

## 、 中文摘要

牙菌斑是引起牙齦炎最主要的原因。聚集在牙齒表面的牙菌斑往往會造成牙齦組織的發炎，如果將牙菌斑清除乾淨則可以恢復牙齦組織的健康。因此想要擁有一口良好的牙齒與健康的牙齦，維持口腔的清潔是必需的。牙膏的使用經常可以減少口腔內致病菌的數量，因為牙膏通常含有可以抵抗口內大部分細菌生長的成份，而這些成份大多是合成的化學物質，可以用來輔助刷牙而達到預防牙齦炎或甚至於減輕牙齦炎的症狀。然而，這些化學成份往往會引發對人體有害的反應。近年來，有關自然草藥植物及其萃取物的研究發現某些成份具有減輕牙齦炎症狀的效果，而根據之前的基礎研究結果發現，中藥配方「牙得安牙粉」在人體外也具有抑制牙周病菌生長與繁殖的能力。

本實驗的主要目的即是要比較中藥配方「牙得安牙粉」與不含中藥主成份之安慰劑(placebo)牙粉，對於抑制牙菌斑的生長及牙齦炎的控制之評估。本實驗之設計為雙盲、安慰劑控制、平行試驗，並以隨機方式將患者分為二組，最後共計有八十六位受測者完成全程檢測。所有受測者皆至少有二十顆自然牙，牙周篩選記錄(PSR)需小於或等於 2，而且牙菌斑指數需大於或等於 2。在八個星期的試驗過程中，所有的受測者需使用所分配到的牙粉配合牙刷的使用，一天兩次。在檢測開始前、進行中及結束時，皆對受測者的牙齦炎、牙菌斑及口腔軟組織狀況加以記錄。

經過八個星期的試驗檢測，完成所有的數據收集並經統計分析處理，發現兩組之牙菌斑及牙齦炎的情況皆有改善，但在第二、四、六個星期時，兩組之間並無統計學上的差異。到了第八個星期時，使用安慰劑牙粉的檢體，其牙齦指數為  $1.01 \pm 0.48$ 、牙菌斑指數為  $1.70 \pm 0.66$ ，而使用「牙得安牙粉」的檢體，其牙齦指數為  $0.80 \pm 0.38$ 、牙菌斑指數

為  $1.44 \pm 0.69$ ，兩組之間的比較具有統計學上的顯著差異( $p < 0.05$ )。此外，在第六及第八個星期時，兩組在舌側面(lingual surface)及鄰接面(proximal)區域的牙菌斑指數都有達到統計學上的差異( $p < 0.01$ )。

根據實驗結果我們獲得一個結論，中藥配方「牙得安牙粉」配合早、晚刷牙使用，相較於不含中藥主成份的安慰劑牙粉，對於牙菌斑的控制及減輕牙齦炎有較好的效果。

## 、 英文摘要

A strong correlation has been established between plaque and gingivitis. Unremoved microbial plaque usually leads to gingival inflammation and may be reversed with effective oral hygiene. Since, maintenance of the balance of normal microbiologic flora in the mouth is essential for proper oral health to be maintained. Therefore, regular use of dentifrices designed to reduce the levels of pre-existing microbes in the mouth through the activity of antimicrobial compounds should inhibit the growth of microbes in a broad spectrum, without allowing the growth and proliferation of opportunistic pathogens. Numerous chemical agents have been evaluated for the supplementation of mechanical plaque control and thus the reduction or prevention of gingivitis. However, adverse effects usually occur according to the chemical agents used by individuals. Research on medicinal plant and their active ingredients have demonstrated the effect of herbal substances on reduction and prevention of gingivitis. Suprisingly, a recent study performed in our department found that “ YA-DR-AN dentifrice ”, active ingredients obtained from Chinese herbs, is able to inhibit the growth of periodontal pathogens in vitro.

The purpose of the present study was to evaluate the efficacy of a Chinese-based dentifrice (YA-DR-AN) on the control of plaque and gingivitis compared with a placebo dentifrice which does not contain active Chinese herbal component.

This clinical trial was a double-blind placebo-controlled, randomized parallel design. Eighty-six subjects with gingivitis

completed the 8-week study. All participants had at least twenty natural teeth with a PSR score not greater than 2 and a plaque index of 2 or more at baseline. Plaque index and gingival index were balanced at baseline for both groups. The subjects were instructed to brush their teeth twice daily for a 8-week period using the allocated dentifrices. All participants in this study were subjected to a thorough examination including measurements of gingival inflammation, plaque accumulation, and oral soft tissue health before, during, and after the 8-week clinical study.

The results showed at 2-, 4- and 6-week, there were no statistically significant differences in plaque and gingivitis between the Chinese herbal-based dentifrice and placebo. At 8-week, however, significant differences in plaque and gingivitis were found for the Chinese herbal-based dentifrice group (GI: $0.80 \pm 0.38$ , PI: $1.44 \pm 0.69$ ) compared to those of the placebo group (GI: $1.01 \pm 0.48$ , PI: $1.70 \pm 0.66$ ) ( $p < 0.05$ ). In addition, at 6- and 8-week, the data also demonstrated a significant difference between the two groups for the plaque score on the lingual and proximal regions ( $p < 0.01$ ).

In conclusion, the use of the Chinese herbal-based “YA DR AN” dentifrice twice daily in conjunction with brushing significantly reduced plaque and gingivitis compared to a placebo when used over a period of 8 weeks.

## . 前言

世界衛生組織(WHO)已不只一次以「口腔健康為全身健康之本」(Health through Oral Health)做為倡導口腔衛生的重要性，我們也相信預防是最佳的治療方法。在過去齲齒(caries)及牙周疾病是口腔保健的二十大議題，而在目前的預防牙醫學中，齲齒已可藉由氟化物的應用而使得齲齒率大幅的降低(Brunelle and Carlos 1990; Kalsbeek and Verrips 1990)，但是牙周疾病仍就是危害國人口腔健康的主要因素。根據一項在美國全面且深入的研究調查發現，就總人口比例而言，高達85%的美國人或多或少都有牙周方面的問題；就所調查的牙齒總數比例而言，其中40%的牙齒有牙齦炎(gingivitis)，8%有牙周炎(periodontitis)，2%有嚴重度牙周炎(advanced periodontitis)，其餘50%則是沒有任何牙周疾病的症狀(Brown et al., 1989)。在國內的研究調查也顯示，我國成年人(十八歲以上)牙周疾病的罹患率高達90%(Shiau and Wong 1996)，而牙周病似乎也逐漸超過齲齒，成為成年人牙齒喪失的主要原因(Ong 1998)。

牙周病基本上是由細菌所引起的疾病，菌種與引起齲齒的不同，但是同樣存在於牙菌斑(dental plaque)中。根據過去三十幾年的基礎研究已經明確證實，堆積在牙齒與牙齦界面的牙菌斑是造成牙齦發炎最主要的原因之一，而牙齦炎在最後可能會導致牙周炎(Löe et al., 1965)。

牙齦炎在什麼情況下會進一步發展成牙周炎，在研究中仍然無法獲得明確的解釋，不過可以確定的是，有牙周病傾向的人，也就是某些感受性較高的人(susceptible individuals)，當有牙齦炎時很容易就進展成牙周炎，換句話說，對於一般牙周炎的預防方法就是控制不要有牙齦炎發生(Baelum 1996)。

關於預防(prevention)有兩個觀點：預防其發生(occurrence)及預防其進行(progression)。因為牙齦炎及牙周病都是因牙菌斑所造成，所以將牙菌斑移除，就能阻止它們的發生及進行。根據之前的研究指出，牙齦的健康狀況與牙菌斑的量有一定的關係(Löe 1970; Syed 1978)。因此，個人日常規律的牙菌斑控制對於預防牙周疾病的發生及進行是絕對有效的。許多的研究結果顯示，口腔衛生的施行可以明顯地減少微生物(microorganism)的量及改變其組成(Lindhe 1983; Singletary 1982)。

現在一般民眾對於牙菌斑控制自己可以執行的方法，包括機械式(mechanical)的方法，像是牙刷(brush)、牙線(dental floss)、牙籤(toothpick)、牙間刷(interdental brush)及電動牙刷(powered brush)的使用等；化學式(chemotherapeutic)的方法則有漱口水及牙膏(rinses and dentifrices)。無疑地，刷牙時配合牙膏或牙粉的使用，是一般民眾維護口腔衛生最常施行的一種型式(Frandsen 1986)，而對於牙菌斑的移除，有研究結果顯示，主要是由於刷牙時的機械性動作將牙菌斑移除。所以刷牙時是否有必要借助牙膏的使用以移除牙菌斑，到目前有許多人仍然存疑，而許多的研究結果也沒有定論。一般則認為經由專業(professional)及居家維護(homecare)的機械式方法，可以做到適當的牙菌斑控制，但是就一般人而言，都無法做到可以維持牙周健康所必須具備的牙菌斑控制，而且也沒有強烈的動機去預防口腔疾病的產生(Wilson 1987)。換句話說，使用這些機械式潔牙用品所須具備的動機及技巧，並非大多數人所能及的，而病人居家的口腔自我維護卻是牙周病治療與預防上不可或缺的部分(Glavind and Nyvad 1987)。據估計，在已開發國家(developed nations)，只有不到三分之一的人口中，能夠確實經由機械式的方法做到適當的牙菌斑控制，而在那些未開發國家中，能做到的比例又更低了。因此以就有人提出以化學製劑輔助機械式

刷牙的方法，對於牙齦的健康將有所助益(Hull 1980; Frandsen 1986; Kornman 1986; Mandel 1988; Andy 1988)。而其後的研究結果也顯示，將含有抗菌效果的化學製劑添加至牙膏中，使其對於牙菌斑的形成產生直接的抑制作用，進而促進牙齦組織的健康，是一個已廣為大眾所認可並接受的方法 (Kornman 1986; Van der Ouderaa 1991; Addy and Renton-Harper 1996)。

