译文

牙周炎和院内获得性肺炎之间的关联：观察性研究的系统评价和荟萃分析

Association between periodontitis and nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis of observational studies

Laura Silva Jerônimo, Lucas Guimarães Abreu,Fabiano Araújo Cunha, Rafael Paschoal Esteves Lima

原载　Oral Health Prev Dent 2020; 18: 11-18.（英文）

程梦琳　译　　张珊珊　郑树国　审

摘　要

目的：评估重症监护病房（ICU）患者的牙周炎与院内获得性肺炎之间的关联。**材料和方法**：本研究依据系统评价和荟萃分析的首选报告项目（PRISMA）的指南进行，并已在 PROSPERO（国际前瞻性系统评价注册，英国约克大学）注册，注册号为 CRD42018105124。本研究在五个数据库中进行了搜索，没有语言或出版日期的限制。在检索的 560 项研究中，对 10 篇进行了全文分析，其中五项病例对照研究符合条件，纳入荟萃分析。荟萃分析结果通过敏感性分析和异质性检验进行评价。通过比值比（OR）和 95%置信区间计算简要效果量度。**结果**：在荟萃分析中，牙周炎与院内获得性肺炎之间存在显著相关性（OR 2.55，95% CI:1.68–3.86）。在此荟萃分析中，I2=0%。**结论**：证据表明牙周炎与院内获得性肺炎之间呈正相关。与没有牙周炎的患者相比，入住 ICU 的牙周炎患者更容易出现院内获得性肺炎。

关键词　荟萃分析；住院；重症监护病人；牙周炎；肺炎；呼吸机相关

1　引言

牙周炎是与细菌相关的牙齿支持组织的炎症。牙周炎以临床参数的变化为特征，例如探诊深度，附着丧失和探诊出血，伴有牙齿松动，口臭和牙龈萎缩。细菌侵袭引起的炎症过程是导致牙周炎中牙周结构破坏的主要原因。牙周炎与许多系统性疾病有关，例如糖尿病、心血管疾病，动脉粥样硬化和呼吸系统疾病，如肺炎。

院内获得性肺炎是通常由细菌引起的肺部感染，患者入院后 48 ～ 72h 即可感染。院内获得性肺炎与住院患者的高发病率和高死亡率相关，因此已被公认为世界重要的公共卫生问题。随着治疗需求和住院时间的显著增加，患者和医疗系统也会产生高昂的费用。呼吸机相关性肺炎是重症监护病房

译者单位　北京大学口腔医学院
北京市海淀区中关村南大街 22 号　100081

（ICU）中最常见的院内感染。 提供机械通气（气管内插管或气管切开术）后，可能发生呼吸机相关性肺炎，发生率在 9%～40%之间。

在重症监护患者中，口腔卫生可能成为一个问题。牙周生物膜的细菌定植和牙周疾病可能作为院内获得性肺炎的微生物源而起到重要作用，正如病原体可从口腔和口咽吸入下呼吸道导致院内肺炎。重症监护病房的患者牙周生物膜也可能被潜在的呼吸道病原体定殖。因此，牙周炎可能是院内获得性肺炎的一个成因。口腔内病原体的积累改变了口腔的环境状况，导致了新病原体对气道的感染。在健康个体中，少量口腔分泌物吸入下呼吸道很常见，尤其是在睡眠期间。然而，在意识水平改变的患者中，吸入分泌物的数量是趋于增加的。

本系统评价和荟萃分析的目的是评估重症监护病房收治的患者中的牙周炎和院内获得性肺炎之间的关系。目前的研究问题是，与没有牙周炎的 ICU 患者相比，患有牙周炎的 ICU 患者是否更容易发生院内获得性肺炎。

基于此提出了以下 PECO 问题：“被收入 ICU 的牙周炎患者比没有患牙周炎的患者更容易发生院内获得性肺炎吗？”

- P（患者）=ICU 的患者
- E（暴露）= 牙周炎
- C（比较）= 无牙周炎
- O（结果）= 院内获得性肺炎

2　材料与方法

2.1　方案和注册

本系统评价和荟萃分析是根据《系统评价和荟萃分析首选报告项目》（PRISMA）的指南进行的。该方案已在国际系统评价预期登记册(PROSPERO)中进行了注册。 注册号 CRD42018105124。

