

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.019

牙周炎伴慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者相关 牙周指标和龈沟液指标的研究

庄贤文¹, 陈展泽², 兰 倩³, 罗海玲¹

1. 广东省佛山市口腔医院(佛山市牙病防治指导中心)检验科, 广东佛山 528000; 2. 广东省佛山市第一人民医院
检验科, 广东佛山 528000; 3. 广东省佛山市口腔医院(佛山市牙病防治指导中心)牙周病科, 广东佛山 528000

摘 要:目的 探讨并研究牙周炎伴慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)患者相关的牙周指标和龈沟液指标,为临床提供诊治依据。**方法** 选取单纯慢性牙周炎(CP)患者、单纯 AECOPD 患者、中重度 CP 伴 AECOPD 患者和全身及牙周健康体检者各 30 例分别作为 CP 组、AECOPD 组、CP+AECOPD 组和对照组。分别对所有研究对象龈沟液炎症因子[白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],以及牙周指标[出血指数(BI)、探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)、菌斑指数(PLI)]和细菌群落相对丰度进行检测。**结果** CP+AECOPD 组患者 PLI 以及 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显高于 CP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在门水平,CP+AECOPD 组在厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和变形菌门的相对丰度均明显高于 CP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在属水平,CP+AECOPD 组在纤毛菌属、棒杆菌属、链球菌属和普氏菌属的相对丰度明显高于 CP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 牙周炎伴 AECOPD 患者牙周损伤程度高于单纯牙周炎患者,CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子水平升高以及细菌种类与牙周炎存在密切关系,可为牙周炎患者诊治提供重要依据。

关键词:牙周指标; 龈沟液指标; 牙周炎; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)15-2214-04

Study on retated periodontal indexes and gingival crevicular fluid indexes in patients with periodontitis complicating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHUANG Xianwen¹, CHEN Zhanze², LAN Qian³, LUO Hailing¹

1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Stomatology Hospital (Foshan Dental Disease Prevention and Control Guidance Center), Foshan, Guangdong 528000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan,

Guangdong 528000, China; 3. Department of Periodontology, Foshan Municipal Stomatology

Hospital (Foshan Dental Disease Prevention and Control Guidance Center),

Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To explore and study the related periodontal indexes and gingival crevicular fluid indexes in the patients with periodontitis complicating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) so as to provide a basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Each 30 cases of simple chronic periodontitis (CP), simple AECOPD, moderate and severe CP complicating AECOPD and systemic and periodontal healthy subjects undergoing the physical examination were selected as the CP group, AECOPD group, CP + AECOPD group and control group respectively. The gingival crevicular fluid inflammatory factors (IL-6, IL-8, CRP, TNF- α), periodontal indexes (BI, PD, CAL, PLI) and relative abundance of bacterial community in gingival crevicular fluid were detected in all subjects. **Results** The PLI, CRP, TNF- α , IL-6 and IL-8 levels of the CP + AECOPD group were significantly higher than those of the CP group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). At the level of phylum, the relative abundance of Chlamydomonas, Bacteroides, Fusobacteria and Proteus in the CP + AECOPD group were significantly higher than that in the CP group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). At the genus level, the relative abundances of Ciliates, Corynebacterium, Streptococcus and Prevotella in the CP + AECOPD group were significantly higher than those in the CP group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$).

作者简介:庄贤文,男,副主任技师,主要从事临床免疫学检验技术研究。

本文引用格式:庄贤文,陈展泽,兰倩,等.牙周炎伴慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者相关牙周指标和龈沟液指标的研究[J].检验医学与临床,2021,18(15):2214-2217.

Conclusion The degree of periodontal injury in the patients periodontitis complicating AECOPD is higher than that in the patients with simple periodontitis. The increase of inflammatory indexes including CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 and bacterial species have the close relation with periodontitis, which can provide an important basis for the diagnosis and treatment of the patients with periodontitis.

