

# 龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与广泛型侵袭性牙周炎患者牙槽嵴骨丢失的相关性

黄红芳,管凌君,徐 奂

(广丰人民医院口腔科,江西 上饶 334600)

**摘要:**目的 研究龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与广泛型侵袭性牙周炎患者牙槽嵴骨丢失的相关性。方法 选择 2022 年 1 月-4 月在广丰人民医院治疗的 136 例广泛型侵袭性牙周炎患者为研究对象,观察治疗前后患者龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平、牙周健康指标[附着丧失(CAL)、探诊深度(PD)、出血指数(BI)、牙菌斑指数(PLI)]、牙槽嵴顶高度、牙槽嵴顶灰度值(HU),分析龈沟液中 MMP-8 和 TIMP-1 水平与以上各指标的相关性。结果 治疗 3 个月后,龈沟液中 MMP-8 低于治疗前, TIMP-1 高于治疗前( $P<0.05$ );治疗 3 个月后,患者 CAL、PD、BI、PLI 均低于治疗前( $P<0.05$ );治疗 3 个月后,患者前磨牙区、磨牙区牙槽嵴顶高度大于治疗前( $P<0.05$ ),前牙区牙槽嵴顶高度与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后,前磨牙区、磨牙区、前牙区牙槽骨 HU 值均高于治疗前( $P<0.05$ );龈沟液 MMP-8 与 CAL、PD、BI、PLI、牙槽嵴顶高度、HU 值无相关性( $P>0.05$ ),TIMP-1 与 PLI 呈负相关( $P<0.05$ )。结论 广泛型侵袭性牙周炎患者龈沟液 TIMP-1、MMP-8 水平会一定程度升高,在治疗后龈沟液 TIMP-1、MMP-8 水平会下降,TIMP-1、MMP-8 参与疾病的发生、进展,可判断疾病预后。同时 TIMP-1 水平与 PLI 呈负相关,临床可通过检测龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平,了解牙槽嵴骨丢失情况,避免反复检查。

**关键词:** TIMP-1; MMP-8; 广泛型侵袭性牙周炎; 牙槽嵴骨丢失

中图分类号: R781.4+2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.019

文章编号: 1006-1959(2023)17-0103-04

## Correlation Between the Levels of TIMP-1 and MMP-8 in Gingival Crevicular Fluid and Alveolar Bone Loss in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis

HUANG Hong-fang, GUAN Ling-jun, XU Huan

(Stomatological Department of Guangfeng District People's Hospital, Shangrao 334600, Jiangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To study the correlation between the levels of TIMP-1 and MMP-8 in gingival crevicular fluid and alveolar bone loss in patients with generalized aggressive periodontitis. **Methods** A total of 136 patients with generalized aggressive periodontitis who were treated in Guangfeng District People's Hospital from January to April 2022 were selected as the study subjects. The levels of MMP-8 and TIMP-1 in gingival crevicular fluid, periodontal health indicators [clinical attachment level (CAL), probing depth (PD), bleeding index (BI), plaque index (PLI)], alveolar crest height, and alveolar crest gray value (HU) were observed before and after treatment. The correlation between MMP-8 and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid and the above indicators was analyzed. **Results** After 3 months of treatment, MMP-8 in gingival crevicular fluid was lower than that before treatment, and TIMP-1 was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, the CAL, PD, BI and PLI of patients were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, the height of alveolar crest in premolar area and molar area was higher than that before treatment ( $P<0.05$ ), and there was no significant difference in the height of alveolar crest in anterior teeth area compared with that before treatment ( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, the HU values of alveolar bone in premolar area, molar area and anterior teeth area were higher than those before treatment ( $P<0.05$ ), and TIMP-1 was negatively correlated with PLI ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of TIMP-1 and MMP-8 in gingival crevicular fluid of patients with generalized aggressive periodontitis will increase to a certain extent. After treatment, the levels of TIMP-1 and MMP-8 in gingival crevicular fluid will decrease. TIMP-1 and MMP-8 are involved in the occurrence and progression of the disease, which can judge the prognosis of the disease. At the same time, the level of TIMP-1 was negatively correlated with PLI. Clinically, the levels of TIMP-1 and MMP-8 in gingival crevicular fluid can be detected to understand the loss of alveolar bone and avoid repeated examination.

