

透明质酸在慢性牙周炎治疗中的作用

徐 屹¹, Frentzen M², Jerv e-Storm P-M²

(1. 四川大学华西口腔医院 牙周科, 四川 成都 610041;

2. 德国波恩大学医学院 牙体保存与牙周病学科, 德国 波恩 D-53111)

[摘要] 目的 观察局部应用外源性透明质酸(HA)对慢性牙周炎的临床疗效。方法 采用口内自身对照的研究方法。选择 20 例慢性牙周炎患者的患牙 306 颗,其中 150 颗患牙为对照组,156 颗为实验组。对照组患牙仅作洁刮治和根面平整(SRP)。实验组患牙在行 SRP 后,龈下辅助给予 0.2% 透明质酸凝胶。观察两组患牙的菌斑指数、龈沟液流速、龈沟出血指数、牙周探诊深度和临床附着水平等临床指标的动态变化。结果 对照组和实验组患牙的各临床指标在治疗后均显著改善,实验组患牙龈沟液流速的下降显著快于对照组($P=0.001$),但其余临床指标两组间的差异无显著性。结论 本研究未发现 HA 结合 SRP 对治疗慢性牙周炎在牙周组织修复再生中有促进作用;HA 能迅速减轻牙周组织的炎症反应。

[关键词] 透明质酸; 慢性牙周炎; 洁刮治和根面平整

[中图分类号] R 781.4 [文献标识码] A

Clinical Study of Hyaluronic Acid in the Treatment of Chronic Periodontitis XU Yi¹, Frentzen M², Jerv e-Storm P-M².

(1. Dept. of Periodontology, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Operative Dentistry and Periodontology, School of Medical Sciences, Bonn University, Bonn D-53111, Germany)

[Abstract] **Objective** Clinical effects in local application of hyaluronic acid (HA) adjunctive to scaling and root planing (SRP) were evaluated. **Methods** In this cross over design study 20 patients with chronic periodontitis were included. Plaque index, sulcus-fluid-flow-rate (SFFR), sulcus bleeding index, probing pocket depth and attachment level were monitored. All patients were treated with full mouth SRP, in addition a HA gel was administered subgingivally in the test site every week for 6 weeks. **Results** A statistically significant improvement of all clinical test parameters was observed in both groups ($P < 0.05$). Clinically, no significant difference between test and control group could be found. However, the SFFR decreased significantly faster in the test group. **Conclusion** No post-inflammatory tissue regeneration could be achieved by the adjunctive use of HA gel to SRP in the patients with chronic periodontitis. Due to SFFR a control of local inflammation can be achieved quickly.

[Key words] hyaluronic acid; chronic periodontitis; scaling and root planing

牙周炎是以牙周组织炎症破坏为特征的疾病。在慢性牙周炎的炎症过程中,白细胞介素-1 抑制牙龈成纤维细胞合成透明质酸(hyaluronic acid, HA)¹,同时使牙周炎症组织中的 HA 解聚²。Pagnacco 等³运用 HA 凝胶结合龈上洁治治疗牙龈炎,结果显示患牙各临床指标改善显著。目前,关于 HA 对牙周炎治疗效果的研究在国内外尚未见报道。本研究旨在观察局部应用外源性 HA 对慢性牙周炎的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 研究对象及分组

2001 年 1 月~2001 年 12 月选择在德国波恩大学牙科学院就诊并志愿参加本实验的慢性牙周炎患者

20 例为研究对象,其中男性 11 例,女性 9 例,年龄 28~70 岁(平均年龄 48.6 岁)。纳入标准:每位患者至少有 20 颗天然牙,每个象限中至少有 2 个后牙的牙周袋深度 ≥ 5 mm。排除标准:有任何影响牙周炎进程或治疗的全身性疾病者、妊娠者、过去 6 个月内曾经接受过牙周治疗和(或)抗生素治疗者。

在治疗前(基线),使用压力控制式牙周探针(a force-controlled periodontal probe: TPS Probe^R, VIVA-CARE 公司,德国)采用六点法(即近中颊侧、颊侧正中、远中颊侧、近中舌侧、舌侧正中、远中舌侧)测量全口牙的牙周探诊深度(probing pocket depths, PPD),选择每一前磨牙和磨牙的最深牙周袋作为受检位点。

