

[文章编号] 1000-1182(2011)04-0375-04

牙周治疗干预类风湿性关节炎的系统评价

吕宗凯¹ 李春洁² 吕俊² 何武林³ 高雳^{1,3} 吴亚菲^{1,3}

(1.四川大学华西口腔医院 牙周科; 2.四川大学华西口腔医学院 口腔颌面外科教研室;

3.口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学, 成都 610041)

[摘要] 目的 评价牙周治疗措施在缓解类风湿性关节炎(RA)患者症状和体征中的效果及安全性。方法 电子检索Medline(OVID, 1950年—2010年9月)、荷兰医学文摘(EMBASE, 1984年—2010年9月)、Cochrane图书馆临床随机对照试验库(CENTRAL, 2010年第3期)、中国生物医学文献数据库(1978年—2010年9月), 手检相应中文口腔期刊, 收集牙周治疗措施缓解RA患者症状和体征的临床随机对照试验和临床对照试验。2位研究者独立按照Cochrane临床研究方法学质量评价标准和CONSORT质量评价标准对文献进行偏倚风险和报告质量评价并提取数据。采用Revman 5.0.23进行Meta分析。结果 最终纳入文献4篇, 涉及患者150名, 其中1篇为低度偏倚风险文献, 余均为中度偏倚风险文献。Meta分析显示, 单纯牙周治疗并不能明显降低RA患者的28个关节的疾病活动度评分(DAS28)($P=0.06$), 牙周治疗联合抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)治疗与单纯抗TNF- α 治疗相比差异无统计学意义($P=0.24$), 但对亚组合并分析显示牙周治疗能够明显降低DAS28水平($P=0.03$)。同时, 牙周治疗在缓解RA患者的临床体征、红细胞沉降率和牙周状况方面疗效明显($P<0.05$), 但各研究对牙周治疗缓解RA患者症状的结论不尽相同。所有研究均未报道不良事件。结论 牙周治疗在缓解RA患者的体征和牙周状况方面可能具有积极作用, 但对于症状的缓解尚无定论。

[关键词] 牙周治疗; 牙周炎; 类风湿性关节炎; 系统评价; 循证口腔医学

[中图分类号] R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2011.04.011

Periodontal therapy for rheumatoid arthritis : A systematic review Lü Zongkai¹, Li Chunjie², Lü Jun², He Wulin³, Gao Li^{1,3}, Wu Yafei^{1,3}. (1. Dept. of Periodontology, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effect and safety of periodontal therapy in relieving the symptoms and clinical signs of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** The electronic search was conducted in Medline(OVID, 1950—2010 Sep), EMBASE(1984—2010 Sep), CENTRAL(2010, Issue 3), CBM(1978—2010 Sep) and the Chinese journals on stomatology were hand-searched. Clinical randomized controlled trials as well as clinical controlled trials were selected regarding the targeted issue. Two investigators evaluated the reporting quality and risk of bias of those included trials in accordance with CONSORT statement and Cochrane risk of bias assessment tools, and collected data of included studies in duplicate. Revman 5.0.23 was applied for Meta-analysis. **Results** Four trials met the inclusion criteria and a total of 150 patients were enrolled in the trials, one had low risk of bias and others had moderate risk of bias. Meta-analysis showed that pure periodontal therapy could not decrease disease activity score in 28 joints(DAS28)($P=0.06$), and there was no statistically significant difference between periodontal therapy with anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) medication and pure anti-TNF- α medication($P=0.24$). But the subgroup analysis showed that a significantly decreased DAS28 was achieved by periodontal therapy($P=0.03$), and the interventions provided a remarkable effect on alleviating clinical signs and erythrocyte sedimentation rate of RA($P<0.05$). Results of the symptoms relief differed from the studies. No adverse events were reported. **Conclusion** The evidence available currently indicates that periodontal therapy may play a positive role in remitting the clinical signs and periodontal status of RA except the relief of the symptoms.

