

他汀类药物对伴糖尿病牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶的影响

侯 佳 陶 洪

摘 要 **目的** 探究他汀类药物对伴糖尿病牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶变化影响。**方法** 选取糖尿病使用他汀类药物治疗患者(ST组)、糖尿病未使用他汀类药物治疗者(NST组)、非糖尿病牙周炎患者(牙周炎组)及牙周正常者(对照组)各30例,ELISA法测量出血指数(BI)、菌斑指数(PLI)、附着丧失(AL)、龈沟液量(GCF)、基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子1水平,并对比糖化血红蛋白(HbA1c)、随机血糖(RPG)间差异。**结果** 糖尿病患者AL、BI、GCF明显增高($P < 0.05$);与NST组相比,ST组AL、BI、GCF明显降低($P < 0.05$)。牙周炎患者MMP-1、MMP-1/TIMP-1均明显高于对照组($P < 0.05$),NST组MMP-1、MMP-1/TIMP-1明显高于牙周炎组($P < 0.05$)。ST组HbA1c、MMP-1、MMP-1/TIMP-1明显低于NST组($P < 0.05$)。但两组MMP-8间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 他汀类药物能降低伴糖尿病牙周炎患者龈沟液MMP-1、MMP-1/TIMP-1水平,对降低血糖并且改善患者牙周病理生理状况具有潜在价值。

关键词 他汀类药物 糖尿病 牙周炎 MMP-1 MMP-8 TIMP-1

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.034

Effect of Statins on Matrix Metalloproteinases in Patients with Diabetes Mellitus and Periodontitis. Hou Jia, Tao Hong. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710061, China

Abstract **Objective** To explore the effect of statins on the changes of matrix metalloproteinases in patients with diabetes mellitus and periodontitis. **Methods** We chosen statin therapy in patients with diabetes (ST group) of patients with diabetes, diabetes patients without statin treated (NST group), non diabetes periodontitis patients (periodontitis group) and periodontal normal patients (control group), each group of 30 cases. We measured the bleeding index (BI), plaque index (PLI), attachment loss (AL) and gingival crevicular fluid volume (GCF), level of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and the contrast of glycosylated hemoglobin (HbA1c), random blood glucose (RPG) differences with ELISA method. **Results** AL, BI and GCF were significantly higher in diabetic patients ($P < 0.05$). Compared with NST group, AL, BI and GCF in ST group were significantly decreased ($P < 0.05$). The levels of MMP-1 and MMP-1/TIMP-1 in patients with periodontitis were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), MMP-1/TIMP-1 and MMP-1 were significantly higher in the NST group than the control group ($P < 0.05$). The levels of HbA1c, MMP-1, MMP-1/TIMP-1 in ST group were significantly lower in NST group ($P < 0.05$). But the difference of MMP-8 between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Statins can decrease the levels of MMP-1 and MMP-1/TIMP-1 in the patients with diabetes mellitus and periodontitis, and have potential value in reducing blood glucose and improving the physiological condition of the patients' periodontal condition.

Key words Statins; Diabetes; Periodontitis; MMP-1; MMP-8; TIMP-1

糖尿病作为牙周炎的危险因素之一,临床上伴糖尿病牙周炎患者由于高血糖导致免疫系统功能下降,牙周组织成纤维细胞及成骨细胞活性受抑制,对该类患者的治疗往往达不到预期效果^[1]。他汀类药物作为2型糖尿病的治疗药物,有研究表明其还有抑制慢性炎症、加速骨改建等作用^[2]。本研究通过测定伴

糖尿病牙周炎患者龈沟液内 MMPs 的水平,与牙周健康者及慢性牙周炎患者相比较,探究他汀类药物对患者 MMPs 水平及牙周组织病理生理状态的影响。

材料与方法

1. 研究对象:2014年6月~2015年12月于西安交通大学第一附属医院口腔科就诊慢性牙周炎患者90例,其中糖尿病且使用他汀类药物治疗患者30例(ST组)、糖尿病未使用他汀类药物治疗者30例(NST组)和非糖尿病患者30例(牙周炎组),另取30

