

口腔健康状况与胃肠道癌的相关性研究

吴加加, 沈子行, 黄君豪, 丁红忠*

安徽医科大学附属巢湖医院口腔科, 安徽 巢湖

收稿日期: 2025年4月26日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月28日

摘要

目的: 本研究的目的是通过唾液褪黑激素(Melatonin hormone, MT)、龈沟液白介素-10 (interleukin-10, IL-10)及白介素-6 (interleukin-6, IL-6)水平改变分析胃肠道癌与慢性牙周炎的相关性。方法: 通过比较健康组(H组)、胃肠道癌组(Gastrointestinal cancer, GIC组)、慢性牙周炎组(Chronic periodontitis, CP组)、胃肠道癌伴慢性牙周炎组(GIC + CP组)四组之间的唾液MT水平、龈沟液IL-10及IL-6水平, 同时记录四组临床牙周状况及评估OHIP-14得分, 探究慢性牙周炎与胃肠道癌之间的相关性。结果: 四组受试者的龈沟液IL-10及IL-6、OHIP-14得分水平差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 唾液MT在CP组和GIC + CP组中比较, 差异无统计学意义(采用Mann-Whitney U检验, $P = 0.071$); GIC患者龈沟液中IL-6水平与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈正相关($r = 0.422, 0.572, 0.652, 0.674, P < 0.05$); 唾液中MT水平与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈负相关($r = -0.582, -0.643, -0.823, -0.843, P < 0.05$); 龈沟液中IL-10水平与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈负相关($-0.343, -0.397, -0.649, -0.650, P < 0.05$); IL-6、IL-10、牙龈出血、牙结石存在、OHIP-14、吸烟是GIC患者发生CP的影响因素, MT、PD、AL、OHIP-14是CP患者发生GIC的影响因素。结论: 口腔健康状况与胃肠道癌之间存在相关性, 胃肠道癌与慢性牙周炎呈相互促进关系; 健康人群需注重口腔健康特别是牙周状况的维护; 唾液及GCF有希望作为对于CP、GIC新的评估监测辅助手段。GIC患者唾液MT水平与慢性牙周炎临床表现呈相关性, 临床上可通过检测唾液MT水平作为动态评估体内炎症因子水平的新方法。

关键词

胃肠道癌, 慢性牙周炎, IL-10, IL-6, 唾液褪黑素, OHIP-14

Study on the Correlation between Oral Health Status and Gastrointestinal Cancer

Jiajia Wu, Zihang Shen, Junhao Huang, Hongzhong Ding*

Department of Stomatology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu Anhui

Received: Apr. 26th, 2025; accepted: May 19th, 2025; published: May 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 吴加加, 沈子行, 黄君豪, 丁红忠. 口腔健康状况与胃肠道癌的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2053-2062. DOI: 10.12677/acm.2025.1551591

Abstract

Objective: The purpose of this study was to analyze the association of gastrointestinal cancer with chronic periodontitis by examining changes in salivary melatonin (MT), interleukin-10 (IL-10) and interleukin-6 (IL-6) levels in the gingival crevicular fluid. **Methods:** The levels of salivary MT, as well as IL-10 and IL-6 in gingival crevicular fluid, were compared among four groups: the healthy group (H Group), the gastrointestinal cancer group (GIC Group), the chronic periodontitis group (CP Group), and the group with both gastrointestinal cancer and chronic periodontitis (GIC + CP Group). Additionally, the clinical periodontal status and the scores of OHIP-14 were recorded to investigate the correlation between chronic periodontitis and gastrointestinal cancer. **Results:** The levels of IL-10 and IL-6 in gingival crevicular fluid and the OHIP-14 scores among the four groups of subjects were significantly different ($P < 0.05$). The levels of MT in saliva between the CP group and the GIC + CP group were not significantly different (Mann-Whitney U test, $P = 0.071$). In patients with GIC, the levels of IL-6 in GCF were positively correlated with periodontal clinical indices (BI, CI, PD, AL) ($r = 0.422, 0.572, 0.652, 0.674, P < 0.05$). The levels of MT in saliva were negatively correlated with periodontal clinical indices (BI, CI, PD, AL) ($r = -0.582, -0.643, -0.823, -0.843, P < 0.05$). The levels of IL-10 in GCF were negatively correlated with periodontal clinical indices (BI, CI, PD, AL) ($r = -0.343, -0.397, -0.649, -0.650, P < 0.05$). IL-6, IL-10, gingival bleeding, calculus presence, OHIP-14, and smoking were identified as influencing factors for the occurrence of CP in GIC patients. MT, PD, AL, and OHIP-14 were identified as influencing factors for the occurrence of GIC in CP patients. **Conclusion:** There is a correlation between oral health status and gastrointestinal cancer, with chronic periodontitis and gastrointestinal cancer exhibiting a mutually reinforcing relationship. Healthy individuals should prioritize the maintenance of oral health, particularly periodontal status. Saliva and GCF hold promise as new auxiliary tools for evaluating and monitoring CP and GIC. The salivary MT level in GIC patients correlates with the clinical manifestations of chronic periodontitis. Clinically, detecting salivary MT levels can serve as a novel method for dynamically assessing inflammatory factor levels *in vivo*.

