

钙通道阻滞剂导致牙龈增生的 Meta 分析

吴杰^{1,2,3} 张若楠^{1,2,3} 王晓晓⁴ 于然^{1,2,3} 宋江园^{1,2,3}

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔医学中心,武汉 430022; ²口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室,武汉 430022; ³华中科技大学同济医学院口腔医学系,武汉 430030; ⁴北京大学第三医院临床流行病学研究中心 100191

通信作者:宋江园,Email:songjiangyuan12@126.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 钙通道阻滞剂(CCB)是治疗心血管疾病的常用药物,文献报道其所致药物性牙龈增生(DIGO)的患病率为7.3%~77.6%,不同文献得出的结果差别较大,本研究旨在通过系统综述及 Meta 分析,以明确 CCB 与 DIGO 的关系及其影响因素。**方法** 两位不同的研究者分别系统地搜索了 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)和万方等数据库,以获取 CCB 所致 DIGO 的临床研究(发表于 1984 年 1 月 1 日至 2019 年 11 月 30 日,无语言限制)。提取每个符合条件的研究数据,使用相对危险度(RR)和 95%置信区间(95% CI)进行系统评价分析,以评估 CCB 引起牙龈增生的概率及其危险因素。**结果** 通过搜索初步获得了 921 篇文献,经过筛选共 13 篇文献纳入 Meta 分析($n=4432$ 名参与者)。Meta 分析结果显示:服用 CCB 的研究对象牙龈增生发生率是未服用 CCB 组的 4.55 倍[$RR=4.55, 95\% CI(3.25, 6.36), I^2=57\%, P=0.006$]。亚组分析及 Meta 回归分析的结果均显示,“地区”和“牙龈增生诊断标准”是研究间异质性的来源。不同牙龈增生诊断标准其合并 RR 值不同,且国内研究合并 RR 值[$RR=5.83, 95\% CI(4.11, 8.26)$]明显高于国外研究合并 RR 值[$RR=2.91, 95\% CI(1.98, 4.29)$]。**结论** 服用 CCB 可导致牙龈增生,“地区”“牙龈增生诊断标准”是研究间异质性的主要来源。我国服用 CCB 的患者其患牙龈增生的风险可能会更高,这可能与我国患者牙周健康状况较差有关。同时牙龈指数、出血指数及菌斑指数等因素与 CCB 引起的 DIGO 相关,不同研究危险因素可能不一致。需服用 CCB 的患者应该在服药前进行牙周治疗,这可能会预防 DIGO 的发生,同时在服药过程中,需定期进行牙周检查及相关牙周治疗,以避免或减轻 DIGO 的程度,避免引起牙齿松动等严重后果。

【关键词】 钙通道阻滞剂; 牙龈增生; Meta 分析; 危险因素; 治疗

基金项目:国家自然科学基金(青年科学基金项目 81800984)

引用著录格式:吴杰,张若楠,王晓晓,等.钙通道阻滞剂导致牙龈增生的 Meta 分析[J/CD].中华口腔医学研究杂志(电子版),2021,15(1):24-33.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.01.005

Meta-analysis of gingival hyperplasia caused by calcium channel blockers

Wu Jie^{1,2,3}, Zhang Ruonan^{1,2,3}, Wang Xiaoxiao⁴, Yu Ran^{1,2,3}, Song Jiangyuan^{1,2,3}

¹Department of Stomatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration, Wuhan 430022, China; ³Department of Stomatology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ⁴Research Center for Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Song Jiangyuan, Email: songjiangyuan12@126.com

【Abstract】 Objective Calcium channel blocker (CCB) is commonly used in the treatment of cardiovascular diseases. It is reported that the prevalence of drug-induced gingival overgrowth (DIGO) is 7.3%-77.6%. The results obtained from some studies are quite different. The purpose of this study was to clarify the relationship between CCB and DIGO and its influencing factors through systematic reviews and Meta - analysis. **Methods** Two independent researchers systematically searched PubMed, Cochrane

Library, CBM (China Biology Medicine), CNKI, and Wanfang for clinical studies of DIGO caused by CCB (published from January 1, 1984 to November 30, 2019; no language restrictions). With each eligible study data extracted, the relative risk (*RR*) and 95% confidence interval (95% *CI*) were used for the analysis of systematic review to assess the probability and risk factors of gingival hyperplasia caused by CCB. **Results** We obtained 921 articles through searching and 13 articles were included in the Meta-analysis ($n = 4432$ participants). The Meta-analysis results showed that the probability of gingival hyperplasia in subjects taking CCB was 4.55 times that of those without CCB [$RR = 4.55, 95\% CI(3.25, 6.36), I^2 = 57\%, P = 0.006$]. The results of the subgroup analysis and the Meta-regression analysis showed that the 'Region' and 'Diagnostic criteria for gingival hyperplasia' were the sources of heterogeneity among studies. Different gingival hyperplasia diagnostic criteria have different combined *RR* values, and the combined *RR* value among domestic studies [$RR = 5.83, 95\% CI(4.11, 8.26)$] was significantly higher than that among foreign studies [$RR = 2.91, 95\% CI(1.98, 4.29)$]. **Conclusions** Taking CCB can lead to gingival hyperplasia. 'Region' and 'Diagnostic criteria for gingival hyperplasia' are the main sources of research heterogeneity. Patients taking CCB in China may have a higher risk of gingival hyperplasia, which may be related to poorer periodontal health of the patients. At the same time, factors such as gingival index, bleeding index, and plaque index were related to DIGO caused by CCB. Risk factors in different studies may be inconsistent. Patients who need to take CCB should have periodontal treatment before taking the medicine, which may prevent the occurrence of drug-induced gingival hyperplasia. Periodic periodontal examinations and related periodontal treatments are recommended to be performed regularly to avoid or reduce the degree of DIGO and avoid serious consequences such as loose tooth.

