

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.14.028

慢性牙周炎患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡的相关性分析*

刘昌玲¹ 陈耀武¹ 魏晓莹¹ 许展¹ 李少英¹ 张旭凤^{2Δ}

(1 海南省妇女儿童医学中心口腔科 海南 海口 570206; 2 海南医学院第一附属医院口腔科 海南 海口 570206)

摘要 目的:探究慢性牙周炎患者血清降钙素基因相关肽(CGRP)、前列腺素 E₂(PGE₂)、CC 趋化因子配体 20(CCL20)与牙周临床指标和辅助性 T 淋巴细胞 17/ 调节性 T 淋巴细胞(Th17/Treg)失衡的相关性。**方法:**选取 2020 年 5 月-2022 年 5 月海南省妇女儿童医学中心收治的 91 例慢性牙周炎患者,根据其严重程度分为轻度组(39 例)、中度组(36 例)、重度组(16 例),比较三组血清 CGRP、PGE₂、CCL20、牙周临床指标[出血指数(BI)、探诊深度(PD)、附着丧失(AL)、菌斑指数(PLI)]、外周血 Th17 细胞比例、Treg 细胞比例、Th17/Treg 比值,采用 Pearson 相关分析血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡的相关性。**结果:**与轻度组比较,中度组、重度组血清 CGRP、Treg 细胞比例显著降低($P<0.05$),血清 PGE₂、CCL20、BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$);与中度组比较,重度组血清 CGRP、Treg 细胞比例显著降低($P<0.05$),血清 PGE₂、CCL20、BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$)。相关性结果提示,血清 PGE₂、CCL20 水平与 BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈正相关($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈负相关($P<0.05$);血清 CGRP 水平与 BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈负相关($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈正相关($P<0.05$)。**结论:**慢性牙周炎患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与疾病严重程度、牙周临床指标及 Th17/Treg 失衡显著相关,血清 CGRP、PGE₂、CCL20 可能通过影响 Th17/Treg 平衡参与慢性牙周炎的发生和发展。

关键词:慢性牙周炎;CGRP;PGE₂;CCL20;牙周临床指标;Th17/Treg 失衡;相关性

中图分类号:R781.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)14-2745-05

Correlation Analysis of Serum CGRP, PGE₂, CCL20 with Periodontal Clinical Indicators and Th17/Treg Imbalance in Patients with Chronic Periodontitis*

LIU Chang-ling¹, CHEN Yao-wu¹, WEI Xiao-ying¹, XU Zhan¹, LI Shao-ying¹, ZHANG Xu-feng^{2Δ}

(1 Department of Stomatology, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan, 570206, China;

2 Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570206, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between serum calcitonin gene related peptide (CGRP), prostaglandin E₂(PGE₂), CC chemokine ligand 20 (CCL20) with periodontal clinical indicators and helper T lymphocyte 17/regulatory T lymphocyte (Th17/Treg) imbalance in patients with chronic periodontitis. **Methods:** 91 patients with chronic periodontitis who were admitted to Hainan Women and Children Medical Center from May 2020 to May 2022 were selected, and they were divided into mild group (39 cases), moderate group (36 cases) and severe group (16 cases) according to their severity. Serum CGRP, PGE₂, CCL20, periodontal clinical indicators [bleeding index(BI), probing depth(PD), attachment loss (AL), plaque index (PLI)], peripheral blood Th17 cell ratio, Treg cell ratio, and Th17/Treg ratio were compared in the three groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum CGRP, PGE₂, CCL20 and periodontal clinical indicators and Th17/Treg imbalance. **Results:** Compared with the mild group, the serum CGRP and Treg cells proportion in the moderate group and severe group were significantly decreased($P<0.05$), and the serum PGE₂, CCL20, BI, PD, PLI, AL, Th17 cells proportion and Th17/Treg ratio were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the moderate group, the serum CGRP and Treg cells proportion in the severe group were significantly decreased ($P<0.05$), while the serum PGE₂, CCL20, BI, PD, PLI, AL, Th17 cells proportion and Th17/Treg ratio were significantly increased ($P<0.05$). The correlation results showed that serum PGE₂ and CCL20 levels were positively correlated with the BI, PD, PLI, AL, Th17 cells proportion and Th17/Treg ratio ($P<0.05$), and negatively correlated with the Treg cells proportion ($P<0.05$). Serum CGRP level was negatively correlated with BI, PD, PLI, AL, the Th17 cells proportion and Th17/Treg ratio($P<0.05$), and positively correlated with the Treg cells proportion ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum CGRP,

