

白介素-6在炎症性贫血与慢性牙周炎患者中的相关性研究

沈子行, 吴加加, 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5月23日; 录用日期: 2025年6月16日; 发布日期: 2025年6月23日

摘要

目的: 探究白介素-6及牙周指标在炎症性贫血(anemia of inflammation, AI)与慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)患者中的相关性。方法: 收集2023年11月~2024年1月期间就诊于安徽医科大学附属巢湖医院患者(主要为血液内科、口腔科、体检中心)共计142人。AI患者根据慢性牙周炎诊断标准, 将其分为AI + CP组, AI组。非AI患者分为CP组, 健康对照组(H组)。检查并统计四组牙周情况, 指标包括牙石指数(CI)、探诊出血指数(BI)、牙周探诊深度(PD)和附着丧失(AL)。统计比较四组口腔健康影响情况量表14 (OHIP-14)评分和龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF) IL-6水平。结果: 对四组IL-6水平、OHIP-14评分采用单因素方差分析, 差异具有统计学意义(IL-6: $F = 279.024$; OHIP-14: $F = 108.806$; $P < 0.05$)。对四组PD、AL水平采用Kruskal-Wallis检验, 差异皆具有统计学意义(PD: $H = 113.673$; AL: $H = 130.302$; $P < 0.05$)。对四组BI、CI水平采用卡方检验, 差异皆具有统计学意义(BI: $\chi^2 = 44.432$, $P < 0.05$; CI: $\chi^2 = 19.434$, $P = 0.022 < 0.05$)。在H组中, GCF IL-6水平与PD、CI水平呈正相关, $P < 0.05$; 在CP组与AI + CP组中, GCF IL-6水平与PD、AL、BI、CI皆呈正相关, $P < 0.05$; 在AI组中, GCF IL-6水平与BI呈正相关, $P < 0.05$ 。二元logistic回归模型分析结果显示, 较高水平的IL-6、BI、CI、OHIP-14评分是影响CP发生的危险因素。受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析, GCF IL-6诊断AI患者发生CP的最佳截断值为15.45 pg/ml, [曲线下面积(Area under the curve, AUC) (95% CI) = 0.954 (0.918~0.990), $P < 0.001$]。GCF IL-6诊断CP患者发生AI的最佳截断值为12.25 pg/ml, [AUC (95% CI) = 0.980 (0.963~0.997), $P < 0.001$]。结论: 慢性牙周炎与炎症性贫血之间具有相关性, 健康人群需注重口腔卫生特别是牙周状况的维护, GCF有望作为对于CP、AI新的评估监测辅助手段。GCF IL-6水平对于临床诊断AI与CP具有一定临床意义。

关键词

炎症性贫血, 慢性牙周炎, IL-6, 龈沟液

*通讯作者。

Correlation Study of Interleukin-6 in Patients with Anemia of Inflammation and Chronic Periodontitis

