



氯己定漱口水作为防龋剂的系统评价

Chlorhexidine Mouthwash as an Anticaries Agent: a Systematic Review

Ana Sofia Estima Cunha Coelho, Teresa Maria Palmeirão Carrilho, Maria Filomena Rabaça Roque Botelho

原载 Quintessence International 2017, 48(7):585-591. (英文)

马张珂 译 张珊珊 郑树国 审

摘要

目的: 评价在中高危患龋风险患者中使用氯己定漱口液中减少致龋菌的有效性。**材料与方法:** 利用 Cochrane Library、Embase、PubMed、Scopus 和 Web of Science 完成文献系统评价。检索截止到 2017 年 1 月发表的英语、西班牙语和葡萄牙语文章。根据 PICO 策略设计检索问题。利用 Cochrane 干预系统评价手册的指南做偏倚风险评估。**结论:** 所有作者都发现了在使用氯己定漱口液过程中及之后, 变异链球菌水平有统计上的显著差异。尽管这些结果有启发性, 但是仍有必要开展新的高质量长随访周期的研究以评估这些结果能否转化用于减缓龋齿的发展, 从而评估这些产品是否应纳入防龋方案。

1 引言

氯己定, 即 1,1'-六亚甲基双(5-[4-氯苯基]双胍), 是一种阳离子抗菌剂, 由于其广谱的抗菌作用而被用于不同的医疗领域。该化合物作为一种强效的基底物质, 可以以二葡萄糖酸盐(最常用的), 乙酸盐和盐酸盐的形式存在。

由于氯己定是阳离子分子, 所以可附着于细菌

细胞壁, 并且根据其使用浓度而产生抑菌或杀菌作用。在低浓度下, 氯己定改变细菌渗透平衡, 使细胞质组分随后释放, 促进氯己定的抑菌作用。在高浓度下, 氯己定促使胞质蛋白质沉淀或凝固。氯己定的杀菌活性对革兰阳性菌尤其有效。在使用高浓度的基于氯己定的产品之后, 预期会产生即刻的杀菌效果, 随后是持久的抑菌效果。

氯己定的阳离子特性也使其吸收最小化, 这与它的亲和力共同作用, 以产生在口腔内持久的抗菌作用。氯己定亲和性跟其与获得性膜的黏蛋白的结

译者单位 北京大学口腔医学院·口腔医院 预防保健科

北京市海淀区中关村南大街 22 号 100081

合有关。在获得性膜中，氯己定抑制细菌定植、糖基转移酶、细菌转运糖和生产有机酸。氯己定亲和性的持续时间与其使用时间和浓度有关。使用漱口液也能比使用凝胶或喷雾具有更长时间的亲和性。

第一个评估氯己定效果的临床研究于1970年由Löe和Schiott发表，他们证明了氯己定抗牙菌斑的功效。此后，氯己定产品主要用于牙周疾病的治疗和维护，它的使用和减少菌斑、牙龈出血和炎症有关，也用于手术术后护理。分析氯己定在这些应用下的疗效是使用该产品的临床研究建立的最普遍的目标，因此氯己定通常被称为抗牙菌斑剂的黄金标准。氯己定作为抗牙菌斑剂的作用机制与以下三点有关：抑制获得性薄膜的形成（通过与唾液糖蛋白的酸性基团结合），与细胞外多糖结合（这能抑制细菌结合至牙面），在口腔生物膜中的与钙离子竞争。

氯己定在是否防龋方面存在争议。该产品的潜在用途主要与龋高危的患者有关，因为它能够降低口腔生物膜的形成速率以及对不同链球菌种即变异链球菌，从而具有抗菌作用。

当使用氯己定漱口液时，美国食品和药物管理局(FDA)建议每天两次使用浓度为0.12%或0.2%的10至15mL产品，每次30秒。

尽管已有文章描述长期使用氯己定会有一些副作用，但是这些副作用都是可逆的。最常见的反应是口腔软硬组织的褐色色素沉着，主要在牙齿（颈1/3，邻间隙，点隙和沟裂）和舌头上，在未去除菌斑的患者或饮食中包含显色成分的患者中更普遍。也有文献报道其他反应，比如味觉障碍、黏膜脱水、

龈上牙石增多和溃疡等。

本系统评价研究的目的是评估氯己定含漱液减少龋中高危患者致龋菌的有效性。

2 材料与方法

我们使用Cochrane图书馆(www.cochranelibrary.com)，Embase(www.embase.com)，PubMed(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)，Scopus(www.scopus.com)，Web of Science(www.webofscience.com)对文献进行系统回顾。(表1)

