

# 慢性牙周炎伴肥胖患者血清中 IL-6、IL-18 表达水平的研究

褚福行, 李珊珊, 李思琪, 李维善

(佳木斯大学附属口腔医院牙周黏膜科, 黑龙江 佳木斯 154004)

**摘要:**目的 探究白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 18(IL-18)在肥胖慢性牙周炎患者血清中的表达水平变化及意义。方法 选取 2017 年 9 月~2018 年 5 月在佳木斯大学附属口腔医院牙周科门诊确诊为慢性牙周炎患者 15 例设为 NP 组, 另选取同期慢性牙周炎伴肥胖患者 15 例设为 FP 组。收集两组患者外周血样本并记录牙周 PD、CAL, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定样本中的 IL-6、IL-18 的表达水平, 分析两组间指标的差异及相关性。结果 FP 组血清中 IL-6、IL-18 分别为  $(9.16 \pm 2.35)$  pg/ml、 $(325.22 \pm 98.67)$  pg/ml, 其表达水平分别高于 NP 组的  $(6.15 \pm 2.06)$  pg/ml 和  $(241.52 \pm 78.82)$  pg/ml, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); FP 组中 PD 与血清中 IL-6、IL-18 呈高度正相关 ( $r = 0.894, P < 0.01; r = 0.819, P < 0.01$ ); CAL 与血清中 IL-6、IL-18 呈正相关 ( $r = 0.885, P < 0.01, r = 0.828, P < 0.01$ ); NP 组中 PD 与血清中 IL-6、IL-18 也有正相关关系 ( $r = 0.842, P < 0.01, r = 0.728, P < 0.01$ ); CAL 与血清中 IL-6、IL-18 呈正相关 ( $r = 0.884, P < 0.01, r = 0.707, P < 0.01$ )。结论 肥胖状态所导致的外周血中 IL-6、IL-18 水平的升高与 CP 的发生发展存在着密切联系。

**关键词:**慢性牙周炎; 肥胖; IL-6; IL-18

中图分类号: R781.4+2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.01.028

文章编号: 1006-1959(2019)01-0092-04

## Study on the Expression Levels of IL-6 and IL-18 in Serum of Patients with Chronic Periodontitis and Obesity

CHU Fu-xing, LI Shan-shan, LI Si-qi, LI Wei-shan

(Periodontal Oral Mucosa of Stomatological Hospital Affiliated Jiamusi University, Jiamusi 154004, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Objective To investigate the changes and significance of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-18 (IL-18) expression in serum of obese chronic periodontitis patients. Methods From September 2017 to May 2018, 15 patients with chronic periodontitis diagnosed in the periodontal clinic of Jiamusi University Hospital of Stomatology were selected as NP group, and 15 patients with chronic periodontitis and obesity were selected as FP group. Peripheral blood samples were collected from both groups and PD and CAL were recorded. The expression levels of IL-6 and IL-18 in the samples were determined by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The differences and correlations between the two groups were analyzed. Results The serum levels of IL-6 and IL-18 in FP group were  $(9.16 \pm 2.35)$  pg/ml and  $(325.22 \pm 98.67)$  pg/ml, respectively, and their expression levels were higher than that of NP group  $(6.15 \pm 2.06)$  pg/ml and  $(241.52 \pm 78.82)$  pg/ml, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); PD in the FP group was highly positively correlated with serum IL-6 and IL-18 ( $r = 0.894, P < 0.01; r = 0.819, P < 0.01$ ); CAL was positively correlated with serum IL-6 and IL-18 ( $r = 0.885, P < 0.01, r = 0.828, P < 0.01$ ); There was a positive correlation between PD and serum IL-6 and IL-18 in NP group ( $r = 0.842, P < 0.01, r = 0.728, P < 0.01$ ); CAL was positively correlated with serum IL-6 and IL-18 ( $r = 0.884, P < 0.01, r = 0.707, P < 0.01$ ). Conclusion The increase of IL-6 and IL-18 levels in peripheral blood caused by obesity is closely related to the occurrence and development of CP.

