

论著·临床研究

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

郑琼琪,王淑芳,金 煌

(上海市松江区中心医院口腔科,上海 201600)

摘要:**目的** 探讨治疗依从性与慢性牙周炎患者白细胞介素-16(IL-16)、基质金属蛋白酶-8(MMP-8)和特异性组织抑制剂-1(TIMP-1)水平、基础治疗疗效的关系。**方法** 回顾性分析 80 例接受基础治疗的慢性牙周炎患者随访资料,根据复诊依从情况将患者分为完全依从组和不稳定依从组,每组 40 例,观察比较治疗前后龈沟液中 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平变化及记录菌斑指数(PI)、牙龈指数(GI)、牙周袋探诊深度(PD)、附着丧失(CAL)和 BOP 阳性率等基础临床治疗。**结果** 治疗后两组患者 IL-16、MMP-8 显著降低($P<0.05$),而 TIMP-1 水平无显著性变化($P>0.05$),且与对照组比较,观察组患者 IL-16、MMP-8 水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率较治疗前显著降低($P<0.05$),且完全依从组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率显著低于不稳定依从组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 治疗依从性良好的慢性牙周炎患者在 IL-16、MMP-8 水平要显著低于治疗依从性差患者,且慢性牙周炎患者治疗依从性良好能够提高基础治疗的临床疗效。

关键词:依从性; 慢性牙周炎; 基质金属蛋白酶-8; 特异性组织抑制剂-1; 基础治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.016

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)15-1849-04

文献标识码:A

Relationship between treatment compliance and the levels of IL-16, MMP-8 and TIMP-1, and basic therapy efficacy in patients with chronic periodontitis

ZHENG Qiongqi, WANG Shufang, JIN Huang

(Department of Stomatology, Central Hospital of Shanghai Songjiang District, Shanghai 201600, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between treatment compliance and IL-16, MMP-8 and TIMP-1 levels and basic therapy efficacy in patients with chronic periodontitis. **Methods** The follow-up data of 80 patients with chronic periodontitis treated with basic therapy were retrospectively analyzed. And the patients were divided into the complete compliance group and the unstable compliance group with 40 patients in each group according to the compliance of the follow-up visit. The changes of IL-16, MMP-8 and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid and the basic clinical treatment of PI, GI, PD, CAL and BOP positive rates were observed and compared before and after treatment. **Results** The levels of IL-16 and MMP-8 of the two groups were decreased significantly after treatment ($P<0.05$) while the level of TIMP-1 was no significant change ($P>0.05$), and the levels of IL-16 and MMP-8 were decreased significantly in the observation group compared with those in the control group ($P<0.05$). The positive rates of PI, GI, PD, CAL and BOP in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the positive rates of PI, GI, PD, CAL and BOP in the complete compliance group were significantly lower than those in the unstable compliance group ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of IL-16 and MMP-8 in chronic periodontitis patients with good compliance are significantly lower than those in patients with poor compliance, and the good treatment compliance of chronic periodontitis patients can improve the clinical efficacy of basic therapy.

Key words: compliance; chronic periodontitis; MMP-8; TIMP-1; basic therapy

慢性牙周炎是一种发生在牙周组织的疾病,其主要致病机制是菌斑微生物引起宿主免疫反应和炎症反应造成牙周支持组织破坏,其临床表现为牙周袋形

成及慢性炎症、附着丧失及牙槽骨吸收^[1]。研究显示,牙周支持治疗在牙周常规治疗结束后对牙周维护具有重要临床意义,而大多数患者对于常规治疗后牙

作者简介:郑琼琪,女,医师,主要从事口腔医学方面的研究。

本文引用格式: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.

