

[文章编号] 1000-1182(2010)01-0041-04

· 临床研究 ·

2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染危险因素的Logistic回归分析

陶人川 陈波 李雅灵 马飞

(广西医科大学附属口腔医院 牙周黏膜病科, 广西 南宁 530021)

[摘要] 目的 通过多因素分析, 筛选出与2型糖尿病患者伴发口腔假丝酵母菌感染密切相关的指标, 建立预测方程, 分析2型糖尿病患者口腔假丝酵母菌感染的危险因素。方法 选择140例2型糖尿病患者, 记录性别, 年龄, 病程, 吸烟史, 空腹血糖值及系统并发症(包括肾病、神经病变和高血压); 并对患者进行口腔检查, 记录口腔卫生状况、口腔黏膜情况及义齿修复情况。运用标准含漱浓缩法检测患者口腔假丝酵母菌的检出率和负载量, 并采用CHROM agar显色培养基进行初步生物分型。应用Logistic回归分析方法研究2型糖尿病患者口腔假丝酵母菌感染与上述11项临床指标之间的关系。结果 140例2型糖尿病患者中有69例检出口腔假丝酵母菌, 检出率为49.3%, 检出的假丝酵母菌种以白假丝酵母菌为主。以上述11项临床指标作为自变量, 口腔假丝酵母菌感染发生与否作为因变量, 进行Logistic回归分析, 建立Logistic回归方程, 方程的总判断率为82.1%。经回归分析, 空腹血糖值、口腔卫生状况和黏膜干燥是2型糖尿病患者伴发口腔假丝酵母菌感染的危险因素。结论 空腹血糖值、口腔卫生状况、黏膜干燥是2型糖尿病患者伴发口腔假丝酵母菌感染的危险因素; 通过回归方程得出的概率值可为2型糖尿病患者口腔假丝酵母菌感染的预测及口腔护理保健提供参考。

[关键词] 2型糖尿病; 口腔假丝酵母菌感染; 危险因素; Logistic回归分析

[中图分类号] R 781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2010.01.011

Logistic regression analysis for the risk factors of oral candidosis among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus TAO Ren-chuan, CHEN Bo, LI Ya-ling, MA Fei. (Dept. of Periodontics and Oral Medicine, The Affiliated Stomatological Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[Abstract] **Objective** Multivariate analysis was used to select the risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus(NIDDM) patients with oral candidosis, and to establish the forecasting equation, aimed to detect the risk of oral candidosis among NIDDM patients. **Methods** 140 NIDDM patients were included in this study. 11 clinical parameters including gender, age, course smoking, fasting blood glucose, oral hygiene status, systemic manifestation, oral mucous membrane status, and denture were recorded respectively. Oral rinse technique was used to detect the salivary candidal carriage. The isolates were identified using CHROM agar *Candida* test. The Logistic multivariate regression analysis was carried out for risk factors analysis. **Results** *Candida* was found in 69 out of 140 NIDDM cases, and *Candida albicans* was the major species isolated. The poor glycemic control, poor oral hygiene, and dry mouth were the risk factors of oral candidosis in NIDDM patients, and the forecasting equation was established. Using substitution method, the veracity of the forecasting equation was 82.1%. **Conclusion** Poor glycemic control, poor oral hygiene and dry mouth were risk factors of oral candidosis among NIDDM patients. The probability obtained from the forecasting equation may offer references for predicting and preventing the oral candidosis in NIDDM patients.

[Key words] non-insulin dependent diabetes mellitus; oral candidosis; risk factor; Logistic regression analysis

2型糖尿病又称非胰岛素依赖型糖尿病(non-

insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM), 是最常见的慢性代谢紊乱性疾病之一, 其患者占糖尿病患者的90%以上^[1]。患者年龄多超过35岁, 常伴有口干症状。有研究^[2]证实, 该类患者确实存在唾液分泌改变的现象。假丝酵母菌是口腔常见的机会菌, 口腔假丝酵母菌感染是糖尿病患者常见的机会性真菌感染。2型糖尿病患者全身代谢的改变是这种感

[收稿日期] 2009-05-22; [修回日期] 2009-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30860313); 广西科技厅留学回国基金资助项目(桂科回0639019); 广西研究生创新计划资助项目(2008105981003M226)

[作者简介] 陶人川(1973—), 女, 重庆人, 教授, 博士

[通讯作者] 陶人川, Tel: 15277001116

染最常见的诱因之一。本研究对2型糖尿病患者伴发口腔假丝酵母菌感染的相关因素进行调查,应用二分类非条件Logistic回归分析探讨2型糖尿病人群诱发口腔假丝酵母菌感染的主要危险因素。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择2007年4月至2008年10月在广西医科大学第一附属医院内分泌科就诊的2型糖尿病患者140例为研究对象。参照1997年美国糖尿病协会的推荐值,2型糖尿病的诊断标准为:空腹血糖大于等于7.0 mmol·L⁻¹。要求患者被诊断为2型糖尿病至少6个月以上,并一直采用口服降糖药物或注射胰岛素治疗,近期病情稳定。

