专家论坛

肥胖和／或2型糖尿病患者牙周病患病程度与中性粒细胞之间的关系

Relationship between neutrophil functions and severity of periodontitis in obese and/or type 2 diabetic chronic periodontitis patients

Ulvi Kahraman Gursoy, DDS, PhD/Ismail Marakoglu, DDS, PhD/A. Yasemin Oztop, MS, PhD

原载 Quintessence Int 2008;39(6).485～489(英文)

马 超 译 崔 亮 审

摘 要

目的:肥胖和糖尿病是当今发达和发展中国家最常见的营养和内分泌失调疾病，并与免疫应答的变化密切相关。最近的研究发现牙周病发病与糖尿病和肥胖有关。本研究的目的在于衡量中性粒细胞的功能变化与2型糖尿病患者(伴或不伴有肥胖症)所患慢性牙周炎之间的关系。**材料与方法**:本研究共纳入了39名慢性牙周炎患者，根据体重和2型糖尿病患病情况将其分为4组:①8名患有肥胖和2型糖尿病的患者。②12名患2型糖尿病的患者。③8名肥胖患者。④11名无系统疾患的患者作为对照，衡量其中性粒细胞趋化性，吞噬作用和牙周情况。**结果**:各组中年龄、牙龈指数、菌斑指数、吞噬比例、吞噬细胞效能、胞内杀伤均无明显差异，但是患糖尿病的分组其中性粒细胞趋化性明显低于对照组，并且其探诊深度明显高于对照组。肥胖症对本研究探讨的因素影响不大。**结论**:与2型糖尿病患者不同，肥胖症患者其中性粒细胞功能和牙周病患病程度较之正常无明显变化。但是2型糖尿病患者其中性粒细胞趋化性改变与探诊深度水平密切相关。

关键词 中性粒细胞功能;肥胖症;牙周病患病程度;2型糖尿病

专家点评

张丁教授点评:随着经济的发展，我们的生活水平、生活习惯发生了很大地变化，这必然对口腔卫生状态产生影响。口腔疾病谱也会有所改变，作为口腔医师应该扩大知识面，这样，我们在临床工作中才能取得好的治疗效果。牙周病已被列为糖尿病的第六大并发症，研究显示牙周状态的控制与糖尿病的控制互为因果关系。注意控制血糖会有助于牙周病的治疗。本文对2型糖尿病患者的牙周指标和中性粒细胞的功能进行了观察，得到阳性的结果，临床医师了解这些知识可开拓思路，指导牙周病治疗方案的设计。

肥胖症是当今发达和发展中国家最常见的营养失调类疾病，其表现为由于热量摄入过多导致机体过度肥胖，可增加致死率，有的研究发现肥胖可导致免疫应答改变，同时人口研究也证实肥胖可使冠心病、高血压和2型糖尿病患病机率增加。临床研究发现，未患糖尿病的肥胖患者其血清中肿瘤坏死因子（TNF）-α水平较健康人升高。众所周知，TNF-α可导致胰岛素抗性和牙周疾病。最近的研

译者 北京协和医院口腔科正畸科
北京东城区东单帅府园1号 100730

究证实了牙周病与肥胖症之间的关系。2型糖尿病多表现为胰岛素功能受损，伴或不伴有胰岛素缺乏。糖尿病与牙周疾病密切相关；这是由于糖尿病患者其胶原蛋白合成减少，终末糖基化产物形成和中性粒细胞功能缺陷。

慢性牙周炎是牙周组织的疾病，主要是由微生物菌斑引起的。微生物菌斑和牙石的形成可导致牙龈的炎性反应，若炎性反应得以持续发展，可使结缔组织支持减少（附着丧失）和牙齿松动，最终伸出，并由于缺少骨质和结缔组织支持导致牙齿丧失。在宿主的免疫反应中，中性粒细胞[多型核粒细胞(PMNLs)]最先产生防御。PMNLs在宿主炎性反应和免疫应答中发挥重要作用，有的研究即呈现了PMNLs功能过强或过弱与牙周疾病之间的关系。有关肥胖症对中性粒细胞作用的影响方面的研究做的很少；但是证实2型糖尿病患者其中性粒细胞功能下降的研究则不胜枚举。