現在一般民眾可以在市面上買到各式各樣的牙膏，而且近年來由於人們逐漸有崇尚回歸自然的想法，所以這些年來許多以天然植物配方的產品也廣為大眾所接受。在歐洲，有所謂的天然植物配方牙膏「固齒定」牙膏(Parodontax®)已被使用多年，而其各主成份也標榜有抗菌及抗發炎的效果(Yankell 1988; Shapiro et al., 1994)。

雖然機械式配合化學製劑的使用已有二十幾年的歷史，但是至今仍然沒有開發出一個完美無缺點又無副作用的化學製劑，所以我們試著回過頭來看看自己固有的東西。在我國，中醫藥的使用已有悠久的歷史，其中有些方劑早已被國人所接受並且已使用超過數百甚至是數千年。隨著科學的進步，中醫藥的效果，在醫學的各類疾病中其療效也逐步地被驗證。所以我們也希望在傳統的中藥處方中去尋求適當的配方，經適切的改良，以配合現代人生活的形態，像是刷牙的習慣，將其應用在日常口腔保健上，達到全民口腔保健的目的。目前在國內市場上，最廣為普遍使用的中藥配方牙粉為「治齒靈化學有限公司」所推出的「牙得安牙粉」(牢牙散加味)，並領有衛生署藥品許可証，根據之前的研究結果顯示，「牙得安牙粉」對口腔病原菌的生長有明顯的抑制效果，而且也沒有發現任何造成細胞突變之作用 (Chen 1999)。

所以本實驗的目的即是著重這個配方的臨床測試，檢測中藥配方「牙得安牙粉」在臨床上對於控制牙菌斑及牙齦炎的效果進行評估。

## . 文獻回顧

### 一、牙菌斑的形成

在一個乾淨的牙齒表面，牙齦上牙菌斑在最初兩天先是呈現緩慢的堆積，接下來其厚度逐漸增加，到了第七天時，牙菌斑的堆積達到最大的量，此時，若不加以回復口腔清潔衛生的話，在到了第十至第二十天時，牙菌斑繼續堆積的結果最後導致牙齦炎的產生(Löe et al., 1965; Lang et al., 1973; Page 1986); 而牙齦逐漸的水腫(edema)，也意味著，牙菌斑的堆積已從牙齦上(supragingival)往牙齦下(subgingival)蔓延。近來也有研究顯示，牙菌斑的堆積在牙齦發炎的情況下，會比在一個健康的牙齦組織更加的快速(Ramberg et al., 1994)。牙齦上牙菌斑控制不僅可以清除堆積在牙齒表面的牙菌斑，也可延緩牙結石的形成，對於牙齦炎的治療與預防更是一個根本且有效的方法(Löe et al., 1965)，而牙菌斑的控制也是牙周病治療與維護(maintenance)不可或缺的部分，所以牙菌斑控制實為預防牙醫學(preventive dentistry)的成功與否之關鍵所在。

因此經由有效的牙菌斑控制，建立良好的口腔衛生習慣，不但可以治療和預防牙齦炎，在整個牙周病療程中，也可預防牙周病的復發。基於上述理由，很多研究都強調牙菌斑控制的重要性。牙齦上牙菌斑控制對於牙齦下微生物菌落(microflora)的影響有研究指出，經由嚴謹的牙齦上牙菌斑控制，可改變牙齦下微生物的組成及減少牙周致病菌的數量(Smulow et al., 1983; Katsanoulas et al., 1992; McNabb et al., 1992; Dahlen et al., 1992)。



## 二．機械式牙菌斑控制

一般而言，牙菌斑控制可分為機械式和化學藥劑的使用。機械式牙菌斑控制包括專業牙醫師的超音波牙結石清除(scaling)、牙根整平術(root planing)以及病人本身以牙刷、牙線及其他口腔清潔用品的使用來進行牙菌斑控制。無疑的，刷牙是最普遍的牙菌斑控制的方法，而最常建議使用的刷牙方式則是貝氏刷牙法(Bass Method : Bass 1954)。經由適當的刷牙技巧，可移除牙齦下至少一毫米的牙菌斑(Waerhaug 1981)，但是刷牙對於牙齒鄰接面區域的清潔，其效果仍然有限(Hansen and Gjermo 1971)。有研究結果顯示，若是使用貝氏刷牙法配合牙線的使用，則可使牙菌斑所佔表面積的百分比，從 80%減少到 30% (Reitman et al., 1980)。雖然每天都例行性進行潔牙的工作，卻無法徹底清潔牙齒以預防牙菌斑的堆積，其主要的的原因是缺乏對疾病的認知及去除牙菌斑所需的技巧(Westfelt 1996)。一般而言，牙齦發炎(gingival inflammation)很少會造成病人不舒服、社交上的不方便及失去應有的功能，所以病人相對的也就缺乏警覺及預防的動機 (Leao 1995)。

## 三．化學性牙菌斑控制（抗菌牙膏）

化學性牙菌斑的控制包括抗菌牙膏、漱口水、局部或全身性抗生素的使用。將化學製劑添加至牙膏中，對牙齦上牙菌斑的形成產生直接抑制作用，以促進牙齦的健康，是目前已被接受且廣為使用的方法(Kornman 1986; Van der ouderaa 1991; Addy and Renton-Harper 1996)。以下即針對各種牙膏添加物，用來輔助機械性療法以減少牙齦上牙菌斑及牙齦炎的化學製劑作文獻回顧。

## (一) Chlorhexidine (氯己定)

Chlorhexidine 為一種 Bisbiguanides antiseptics，為目前抑制牙菌斑及減少牙齦炎最有效的化學製劑，而相關的研究也最多(Hull 1980; Addy 1986; Kornman 1986; Lang and Brex 1986)，它是一種廣效性的抗菌劑，可干擾牙菌斑的形成 (Rölla and Melsen 1975)。Chlorhexidine 還有一個特色就是具有實質性 (substantivity)，能附著於口腔組織中再慢慢釋放出來，使 chlorhexidine 作用的時間延長 (Bonesvoll 1974; Lang 1986)。在三個長期的實驗，受測人數超過 1200 人的研究報告指出，Chlorhexidine 可減少牙菌斑約 55%，減低牙齦炎約 45% (Löe et al., 1976; Grossman et al., 1986 & 1989; Manhart et al., 1988)。Chlorhexidine 漱口水的使用濃度，在美國為 0.12% Peridex®，在歐洲最被廣為使用的濃度則為 0.2% (Löe and Schiott 1970; Segreto 1986)。

Chlorhexidine 的副作用包括：造成牙齒及舌頭的外染色 (extrinsic staining of the teeth and tongue)，味覺改變 (taste alteration)，加速牙結石的形成 (excess formation of supragingival calculus)，另外有少數病例報告指出會造成口腔黏膜脫屑性疼痛病灶 (painful desquamations of the oral mucosa)，過敏性反應 (allergic responses) 及腮腺腫大 (parotid swelling) (Flotra et al., 1971; Seymour and Heasman 1992)。

關於 chlorhexidine 所造成牙齒黃褐色染色的副作用，最初有研究建議配合使用氧化劑以減少染色的形成 (Ellingsen et al., 1982)，其後的相關研究也同樣證實此結果 (Eriksen et al., 1983;

Addy et al. 1991)。最近也有研究指出，Chlorhexidine 配合使用氧化劑 peroxyborate，與單獨使用 Chlorhexidine 比較，除能有效降低牙菌斑、牙齦炎外，也可以減少因使用 Chlorhexidine 所造成牙齒外染色的副作用 (Dona et al., 1998; Grundemann 2000)。另外有研究將 Chlorhexidine 與其他試劑一起添加至牙膏中，像是含 1000PPM NaF 及 1% Chlorhexidine 或是含 0.34% zinc lactate 及 0.4% Chlorhexidine 的牙膏，均能顯著減少牙菌斑堆積及牙齦發炎的情況 (Yates 1993; Sanz 1994)，但是這兩種配方與單獨使用 Chlorhexidine 相比，效果都不如預期，而且都會造成牙齒黃褐色染色與加速牙結石形成的副作用。

## (二) Quaternary ammonium compounds (四級胺化合物)

此類藥物像是 cetylpyridinium chloride (CPC)，為許多市售漱口水主要成份，它會造成牙齒的染色。CPC 在人體外實驗研究結果為非常有效的抑菌劑 (antiseptic agent)，但是對於牙菌斑及牙齦炎的效果卻有限。有兩個短期的研究顯示，使用 CPC 漱口水並無附加助益 (Addy 1989, Moran 1991)。雖然它對於口腔有較好的初期固持效果 (initial oral retention)，與 Chlorhexidine 的抗菌效果也相當，但是它對於抑制牙菌斑形成及預防牙齦炎的效果，相較而言卻顯得比較差，可能的解釋原因是它們會經由口腔黏膜快速的吸收 (Bonesvoll and Gjermo 1978)。為了改善快速吸收的缺點，有短期研究指出如果使用控制釋放系統 (controlled release system)，其結果對於牙菌斑指數有顯著的減少效果，但是對於牙齦炎的控制則沒有改善 (Kozlovsky 1994)。

### (三) Fluorides (氟化物)

在預防齲齒方面使用最廣泛的為氟化錫 (stannous fluoride), 酸化磷酸氟素 (acidulated phosphate fluoride) 及氟化鈉 (sodium fluoride)。當氟離子與鈉或與胺類 (amine groups) 組成配方時, 主要的效果為抗齲齒; 而當與錫離子組成配方時, 短期的研究則顯示, 氟化錫有抗牙菌斑及牙齦炎的效果 (Banoczy 1989; Brecx 1993), 可能是歸因於錫離子的作用。另外兩個長期的研究結果則顯示, 含氟化錫的牙膏相較於含氟化鈉的牙膏, 對於減低牙齦炎有較佳的效果 (Beiswanger 1995; Perlich 1995)。氟化錫最主要的副作用是會造成牙齒的染色。