1.2 患者基本情况调查

采用统一的流行病学调查表,由研究者采取面对面询问的方式进行调查,记录研究对象的性别、年龄、病程、吸烟史、空腹血糖值及系统并发症。

1.3 口腔检查

根据《第三次全国口腔健康流行病学抽样调查方案》^[3]中描述的检查方法和标准,经适当改良后作为本试验检查标准。检查者采用口镜、探针在自然光下进行视诊和探诊,记录研究对象的口腔卫生状况、口腔黏膜情况及义齿修复情况。检查者为经过统一培训的口腔医师,并经过标准一致性检验,要求Kappa值大于0.8。

1.4 唾液真菌培养与鉴定

采用标准含漱浓缩法定量培养唾液假丝酵母菌^[4]。37℃孵育48 h后观察菌落并记录下菌落形态及菌落数(colony forming units, CFU)。用接种环挑取菌落接种到CHROM agar显色培养基(郑州博赛生物工程有限责任公司),于37℃培养24~48 h,记录菌落的颜色和直径,参照公司提供的试剂手册判定结果。以白假丝酵母菌标准菌株ATCC 10231作为质控菌株,经灭菌处理的纯培养基作为空白对照。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,以2型糖尿病患者的性别、年龄、病程、吸烟史、空腹血糖值、口腔卫生状况、黏膜干燥、义齿修复及系统并发症作为自变量,口腔假丝酵母菌感染的发生作为因变量进行Logistic回归分析。根据标准化回归方程系数的大小评价影响因素的大小。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况

140例2型糖尿病患者中,男性77例,女性63

例;年龄31~76岁,平均年龄(54.39±10.03)岁;平均病程为6年。140例患者中,12例有吸烟史;17例伴发肾病;43例伴发周围神经病变,存在双下肢麻木、蚁走感、烧灼感、酸胀痛等症状;48例伴发高血压;接受口腔检查时,81例患者的空腹血糖值超过7.0 mmol·L⁻¹,41例患者的空腹血糖受损(5.6~6.9 mmol·L⁻¹)。

2.2 2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染情况

140例患者中,检出口腔假丝酵母菌者69例,检出率为49.3%。在检测出假丝酵母菌的69例患者中,共分离到假丝酵母菌74株,其中白假丝酵母菌58株(占78.4%),光滑假丝酵母菌6株(占8.1%),热带假丝酵母菌6株(占8.1%),其他假丝酵母菌4株(占5.4%);有5例患者分离到2株以上的假丝酵母菌株。结合临床资料进行分析,当患者每毫升CFU大于等于500时,均表现出口干等临床症状。参照Silverman等^[5]的研究结果,本研究将假丝酵母菌负荷大于等于每毫升500 CFU规定为感染状态。按照这一标准,140例患者中,31例的假丝酵母菌负荷大于等于每毫升500 CFU,占22.1%;38例的假丝酵母菌负荷小于每毫升500 CFU,占27.1%。

2.3 2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染的多因素Logistic回归分析

将性别、年龄、病程、吸烟、空腹血糖值等11个危险因素作为自变量(赋值情况见表1),口腔假丝酵母菌感染发生(负荷大于等于每毫升500 CFU)与否作为因变量,做Logistic回归分析。

表 1 2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染相关因子自变量赋值表

Tab 1 Independent variables description for risk factors of oral candidosis among NIDDM patients

变量	相关因素	分级及赋值
X ₁	年龄	无
X ₂	性别	男:1 女:2
X ₃	病程	无
X ₄	吸烟史	无:0 有:1
X ₅	空腹血糖值	≥7.0:1 <6.9且>5.6:2 ≤5.5:3
X ₆	牙石	无:0 +:1 ++:2 +++:3
X ₇	黏膜干燥	无:0 有:1
X ₈	义齿修复	无:0 有:1
X ₉	并发肾病	无:0 有:1
X ₁₀	并发神经病变	无:0 有:1
X ₁₁	并发高血压	无:0 有:1
Y	口腔假丝酵母菌感染发生	<500 CFU:0 ≥500 CFU:1

因为本资料因变量为二项分类变量，数据为成组数据，所以可以建立二分类非条件Logistic逐步回归模型，选择基于条件参数估计的后退法进行回归。变量进入方程的界值标准为 $P \leq 0.05$ ，剔除变量的标准为 $P \geq 0.1$ 。