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200101);海南省临床医学中心建设项目资助(琼卫医函[2021]75 号)

作者简介:刘昌玲(1971-),女,本科,主治医师,研究方向:口腔体检和保健,E-mail:lc18976231972zsj@163.com

Δ 通讯作者:张旭凤(1976-),女,本科,副主任医师,研究方向:牙体牙髓,E-mail:zxf7601@163.com

(收稿日期:2022-12-07 接受日期:2022-12-30)

PGE₂ and CCL20 levels in patients with chronic periodontitis are significantly related to the severity of the disease, periodontal clinical indicators and Th17/Treg imbalance. Serum CGRP, PGE₂ and CCL20 may participate in the occurrence and development of chronic periodontitis by affecting the Th17/Treg balance.

Key words: Chronic periodontitis; CGRP; PGE₂; CCL20; Periodontal clinical indicators; Th17/Treg imbalance; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)14-2745-05

前言

慢性牙周炎是由菌斑引起发生于牙周支持组织的慢性炎症性疾病,不同年龄段均可发病,临床表现主要为牙槽骨病理性吸收、牙龈炎症、晚期牙松动或移位等,是造成成人牙齿缺失的常见原因^[1,2]。研究显示^[3],机体 Th17/Treg 失衡所致的免疫反应为牙周炎发生、发展的关键因素。降钙素基因相关肽(calitonin gene-related peptide, CGRP)是一种生物活性多肽,可通过调控炎症细胞及破骨、成骨细胞功能,对于牙槽骨吸收有一定抑制作用^[4]。前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)经由环氧合酶(cyclooxygenase, COX)产生的代谢产物,能够参与炎症反应,维持机体内环境稳态^[5]。CC趋化因子配体 20(CC chemokine ligand 20, CCL20)为一种趋化因子,表达于 T 细胞、未成熟树突状细胞、B 细胞等细胞中,在 Th17 细胞介导的炎症过程中发挥重要作用^[6]。本研究分析慢性牙周炎患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡的相关性,以初步探讨三个指标与慢性牙周炎病情进展之间的关联机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月-2022 年 5 月海南省妇女儿童医学中心收治的 91 例慢性牙周炎患者,纳入标准:(1)符合慢性牙周炎的诊断标准^[7];(2)年龄 18 岁以上;(3)口腔中存留牙 \geq 20 个;(4)认知功能正常;(5)临床资料完整;(6)近期未接受系统牙周治疗;(7)签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病及肾功能不全;(2)入组前 3 个月内应用抗生素类药物或免疫抑制剂治疗;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)患高血压、心脏病、糖尿病等全身性疾病;(5)有正畸治疗史或者明显的咬合异常。根据其严重程度分为轻度组(39 例)、中度组(36 例)、重度组(16 例)。轻度组:男 23 例,女 16 例,年龄 16~75 岁,平均(39.63 \pm 3.11)岁;中度组:男 22 例,女 14 例,年龄 15~72 岁,平均(40.09 \pm 3.45)岁;重度组:男 10 例,女 6 例,年龄 16~74 岁,平均(40.31 \pm 3.17)岁。三组间性别、年龄无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 慢性牙周炎的诊断标准及病情严重程度判定标准

