

抗菌光动力和激光治疗辅助机械清创在口臭治疗中的效果评价： 系统综述

Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy and Laser Alone as Adjunct to Mechanical Debridement in the Management of Halitosis: A Systematic Review

Sergio Varela Kellesarian, Vanessa Ros Malignaggi, Abdulaziz A. Al-Kheraif, Mansour Al-Askar, Michael Yunker, Fawad Javed

原载 Quintessence International, 2017, 48(7): 575-583. (英文)

李博亚 译 韩莹 审

摘要

目的: 本项研究的目的是评价激光疗法 (laser therapy, LT) 和抗菌光动力疗法 (antimicrobial photodynamic therapy, aPDT) 辅助机械清创术 (mechanical debridement, MD) 治疗口臭的疗效。**数据来源:** 为了表述“与单独使用机械清创 (MD) 相比，辅助使用激光疗法 (LT) 和 / 或抗菌光动力疗法 (aPDT) 的 MD 在口臭治疗中的效果更佳吗？”这个核心问题，截至 2017 年 1 月，在索引数据库中进行了无时间或语言限制的电子搜索，使用了不同关键词的组合，包括光化学治疗、激光、光、光动力疗法、口臭、口腔异味。排除标准包括定性和 / 或定量综述、病例报告、系列病例、评论、致编辑的信函、访谈和临床顾问。**结果:** 纳入 6 个随机对照试验，并进行数据提取。所有研究的结果表明，与单独使用 MD 相比，联合 LT 或 aPDT 的 MD 在降低口臭和 / 或与口腔状况相关的挥发性硫化合物浓度方面更有效。一项研究报道，与仅单独使用 MD 相比，接受 MD 联合舌背外用光敏剂 aPDT 治疗的患者，舌背的细菌菌落数显著减少。**结论:** aPDT 和 / 或 LT 治疗口臭的疗效尚不清楚。还需要进行进一步精心设计的随机临床试验，评估口臭治疗中进行机械清创同时使用 LT 或 aPDT 的效果。

关键词 口臭；激光；牙周疾病；光化学治疗；光动力治疗

译者单位 北京大学口腔医院黏膜科
北京市海淀区中关村南大街 22 号 100081

1 引言

口臭（也被称为口腔异味、恶臭和口腔臭气）被定义为口腔、鼻窦、鼻子及咽部散发出的令人不快或不适的气味。临幊上，口臭可分为三类：真性口臭、假性口臭和口臭恐惧症。与真性口臭相关的病因可以是全身性的或局部的。系统性疾病，如胃肠道疾病（幽门螺杆菌感染）、呼吸系统感染（包括扁桃体炎、鼻窦炎和后鼻滴漏）和肾脏疾病，这些原因约占口臭病例的10%；而局部因素（占口臭病例的90%）与口腔内状况有关，如口腔卫生不良、舌苔、牙周病、唾液量不足和口腔炎。口腔中的厌氧革兰氏阴性细菌（如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、中间普氏杆菌、齿垢密螺旋体和赛坦菌）能够分解唾液蛋白，代谢产生具有恶臭的挥发性硫化合物（volatile sulfur compounds, VSC）氨基酸（如蛋氨酸和半胱氨酸），以及硫化氢（hydrogen sulfide, H₂S）和巯基或硫醇（methyl mercaptan or methanethiol, CH₃SH）。据估计，大约80%的人经历过短暂的口臭（例如，醒来时）；而25%到50%的人受到永久性口臭的影响，这对个人的社会交往、自尊和生活质量产生了负面影响。

人们提出了各种方法来治疗口臭。其中包括口腔生物膜的机械清创（洁治及根面平整[SRP]，刮治）、遮盖剂（口香糖、糖果）和防腐剂漱口水（洗必泰、三氯生、二氧化氯）；然而，口服保健品中活性成分的作用只是短期的减少微生物及其代谢底物，而且，口腔保健品中活性成分的作用取决于其浓度，在一定浓度以上，这些成分会产生一些副作用。激光治疗（Laser therapy, LT）包括由外部能源激发的具有一定强度的电磁波。LT的作用机制包括生物刺激、抗烧蚀和抗感染（立即抑制致病细菌）作用。长期以来，它被广泛应用于牙周病的SRP治疗。同样，抗菌光动力疗法（antimicrobial photodynamic therapy, aPDT）是一种现代的消毒方法，已被用于对牙科植入物、牙齿表面和丙烯酸义齿的消毒。aPDT涉及光源（630至880nm波长）和光敏剂（如亚甲蓝或甲苯胺蓝）之间的相互作用。由此产生的反应会产生活性氧，具有杀菌效果。通过对以往文献的检索发现，目前只有极少的研究评估了LT和/或aPDT辅助MD治疗口臭的有效性。Rai等人的体外研究结果表明，与单用LT相比，aPDT在减少产生VSC口腔微生物数量方面效果更好。同样的，Da Mota等人报告，对于存在