Keywords

Gastrointestinal Cancer, Chronic Periodontitis, IL-10, IL-6, Salivary Melatonin, OHIP-14

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周状况是口腔健康状况的代表之一，当发生慢性牙周炎时可导致口腔多种临床表现的变化。慢性牙周炎(Chronic periodontitis, CP)是一种由细菌定植引起的慢性炎症性疾病，会导致牙槽骨吸收破坏和牙周组织附着丧失。慢性牙周炎的发病率很高，影响了全球 90%的人口，因此大大增加了全球慢性病的负担[1] [2]。胃肠道癌(Gastrointestinal cancer, GIC)指的是发生在消化道和消化系统的恶性肿瘤病变，包括：结肠癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、神经内分泌癌及食道癌等，对人类健康构成巨大威胁，严重可致人死亡。胃肠道癌占全球所有癌症的 25%以上，占相关死亡人数的 35%。吸烟、饮酒、饮食因素等是胃肠道癌症的传统危险因素，但新兴证据表明，慢性(亚)炎症和肠道微生物群的变化也可能发挥关键作用[3] [4]。

褪黑素(Melatonin, MT)的化学名为 5-甲氧基-N-乙酰色胺。据统计数据表明，成年后血中 MT 主要来源于胃肠道中的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell) [5]。曾有研究发现消化道肿瘤患者进展期血清 MT 水

平明显下降。其原因与消化道褪黑素受体细胞(M-cell)数量明显减少和肠嗜铬细胞的密度下降有关[6]。MT具有免疫调节作用和抗氧化作用,是一种有效的抗氧化剂,可以防止活性氧类引起的炎症和细胞损伤,同时还具有强大的血管生成功能[7]。研究发现,慢性牙周炎症的破坏主要是由炎症细胞因子(IL-6 上升、IL-10 下降等)及免疫系统细胞释放活性氧基团(ROS)导致的[8]。MT可能对慢性牙周炎有益,它们能抑制骨吸收、破坏活性氧基团,刺激成骨细胞分化[7]。最近有研究表明,口腔和胃肠道是相互联系的,二者可以相互影响,尤其是从免疫学和微生物学的角度来看[9]。

目前,关于胃肠道癌症与慢性牙周炎之间的相关性,许多学者通过观察性研究已经建立了两者之间的关系,但结果并不完全一致。C Sheng 等人并不支持牙周炎与口腔癌、胃癌和食道癌之间存在因果关系[10]。Baima G 等人认为慢性牙周炎和口腔菌群失调在肠道致癌过程中起作用[11]。本研究旨在通过对慢性牙周炎伴胃肠道肿瘤患者唾液中 MT 表达情况及龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)中炎症因子 IL-6、IL-10 表达情况,探讨口腔健康状况与胃肠道癌之间的相关性,为临床诊断及评估提供新参考。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

选取 2023 年 11 月~2024 年 4 月期间就诊于安徽医科大学附属巢湖医院的胃肠道癌患者、慢性牙周炎患者及体检中心健康者。根据检查结果共分为 4 组:胃肠道肿瘤组 32 例、胃肠道肿瘤伴牙周炎组 30、牙周炎组 26 例、健康对照组 34 例。纳入标准:①牙周炎患者符合慢性牙周炎诊断标准[12];②病理检查确诊胃肠道恶性肿瘤的患者;③心理精神方面正常;④告知患者及其家属研究意义,经过患者及其家属同意;年龄 35~74 岁;⑤近半年内未接受过牙周治疗;无口腔黏膜病、涎腺疾病及其他口腔疾病的患者。排除标准:①临床资料不全、不能配合检查、样本收集及拒绝接受实验的患者;②存在牙龈活动性出血者、全口无牙颌患者;妊娠期妇女;③先天性或后天患有软骨症、维生素 D 缺乏症等;④最近 6 个月内接受过抗生素、免疫抑制剂、苯妥英钠、钙通道阻滞剂等药物;⑤出现严重不良事件;⑥身体质量指数(BMI)大于 28;⑦内分泌系统疾病或冠心病、动脉粥样硬化等心血管疾病。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书,且本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(KYXM-202310-042)。

