

类风湿关节炎与牙周炎的可能关 联性:系统评价与 Meta 分析

A Possible Link Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis: A Systematic Review and Metaanalysis

Qingqin Tang, Haitao Fu, Baodong Qin, Zhide Hu, Yaoting Liu, Yan Liang, Lin Zhou, Zaixing Yang, Renqian Zhong 原载 Int J Periodontics Restorative Dent, 2017, 37: 79-86.(英文)

成 宵 译 滕 伟 审

摘要

目的:已有研究表明类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 的患者对牙周炎的易感性更高,但独立研究的结果仍存在争议。本篇 Meta 分析的目的是综合评价 RA 和牙周炎的关联性。材料和方法:在 PubMed 和 EMBASE 进行系统性文献检索。用标准表格提取数据,并计算每项研究的优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI)。采用固定和随机效应模型估计适宜的合并数据。结果:本研究共纳入八项病例 - 对照研究。各研究纳入范围从 104 例到 151,569 例。RA 患者的牙周炎患病率为 15.5% ~ 100%,而对照组牙周炎患病率为 10% ~ 82.1%。在第一组(对照组)和第二组中,异质性分别为 38% 和 11%。采用固定效应模型分析,第一组和第二组的牙周炎总合并 ORs 估计值分别为 4.68 (95%CI: 3.11-7.05) 和 1.28 (95%CI: 1.24-1.33)。结论:本篇 Meta 分析表明 RA 和患牙周炎的总体风险增加显著相关。

1 引言

类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种系统性自身免疫疾病,世界人口的 0.5% 到 1% 受其影响。RA 患病率女性是男性的 3 倍。RA 的特征是滑膜内促炎性细胞聚集浸润,导致滑膜炎、关节软骨和骨组织破坏,最终导致器质性损害和残疾。类风湿因子是 RA 的血清学标志,但其敏感性和特异性比抗瓜氨酸蛋白抗体 (APCA) 相对较低。

APCA 是 RA 的特异性标志,特异性达 99%,可预测疾病的严重程度。RA 的确切发病机制仍然未知。最近的研究表明牙周炎和 RA 有关联。

牙周炎是以牙菌斑中致病菌生长引起牙龈炎症 为特征的一种牙周病。未治疗时,牙周炎会导致牙 周膜和牙槽骨的进行性破坏。牙龈炎是一种可逆的 牙周病,成人患病率高,通过有效的口腔卫生维护 可以逆转。牙周炎的微生物学较复杂。尽管确定牙 龈卟啉单胞菌是一种牙周致病菌,但其确切的病因 和机制仍不清楚。

RA 和牙周炎是慢性破坏性炎性疾病, 部分是由于宿主炎症反应的失控。越来越多的临床试验表

译者单位 中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院 广州市越秀区陵园西路 56 号 510055

明牙周炎和系统性风湿性疾病有潜在关联,尤其和RA。然而,RA和牙周炎易感性的关联性仍然不明晰,各独立研究的结果不相一致。鉴于这些结果相互矛盾,本文作者回顾了已发表的文献阐明RA和牙周炎的关联性。

2 材料和方法

2.1 检索策略

两位研究员 (Q.T.和 H.F.) 独立对 PubMed, EMBASE, Cochrane 图书馆的电子数据库中的文献进行系统评价。纳入文献的最终发表日期是2014年11月。文献仅限于研究 RA和牙周炎风险。使用的检索策略包括主题词和关键词,具体如下:类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis)、牙周炎 (periodontitis)、牙周病 (periodontal disease)、牙周病学 (periodontics)。检索所有符合条件的文章,并查阅已纳入文献的参考文献以补充相关研究。

2.2 文献筛选

符合如下纳入标准,研究则被纳入 Meta 分析: (1) 病例 - 对照研究或队列研究; (2) 根据国际认可标准患者被诊断为 RA; (3) 研究包含足够的已发表数据以评估优势比(OR); (4) 牙周炎作为考察目标之一; (5) 牙周炎符合 Tonetti 和 Claffey 定义。符合排除标准,研究则会被排除: (1) 数据不足以提取的文献; (2) 综述性或摘要性文献; (3) 无对照组的文献。

2.3 数据提取

每项研究提取以下信息:作者、出版信息、国家来源、研究人群的特点、包括性别、年龄、RA和牙周炎的诊断结论、其它细节。采用标准方案和数据收集表的方法,两位研究者(Q.T.和H.F.)独立实施数据提取,并交叉核对,意见不统一时与另外两名研究员(Z.Y.和R.Z.)讨论解决。