**Key words:** TIMP-1; MMP-8; Generalized aggressive periodontitis; Alveolar ridge bone loss

广泛型侵袭性牙周炎 (generalized aggressive periodontitis) 是临床常见的一种疾病,牙周袋的形

成、牙龈组织的慢性炎症、附着丧失和牙槽骨的吸收是其主要的病理改变<sup>[1,2]</sup>。广泛型侵袭性牙周炎发展迅速,是一种特殊的牙周病,多发于 30 岁以下年轻患者,包括第一颗磨牙、前牙以外的至少 3 颗恒牙<sup>[3]</sup>。而牙周疾病是引起牙周组织缺损最终导致牙齿缺失的最常见病因。因此,针对广泛型侵袭性牙周炎治疗患者牙槽嵴骨丢失情况,及时给予有效干预,是预防

基金项目:江西省卫生健康委科技计划(编号:SKJP202212718)

作者简介:黄红芳(1976.6-),女,江西上饶人,本科,副主任医师,主要从事临床口腔疾病的相关诊治工作

牙缺失的关键。相关研究显示<sup>[4]</sup>,龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 的分泌同时发生,两者相互调节、制约,维持着一种平衡的动态关系。因此,龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与广泛型侵袭性牙周炎的发生、发展及预后可能具有一定的相关性。但是目前临床关于龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与广泛型侵袭性牙周炎之间的相关性尚未完全明确,尤其是与牙槽嵴骨丢失的相关性研究较少,具体还需要临床进一步探究证实<sup>[5]</sup>。本研究结合 2022 年 1 月-4 月在广丰区人民医院治疗的 136 例广泛型侵袭性牙周炎患者的临床资料,研究龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与广泛型侵袭性牙周炎患者牙槽嵴骨丢失的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月-4 月在广丰区人民医院治疗的 136 例广泛型侵袭性牙周炎治疗患者为研究对象,其中男 87 例,女 49 例;年龄 18~36 岁,平均年龄(21.21±4.25)岁;病程 1~4 年,平均病程(1.67±1.40)年。本研究经过医院伦理委员会批准,纳入者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合《牙周病学》中牙周炎诊断标准<sup>[6]</sup>;②均经影像学检查,确诊为广泛型侵袭性牙周炎<sup>[7]</sup>;③至少有 2 个磨牙存在 1 个或以上位点牙周袋最大探诊深度(PD)≥4 mm,附着丧失(AL)≥1 mm<sup>[8]</sup>;④全口余留牙齿≥20 颗。排除标准:①合并糖尿病、高血压等系统性疾病;②纳入前 3 个月进行系统性牙周炎治疗;③依从性较差,无法完成牙周基础治疗;④合并正畸治疗史、吸烟史。

1.3 方法 龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平检测:将 Whatman 3MM 滤纸裁成 10 mm×2 mm 的纸条,随机取 3 条放入有标记 Ep 管编号、电子天平称重,吹干患牙,隔湿,将预先称重的滤纸条放入待检牙的取液区(近中、颊面、远中,3 位点/牙),放置 30 s,然后称重,放置于 Ep 管并贮存于-70℃。2 周内于室温(20℃~25℃)下解冻样本进行检测,每管中加入 100 μl 磷酸缓冲盐溶液缓冲液(0.01 mol/L,pH=7.4),震荡 2 min,间隔 5 min 再次震荡 2 min,用离心机(Centrifuge,5427R),以 3000 r/min 离心 10 min,然后取上清液分为 2 份,分别使用美国 R&D 提供的酶联免疫试剂盒,以酶联免疫吸附法测定 MMP-8 及 TIMP-1 水平。