舌苔患者应用aPDT治疗比单独应用MD，更能有效的减少舌背细菌菌落形成（CFU），并具有统计学意义。Dereci等人报告，与单独使用MD相比，使用辅助LT的MD更能降低口臭患者的VSC水平。Betsy等人和Lopes等人也报告了类似的结果。根据目前作者从索引文献中所知，目前尚未有系统综述评价评估LT和aPDT作为MD治疗口臭的辅助手段的有效性。在此背景下，本系统综述的目的是评估LT和aPDT作为MD口臭治疗的辅助手段的效果。

2 数据来源

2.1 重点问题

系统评价首选系统综述和Meta分析（PRISMA）指南用于进行本系统评价。根据参与者、干预、控制和结果（PICO）格式，提出了一个具体问题。所讨论的重点问题是：“与单独使用MD相比，使用辅助LT和/或aPDT辅助MD对口臭的治疗更有效吗？”

2.2 纳排标准

如果符合以下标准，则认为该研究符合纳入条件：

- 随机对照临床试验
- 被诊断为口臭的患者
- 存在对照组（接受MD且无辅助LT或aPDT的患者）
- 干预措施评估MD辅助联合治疗LT和/或aPDT的有效性。

排除标准为：

- 定性和/或定量综述
- 实验室（体外）和实验（动物模型）研究
- 病例报告和病例系列
- 评论、致编辑的信函、访谈、补充资料和电子海报

• 干预组在没有先前MD的情况下接受LT或aPDT的研究。

2.3 文献检索流程

2017年1月，一位作者搜索了国际健康和社会保健前瞻性注册系统性评价数据库（Pros-Pero）和在Cochrane注册的系统性评价，搜索结果显示，没有现有或现行的方案来评估在口臭治疗中LT和/或aPDT的有效性。为了确定与所关注问题相

关的研究，截至2017年1月，两位作者(SVK和VRM)使用PubMed(国家医学图书馆)、Google学者、Scopus、Embase和Medline(Ovid)数据库进行了一次无时间或语言限制的结构和逻辑搜索。使用了以下医学主题标题(MESH)：光化学疗法；激光；光；口臭(halitosis)。

搜索策略中使用了其他相关的非医学主题标题来搜索其他文章。这些包括：挥发性硫化物；光动力疗法；口臭(fetor oris)；恶臭；坏的口气。

这些关键字用于以下组合：

- a. 1 或 2 或 3 或 6 和 4
- b. 1 或 2 或 3 或 6 和 5
- c. 1 或 2 或 3 或 6 和 7
- d. 1 或 2 或 3 或 6 和 8
- e. 1 或 2 或 3 或 6 和 9。

为了尽可能降低评审员带来的偏倚，两名评审员(SVK和VRM)独立筛选了使用上述方案确定的研究的标题和摘要，并检查是否一致。根据标题和摘要判断的全文研究是相关的，并按照规定的资格标准进行独立评估。对原始研究的参考列表进行人工搜索，以确定在初始搜索过程中可能遗漏的任何文章。对以下期刊进行了手工检索：呼吸研究杂志(Journal of Breath Research)、光医学与激光外科杂志(Photomedicine and Laser Surgery)、医学激光杂志(Journal of Lasers in Medical Science)、光化学与光生物学杂志(Journal of Photochemistry and Photobiology)、光诊断与光动力学治疗杂志(Photodiagnosis and Photodynamic Therapy)。在研究选择中，作者之间的任何分歧都是通过讨论和协商解决的。Cohen's kappa值被用来确定两位评审员之间的互评可靠性。评审员间协议的kappa系数为0.9。

2.4 质量评估

为了增加目前系统性回顾的力度，在对随机对照试验进行评估时，根据考科蓝协作(Cochrane collaboration)，对所包括的研究进行了质量评估。根据考科蓝协作偏倚风险工具，对每一项选定研究获得了偏倚可信风险的总体估计。