该分类排列的初步研究目的在于探讨2型糖尿病患者（伴或不伴有肥胖）其中性粒细胞功能变化与牙周病严重程度之间的关系。

材料与方法

本研究共纳入了39名慢性牙周炎患者，选择标准包括：确诊为慢性牙周炎（至少4个位点附着丧失≥4mm，影像学检查发现牙槽骨吸收，50%以上的位点探诊出血），不吸烟，至少6个月未摄入抗生素或消炎药，最近12个月未接受牙周治疗，无系统疾病（2型糖尿病除外）。所有2型糖尿病患者均正在Cumhuriyet大学医学部内分泌门诊接受治疗。根据体重和2型糖尿病患病情况将其分为4组：① 8名患有肥胖和2型糖尿病的患者；② 12名患2型糖尿病的患者；③ 8名肥胖患者；④ 11名无系统疾患的患者作为对照。所有受试者均被告知并填写知情同意书。Cumhuriyet大学医学部医学伦理委员会同意该项研究。

测量以下临床参数：菌斑指数、牙龈指数和探诊深度。

牙周袋深度需在每个牙齿的6个位点进行测量。为测量空腹状态下血糖和HbA_{1c}水平（血红蛋白A_{1c}）和中性粒细胞功能变化，在至少禁食8个小时后于$8:30_{A.M.}$和$9:30_{A.M.}$间行肘前静脉穿刺取外周血样，空腹血糖和HbA_{1c}水平通过Cumhuriyet大学医学实验室自动分析仪测得。

从每个血样中提取6ml肝素化血液并用淋巴细胞分离液分离中性粒细胞以分析其趋化性和吞噬能力。应用副琼脂糖细胞迁移法分析中性粒细胞趋化性，该项技术Heit和Kubes曾具体报道。其后在琼脂上打直径为2mm的孔，将10 μl FMLP(甲酰－甲二磺酰－亮氨酰－苯丙氨酸)置入孔的外层，10ml中性粒细胞悬浮液置入孔的中层，用移液管将10ml氯化钠溶液置入孔的内层，后将琼脂凝胶至于37℃，5%二氧化碳中培养1h。中性粒细胞的趋化性即用其从中层向外层迁移的距离减去从中层到内层迁移的距离表示。

参照Lehrer，Cline和Brune等的技术行吞噬功能测查。从土耳其安卡拉Refik Saydam Hygiene中心取得白色念球菌菌株，将其置于35℃沙保培养基中培养24h。而后将其取出，用无菌Hanks盐溶液配制15×10^6细胞/ml的悬浮液。为了使微生物易受调理素的作用，将500ml白色念球菌溶液与100ml的人灭活血清置于37℃无菌塑料管中培养30min。为了评估中性粒细胞的功能，将5×10^6/ml PMNL溶液与白色念球菌悬浮液（每次100ml）混合后置于37℃温水中培养1h，最后10min加入200ml 0.1%的亚甲蓝。培养1h后，用塑料移液管提取40ml悬浮液置于载玻片上；在40倍光学显微镜下查出100个中性粒细胞。用吞噬比例（每100个PMNL中有吞噬效能的PMNL比例），吞噬效率（100个PMNL摄入的白色念球菌的数目／吞噬比例），细胞内杀伤（100个PMNL中白色念球菌死亡个数／总共白色念球菌个数）来表示结果。

应用Kruskal-Wallis和最小明显差异试验对中性粒细胞趋化性进行统计分析，其他的参数均通过方差分析和杜凯氏考验进行分析。将统计学显著性设为$P<0.05$。

结果

表1中呈现了年龄、体重、空腹血糖水平、HbA_{1C}水平的数值，表2呈现了牙龈指数、菌斑指数、探诊深度、趋化性、吞噬比例、吞噬细胞效能、胞内杀伤的数值。各组中年龄、牙龈指数、菌斑指数、吞噬比例、吞噬细胞效能、细胞内杀伤均无明显差异，但是患糖尿病的分组其中性粒细胞趋化性明显低于对照组，并且其探诊深度明显高于对照组。

表1 年龄、体重（BMI）、空腹血糖水平，HbA_{1C}水平的均值和标准差

分组	年龄	体重（Kg/m²）	空腹血糖水平（mg/dl）	HbA1C（%）
患有肥胖和2型糖尿病（n=8）	50.25 ± 10.22	33.04 ± 4.07	203.00 ± 100.19	10.08 ± 2.20
患2型糖尿病(n=12)	48.08 ± 7.42	27.05 ± 1.70	160.70 ± 49.92	7.82 ± 1.49
患有肥胖(n=8)	42.25 ± 7.65	32.96 ± 4.08	88.03 ± 9.88	6.07 ± 0.95
对照(n=11)	49.82 ± 15.43	24.23 ± 3.65	96.71 ± 16.55	5.66 ± 0.15

