



先兆流产为妊娠期间的常见疾病,采用合理治疗方案后,大部分可继续妊娠,也有少数会造成不良妊娠结局。早产低体重儿(preterm low birth weight, PLBW)是临床常见的不良妊娠结局,也是当前围产儿死亡及患病的最主要原因<sup>[1]</sup>。PLBW不仅死亡率较高,而且可能有神经或智力方面的缺陷,其出生后的医疗保健费用更是不菲。已知造成PLBW的危险因素有习惯性流产、子宫内膜炎、高龄孕妇、妊高症等,但至今仍有约25%的PLBW病因不明<sup>[2]</sup>。大量学者研究认为PLBW的发生与炎症和感染有关,而牙周炎作为人类最常见的慢性感染性疾病,可能对PLBW的发生有促进作用。

由于妊娠期的特殊性,学者们对于妊娠期牙周炎的干预治疗及其与妊娠结局的关系研究较少<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨牙周治疗对于孕妇牙周状况和血液中反应炎症程度的细胞因子前列腺素(prostaglandin, PG)E<sub>2</sub>、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-6的影响以及牙周治疗对妊娠结局的影响,以期初步明确妊娠期间牙周炎的危害性及牙周治疗的必要性,进一步降低PLBW的发生率,为相关保健政策的制定提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

从北京医院产科建档孕妇中选择出现先兆流产症状的孕妇80例记为先兆流产组,平均年龄29.8岁,选取同期妊娠的健康孕妇86例记为正常妊娠组,平均年龄30.3岁。研究前征得受试者的同意并签署知情同意书,分别把上述2组中的牙周炎患者随机平分为治疗组和非治疗组,其中先兆流产组内的治疗组40名孕妇(牙周炎患者33名),非治疗组40名(牙周炎患者34名);正常妊娠组内的治疗组和非治疗组各有43名孕妇,其中各有33名牙周炎患者。研究期间已入组孕妇均未出现符合排除标准需剔除者。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:1)已建档的有先兆流产史的孕妇和同期妊娠的正常孕妇;2)年龄18~35岁;3)体重>50 kg;4)身高>150 cm;5)患有菌斑性龈炎或牙周炎。

排除标准:1)具有已知造成PLBW的危险因

素,如:习惯性流产、高龄孕妇、子宫内膜炎、妊高症等;2)有泌尿道感染和细菌性阴道炎;3)有系统性疾病或1月内有严重感染疾病;4)孕期抗生素用药史;5)流产史或早产史;6)吸烟、酗酒嗜好;7)多胎、前置胎盘、胎膜早剥、绒毛膜羊膜炎;8)试验过程中已入组孕妇如发生上述情况也应剔除。

### 1.3 研究方法

在孕16周时,分别由2名口腔医师检查每组孕妇的牙周状况[已经过一致性检验(Kappa=0.671,  $P<0.001$ )],包括:探诊深度(probing depth, PD)、附着丧失(attachment loss, AL)、龈沟出血指数(gingival sulcus bleeding index, SBI),每颗牙检查6个位点。于晨起空腹时抽取肘静脉血,并用酶联免疫吸附剂测定法检测血清中细胞因子PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 和IL-6的含量(试剂盒均由北京百奥莱博科技有限公司生产)。

治疗组孕妇依照牙周治疗的常规程序进行口腔卫生宣教、龈上洁治、3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>冲洗、上碘甘油,1周后复诊时如仍有大于4 mm的牙周袋并可探及龈下牙石则进行轻柔的龈下刮治,每2个月进行牙周维护,如有牙龈红肿则3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>冲洗、上碘甘油。非治疗组仅进行口腔卫生宣教。

分娩前再次检查每组孕妇的牙周状况及血清中细胞因子PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 和IL-6的含量,并观察所有孕妇的妊娠结局(足月产或PLBW)。

### 1.4 诊断评价标准

1) PLBW是指新生儿体重不足2 500 g,并且满足下列至少1条:妊娠时间不足37周,早产,或者胎膜早破。2) PD:使用牙周探针测得的龈袋或牙周袋的深度,即龈缘至袋底或龈沟底的距离。3) SBI:用牙周探针轻探入龈沟或袋内,取出探针30 s后,观察出血情况。计分标准如下:0=牙龈健康,无炎症及出血;1=牙龈颜色有炎症性改变,探诊不出血;2=探诊后点状出血;3=出血沿龈缘扩散;4=出血流满并溢出龈沟;5=自动出血。4) AL:用牙周探针使用0.20~0.25 N的力伸入龈沟中,探针能感觉到釉牙骨质界而且袋底部于釉牙骨质界根方即为附着丧失。5) 牙周炎:牙周探诊检查时全口牙齿中只要有1个位点可探及附着丧失者即诊断为牙周炎。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析,治疗前后比较用配对 $t$ 检验,其他计量资料采用 $t$ 检