3 结果

3.1 研究筛选

共识别出257篇潜在文章，其中256篇是通过电子数据库检索1篇是手工检索。在标题和摘要筛选之后，239份不完全符合资格标准的发表报告被排除在外。在第二步中，12篇以上的文章被排除在外，原因如下：没有对照组(3)；病例系列(2)、电子海报(1)、实验研究(4)或研究方案(1)；或者没有机械清创应用LT和aPDT(1)。目前的系统回顾共包括六项研究，并对数据提取进行了处理(图1)。在本研究中，由于研究中显著的异质性不允许结果的汇总和定量分析，因此仅进行了定性分析。

3.2 一般特性

所有研究全部都是巴西、印度和土耳其等国的大学2008年至2016年期间开展的。所有研究均为采用平行设计的随机对照试验。研究参与者的数量在45~90人之间，年龄在12~65岁之间，平均(±标准差[SD])年龄在 13.5 ± 0.86 岁到 43.83 ± 5.27 岁之间。共有389例患者，女性198例，男性191例。在五项研究中，纳入了健康个体，并评估了混淆变量，包括妊娠和哺乳期、抗生素药物和/或最近的牙周治疗。两项研究排除了吸烟者，而三项研究没有明确报告是否包括吸烟者。在Betsy等人的研究中，混淆变量仍然不清楚。

四项研究评估了aPDT治疗口臭的有效性，其中两项研究评估了aPDT作为SRP的辅助治疗在慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)相关口臭治疗中的作用，两项研究报告了aPDT治疗口臭的有效性(有或无舌苔MD)。两项研究报告了与单用SRP相比，SRP和辅助LT治疗与CP相关的口臭的效果。在所有研究中，随访时间在1小时到6个月之间(表1)。

3.3 口臭的评估方法

在两项研究中，口臭的诊断是通过手对口技术(hand on mouth technique)自我报告的，并使用Likert量表(量表1至5)进行分级：强烈反对；不同意；既不同意也不反对；同意；强烈同意。

两项研究利用便携式气相色谱仪(表2)通过半胱氨酸激发(硫化氢水平 ≥ 112 ppb)诊断口臭。Dereci等人和Kara等人使用便携式硫化物监测器(或口气检测器)检测VSCs浓度。在Da Mota等人的研究中，术前和术后对舌背进行微生物收集，以评估细菌数量。在一项研究中，一位感官判断者将口臭程度分为0到5级：没有；几乎检测不到；轻微但可以明显检测到；中度；强；极强。

表1 被纳入研究的一般特征

主题	研究(国籍, 年份)	样本量(性别女/男)	平均年龄(范围, 岁)	研究分组(n)	口臭的原因	口臭的诊断方法	平均随访时间	主要结果
抗菌光动力疗法研究	Betsy 等(印度, 2014)	88(51/37)	(18–65) 38.4±9.6; 2, 40.8±8.3	组1, 对照44(SRP); 组2, 44SRP+aPDT	慢性牙周炎	自我报告(手对口技术)	最多6个月	1个月随访后, 组2比组1口臭明显减少
	Betsy 等(印度, 2016)	90(51/39)	39.6±8.7; 38.4±9.6; 40.8±8.3	组1, 对照44(SRP); 组2, 44SRP+aPDT	慢性牙周炎	自我报告(手对口技术)	最多6个月	1个月随访后, 组2比组1口臭明显减少
	da Mota等(巴西, 2016)	46(24/22)	14.80±2.50 (12–19)	组1, 15 aPDT; 组2, 15 刮舌器; 组3, 15 刮舌器+aPDT	舌苔	半胱氨酸激发(硫化氢)	1小时, 7天	治疗1小时后, 组3比组2的H ₂ S浓度明显降低。组1比组2的细菌菌落总数明显减少
	Lopes等(巴西, 2016)	45(20/25)	(13–18) 13.5±0.86; 2, 14±1.46; 3, 14.35±1.71	组1, 16 aPDT; 组2, 15 刮舌器; 组3, 14 刮舌器+aPDT	舌苔	半胱氨酸激发(硫化氢)	1小时	组3比组1和组2的H ₂ S浓度明显降低
	Dereci等(土耳其, 2016)	60(29/31)	43.7±3.1	组1, 30 SRP; 组2, 30 SRP+HLT	慢性牙周炎	带硫监测仪的VSCs	最多6个月	3个月和6个月随访后, 组2比组1的VSCs明显降低
	Kara等(土耳其, 2008)	60(23/37)	组1, 41.90±5.09; 组2, 40.08±3.91; 组3, 43.83±5.27	组1, 12 SRP; 组2, 14 HLT+聚维酮碘; 组3, 11 SRP+HLT	慢性牙周炎	感官(判断)。带硫监测仪的VSCs	最多4周	组1和组3比组2的VSCs和感官评分明显降低
aPDT, 抗菌光动力疗法; CFU, 菌落形成单位; CH ₃ SH, 甲硫醇; F, 女性; HLT, 高强度激光治疗; H ₂ S, 硫化氢; M, 男性; SRP, 洁治及根面平整; VSC, 挥发性硫化物。								

