

# 脂联素与牙周炎的研究进展

王 畅 刘 悦 张 茜 曲星源 梁 琛 王 雷

**摘 要** 脂联素是一种激素蛋白,在许多全身炎症性疾病中发挥抗炎作用。牙周炎是一种局部炎症性疾病,它会逐渐破坏牙周支持组织最终导致牙齿脱落。目前已经表明脂联素与牙周炎之间存在关联。本文综述了脂联素的基本特性及其在牙周炎中的作用,以及脂联素与伴全身疾病牙周炎的关系。

**关键词** 牙周炎 脂联素 全身疾病 机制 进展

**中图分类号** R78

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.034

脂联素(adiponectin, APN)是一种激素蛋白,在许多全身炎症性疾病中发挥作用。牙周炎是一种多因素疾病,其特征是牙齿支持组织发生进行性破坏<sup>[1]</sup>。自1995年报道以来,已经证实脂联素通过与其受体结合,对全身炎症性疾病和代谢性疾病有抗炎作用。本文综述了脂联素的基本特性及其在牙周炎中的作用,以及脂联素的应用。

## 一、脂联素的研究现状

脂联素是由3T3-L1脂肪细胞大量分泌,以三聚体、六聚体及更高阶的复合体形式进行循环。当脂联素以聚合物形式存在时,生物学活性最高<sup>[2]</sup>。脂联素通过脂联素受体1(AdipoR1)和脂联素受体2(AdipoR2)起作用,前者调节胰岛素敏感度,后者抑制炎症和氧化应激。还有一种受体是T-钙黏着蛋白,参与细胞生长、增殖和迁移<sup>[3]</sup>。脂联素受体的上调可以增强脂联素的结合,它已成为有希望的靶点。Adiperon是受体的活性合成激动剂。AdipoAI是Adiperon的类似物,在全身炎症和LPS刺激的内毒素血症小鼠中表现出显著的抗炎作用,它抑制NF- $\kappa$ B、MAPK和c-Maf途径的激活,并限制促炎性细胞因子的产生<sup>[4]</sup>。还有研究表明,APN通过APPL1增强成骨细胞相关基因的表达及p38信号转导通路。因此,APN抑制LPS诱导的炎症并促进HPDLC中的成骨,在治疗牙周炎方面具有潜在的治疗价值<sup>[5]</sup>。

脂联素可以通过受体依赖性机制减少各种细胞的炎症反应,参与细胞存活、细胞生长和凋亡的调节。

脂联素通过作用于参与葡萄糖和脂质代谢的外周组织,改善代谢紊乱。脂联素还具有抗炎、抗动脉粥样硬化、调节骨代谢和增强胰岛素敏感度的作用<sup>[6]</sup>。

## 二、脂联素与伴全身疾病牙周炎

1. 糖尿病:糖尿病与牙周炎之间互相影响。血糖控制不良会增加牙周炎的严重程度,而牙周炎有增加血糖的风险。糖尿病发生时,可能导致脂肪细胞因子如脂联素和炎性介质的调节异常。研究证实,脂联素与糖尿病发生的风险呈负相关,与没有糖尿病的牙周炎比较,糖尿病牙周炎的脂联素水平显著降低<sup>[7]</sup>。脂联素是抗炎药,可以通过脂联素干预抑制炎症因子分泌,从而使炎症反应减轻<sup>[8]</sup>。研究表明,血清APN水平较高的个体血糖控制较好,患有牙周炎的糖尿病患者血清APN趋于降低<sup>[9]</sup>。总之,APN改善代谢稳态和骨骼状况,这可能有助于伴糖尿病牙周炎的治疗。

2. 肥胖症:肥胖时全身性低度炎性状态是肥胖症与牙周炎之间的致病因素,导致胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。APN可以抑制肥胖或牙周病原体引起的炎症,从而打破牙周炎和肥胖之间的恶性循环。