2.2. 方法

2.2.1. 资料收集

包括年龄(Age)、性别(F 女性, M 男性)、唾液褪黑素水平、龈沟液中 IL-6 及 IL-10、临床牙周指标、《口腔健康影响程度量表(Oral health impact scale, OHIP-14)》[13] [14] (表 1)。

2.2.2. 唾液标本的采集

研究者于清晨 8~10 时在患者静息状态下收集标本,采集前不刷牙不进食不咀嚼,使用清水正确漱口,受试者采取端坐位,含胸微收下颌,舌抵上腭,任唾液自然由口底蓄积。研究者使用去针头的一次性注射器收集非刺激性全唾液 2 ml,收集过程中不碰触口底黏膜。室温下静置 2 h 后,将标本以 3000 r/min, 4℃离心 15 分钟,取上清液保存于-80℃冰箱待测。

2.2.3. 龈沟液的采集

Whatman3#滤纸裁剪为若干 2 mm × 10 mm 滤纸条,随后进行高压灭菌备用。在采样前 30 min,选择无菌 EP 管,每管内置 6 根滤纸条,编号备用。研究对象上下颌两侧选择探诊最深位点 2 个,全口腔内共采集 6 个位点。具体方法是:将取样牙用棉卷润湿,随后采用尖探针对于牙龈侧面菌斑进行刮擦,然后用气枪吹干牙表面,滤纸条轻轻插入取样牙周袋内,直至出现轻微阻力为止;滤纸条放置 30 s 取出,置于

EP 管内密封,但若滤纸条带血则不能采用,需要换牙位重取样,随后登记编号。在 EP 管内加入 1 m PBS 缓冲液密封,置入 3℃ 冰箱静置 1 h 后低温离心(3000 r/min) 20 min,吸取离心后上清液,分装于另一无菌 EP 管中于-80℃ 冰箱内保存,登记编号备用。

2.2.4. 唾液 MT、龈沟液中 IL-6、IL-10 浓度检测

应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定龈沟液中 IL-6、IL-10 的含量及唾液 MT 含量(IL-6 货号: JL14113; IL-10 货号: JL19246; MT 货号: JL12764; 以上试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司; 中国),检测步骤完全按照产品说明书操作。

2.2.5. 牙周指标的记录

根据世界卫生组织制定的口腔健康调查基本方法,使用 Williams 探针,探诊力度 ≤ 25 g,测量口腔内所有牙齿牙周袋深度(probing depth, PD)、附着丧失(attachment loss, AL)、牙石指数(calculus index, CI)、出血指数(blooding index, BI)等。记录牙周相关参数,分值参考《牙周病学》中的标准[15]。记录牙总数、失牙数。所有口腔检查均有 2 名检查者完成,2 名检查者进行一致性检验,可靠度优。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,符合非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用参数检验(独立样本 t 检验或单因素方差分析)或非参数检验(U 检验或 K-W 检验);计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用卡方检验。相关性采用 Pearson 相关或 Spearman 相关;回归分析采用二元逻辑性回归;绘制受试者工作特征(ROC)曲线;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 观察组和健康对照组基线资料比较

观察组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);健康对照组的 MT、IL-10 均高于 CP 组、GIC 组、GIC + CP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);健康对照组的 IL-6、OHIP-14 均低于 CP 组、GIC 组、GIC + CP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MT 在 CP 组和 GIC + CP 组中比较,差异无统计学意义(采用 Mann-Whitney U 检验, $P = 0.071$);IL-10 在 CP 组和 GIC + CP 组中比较,差异有统计学意义(采用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.001$);IL-6 在 CP 组和 GIC + CP 组中比较,差异有统计学意义(采用两独立样本 t 检验, $P < 0.001$) (见表 1)。

Table 1. Baseline data sheet
表 1. 基线资料表

	H 组 n = 34	GIC 组 n = 32	GIC + CP 组 n = 30	CP 组 n = 26	P
Age	62.32 $\pm$ 4.66	63.38 $\pm$ 5.45	64.00 $\pm$ 3.24	61.35 $\pm$ 2.67	0.062
MT	24.42 $\pm$ 2.03	20.45 $\pm$ 1.81	12.60 $\pm$ 2.09	13.77 $\pm$ 0.68	<0.001
IL-10	20.41 $\pm$ 1.54	13.99 $\pm$ 1.81	10.87 $\pm$ 1.18	17.84 $\pm$ 1.10	<0.001
IL-6	9.09 $\pm$ 1.19	17.40 $\pm$ 1.49	19.92 $\pm$ 1.02	11.46 $\pm$ 1.28	<0.001
PD	2.00 (1.75, 2)	2 (2, 2)	5 (4, 6)	4 (4, 5)	<0.001
AL	0 (0, 0)	0 (0, 0)	3 (2, 4)	2 (2, 3)	<0.001