三项研究要求患者在呼吸读数前1或2天避免食用带有强烈香料和大蒜的食物、酒精、吸烟和抗感染漱口水；而在三项研究中，研究人员要求参与者在呼吸读数之前不要使用有香味的化妆品（如除臭剂、香水、须后水）。四项研究中，要求参与者在呼吸读数前1至2小时不要吃、喝或使用薄荷糖、口香糖和/或口腔卫生产品。

3.4 激光和光敏剂参数

所有aPDT研究都使用波长在655–660纳米之间、功率在0.05w到1w之间的二极管激光器。两项研究使用直径为0.5mm的光学纤维，而两项研究没有报告光学纤维直径。所有的aPDT研究都是在一个单独的区段上进行的，每个区域或牙齿的辐照时间在60秒到90秒之间。在所有的研究中，亚甲蓝作为光敏剂的浓度在0.05mg/ml到10mg/

表2 被纳入研究的激光和光敏剂参数

主题	研究	激光类型	光学纤维直径 (mm)	波长 (nm)	能量 (J)	能量剂量 (J/cm ²)	功率 (W)	功率密度 (mW/cm ²)	激光持续时间 (s 每区域)	应用次数 (时间间隔)	PS类型 (浓度 mg/ml)	PS应用持续时间
抗菌光动力疗法	Betsy 等	二极管	0.5	655	NA	NA	1	60	60	1	MB (10)	3min
	Betsy 等	二极管	0.5	655	NA	NA	1	60	60	1	MB (10)	3min
	da Mota 等	二极管	NA	660	9	320	0.1	3537	90	1	MB (0.05)	5min
	Lopes 等	二极管	NA	660	54	317.43	0.1	3527	90	1	MB (0.05)	5min
激光治疗	Dereci 等	ER, CR, YSGG	NA	NA	NA	NA	1.5	NA	NA	3 (基线, 2 天, 7 天)	NA	NA
	Kara 等	Nd:YAG	NA	1064	0.1	NA	2	NA	90	1	NA	NA

MB, 亚甲蓝; NA, 无使用; PS, 光敏剂。

ml。激光照射前的感光时间在1分钟到5分钟之间。

在LT研究中, 使用了高强度激光器(ER、CR、YSGG或Nd:YAG)。Kara等人的研究中使用的激光波长为1064纳米。Dereci等人使用的波长仍不清楚。在这些初步研究中, 功率范围在0.05 W到2W之间;而LT的频率范围是一到三个。

3.5 主要结果

两项aPDT研究表明,与单独使用MD相比,添加aPDT的MD更能降低自觉的口臭值。两项aPDT研究表明,当联合使用MD与aPDT治疗舌苔,比单独使用MD,有效降低H₂S水平。一项研究报告,与单用MD相比,单用aPDT治疗更能显著减少有舌苔患者的舌背细菌菌落。LT研究报告,与单独使用MD和单独使用LT相比,增加LT的MD在降低口臭患者的VSC浓度和/或感官评分方面更有效。

3.6 质量评价

在进行质量评价时,评估了七个具体标准:

A. 样本量计算或检测比较组间显著差异所需的小参与者人数(评分:0=不清楚;1=已报告但未确认;2=已报告并确认)

B. 随机化和分配隐藏方法(评分:0=明显不足;1=可能足够;2=明显足够)

C. 明确定义纳入和/或排除标准(评分:0=否;1=是)

D. 完成随访(评分:0=否或不清楚;1=是)

E. 实验组和对照组在研究基线时具有可比性(评分:0=否;1=不清楚;2=足够)

F. 存在遮蔽(分级:0=否;1=不清楚;2=是)

G. 适当的统计分析(评分:0=否;1=不清楚;2=是)。

在确定评分后,对每项选定研究的偏倚风险(低、中或高)进行总体估计。当满足所有标准时,被评估为低偏倚风险;部分满足一个或多个标准的研究被估计为中度偏倚风险;当不满足一个或多个标准时,被评估为高偏倚风险。