[Key words] periodontal therapy; periodontitis; rheumatoid arthritis; systematic review; evidence based dentistry

[收稿日期] 2010-07-07; [修回日期] 2011-06-02

[基金项目] 四川大学大学生科研训练计划基金资助项目(20101071)

[作者简介] 吕宗凯(1984—), 男, 四川人, 硕士

[通讯作者] 吴亚菲, Tel: 028-85501471

大量研究表明牙周炎在多种全身性疾病的发生、发展过程中发挥重要作用。类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和牙周炎都是慢性破坏性的炎症

疾病,具有许多共同的病理表现^[1]。近年来,大量临床证据提示牙周炎的范围和程度与RA存在密切关系。因此,本研究拟运用系统评价的方法评估牙周治疗措施缓解RA患者症状和体征的效果及安全性。

1 材料和方法

确定研究问题后,制定详尽的计划书,并在整个研究过程中严格遵照计划书执行。

1.1 纳入标准

纳入标准为:1)评价牙周治疗缓解RA患者症状和体征的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)和临床对照试验(clinical controlled trials, CCTs);2)患者年龄 ≥ 30 岁,被确诊为RA,有20颗以上余留牙,中等及以上程度的慢性牙周炎;3)试验组患者接受牙周治疗(洁刮治、根面平整、口腔菌斑控制及牙周手术等)和其他有效治疗(包括抗风湿治疗),对照组患者接受与试验组不同的牙周治疗或不接受牙周治疗,并且也可同时接受同试验组相同的其他有效治疗;4)报告指标至少包括RA的严重程度指标如28个关节的疾病活动度评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)、患者自评指标、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等和牙周改善情况如附着丧失(attachment loss, AL)、探诊牙周袋深度(probing pocket depth, PPD)、牙龈指数(gingival index, GI)、菌斑指数(plaque index, PI)、探诊出血(bleeding on probing, BOP)等。

1.2 文献检索及筛选

电子检索Medline(OVID, 1950年—2010年9月)、荷兰医学文摘(EMBASE, 1984年—2010年9月)、Cochrane图书馆临床随机对照试验库(CENTRAL, 2010年第3期)和中国生物医学文献数据库(1978年—2010年9月)。英文检索词包括:periodontics, periodontology, periodontal therapy, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, clinical trial。中文检索词包括:牙周、牙周治疗、牙周炎、类风湿性关节炎。同时手检四川大学图书馆和华西口腔医学院图书馆馆藏的19种中文口腔医学期刊。文献检索无语言及时间限制。2位研究者依次阅读检出文献的题目及摘要,独立筛选出可能符合纳入标准的文献,并进行交叉核对,再根据全文内容确定最终是否纳入。有争议处则同第三位研究者讨论后决定。

1.3 质量评价

由2位研究者参照Cochrane临床研究质量评价标准^[2]和CONSORT质量评价标准^[3](每条1分,共计22分)独立进行质量评价,交叉核对,有争议处和第三位研究者讨论决定。

1.4 资料提取

自制数据提取表格,表格内容包括:试验设计情况、随机方法、方案隐藏及盲法实施情况、纳入与排除标准、受试者的一般资料、牙周治疗措施及其他措施实施情况、结果、随访及失访处理、经费来源等。研究中有不明确的数据时,则通过电子邮件咨询原文作者。数据提取过程仍由2位研究者独立实施,意见不统一时通过讨论解决。

1.5 统计分析

统计分析采用Cochrane协作网通用的Revman 5.0.23进行。

1.5.1 异质性检验 采用 χ^2 检验检查研究间的异质性,其统计量为 P ,检验水准 $\alpha=0.10$ 。若研究之间存在明显的异质性($P>50\%$, $P\leq 0.10$)则先分析异质性的来源,尝试是否可通过亚组分析、采用随机效应模型等方法减少异质性;若无明显异质性($P\leq 50\%$, $P>0.10$),则采用固定效应模型。