周维护治疗的依从性较差,从而导致牙周整体治疗效果不佳^[2]。基质金属蛋白酶(MMPs)是牙周组织破坏的蛋白溶解酶之一,其中慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 占总胶原酶蛋白的 80%,而特异性组织抑制剂-1(TIMP-1)作为调节 MMPs 活性调节的途径之一,在基质合成和降解平衡中起着重要调控作用^[3]。有学者报道显示,MMP-8 和 TIMP-1 含量和活性的失衡可能是引起慢性牙周炎发生和发展的机制之一^[4]。临床关于慢性牙周炎患者依从性治疗对于基础治疗疗效的研究报道较多,而依从性治疗对于慢性牙周炎患者龈沟液中炎症因子及 MMP-8 和 TIMP-1 含量的影响的研究报道鲜为少见^[5]。本研究通过探讨依从性治疗对慢性牙周炎患者 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 含量及基础治疗疗效的影响,旨在探讨 MMP-8 和 TIMP-1 作为牙周组织健康或病变的特异性生物标记物提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 5 月至 2016 年 4 月口腔科门诊确诊的慢性牙周炎患者 80 例为研究对象,所有患者均符合 Armitage 牙周炎诊断标准^[6],纳入标准:符合上述诊断标准;近 3 个月为接受牙周治疗或 6 个月内未接受抗菌药物治疗;无血液系统性疾病或内分泌疾病;均顺利完成为期 1 年随访调查且临床资料完整者;患者自愿参加本次研究并签署知情同意书。排除标准:入院前 3 个月内接受过牙周治疗;入院前 6 个月内接受抗生素治疗者;全口牙数量少于 10 颗;妊娠期或哺乳期妇女;合并血液系统、内分泌系统及甲状腺系统疾病。根据患者接受牙周支持治疗 1 年内复诊依从情况,将患者分为完全依从组和不稳定依从组,每组 40 例,完全依从组中男性 21 例,女性 19 例,年龄 20~65 岁,平均(36.58±5.84)岁,不稳定依从组男性 23 例,女性 17 例,年龄 21~67 岁,平均(37.24±6.12)岁,两组患者在性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 全口牙周检查及记录临床指数 患者入院后进行全口曲面断层片检查,根据 X 线片显示,选择样牙,收集龈沟液,然后进行全面牙周检查,记录菌斑指数(PI)、牙龈指数(GI)、牙周袋探诊深度(PD)、附着丧失(CAL)及探诊后出血阳性率(BOP)等指标。

1.2.2 临床治疗与复查 检查完后两组患者均接受口腔卫生宣传教育和全口龈上洁治,并接受为期 4 周基础治疗,同时嘱咐患者每 3 个月接受牙周维护治疗,对患者进行定期检查及口腔评估。

1.2.3 龈沟液样本采集 将规格为 2 mm×8 mm 的 Whatman 滤纸条分装于 1.5 mL 离心管中,每个离心管中含 12 张滤纸条,经高压灭菌后备用,采集前用电子天平进行称重,记录采集前重量。龈沟液采取方法根据相关文献报道,结合全口曲面断层片,依据 X 线

片显示牙槽骨吸收超过一半根长以上的患牙为样牙,采用医用棉卷将样牙颊舌侧隔湿,探针轻轻去除龈上菌斑,牙龈表面积牙面吹干后,记录样牙牙菌斑指数(PI)。将预先消毒滤纸条插入样牙颊侧近中或远中部位,直至感觉轻微阻力为止,留置 30 s 后取出(若滤纸条上有血,则不纳入研究,另选其他样牙进行采集),将收集含龈沟液滤纸条放入 1.5 mL 离心管中,2 min 后采用相同方法在同一部位进行再次收集,直至 12 条滤纸条采集完毕,并放入相同离心管中。在电子天平上称重,计算收集龈沟液重量,并根据公式计算所得龈沟液体积,并迅速置于-20℃冰箱保存。

1.2.4 龈沟液处理及 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平检测 将治疗前后收集的样本进行相同处理,解冻后加入 pH=7.4 0.01 mol/L PBS 缓冲液 250 μ L,在涡旋振荡器混匀振荡 30~60 min,在 4℃ 4 000 r/min 条件下离心 10 min 后收集上清液,用 1.5 mL 离心管进行分装,并于-80℃冰箱保存。IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 检测采用酶联免疫吸附法进行检测,其中 MMP-8 和 TIMP-1 检测试剂盒购于福州硕博生物技术有限公司,IL-16 检测试剂盒购于武汉博士德生物技术有限公司。IL-16 检测试剂盒敏感性为 5 pg/mL,测试检测范围为 31.2~2 000 pg/mL。而 MMP-8 和 TIMP-1 检测试剂盒敏感性为 1 ng/mL,测试检测范围为 0~400 ng/mL,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 观察比较治疗前后龈沟液中 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平变化及 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率等基础临床治疗。