例牙周状况正常,行单纯口腔检查患者 30 例为对照组。(1)糖尿病及牙周炎患者纳入标准:①年龄 18 岁以上;②糖尿病患者诊断符合 WHO 对 2 型糖尿病的诊断标准,由内分泌科确诊 6 个月以上,并有相关检查结果证实诊断;近期血糖稳定,采用口服降糖药治疗,其中 ST 组采用辛伐他汀等他汀类药物联合饮食运动控制或其他非他汀类药物联合治疗,NST 组患者在糖尿病及牙周炎病程中未服用过他汀类药物,糖尿病治疗采用饮食运动控制或联合其他非他汀类药物联合治疗;③牙周炎诊断根据 2000 年美国牙周病学会标准,临床诊断为慢性牙周炎且半年内未经系统的牙周病治疗;口腔不同象限至少 2 个位点牙周袋深度(PD)≥5mm;3 个月内未服用抗生素及免疫调节药物。(2)排除标准:口腔内牙齿<20 颗;合并全身系统性疾病或严重脏器功能异常;身体其他部位存在活动性炎症;孕产妇。所有受检者中包括男性 67 例,女性 53 例,患者年龄 18~46 岁,牙周炎病程 3 个月~2 年,糖尿病患者病程 6 个月~10 年,各组受试者性别、年龄、牙周炎病程、糖尿病患者病程及非他汀类药物使用情况等一般资料间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者均签署知情同意书。

2. 研究方法:(1)受试牙选择:对照组选用 2 颗第 1 磨牙,牙周炎患者选取 2 颗后牙,且患牙需符合:牙周袋深度(PD)≥5mm,牙齿无龋坏或填充物,X 线检查证实牙槽骨吸收≤50%根长,牙松动≤Ⅱ度,无根尖周病。(2)龈沟液(GCF)采集:收集前清洁拟采集部位,刮净菌斑并擦干牙面。测量牙周 PD,出血指数(BI),菌斑指数(PLI),附着丧失(AL)等。取试纸(英国 Whatman 公司)裁成 2mm×8mm 大小并称重,将滤纸插入龈沟,60s 后取出并再次称重,质量差值即为龈沟液重量,再用相对质量浓度将其换算为体积。放入离心管,加入 PBS 缓冲液 1ml,静置 1h 后震荡后离心,取上清液密封,放置于-70℃冻存待测。(3)基质金属蛋白酶及血糖检测:解冻上清液,用 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司)检测基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1)含量,检测严格按照试剂盒说明书进行。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)检测采用 Bio-Rad 公司全自动生化分

析仪检测,随机血糖(random blood glucose, RPG)检测采用罗康全自动血糖仪 II 型。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件分析。结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 牙周检查结果:各组间 AL、BI、PLI、GCF 间差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比 ST 组、NST 组、牙周炎组 AL、BI、PLI、GCF 均明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$);与牙周炎组相比,NST 组 AL、BI、GCF 明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);ST 组与 NST 组相比,AL、BI、GCF 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);但 ST 组、NST 组、牙周炎组 PLI 之间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 患者牙周检查结果 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	AL	BI	PLI	GCF(μ L)
对照组	0.48±0.10	0.66±0.25	1.23±0.68	1.02±0.59
ST 组	3.04±0.73 ^{*#}	3.72±1.33 ^{*#}	3.89±0.66 [*]	3.55±1.44 ^{*#}
NST 组	3.82±1.46 ^{*Δ}	4.53±1.36 ^{*Δ}	4.02±0.75 [*]	4.01±2.68 ^{*Δ}
牙周炎组	2.97±0.48 [*]	3.25±1.03 [*]	3.87±0.84 [*]	2.78±1.43 [*]

与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 NST 组相比,[#] $P<0.05$;与牙周炎组相比,^Δ $P<0.05$