Zihang Shen, Jiajia Wu, Hongzhong Ding*

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

Received: May 23rd, 2025; accepted: Jun. 16th, 2025; published: Jun. 23rd, 2025

Abstract

Objective: Exploring the correlation between interleukin-6 and periodontal indicators in patients with anemia of inflammation (AI) and chronic periodontitis (CP). **Methods:** A total of 142 patients from the Hematology Department, Stomatology Department, and Physical Examination Centers of Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University (November 2023~January 2024) were enrolled. AI patients were categorized into AI + CP and AI groups based on CP diagnostic criteria, while non-AI patients were divided into CP and healthy control (H) groups. Periodontal parameters including calculus index (CI), bleeding index (BI), probing depth (PD), and attachment loss (AL) were assessed and recorded across the four groups. Statistical comparison of Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) scores and gingival crevicular fluid (GCF) IL-6 levels across four groups. **Results:** Significant differences in IL-6 levels and OHIP-14 scores across the four groups were observed using one-way ANOVA (IL-6: $F = 279.024$; OHIP-14: $F = 108.806$; $P < 0.05$). Kruskal-Wallis tests revealed statistically significant differences in probing depth (PD) and attachment loss (AL) across the four groups (PD: $H = 113.673$; AL: $H = 130.302$; $P < 0.05$). Chi-square tests revealed statistically significant differences in bleeding index (BI) and calculus index (CI) across the four groups (BI: $\chi^2 = 44.432$, $P < 0.05$; CI: $\chi^2 = 19.434$, $P = 0.022 < 0.05$). In the healthy group (H), GCF IL-6 levels showed positive correlations with probing depth (PD) and calculus index (CI) ($P < 0.05$). In both the chronic periodontitis (CP) and AI + CP groups, GCF IL-6 levels were positively correlated with PD, attachment loss (AL), bleeding index (BI), and CI ($P < 0.05$); In the anemia of inflammation group (AI), GCF IL-6 levels were positively correlated with bleeding index (BI) ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis revealed that elevated levels of IL-6, bleeding index (BI), calculus index (CI), and OHIP-14 scores were significant risk factors for the development of chronic periodontitis (CP). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis demonstrated that the optimal cutoff value of GCF IL-6 for diagnosing CP in AI patients was 15.45 pg/ml, with an area under the curve (AUC) of 0.954 (95% CI: 0.918~0.990; $P < 0.001$) and AI in CP patients was 12.25 pg/ml, with an area under the curve (AUC) of 0.980 (95% CI: 0.963~0.997; $P < 0.001$). **Conclusion:** There exists a correlation between chronic periodontitis and anemia of inflammation. Chronic periodontitis is associated with anemia of inflammation. Maintaining oral hygiene and periodontal health is critical for preventing systemic inflammation. GCF IL-6 shows promise as a biomarker for monitoring CP and AI, offering clinical diagnostic value for these conditions.

Keywords

Anemia of Inflammation, Chronic Periodontitis, IL-6, Gingival Crevicular Fluid



1. 引言

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是一种由口腔常驻菌群失调等多种致病因素引起的牙周支持组织破坏的慢性炎症性疾病。CP 与全身性疾病密切相关包括内分泌、糖尿病等,是最常见的口腔慢性感染性疾病[1]。炎症性贫血(anemia of inflammation, AI)是与慢性感染和炎症性疾病以及某些恶性肿瘤相关的轻中度贫血[2][3]。炎症性贫血,更广为人知的是慢性病贫血,流行病学调查数据显示,该类型贫血的全球发病率仅次于缺铁性贫血,居于第二位。值得注意的是,在临床住院患者群体中,特别是伴有慢性炎症性疾病的患者,AI 已成为最主要的贫血类型之一[4][5]。AI 与 CP 皆属于和炎症相关性疾病。CP 患者往往表现出 AI 体征,AI 患者往往也表现出 CP 体征。Luigi Nibali 等[6]对 800 多名牙周病患者进行牙周检查和血液检查,数据结果表明牙周炎的典型特征不仅是白细胞增多,而且有患 AI 的倾向。Guo 等[7]报道牙周炎患者的血清铁调素水平较高。Ali, Chinari J 等[8]关于牙周病中的炎症和免疫反应引起不同血液学参数的变化研究,亦表明慢性牙周炎与 AI 密切相关。IL-6 是人体中最常见的炎症相关细胞因子之一。龈沟内 IL-6 主要通过促进牙槽骨的吸收及影响成纤维细胞功能抑制牙周组织的修复从而加重牙周炎[9][10]。AI 的病理生理学起源于宿主防御系统,其特征是最终干扰铁代谢和红细胞产生的平行途径。铁调素是铁稳态的关键调控因子,是铁代谢的主要调节剂,也是已知 AI 发生的介质。IL-6 可通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导铁调素表达增加,导致膜铁转运蛋白在溶酶体中内化和降解,从而限制了铁的回收和血红蛋白合成的可用性[11]。IL-6 在慢性牙周炎与炎症性贫血的发生发展中皆起到重要的作用,目前多数研究聚焦于血液 IL-6 在 CP 与 AI 间的研究,较从血液中提取 IL-6 而言,龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF) IL-6 的采集具有无痛无创、无血源性感染、患者易于接受等优点,鉴于此,本文旨在探究 GCF IL-6 在 AI 与 CP 患者中的相关性。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究对象是 2023 年 11 月至 2024 年 1 月期间在安徽医科大学附属巢湖医院接受诊疗的患者(主要为血液内科、口腔科、体检中心的患者),共计 142 人。AI 患者根据慢性牙周炎诊断标准[12],将其分为 AI+CP 组, AI 组。非 AI 患者分为 CP 组,健康对照组(H 组)。为有效降低受试者主观因素对研究结果的潜在影响,本研究采用单盲设计,即受试者对分组情况及干预措施的具体内容并不知情,以确保数据收集的客观性和结果的准确性。实验前,研究对象均被告知本实验的目的及风险,要求自愿签署知情同意书。在安徽医科大学医学伦理委员会的严格审查后,本实验获得了正式批准,伦理编号为 KYXM-202310-041。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:① AI 的诊断根据邓家栋临床血液学第二版[13];② 牙周炎患者符合 CP 的诊断标准[12];③ 检测依从性好,能配合样本采集。

