

• 论 著 •

葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化的疗效及机制分析*

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. 河北省唐山市中医医院口腔科 063000; 2. 华北理工大学口腔医院口腔内科, 河北唐山 063000; 3. 河北省唐山市工人医院内科 063000; 4. 河北省唐山市丰润区第二医院骨科 063000; 5. 河北省唐山市丰南区医院内科 063000; 6. 河北省迁安市人民医院外科 064400; 7. 河北省唐山市中心血站内科 063000)

摘要:目的 探讨葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化的疗效及机制。方法 将 64 例慢性牙周炎合并动脉粥样硬化患者分为两组, 每组 32 例。对照组给予牙周基础治疗。观察组在对照组基础上口服葛根芩连汤。对比两组治疗前后牙周症状、血脂水平、炎性因子的变化。结果 治疗后, 两组探针深度(PD)、牙周附着水平(AL)、出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 PD、AL、SBI、PLI 明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 TG、TC、LDL-C 明显低于对照组, HDL-C 明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)明显降低, 观察组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 葛根芩连汤治疗慢性牙周炎合并动脉粥样硬化的疗效确切, 能明显改善患者牙周症状, 调节血脂水平, 减轻炎症反应。

关键词:葛根芩连汤; 牙周炎; 慢性; 动脉粥样硬化; 血脂; 炎症反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)19-2845-03

Analysis on effect and mechanism of Gegenqinlian Decoction in treating chronic periodontitis complicating atherosclerosis*

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. Department of Oral Medicine, Stomatology Hospital, North China Institute of Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Internal Medicine, Tangshan Municipal Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 4. Department of Orthopedics, Fengrun District Second Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 5. Department of Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 6. Department of Surgery, Qian'an Municipal People's Hospital, Qian'an, Hebei 064400, China; 7. Department of Internal Medicine, Tangshan Municipal Blood Center, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of Gegenqinlian Decoction in the treatment of chronic periodontitis complicating atherosclerosis. **Methods** Sixty-four patients with chronic periodontitis complicating atherosclerosis were divided into the two groups, 32 cases in each group. The control group was given periodontal basic treatment, while on this basis the observation group took oral Gegenqinlian Decoction. The changes of periodontal symptoms, blood lipid levels and inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment PD, AL, SBI and PLI were significantly decreased in the two groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); PD, AL, SBI, PLI in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of TG, TC and LDL-C in two groups were significantly reduced, while the HDL-C level was significantly increased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of TG, TC and LDL-C in the observation group were significantly lower than those in the control group and the HDL-C level was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of TNF- α , IL-6 and hs-CRP after treatment in the two groups were significantly reduced, moreover 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 has definite effect in the treatment of chronic periodontitis complicating atherosclerosis, can significantly improve patient's periodontal symptoms, regulates blood lipid level and reduces inflammation reaction.

Key words: gegenqinlian decoction; periodontitis; chronic; atherosclerosis; blood lipid; inflammation reaction

牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织慢性感染性疾病, 常存在着多种厌氧菌混合感染, 大约有 70%~90% 牙周袋菌斑中存在厌氧菌感染^[1]。而动脉粥样硬化(AS)是临床常见的一种血管病变。流行病学调查显示, 口腔牙周感染与 AS 斑

块形成之间存在着正相关性。因此, 积极治疗慢性牙周炎, 尤其是合并动脉粥样硬化者, 对于降低心脑血管危险事件的发生有着重要意义。葛根芩连汤具有解热、抗菌、抗病毒、解痉、增强机体免疫功能等药理作用^[2]。本课题组前期试验也已经证

