

# 心理壓力與牙周疾病

陳瑞琳<sup>1</sup> 吳詩韻<sup>1</sup> 賴玉玲<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>台北榮民總醫院口腔醫學部 <sup>2</sup>國立陽明大學牙醫學系

心理壓力對於全身疾病的影響在近幾十年受到醫學界的注意，而壓力對於牙周病的影響也並不容忽視。長時間的心理壓力除了藉由破壞生理恆定造成免疫力的抑制外也會影響傷口癒合。而在處於壓力下的行為改變也有可能間接造成生理影響。現今學者利用不同的心理壓力評量問卷來測量壓力並與牙周疾病的嚴重度和發生率做相關性的計算，藉此觀察到兩者之間的關係，雖然有超過一半的實驗結果認為兩者有關，其中又以老年人較為顯著，但是至今仍舊沒有一致的結論。目前心理壓力可能藉由腎上腺皮質素影響免疫力、傷口癒合，但確切的機轉尚未明確，有待往後的學者以縱向的實驗設計來驗證與解釋。

**關鍵詞：**心理壓力、牙周疾病

## 前言

現今都會人的生活壓力迅速攀高，現代醫學對於心理因素影響生理的研究也逐漸受到重視。當生物個體長時間處在過度的壓力環境下，心理壓力可以藉由改變神經、內分泌系統的恆定影響生理，造成激素與免疫介質的失調而導致免疫防禦能力抑制。Vileikyte<sup>1</sup>於2007年回顧近年來探討壓力與生理疾病的相關論文，其中心血管疾病、自體免疫疾病、糖尿病等皆被

證實與心理壓力有關。至於心理壓力與牙周病的相關性，至今尚未有明確的定論，本文內容將就近年來相關研究進行討論，分別以心理壓力影響生理機轉反應、心理壓力造成行爲改變等，及其對牙周疾病的影響。

### 心理壓力的定義與測量

1997 年 Cohen<sup>2</sup>等學者對於心理壓力的定義如下：當個體受到外在環境壓力已超越其能力所能負荷時，稱此個體心理處於壓力狀態。而產生壓力的原因稱之為壓力因子(stressor)，其中包括人生的重大事件(例如：喪偶)、生活環境、日常瑣事、生理疾病等，記錄這些壓力因子可以間接了解壓力程度。而臨床上，精神科醫師除了由主觀的行爲和個性觀察及客觀的記載個體所承擔的壓力因子外，還可以由問卷了解個體因壓力產生的情緒變化(例如：容易沮喪)、生理反應(例如：睡眠習慣改變)等，來評估壓力的程度。

早在 1983 年 Cohen<sup>3</sup>等學者就有設計一份測量壓力的問卷量表，利用 14 個正向或反向的問題來評估一個人因壓力而產生的心理反應及情緒改變之程度，希望將心理壓力程度量化。不過，由於影響心理壓力的變因太多，這類問卷所得到的數值只適用於比較同一個體在不同時間點的壓力感受之變化。由於心理壓力並非疾病，並且每個人所能承受的壓力程度差異性大，因此臨床上無法定義壓力指數到達多少就是壓力指數過高的標準。1967 年 Holmes and Rahe<sup>4</sup>藉由記錄人生重大事件來評估心理壓力，他們讓受測者填寫近一年來發生的人生重大事件，並將每一個事件給予壓力指數量化，結果顯示當壓力指數累加超過 300 分的受測者有 80%因壓力而產生疾病，相對的低於 150 分的人只有 40%以下生病，結果發現處於較高壓力下的人

較容易生病。

除了使用測量心理壓力的問卷外，部分的學者會使用精神疾病的測量表來評估個體受到外在壓力的程度或是因壓力產生的情緒改變。例如較常見且易受壓力影響的兩種精神疾病為焦慮症及憂鬱症，其常使用的測量表包括：Hamilton Rating Scale for Anxiety 以及 Hamilton Rating Scale for Depression，而這些量表紀錄個體生理及心理接受外在壓力的改變程度及頻次，所得到的指數也可以作為個體精神壓力指數的參考。