排除标准:① 怀孕者;② 服用补铁或其他治疗贫血药物;③ 有牙周治疗史或抗菌治疗史;④ 存在牙龈活动性出血或无牙颌者;⑤ 不能配合检查、样本收集及拒绝接受实验者;⑥ 慢性病合并的失血、溶血、肾衰竭、药物导致的骨髓抑制或肿瘤侵犯骨髓引起的贫血。

2.3. 样本采集、保存、检测及相关仪器

2.3.1. 龈沟液的采集

Whatman 3 滤纸裁剪为若干 2 mm × 10 mm 滤纸条, 随后进行高压灭菌备用。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, 随后采用尖探针对牙龈侧面菌斑进行刮擦, 然后用气枪吹干牙表面, 滤纸条轻插入取样牙周袋内, 至出现轻微阻力为止; 滤纸条放置 30 s 取出, 但若滤纸条带血则不能采用, 需要换牙位重取样, 随后登记编号后置于含 1 m PBS 缓冲液的 EP 管内密封, 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, 分装于另一洁净的 EP 管中于-80℃ 冰箱内保存, 登记编号备用。使用 IL-6 试剂盒采用双抗体夹心 ELISA 法进行检测。仪器: 自动平衡离心机(生产厂家: 南京昕仪生物科技有限公司)、DW-86L416G 医用超低温保存冰箱(生产厂家: 青岛海尔生物医疗股份有限公司)。IL-6 ELISA 试剂盒(生产厂家: 上海江莱生物科技有限公司, 货号: JL14113)。

2.3.2. 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。

2.3.3. 实验相关检查量表

- ① 口腔健康影响程度量表(OHIP-14)、② 口腔一般情况调查表、③ 牙周检查记录表。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。社会人口学信息、AI 评估指标及牙周检查结果均进行描述性统计。分类数据率和构成比的比较采用 χ^2 检验, 定量资料符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 不符合正态分布的以中位数(四分位数间距)表示。采用二元 Logistic 回归模型分析 GCF IL-6 浓度的影响因素。采用 ROC 曲线分析 GCFIL-6 对 AI 和 CP 的诊断效能。

3. 结果

四组中年龄比较差异具有统计学意义($F = 11.752, P < 0.05$), 其它一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。如表 1。

Table 1. Comparison of general data among the four groups [$(\bar{x} \pm s)$, n (%)]

表 1. 四组一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, n (%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	吸烟	高血压病史
		男	女			
对照组	34	13 (38.2%)	21 (61.8%)	51.68 ± 5.453	11 (32.35%)	10 (29.41%)
CP 组	27	14 (51.8%)	13 (48.2%)	53.48 ± 5.951	10 (37.03%)	11 (40.74%)
AI + CP 组	40	26 (65%)	14 (35.0%)	58.40 ± 4.760	15 (37.50%)	12 (30.00%)
AI 组	41	24 (58.5%)	17 (41.5%)	57.20 ± 4.72	15 (36.58%)	12 (29.26%)
F/χ^2		5.741		11.752	0.254	1.267
P		0.725		<0.05	0.968	0.737