2. 基质金属蛋白酶变化:各组间 MMP-1、MMP-1/TIMP-1 差异有统计学意义($P<0.05$),MMP-8、TIMP-1 差异无统计学意义($P>0.05$)。ST 组、NST 组、牙周炎组 MMP-1、MMP-1/TIMP-1 均明显高于对照组($P<0.05$),MMP-8 较低,TIMP-1 较高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。NST 组 MMP-1、MMP-1/TIMP-1 明显高于牙周炎组($P<0.05$)。ST 组 MMP-1、MMP-1/TIMP-1 明显低于 NST 组,差异有统计学意义($P<0.05$),MMP-8 较低,TIMP-1 较高,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

3. 各组血糖比较:各组间 HbA1c、RPG 差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组及牙周炎组相比 ST 组、NST 组 HbA1c、RPG 明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。ST 组 HbA1c 较 NST 组明显较低,差异有统计学意义($P<0.05$),RPG 较低,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

表 2 各组 MMP-1、MMP-8、TIMP-1 及 MMP-1/TIMP-1 结果 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	MMP-1 (ng/ml)	MMP-8 (ng/ml)	TIMP-1 (ng/ml)	MMP-1/TIMP-1	HbA1c	RPG
对照组	2.20 ± 0.14	0.63 ± 0.04	3.07 ± 0.67	0.81 ± 0.35	5.1 ± 1.0	5.21 ± 0.41
ST 组	4.84 ± 0.32 ^{*#}	0.72 ± 0.14	2.83 ± 0.87	1.67 ± 0.55 ^{*#}	10.1 ± 1.2 ^{*#}	7.47 ± 1.32 [*]
NST 组	5.74 ± 0.39 ^{*Δ}	0.76 ± 0.12	2.92 ± 0.94	2.08 ± 0.47 ^{*Δ}	12.1 ± 1.4 ^{*Δ}	7.81 ± 1.26 ^{*Δ}
牙周炎组	4.43 ± 0.22 [*]	0.73 ± 0.08	3.14 ± 1.02	1.47 ± 0.42 [*]	5.2 ± 1.3	5.20 ± 0.44

与对照组相比, ^{*} $P < 0.05$; 与 NST 组相比, [#] $P < 0.05$; 与牙周炎组相比, ^Δ $P < 0.05$

讨 论

牙周炎是由菌斑微生物及其抗原物质引起宿主牙周组织炎症反应所造成的组织破坏及缺失,牙周组织正常生长发育和创伤后修复依赖于细胞外基质的合成和降解,其过程及平衡涉及一系列酶,生长因子以及细胞通路等^[3,4]。其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是牙周结缔组织组织破坏的主要蛋白溶解酶,而金属蛋白酶组织抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)可以与大部分 MMPs 结合抑制其活性^[5]。

正常生理状态下 MMPs 和 TIMP 保持平衡状态共同参与结缔组织的改建与愈合^[6]。牙周炎时,在牙周微环境抗原因子和炎症因子等刺激状态下, MMPs 由中性多核白细胞及其他牙周膜细胞分泌增加,打破了原有的 MMPs 与 TIMP 之间的平衡,其中胶原酶型 MMPs 如 MMP-1、MMP-8 等主要降解牙龈、牙周膜和牙槽骨的细胞外基质^[7,8]。他汀类药物目前临床上经常用于降血脂、降血糖、治疗心血管疾病及 2 型糖尿病等,有研究表明他汀类药物可以通过抑制巨噬细胞活性,减少炎症介质的表达以及阻断转录因子 κB (NF- κB) 细胞信号转导通路等途径控制慢性炎症,还可以抑制 MMP-1、MMP-3、MMP-8 的分泌,且他汀类药物还有加速骨改建等作用^[9,10]。