【Key words】 Calcium channel blockers; Gingival hyperplasia; Meta-analysis; Risk factors; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81800984)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.01.005

牙龈增生是指牙龈组织的细胞、胶原纤维等成分增多所致的牙龈体积增大,可累及全口牙龈,其临床表现为牙龈色、形、质的改变及牙龈出血,严重时影响咀嚼、吞咽和语言功能。牙龈增生的发病机制涉及多种因素,其中某些药物引起的牙龈增生被称为药物性牙龈增生(drug induced gingival overgrowth, DIGO),临床上由钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,CCB)引起DIGO的患病率为7.3%~77.6%^[1-2]。

中国高血压现状调查(2012~2015)^[3]显示,≥18岁的中国成年人口中有23.2%(约2.445亿)患有高血压,另有41.3%(约4.353亿)患有前期高血压,CCB是高血压治疗单一疗法中最常用的降压药物(46.5%)。CCB作用机理为阻断心肌和平滑肌中的电压依赖性Ca²⁺通道,抑制Ca²⁺内流而减少动脉的收缩,降低了动脉压并改善了心肌灌注^[4]。其导致牙龈增生的可能机制为高浓度细胞外Ca²⁺和低浓度细胞内Ca²⁺水平的变化会影响胶原酶的合成和功能^[5],进而可能促进胶原纤维变性,导致牙龈增生。另一种可能的机制为CCB可诱导雄激素的代谢产物增加,而后者水平升高可能作用于牙龈成纤维细胞,从而导致牙龈增生^[6]。

目前,CCB引起牙龈增生的研究主要为病例报告、病例-对照研究及队列研究,但这些研究样本量大小不一、人群和地区具有差异性,且每个研究牙龈增生的诊断标准不一致,所以不同研究报道的CCB引起牙龈增生的患病率并不一致。单项研究论证强度均偏弱,因此,本课题组拟采用系统评价的科学方法对现有相关研究结果进行整合分析,评估CCB与DIGO的关联程度,以及讨论该病的影响因素。

资料与方法

一、纳入和排除标准

1. 纳入标准:(1)队列研究;(2)暴露因素为CCB;(3)有明确的牙龈增生诊断标准;(4)暴露组和非暴露组有确切的人数;(5)报告了有相对危险度(*RR*)值及95%置信区间(95% confidence interval, 95% *CI*),或可以通过所给数据算出*RR*值以及95% *CI*;(6)同一研究多次发表,选取影响力最高的文章;(7)研究规模和语言不限。

2. 排除标准:(1)会议文献;(2)综述类、病例报告、动物实验和体外实验;(3)无法获取原文。

二、文献检索

电子搜索 PubMed、Cochrane Library、CBM (China Biology Medicine)、中国知网(CNKI)和万方等数据库,时间从1984年1月1日至2019年11月30日。

英文检索策略为(gingivitis [MeSH Terms] OR gingival hyperplasia [Text word] OR gingival enlargement [Text Word] OR gingival overgrowth [Text word] OR gingival hypertrophy [Text word] OR gum hyperplasia [Text word] OR hyperplastic gingivitis [Text word] OR hypertrophic gingivitis [Text word] OR proliferative gingivitis [Text word]) AND (CCB [Text Word] OR dihydropyridines [Text word] OR nondihydropyridine [Text word] OR Amlodipine [Text word] OR Felodipine [Text word] OR Isradipine [Text word] OR Nifedipine [Text word] OR Nisoldipine [Text word] OR Diltiazem [Text word] OR Verapamil [Text word])。

中文检索采用主题词和自由词结合的方法,检索策略如下:牙龈炎、牙龈增生、牙龈肥大、增生性牙龈炎、肥大性牙龈炎和钙通道阻滞剂、钙通道拮抗剂、二氢吡啶、非二氢吡啶、氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、依拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼索地平、地尔硫草、维拉帕米。

两名研究员独立阅读检索所得文献的标题和摘要进行初步筛选,对符合纳入标准的研究进行全文评估,若两名研究员意见不一致则通过第三方或双方讨论解决。此外还对中英文发表的相关文章

的参考文献进行了手动搜索,具体流程见图1。

三、数据提取

文章的第一作者和第二作者在文献筛选、文献纳入及排除、文献质量评价、数据提取方面独立进行,核查过程中遇到不同之处通过第三方(通信作者)或双方讨论解决。两位研究者对最终筛选所得的13篇文献进行分析和信息提取,包括以下项目:作者、发表年份、地区、牙龈增生诊断标准,以及暴露组与非暴露组的纳入和排除标准、药物种类、样本量、暴露组事件数、暴露组总数、非暴露组事件数、非暴露组总数等,具体信息见表1。

四、文献质量评价

采用NOS(Newcastle-Ottawa Scale)文献质量评价量表对纳入的13个队列研究进行质量评价(表2),该量表通过3大块共8个条目来进行评价。3个主要项目为:(1)病例组和对照组的选择;(2)可比性;(3)暴露(结果)进行评价,其中可比性为2颗星,其他条目均为1颗星,满分为9颗星。

五、统计及分析方法

根据每个研究的牙龈增生诊断标准(表1)可以得出每个研究的RR值及95% CI,将每个研究的RR值及95% CI进行汇总,评估服用CCB对牙龈增生的影响。使用Q检验和I²检验评估研究之间的异质性。在Cochran Handbook 5.0版本中根据I²值大小将异质性分为4个程度:轻度异质性0%~40%,中度异质性40%~60%,较大异质性50%~90%,很大异质性75%~100%。当纳入的研究间没有异质性时采用固定效应模型进行合并,当纳入的研究间有异质性时则采用随机效应模型进行合并。本研究

