

· 论著 ·

# 青少年糖尿病患者血浆及龈沟液中白细胞介素-1 $\beta$ 和 C 反应蛋白水平

李 昕<sup>1</sup>, 王 欣<sup>1</sup>, 吴 迪<sup>2</sup>, 陈智滨<sup>3</sup>, 王梦醒<sup>4</sup>, 高艳霞<sup>5</sup>, 巩纯秀<sup>2△</sup>, 秦 满<sup>1△</sup>

(1. 北京大学口腔医学院·口腔医院, 儿童口腔科 国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室 口腔数字医学北京市重点实验室, 北京 100081; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢中心, 北京 100045; 3. 北京大学口腔医学院·口腔医院牙周科, 北京 100081; 4. 首都儿科研究所附属儿童医院口腔科, 北京 100020; 5. 首都医科大学附属北京儿童医院口腔科, 北京 100045)

**[摘要]** 目的: 白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$  和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症细胞因子在糖尿病的发生发展过程中起到了重要作用, 因此牙周炎可能通过共同的炎症病理机制和糖尿病关联。通过测定青少年糖尿病患者龈沟液和血浆中 IL-1 $\beta$  和 CRP 的水平, 探讨糖尿病在发病初期对机体炎症指标的影响, 结合牙周健康指数分析青少年糖尿病患者罹患牙周疾病的风险。**方法:** 实验组为 10~16 岁糖尿病患者 41 名, 健康对照 80 名。检查记录各牙周指数: 菌斑指数(plaque index, PLI)、改良出血指数(modified bleeding index, mBI)、探诊深度(probing depth, PD) 和牙周附着丧失(attachment loss, AL)。采集龈沟液和静脉血样本, 以酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测龈沟液及血浆中 IL-1 $\beta$  和 CRP 浓度。**结果:** 糖尿病组和对照组的 PLI 分别为  $1.23 \pm 0.05$  和  $0.95 \pm 0.04$ , 差异有统计学意义( $P = 0.001$ ); mBI 分别为  $0.80 \pm 0.08$  和  $0.51 \pm 0.06$ , 差异有统计学意义( $P = 0.003$ ); 两组受试者均未发现牙周附着丧失; PD 分别为  $(2.37 \pm 0.51)$  mm 和  $(2.31 \pm 0.05)$  mm, 差异无统计学意义( $P = 0.358$ )。部分受试者样本的龈沟液中 CRP 低于可检出水平, 龈沟液中 CRP 总检出率为 22.9% (11/48)。糖尿病组龈沟液中 CRP 检出率(38.5%)显著高于对照组(4.5%,  $P = 0.006$ ); 糖尿病组血浆 CRP 浓度 [ $0.23 (0.15, 1.89)$  mg/L] 略高于对照组 [ $0.19 (0.12, 4.18)$  mg/L], 但差异无统计学意义( $P = 0.776$ )。糖尿病组和对照组血浆中 IL-1 $\beta$  浓度分别为  $(14.11 \pm 0.57)$  ng/L 和  $(14.71 \pm 0.50)$  ng/L, 差异无统计学意义( $P = 0.456$ ); 两组龈沟液中 IL-1 $\beta$  浓度分别为  $(12.91 \pm 1.95)$   $\mu$ g/L 和  $(17.68 \pm 3.07)$   $\mu$ g/L, 差异无统计学意义( $P = 0.185$ )。**结论:** 青少年糖尿病患者在患病早期尚未发生牙周组织破坏, 但牙周指数和龈沟液中 CRP 的变化提示青少年糖尿病人群罹患牙周疾病的风险可能高于健康人群。

**[关键词]** 糖尿病; 青少年; 白细胞介素-1 $\beta$ ; C 反应蛋白; 牙周疾病

**[中图分类号]** R781.4    **[文献标志码]** A    **[文章编号]** 1671-167X(2018)03-0538-05

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2018.03.024

## Interleukin-1 $\beta$ and C-reactive protein level in plasma and gingival crevicular fluid in adolescents with diabetes mellitus