本研究中普通牙周状况检查结果显示,伴糖尿病牙周炎患者牙周状况恶化更为明显,但服用他汀类药物的患者牙周状况有所改善^[11]。龈沟液作为来源于龈沟上皮和结合上皮组织并通过牙周组织的液体,分析龈沟液 MMPs 等成分可以检查牙周组织生理状态,并可以动态监测牙周炎的炎症程度^[12]。龈沟液 MMPs 和 TIMP 水平测定结果显示,牙周炎患者龈沟液中 MMP-1 水平明显增加,且糖尿病患者中增加更明显,但服用他汀类药物的患者 MMP-1 有所下降且 MMP-1/TIMP-1 比值明显低于未服用他汀类药物患者。有研究表明, MMP-1 是破坏牙周组织胶原纤维的主要介质,它还具有增加血管通透性,扩大牙周炎症的作用^[13]。TIMP-1 作为平衡牙周胞外基质的

重要因子,其变化与牙周破坏程度、炎症反应程度、牙周微环境等多种因素相关^[14]。患者炎症反应程度减轻而牙周破坏程度还未得到明显改善时 TIMP-1 变化并不明显,因此本研究中其变化差异虽无统计学意义,但 MMP-1/TIMP-1 比值却可以反映牙周炎症反应程度。用组牙周组织炎症反应程度及牙周损坏程度降低原因可能为他汀类药物发挥抗炎作用,降低金属蛋白酶水平,加速骨改建从而改善牙周状态所致^[15]。血糖测定结果显示, ST 组 HbA1c 较 NST 组明显降低,表明他汀类药物对伴糖尿病牙周炎患者血糖降低有治疗效果。

综上所述, MMP-1、MMP-1/TIMP-1 可反映伴糖尿病牙周炎患者炎症程度,他汀类药物能降低伴糖尿病牙周炎患者龈沟液 MMP-1、MMP-1/TIMP-1 水平,对降低血糖并且改善患者牙周病理生理状况具有潜在的价值。

参考文献

- 1 丁红柳, 葛学军, 曹艳. 甲硝唑牙周炎控缓药膜对慢性牙周病龈沟液基质金属蛋白酶-8 表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(11): 131-132
- 2 Balli U, Cetinkaya BO, Keles GC, *et al.* Assessment of MMP-1, MMP-8 and TIMP-2 in experimental periodontitis treated with kaempferol[J]. J Periodontal Implant Sci, 2016, 46(2): 84-95
- 3 Gonçalves Junior R, Pinheiro Ada R, Schoichet JJ, *et al.* MMP13, TIMP2 and TGFB3 gene polymorphisms in Brazilian chronic periodontitis and periimplantitis subjects[J]. Braz Dent J, 2016, 27(2): 128-134
- 4 沈丹, 孟焕新. 牙周炎与动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 医学新知杂志, 2012, 22(5): 368-370
- 5 Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, *et al.* Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis[J]. Indian J Pharmacol, 2013, 45(4): 391-394
- 6 Zeidán-Chuliá F, Gürsoy M, Neves de Oliveira BH, *et al.* A Systems biology approach to reveal putative host-derived biomarkers of periodontitis by network topology characterization of MMP-REDOX/NO and apoptosis integrated pathways[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 11(5): 102
- 7 李志超, 汤传海, 张立芳, 等. 不同剂量阿托伐他汀钙对维持性透析患者单核细胞趋化因子-1 及基质金属蛋白酶-9 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(11): 55-56 (下转第 131 页)

踪,需要后续横向性研究进一步探寻病例胎儿自然与临床治疗转归,提供新生儿预后参考。

综上所述,脐动脉舒张末期血流缺失时,尽管心室收缩力增强,部分胎儿心功能仍下降,其代偿不足预示亚临床心力衰竭风险。时间-空间关联成像技术可以客观、准确分析心功能,对临床治疗效果评判和决定终止妊娠时机,具有一定的临床价值。

