

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.04.005

· 临床研究 ·

# 类风湿关节炎和慢性牙周炎临床指标的相关性研究

辛蔚妮<sup>1</sup>, 侯志铎<sup>2</sup>, 龚瑶<sup>3</sup>

1. 汕头大学医学院口腔医学系, 汕头大学医学院第一附属医院口腔科, 广东 汕头(515000); 2. 汕头大学医学院第一附属医院风湿科, 广东汕头(515000); 3. 汕头大学医学院风湿病研究室, 广东 汕头(515000)

**【摘要】 目的** 研究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的牙周状况,初步探讨慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)与RA的关系。**方法** 收集48例诊断为类风湿关节炎患者作为RA组,同时在口腔门诊中进行常规龈上洁治的、无特殊口腔疾病的患者中选择42例作为健康对照组。记录相关的类风湿的临床指标,包括红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清中抗环瓜氨酸化抗体(anticyclicitrullinated peptide antibody, Anti-CCP)和口腔指数,包括非刺激性唾液流速(unstimulated salivary flow rate, UWS)、刺激性唾液流速(stimulated salivary flow rate, SWS)、探诊出血指数(bleeding on probe, BOP)、牙周袋探诊深度(periodontal probing pocket, PPD)、临床附着水平(clinical attachment level, CAL),并做均数比较及相关性分析。**结果** RA组与健康对照组在唾液流速、PPD、CAL等口腔指标方面差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。RA组中慢性牙周炎的发病率与健康对照组的发病率存在差异( $P < 0.001$ )。CAL与Anti-CCP抗体浓度具有相关性( $P = 0.01$ )。**结论** RA患者慢性牙周炎发病率较健康人高,类风湿关节炎与慢性牙周炎在发病机制有可能存在一定的关联性。

**【关键词】** 慢性牙周炎; 类风湿关节炎; 抗环瓜氨酸肽抗体; 唾液流速; 临床附着水平

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)04-0227-04

**【引用著录格式】** 辛蔚妮, 侯志铎, 龚瑶. 类风湿关节炎和慢性牙周炎临床指标的相关性研究[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(4): 227-230.

**Relationship of clinical index between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis** XIN Wei-ni<sup>1</sup>, HOU Zhi-duo<sup>2</sup>, GONG Yao<sup>3</sup>. 1. Stomatology Department, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; 2. Rheumatology Department, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; 3. Rheumatological laboratory, Shantou University Medical College, Shantou 515000, China Corresponding author: XIN Wei-ni, Email: xin\_weini@foxmail.com, Tel: 0086-754-88900478

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between rheumatoid arthritis (RA) and chronic periodontitis (CP). **Methods** A total of 48 RA patients were recruited from the Rheumatology Department of The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College (SUMC). RA patients were matched on age and gender with healthy controls, who were recruited from the Stomatology Department. Dental parameters including unstimulated salivary flow rate(UWS), stimulated salivary flow rate (SWS), bleeding on probe (BOP), periodontal probing pocket (PD), clinical attachment level (CAL) and decayed, missing and filling (DMF) were recorded in all cases. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and Anticyclic citrullinated peptide antibody (Anti-CCP) were also recorded in RA patients. **Results** There were significant difference between RA group and health control group on salivary flow rate, BOP, PD, CAL and DMF ( $P < 0.001$ ). Higher percentage of RA patients were diagnosed as periodontal disease than those in con-

**【收稿日期】** 2016-09-04; **【修回日期】** 2016-09-26

**【基金项目】** 广东省医学科学技术研究基金(A2014442)

**【通讯作者】** 辛蔚妮, 副教授、副主任医师, 博士, Email: xin\_weini@foxmail.com

trol group ( $P < 0.001$ ). There was relationship between CAL and Anti-CCP antibody ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** RA patients have higher risk of CP, and there might be relationship between RA and CP.

**【Key words】** Chronic periodontitis; Rheumatoid arthritis; Anticyclicitrullinated peptide antibody; Salivary flow rate; Clinical attachment level