LI Xin<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>1</sup>, WU Di<sup>2</sup>, CHEN Zhi-bin<sup>3</sup>, WANG Meng-xing<sup>4</sup>, GAO Yan-xia<sup>5</sup>, GONG Chun-xiu<sup>2△</sup>, QIN Man<sup>1△</sup>  
(1. Department of Pediatric Dentistry, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China; 2. Department of Endocrinology, Genetics, and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 3. Department of Periodontology, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China; 4. Department of Dentistry, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 5. Department of Dentistry, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT Objective:** Cytokines produced by various cells are strong local mediators of inflammation. Interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ) and C-reactive protein (CRP) play essential roles in the development and progression of diabetes mellitus (DM). Thus periodontal diseases could be related to DM via the same mediators of inflammation. To evaluate plasma and gingival crevicular fluid (GCF) levels of IL-1 $\beta$  and CRP in adolescents with DM to further investigate whether DM has an impact on the levels of inflammation factors at an early stage, and to analyze the risk of developing periodontal diseases in adolescents with DM. **Methods:** A total of 121 adolescents aged from ten to sixteen years were enrolled, 41 adolescents diagnosed with diabetes mellitus were collected in the DM group, and 80 nondiabetic adolescents as

**基金项目:** 首都医学发展科研基金(2009-2032)资助 Supported by the Fund of Capital Medical Development Scientific Research (2009-2032)

△ Corresponding author's e-mail, chunxiugong@sina.com, qin-man@foxmail.com

网络出版时间:2018-5-8 11:28:50 网络出版地址:<http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20180508.1128.052.html>

the control group. The periodontal indices of each individual were recorded, including plaque index (PLI), modified bleeding index (mBI), probing depth (PD) and attachment loss (AL). GCF and intravenous blood samples were collected, and CRP and IL-1 $\beta$  levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** (1) PLI of DM group and control group were  $1.23 \pm 0.05$  and  $0.95 \pm 0.04$  separately, with significant difference ( $P = 0.001$ ). DM group and control group had mBI of  $0.80 \pm 0.08$  and  $0.51 \pm 0.06$  separately, with significant difference ( $P = 0.003$ ). Attachment loss was found in none of the subjects. PDs of DM group and control group were  $(2.37 \pm 0.51)$  mm and  $(2.31 \pm 0.05)$  mm separately, and there was no significant difference. (2) CRP in GCF was only detectable in partial of the individuals, with a detectable rate of 22.9% (11/48) in total. The detectable rate of CRP in GCF was significantly higher in DM group (38.5%) than that in control group (4.5%,  $P = 0.006$ ). The plasma level of CRP in DM group [ $0.23 (0.15, 1.89)$  mg/L] was higher than that in control group [ $0.19 (0.12, 4.18)$  mg/L], but without significance ( $P = 0.776$ ). (3) The plasma levels of IL-1 $\beta$  in DM group and control group were  $(14.11 \pm 0.57)$  ng/L and  $(14.71 \pm 0.50)$  ng/L separately, but there was no significance ( $P = 0.456$ ). GCF levels of IL-1 $\beta$  in DM group and control group were  $(12.91 \pm 1.95)$   $\mu$ g/L and  $(17.68 \pm 3.07)$   $\mu$ g/L, without significant difference ( $P = 0.185$ ). **Conclusion:** Periodontitis was not observed in adolescents with DM at an early stage. However, the rising levels of periodontal indices and CRP in GCF, might indicate that adolescents with DM have a higher risk of developing periodontal diseases in the future.

**KEY WORDS** Diabetes mellitus; Adolescent; Interleukin-1beta; C-reactive protein; Periodontal disease

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由于胰岛素分泌障碍和(或)功能障碍导致的以慢性高血糖为特征的临床综合征,是当前威胁人类健康的最重要的非传染性疾病之一<sup>[1-2]</sup>。中国糖尿病患病率呈爆发式增长,2007年的中国糖尿病患病率达到9.7%<sup>[3]</sup>。糖尿病发病逐渐趋于低龄化,儿童及青少年的发病率明显上升<sup>[4-5]</sup>,且2型糖尿病在儿童糖尿病中所占比例逐年增加,2型糖尿病的增长与人群肥胖率升高的趋势一致<sup>[6-8]</sup>。青少年及儿童糖尿病成为新的研究热点。