1.4 观察指标 治疗 3 个月后,观察治疗前后患者龈沟液 MMP-8 和 TIMP-1 水平、牙周健康指标[附着丧失(CAL)、探诊深度(PD)、出血指数(BI)、牙菌斑指数(PLI)]、牙槽嵴顶高度、牙槽嵴顶灰度值(HU),并分析龈沟液 MMP-8 和 TIMP-1 水平与以上各指标相关性。PLI 和 PD 均采用牙周探针探诊,PLI 依据菌斑量进行评定,采用 Likert5 级评分法,0 分:牙面无菌斑;1 分:颈部龈缘有散在点状菌斑;2 分:颈部连续窄带状菌斑宽度小于 1 mm;3 分:颈部菌斑覆盖面积大于等于 1 mm,且小于牙面 1/3;4 分:菌斑覆盖面积大于 1/3,且牙面小于 1/3;5 分:菌斑覆盖面积大于等于 2/3<sup>[9]</sup>。BI:采用 Likert4 级评分法,0 分无出血;1 分轻度出血;2 分中度出血;3 分重度出血;4 分出血极为炎症<sup>[10]</sup>。CAL:测量釉牙骨质界至袋底的距离<sup>[11]</sup>。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验,使用 Spearman 进行相关性分析,*P*<0.05 说明差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后龈沟液 MMP-8、TIMP-1 水平比较 治疗 3 个月后,患者龈沟液中 MMP-8 低于治疗前,TIMP-1 高于治疗前(*P*<0.05),见表 1。

表 1 治疗前后龈沟液 MMP-8、TIMP-1 水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ ,ng/ml)

时间	<i>n</i>	MMP-8	TIMP-1
治疗前	136	25.65±3.85	15.44±3.70
治疗后	136	6.73±2.11	19.67±3.09
<i>t</i>		6.496	8.204
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 治疗前后牙周健康指标比较 治疗 3 个月后,患者 CAL、PD、BI、PLI 均低于治疗前(*P*<0.05),见表 2。

2.3 治疗前后牙槽嵴顶高度比较 治疗 3 个月后,患者前磨牙区、磨牙区牙槽嵴顶高度大于治疗前(*P*<0.05),前牙区牙槽嵴顶高度与治疗前比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

2.4 治疗前后牙槽骨 HU 值比较 治疗 3 个月后,患者前磨牙区、磨牙区、前牙区牙槽骨 HU 值均高于治疗前(*P*<0.05),见表 4。

表 2 治疗前后牙周健康指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	<i>n</i>	CAL(mm)	PD(mm)	BI	PLI
治疗前	136	4.16±1.88	3.26±1.24	2.66±0.85	2.05±0.31
治疗后	136	3.64±1.92	2.51±1.11	1.37±1.10	1.13±0.09
<i>t</i>		0.256	5.255	10.893	4.393
<i>P</i>		0.024	0.000	0.000	0.013

表 3 治疗前后牙槽嵴顶高度比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

时间	<i>n</i>	前磨牙区	磨牙区	前牙区
治疗前	136	63.21±9.24	71.64±15.42	57.22±16.51
治疗后	136	66.83±12.51	76.22±16.24	58.23±16.81
<i>t</i>		2.714	2.485	0.499
<i>P</i>		0.007	0.017	0.617

表 4 治疗前后牙槽骨 HU 值比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	<i>n</i>	前磨牙区	磨牙区	前牙区
治疗前	136	502.31±39.10	584.23±36.50	761.03±44.01
治疗后	136	564.30±40.00	642.11±38.94	799.30±43.20
<i>t</i>		12.733	12.921	7.203
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.5 龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与牙周健康指标、牙槽嵴顶高度、HU 值的相关性 龈沟液中 MMP-8 与 CAL、PD、BI、PLI、牙槽嵴顶高度、HU 值

无相关性 ( $P>0.05$ ),TIMP-1 与 PLI 呈负相关 ( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 龈沟液中 TIMP-1、MMP-8 水平与牙周健康指标、牙槽嵴顶高度、HU 值的相关性(*r*)

指标	时间	CAL	PD	BI	PLI	牙槽嵴顶高度	HU 值
TIMP-1	治疗前	-0.1623	0.0408	-0.0651	-0.0056*	0.3755	0.3673
	治疗后	-0.0739	-0.0968	-0.0135	-0.1545*	0.3170	0.3445
MMP-8	治疗前	0.0798	0.0166	0.0633	0.0011	-0.3617	0.2133
	治疗后	-0.0454	0.0483	-0.0405	0.1174	-0.3511	0.0140