(1)慢性牙周炎的诊断标准^[7]:X 线片可见牙槽骨吸收(水平型或垂直型),附着丧失(Attachment loss, AL) $>$ 1 mm,探诊深度(Probing depth, PD) $>$ 3 mm,牙周袋存在炎症且探诊后可见出血。(2)慢性牙周炎病情严重程度判定标准^[8]:(1)轻度:PD \leq 4 mm, AL $<$ 3 mm, 牙槽骨吸收 \leq 1/10 根长, 探诊出血(+), 无牙齿松动, 无根分叉病变。(2)中度:4 mm $<$ PD \leq 6 mm, 3 mm \leq AL $<$ 5 mm, 1/10 根长 $<$ 牙槽骨吸收 \leq 1/3 根长,

探诊出血(+), 牙齿松动 \leq I 度, 根分叉病变 \leq I 度。(3)重度:6 mm $<$ PD, 5 mm \leq AL, 1/3 根长 $<$ 牙槽骨吸收, 探诊出血(+), 牙齿松动 II~III 度, 根分叉病变 II~III 度。

1.3 方法

1.3.1 血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平检测 采集三组患者清晨空腹状态下的外周静脉血 2 mL,以 3000 r/min 行离心处理 0.5 h (将 8 cm 作为离心半径),分离上层清液。利用 BioTek Synergy HTX 多功能酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)测定 450 nm 处吸光度值,绘制标准曲线,计算 CGRP、PGE₂、CCL20 浓度。

1.3.2 外周血 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值测定 采集患者清晨空腹状态下的外周静脉血 3 mL,肝素抗凝,收集血浆, Ficoll 密度梯度离心分离获取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。Th17 细胞比例测定:取 PBMC,将其移至 24 孔板,佛波酯与离子霉素刺激 1 h 后,加蛋白转运抑制剂(BFA),而后置于 37°C 培养 4 h,标记 CD3 抗体、CD4 抗体,待破膜后标记白细胞介素(interleukin, IL)-17A 抗体,而后测 Th17 细胞比例;Treg 细胞比例测定:在 PBMC 中依次标记 CD4 抗体、CD25 抗体、CD127 抗体,标记完毕后避光孵育 0.5 h,孵育结束后采用 PBS 清洗,然后行离心处理,离心后去掉上清,重悬细胞,应用 CyFlow Cube 6 2L4C 流式细胞仪(德国 Sysmex-partec GmbH 公司)检测 Treg 细胞比例,并计算 Th17/Treg 比值。

1.3.3 牙周临床指标检测 依据《牙周病学》^[7]相关标准,观察口内 4 个区间 6 个指数牙(16、26、31、36、11、46),如缺失则由其邻牙代替,记录 BI、PD、菌斑指数(plaque index, PLI)、AL。(1)PD 值和 AL 值:应用牙周探针(广东快全口腔医疗科技有限公司)探查,记录每个牙齿的颊/唇以及患者舌面的中央、远中、近中等位置的 PD 值;探针退出时,确定釉-牙骨质位并获取釉-牙骨质界至龈缘的间距,PD 减去此间距即 AL 值。(2)PLI 值:探针轻划患者牙面,根据菌斑的量和厚度计分。0 分:患者龈缘区无菌斑;1 分:患者龈缘区牙面可见薄性菌斑;2 分:患者龈缘或邻面可见中等量菌斑;3 分:患者龈沟内或者龈缘区可见大量软垢。(3)BI 值:钝头探针探入患者的龈沟或者牙周袋,将探针取出 30 s 后,察看出血程度。0 分:患者牙龈健康且未见出血;1 分:患者牙龈颜色发生变化,探诊后无出血;2 分:探诊后出血明显;3 分:探诊后出血,且出血向患者牙龈四周扩散。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件分析数据,血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平等计量资料符合正态分布并以($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较行 F 检验(两两比较采用 snk-q 检验);性别比例等计数资料用 "例数" 表示,行 χ^2 检验;血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡的相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较三组血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平