参考文献

- 1 Pérez - Cruz M, Cruz - Lemini M, Fernández MT, *et al.* Fetal cardiac function in late - onset intrauterine growth restriction vs small - for - gestational age, as defined by estimated fetal weight, cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler[J]. *Ultrasound Obstetr Gynecol*, 2015, 46(4): 465 - 471
- 2 Crispi F, Hernandez - Andrade E, Pelsers MM, *et al.* Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth restricted fetuses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(3): 254
- 3 Enzensberger C, Tenzer A, Degenhardt J, *et al.* Assessment of fetal cardiac function - established and novel methods[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2014, 218(2): 56 - 63
- 4 Hamill N, Romero R, Hassan S, *et al.* The fetal cardiovascular response to increased placental vascular impedance to flow determined with 4 - dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer - aided analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(2): 153
- 5 Ashish P, Serdar Ural, Linda B. Quantitation of fetal heart function with tissue Doppler velocity imaging - reference values for color tissue Doppler velocities and comparison with pulsed wave tissue Doppler velocities[J]. *Artificial Organs*, 2014, 38(1): 87 - 91
- 6 Hamill N, Yeo L, Romero R, *et al.* Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4 - dimensional

ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer - aided analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1): 76

- 7 Herling L, Johnson J, Ferm - Widlund K, *et al.* Automated analysis of color tissue Doppler velocity recordings of the fetal myocardium using a new algorithm[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13(1): 39
- 8 Ropacka - Lesiak M, Korbela T, Swider - Musielak J, *et al.* Cerebroplacental ratio in prediction of adverse perinatal outcome and fetal heart rate disturbances in uncomplicated pregnancy at 40 weeks and beyond[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(1): 142 - 148
- 9 Villars PS, Hamlin SK, Shaw AD, *et al.* Role of diastole in left ventricular function, I: Biochemical and biomechanical events[J]. *Am J Crit Care*, 2004, 13(5): 394 - 403
- 10 Satomi G. Guidelines for fetal echocardiography[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(1): 1 - 21
- 11 周莉, 范玲. 脐动脉舒张末期血流缺失 35 例的分娩时机及处理方案[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(4): 228 - 233
- 12 孙聪欣, 张爱红, 王露芳. 超声动态监测胎儿脐动脉舒张末期血流缺失的临床意义[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(8): 726 - 728
- 13 Odibo AO, Goetzinger KR, Cahill AG, *et al.* Combined sonographic testing index and prediction of adverse outcome in preterm fetal growth restriction[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(2): 139 - 144
- 14 Rosner J, Rochelson B, Rosen L, *et al.* Intermittent absent end diastolic velocity of the umbilical artery: antenatal and neonatal characteristics and indications for delivery[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(1): 94 - 97
- 15 Zuckerwise L, Nayeri U, Abdel - Razeq S, *et al.* Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth[J]. *J Perinatol*, 2015, 5(6): 387 - 389

(收稿日期:2016 - 04 - 19)

(修回日期:2016 - 05 - 25)

(上接第 126 页)

- 8 Li F, Sun XJ, Xie H, *et al.* The relationship between chronic periodontitis and the instability of carotid atherosclerotic plaque by serum level of MMP - 9, MCP - 1 and MMP - 7[J]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2015, 24(5): 589 - 593
- 9 Jahanbin A, Abtahi M, Namdar P, *et al.* Evaluation of the effects of subgingival injection of simvastatin on space re - opening after orthodontic space closure in adults[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2016, 10(1): 3 - 7
- 10 Sangwan A, Tewari S, Singh H, *et al.* Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers[J]. *Eur J Dent*, 2016, 10(1): 69 - 76
- 11 Bradley AD, Zhang Y, Jia Z, *et al.* Effect of simvastatin prodrug on experimental periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(5): 577 - 582
- 12 Rosenberg DR, Andrade CX, Chaparro AP, *et al.* Short - term effects

of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal therapy: a randomized double - masked clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(5): 623 - 630

- 13 Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, *et al.* Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis - a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(6): 877 - 885
- 14 Meisel P, Kroemer HK, Nauck M, *et al.* Tooth loss, periodontitis, and statins in a population - based follow - up study[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(6): 160 - 168
- 15 Subramanian S, Emami H, Vucic E, *et al.* High - dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25): 2382 - 2391

(收稿日期:2016 - 05 - 03)

(修回日期:2016 - 05 - 23)