2.2　纳入标准

纳入的研究需比较院内重症监护病房（ICU）的牙周炎患者和非牙周炎患者的院内获得肺炎的发生情况。横断面、病例对照或临床试验研究可为当前的系统评价和荟萃分析提供可用的数据，符合纳入条件。而文献综述、会议摘要中发表的研究、没有参与者牙周状况数据的研究则被排除。

2.3　信息来源

检索由两名作者（LSJ 和 RPEL）在 2018 年 4 月进行。使用了以下五个电子数据库：Pubmed，Web of Science，Scopus，Medline Ovid 和 Lilacs。检索中没有语言或出版日期限制。

2.4　检索策略

电子数据库的检索路径为：（（牙周炎 OR 牙周袋 OR 成人牙周炎 OR 青春期前牙周炎 OR 青少年牙周炎 OR 牙周疾病 OR 慢性牙周炎 OR 侵袭性牙周炎）AND（肺炎 OR 院内获得性肺炎 OR 呼吸机相关肺炎 OR 呼吸机引起的肺损伤））。

如在检索过程中发现缺少数据或文章尚未发表文章的情况，则与作者联系以获取更多信息或全文。

本研究使用 Endnote Web 软件（科睿唯安；加拿大，多伦多）进行研究分析。

2.5　研究选择

研究使用相应的纳入标准筛选，并通过电子搜索检索到的相关文献。两位独立作者（LSJ 和 RPEL）负责筛选参考文献。首先，他们对标题／摘要进行了评估。如果标题／摘要没有足够的信息，则还将评估相应的全文。符合纳入标准的研究则包含在系统评价和荟萃分析中。两位综述作者之间关于研究选择的分歧通过讨论和共识得以解决。

2.6　数据提取过程和提取项目

本研究从每个纳入的研究中提取以下数据：作者姓名和发表年份，研究进行的国家，样本量，参与者的年龄，牙周炎的诊断标准，院内获得性肺炎的诊断标准以及主要结果。

2.7　研究的方法学质量

本研究通过 Newcastle–Ottawa 量表对所纳入研究的方法学质量进行了评估。该量表有八个项目，分布在三个类别中：1. 选择研究组（病例的充分定义，病例的代表性，对照的选择和定义）；2. 组间的可比性（混杂因素的调整）；3. 评估所关注的暴露／结局（确定暴露，确定病例和对照的相同方法以及无应答率）。“研究组的选择”和“暴露／结局评估”中的每一项均可获得 1 分。“小组之间的可比性”项目可得 2 分。因此，分数范围为 0 ～ 9 分。纳入的研究的方法学质量由两位作者（LSJ 和 RPEL）独立评估，他们的分歧通过协商解决。

2.8　结果合成

将具有方法学同质性的文章纳入荟萃分析。异质性检验使用 I^2 进行评估。

3　结果

3.1　研究选择

在 5 个电子数据库中，总共识别出 961 条记录，其中 401 条重复且被排除。在电子检索中检索到的 560 项研究中，选择 10 项研究进行全文评估。在对全文进行评估之后，本系统综述和荟萃分析包括 5 项研究（图 1）。

3.2　研究特点

表 1 显示了所包括研究的主要特征。有 4 项研究用英文发表，一篇用葡萄牙语发表。这 5 项研究的样本包括病例组（有院内获得性肺炎感染）和对照组。每个研究的参与者人数为 23 ～ 315 不等。总共评估了 163 例院内获得性肺炎患者和 371 例无院内获得性肺炎患者。其中 5 篇文章提供了牙周炎的诊断标准，但其中只有 4 篇描述了院内获得性肺炎的诊断标准。