与轻度组比较,中度组、重度组血清 CGRP 水平显著降低

($P<0.05$),血清 PGE₂、CCL20 水平显著增高($P<0.05$);与中度组比较,重度组血清 CGRP 水平显著降低 ($P<0.05$),血清 PGE₂、CCL20 水平显著增高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 比较三组血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum CGRP, PGE₂ and CCL20 levels in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	CGRP(ng/L)	PGE ₂ (ng/L)	CCL20(pg/mL)
Mild group(39 cases)	1.83± 0.44	311.29± 40.26	192.24± 27.19
Moderate group(36 cases)	1.18± 0.26*	349.90± 52.27*	233.30± 36.01*
Severe group(16 cases)	0.77± 0.17**	447.13± 64.34**	285.58± 41.32**
F	66.230	564.120	45.760
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the mild group, * $P<0.05$. Compared with the moderate group, # $P<0.05$.

2.2 比较三组牙周临床指标

与轻度组比较,中度组、重度组 BI、PD、PLI、AL 显著增高

($P<0.05$);与中度组比较,重度组 BI、PD、PLI、AL 显著增高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 比较三组牙周临床指标($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of periodontal clinical indicators in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	PD(mm)	AL(mm)	PLI(scores)	BI(scores)
Mild group(39 cases)	3.20± 0.77	2.51± 0.42	0.89± 0.20	0.79± 0.19
Moderate group(36 cases)	4.99± 0.82*	4.13± 0.76*	1.17± 0.27*	1.11± 0.26*
Severe group(16 cases)	6.63± 0.58**	6.30± 1.12**	1.35± 0.32**	1.34± 0.30**
F	126.660	162.389	22.490	34.500
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the mild group, * $P<0.05$. Compared with the moderate group, # $P<0.05$.

2.3 比较三组外周血 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值

与轻度组比较,中度组、重度组 Treg 细胞比例显著降低 ($P<0.05$),Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$);

与中度组比较,重度组 Treg 细胞比例显著降低 ($P<0.05$),Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 比较三组外周血 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood Th17, Treg cell proportion and Th17/Treg ratio in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
Mild group(39 cases)	0.40± 0.09	2.97± 0.72	0.13± 0.03
Moderate group(36 cases)	0.52± 0.12*	2.49± 0.56*	0.21± 0.05*
Severe group(16 cases)	0.63± 0.15**	2.08± 0.43**	0.30± 0.07**
F	25.330	13.220	78.480
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the mild group, * $P<0.05$. Compared with the moderate group, # $P<0.05$.

2.4 血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 比值的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,血清 PGE₂、CCL20 水平与 BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈正相关($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈负相关($P<0.05$);血清 CGRP 水平与 BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈负相关

($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

Th17/Treg 为相互制约且平衡的免疫体系,有助于维持体内免疫稳定,若该平衡被打破,则会引起一系列免疫反应,导致炎症性疾病的发生^[9]。慢性牙周炎发病及进展取决于多种因素,

表 4 血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 比值的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum CGRP, PGE₂, CCL20 with periodontal clinical indicators and Th17/Treg ratio

Indicators	CGRP		PGE ₂		CCL20	
	r	P	r	P	r	P
BI	-0.456	<0.001	0.550	<0.001	0.613	<0.001
PD	-0.519	<0.001	0.600	<0.001	0.494	<0.001
PLI	-0.428	<0.001	0.564	<0.001	0.610	<0.001
AL	-0.527	<0.001	0.598	<0.001	0.580	<0.001
Th17	-0.548	<0.001	0.511	<0.001	0.513	<0.001
Treg	0.526	<0.001	-0.490	<0.001	-0.569	<0.001
Th17/Treg	-0.571	<0.001	0.623	<0.001	0.525	<0.001

