文章编号:1000-5404(2013)20-2237-03

短篇论著

牙周基础治疗对慢性牙周炎伴冠心病患者血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平及冠脉狭窄程度的影响

王春风[1],黄民江[2],金 玲[2],易建国[1] (418000 湖南 怀化,怀化医学高等专科学校临床医学系:口腔教研室[1],诊断教研室[2])

[摘要] **目的** 探讨牙周基础治疗对慢性牙周炎伴冠心病患者血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平及冠状动脉病变严重程度的影响。**方法** 将60例慢性牙周炎伴冠心病(稳定期)患者采用随机数字表的方法分为2组:试验组30例接受常规内科维持治疗(无抗生素)+牙周基础治疗,对照组30例接受常规内科维持治疗(无抗生素),同时将试验组患者按冠脉狭窄计分分为轻度(G1)、中度(G2)、重度(G3),3个月后复查,测定2组患者治疗前后血清 TC、LDL-C、HDL-C、TG、FG、Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平,并记录牙周状况和冠状动脉狭窄程度。**结果** 试验组治疗后,患者的牙周临床指标、血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平和冠状动脉狭窄程度较治疗前比较有统计学差异($P<0.01$);试验组治疗前随着冠脉狭窄程度的加重,患者的牙周临床指标、血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平有明显增高的趋势($P<0.05$),治疗后试验组 G1 患者只有牙周临床症状较治疗前好转($P<0.05$),但 G2 和 G3 患者的牙周临床症状和血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平较治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 慢性牙周炎伴冠心病患者的牙周临床症状、血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平与冠脉狭窄程度的严重程度有关,牙周基础治疗可明显降低牙周炎伴中、重度冠心病患者的血清 Hs-CRP、IL-18、TNF-α 水平,从而减轻冠状动脉病变的狭窄程度。

[关键词] 牙周基础治疗;超敏C反应蛋白;白细胞介素-18;肿瘤坏死因子-α;冠状动脉狭窄
[中图法分类号] R446.11;R541.4;R781.4 [文献标志码] A

流行病学调查表明,冠心病经典的危险因素如吸烟、高血压、脂代谢紊乱、肥胖症、年龄、糖尿病、A型性格、家族史以及凝血和纤溶系统的障碍等并不能完全解释冠心病的所有临床和流行病学特征,其引起的冠心病仅占临床冠心病总发病率的50%~70%,而其他冠心病人群与牙周病可能有关[1]。近年来许多研究提示"牙周疾病是局部疾病,只影响牙齿及其支持组织"的局限观点已经引起人们日益增多的质疑。目前牙周病作为冠心病的危险因素成为人们关注的热点。本研究通过对慢性牙周炎伴冠心病患者牙周基础,观察治疗前后牙周临床症状、血清超敏-C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, Hs-CR)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平和冠脉狭窄程度的变化,探讨牙周基础治疗对降低冠心病再发风险的影响,为两种疾病的相关性研究提供一定的理论依据。

[基金项目] 湖南省教育厅科学研究项目(12C1199);怀化医学高等专科学校科学研究项目(2011KY05)
[通信作者] 王春风,E-mail:wchf1723@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1408.002.html(2013-09-10)

1 资料与方法

1.1 纳入标准

符合1979年WHO冠心病诊断标准,经冠脉造影确诊为左主干、左前降支、左旋支、右冠脉至少一段冠状动脉存在超过50%面积的狭窄,并且被证实在取样之前的6个月内未发生过急性心梗,3个月内未使用抗生素止痛剂及免疫制剂;未发生其他严重的并发症,未患其他严重的系统性疾病如糖尿病及呼吸系统疾病等[2]。不吸烟或已经戒烟5年以上,口腔中至少保留20颗牙齿。