雖然氟化物在齲齒的預防上效果不錯, 而其預防齲齒的能力也已被美國牙醫協會 (American Dental Association) 所認可, 但在牙周病預防及牙齦健康上並沒有明確的效果, 所以對於減少牙菌斑及牙齦炎的效果則尚未被肯定。

### (四) Phenolic compounds (酚類製劑)

#### 1. Essential oils (精油)

此類的代表產品為李斯德林 (Listerine®) 漱口水。李斯德林漱口水基本上是由 oil/phenol 所構成, 其 essential oils 則包括 thymol、menthol、eucalyptol 及 methylsalicate。無論短期或超過六個月以上的研究結果顯示, 李斯德林可減少牙菌斑及牙齦炎達 35% (Lamster et al., 1983; Gordon et al., 1985; Fine et al., 1985)。

主要的副作用包括: 灼熱感 (burning sensation) 而且有些使用者並不喜歡它的味道 (Siegrist et al., 1986)。根據

許多短期及長期的研究顯示，居家使用李斯德林對於牙菌斑同樣有中等程度的抑制效果及些微抗牙齦炎的效果，因此使用李斯德林漱口水被美國牙醫協會認可為居家口腔衛生輔助的方法。但是李斯德林與 Chlorhexidine 相較而言，其口腔固持效果是比較差的，而對牙菌斑的抑制效果也較不理想。有關李斯德林漱口水的研究報告指出可以減少牙菌斑及減輕牙齦炎 (Minah 1989; DePaola 1989; Overholser 1990)，但也有研究結果顯示這類的漱口水並無臨床上的效果 (Grossman 1989; McKenzie 1992)。

## 2. Triclosan

另一個酚類製劑為 Triclosan，Triclosan 在過去主要是用來作除臭劑及肥皂，其化學名稱為 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether。牙菌斑控制的效果約為 Chlorhexidine 的 65% (Mühlemann 1973; Jenkins et al., 1989)。Triclosan 本身的實質性(substantivity)並不好，但是在某些特別的配方組成中，可以增加它的實質性 (Garcia-Godoy 1989)。數個長期的研究結果顯示，將 zinc citrate 與 Triclosan 一起加進牙膏中，對於減少牙菌斑及牙齦炎均有統計學上之顯著差異 (Svatun et al., 1989a; 1989b; 1990; 1993)，然而另一個為期六個月的研究則顯示對於牙齦發炎有顯著改善，至於減少牙菌斑堆積方面則無顯著效果 (Stephen 1990)。

至於加入另一個試劑 copolymer of methoxyethylene and maleic acid (PVM/MA) 的一個短期研究結果顯示，對於減少牙菌斑及牙齦炎均有顯著效果 (Palomo et al., 1994)，而另一

個短期的研究結果則顯示，可顯著減少牙齦上牙結石的形成 (Garica-Godoy et al. 1990)。有研究指出以 triclosan 分別加上 0.75% zinc citrate、2% copolymer 或 5% pyrophosphate 三種配方，其結果顯示，triclosan/zinc citrate 及 triclosan/copolymer 可減少牙菌斑及牙齦炎，而 triclosan/zinc citrate 亦可減少牙結石的形成 (Svaton 1993)。而另一研究則是比較 triclosan/5% zinc citrate、triclosan/2% copolymer 及 triclosan/5% pyrophosphate 三種配方，其結果顯示只有 triclosan/copolymer 對於減少牙菌斑及牙齦炎有顯著效果 (Palomo 1994)。還有另一個研究也是以添加上述三種成份至 triclosan 中作比較，其結果亦只有 triclosan/copolymer 對於牙菌斑的減少有顯著效果，至於減低牙齦發炎則無效果 (Renvert et al. 1995)。關於副作用方面，因為它是屬於非離子抗菌劑，所以它不會造成像是陽離子製劑所引起的染色效果。

這類的產品在歐洲主要有 Colgate Gum Protection Formula(0.3% triclosan, 2% copolymer) , Crest Gum Health (0.3% triclosan, 5% pyrophosphate, 0.243% NaF)及 Mentadent P(0.2% triclosan, 0.5% zinc citrate, 0.243% NaF)。

#### (五) Enzyme (酵素)

較被深入研究的酵素(enzyme)包括：amylase-protease, dextranase, mutanase, zendium® (amyloglucosidase, glucose oxidase)。這類酵素的主要作用機轉有下列二種：(1) 干擾細菌的

附著機制(interference with bacterial attachment mechanisms)

(2) 經由唾液 lactoperoxidase system 來殺菌(Addy 1986)。

#### 1. Amylase - protease

最初將酵素用於抑制牙菌斑較具體的研究為內含 Amylases 及 proteases 的牙膏，根據二個星期的研究結果指出這類牙膏可以減少 50%的牙菌斑堆積；而在七個星期的漱口水研究則顯示可減少 34%的牙菌斑 (Shayer and Schiff 1970)。

#### 2. Dextranase

含 dextranase 成份漱口水的七個星期研究結果，則是令人失望的 (Caldwell et al., 1971; Lobene 1971)，因為 dextranase 只能破壞水溶性聚葡萄糖 (water-soluble glucan)，對於非水溶性的聚葡萄糖 (insoluble glucan) 則無效果，而非水溶性的聚葡萄糖才是形成牙菌斑結構 (architecture) 和牙菌斑附著在牙齒上的重要媒介。

#### 3. Mutanases

Mutanases 在動物實驗中被証實可以干擾細菌附著於牙齒表面，所以對牙菌斑的形成有抑制的效果 (Guggenheim 1980)，但是在臨床上的效果則不盡理想(Kelstrup 1979)，而且對軟組織也有副作用，包括舌頭疼痛 (soreness of the tongue)，局部軟組織潰瘍 (localized ulceration) 和味覺的障礙 (taste disturbances) (Kelstrup et al., 1973; 1979)。

#### 4. Glucose Oxidase (Zendium®)

Lactoperoxidase(LP0) 及 thiocyanite 為正常唾液成份，過氧化氫 (hydrogen peroxide) 則可經由口腔細菌代謝產生，進而作用產生 hypothiocyanite(OSCN-)，可以干擾細菌的細胞代謝，但是一

般的過氧化物濃度太低，而其理想的濃度為 0.001%，所以試著添加 amyloglycosidase 及 glucose-oxidase，藉發酵碳水化合物以產生過氧化氫(Hoogendoorn et al., 1977)。根據初期試驗的研究結果顯示具有抗牙菌斑的效果 (Rotgans and Hoogendorrn 1979)，但臨床的效果則不盡理想 (Afseth and Rolla 1989)。而且當這些酵素加入含有高濃度酒精的漱口水及 surfactants 的牙膏中，令人懷疑的是這些酵素是否還能保持其活性 (Van der Ouderaa 1991)。在 Zendium (containing 0.3% w/w glucose oxidase, 1.2% w/w amyloglucosidase) 的研究則顯示，對於降低牙齦炎有顯著的效果 (Midda and Cooksey 1986)。

## (六) 天然植物粹取物

### 1. Sanguinarine (血根素)

為從植物 *Sanguinaria canadensis* (Bloodroot) 所萃取的一種生物鹼萃取物(alkaloid extract)。化學名稱為 benzophenathradine。短期的研究結果顯示，sanguinarine 對牙菌斑及牙齦炎有一些抑制效果 (Klewansky and Vernier 1984; Wennstrom and Lindhe 1985)，但是在兩個長期的研究則發現，含有 sanguinarine 的牙膏對於牙菌斑及牙齦炎的減少沒有顯著的效果 (Lobene et al., 1986; Mauriello and Bader 1988)。另外有為期六個月的研究顯示，當病人同時使用漱口水及牙膏時，對於牙菌斑及牙齦炎的減少有顯著的效果 (Palcanis et al., 1986; Kopczyk et al., 1991)。唯一的副作用是有些病人會有灼熱感 (burning sensation)。市售商品常加入氯化鋅 (zinc chloride)，來加強它的效果，因為有些金屬鹽類 (metal salts)



具有抗菌的性質(Harrap et al., 1983; Saxton et al., 1986)。常見商品為 Viadent 牙膏及漱口水。

## 2. 固齒定 (Parodontax®)

為天然植物配方牙膏，以五種特別的天然草本植物及一種天然的礦物鹽為主要成分。Parodontax (Madakus, Cologne, Germany)，在歐洲已使用多年，主要成份為重碳酸鹽 (sodium bicarbonate) 及數種草藥萃取物，包括洋甘菊(chamomile)、紫菊科植物 (echinacea)，琴柱草(sage oil)、沒藥(myrrh tincture)，及薄荷(peppermint) (Yankell 1988)。這些成份具有下列的藥效特性：洋甘菊聲稱有抑菌抗發炎的效果，而紫菊科植物 則有增加抵抗感染的能力。琴柱草被認為有抗微生物 (antimicrobial)及除臭(deodorizing)的效果，而沒藥則可作為收斂劑(astringents)，而這些成份從以前就建議添加至牙膏及漱口水中。另有研究針對引起齲齒的 *Streptococcus mutans* 及造成牙齦炎的 *Actinomyces viscosus*，作檢測，並與 Peridex® (0.12% Chlorhexidine) 及李斯德林漱口水作比較，結果顯示 Parodontax®及 Peridex®對於這兩種細菌的生長都有良好的抑制效果 (Yankell 1988)。另外，同一組人的臨床研究結果也顯示，固齒定與其他市售傳統配方牙膏相比，對於減低牙菌斑及牙齦炎也有較佳的效果 (Yankell and Emling 1988)。

