

·临床研究·

本文引用: 刘志芳, 李 焱, 刘 帅, 宋新燕. 固齿散对慢性牙周炎患者的效果及对龈沟液菌群多样性的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1810-1815.

固齿散对慢性牙周炎患者的效果及对 龈沟液菌群多样性的影响

刘志芳¹, 李 焱¹, 刘 帅², 宋新燕^{1*}

1. 邯郸市口腔医院牙体牙髓科, 河北 邯郸 056001; 2. 邯郸市中心医院口腔科, 河北 邯郸 056008

[摘要] **目的** 探讨固齿散对慢性牙周炎患者的效果及对龈沟液菌群多样性的影响。**方法** 选择邯郸市口腔医院 2022 年 1 月至 2023 年 8 月收治的 112 例慢性牙周炎患者为研究对象。按照随机数字表法将其分成观察组和对照组, 各 56 例。对照组予以常规治疗, 观察组在对照组基础上予以固齿散(0.5 g/次, 2 次/d)治疗, 两组共治疗 3 个月。对比两组临床疗效, 中医证候积分, 牙周探诊相关指标情况[龈沟出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、菌斑指数(plaque index, PLI)及牙龈指数(gingival index, GI)], 龈沟炎症因子[白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β], 龈沟液菌群 α 多样性(Shannon 指数、Simpson 指数、Chao1 指数、ACE 指数)及 β 多样性。**结果** 治疗后, 观察组(92.86%)临床总有效率高于对照组(78.57%)($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组中医证候积分、SBI、PLI、GI、IL-6、IL-1 β 、Shannon 指数降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), Simpson 指数升高($P < 0.05$)。PC1 对于样本差异的贡献值为 70.90%, PC2 对于样本差异的贡献值为 24.10%。治疗后观察组与对照组整体距离存在一定分离趋势($P < 0.05$)。**结论** 固齿散可调节慢性牙周炎患者龈沟液菌群多样性, 改善牙周状况, 减轻龈沟液炎症水平, 效果显著。

[关键词] 慢性牙周炎; 固齿散; 菌群多样性; 龈沟液炎症; 牙周状况; 牙龈指数; 菌斑指数

[中图分类号] R276.8

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.013

Effects of Guchi Powder on patients with chronic periodontitis and its influence on microbiota diversity of gingival crevicular fluid

LIU Zhifang¹, LI Yao¹, LIU Shuai², Song Xinyan^{1*}

1. Department of Dentistry and Endodontics, Handan Stomatological Hospital, Handan, Hebei 056001, China;

2. Department of Stomatology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056008, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Guchi Powder on patients with chronic periodontitis and its influence on the microbiota diversity of gingival crevicular fluid (GCF). **Methods** A total of 112 patients with chronic periodontitis treated in Handan Stomatological Hospital from January 2022 to August 2023 were selected as the study subjects. They were divided into observation group and control group according to random number table method, with 56 cases in each group. The control group was given conventional treatment, while the observation group was administered Guchi Powder (0.5 g/dose, 2 doses/d) on the basis of the control

[收稿日期] 2024-06-14

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2024530)。

[通信作者] * 宋新燕, 女, 副主任医师, E-mail: 2393741533@qq.com。

group for a total of three months. The clinical efficacy, TCM pattern score, periodontal probing-related indicators [sulcus bleeding index (SBI), plaque index (PLI), and gingival index (GI)], gingival sulcus inflammatory factors [interleukin (IL)-6, IL-1 β], microbiota α diversity in GCF [Shannon index, Simpson index, Chao1 index, and ACE index], and β diversity were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of observation group (92.86%) was higher than that of control group (78.57%) ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group showed decrease in TCM pattern scores, SBI, PLI, GI, IL-6, IL-1 β , and Shannon index ($P<0.05$, $P<0.01$), while the Simpson index of GCF in the observation group increased ($P<0.05$). The contribution values of PC1 and PC2 to sample difference were 70.90% and 24.10%, respectively. After treatment, there was a certain separation trend in the overall distance between observation group and control group ($P<0.05$). **Conclusion** Guchi Powder can regulate the microbiota diversity of GCF in patients with chronic periodontitis, improve the periodontal condition, and reduce GCF inflammation level, with notable effects.