四组 GCF IL-6 水平、牙周指标、OHIP-14 评分资料分析。对四组 GCF IL-6 水平采用单因素方差分析, 差异具有统计学意义(IL-6, $F = 279.024, P < 0.05$), 事后检验结果显示各两组之间皆具有统计学差异。对四组 OHIP-14 评分采用单因素方差分析, 差异具有统计学意义(OHIP-14, $F = 108.806, P < 0.05$), 事后检验结果显示, 除 H 组与 AI 组、CP 组与 AI + CP 组外($P = 0.773, 0.150$), 各两组之间皆具有显著性差异。对四组 PD、AL 水平采用 Kruskal-Wallis test, 差异皆具有统计学意义(PD, $H = 113.673, P < 0.05$; AL, $H = 130.302, P < 0.05$)。对四组 BI、CI 水平采用卡方检验, 差异皆具有统计学意义(BI, $\chi^2 = 44.432, P < 0.05$; CI, $\chi^2 = 19.434, P = 0.022 < 0.05$)。其中 AI + CP 组, IL-6 水平、各牙周指标及 OHIP-14 评分都大于其余三组, H 组最小。CP 组与 AI 组中, CP 组 IL-6 水平小于 AI 组, 牙周指数、OHIP-14 评分大于 AI 组。见表 2。

Table 2. Comparison of GCF IL-6 levels, periodontal parameters, and OHIP-14 scores data across four groups [n (%) or $\bar{x} \pm s$ or M (P25, P75)]

表 2. 四组 GCF IL-6 水平、牙周指标、OHIP-14 评分资料比较[n (%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 M (P25, P75)]

	H 组	CP 组	AI + CP 组	AI 组	F/H/U	P
	n = 34	n = 27	n = 41	n = 40		
IL-6 (pg/ml)	8.95 $\pm$ 1.238	11.51 $\pm$ 1.279	16.99 $\pm$ 1.153	13.96 $\pm$ 1.206	279.024	<0.001
PD (mm)	2.00 (1.75, 2)	5 (4, 6)	5 (5, 6)	2 (1, 2)	113.673	<0.001
AL (mm)	0 (0, 0)	3 (2, 3)	4 (3, 4.75)	0 (0, 0)	130.302	<0.001
BI					44.432	<0.001
0°	29.4%	7.4%	5.0%	19.5%		<0.001
I°	67.6%	48.1%	40.0%	75.6%		<0.001
II°	2.9%	44.4%	55%	4.9%		<0.001
CI					19.434	0.022
0°	11.8%	3.7%	2.5%	4.9%		<0.001
I°	73.5%	55.6%	55.0%	75.6%		<0.001
II°	14.7%	29.6%	40%	19.5%		<0.001
III°	0%	11.1%	2.5%	0%		<0.001
OHIP-14	5.65 $\pm$ 2.795	15.48 $\pm$ 4.051	16.73 $\pm$ 3.942	5.88 $\pm$ 2.977	108.806	<0.001

四组 GCF IL-6 与牙周参数相关性分析 Pearson 相关分析结果显示: 在 H 组中, GCF IL-6 水平与 PD、CI 水平呈正相关, $P < 0.05$; 在 CP 组与 AI + CP 组中, GCF IL-6 水平与 PD、AL、BI、CI 皆呈正相关, $P < 0.05$; 在 AI 组中, GCF IL-6 水平与 BI 呈正相关, $P < 0.05$ 。见表 3。

Table 3. Correlation analysis between IL-6 levels and periodontal parameters across four groups

表 3. 四组 IL-6 水平与牙周参数相关性分析

指标	H 组		CP		AI + CP		AI	
	R	P	R	P	R	P	R	P
PD	0.422	0.013	0.764	<0.001	0.718	<0.001	0.038	0.813
AL	-	-	0.657	<0.001	0.450	0.004	-	-

续表

BI	0.272	0.120	0.641	<0.001	0.265	0.099	0.338	0.031
CI	0.623	<0.001	0.604	<0.001	0.430	0.06	0.071	0.661

采用二元 logistic 回归分析方法探究 AI 患者发生 CP 的影响因素以 CP 是否发生为因变量(否 = 0, 是 = 1), 分析结果显示, IL-6、BI、CI、OHIP-14 评分是影响 CP 发生的危险因素。如表 4。

Table 4. Risk factors associated with the development of chronic periodontitis
表 4. 影响 CP 发生的危险因素

变量	B	SE	Wald	OR (95% CI)	P
IL-6	2.447	0.600	16.618	11.55 (3.563, 37.477)	<0.001
BI	1.910	0.439	18.817	60750 (2.855, 15.960)	<0.001
CI	1.140	0.391	8.497	3.127 (1.453, 6.730)	0.004
OHIP	1.027	0.257	16.013	2.793 (1.689, 4.619)	<0.001