检索范围为2017年1月前发布的英文、西班牙文和葡萄牙文文章。

研究问题是根据PICO(人群,干预,对照,结果)策略制定的：“与未使用氯己定或使用安慰剂相比，易患龋患者使用氯己定漱口液是否是有效的预防措施？”(表2)

在排除重复文献后，分析研究结果的标题和摘要，以便确定可能纳入系统评价的研究。所有相关研究的标题，摘要和全文由三位研究人员独立阅读。我们排除了综述、细胞和动物研究、来信、临床病例和评论文章。通过对纳入文献的参考文献进行手动检索来搜索其他研究。

图1显示了该系统评价中纳入文献的选择方法。

对于每项纳入的研究，收集描述性和定量信息，包括作者和出版年份、每组参与人数（试验组和对照组）、干预类型和持续时间、评估方法、结果和结论。

研究方法的质量使用Cochrane系统评价干预

表1 每种数据库的检索策略

数据库	检索策略
Cochrane	chlorhexidine AND (caries OR streptococcus OR lactobacillus)
Embase	"chlorhexidine" /exp OR chlorhexidine OR eludril OR corsodyl OR parodontax OR chx AND ("dental caries" /exp OR caries OR "streptococcus mutans" /exp OR mutans OR streptococcus OR "lactobacillus" /exp OR lactobacillus)
PubMed	(((((chlorhexidine[MeSH Terms]) OR eludril) OR corsodyl) OR parodontax) OR chx) AND (((((((dental caries[MeSH Terms]) OR carious) OR decay) OR deminerali*) OR DMF* index) OR streptococc*) OR mutans) OR lactobacill*)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(chlorhexidine OR corsodyl OR eludril OR parodontax) AND TITLE-ABS-KEY (caries OR "streptococcus mutans" OR mutans OR lactobacillus OR demineralization))
Web of Science	TOPIC: (chlorhexidine OR corsodyl OR eludril OR parodontax OR Chx) AND TOPIC: (caries OR carious OR decay OR streptococcus OR mutans OR lactobacillus)

表2 PICO策略——用于评估有关氯己定漱口液预防龋齿的科学证据

元素	研究
人群 (P)	有中度至高度患龋风险的个体。排除标准: 少于10个成员的组; 患者正在接受正畸治疗
干预 (I)	使用氯己定漱口液。排除标准: 联合其他产品的治疗; 自身对照设计
对照 (C)	无干预措施, 或使用安慰剂
结果 (O)	龋齿和 / 或变异链球菌 / 乳酸菌水平