但是，後來另一個為期六個月的雙盲試驗結果顯示，使用固齒定雖然可以減少牙菌斑及牙齦炎，但是與其他市售牙膏比較，並無顯著效果(Mullally 1995)，而相同的結果也出現在之前的研究中 (Moran et al., 1991)。

### 3. 中國大陸中藥牙膏

另有研究以中國大陸31個添加中藥的牙膏與另三個美國牙膏(Arm & Hammer®, Crest® 及 Viadent®), 針對是否能抑制 *Streptococcus mutans* 及對牙菌斑形成的影響作檢測, 結果顯示, 87%的測試牙膏中, 可以抑制 *S. mutans* 的生長, 74%的測試牙膏可以抑制 *S. mutans* 形成牙菌斑, 因此認為中藥植物的萃取物可以增進口腔的健康 (Wu-Vuan 1990)。可惜的是, 這個研究並未說明所使用的中藥牙膏所含主成份為何種中藥成分。

## 四、中醫對於牙周病的辯証論治及中藥方劑之應用

早在三千年前的殷商甲骨文中就有「齒疾」(齒病)的記載, 而在唐代王燾所著的《外臺秘要》中, 更記載了有關於刷牙劑及刷牙方法, 該書指出以「升麻半兩、白芷、蒿木、細辛、沈香各三分, 寒水石六分, 右六味搗末篩為散, 每朝楊柳枝咬頭軟, 占取藥揩齒, 香而光潔」。而早在南北朝時期, 就有揩齒的習慣, 有的用手, 有的是用楊柳枝, 所用的材料大都是鹽, 也有其他藥物。《醫說》還有用鹽水漱口治療牙齦出血的記載。羅天益《衛生寶鑑》有「刷牙藥遺山牢牙散」, 以細末早晚刷牙。由以上可知自唐、宋、元以來, 口腔的衛生就已開始受到重視, 而中藥古籍所記載的方劑與方法都有一定的實用價值 (中國醫學史 1994)。

由於中、西醫學對於治療哲學與理論的不同, 所以對於疾病的診治也隨之不同。就牙醫領域中的牙周病而言, 西醫認為是清潔不當由細菌所引起。而中醫則認為牙周病, 大多由於先患了其他的牙病, 如牙疳、牙瘡等轉變而成。得了牙病以後, 加上氣血不足, 並受外感風

邪寒涼相搏而成，又或者是因為胃熱上昇而釀成此病。因此，牙齒失健，多因腎陰不足，虛火上浮，胃陰虧虛，中焦濕熱熏蒸，大腸熱結，熱毒上攻等造成。所以牙周病在辨証分類中，大致為可分為胃火灼盛、腎陰不足及脾氣虛損等三類。

在中醫的治療原則上，用補腎瀉火，補腎中以滋陰為主，瀉火中又以除虛火為主。同時也應注意健脾益氣，它既有助於滋腎，也利於清胃，然後再根據其他併發症狀的特點，增減藥物。所以針對上述三大類及不同的症狀及個人的需求，分別有不同的內服治療方劑：(1) 胃火灼盛：「清胃散」加味；(2) 腎虛不足：「知柏地黃湯」加味；(3) 脾氣虛損：「歸脾湯」。(漢方對疑難症之治療 1990)

至於其他治療牙周病的內服古方有：柳枝湯「太平聖惠方」卷三十四，玉液煎「醫醇賸義」卷二，蒼玉潛至湯「醫醇賸義」卷二，清熱甘露飲「醫宗金鑑」卷五十二，清胃湯「醫宗金鑑」卷六十五、薄荷連翹湯「中醫喉科學講義」引冰玉堂驗方。

就外用方劑而言，則有雄黃麝香散「普劑方」卷六十九，牢牙地黃散「蘭室秘藏」卷中，揩齒散「太平聖惠方」卷三十四，枸杞根散「卷三十四」，牢牙散「蘭室秘藏」卷中，牙藥麝香散「御藥院方」卷九，神功丹「重樓至鑰」卷上，牛黃生肌散「外科大成」卷三，人中白散「外科正宗」卷四，固齒丹「萬病回春」卷五，宣風牢牙散「景岳全書」卷六十，兒茶散「雜病源流犀燭」卷二十三，荊槐散「仁齋直指方」卷二十一，胡桐淚散「醫宗金鑑」卷六十五（古今圖書集成醫部全錄 1991）等藥方供牙周病外用。

## 五、中藥配方「牙得安牙粉」

### (一) 配方來源

由以上可知牢牙散(李東垣，蘭室秘藏)亦為常用治療牙周疾

病外用方劑之一，主要成份有羌活、龍膽草、升麻等；而中藥配方「牙得安牙粉」即為「牢牙散加味」牙粉，主要成份有羌活、龍膽草、升麻、地骨皮、青監、梅片等，配合現代之技術製成牙粉配合刷牙使用。

## (二) 基礎試驗

關於牙得安牙粉之基礎試驗研究結果顯示(1)對口腔病原菌的生長有明顯抑制效果；(2)未見任何細胞突變之作用；至於動物實驗的研究結果則是對於以棉線結紮方式引起田鼠牙周病之療效，未有明確之效果，但有上皮組織容易再生之情形產生 (Chen 1999)。

## (三) 牙得安牙粉之中藥主成份

### 1. 升麻(Cimicifugae Rhizoma)

升麻為常用中藥，《神農本草經》將之列為上品，因本植物莖葉如麻，而性上升，故名。《本草綱目》云：「升麻引陽明清氣上行，」。升麻來自毛茛科(Ranunculaceae)植物的乾燥根莖，主要成份有阿魏酸(Ferulic acid)、異阿魏酸(Isoferulic acid)、咖啡酸(Caffeic acid)、升麻醇(Cimigenol)、升麻精(Cimifugin)、維絲鹼(Visnagin)、正維絲鹼(Norvisnagin)、維絲敏醇(Visaminol)。藥理療效有鎮痛、消炎、抗菌、鎮靜作用。

### 2. 地骨皮(Lycii Radicis Cortex)

地骨皮以枸杞收錄於《神農本草經》並列為上品。來源為茄科(Solanaceae)植物枸杞(Lycium Chinense Mill.)的乾燥

根皮。主要成份有：桂皮酸(Cinnamic acid)和多量酚類物質、甜蔡鹼(Betaine)、-谷固醇(-Sitosterol)。藥理療效有抗菌作用(在體外可抑制金黃色葡萄球菌的生長)。

### 3. 羌活(Notopterygii Rhizoma)：

羌活為常用中藥，始載於《神農本草經》之獨活項目下，並列為上品。來源為繖形科(Umbelliferae)多年生草本植物羌活(Notopterygium incisum ting)的乾燥根莖。主要成份有：揮發油、-谷固醇、歐芹屬素乙(Imperatorin)、有機酸及生物鹼等。藥理療效有鎮痛、鎮靜及抗菌作用。

### 4. 龍膽草(Gentianae Radix)

龍膽草為常用中藥，一名膽草，收錄於《神農本草經》並列為上品。來源為龍膽科植物龍膽(Gentianae Scabra Bge.)或同屬植物之乾燥根莖。主要成份有：龍膽寧鹼(Gentianine)、龍膽苦(Gentiopicrin)及龍膽三糖(Gentianose)。藥理療效有消炎、抗菌、解熱、瀉肝膽實火。

### 5. 青鹽

主要成份為氯化鈉，在《神農本草經》中被列為下品，外治風熱牙痛。

(簡明藥材學 1985，中國藥材學 1988，現代中醫各科教材系列 3.中藥學 1989，中藥藥理學 1996)

## (四) 中藥複方製劑之使用

在中藥的治療歷史中，大多使用複方而不使用單方來治療疾病，是因為經過許多年代的醫療實踐，認識到將幾種藥物配合起來，採用一定的劑型，治療效果更好，於是逐漸形成了方劑。方

劑，是在應用單味藥治病，進而用兩味以上藥物治病的基礎上逐漸形成的，又經歷了專病專方與辯証論治相結合的過程，不斷的發展成熟。藥物的功用各具特性，既有其長處亦有其不足，因此藥物經過合理的配伍組成方劑，其目的第一是為了發揮藥物的協同作用以提高其療效，或改變其原有的功能產生新的療效，所謂「藥有個性之專長，方有合群之妙用」，即是此意。第二是為了辯証用藥全面照顧以擴大治療範圍，適應比較複雜病症的需要。第三是對峻烈之品或有毒藥物可制其偏性解其毒性，以消除對人體的不利因素。所以藥物組成方劑之後，既能相輔相成又能相反相成，展現出方劑配伍的優越性，而這也正是傳統中藥的治療哲學（中醫方劑學 1989）。

## . 實驗目的

化學製劑應用在牙周疾病的治療，已有一段時間而且也相當普遍，不過其主要成份大都是藉由化學方式合成。這些主要成份除了有抑菌、殺菌的效果外，多半具有不可避免的副作用，它們究竟適不適合長期使用及是否還有其他潛在的副作用，也是我們應該考量的地方。在歐美已有許多天然植物的粹取物或是其衍生物被添加至牙膏中，用以預防及治療口腔疾病，特別是齲齒及牙周疾病，而數個研究也已証實這些粹取物具有抗發炎及抗菌特性(Yankell 1988)。基於這些研究所獲得的資料顯示，在牙膏中加入天然植物粹取物或其衍生物以維護口腔的健康及預防口腔疾病似乎是一個可行的方法。

我國之中醫藥典籍其實有許多關於牙周疾病治療處方之記載，不過至今仍無較具公信之醫學數據可供參考，所以我們希望從目前在台灣較廣為使用之中藥配方「牙得安牙粉」開始，評估其在臨床上的使用價值。中藥配方「牙得安牙粉」是源自古方「牢牙散加味」，其主要成份有升麻、地骨皮、羌活、龍膽草及青鹽、梅片等矯味劑，而這些主要成份均是本草綱目有記載之藥物，而且也大多有抗菌、抗發炎的性質。根據之前的基礎研究結果顯示，「牙得安牙粉」對口腔病原菌的生長有明顯抑制效果而且也沒有導致細胞突變之情形產生。