[**Keywords**] chronic periodontitis; Guchi Powder; microbiota diversity; gingival crevicular fluid inflammation; periodontal condition; gingival index; plaque index

慢性牙周炎可造成牙周损伤,牙周袋、牙槽骨吸收和附着丧失^[1]。宿主介导积累的炎症和免疫反应,以及个体致病因素、生活方式和各种全身性疾病等是牙周损伤的主要病因^[2-3]。其中,口腔中微生物菌斑的积累是牙周炎牙周损伤的主要病因^[4]。因此,控制病原微生物再生是该疾病的主要治疗目的之一。西医治疗短期内效果显著,但长期应用抗生素可导致机体菌群失调。中医学依据患者临床症状、体征、舌象、脉象等将此病归属于“牙宣”“齿衄”范畴,注重辨证论治、综合调理^[5]。中医学认为,胃火旺盛而肾阴亏虚时,易导致胃火上行,湿热之气上攻,作用于牙床,导致牙床出现肿、痛、出血等情况,治疗宜以清热泻火、滋阴补肾为主。固齿散处方传自元朝末民间验方,以龟甲、大青盐、川芎、香附、荷叶、花椒、木槿皮、白芷为主要成分。方中龟甲滋阴潜阳、益肾强骨;大青盐、荷叶、木槿皮清热;川芎活血行气;香附疏肝解郁;花椒、白芷止痛。全方合用,在清热的情况下兼有滋阴作用,使胃热得清,阴液得补,诸症悉除。因此,本研究观察固齿散对慢性牙周炎患者的效果及对

龈沟液菌群多样性的影响,从微生物机制角度探讨固齿散的治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年8月邯郸市口腔医院收治的112例慢性牙周炎患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组56例。本研究经医院伦理委员会审批(HDKQ20240626-01)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《牙周病诊疗指南》^[6]中慢性牙周炎的诊断标准。以牙龈伴不同程度的充血肿胀、探针出血或伴有牙周溢脓为临床表现;慢性病程,进展缓慢;合并咀嚼无力、牙齿松动/移位等;伴多个牙齿临床附着丧失。

1.2.2 中医诊断标准 符合《中医病证诊断疗效标准》^[7]中“牙宣”或“齿衄”的诊断,并符合胃火上炎证。

表1 两组基线资料比较($n=56$)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=56$)

组别	性别/(男/女,例)	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	吸烟史/[例(%)]	牙周炎家族史/[例(%)]	病程/(年, $\bar{x}\pm s$)	牙周炎严重程度/[例(%)]	
						中度	重度
观察组	34/22	45.23 \pm 10.26	32(57.14)	12(21.43)	6.23 \pm 1.02	38(67.86)	18(32.14)
对照组	32/24	46.19 \pm 10.38	30(53.57)	10(17.86)	6.19 \pm 1.24	40(71.43)	16(28.57)
χ^2/t 值	0.148	0.492	0.146	0.226	0.186	0.169	
P 值	0.701	0.624	0.704	0.634	0.852	0.691	

以牙龈肿痛/出血、牙齿松动、牙周溢脓等为主症,以口臭、尿黄、便干为次症,舌红,苔黄,脉数。至少具备2项主症加1项次症即可诊断。

1.3 纳入标准

(1)符合上述西医和中医辨证标准;(2)近1年内无牙周治疗史;(3)留存牙齿数>20颗;(4)年龄18~60岁;(5)患者均签署同意书。

1.4 排除标准

(1)近3个月使用过抗生素;(2)合并全身系统性疾病;(3)既往龋齿、牙髓炎、口腔肿瘤病史;(4)合并牙髓炎症、存在不良修复体;(4)对本研究已知药物成分过敏。

1.5 方法

1.5.1 对照组 予以常规治疗,包括龈上洁治、龈下刮治术、咬合关系建立等,同时在牙周袋内注入盐酸米诺环素软膏(日本新时代株式会社 Sunstar INC,批号:2202181,规格:0.5 g/支)至软膏溢出后停止,每周1次。治疗期间指导患者戒烟酒,禁刺激食物,养成饭后漱口、早晚刷牙的习惯。共治疗3个月。