1.2 慢性牙周炎纳入标准

所有患者均由同一医师进行口腔检查,取流行病学代表牙位11、16、26、31、36、46,每颗牙均做颊、舌侧的远中、正中和近中6个位点记录,统一使用CPI牙周探针进行探诊出血(bleeding on probing, BOP, 0=探诊不出血, 1=探诊出血)、探诊深度(probing depth, PD)、附着丧失(clinical attachment Loss, AL)检查,6个位点的PD和AL平均值即为每个牙的结果,受检牙的平均值即为患者的平均结果。根据牙周袋深度、AL程度和探针出血等情况,满足以下条件者即诊断为牙周炎患者[3]:①PD≥5 mm、AL>4 mm的牙占受检牙的30%以上,或PD>4 mm且AL≥3 mm的牙占受检牙的60%以上,②BOP阳性:即牙周袋探诊深度检查完成后10 s内龈沟有出血;③牙龈炎症。

1.3 病例选择

选择2011年7月至2012年6月怀化市第三人民医院明确

诊断为慢性牙周炎伴冠心病患者60例作为研究对象,其中男性35例,女性25例,年龄40~75岁,在患者知情同意下,采用随机数字表的方法分为试验组30例、对照组30例,2组患者在性别、年龄、吸烟、高血压等方面比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 2组牙周炎伴冠心病患者的一般情况($n=30$)

组别	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	吸烟(例)	高血压(例)
试验组	18/12	57.3±9.8	19	16
对照组	17/13	58.5±10.3	18	15

1.4 治疗方法

试验组接受常规内科维持治疗(无抗生素)+牙周基础治疗,包括口腔卫生指导(Bass法刷牙、牙线或间隙刷的正确使用)、龈上洁治(1次完成),龈下刮治和根面平整(2次完成)。对照组接受常规内科维持治疗(无抗生素),均在试验前后检测其血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)水平及空腹血糖(FG)水平及冠状动脉病变情况,并进行治疗前后组间和组内比较。为进一步评价牙周基础治疗对不同程度冠心病的影响,根据改良Gensini总评分结果将试验组30例牙周炎伴冠心病患者分为轻度病变G1(1~7分)8例,中度病变G2(>7分~<14分)12例,重度病变G3(≥14分)10例。

1.5 实验室检测

血清Hs-CRP检测:所有患者空腹12 h以上,采集晨空腹静脉血3~5 mL,EDTA抗凝,3 500 r/min离心10 min,分离血浆取血清,采用透射免疫比浊法(试剂盒由Human公司提供)。血清IL-18检测:采用酶联免疫吸附反应法(ELISA法,北京晶美生物工程公司提供原装进口试剂)。TNF-α检测:采用酶联免疫吸附反应法(ELISA法,试剂盒由美国RND systems生产)。TC采用胆固醇氧化酶法,LDL采用计算法,HDL采用清除法,TG采用甘油磷酸氧化酶一过氧化物酶法,FG采用葡萄糖氧化酶法。

1.6 冠状动脉造影及冠状动脉积分

所有冠心病患者以Judkins法行冠脉造影,左冠状动脉主干、左前降支、左旋支、右冠脉任何一支狭窄>50%为有意义狭窄,按病变范围分为1支病变、2支病变、多支病变;冠状动脉病变评价采用改良Gensini评分[4]:在冠脉8个主要节段中,其中每一个节段中最重的狭窄病变计入评分系统,并对其中病变的冠脉血管狭窄程度进行定量评分:无任何异常发现为0分;狭窄范围在1%~49%为1分;>49%~74%为2分;>74%~99%为3分;>99%闭塞为4分。各段评分总合计为该患者的总评分。

1.7 统计学处理

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,符合正态分布资料,组内组间比较直接采用t检验,不符合正态分布资料经对数转换转化为正态分布后再进行t检验,计数资料组间比较采用χ^2检验。所有统计均采用双侧检验。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后牙周状况比较

试验组治疗后BOP阳性率、PD、AL等牙周临床指标与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.01$),与对照组比较差异也有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 2组患者牙周基础治疗前后各项牙周临床指标的比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别		BOP阳性率(%)	PD(mm)	AL(mm)
试验组	治疗前	66.25±12.04	4.74±0.50	3.41±0.43
	治疗后	8.02±4.15[ab]	2.92±0.22[ab]	2.32±0.34[ab]
对照组	治疗前	65.18±12.56	4.62±0.37	3.37±0.45
	治疗后	64.98±11.67	4.59±0.41	3.32±0.51