免疫为其关键因素之一^[10]。慢性牙周炎症的免疫应答过程由免疫分子和免疫细胞所介导,其中 Th17/Treg 失衡在慢性牙周炎症发展以及牙周组织破坏中有重要作用^[11]。牙周组织破坏由 Th17 介导,而 Treg 对慢性牙周炎症有负调控作用且能抑制牙槽骨吸收,调控 Th17/Treg 平衡有助于牙周炎症控制及牙周组织的保护^[12]。本研究显示,与轻度组比较,重度组、中度组外周血 Treg 细胞比例显著降低 ($P<0.05$),Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$);与中度组比较,重度组外周血 Treg 细胞比例显著降低 ($P<0.05$),Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值显著增高($P<0.05$),提示慢性牙周炎患者外周血 Treg 细胞表达异常降低, Th17 细胞表达异常升高,其 Th17/Treg 处于失衡状态,且病情越重失衡状态越明显。

CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的生物活性多肽,分布于机体心血管、神经、呼吸、消化等系统组织中,对骨骼再生、发育及免疫有一定调节作用^[13],同时在炎症细胞、成骨细胞、破骨细胞功能调控方面也有重要作用:(1)CGRP 可与多种免疫、炎症细胞等互相作用,进而参与调控炎症反应^[14]。(2)CGRP 能抑制脂多糖所致的树突状细胞分泌促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-12 等^[15]。(3)CGRP 可促使细胞间通讯连接而诱导成骨细胞增殖^[16]。(4)CGRP 可与破骨细胞上的降钙素刺激样受体蛋白有效结合,进一步抑制破骨细胞活性^[17]。有研究显示^[18], CGRP 缺乏是造成牙周骨丧失以及骨改建平衡破坏的因素之一,而牙周炎是导致牙周骨质丧失的常见口腔疾患。本研究结果提示,轻、中、重度慢性牙周炎患者血清 CGRP 水平依次降低($P<0.05$),提示 CGRP 与慢性牙周炎病情相关,且 CGRP 水平与反映慢性牙周炎严重程度的临床指标(BI、PD、PLI、AL)呈负相关($P<0.05$),与 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈负相关($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈正相关($P<0.05$)。有研究报道^[19],活化的 Th17 细胞表面存在破骨细胞活化因子 RANKL 高表达现象,而破骨细胞表面的 RANK 蛋白与其配体 RANKL 结合为破骨细胞活化及体内牙槽骨吸收的必要条件;CCL22 局部注射诱导 Treg 在牙周组织内大量聚集后发现牙周炎小鼠炎症明显减轻,且可减少牙槽骨吸收;提示 Th17/Treg 与破骨细胞活性以及牙槽骨破坏相关。有研究发现^[20],CGRP 对人体外周血中的 Th17 与 Treg 分化均有一定调节作用。综合以上研究,推测 CGRP 可能通过减弱 Th17 分化和增强 Treg 分化而影响

牙槽骨吸收病理过程,进而在牙周炎进展中发挥保护作用。

PGE₂ 为一种多肽化合物,也是重要的炎性介质,包含 378 个氨基酸,由巨噬-淋巴细胞系统合成,在机体炎症、免疫应答过程中发挥重要作用^[21]。存在炎症的牙龈组织内的 PGE₂ 含量较健康组织的明显升高^[22]。PGE₂ 也是骨代谢调节因子之一,在成骨和破骨细胞形成及其功能调节、骨重建中发挥重要作用^[23]。本研究结果提示,轻、中、重度慢性牙周炎患者血清 PGE₂ 水平依次增高($P<0.05$),说明血清 PGE₂ 水平异常升高反映慢性牙周炎患者病情加重。究其原因,PGE₂ 升高能诱导基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)合成,促使胶原水解,引起体内免疫失衡而致牙槽骨吸收破坏,继而参与牙周炎进展过程^[24]。相关性结果提示,血清 PGE₂ 水平与 BI、PD、PLI、AL、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值呈正相关($P<0.05$),与 Treg 细胞比例呈负相关($P<0.05$)。PGE₂ 可直接或间接参与调控 Th17 分化,有研究显示^[25]PGE₂ 可加重 Th17 介导的结肠炎炎症。有报道称^[26],在诱导 CD4⁺T 细胞(初始)向 Treg 分化过程中,给予外源性 PGE₂ 干预后,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞数及 Foxp3 mRNA 表达量均明显降低,说明 PGE₂ 对 Treg 活性及分化有抑制作用。研究提到^[27],PGE₂ 可通过调控 Treg/Th17 平衡状态而参与类风湿关节炎发病。结合本文研究结果,推测 PGE₂ 可能通过促进 Th17 介导的炎症反应,抑制 Treg 活性及分化,进而加剧 Th17/Treg 失衡参与慢性牙周炎发展。

