

· 论 著 ·

葛根芩连汤对慢性牙周炎患者 IL-1 β 水平的影响赵 兵¹, 王 丹², 魏润生³, 和明春⁴, 王丽茹⁵, 马陈民⁶, 张秀红⁷

(1. 唐山市中医医院口腔科, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学口腔医院, 河北唐山 063000; 3. 唐山市工人医院, 河北唐山 063000; 4. 唐山市丰润区第二医院, 河北唐山 063000; 5. 唐山市丰南区医院, 河北唐山 063000; 6. 迁安市人民医院, 河北迁安 064400; 7. 唐山市中心血站, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨葛根芩连汤对慢性牙周炎患者 IL-1 β 水平的影响。方法 将 70 例慢性牙周炎患者分为观察组和对照组, 每组 35 例。对照组给予牙周基础治疗。观察组在对照组基础上, 给予葛根芩连汤。对比两组治疗前后探诊深度、附着水平、菌斑指数的水平; 检测两组治疗前后血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 的水平。结果 观察组总有效率(94.29%)显著高于对照组(71.43%), 差异有统计学意义($\chi^2=6.437, P<0.05$); 两组治疗后探诊深度、附着水平、菌斑指数显著降低($P<0.05$); 治疗后, 观察组的探诊深度、附着水平、菌斑指数显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组治疗后血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 显著降低($P<0.05$); 治疗后, 观察组的血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 葛根芩连汤能显著降低慢性牙周炎患者的 IL-1 β 水平, 减轻炎症反应, 提高治疗效果。

关键词:葛根芩连汤; 慢性牙周炎; IL-1 β ; IL-6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)07-0936-03

Effects of Gegenqinlian Decoction on IL-1 β level in patients with chronic periodontitis

ZHAO Bing¹, WANG Dan², WEI Runsheng³, HE Mingchun⁴, WANG Liru⁵, MA Chenmin⁶, ZHANG Xiuhong⁷

(1. Department of Stomatology, Tangshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Stomatology Hospital, North China Institute of Technology Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Tangshan Municipal Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 4. Fengrun District Second Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 5. Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 6. Qian'an Municipal People's Hospital, Qian'an, Hebei 064400, China; 7. Tangshan Municipal Blood Center, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Gegenqinlian Decoction on the IL-1 β level in the patients with chronic periodontitis. **Methods** Seventy patients with chronic periodontitis were divided into the observation group and control group, 35 cases in each group. The control group was given the periodontal basic treatment. On the basis of the control group, the observation group was given Gegenqinlian Decoction. The probing depth, attachment level and bacterial plaque index level before and after treatment were compared between the two groups. The levels of IL-1 β and IL-6 in serum and gingival crevicular fluid were measured before and after treatment in the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.29%, which was significantly higher than 71.43% in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=6.437, P<0.05$). After treatment, the probing depth, attachment level and bacterial plaque index in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), but which in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-1 β and IL-6 in serum and gingival crevicular fluid after treatment in the two groups were decreased significantly ($P<0.05$), but which in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Gegenqinlian decoction can significantly reduce the IL-1 β level in the patients with chronic periodontitis, reduces inflammation reaction and improves the therapeutic effect.

Key words: gegenqinlian decoction; chronic periodontitis; IL-1 β ; IL-6

菌斑微生物及其产物虽然是牙周病的始动因子, 但造成牙周组织破坏的却是由宿主对感染微生物及其毒性产物的过度免疫反应引起的^[1]。反应过程中宿主产生大量细胞因子和炎症介质(IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 等), 导致了牙周组织的继发性损伤, 即牙周结缔组织及骨组织的破坏^[2]。机械去除牙菌斑是目前治疗牙周炎最有效的方法, 但其存在一定的局限性, 如病变存在一些器械不易到达的感染部位等^[3]。因此, 药物的辅助治疗有助于炎症的控制及疗效的巩固。葛根芩连汤为中药, 性质温和, 具有解表、清里、升清、止利的功能, 有研究表明葛根

芩连汤对慢性牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠模型血清 TNF- α 水平、超敏 C-反应蛋白表达有一定抑制作用^[4]。本研究对 35 例慢性牙周炎患者在牙周基础治疗的基础上, 给予葛根芩连汤, 并观察其对 IL-1 β 的影响, 探讨葛根芩连汤在慢性牙周炎治疗过程中的作用, 为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 9 月本院收治的慢性牙周炎患者 70 例。按照随机数字表法分为观察组和对照