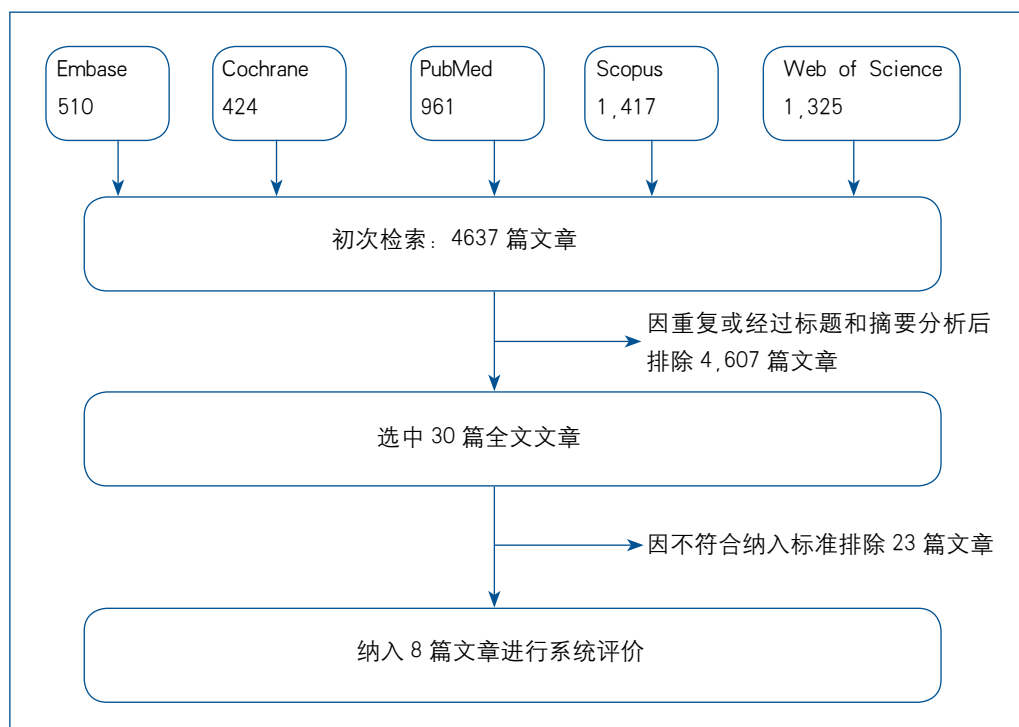


图1 本系统评价纳入研究选择过程的流程图

手册 5.1.0. 版的指南进行评估。三位研究人员独立评估研究的质量。

3 结果

最初的检索共获得 4637 篇文献, 其中 30 篇被选中进行全文分析。通过评估所选文章的参考文献, 没有纳入额外的研究。最终, 2003 年至 2015 年间发表的 8 篇文章被纳入最终分析。(表 3)

这些研究中两项是在儿童中进行的。其余六项研究中, 五项是在青年 (18-25 岁) 中进行的。五篇文章提到使用 0.2% 氯己定漱口液, 两篇文章提到使用 0.12% 漱口液, 这些文章被纳入分析。Jayaprakash 等人在三个独立试验组中使用三种漱口液 (0.02%, 0.06% 和 0.12%)。Srinagesh 和 Pushpanjali 对对照组没有采取任何形式的干预,

而其他作者在对照组成员刷牙后都分配了水或者安慰剂漱口液。纳入研究的患者每天用指定漱口液漱口两次, 每次 10 或 15 毫升。所有的研究都提出了不同的治疗和评估时间。

所有作者均报道了唾液中变异链球菌的分布情况 / 浓度。Netto 等人也报道了关于乳酸杆菌菌种检出率的结果。没有一篇文章进行了足够长的随访以能够对新的龋齿病变进行评估。

由于评估得出至少两个高风险参数而导致两项研究归类为高风险偏倚。考虑到缺少评估几个参数所需的数据, 两项研究评估的偏倚风险较低, 其余四项偏倚风险不确定。(表 4)

所有作者发现使用氯己定漱口液期间和之后变异链球菌水平有显著差异。Jothika 等人, Gupta D 和 Gupta RK 以及 Srinagesh 和 Pushpanjali 也

表3 使用氯己定漱口水 (系统评价)