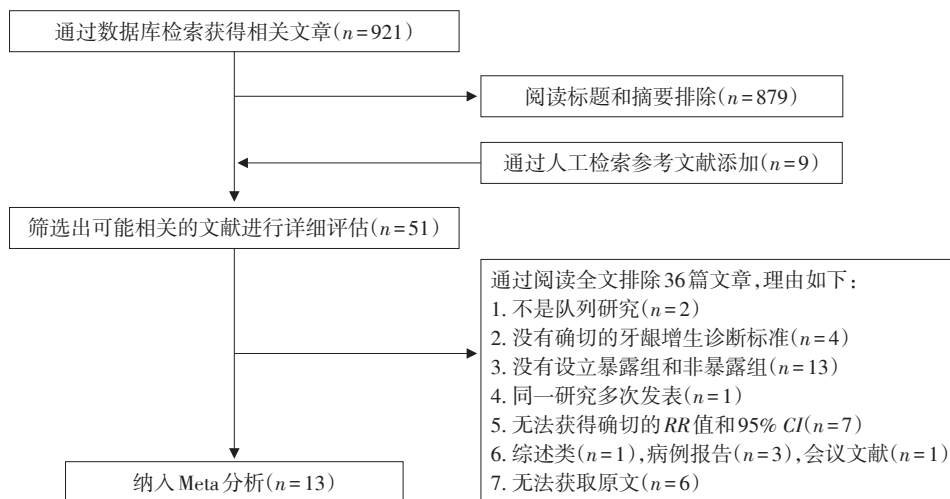


图1 文献筛选流程

表1 本研究所有纳入的13条文献相关信息

作者	年份	地区	药物种类	样本量	暴露组 事件数	暴露组 总数	暴露组 患病率	非暴露组 事件数	非暴露组 总数	非暴露组 患病率	牙龈增生 诊断标准
Fattore 等 ^[2]	1991	美国	地尔硫草 硝苯地平	89	45	58	77.59%	4	31	12.90%	Angelopoulos 等 ^[16]
Steele 等 ^[7]	1994	美国	硝苯地平 维拉帕米 地尔硫草	115	23	88	26.14%	1	27	3.70%	Angelopoulos 等 ^[16]
徐莉等 ^[8]	1997	中国	硝苯地平	210	15	72	20.83%	3	138	2.17%	Seymour 等 ^[17]
Ellis 等 ^[6]	1999	英格兰	硝苯地平 氨氯地平 地尔硫草	911	35	809	25.22%	0	102	0	Seymour 等 ^[17]
刘念邦等 ^[9]	2001	中国	硝苯地平	271	11	103	10.68%	3	168	1.79%	Seymour 等 ^[17]
王立飞等 ^[10]	2002	中国	硝苯地平	209	27	75	36.00%	16	134	11.94%	其它
杨泓等 ^[11]	2004	中国	未提及	523	65	208	31.25%	19	315	6.03%	Seymour 等 ^[17]
李晓等 ^[1]	2007	中国	硝苯地平	616	15	205	7.32%	5	411	1.21%	Seymour 等 ^[17]
Sousa 等 ^[12]	2011	巴西	硝苯地平	70	24	35	68.57%	8	35	22.8%	Inglés 等 ^[18]
李行懿等 ^[13]	2012	中国	二氢吡啶 苯烷氨类 苯噻氮卓类	681	136	330	41.21%	17	351	4.84%	Seymour 等 ^[17]
徐雪垠 ^[14]	2016	中国	未提及	459	53	262	20.23%	5	197	2.54%	Inglés 等 ^[18]
Umezudike 等 ^[4]	2017	尼日利亚	氨氯地平 硝苯地平	116	21	58	36.21%	10	58	17.24%	Inglés 等 ^[18]
Vidal 等 ^[15]	2018	巴西	硝苯地平 氨氯地平 非洛地平	162	44	105	41.90%	11	57	19.29%	其它

表2 本研究所有纳入的13个队列研究的质量评价

作者	年份	暴露组 的代表 性如何	非暴露 组的选 择方法	暴露因 素的确 定方法	研究起始时 尚无要观察 的结局指标	设计和统计分析时 考虑暴露组和未暴 露组的可比性	研究对于 结果评价 是否充分	结果发生 后随访时 间足够长	暴露组和非 暴露组的随 访是否完整	总分
Fattore 等 ^[2]	1991	1	1	1	0	0	1	0	0	4
Steele 等 ^[7]	1994	1	1	1	1	1	1	0	1	7
徐莉等 ^[8]	1997	1	1	1	0	0	1	0	0	4
Ellis 等 ^[6]	1999	1	1	1	0	1	1	0	0	5
刘念邦等 ^[9]	2001	1	1	1	0	0	1	0	0	4
王立飞等 ^[10]	2002	1	1	0	0	2	1	0	0	5
杨泓等 ^[11]	2004	1	1	1	0	0	1	0	0	4
李晓等 ^[1]	2007	1	1	1	0	2	1	0	0	6
Sousa 等 ^[12]	2011	1	0	1	0	1	1	0	0	4
李行懿等 ^[13]	2012	1	1	1	0	2	1	0	0	6
徐雪垠 ^[14]	2016	1	1	1	0	0	1	0	0	4
Umezudik 等 ^[4]	2017	1	1	1	0	2	1	0	0	6
Vidal 等 ^[15]	2018	1	1	1	0	2	1	0	0	6

即采用随机效应模型进行合并RR值及95%CI,并对最终纳入的文献进行亚组分析和Meta回归分析研究异质性的来源。其中亚组分析将纳入的研究按地区分为两个亚组:即国内的研究为同一亚组,其它国家的研究为另外一个亚组。按牙龈增生诊断标准分为三组:只考虑垂直向增生的为一个亚

组,即采用Angelopoulos等^[16]标准组;剩下的两个亚组考虑了垂直向、近远中向或颊舌向牙龈增生,Seymour等^[17]及根据其标准修改的标准组是规定牙龈增生指数(hyperplastic index, HI)大于30%(临床检查、石膏模型)或者大于38.6%(临床照片),而其它组虽然也考虑了垂直向及颊舌向的增生,但是仅

对牙龈增生进行分级,只要大于0级,即诊断为牙龈增生。同时按发表年份分为2010年以前及2010年以后两个亚组。根据文献质量高低(大于或等于6颗星及小于6颗星^[6])分为两个亚组。按文献研究的药物种类分为两组:仅研究硝苯地平一种药物以及除硝苯地平外还研究了其它CCB类药物。同时进行敏感性分析(采用去除单项研究法)以评估结果是否稳定。通过构建每个研究的效应值和标准误的漏斗图评估发表偏倚,采用秩相关检验(Begg法)和线性回归法(Egger法)评估漏斗图是否对称。检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。统计分析的软件为Revman(version 5.3)和Stata(version 12.0)。

结 果

一、文献检索

根据初始检索策略总共检索到了921篇研究文献,阅读标题或者摘要后,根据纳入、排除标准排除879篇文章,又通过人工检索参考文献添加了9篇文章,得到51篇关于CCB和牙龈增生关系的文献,经过进一步评估,排除不是队列研究的文献2篇,没有确切的牙龈增生诊断标准4篇,没有设立暴露组和非暴露组13篇,同一研究多次发表1篇,无法获得确切的RR值和95% CI 7篇,综述类1篇、病例报告3篇、会议文献1篇、无法获取原文6篇,最终纳入了13篇符合条件的研究文献,研究纳入的流程图见图1。