1.5.2 Meta分析 计数资料采用相对危险度(RR)作为疗效统计量,计量资料采用均数差(MD)表示,并计算其95%可信区间(95%CI),假设检验采用 u 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。对异质性过大不能进行Meta分析的资料仅予以描述。

2 结果

2.1 检索结果

电子检索获得文献13篇,初筛排除不符合纳入标准的文章8篇(6个研究中患者均未同时患牙周炎和RA,2个研究为病例-对照研究)。获取全文后,排除1篇仅对青少年原发性关节炎患者和健康青少年牙周情况进行断面调查研究的文章。最终纳入4个研究,均为英文文献。

2.2 纳入研究的特征

2.2.1 研究设计 2篇研究为RCTs^[4-5],2篇研究为CCTs^[6-7]。

2.2.2 观察对象 共纳入患者150名。患者均被诊断为RA和中等程度及以上的慢性牙周炎。4篇研究都报道了明确的纳入排除标准,其中仅1篇报道了失访情况,共9名患者失访。

2.2.3 干预措施 纳入的4篇研究中,Al-Katma等^[4]和Pinho Mde等^[7]对试验组给予口腔卫生指导、洁刮治和根面平整术等牙周治疗,对照组则采用空白处理。Ribeiro等^[6]的研究中试验组接受龈上洁治、龈下刮治和根面平整术等牙周治疗,对照组仅接受龈上洁治。Ortiz等^[5]则进行口腔卫生指导、洁刮治和根面平整术等牙周治疗与空白组对照,同时还进行了牙周治疗联合抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)治疗与抗TNF- α 治疗相对照的研究。

2.2.4 结局指标 各研究均不同程度地报道了RA的严重程度指标和牙周改善情况,如DAS28、患者自

评指标、ESR、AL、GI和PI等。

2.2.5 纳入研究的偏倚风险及报告质量 纳入研究的偏倚风险及报告质量见表1。

表1 纳入研究的偏倚风险评价及报告质量

Tab 1 Risk of bias assessment and reporting quality of included studies

纳入文献	随机方法	随机隐藏	盲法	失访	选择性报告	基线及混杂偏倚	偏倚风险等级	CONSORT评分
Al-Katma等 ^[4]	A	A	A	A	A	A	低度风险	12
Ortiz等 ^[5]	U	U	U	A	A	A	中度风险	8
Ribeiro等 ^[6]	U	U	U	A	A	A	中度风险	8
Pinho Mde等 ^[7]	U	U	U	A	A	A	中度风险	10

注:A为恰当,U为不清楚。

2.3 统计分析结果

2.3.1 DAS28 患者DAS28仅在2篇研究^[4-5]中进行了报道,异质性分析显示:2个研究间无明显异质性($P=0\%$, $P=0.62$),因而采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示:单纯牙周治疗不能明显降低患者的DAS28

($P=0.06$),牙周治疗联合抗TNF- α 治疗相对于单纯抗TNF- α 治疗也不能显著降低患者的DAS28($P=0.24$)。但亚组合并分析可知,牙周治疗组相比未接受牙周治疗组能显著减低RA患者的DAS28指数,故能显著缓解RA患者的临床体征($P=0.03$,图1)。