**Key words:** Chronic periodontitis; Obesity; IL-6; IL-18

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是以牙周致病菌为始动因子, 宿主易感性为重要因素的一类广泛牙周支持组织破坏的疾病。Offenbacher 在 1996 指出 CP 与全身健康和疾病之间具有双向联系。肥胖(obesity)是一种以体内脂肪组织过度积累为特点的慢性代谢性疾病, 世界卫生组织(WHO)在 1997 年提出“肥胖本身就是一种疾病”。Perlstein 等通过动物实验发现肥胖会使牙周组织表现出更为明显的炎症反应<sup>[1]</sup>。有研究表明, 肥胖可能通过脂肪组织分泌多种脂肪因子, 包括白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)等促炎因子, 进而参与了牙周病的发生发展<sup>[2]</sup>。同时, Coralia 比较了慢性牙周炎患者与健康人群牙龈组织中 IL-6、IL-18 的浓度。结果显示, 牙周病变部位的细胞因子的浓度均大于正常部位。因此 IL-6、IL-18 可能与 CP 和肥胖之间存在着密切的联系<sup>[3]</sup>。血清是龈沟液

的液体成分的主要来源, 与牙周组织有着密不可分的联系, 也是牙周局部疾病与全身健康状况之间的关联媒介之一。流行病学研究调查显示, 肥胖是继吸烟后的第二大牙周炎危险因素<sup>[4,5]</sup>, 但是关于肥胖对慢性牙周炎的发生发展的促进机制目前尚不明确。本研究拟通过比较 CP 伴肥胖患者与 CP 患者血清中 IL-6、IL-18 表达水平以及其与牙周炎临床指标之间的关系, 为探究肥胖与慢性牙周炎之间的关系提供实验依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 9 月~2018 年 5 月在佳木斯大学附属口腔医院牙周科门诊确诊为慢性牙周炎患者 15 例设为 NP 组, 男性 8 例, 女性 7 例, 年龄 37~54 岁, 平均年龄  $(45.27 \pm 5.65)$  岁, 体重指数  $19.51 \sim 24.81$  kg/m<sup>2</sup>, 平均体重指数  $(21.98 \pm 1.75)$  kg/m<sup>2</sup>。另外选取同期慢性牙周炎伴肥胖患者 15 例设为 FP 组, 男性 10 例, 女性 5 例, 年龄 37~54 岁, 平均年龄  $(44.87 \pm 5.90)$  岁, 体重指数  $28.06 \sim 31.18$  kg/m<sup>2</sup>, 平均体重指数  $(29.26 \pm 1.01)$  kg/m<sup>2</sup>。纳入标准: ①近 6 个

作者简介: 褚福行(1992.9-), 男, 山东枣庄人, 硕士研究生, 主要从事口腔牙周黏膜病学的临床及基础研究

通讯作者: 李维善(1977.5-), 男, 黑龙江佳木斯人, 硕士, 主任医师, 主要从事牙周病与心血管病之间关系的研究

月内未做过牙周治疗;②近 3 个月内未使用任何抗生素。排除标准:①孕妇、哺乳期、吸烟史及正畸治疗史;②未签署知情同意书者。

**1.2 诊断标准** 根据 2012 年美国牙周炎定义标准<sup>[6]</sup>制订:①余留牙不少于 20 颗,磨牙中至少有 4 颗存在(除第三磨牙外);② $\geq 2$  个非同一个牙的邻面位点 CAL $\geq 3$  mm, 并且 $\geq 2$  个非同一个牙的邻面位点 PD $\geq 4$  mm 或者 $\geq 1$  个邻面位点 PD $\geq 5$  mm。肥胖的纳入标准<sup>[7]</sup>:以体重指数(body mass index, BMI)为指标, BMI 在 18.5~23.9 kg/m<sup>2</sup> 为体重正常; BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。

### 1.3 方法

**1.3.1 一般资料收集及牙周状况评估** 对各组受试的年龄性别, 身体状况进行一般调查。由同一名有临床工作经验的医生, 通过 Williams 探针以 20 g 的探诊压力检查患者的牙周探诊深度(Probing depth, PD) 和临床附着丧失(Clinical attachment loss, CAL), 按《牙周病学》规定的标准, 从右上象限开始, 依次检查 4 个象限的第一、第二磨牙的 6 个位点(近中颊、颊、远中颊、近中舌、舌、远中舌), 由一名经过培训的专科医生记录数据, 并填写牙周检查记录表。所有患者均在采血后对牙周状况进行评估。