本試驗的主要目的即是檢測中藥配方「牙得安牙粉」對於牙菌斑的控制及牙齦炎療效之臨床評估。

# . 材料及方法

## 一、材料

### (一) 所需材料

1. 牙得安牙粉及不含中藥主成份之安慰劑牙粉 (圖一)
2. 軟毛牙刷(Oral B 35 , Oral B laboratories) (圖二)
3. 牙菌斑顯示劑 (D & C Red #28 dye) (圖三)

### (二) 受測者來源及檢測地點

#### 1. 受測者來源：

中國醫藥學院師生及附設醫院牙科病患與鄰近社區的住戶，年齡為 18-35 歲，共一百一十名。

#### 2. 檢測地點：中國醫藥學院附設醫院牙科 (圖四)

## 二、方法

### (一) 實驗設計(Experimental design)

#### 1. 本實驗採兩組雙盲、安慰劑控制、隨機平行試驗設計

(double-blind, placebo-controlled, randomized parallel design)。

#### 2. 分組方法：

為了確定每組治療前基準點(baseline)的狀況是相當的，所以在分組時主要根據性別、治療前的牙菌斑及牙齦炎指數，分層隨機將受測者分配至以下兩組中之一組。

(1) 實驗組：使用「中藥配方牙得安牙粉」

(2) 控制組：使用不含中藥主成份之安慰劑牙粉(placebo)

安慰劑牙粉成份：碳酸鈣、磷酸二鈣、薄荷、發泡劑(硫酸酯及矯味劑(糖精)



3. 最初參加試驗者共 110 人,經篩選且最後完成全程檢測者共 86 人, 每組各 43 人。

4. 整個研究主要分為兩個部分來進行：

(1) 第一階段 (受測者的篩選)：

在第一次檢測時, 首先經由臨床的口腔檢查並配合問卷的調查, 包括醫學及牙醫病史, 來篩選合適的受測者。

1) 臨床口腔檢查：

受測者必須具備下列條件：

- a. PSR score 小於或等於 2
- b. 最少有二十顆自然牙齒及 6 顆自然門牙 (incisor)
- c. 牙齦指數 (Lobene et al., 1986) 須大於或等於 1.25
- d. 牙菌斑指數 (Turesky 1970) 須大於或等於 2

受測者若有下列情況者則須排除在外：

- a. 有口腔重大病變者
- b. 有裝戴固定或可移動式矯正裝置者
- c. 有裝戴可移動式之贖復裝置者

2) 問卷調查：

有以下狀況者則將之排除, 包括：

- a. 對牙膏的使用曾有過敏或造成口腔黏膜不適之現象者
- b. 在試驗開始前六個月內曾使用抗生素 (antibiotics) 或抗發炎 (anti-inflammatory) 藥物者
- c. 曾使用免疫抑制劑 (immunosuppressants)：  
cyclosporin；抗癲癇藥物 (anti-epileptic agent)：Dilantin；抗高血壓藥物 (antihypertention)-鈣離子阻斷劑：Nifedipine 及抗凝血劑 (anticoagulant)

- d. 懷孕中或有使用口服避孕藥之婦女
  - e. 有其他嚴重系統性疾病者，包括：肝炎、糖尿病、肺結核、心血管疾病、腎臟病及後天免疫不全症候群。
- 3) 向受測者解釋所有相關檢測內容及過程，並依其自由意願決定是否參與此研究，並請受測者填寫試驗同意書。
  - 4) 在第一次檢測的一星期內，對受測者進行完整徹底的全口潔牙及預防治療 ( full mouth scaling and prophylaxis )，指導並統一刷牙方法 - 貝氏刷牙法 ( Bass Method )。
  - 5) 安排受測者之固定檢測時間 ( 早上、下午或晚上 )，以符合受測者之平常生活形態。

(2) 第二階段 (進行為期八個星期的中藥牙粉試驗及檢測)：

- 1) 第二階段的主要目標是要比較實驗組 (內含中藥主成份的牙得安牙粉) 及控制組 (不含中藥主成份的安慰劑牙粉)，兩者使用後的效果。經由指導受測者正確刷牙方法 (貝氏刷牙法) 之後，再配合牙粉之使用，比較此兩組對於牙菌斑控制及牙齦炎改善的效果。
- 2) 第一次檢測後兩個星期，確定受測者能確實執行所指導的刷牙方法時，開始提供牙粉給受測者使用。
- 3) 在檢測期間，嚴格要求受測者只能使用我們所發給的牙刷 (Oral B 35) 及牙粉，一天使用兩次早、晚各一次，刷牙方法統一採用「貝氏刷牙法」，每次刷牙時間固定為三分鐘。之後，每兩星期約受測者回診檢測，檢測項目如前所述。四星期後提供另一支新牙刷供受測者使用。
- 4) 我們將給每位受測者一份每天使用紀錄表，提醒受測者一

天使用兩次，並記錄使用時間，而在回診檢測時亦需繳回剩餘牙粉及檢查牙刷使用情形，以便觀察及記錄受測者使用情況，以確定受測者能確實符合此研究的要求。

- 5) 受測者在此八個星期之檢測期間，不得輔助使用漱口水及牙間清潔用品，包括牙線、牙間刷等。在受測期間，並不會禁止受測者接後必須的牙科治療，例如齲齒填補及根管治療等，但其他的預防保健方法(像是 prophylaxis)在檢測結束前則不被允許。若受測者無法遵守規定，則終止其參與檢測。
- 6) 最後，經由本實驗所獲得的資料分析，可提供我們了解內含中藥成份的牙粉是否比完全不含中藥主成份的牙粉對於牙菌斑的減少及牙齦炎的降低有更好的效果。

## (二) 檢測項目及步驟

### 1. 檢測項目：

所有受測者在試驗前、中、後皆須記錄(1)牙齦指數(Lobene et al., 1986) (2)牙菌斑指數(Turesky 1970) (3)牙齒染色指數(Macpherson 2000) 及(4)口腔軟組織之情況。在檢測時請助理人員在記錄表上記錄。

### 2. 檢測步驟：

以下為每次檢測時，所例行執行的步驟。受測者在接受檢測時皆在牙科診間進行(中國附設醫院牙科)，並以牙科診療椅上之配燈為標準照明。

- (1) 先以目測檢視受測者口腔軟組織的情況。然後，再以牙科氣槍(compressed air)吹乾受測者口腔，再採用 Modified

Gingival Index (Lobene et al., 1986) 評估受測者牙齦發炎的情形。

- (2) 繼之，以 Modified Lobene Stain Index (Macpherson 2000) 評估牙齒外在染色的情形。
- (3) 最後，將牙菌斑顯示劑塗佈於受測者口中，再以 Modified Quigley & Hein Plaque Index, 1962 (Turesky 1970) 記錄受測者牙菌斑堆積及分佈的情形。

### (三) 檢測時所採用的指數系統

#### 1. 牙齦指數

- (1) 指數系統採用 Modified Gingival Index (Lobene et al., 1986)
- (2) 評估部位 (圖五)

此指數將牙齦分為邊緣牙齦區(marginal gingival unit)及乳頭牙齦區(papillary gingival unit)兩個部分。若以全口 28 顆牙齒為例，全部需要檢測的部位總共有 108 處，包含 52 處 papillae 及 56 處 margins。

- (3) 評估標準

牙齦發炎的程度經由下列的標準而給予不同的指數：

0 : absence of inflammation

1 : mild inflammation; slight change in color, little change in texture of any portion of but not the entire marginal or papillary gingival unit

2 : mild inflammation; criteria as above but involving the entire marginal or papillary gingival unit

3 : moderate inflammation; glazing, redness, edema, and/or hypertrophy of the marginal or papillary unit.

4 : severe inflammation; marked redness, edema and/or hypertrophy of the marginal or papillary gingival unit, spontaneous bleeding, congestion, or ulceration.

#### (4) 計算方式

牙齦平均指數 =

受測區域牙齦指數之總和 / 全部受檢測部位數

## 2. 牙齒之外在染色指數

(1) 指數系統採用 Modified Lobene Stain Index (Macpherson 2000)

(2) 評估部位 (圖六)

a. 受測牙齒: 上、下顎門牙區

(包括 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41 及 42)

b. 將每顆受測牙齒的頰側/唇側面分為四個部分:

Gingival (G): 2mm wide strip running parallel to the gingival margin. The limit towards the incisal edge given by the end of the interdental papilla;

Body of tooth (B): central area of buccal/labial aspect, between gingival and distal/mesial sites, extending to incisal edge;

Mesial (M) : visible area between line angle and adjacent

tooth, ending at the interdental papilla(i.e. start of gingival site);

Distal (D): as for mesial (M) site

(3) 評估標準(Intensity)

0: no stain present, natural tooth colouration

1: faint stain

2: clearly visible stain, orange to brown

3: dark stain, deep brown to black

3. 牙齦上牙菌斑指數

(1) 指數系統採用 Modified Quigley-Hein Plaque Index (Turesky 1970) , 需使用牙菌斑顯示劑(erythrosin disclosing solution)。

(2) 評估部位 (圖七)

記錄所有牙齒的頰側(buccal)及舌/顎側(lingual/palatal)面, 並將每顆牙齒分為六個區域, 包括: mesio-facial, mid-facial, disto-facial, mesio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal 及 disto-lingual/palatal。第三大臼齒則不予以記錄。

