

补肾固齿丸的研究现状*

★ 何丽霞¹ 指导:李升^{1,2} (1. 井冈山大学医学院 吉安 343000; 2. 井冈山大学循证医学研究中心 吉安 343000)

摘要:补肾固齿丸是以六味地黄丸为基础研制而成的治疗方剂,专门应用于牙周炎的治疗,应用于临床已有 20 余年的历史,一系列的临床及实验研究发现,补肾固齿丸治疗牙周炎临床疗效较为显著,针对其作用机制也进行了多方面的研究。现就补肾固齿丸的疗效和作用机理的研究现状作一综述。

关键词:补肾固齿丸;牙周炎;中医药疗法;综述

中图分类号:R 289.3 **文献标识码:**A

按中医辨证,牙周病当从肾论治,当以补肾固齿为主。张举之等在中医牙周病病因“肾虚齿豁”学说的指导下,根据补肾固齿原则,以六味地黄丸为基础加骨碎补、黄芪等药研制成补肾固齿丸,应用于牙周炎的治疗。补肾固齿丸应用于临床已有 20 余年的历史,一系列的临床及实验研究发现,补肾固齿丸治疗牙周炎临床疗效较为显著,对其作用机理也提出了多种学说。本文就补肾固齿丸的疗效和作用机理的研究现状作一综述。

1 理论基础

中医理论认为牙周炎主要是肾气虚亏、胃火炽热或气血不足所致。肾主骨,齿为骨之余,牙齿与骨一样由肾气充养;足阳明胃经经鼻外入上齿龈,手阳明大肠经经颈部至面颊入下齿龈。牙龈则与胃肠功能密切相关。在人的一生中肾气由盛到衰,肾阴虚则虚火上炎,造成阴虚火旺,从而出现神经内分泌免疫网络调节功能低下;胃肠功能由强到弱,胃失和降、肠失传导,则浊气与湿热上薰于口,再有外邪六淫、内邪七情与外伤、污染等原因,正虚邪入,全身与局部因素结合,从而最终引起牙周病的产生^[1]。

补肾固齿丸是依据“肾虚齿豁,精固齿坚”的中医补肾固齿原理,以滋肾祖方六味地黄丸为基础,加入生地黄、鸡血藤、骨碎补、紫河车、漏芦、丹参、五味子、郁金、黄芪、枸杞子、青盐等中药材制成,以“养阴强肾,益髓固齿,清胃泻火,消肿止痛”的治则辨证治疗肾虚血热型牙周病。骨碎补、青盐、黄芪等药

助真阴的生长和精血的化生,使骨髓充盈,骨碎补有促进齿骨恢复的作用。阴虚生内热,故病人多见牙龈出血,方中生地黄有滋阴凉血的作用;淮山药健脾肺,长肌肉,对牙龈的再生有帮助;牡丹皮、茯苓、泽泻,清除湿热,凉血散火。这样,湿热去、邪火消,达到固齿本的目的。黄芪托里排脓,增强抵抗力,促进牙周组织的恢复。青盐作为引经药,使本方的综合效应直达病所,共同发挥补肾固齿的作用^[2]。

2 临床疗效及安全性

张氏等^[3]最早对该药进行了系统、全面的临床与实验研究。发现补肾固齿丸应用于各型牙周炎的辅助治疗均有显著的临床疗效。该药可以明显改善患牙的牙周袋平均深度及牙龈指数。给服用 1 个疗程螺旋霉素治疗的 33 例符合肾虚齿豁辨证的青少年牙周炎患者加服固齿丸,发现无论就肾虚的全身症状及牙周症状的改善,还是牙周临床指数、X 线片检查结果均以固齿丸组为佳,固齿丸治疗组有 16 例疗效明显,而螺旋霉素治疗组无 1 例有明显效果。说明固齿丸有补肾固齿,改善全身症状等作用,其临床疗效远远优于单纯服用螺旋霉素的对照组。还有学者^[4]采用补肾固齿丸治疗牙齿松动,对 39 例患者(其中牙齿 I 度松动者 20 例,II 度松动者 15 例,III 度松动者 4 例)进行常规检查局部处置(如刮除牙石、清除牙周袋)后,口服补肾固齿丸,3 个月为一疗程。经治疗后有效 30 例,显效 6 例,无效 3 例,总有效率为 92.3%。相比单纯采用机械治疗,补肾固