3.3　个别研究的结果

在患有院内获得性肺炎的人群中，牙周炎的患病率在 25.0% ～ 85.7%之间，而在没有院内获得性肺炎的病人中，牙周炎的患病率在 12.5% ～ 75.0%之间。一项研究 [14] 显示，在牙周炎的患病率方面，院内获得性肺炎患者和非院内获得性肺炎患者之间存在显著差异。在该系统评价和荟萃分析中所包括的研究中，两项研究提供了有关菌斑指数的数据。没有和没有院内获得性肺炎的个体之间没有观察到差异。

3.4　评价纳入研究的方法学质量

表 2 列出了对纳入研究的方法学质量评估的结果。满分 9 分中，研究评分为 4 ～ 7 分。两项研究

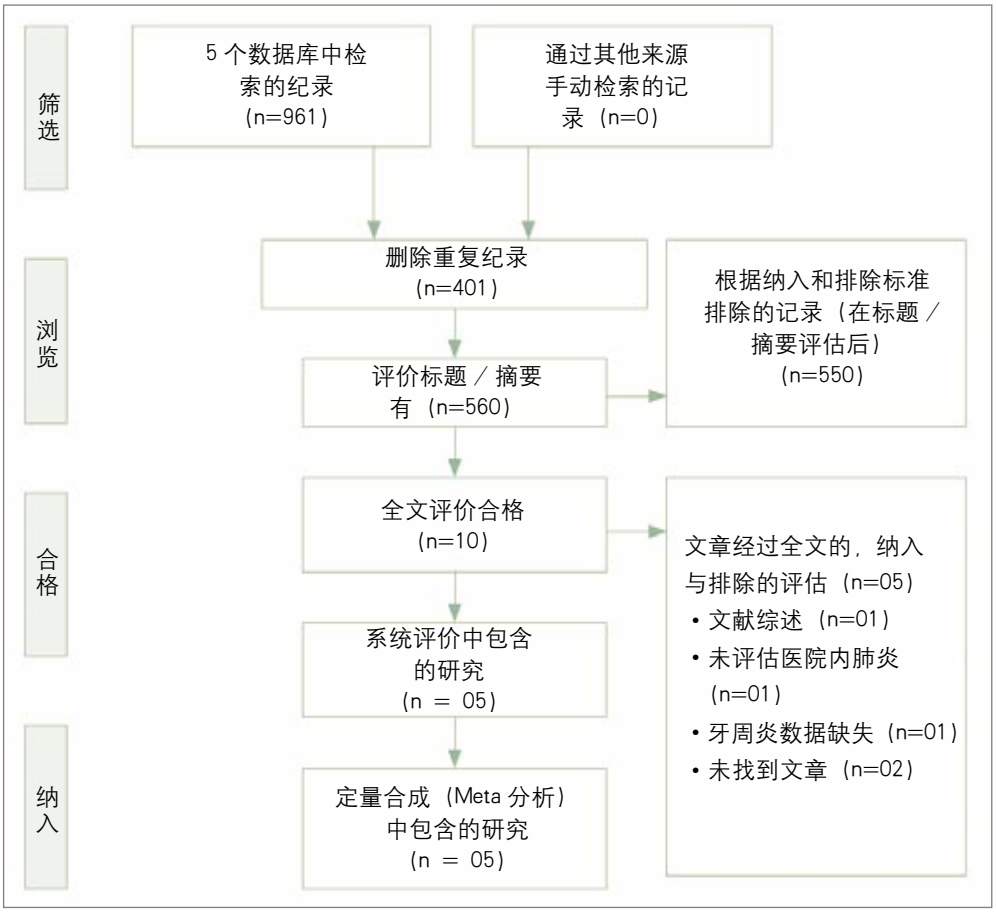

图 1　系统评价的流程图，描述了所纳入研究的搜索和选择过程

表 1　纳入研究的特征

作者	研究设计	国家	样本量(n)	年龄（岁）	住院天数	牙周炎诊断标准	院内获得性肺炎诊断标准	结果
Almondes 等（2017）			NP：20；对照：40	>40 岁：NP=12（60%）；对照 =21（52.5%）；≤ 40 岁：NP=8（40%），对照 =19（47.5%）p=0.0581	≥ 5 天：NP=13（65.0 %）；对照 =13（32.5 %）；<5 天：NP=7（35.0%）对照：27（67.5%）p=0.016	≥ 4 个牙有至少 1 个 PD ≥ 4mm 的位点，CAL ≥ 3mm 且在同一部位存在 BOP	医疗机构 ICU 的医疗小组根据以下标准进行了诊断：胸部 X 光片炎症浸润表现，发烧，白细胞增多或白细胞减少有关；咳嗽或咳脓性痰；住院至少 48 小时后，支气管分泌物培养见细菌生长。	NP：06（85.7%）对照：12（75.0 %）p =<0.9
De Marco 等（2013）	病例对照	巴西	NP：07；对照：16	NP=56.28±10.85 岁；对照 =51.62±14.0 岁 p ≤ 0.046	NP=13.57±7.24 天；对照组 =10.6±6.89 天 p<0.39	牙周疾病指数	无报告	NP[a]：22（75.9%）对照：03（75.0%）p=1.000
Pinheiro 等（2007）	病例对照	巴西	NP：29；对照：04	无报告	无报告	六区段中至少一个区段的 CPI 得分为 3 或 4	影像学至少有以下一项表现，如浸润、实变或空化影像，临床上至少表现为以下一种特征：发烧，白细胞增多（> 12,000 白细胞 /mm^3），白细胞减少症（<4000 白细胞 /mm^3）或中度至重度呼吸道分泌。	NP：11（50%）对照：30（37%）p=0.27；OR=1.70（0.60–4.87）