(3) 評估標準

0: 沒有牙菌斑

1: 不連續的牙菌斑在牙齦邊緣之牙面

2: 連續性, 但其寬度不超過 1 毫米的牙菌斑在牙齦邊緣之牙面

3: 連續性, 而且寬度超過 1 毫米, 但未達 1/3 牙面的牙菌斑

4: 牙菌斑堆積的範圍超過牙面 1/3, 但未達 2/3 牙面

5: 牙菌斑堆積的範圍超過 2/3 牙面

(4) 計算方式

牙菌斑指數 =

檢測區域之指數總和/全部受檢測區域數

(四) 統計方法

本實驗所採用的統計方法如下：

1. 評估兩組間 (實驗組與控制組) (between groups) 使用效果之異同採取 Wilcoxon Mann-Whitney U Test
2. 評估兩組前、後 (intra-group) 效果之異同則採用 Wilcoxon Signed-Rank Test

## . 結果

最初有 110 位受測者參與本試驗，經過篩選而且最後完成整個試驗過程者共有 86 位，其中有 39 位女性及 47 位男性，平均年齡為 23.9 歲（表一）。根據受測者日誌的記錄及每次回診繳回剩餘牙粉及牙刷刷毛的耗損情形，顯示受測者都能確實遵守本試驗的規範。關於牙得安牙粉及安慰劑牙粉在基準點（baseline）之各項指數的評估，根據數據顯示，兩組在試驗開始的情況是相當的，並沒有統計學上的顯著差異（表二）。

#### 一、中藥配方「牙得安牙粉」相較於「安慰劑牙粉」，對於牙齦炎的改善有統計學上的顯著差異

兩組的牙齦指數從基準點到每次回診的檢測都有逐漸減少的趨勢。Modified Gingival Index 的平均值(Mean)及標準差(Standard Deviation)，包括第二、第四、第六及第八個星期時回診檢測的牙齦指數值，並針對全口平均值(All Mean)、頰側面(Buccal Surface)、舌側面(Lingual Surface)及邊緣牙齦區 (Marginal Gingival Unit) 及乳頭牙齦區 (Papillary Gingival Unit) 等部位進行分析（表三）。實驗組與控制組在第二、第四及第六星期的檢測，兩組的牙齦指數並無顯著差異；但是在第八個星期時，除了舌側面的牙齦指數在兩組之間沒有顯著差異外，其他的區域，包括頰側面 ( $p=0.018$ )、邊緣牙齦區 ( $p=0.046$ )、乳頭牙齦區 ( $p=0.033$ ) 則有顯著不同，而全口牙齦指數平均值也達到統計學上的顯著差異 ( $p=0.029$ ) (圖八)。

根據 Wilcoxon 符號等級檢定，分析同一組使用牙粉前、後牙齦指數之比較，包括基準點與第二星期、第二與第四星期、第四與六星期及第六與第八星期間同組內 (intra-group) 之前、後比較，實驗與控制組均有統計學上的顯著差異 ( $p<0.01$ )。



## 二、中藥配方「牙得安牙粉」，相較於「安慰劑牙粉」，對於牙菌斑的控制也有統計學上的顯著差異

牙得安牙粉與安慰劑牙粉從基準點 (baseline) 到每次回診的檢測，牙菌斑指數也有逐漸降低的趨勢。兩組牙菌斑指數 (Plaque Index) 的平均值 (Mean) 及標準差 (Standard Deviation)，包括第二、四、六及八個星期時回診檢測的牙菌斑指數，並針對全口平均值 (All Mean)、頰側面 (Buccal Surface)、舌側面 (Lingual Surface)、牙面區 (Body Region) 及鄰接面區 (Proximal Region) 作分析比較 (表四)。首先，兩組在基準點、第二、第四及第六星期的全口平均牙菌斑指數並無統計學上的差異 ( $p > 0.05$ ) (圖九)；但是在第六個星期時，兩組在舌側面 (Lingual Surface) (圖十) 及鄰接面區 (Proximal Region) (圖十一) 的牙菌斑指數有統計學上的顯著差異 ( $p$  值均為 0.003)。到了第八個星期，兩組牙菌斑指數就全口平均值、舌側面、鄰接面區等部位也都有統計學上的顯著不同， $p$  值分別為 0.026, 0.002 及 0.002。

根據 Wilcoxon 符號等級檢定，分析同一組使用牙粉前、後牙菌斑指數之比較，安慰劑牙粉在基準點與第二星期 ( $p < 0.001$ )、第二與第四星期 ( $p < 0.001$ ) 都有統計學上的顯著不同，但是在第四與第六星期 ( $p > 0.05$ ) 及第六與第八星期 ( $p > 0.05$ ) 前後的比較，雖然指數有減少，但是在統計學上則沒有顯著差異。而「牙得安牙粉」則是在基準點與第二星期、第二與第四星期、第四與第六星期及第六與第八星期間的前後比較，在統計學上均有顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

## 三、使用中藥配方「牙得安牙粉」並不會引起牙齒外在染色的情形

在基準點時我們對受測者的牙齒進行預防治療 (prophylaxis) 的

工作，所以每位受測者在基準點時的染色指數均為零。而在檢測期間及試驗結束後，我們並未偵測到受測者有因使用牙粉而造成牙齒外在染色之情形，因為染色指數在控制組與實驗組一直都是維持在“0”直到試驗結束。

#### 四、在整個檢測過程及試驗結束後，並無發現任何因使用牙粉而造成之明顯副作用產生

在八個星期的檢測過程中，兩組各有 3 位受測者出現口腔潰瘍 (oral ulceration) 的情形，但潰瘍都在兩個星期之內就痊癒，並且這些受測者也都持續參與本試驗，而根據受測者表示，在參與本試驗之前也曾出現相同的口腔潰瘍。另外，控制組中則有 5 位受測者在刷完牙粉後，有口腔乾燥之情形。

## 討論

## 一、受測者(Subjects)

### (A) 受測者的篩選與分組

若受測者有牙周炎的話，可能無法顯現出製劑的效果；相反的，如果受測者本來牙齦及牙菌斑情況就很不錯的話，也同樣會減少製劑的實際效果，所以有牙周炎或是牙菌斑、牙齦炎不明顯都不適合參與本試驗。因此，在本試驗開始前，所有受測者必須用牙周篩選記錄(periodontal screening and recording)，檢視其牙周組織狀況。所有參與本實驗之受測者的 PSR 指數皆需小於或等於 2，以確定受測者沒有牙周炎，因為有牙周炎時則病人需要接受完整的牙周治療；化學製劑的漱口水及牙膏，在臨床上雖然可以控制牙菌斑及有助於減少牙齦炎，但對牙周炎的治療並無實際效益。所以，在篩檢時若受測者是屬於高危險群的牙周病病患，則須另外再約門診時間進行徹底完整的牙周檢查。因此，接受篩選的個體其 Modified Loebene Gingival Index 必須大於 1.25，有牙周炎或牙齦健康狀況非常好都不適合參與此研究。

部分的口腔腫瘤會破壞牙周組織，而某些藥物的長期使用也會惡化牙周疾病，例如：抗高血壓藥、抗癲癇藥、免疫抑制劑等。內分泌的改變也間接造成牙周組織的發炎，像某些婦女牙齦炎的情況，會隨著月經週期而變化，而有些婦女在懷孕期間可能會有較嚴重的牙齦炎，甚至在牙齦上出現「懷孕瘤」，造成容易出血的現象，而口服避孕藥也會造成類似的現象。另外，抗凝血劑的使用也會影響牙齦指數之判讀，因為牙齦出血為我們所使用 Modified Gingival Index 的評估標準之一。在試驗開始前我們藉由問卷的調查，若發現有以上情形者，則不適合參

加本實驗。

本研究的受測者是以隨機方式分成兩組，我們並將受測者限定在一定的年齡層（18-35歲），性別分配的比例也相當，甚至是相似的生活環境，以儘可能減少這些會影響結果的因素。雖然有研究指出受測者刷牙動機的強弱及牙醫師反覆的指導，才是改善口腔衛生的重要因素，而年齡、性別、職業、教育水準，都不是主要的影響因子(Frandsen 1986)，不過在本試驗中仍對這些因素加以控制，以減少兩組間的變數。

### (B) 霍桑效應 (Hawthorne Effect) 的影響

在我們篩選完測試對象之後，有時仍無法確保完全沒有偏差(bias)，因為在測試過程中這些人並非完全沒有改變，其中包括受測者行為及心理認知的改變。根據許多有關口腔衛生的研究發現，受測者於居家例行使用安慰劑，結果也有很大的改進，但是他們所使用的應該是沒有牙菌斑抑制效果的安慰劑，而這種整體性的改善在許多的醫學及牙科臨床試驗中也可以見到，這種現象稱之為霍桑效應(Hawthorne Effect)。這種效應的產生是由於受測者參與試驗而有預期心理可以得到療效，以及檢測者潛意識希望受測者的情況是有所改善的結果。霍桑效應主要是來自安慰劑即「控制組」，受測者大多會因為參與試驗的關係，而有較強的動機去做好較高標準的口腔衛生清潔工作，特別是在那些較看得見及較好刷的地方，受測者在刷牙的時候會較用心去刷，像是頰側面。因此一個有效的牙菌斑抑制劑，比較容易在那些牙刷較刷不到的地方顯現出其效果。

其實霍桑效應對於牙菌斑及牙齦炎的試驗是非常困擾的，往往會因為控制組本身的變化，而遮蔽了實驗組的效果，所以

如果無法控制這些因素的話，一個真實的口腔衛生研究似乎是很難做得到的，不過困難的是我們似乎是無法避免霍桑效應的產生，而且也無法預料它究竟掩蓋了多少程度的真實效果。

儘管實驗組對於牙菌斑及牙齦炎的控制有良好的效果，可是仍然要到第八個星期兩組才出現統計學上的顯著差異，不過實驗結果也顯示各組在基準點之後都有顯著的改善，所以本試驗仍然無法排除受測者因參與實驗而產生的正向改變 (positive change) 所引發的霍桑效應 (Jeffcoat 1992)，當然控制及實驗組情況的改善，如前所述，還可能是來自正確刷牙技巧的增進、對受測者進行口腔衛生指導 (oral hygiene instruction) 以及在基準點時對所有的受測者進行預防治療 (prophylaxis) 所造成的整體效果。