Key words: periodontal index; gingival crevicular fluid index; periodontitis; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是较为常见的一种呼吸系统疾病,具有不完全可逆、进行性加重的特点^[1],可进一步发展为肺源性心脏病和呼吸衰竭。全球每年约 300 万人死于 COPD,约占全球总死亡人数的 5%^[2],目前我国 COPD 患病率约占 40 岁以上人群的 13.7%,位列全球死亡原因的 4 位^[3]。牙周炎是由牙菌斑中细菌侵犯牙周组织引起的一种慢性破坏性疾病^[4],可与全身疾病相关,研究表明牙周炎对 COPD 发病、发展有一定的促进作用^[5-6],牙周状况较差的患者 COPD 急性发作的频率会升高^[7]。本研究通过检测牙周炎伴慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者相关的牙周指标和龈沟液指标,探讨其临床诊治意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—12 月到广东省佛山市口腔医院(以下简称该院)就诊的 30 例单纯慢性牙周炎(CP)患者作为 CP 组,其中男 18 例、女 12 例,平均(37.5±13.2)岁;选取同期到佛山市第一人民医院就诊的 30 例单纯 AECOPD 患者作为 AECOPD 组,其中男 16 例、女 14 例,平均(40.2±10.3)岁;选取同期到该院和佛山市第一人民医院就诊的 30 例中重度 CP 伴 AECOPD 患者作为 CP+AECOPD 组,其中男 18 例、女 12 例,平均(39.2±12.4)岁;另选取同期到该院检查的 30 例全身及牙周健康体检者作为对照组,其中男 15 例、女 15 例,平均(36.3±9.5)岁。入选标准:(1)所有 AECOPD 患者符合中华医学会呼吸病学分会修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年版)》中 COPD 的相关诊断标准^[8];(2)所有 CP 患者临床诊断为中重度 CP,全口余留牙≥20 个;(3)患者及其家属对本研究知情并同意。排除标准:(1)合并有严重器质性疾病如心、肝、肾功能不全者或内分泌、血液疾病者;(2)有其他可能与牙周炎有关的全身性疾病;(3)3 个月内使用抗菌药物或含漱液者,6 个月内进行牙周治疗者。各组研究对象的年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 对所有研究对象的 4 个牙(12、11、21、22)进行牙周检查和龈沟液采集,记录牙周指标包括出血指数(BI)、探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)、菌斑指数(PLI)。将待取样牙的龈上菌斑和软垢清除并待牙面吹干后,用 Whatman 滤纸(2 mm×10 mm)插入龈沟底 30 s 进行标本采集,取出滤纸浸入含 0.2 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)的 EP 管

中充分振荡摇匀,以 3 000 r/min 离心 10 min 取上清液^[9]备用,使用酶联免疫吸附试验检测龈沟液中白细胞介素(IL)-6、IL-8、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。IL-6、IL-8、TNF- α 使用罗氏诊断产品有限公司提供的全自动免疫分析仪及配套试剂盒进行检测,CRP 使用深圳国赛生物技术有限公司提供的特定蛋白分析仪(Astep PLUS)及配套试剂盒进行检测。所有操作均严格按照试剂盒说明书操作方法进行,并采用同一批号的试剂检测,排除非特异性干扰,以保证检测结果的稳定性和可比性。采用基于 16S rRNA 基因的高通量测序方法检测 CP 组和 CP+AECOPD 组各 30 份标本的细菌组成。将所有标本送至深圳华大基因股份有限公司进行检测,获得两组标本的细菌分析数据。

1.3 观察指标 分别对所有研究对象的龈沟液炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP),以及牙周指标(BI、PD、CAL、PLI)和细菌群落相对丰度进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组牙周指标比较 与对照组比较,CP 组和 CP+AECOPD 组 BI、PD、CAL、PLI 明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 CP 组比较,CP+AECOPD 组 PLI 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各组龈沟液中的炎症因子对比 与对照组比较,CP 组和 CP+AECOPD 组 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 CP 组比较,CP+AECOPD 组 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者龈沟液在门水平细菌群落的相对丰度比较 在门水平,CP+AECOPD 组在厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和变形菌门的相对丰度明显高于 CP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者龈沟液在属水平细菌群落的相对丰度比较 在属水平,CP+AECOPD 组在纤毛菌属、棒杆菌属、链球菌属和普氏菌属的相对丰度显著高于 CP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 各组牙周临床检测指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BI	PD(mm)	CAL(mm)	PLI
对照组	30	1.74±0.33	2.19±0.48	0.05±0.01	1.43±0.26
CP 组	30	3.22±0.43 *	4.83±0.56 *	3.18±0.42 *	2.38±0.35 *
AECOPD 组	30	1.87±0.39	2.21±0.53	0.06±0.02	1.47±0.22
CP+AECOPD 组	30	3.28±0.61 *	5.04±0.45 *	3.17±0.33 *	2.69±0.46 * [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CP 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 各组龈沟液中的炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
对照组	30	4.08±1.02	4.02±1.24	2.26±0.62	4.46±1.44
CP 组	30	6.98±1.25 *	6.21±4.11 *	4.63±1.48 *	10.26±3.13 *
AECOPD 组	30	14.64±1.87 *	4.89±1.34	9.15±1.27 *	14.64±4.55 *
CP+AECOPD 组	30	19.16±2.03 * [#]	11.09±6.28 * [#]	13.37±2.19 * [#]	31.63±9.37 * [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CP 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组患者龈沟液在门水平细菌群落的相对丰度比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	厚壁菌门	拟杆菌门	梭杆菌门($\times 10^{-4}$)	变形菌门($\times 10^{-4}$)
CP 组	30	0.11(0.06~0.18)	0.04(0.02~0.06)	1.52 (1.26~2.45)	2.26 (1.77~3.73)
CP+AECOPD 组	30	1.05(0.92~1.17)	0.06(0.03~0.10)	4.27 (3.78~5.06)	3.28 (2.88~4.39)
<i>P</i>		0.01	0.01	0.03	0.02

