

抗菌光动力疗法与全身抗菌药物辅助治疗牙周炎疗效比较的Meta分析

马玉¹ 左玉² 刘建华¹

1. 苏州口腔医院口腔急诊科 苏州 215000; 2. 桂林医学院附属口腔医院口腔修复科 桂林 541004

[摘要] 目的 比较抗菌光动力疗法 (aPDT) 与全身抗菌药物辅助治疗牙周炎的疗效。方法 搜索 Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库共 7 个数据库, 搜索时间从建库至 2023 年 11 月止, 被搜索文献的语言类型为中文或英文。根据纳入排除标准筛选文献。用 Cochrane 工具进行文献质量评价。用 RevMan 5.4 软件和 Stata 14.0 软件对被纳入的文献进行 Meta 分析和发表偏倚检测。结果 共有 8 篇文献被纳入。Meta 分析结果表明, 治疗后 3 个月时, 当光敏剂 (PS) 为亚甲基蓝 (MB) 时, 龈下刮治和根面平整术 (SRP)+aPDT 对探诊深度 (PD) 的改善效果优于 SRP+全身抗菌药物; 治疗后 3 个月时, 当 PS 为吩噻嗪氯时, SRP+全身抗菌药物对 PD 的改善效果优于 SRP+aPDT ($P<0.05$)。治疗后 3 个月, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物对临床附着水平 (CAL)、探诊出血 (BOP) 的改善效果均无明显区别 ($P>0.05$); 治疗后 6 个月, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物对 PD、CAL、BOP 的改善效果均无明显区别 ($P>0.05$)。与基线期相比, 治疗后 3 个月时, SRP+aPDT 使 PD、CAL、BOP 分别改善了 (0.80±0.19) mm、(0.94±0.29) mm、19.74%±1.91% ($P<0.05$); 而 SRP+全身抗菌药物使 PD、CAL、BOP 分别改善了 (1.02±0.27) mm、(0.95±0.25) mm、19.39%±11.83% ($P<0.05$)。治疗后 6 个月, SRP+aPDT 使 PD、CAL、BOP 分别改善了 (1.37±0.47) mm、(1.29±0.52) mm、28.97%±2.43% ($P<0.05$); 而 SRP+全身抗菌药物使 PD、CAL、BOP 分别改善了 (1.55±0.53) mm、(1.34±0.49) mm、29.34%±10.47% ($P<0.05$)。结论 SRP+MB-aPDT 对 PD 的改善效果优于 SRP+全身抗菌药物; SRP+全身抗菌药物对 PD 的改善效果优于 SRP+吩噻嗪氯-aPDT, MB-aPDT 或许能成为全身抗菌药物辅助治疗牙周炎的替代方法。牙周炎类型、2 型糖尿病、吸烟、aPDT 次数、全身抗菌药物的种类及其治疗时间等因素对于 SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物的治疗效果影响相当。

[关键词] 抗菌光动力疗法; 抗菌药物; 龈下刮治和根面平整术; 牙周炎; Meta 分析

[中图分类号] R781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024074



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Meta-analysis of the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy and systemic antimicrobial drug as an adjunct treatment for periodontitis

Ma Yu¹, Zuo Yu², Liu Jianhua¹

1. Dept. of Oral Emergency, Suzhou Stomatological Hospital, Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Prosthodontics, the Affiliated Stomatological Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541004, China

Correspondence: Liu Jianhua, Email: dentist_liujh@sina.com

[Abstract] **Objective** This study aimed to evaluate the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) and systemic antimicrobial drug as an adjunct treatment for periodontitis. **Methods** Seven databases, namely, Embase, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP, were searched from inception until November 2023. The language of the searched literature is Chinese or English. Studies were screened out according to inclusion and

exclusion criteria, and their quality was evaluated using the Cochrane tool. Meta-analysis and publication bias detection of the included studies were performed using RevMan 5.4 and Stata 14.0 software. **Results** Eight

[收稿日期] 2023-12-29; **[修回日期]** 2024-04-15

[作者简介] 马玉, 主治医师, 硕士, Email: mayu_1109@sina.com

[通信作者] 刘建华, 副主任医师, 本科, Email: dentist_liujh@sina.com

studies were included. Meta-analysis showed that 3 months after treatment using methylene blue (MB) as the photosensitizer (PS), the improvement effect of scaling and root planning (SRP)+aPDT on probing depth (PD) was better than that of SRP+systemic antimicrobial drug. When phenothiazine chloride was the PS, the improvement effect of SRP+systemic antimicrobial drug on PD was better than that of SRP+aPDT ($P<0.05$). No significant difference was observed in the improvement effect of SRP+aPDT/SRP+systemic antimicrobial drug on clinical attachment level (CAL) and probing bleeding (BOP) at 3 months after treatment ($P>0.05$) and the improvement effect of SRP+aPDT/SRP+systemic antimicrobial drug on PD, CAL, and BOP at 6 months after treatment ($P>0.05$). Compared with those at baseline, SRP+aPDT improved PD, CAL, and BOP by (0.80 ± 0.19) mm, (0.94 ± 0.29) mm, and $19.74\%\pm 1.91\%$, respectively, at 3 months after treatment ($P<0.05$). In addition, SRP+systemic antimicrobial drug improved PD, CAL, and BOP by (1.02 ± 0.27) mm, (0.95 ± 0.25) mm, and $19.39\%\pm 11.83\%$, respectively ($P<0.05$). At 6 months after treatment, SRP+aPDT improved PD, CAL, and BOP by (1.37 ± 0.47) mm, (1.29 ± 0.52) mm, and $28.97\%\pm 2.43\%$, respectively ($P<0.05$). In addition, SRP+systemic antimicrobial drug improved PD, CAL, and BOP by (1.55 ± 0.53) mm, (1.34 ± 0.49) mm, and $29.34\%\pm 10.47\%$, respectively ($P<0.05$).

