

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.047

慢性牙周炎患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平及临床意义

杨 巍¹, 常 卫^{2 Δ}

1. 陕西省安康市人民医院, 陕西安康 725000, 2. 陕西省西安市大兴医院, 陕西西安 71000

摘 要:目的 探讨慢性牙周炎患者龈沟液中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-8(MMP-8)水平及与牙周指标的相关性,以及牙周基础治疗对其的影响。方法 选取 2016 年 5 月至 2019 年 5 月于安康市人民医院口腔门诊就诊的 205 例慢性牙周炎患者作为患者组,根据牙周指标分为轻中度组[牙周各大探诊深度(PD) ≤ 5 mm,附着丧失(AL) < 5 mm,82 例]和重度组(PD ≥ 5 mm,AC ≥ 5 mm,123 例);另外,选取同期牙周健康体检者 100 例为对照组。收集对照组体检时和患者组牙周基础治疗前后的牙周指标[牙周出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、PD 和 AL],检测龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平,分析各指标相关性,并观察牙周基础治疗对这些指标的影响。结果 对照组、轻中度组、重度组龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组、轻中度组、重度组患者 PD 依次升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度组患者 SBI、PLI、AL 均高于轻中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关分析显示,患者组治疗前龈沟液 IL-6 水平与 SBI、PLI、PD、AL 均呈正相关关系($r = 0.623, 0.726, 0.531, 0.573, P < 0.05$);患者组治疗前龈沟液 TNF- α 水平与 SBI、PD 呈正相关($r = 0.514, 0.675, P < 0.05$);患者组治疗前龈沟液 MMP-8 水平与 PLI、PD、AL 呈正相关($r = 0.462, 0.593, 0.534, P < 0.05$);患者组患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);牙周基础治疗后,患者组患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 牙周炎患者的龈沟液中 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平均出现明显升高,并且与多种牙周炎临床指标具有相关性。龈沟液中这 3 项指标的水平监测,对于判断牙周炎的严重程度、疗效和预后具有积极的作用。

关键词:慢性牙周炎; 龈沟液; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-8

中图法分类号:R781.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)14-2085-03

牙周炎是由牙龈及牙周支持组织上的微生物所导致的慢性炎症疾病,牙周组织炎症和牙周袋形成、牙槽骨吸收明显及进行性的附着丧失是其主要临床表现^[1]。其发病的主要机制是口腔中感染微生物及感染后产生的内毒素所导致的免疫系统的功能障碍。龈沟液是龈沟内微血管中经内皮细胞间隙渗入至龈沟内的液体,有研究指出龈沟液中的部分细胞因子在整个牙周炎的发病过程中起到了重要的作用^[2]。本研究对慢性牙周炎患者龈沟液中的细胞因子 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平变化及临床意义进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2019 年 5 月于安康市人民医院口腔门诊就诊的 205 例慢性牙周炎患者作为患者组,纳入标准:(1)符合《牙周病学》中慢性牙周炎的诊断标准^[3];(2)至少有 2 个磨牙存在 1 个或以上位点牙周袋最大探诊深度(PD) ≥ 4 mm,附着丧失(AL) ≥ 1 mm;(3)既往身体健康,无内科系统疾病史及吸烟史;(4)一年内无牙周治疗、手术治疗及正畸史;(5)近 3 个月无抗菌药物、非甾体类抗炎药、

避孕药、免疫调节剂使用史。排除标准:(1)全口余留牙 < 20 颗;(2)患牙颈部有龋损或填充体;(3)无法配合完成牙周基础治疗者。另外,选取同期牙周健康体检者 100 例作为对照组。所有纳入研究者均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。对照组(PD 为 1~3 mm,无 AL):男 46 例、女 54 例,年龄 35~63 岁、平均(45.1 $\pm$ 4.9)岁,BMI 17.5~23.6 kg/m²、平均(20.5 $\pm$ 1.6)kg/m²。患者组根据牙周指标分组:轻中度组(PD ≤ 5 mm,AL < 5 mm,82 例):男 38 例、女 44 例,年龄 33~67 岁,平均(44.8 $\pm$ 4.5)岁,BMI 17.9~23.3 kg/m²、平均(20.8 $\pm$ 1.3)kg/m²;重度组(PD > 5 mm,AL ≥ 5 mm,123 例):男 60 例、女 63 例,年龄 33~65 岁、平均(45.8 $\pm$ 4.0)岁,BMI 17.2~24.0 kg/m²、平均(21.1 $\pm$ 1.5)kg/m²。各組间一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 牙周检查和基础治疗 由同一医师检测所有人组者 4 颗牙(12、11、21、22 位点)的牙龈沟出血指数(SBI)、菌斑指数(PLI)、PD 和 AL。患者组给予常规

Δ 通信作者,E-mail:ybakr21@163.com。

牙周基础治疗:(1)指导患者自我控制菌斑的方法和口腔清洁工具如牙刷、牙线及牙间隙刷的正确使用;(2)拔除预后差和不利修复的患牙;(3)分 4 次(每月 1 次,每次治疗全口四分之一)行龈上洁治、龈下刮治以清除菌斑、牙石,修整根面;(4)消除菌斑滞留的因素,如充填龋洞、改正不良修复体等。