研究	纳入标准 (n=T/C)	干预	结果	评论
Jothika 等	18-25岁; 唾液中变异链球菌 > 1×10^4 CFU/mL; n=13/13	T:0.2% 氯己定 C: 蒸馏水。 每天两次, 一次 10 毫升, 共 24 小时	T: 基线 1.14; 7天, 2.48; 14天, 5.79; 30天, 10.38。 C: 基线, 1.9; 7天, 17.95; 14天, 20.25; 30天, 70.33。 单位 10^4 CFU 变异链球菌 /mL	在收集第一次唾液样品之前 进行预防。 引文: “氯己定漱口水即在 第 14 天和第 30 天也被证 明可有效减少菌落数, 显示 出它的亲和性。” 对照组 “与 氯己定组比较, 第 7 天, 第 14 天和第 30 天有统计学差 异 (P<.05) ”
Gupta D 和 Gupta RK	19-25岁; DMFT2-5 和至少一个龋 齿; n=30/30	T:0.2% 氯己定 C: 安慰剂。 每天两次, 一次 10 毫升, 共 30 天	T: 较初始 CFU 值, 第 30 天减少 83%, 第 60 天减少 63%。 C: 较初始 CFU 值, 第 30 天减少 3%, 第 60 天减少 7%	两个时间点评估结果有统计 学差异 (P< .001)。对照 组的变化没有统计学差异 (P= .201)。
Netto 等	18-55岁; 唾液中变异链球菌 > 1×10^5 CFU/mL, 且至少 1 个龋洞; n=20/20	T:0.12% 氯己定 C: 安慰剂。 每天两次, 一次 15 毫升, 共 28 天	变异链球菌 T: 基线 2.3 ± 0.5 ; 第 7 天 1.7 ± 0.6 ; 第 14 天 1.8 ± 0.5 ; 第 28 天 1.7 ± 0.7 ; 第 45 天 1.9 ± 0.5 。 C: 基线 2.2 ± 0.4 ; 第 7 天 2.2 ± 0.7 ; 第 14 天 1.9 ± 0.5 ; 第 28 天 2.6 ± 0.6 ; 第 45 天 2.6 ± 0.7 。单位: 0-1, <100,000 CFU/mL; 2, >100,000 至 <1,000,000 CFU/mL; 3, > 1,000,000 CFU/mL。 乳酸菌: T: 基线 3.5 ± 0.9 ; 第 7 天 3.3 ± 1.1 ; 第 14 天 3.1 ± 0.8 ; 第 28 天 3.1 ± 0.8 ; 第 45 天 3.1 ± 0.8 。 C: 基线 2.7 ± 0.9 ; 第 7 天 2.9 ± 0.8 ; 第 14 天 2.7 ± 1.0 ; 第 28 天 3.0 ± 0.9 ; 第 45 天 3.1 ± 1.0 。单位 2, 1,000 CFU/mL; 3, 10,000CFU/mL; 4, 100,000 CFU/mL; 5, 1,000,000CFU/mL	引文: “对协方差的分析揭 示了从基线到 28 天和 45 天 (...) 对变形链球菌唾液 水平的显著治疗效果” (P< .05)。至于乳酸菌属: “在 第 7 天和 14 天随访中, 氯己 定组优于安慰剂组。”
Srinagesh 等	18-25岁, 至少 1 个活跃 性早期龋, 和 / 或 1 个龋 洞; n=20/20	T:0.2% 氯己定 C: 水。 每天两次, 一次 15 毫升, 共 7 天	T: 基线 193; 48 小时 158.3; 第 7 天 109.6。 C: 基线 182.1; 48 小时 177.8; 第 7 天 183.7	引文: “氯己定组在 48 小时 和第 7 天的 CFUs / mL 显示 减少 16% 和 45%... 氯己定 组和对照组之间菌落计数的 减少在统计学上有差异 (P< .001)。”
Srinagesh 和 Pushpanjali	19-25岁, 至少 1 个活跃 性的早期龋和 / 或 1 个龋 洞; n=19/20	T:0.2% 氯己定 C: 无干预。 每天两次, 一次 15 毫升, 共 15 天	T: 较初始变异链球菌 CFU 值, 第 15 天减少 80%, 第 45 天减少 65%。 C: 较初始变异链球菌 CFU 值, 第 15 天减少 3%, 第 45 天减少 7%。	引文: “在第 15 天和第 45 天, 氯己定组中变异链球菌 菌落计数明显减少 (80% 和 65%) (P < .0001)。” 至于对照组, 在两个评估时 间之间没有显著统计学差异。

续表

研究	纳入标准 (n=T/C)	干预	结果	评论
Jayaprakash 等	10-12岁, 至少1个活跃早期龋, 唾液中变异链球菌 > 1 × 10 ⁵ CFU/mL; n = (10/10/10)/10	T: 0.02% 氯己定 (T ₁), 0.06% 氯己定 (T ₂), 或 0.12% 氯己定 (T ₃). C: 安慰剂。 刷牙后 30 分钟, 每天两次, 每次 15 毫升, 共 1 周	T ₁ : 基线, 1.23 ± 0.38; 第 1 周, 0.25 ± 0.14. T ₂ : 基线, 1.79 ± 0.43; 第 1 周, 0.11 ± 0.04. T ₃ : 基线, 1.58 ± 0.57; 第 1 周, 0.11 ± 0.09。 C: 基线, 1.62 ± 0.61; 第 1 周, 1.13 ± 0.54	引文: “疗程一周后, 试验组中的变形链球菌计数较对照组显著减少。使用 0.12% 氯己定的儿童显示变形链球菌减少量最大。”
Neeraja 等	6-12岁, DMFT 3-4; n=15/15	T: 0.2% 氯己定; C: 安慰剂。 每天两次, 每次 10 毫升, 共 14 天	T: 第 1 天, 15,460.00 ± 9,677.43; 第 15 天, 14,753.33 ± 11,207.07; 第 30 天, 8,660.00 ± 9,395.80; 第 90 天, 7,346.67 ± 9,871.96。 C: 第 1 天, 4,520.00 ± 2,645.00; 第 15 天, 4,053.33 ± 4,885.67; 第 30 天, 3,953.33 ± 2,370.01; 第 90 天, 1,800.00 ± 967.32。单位: 治疗前和治疗后均值的差 (变异链球菌)。	引文: “在第 1 天、第 15 天和第 30 天漱口治疗后, 所有组的变异链球菌抑制都很显著, 但在第 90 天, 只有氯己定组有显著抑制。”
Kulkarni 和 Damle	18-25岁; 唾液中变异链球菌 > 1 × 10 ⁵ CFU/mL; n=20/20	T: 0.12% 氯己定; C: 安慰剂。 刷牙后 30 分钟, 每天两次, 每次 15 毫升, 共 2 周	T: 基线, 2.426 ± 2.265; 第 2 周, 0.694 ± 1.020。 C: 基线, 2.350 ± 2.446; 第 2 周, 2.290 ± 2.551。 单位: 10 ⁵ CFU 变异链球菌 /mL	基线时组间没有统计学差异。引文: “疗程开始后两周, 试验组较对照组的变异链球菌计数 (唾液中的 CFU/mL) 有显著降低。”