Conclusion For PD, the improvement effect is in the order of SRP+MB-aPDT>SRP+systemic antimicrobial drug>SRP+phenothiazine chloride-aPDT. MB-aPDT may be an alternative to systemic antimicrobial drug as an adjunct treatment for periodontitis. The type of periodontitis, type 2 diabetes mellitus, smoking, number of aPDT, type of systemic antimicrobial drug, and treatment time of systemic antimicrobial drug have a similar influence on the treatment effect of SRP+aPDT/SRP+systemic antimicrobial drug.

[Key words] antimicrobial photodynamic therapy; antimicrobial drug; scaling and root planning; periodontitis; Meta analysis

牙周炎是由菌斑微生物和宿主免疫反应之间相互作用而引起的慢性炎症性疾病^[1]。为了破坏菌斑生物膜,通常采用龈下刮治和根面平整术(scaling and root planning, SRP)对牙根表面进行机械清创^[2]。然而,仅SRP并不能完全清除所有菌斑生物膜和牙周病原体,尤其是在深牙周袋、根分叉、根面凹陷等牙周器械无法触及的区域^[3]。SRP后残留的微生物可在以上部位重新定植,导致牙周炎症复发^[4]。为了克服SRP的局限性,牙周炎治疗中存在一些辅助疗法以加强治疗效果。辅助疗法包括抗菌光动力疗法(antimicrobial photodynamic therapy, aPDT)和全身使用抗菌药物等。牙周炎非手术治疗结合全身抗菌药物可以快速地抑制目标微生物,加速建立与宿主相容的微生物群^[5];但全身抗菌药物的使用可导致细菌耐药性的发展,因此开发新的替代疗法以减少滥用抗菌药物的情况变得越来越重要^[6]。aPDT能否成为全身抗菌药物的替代疗法尚存在争议。据笔者整理所知,国外有4篇相关的Meta分析讨论了aPDT与全身抗菌药物辅助治疗牙周炎的效果^[6-9],但研究者们并未得出一致结论,且以上4篇Meta分析均未纳入2023年发表的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[10],笔者拟对相关主题的

Meta分析结果进行一次更新,进一步探讨aPDT与全身抗菌药物辅助治疗牙周炎的疗效。

1 材料和方法

本研究根据系统回顾和Meta分析的首选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA)的扩展声明进行^[11]。PICOS(participants, interventions, control, outcome, study design)策略通过以下问题制定:与全身抗菌药物相比,aPDT作为SRP的辅助疗法对牙周炎的非手术治疗有什么影响?考虑的标准如下。1) P: 18周岁以上被诊断为侵袭性牙周炎(aggressive periodontitis, AP)/慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)的患者(根据1999年分类法)或被诊断为牙周炎的患者(根据2018年新分类法);2) I: aPDT/全身抗菌药物;3) C: SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物;4) O: 牙周临床参数的改善,包括探诊深度(probing depth, PD)、临床附着水平(clinical attachment level, CAL)、探诊出血(bleeding on probing, BOP);5) S: RCT。

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 1) 18周岁以上被诊断为AP/CP

的患者(根据1999年分类法)或被诊断为牙周炎的患者(根据2018年新分类法),不区分性别;2) 分组:SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物;3) 研究类型:RCT;4) 结局指标包括PD、CAL、BOP的研究;5) 随访时间:治疗后3、6个月;6) 中文或者英文文献。

1.1.2 排除标准 1) 体外研究;2) 文献类型为非一次文献;3) 文献不能查看全文,或无原始数据者;4) 文献重复、文献质量差者;5) 文献研究对象为妊娠/哺乳期或绝经期女性,研究前近3个月使用过抗菌药物者,研究前近12个月接受过牙周治疗者;6) 文献研究设计的干预措施为局部给予抗菌药物者。

1.2 文献搜索策略

由第一和第二作者根据MESH中描述的主题词+自由词制定搜索策略,在Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库上进行搜索。搜索时间由建库至2023年11月止。搜索文献语言为中文或英文。

1.2.1 文献搜索词 中文搜索词:牙周病、慢性牙周炎、侵袭性牙周炎、牙周炎、抗菌光动力疗法、全身抗菌治疗、全身药物、甲硝唑、多西环素、阿莫西林、阿奇霉素、龈下刮治术、根面平整术、龈下刮治和根面平整术、随机对照试验。英文搜索词:periodontal disease、chronic periodontitis、aggressive periodontitis、periodontitis、antimicrobial photodynamic therapy、aPDT、systemic antimicrobial drug、systemic therapy、metronidazole、doxycycline、amoxicillin、azithromycin、subgingival scaling、root planning、scaling and root planning、SRP、randomized controlled trial、RCT。

1.2.2 文献筛选 由第一和第二作者完成文献筛选。对标题和摘要进行初步阅读,以选择符合相关主题的文献,在此基础上根据纳入、排除标准进一步进行文献筛选。如果在此过程中以上两名作者产生了分歧,则通过协商进行解决,若无法通过协商解决的,则由通信作者根据纳入、排除标准确定该研究是否可以被纳入。

1.3 文献资料 and 数据的提取

由第一和第二作者完成。在阅读全文后,第一作者将相关资料和数据制成表格,第二作者负责对其进行核查。如果在此过程中以上两名作者产生了分歧,则通过协商进行解决,若无法通过