1.5.2 观察组 在对照组基础上加用固齿散。固齿散(湖北神农制药有限公司,国药准字 Z20010022,批号:20023219,规格:5 g/瓶)加水调和至糊状,早晚刷牙后涂擦患处,0.5 g/次,2次/d。共治疗3个月。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 根据《牙周病诊疗指南》^[6]判定标准判定临床疗效。显效:相关临床症状如牙齿松动、牙龈红肿等改善,牙槽骨停止吸收,牙周袋消失或减少2 mm以上;有效:临床症状基本消失,牙齿基本稳固,牙周袋减少;无效:上述症状均无变化或加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6.2 中医证候积分 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]对两组中医证候进行评估,牙龈肿痛或出血、牙齿松动、牙周溢脓等主症按照症状严重程度从轻到重分别计0、2、4、6分,口臭、尿黄、便干等次症按症状严重程度从轻到重分别计0、1、2、3分。分值越高提示症状越严重。

1.6.3 牙周探诊相关指标情况 治疗前后采用 Williams 型牙周探针测定龈沟出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、菌斑指数(plaque index, PLI)及牙龈指数(gingival index, GI),具体标准参照《口腔临床实践指导》^[9]制定。SBI:探诊齿龈沟无出血计0分,点状出血计1分,有血渗出但无牙龈颜色改变

计2分,探诊后有颜色改变及轻度水肿计3分,探诊后齿龈沟明显水肿计4分,探诊后齿龈沟明显水肿并发生溃疡计5分。SBI=探查后牙龈出血部位记分之总和/总检查部位数目。PLI:无菌斑计0分,龈缘出现薄层菌斑计1分,龈缘或邻面中等大小菌斑计2分,龈缘或邻面存在大量菌斑分别计3分。PLI=每颗牙记分之总和/牙数。GI:牙龈健康计1分,牙龈色泽及炎症轻度改变计1分,牙龈明显红肿中度炎症并波及附着龈计2分,牙龈红肿糜烂呈重度炎症且牙龈可自动出血计3分。每颗牙的记分为4个牙面记分的平均值,全部受检牙记分平均值则为 GI。

1.6.4 龈沟炎症因子 治疗前后取探诊深度不低于4 mm的龈沟液,采用放射免疫测定法对白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6水平进行测定。装有滤纸条的塑料离心管放置于室温下解冻1 h,每管加入500 μ L pH 7.2的磷酸缓冲盐溶液缓冲液,恒温振荡器上振荡1 h,高速离心机4 $^{\circ}$ C以10 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm)备用,按照试剂盒说明书进行检测。

1.6.5 龈沟液菌群多样性 治疗前后取探诊深度不低于4 mm的龈沟液,加入免疫组织化学磷酸盐缓冲液洗涤后保存备用(-80 $^{\circ}$ C),采用 Illumina MiSeq 平台进行16S rDNA高通量测序,对样本中细菌DNA进行分离提取,行PCR扩增、测序,将 Reads 聚类为操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)。利用 USEARCH 7.1 软件在97%相似度下进行聚类。采用 QIIME 1.9.0 软件分析菌群 α 多样性并做出相应的稀释曲线,计算菌群 Shannon 指数、Simpson 指数、Chao1 指数、ACE 指数。 β 多样性分析通过基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析(principal coordinates analysis, PCoA)反映样本间物种多样性。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件及 GraphPad Prism 7.0.4 统计数据。计量资料符合正态分布以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验;计数资料以“例(%)”表示,采用 χ^2 检验; α 多样性分析采用秩和检验,基于主坐标分析评价 β 多样性。设置检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比

观察组总有效率(92.86%)高于对照组(78.57%) ($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效对比[n=56,例(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients [n=56,例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(55.36)	21(37.50)	4(7.14)	52(92.86)
对照组	20(35.71)	24(42.86)	12(21.43)	44(78.57)
χ^2 值				4.667
P值				0.031