总体而言,质量评估表明,这些研究中,对照组和试验组在口臭基线、患者招募和适当的统计分析方面都有所体现。四项研究报告了随机方法,包括使用密封信封的分组随机、就诊顺序的随机以及计算机随机号码。有两项研究没有报告用于随机化的方法。三项研究描述了功率和样本量的计算。一项研究符合所有标准,被认为是低偏倚风险。Dereci等人和Lopes等人的研究由于部分满足一个标准(分别是样本量计算不清楚和不存在遮蔽),因此被评为中度偏倚风险;其余三项研究由于不满足一个或多个标准而被归为高偏倚风险。表3总结了所包含研究的质量评估。

表3 遵循CONSORT声明和Cochrane协作风险偏倚工具的纳入研究的质量评估

研究	A (0-2)	B (0-2)	C (0-1)	D (0-1)	E (0-2)	F (0-2)	G (0-2)	评估偏倚风险
Betsy 等	2	2	1	1	2	2	2	低
Betsy 等	2	1	0	1	2	2	2	高
da Mota 等	1	1	1	1	2	1	2	高
Lopes 等	2	2	1	1	2	1	2	中
Dereci 等	1	2	1	1	2	2	2	中
Kara 等	1	2	1	1	2	1	2	高

A, 样本量计算(检测比较组间显著差异所需的最小参与者数量); B, 随机化和分配隐藏方法; C, 明确定义纳入和/或排除标准; D, 完成随访; E, 实验组和对照组在研究基线时具有可比性; F, 存在遮蔽; G, 合适的统计学分析。

4 讨论

对于作者从索引文献中所得, 这是第一个系统评价MD伴有或不伴有LT或aPDT治疗口臭的有效性的研究。所有研究的结果表明, 与单独使用MD相比, 使用辅助LT或aPDT的MD能够更加有效的降低口臭和/或与口腔疾病相关的VSC水平。因此, 有人推测, 伴有aPDT或LT的MD是治疗口臭的潜在治疗策略。然而一些混杂因素似乎影响了报告的结果。

首先, 所包含的研究在用于评估和诊断口臭的方法上存在差异。在近34%的研究中, 口臭是通过手对口技术(自我感知)诊断出来的。这种方法存在一些局限性, 包括主观性高、缺乏定量和再现性, 以及鼻子的饱和状态。此外, 两项评估VSC水平的研究(一项客观和定量的测量)使用便携式挥发性硫化物监测仪作为诊断工具。这些装置能够检测到硫化氢等挥发性物质; 然而, 据报道, 与其他诊断方法(如气相色谱法)相比, 便携式挥发性硫化物监测仪对CH₃SH水平的检测不准确。因此, 需要使用能够准确检测与口臭相关的不同VSC的可靠诊断工具的更多的设计精良的临床研究。

其次, 值得注意的是, 在大约84%的纳入研究中, LT或aPDT进行了一次。本文作者认为决定LT或aPDT频率的主要因素应该是口臭的严重程

度。据推测, 与VSC浓度较低的患者相比, 具有较高浓度VSC的患者需要多次使用LT或aPDT进行治疗。因此, 需要进一步的研究, 特别是与VSC浓度相关的LT或APDT的使用频率。

影响报告结果的另一个因素是随访时间。本系统综述纳入研究的最大随访时间为6个月。LT和aPDT在口臭治疗中的长期效果仍不清楚。需要强调的一点是, LT和aPDT应伴随定期随访和加强口腔卫生和患者教育。此外, 口臭与快餐、方便面的高摄入量和蔬菜水果的低摄入量有关。目前的系统评价是基于在巴西、印度和土耳其三个国家进行的初步研究的结果。因此, 对于这项研究的结果可能存在一些偏倚, 这些偏倚与这三个国家通常食用的食物类型存在的潜在相关。需要更多的多中心和精心设计的研究。

值得一提的是, LT研究使用了高强度激光(Nd:YAG和ER, Cr:YSGG)。尽管高强度激光在口腔疾病的治疗中显示出有益的效果, 但不能忽视如坏死(由于组织过热)等软组织损伤的可能性。

5 结论

aPDT和/或LT对口臭治疗的影响尚不清楚。还需要进行进一步设计精良的随机临床试验, 评估口臭治疗中进行机械清创时使用LT或aPDT的效果。