肥胖者牙周炎患病率明显高于非肥胖者,肥胖是牙周炎发病的危险因素之一<sup>[11]</sup>。根据世界卫生组织的建议,体重指数(BMI)  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 可以定义为肥胖。研究表明,与BMI  $< 30\text{kg}/\text{m}^2$ 的牙周炎患者比较,健康人血清脂联素水平较低<sup>[12]</sup>。在全身健康的牙周炎患者中,牙周治疗后血清脂联素水平没有明显变化。与患有牙周炎的非肥胖个体比较,患有牙周炎的肥胖个体的牙龈指数(GI)和社区牙周指数(CPI)更高<sup>[13]</sup>。肥胖相关疾病的研究表明,脂联素及其受体的含量会因肥胖有所影响,肥胖会使其水平降低<sup>[14]</sup>。深入了解脂联素作用以及疾病发生的分子

基金项目:吉林省科技发展计划项目(20200201389JC);吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20211218KJ)

作者单位:130021 吉林大学口腔医院

通信作者:王雷,主任医师,硕士生导师,电子信箱:wang\_lei99@jlu.edu.cn

机制,为发明以 AdipoR1 和 AdipoR2 受体激动剂作为治疗肥胖牙周炎患者的靶向药物提供一种参考。还有研究表明,脂联素受体激动剂不但能使血糖含量降低,而且能显著降低炎症牙龈中炎症因子的含量,使破骨细胞数量减少,从而改善牙周状况,这为治疗伴肥胖牙周炎提供了新思路,值得笔者研究重视<sup>[15]</sup>。

3. 冠心病:冠心病一般由动脉粥样硬化发展而来。脂联素是一种血管保护因子,对血管重塑有调节作用,具有预防动脉粥样硬化作用。研究表明,脂联素的过度表达可以预防动脉粥样硬化发生,而脂联素的缺乏导致动脉粥样硬化的发生率更高<sup>[16]</sup>。当牙周病伴冠心病发生时,运用牙周基础治疗可以去除牙石和牙菌斑,而且,致病菌的减少与清除使炎症反应降低,同时由于脂联素水平与炎症因子呈相反关系,血管损伤减少,通过拮抗炎性因子来保护血管,冠心病的发生和发展也会从而发生变化<sup>[17]</sup>。由此可见,脂联素在冠心病和牙周炎的治疗中具有一定的作用,预防冠心病发生的同时也能减少牙周炎这类疾病的发生,抗炎治疗和提高脂联素水平有望成为冠心病患者的新疗法。

综上所述,脂联素的应用与全身炎症状态息息相关,研究应致力于研究脂联素与全身状况之间的关系,找到关于治疗牙周炎的有效方法。

### 三、脂联素与牙周炎

牙周炎影响牙齿支持组织的状态,从而导致进行性组织损伤、牙齿松动、牙齿脱落,一些炎症因子水平发生变化。研究表明,重度牙周炎患者牙周组织中 APN 受体的表达低于健康牙周组织<sup>[18]</sup>。另有研究表明,在慢性牙周炎患者中,血清中的一些炎症因子水平偏高,体内脂联素水平偏低,这种水平的变化,表明了牙周炎的进展情况,进而可以更好地对慢性牙周炎进行诊断与治疗<sup>[19]</sup>。如果进行牙周干预,可以减轻牙周炎症,继而引起胰岛素拮抗的脂肪因子减少和胰岛素敏感度的脂肪因子增加,血清 ADP 随之增加<sup>[20]</sup>。还有研究表明,P. g LPS 可以刺激牙龈成纤维细胞合成分泌炎症因子,APN 可抑制 P. g LPS 刺激 HGFs 分泌 IL-6 及 MMP-1,发挥抗炎和基质降解作用,脂联素与这些促炎症细胞因子相互作用,使相应的炎症反应减弱<sup>[21]</sup>。综上所述,脂联素在炎症过程中起抗炎作用,阐明脂联素与牙周炎之间的关系有助于研究牙周炎症的机制。

