 的治疗, 虽能有效清除致病菌, 但长期使用存在明显副作用, 且会影响牙周微生态<sup>[15]</sup>。因此, 探寻有效、安全的治疗手段对维持 CP 患者牙周微生态稳定、促进牙周组织恢复具有重要价值。

研究<sup>[16]</sup>显示, 高压氧能增加组织含氧量, 避免厌氧致病菌过度繁殖, 从而降低厌氧致病菌数量, 从

而改善牙龈血液微循环, 促进牙周组织愈合, 无耐药风险、安全性较高。本研究中观察组治疗后总有效率高于对照组, 牙周微生态指标低于对照组, 表明高压氧联合替硝唑片对 CP 的治疗效果确切, 能有效改善患者牙周微生态, 这可能与高压氧的抑菌作用存在关联。由于厌氧致病菌作用, CP 患者牙周无氧代谢增加、有氧代谢降低, 从而引起牙周组织缺氧, 导致酸性物质及有害物质水平升高, 增加口腔感染风险, 降低牙周组织抵抗力, 影响牙周微生态。高压氧可以增加牙周袋内氧含量, 改善缺氧牙周组织的代谢环境, 抑制口腔内厌氧微生物增殖, 为清除厌氧菌提供条件, 有利于促进牙周愈合。在高压氧环境中, 患者缺血组织可以摄入充足的氧气, 增加血氧弥散距离, 提高牙周组织含氧量, 有利于重建侧支循环, 促进细胞代谢恢复, 改善牙周肉芽组织功能, 恢复牙龈微循环, 从而修复牙周组织。国外报道<sup>[17]</sup>也显示, 高压氧修复牙周病变区域, 促进牙周正常循环, 进而缓解牙龈相关症状。

国内研究<sup>[18]</sup>显示, 炎症反应与 CP 发生存在联系, 促炎因子在 CP 进程中起着重要作用。炎症反应会释放大量的炎症细胞及炎性介质, 从而破坏牙周局部组织上皮细胞的完整性, 导致牙龈疼痛及肿胀。检测龈沟液中炎症因子表达水平对评估 CP 治疗效果具有重要价值。有报道<sup>[19-20]</sup>发现, IL-1 $\beta$  能促进 B 细胞和 T 细胞增殖、引起炎症反应及免疫应答等途径破坏组织破坏; TNF- $\alpha$  可以诱导炎症细胞因子释放, 破坏胶原纤维, 引起牙槽骨吸收; IL-6 过度表达会促进炎症反应进程, 加重 CP 病情。临床研究<sup>[21-22]</sup>发现, CP 患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 远高于健康群体。本研究中, 两组治疗后 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、

IL-6水平均低于治疗前,提示 CP 患者龈沟液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 呈高表达,与上述研究相符。对比两组治疗后 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 发现,观察组低于对照组,说明高压氧联合替硝唑片能缓解 CP 患者炎症反应。这可能是因为:高压氧联合替硝唑片可以发挥抗菌作用,对 CP 患者牙周组织致病菌增殖具有良好的抑制作用,能减轻细菌对牙周组织的侵袭,从而缓解牙周组织的免疫炎症性反应,降低炎症因子水平。为探寻其安全性,对比两组不良反应发生率,发现差异无统计学意义,提示高压氧联合替硝唑片并不会增加不良反应,安全性良好。