C, 对照组; CFU, 菌落形成单位; DMFT, 龋失补牙; T, 试验组。

表 4 该系统评价纳入研究的偏倚风险

研究	随机序列的产生	分配方案的隐藏	参与者和人员的盲法	结果评估的盲法	不完整的结果数据	选择性报告	其他偏倚	偏倚风险
Jothika 等	不明确	不明确	低	低	不明确	低	不明确	不明确
Gupta D 和 Gupta RK	低	低	低	低	低	低	低	低
Netto 等	低	低	低	低	低	低	低	低
Srinagesh 等	不明确	高	高	低	低	低	低	高
Srinagesh 和 Pushpanjali	低	高	高	低	低	低	高	高
Jayaprakash 等	不明确	不明确	不明确	低	不明确	低	不明确	不明确
Neeraja 等	不明确	不明确	低	低	不明确	低	低	不明确
Kulkarni 和 Damle	不明确	不明确	低	低	低	低	低	不明确

报告了在治疗结束后数天显著的结果。

Netto 等人将 0.12% 的氯己定漱口液分配给试验组使用 28 天, 并且报告仅在治疗开始后第 7 天和第 14 天收集的唾液中乳酸杆菌具有统计学显著差异。相反, 在整个研究期间, 包括第 45 天 (治

疗后 17 天), 变异链球菌水平保持统计学差异。

4 讨论

这篇系统评价纳入了 8 个符合纳入标准并评估中度至高度患龋齿风险患者使用氯己定漱口液防龋

的效果的研究。

尽管分析中纳入的所有文章都报告了相似的结果（变异链球菌水平降低），但只有两项研究呈现低偏倚风险。因此，需要仔细分析结果。有必要开展旨在评估这一问题的新研究，采用严格的纳入标准，并使用随机对照设计以及参与者、审查员和评估者三盲研究。

尽管对结果的分析表明，使用氯己定漱口水可以降低变形链球菌的水平，但是也与评估乳酸杆菌类的水平有关，因为它在龋齿的病因学中也起着重要作用。只有一项研究评估了这一参数，尽管在治疗结束前乳酸杆菌类水平的差异就失去统计学意义，但是这个治疗使用的是0.12%的氯己定漱口水。没有研究完全满足本分析的纳入标准并使用0.2%氯己定漱口水评估评估乳杆菌类的水平——这可能导致不同的结果。

Jothika 等报道了中度患龋风险患者唾液中变异链球菌的水平在治疗结束后30天显著低于使用0.2%氯己定漱口剂之前，也显著低于对照组。同样，Gupta D 和 Gupta RK 发现，在使用0.2%漱口水30天后的第30天，变异链球菌水平下降了63%。相同的结果还有，Srinagesh 和 Pushpanjali 发现在使用相同漱口水15天后的第30天减少了65%。氯己定治疗结束后对变异链球菌增殖/代谢仍有的抑制作用可能与其亲和性以及其杀菌和抑菌能力

有关。

一些作者报道了牙膏成分（特别是月桂基硫酸钠和单氟磷酸钠）与氯己定之间存在化学反应以及随之而来的氯己定的抑制，并且建议应在刷牙后30分钟应用氯己定。只有 Kulkarni 和 Damle 施行了这个原则。然而，最近的研究没有发现氯己定的疗效和牙膏类型或者应该进行刷牙的时间之间的联系。

最近一次关于该主题的文献回顾是一篇 Cochrane 的系统评价，评价氯己定保护漆和氯己定凝胶对儿童和青少年的抗龋作用。虽然这篇回顾包括了不同纳入标准的试验研究，但作者发现支持使用氯己定作为一种抗龋剂的研究仍然较少。

5 结论

鉴于纳入分析的研究存在偏倚风险，不可能肯定地得出中度至高度患龋风险的患者使用氯己定漱口水是否能有效预防龋齿。

虽然结果具有启发意义，但需要开展质量更高、随访时间更长的新研究，以评估结果是否会引起降低龋齿风险，并且因此评估这些产品是否纳入预防方案。

参考文献 略