协商进行解决的,则由通信作者根据既定的标准来解决分歧。文献资料提取内容包括:研究、文献发表年份、样本量(男/女)、SRP+aPDT组的年龄、SRP+全身抗菌药物组的年龄、牙周炎的类型、研究对象是否患有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、研究对象是否吸烟、光敏剂(photosensitizer, PS)种类、aPDT次数、全身抗菌药物的治疗时间、全身抗菌药物的种类。数据提取内容包括:基线期、治疗后3个月和6个月的PD、CAL、BOP的数值。没有可提取的数据则予以排除。

1.4 文献偏倚风险评价

由第一和第二作者根据Cochrane偏倚风险评价工具^[12]对每个RCT的偏倚风险进行独立的质量评价。如果在此过程中以上两名作者产生了分歧,则通过协商进行解决,若无法通过协商进行解决的,则由通信作者根据既定的标准来解决分歧。文献偏倚风险评价结果包含以下3种:1) 低偏倚风险(纳入的文献满足该条标准);2) 未描述的风险(纳入的文献没有足够的信息来判断是否满足该条标准);3) 高偏倚风险(纳入的文献不满足该条标准)。

1.5 统计学分析

运用RevMan 5.4软件对被纳入的文献进行Meta分析。计量资料的分析以标准均数差(standard mean difference, SMD)以及95%置信区间(confidence interval, CI)来表示,绘制森林图。利用 I^2 对异质性进行定量分析,若 $I^2 \geq 50\%$,则提示存在显著异质性差异,需采用随机效应模型合并效应量;若 $I^2 < 50\%$,则提示异质性较小,可采取固定效应模型合并效应量。若存在显著异质性差异,需用亚组分析和敏感性分析来寻找异质性来源。检验水准为双侧 $\alpha = 0.05$ 。

用Stata 14.0软件的Meta分析包进行发表偏倚的检测并绘制漏斗图,设纳入文献篇数为 m ,当 $5 < m < 20$ 时,选择Egger's检验;当 $m \geq 20$ 时,选择Begg's检验。当 $m \leq 5$ 时,因样本量过小,不进行亚组分析和敏感性分析。

2 结果

2.1 文献搜索与筛选的结果

文献搜索与筛选过程如图1所示。通过搜索7个数据库,共获得90篇文献,经初步阅读文献标

题和摘要,剔除53篇,再根据纳入排除标准排除29篇文献,最终有8篇符合标准的文献被纳入Meta分析^[10,13-19]。

2.2 文献的相关信息

本研究纳入的8篇文献发表年份为2009—2023年,共纳入223名患者,具体的信息见表1。

纳入的8篇文献中,有4篇/4篇的研究对象分别被诊断为CP/AP;有2篇/6篇的研究对象分别被诊断为有/无T2DM;有2篇/6篇的研究对象分别为吸烟/不吸烟;有3篇/5篇的PS分别为亚甲基蓝(methylene blue, MB)/吩噻嗪氯。纳入的8篇文献中,aPDT的次数为1~4次不等;有6篇/2篇的全身抗菌药物治疗时间分别为7 d/14 d;有6篇/2篇的全身抗菌药物的种类分别为阿莫西林(amoxicillin, AMX)+甲硝唑(metronidazole, MTZ)/多西环素(doxycycline, Dox)。

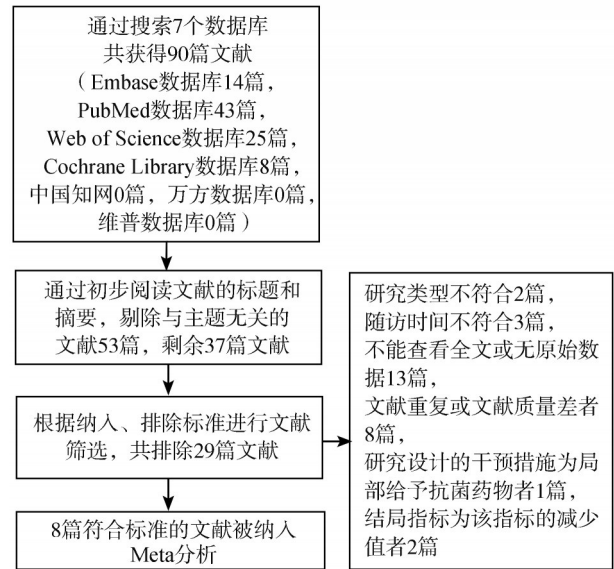


图1 文献搜索与筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature searching and screening

表1 文献的相关信息

Tab 1 Relevant informations of the literature

研究	发表年份	纳入人数	SRP+aPDT组 (年龄/岁)	SRP+全身抗菌药物 组(年龄/岁)	牙周炎 类型	有/无 T2DM	是否 吸烟	PS种类	aPDT 次数	全身抗菌药物 治疗时间/d	全身抗菌 药物的种类
Al-Khureif等 ^[13]	2020	17	29.61±3.2	31.44±2.4	AP	无	否	吩噻嗪氯	4	7	AMX+MTZ
Al-Zahrani等 ^[14]	2009	30	51.92±7.28	51.42±6.24	CP	有	是	MB	1	14	Dox
Arweiler等 ^[15]	2013	35	37.4±8.0	34.7±9.1	AP	无	否	吩噻嗪氯	2	7	AMX+MTZ
Arweiler等 ^[16]	2014	35	37.3±8.0	34.7±9.0	AP	无	否	吩噻嗪氯	1	7	AMX+MTZ
Ramos等 ^[17]	2016	30	48.9±9.5	49.3±7.4	CP	有	否	吩噻嗪氯	4	14	Dox
Skalerić等 ^[10]	2023	20	未描述	未描述	AP	无	否	吩噻嗪氯	2	7	AMX+MTZ
Theodoro等 ^[18]	2017	27	48.8±8.3	46.3±6.8	CP	无	否	MB	3	7	AMX+MTZ
Theodoro等 ^[19]	2018	29	48.8±3.9	48.9±5.1	CP	无	是	MB	3	7	AMX+MTZ