2.4 质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献 质量评价量表对病例 - 对照研究进行质量评价。 NOS 量表共八个条目,分为三大块: 研究人群选择、可比性和暴露评价。 NOS 星级评价系统已问世,研究人群选择和暴露评价中每一个条目的最大值为一颗星,可比性的最大值为两颗星。由于缺乏既定标

准,本文作者考虑给予每项研究 0-3 颗星为低质量, 4-6 颗星为中等质量,7-9 颗星为高质量。

2.5 数据分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1.6 软件进行统计分析。采用固定和随机效应模型估计 OR 和 95% CI ,以评估牙周炎和 RA 之间关联性的强度。如果文献没有说明 OR,则用原始数据计算。采用 x^2 为基础的 Q 检验方法进行研究间的异质性检验,其统计量为 I^2 ,解释为由研究间变异导致的总体变异所占比重。如果各研究间存在显著异质性 (P < 0.05),则采用随机效应模型合并结果。如果各研究间无异质性时,则采用固定效应模型分析。采用贝格"倒漏斗"图形分析检验较小的研究效应。双侧检验 P < 0.05 被认为具有统计学差异。

3 结果

3.1 检索结果

筛选现有文献的流程图见图 1。从前文提到的数据库中对已发表文献初检,鉴定和筛选出不重叠文献共 253 篇。根据文献标题和摘要,排除文献 210 篇,根据排除标准,排除文献 35 篇,最终纳入文献 8 篇并进行 Meta 分析。

3.2 纳入文献的特征

从 2005 年到 2014 年期间发表的八项研究被纳入,包括 7 篇英文文献和 1 篇中文文献。这些研究总共包含 RA 患者 14556 名和对照人员 142840 名。所有研究都符合纳入标准。研究信息和特征见表 1。

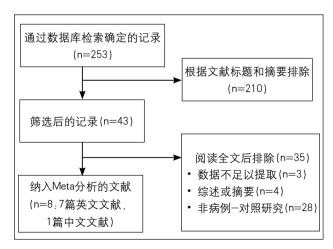


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的细节

	国家 / 人群	基金来源	RA 诊断 标准	牙周炎诊断标准	研究	研究规模(n)		性别,	性别,女性 (n)	
研究				才同义诊断标准	年限 (y)	病例	对照	病例	对照	
Pischon 等	德国	柏林慈善医学院 总牙科办公室风 湿免疫与临床免 疫学系	美国风湿 病学会	CA > 4.0mm	1	57	52	49	43	
Chen 等	中国	全民健保 (NHI) 计划	美国风湿 病学会	ICD9-CM 编 码 523.3-523.5	5	13,779	137,790	10,659	106,590	
Joseph 等	印度	印度喀拉拉邦卡 利库特政府医学 院普通医学系	美 国 风 湿 病学会	根据临床附着评分将病例组和对照组均分为轻、中、重度牙周炎	NR	100	112	76	96	
de Pablo 等	美国	第三次国家健康 和营养调查报告	美国风湿 病学会	至 少 一 处 CAL 和 探 诊 深 度 均 ≥ 4mm	6	103	4,358	59	2,206	
Dissick 等		达拉斯和华盛顿 特区 VA 医疗中心		美国牙周病学会 的牙周病诊断标 准	1	69	35	12	5	
Mikuls 等	美国	4个美国退伍军人事务医疗中心,和1个学术协调中心	美 国 凡 湴	2 颗 及 以 上 牙 CAL ≥ 6mm, 9 颗及以上后牙一 处或多处探诊深 度≥ 5mm	NR	287	330	224	270	
Zhang 等	中国	中国青岛大学附 属医院	美 国 风 湿 病学会	根据 Zhang 等人定 义的标准	0.5	70	70	48	45	
Potikuri 等	印度	尼扎姆医学研究 所董事会伦理委 员会	ACR 1987 年标准	平均牙周袋深度 ≥ 3mm	NR	91	93	76	69	

CAL= 临床附着丧失;ACR= 美国风湿病学会;NR= 未报告。

表 1 纳入研究的细节(续表)