Logistic回归方程为： $\text{Logit}(P) = -5.056 + 0.02X_1 + 0.126X_2 + 0.032X_3 + 1.679X_4 + 0.69X_5 + 1.345X_6 + 1.53X_7 + 0.839X_8 + 0.540X_9 + 0.232X_{10} + 1.164X_{11}$ 。回归方程总判

断率为82.1%，分析结果见表2。经Logistic逐步后退法分析，空腹血糖值(OR=1.993, 95%CI为1.970~4.095)，牙石(OR=3.840, 95%CI为1.984~7.432)和口腔黏膜干燥(OR=4.620, 95%CI为1.655~12.902)等进入了最后的回归方程($P < 0.01$)。该结果提示，在2型糖尿病患者中，空腹血糖值、口腔卫生状况(牙石)及口腔黏膜干燥会增加罹患口腔假丝酵母菌感染的风险。

表2 2型糖尿病患者口腔假丝酵母菌感染危险因素的Logistic回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis on risk factors for oral candidosis among NIDDM patients

变量	回归系数	标准误	卡方值	自由度	P值	OR值	95% CI	
							下限	上限
空腹血糖值	0.690	0.367	3.528	1	0.046	1.993	1.970	4.095
牙石	1.345	0.337	15.950	1	0.000	3.840	1.984	7.432
黏膜干燥	1.530	0.524	8.533	1	0.003	4.620	1.655	12.902
常数	-5.056	1.026	24.271	1	0.000	0.006		

3 讨论

口腔是一个开放的有菌环境，存在大量的微生物。同时，口腔环境还存在大量的抗微生物蛋白和多肽，即抗菌肽(antimicrobial proteins and peptides, AMPs)。抗菌肽种类很多，包括唾液腺来源的分泌型免疫球蛋白A(sIgA)、分泌成分、黏蛋白(mucin)、溶菌酶(lysozyme)、转铁蛋白(lactoferrin, Lf)、富组蛋白(histatin)和富脯蛋白等，以及上皮来源的防御素和唯一的人组织蛋白酶抑制素LL-37等。这些抗菌肽构成口腔环境中宿主先天性免疫的一部分，对细菌、真菌和病毒等微生物都有一定的抑制作用，共同维护着口腔健康。假丝酵母菌是一种存在于健康人口腔内的常见共生菌，可导致机会性真菌感染。糖尿病患者的免疫功能降低，常伴发口腔假丝酵母菌感染，这种感染通常表现为口腔干燥、正中菱形舌炎、义齿性口炎和口角炎等。Guggenheimer等^[6]研究了405例糖尿病患者和268例非糖尿病患者的口腔白假丝酵母菌感染的患病率，结果分别为15.1%和3.0%，二者差异有统计学意义。本研究140例2型糖尿病患者中，69例检出假丝酵母菌，其中白假丝酵母菌58株，光滑假丝酵母菌6株，热带假丝酵母菌6株，其他假丝酵母菌4株；该结果提示糖尿病患者易罹患口腔假丝酵母菌感染，其感染以白假丝酵母菌感染为主。

在糖尿病人群中，控制血糖与假丝酵母菌感染的关系尚不明确。Guggenheimer等^[6]观察了405例糖尿病患者，经回归分析发现，血糖水平是假丝酵母菌感染发生的危险因素之一(OR=1.9, $P=0.014$)。而Fisher等^[7]的研究则显示，血糖与假丝酵母菌感染

无相关关系。本研究中，140例患者空腹血糖OR值为1.993($P=0.046$)，表明空腹血糖增高是诱发口腔假丝酵母菌感染的危险因素之一。糖尿病患者机体免疫功能的改变可导致口腔局部环境的改变，口腔屏障作用遭到破坏，唾液可能成为口腔假丝酵母菌生长的良好环境。血液及唾液葡萄糖浓度的增高，可能促进假丝酵母菌生长及其对上皮细胞的黏附。

本研究也证明了牙石是2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染的重要危险因素，其OR值为3.840($P=0.000$)。由于牙石的多孔结构容易吸附大量的细菌、真菌及毒素，同时也妨碍日常口腔卫生措施的实施，因此牙石是诱发口腔假丝酵母菌感染的危险因素之一。该结果提示，对于糖尿病患者，注意口腔卫生并进行及时定期的牙周洁治可降低口腔假丝酵母菌机会感染的风险。