续表

M	38.2%	34.4%	53.3%	50.0%	0.377
F	61.8%	65.6%	46.7%	50.0%	
BI					
0°	82.4%	78.1%	23.3%	42.3%	<0.001
I°	17.6%	21.9%	66.7%	53.8%	<0.001
II°	0%	0%	10%	3.8%	<0.001
CI					
0°	76.5%	56.3%	3.3%	19.2%	<0.001
I°	23.5%	43.8%	63.3%	53.8%	<0.001
II°	0%	0%	30%	26.9%	<0.001
III°	0%	%0	3.3%	0%	<0.001
OHIP-14 得分	3.59 ± 1.37	9.34 ± 3.03	21.33 ± 4.74	15.27 ± 3.98	<0.001

Age、MT、IL-10、OHIP-14 得分、PD、AL 采用 Kruskal-Wallis H 检验；IL-6 采用单因素 ANOVA 检验；Male、BI、CI 采用卡方检验。

3.2. GIC 患者唾液 MT 及 GCFIL-6、IL-10 的表达水平与牙周临床指标的相关性

对 GIC 患者唾液 MT 及 GCFIL-6、IL-10 的表达水平与牙周临床指标进行相关性分析，结果发现，GCFIL-6 含量与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈正相关(P < 0.05)；唾液 MT、GCFIL-10 浓度水平与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈负相关(P < 0.05) (见表 2)。

Table 2. Correlation analysis between expression levels of GIC patients' test samples and periodontal clinical indicators
表 2. GIC 患者检测样本表达水平与牙周临床指标的相关性分析

指标	BI		CI		PD		AL	
	rs	P	rs	P	rs	P	rs	P
MT	-0.582	<0.001	-0.643	<0.001	-0.823	<0.001	-0.843	<0.001
IL-10	-0.343	0.006	-0.397	<0.001	-0.649	<0.001	-0.650	<0.001
IL-6	0.422	<0.001	0.572	<0.001	0.652	<0.001	0.674	<0.001

BI、CI、PD、AL 与检测样本采用 Spearman 相关分析。

3.3. 采用二元 Logistic 回归分析方法探讨 GIC 与 CP 之间的影响因素

IL-6、牙龈出血、牙结石存在、OHIP-14、吸烟为 GIC 患者发生 CP 的危险因素，IL-10 为 GIC 患者发生 CP 的保护因素(见表 3)；PD、AL、OHIP-14 为 CP 患者发生 GIC 的危险因素(见表 4)。

Table 3. Factors influencing CP in GIC patients (univariate regression analysis)
表 3. GIC 患者发生 CP 的影响因素(单因素回归分析)

	β	SE	Wald χ^2	OR (95% CI)	P
IL-6	2.194	0.602	13.261	8.971 (2.754~29.221)	<0.001
IL-10	-1.827	0.513	12.687	0.161 (0.059~0.440)	<0.001

续表

牙龈出血	2.463	0.608	16.425	11.735 (3.567~38.608)	<0.001
牙结石存在	3.619	1.078	11.274	37.286 (4.510~308.244)	<0.001
OHIP-14	0.596	0.151	15.590	1.814 (1.350~2.438)	<0.001
吸烟	1.812	0.648	7.827	6.125 (1.721~21.803)	0.005

Table 4. Factors influencing CP in GIC patients (univariate regression analysis)

表 4. CP 患者发生 GIC 的影响因素(单因素回归分析)

	β	SE	Wald χ^2	OR (95% CI)	P
MT	-0.488	0.202	5.840	0.614 (0.413~0.912)	0.016
PD	0.734	0.321	5.231	2.083 (1.111~3.907)	0.022
AL	0.946	0.324	8.522	2.576 (1.365~4.863)	0.004
OHIP-14	0.319	0.089	12.850	1.376 (1.156~1.639)	<0.001

注：因 MT 为本实验重要研究因素，故纳入此统计。

3.4. 龈沟液中 IL-6、IL-10 单独及二者联合指标对 GIC 患者发生 CP 的诊断价值(IL-10 图像中以倒数处理)

结果显示，龈沟液中 IL-6、IL-10 单独诊断 CP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.932、0.929，均小于 2 项指标联合诊断的 0.982 (其中 IL-10 与 2 项联合指标具有统计学差异， $P = 0.025$) (见图 1、表 5)。