* 井冈山大学教学改革研究立项课题:XJJG-08-30

齿丸还能显著增加牙周炎患者的牙槽骨密度^[1]。

补肾固齿丸对于牙周再生性手术的术后维护也有明显的疗效。有学者^[5]将 33 例引导组织再生术后半年以上的患者随机分成 2 组,1 组进行常规术后维护,1 组加以补肾固齿丸口服,分别于治疗前和治疗半年后摄数字化 X 光根尖片。结果发现治疗 6 个月后,对两组患者的数字化 X 光片进行分析,补肾固齿丸治疗组比单纯进行常规术后维护有更明显的牙槽骨再生。这表明补肾固齿丸有促进引导组织再生术后牙槽骨再生的作用。另外还有学者^[5]发现补肾固齿丸对治疗老年人由牙周病引起的牙周-牙髓联合病变也有疗效。

对于补肾固齿丸临床应用的安全性问题,也有临床研究报道。通过纳入 88 例肾虚火旺型牙周炎患者,在进行牙周洁刮治的基础上,随机分为两组。试验组给予补肾固齿丸治疗,对照组给予知柏地黄丸治疗,3 个月后评价两组患者的各临床指标及中医症候,并评价其安全性。结果表明,试验组发生 4 例不良反应,发生率为 6.06%;对照组无不良反应发生,发生率为零。统计分析表明补肾固齿丸组和对照组相比,安全性分析结果无显著性差异^[1]。另有研究采用多中心、随机、盲法对照临床实验,深度评价补肾固齿丸对肾虚火旺型牙周炎的临床疗效及安全性,使用过程中未发现严重不良反应,使用安全,疗效显著^[7]。

众多的临床和实验研究都证明,补肾固齿丸应用于牙周炎的治疗是安全和有效的。

3 补肾固齿丸的作用机理研究

现代医学观点认为,牙周病是细菌侵袭和宿主防御间维持的动态平衡被打破而引发的慢性感染性疾病。在治疗上注重针对细菌性病因,但在增强牙周炎患者机体全身调控能力方面缺乏有效措施。中医学着重对宿主机能紊乱的调整,从而弥补了现代医学在牙周病治疗上偏重局部诊治的缺陷。固齿丸的疗效已为大量的临床研究所证实,为阐明其治疗机制也进行了一些基础研究,目前提出的观点主要有:

3.1 调节骨代谢 杨氏等^[8]采用摘除幼龄豚鼠双侧卵巢,并给予维生素 C 不完全缺乏的饲料,造成实验性牙周损害,再用补肾固齿丸及维生素 C 作恢复性实验,观察牙周组织的改变情况。结果表明,补肾固齿丸能抑制破骨细胞,刺激造骨细胞,从而使已损害的豚鼠牙槽骨得以恢复。补肾固齿丸对牙槽骨的代谢可能具有调节作用。另有学者^[9]研究了补肾固齿丸对中、重度慢性牙周炎患者血清骨代谢指

标的影响。研究结果显示,补肾固齿丸治疗后血清骨钙素水平有显著升高,并且牙槽骨密度也有增大。提示提高成骨细胞活性,可能是补肾固齿丸的治疗机制之一。

3.2 调节免疫 有实验观察了补肾服固齿丸对糖尿病大鼠实验性牙周炎牙周组织酶化学改变的影响。观察显示,补肾固齿丸治疗组未见对照组所出现的一些氧化还原酶类和碱性磷酸酶活性的下降,表明补肾固齿丸可能是通过调节实验性牙周炎大鼠牙周组织的代谢,改善宿主的免疫^[10]。孟氏等^[11]用大白鼠臭氧快速衰老动物模型对补肾固齿丸抗自由基损伤作用进行了实验研究,结果表明:补肾固齿丸能提高衰老大白鼠红细胞超氧化物歧化酶活性水平,抑制机体内组织的脂质过氧化,抵抗自由基对机体的损伤,从而保护机体特异性和非特异性免疫功能,增强牙周组织对细菌的抵抗力^[11]。