CCL20 作为趋化因子,可在 CCR6 媒介作用下将 Th17 细胞、Treg 细胞诱导至体内炎症部位,而发挥促炎、抗炎作用^[28]。CCL20 在健康骨髓中几乎不表达,在急、慢性骨髓炎发生时,可大量表达于浆细胞、树突状细胞、T 细胞上^[29]。本研究显示,轻、中、重度慢性牙周炎患者血清 CCL20 及 BI、PD、PLI、AL 依次增高($P<0.05$),说明血清 CCL20 水平异常升高反映慢性牙周炎患者病情加重。原因可能为 CCL20 发挥趋化效应,将 Th17 细胞大量诱导至牙周微环境中起到促炎作用^[29],进而参与牙周炎进展。相关性结果提示,血清 CCL20 水平与 Th17/Treg 比值呈正相关 ($P<0.05$),说明 CCL20 可能通过影响 Th17/Treg 平衡参与慢性牙周炎发展。原因可能为当宿主处在炎症环境下,CCL20 诱导大量 Th17 至炎症部位,使促炎效应加剧,IL-17 诱导 IL-6 合成,而 IL-6 结合 TGF- β ,促使 Th17 细胞分化;此时 TGF- β 处于较低水平,低水平的 TGF- β 使 Treg

细胞分化减弱,致使免疫负调控作用减小,因而无法抑制 Th17 过度活化,Th17/Treg 失衡明显且向 Th17 细胞偏移,进而促进牙周炎进展^[30]。

综上所述,慢性牙周炎患者血清 PGE₂、CCL20 水平与牙周临床指标及 Th17/Treg 失衡呈正相关,血清 CGRP 水平与牙周临床指标及 Th17/Treg 失衡呈负相关,CGRP、PGE₂、CCL20 可能通过影响 Th17/Treg 平衡参与慢性牙周炎的发生和发展,或许为慢性牙周炎的防治提供一定的思路。

参考文献(References)