注: \* $P<0.05$

### 3 讨论

牙菌斑是牙周病的起始因子,是牙周组织损伤的主要原因,牙石、食物嵌塞、牙颌创伤、机体自身的解剖学因素等诸多因素共同作用,从而引起牙周病<sup>[12]</sup>。临床表现为牙龈发炎,如牙龈红肿、牙龈出血,如不及时处理,会造成牙周袋、附着丧失、牙槽骨的吸收<sup>[13]</sup>。最后,牙齿变松散,或者脱落。所以,早期发现、早期预防、早期治疗是关键。临床上常用的牙周标志是龈沟液中的细胞组成,以粒细胞为主,其中包含弹性酶、胶原蛋白酶等,其中基质金属蛋白酶是一种与钙、锌等内肽酶相关的生物活性家族,它具有一定的降解能力<sup>[14]</sup>。一般情况下,龈沟液产生的数量很小,在发炎时龈沟壁和结缔组织会出现水肿,从而使其产生的渗透性增高,使龈沟液的数量增多,同时还会改变其组成<sup>[15]</sup>。因此,检测龈沟液中基质金属蛋白

酶(MMP-8)的含量,对诊断牙周炎、预测病情进展、临床疗效具有一定的参考价值<sup>[16]</sup>。TIMP-1 作为基质金属蛋白酶的主要生理性抑制剂,可对抗和调节 MMP-8 对组织造成的破坏<sup>[17,18]</sup>。因而在龈沟液中检测 TIMP-1、MMP-8 水平对牙周炎的发生、发展具有重要的意义。

本研究结果显示,治疗 3 个月后,患者龈沟液中 MMP-8 低于治疗前,TIMP-1 高于治疗前( $P<0.05$ ),提示广泛型侵袭性牙周炎患者治疗后,MMP-8 水平降低,TIMP-1 升高,两者可作为判断广泛型侵袭性牙周炎预后的重要指标。同时研究显示,治疗 3 个月后,患者 CAL、PD、BI、PLI 均低于治疗前( $P<0.05$ ),表明通过治疗患者牙周健康指标改善,临床症状减轻,可实现较理想的治疗效果。牙周基础治疗可发挥一定的消炎、抑菌作用,进而利于牙周指数的改善<sup>[19]</sup>。

治疗3个月后,患者前磨牙区、磨牙区牙槽嵴顶高度大于治疗前( $P<0.05$ ),前牙区牙槽嵴顶高度与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示在牙周治疗后,前磨牙区、磨牙区牙槽嵴顶高度改善,牙周骨组织新生,牙槽嵴骨丢失减小,一定程度降低了牙齿脱落的风险。治疗3个月后,患者前磨牙区、磨牙区、前牙区牙槽骨HU值均高于治疗前( $P<0.05$ ),表明通过治疗炎症得到控制,牙周组织缺损改善,HU值升高,牙齿实际骨密度上升,牙槽嵴丢失减小。另外,相关性分析显示,患者龈沟液中MMP-8与CAL、PD、BI、PLI、牙槽嵴顶高度、HU值无相关性( $P>0.05$ ),TIMP-1与PLI呈负相关( $P<0.05$ ),该结论与詹璇等<sup>[20]</sup>的研究结果相一致,提示龈沟液中TIMP-1水平与PLI呈负相关性,临床可通过检测龈沟液TIMP-1水平,进一步判断牙周健康情况。PLI可反映牙周组织抵抗菌群的能力,有助于医师了解患者牙周的修复能力。同时可减少牙周触诊检查,减少牙槽嵴骨丢失,进一步为判断广泛性侵袭性牙周炎的预后和牙槽嵴骨丢失提供可靠参考。