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一个与环境(吸烟或酗酒)、病毒、遗传(HLA-基因型)、性激素及神经精神状态等因素密切相关的慢性全身性自身免疫性疾病<sup>[1,2,3]</sup>,临床表现为对称性、多关节滑膜炎和关节外病变,发病机制尚不明确。类风湿关节炎和多种口腔疾病有关<sup>[4]</sup>,包括颞下颌关节紊乱综合征<sup>[5]</sup>、口干症<sup>[6]</sup>及牙周疾病<sup>[7]</sup>等。慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是最常见的一类牙周炎,约占牙周炎患者的95%。微生物(细菌)是引发牙周炎的始动因子,微生物本身的毒力因素以及宿主本身的免疫反应,使牙支持组织(牙周组织)包括牙龈组织和波及深层的牙周组织(牙周膜、牙槽骨、牙骨质)发生病变。牙周炎是多因素疾病,某些全身性疾病如糖尿病等也会对牙周炎有负面影响<sup>[8]</sup>。某些环境因素和行为因素如吸烟、精神压力等可能是危险因素。近年来发现遗传背景也可能与慢性牙周炎有关。RA与CP两者均可破坏骨结构及周围软组织,在发病机制及病理过程上的共同特点已经引起广泛关注,包括一些引起感染的微生物<sup>[9]</sup>、细胞因子<sup>[10]</sup>及遗传学方面<sup>[11]</sup>的联系都已被探讨。尽管数据有限,国外的研究显示临床上牙周病和类风湿性关节炎这两类疾病具有一定的相关性<sup>[3,7]</sup>,但是国内对这两类疾病的相关性研究尚未有较多的数据支持。本研究旨在了解RA患者的牙周状况,初步探讨CP与RA的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入标准和剔除标准

收集2015年1月—2016年1月汕头大学医学院第一附属医院风湿科类风湿病患者至口腔科进行检查。类风湿关节炎人群纳入标准:①符合1987年美国风湿学会(American College of Rheumatology, ACR)类风湿病分类标准的类风湿关节炎患者<sup>[12]</sup>;②年龄18岁以上;③患者必须意识清醒,行动能力好,可配合进行口腔检查和取样;④口腔内有8颗牙齿(不包括已进行牙冠修复的牙齿)以上。

排除标准包括:①患有其他会影响牙周健康的代谢性疾病(糖尿病、骨质疏松症、克罗恩病、结节病),或处于妊娠期的妇女;②患有其他会影响牙周健康的遗传性疾病(Down综合征、慢性肉芽肿性疾病、低磷酸酯酶血症、先天性白细胞颗粒异常综合征等);③患有其他会影响牙周健康的血液性疾病(急慢性骨髓性白血病、粒细胞缺乏等);④接受过器官移植术后的患者;⑤3个月内未接受牙周治疗或由于牙周的问题口服抗生素。

依据纳入标准及剔除标准,最后共48例类风湿关节炎患者(RA组)纳入研究,同时另外在口腔门诊中进行常规龈上洁治的、无特殊口腔疾病的患者中选择42例作为健康对照组。纳入标准为:与RA组患者年龄与性别进行配对,无其他系统性疾病,在3个月内未接受牙周治疗或由于牙周的问题口服抗生素。

该研究已获得汕头大学医学院第一附属医院伦理学委员会审核通过,所有患者及参与者均签署知情同意书。

### 1.2 临床指标

所有纳入研究者均记录以下检查项目。①红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR):采受试者静脉血,运用全自动血沉仪MONITOR-J(Eleeta Lab公司,意大利)检测ESR;②C反应蛋白(C-reactive protein, CRP):采受试者空腹静脉血,运用特定蛋白分析仪BN ProSpec(Dade Behring公司,德国)检测CRP;③血清中抗环瓜氨酸化抗体(anticyclicitrullinated peptide antibody, Anti-CCP)采用ELISA方法测定,试剂由德国欧蒙公司提供,结果以小于25 U/mL为阴性。

### 1.3 口腔相关指数

所有纳入研究者均进行口腔检查,记录以下检查项目:①非刺激性唾液流速(unstimulated salivary flow rate, UWS)和刺激性唾液流速(stimulated salivary flow rate, SWS);②探诊出血指数(bleeding on probe, BOP)用钝头牙周探针的尖端置于龈缘下1 mm或更少,轻轻沿龈缘滑动后观察片刻看有无

出血,记为BOP阳性或阴性,两组中每例患者均检查所有牙齿,记录BOP阳性牙数,计算BOP阳性位点数占全部检查位点数的比例,为BOP阳性率,BOP阳性率大于30%则定义为牙龈炎;③牙周袋探诊深度(periodontal probing pocket depth,PPD)和临床附着水平(clinical attachment level,CAL)评估其牙周情况:CAL0为无附着丧失,1~2 mm记为CAL1,3~5 mm标记为CAL2,大于5 mm标记为CAL3。对于牙周袋探诊深度及附着丧失,每个牙齿均常规记录6个位点,如果有PD的3个位点超过3 mm并伴附着丧失,则诊断为慢性牙周炎。所有患者均记录龋失补指数(decayed,missing and filling,DMF)。口腔临床检查均由一位已进行培训的牙科医生完成,并做标准一致性检验。其牙周袋探诊深度Kappa值达到0.64,龋失补数Kappa值达到0.88。所有检查都采用世界卫生组织推荐的牙周探针WHO621(上海医疗器械厂)。