1.4 评价标准 PI 根据龈缘附近牙菌斑厚度和量记分,分级如下:0 表示龈缘无菌斑;1 表示龈缘区牙面有薄菌斑,视诊不可见,探针尖侧面可刮出菌斑;2 表示龈缘或邻面可见中等菌斑;3 表示龈沟或龈缘区及邻面含大量软垢。GI 根据 Loe 和 Silness 划分标准^[7],采用牙周探针在牙龈边缘沟开口处触及牙龈组织,轻轻滑动,观察牙龈出血情况。根据出血程度分为:0 表示牙龈健康;1 表示牙龈轻度炎症,牙龈颜色有轻度改变,并轻度水肿,探针时未见出血;2 表示牙龈中度炎症,牙龈红肿,表面光亮,探针时可见出血;3 表示牙龈重度炎症,红肿明显,有自发性出血倾向。

1.5 统计学处理 本研究所有数据均采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 进行表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用频数和百分比进行表示,组间比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后龈沟液中 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平变化 治疗前两组患者 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平无显著性变化,治疗后两组患者 IL-

16、MMP-8 显著降低($P<0.05$),而 TIMP-1 水平物显著性变化($P>0.05$),且与对照组比较,观察组患者 IL-16、MMP-8 水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率比较 治疗前两组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP

阳性率等各项临床指标比较无统计学差异,治疗后两组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率较治疗前显著降低,且完全依从组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率显著低于不稳定依从组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后龈沟液中 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间点	IL-16(pg/mL)	MMP-8(ng/mL)	TIMP-1(ng/mL)
完全依从组	40	治疗前	958.35±235.69	287.24±36.32	357.42±40.21
		治疗后	237.32±53.52*#	252.41±23.18*#	353.89±39.58
不稳定依从组	40	治疗前	941.84±241.57	290.27±35.49	350.28±41.24
		治疗后	465.87±27.42*	274.24±26.32*	352.84±40.28

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与不稳定依从组比较,# $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间点	PI 指数	GI 指数	PD(mm)	CAL(mm)	BOP 阳性率(%)
完全依从组	40	治疗前	1.87±0.42	2.27±0.56	5.48±0.52	5.67±1.39	80.66±3.68
		治疗后	0.36±0.13*#	0.89±0.26*#	3.54±0.47*#	3.45±0.84*#	25.69±1.64*#
不稳定依从组	40	治疗前	1.85±0.41	2.19±0.61	5.51±0.58	5.66±1.42	80.49±3.56
		治疗后	0.92±0.22*	1.24±0.35*	4.57±0.45*	4.63±0.92*	42.36±1.58*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与不稳定依从组比较,# $P<0.05$

3 讨 论

慢性牙周炎是一种发生在牙周支持组织的慢性炎症疾病,其中牙菌斑微生物在其发生、发展过程中起着重要作用^[8]。治疗依从性差的患者常常自我菌斑控制不佳,加之对口腔清洁维护的不重视,容易使细菌再次定植于牙周组织,而附着牙周组织的菌斑微生物作用于单核巨噬细胞时,能够刺激细胞分泌 IL-16、IL-6 和 TNF-α 等多种炎症细胞因子,通过血清进入龈沟液,其中 IL-16 能够抑制成纤维细胞、胶原细胞和基质细胞等牙周膜细胞的生长,降低成纤维细胞的附着力,从而影响牙周膜细胞的修复和代谢功能,导致牙周组织受损,形成慢性牙周炎^[9]。赵靓等^[10]报道显示,白介素因子与机体内多种慢性免疫疾病的病理生理过程有关。