### 心理壓力對於生理的影響

適當壓力的刺激對於身體是有益而無害的，但是長期暴露於過度的壓力而沒有緩解時，會造成持續的壓力生理反應，造成免疫系統的改變及多種激素或賀爾蒙的失調。長期的心理壓力可慢性活化下丘腦-腦垂體-腎上腺皮質等內分泌系統 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)，使腦垂體分泌皮釋素 (corticotrophin-releasing hormone) 增加，並促進腎上腺皮質分泌皮質酮類 (glucocorticoid hormone)，最後造成免疫力降低、血糖升高、改變細胞因子的產生等生理變化。心理壓力的生理反應也可以藉由自主神經系統 (sympathetic-adrenal medullary axis) 調節，藉由兒茶酚胺 (catecholamines) 使腎上腺髓質分泌腎上腺素及正腎上腺素導致免疫細胞功能受抑制。2007 年 Boyapati 與 Wang<sup>5</sup> 回顧近年來壓力與牙周病的相關研究，整理出可能兩者間相關的機轉，其中包括上述兩個壓力生理反應的主軸所造成的免疫力抑制及傷口癒合遲緩，以及壓力導致行為改變而造成口腔衛生及健康不佳的情況。

2006 年 Johannsen 等學者<sup>6</sup>，以患有憂鬱症與心理健康的中年女性作為樣本，分別比較兩

組之間牙周健康及齒齦溝液中腎上腺皮質素(cortisol)與干擾素(Interlukin-6)的分泌量。結果發現憂鬱症的組別其分泌的腎上腺皮質素與干擾素與心理健康的組別有統計學上的差異：憂鬱症的齒齦溝液內腎上腺皮質素的含量為 3.46 nmol/l，干擾素為 2.03 pg/site；心理健康的齒齦溝液內腎上腺皮質素的含量為 0.30nmol/l，干擾素為 0.79 pg/site。

Deinzer等學者<sup>7</sup>於 1999 年以 26 位醫學系學生為樣本，分成考試中的高壓力組及沒有考試的低壓力組，並在同一個體口內分成實驗性牙齦炎區域(連續累積 21 天不刷牙)及健康牙齦區(PI < 1%)，分別由不同區域採樣牙齦溝液(gingival cervical fluid)進行分析。實驗數據顯示壓力組別於實驗性牙齦炎區域的干擾素(Interlukin-1  $\beta$ )分泌量較高：實驗組其分泌曲線下面積(area under curve)為  $1240.64 \pm 140.07$  單位面積，對照組為  $697.61 \pm 111.30$  單位面積， $p < 0.004$ 。由於 Interlukin-1  $\beta$  是噬骨細胞活化很重要的因子，此實驗結果可提供心理壓力對於牙周破壞產生其相關生理機制的實驗方向。

心理壓力除了造成干擾素的差異外，也會導致較高的腎上腺皮質素分泌，而長期的壓力對於生理的作用卻會產生一些不利於抵抗牙周疾病的影響。Cury 等學者<sup>8</sup>於 2007 年將牙齦纖維細胞培養於模擬壓力下腎上腺皮質素濃度( $10^{-7}$  M 及  $10^{-9}$  M)的同質藥物(hydrocortisone)中，並於 24 小時後觀察其基質金屬蛋白酶(Metalloproteases, MMPs)的基因表現。藉由與  $\beta$ -actin 的 mRNA 量比較，發現牙齦纖維細胞在較高濃度的腎上腺皮質素培養下，有提升基質金屬蛋白酶(MMP-1, -2, -3, -7, -11)的基因表現的實驗結果。基質金屬蛋白酶為在人體中分解大多數細胞外基質的酵素，而心理壓力所產生的高濃度腎上腺皮質素會影響牙齦纖維細胞的基質金屬蛋白酶表現，兩者之間可能有著某些關聯性。