* 基金项目: 河北省中医药管理局 2016 年指令课题资助项目(20162227)。

作者简介: 赵兵, 男, 主任医师, 主要从事外科方面的研究。

实葛根芩连汤可以降低试验性牙周炎合并 AS 大鼠的血脂和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,提示牙周炎与 AS 同时治疗有利于改善机体的炎性反应状态^[3]。因此本研究对 32 例慢性牙周炎合并 AS 患者在常规牙周基础治疗的基础上,给予口服葛根芩连汤,探讨其对血脂及炎性反应的影响,为临床研究提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 11 月河北省唐山市中医院收治的慢性牙周炎合并 AS 患者 64 例作为研究对象。全部患者经 X 线检查、多普勒超声或 CT 等影像学检查确诊 AS,并且符合《牙周病学》中慢性牙周炎的诊断标准。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 32 例。观察组男 19 例,女 13 例;年龄 38~71 岁,平均(54.29±6.13)岁;病程 0.6~6.0 年,平均(3.14±0.58)年;冠心病 16 例,稳定型心绞痛 12 例,高脂血症 4 例;中度牙周炎 17 例,重度牙周炎 15 例。对照组男 18 例,女 14 例;年龄 37~70 岁,平均(54.18±6.23)岁;病程 0.5~6.0 年,平均(3.09±0.61)年;冠心病 17 例,稳定型心绞痛 13 例,高脂血症 2 例;中度牙周炎 19 例,重度牙周炎 13 例。两组患者的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)中度牙周炎,牙周附着水平(AL)在 3 mm 的位点不足 8 个,且分布于 3 个区域的 6 颗牙齿上,AL 平均值在 1.6~2.4 mm,缺失牙齿少于 5 颗;重度牙周炎,AL 在 5 mm 的位点至少在 3 个区域有位点,AL 平均值在 2.5 mm 左右,缺失牙齿少于 14 颗。(2)全部患者半年内未服用调脂药物。(3)全部患者自愿参加本研究,签订知情同意书。排除标准:(1)急性冠状动脉综合征患者;(2)合并糖尿病、肿瘤、肝病、肾功能不全的患者;(3)3 个月内接受相关牙周治疗及抗菌药物治疗者;(4)吸烟患者;(5)各种急慢性感染、免疫、炎性反应性疾病;(6)饮食习惯严重不规律,肥胖患者。

1.3 治疗方法 采集患者空腹静脉血 5 mL,采用全自动生化分析仪(东芝 7060 型)检测血脂指标:三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清 TNF- α 、白

细胞介素-6(IL-6)、IL-8 的水平,试剂盒由贝克曼公司生产。对照组:给予牙周基础治疗。首先进行健康口腔卫生知识宣教,包括刷牙方式、牙线的使用,指导患者进行自我菌斑控制,然后进行全口牙龈上清洁及抛光,1 次完成;在局部麻醉下进行龈下刮治、根面平整治疗,以清除菌斑及牙结石,分 4 次完成,时间间隔 7 d;拔除无保留价值的患牙。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,黄芩 9 g,黄连 9 g,甘草 6 g。水煎剂,每日 1 剂,取汁 300 mL,早晚 2 次温服。

1.4 观察指标 分别于治疗前后,检测患者牙周症状:探针深度(PD)、AL、出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI);血脂水平: TG、TC、LDL-C、HDL-C;血清炎性因子:TNF- α 、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的变化。PD、AL:选取每颗牙在唇侧、舌侧的近中、正中、远中共 6 个位点,取平均值作为测量结果,将全口牙的 PD、AL 平均值作为检测结果。SBI:于每颗牙的舌侧、唇侧采用牙周探针轻插入牙龈缘下 1 mm,观察出血及其程度,取两侧的平均值作为单个牙齿的平均值,取全口牙的平均值作为检测结果。PLI:于每颗牙的近中、正中、远中、舌面,采用探针轻划压面,取平均值每颗牙齿作为测量结果,取全口牙的平均值作为检测结果。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析,计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后牙周症状变化 治疗前,两组 PD、AL、SBI、PLI 对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 PD、AL、SBI、PLI 明显降低;观察组 PD、AL、SBI、PLI 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂水平变化 治疗前,两组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 TG、TC、LDL-C 明显降低,HDL-C 明显升高;观察组 TG、TC、LDL-C 明显低于对照组,HDL-C 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 PD、AL、SBI、PLI 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	时间	PD(mm)	AL(mm)	SBI(分)	PLI(分)
观察组	32	治疗前	4.70±1.35	4.32±1.06	2.86±0.73	1.70±0.54
		治疗后	2.58±0.72 ^{ab}	2.85±0.52 ^{ab}	1.63±0.41 ^{ab}	0.92±0.30 ^{ab}
对照组	32	治疗前	4.65±1.40	4.27±1.13	2.81±0.78	1.67±0.56
		治疗后	3.04±0.85 ^a	3.14±0.81 ^a	2.06±0.59 ^a	1.26±0.37 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