糖尿病患者常伴随唾液腺功能障碍，包括唾液流速改变、唾液内免疫球蛋白以及白蛋白等改变^[2]。唾液流速的降低，减弱了对假丝酵母菌的冲刷作用，增加了假丝酵母菌感染的风险。本研究经Logistic回归分析显示，口腔黏膜干燥是2型糖尿病患者罹患口腔假丝酵母菌感染的重要危险因素(OR=4.620, $P=0.003$)，这与Bai等^[8]的研究结果一致，提示糖尿病患者口干症状与假丝酵母菌感染相关。Belazi等^[9]研究提示，糖尿病患者唾液的pH值较低，可能是由于糖尿病酸中毒引起的，而低pH值有利于白假丝酵母菌的生长。

本研究结果表明，空腹血糖、口腔卫生状况、黏膜干燥是2型糖尿病患者伴发口腔假丝酵母菌感染的危险因素。由此可见，严格控制血糖，进行积极的口腔护理和定期的口腔检查对于维护和保持该

群体的口腔健康状况将具有重要意义；针对病因的治疗对预防口腔假丝酵母菌感染具有积极作用。

[参考文献]

[1] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 787-814.
YE Ren-gao, LU Zai-ying. Medicine[M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 787-814.

[2] Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, et al. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Caries Res, 2008, 42(5) 354-362.

[3] 第三次全国口腔健康流行病学调查技术指导组. 第三次全国口腔健康流行病学抽样调查方案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1-30.
The Guide Group of Third National Survey on Oral Health Epidemiology. The protocol of the third national sampled survey on oral health epidemiology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 1-30.

[4] 陈方淳, 林梅. 口腔念珠菌病患者口内菌株的检出和药敏性观察[J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(1) 37-41.
CHEN Fang-chun, LIN Mei. Oral isolates of *Candida* in patients

with oral candidosis and their susceptibility to antifungal drugs [J]. West China J Stomatol, 2007, 25(1) 37-41.

[5] Silverman S Jr, Gallo JW, McKnight ML, et al. Clinical characteristics and management responses in 85 HIV-infected patients with oral candidiasis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996, 82(4) 402-407.

[6] Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: Prevalence and characteristics of *Candida* and candidal lesions[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000, 89(5) 570-576.

[7] Fisher BM, Lamey PJ, Samaranyake LP, et al. Carriage of *Candida* species in the oral cavity in diabetic patients: Relationship to glycaemic control[J]. J Oral Pathol, 1987, 16(5) 282-284.

[8] Bai KY, Reddy CD, Abu-Talib SH. Oral candidal carriage in young insulin dependent diabetics[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 1995, 13(1) 20-23.

[9] Belazi M, Velegriki A, Fleva A, et al. Candidal overgrowth in diabetic patients: Potential predisposing factors[J]. Mycoses, 2005, 48(3) 192-196.

(本文编辑 胡兴戎)

(上接第 40 页)

[8] Fitzgerald J, Hughes-Fulford M. Mechanically induced c-fos expression is mediated by cAMP in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. FASEB J, 1999, 13(3) 553-557.

[9] Carvalho RS, Bumann A, Schaffer JL, et al. Predominant integrin ligands expressed by osteoblasts show preferential regulation in response to both cell adhesion and mechanical perturbation[J]. J Cell Biochem, 2002, 84(3) 497-508.

[10] Ziros PG, Gil AP, Georgakopoulos T, et al. The bone-specific transcriptional regulator Cbfa1 is a target of mechanical signals in osteoblastic cells [J]. J Biol Chem, 2002, 277(26) 23934-23941.

[11] Li J, Jiang L, Liao G, et al. Centrifugal forces within usually-used magnitude elicited a transitory and reversible change in proliferation and gene expression of osteoblastic cells UMR-106 [J]. Mol Biol Rep, 2009, 36(2) 299-305.

[12] Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: Antagonism by noggin[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(4) 663-673.

[13] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling [J]. Nature, 2003, 425(6958) 577-584.

[14] Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: Transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(3) 251-263.

[15] Wan M, Cao X. BMP signaling in skeletal development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328(3) 651-657.

[16] 程宗生, 关键. 骨形态发生蛋白/Smad信号转导机制及其对离心力刺激的响应[J]. 国际口腔医学杂志, 2009, 36(3) 335-337.
CHENG Zong-sheng, GUAN Jian. Mechanism of bone morphogenetic protein/Smad signaling pathway and its response to centrifugal force [J]. Int J Stomatol, 2009, 36(3) 335-337.

[17] Higuchi C, Myoui A, Hashimoto N, et al. Continuous inhibition of MAPK signaling promotes the early osteoblastic differentiation and mineralization of the extracellular matrix [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(10) 1785-1794.

(本文编辑 王晴)

《华西口腔医学杂志》被英国《动物学记录》(ZR, BIOSIS)数据库收录

2010年2月,《华西口腔医学杂志》被英国《动物学记录》(ZR, BIOSIS)数据库收录。

《华西口腔医学杂志》编辑部