二、纳入文献的相关信息

共纳入研究对象4432例,暴露组2408例、非暴露组2024例。13篇文献发表于1991—2018年。纳入的研究均为回顾性队列研究。暴露组服用的CCB种类包括二氢吡啶类(如硝苯地平)、苯烷氨基

(如维拉帕米)及苯噻氮卓类(如地尔硫草)。诊断标准分别有Angelopoulos等^[16]、Seymour等^[17]、Inglés等^[18]、Miller等^[19]的标准。纳入文献的一般信息见表1。在对纳入的13个队列研究进行质量评价时,有5项研究在“设计和统计分析时考虑暴露组和未暴露组的可比性”这一项评价中为0星^[2,8-9,11,14]。有7篇文章并未提及是否使用盲法^[8-11,13,15]。纳入研究的质量评价结果见表2。

三、Meta分析结论

纳入的各研究间有统计学异质性($Tau^2=0.19$, $P=0.006$, $I^2=57%$),采用随机效应模型合并RR值及95% CI(图2), $RR=4.55$,95% CI(3.25, 6.36),图中菱形落于无效线的右侧,表明暴露组(服用CCB的研究对象)患牙龈增生的概率高于非暴露组(未服用CCB的研究对象),服用CCB与牙龈增生有相关性,其差异具有统计学意义($Z=8.86$, $P<0.001$)。同时需要进行亚组分析、Meta回归分析及敏感性分析进一步探讨异质性的来源。

四、亚组分析

亚组分析的结果显示仅“地区”“牙龈增生诊断标准”是研究间异质性的来源(图3~4)。

五、Meta回归分析

以logRR作为因变量,将“地区”“牙龈增生诊断标准”作为协变量对纳入研究进行Meta回归分析,单因素Meta回归分析(表3)和多因素Meta回归分析(表4)结果均显示“地区”“牙龈增生诊断标准”与研究间的异质性有关。多因素回归分析的异质性检验结果为 $I^2=0.00%$, $Tau^2=0$,说明该模型的拟合优度很好,而“地区”“牙龈增生诊断标准”两个因素是所纳入研究间的主要异质性来源。