Gomes Filho 等（2009）	病例对照	巴西	NP：22；对照：81	≤ 35 岁：NP=14（63.6%）；对照 =44（54.3%）；>35 岁：NP=8（36.4%），对照 =37（45.7%）p=0.44	≤ 5 天：NP=12（54.5 %）；对照 =60（74.1 %）；> 5 天：NP=10（45.5 %）；对照 =21（25.9 %）p=0.07	≥ 4 个牙有至少 1 个 PD ≥ 4mm 的位点，CAL ≥ 3mm 且在同一部位存在 BOP	如果在初次住院的 48 小时内，临床检查在叩诊或咳嗽声中出现沉闷的声音，或者胸部影像表现为新的或进行性浸润，实变，空化或胸腔积液影像。另外，需要包括以下至少一项特征：有脓性痰的出现或住院时有痰的特征改变；从血液培养物或支气管灌洗液中分离出（支原体、铜绿假单胞菌，假单胞菌，克雷伯菌，大肠杆菌，鲍曼不动杆菌，金黄色葡萄球菌，肺炎链球菌，弗氏奇球菌，肺炎克雷伯菌，肺炎奇异菌）或有肺炎的组织学证据。	NP：11（50%）对照：30（37%）p=0.27；OR=1.70（0.60–4.87）

续表

作者	研究设计	国家	样本量(n)	年龄（岁）	住院天数	牙周炎诊断标准	院内获得性肺炎诊断标准	结果
Gomes Filho 等（2009）	病例对照	巴西	NP：85；对照：230	18 到 42：NP＝35（41.18%）；对照 NP=132（57.39%）；>42 岁：NP=50(58。82%)；对照 =98（42.61%） p=0.01	≤ 5 天：NP−=06（7.1 %）；对照 =118（51.3 %）；> 5 天：NP＝79（92.9 %）；对照 =112（48.7 %） p = 0.00	≥ 4 个牙有至少 1 个 PD ≥ 4mm 的位点，CAL ≥ 3mm 且在同一部位存在 BOP	1)叩诊时有潜在的积液或浊音，以及以下情况之一：入院时脓性痰的外观或痰液特征改变；从血液培养物中分离出的微生物；支气管肺泡灌洗或肺活检中分离出的微生物；或肺炎的组织学证据；或 2）胸部 X 线照片显示有新的或进行性的炎症浸润，实变，空化或胸腔积液影像，以及上述任何体征。	NP：56（65.9 %）对照：89（38.7%）p=0.00；OR=3.06（1.82−5.15）