2004 年 Ebrecht 等學者<sup>9</sup>，比較在不同傷口癒合速度的兩個組別間心理壓力指數與腎上腺皮質素分泌量的差異性。他們以 24 位中年男性為樣本，於上臂內側打上 4 公厘大小的傷口，並分別記錄形成傷口的當天及前後一個星期的壓力指數(Perceived Stress Scale)與唾液中腎上腺皮質素的分泌量，且於傷口形成後的三週內每週利用高音波掃描紀錄傷口大小。結果發現傷口比較快的組別在傷口形成當天的壓力指數較低且腎上腺皮質素的分泌量較高：傷口癒合較快的平均壓力指數為 17.73、分泌曲線下面積為 115.63，傷口癒合較慢的平均壓力指數為 28.08、分泌曲線下面積為 91.05，根據此實驗結果顯示心理壓力跟傷口癒合有相關性。

而 2006 年 Hilgert 等學者<sup>10</sup>對於腎上腺皮質素與牙周病之間的關係以 235 位大於 60 歲老人為樣本作了橫向的統計調查。每位受試者一天採取三次的口水樣本並進一步分析其中腎上腺皮質素含量，將分泌量較高的前 10% 定義為高腎上腺皮質素族群(Hypercortisolemia)，使用多變項線性分析患有牙周病與腎上腺皮質素分泌兩者的關係，結果兩者是有正相關的：高腎上腺皮質素的族群中，產生全口內有大於 30% 的區域有大於 5 公厘的牙周連附喪失程度的牙周狀況與產生全口內小於 30% 的區域有大於 5 公厘的牙周連附喪失的牙周狀況，前者的勝率為 6.9。而產生全口大於百分之 26 區域大於 4 公厘牙周囊袋深度之於產生小於百分之 26 區域的牙周狀況，前者的勝率為 10.7。分析結果顯示著於老人族群中牙周病的嚴重度與腎上腺皮質素是有相關的。

### 心理壓力與牙周病之相關研究

心理壓力除了藉由內分泌或是神經系統影響生理，它對於行為的改變也是不能忽視的。其中可能的影響是心理壓力對於口腔衛生的習慣。2000 年 Denizer 等學者<sup>11</sup>與 2006 年 Hugo 等學

者<sup>12</sup>對於心理壓力與口腔衛生習慣與健康作了橫向的統計普查。Denizer發現於考試的最後一天，約莫專業潔牙後6周，沒有考試的組別中平均口內 $20.9 \pm 18.3\%$ 的區域是沒有牙菌斑的，相較而言考試組平均口內 $10.5 \pm 9.3\%$ 的區域是沒有牙菌斑的 ( $p = 0.022$ )。Hugo對於以老年人作為樣本，發現全口牙菌斑大於平均值( $PI > 43\%$ )的老人群中有61%為生活壓力較大，因為需要照料另一半的照顧者，相較於小於平均值的老人群中只有41.1%為照顧者。兩個實驗結果顯示無論是青年人或是年長者在面對壓力時，皆會造成口腔衛生降低的情形。

在臨床上很難有良好控制的心理壓力與牙周病的研究，原因是無法控制實驗組樣本所受的壓力也不能預知個體對壓力的易受性及反應。而動物實驗可以控制這些變因，2006年Nakajima等學者<sup>13</sup>以20隻Spague-Dawley大老鼠作為實驗對象，將牠們分為4組：A組為對照組、B組於實驗第8~30天給予一天12小時的肢體束縛(心理壓力)、C組於實驗第4~8天之間由口腔給與*P.ginivalis*造成感染、D組同時受束縛及感染。實驗終了後採集老鼠血液化驗其腎上腺皮質素濃度並做齒槽骨的高度測量。其中發現D組平均血液中的腎上腺皮質素約為3.52 mg/dl，骨喪失的水平高度為0.3 mm，兩個數據皆比對A(2.70 mg/dl; 0.18 mm)、B(3.64 mg/dl; 0.17 mm)、C(2.14 mg/dl; 0.23 mm)組別高且皆達到統計上的意義( $p < 0.005$ )。雖然動物實驗的結果不能完全推衍至人類，但是卻可以讓我們窺知心理壓力同時合併*P.g*菌感染對於的牙周組織的破壞是有加乘的作用。

心理壓力對於牙周疾病的影響於統計普查報告中顯示的結果並沒有定論，因心理壓力的評估難以控制的定義，加上學者往往使用的心理壓力指數問卷亦有不同。其中1999年Genco的學者<sup>14</sup>使用五種不同的心理問卷評估其心理狀態與牙周疾病的關係，觀察對象為1426位25至74歲的成人。結果發現在眾多的心理壓力因子中，生活經濟壓力與牙周病造成的連附喪失(odds ration, OR = 1.70, 95% confidence interval, 95%CI = 1.09~2.65)與水平骨喪失(OR = 1.68,