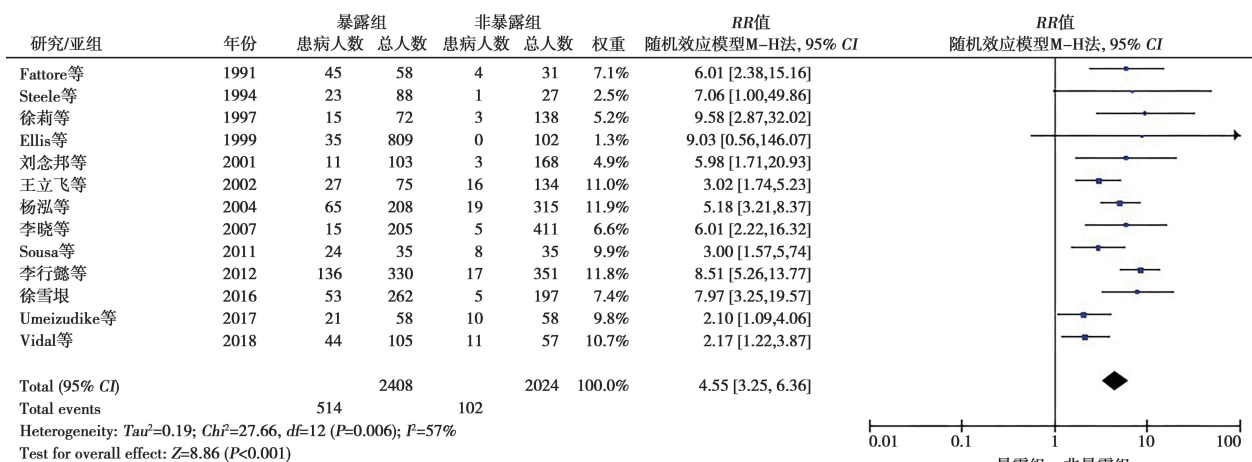


图2 暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的Meta分析森林图

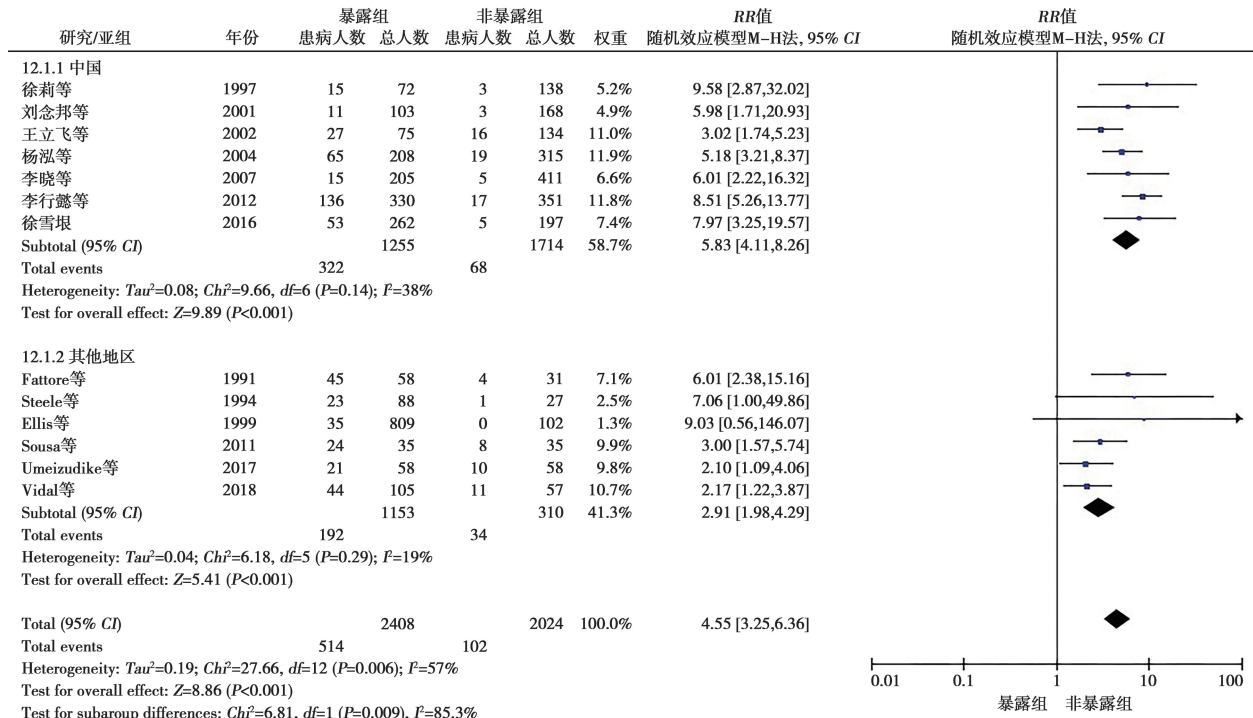


图3 不同地区暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的亚组分析图

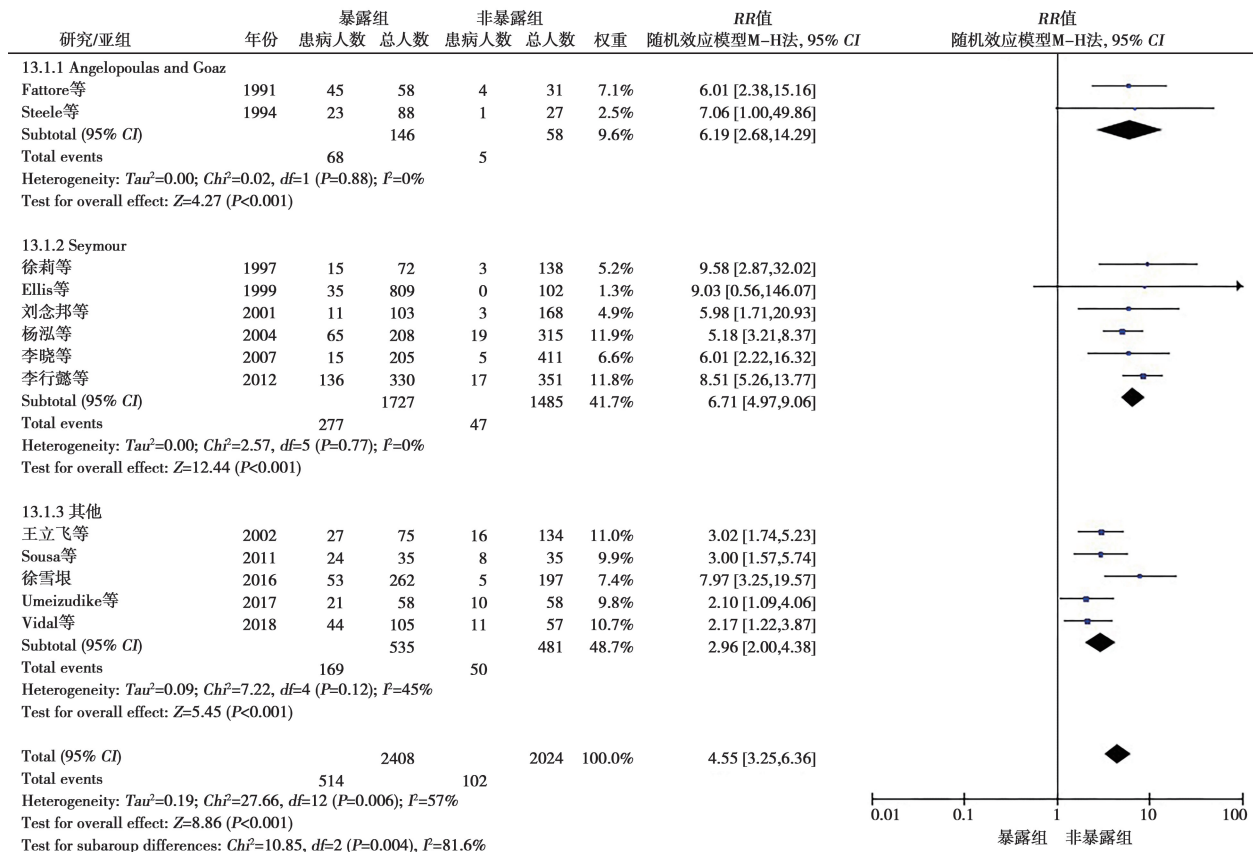


图4 在不同牙龈增生诊断标准下,暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的亚组分析图

六、敏感性分析

依次去除任何一项研究,剩下的研究所合并的

RR值均在Meta分析中合并的RR的95%CI之内,即个别研究对结果的影响较小(图5),这说明本Meta

表3 暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的单因素(“地区”和“牙龈增生诊断标准”)Meta回归分析结果表

变量	标准误	t值	P> t	95% CI
地区	0.277 874 4	-2.43	0.034	[-1.285 945, -0.062 750 1]
牙龈增生诊断标准	0.194 053 7	-3.09	0.010	[-1.025 953, -0.171 734 1]

表4 暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的多因素(“地区”和“牙龈增生诊断标准”)Meta回归分析结果表

变量	标准误	t值	P> t	95% CI
地区	0.222 846 1	-2.32	0.043	[-1.013 742, -0.020 678]
牙龈增生诊断标准	0.179 286 4	-2.84	0.018	[-0.908 606 6, -0.109 656 6]

分析结果较为稳定。

七、发表偏倚

漏斗图(图6)显示有10篇文章落于95% CI中,图形基本对称,说明发表偏倚较小,Meta分析较为稳定可靠。进一步采用秩相关检验(Begg法)和线性回归法(Egger法)检测发表偏倚: $P_r > |z|$ 指标为0.903(Begg法), $P_r > |t|$ 指标为0.465(Egger法),说明不存在明显的发表偏倚。