GCF IL-6 对 AI 患者发生 CP 的诊断效能分析结果显示 IL-6 诊断 AI 患者发生 CP 的最佳截断为 15.45 ng/ml, 曲线下面积为 0.954 (95% CI: 0.918~0.990), 特异度为 0.830, 灵敏度为 0.982。见图 1。

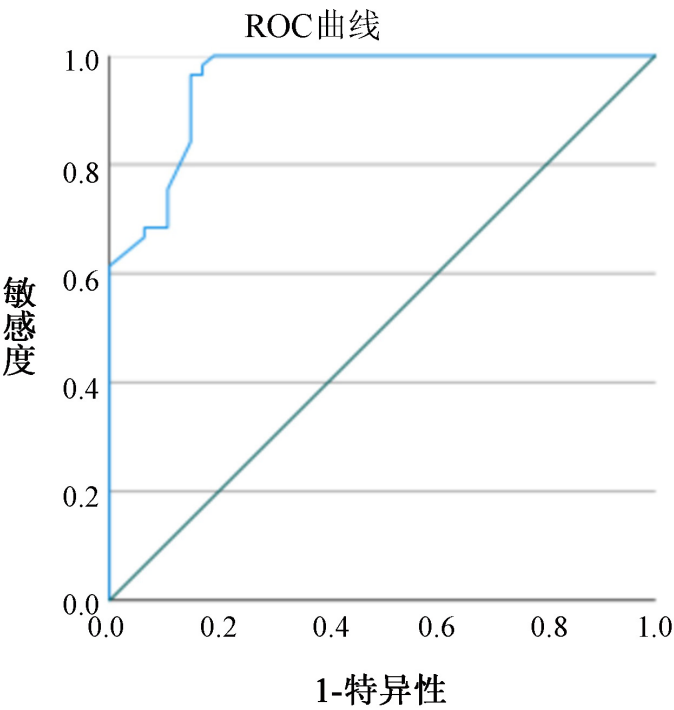


Figure 1. Diagnostic efficacy analysis of GCF IL-6 in the occurrence of CP in AI patients
图 1. GCF IL-6 对 AI 患者发生 CP 的诊断效能分析

GCF IL-6 对 CP 患者发生 AI 的诊断效能分析结果显示 IL-6 诊断非 AI 患者发生 AI 的最佳截断值为 12.25 ng/ml, 曲线下面积为 0.980 (95% CI: 0.963~0.997), 特异度为 0.869, 灵敏度为 1.000。见图 2。

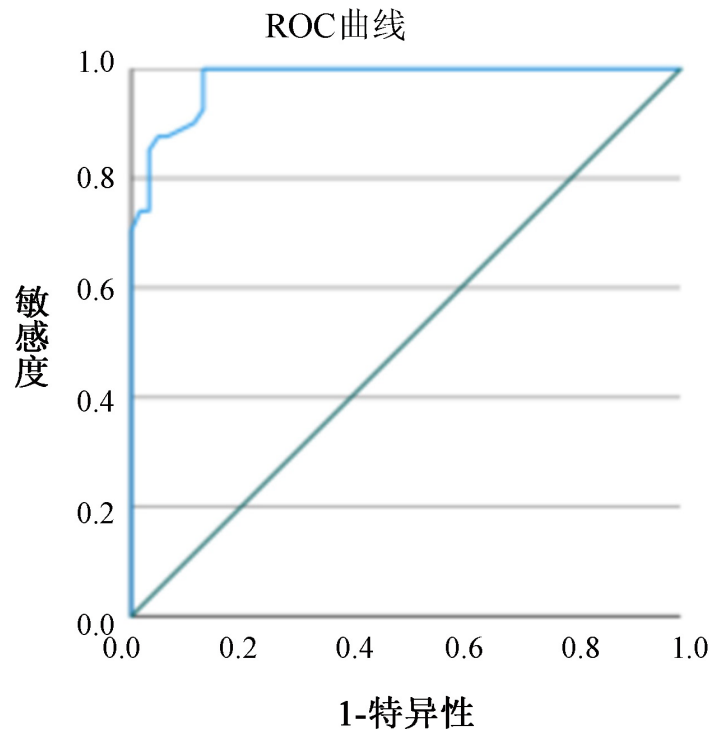


Figure 2. Diagnostic efficacy analysis of GCF IL-6 in the occurrence of AI in CP patients
图 2. GCF IL-6 对 CP 患者发生 AI 的诊断效能分析