分组	<i>n</i>	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
观察组	32	治疗前	2.21±0.68	5.78±1.45	3.38±0.95	1.13±0.31
		治疗后	1.56±0.42 ^{ab}	4.35±0.97 ^{ab}	2.40±0.51 ^{ab}	1.50±0.43 ^{ab}
对照组	32	治疗前	2.18±0.71	5.69±1.51	3.27±1.02	1.17±0.32
		治疗后	1.89±0.54 ^a	4.87±1.23 ^a	2.91±0.68 ^a	1.36±0.37 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清炎性因子对比 治疗前,两组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治

疗后,两组 TNF-α、IL-6、hs-CRP 明显降低;观察组 TNF-α、IL-6、hs-CRP 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 TNF-α、IL-6、hs-CRP 的水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

分组	<i>n</i>	TNF-α	IL-6	hs-CRP
观察组				
治疗前	32	11.78±2.54	7.61±1.24	10.75±1.82
治疗后	32	7.54±1.39 ^{ab}	4.97±1.05 ^{ab}	6.57±1.30 ^{ab}
对照组				
治疗前	32	11.65±2.70	7.56±1.37	10.68±1.93
治疗后	32	9.13±2.06 ^a	5.83±1.16 ^a	8.16±1.27 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨 论

从祖国医学来讲,慢性牙周炎多由风火抑郁、胃中积热引起,而 AS 常常是由火热成瘀,搏结血脉所致^[4]。二者皆与火热之邪密切相关。所以临床上慢性牙周炎合并 AS 较为常见,其疾病机制主要是火盛,血瘀脉阻。火热之邪是其发生、发展的一个重要致病因素,火热可气成瘀,灼络伤脉。慢性牙周炎合并 AS 之火热盛者,宜苦寒直折火势,清解表里内外之火热之邪,葛根芩连汤恰中病因^[5]。方中葛根为君,味辛,辛散郁火,尤其适用于脾胃湿热伏火,还能活血通络,散火通络,火散则龈热去,络通则脉流畅。黄芩、黄连,可清热燥湿,凉血散瘀,可清诸脏腑之热,邪热与湿热俱可清利^[6]。黄芩、黄连皆味苦入心,黄芩可凉血散瘀,下血闭,黄连去心窍恶血,通心脉。甘草清热解毒,兼以调和诸药。

本研究结果显示,两组治疗后牙周症状指标(PD、AL、SBI、PLI)均明显降低,观察组降低的程度明显优于对照组,结果提示,葛根芩连汤能明显改善慢性牙周炎的临床症状。其原因为葛根主要有效成分异黄酮类化合物,具有促进成骨细胞增殖、分化及矿化的作用,可以促进成骨细胞合成和分泌碱性磷酸酶,同时可以造成体外培养的破骨细胞空泡性变,骨吸收陷窝面积减少等^[7];黄芩有广谱抗菌作用,对多种厌氧菌有效;黄连具有抑菌、抗炎、镇痛、抑制炎症组织增生及肉芽肿形成作用,能够促进成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成;甘草黄酮类化合物具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗变态反应作用,对于牙周炎性疾病有很好的治疗作用^[8]。