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.01$,与对照组治疗后比较

2.2 2组患者治疗前后血清各指标水平及冠脉狭窄程度的比较

2组患者治疗前血清TC、LDL-C、HDL-C、TG、FG、Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平及冠脉狭窄比较差异无统计学意义($P>0.05$),但试验组治疗后血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平及冠状动脉血管狭窄记分较治疗前明显降低($P<0.01$),与对照组治疗后比较差异也有统计学意义($P<0.01$,表3)。

2.3 牙周基础治疗对牙周炎伴不同程度冠心病患者的影响

牙周基础治疗前G2与G1、G3与G1、G3与G2两两比较BOP阳性率、PD、AL、HS-CRP、IL-18、INF-α均有统计学差异,且随着冠脉狭窄积分的增加,有逐渐增高的趋势($P<0.05$);牙周基础治疗后,G1只有牙周临床指标BOP阳性率、PD、AL较治疗前下降($P<0.05$),但G2和G3牙周临床指标BOP阳性率、PD、AL和血清HS-CRP、IL-18、INF-α炎性指标均较治疗前明显下降($P<0.05$)。见表4。

表3 2组患者治疗前后血清各指标水平及冠状动脉血管狭窄程度的比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别		TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FG(mmol/L)	Hs-CRP(mg/L)	IL-18(μg/L)	TNF-α(mg/L)	狭窄评分	病变支数
试验组	治疗前	4.64±0.32	2.72±0.41	1.98±0.43	3.10±0.62	5.92±0.61	3.33±3.52	121.24±14.52	99.25±9.32	9.32±3.54	2.10±0.84
	治疗后	4.51±0.51	2.62±0.75	1.70±0.56	3.05±0.57	5.88±0.70	2.16±3.54[ab]	65.15±15.34[ab]	68.34±8.35[ab]	7.25±4.01[ab]	2.17±0.65
对照组	治疗前	4.44±0.41	2.61±0.52	1.83±0.44	2.88±0.56	6.10±0.47	3.35±3.88	123.03±16.01	98.24±9.37	9.29±3.95	2.09±0.77
	治疗后	4.53±0.64	2.70±0.81	1.79±0.62	2.92±0.43	5.98±0.84	3.23±3.62	119.35±13.25	97.98±6.58	9.17±4.06	2.17±0.83

a:$P<0.01$,与治疗前比较;b:$P<0.01$,与对照组治疗后比较

表4 牙周基础治疗对不同程度牙周炎伴冠心病患者的影响（$\bar{x} \pm s$）

狭窄程度		BOP阳性率(%)	PD (mm)	AL (mm)	Hs-CRP (mg/L)	IL-18 (μg/L)	INF-α (mg/L)
G1	治疗前	51.15±11.02	3.81±1.20	2.93±0.95	2.58±2.01	89.25±12.56	80.56±8.68
	治疗后	12.21±6.54[c]	2.92±1.04[c]	2.58±0.56[c]	2.41±2.63	82.29±13.21	75.37±7.95
G2	治疗前	64.25±10.03[a]	4.65±0.60[a]	3.51±0.59[a]	3.40±2.15[a]	128.35±13.26[a]	102.59±9.32[a]
	治疗后	12.02±5.32[c]	2.85±0.28[c]	2.52±0.45[c]	2.32±2.19[c]	75.14±12.25[c]	69.21±8.79[c]
G3	治疗前	75.02±10.84[ab]	5.54±1.02[ab]	4.62±1.01[ab]	4.45±1.65[ab]	145.13±14.21[ab]	119.69±9.87[ab]
	治疗后	13.35±6.31[c]	2.98±1.25[c]	2.65±1.00[c]	2.55±1.36[c]	80.56±15.22[c]	70.28±9.79[c]