2.3 文献质量的评价结果

本研究分别有1篇采用随机比例块,4篇采用计算机生成的随机化表进行随机分配,余下3篇未描述随机分配方法。4篇采用按顺序编号的密封不透明信封来确保随机化的盲法,其余4篇未描述分配方案的隐藏方式。有1篇采用研究者和患者盲法,1篇采用研究者盲法,1篇采用患者盲法,其余5篇未描述是否对研究者或患者进行盲法。5篇对检查者采用了盲法,其余3篇未描述是否对检查者采用了盲法。8篇的文献数据均完整。8篇均无选择性报告研究结果。8篇均未描述是否有其他偏倚来源。文献质量的评价结果见表2。

2.4 Meta分析结果

在治疗后的不同随访时间点,试验组与对照组组间比较的Meta分析结果见表3:在治疗后3、6个月时,试验组和对照组的PD、CAL、BOP差异均无统计学意义(P>0.05)。试验组与对照组在治

疗后的不同随访时间点与基线期相比,其组内比较的Meta分析结果见表4:在治疗后3、6个月时,试验组、对照组与基线期相比,PD、CAL、BOP的差异均有统计学意义(P<0.05)。

2.4.1 PD 8篇文献^[10,13-19]纳入分析,治疗后3、6个月时,卡方检验显示I²≥50%,说明被纳入的文献之间异质性较大,选择随机效应模型合并效应量。治疗后3、6个月时,SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组PD的差异均无统计学意义(P>0.05),提示治疗后3、6个月时,SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组在改善PD的效果上均无明显差别。治疗后3、6个月时,SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组与基线期相比,PD的差异均有统计学意义(P<0.05)。治疗后3、6个月时,SRP+aPDT组与基线期相比,PD分别减少了(0.80±0.19)、(1.37±0.47)mm;SRP+全身抗菌药物组与基线期相比,PD分别减少了(1.02±0.27)、(1.55±0.53)mm(表4)。

表 2 文献质量的评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of the literature

研究	随机分配方法	分配方案隐藏	研究者或患者的盲法	检查者盲法	文献数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Al-Khureif 等 ^[13]	随机比例块	按顺序编号的密封不透明信封来确保对随机化的盲法	研究者和患者盲法	盲法	完整	无选择性报告	未描述
Al-Zahrani 等 ^[14]	计算机生成的随机数字表	未描述	患者盲法	盲法	完整	无选择性报告	未描述
Arweiler 等 ^[15]	未描述	未描述	未描述	盲法	完整	无选择性报告	未描述
Arweiler 等 ^[16]	未描述	未描述	未描述	盲法	完整	无选择性报告	未描述
Ramos 等 ^[17]	计算机生成的随机数字表	按顺序编号的密封不透明信封来确保对随机化的盲法	未描述	未描述	完整	无选择性报告	未描述
Skalerić 等 ^[10]	计算机生成的随机数字表	按顺序编号的密封不透明信封来确保对随机化的盲法	未描述	未描述	完整	无选择性报告	未描述
Theodoro 等 ^[18]	计算机生成的随机数字表	按顺序编号的密封不透明信封来确保对随机化的盲法	研究者盲法	盲法	完整	无选择性报告	未描述
Theodoro 等 ^[19]	未描述	未描述	未描述	未描述	完整	无选择性报告	未描述

表 3 试验组与对照组在治疗后不同随访时间点的组间比较的 Meta 分析结果

Tab 3 Meta analysis results of intergroup comparison between the test group and control group at different follow-up time points after treatment

结局指标	随访时间/月	纳入人数	SMD	95% CI	P 值
PD/mm	3	188	0.14	-0.21~0.49	0.43
	6	106	0.25	-0.31~0.82	0.38
CAL/mm	3	188	0.05	-0.15~0.26	0.61
	6	106	0.21	-0.52~0.95	0.57
BOP/%	3	138	-1.20	-3.98~1.59	0.40
	6	81	0.07	-12.07~12.21	0.99

2.4.2 CAL 8 篇文献^[10,13-19]纳入分析, 治疗后3个月时, 卡方检验显示 $I^2 < 50%$, 说明被纳入的文献

之间异质性较小, 选择固定效应模型合并效应量; 治疗后6个月时, 卡方检验显示 $I^2 \geq 50%$, 说明被纳入的文献之间异质性较大, 选择随机效应模型合并效应量。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组CAL的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组在改善CAL的效果上均无明显差别(表3)。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组与基线期相比, CAL的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT组与基线期相比, CAL分别减少了(0.94±0.29)、(1.29±0.52) mm; SRP+全身抗菌药物组与基线期相比, CAL分别减少了(0.95±0.25)、(1.34±0.49) mm(表4)。

表 4 试验组与对照组在治疗后不同随访时间点与基线期相比组内比较的 Meta 分析结果

Tab 4 Meta analysis results of the comparison of intra-group differences between the test group and control group at different follow-up time points after treatment compared with baseline