4. 讨论

AI 患者大多是由于慢性感染或慢性炎症性疾病所导致的贫血，CP 患者是牙周支持组织破坏的慢性炎症性疾病。两者皆与炎症密切相关。Han Y, Luo Z 等[14]研究表明血液学参数的变化表现为牙周炎患者有 AI 和铁调素紊乱的趋势，研究队列包括 60 名牙周炎患者和 60 名健康对照者，牙周炎组和对照组在炎症标志物方面存在显著差异，特别是 IL-6 水平。本文选取炎症标志物 IL-6 为研究对象不仅能较好地反映出 CP 和 AI 患者体内的炎症水平，能将两疾病紧密连接在一起，还便于研究二者之间的相关性。赵靓、常春荣等[15] [16]研究皆表明牙周局部和全身炎症程度相关，当患者出现 CP 时，其血液与 GCF 中 IL-6 含量均显著提升。本文研究中，在 CP 组患者与 H 组中，GCF IL-6 水平具有显著性差异且 CP 患者中 IL-6 水平高于 H 组。将 AI+CP 组和 AI 组、CP 组中 GCF IL-6 水平作比较亦具有显著性差异且 IL-6 水平更高。这表明当 AI 患者同时罹患 CP 时，其龈沟液中 IL-6 水平比仅患 CP 或 AI 的患者会更高。当患者出现 AI 时，临床医师治疗过程中应关注患者的口腔健康，保持口腔的卫生，本文 AI+CP 组牙周指标皆高于其余三组患者，更加佐证了这一点。此外，在临床治疗过程中，除观测患者牙周指标外，也可使用 OHIP-14 协助诊治。OHIP-14 是基于世界卫生组织健康多维度定义开发的标准化工具，涵盖生理功能、心理状态、社会适应三大领域，能够系统评估口腔疾病对患者生活质量的综合影响，得分越高提示口腔健康对个人生活质量的负面影响越大[17] [18]。本文 AI+CP 组其 OHIP-14 量表评分与其余三组比较均较高，差异具有统计学差异，表明当患者罹患 AI 与 CP 时，不仅仅牙周状况变差，其生活质量与患者心理均受到了负面影响。心理神经免疫学研究也揭示了当患者精神压力较大时，机体免疫功能亦会受到负面影响，故当 OHIP-14 评分较高时，我们应关注患者的牙周状态，通过改善牙周状况，降低 OHIP-14 评分，间接促进两炎症性疾病的转归。在本文一般资料中，四组研究对象性别、吸烟、高血压病史无统计学意义，而年龄具有统计学意义，表明随着年龄的增长，亦可能影响着 AI 与 CP 的发生。

GCF IL-6 水平与牙周指标水平皆呈部分正相关, 其中 PD 与 AL 与 IL-6 关系更为紧密。龈沟液是存在于牙周袋内的生物学液体, 其成分主要来源于三个方面: ① 龈下菌斑及其代谢产物; ② 宿主免疫细胞分泌的炎性介质; ③ 血清渗出物。作为牙周组织微环境的“分子窗口”, GCF 中炎症因子的表达水平能够实时、动态地反映局部牙周组织的炎症状态和疾病进展程度。本文将四组 GCF IL-6 与牙周指标水平进行了分析比较。PD、AL、BI、CI 是常用的临床牙周指标参数, 当患者 PD、AL 水平和 BI、CI 等级升高时, CP 患病程度亦随之加深。本文研究中, 在 H 组, GCF IL-6 水平与 PD、CI 水平皆呈正相关, 在 CP 组中, GCF IL-6 水平与 PD、AL、BI、CI 水平皆呈正相关, 在 AI 组中, GCF IL-6 水平与 BI 水平呈正相关, 在 CP + AI 组中 GCF IL-6 水平与 PD、AL 水平呈正相关。这表明随着 GCF IL-6 水平升高, 牙周病变程度随之增加。这与 Prabhu, Geivelis, 赵川江等[19]-[21]研究, 在病变牙周组织及牙周炎患牙龈沟液中 IL-6 水平明显高于正常, 且与牙周组织破坏的严重程度有关的结论一致。其主要原因可能和 GCF IL-6 可以促进牙槽骨的吸收和影响成纤维细胞的功能抑制牙周组织的修复有关。慢性牙周炎的进展伴随着牙槽骨的逐渐破坏, 致使牙齿松动逐渐加重以致脱落。IL-6 作用于成骨细胞表面受体促进成骨细胞产生骨保护素, 进而促进破骨前体细胞转化为具有破骨能力的成熟的破骨细胞, 促进骨的吸收[22]。Tanaka 等[9]研究还表明 IL-6 可促进成骨细胞内基质金属蛋白酶 mRNA 的表达及基质金属蛋白酶的分泌, 促进骨基质降解, 从而促进骨的吸收。其次, IL-6 影响牙周组织的修复能力。人牙龈成纤维细胞是牙龈结缔组织含量最高的细胞, 人牙周韧带成纤维细胞位于牙齿和牙槽骨之间, 即“牙周韧带”, 有助于牙齿的稳定嵌入。而 IL-6 可影响成纤维细胞功能造成牙周组织的修复从而加重牙周炎[9] [10]。