本研究结果显示,两组治疗后血脂水平明显改善,而观察组改善程度明显优于对照组,结果提示葛根芩连汤能有效调节患者血脂水平。其可能的原因:葛根素具有调节血管内膜依赖性舒张因子,降低 TC、TG 水平且在一定程度升高 HDL-C 在外周血水平的作用;黄芩含有的总黄酮具有降低胆固醇作用,黄芩苷能够降低 AS 大鼠血清中的 TC、LDL-C,升高 HDL-C 起到抗 AS 的作用;甘草次酸可以降血脂、抗 AS^[9-10]。

炎性反应与慢性牙周炎、AS 的关系密切。在心血管疾病中,TNF-α 可通过氧化张力、细胞通透性、破坏兴奋收缩偶联等途径损伤心肌细胞^[11]。在牙周病中,TNF-α 是一种重要的炎性反应启动因子,能诱导产生破骨细胞,促使牙槽骨吸收;能促使基质细胞凋亡,影响牙周修复;还能促使产生基质金属蛋白酶,损伤胶原纤维^[12]。hs-CRP 是一种敏感的炎性反应标志物,其浓度与炎性反应的程度呈正相关^[13]。hs-CRP 还能诱导

IL-6 的生成,进一步促使牙周细胞转为破骨细胞,促进单核细胞产生炎症介质,加重炎性反应^[14]。本研究结果显示,两组患者治疗后 TNF-α、IL-6、hs-CRP 明显降低,而观察组降低程度明显优于对照组。结果提示,葛根芩连汤具有明显的抗炎作用,这也可能是葛根芩连汤进一步改善牙周症状,调节血脂水平的主要作用机制之一。

综上所述,葛根芩连汤能明显改善慢性牙周炎合并 AS 患者的牙周症状,改善血脂水平,减轻炎性反应,具有临床研究价值。

参考文献

[1] 刘娟,杨兰辉.牙周炎厌氧菌感染的菌群分布及临床疗效观察[J].临床军医杂志,2014,42(10):1091-1092.

[2] 赵兵,和明春,蔡春江,等.葛根芩连汤在牙周疾病治疗中的应用[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2016,24(3):238-239.

[3] 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),2015,50(1):48-52.

[4] 刘萍,曾诚,周淑美.血糖血脂水平与慢性牙周炎的相关性分析[J].检验医学与临床,2011,8(24):3017-3018.

[5] 葛风华,张国明,刘春子,等.老年牙周致病菌生长与血糖变化关系研究[J].检验医学与临床,2015,12(14):2111-2112.

[6] 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,2015,31(6):780-783.

[7] 李文娟,彭伟,王丹.葛根芩连汤对慢性牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠血清 TNF-α 水平的影响[J].实用口腔医学杂志,2015,31(6):23-26.

[8] 苏涛,马旭东,周宏原.补肾清火方结合正畸治疗慢性牙周炎 39 例[J].陕西中医,2013,34(11):1506-1507.

[9] 罗欣,冯晓洁,王丹,等.葛根芩连汤对牙周炎合并动脉粥样硬化大鼠血清超敏 C-反应蛋白表达的影响[J].实用口腔医学杂志,2015,31(2):180-183.

[10] 朱建华,崔丹丹,申文滨,等.葛根素对大鼠糖尿病牙周炎的疗效及血清 AGEs 的影响[J].黑龙江医药科学,2013,36(4):7-9.

[11] 李会英,李国兴,刘学聪,等.黄芩苷对牙周炎大鼠外周血中 TNF-α、IL-6 水平的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2016,26(8):460-463.

[12] 苗伟,王小琴,柴晶,等. TNF-α、sICAM-1 在慢性间歇低氧条件下大鼠牙周炎发病机制中的作用[J].实用口腔医学杂志,2014,30(6):743-747.

[13] 冯磊,杨军英,任静,等.冠心病患者牙周炎严重程度对血清超敏 C-反应蛋白和 TNF-α 及冠脉狭窄程度的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2012,33(6):797-802.

[14] 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 及血清超敏 C-反应蛋白的影响[J].中国医科大学学报,2013,42(2):135-137.