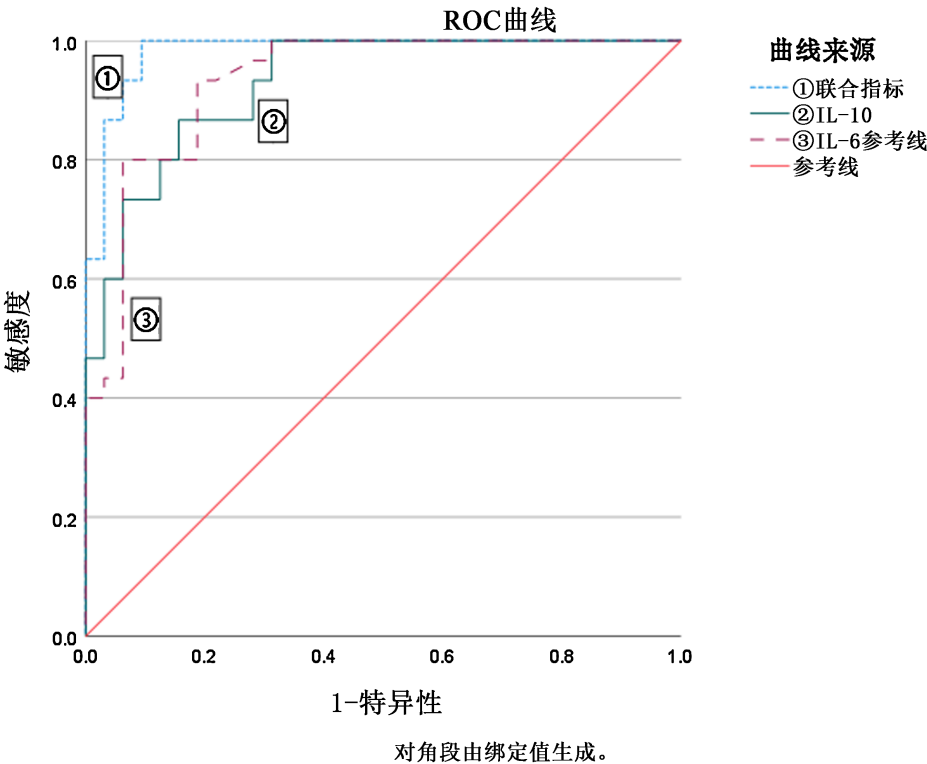


Figure 1. ROC curve of CP occurrence in GIC patients

图 1. GIC 患者发生 CP 的 ROC 曲线图

Table 5. ROC value of CP occurrence in GIC patients
表 5. GIC 患者发生 CP 的 ROC 值

	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P	AUC (95% CI)
IL-6	93.3	81.2	18.62	0.745	<0.05	0.932 (0.872~0.993)
IL-10	86.7	84.4	0.082	0.711	<0.05	0.929 (0.871~0.988)
联合指标	100	90.6	-	0.906	<0.05	0.982 (0.956~1.008)

注：—表示无数据。

4. 讨论

慢性牙周炎是指牙周组织结构发生炎症、形成牙周破坏的感染性疾病,随着时间的推移病情会恶化。牙周病学既定的临床指标缺乏一致性和特异性,因此很难发现牙周组织恶化的情况、评估治疗效果以及衡量患者对疾病传播的敏感性。牙周诊断学的进步促成了“生物标志物”等工具的开放,这些工具可以检测和分类牙周风险[16][17]。越来越多的证据表明慢性牙周炎与口腔癌、胃肠癌和胰腺癌有关。特别是口腔致病菌的特定菌株(例如牙龈卟啉单胞菌)[18]可能通过血源性和肠道途径转移,通过调节胃肠道抗肿瘤免疫系统(即肿瘤浸润性 T 细胞)和增加促炎/致癌基因的表达,与食管、胃、胰腺和结直肠癌发生有关[19]。此外,已经表明,几种与牙周炎相关的物种诱导了与细胞增殖、细胞周期、凋亡、运输以及免疫和炎症反应相关的基因的表达。有趣的是,其中许多途径与癌症发生有关。其中,涉及 Toll 样受体(TLRs)和抗凋亡途径(如 PI3K/Akt、JAK/STAT 和 MAPK 途径)的激活、促凋亡蛋白表达的减少、细胞迁移和侵袭的增加以及转移的增强。目前关于“生物标志物”在慢性牙周炎及胃肠道肿瘤之间的相关性研究较为少见,本研究以唾液 MT、龈沟液中 IL-6 及 IL-10 为切入点,分析二者之间的相关性。由目前研究已知,吸烟是危害人体健康的高危行为,对口腔慢性牙周炎的发生及癌症的发展存在促进作用。因此,本实验将吸烟作为观察因素之一。本研究结果显示,IL-6 升高、IL-10 降低、牙龈出血、牙结石存在、OHIP-14 得分升高、吸烟为 GIC 患者发生 CP 的危险因素(见表 3); MT 水平降低、PD 升高、AL 升高、OHIP-14 得分升高为 CP 患者发生 GIC 的危险因素(见表 4)。由以上结果可推断,口腔健康状况及牙周情况改变是两种疾病相互影响的重要因素,进一步证明了慢性牙周炎与胃肠道癌症之间存在相关性,这与多数学者[11]的观点一致。因此,胃肠道癌症作为一种多病因疾病,在包括遗传因素、饮食、生活习惯等多方面的影响外,慢性牙周炎有可能成为胃肠道癌症发生的危险因素,维护口腔健康和保护牙周组织健康可以在一定程度上降低人体发生胃肠道癌症的概率。