结局指标	随访时间/月	试验组 (SRP+aPDT)			对照组 (SRP+全身抗菌药物)		
		纳入人数	Mean±SD	P 值	纳入人数	Mean±SD	P 值
PD/mm	3	93	-(0.80±0.19)	<0.01	95	-(1.02±0.27)	<0.01
	6	53	-(1.37±0.47)	<0.01	53	-(1.55±0.53)	<0.01
CAL/mm	3	93	-(0.94±0.29)	<0.01	95	-(0.95±0.25)	<0.01
	6	53	-(1.29±0.52)	0.01	53	-(1.34±0.49)	<0.01
BOP/%	3	68	-(19.74±1.91)	<0.01	70	-(19.39±11.83)	<0.01
	6	40	-(28.97±2.43)	<0.01	41	-(29.34±10.47)	<0.01

2.4.3 BOP 6 篇文献^[13,15-19]纳入分析, 治疗后3个月时, 卡方检验显示 $I^2 < 50%$, 说明被纳入的文献之间异质性较小, 选择固定效应模型合并效应量;

治疗后6个月时, 卡方检验显示 $I^2 \geq 50%$, 说明被纳入的文献之间异质性较大, 选择随机效应模型合并效应量。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+

全身抗菌药物组BOP的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 提示治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组在改善BOP的效果上均无明显差别 (表3)。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物组与基线期相比, BOP的差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后3、6个月时, SRP+aPDT组与基线期相比, BOP分别减少了 $19.74\%\pm 1.91\%$ 、 $28.97\%\pm 2.43\%$; SRP+全身抗菌药物组与基线期相比, BOP分别减少了 $19.39\%\pm 11.83\%$ 、 $29.34\%\pm 10.47\%$ (表4)。

2.5 亚组分析结果

治疗后3个月, PD、CAL纳入的文献数量为7篇 >5 篇, 因此进行亚组分析。治疗后3个月时, BOP纳入的文献数量为5篇 ≤ 5 篇, 样本量过小, 不进行亚组分析。治疗后6个月时, PD、CAL纳入的文献数量为4篇 <5 篇, BOP纳入的文献数量为3篇 <5 篇, 样本量过小, 不进行亚组分析。

2.5.1 根据牙周炎类型的亚组分析结果 1) 治疗后3个月, 对PD进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为81% ($>50\%$), 进一步将牙周炎分为CP和AP两个亚组, 此时 I^2 分别为81% ($>50\%$)和49% ($<50\%$), 提示牙周炎类型并不是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。两个亚组的 P 值分别为0.91和0.21, 均 >0.05 , 提示无论是CP还是AP, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对PD的改善效果无明显区别。

2) 治疗后3个月, 对CAL进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为42% ($<50\%$), 进一步将牙周炎类型分为CP和AP两个亚组, 两亚组的 P 值分别为0.98和0.71, 均 >0.05 , 提示无论是CP还是AP, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.5.2 根据研究对象有/无T2DM的亚组分析结果 1) 治疗后3个月, 对PD进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为81% ($>50\%$), 进一步将研究对象分为有/无T2DM两个亚组, 此时 I^2 分别为94%和72%, 均 $>50\%$, 提示研究对象有/无T2DM并不是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。两亚组的 P 值分别为0.74和0.50, 均 >0.05 , 提示无论研究对象有/无T2DM, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对PD的改善效果无明显区别。

2) 治疗后3个月, 对CAL进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为42% ($<50\%$), 进一步将研究对象分为有/无T2DM两个亚组, 两亚组的 P 值分别为

0.40和0.97, 均 >0.05 , 提示无论研究对象有/无T2DM, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.5.3 根据研究对象是否吸烟的亚组分析结果 1) 治疗后3个月, 对PD进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为81% ($>50\%$), 进一步将研究对象分为吸烟/不吸烟两个亚组, 此时 I^2 分别为34% ($<50\%$)和77% ($>50\%$), 提示研究对象是否吸烟并不是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。两亚组的 P 值分别为0.13和0.22, 均 >0.05 , 提示无论研究对象是否吸烟, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对PD的改善效果无明显区别。

2) 治疗后3个月, 对CAL进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为42% ($<50\%$), 进一步将研究对象分为吸烟/不吸烟两个亚组, 两亚组的 P 值分别为0.65和0.83, 均 >0.05 , 提示无论研究对象是否吸烟, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.5.4 根据PS种类的亚组分析结果 1) 治疗后3个月, 对PD进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为81% ($>50\%$), 进一步根据PS种类分为MB和吩噻嗪氯两个亚组, 此时 I^2 分别为0%和23%, 均 $<50\%$, 提示PS种类可能是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。MB组的 P 值为0.01 ($<50\%$), 差异具有统计学意义, 试验组低于对照组, 提示在治疗后3个月时, 当PS为MB时, SRP+aPDT对PD的改善效果优于SRP+全身抗菌药物; 吩噻嗪氯组的 P 值为0.000 6 ($<50\%$), 差异具有统计学意义, 试验组高于对照组, 提示在治疗后3个月时, 当PS为吩噻嗪氯时, SRP+全身抗菌药物对PD的改善效果优于SRP+aPDT。分析结果见图2。

2) 治疗后3个月, 对CAL进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为42% ($<50\%$), 进一步根据PS种类分为MB和吩噻嗪氯两个亚组, 两亚组的 P 值分别为0.97和0.56, 均 >0.05 , 提示无论PS为MB或吩噻嗪氯, SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.5.5 根据aPDT次数的亚组分析结果 1) 治疗后3个月, 对PD进行亚组分析, 卡方检验显示, I^2 为81% ($>50\%$), 进一步将aPDT次数分为 ≤ 3 和 >3 两个亚组, 此时 I^2 分别为81%和53%, 均 $>50\%$, 提示aPDT次数并不是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。两亚组的 P 值分别为0.67和0.62, 均 >0.05 , 提示无论当aPDT次数 ≤ 3 或当aPDT次数 >3