牙周炎是一类由菌斑微生物刺激引起的多因素参与的慢性炎症性疾病,临床主要表现为牙周袋形成、牙槽骨吸收以及牙齿松动、脱落等。研究表明,糖尿病和牙周病之间存在双向关系,一方面糖尿病是牙周炎的危险因素,另一方面牙周炎作为慢性炎症对糖尿病的代谢控制具有负面影响<sup>[9]</sup>,有学者建议将牙周炎列为糖尿病的第6个并发症<sup>[10]</sup>。

近年来大量研究支持炎症因子在糖尿病的发病机制中起到了重要作用,而牙周炎作为一种慢性炎症性疾病,可能通过共同的炎症病理机制和糖尿病关联。白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子在这两种疾病的发生发展过程中起到了重要作用。人体内 IL-1 活性主要由 IL-1 $\beta$  介导,在牙周炎免疫反应中引起组织破坏和牙槽骨吸收<sup>[11]</sup>。IL-1 $\beta$  通过影响胰岛素受体底物-1 的正常磷酸化,干扰胰岛素与受体结合后的下一步信号传导,从而降低胰岛素敏感性,导致胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>,还可直接引起胰岛素分泌受损,诱导胰岛 B 细胞凋亡<sup>[13]</sup>。牙周炎患者牙周袋内壁溃疡,细菌及其代谢产物更容易进入血液系统,是潜在

影响机体免疫系统的途径之一。研究表明,成人2型糖尿病合并牙周炎患者的血清 IL-1 $\beta$  含量明显高于不伴牙周炎的糖尿病患者<sup>[14]</sup>,牙周系统治疗有利于糖尿病患者控制血糖水平,这表明牙周炎可能在糖尿病发病过程中起到一定作用。

CRP 是人体的典型急性期反应蛋白与免疫抵抗反应调节者,该指标持续增高提示机体存在慢性炎症。高水平的血清 CRP 与胰岛素抵抗综合征显著相关,在降低胰岛素敏感性、影响血糖控制及脂代谢方面均起重要作用<sup>[15]</sup>,是2型糖尿病及糖尿病多种严重并发症发病的危险因子<sup>[16]</sup>。牙周炎患者血清中 CRP 水平高于非牙周炎患者<sup>[17]</sup>,在牙周基础治疗后其水平下降<sup>[18]</sup>,因此牙周炎患者高水平的血清 CRP 可能对糖尿病的发生发展起到促进作用<sup>[19]</sup>。

以往观点认为糖尿病患者的牙周破坏始于青春期<sup>[20]</sup>,但 Lalla 等<sup>[21]</sup>观察到糖尿病患者的牙周破坏在儿童时期即存在,且在进入青春期后牙周组织的破坏明显加重。随着糖尿病发病年龄趋于低龄化,未成年糖尿病患者牙周病的发病风险不容忽视。

现有研究局限于成年人糖尿病和牙周炎发病数年之后的横断面研究,缺乏糖尿病发病初期牙周健康状况的数据。本研究通过测定青少年糖尿病患者龈沟液、血浆中 IL-1 $\beta$ 、CRP 水平,探讨糖尿病发病初期对机体炎症指标的影响,结合牙周健康指数分析青少年糖尿病患者罹患牙周疾病的风险。

## 1 资料与方法

本研究通过北京大学生物医学伦理委员会审查( IRB00001052-11046 ),所有受检者及监护人均自愿

参加本研究,监护人签署知情同意书。

## 1.1 研究对象

糖尿病组:选取 2011 年 6 月至 2013 年 3 月于首都医科大学附属北京儿童医院内分泌科及首都儿科研究所附属儿童医院内分泌科门诊及病房确诊为 1 型和 2 型糖尿病的 41 例患者为糖尿病组(根据《WHO 1999 年糖尿病诊断标准》),确诊时间为 3~18 个月。住院患者在出院前取血样,患者住院期间仅用胰岛素治疗。纳入标准:患者 2 个月内未经过抗生素治疗,无其他系统性疾病,智力健全。排除标准:患者 2 个月内曾接受抗生素治疗或有糖尿病并发症,患者口内可见明显牙石,患者不能配合检查取样。