95%CI = 1.20~2.37)有相關性的，並且於經濟壓力較高加上情緒管理較差的個體中可以觀察到較嚴重的連附喪失(OR = 2.24, 95%CI = 1.15~4.38)與水平骨喪失(OR = 1.91, 95%CI = 1.15~3.17)。2003年Vettore等學者<sup>15</sup>於79位約平均47歲的樣本使用評估心理壓力的方式為焦慮情緒狀態與焦慮個性特徵(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)，也觀察到類似的結果。所謂焦慮情緒狀態(anxiety state)是對於事件的反應，不同於焦慮個性特徵(anxiety trait)是長期面對人生的態度。Vettore將樣本依照不同牙周健康程度分為三組：對照組(全口牙周囊袋探測深度 $\leq$ 3mm, n=22)、較輕微的牙周病組(全口至少有四處牙周囊袋探測深度為4~6mm, n=27)、較嚴重的牙周病組(全口牙周囊袋探測深度為 $>$ 6mm, n=30)。結果發現牙周病較嚴重的組別其平均焦慮個性指數約為44.67，較對照組(39.91)與較輕微的牙周病組別(41.07)來得高。

但是也有學者認為心理壓力對於牙周病影響有限。2006年Castro等學者<sup>16</sup>以165位35~60歲心理健康的壯年人為樣本以牙周健康程度分為兩組，使用貝克焦慮量表(Beck Anxiety Inventory, BAI)及貝克憂鬱量表(Beck Depression Inventory, BDI)評估其心理壓力指數，並由多變項的回歸分析觀察到牙周健康程度與心理因素的相關性。實驗結果顯示兩組不同牙周健康的組別對於BAI(OR=0.946, 95%CI=0.86-2.05)與BDI(OR=0.963, 95%CI=0.88~1.05)皆沒有統計上的差異( $p>0.05$ )。而2004年Solis等學者<sup>17</sup>於160位年齡約19~67歲的樣本中以牙周健康程度分為兩組，合併貝克憂鬱量表(BDI)及焦慮情緒個性量表(STAI)評估個體心理壓力與牙周健康的影響，其中對照組的BDI平均為9.81(SD=8.40)、STAI中焦慮個性特徵平均為39.95(SD=9.03)，而牙周病組的BDI平均為9.83(SD=9.01)、STAI中焦慮個性特徵平均為39.91(SD=9.47)，兩者並無法統計學上的差異。由這兩篇論文的結論中，皆提到心理壓力於心理健康的青壯年族群

之牙周疾病影響有限。

心理壓力除了可能導致牙周疾病加重或是口腔衛生習慣改變外，也會影響傷口癒合導致牙周手術或是治療後的組織復原。1998 年 Marucha 等學者<sup>18</sup>觀察 11 位牙醫系學生於不同壓力時期上顎黏膜傷口癒合的速度與完整度。他分別於暑假期間與考試前 3 天在每位學生的上顎黏膜打了 3.5 公厘寬 1.5 公厘深的傷口，再測量傷口的大小直到傷口完全癒合。結果發現在暑假期間傷口癒合所需時間為  $7.82 \pm 0.62$  天，比考試前夕的  $10.91 \pm 0.69$  天短。Marucha 等人認為一個例行考試就可以造成學生傷口癒速度的改變，可見心理壓力對於組織癒合能力的影響是不容忽視的。

## 討論

Perrozo 等學者<sup>19</sup>於 2007 年的文獻回顧中近年來有關心理壓力及牙周病的研究，其中篩選的 14 篇當中：57 百分比的研究認為兩者有正相關 29 百分比的研究認為兩者是部分相關、14 百分比的研究認為兩者無關。由於依照心理壓力測量與牙周疾病定義的方式不同，每個統計的結果都有差異，實驗結果也無從比較或統整。但 Perrozo 等人認為兩者應該是有其相關性，但要仍需要大規模的縱向統計調查的觀察驗證。