年 均数 ± 村	牙周炎		纳入	、标准	排除标准		
病例	 对照	病例	对照	病例	 对照	 病例	对照
52.1 ± 13.0	52.1±13.7	20	5	RA 患者在调查期间使用缓解疾病的抗风湿药、非甾体类抗炎药、皮质类固醇激素、力度或肿瘤坏死因子 - α 拮抗剂	NR	牙周治疗史或调查 前3个月内使用抗 生素,妊娠,或哺 乳期	牙周治疗史或 调查前3个月 内使用抗生 素,妊娠,或 哺乳期
52.6±14.4	52.4±15.4	5,369	48,334	2001 年到 2006 年 期间诊断为 RA	诊断为牙编与 523.3-523.5)的患者在索引日前诊 是者在索引日前诊 医,并同时接受所 生素治外的牙两次的 生素分外每年两次以或 上刮治	患 者 在 2001 年 1 月 1 日前诊断和患 者年龄 < 16 岁	NR
46.54±8.5	45.91 ± 9.76	100	92	患者除第三磨牙 外至少有10颗牙 并符合美国风湿 病学会修订的RA 分类标准	NR	患者有可改变牙周 病,吸变牙性病,吸变全身 有可系统,身为如血清 CRP 和血清 CRP 和 ESR 水平近三素子的疾 患者在抗生素 使用力 6个月 治疗	NR
73±7.3	72±8.1	16	642	符合4条ACR的RA分类标准	NR	符 合 ≤ 2 条 ACR 标准的受试者不属 于 RA 患者	NR
62 ± 12	58 ± 15	56	22	符合4条ACR的RA分类标准	骨关节炎患者无同时活动性炎性关节炎: 风湿性多肌痛,痛风,假性痛风,以及强直性脊柱炎	患者<4颗牙	NR
59 ± 12	59±11	100	87	RA 患者符合美国 风湿病学会的 RA 分类标准	NR	近6个月内使用四环素或制使用供用工生素,先前使用实施,是有效的不够的,是不可以不够的,是不可以不够的,是不可以不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是不够的。 在10分别,是一个。 在10分别,是10分别,是10分别,是10分别。 在10分别,是10分别,是10分别。 在10分别,是10分别,是10分别。	NR
52	52	47	30	RA 患者符合美国 风湿病学会的 RA 分类标准	NR	NR	NR
43.92±11.38	41.75±11.04	59	26	RA 患者符合美国 风湿病学会的 RA 分类标准	NR	NR	NR

四项研究以健康个体为对照组,四项研究以非RA 患者为对照组。所有纳入文献均采用美国风湿病学 会的RA分类标准。牙周炎的定义存在一些差异, 详情见表1。 根据前文提出的评分系统,7项研究 获7颗星,1项研究获6颗星(表2)。

三项研究报告了其它口腔健康测量指标(菌斑指数、探诊深度、牙龈指数、临床附着丧失)。 Pischon等人和 Joseph等人报告了 RA 患者和非 RA 患者的上述指标均有显著的统计学差异。五项 研究报告了缺牙数,其中两项报告了 RA 患者和非 RA 患者的缺牙数有显著的统计学差异,另外三项 报告了相反的结果。

3.3 RA 和牙周炎的关联性

RA 患者的牙周炎患病率为 15.5% ~ 100%, 对照组为 10% ~ 82.1%。所有研究均报告 RA 患者的牙周炎患病率较非 RA 患者高。由于对照组之间存在差异,因此实施亚组分析,将所有文献分为两组:以健康对照为第一组,其余为第二组(图 2)。采用固定效应模型估计合并 OR。结果显示两组研究中牙周炎和 RA 均有显著关联性。与健康对照组相比 (OR-4.68, 95%CI: 3.11-7.05),牙周炎

总 OR 和 95% CI 表明患牙周炎风险与 RA 显著相关。 RA 患者和非 RA 患者的比较结果也表明 RA 是牙周炎发生的一个危险因素(OR-1.28,95% CI: 1.24-1.33)。 RA 和患牙周炎风险有关联性这一结果各研究无异质性 $(P=0.18, I^2=38\%, P=0.34, I^2=11\%)$ 。

3.4 敏感性分析

敏感性分析采用留一交叉校验法,即每排除一项研究后对剩余研究实施序列重复 Meta 分析,以评估每一项独立研究对总 OR 的影响程度。本研究结果相对一致和稳定。

3.5 发表偏倚

画出患牙周炎风险和 RA 之间关联性的倒漏斗图形,未见明显发表性偏倚。Begg 检验和 Egger检验检测统计学发表性偏倚。如预期,未见明显发表性偏倚。

4 讨论

据作者所知,这是第一篇探索 RA 和牙周炎 风险之间关联性的 Meta 分析。本研究表明 RA 风

		-13	/ (WI) CHI		7,73		7000至1171至471		
研究	病例的 定义是 否恰当	研究人群选择			病例和对	暴露评价			
		病例的 代表性	对照的 选择	对照的 定义	照在设计 或分析偏 倚的可 比性	暴露的调 查方法	病例组和对照 组的调查方法 是否相同	无应 答率	总计
Pischon 等	杂	杂	-	杂	杂杂	张	杂	-	杂杂杂杂杂杂杂
Chen 等	杂	杂	杂	-	杂杂	杂	杂	-	*******
Joseph 等	杂	杂	-	杂	杂杂	杂	杂	-	杂杂杂杂杂杂杂
de Pablo等	杂	杂	杂	-	杂杂	杂	杂	-	杂杂杂杂杂杂杂
Dissick 等	杂	杂	-	杂	杂杂	张	杂	_	杂杂杂杂杂杂杂
Mikuls 等	杂	杂	-	-	恭恭	杂	杂	-	杂杂杂杂杂杂
Zhang 等	杂	杂	_	杂	杂杂	张	杂	_	杂杂杂杂杂杂杂
Potikuri 等	杂	杂	-	杂	杂杂	杂	器	_	杂杂杂杂杂杂杂