验, 计数资料采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 孕16周牙周状况比较

经牙周检查, 孕16周时先兆流产组孕妇SBI为 $3.76 \pm 0.79$ , PD为 $(3.06 \pm 1.49)$  mm, AL位点率为26.67%, 正常妊娠组孕妇SBI为 $2.77 \pm 1.03$ , PD为

$(2.57 \pm 1.22)$  mm, AL位点率为5.08%, 先兆流产组各项指标均比正常妊娠组高, 差异有统计学意义。先兆流产组和正常妊娠组牙周炎患病率分别为83.75%和76.74%, 差异无统计学意义。

### 2.2 牙周治疗效果

牙周治疗效果见表1。2个治疗组在分娩前的SBI和PD值比孕16周均有明显减小, 且差异有统计学意义, 而2个非治疗组的变化无统计学意义。

表 1 各组牙周状况指标的比较

Tab 1 Comparison of periodontal indexes in each group

项目	先兆流产组				正常妊娠组			
	治疗组		非治疗组		治疗组		非治疗组	
	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前
SBI	4.33±0.52	3.05±0.21	3.64±0.50	4.01±0.72	3.50±1.02	2.38±0.78	2.87±0.51	3.04±0.54
PD/mm	3.26±1.68	2.25±1.29	2.64±0.89	2.82±0.92	2.91±1.25	2.20±0.88	2.75±1.12	2.94±0.91

### 2.3 各组炎症因子的表达水平

各组炎症因子的表达水平见表2。在先兆流产和正常妊娠组中, 治疗组和非治疗组于孕16周和

分娩前时的PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 和IL-6的变化差异均无统计学意义。

表 2 各组炎症因子水平比较

Tab 2 Comparison of the contents of inflammatory factors in each group

ng·L<sup>-1</sup>

项目	先兆流产组				正常妊娠组			
	治疗组		非治疗组		治疗组		非治疗组	
	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前	孕16周	分娩前
PGE <sub>2</sub>	388.18±54.84	327.43±38.99	348.51±55.42	333.21±61.20	311.02±67.43	337.92±84.53	351.21±70.81	364.45±68.63
TNF- $\alpha$	325.77±69.26	369.39±62.44	305.42±67.17	378.97±55.68	382.63±61.22	371.31±49.01	308.83±70.54	301.22±58.74
IL-6	65.10±8.28	55.46±14.16	58.46±11.68	54.99±13.48	62.47±6.69	57.38±12.93	58.70±14.53	55.02±12.76

### 2.4 妊娠结局

在先兆流产组中发生了2例PLBW, 治疗组和非治疗组各1例。在正常妊娠组的治疗组中发生了1例PLBW。在先兆流产组和正常妊娠组组内, 治疗组和非治疗组PLBW发生率的差异均无统计学意义。

### 2.5 牙周治疗对于妊娠结局的影响

所有治疗组PLBW发生率2.4% (2/83), 非治疗组PLBW发生率1.2% (1/83), 经连续校正的卡方检验,  $P = 1.00 > 0.05$ , 差别无统计学意义。

## 3 讨论

牙周病与全身健康的相关性研究越来越受到国内外学者的关注, 研究PLBW的发生机制并对

其进行监控, 是降低围产儿死亡率, 提高出生人口身体素质的重要措施之一。早日明确牙周状况与PLBW的关系及致病机制, 对于促进牙周治疗成为孕妇保健计划中的必要组成部分有重要的指导意义<sup>[4]</sup>。早在1996年就有学者<sup>[1]</sup>提出, 牙周病可能是尚未被认识的发生先兆流产和PLBW的危险因素之一, 多年来也陆续有研究结果<sup>[3-6]</sup>证实了这一点。Radnai等<sup>[7]</sup>认为, 在孕35周前完成牙周治疗对于改善妊娠结局有明显促进作用。还有研究<sup>[8]</sup>认为, 牙周治疗可以使早产率降低3.8倍, 可以减少牙周病原体并能减少龈沟液中IL-6的相关血清标记物浓度。Radnai等<sup>[9]</sup>也认为, 牙周治疗可能会使分娩日期更接近正常, 并且提高新生儿出生体重。但近年来也有一些学者<sup>[10-11]</sup>认为, 牙周炎与PLBW无明显联系。有相关病例研究<sup>[12]</sup>表明, 牙