糖尿病组 41 人,男性 15 人,女性 26 人,年龄 10.1~15.2 岁,平均 12.1 岁。平均糖化血红蛋白(HbA1c)值为 9.64,其中 HbA1c ≥7.5% (基础代谢控制差)23 例,HbA1c <7.5% (基础代谢控制良好)18 例。

健康对照组:来自北京市丰台区某小学 5~6 年级学生及就诊于北京大学口腔医院儿童口腔科常规口腔检查的青少年 80 名,年龄 10.5~16.1 岁,平均 11.9 岁,男性 36 人,女性 44 人。纳入标准:2 个月内未经过抗生素治疗,无其他系统性疾病,智力健全。排除标准:患者口内可见明显牙石,2 个月内曾接受抗生素治疗或其他系统性疾病,不能配合检查取样。

## 1.2 口腔检查

标准一致性检验:所有口腔检查均由两位儿童口腔医师共同完成,两位口腔医师分别与同一名牙周科专业医师进行牙周探诊的 Kappa 值校准,其 Kappa 值分别为 0.80 和 0.88。

牙周健康状况的检查:使用 Williams 刻度牙周探针检查每颗牙的颊侧近中和舌(腭)侧远中两个位点的牙周指数,包括:菌斑指数(plaque index, PLI)、改良出血指数(modified bleeding index, mBI)、探诊深度(probing depth, PD)和牙周附着丧失(attachment loss, AL)<sup>[22]</sup>。计分标准如下:PLI(Silness & Loe 1964):0=龈缘区无菌斑;1=龈缘区的牙面有薄的菌斑,但视诊不可见,用探诊尖的侧面可刮出菌斑;2=龈缘或邻面可见中等量的菌斑;3=龈沟内或龈缘区及邻面有大量软垢。mBI:0=沿龈缘探诊无出血,1=孤立的点状出血,2=出血在龈沟内呈线状,3=重度或自发出血。PD 使用 Williams 刻度探针记录牙周袋底到龈缘的距离,精确到 1 mm。AL 用 Williams 探针记录牙周袋底到釉牙骨质界的距

离,精确到 1 mm。分别取同一个受试者口内所有记录位点的 PLI、mBI、PD 和 AL 的平均值作为该研究个体的最终值。

## 1.3 龈沟液及血液标本的采集

糖尿病组及健康对照组仅有部分受检者和监护人同意采集龈沟液和静脉血样本,最终纳入受检者为:糖尿病组 26 人,男性 9 人,女性 17 人,年龄 10.5~15.2 岁,平均 12.3 岁。健康对照组 22 名,男性 6 人,女性 16 人,年龄 10.8~16.1 岁,平均 13.1 岁。

龈沟液的采集和处理:选取上下中切牙、侧切牙以及第一磨牙共计 12 颗牙,在每颗牙的近中颊侧或远中颊侧取样,若颊侧有牙龈出血则选择舌侧替代,每个牙位收集一次龈沟液,全口共计 12 个位点。取样前,对无菌离心管与滤纸条称重(1/10 万电子天平)。取样时,棉卷隔湿,小挖匙去除龈缘以上菌斑,用气枪沿牙面向冠方轻吹,将 10 mm×2 mm 的 Whatman 3 号滤纸条沿牙面长轴轻轻插入龈沟内,遇阻力停滞 30 s 取出,有血放弃不用,每个滤纸条分别置于无菌离心管,随即再次称重。每管加入 100 μL 0.01 mol/L 的 PBS 缓冲液(pH=7.2),在台式恒温振荡器上振荡 40 min(4 °C,300 r/min),然后高速离心 15 min(4 °C,13 000 r/min),以去除细菌、细胞残渣等杂质。将同一患者的龈沟液样本离心后所得上清液合并到 1 个 Ep 管中,即每人一份龈沟液样本,-80 °C 冻存。