BMI：F=0.396；P=0.76*

* 统计学显著性设为 P<0.05

表2 牙龈指数、菌斑指数、探诊深度、趋化性、吞噬比例、吞噬细胞效能、胞内杀伤的均值和标准差

分组	牙龈指数	菌斑指数	探诊深度(mm)	趋化性(μm)	吞噬比例	吞噬效能	胞内杀伤
患有肥胖和2型糖尿病（n=8）	1.99 ± 0.41	1.86 ± 0.67	2.85 ± 0.55	286.88 ± 312.90	74.63 ± 16.70	2.53 ± 0.50	0.76 ± 0.24
患2型糖尿病(n=12)	2.03 ± 0.56	1.80 ± 0.60	2.79 ± 0.73	316.55 ± 449.6	75.55 ± 20.73	2.05 ± 0.60	0.77 ± 0.28
患有肥胖(n=8)	1.64 ± 0.41	1.49 ± 0.42	2.33 ± 0.46	548.13 ± 340.20	69.13 ± 22.87	2.36 ± 0.80	0.68 ± 0.20
对照(n=11)	1.77 ± 0.39	1.60 ± 0.62	2.20 ± 0.35	858.91 ± 459.10	86.90 ± 16.86	2.43 ± 0.40	0.82 ± 0.23
	F=1.625	F=0.777	F=3.500	χ^2=12.138	F=1.363	F=1.307	F=0.526
	P=0.20	P=0.52	P=0.03*	P=0.007*	P=0.27	P=0.29	P=0.67

* 统计学显著性设为 P<0.05

讨论

本研究评估了患有慢性牙周炎的糖尿病和肥胖症患者由于新陈代谢状态和免疫应答改变导致牙周疾病活动性增高的假说。2型糖尿病和肥胖患者有相似的新陈代谢改变，例如胰岛素、瘦素、皮质固酮的改变。由于这些相似性，伴有肥胖的2型糖尿病患者其中性粒细胞功能可能与不伴肥胖的2型糖尿病患者和不伴2型糖尿病的肥胖患者不同。PMNLs是机体炎症反应和免疫应答中主要参与者，有的研究呈现了PMNLs功能过强或过弱与牙周疾病之间的关系。本研究发现2型糖尿病患者和对照组其PMNLs趋化性和探诊深度存在明显差异（P<0.05）。众所周知，2型糖尿病患者无论控制与否，其PMNLs趋化性都是降低，但研究发现胰岛素治疗可改善吞噬功能的缺陷。由于本研究中2型糖尿病患者均接受胰岛素治疗，其PMNLs趋化性降低和吞噬功能稳定与文献中所报道的是一致的。与上述结果类似，有的研究发现糖尿病患者其中性粒细胞趋化性存在缺陷和探诊深度增加。

肥胖可影响机体免疫力，Chandra和Kutty发现38%患有肥胖的儿童和成人都有可变的细胞介导的免疫应答损害如PMNLs介导的细胞内杀菌能力的损害。Nieman等的研究结果与之不同：肥胖患者其单核细胞和粒细胞吞噬能力无受损。目前的研究尚无法证实肥胖和中性粒细胞功能受损和牙周情况之间的关系，但是肥胖组其中性粒细胞趋化能力平均值较之体重正常组低。探诊深度水平也是如此：肥胖组其探诊深度平均值较之体重正常组高。这些研究结果可能是有意义的，但是目前尚无明显统计学意义。

本项研究在土耳其东部一些具有相似营养和文化状况的受试者中进行，所有受试者均为高加索人种。各组中年龄和菌斑指数无明显统计学差异，这样的研究组可较容易的探讨全身因素对牙周疾病的影响。分类排列设计，小样本量，牙周疾病患病的多因素性是本研究的主要局限性所在。然而本研究开创了研究2型糖尿病和肥胖患者其中性粒细胞功能的先例。

结论

在本研究范围内，可以得出结论：与2型糖尿病相反，肥胖并不是慢性牙周炎或中性粒细胞功能变化的恶化加剧因素。中性粒细胞趋化性改变与牙周病患病程度相关，尤其表现在探诊深度上。以后采取大样本对2型糖尿病和肥胖进行实验研究会有助于发现隐藏其中的因果关系。