综上,在 CP 治疗中,高压氧联合替硝唑片能提高治疗效果,有效改善患者牙周微生态,缓解炎症反应,安全性良好。

#### 参考文献

- [1] 冉碧红,龙晓玲,冉萌. 盐酸米诺环素软膏联合布洛芬治疗老年人慢性牙周炎的疗效及对患者炎症因子的影响[J]. 海南医学,2021,32(7):881-884.
- [2] Mai T, Lv D, Fu N. The curative effect of ultrasonic subgingival curettage combined with Xipayi gingival rinse on patients with chronic periodontitis[J]. American Journal of Translational Research, 2021,13(7):8094-8101.
- [3] Jiang Y, Feng J, Du J, et al. Clinical and biochemical effect of laser as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis[J]. Oral Diseases, 2022,28(4):1042-1057.
- [4] 马晓华,阚红军,孙保中. 养阴清热固齿汤辅助治疗牙周炎临床疗效及对龈沟液 IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 新疆医科大学学报,2022,45(2):197-201.
- [5] Dong L, Fang L, Dai X, et al. Antibacterial and anti-inflammatory activity of valproic acid-pyrazole conjugates as a potential agent against periodontitis[J]. Drug Development Research, 2022, 83(1):131-141.
- [6] Assunção M, Carneiro VMA, Stefani CM, et al. Clinical efficacy of subgingivally delivered propolis as an adjuvant to nonsurgical periodontal treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Phytotherapy Research, 2021,35(10):5584-5595.
- [7] 闫志刚. 盐酸米诺环素软膏联合替硝唑对慢性牙周炎患者氧化应激反应及龈沟液炎症因子水平的影响[J]. 中国医药导报,2021,18(30):121-124.
- [8] Lombardo G, Pardo A, Signoretto C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of moderate to severe periodontitis: a clinical pilot study[J]. Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc, 2020, 47(4):571-580.
- [9] 孟焕新. 牙周病学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2012:169-170.
- [10] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-Introduction and key changes from the 1999 classification[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2018,45:S1-S8.
- [11] George AK, Narayan V, Kurian N, et al. A pilot study on glycemia and insulin resistance in patients with severe periodontitis[J]. Journal of Indian Society of Periodontology, 2021, 25(5):393-398.
- [12] Mi L, Zhang X, Hao W, et al. Two transition metal coordination polymers; luminescent sensing properties and treatment effect on chronic periodontitis by reducing IL-6 and TNF- $\alpha$  content[J]. Journal of Fluorescence, 2021,31(1):165-173.
- [13] 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.
- [14] 沈丹阳,高思雪,贾童,等. 牙周基础治疗联合替硝唑对慢性牙周炎患者牙周状态及龈沟液中细胞外弹性蛋白酶、细胞内弹性蛋白酶水平影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(12):1400-1402.
- [15] 裴家福. 双花清胃汤配合替硝唑治疗对慢性牙周炎患者牙周状态及龈沟液中 EA-S、EA-P 水平的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(2):174-178.
- [16] 雒可夫,关丽娜,方以群. 高压氧联合牙周基础治疗对牙周炎疗效的 Meta 分析[J]. 临床口腔医学杂志, 2020, 36(11):691-695.
- [17] Helmers R, Milstein DMJ, Straat NF, et al. The impact of hyperbaric oxygen therapy on late irradiation injury in oral microcirculation[J]. Head & Neck, 2022,44(7):1646-1654.
- [18] 胡静,罗诗豪. 复方牙痛酊联合牙周基础治疗对牙周炎患者的临床疗效分析[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(6):734-737.
- [19] Aleksandrowicz P, Brzezińska-Błaszczuk E, Kozłowska E, et al. Analysis of IL-1 $\beta$ , CXCL8, and TNF- $\alpha$  levels in the crevicular fluid of patients with periodontitis or healthy implants[J]. BMC Oral Health, 2021,21(1):120.
- [20] Thuller KABR, Armada L, Valente MI, et al. Immunoexpression of interleukin 17, 6, and 1 beta in primary chronic apical periodontitis in smokers and nonsmokers[J]. Journal of Endodontics, 2021, 47(5):755-761.
- [21] 刘莉,戈春城,黄婧. 慢性牙周炎患者龈沟液中 IL-35、IL-1 $\beta$  及 IFN- $\gamma$  的表达与临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9):1628-1631.
- [22] 王梅蕊,闫永发. 慢性牙周炎患者血清炎症因子表达特点及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(6):1003-1006.

(收稿日期:2023-03-13

修回日期:2023-04-19)