CP 与 AI 两疾病之间存在着双向促进关系。GCF IL-6 是 AI 患者中重要的炎症致病因子之一。IL-6 可干扰铁代谢和红细胞生成促进 AI 的发生。IL-6 可通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导铁调素表达增加, 而铁调素的异常高水平表达, 导致膜铁转运蛋白的内化和降解, 从而限制了铁的回收和血红蛋白合成的可用性[11]。此外, 一些研究表明, 由于 IL-6 在炎症中的重要作用, 这种细胞因子也可能独立于其对铁代谢的影响而影响红细胞生成, Gardenghi S 等[11]通过由热杀死的流产布鲁氏菌诱导的 AI 小鼠模型表明在铁调素缺乏时, IL-6 亦可独立于铁调素和铁代谢影响红细胞生成导致贫血。当患者出现 CP 时, GCF IL-6 水平会出现增高, 这在一定程度上会导致患者发生 AI 的风险增加。这与之前的研究结果相一致[6]-[8]。另外本研究二元 logistic 回归分析结果显示, GCF IL-6 水平、BI、CI、OHIP-14 评分是 AI 患者发生 CP 的独立危险因素, 这表明 AI 是 CP 的促进因素, AI 患者有患 CP 的倾向。故对于 AI 患者的治疗过程中应注重患者的口腔卫生, 加强对于 AI 患者的口腔卫生管理会在一定程度上降低患 CP 的风险, 且对于 AI 的转归有积极意义。

IL-6 的检测有多种方法, 临床上以血浆检测应用较多。本文 ROC 曲线结果显示 GCF IL-6 对于诊断 AI 患者中发生 CP 和正常人群发生 AI 具有一定的诊断效能。龈沟液的主要成分来源于血清, IL-6 的水平在两者之间具有一致性[15] [16], GCF 检测具有显著优势: ① 微创性: 采样过程仅需专用滤纸条, 患者不适感轻微; ② 可重复性: 可多次采样进行动态监测; ③ 高灵敏度: 能早期反映牙周组织炎症状态; ④ 便于推广: 样本易于保存和运输, 有利于多中心协作研究。尽管现有研究已证实 AI 与 CP 存在显著相关性, 但关于 IL-6 在该病理过程中的调控机制仍需深入探讨。基于本研究发现, 我们建议: ① 将 GCF 中 IL-6 水平纳入 AI 和 CP 的常规监测指标; ② 建立多中心大样本队列, 验证 IL-6 的诊断阈值; ③ 开展干预性研究, 评估牙周治疗对 AI 患者预后的改善作用。通过定期监测 GCF 中 IL-6 水平、强化口腔卫生维护、规范牙周治疗, 可能有效延缓 AI 进展, 降低系统性并发症发生率, 从而改善患者预后。

综上所述, 慢性牙周炎与炎症性贫血皆属于常见的炎症性疾病, 通过 GCF IL-6 为切入点表明两者具有相关性。IL-6 在慢性牙周炎与炎症性贫血的发生发展中皆起到了重要的致病作用。龈沟液 IL-6 与血液 IL-6 水平具有一致性, 通过龈沟液检测 IL-6 来筛查慢性牙周炎和炎症性贫血的发生具有较好的临床应用

潜力, 但本研究乃横断面研究, 仅可表明二者疾病具有相关性, 尚需进一步通过对大样本量的前瞻性研究来具体验证其因果关系。且本文研究对象具有单一区域性特点, 后续研究需要扩大样本范围来提高研究准确性。