血液标本的采集和处理:使用 EDTA 抗凝管收集受试者静脉血 2 mL,静置 2 h,待血浆及红细胞分层后,吸取上层血浆及红细胞表面的白细胞层,13 000 r/min 离心 2 min,吸取上层血浆,-80 °C 冻存。

## 1.4 酶联免疫吸附测定 CRP 及 IL-1β 水平

将血浆及龈沟液样本解冻,选用人 CRP 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒及人 IL-1β ELISA 试剂盒(ExCell Bio, China),根据说明书测定和计算样本浓度。

## 1.5 统计学分析

使用 Excel 软件进行数据录入并核对,用 IBM SPSS Statistics 21 统计软件对资料进行统计学分析。年龄、PD、PLI、mBI、血浆及龈沟液 IL-1β 浓度数据符合正态分布,采用均数±标准差表示;血浆 CRP 数据属于偏态分布,采用中位数及四分位数表示。对糖尿病组和健康对照组的性别和年龄构成比进行卡方检验,对牙周各检查指数进行 Pearson 相关分析。两组间 PD、PLI、mBI 和 IL-1β 水平的比较采用独立样本 t 检验。龈沟液中 CRP 检出率的两组间比较

使用 Fisher 确切概率法, 血浆中 CRP 浓度呈偏态分布, 采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 牙周指数的比较

研究对象基本情况: 糖尿病组与健康对照组之间年龄差异无统计学意义( $t = 10.47, P = 0.52$ ), 性别比差异亦无统计学意义( $\chi^2 = 0.480, P = 0.488$ ), 见表 1。糖尿病组的 PLI 和 mBI 均显著高于健康对照组(分别为  $P = 0.001, P = 0.003$ )。两组观察对象均未发现牙周附着丧失, 糖尿病组和对照组间 PD 差异无统计学意义( $P = 0.358$ )。对牙周各检查指数进行 Pearson 相关分析, 糖尿病组各牙周指数间无明显相关关系, 健康对照组的 PD ( $0.307, P = 0.001$ )、mBI ( $0.302, P = 0.001$ ) 和体重指数(body mass index, BMI) ( $0.336, P = 0.001$ ) 分别与 PLI 呈中度正相关。

表 1 糖尿病及对照组间牙周指数的比较

Table 1 Comparison of periodontal indices between DM and control group

Items	DM ( $n = 41$ )	Control ( $n = 80$ )	$t$	$P$
PLI, $\bar{x} \pm s$	$1.23 \pm 0.05$	$0.95 \pm 0.04$	4.19	0.001
mBI, $\bar{x} \pm s$	$0.80 \pm 0.08$	$0.51 \pm 0.06$	3.056	0.003
PD/mm, $\bar{x} \pm s$	$2.37 \pm 0.51$	$2.31 \pm 0.05$	0.922	0.358

DM, diabetes mellitus; PLI, plaque index; mBI, modified bleeding index; PD, probing depth.

### 2.2 IL-1 $\beta$ 及 CRP 水平的比较

糖尿病组与健康对照组之间年龄( $t = 0.036, P = 0.059$ )差异无统计学意义, 性别比差异亦无统计学意义( $\chi^2 = 0.299, P = 0.584$ )。

IL-1 $\beta$  水平的比较结果见表 2, 糖尿病组和对照组间血浆及龈沟液中 IL-1 $\beta$  水平的差异无统计学意义(分别为  $P = 0.456, P = 0.185$ )。

表 2 糖尿病组和对照组间 IL-1 $\beta$  水平的比较

Table 2 Comparison of IL-1 $\beta$  level between DM and control group

Items	DM ( $n = 26$ )	Control ( $n = 22$ )	$t$	$P$
IL-1 $\beta$ in plasma/ (ng/L), $\bar{x} \pm s$	$14.11 \pm 0.57$	$14.71 \pm 0.50$	-0.752	0.456
IL-1 $\beta$ in GCF/ ( $\mu\text{g/L}$ ), $\bar{x} \pm s$	$12.91 \pm 1.95$	$17.68 \pm 3.07$	-1.340	0.185

DM, diabetes mellitus; IL, interleukin; GCF, gingival crevicular fluid.