NP= 院内获得性肺炎；PD= 探诊深度；BOP= 探测出血；CPI= 社区牙周指数；CAL= 临床附着水平；OR= 比值比。

表 2 根据纽卡斯尔－渥太华量表（NOS）的研究质量评估

研究		Almondes 等(2017)	Pinheiro 等（2007）	Gomes–Filho 等（2009）	Gomes–Filho 等（2014）	De Marco 等(2013)
研究设计		病例对照	病例对照	病例对照	病例对照	病例对照
选择：每个问题给 1 星（*）	1）病例定义是否适当？ a）是，具有独立验证 * b）是，记录关联或基于自我报告 c）没有描述	a*	a*	a*	a*	c
	2）病例的代表性 a）连续或明显具有代表性的案件 * b）选择偏倚或未陈述的可能性	a*	a*	a*	a*	a*
	3）对照的选择 a）社区对照 * b）医院对照 c）无描述	b	b	b	b	b
	4）对照的定义 a）没有既往疾病史（终点）* b）没有来源描述	a*	a*	a*	a*	a*
可比性：每个问题均给 2 星（*）	1）基于设计或分析的病例和对照的可比性 a）控制年龄 * b）控制住院时间	*	—	**	**	—

续表

研究	Almondes 等 (2017)	Pinheiro 等 (2007)	Gomes-Filho 等 (2009)	Gomes-Filho 等 (2014)	De Marco 等 (2013)
研究设计	病例对照	病例对照	病例对照	病例对照	病例对照
暴露因素：每个问题给 1 星（*） 1）确定暴露因素 a）安全记录（例如手术记录）* b）盲态下的病例 / 对照结构化纪录 * c）盲态下的病例 / 对照纪录 d）仅书面自我报告或病历 e）无说明	a*	a*	a*	a*	a*
2）病例和对照的确定方法相同 a）是 * b）否	a*	a*	a*	a*	a*
3）无回应率 a）两组的比率相同 * b）无描 c）比率不同且无标记	b	c	b	c	c
最大星数	6	5	7	7	4

获得 7 分，一项研究获得 6 分，一项研究获得 5 分，一项研究获得 4 分。研究的主要缺陷是对照的选择和缺乏无应答率的信息。

3.5　结果分析（研究的 Meta 分析）

Meta 分析包括五篇文章。牙周炎患者出现院内获得性肺炎的可能性是非牙周炎患者的 2.55 倍（OR=2.55；　CI=1.68-3.86）。Meta 分析显示统计异质性等于 0%（I2=0%）。 因此，使用了固定模型（图 2）。

4　讨论

由于院内获得性肺炎的患病率高和疾病负担重，因此确定可能与该疾病相关的因素很重要。这项系统的回顾和荟萃分析表明，与没有牙周炎的同龄人相比，患有牙周炎的人更容易出现院内获得性肺炎。这两种疾病之间的关联确实在生物学上是可能的，因为牙周炎患者中细菌的增殖可能导致细菌在口咽部定殖，最终使病原体的直接吸入，并通过炎性和免疫中介因子持续感染。从这个意义上讲，牙周炎可能导致微生物在肺部的积累和呼吸道上皮的改变，从而导致院内获得性肺炎的发生。

年龄已被认为是院内获得性肺炎的危险因素。老年人的粘膜改变，增加了细菌在口咽部定植的敏感性，并降低了粘膜抵抗疾病的能力。本系统综述和荟萃分析中的五项研究中，一个研究没有提供有关年龄的数据。在三项研究中，患有和没有院内肺炎的人在年龄方面相匹配。然而，在另一项研究中，年龄组之间存在显著差异，院内获得性肺炎的患者比没有院内获得性肺炎的患者多。此外，住院时间是应考虑的另一个因素。住院时间越长，唾液分泌就会减少，在几周内口腔微生物菌群会发生变化。这些情况有利于革兰氏阴性菌的生长，因此，通过吸入这些病原体使肺部感染成为可能。在这项系统评价和荟萃分析中包括的五项研究中，有一项没有涉及住院时间的数据。在其他研究中，患有或没有院内肺炎的患者的住院时间相匹配。但是，在另外两项研究中，住院时间在两组之间存在显著差异。与没有院内肺炎的人相比，院内肺炎的病人住院时间更长。