在对青少年牙周炎患者的研究中还发现该药能增强多形核白细胞(PMN)的趋化和吞噬功能^[12],从而提高局部免疫力。还有类似的研究发现,固齿丸对糖尿病大鼠或非糖尿病大鼠因局部因素引起的牙周组织破坏均具有保护作用,尤其是对糖尿病大鼠的保护作用更明显。通过病理组织切片观察,认为补肾固齿丸可能通过增进糖尿病大鼠的多形核白细胞趋化、吞噬等功能从而发挥对牙周组织的保护作用^[13]。

因此,对局部和(或)系统性免疫的调节,可能是补肾固齿丸的治疗机制之一。

3.3 改变龈下微生态环境 吴氏等^[14]采用暗视野显微镜技术对牙周病患者服用补肾固齿丸后龈下微生物组成和临床指数的变化进行监测,结果发现,服用补肾固齿丸并结合常规治疗的牙周病患者,龈下微生物保持健康菌群组成比(高比例球菌,低比例螺旋体和能动菌)的时间远比仅给予常规治疗者长,表明该药能显著增强健康菌丛的稳定性,延缓致病菌丛的增殖。

3.4 调节内分泌 也有学者从内分泌方面对补肾固齿丸进行了研究。丁氏等^[15]用放射免疫法测定了 10 例女性牙周炎患者服用补肾固齿丸前后唾液中孕酮、雌二醇含量,并与 9 例对照组患者相比较,结果发现服药组患者唾液中孕酮含量明显下降,雌二醇明显升高。表明补肾固齿丸对性激素有调节作用,这种作用可能是其治疗牙周病的机理之一。赵氏等^[16]采用补肾固齿丸治疗牙周变性患者 40 例,服药 3 个月后,发现血浆皮质醇含量显著升高,并能维持 1 年,认为补肾固齿丸具有提高肾上腺皮质功

能的作用。这些研究均提示,补肾固齿丸对牙周病的治疗作用可能与对内分泌的调节有关。

3.5 调节细胞因子的分泌 牙周病是在致病菌和宿主免疫反应失衡的情况下发生的感染性疾病。多种炎性介质和细胞因子参与了牙周病的发生发展过程。白细胞介素-1(interleukine-1, IL-1)作为复杂的细胞因子网络中的重要一员参与了牙周炎的发生、发展并作为牙周组织破坏的主要介质已经得到公认。白细胞介素-6(interleukine-6, IL-6)是一种重要的细胞因子,其分泌增多时会产生明显的致炎作用。转化生长因子 β_1 (Transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)则能调节牙周组织的免疫应答,促进牙周组织的损伤修复。

顾氏等^[17]经实验观察补肾固齿丸对体外培养的人牙周膜成纤维细胞的生长及其产生 IL-1 β 水平的影响,结果显示,补肾固齿丸可以降低内毒素对人牙周膜成纤维细胞的毒性作用,促进细胞分泌 IL-1 β 。并认为该药可以减轻牙周组织炎症反应,维护牙周组织的健康。姜氏等^[18]采用体外细胞培养的方法,观察补肾固齿丸水提液对人牙周膜成纤维细胞分泌 IL-6 的影响,结果表明补肾固齿丸能抑制体外培养人牙周膜成纤维细胞分泌细胞因子 IL-6 并且增加 TGF- β_1 的分泌水平,并且该影响在内毒素存在条件下会发生一定的变化,这可能和补肾固齿丸治疗牙周病的机理相关。

细胞因子之间相互影响,互相制约,并通过复杂的细胞网络而发挥作用,因而补肾固齿丸对各种相关细胞因子的调节作用,及其具体机理仍有待于进一步的研究。

4 结论和展望

牙周炎的常规治疗着重于去除始动因子,主要包括龈上或龈下菌斑,对宿主防御能力进行调节的治疗策略也逐渐引起重视,其中就包括中药的全身应用。补肾固齿丸与常规牙周基础治疗相配合,内外兼顾,可以缩短疗程,提高疗效,使牙周炎的复发率降低。因此,在牙周炎的治疗计划中,可以考虑适当辅以中药进行全身应用。此外,对补肾固齿丸的