两组中并不是所有的龈沟液样本都可以检测到 CRP, CRP 的总检出率为 22.9% (11/48), 其中糖尿病组为 38.5% (10/26), 对照组为 4.5% (1/22),

糖尿病组检出率显著高于对照组( $P = 0.006$ )。糖尿病组的血浆 CRP 浓度 [ $0.23 (0.15, 1.89)$  mg/L] 高于对照组 [ $0.19 (0.12, 4.18)$  mg/L], 但两组差异无统计学意义( $P = 0.776$ )。

## 3 讨论

菌斑是慢性牙周炎的始动因素, BI 则是牙龈炎症的重要指标, 本项研究结果中糖尿病组 PLI 和 BI 显著高于健康对照组, 这说明青少年糖尿病组牙龈炎的严重程度高于健康组, 罹患牙周疾病的风险也较高, 这与以往的研究结果一致。有研究发现, 牙周破坏在糖尿病患儿的儿童时期就已经出现, 并在进入青春期后加重<sup>[12, 21]</sup>。本研究中所有青少年糖尿病患者虽未观察到牙周附着丧失, 但牙龈炎较健康对照严重, 表明其远期患牙周炎的风险不可忽视。

本研究中健康对照组的 PD、mBI 与 PLI 呈中度正相关关系, 这符合现有牙周病的病因理论。糖尿病组的 PD、mBI 与 PLI 间未见相关关系, 说明糖尿病本身对牙龈健康状况有一定影响。

在牙周炎和健康牙龈的龈沟液中均可以检测到 CRP<sup>[23]</sup>。慢性牙周炎及侵袭性牙周炎患者龈沟液中的 CRP 水平高于健康对照, 而慢性牙周炎伴发糖尿病患者的龈沟液中 CRP 指标又高于单纯慢性牙周炎患者。龈沟液中 CRP 的水平与局部牙龈炎症表现一致, PLI、BI、牙周袋深度数值越大者其 CRP 检出率越高。Fitzsimmons 等<sup>[24]</sup>进一步证实, CRP 可以作为慢性牙周炎(伴或不伴糖尿病)的局部炎症指标, 龈沟液中高水平的 CRP 预示着罹患牙周炎的高风险。本研究糖尿病组的龈沟液样本 CRP 检出率显著高于对照组, 这提示青少年糖尿病患者患牙周疾患的风险性可能高于正常对照。

既往观点认为 CRP 主要由肝脏生成, 并可在其他组织局部(如单核细胞和淋巴细胞)合成<sup>[25]</sup>, 但 Lu 等<sup>[26]</sup>证实牙龈组织的上皮细胞以及结缔组织的内皮细胞能够自行合成 CRP。因此, 龈沟液中的 CRP 可能来自于循环系统经肝脏合成, 也可能来源于局部牙龈组织。本研究中, 糖尿病组龈沟液中 CRP 的检出率高于健康对照组, 但是血浆 CRP 水平无显著差异, 这表明局部合成的 CRP 可能是龈沟液中 CRP 水平的主要影响因素, 但尚不足以对血浆 CRP 造成显著影响。龈沟液中 CRP 与血浆 CRP 水平的关系有待进一步研究。

在牙龈存在炎症时, 龈沟液中 IL-1 $\beta$  浓度升高。现有研究证实, 成人牙周炎患者龈沟液中 IL-1 $\beta$  水平高于健康牙龈或牙龈炎者, 活动性炎症部位的 IL-

IL-1 $\beta$  水平高于稳定部位。龈沟液中 IL-1 $\beta$  的浓度有个体差异性,同一患者,牙龈健康和炎症时的龈沟液中 IL-1 $\beta$  水平有相关性,而单纯牙龈炎患者龈沟液中 IL-1 $\beta$  水平是否升高目前文献报道不一。Becerik 等<sup>[27]</sup> 报道,牙龈炎患者龈沟液中 IL-1 $\beta$  水平与健康对照无显著差异,这与本研究结果一致。