- [1] He SL, Hou HJ, Wang JH. Determining the minimal important difference of the Oral Health Impact Profile for Chronic Periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(10): 1201-1208
- [2] Tawil G, Tawil P. Peri-implant Infection Concomitant with a Flare-up Episode of Chronic Periodontitis: An Unusual Regeneration Following Treatment and a 5-Year Follow-up [J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2019, 39(3): 415-421
- [3] 于淑琪, 苏旭, 徐洁, 等. 慢性牙周炎患者牙龈卟啉单胞菌与 Th17/Treg 的相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(9): 520-522
- [4] 高芸, 孙斌. 血清 CHI3L1、CGRP、IL-23 在慢性牙周炎患者中的表达及在病情、疗效评价中的作用探讨[J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(6): 851-855
- [5] 林昌, 许海燕. 加味清胃汤联合盐酸米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效及对龈沟液 IL-1 β 、IL-6 和 PGE₂ 水平影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 12(8): 12-14
- [6] Dhital R, Anand S, Zeng Q, et al. Th1/17 Cells Infiltrate Murine Cytomegalovirus-Infected Renal Allografts via Virus-Induced CCL20 and Promote Th1 Cells through IL-17A [J]. Cold Spring Harbor Laboratory, 2021, 7(2): 11-12
- [7] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2012: 169-171
- [8] 李厚轩, 闫福华. 重度牙周炎的诊断标准和牙周炎进展的判断标准 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2016, 9(4): 193-196
- [9] 陈元胜. 龈沟液及血清中 Th17、Treg 相关细胞因子在慢性牙周炎中的作用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(2): 87-90
- [10] 詹乐, 马瑞靖, 万妮, 等. 葛根素对牙周炎大鼠 Th17/Treg 细胞免疫平衡及相关转录因子表达的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(11): 1-8
- [11] Deng J, Lu C, Zhao Q, et al. The Th17/Treg cell balance: crosstalk among the immune system, bone and microbes in periodontitis [J]. J Periodontal Res, 2022, 57(2): 246-255
- [12] González-Osuna L, Sierra-Cristancho A, Cafferata EA, et al. Senescent CD4+CD28-T Lymphocytes as a Potential Driver of Th17/Treg Imbalance and Alveolar Bone Resorption during Periodontitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2543
- [13] 夏先学, 蒋萍, 陈路, 等. 神经肽 CGRP、SP、NPY 对软骨细胞的影响研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(17): 3370-3373
- [14] Rochlitzer S, Veres TZ, Kühne K, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide affects allergic airway inflammation by modulating dendritic cell function[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(11): 1609-1611
- [15] Mikami N, Sueda K, Ogitani Y, et al. Calcitonin gene-related peptide regulates type IV hypersensitivity through dendritic cell functions[J]. PLoS One, 2014, 9(1): 86367-86368
- [16] 蔡俊, 吕俊, 李适庭, 等. 降钙素基因相关肽通过抑制 Nod 样受体蛋白 3 表达促进小鼠成骨细胞分化的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(1): 12-16
- [17] 杨亚东, 周娟, 高辉, 等. 失神经支配在大鼠骨折愈合过程中降钙素基因相关肽对骨保护素 / 破骨细胞分化因子影响的实验研究 [J]. 中华手外科杂志, 2012, 7(4): 233-237
- [18] 晏莺, 向学熔, 王春, 等. 慢性牙周炎患者治疗前、后血清降钙素基因相关肽水平检测的临床意义 [J]. 上海口腔医学, 2016, 25(4): 55-56
- [19] 孙文韬, 束蓉, 谢玉峰. Th17/Treg 失衡与牙周炎的研究进展[J]. 口腔生物医学, 2014, 5(4): 199-201
- [20] Granstein RD, Wagner JA, Stohl LL, et al. Calcitonin gene-related peptide: key regulator of cutaneous immunity [J]. Acta Physiol, 2015, 213(3): 586-594
- [21] 黄晓娜, 李龙, 赵华. 前列腺素 E₂ 在特发性肺纤维化中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(8): 7-9
- [22] 龚爱秀, 李静, 胡芳. Damon 自锁矫治器远移尖牙对龈沟液白介素-1 β 及前列腺素 E₂ 表达的影响 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2015, 7(8): 52-54
- [23] 刘莉, 张纲. 前列腺素 E₂ 在牙周病发病机制和防治中的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(22): 2943-2945
- [24] 何龙, 云蔓, 吴薇薇, 等. 血清 PGE₂、HMGB1 和 CGRP 在慢性牙周炎患者中的表达及预测效能[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1242-1245
- [25] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 中医药干预溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 712-715
- [26] 陈海英, 丛斌, 秦瑾, 等. 前列腺素 E₂ 影响调节性 T 细胞 / 辅助性 T 细胞 17 分化的受体学作用机制[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(6): 56-60
- [27] 陈海英. PGE₂ 对 Treg/Th17 细胞分化的调节及对胶原诱导性小鼠关节炎发病的影响[D]. 河北医科大学, 2009
- [28] Kwantwi LB, Wang S, Sheng Y, et al. Multifaceted roles of CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20): mechanisms and communication networks in breast cancer progression[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6923-6934
- [29] 张志鹰, 张志民, 闫胜男, 等. CCL20 在人体炎症牙龈表达的免疫组化研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 4-9
- [30] 马志祥, 吕广应, 刘乙臻, 等. Th17 细胞在牙周炎中的研究进展[J]. 口腔医学, 2019, 39(1): 4-7