本研究采用口内自身对照的实验方法。研究对象 A 区和 D 区的前磨牙和磨牙为对照组,共 150 颗牙;B 区和 C 区的前磨牙和磨牙为实验组,共 156 颗牙。

[收稿日期 2003-06-30; 修回日期 2003-11-20]

[基金项目]德国学术交流中心基金资助项目(2000 年)

[作者简介]徐 屹(1970-),女,福建人,讲师,德国波恩大学博士毕业

[通讯作者]徐 屹, Tel: 028-81939782

1.2 方法

1.2.1 观察期限 治疗期为第 1 次就诊到第 42 天, 经 42 d 间歇期, 第 84 天再次测定各临床指标。

1.2.2 测量时间和项目 治疗前(基线)、治疗后第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天、第 35 天、第 42 天和第 84 天, 测量患者受检位点的 菌斑指数 (plaque index, PLI) (Silness & Loe 1964); 龈沟液流速 (sulcus fluid-flow-rate, SFFR); 龈沟出血指数 (sulcus bleeding index, SBI) (Mühlemann 1971); 基线、第 42 天和第 84 天使用 TPS Probe[®] 测量并记录检测位点的 PPD 和临床附着水平 (clinical attachment level, CAL)。

SFFR 的测定方法: 使用龈沟液测量仪 (Periotron[®], Siemens 公司, 德国), 将 Periopaper[®] (ProFlow 公司, 美国) 插入检测位点直至牙周袋底, 10 s 后取出, 立即用 Periotron[®] 测量并记录龈沟液的相对值 (由于该值为单位时间的龈沟液流量, 与流速相当, 故直接作为龈沟液流速记录数据)。

1.2.3 治疗方法 第 1 次就诊、第 14 天、第 28 天、第 42 天临床检查后行全口洁刮治和根面平整 (scaling and root planing, SRP) 以及口腔卫生指导。第 1 次就诊后、第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天、第 35 天、第 42 天实验组龈下局部辅助给予 0.2 % HA 凝胶 (Gengigel[®], Merz Dental 公司, 德国)。

1.3 资料统计分析

计算每位患者每 1 次就诊时实验组、对照组受检牙位各临床指标的平均值。采用 SAS 统计软件, 对时间因素 (从基线值至第 84 天) 和治疗因素 (实验组和对照组) 进行方差分析, 分析随着时间的变化两组间各临床指标的差异。

2 结果

20 例患者均完成本研究, 无一失访。治疗后与治疗前比较, 实验组和对照组患者的 PLI 均无显著改变 ($P > 0.05$); 在整个治疗过程中, 实验组和对照组间 PLI 亦无显著差异 ($P > 0.05$) (图 1)。

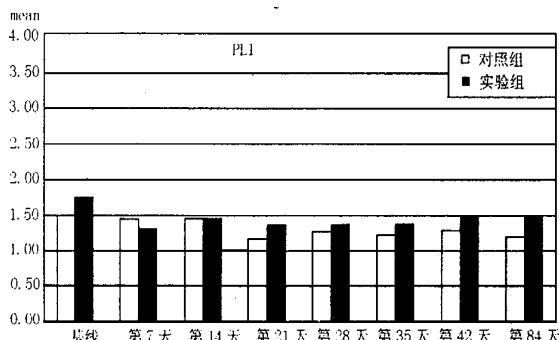


图 1 菌斑指数在各观察时间点的均数

Fig 1 Plot of mean values for PLI at baseline, on the 7th, 14th, 21st, 28th, 35th, 42nd and 84th day post therapy

治疗后两组患者 PPD 均显著降低 ($P < 0.05$), 但两组间差异无显著性 ($P > 0.05$); 随时间推移, 两组变化趋势的差异亦无显著性 ($P > 0.05$) (图 2)。

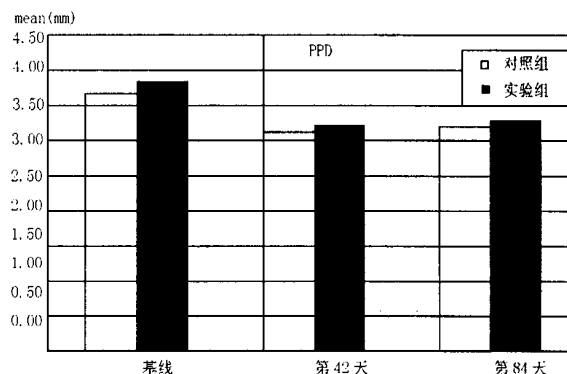


图 2 牙周探诊深度在各观察时间点的均数

Fig 2 Mean probing pocket depths at baseline, on 42nd and 84th day post therapy

治疗后两组患者临床附着丧失在治疗后均显著降低 ($P < 0.05$), 但两组间的差异无显著性 ($P > 0.05$); 随时间推移, 两组变化趋势的差异亦无显著性 ($P > 0.05$) (图 3)。