1.2.2 龈沟液相关指标检测 对照组于体检时,患者组于治疗前 1 周和治疗后 1 个月,清水漱口后清除牙龈上的菌斑,选择 3 处不相邻位点,于牙颊侧近中位点属于非修复体基牙处,采用无菌滤纸条称质量法收集龈沟液样本,10 000 r/min 离心 10 min,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平,酶标仪和试剂盒由武汉博士德公司提供,操作由同一医师严格按说明书执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行处理与分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;龈沟液指标与牙周指标的相关性采用 Pearson 直线相关分析; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平比较 对照组、轻中度组、重度组患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α	MMP-8
对照组	100	51.3 $\pm$ 7.6	214.6 $\pm$ 22.7	11.2 $\pm$ 2.9
轻中度组	82	62.9 $\pm$ 7.1	289.3 $\pm$ 31.6	22.5 $\pm$ 3.3
重度组	123	74.4 $\pm$ 6.9	356.2 $\pm$ 33.9	37.2 $\pm$ 3.4
<i>F</i>		12.342	15.331	11.539
<i>P</i>		0.005	<0.001	0.007

2.2 各组牙周指标的比较 对照组、轻中度组、重度组患者 PD 依次升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度组患者 SBI、PLI、AL 均高于轻中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组牙周指标的比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	SBI	PLI	PDI(mm)	AL(mm)
对照组	100	0	0	1.35 $\pm$ 0.42	0
轻中度组	82	2.67 $\pm$ 0.68	2.84 $\pm$ 0.70	3.34 $\pm$ 0.71	3.13 $\pm$ 0.26
重度组	123	3.82 $\pm$ 0.77	3.75 $\pm$ 0.63	5.83 $\pm$ 0.69	7.12 $\pm$ 0.53
<i>F</i>		13.351	10.286	14.533	17.624
<i>P</i>		0.003	0.012	0.001	0.000

2.3 患者组治疗前龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平与牙周指标的关系 Pearson 相关分析显示,患者组治疗前龈沟液 IL-6 水平与 SBI、PLI、PD、AL 均呈正相关($r = 0.623, 0.726, 0.531, 0.573, P < 0.05$);患者组治疗前龈沟液 TNF- α 水平与 SBI、PD 呈正相关($r = 0.514, 0.675, P < 0.05$);患者组治疗前龈沟液 MMP-8 水平与 PLI、PD、AL 呈正相关($r = 0.462, 0.593, 0.534, P < 0.05$),见表 3。

表 3 患者组治疗前龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平与牙周指标的相关性						
牙周指标	IL-6		TNF- α		MMP-8	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SBI	0.623	0.025	0.514	0.020	0.259	0.346
PLI	0.726	0.018	0.133	0.415	0.462	0.037
PD	0.531	0.034	0.675	0.012	0.593	0.015
AL	0.573	0.021	0.262	0.152	0.534	0.022

2.4 牙周基础治疗后龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平变化 牙周基础治疗后,患者组患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);牙周基础治疗后,患者组患者龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 牙周基础治疗后龈沟液 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α	MMP-8
对照组	100	51.3 $\pm$ 7.6	214.6 $\pm$ 22.7	11.2 $\pm$ 2.9
患者组	205			
治疗前		69.8 $\pm$ 5.3	318.7 $\pm$ 26.2	31.3 $\pm$ 3.6
治疗后		57.6 $\pm$ 6.8 ^{*#}	267.4 $\pm$ 28.9 ^{*#}	17.6 $\pm$ 3.0 ^{*#}
<i>F</i>		8.634	10.937	7.335
<i>P</i>		0.025	0.010	0.033

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与患者组治疗前相比,[#] $P < 0.05$ 。

3 讨 论

细胞因子是指由免疫细胞经过刺激后分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白,能够通过与相应的受体结合发挥生物学作用^[4]。细胞因子也存在于健康人群体内,并且细胞因子之间可以通过相互作用和相互制约发挥作用。慢性牙周炎产生的主要原因是由于发生了微生物的感染而导致的一系列的炎症反应^[5]。患者的龈沟液来源于血清、龈下菌斑及其代谢产物,目前也是现阶段发现的唯一的直接从体液渗出的液体,其大部分的成分与血清相同,目前研究显示其成分的变化在整个牙周炎的发生和发展过程中具有重要的意义^[6]。目前研究最多的与牙周炎相关的 3 种细胞因子是 IL-6、TNF- α 、MMP-8,其中 IL-6

是由成纤维细胞、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和多种肿瘤细胞分泌的,能够促进淋巴 B 细胞分化和促进炎症的发生^[7]。TNF- α 作为一种典型的炎症因子主要是由淋巴细胞和单核巨细胞产生,在整个炎性反应过程中具有重要的意义^[8]。MMP-8 是基质金属蛋白酶类(MMPs)家族中的一员,该物质可以通过直接或间接的降解细胞外基质(ECM)来破坏牙周组织,有研究报道,该细胞因子在整个牙周炎的发生、发展过程中起到了致炎的作用^[9]。