2.2 两组患者中医证候积分对比

与治疗前相比,两组患者治疗后主、次症积分均降低($P<0.01$)。治疗后,与对照组相比,观察组主、次症积分均降低($P<0.01$)。详见表3。

表3 两组患者中医证候积分对比($\bar{x}\pm s, n=56, 分$)Table 3 Comparison of TCM pattern scores between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=56, 分$)

组别	主症		次症	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.26 \pm 3.21	6.14 \pm 1.32**	9.21 \pm 2.45	4.00 \pm 1.22**
对照组	14.98 \pm 3.84	7.33 \pm 1.57**	9.18 \pm 2.39	4.99 \pm 1.35**
t值	0.419	4.341	0.066	4.072
P值	0.676	<0.001	0.948	<0.001

注:与治疗前相比,** $P<0.01$ 。

2.3 两组患者牙周探诊相关指标情况对比

与治疗前相比,两组患者治疗后PLI、GI、SBI均降低($P<0.01$);治疗后,与对照组相比,观察组PLI、GI、SBI均降低($P<0.05, P<0.01$)。详见表4。

2.4 两组患者龈沟炎症因子

与治疗前相比,两组患者治疗后IL-6、IL-1 β 均降低($P<0.01$);治疗后,与对照组相比,观察组IL-6、IL-1 β 均降低($P<0.05$)。详见表5。

2.5 两组患者微生物种类测序分析

测序数据下机后经过质量控制与序列拼接,两组112个样本共获得4 665 633条可用的高质量序列,序列的平均长度为256 bp。通过对上述序列分析,实现序列数当代表的OTU进行稀释性的结构曲

表5 两组患者牙龈沟炎症因子对比($\bar{x}\pm s, n=56, ng/mL$)Table 5 Comparison of gingival sulcus inflammatory factors between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=56, ng/mL$)

组别	IL-6		IL-1 β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	33.35 \pm 3.09	14.31 \pm 2.46**	22.21 \pm 6.45	11.10 \pm 2.42**
对照组	33.47 \pm 3.12	15.47 \pm 3.43**	22.19 \pm 6.73	12.21 \pm 2.38**
t值	0.205	2.057	0.016	2.447
P值	0.838	0.042	0.987	0.016

注:与治疗前相比,** $P<0.01$ 。

线分析,可见大部分样本呈平坦趋势达到饱和,证明两组微生物种类的丰度都较高,详见图1。两组内所有样本的文库覆盖率均在98%以上,表明每个样本的测序量均接近饱和,根据每个样品的OTU在样品的丰度,其中,观察组特有OTU为133个,对照组特有的OTU为83个,两组间共有的OTU为515个,详见图2。

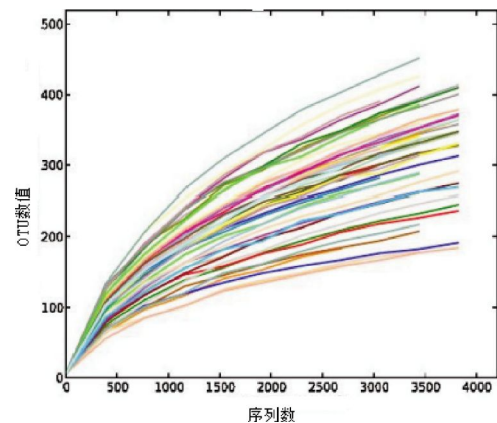


图1 微生物种类的OTU指数稀释曲线图

Fig.1 OTU index dilution plot of the microbial species

2.6 两组患者龈沟液菌群多样性水平对比

与治疗前相比,两组患者治疗后龈沟液Shannon指数降低($P<0.05$),Simpson指数升高($P<0.05$);与对照组相比,观察组治疗后龈沟液Shannon指数降低($P<0.05$),Simpson指数升高($P<0.05$),详见图3。PCoA分析显示,PC1对于样本差异的贡献值为

表4 两组患者牙周探诊相关指标情况对比($\bar{x}\pm s, n=56$)Table 4 Comparison of periodontal probing-related indicators between two groups of patients ($\bar{x}\pm s, n=56$)