临床报道显示,对龈沟液中成分检测有助于口腔医师了解患者牙周病情况,同时龈沟液取样操作简单、能够重复操作,且具有无创特点容易被患者所接受^[11]。目前对于龈沟液中胰液因子的研究报道逐渐增多,龈沟液中主要含有多种血清蛋白、炎症介质、细胞降解产物、微生物代谢产物和蛋白酶类等多种成分,特别是 MMPs、弹性酶、胶原蛋白酶类,被认为在牙周疾病进展中起着重要作用^[12]。MMPs 是一类钙和锌依耐性的细胞外蛋白溶解酶,能够降解细胞外基质蛋白,与牙周组织破坏具有密切联系,其中 MMP-8 是由中性多型核白细胞分泌产生,具有降解细胞外基质,造成牙周结缔组织破坏,并与骨形成和发育有关^[13]。而 TIMP-1 作为 MMP-8 活性的特异性抑制

因子,正常生理条件下活化 MMP-8 和 TIMP-1 之间在分泌和降解中存在着动态平衡,当这种平衡关系被破坏后,容易引起 MMP-8 大量生成,使机体内细胞外基质大量降解,使牙周组织受到破坏,而结缔组织大量降解则容易出现牙周疾病^[14]。王丽琴等^[15]研究报道显示,慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 水平显著高于正常对照组,而 TIMP-1 水平在慢性牙周炎和正常健康人之间无显著差异,提示 MMP-8 水平升高可能是引起牙周组织损伤的机制之一。

目前,牙周炎疾病的常规治疗主要是通过机械性根面清理,通过去除龈下生物膜和牙结石,同时配合患者口腔卫生措施,来阻止细菌再定植和龈上生物膜的形成,从而达到治疗牙周炎的目的^[16]。而慢性牙周炎患者在常规治疗后需要长期维护性治疗,有学者指出,慢性牙周炎患者长期疗效与患者良好依从性治疗密切相关。依从性是指遵循医嘱的一种行为,影响患者依从性治疗的因素有很多,如疾病的严重程度、患者性别、年龄、经济状况、受教育程度、治疗方案是否合理及医患关系等均可能影响患者治疗的依从性^[17]。本研究回顾性分析 80 例慢性牙周炎患者接受牙周支持治疗 1 年内复诊情况,分别比较依从性治疗前后患者龈沟液中 IL-16、MMP-8 和 TIMP-1 水平变化和 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率等基础治疗疗效指标,结果显示,完全依从患者在龈沟液中 IL-16 和 MMP-8 水平含量显著低于不稳定依从患者($P<0.05$),且完全依从组患者 PI、GI、PD、CAL 和 BOP 阳性率显著低于不稳定依从组($P<0.05$),提示依从性

较好的患者能够保证治疗的连续性,提高维护性治疗的临床疗效,而依从性较差的患者由于不间断接受治疗或治疗终止会使得前期治疗效果不佳,同时不注意口腔清洁维护使牙菌斑微生物再次定植在牙周表面,造成牙周组织再次损害,容易使牙周疾病再次出现。同时本研究在对患者进行维护性治疗过程中得到如下体会,对于接受常规治疗的慢性牙周炎患者来说,维护性治疗是一个长期过程,这不仅仅需要患者良好的依从性,更需要口腔医师根据患者自身的条件制定合适的治疗方案和口腔护理计划。其次慢性牙周炎患者进行健康教育,提高其治疗的依从性,同时在维护性治疗期间保持口腔清洁能够显著改善牙周环境,减少细菌定植,有利于保护牙周组织。考虑到慢性牙周炎病程周期长,患者容易产生惰性,同时治疗过程中复查间隔时间长,患者可能因工作或琐事忘记复诊时间,需要口腔医师复诊前通过电话沟通或短信方式与患者取得联系,提醒患者复诊,提高患者治疗依从性。

4 结 论

治疗依从性良好的慢性牙周炎患者在 IL-16、MMP-8 水平要显著低于治疗依从性差患者,同时慢性牙周炎患者治疗依从性良好能够提高基础治疗疗效,口腔医师应该根据慢性牙周炎患者进行定期随访,从而提高患者维护治疗的依从性。

参考文献

[1] 吴明桃,刘莹,漆正楠,等.慢性牙周炎患者龈下菌斑和龈上菌斑微生物群落分析[J].临床口腔医学杂志,2015,31(11):649-652.