a：$P<0.05$，与G1比较；b：$P<0.05$，与G2比较；c：$P<0.05$，与治疗前比较

3 讨论

近年大量研究显示：患有牙周病者发生冠心病的危险性是非患者的5.74倍，提示牙周炎可能是冠心病等心血管疾病的独立危险因素[5]。牙周炎促冠心病的机制极为复杂，其中血清HS-CRP、IL-18作为非特异性免疫反应穿透素家族成员，牙周炎时牙周致病菌及其成分直接入血液诱发全身炎症反应，引起血液中的Hs-CRP、IL-18大量产生，引发血小板的聚集和粘附，促进脂质细胞形成和血管内膜胆固醇沉积，加速血管平滑肌肥大，导致管壁增厚，促进冠心病的发生、发展[6]。肿瘤坏死因子-α（TNF-α）不仅是牙周炎破骨细胞激活因素的主要成分，同时也在动脉粥样硬化的发生、发展全过程中起着重要作用，是牙周炎和动脉粥样硬化相互联系的生物学基础[7]。近年来研究发现随着牙周炎伴冠心病患者的严重程度的增加，牙周炎临床指标、血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平和冠脉狭窄程度有显著升高[8]。本研究将30例慢性牙周炎伴冠心病患者按照冠脉狭窄计分分为轻度（G1）、中度（G2）、重度（G3），结果发现随着冠脉狭窄程度的加重，患者的牙周临床症状、血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平有明显增高的趋势（$P<0.05$），与高阅春[9]研究结果相似。

一些学者发现牙周基础治疗可明显改善牙周炎伴冠心病患者的牙周临床指标、降低与冠心病相关的Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平，进而降低冠心病发生、发展的风险。本研究结果显示：试验组30例患者牙周基础治疗后BOP阳性率、PD、AL等牙周临床指标、血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平及冠状动脉血管狭窄程度明显降低，与治疗前相比差异均有统计学意义（$P<0.01$），但是冠脉狭窄G1患者只有牙周临床症状较治疗前好转（$P<0.05$），G2和G3患者的牙周临床症状和血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平较治疗前比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），说明牙周基础治疗可明显改善牙周炎伴中、重冠心病患者的牙周状况，降低血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平，从而降低冠心病再发风险的影响。

综上所述，牙周炎伴冠心病患者的牙周临床指标、血清Hs-CRP、IL-18、TNF-α水平与冠脉狭窄的严重程度密切相关，随着改良Gensini评分的增高而增高，提示冠心病可能通过以上炎症介质及级联反应，引发或加重牙周炎。其次通过牙周基础治疗，改善冠心病伴牙周炎患者的牙周症状，降低血清炎症介质，从而减轻冠状动脉病变狭窄程度。由于本研究病例数较少，试验分组仅将慢性牙周炎伴冠心病患者分为试验组和对照组，未与慢性牙周炎无冠心病患者作对照，存在一定局限性，有待增加样本量进一步研究。

参考文献：

[1] Tang K, Lin M, Wu Y, *et al*. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study [J]. J Int Med Res, 2011, 39(1): 238-248.

[2] 陈剑玲，商黔惠，赵鸿彦，等. 原发性高血压患者血尿酸水平与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 第三军医大学学报，2012，34(17)：1790-1792.

[3] Kao R T, Lee S, Harpenau L. Clinical challenges in diagnosing and monitoring periodontal inflammation[J]. J Calif Dent Assoc, 2010, 38(4): 263-270.

[4] Reardon M F, Nestal P J, Craig I H, *et al*. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women[J]. Circulation, 1985, 71(5): 881-888.

[5] 张丽萍，李雪琴，周桂霞，等. 冠心病与牙周病及相关危险因素的多因素Logistic回归分析[J]. 中国综合临床，2012，28(3)：284-286.

[6] 钟慧敏，常春荣，张建全，等. 冠心病患者的牙周状况与Fg和hs-CRP相关性的研究[J]. 口腔医学研究，2011，27(2)：123-126.

[7] Hou L, Huang J, Lu X, *et al*. Polymorphisms of tumor necrosis factor alpha gene and coronary heart disease in a Chinese Han population: interaction with cigarette smoking [J]. Thromb Res, 2009, 123(6): 822-826.

[8] 冯磊，杨军英，任静，等. 冠心病患者牙周炎严重程度对血清超敏C反应蛋白和TNF-α及冠脉狭窄程度的影响[J]. 中山大学学报：医学科学版，2012，33(6)：797-802.

[9] 高阅春，李全，何继强，等. 超敏C反应蛋白水平与冠心病严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国全科医学，2012，15(8)：840-843.

（**收稿**：2013-04-02；**修回**：2013-06-21）

（编辑 张 维）