作用机理,还需进一步进行多方面的研究,以便探索一个更合理、更有效的中西医结合治疗牙周炎的新模式。

参考文献

- [1]安志国,丁一. 补肾固齿丸治疗肾虚火旺型牙周炎的疗效及安全性评估[J]. 国际口腔医学杂志,2007,34(4):235-238.
- [2]张举之. 固齿丸治疗牙周病机理探讨[J]. 华西口腔医学杂志,1990,8(8):198-200.
- [3]张举之,杨新雪,全月华. 固齿丸治疗青少年牙周炎的临床研究[J]. 华西口腔医学杂志,1985,(01):27-31.
- [5]雷泽玉,秦伟霞. 补肾固齿丸治疗牙齿松动39例[J]. 中国民间疗法,1990,8(8):41-42.
- [4]吴熙凤,高永波,周奇,等. 补肾固齿丸促进引导组织再生术牙槽骨再生的临床研究[J]. 江西医学院学报,2007,47(3):44-45.
- [6]王丽颖,李丽. 补肾固齿丸治疗老年人牙周-牙髓联合病变41例[J]. 实用中医内科杂志,2007,21(8):55.
- [7]丁一. 补肾固齿丸治疗牙周炎疗效和安全性临床评价及其作用机制初探[J]. 四川大学,2007.
- [8]杨美蕾,张举之,肖邦良. 固齿丸对豚鼠实验性牙周损害治疗作用的观察[J]. 华西口腔医学杂志,1990,8(8):201-203.
- [9]李升,杨明华,董懿. 固齿丸对中、重度牙周炎患者血清骨代谢的影响[J]. 口腔医学,2007,27(7):372-374.
- [10]胡琳,张举之,肖邦良. 固齿丸对动物实验性牙周炎酶组织化学改变的影响[J]. 中华口腔医学杂志,1992,27(2):84-87.
- [11]孟琳,张举之,郑光静,等. 固齿丸抗自由基损伤的研究[J]. 华西口腔医学杂志,1990,8(8):208-211.
- [12]欧炯光,张举之. 固齿丸对青少年牙周炎患者周围血多形核白细胞趋化和吞噬功能的作用[J]. 华西口腔医学杂志,1991,26(1):51-53.
- [13]胡琳,张举之. 固齿丸对糖尿病大鼠实验性牙周炎组织病理学改变的影响[J]. 现代口腔医学杂志,1991,5(8):142-145.
- [14]吴亚菲,张举之. 用暗视野显微镜监测牙周病的治疗[J]. 中华口腔医学杂志,1990,25(1):48-50.
- [15]丁一,张举之. 女性牙周炎患者服用固齿丸前后唾液孕酮、雌二醇水平的变化[J]. 华西口腔医学杂志,1990,8(8):204-207.
- [16]赵瑞芳,孙希浩. 补肾固齿丸对牙周变性患者血浆皮质醇浓度的影响[J]. 第四军医大学学报,1989,10(8):205-207.
- [17]顾明. 补肾固齿丸对人牙周膜成纤维细胞的生长及其分泌细胞因子 IL-1 β 的影响[D]. 四川大学,2006.
- [18]姜茵,董伟,吴亚菲,等. 补肾固齿丸对人牙周膜成纤维细胞分泌白细胞介素-6的影响[J]. 华西口腔医学杂志,2006,24(4):380-381.

(收稿日期:2008-10-06 责任编辑:周茂福)

征稿启事

《江西中医药》所设的重点栏目有《明医心鉴》、《滕王阁医话》等。《明医心鉴》以介绍名老中医经验和中医临证心得为主,重点刊载中医关于疑难病的诊疗经验,要求观点、方法新,经验独到。《滕王阁医话》主要反映中医教学、科研、临床的一得之见,要求以小见大,有感而文,语言生动流畅,可读性强,富于知识性、趣味性。