1. 抗炎作用:脂联素可以通过作用于炎症细胞发挥抗炎作用,影响巨噬细胞功能。巨噬细胞是牙周炎

的重要参与者,APN 最初通过 ERK1/2 促进 TNF- $\alpha$  的产生和 NF- $\kappa$ B 依赖性信号通路,导致 IL-10 表达增加,从而抑制 LPS 诱导的巨噬细胞的炎症反应。此外,APN 还可以通过促进巨噬细胞自噬来抑制 LPS 诱导的炎症介质的表达。APN 上调 ZFP36L1 和 AUF1 的表达,使 Bcl-2 的 mRNA 不稳定,抑制 Bcl-2 和 Beclin-1 之间的相互作用,从而促进巨噬细胞中 Beclin-1 激活的自噬<sup>[4]</sup>;脂联素可以通过减少促炎症转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化来减少内皮细胞诱导的炎症<sup>[22]</sup>;也可以同 TNF- $\alpha$  相互作用,TNF- $\alpha$  可以在机体的免疫调节以及其他生物反应中起作用,这种物质水平过高对机体会引起损伤,脂联素可以抑制 TNF- $\alpha$  的产生与释放,从而发挥抗炎作用<sup>[23]</sup>。

2. 影响骨代谢:牙槽骨吸收是牙周炎的主要特征之一。脂联素通过介导骨代谢从而实现增加骨量。在维持骨代谢方面,脂联素可能是骨髓微环境中的关键调节剂,因为脂联素是通过血管在骨髓腔中循环的血浆蛋白,可以产生脂肪,破骨细胞和成骨细胞都表达脂联素受体<sup>[24]</sup>。影响骨代谢的途径有 3 种,一种是通过自分泌途径,这用于骨骼本身可以产生脂联素并且有脂联素受体的情况,可以使骨质增加;另外,胰岛素敏感度可因脂联素存在发生改变,增加敏感度的同时,促使脂肪快速聚集,加快骨质生成;而在循环系统中的脂联素不同,它起到抑制骨形成的作用。脂联素通过这 3 种方式共同发挥作用。研究表明,脂联素缺乏会引发骨质疏松,伴有破骨细胞增多,脂肪形成增加和成骨减少,重要的是,脂联素调节骨细胞的功能,需要进一步研究骨髓微环境中细胞之间的相互作用,还表明脂联素可以作为新型靶分子,有效治疗与预防由感染或代谢性疾病引起的骨破坏<sup>[25]</sup>。

脂联素在增加成骨细胞的产生及活性的同时促进骨基质的矿化及骨的生成,现在研究应该致力于如何应用脂联素使其对骨代谢产生积极影响。

### 四、脂联素的药物载体

脂联素的给药具有挑战性,静脉注射需要大剂量,可能会诱发不良反应,并且难以进行大规模生产。而脂联素直接局部应用会导致其在血浆中快速扩散、变性和降解,所以应该研究药物载体缓释脂联素,使其保持较高浓度,延长作用时间。

1. 基质凝胶:研究表明,将脂联素均匀地加入到透明质酸,缓释的脂联素可能通过促进破骨细胞的凋亡,从而通过骨重建促进种植体周围成骨<sup>[26]</sup>。基质凝胶已被用作细胞培养的基质或可溶性生长因子的

载体。基质凝胶作为控释介质,不仅可以延长 APN 的释放持续时间,还可以防止其降解以保持生物活性。

2. 超声靶向微泡破坏:超声靶向微泡破坏是将脂联素基因封装在充满八氟丙烷气体的脂质包被微球中,将微球注入体循环,并使其在骨骼肌的微血管系统中被超声波破坏。超声靶向微泡破坏向骨骼肌递送脂联素,从而提高了血清脂联素水平并改善了胰岛素敏感度。超声靶向微泡破坏是一种组织特异性基因传递的手段,适用于各种靶组织,其原理是系统地注入选定的转基因,该转基因与充气脂质微泡预耦合,通过应用高功率、低频超声信号在目标组织的微血管系统内破裂,这导致 DNA 的释放,并允许组织内的相邻细胞转染<sup>[27]</sup>。

3. 纳米颗粒:脂质体是研究最广泛的一类纳米颗粒,由可生物降解的磷脂分子组成,在水溶液中通常组装形成封闭的双层结构,使用聚乙二醇等聚合物进行表面涂层可显著延长其循环时间。脂联素靶向纳米粒子在识别动脉壁动脉粥样硬化病变方面的潜力,可以为未来提供除诊断目的之外的治疗药物靶向选择。