#### 1.4 统计学方法

对各统计变量采用描述性统计分析,比较各连续性变量的均数,如果呈正态分布,采用 $t$ 检验,如果经过正态检验呈非正态分布,采用非参数检验。为分析各临床指标与口腔指数间的相关性,对连续性变量采用Pearson相关分析,对离散性变量采用卡方检验。当 $P < 0.05$ ,则认为该差异具有统计学意义。

## 2 结果

RA组48位研究对象平均年龄( $54.8 \pm 10.9$ )岁,其中男性占18.8%,女性占81.3%。对照组42位研究对象平均年龄( $53.5 \pm 12.6$ )岁。RA组与对照组平均年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。RA组中有17例(35.4%)患者诊断为慢性牙周炎,研究对象的临床指标及口腔指数详见表1。RA组临床指标与口腔指数之间的相关性分析结果见表2。

## 3 讨论

类风湿关节炎在中国的发病率为0.2%~0.37%<sup>[13]</sup>,在汕头地区的发病率为0.2%~0.32%<sup>[14]</sup>。该病以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现,但是目前病因尚未完全明确。牙周疾病与类风湿关节炎之间存在一定的关系。两者在症状、病理机制上有显著的相似性,特别是在细胞因子的表达方面相似,进而引起相同的胶原溶解、软组织破坏和骨破坏。由于

表1 研究对象的临床各指标及口腔指数

Table 1 Clinical index of RA group and control group

变量	RA组	对照组	P值
性别			
男(例)	9(18.8%)	10(23.8%)	—
女(例)	39(81.3%)	32(76.2%)	—
年龄(岁)	$54.8 \pm 10.9$ (25~74)	$53.5 \pm 12.6$ (26~78)	—
牙周疾病			
慢性牙周炎(例)	17(35.4%)	3(7.1%)	<0.001 ( $\chi^2 = 20.1$ )
牙龈炎(例)	22(45.8%)	13(31.0%)	
健康牙龈(例)	9(18.8%)	26(61.9%)	
UWS(g/min)	$0.06 \pm 0.02$	$0.38 \pm 0.24$	<0.001
SWS(g/min)	$1.82 \pm 0.60$	$3.26 \pm 2.01$	<0.001
CAL(mm)	$1.3 \pm 1.8$	$0.2 \pm 0.7$	<0.001
PD(mm)	$2.9 \pm 1.9$	$1.7 \pm 1.1$	<0.001
BOP(%)	$45.1\% \pm 15.9\%$	$28.4\% \pm 16.5\%$	<0.001
D	$5.0 \pm 2.3$	$2.8 \pm 1.7$	<0.001
M	$5.9 \pm 2.8$	$4.4 \pm 2.5$	0.009
F	$6.1 \pm 2.6$	$3.0 \pm 1.2$	<0.001
DMF	$17.0 \pm 4.3$	$10.2 \pm 3.5$	<0.001
ESR	$38.2 \pm 12.2$	—	
CRP	$20.7 \pm 16.5$	—	
Anti-CCP	$111.3 \pm 69.0$	—	

注 UWS:非刺激性唾液流速;SWS:刺激性唾液流速;BOP:探诊出血指数;PPD:牙周袋探诊深度;CAL:附着丧失;DMF:龋失补指数;ESR:红细胞沉降率;CRP:C反应蛋白;Anti-CCP:抗环瓜氨酸化抗体。

表2 RA组临床指标与口腔指数之间的相关系数

Table 2 Relationship of clinical index in RA group

变量	ESR		CRP		Anti-CCP 抗体	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
UWS(g/min)	0.16	0.28	0.21	0.16	0.06	0.69
SWS(g/min)	-0.06	0.67	-0.11	0.45	-0.19	0.21
CAL(mm)	-0.18	0.55	-0.13	0.36	0.37	0.01
PPD(mm)	-0.31	0.03	-0.07	0.61	0.22	0.14
BOP(%)	-0.20	0.16	-0.11	0.44	0.27	0.06
D	-0.12	0.44	-0.12	0.41	0.15	0.31
M	-0.15	0.32	-0.11	0.41	0.15	0.31
F	0.08	0.60	0.13	0.38	0.12	0.43
DMF	-0.11	0.47	-0.06	0.69	0.27	0.07

注 UWS:非刺激性唾液流速;SWS:刺激性唾液流速;BOP:探诊出血指数;PPD:牙周袋探诊深度;CAL:附着丧失;DMF:龋失补指数;ESR:红细胞沉降率;CRP:反应蛋白;Anti-CCP:抗环瓜氨酸化抗体。