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] 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.
- [2] Bian, Y., Liu, C. and Fu, Z. (2021) Application Value of Combination Therapy of Periodontal Curettage and Root Planing on Moderate-To-Severe Chronic Periodontitis in Patients with Type 2 Diabetes. *Head & Face Medicine*, **17**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00253-z>
- [3] Nemeth, E. and Ganz, T. (2021) Hecpudin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 302-310.
- [4] Ganz, T. (2019) Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1148-1157. <https://doi.org/10.1056/nejmra1804281>
- [5] Weiss, G. and Goodnough, L.T. (2005) Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*, **352**, 1011-1023. <https://doi.org/10.1056/nejmra041809>
- [6] Kassebaum, N.J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., et al. (2014) A Systematic Analysis of Global Anemia Burden from 1990 to 2010. *Blood*, **123**, 615-624.
- [7] Nibali, L., Darbar, U., Rakmanee, T. and Donos, N. (2019) Anemia of Inflammation Associated with Periodontitis: Analysis of Two Clinical Studies. *Journal of Periodontology*, **90**, 1252-1259.
- [8] Guo, L., Yang, Y. and Feng, Y. (2018) Serum and Salivary Ferritin and Hecpudin Levels in Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes. *BMC Oral Health*, **18**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0524-4>
- [9] Ali, C.J. and Ahmed, M.A. (2018) Evaluation of Hematocrit Level, Red Blood Cells and White Blood Cells Counts in Blood from Patients with Different Severities of Periodontal Diseases. *Journal of Baghdad College of Dentistry*, **30**, 1-6. <https://doi.org/10.26477/jbcd.v30i3.2523>
- [10] Tanaka, K., Li, H. and Nibali, L. (2024) GCF IL-6 Drives Periodontal Bone Resorption by Upregulating MMP-9: A Longitudinal Clinical Study. *Journal of Clinical Periodontology*, **51**, 345-356.
- [11] Chen, L., Wang, Y., Zhang, H., et al. (2025) IL-6-Primed Periodontal Fibroblasts Drive Sustained Inflammation via Chemokine-Mediated Immune Cell Recruitment. *Nature Communications*, **16**, Article No. 1024.
- [12] Gardenghi, S., Renaud, T.M., Meloni, A., et al. (2014) Distinct Roles for Hecpudin and Interleukin-6 in the Recovery from Anemia in Mice Injected with Heat-Killed Brucella Abortus. *Blood*, **123**, 1137-1145.
- [13] 邓家栋. 临床血液学[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2020: 480-483.
- [14] Han, Y., Luo, Z., Yue, Z.G., Miao, L.L., Xv, M., Chang, S., Zhan, Y. and Hou, J. (2023) The Tendency of Anemia of Inflammation in Periodontal Diseases. *Clinical Science*, **137**, 251-264.
- [15] 赵靓, 曹远. 牙周基础治疗对牙周炎患者龈沟液和血清 IL-6、IL-8 和 PAF 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 67-69, 85.
- [16] 常春荣, 韩东, 孙尚敏, 潘亚萍, 关丽. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(2): 135-137.
- [17] Purinsinith, S., Kanjanabuch, P., Phannajit, J., 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.
- [18] 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>
- [19] Prabhu, A., Michalowicz, B.S. and Mathur, A. (1996) Detection of Local and Systemic Cytokines in Adult Periodontitis. *Journal of Periodontology*, **67**, 515-522.
- [20] Geivelis, M., Turner, D.W., Pederson, E.D., et al. (1993) Measurement of Interleukin-6 in Gingival Crevicular Fluid from Adult with Destructive Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, **64**, 980-983.

-
- [21] 赵川江, 吴亚菲, 张静仪, 等. 活动期与静止期牙周炎患牙龈沟液中 IL-6 的含量[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 32(3): 444-445.
- [22] Liu, X., Kirschenbaum, A., Yao, S. and Levine, A.C. (2005) Cross-Talk between the Interleukin-6 and Prostaglandin E2 Signaling Systems Results in Enhancement of Osteoclastogenesis through Effects on the Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK) Ligand/Rank System. *Endocrinology*, **146**, 1991-1998.
<https://doi.org/10.1210/en.2004-1167>