## 結論

心理壓力對於牙周疾病的影響可以藉由改變口腔衛生習慣的行為及改變神經-內分泌-免疫的恆定造成免疫力下降等，使得個體容易形成牙周病。其中影響的方式可能包含：腎上腺皮質素的慢性活化、細胞因子的失調導細胞免疫力抑制與遲緩傷口癒合，但仍需未來的學者進行有效變因控制的縱向統計調查來確定其作用機制。臨床上，面對病人時若能保持與病患



的互動並注意其心理健康，當病患有心理壓力過大的症狀時會診精神科或是提供病患尋求心理諮詢的管道，則對於病患牙周健康與往後的治療皆有幫助，進而達到全人治療的牙科服務。

#### 參考資料

1. Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clin Dermatol.*, 25:49-55, 2007.
2. Cohen N, Kehrl H, Berglund B, O'Leary A, Ross G, Seltzer J, Weisel C. Psychoneuroimmunology, *Environ Health Perspect* 105:527-9, 1997.
3. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, 24:385-96, 1983.
4. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11:213-8, 1967.
5. Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol* 2000, 44:195-210, 2007.
6. Johannsen A, Rylander G, Soder B, Asberg M. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *J Periodontol*, 77:1403-9, 2006.
7. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol*, 26:1-8,1999.
8. Cury PR, Araujo VC, Canavez F, Furuse C, Araujo NS. Hydrocortisone affects the expression

of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 78:1309-15, 2007.

9. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*, 29:798-809, 2004.
10. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res*, 85:324-8, 2006.
11. Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M, Herforth A. Effects of academic stress on oral hygiene - a potential link between stress and plaque-associated disease? *Journal Of Clinical Periodontology* 28 (5), 459-464, 2000.
12. Hugo FN, Hilgert JB, Bozzetti MC, Bandeira DR, Goncalves TR, Pawlowski J, de Sousa Mda L. Chronic stress, depression, and cortisol levels as risk indicators of elevated plaque and gingivitis levels in individuals aged 50 years and older. *J Periodontol*, 77:1008-14, 2006.
13. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, Sato S. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res*, 41:527-34, 2006.
14. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol*, 70:711-23, 1999.
15. Vettore MV, Leao AT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship

of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 30:394-402, 2003.

16. Castro GD, Oppermann RV, Haas AN, Winter R, Alchieri JC. Association between psychosocial factors and periodontitis: a case-control study. *J Clin Periodontol*, 33:109-14, 2006.
17. Solis AC, Lotufo RF, Pannuti CM, Brunheiro EC, Marques AH, Lotufo-Neto F. Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors. *J Clin Periodontol*, 31:633-8, 2004.
18. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*, 60:362-5, 1998.
19. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol*, 78:1491-504, 2007.

## Psychological Stress and Periodontal disease

Jui-ling Chen<sup>1</sup>, Shi-uin Wu<sup>1</sup>, Yu-Lin Lai<sup>1,2</sup>

Dental Department, Taipei Veteran General Hospital<sup>1</sup>

School of Dentistry, National Yang-Ming University<sup>2</sup>

The role of stress on systemic health has been emphasized for recent decades. Currently, stress

is thought to be a risk indicator for periodontal disease as well. The mechanisms of stress affecting periodontium might be delay wound healing and deregulation of the immune system, mediated by endocrine and central nerve system. Stress can also affect periodontal health via changing of oral hygiene or other behavior modification. Recently, researchers have used questionnaires for stress evaluation and try to find the association between periodontal disease and psychological stress. Although over 50 percent of the studies revealed a positive relationship tendency between these two factors but none of the studies can conclude the role of stress in periodontal disease progression. It is believed that stress hormone, cortisol, might cause immune deregulation and delay in wound healing, but a longitudinal study is needed for further explanations.

Key words: psychological stress, periodontal disease.

Received: October 23, 2007

Accepted: October 23, 2007

Reprint requests to: Dr. Yu-Lin Lai, Dental department, Taipei Veteran General Hospital No.201, Sec, Shih-Pai Road, Taipei, TAIWAN

E-mail:yllai@vghtpe.gov.tw