牙周疾病已证实与多种系统性疾病具有相关性,所以本研究在人群的剔除标准上进行了严格限定,以排除其他系统性疾病造成的干扰因素。

唾液中含有多种免疫球蛋白,已经被证实口腔黏膜的局部免疫中起主要的防御作用。唾液中SIgA含量较高,一方面能抑制细菌产生葡萄糖

基转移酶,从而抑制细菌产生细胞外多糖的能力,阻碍变形链球菌吸附于牙面,从而达到防龋的目的。另一方面,唾液 SIgA 在抵御牙周病、保护黏膜抵抗白色念珠菌感染中也起重要作用。研究显示当唾液流速下降时,SIgA 的总量及单位时间内 SIgA 含量显著下降,口腔总体免疫力也显著下降<sup>[15]</sup>。已有研究显示 RA 患者的唾液流速下降<sup>[6]</sup>,本研究的结果显示 RA 组的 UWS 及 SWS 均低于对照组。因此,在龋病方面,其因龋病而需要充填的牙齿数目( $P < 0.001$ )及牙齿缺失数目( $P = 0.009$ )在两组间均出现明显差异,这与因唾液流速下降而导致的口腔免疫功能低下有明显关系。同时牙周在 RA 组与对照组中,牙周炎、牙龈炎及健康牙龈的分布比例差异具有统计学意义。这个结果显示 RA 组中牙周疾病的发病率与对照组的发病率存在差异,这个差异在两组 CAL 和 PPD 亦有体现,表明部分的 RA 患者均出现牙周支持组织的累积性下降<sup>[16-17]</sup>。

Uysal 等<sup>[18]</sup>研究表明,瓜氨酸化蛋白可直接促进小鼠关节炎发生,并诱导产生针对瓜氨酸化蛋白的抗体。研究证实类风湿关节炎患者滑膜组织中存在有大量的瓜氨酸化蛋白,这些瓜氨酸化蛋白是滑膜纤维联结蛋白中的精氨酸被肽酰精氨酸亚氨酶修饰成瓜氨酸,同时在关节滑液和外周血中亦存在有针对瓜氨酸化蛋白的一系列抗瓜氨酸化蛋白的自身抗体,其中抗环瓜氨酸肽抗体是类风湿性关节炎最特异性的抗体之一,并与病情的严重程度有一定的相关性。

本研究结果显示 CAL 与 Anti-CCP 有一定相关性,尽管 RA 组中出现明显牙周破坏的患者数量并不多,慢性牙周炎患者仅占 35.4%,但是作为牙周炎病情严重程度的指标 CAL 与作为类风湿性关节炎病情的严重程度 Anti-CCP 浓度具有相关性,表明两者在发病机制有可能存在一定的关联性。

#### 参考文献

- [1] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2005, 4(3): 130-136.
- [2] Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?[J]. *Lupus*, 2006, 15(11): 737-45.
- [3] de Smit MJ, Westra J, Brouwer E, et al. Periodontitis and rheumatoid arthritis: what do we know?[J]. *Journal of Periodontology*, 2015, 86(9): 1-10.
- [4] Blaizot A, Monsarrat P, Constantin A, et al. Oral health-related quality of life among outpatients with rheumatoid arthritis[J]. *International Dental Journal*, 2013, 63(3): 145-153.
- [5] Helenius LM, Tervahartala PI, Al SJ, et al. Clinical, radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases[J]. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2006, 35(11): 983-989.
- [6] Silva MLE, Carvalho CN, Leão JC, et al. Effect of xerostomia on the functional capacity of subjects with rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(10): 1795-1800.
- [7] Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review[J]. *Journal of Periodontology*, 2005, 76(11 Suppl): 2066-2074.
- [8] 朱习华, 刘丽, 许文青. 牙周病与糖尿病关联性的 Meta 分析[J]. *广东牙病防治*, 2014, 22(2): 76-78.
- [9] Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association[J]. *Modern Rheumatology*, 2009, 19(5): 453-456.
- [10] Chaudhari AU, Byakod GN, Waghmare PF, et al. Correlation of levels of interleukin-1 $\beta$  in gingival crevicular fluid to the clinical parameters of chronic periodontitis[J]. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 2011, 12(1): 52-59.
- [11] Kobayashi T, Murasawa A, Ito S, et al. Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults[J]. *Journal of Periodontology*, 2009, 80(8): 792-799.
- [12] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [13] Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic diseases in China[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10(1): 1383-1384.
- [14] 曾庆余, 肖征宇, 陈肃标, 等. 风湿痛的相关危险因素研究: 汕头地区流行病学调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9): 711-715.
- [15] 孙涛, 王松灵. 唾液 SIgA 的结构及功能研究[J]. *北京口腔医学*, 2000, 8(4): 200-203.
- [16] Abdelsalam SK, Hashim NT, Elsalamabi EM, et al. Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state[J]. *Bmc Research Notes*, 2011, 4(1): 1-6.
- [17] Ulrich R, Käber MD, Alexander Michel MD, et al. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 1997, 40(12): 2248-2251.
- [18] Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206(2): 449-462.

(编辑 全春天, 钟德钰)