成年后血中 MT 主要来源于胃肠道中的肠嗜铬细胞[5],其作为一种重要的抗氧化剂,通过其抗炎作用可以抑制免疫反应、氧化应激和防御性细胞浸润[7]。慢性牙周炎患者通过牙龈卟啉单胞菌产生肽基精氨酸脱亚胺酶(PPAD)使得 Th17/Tregs 比率失衡,Tregs 的减少进一步导致抗炎因子 IL-10 分泌减少[20]。IL-6 作为一种重要炎症因子,能作用于多种细胞,其可诱导破骨细胞成熟及抑制成纤维细胞、胶原细胞等牙周膜细胞的生长,并降低成纤维细胞的附着力,从而破坏牙周组织[21]。牙周炎的存在可能通过 Treg 和 IL-6 协同促进癌症进展[22]。研究表明 OHIP-14 评分信度高、效度可靠、性质稳定,可有效评价人群生存质量与患者主观症状及临床客观指标之间的相关性,得分越高提示口腔健康对个人生活质量的负面影响越大[23][24]。本研究结果显示,GIC + CP 组的 IL-10 显著低于 CP 组和 GIC 组,差异具有统计学意义;GIC + CP 组的 IL-6 显著高于 CP 组和 GIC 组,差异具有统计学意义;GIC + CP 组的 MT 显著低于 GIC 组而稍低于 CP 组(见表 1)。Almughrabi OM 等[25]研究发现病变牙周组织中龈沟液和唾液中褪黑激素水平明显下降,尤其是牙周炎。结合本研究可以推断,患有 GIC 的患者口腔健康程度及牙周状况对患

者体内 MT 水平影响较大,可能会加重 GIC 患者的临床症状及影响预后,这一结论与 Baima G 等[11]的研究结果相似。对于 CP 患者而言,其 OHIP-14 得分显著高于 H 组和 GIC 组(见表 1),可知通过患者的口腔状况自我评价和满意程度方面,该人群的生存质量较 H 组和 GIC 组差。OHIP-14 得分较高的 CP 患者可能存在部分精神焦虑、睡眠障碍等情况,由此导致体内 MT 水平下降明显,从而使得 GIC 对 CP 的影响相对变小。由以上说明慢性牙周炎作为一种慢性炎症性疾病,对机体起重要影响作用。

MT 作为一种有益激素,可能对慢性牙周炎存在有益作用[7],它们可以抑制骨吸收,破坏活性氧,刺激成骨细胞分化[26]。IL-6 可诱导破骨细胞成熟和骨吸收以及抑制骨形成[21][27],在机体对抗细菌性感染的免疫调节过程中扮演着重要角色,其可参与调节宿主对细菌感染的反应[28]。近年来,GFC 以及血清中的 IL-6 水平可能是牙周病的重要诊断和预后因素这一观点已成为许多研究的主题[22]。白细胞介素 10 (IL-10)也是一种以免疫抑制特性而闻名的多效性细胞因子。IL-10 抑制金属蛋白酶的产生,同时增加巨噬细胞中金属蛋白酶组织抑制剂的合成[29]。有研究表明,IL-10 可以抑制破骨细胞分化和骨溶解[30]。本研究结果显示,GIC 患者体内 MT 及 IL-10 与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈负相关,IL-6 与牙周临床指标(BI、CI、PD、AL)呈正相关;MT 较 IL-10 而言,其与牙周临床指标的相关性更强(见表 2)。由以上结果可得出,GIC 患者体内 MT 水平及炎症因子 IL-10、IL-6 水平的改变可影响机体牙周健康状况,唾液 MT 降低、龈沟液 IL-10 降低、龈沟液 IL-6 升高可进一步加重 GIC + CP 患者口腔内慢性牙周炎的临床表现,并且可能影响慢性牙周炎的临床预后。Meenakshi S 等[7]研究结果表明,MT 也可以作为牙周疾病的风险指标,与本实验结果一致。