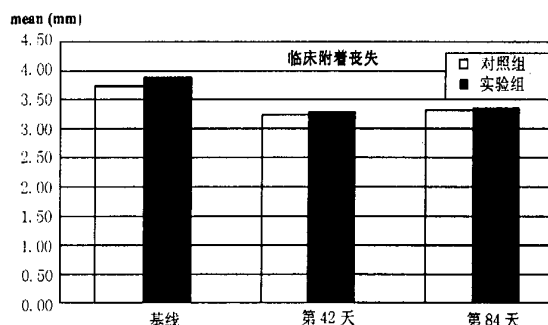


图 3 临床附着丧失在各观察时间点的均数

Fig 3 Mean attachment levels at baseline, on 42nd and 84th day post therapy

两组患者的 SBI 和 SFFR 在治疗后均显著降低 ($P < 0.05$), 但两组间的差异无显著性 ($P > 0.05$)。然而, 随时间的推移, SFFR 在对照组和实验组的变化趋势的差异有显著性 ($P = 0.001$): 实验组 SFFR 的下降速率显著快于对照组, 实验组的 SFFR 从 49.8 (基线) 降至 21.8 (第 84 天); 对照组的 SFFR 从 43.0 (基线) 降至 25.4 (第 84 天) (图 4、5)。

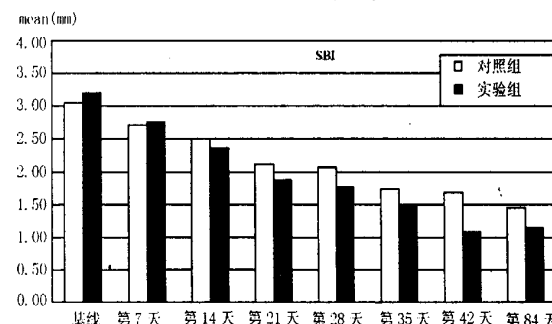


图 4 龈沟出血指数在各观察时间点的均数

Fig 4 Plot of mean values for SBI at baseline, on the 7th, 14th, 21st, 28th, 35th, 42nd and 84th day post therapy

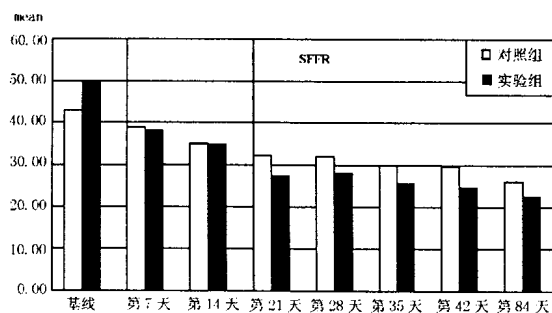


图 5 龈沟液流速在各观察时间点的均值

Fig 5 Plot of mean values for SFFR at baseline, on the 7th, 14th, 21st, 28th, 35th, 42nd and 84th day post therapy

3 讨论

牙周炎是由病原微生物引起的炎症反应,它主要是采用以洁刮治和根面平整去除菌斑、牙石为基础的手术或非手术方法进行治疗。对于大多数患者,以上的方法结合牙周支持治疗可以阻止牙周炎的进展,消除临床症状。HA 是一种结缔组织的细胞外组成部分⁴,它调节细胞外基质的水合作用,具有抗水肿作用⁵。体外实验中,HA 能抑制金属蛋白酶、肿瘤坏死因子- 及其受体的活性,具有抗炎作用⁶。此外,HA 还能在组织形成和修复时促进细胞移行、分化,所以在炎症后组织再生中起着重要的作用^{7,8}。本研究采用 HA 结合 SRP 治疗牙周炎,结果显示,除 PLI 之外,PPD、CAL、SFFR 和 SBI 等临床指标在治疗后均有改善。探诊出血 (bleeding on probing, BOP) 阳性的部位从 75 % ±16 % 下降至 24 % ±15 %,此结果一直保持至结束治疗后 42 d 的“治疗后观察期”(follow-up period)。该结果与 Haffajee 等⁹的研究结果一致。其他许多研究也表明,SPR 在大多数患者的治疗中起到了主导作用^{10,11}。