## 五、展 望

应用脂联素治疗牙周炎有一定的治疗效果,然而,目前对于脂联素治疗牙周炎的作用机制和过程的研究还较为粗浅,如何将其有效地应用到临床治疗需要越来越深入的研究和探讨,如何维持牙周组织中的药物浓度也是一个棘手的问题,笔者还应该进一步探索脂联素治疗的相关机制。本文综述了脂联素的特点及其应用方法,载体的提出旨在为脂联素应用于牙周炎的治疗提供新思路。针对实验研究过程中存在的诸多问题,需要做进一步的探究和摸索,尽快为牙周病的治疗做出贡献。如果可以投入临床使用,可以为广大牙周病患者带来福音。

## 参考文献

- Tord B, Gary A, Mauricio A, *et al.* Peri-implant diseases and conditions; consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions[J]. *Bri Dent J*, 2018, 45(S20): S286 - S291
- Tania G, Francesca M, Alessandra M, *et al.* Adiponectin signaling pathways in liver diseases[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(2): 52 - 78
- Rizzo MR, Fasano R, Paolisso G. Adiponectin and cognitive decline[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2010 - 2024
- Wang Z, Chen Z, Fang F, *et al.* The role of adiponectin in periodontitis: current state and future prospects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137(Suppl 1): 111358 - 111368
- Pu Y, Wu H, Lu S, *et al.* Adiponectin promotes human jaw bone marrow stem cell osteogenesis [J]. *J Den Res*, 2016, 95(7): 769 - 775
- Orlando A, Nava E, Giussani M, *et al.* Adiponectin and cardiovascular risk: focus on children and adolescents [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3228 - 3242
- Li S, Shin HJ, Ding EL, *et al.* Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Jama*, 2009, 302(2): 179 - 188
- 童熹, 丁成, 濮莉莉, 等. 牙周炎伴 2 型糖尿病患者龈沟液脂联素水平与炎症反应及牙周指标的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(1): 49 - 51
- Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical applications of adiponectin measurements in type 2 diabetes mellitus: screening, diagnosis, and marker of diabetes control[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018(7): 1 - 6
- Brum RS, Duarte PM, Canto GDL, *et al.* Biomarkers in biological fluids in adults with periodontitis and/or obesity: a Meta - analysis [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2020, 24(3): 191 - 215
- 钟晓慧, 邱瑛子. 牙周基础治疗对慢性牙周炎伴肥胖患者的治疗效果及对脂联素和代谢水平的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2021, 37(2): 102 - 106
- Zhu J, Guo B, *et al.* Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and Meta - analysis[J]. *BMC Oral Health*, 2017, 17(1): 104 - 109
- Hegde S, Chatterjee E, Rajesh KS, *et al.* Obesity and its association with chronic periodontitis: a cross - sectional study[J]. *J Edu Health Promot*, 2019, 8(1): 222 - 223
- Seok KG, Gil KS, Soo KH, *et al.* The relationship between chronic kidney function and homeostasis model assessment of insulin resistance and beta cell function in Korean adults with or without type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2017, 64(12): 1181 - 1190
- Wu X, Qiu W, Hu Z, *et al.* An adiponectin receptor agonist reduces type 2 diabetic periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(3): 313 - 321
- Sun L, Yang X, Li Q, *et al.* Activation of adiponectin receptor regulates proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression and inhibits lesions in apoe - deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7): 1290 - 1300
- Taylor B, Toffler G, Morel - Kopp MC, *et al.* The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Oral Ences*, 2010, 118(4): 350 - 356
- Yamaguchi N, Hamachi T, Kamio N, *et al.* Expression levels of adiponectin receptors and periodontitis[J]. *J Periodont Res*, 2010, 45(2): 296 - 300
- 刘海涛. 慢性牙周炎患者基础治疗前后血清及龈沟液脂联素检测及临床意义研究[J]. *贵州医药*, 2018, 42(2): 232 - 233
- Shunqin W, Jingsong L, Junfeng Z, *et al.* Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis[J]. *Brazil Oral Res*, 2017, 31(1): 1 - 9