组, 每组 35 例。观察组男 21 例, 女 14 例, 年龄 21~53 岁, 平均(37.92±8.14)岁, 体质量指数(22.63±2.75)kg/m², 病程 0.4~4.0 年, 平均(2.38±0.59)年, 轻中度牙周炎 13 例, 重度牙周炎 22 例。对照组男 23 例, 女 12 例, 年龄 20~52 岁, 平均(38.03±8.25)岁, 体质量指数(22.41±2.80)kg/m², 病程 0.5~4.0 年, 平均(2.29±0.61)年, 轻中度牙周炎 15 例, 重度牙周炎 20 例。两组年龄、病程、体质量指数、病情程度对比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 全部患者符合《牙周病学》中相关诊断标准^[5]。轻中度牙周炎: 牙龈红肿或溢脓, 探诊出血, 探诊深度不超过 6 mm, 附着水平不超过 4 mm, 牙周支持组织丧失 $\leq 1/3$; 重度牙周炎: 牙龈溢脓, 探诊出血, 探诊深度 >6 mm, 附着水平 >4 mm, 牙周支持组织丧失 $>1/3$ 。

1.3 纳入和排除标准 (1)纳入标准: (1)口内余牙不低于 18 颗, 磨牙 ≥ 4 颗, 每个象限余牙不低于 3 颗; (2)全部患者为新发病例; (3)全部患者自愿参加本研究, 自愿签订知情同意书。(2)排除标准: (1)6 个月内牙周相关治疗史; (2)3 个月内抗菌素、非甾体类药物治疗史; (3)合并基础疾病者, 包括糖尿病、冠心病、HBV 等; (4)机体重要器官严重功能不足者; (5)长期吸烟者; (6)过敏体质者; (7)依从性差, 精神异常者。

1.4 治疗方法 对照组: 给予牙周基础治疗, 包括口腔卫生宣教, 规范正确的刷牙方式, 保持每日早晚刷牙, 正确使用牙线, 每周进行牙周卫生检查; 进行根面平整、龈下刮治、龈上洁治、咬合调整、拔除无保留价值的患牙等基层治疗。全部患者由同一组医生进行治疗。观察组: 在对照组基础上, 给予葛根芩连汤, 方中组成葛根 15 g, 甘草 6 g, 黄芩 9 g, 黄连 9 g。水煎剂, 每日 1 剂, 取汁浓缩至 200 mL, 早晚 2 次温服。连续治疗 4 周。两组均于治疗 4 周后统计疗效。

1.5 疗效标准 根据《牙周病学》中相关疗效标准拟定: (1)显效: 牙周袋消失, 牙龈红肿消失, 牙齿稳固, 咀嚼功能恢复, X 线片结果牙槽骨停止吸收, 有骨硬板产生; (2)有效: 牙周袋消失, 牙龈红肿消失, 牙齿松动减轻, 咀嚼功能改善, X 线片结果牙槽骨停止吸收; (3)无效: 牙周袋依然存在, 牙龈红肿, 牙齿松动, X 线片牙槽骨持续吸收, 甚至病情加重。总有效率=显效率+有效率。

1.6 观察指标 探诊深度, 牙周袋与牙龈边缘的距离; 附着水平, 即探针深度减去釉牙骨边界与龈缘的距离。菌斑指数: 根据牙龈缘区有无菌斑评定, 无菌斑记为 0 分; 有薄菌斑, 视诊不易发现, 探针尖可刮出, 记 1 分; 视诊可见中等量菌斑, 记 2 分;

视诊可发现大量菌斑、软垢, 记 3 分。于治疗前后, 采集患者空腹静脉血 3~5 mL, 采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-1 β 、IL-6 的水平; 采集患者牙龈沟液体, 清晨漱口后清除菌斑, 使用无菌滤纸吸取患牙牙龈沟内液体, 放入 EP 试管内, 置入 PBS 缓冲液, 振荡离心后取上清液 3 mL, 采用酶联免疫吸附法检测牙龈沟液 IL-1 β 、IL-6 的水平; 试剂盒由贝克曼公司生产。

1.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 数据处理, 计数资料采用百分比表示, 两组间对比行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料组内比较行配对 t 检验, 组间对比行独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 观察组总有效率(94.29%)显著高于对照组(71.43%), 差异有统计学意义($\chi^2=6.437, P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效对比[n(%)]

分组	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	35	20(57.14)	13(37.14)	2(5.71)	15(94.29)
对照组	35	13(37.14)	12(34.29)	10(28.57)	22(71.43)

2.2 两组治疗前后牙周症状对比 治疗前, 两组的探诊深度、附着水平、菌斑指数对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗后探诊深度、附着水平、菌斑指数显著降低($P<0.05$); 治疗后, 观察组的探诊深度、附着水平、菌斑指数显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后探诊深度、附着水平、菌斑指数对比($\bar{x}\pm s$)