由于 HA 凝胶的抗炎、抗水肿和促进组织修复的作用,已被成功地应用于关节炎和放射治疗中^{3,12},本研究的目的是为了评价通过 SRP 去除大部分牙周生物膜后,外源性 HA 是否有助于炎症的减轻以及组织的再生修复。其结果显示,实验组和对照组间 PPD 和 CAL 的改善无显著差异,说明本研究未发现 HA 结合 SRP 对治疗慢性牙周炎在牙周组织修复再生方面有促进作用。本研究是在非手术清创的基础上给予 HA 凝胶,HA 是否需要结合手术治疗才能有效作用于牙周组织,尤其是在修复过程中起重要作用的牙周膜成纤维细胞,还有待于进一步探讨。

Pagnacco 等³ (1997) 研究结果显示,对于牙龈炎患者,SBI 和牙龈的充血水肿在 HA 治疗组明显减轻。本研究中实验组 SBI 的下降与对照组间无显著性差异。笔者认为其原因可能是因为牙龈炎和牙周炎的炎症性质及程度的差异,造成 HA 凝胶对牙龈组织有

较好的效果,而对深部的多数牙周袋软组织、牙周膜和牙槽骨效果不明显。同时,本研究为了避免菌斑对 HA 作用的干扰,每 14 天行 1 次 SRP,此频繁清创也可能掩盖 HA 的辅助抗炎作用。本研究结果发现,SFFR 的下降趋势在两组间的差异有显著性,从基线到研究结束,实验组的 SFFR 值的下降比对照组快 (实验组下降 56 %;对照组下降 41 %, $P = 0.001$)。由于龈沟液的增多是先于临床探诊出血的牙周炎症的早期指标,利用 Periotron^R 所测量的 SFFR 值比 SBI 对评价牙周袋炎症程度更为敏感;HA 由于具有抗炎、抗水肿的能力,实验组的炎症比对照组减轻得快,这表明 HA 能迅速减轻牙周组织的炎症反应。

[参考文献]

- 1] Irwin CR, Schor SL, Ferguson MWJ. Effects of cytokines on gingival fibroblasts *in vitro* are modulated by the extracellular matrix J. J Peri - odont Res, 1994, 29(5):309-317.
- 2] Bartold PM, Page RC. Hyaluronic acid synthesized by fibroblasts cul - tured from normal and chronically inflamed human gingivae J. Coll Relat Res, 1986, 6(4):365-378.
- 3] Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C, et al. Double-blind clinical trial vs. placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel (a transla - tion) J. Attualit àTerapeutica Internazionale, 1997, 15(1):1-7.
- 4] Tammi R, Tammi M, Hakkinen L, et al. Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-bind - ing probe J. Arch Oral Biol, 1990, 35(3):219-223.
- 5] Stamenkovic I, Aruffo A. Hyaluronic Acid Receptors J. Methods Enz - ymol, 1994, 245(3):195-216.
- 6] Rosier RN, O Keefe RJ. Hyaluronic acid therapy J. Instructional Courses Lectures, 2000, 49(4):495-502.
- 7] Oksala O, Salvo T, Tammi R, et al. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing J. J Histochem Cytochem, 1995, 43 (2):125-135.
- 8] Stamenkovic I, Aruffo A. Hyaluronic acid receptors J. Methods Enzy - mol, 1994, 245(3):195-216.
- 9] Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, et al. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases J. J Clin Periodontol, 1997, 24(10):324-334.
- 10] Renvert S, Nilväs R, Dahl G, et al. 5-year follow up of periodontal intraosseous defects treated by root planing or flap surgery J. J Clin Periodontol, 1990, 17(6):356-363.
- 11] Darby IB, Mooney J, Kinane DF. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy J. J Clin Periodontol, 2001, 28(8):796-805.
- 12] Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy J. Radiother Oncol, 1997, 42(2):155-161.

(本文编辑 邓本姿)