**1.3.2 血清样本的收集与处理** 所有受试者均采集清

晨 8~10 点空腹的血液, 肘前静脉穿刺采集 5 ml 外周静脉血, 放入非抗凝管中静置, 2000 r/min 离心 20 min, 收集上清, 分装到 EP 管中, 标记后, 于 -80 °C 冰箱保存, 待检。

**1.3.3 实验室检测** 在室温下复融所有的样本血清, 采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测样本的 IL-6、IL-18 的表达水平, 步骤要求按照 IL-6、IL-18 ELISA 试剂盒说明书进行。计算血清样本中两种炎症因子的浓度。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS 20.0 将所得数据进行统计分析, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行两样本 *t* 检验, 计数资料行四格表  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义,  $P < 0.01$  表示统计学意义显著。

## 2 结果

**2.1 两组牙周状况及炎症因子表达水平比较** FP 组与 NP 组 PD、CAL 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); FP 组中 IL-6、IL-18 表达水平高于 NP 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 牙周临床指标及 BMI 与 IL-6、IL-18 的相关性** 两组 BMI 与 IL-6、IL-18 无相关性( $P > 0.05$ )。FP 组和 NP 组血清中 IL-6、IL-18 的表达水平分别与各组 PD、CAL 呈显著正相关( $P < 0.01$ ), 见表 2、表 3。

表 1 两组牙周状况及炎症因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PD(mm)	CAL(mm)	IL-6(pg/ml)	IL-18(pg/ml)
FP 组	15	3.48 $\pm$ 1.19	1.72 $\pm$ 0.73	9.16 $\pm$ 2.35	325.22 $\pm$ 98.67
NP 组	15	3.03 $\pm$ 0.98	1.54 $\pm$ 0.68	6.15 $\pm$ 2.06 <sup>△</sup>	241.52 $\pm$ 78.82 <sup>△</sup>

注: <sup>△</sup>表示两组比较,  $P < 0.05$

表 2 FP 组相关性分析结果

指标	IL-6		IL-18	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PD	0.894	<0.01	0.819	<0.01
CAL	0.885	<0.01	0.828	<0.01
BMI	0.164	>0.05	0.263	>0.05

表 3 NP 组相关性分析结果

指标	IL-6		IL-18	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PD	0.842	<0.01	0.728	<0.01
CAL	0.884	<0.01	0.707	<0.01
BMI	-0.040	>0.05	-0.007	>0.05

## 3 讨论

血清通过参与龈沟液的液体成分的构成, 间接参与了牙周防御体系的建立。本实验采取牙周临床指标相对较接近的临床患者的外周血, 排除慢性牙周炎严重程度所带来的变量误差后, 检测炎症因子

含量显示, IL-6、IL-18 在 FP 组与 NP 组血清中均有较高的表达水平, 进一步比较两组炎症因子的表达水平发现, FP 组的血清中 IL-6、IL-18 的表达水平显著高于 NP 组, 在表 2 及表 3 的统计学显示, 慢性牙周炎的 PD 及 CAL 与血清中炎症因子 IL-6、IL-

18 呈显著正相关,即肥胖中炎症因子增加会加重慢性牙周炎患者的牙周硬组织的丧失,表明了机体的肥胖状态会影响慢性牙周炎的发展,也提示了肥胖参与 CP 发生发展的机制可能与机体炎症因子水平的提高有关。