### (C) 受測者應遵守試驗規定

受測者是否遵從試驗規定，也是影響臨床試驗準確性的關鍵之一，特別是抗牙菌斑及抗牙齦炎製劑的評估。我們所能作的是儘可能選擇可信任的受測者，並叮嚀其刷牙的時間及遵守試驗規定，以及要求受測者每次檢測時繳回剩餘牙粉及檢查牙刷耗損情形，以便了解受測者使用情形。不可否認的，受測者在牙醫師或衛生助理監督下刷牙的情況，一定比受測者自己在家刷牙來得徹底和仔細，不過這在臨床執行上仍有一定的困難度。此外，受測者在試驗開始的時候，可能可以非常配合試驗的進行，不過時間一久執行也就沒有那麼嚴謹了。根據某些研究顯示，牙齦出血指數 (Bleeding-on-probing Score) 的降低是可以經由預防治療 (prophylaxis) 和加強刷牙動機 (motivation) 來達到，不過這些因素的影響，通常一般多是出現在試驗剛開

始的時候，所以在試驗第一個月的時候指數就可以降到最低，可是在接下來的六個月，指數反而逐漸向上爬升(Stephen et al., 1990)。

## 二、試驗方法

### (A) 實驗設計

本試驗所採用的實驗設計為兩組雙盲及安慰劑控制之隨機平行試驗(double-blind, placebo-controlled, randomized parallel design)，我們要求廠商將不含中藥主成份的安慰劑牙粉，不論在包裝外觀及味道上都做成與「牙得安牙粉」一樣，以配合實驗需要。本研究的主要目的即是探討此一源自古方「牢牙散」改良之中藥配方「牙得安牙粉」對於臨床上牙菌斑的控制及牙齦炎的改善是否有效，因此實驗設計主要是檢測整個中藥配方的效果，而不是針對中藥牙粉中之活性成份分別來探討。

### (B) 試驗之規定

許多的文獻指出，刷牙的「時間長短」及「每天次數」是影響牙齦上牙菌斑控制的關鍵所在；另外受測者對牙刷操作的靈敏度、刷牙動機的強弱及對疾病的認知也是非常重要的( DeVore 1990; Hodges 1991 )。

#### 1. 「刷牙時間的長短」(brushing time)

有一項在門診評估受測者完成一次日常例行刷牙所需時間的研究結果顯示，受測者自己估計的時間為 154.6 秒，而實際刷牙的時間卻只有 56.7 秒 (Yankell 1981)。另外一個在義大利沒有發表的研究，直接在受測者家中觀察刷牙的時間，結果顯示平均刷牙時間為 37 秒，而且大約有四分之一的人，刷牙所

花的時間不到 20 秒 (Cox and Cowell 1983) , 這些研究說明了一般受測者都容易高估自己刷牙的時間。至於刷牙的時間與牙菌斑清除效果二者的關係, 有研究報告指出, 在前牙唇側部分, 第六十秒時牙菌斑的清除效果為 48%, 而在第三分鐘時, 清除效果為 64%, 但是花同樣的時間, 在後牙部分, 效果則顯較差, 在第六十秒時, 清除效果為 38%, 而在第三分鐘時, 清除效果為 55% (Hodges et al., 1991) 。所以相信, 刷牙所花的時間愈長, 對於牙菌斑的清除效果應有所提升, 但是提升的幅度, 也應該會隨著時間的增長而減少。在本實驗中, 我們主要是希望以刷牙的動作將牙粉均勻地帶至口腔中, 所以並不特別強調機械式對於牙菌斑的清除效果, 因而對受測者刷牙的時間我們皆只規定為三分鐘而不加以長, 再加上本實驗為雙盲、安慰劑控制之平行試驗, 相信這也可以稀釋因機械式潔牙效果所造成的影響。

## 2. 「刷牙的頻率」(brushing frequency)

許多的研究結果顯示, 大約 50% 的受訪者宣稱自己一天刷兩次牙, 不過這些數據可能因為是填寫問卷的關係, 而使受訪者有意無意地提高了自己口腔清潔的頻率 (Van der Ouderaa 1991)。

## 3. 「牙刷刷毛的耗損」情形

牙刷刷毛耗損的情形也會影響牙菌斑的控制。就大多數國家而言, 這些牙刷製造廠商可能平均兩年中, 賣不到每個人一支牙刷。而在已開發國家情況則較好, 每人每年有 1-1.5 支牙刷的汰換率, 但是這樣的牙刷汰換率仍舊偏低, 而且牙刷刷毛耗損及遭污染的情況也相對提高 ( Van der Ouderaa 1991) 。

根據以上的研究報告, 不難了解大多數人對於維護口腔衛

生以促進牙周組織健康的態度及行動，就算是在已開發國家，也都是嚴重不足的。在本實驗中為了控制這些影響因子，我們在實驗開始前教導並指定受測者採用「貝氏刷牙法」刷牙，經過反覆確認受測者都能確實執行「貝氏刷牙法」之後，才開始發給所屬牙粉進行第二階段的試驗檢測工作。統一刷牙方法可固定每位受測者刷牙的動作（藉此將牙粉帶進口腔），我們還統一受測者刷牙的時間（每次三分鐘），並規定刷牙的頻率（一天兩次，早、晚各一次），另外為了去除牙刷品質及刷毛耗損的因素，以免影響到牙菌斑的控制，在檢測過程中，我們提供受測者每人兩支 Oral B 軟毛牙刷使用，四個星期更換一支。

## (C) 指數的選擇

### 1. 牙齦指數

當有牙齦炎時，常可見牙齦有以下情況的改變，包括：顏色、體積、形狀、質地及完整性。本試驗所採用的指數系統為 Modified Gingival Index (MGI; Lobene et al., 1986)，是由 Gingival Index (Löe and Silness 1963) 改良而來。MGI 的好處包括對牙齦炎初期及微小視覺改變提供一個非侵犯性的評估 (noninvasive evaluation)；另外，其檢測方式是完全以目測評估牙齦炎，而不以探測 (probing) 或施壓 (pressure)，以避免造成流血而導致指數判讀之誤差。MGI 可以用來評估全口或是某些特定牙齒 (Such as Ramfjord teeth) 的牙齦狀況。

### 2. 染色指數

評估「牙得安牙粉」是否會造成牙齒外在染色，本試驗採用 Modified Stain Index (Macpherson 2000) 來進行評估，此



指數比起傳統的染色指數 (Lobene Stain Index, 1986) , 更可依區域不同而各別分析, 進而提供較高的鑑別力。

### 3. 牙菌斑指數

在以牙齦上牙菌斑評估為主的臨床試驗中, 如何選擇一個適當的牙菌斑指數是很重要的, 而所選擇的牙菌斑指數應該是可以量化, 在使用時必須是簡單、方便及高重複性 (high reproducibility)。其中一種牙菌斑指數為 Modified Navy Plaque Index (Elliott et al., 1972), 它強調的地方是在鄰牙區 (proximal area, including mesial and distal site) 及靠近牙齦的區域, 對於牙冠部區域的牙菌斑則較不重視, 這種指數使用起來較為煩雜, 而且檢測者必須要有一定的熟悉度。根據最近的研究指出, Modified Quigley & Hein Plaque Index (Turesky 1970) 與 Modified Navy Plaque Index 在單一檢測者的臨床試驗中, 對於牙菌斑的評估都具有足夠的統計學上之效力 (sufficient statistical power), 而且也有高度的可重覆性, 兩者都可用來檢測牙菌斑移除的效果 (Matthijs 2001)。在本實驗中, 我們採用了 Turesky Plaque Index 作為牙齦上牙菌斑的評估指數, 並將其原本只是評估頰側及舌側面, 再進而細分為 mesio-facial, mid-facial, disto-facial, mesio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal 及 disto-lingual/palatal (Palomo et al., 1994), 更詳細針對刷牙不容易清潔乾淨的鄰接牙面區域, 包括近心面及遠心面作評估, 以期在配合刷牙的情況下, 作合理的牙菌斑檢測。另外, 牙菌斑顯示劑的使用, 則可使牙菌斑在充足的光線下更容易識別其存在。

### 三、試驗結果

#### (A) 牙菌斑及牙齦炎之控制

根據實驗結果顯示，兩組在各自前後 (intra-group) 之比較，對於牙菌斑及牙齦炎皆有所改善。而在兩組之間 (between-group) 的最後一次檢測(第八個星期)結果顯示，內含中藥主成份的「牙得安牙粉」比不含中藥主成份的「安慰劑牙粉」，對於牙齦炎及牙菌斑的抑制有統計學上的顯著效果 ( $p < 0.05$ )。因此，中藥複方「牙得安牙粉」相對於不含中藥主成份安慰劑牙粉對於控制牙齦炎及牙菌斑為一有效的製劑，其實本實驗所使用的中藥配方牙得安牙粉其中的各個主要成份，大都具有抗菌及抗發炎的性質，而本實驗的結果也印証了這些特質。

根據數個研究結果顯示，化學製劑對於牙齦炎的預防及治療主要是在頰側及舌側面 (Siegrist et al., 1986; Segreto et al., 1986; Grossman et al., 1986)，本試驗在第八個星期檢測時，也有同樣情形產生，發現兩組在邊緣牙齦區 (包括頰側及舌側) 有統計學上的顯著差異 ( $p < 0.05$ )，不過我們另外還發現，也正如我們所預期的，在乳頭牙齦區，兩組在第八個星期的檢測時，也同樣有統計學上的顯著差異 ( $p < 0.05$ )。