组别	PLI		SBI		GI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.12 \pm 0.55	1.02 \pm 0.31**	3.42 \pm 1.01	2.11 \pm 0.46**	2.21 \pm 0.45	1.10 \pm 0.27**
对照组	2.19 \pm 0.49	1.24 \pm 0.34**	3.45 \pm 1.02	2.37 \pm 0.43**	2.19 \pm 0.43	1.21 \pm 0.26**
t值	0.711	3.578	0.156	3.090	0.240	2.196
P值	0.479	0.001	0.876	0.003	0.810	0.030

注:与治疗前相比,** $P<0.01$ 。

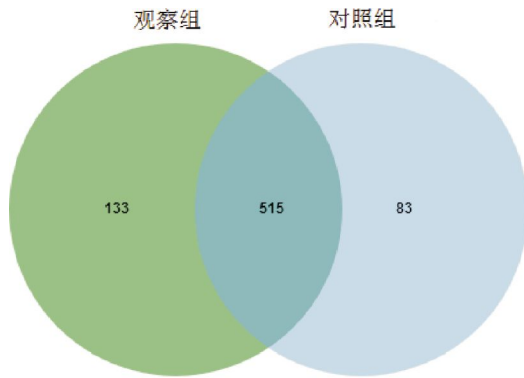


图 2 微生物种类的韦恩图

Fig.2 A Wayne diagram of the microbial species

70.90%, PC2 对于样本差异的贡献值为 24.10%。治疗后观察组与对照组整体距离存在一定分离趋势 ($P < 0.05$), 详见图 4。

3 讨论

牙周炎的发病机制与肾、脾、胃等脏腑功能失调密切相关^[10]。《口齿类要·齿痛》中指出,“齿者,肾之标,口者,肾之窍。诸经多有会于口者,齿牙也”,强调肾与牙齿之间的紧密联系。而《血证论·齿衄》则进一步阐述“为胃经脉络所绕,是胃火上炎,血随火动”,揭示了胃火炽盛在牙周炎发病中的重要作用。基于上述病因病机,中医临床治疗牙周炎时,多遵循温肾滋阴、清理胃火的原则。

本研究结果显示,观察组治疗后临床疗效为 92.86%,中医证候积分较对照组低,且牙周指数、龈沟炎症因子改善更明显,说明固齿散能够有效改善慢性牙周炎患者牙周症状,效果显著。固齿散中,龟甲归肝、肾、心三经,具有滋阴潜阳、益肾健骨之效;大青盐则可泻热、凉血,二者合用有滋补肾阴、降火消肿、坚骨固齿之效,均为君药;川芎行气开郁、活血止痛、祛风燥湿与香附配伍,可使行气活血之效强化,故为臣药;荷叶清心去热;花椒温中燥湿止痛;木槿皮清热利湿、消肿坚齿,相得益彰,有异曲同工之妙,故以为佐药;白芷除湿止痛、消肿排脓,用其芳香辛散上行之势,引群药直达患处,故以为使药;全方合用,在清热的情况下具有滋阴作用,使胃热得清,阴液得补,则诸症悉除。

龈沟内细菌群落的变化不仅是慢性牙周炎发生发展的关键环节,牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体和连翘坦纳菌被认为是慢性牙周炎主要致病性“红色复合体”,在慢性牙周炎的发病机制中扮演了重要角色^[11]。然而,慢性牙周炎并非由单个病原体引起,而是由多种微生物协同作用和生态失调引起,与免疫反应失调相关,从而诱导炎症介导的组织损伤^[12]。基于 16S rRNA 基因测序技术的微生物群分析显示,相较于健康人群,慢性牙周炎存在菌群多样性失调^[13-14],这一发现不仅验证了疾病状态下微生物生态的失衡,