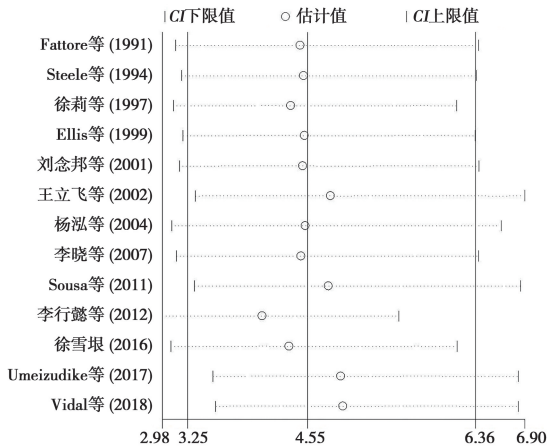


图5 针对暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的敏感性分析图

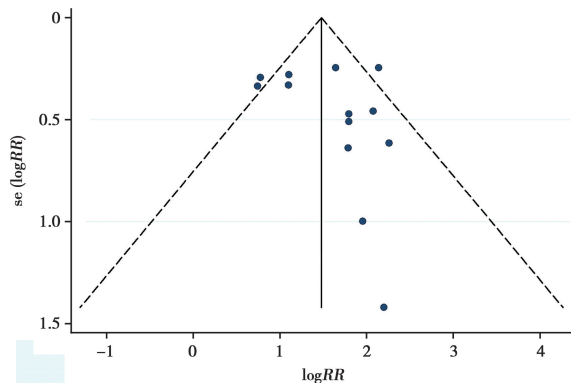


图6 针对暴露组(服用钙通道阻滞剂)和非暴露组(未服用钙通道阻滞剂)牙龈增生患病率比较的漏斗图

讨 论

本Meta分析结果表明,服用CCB暴露组与未服用CCB的非暴露组相比,其患牙龈增生的风险增加了3.6倍($RR = 4.55$),且这种差异具有统计学意义($P < 0.001$)。亚组分析及Meta回归分析均显示,不同国家或地区及牙龈增生的诊断标准是不同研究间异质性的主要来源。

本Meta分析纳入了7篇国内的研究、6篇国外的研究,将其分成了2个亚组,亚组分析显示(图3):国内研究合并RR值结果为5.83,95% CI为(4.11, 8.26), $Tau^2 = 0.08$, $P = 0.14$, $I^2 = 38%$, $Z = 9.89$, $P < 0.001$;而国外研究合并RR值结果为2.91,95% CI为(1.98, 4.29), $Tau^2 = 0.04$, $P = 0.29$, $I^2 = 19%$, $Z = 5.41$, $P < 0.001$ 。组内无异质性,组间有异质性($P = 0.009$, $I^2 = 85.3%$)。这说明了国内人群与国外人群是研究间异质性来源的一个重要方面,同时说明了与未服用可疑药物人群相比,国内服用CCB的人群发生DIGO的风险可能较国外服药人群更高。我国第四次全国口腔健康流行病学调查报告显示,中老年人群牙周健康和口腔卫生状况较差。不同国家居民牙周健康和口腔卫生状况是不一样的,在大规模的口腔流行病学调查中世界卫生组织建议使用社区牙周指数(community periodontal index, CPI),通过这个指数可以大概了解人群中牙周健康的情况,制定有效地预防牙周病的措施,同时可以比较不同地区或国家人群的牙周健康情况。CPI计分为0~4分:0分表示牙周健康,1分表示牙龈出血,2分表示牙龈出血及牙石,3分表示浅牙周袋(4~5 mm),4分表示深牙周袋(≥ 6 mm)。从世界卫生组织全球口腔卫生数据库中^[20],可以看到不论是35~44岁组还是65~74岁组,我国牙周健康的比例均为0,而其

它国家则为1%~26%(表5),以巴西人群中牙周健康率最高。我国牙龈出血及牙石检出率高达39%~64%,明显比其它国家要高(表5)。因此,我国服药患者RR值更高的原因之一可能是我国人群中牙周健康状况及口腔卫生情况较差,药物加重了原有的牙龈炎症,导致与非服药组相比,患DIGO的风险增高。

表5 世界卫生组织(WHO)按国家/地区特定人群分类的社区牙周指数(CPI)数据

国家	年份	年龄段(岁)	0分	1分	2分	3分	4分
美国	1991	35~44	4%	10%	27%	38%	20%
		65~74	5%	8%	24%	31%	33%
英国	1988	35~44	4%	1%	20%	62%	13%
		65~74	3%	1%	19%	60%	17%
中国	1997	35~44	0%	0%	64%	32%	4%
		65~74	0%	1%	55%	37%	7%
中国	2012	35~44	0%	0%	57%	30%	13%
		65~74	0%	0%	39%	33%	28%
巴西	2010	35~44	26%	3%	42%	23%	6%
		65~74	19%	2%	44%	26%	9%
尼日利亚	1990	35~44	1%	0%	15%	45%	39%

目前,DIGO的诊断标准尚未统一。20世纪90年代初仅采用垂直向牙龈增生的程度来诊断DIGO^[2,7],即采用的为Angelopoulos等^[16]提出来的诊断标准,按照增生的牙龈覆盖前牙解剖牙冠的部位来对牙龈增生进行诊断并分级,该方法简单而直观,但是只考虑了垂直向的牙龈增生程度,该亚组服用CCB类药物导致牙龈增生是对照组的6倍(图4)。随后,有学者提出了综合考虑垂直向、近远中向或颊舌向的牙龈增生来进行诊断或分级^[17-19]。Seymour等^[17]首先提出用二维指标来进行牙龈增生的诊断,即综合颊舌向牙龈乳头的厚度以及近远中向龈乳头的宽度来评估HI,随后有学者将其诊断标准进行了修改,即将测量近远中向龈乳头的宽度改为测量垂直向龈乳头的高度,综合后者与颊舌向龈乳头的厚度来计算HI^[21],并指出石膏模型或直接口腔内测量时HI>30%认为是显著性牙龈增生,而临床照片检查时HI>38.6%被认为是显著性牙龈增生。本Meta分析纳入的13篇文献中有6篇[1,6,8-9,11,13]使用了Seymour等及其根据标准修改的诊断标准,其合并RR值为6.71(4.97,9.06)。Fu等^[22]提出了三维的牙龈增生诊断标准,即颊舌向、垂直向与近远中向,但是并未将三者进行综合,且该指标是用在动