[2] 杜芳,王鹏来,刘宗响.牙周支持治疗阶段患者依从性影响因素分析及对策[J].上海口腔医学,2012,21(6):683-686.

[3] 熊均平,付宜静,崔小慢.慢性牙周炎基础治疗后龈沟液中基质金属蛋白酶-8 含量的变化[J].现代预防医学,2014,41(4):707-709.

[4] 张澜,江国庆,刘鑫.老年慢性牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶组织抑制物-1 水平与龈下刮治和根面平整术疗效的相关性[J].中国老年学杂志,

2017,37(1):181-182.

[5] 詹曦,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].福建医科大学学报,2015,49(6):365-368.

[6] 王藁蔓,祁森荣,沙晓雁.CBCT 在慢性牙周炎诊断中的应用[J].北京口腔医学,2013,21(2):106-108.

[7] 程远,吴冷,赵蕾.龈沟产线菌检出率与牙周健康状况的相关性分析[J].华西口腔医学杂志,2016,34(1):41-46.

[8] 张秀,潘亚萍.慢性牙周炎患者牙周支持治疗对临床疗效指标的影响[J].中国实用口腔科杂志,2016,9(10):635-638.

[9] 李居武,夏宣童,饶红艺.牙周炎患者血清及龈沟液中多项炎症细胞因子的变化观察[J].川北医学院学报,2015,30(3):340-343.

[10] 赵靓,曹远.牙周基础治疗对牙周炎患者龈沟液和血清 IL-6、IL-8 和 PAF 水平的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(19):67-69.

[11] 常春荣,韩东,孙尚敏,等.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J].中国医科大学学报,2013,42(2):135-137.

[12] 张玉杰,张勇,翟秀英,等.基础治疗慢性牙周炎对龈沟液的影响[J].解放军医药杂志,2013,25(4):55-57.

[13] 张海亮,苏智勇,裴玉岩,等.甲硝唑联合羟苄青霉素对侵袭性牙周炎患者龈沟液中 MMP-1、MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].实用口腔医学杂志,2016,32(2):285-288.

[14] 詹曦,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平的影响[J].福建医科大学学报,2015,23(6):365-368.

[15] 王丽琴,冯坤,孙利.MMP-8 及 TIMP-1 在慢性牙周炎患者龈沟液中的表达和意义[J].同济大学学报(医学版),2014,35(2):69-71.

[16] 刘宗响,王鹏来,杜芳.慢性牙周炎患者维护治疗的依从性对临床疗效影响的纵向观察[J].中华口腔医学杂志,2013,48(8):472-476.

[17] 司伟,潘亚萍.患者依从性对慢性牙周炎疗效影响的研究进展[J].中国实用口腔科杂志,2012,5(1):54-57.

(收稿日期:2018-01-25 修回日期:2018-04-12)

(上接第 1848 页)

[21] FRITZLER M J. Advances and applications of multiplexed diagnostic technologies in autoimmune diseases [J]. Lupus, 2006, 15(7):422-427.

[22] SHOVMAN O, GILBURD B, ZANDMANGODDARD G, et al. Multiplexed AtheNA multi-lyte immunoassay for ANA screening in autoimmune diseases[J]. Autoimmunity, 2005, 38(1):105-109.

[23] HANLY J G, SU L, FAREWELL V, et al. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Methods,

2010, 358(1/2):75-80.

[24] ROBINSON W H, DIGENNARO C, HUEBER W, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses [J]. Nat Med, 2002, 8(3):295-301.

[25] SCHMITT J, PAPISCH W. Recombinant autoantigens [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1990, 49 (Suppl 1):445.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-04-28)