综上所述,龈沟液中TIMP-1水平与广泛型侵袭性牙周炎患者牙槽嵴骨丢失呈负相关,可通过检测龈沟液TIMP-1水平进一步判断牙槽嵴骨丢失情况及治疗情况。

#### 参考文献:

- [1]陈洁,夏凤君,王慧.广泛型侵袭性牙周炎患者治疗期间牙齿缺失和牙槽嵴骨丢失情况分析[J].口腔医学研究,2019,35(9):846-849.
- [2]朱亚桥,陈丽娟,刘一.广泛型侵袭性牙周炎的牙周基础治疗长期疗效观察[J].临床口腔医学杂志,2019,35(7):418-421.
- [3]刘建,王宪斌,吕达,等.广泛型侵袭性牙周炎患者牙根形态异常与相关致病基因的关联[J].北京大学学报,2021,53(1):16-23.
- [4]孙晓娟,许春姣,池毓坦,等.广泛型侵袭性牙周炎基础治疗前后牙槽骨变化的CBCT评价[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2017,9(11):638-643.
- [5]孙俊毅,汪明敏,董凯,等.牙周炎患牙位点保存术的临床疗效观察[J].西安交通大学学报,2018,37(3):437-440.
- [6]王晖,蒋勇.CBCT在评价慢性牙周炎牙周基础治疗前后牙槽骨变化的应用研究[J].口腔医学,2017,37(5):444-448.
- [7]徐倩,杨佳佳,刘志华,等.低氧和牙周炎对牙周组织中HIF-1 $\alpha$ 和MMP2表达的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(7):616-621.
- [8]张海亮,苏智勇,裴玉岩,等.甲硝唑联合羟氨苄青霉素对侵袭性牙周炎患者龈沟液中MMP-1、MMP-2和TIMP-1水平的影响[J].实用口腔医学杂志,2016,32(2):285-288.
- [9]詹璇,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中MMP-8和TIMP-1水平的影响[J].福建医科大学学报,2017,11(6):365-368.
- [10]高颖,郝晨笛.慢性牙周炎患者唾液中miR-146a的表达及其与龈沟炎症、MMP-8/TIMP-1水平的关系[J].上海口腔医学,2018,27(3):309-312.
- [11]郑琼琪,王淑芳,金煌.治疗依从性与慢性牙周炎患者IL-16、MMP-8和TIMP-1水平、基础治疗疗效的关系[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1849-1852.
- [12]孙欣彤,郭莹,曹洁,等.慢性牙周炎患者 $\beta$ -catenin、MMP-8表达情况及与病情严重程度的相关性分析[J].川北医学院学报,2020,35(2):227-231.
- [13]龚攀,曾玉,邝燕好,等.龈沟液中Shh蛋白、MMP-8与老年慢性牙周炎患者炎症程度的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(16):3478-3481.
- [14]徐玉丽,冉明,杨星民.拔牙后不同移植材料牙槽窝保存术对牙槽骨吸收的影响[J].口腔颌面外科杂志,2020,30(1):23-27.
- [15]张晓莉,马嘉平.神经调节蛋白4及其受体ErbB4在牙周炎患者龈沟液中的表达及对牙周炎大鼠牙周组织炎症和牙槽骨丢失的影响[J].徐州医科大学学报,2022,42(5):318-325.
- [16]王玉玲.光动力疗法辅助非手术治疗对慢性牙周炎患者龈沟液MMP-8、TNF- $\alpha$ 和TIMP-1水平的影响[J].广西医科大学学报,2019,30(8):125-128.
- [17]Tolstunov L, Hamrick JFE, Broumand V, et al. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2019, 31(2):163-191.
- [18]张丽薇.吸烟对慢性牙周炎患者龈沟液中MMP-8、TIMP-1表达影响的研究[D].佳木斯:佳木斯大学,2018.
- [19]康建颖.正畸与牙周联合治疗牙周炎对MMP-8与TIMP-1的影响[J].河南医学高等专科学校学报,2017,12(15):139-141.
- [20]詹璇,林燕,陈梅芳,等.牙周非手术治疗对重度慢性牙周炎患者龈沟液中MMP-8和TIMP-1水平的影响[J].福建医科大学学报,2018,28(15):103-105.

收稿日期:2022-10-14;修回日期:2022-10-25

编辑/成森