随着 CP 严重程度的加重,临床指标 PD、AL、BI 逐渐升高,目前临床上对于 CP 的诊断仍主要依靠 AL、牙槽骨吸收等临床指标。本研究 ROC 曲线分析结果显示:IL-10 和 IL-6 联合诊断 GIC 患者发生 CP 的价值较高,且具有较高的灵敏度和特异性,可为临床诊断慢性牙周炎和判断患者病情严重程度提供一定的参考依据(见图 1、表 5)。唾液作为血浆的“超滤液”,含有游离的具有生物活性的激素;GCF 从龈沟和结缔组织毛细血管浸入组织,又通过组织中的淋巴回流而吸收,使得 GCF 与血清中的炎症反应因子具有一致性。以唾液和龈沟液作为一种新兴的检测方式,优点在于无创无痛、简单方便,且无血源性感染的风险,有利于跨科室、跨地区的合作。

综上所述,口腔健康状况与胃肠道癌之间存在相关性,胃肠道癌与慢性牙周炎呈相互促进关系,但本研究中纳入的样本量较少,且属于横断面研究,无法确定两者之间的因果关系。健康人群需注重口腔健康的特别是牙周状况的维护,唾液及 GCF 有望作为对于 CP、GIC 新的评估监测辅助手段。GIC 患者唾液 MT 水平与慢性牙周炎临床表现呈相关性,临床上可通过检测唾液 MT 水平作为动态评估体内炎症因子水平的新方法。本文研究设计存在不足,后期还需扩大样本量进一步深入研究。同时,本文声明,该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

CAD 联合 3D 打印应用于自体牙移植的研究(编号: 2024AH050777)。

参考文献

- [1] Martínez-García, M. and Hernández-Lemus, E. (2021) Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Frontiers in Physiology*, 12, Article 709438. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709438>
- [2] Albuquerque-Souza, E. and Sahingur, S.E. (2022) Periodontitis, Chronic Liver Diseases, and the Emerging Oral-Gut-Liver Axis. *Periodontology* 2000, 89, 125-141. <https://doi.org/10.1111/prd.12427>
- [3] Nwizu, N., Wactawski-Wende, J. and Genco, R.J. (2020) Periodontal Disease and Cancer: Epidemiologic Studies and Possible Mechanisms. *Periodontology* 2000, 83, 213-233. <https://doi.org/10.1111/prd.12329>