本研究发现,随着牙周炎的加重 SBI、PLI、PD 及 AL 均出现了明显上升,同时 IL-6、TNF- α 、MMP-8 各指标的水平也出现了明显的上升。同时,研究中发现 SBI、PLI 与 TNF- α 、IL-6 具有明显的正相关性。分析原因为 SBI 和 PLI 的上升反映了牙周细菌数量和分泌内毒素的增加,而二者上升必然会导致与炎症相关的细胞因子的增加^[10]。其中 TNF- α 作为由淋巴细胞和单核巨噬细胞产生的炎性细胞因子,会促进整个牙周部位炎症发生、发展过程。同时 IL-6 作为白细胞介素的一种,能够刺激参与免疫反应的细胞增殖和分化,加重炎性反应^[11]。在炎性反应达到一定的阶段,龈沟内的 MMP-8 水平也会出现上升,该物质的主要功能就是直接或间接的降解 ECM 来破坏牙周组织,进而促进牙周炎症的进一步的加重^[12]。PD 和 AL 是反映牙周炎牙周袋深度的特征性指标,其中 PD 代表龈缘至袋底或龈沟底的距离,而 AL 代表牙结合上皮向牙根方向发生移位^[13]。在本研究中发现,IL-6、TNF- α 、MMP-8 与上述两个指标也呈明显的正相关。PD 和 AL 两项指标反映了牙龈部位的组织破坏程度,同时也能够间接的反应炎性反应的严重程度^[14]。TNF- α 不但可以作为一种参与炎性反应的因子,同时也能够促进机体产生胶原酶,促进骨组织的吸收。MMP-8 的增加能够通过降解结缔组织来破坏牙周组织,IL-6 的促炎作用也会加快整个病变过程,继而导致牙龈附着力的下降和牙周袋的扩大^[15]。此外,本研究发现,牙周炎患者经过基础治疗后虽然各细胞因子相对于治疗前均出现了明显的下降,但是还是要高于健康人。因此推测上述龈沟液中的 3 种细胞因子可能参与了慢性牙周炎的发病。

综上所述,牙周炎患者的龈沟液中 IL-6、TNF- α 、MMP-8 水平出现明显升高,并且与多种牙周炎临床指标具有相关性。龈沟液中这 3 项指标的水平监测,对于判断牙周炎的严重程度、疗效和预后具有积极的作用。

参考文献

[1] 王玉玲. 光动力疗法辅助非手术治疗对慢性牙周炎患者

龈沟液 MMP-8、TNF- α 和 TIMP-1 水平的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(8): 1323-1326.

[2] 张君琦, 张倩. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者疗效及炎症因子影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23): 3628-3630.

[3] 孟焕然. 牙周病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 161-165.

[4] 刘秋月, 向学熔, 张红梅, 等. 内脂素作为慢性牙周炎潜在生物标志物的 Meta 分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(2): 189-194.

[5] XU X, LI X, CHEN Q, et al. Detection of Treponema denticola in chronic periodontitis by quantitative real-time polymerase chain reaction[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(3): 1463-1469.

[6] 胥丹妮, 靳赢, 王越, 等. 肥胖伴牙周炎患者龈沟液及血清中脂联素与内脂素的表达[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(12): 1129-1132.

[7] 辜义陆, 缪克红. 氧氟沙星联合甲硝唑对牙周炎患者血清与龈沟液相关指标的影响观察[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(2): 161-163.

[8] 秦红霞, 柯雅莉, 郭春杰, 等. 慢性牙周炎中龈沟液的 S100A12 和 MMP-8 浓度变化及两者关系探究[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(3): 467-470.

[9] 马欣, 李昊, 丑海燕, 等. 牙周基础治疗对慢性肾脏病伴牙周炎患者牙周指数及龈沟液炎症因子和肾功能指标的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(3): 255-257.

[10] 李昕, 王欣, 吴迪, 等. 青少年糖尿病患者血浆及龈沟液中白细胞介素-1 β 和 C 反应蛋白水平[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(3): 538-542.

[11] 林传艳. 牙周基础治疗对重度侵袭性牙周炎患者血清及龈沟液中 TNF- α 、IL-4 水平的影响[J]. 当代医学, 2018, 24(20): 105-107.

[12] 郑琼琪, 王淑芳, 金煌. 治疗依从性与慢性牙周炎患者 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平、基础治疗疗效的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1849-1852.

[13] 赵西珍, 张松涛, 高黎. NLRP3、IL-18、IL-1 β 与牙周炎的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1879-1882.

[14] 陈明月, 施俊. 培氟沙星联合盐酸米诺环素治疗牙周炎的有效性以及对患者龈沟液中炎症因子的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 42-43.

[15] TASKAN M M, KARATAS O, BALCI YUCE H, et al. Hypoxia and collagen crosslinking in the healthy and affected sites of periodontitis patients[J]. Acta Odontol Scand, 2019, 77(8): 600-607.

(收稿日期: 2020-02-06 修回日期: 2020-05-11)