本研究认为,慢性牙周炎的牙槽骨吸收和附着丧失与机体内 IL-6、IL-18 浓度的增加是有直接联系的。Lana JP 等研究表现了 IL-18 成骨细胞骨吸收活性的体内影响作用,结果发现,当应用不同浓度 IL-18 进行富含成骨细胞的细胞培养时,骨吸收活性降低<sup>[9]</sup>。Scapoli L 等也发现慢性牙周炎病人外周血清中的 IL-6 的水平明显增加,验证了 IL-6 与牙周病的炎症反应明显相关<sup>[10]</sup>。以上结论与本实验的结果是一致的。脂肪组织是机体表达 IL-6、IL-18 的重要部位,相关研究表明了,IL-18 在肥胖和牙周炎患者的血清中均呈现高表达,且与 BMI 有相关性<sup>[11]</sup>。本实验 FP 组中 IL-18 与 BMI 也呈一定的正相关关系, $r=0.263$ 。Sims JE 从因子水平的研究表明,IL-18 可通过 IL-1 受体相关激酶 1 等因子,激活 NF- $\kappa$ B 并活化 NF- $\kappa$ B 抑制因子(I $\kappa$ B),引起其他炎症因子的表达,进而产生炎症级联反应,从而加重了慢性牙周炎的病程发展<sup>[12]</sup>。本研究的结果是 NP 组中 PD 与 IL-6、IL-18 浓度成高度正相关,分别为  $r=0.894$ 、 $r=0.819$ 。这与刘琦等研究结果也相吻合,即牙周探诊深度越深则牙龈组织中的 IL-6、IL-18 的含量越高<sup>[13]</sup>。中外研究学者也指出,肥胖状态使血清中的炎症因子浓度升高,进而降低了宿主的防御功能,从而增加了细菌感染的敏感性和宿主的易感性,并加重了微生物感染牙周炎支持组织的严重程度<sup>[14,15]</sup>。由于目前的研究对肥胖分型未有统一的客观标准,所以本研究对于研究对象的纳入仅依据体质指数为指标,希望下一步能根据亚洲人群的肥胖类型进行具体分型研究。

在慢性牙周炎的发生发展过程中,全身健康因素起着十分重要的作用。本研究实验结果显示,实验组中的 IL-6、IL-18 的表达浓度均大于对照组,且两组血清中 IL-6、IL-18 与 PD、CAL 呈显著正相关。综上,机体肥胖可能会加重 CP 的病情发展。所以本研究提示肥胖人群等慢性牙周炎高危人群及时采取正确的措施保护自己,并指导临床对慢性牙周炎合并肥胖患者采取个性化的治疗,包括饮食干预,生活方式指导等。也有助于加深临床医师与口腔医师之间的合作,以期更加积极地促进全身健康和口腔健康。

#### 参考文献:

- [1]Perlstein M,Bissada NF.Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats [J].Oral Surg Oral Med Oral Pathol,1977,43(5):707-719.
- [2]Akram Z,Abduljabbar T,Hassan MIA,et al.Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis [J].Disease Markers,2016 (2):4801418.
- [3]Coralia RH.IL-18 and Anti-P gingivalis Antibodies in Patients with Diabetes and Chronic Periodontitis [J].International Journal of Immunology,2016,4(4):20-26.
- [4]Chaffee BW,Weston SJ.Association between chronic periodontal disease and obesity:a systematic review and meta-analysis[J].J Periodontol,2010,81(12):1708-1724.
- [5]de Castilhos ED,Horta BL,Gigante DP,et al.Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort [J].J Clin Periodontol,2012,39 (8):717-724.
- [6]Eke PI,Page RC,Wei L,et al.Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis [J].J Periodontol, 2012,83(12):1449-1454.
- [7]中华人民共和国卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [8]Gundala R,Chava VK,Ramalingam K.Association of leptin in periodontitis and acute myocardial infarction [J].J Periodontol, 2014,85(7):917-924.
- [9]Lana JP,Martins LB,Oliveira MC,et al.TNF and IL-18 cytokines may regulate liver fat storage under homeostasis conditions[J].Appl Physiol Nutr Metab,2016,41(12):1295-1302.
- [10]Scapoli L,Girardi A,Palmieri A,et al.Interleukin-6 gene polymorphism modulates the risk of periodontal diseases[J].Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents,2015,29 (3Suppl 1):111.
- [11]石丽萍,何艳艳,王丽.大鼠实验性牙周炎治疗前后血清中 IL-18 与 sTREM-1 的浓度变化 [J].口腔医学研究,2015,31 (06):591-593.
- [12]Sims JE.IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family[J].Curt Opin Immunol,2012(14):117-122.
- [13]Yue Y,Liu Q,Xu C,et al.Comparative evaluation of cytokine in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis[J].International Journal of Biological Markers,2013,3(5):70-73.
- [14]Chitrapriya MN,Rao SR,Lavu V.Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease[J].J Indian Soc Periodontol,2015,19(1):14-17.
- [15]闫艳梅,贺涛,刘琪.肥胖与牙周炎相互作用机制的研究进展[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2016,26(7):443-447.

收稿日期:2018-9-29;修回日期:2018-10-18

编辑/成森