表 4 两组患者龈沟液在属水平细菌群落的相对丰度比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	纤毛菌属	棒杆菌属	链球菌属	普氏菌属
CP 组	30	1.66(1.15~2.63)	0.22(0.16~0.33)	0.13(0.09~0.15)	0.04(0.02~0.05)
CP+AECOPD 组	30	2.81(2.47~4.11)	0.61(0.42~0.78)	0.21(0.15~0.24)	0.05(0.03~0.09)
<i>P</i>		0.01	0.01	0.01	0.01

3 讨 论

CP 主要通过以下方式影响 COPD 患者的疾病进展^[10]: (1)牙周组织是炎性介质储存库; (2)龈下菌斑是细菌储存库; (3)CP 和 COPD 危险因素相似。同时,牙周炎和 COPD 在疾病发展过程中会释放多种炎性介质,如 IL-6、IL-8 等,各种炎性介质相互影响,在疾病发生、发展过程中发挥作用^[11-12]。本研究通过检测 CP 伴 AECOPD 患者相关牙周指标和龈沟液炎症因子及细菌指标水平,探讨其临床诊治意义。

CP 患者普遍发生牙龈出血、牙齿松动及附着丧失等情况,本研究中 CP 组和 CP+AECOPD 组患者 BI、PD、CAL、PLI 显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CP+AECOPD 组和 CP 组患者 BI、PD、CAL 相比差异均无统计学意义($P>0.05$),CP+AECOPD 组 PLI 高于 CP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究表明,COPD 患者口腔健康状况较差,COPD 和 CP 之间存在一定相关性,随着牙周附着丧失的增加,COPD 患者肺功能逐渐减弱^[13]。

CP 不仅与糖尿病、心脑血管疾病、类风湿关节炎、肥胖、早产低出生体质量儿有密切关系,与呼吸系

统疾病的关系也日益受到关注^[14]。IL-6、IL-8 等炎症因子相互作用,在 CP 和 COPD 两者的发生、发展中相互影响,IL-6、IL-8 等炎症因子在呼吸系统炎症过程中过度产生与聚集,通过气道及血源等途径进入口腔,加剧牙周组织破坏^[15]。本研究中,CP 组和 CP+AECOPD 组龈沟液 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CP+AECOPD 组龈沟液 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均显著高于 CP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,在启动和加剧炎性反应过程中 IL-6 和 IL-8 起关键作用,两者均参与牙槽骨的破坏和吸收,减弱牙周组织修复能力,而且过度产生的 IL-8 会激活大量粒细胞,进一步破坏牙周组织并影响炎性反应进程。IL-6 和 IL-8 作为远端细胞因子,在近端细胞因子刺激肺泡巨噬细胞时大量产生,可导致瀑布式炎性反应,最终造成肺过度损伤^[16-17]。COPD 患者体内细菌或病毒中所含抗原及代谢产物激活局部肺泡巨噬细胞,生成 TNF- α 等炎症因子,而 TNF- α 反作用于 COPD 患者诱导产生中性粒细胞,提高蛋白溶解酶活性。