物模型上的指标。Inglés等^[18]认为,最理想的诊断标准应该是综合考虑了所有维度的牙龈增生以及牙龈的外形、质地与密度的变化等,诊断标准描述的越详细,诊断指标就越可靠,据此,他们提出了一个新的分级标准。但此标准相对于HI指标来讲更主观,需要评估的临床医师具有足够的经验。本Meta分析纳入的3篇文献采用了此牙龈增生分级诊断标准^[4,12,14],另外有2篇文献采用了Miller分级诊断标准^[15]及综合了Miller标准以及颊舌向龈乳头厚度的分级标准^[10],因为都是二维分级标准,所以把这5篇文献作为另外一个亚组,此亚组合并RR值为2.96(2.00,4.38),服用CCB引起牙龈增生的风险明显低于前面两个亚组。DIGO的诊断比较复杂,因为菌斑所致的牙龈炎症也会引起牙龈增生,如何有效鉴别牙龈形态的改变是由菌斑引起还是由药物引起就比较困难,Seymour等^[17]提出了HI大于一定阈值的诊断方法,此方法虽然提高了诊断DIGO的准确率,但同时也会遗漏一些可能存在牙龈增生的个体。因此,应该研究CCB所致DIGO的发病机制及其影响因素,在用药人群中预防DIGO的发生,同时更精准地确定DIGO的诊断标准,从而指导DIGO的治疗,对于特定个体制定个性化的治疗方案,是停药换药还是仅牙周治疗而维持长期疗效。

李晓等^[1]及李行懿等^[13]的研究表明年龄、性别、CCB药物的种类、服药剂量、用药时间、联合用药等与CCB引起的DIGO无明显相关性,仅龈沟出血指数或菌斑指数及出血指数与DIGO显著相关。有研究报道牙龈指数与DIGO的严重程度有关^[12],而在Steele等^[7]的文章中也表明保持口腔卫生可以防止牙龈增生,其研究发现无牙龈增生的患者刷牙的频率更高,由这些结果可以推测不注重口腔卫生可能会加重DIGO的程度,这也在Bán等^[23]的研究中得到证实。在徐莉等^[8]的研究中,硝苯地平组的牙龈指数及菌斑指数均明显低于对照组,在引起牙龈增生的刺激因素较弱的情况下,却有明显牙龈增生,说明硝苯地平对牙龈增生有直接作用。在临床上,有一部分患者虽然服用CCB类降压药,但是并不引起DIGO,同时这部分患者探诊出血阳性率也明显低于非服药患者,说明药物不是引起DIGO的唯一因素^[24]。CCB引起的DIGO患者中,停药或者换药会使得牙龈增生明显减轻,但是牙龈炎症不会彻底消失^[25-26],这也说明牙龈炎症与DIGO有一定的关系。因此,CCB可在药物易感性个体中引起DIGO^[5],而菌斑、

牙龈炎症可能会加重单纯的牙龈增生。Ellis等^[6]的研究显示,服用硝苯地平组患牙龈增生的比例比服用氨氯地平组高,并提出可能是因为氨氯地平的半衰期(7.5 h)比硝苯地平的半衰期(34 h)长,而且前者(21 L/kg)较后者(0.78 L/kg)有更大的分布容积,所以大部分氨氯地平都将被组织所结合,而不是在血液中自由循环,这进一步提示血浆阈值存在的可能性,高于此阈值则会诱发DIGO;他们还报道了CCB引起的DIGO中男性患病率明显高于女性。相关的动物实验也发现,雄性动物体内药物浓度虽低,但其牙龈增生的比例却高于雌性^[27],这可能与雄激素的代谢有关,然而当研究对象的主体为中老年人时,其体内雄性激素水平的降低可能会影响DIGO与性别之间的相关性。

目前,CCB引起的DIGO的治疗方法主要包括牙周基础治疗、牙周手术治疗、激光治疗及停药或者换药等^[28-30]。牙周基础治疗包括口腔卫生宣教、牙周洁治及牙周刮治等,通过良好的菌斑控制可以减轻牙周炎症,以达到减轻牙龈增生的目的。一项纵向研究发现,DIGO患者仅接受牙周基础治疗,而不替换或停用CCB,就能达到控制牙龈炎症、减轻牙龈增生、减少牙菌斑和控制牙龈出血的效果^[31]。当牙周基础治疗效果不理想时,需要进行牙周手术治疗切除增生的牙龈和(或)消除过深的牙周袋^[25]。激光治疗由于具有止血及较强的杀菌作用,也是一个比较好的选择^[28]。停药或者药物替代治疗对于防止DIGO的复发至关重要^[26,29]。由于CCB控制血压的效果较好,所以在其引起DIGO的治疗中,停药或者换药可能并不现实,对于这类患者还是以牙周治疗为主^[25]。Fardal等^[25]的研究表明,CCB的使用会影响牙周治疗的长期效果,47.2%的DIGO患者在牙周维护治疗阶段需要再次治疗牙龈增生,同时其长期失牙数也比非用药患者多。由于DIGO与牙龈炎症的相关性较大,所以有学者指出在用药之前进行牙周治疗可能会预防DIGO的发生^[24,28]。因此,建议内科医生在用药之前充分告知患者药物的不良反应,如果没有替代药物的时候,牙科医生应该告知患者所有的治疗措施及程序,强调菌斑控制的重要性,并建议患者定期牙周检查,定期牙周治疗控制炎症^[28],以阻止进一步的牙周破坏以及牙齿缺失^[26]。

这篇Meta分析的局限性在于各研究间牙龈增生的诊断标准不一致,诊断标准的不同可能会导致患病率统计上的差异。其次,纳入文章的地区差异

也是造成本文局限性的原因之一。最后,文献质量评分显示有8篇文章评分为6星以下,属于低质量文章组,所占比例在50%以上,例如某些队列研究未提及使用盲法,而在基线可比性这一方面,有5篇文章的可比性较差评分为零,3篇文章的可比性中等评分为1分。此外,大部分文章都没有描述随访时间,不论是在结果发生前还是发生后,在一定程度上影响了研究的精确性。