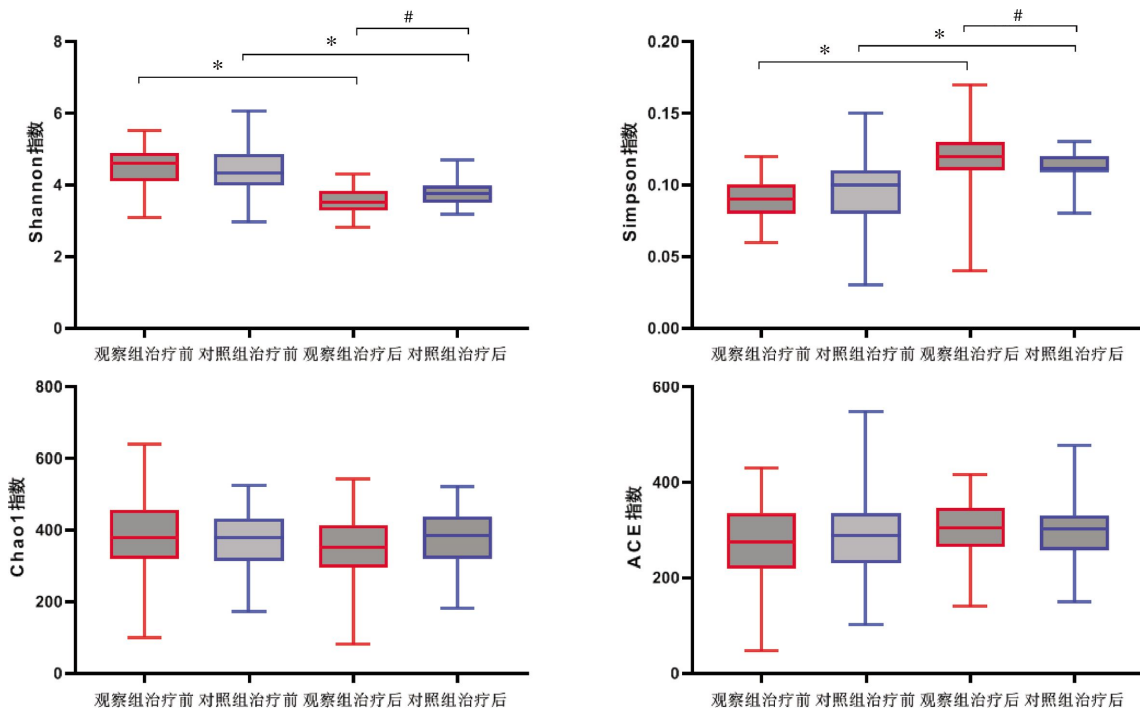


图 3 两组患者治疗前后 alpha 多样性对比箱式图

Fig.3 Box plots comparing alpha diversity before and after treatment between two groups of patients

注:A.两组治疗前后 Shannon 指数;B.两组治疗前后 Simpson 指数;C.两组治疗前后 Chao1 指数;D.两组治疗前后 ACE 指数。与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

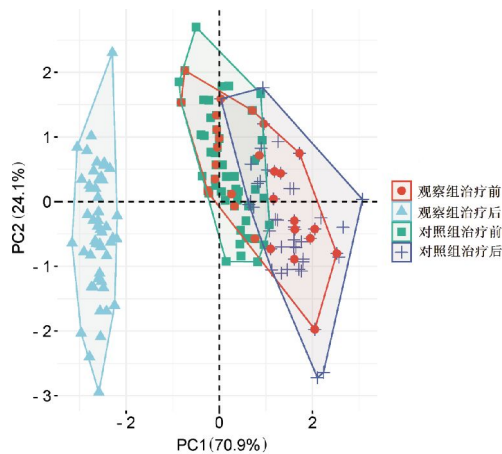


图4 两组治疗前后肠道菌群 β 多样性的PCoA图

Fig.4 PCoA plot illustrating β diversity of gut microbiota: Pre- and post-treatment comparisons between two groups