血浆中的 IL-1 $\beta$  受到牙龈炎的影响与龈沟液不同,通常,血浆中的 IL-1 $\beta$  浓度处于较低的水平,介导局部炎症反应仅需较低水平的 IL-1 $\beta$ 。血液循环中较高浓度的 IL-1 $\beta$  会引起发热,促进肝内急性期反应蛋白的合成等。Orozco 等<sup>[28]</sup> 的研究表明,全身健康、无伴发系统性疾病牙龈炎患者其血清中 IL-1 $\beta$  浓度低于可检测水平。本研究中所有观察对象均无牙周炎,仅有不同程度的牙龈炎,他们血浆中 IL-1 $\beta$  浓度均很低,与上述研究结果相符。

由于本研究受取材条件限制,样本量小,糖尿病患者确诊发病时间较短,未对受试者患病情况纵向观察,所以不足以得出确切的研究结论。要充分阐明在糖尿病发病早期,糖尿病对牙周疾患患病风险性的影响,研究需进一步深化且需要多中心、大样本的纵向研究。

本研究结果表明,青少年糖尿病患者患病早期尚未发生牙周组织破坏,但牙龈炎症程度重于健康对照,牙周指数和龈沟液中 CRP 的变化可能增加青少年糖尿病人群罹患牙周疾病的风险。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 30(10): 893–942.
- [2] Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents [J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15(Suppl 20): 4–17.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090–1101.
- [4] Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009 [J]. JAMA, 2014, 311(17): 1778–1786.
- [5] Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches [J]. Diabetologia, 2013, 56(7): 1471–1488.
- [6] Xue H, Wu Y, Wang X, et al. Time trends in fast food consumption and its association with obesity among children in China [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151141.
- [7] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth [J]. Diabetes Care, 1999, 22(2): 345–354.
- [8] Praveen PA, Kumar SR, Tandon N. Type 2 diabetes in youth in South Asia [J]. Curr Diab Rep, 2015, 15(2): 571.
- [9] 孟焕新. 牙周炎与糖尿病的关系 [J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39(1): 18–20.
- [10] Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 1993, 16(1): 329–334.
- [11] Dinarello CA. The interleukin-1 family: 10 years of discovery [J]. FASEB J, 1994, 8(15): 1314–1325.
- [12] Jager J, Grémeaux T, Cormont M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression [J]. Endocrinology, 2007, 148(1): 241–251.
- [13] Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: Role in type 2 diabetes [J]. Clinica Chimica Acta, 2012, 413(15–16): 1163–1170.
- [14] Kardeşler L, Buduneli N, Biyikoğlu B, et al. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1 $\beta$ , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and relationship with periodontal disease [J]. Clin Biochem, 2008, 41(10–11): 863–868.
- [15] Bin L, Yehong Y, Zhihong Y, et al. Insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity [J]. Cardiovasc Diabetol, 2010(9): 92.
- [16] Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, et al. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients [J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(1): 152–156.
- [17] Noack B, Genco RJ, Trevisan M, et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level [J]. J Periodontol, 2001, 72(9): 1221–1227.
- [18] Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(4): 277–290.
- [19] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship [J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 21–31.
- [20] Manouchehr-Pour M, Bissada NF. Periodontal disease in juvenile and adult diabetic patients: a review of the literature [J]. J Am Dent Assoc, 1983, 107(5): 766–770.
- [21] Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study [J]. Diabetes Care, 2006, 29(2): 295–299.
- [22] 廖雁婷, 和璐, 李蓬, 等. 北京城区2型糖尿病患者牙周状况研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 2(4): 248–252.
- [23] Megson E, Fitzsimmons T, Dharmapatni K, et al. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(9): 797–804.
- [24] Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, et al. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(1): 30–36.
- [25] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48487–48490.
- [26] Lu Q, Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(9): 789–796.
- [27] Becerik S, öztürk Vö, Atmaca H, et al. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases [J]. J Periodontol, 2012, 83(10): 1304–1313.
- [28] Orozco A, Gemmell E, Bickel M, et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis [J]. Oral Microbiol Immunol, 2006, 21(4): 256–260.