有關牙菌斑指數的影響方面，我們在第六及第八星期的檢測發現，兩組在所有舌側面及鄰接面區都有統計學上的顯著差異 ( $p < 0.01$ )，可是在頰側面及牙面區 (Body area) 兩組則無顯著差異 ( $p > 0.05$ )，可能的解釋原因是本實驗採用的實驗方法並非將中藥配方成份以漱口水的方式帶至口腔，而需借助刷牙的方式來達到效果；雖然在實驗中也固定了刷牙的方法與時間，但不可否認的是，正確的刷牙方法對於牙菌斑及牙齦炎的

控制，基本上就有一定的效果，對於一般人而言，特別是在頰側及前牙區這些看得到及較好刷的地方，改善的效果更是顯著，而這也符合前面所提到的霍桑效應。本實驗也發現在這些地方的牙菌斑指數，兩組在各階段組間（between-group）的比較，並無統計學上的差異。在本實驗中，除了機械式的潔牙外，因為禁止受測者在檢測期間使用任何輔助性的牙間清潔工具，而牙刷最主要清潔的部位為頰側、舌側及咬合面，所以基本上在靠近鄰接面的區域是牙刷比較刷不到的地方，因此在這個區域因機械式而去除牙菌斑的影響應該是比較少的；此外，舌側面相較於頰側面而言，也是一般人在刷牙時比較刷不好的地方。然而正如我們所期盼的，我們的實驗結果發現在第六及第八個星期，「牙得安牙粉」與安慰劑牙粉兩組之間的比較在這些地方都有統計學上的顯著差異，因此我們的結論是「牙得安牙粉」對於牙菌斑有抑制的效果。

此外，為什麼到了第八個星期兩組才有顯著的不同，另一個可能的解釋原因是所使用的中藥配方牙粉中的活性成份需要較長時間的作用，才能發揮其效果。

本試驗所用之中藥配方「牙得安牙粉」，其主要成份有升麻、地骨皮、龍膽草、羌活等，雖然根據「本草綱目」所述都有抗菌及抗發炎等效用，但對於牙菌斑之抑制作用究竟是屬於何種機制--是直接的抑菌與殺菌作用，還是間接的干擾牙菌斑的形成，似乎在未來的研究領域裏有探討的空間。

## （B）中藥牙粉並不會產生牙齒染色的副作用

成人牙齒外在染色的顏色經常是黃色或是黃褐色，而且一般都與所攝取的食物以及是否喝紅酒、咖啡、茶及抽煙有關

(Vogel 1975; Addy et al., 1979; Joiner et al., 1995)。經由其他的研究發現，深褐色的染色則與使用局部抗菌製劑 (topical antibacterial agent) 有關，像是 chlorhexidine 漱口水。另外根據臨床經驗也有發現因服用中藥而造成牙齒之外在染色，尤其是服用煎劑之中藥，至於使用中藥配方「牙得安牙粉」是否會造成染色，根據本實驗研究結果則沒有發現因使用中藥牙粉而造成牙齒染色之現象，這可能是因為中藥牙粉中含有研磨劑再加上有刷牙的機械動作，因此不只是染色不易附著，甚至還有去除染色的效果。

#### 四、牙膏的成份及臨床測試方法

##### (A) 牙膏 (dentifrices) 的成份

根據美國牙醫協會 (ADA) 的記載，一般牙膏的成份包含了：

- (1) 研磨劑 (abrasives)：可移除碎屑、殘渣及剩餘染色；
- (2) 發泡劑 (foaming agents)；
- (3) 溼潤劑 (humectants)；
- (4) 賦形劑 (excipients)：可穩定牙膏配方，避免固相、液相的分離；
- (5) 芳香劑 (flavoring)；及
- (6) 治療劑 (therapeutic agents)

一般而言，漱口水配方中所含的賦形劑 (excipients) 較能與正價有機成份 (positively charged organic agents)，酚類製劑 (phenolic agents) 及一些金屬離子相容；然而牙膏則因使用賦形劑的關係，而減低了對金屬離子及酚類製劑的相容性 (Van der Ouderaa 1991)。雖然一般的牙膏在清除牙菌斑上，可能是藉由清潔劑和研磨劑的成份來達成 (Moran 1988)，不過當抗菌成份添加至牙膏中時，反而會因為牙膏中的某些成份，像是溼潤劑 (humectants)、清潔劑 (detergents) 及芳香劑 (flavoring) 而影響了這些抗菌成份的實質性 (substantivity)

及臨床活性(clinical activity)(Cummins 1997)。

有許多宣稱對牙菌斑及牙齦炎有抑制效果的商品，在臨床試驗上的結果卻令人失望，可能的原因有下列幾點：(1)缺乏實質性(substantivity) (2)缺乏持續釋出有效濃度 (3)與牙膏中其他成份不相容 (4)有不適合長期使用之副作用產生 (Van der Ouderaa and Cummins 1989)。然而，大多數固持性(retention)較好，而且可慢慢釋出的物質，大都是陽離子，但是它卻常常與傳統牙膏配方較不相容，因此也阻礙了這一類抗菌劑的發展，而 Triclosan，為非離子抗菌製劑，可以和牙膏成份中的陰離子表面作用劑(anionic surfactant)及其他成份相容。

至於本實驗之中藥配方「牙得安牙粉」中的活性成份，是屬於離子或是非離子抗菌劑，我們仍無法確定，因為此配方為複方，而且各主要成份，又由許多其他次成份所組成，所以其確切機制，有待未來進一步之研究。

## (B) 試驗中牙膏使用的方式

有些研究將牙膏以漱口(slurry)的型式來測試，主要目的是想要知道療效是否主要來自牙膏中的可溶性成份(soluble components)，而不是來自研磨劑的效果 (Moran 1991)。本實驗所用的型式為粉狀，而非膏狀，最主要的原因是廠商在技術上還無法克服將中藥牙粉製成膏狀的困難，但是也因此避免了為製成膏狀型式而影響其本身的抗菌效果，例如牙膏中含有 sodium lauryl sulphate 成份則會減弱 chlorhexidine 抗牙菌斑的效果(Addy et al., 1983; Moran and Addy 1984; Jenkins et al., 1991)。本實驗以牙粉的形式進行臨床檢測，其實也

符合最初古方「牢牙散」使用的形式--粉劑，相信能將試劑原有的效果作最完整的評估，只不過受測者大都反應有使用不習慣的困擾。在本實驗中，以牙粉配合刷牙的方式使用，而不以漱口的型式使用，主要的原因是要將牙粉均勻的溶解有其技術上的困難，所以還是以刷牙的方式配合使用，而這也是最符合一般民眾日常生活口腔衛生保健的習慣。

### (C) 臨床試驗的規範

1. 根據研究，一個理想的抗牙菌斑製劑必須具有下列特性 (Van der Ouderaa 1991) :

- (1) 有對抗口腔微生物的功能。
- (2) 有實質性(Substantivity)，不至於在使用後立刻被吸收或分解掉。
- (3) 在貯存時，具有穩定的化學性質。
- (4) 不會造成染色或對口腔黏膜產生不良反應等副作用。
- (5) 沒有毒性。
- (6) 不會造成抗藥性菌種(bacterial resistance)或似機性病原(opportunistic pathogen)的過度生長。

2. 美國牙醫協會 (ADA) 的試驗準則：

ADA 在 1986 年提出了關於評估控制牙齦上牙菌斑及牙齦炎的新化學製劑之試驗準則如下：

- (1) 受測者族群應為典型的產品使用者。
- (2) 有效成份(active product)應可用於正常之配方(normal regimen)，並與安慰劑作比較。
- (3) 必需為交叉(crossover)或是平行(parallel)的實驗設計。

- (4) 試驗時間至少六個月，以評估此化學製劑應用於口腔的安全性。
- (5) 須微生物取樣(microbiological sampling)，以進行牙菌斑的定性分析(qualitatively analysis)。
- (6) 牙菌斑、牙齦炎及微生物取樣在基準點、第六個月及檢測過程中應予以記錄。
- (7) 在整個試驗過程中，不會產生致病(pathogenic)或似機性(opportunistic)微生物。
- (9) 產品的毒性分析 (toxicological analysis) 應該包含致癌性(carcinogenicity)及致突變性(mutagenicity)的檢測，及藥物安全性的評估。

在我們的臨床試驗中，雖然採用統一的刷牙方法，而且也確定受測者能確實執行我們所要求的刷牙方式後才開始進行試驗，但是因為受測者不在我們的監督下進行刷牙的動作，所以也有可能造成某些程度的誤差。本研究主要是探討中藥配方牙粉對控制牙菌斑及牙齦炎之效果，而延續的研究仍有很多值得探討的空間。我們希望在往後的研究中，增加受測者的人數、擴大不同年齡層的檢測對象、加長檢測的期間、由牙科助理執行刷牙程序的監控及進行口腔微生物的採樣等以稀釋可能影響效果評估的各個因素。可能的話，也希望在未來的研究中進一步針對中藥配方中的每個主要成份作評估，以檢測是那些成份，在整個配方中扮演最重要的角色，甚至進一步來探討中藥配方對控制牙菌斑形成的機轉。

## · 結論

一、中藥配方「牙得安牙粉」相較於不含中藥主成份「安慰劑牙粉」，對

於減輕牙齦炎及抑制牙菌斑均有顯著的效果。

二、在整個實驗過程中，並無發現任何因使用中藥配方「牙得安牙粉」而產生的明顯副作用，包括牙齒的外在染色。

三、本實驗結果顯示，中藥配方「牙得安牙粉」配合正確刷牙方法的使用，對於維護牙齦的健康及減少牙菌斑的生成，似乎是一個有效且可行的方法。無疑的，這對那些相信及習慣使用中藥的人而言，在琳琅滿目的口腔衛生保健產品上又多了一項選擇。