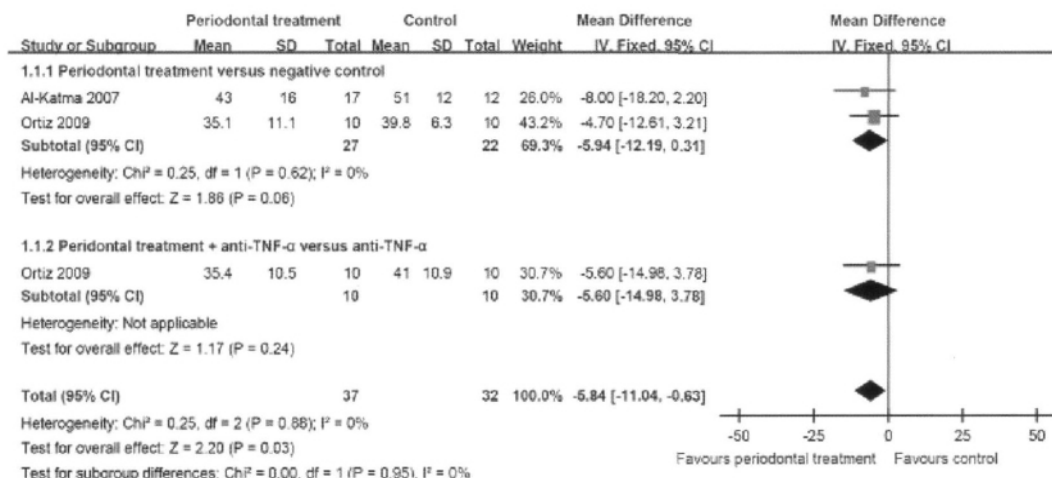


图1 牙周治疗改善RA患者DAS28的Meta分析

Fig 1 Meta analysis of periodontal treatment for DAS28 relief of RA patients

2.3.2 患者自评指标 Al-Katma等^[4]的研究在基线以及治疗后8周采用视觉模拟标尺(visual analog scale, VAS)进行患者自评,结果试验组17人中有10人好转,对照组12人中有2人好转,提示牙周治疗能够明显缓解RA患者的自觉症状($P<0.05$)。Ortiz等^[5]同样采用VAS评估了患者的自觉症状,并分别在基线和治疗后6周时进行记录,其结果显示接受牙周治疗的患者自觉症状明显缓解,且单纯接受牙周治疗的患者症状改善情况要明显好于未接受任何治疗的患者($P<0.001$),而牙周与抗TNF- α 双重治疗和单纯TNF- α 治疗在症状改善方面比较差异尚无统计学意义($P>0.05$)。Ribeiro等^[6]采用健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)记录了患者在基线和治疗后3个月时的健康状况,结果显示试验组和对照组的HAQ变化无明显差别($P>0.05$)。

2.3.3 ESR Al-Katma等^[4]在基线和治疗后8周时对

ESR进行检测,结果显示试验组ESR与对照组比较有明显降低($P<0.05$)。Ortiz等^[5]报告ESR变化仅在牙周治疗与抗TNF- α 双重治疗的患者和单纯接受TNF- α 治疗的患者之间有显著差异($P=0.037$)。Ribeiro等^[6]则发现:ESR水平在接受龈上龈下治疗组的患者中有显著下降($P<0.05$),而在对照组中无明显变化。而在Pinho Mde等^[7]的研究中,通过在治疗后3个月和6个月对ESR进行记录分析,结果均提示试验组和对照组ESR水平变化差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.4 牙周状况 在Al-Katma等^[4]和Ortiz等^[5]的2篇研究中,试验组AL、GI及PI等牙周健康指标均有显著改善($P<0.05$),而对照组无明显变化($P>0.05$)。在Ribeiro等^[6]的研究中,试验组较对照组有明显的牙周健康改善($P<0.05$)。而在Pinho Mde等^[7]的研究中,试验组中PPD、BOP及PI等均有较显著改善($P<0.05$),而对照组无明显变化($P>0.05$)。