时，SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个

月时对PD的改善效果无明显区别。

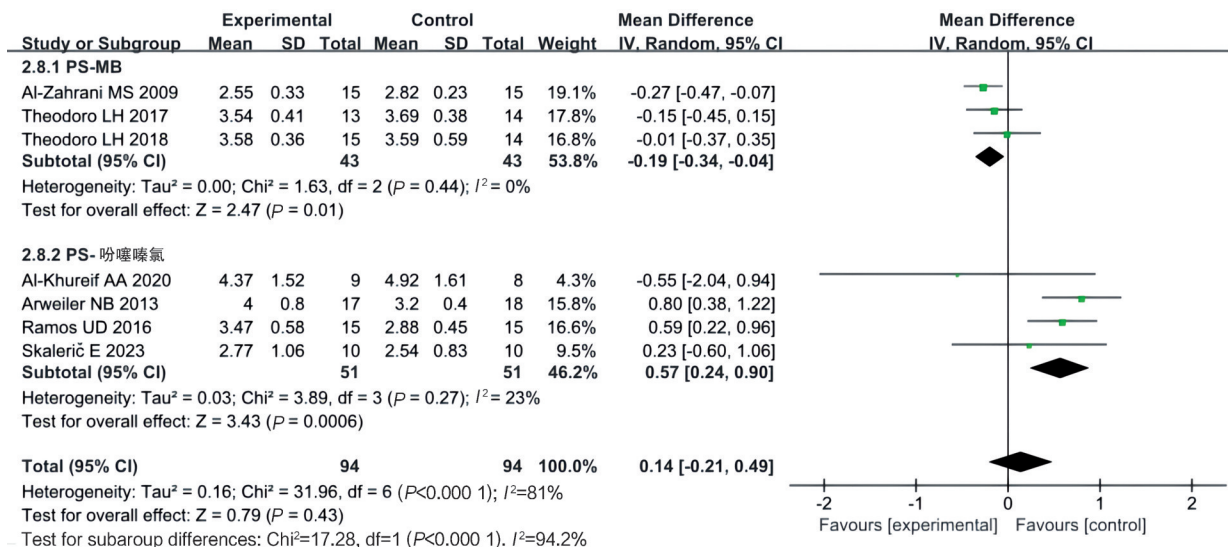


图 2 根据PS种类的亚组分析结果

Fig 2 Results of subgroup analysis of the type of photosensitizer

2) 治疗后3个月，对CAL进行亚组分析，卡方检验显示，I²为42% (<50%)，进一步将aPDT次数分为≤3和>3两个亚组，两亚组的P值分别为0.41和0.59，均>0.05，提示当aPDT次数≤3或当aPDT次数>3时，SRP+aPDT与SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.5.6 根据使用的全身抗菌药物的种类和治疗时间的亚组分析结果 1) 治疗后3个月，对PD进行亚组分析，卡方检验显示，I²为81% (>50%)，进一步将使用的全身抗菌药物分为AMX+MTZ和Dox两个亚组，其中AMX+MTZ组的治疗时间为7 d，而Dox组的治疗时间为14 d，此时I²分别为72%和94%，均>50%，提示使用的全身抗菌药物的种类和治疗时间并不是治疗后3个月时PD异质性较大的原因。两亚组的P值分别为0.50和0.74，均>0.05，提示无论全身抗菌药物是AMX+MTZ且治疗时间为7 d，还是全身抗菌药物是Dox且治疗时间为14 d，SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对PD的改善效果无明显区别。

2) 治疗后3个月，对CAL进行亚组分析，卡方检验显示，I²为42% (<50%)，进一步将使用的全身抗菌药物分为AMX+MTZ和Dox两个亚组，其中AMX+MTZ组的治疗时间为7 d，而Dox组的治疗时间为14 d，两亚组的P值分别为0.97和0.40，均>0.05，提示无论全身抗菌药物是AMX+MTZ且治疗时间为7 d，还是全身抗菌药物是Dox且治疗

时间为14 d，SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在治疗后3个月时对CAL的改善效果无明显区别。

2.6 敏感性分析

PD在治疗后3个月时I²=81%，PD、CAL、BOP在治疗后6个月时I²分别为76%、75%、73%。因PD、CAL、BOP在治疗后6个月时纳入的文献数量均<5篇，因此只对PD在治疗后3个月时的结果进行敏感性分析。通过亚组分析可知，PS种类可能是治疗后3个月时PD异质性较大的来源(图2)。

2.7 发表偏倚检测结果

本研究纳入了8篇文献，只有在治疗后3个月时PD、CAL纳入的篇数5<m<20，因此使用Egger's检验进行发表偏倚检测，结果见图3、4。治疗后3个月PD的P=0.23 (>50%)、CAL的P=1.00 (>50%)，提示无发表偏倚。