分组	时间	n	探诊深度(mm)	附着水平(mm)	菌斑指数
观察组	治疗前	35	5.16±1.72	4.78±1.38	1.68±0.52
	治疗后	35	2.95±0.86 ^{ab}	2.92±0.61 ^{ab}	0.89±0.25 ^{ab}
对照组	治疗前	35	5.09±1.77	4.65±1.42	1.63±0.58
	治疗后	35	3.46±1.15 ^a	3.57±1.06 ^a	1.17±0.34 ^a

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后对比, ^b $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后血清和龈沟液中 IL-1 β 与 IL-6 对比 治疗前, 两组的血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗后血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 显著降低($P<0.05$); 治疗后, 观察组的血清和龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后血清和龈沟液中 IL-1 β 与 IL-6 对比($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$)

分组	时间	n	血清		龈沟液	
			IL-1 β	IL-6	IL-1 β	IL-6
观察组	治疗前	35	8.69±1.85	29.76±7.14	0.27±0.07	8.72±2.16
	治疗后	35	5.13±1.23 ^{ab}	12.81±3.25 ^{ab}	0.13±0.03 ^{ab}	2.95±0.78 ^{ab}
对照组	治疗前	35	8.61±1.90	29.35±7.28	0.26±0.08	8.64±2.25
	治疗后	35	7.25±1.41 ^a	17.64±5.16 ^a	0.19±0.04 ^a	4.06±1.30 ^a

注: 与同组治疗前对比, ^a $P<0.05$; 与对照组治疗后对比, ^b $P<0.05$ 。

3 讨论

目前牙周基础治疗是西医治疗牙周炎的主要手段, 能彻底清除牙周局部病灶, 可有效减轻牙周组织的炎性反应, 延缓疾

病进展。常春荣等研究表明, 牙周基础治疗能显著改善慢性牙周炎患者的炎性反应^[6]。本研究结果中, 对照组治疗后血清及龈沟液中 IL-1 β 、IL-6 的水平显著降低也证实了上述观点。但

临床研究发现,由于牙周组织解剖部位的特殊性,牙周袋深部、牙根分叉区域、牙周凹陷处的牙结石及菌斑很难彻底清除,菌斑等微生物继续分泌毒素侵入牙周、结合上皮等组织,促进局部炎症反应^[7]。另外牙周炎治疗的理想效果是牙槽骨的再生。牙周膜干细胞是一组多能干细胞,是牙周组织改建和细胞更新的来源,也是牙周组织再生的基础,促使牙周膜干细胞增殖有助于改善牙周症状,提高质量效果^[8]。

中医认为,慢性牙周炎属于中医“牙宣”“风疖”等范畴,其主要病机为火盛气壅,血瘀脉阻。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连和甘草构成,葛根能解肌退热,生津止渴,善清脾胃湿热,黄芩能健脾益气;与黄连联用,能凉血散瘀,清热燥湿,清利湿热;甘草能清热解毒,调和诸药^[9]。本研究结果显示,观察组的疗效及牙周症状改善程度均显著优于对照组。葛根中黄酮提取物能够有效防止雌激素缺乏导致的骨密度下降及骨丢失,增加骨钙含量,显著改善骨生物力学指标^[10]。葛根素可促进人牙周膜干细胞的增殖;人牙周膜干细胞经葛根素诱导后可以向成骨细胞分化^[11]。黄芩苷对牙周膜细胞拥有保护功用,显著抑制脂多糖诱导的反应,在一定程度上也能抑制基质金属蛋白酶的活力,能够加速胶原蛋白合成,阻断细胞间黏附,减少细胞在病变部位聚积,降低细胞活性,减轻牙周组织的破坏^[12-13]。

IL-1 β 是一种淋巴细胞和单核细胞的活化因子,作用于身体的各个系统。参与免疫调节、炎性反应、组织代谢,诱导其他多种细胞因子(如 IL-2、IL-6、TNF- α 等)的分泌,在炎性反应过程中是重要的细胞因子^[14]。这些因子都已被证实可以直接或间接的增强破骨细胞功能、促进骨吸收。单核细胞、巨噬细胞在摄取抗原抗体复合物时都能够释放 IL-1 β ^[15]。另外,牙龈上皮细胞,牙龈成纤维细胞及浸润的炎性细胞都能在牙周致病菌诱导下合成并分泌 IL-1 β ,其他细胞,如:淋巴细胞、表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等在某些刺激条件下也能产生 IL-1 β ^[16]。研究表明^[17],牙周炎时,IL-1 β 在牙龈组织、牙周膜、龈沟液及血液中的水平明显升高。IL-1 β 被认为是牙周病发生发展的重要介导因子,不仅可以促进前列腺素 E₂、IL-6、胶原酶等的合成,还能增强骨吸收,在牙周病患者中的 IL-1 β 主要位于患牙龈沟液及血清中,且其水平与牙周炎的活动性相关^[18]。本研究结果显示,两组治疗后血清及龈沟液中的 IL-1 β 、IL-6 均显著降低,而观察组降低的程度显著优于对照组。结果表明,葛根芩连汤能有效降低慢性牙周炎患者 IL-1 β 的表达,现代药理研究结果表明,葛根异黄酮能显著降低牙周组织中 IL-1 β 的水平^[19];同时黄芩苷能够通过减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等因子的释放,来抑制炎性反应^[20]。