口腔菌群不仅数量巨大,而且种类十分丰富,由

于口腔与呼吸道相通,研究发现健康人群肺部菌群与口腔菌群具有高度的相似性,在牙周常规检出的细菌也可出现在下呼吸道中^[18]。有研究表明,感染是 COPD 急性加重的主要原因,其中细菌感染最常见^[4]。本研究中发现,在 CP+AECOPD 患者龈沟液中细菌的主要门类为厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和变形菌门,主要属类为纤毛菌属、棒杆菌属、链球菌属和普氏菌属,与相关研究结果相类似^[19]。从研究结果上看,CP+AECOPD 组患者的部分细菌门类、属类群落相对丰度均高于 CP 组,但不同患者间的细菌门类、属类分布仍存在较大差异,需要扩大样本量,减少取样偏差再次分析。

综上所述,牙周炎伴 AECOPD 患者牙周损伤程度高于单纯牙周炎患者,CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子水平增高以及细菌种类与牙周炎存在密切关系,可为牙周炎患者诊治提供重要依据。通过检测上述指标可对治疗方案进行优化调整。本研究存在一定的局限性,样本量相对较少,且 AECOPD 的影响因素较多。在后续研究中将进一步加大样本量,根据牙周及龈沟液阳性指标构建相关预测模型,用于临床危险评估干预。

参考文献

- [1] SCANNAPIECO F A. Individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may be more likely to have more severe periodontal disease than individuals without COPD[J]. J Evid Based Dent Pract, 2014, 14(2): 79-81.
- [2] 韩静,李威,李一梓,等. 牙周炎伴 COPD 患者血清 250 (OH)D, TNF- α 和 IL-6 水平检测的研究[J]. 口腔医学研究, 2014, 30(8): 743-746.
- [3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China Pulmonary Health (CPH) study]: a National cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(1131): 1706-1717.
- [4] SCHMIDLIN P R, FACHINGER P, TINI G, et al. Shared microbiome in gums and the lung in an outpatient population[J]. J Infect, 2015, 70(3): 255-263.
- [5] 胡坤娥,胡冬梅,刘志强,等. 牙周干预治疗对慢性阻塞性肺病患者生活质量的影响[J]. 中国医药, 2014, 9(3): 325-328.
- [6] ZHOU X, HAN J, LIU Z, et al. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial[J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(6): 564-572.
- [7] LIU Z Q, WEI Z, JING Z, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. J Clin Periodontol, 2012, 39(1): 45-52.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 36(2): 67-69.
- [9] 赵林炜,陈宇轩,陈书军. 慢性牙周炎患者龈沟液中炎症因子水平的变化及其与牙周临床指标的相关性[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(10): 601-604.
- [10] 王悦颖,林梅,王蕾,等. 慢性牙周炎和慢性牙周炎合并慢性阻塞性肺疾病患者血清中 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 的检测及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(8): 1148-1151.
- [11] 王红阳,付爱双,王袁. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 的检测及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(26): 109-112.
- [12] JANG A Y, LEE J K, SHIN J Y, et al. Association between smoking and periodontal disease in Korean adults: the fifth Korea national health and nutrition examination survey(2010 and 2012)[J]. Korean J Fam Med, 2016, 37(2): 117-121.
- [13] RIVAS-TUMANYAN S, CAMPOS M, ZEVALLOS J C, et al. Periodontal disease, hypertension, and blood pressure among older adults in Puerto Rico[J]. J Periodontol, 2013, 84(2): 203-211.
- [14] 谭丽思,潘亚萍. 浅谈牙周病与呼吸道疾病之间的相关性[J]. 中国实用口腔科杂志, 2016, 9(3): 129-133.
- [15] 杨扬,李威,王左敏,等. 慢性牙周炎与慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清白介素 6 和 8 水平及其与疾病关系初探[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(5): 312-317.
- [16] CAROLAN L K. Characterization of the localized immune response in the respiratory tract of ferrets following infection with influenza A and B viruses[J]. J Virol, 2015, 90(6): 2838-2848.
- [17] MARTINEZ F J, CALVERLEY P M, GOEHRING U M, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 857-866.
- [18] BASSIS C M, ERB-DOWNWARD J R, DICKSON R P, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals[J]. mBio, 2015, 6(2): e00037.
- [19] 范华南,黄辉,姜庆坤,等. 中度和重度牙周炎患者龈下细菌多样性和群落结构分析[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(8): 846-851.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-05-20)