表 2 纳入研究的 Newcastle-Ottawa 病例 - 对照研究质量评价量表评分

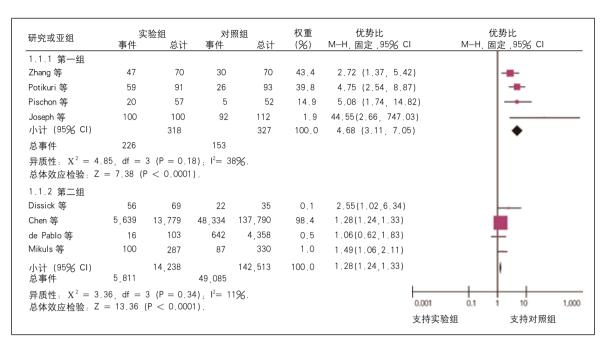


图 2 牙周炎和 RA 关联性的森林图。M-H = Mantel-Haenszel 方法。

险和牙周炎之间具有重要而显著统计学意义的关联性。本研究结果显示,RA可能是牙周炎发生的潜在危险因素。对牙周炎的遗传易感性研究表明人类白细胞抗原(HLA)DR4 亚型 0401、0404、0405和 0408,即 HLA 共有表位 (SEs),与 RA 风险高度相关。另外,这些 SEs 表现出与快速进行性牙周病相关。其它研究表明 RA 患者尤其是女性患者患牙周炎风险显著升高。NHANES(国家健康和营养调查报告)的分析表明特定的 RA 患者患牙周病的可能性是非 RA 患者的 4 倍。也有研究表明 RA 患者的牙周炎发生率较骨关节炎患者显著升高。本篇Meta 分析用更精确的 OR 值证实这一结果。亚组分析也发现相似的结果。

RA患者的血清抗牙龈卟啉单胞菌 IgG 水平较非 RA患者显著升高,这与其血清 ACPA 浓度升高有关。Dissick等和 Mikuls等研究表明 RA患者的血清 ACPA 水平和牙周炎具有关联性,提示牙龈卟啉单胞菌感染可能在患 RA风险中发挥一定的作用。现有假说是口腔细菌尤其是牙龈卟啉单胞菌能够诱导肽瓜氨酸化,在自身免疫中发挥主要作用,即促进自身耐受的瓦解和特异性 ACPAs的产生。

此外, de Smit 等发现与未患或患轻度牙周

炎的 RA 患者相比,患严重牙周炎的 RA 患者的 DAS28 评分更高,而有牙周炎病史的患者(无论其治疗与否)患 RA 的风险较无牙周炎病史的患者轻度升高。另一项 Al-Katma 等研究报告牙周治疗可以减少活动性 RA 的严重程度以及降低血清肿瘤坏死因子 - α 水平。这些结果似乎表明牙周炎的状态可以判断患 RA 的风险。然而需要更多的证据来证明这一结论。Chen 等发现根据牙周炎的抗生素治疗史,RA 发生风险没有差异。

本篇 Meta 分析仍存在一定的局限性: (1) 大多数纳入研究都是相对低流行的病例 - 对照研究,对照人群是当地牙科诊所职员志愿者,可能影响效度。这一选择偏倚可能导致对 RA 和牙周炎之间关联性的高估或低估。(2) 缺乏统一的牙周炎诊断标准,可能影响对 RA 和牙周炎之间联系的评估结果。(3) 检索语种限定为英文和中文,可能排除了其他语种的相关出版物或未发表资料。(4) Meta 分析仅基于未校正的 OR 估计值,可能导致混杂偏倚。(5) 未评估个体的潜在偏倚。然而,在不同研究地点用不同的诊断工具仍发现相似的结果。

5 结论

本研究通过对相关文献的系统性评价评估 RA 患者的牙周炎患病率,表明 RA 和牙周炎之间可能 有关联性。了解这一关联性很重要,因为治疗牙周炎可能会降低 RA 发生的风险。为了降低 RA 和/或牙周炎的发病率,风湿病临床专家和牙医应该协

同工作。

6 鸣谢

本研究由中国国家科学基金委员会基金支持 (881471608)。作者报告无与本研究有关的利益 冲突。