也强调了菌群结构变化在疾病进程中的关键作用。刘芳等^[15]观察发现,糖尿病伴慢性牙周炎患者口腔致病菌、有益菌占比分别升高和降低,这种比例的失调与龈沟液炎症因子水平均有密切相关性,进一步强调了菌群结构变化对局部炎症反应的调控作用。曾群玲等^[16]发现,健脾清胃固齿汤有助于消除致病菌,调节菌群代谢,促使牙周生态平衡恢复,这为中医药在牙周病治疗中的应用提供了科学依据。鉴于龈沟作为牙周微生态系统的核心区域,其菌群多样性的维持对于口腔健康至关重要。因此,本研究对龈沟液菌群多样性观察,结果显示,与对照组相比,观察组Shannon、Simpson指数改善更明显;且 β 多样性分析,两组治疗后整体距离存在一定分离趋势,说明固齿散有助于改善龈沟液菌群多样性。固齿散对龈沟液菌群多样性的调节可能涉及多个层面的微生物生态学机制。固齿散中有效成分除了直接抑制致病菌的生长外,还通过促进有益菌的增殖来重建健康的微生物群落结构,这种“以菌治菌”的策略有助于恢复龈沟内的生态平衡,减少致病菌对牙周组织的侵害。同时,固齿散中川芎、白芷等有效成分能影响细菌间的信号传导、营养竞争或空间占位等方式,来间接调控菌群结构^[17-18]。其次,固齿散中龟甲^[19]、川芎^[20]有效程度具有免疫调节作用,能够增强宿主的免疫防御能力,促进牙周组织的修复和再生,这种免疫调节与菌群调节的协同作用,以促使龈沟液菌群多样性改善。

综上所述,固齿散可调节慢性牙周炎患者龈沟液菌群多样性,改善牙周状况,减轻龈沟液炎症水平,效果显著。

参考文献

[1] KWON T, LAMSTER I B, LEVIN L. Current concepts in the

management of periodontitis[J]. *International Dental Journal*, 2021, 71(6): 462-476.

[2] SEDGHI L, DIMASSA V, HARRINGTON A, et al. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease[J]. *Periodontology 2000*, 2021, 87(1): 107-131.

[3] TELES F, COLLMAN R G, MOMINKHAN D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities[J]. *Periodontology 2000*, 2022, 89(1): 190-206.

[4] STEFANO M D, POLIZZI A, SANTONOCITO S, et al. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: A critical review on prevention and treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 5142.

[5] 李瑛琦, 张煜培, 王晨茜, 等. 慢性牙周炎的中医药治疗研究进展[J]. *中国美容医学*, 2021, 30(10): 178-181.

[6] 潘亚萍. 牙周病诊疗指南[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2015: 361-367.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 116.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 257.

[9] 张佐. 口腔临床实践指导[M]. 银川: 阳光出版社, 2017: 84.

[10] 俞梅, 刘思佳, 喻锦娟. 扶脾益肾汤辅助治疗脾肾阳虚型中重度慢性牙周炎的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(30): 125-129.

[11] LUO S L, LI W R, LI Q Q, et al. Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1160993.

[12] BAO J, LI L L, ZHANG Y H, et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota[J]. *International Journal of Oral Science*, 2022, 14(1): 32.

[13] 陈斌, 李丽丽, 张倩, 等. 侵袭性牙周炎、慢性牙周炎与牙周健康者龈下菌群的差异研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(7): 466-474.

[14] 杨万娟, 徐杰. 牙周炎患者龈下菌斑菌群的高通量测序分析[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(3): 157-165.

[15] 刘芳, 王密, 乔柱, 等. 糖尿病伴慢性牙周炎患者口腔菌群变化及其与龈沟液炎症因子的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4): 40-45, 88.

[16] 曾群玲, 李雨轩, 吴林, 等. 健脾清胃固齿汤联合米诺环素治疗慢性牙周炎临床观察[J]. *光明中医*, 2024, 39(8): 1608-1611.

[17] 管咏梅, 蒋成, 臧振中, 等. 川芎挥发油化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(3): 873-880.

[18] 王明华, 赵二劳, 杨洁, 等. 白芷香豆素提取及其药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 234-237.

[19] 左蕴泽, 王卓, 周厚江, 等. 一种龟甲抗肝癌药理作用机制的网络药理学研究[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(2): 136-140.

[20] 梁旗, 张来宾, 吕洁丽. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(3): 275-285.

(本文编辑 田梦妍)