周治疗不管是否配合使用全身抗生素,都不能减少早产和低体重儿的总体发生率。循证医学研究<sup>[13-14]</sup>也认为,没有明确证据表明,妊娠期牙周治疗可以防治早产、胎儿生长受限或先兆子痫。现阶段,牙周病与PLBW之间是否真正存在相互关联及其可能的机制尚未真正明确。

被学者们<sup>[4,9]</sup>的研究结果一致认可的是,牙周治疗对于妊娠过程没有任何危害作用,并能有效改善牙周状况、延缓牙周病进程,这为对妊娠期妇女施以牙周治疗、局部用药等临床干预手段提供了理论依据。本研究发现,孕妇牙周的炎症活跃程度较高,并肯定了牙周治疗对妊娠期妇女牙周状况改善的重要性。先兆流产组和正常妊娠组,在治疗前后SBI和PD的差异都具有统计学意义,再次证实了牙周治疗可以有效改善妊娠期妇女的牙周炎症状况。

多数学者认为,牙周炎导致早产的机制可能是炎症导致了血液中PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞因子的升高。其中PGE<sub>2</sub>是分娩发动的最重要刺激源,而IL-6可上调PGE<sub>2</sub>,感染后细菌分泌的内毒素激活产生的TNF- $\alpha$ 则可进一步产生PGE<sub>2</sub>致使分娩启动<sup>[11,15-16]</sup>。但有学者<sup>[17]</sup>研究证实,虽然牙周炎妇女的龈沟液和唾液中炎症因子的含量高于无牙周炎妇女,但血液中炎症因子并没有显著的改变。本研究也证实牙周治疗虽然可以显著改善牙周状况,但基本不影响血液中炎症因子的含量,对控制全身炎症反应并没有显著作用,且在不同的牙周状况下,其血液炎症因子并无明显差异。先兆流产组和正常妊娠组在孕16周和治疗前后的PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 和IL-6的含量均无明显差异,这说明一般程度的牙周炎症只影响了口腔局部体液的炎症因子状况,很难影响或仅能一过性地影响全身炎症的状况,难以通过对炎症因子的影响而改变妊娠结局。本研究是在分娩前也就是妊娠的最终时间段检测炎症因子含量,而很多研究是在牙周治疗进行后检测炎症因子含量,因此结果可能出现不一致的情况。这也说明牙周治疗可能会一过性地影响血液中的炎症因子,但对于长期改善全身炎症状态则可能效果不明显。

有学者<sup>[16]</sup>通过病例对照研究发现,PLBW母亲的牙周状况明显差于正常体重婴儿的母亲,因此提出,妊娠结局与牙周炎症程度可能存在关联。本研究也发现,发生先兆流产孕妇的SBI、PD及牙周炎位点率均显著高于正常孕妇,这提示

牙周状况除了可能与妊娠末期相关之外,对于妊娠早期也可能有一定影响。但尽管先兆流产组的牙周炎症水平较高,但两组牙周炎患病率却并无明显不同,两组孕妇血液中炎症因子的含量也没有明显差异,这提示了孕妇全身状态的改变可能会通过不同途径影响牙周状况,但并不意味着牙周状况可以直接影响妊娠过程。

基于本研究结果可见,牙周治疗并不能有效改善妊娠结局。治疗组的PLBW发生率与非治疗组的差异无统计学意义,可见在先兆流产组和正常妊娠组中,牙周治疗都不能有效减少PLBW的发生率,此结果与Niederman<sup>[13]</sup>的研究结论一致。

在牙周病学相关研究中,牙周炎诊断的标准有很大差别,这给同类研究间的比较造成了困难,采用不同的诊断标准甚至会导致相反的研究结论。判定牙周炎的常用指标有PD、AL、临床附着水平、牙龈出血指数、探诊出血等,牙周炎的诊断标准可以采用单一指标或多个指标结合的方式。其中AL被认为是区别牙龈炎和牙周炎的一个重要标志,但单纯采用AL指标可能会将无炎症的牙龈退缩位点记为疾病位点,造成患病率的高估。在不同诊断标准下,牙周炎患病率的跨度区间很大,为2.2%~82.8%<sup>[18]</sup>。1995年全国流行病学调查显示,35~44年龄组牙周病患病率甚至高达97.2%<sup>[19]</sup>。本研究因采取了单一指标,牙周炎患病率偏高。但由于两组牙周炎患病率的诊断标准一致,两组间的比较是有意义的。在今后的研究中可以考虑采用多个指标相结合的方式,尽可能更加全面地反应患病情况。