- [4] Sulaiman, Y., Pacauskienė, I.M., Šadzevičienė, R. and Anuzyte, R. (2024) Oral and Gut Microbiota Dysbiosis due to Periodontitis: Systemic Implications and Links to Gastrointestinal Cancer: A Narrative Review. *Medicina*, **60**, Article 1416. <https://doi.org/10.3390/medicina60091416>
- [5] Vaccaro, R., Casini, A., Severi, C., Lamazza, A., Pronio, A. and Palma, R. (2023) Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract. *Diagnostics*, **13**, Article 204. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020204>
- [6] Anisimov, V.N., Kvetnoy, I.M., Chumakova, N.K., Kvetnaya, T.V., Molotkov, A.O., Pogudina, N.A., et al. (1999) Melatonin and Colon Carcinogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology*, **51**, 47-52. [https://doi.org/10.1016/s0940-2993\(99\)80062-1](https://doi.org/10.1016/s0940-2993(99)80062-1)
- [7] Meenakshi, S. and Malaiappan, S. (2020) Role of Melatonin in Periodontal Disease—A Systematic Review. *Indian Journal of Dental Research*, **31**, 593-600. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_227_18
- [8] Wang, C., Wang, L., Wang, X. and Cao, Z. (2022) Beneficial Effects of Melatonin on Periodontitis Management: Far More than Oral Cavity. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14541. <https://doi.org/10.3390/ijms232314541>
- [9] Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T.M. and Kamada, N. (2020) The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *Journal of Dental Research*, **99**, 1021-1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>
- [10] Sheng, C., Han, X., Li, M., Jia, X. and Wang, K. (2024) Periodontitis and the Risk of Oral, Gastric and Esophageal Cancers: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Australian Dental Journal*, **69**, 304-311. <https://doi.org/10.1111/adj.13028>
- [11] Baima, G., Ribaldone, D., Romano, F., Aimetti, M. and Romandini, M. (2023) The Gum-Gut Axis: Periodontitis and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Cancers*, **15**, Article 4594. <https://doi.org/10.3390/cancers15184594>
- [12] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度牙周炎诊断标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(2): 67-71.
- [13] 辛蔚妮, 凌均染. 口腔健康影响程度量表的验证研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2006(4): 242-245
- [14] Feng, Y., Lu, J., Ouyang, Z., Xue, L., Li, T., Chen, Y., et al. (2022) The Chinese Version of the Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) Questionnaire among College Students: Factor Structure and Measurement Invariance across Genders. *BMC Oral Health*, **22**, Article No. 405. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02441-6>
- [15] 孟焕新. 牙周病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 116.
- [16] Isola, G. (2021) Advances in Biomarkers and Diagnostics in Periodontitis and Oral Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 1886. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041886>
- [17] Bagde, H., Salam, T.A., Algharbi, E.M., AlSane, M.I., Almalki, M.M., Alshahrani, R.S., et al. (2023) Salivary Soluble CD44 Level in Chronic Periodontitis—A Comparative Assessment between Preoperative and Postoperative Scaling and Root Planing. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **15**, S508-S512. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_588_22
- [18] Reyes, L. (2021) Porphyromonas Gingivalis. *Trends in Microbiology*, **29**, 376-377. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.010>
- [19] Baima, G., Minoli, M., Michaud, D.S., Aimetti, M., Sanz, M., Loos, B.G., et al. (2023) Periodontitis and Risk of Cancer: Mechanistic Evidence. *Periodontology 2000*, **96**, 83-94. <https://doi.org/10.1111/prd.12540>
- [20] Deng, J., Lu, C., Zhao, Q., Chen, K., Ma, S. and Li, Z. (2021) The Th17/Treg Cell Balance: Crosstalk among the Immune System, Bone and Microbes in Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, **57**, 246-255. <https://doi.org/10.1111/jre.12958>
- [21] Mazurek-Mochol, M., Bonsmann, T., Mochol, M., Poniewierska-Baran, A. and Pawlik, A. (2024) The Role of Interleukin 6 in Periodontitis and Its Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2146. <https://doi.org/10.3390/ijms25042146>
- [22] Kajihara, R., Sakai, H., Han, Y., Amari, K., Kawamoto, M., Hakoyama, Y., et al. (2022) Presence of Periodontitis May Synergistically Contribute to Cancer Progression via Treg and Il-6. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 11584. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15690-w>
- [23] Purisinsith, S., Kanjanabuch, P., Phannajit, J., Kanjanabuch, T., Puapatanakul, P., Johnson, D.W., et al. (2022) Oral Health-Related Quality of Life, a Proxy of Poor Outcomes in Patients on Peritoneal Dialysis. *Kidney International Reports*, **7**, 2207-2218. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.07.008>
- [24] Molania, T., Malekzadeh Shafaroudi, A., Taghavi, M., Ehsani, H., Moosazadeh, M., Haddadi, A., et al. (2021) Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL) in Cardiovascular Patients Referring to Fatima Zahra Hospital in Sari, Iran. *BMC Oral Health*, **21**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01756-0>
- [25] Almughrabi, O.M., Marzouk, K.M., Hasanato, R.M. and Shafik, S.S. (2012) Melatonin Levels in Periodontal Health and

-
- Disease. *Journal of Periodontal Research*, **48**, 315-321. <https://doi.org/10.1111/jre.12010>
- [26] Sung, C., Lin, F., Huang, R., Fang, W., Cheng, W., Tsai, Y.C., *et al.* (2022) Periodontitis, *Helicobacter pylori* Infection, and Gastrointestinal Tract Cancer Mortality. *Journal of Clinical Periodontology*, **49**, 210-220. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13590>
- [27] Apolinário Vieira, G.H., Aparecida Rivas, A.C., Figueiredo Costa, K., Ferreira Oliveira, L.F., Tanaka Suzuki, K., Reis Messoria, M., *et al.* (2021) Specific Inhibition of IL-6 Receptor Attenuates Inflammatory Bone Loss in Experimental Periodontitis. *Journal of Periodontology*, **92**, 1460-1469. <https://doi.org/10.1002/jper.20-0455>
- [28] Plemmenos, G., Evangeliou, E., Polizogopoulos, N., Chalazias, A., Deligianni, M. and Piperi, C. (2021) Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 3032-3058. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200824112732>
- [29] Lacraz, S., Nicod, L.P., Chicheportiche, R., Welgus, H.G. and Dayer, J.M. (1995) IL-10 Inhibits Metalloproteinase and Stimulates TIMP-1 Production in Human Mononuclear Phagocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 2304-2310. <https://doi.org/10.1172/jci118286>
- [30] Gao, X., Ge, J., Zhou, W., Xu, L. and Geng, D. (2022) IL-10 Inhibits Osteoclast Differentiation and Osteolysis through MEG3/IRF8 Pathway. *Cellular Signalling*, **95**, Article 110353. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110353>