综上所述,由于 IL-1 β 与牙周炎关系密切,所以对牙周炎患者进行基础治疗及药物治疗后,检测血清中 IL-1 β 的水平,对于疾病的诊断和预后有很高的参考价值。葛根芩连汤能显著减轻慢性牙周炎患者的炎性反应,能显著提高牙周基础治疗的疗效,并且葛根芩连汤作为天然药物具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 张力爽.老年牙周炎患者 50 例临床特点[J].中国老年学杂志,2013,33(22):5737-5738.
- [2] 路瑞芳,冯向辉,徐莉,等.牙周基础治疗对侵袭性牙周炎患者唾液和龈沟液中牙周致病菌的作用[J].中华口腔医学杂志,2012,47(1):11-15.
- [3] 张浙丹.侵袭性牙周炎基础治疗前后全身炎症标志物的变化[J].实用口腔医学杂志,2013,29(5):710-713.
- [4] 李文娟,彭伟,王丹,等.葛根芩连汤对慢性牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠 TNF- α 水平的影响[J].郑州大学学报(医学版),2015,35(1):48-51,52.
- [5] 孟焕新.牙周病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:232-243.
- [6] 常春荣,韩东,孙尚敏,等.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J].中国医科大学学报,2013,42(2):135-137.
- [7] 任静宜,刘歆婵,丁焯,等.细胞自噬和炎症反应的相互调控与牙周炎[J].国际口腔医学杂志,2016,43(4):462-467.
- [8] 李洁婷,刘玉娇,任秀云,等.口腔干预对慢性牙周炎大鼠颈动脉基质金属蛋白酶 2,9 和血清白细胞介素 6 的影响[J].中华口腔医学杂志,2014,49(9):554-559.
- [9] 崔占琴,李文静,刘焕,等.自锁托槽矫治器对慢性广泛型牙周炎正畸治疗患者龈沟液中 IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响[J].河北医药,2016,38(10):1445-1449.
- [10] 陈建设.重度侵袭性牙周炎基础治疗后血清、龈沟液中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-4 的变化分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(8):1555-1556.
- [11] 罗欣,王丹,彭伟,等.葛根芩连汤对牙周炎大鼠血清 hs-CRP、IL-6 表达的影响[J].实用口腔医学杂志,2015,6(6):780-783.
- [12] 王璐.侵袭性牙周炎患者牙周基础治疗的疗效观察[J].西部医学,2013,25(11):1636-1637.
- [13] 惠宏斌,丁钰,朱虹,等.牙周正畸联合治疗牙周炎致前牙移位的临床疗效分析[J].西部医学,2016,28(10):1439-1442.
- [14] 刘锋,张颖奇.牙周炎基础治疗对龈沟液中炎症因子水平影响的研究[J].中国实验诊断学,2015,6(5):828-830.
- [15] 徐喆,倪佳,谢宝仪,等.肥胖复合牙周炎大鼠血清及牙龈中 TNF- α 、IL-1 β 水平与胰岛素抵抗的关系[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2014,7(3):393-398.
- [16] 赵兵,和明春,蔡春江,等.葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化 60 例临床观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2016,24(5):374-376.
- [17] 张兰,孙琳琳,丁岩,等.IL-1 β 对人牙周膜成纤维细胞 OPG、RANKL、mRNA 表达的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2012,22(8):440-444.
- [18] 秦春平.IL-1 β 与 IL-10 mRNA 在牙龈组织中的表达[J].临床口腔医学杂志,2012,28(7):392-395.
- [19] 李玲.黄芩苷对牙周炎大鼠牙移动保持阶段 VEGF、BMP-2 及 IL-1 β 表达的影响[J].中国生化药物杂志,2015,3(1):32-35.
- [20] 李会英,李国兴,崔佳,等.黄芩苷对大鼠牙周炎牙龈组织中 TNF- α mRNA 和 IL-6 mRNA 表达的影响[J].河北医药,2016,38(20):3068-3071.