在评估牙周结局的研究中，必须准确诊断牙周炎。该系统评价和荟萃分析中的五项研究提出了不同的牙周炎诊断标准。　在其中的三个中，牙周炎的诊断基于临床牙周检查，例如探诊深度，附着丧

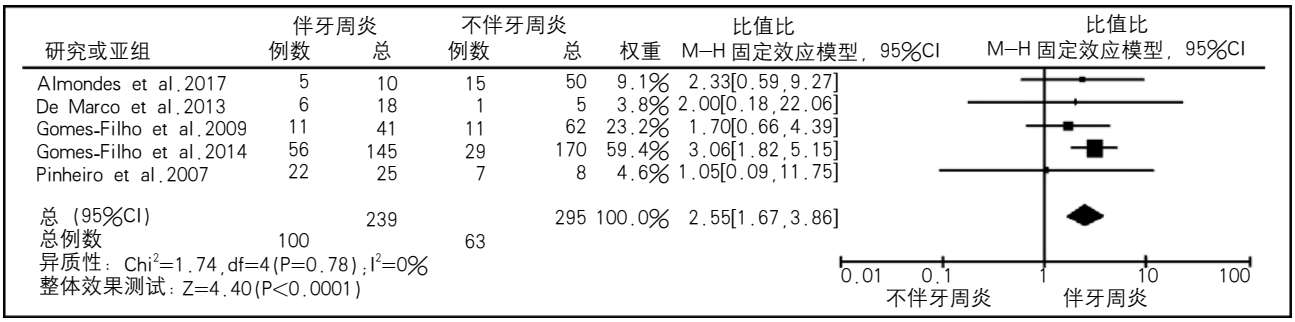

图 2　评估牙周炎与医院内肺炎之间关系的五项研究的荟萃分析

失和探诊出血，而在另一项研究中，则是基于社区牙周指数（CPI）来诊断牙周炎。剩余研究中，牙周炎的诊断的标准基于牙周疾病指数。牙周炎的诊断应使用牙周临床参数进行。CPI 或牙周疾病指数的使用可能会有偏差。值得关注的是，用于诊断牙周炎的标准对所报告的疾病患病程度有很大影响。不同严重程度的牙周疾病可能表现出不同的全身性行为。此外，在纳入的研究中观察到院内获得性肺炎的诊断标准存在差异。在三项研究中的诊断标准包括影像学检查的特征，如浸润，实变或空化。在两项研究中诊断标准为发热，白细胞增多和白细胞减少等临床特征。

这项系统评价和荟萃分析的结果强调了口腔保健人员在 ICU 中的作用。此处提供的信息可能帮助医师和护士了解口腔健康状况差对院内获得性肺炎发生的影响。住院患者应接受口腔检查以评估其口腔状况。口腔健康不好的人应该接受口腔保健并进行监测。

这种系统的综述和荟萃分析存在一定的缺陷。质量评估表明，纳入的五项评估牙周炎与院内获得性肺炎之间关系的研究存在方法学局限性。 但我们的研究结果由于荟萃分析的低异质性可信度增高。将来仍需要在不同的人群中进行更大范围的样本研究，以确定这两种疾病之间联系。我们需要鼓励开展更多的对照研究，以验证有无院内获得性肺炎的患者之间的相似性。重要的是，在随后的研究中，应谨慎控制牙周疾病与院内获得性肺炎之间可能关联的潜在混杂因素，病例与对照之间应无混杂因素干扰。还应该进行微生物学研究，评估与该疾病有关的呼吸道病原体的样本。通过干预研究以评估牙周治疗对 ICU 院内获得性肺炎发生的影响也很重要。

5　结论

在纳入研究的范围内，我们对观察数据的系统评价和荟萃分析表明 ICU 患者的牙周炎与医院内肺炎之间存在关联。 因此，患有牙周炎的 ICU 患者比没有牙周炎的患者更有可能患上医院内肺炎。但是，数据不足以得出明确的结论。