虽然牙周炎症是否会直接导致不良妊娠结局尚无定论,但牙周治疗是安全的,可以改善牙周健康并且阻止牙周炎进展,局部乃至全身的炎症控制对母亲和胎儿的健康都是有益的。当前虽然没有足够的证据建议卫生保健政策提供孕产妇牙周治疗以减少不良妊娠结局的风险,但对妊娠期妇女和相关医生的教育应引导其考虑牙周炎和不良妊娠结局的相关性和潜在的危险。未来相关保健政策的制定仍需参考多种族、大量样本的随机对照研究以及分子、基因水平上的深入研究。

#### 4 参考文献

- [1] Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth

- weight[J]. J Periodontol, 1996, 67(10 Suppl):1103-1113.
- [2] Radnai M, Gorzó I, Urbán E, et al. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(11):791-796.
- [3] Novák T, Radnai M, Gorzó I, et al. Prevention of preterm delivery with periodontal treatment[J]. Fetal Diagn Ther, 2009, 25(2):230-233.
- [4] Bosnjak A, Relja T, Vucićeović-Boras V, et al. Preterm delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(10):710-716.
- [5] Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, et al. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(2):174-181.
- [6] 和璐, 黄振, 康军, 等. 母亲牙周炎对早产低体重儿的影响[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(10):1830-1834.  
He L, Huang Z, Kang J, et al. Influence of maternal periodontitis on the production of preterm low birth weight[J/OL]. Chin J Clin (Electr Ed), 2010, 4(10):1830-1834.
- [7] Radnai M, Pál A, Novák T, et al. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens[J]. J Dent Res, 2009, 88(3):280-284.
- [8] Offenbacher S, Lin D, Strauss R, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study[J]. J Periodontol, 2006, 77(12):2011-2024.
- [9] Radnai M, Pál A, Novák T, et al. The possible effect of basic periodontal treatment on the outcome of pregnancy[J]. Fogorv Sz, 2008, 101(5):179-185.
- [10] Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(1):1-5.
- [11] Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms[J]. J Periodontol, 2013, 84(4 Suppl):S170-S180.
- [12] Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications[J]. J Am Dent Assoc, 2006, 137(Suppl):7S-13S.
- [13] Niederman R. Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy[J]. Evid Based Dent, 2010, 11(1):18-19.
- [14] Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases[J]. J Periodontol, 2013, 84(4 Suppl):S164-S169.
- [15] 李晓军, 孔经贾, 梁峰冰, 等. 牙周状况、血清白细胞介素-1 $\beta$ 水平与妊娠关系初探[J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(1):61-63.  
Li XJ, Kong JJ, Liang FB, et al. A pilot study on relationship of periodontal status, serum level of interleukin-1 $\beta$  and delivery outcomes in pregnant women [J]. West Chin J stomatol, 2007, 25(1):61-63.
- [16] 康军, 沙月琴, 和璐, 等. 北京地区母亲牙周状况与早产低出生体重新生儿的的关系[J]. 中华口腔医学杂志, 2009, 44(10):580-583.  
Kang J, Sha YQ, He L, et al. Association between mother's periodontal status and preterm low birth weight in Beijing[J]. Chin J Stomatol, 2009, 44(10):580-583.
- [17] 杨维军. 牙周炎对产妇母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(29):3736-3739.  
Yang WJ. The effect of periodontitis on maternal and infant outcome[J]. Matern Child Health Care Chin, 2014, 29(29):3736-3739.
- [18] 裴喜燕, 欧阳翔英, 和璐. 关于牙周炎定义标准[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(1):45-51.  
Bei XY, Ouyang XY, He L. Case definition of periodontitis: a review[J]. Chin J Conserv Dent, 2015, 25(1):45-51.
- [19] 曹采芳. 临床牙周病学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009:4-5.  
Cao CF. Clinical periodontology[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2009:4-5.

( 本文编辑 张玉楠 )