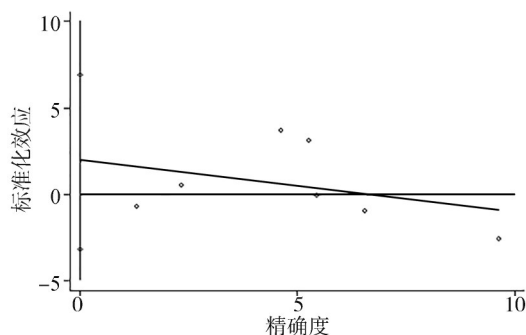


图 3 治疗后3个月时PD的发表偏倚图

Fig 3 PD publication bias plot at 3 months after treatment

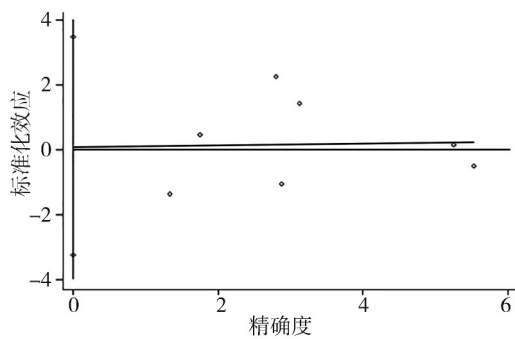


图4 治疗后3个月时CAL的发表偏倚图

Fig 4 CAL publication bias plot at 3 month after treatment

3 讨论

目前aPDT能否成为全身抗菌药物的替代疗法尚存争议。笔者查阅了4篇国外发表的相关主题的Meta分析^[6-9]并进行了分析比较。Akram等^[7]共纳入了5项研究,其中包括本研究纳入的4项研究^[14-17],以及1项SRP+aPDT/SRP+局部米诺环素的研究^[20],结果认为aPDT辅助SRP显著改善了CAL,但对PD无明显影响。Pal等^[8]共纳入了5项研究,其中包括本研究纳入的3项研究^[15-16,18]、1项SRP+aPDT/SRP+局部米诺环素的研究^[20]以及1项超声清洁+aPDT/超声清洁+克拉霉素的研究^[21],结果认为SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物在改善PD、CAL和BOP方面的差异均无统计学意义。Souza等^[6]、Ai等^[9]纳入了5项研究^[13,15-16,18-19],其Meta分析结果与Pal等^[8]得出的结果一致。因以上2项研究^[20-21]不符合本研究的纳入标准,未纳入Meta分析。

尽管纳入的研究不全相同,但本研究结论与Souza等^[6]、Pal等^[8]、Ai等^[9]基本一致。本研究中,Meta分析结果显示:治疗后3、6个月时,SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物的PD的差异无统计学意义,但通过亚组分析可知,治疗后3个月时,PS种类不同,aPDT对PD的改善效果也不同。本课题组此前进行的一项Meta分析^[22]得出了相似的结论。在本研究中,治疗后3个月时,当PS为MB时,SRP+aPDT对PD的改善效果优于SRP+全身抗菌药物;而当PS为吩噻嗪氯时,SRP+全身抗菌药物对PD的改善效果优于SRP+aPDT。基于此,笔者推测这也是Meta分析结果显示治疗后3个月时,SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物的PD的差异无统计学意义的原因。

MB作为aPDT中使用最为广泛的PS之一,其

吸收峰值约为660 nm,在有氧的条件下,MB易被波长为630~980 nm的二极管激光激活^[23],活化的MB到达靶组织并与细菌细胞壁结合,在某些情况下,MB可穿透到细菌细胞质中,产生单线态氧或活性氧^[24],这些产物会对细菌细胞膜和DNA造成损伤,使细菌细胞膜失去完整性而导致细菌细胞死亡^[25]。此外,MB带正电荷,可优先与带负电荷的细菌结合,如牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌等^[26]。吩噻嗪氯与MB结构类似,称为MB类似物^[27],同样具有抗菌作用。然而关于吩噻嗪氯在aPDT中的作用机制目前尚少见报道。在Villafuerte等^[28]的研究中发现:与100 μg/mL的吩噻嗪类氯化物-aPDT相比,10 mg/mL的MB-aPDT显示出更好的治疗效果,该作者认为MB作为PS,能更有效地降低局部炎症反应,并能更好地促进结缔组织结构排列,从而更好地改善PD。

本研究的局限性如下:1)能纳入研究的样本量仍较少,未来需要建立更多相关RCT来验证本研究结果;2)纳入的研究中只提及了纳入患者的数量,并未提及纳入的患牙数量以及患牙的牙位,限制了进一步的亚组分析;3)吩噻嗪氯在aPDT中的作用机制研究极少,尚不能解释MB-aPDT对于PD的改善效果为何优于吩噻嗪氯-aPDT。

4 小结

在本研究范围内,治疗后3个月时,当PS为MB时,SRP+aPDT对PD的改善效果较好;而当PS为吩噻嗪氯时,SRP+全身抗菌药物对PD的改善效果较好。治疗后3个月时,SRP+aPDT在改善CAL、BOP方面的效果与SRP+全身抗菌药物相当;治疗后6个月时,SRP+aPDT在改善PD、CAL、BOP方面的效果与SRP+全身抗菌药物相当。牙周炎类型、T2DM、吸烟、aPDT次数、全身抗菌药物的种类及其治疗时间等因素对于SRP+aPDT/SRP+全身抗菌药物的治疗效果影响相当。MB-aPDT或许能成为全身抗菌药物辅助治疗牙周炎的替代方法,但需要更多数量、样本量更大的高质量RCT来验证此研究结果。

目前直接对比MB-aPDT/吩噻嗪氯-aPDT在牙周炎辅助治疗中疗效的研究还很少,将来可以以此为方向建立相关研究,以验证本Meta分析的研究结果。周珊珊等^[29]进行的Meta分析结果支持盐酸氨基酮戊酸作为PS时,治疗口腔白斑的光动力