综上所述,该Meta分析结果较为稳定,服用CCB患者牙龈增生的发生率是非服药患者的4.6倍,亚组分析显示国内CCB引起牙龈增生的发生率更大,需要引起我国内科医生、牙周科医生以及服药患者的广泛关注。在需要服用CCB之前进行牙周治疗可能会预防DIGO的发生,同时在服药过程中,需定期进行牙周检查及相关牙周治疗,以避免或减轻DIGO的程度,避免引起牙齿松动等严重后果,在控制好血压的同时,提高患者的生活质量。但是,本Meta分析纳入的研究均为回顾性队列研究,不能判断牙龈炎性反应与牙龈增生之间是否存在因果关系,仍需要纵向的流行病学研究和相关机制的研究,来探讨DIGO的影响因素、发病机制,以及精准的治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李晓,栾庆先,李蓬,等.硝苯地平致药物性牙龈增生的危险特征分析[J].中华口腔医学杂志,2007,42(11):677-680. DOI: 10.3760/j.issn:1002-0098.2007.11.011.
- [2] Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, et al. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem [J]. Spec Care Dentist, 1991,11(3):107-109. DOI:10.1111/j.1754-4505.1991.tb00828.x.
- [3] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. Circulation, 2018, 137 (22) : 2344 - 2356. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032380.
- [4] Umeizudike KA, Olawuyi AB, Umeizudike TI, et al. Effect of Calcium Channel Blockers on Gingival Tissues in Hypertensive Patients in Lagos, Nigeria: A Pilot Study [J]. Contemp Clin Dent, 2017,8(4):565-570. DOI:10.4103/ccd.ccd_536_17.
- [5] Lauritano D, Lucchese A, Stasio DD, et al. Moleccular aspects of drug induced gingival overgrowth an in vivo study on amlodipine and gingival fibroblasts [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (8):2047. DOI:10.3390/ijms20082047.
- [6] Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, et al. Prevalence of gingival overgrowth induced bycalcium channel blockers: a community-based study [J]. J Periodontol, 1999, 70 (1) : 63 - 67. DOI: 10.1902/jop.1999.70.1.63.

- [7] Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT. Calcium antagonist - induced gingival hyperplasia [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120(8): 663-664. DOI: 10.7326/0003-4819-120-8-199404150-00006.
- [8] 徐莉,李伟力. 硝苯吡啶与牙龈增生关系的临床研究[J]. *北京医科大学学报*, 1997, 29(2): 180-182.
- [9] 刘念邦,唐柳云. 硝苯地平导致药物性牙龈增生的临床研究[J]. *广西医学*, 2001, 23(4): 744-745. DOI: 10.3969/j.issn.0253-4304.2001.04.018.
- [10] 王立飞,岳峰,史正怡. 硝苯地平性牙龈增生的临床研究[J]. *口腔医学*, 2002, 22(3): 142-143. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2002.03.018.
- [11] 杨泓,高京燕. 非硝苯地平钙离子拮抗剂与牙龈增生的关系研究[J]. *北京口腔医学*, 2004, 12(4): 210-211, 218. DOI: 10.3969/j.issn.1006-673X.2004.04.009.
- [12] Sousa CP, Navarro CM, Spoto MR. Clinical assessment of nifedipine - induced gingival overgrowth in a group of brazilian patients [J]. *ISRN Dent*, 2011 (2011): 102047. DOI: 10.5402/2011/102047.
- [13] 李行懿,陈娜. 钙离子拮抗剂致药物性牙龈增生的危险因素分析[J]. *现代口腔医学杂志*, 2012, 26(1): 16-18.
- [14] 徐雪垠. 钙通道阻滞剂对高血压患者牙龈增生的影响因素分析[J]. *心理医生*, 2016, 22(16): 35-36.
- [15] Vidal F, de Souza RC, Ferreira DC, et al. Influence of 3 calcium channel blockers on gingival overgrowth in a population of severe refractory hypertensive patients [J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(5): 721-726. DOI: 10.1111/jre.12556.
- [16] Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1972, 34(6): 898-906. DOI: 10.1016/0030-4220(72)90228-9.
- [17] Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients [J]. *J Clin Periodontol*, 1985, 12(6): 413-419. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1985.tb01377.x.
- [18] Inglés E, Rossmann JA, Caffesse RG. New clinical index for drug-induced gingival overgrowth [J]. *Quintessence Int*, 1999, 30(7): 467-473.
- [19] Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population [J]. *J Periodontol*, 1992, 63(5): 453-456. DOI: 10.1902/jop.1992.63.5.453.
- [20] World Health Organization. The WHO global oral health data bank [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2020. http://www.who.int/oral_health.
- [21] King GN, Fullinaw R, Higgins TJ, et al. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists [J]. *J Clin Periodontol*, 1993, 20(4): 286-293. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1993.tb00360.x.
- [22] Fu E, Nieh S, Chang HL, et al. Dose - dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats [J]. *J Periodontol*, 1995, 66(7): 594-598. DOI: 10.1902/jop.1995.66.7.594.
- [23] Bán Á, Pintér E, Kun J. Proper oral health can protect from developing gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers [J]. *Orv Hetil*, 2018, 159(59): 1183-1187. DOI: 10.1556/650.2018.31088.
- [24] Matsuda S, Okanobu A, Hatano S, et al. Relationship between periodontal inflammation and calcium channel blockers induced gingival overgrowth — a cross - sectional study in a Japanese population [J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(11): 4099-4105. DOI: 10.1007/s00784-019-02846-8.
- [25] Fardal Ø, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers- gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs [J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(7): 640-646. DOI: 10.1111/jcpe.12426.
- [26] Quenel L, Keribin P, Giran G, et al. Amlodipine-induced gingival enlargement: a case report [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2020, 121(3): 308-311. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.04.014.
- [27] Ishida H, Kondoh T, Kataoka M, et al. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats [J]. *J Periodontol*, 1995, 66(5): 345-350. DOI: 10.1902/jop.1995.66.5.345.
- [28] Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth [J]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Oct 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/>.
- [29] Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(4): 540-546. DOI: 10.1177/0022034515571265.
- [30] Ritchhart C, Joy A. Reversal of drug-induced gingival overgrowth by UV-mediated apoptosis of gingival fibroblasts--an in vitro study [J]. *Ann Anat*, 2018, 217: 7-11. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.01.001.
- [31] 杨成毅. 牙周基础治疗对药物性牙龈增生疗效的纵向观察 [J/CD]. *全科口腔医学电子杂志*, 2017, 4(3): 25, 28. DOI: 10.16269/j.cnki.cn11-9337/r.2017.03.015.

(收稿日期:2020-06-23)

(本文编辑:王嫚)