2.3.5 不良事件 所有研究均未报道不良事件。

3 讨论

牙周病是口腔常见、高发的慢性感染性疾病^[8]。牙周炎与RA具有十分相似的病理过程,其特征为牙周组织内和关节内炎症持续浸润以及周围硬组织的破坏。有研究显示:牙周炎与RA患者均有白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6及TNF- α 等炎症细胞因子过度分泌^[9]。一些流行病学研究也提示:牙周炎患者患有RA症状的风险明显高于牙周正常者^[10];RA患者中,牙周炎的发生率和严重程度较正常人也明显增加^[11]。由此可见,牙周炎同RA有一定相关性,它们可能是机体相同炎症反应的不同体现。同时,有动物研究显示:牙周炎模型口内定植细菌的脂多糖可以刺激体内风湿因子抗红细胞、抗DNA抗体的产生^[12]。并且临床研究也提示:牙周炎患者口内细菌同人体类风湿因子的产生有明确关系^[13]。

细菌及其代谢产物可刺激上皮细胞过度分泌细胞因子IL-1、IL-6及TNF- α 等,这些细胞因子可上调淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的活性并诱导产生前列腺素与金属蛋白酶。在炎症细胞、细胞因子和酶的作用下,关节滑膜内发生炎症浸润并有周围硬组织的破坏,继而引发一系列RA的症状和体征。牙周治疗措施可有效减少口内菌斑和牙石的堆积,减少细菌及其代谢产物的刺激,从而降低炎症细胞和细胞因子引起的关节慢性炎症破坏,起到缓解RA患者症状和体征的作用^[5]。

本文采用系统评价方法对牙周治疗缓解RA的症状和体征进行了探索。各研究中牙周治疗组与对照组在基线时的牙周炎严重程度和RA危险因子水平无显著差异,结果显示牙周治疗能使RA患者的DAS28和ESR水平明显降低;牙周治疗组患者牙周健康状况也明显好转,这也间接说明了牙周疾病同RA有一定联系,并说明DAS28和ESR水平的降低很可能是牙周治疗措施干预的结果。在患者症状方面,各研究的报道有所不同,可能与样本量太小有关。

文中总共纳入4篇文献,其中2篇为RCTs,2篇为CCTs,但方法学质量处于中等至较高水平,这为结果的临床适用性提供了一定保障。然而,纳入的部分研究样本量较小,导致单个研究检验效能下降;部分研究之间牙周治疗方法的细节有一定差异,进而导致治疗效果可能出现一定差别;各研究的随访时间从6周到3个月不等;也未报道检查者一致性检验的情况,观察者可能存在测量偏倚。这些都可能在一定程度上降低结果的论证强度。

综上所述,牙周治疗在缓解RA患者的临床体征

和牙周状况方面可能有积极作用,但还需要更有力的证据予以支持;在缓解患者主观症状方面尚无定论,也需要进一步的研究。希望今后能有更多做好随机分组和分配隐藏的多中心、大样本的临床对照试验,并在此基础上进行系统评价及更新,这样就有可能为临床实践提供更加有说服力的科学证据。

[参考文献]

- [1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2007:189-195.
Meng Huanxin. Periodontology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007:189-195.
- [2] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.0.1[M]. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008.
- [3] Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: A comparative before-and-after evaluation[J]. JAMA, 2001, 285(15):1992-1995.
- [4] Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, et al. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis[J]. J Clin Rheumatol, 2007, 13(3):134-137.
- [5] Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors[J]. J Periodontol, 2009, 80(4):535-540.
- [6] Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(4):412-416.
- [7] Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, et al. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment[J]. Braz Dent J, 2009, 20(5):355-364.
- [8] Noack B, Genco RJ, Trevisan M, et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level[J]. J Periodontol, 2001, 72(9):1221-1227.
- [9] Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K, et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis[J]. J Periodontol, 2005, 76(12):2276-2285.
- [10] Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis[J]. J Periodontol, 2001, 72(6):779-787.
- [11] Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis[J]. J Periodontol, 2008, 79(9):1645-1651.
- [12] Hara Y, Kaneko T, Yoshimura A, et al. Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice[J]. J Periodontal Res, 1996, 31(7):502-507.
- [13] Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor(RF) distribution in periodontal disease[J]. J Clin Immunol, 1991, 11(3):132-142.

(本文编辑 胡兴戎)