疗法疗效优于其他种类PS（例如MB、甲苯胺蓝）。邹政^[30]的研究结果提示：在应用aPDT治疗口腔疾病时，可能需要根据不同疾病选择不同种类的PS。在将来的研究中需要寻找更适合牙周炎治疗的PS，以提高aPDT在牙周炎中的辅助治疗效果。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Moro MG, de Carvalho VF, Godoy-Miranda BA, et al. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for nonsurgical treatment of periodontal disease: a systematic review[J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(8): 1573-1590.
- [2] Sgolastra F, Petrucci A, Ciarrocchi I, et al. Adjunctive systemic antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(2): 236-248.
- [3] Yu SC, Zhao XD, Zhang YC, et al. Clinical effectiveness of adjunctive diode laser on scaling and root planing in the treatment of periodontitis: is there an optimal combination of usage mode and application regimen? A systematic review and meta-analysis[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(2): 759-769.
- [4] Salvi GE, Stähli A, Schmidt JC, et al. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(Suppl 22): 176-198.
- [5] Tang ZW, Fan Q, Jiang QS, et al. The effect of antibiotics on the periodontal treatment of diabetic patients with periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1013958.
- [6] Souza EQM, da Rocha TE, Toro LF, et al. Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 31: 101808.
- [7] Akram Z, Hyder T, Al-Hamoudi N, et al. Efficacy of photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 19: 86-92.
- [8] Pal A, Paul S, Perry R, et al. Is the use of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics more effective in improving periodontal health when used in conjunction with localised non-surgical periodontal therapy? A systematic review[J]. *Dent J*, 2019, 7(4): 108.
- [9] Ai RX, Nie M, Yang JM, et al. Effects of antibiotics versus repeated applications of photodynamic therapy as an adjunctive treatment for periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2021, 39(3): 211-220.
- [10] Skalerič E, Petelin M, Gašpirc B. Antimicrobial photodynamic therapy in treatment of aggressive periodontitis (stage III, grade C periodontitis): a comparison between photodynamic therapy and antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 41: 103251.
- [11] Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): 777-784.
- [12] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [13] Al-Khureif AA, Mohamed BA, Siddiqui AZ, et al. Repeated application of photodynamic and antibiotic therapy as an adjunct to root surface debridement in patients with grade C and stage III or IV aggressive periodontitis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 29: 101610.
- [14] Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, et al. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(10): 1568-1573.
- [15] Arweiler NB, Pietruska M, Skurska A, et al. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study[J]. *Riv Mensile Svizzera Di Odontol E Stomatol*, 2013, 123(6): 532-544.

- [16] Arweiler NB, Pietruska M, Pietruski J, et al. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole[J]. *Clin Oral Investig*, 2014, 18(9): 2129-2135.
- [17] Ramos UD, Ayub LG, Reino DM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systemic antibiotics: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics[J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(2): 147-155.
- [18] Theodoro LH, Lopes AB, Nuernberg MAA, et al. Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a short-term study[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 174: 364-369.
- [19] Theodoro LH, Assem NZ, Longo M, et al. Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: a randomized clinical trial[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 22: 217-222.
- [20] Tabenski L, Moder D, Cieplik F, et al. Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: a controlled randomized clinical trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(7): 2253-2264.
- [21] Bechara Andere NMR, dos Santos NCC, Araujo CF, et al. Evaluation of the local effect of nonsurgical periodontal treatment with and without systemic antibiotic and photodynamic therapy in generalized aggressive periodontitis. A randomized clinical trial[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 24: 115-120.
- [22] 马玉, 左玉, 张鑫. 光动力疗法辅助治疗牙周炎治疗效果的Meta分析[J]. *国际口腔医学杂志*, 2022, 49(3): 305-316.
- Ma Y, Zuo Y, Zhang X. Photodynamic therapy as an adjunct to periodontitis: a meta-analysis[J]. *Int J Stomatol*, 2022, 49(3): 305-316.
- [23] 尹馨, 任秀云. 光动力疗法在牙周炎治疗领域的应用研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(8): 562-566.
- Yin X, Ren XY. Research progress on the application of photodynamic therapy in periodontal treatment[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(8): 562-566.
- [24] Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planing[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(10): 1370-1378.
- [25] Bourbour S, Darbandi A, Bostanghadiri N, et al. Effects of antimicrobial photosensitizers of photodynamic therapy (PDT) to treat periodontitis[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2023. doi: 10.2174/1389201024666230720104516.
- [26] Zago LHP, de Annunzio SR, de Oliveira KT, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against metronidazole-resistant dental plaque bacteria[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 209: 111903.
- [27] 陈紫微, 陈秋荷, 蔡瑜, 等. 亚甲基蓝类似物抗谷氨酸诱导HT22细胞氧化损伤及其机制[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(12): 956-964, 971.
- Chen ZW, Chen QH, Cai Y, et al. Effect of methylene blue analogues on glutamate-induced HT22 neuron cell injury and its mechanism[J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2022, 52(12): 956-964, 971.
- [28] Villafuerte KRV, Martinez CJH, Palucci Vieira LH, et al. Benefits of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in smokers with periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicina*, 2023, 59(4): 684.
- [29] 周珊珊, 孔宇航, 张劲松. 光动力疗法对口腔白斑的疗效及影响因素的meta分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(6): 906-912.
- Zhou SS, Kong YH, Zhang JS. Effect and influencing factors of photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: a meta-analysis[J]. *Chongqing Med*, 2023, 52(6): 906-912.
- [30] 邹政. MB-PDT与HMME-PDT对变形链球菌斑生物膜作用的对比研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- Zou Z. Comparative study of the effects of MB-PDT and HMME-PDT on *Streptococcus mutans* plaque biofilm[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019.

(本文编辑 吴爱华)