调节免疫功能的治疗策略。调节代谢同时也是对巨噬细胞功能的一种修复,靶向免疫细胞的代谢治疗可能为未来的免疫治疗提供有前景的靶点。

参考文献

- 1 Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, *et al.* Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases[J]. *J Intern Med*, 2010, 267 (6): 543-560
- 2 Van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism; where are we (going)? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38 (6): 395-406
- 3 Neshat MS, Mellinshoff IK, Tran C, *et al.* Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (18): 10314-10319
- 4 Fukao T, Tanabe M, Terauchi Y, *et al.* PI3K-mediated negative feedback regulation of IL-12 production in DCs[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3 (9): 875-881
- 5 Lorne E, Zhao X, Zmijewski JW, *et al.* Participation of mammalian target of rapamycin complex 1 in Toll-like receptor 2- and 4-induced neutrophil activation and acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41 (2): 237-245
- 6 Luo L, Wall AA, Yeo JC, *et al.* Rab8a interacts directly with PI3Kgamma to modulate TLR4-driven PI3K and mTOR signalling [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4407
- 7 Cobbold SP, Adams E, Farquhar CA, *et al.* Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (29): 12055-12060
- 8 Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase; the current landscape for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18 (7): 527-551
- 9 Rai A, Vang D, Ritt M, *et al.* Dynamic multimerization of Dab2-Myosin VI complexes regulates cargo processivity while minimizing cortical actin reorganization [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100232
- 10 Goux O, Tanaka K, Goldberg AL. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65: 801-847
- 11 Lewis RS, Cahalan MD. Potassium and calcium channels in lympho-

- cytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 1995, 13: 623-653
- 12 Redegeld FA, Smith P, Apasov S, *et al.* Phosphorylation of T-lymphocyte plasma membrane-associated proteins by ectoprotein kinases: implications for a possible role for ectophosphorylation in T-cell effector functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1328 (2): 151-165
- 13 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8 (6): 519-530
- 14 赵昆, 时荣臣, 缪洪明. 肿瘤相关巨噬细胞的脂质代谢重编程 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2021, 52 (1): 45-49
- 15 Lorsbach RB, Murphy WJ, Lowenstein CJ, *et al.* Expression of the nitric oxide synthase gene in mouse macrophages activated for tumor cell killing. Molecular basis for the synergy between interferon-gamma and lipopolysaccharide [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268 (3): 1908-1913
- 16 Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 614
- 17 刘美云, 张鹏程, 吕欣. 代谢重编程调控巨噬细胞极化的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 765-768
- 18 Ojo EO, Sharma AA, Liu R, *et al.* Membrane bound IL-21 based NK cell feeder cells drive robust expansion and metabolic activation of NK cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 14916
- 19 Buttgerit F, Brand MD. A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells[J]. *Biochem J*, 1995, 312 (Pt 1): 163-167
- 20 Meldrum DR, Ayala A, Chaudry IH. Energetics of lymphocyte "burnout" in late sepsis: adjuvant treatment with ATP-MgCl2 improves energetics and decreases lethality[J]. *J Surg Res*, 1994, 56 (6): 537-542
- 21 Eming SA, Murray PJ, Pearce EJ. Metabolic orchestration of the wound healing response[J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (9): 1726-1743
- 22 Li MD, Xin H, Yuan Y, *et al.* Circadian clock-controlled checkpoints in the pathogenesis of complex disease[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 721231

(收稿日期: 2021-11-21)

(修回日期: 2021-11-24)

(上接第 150 页)

- 21 王丽美, 肖俐, 支敏, 等. 脂联素对 P. g LPS 刺激下人牙龈成纤维细胞分泌 TNF- $\alpha$ , IL-6, PGE2 及 MMP-1 的影响 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2019, 33 (6): 340-344
- 22 Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, *et al.* An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25 (21): 5218-5234
- 23 姜梅, 徐俊仙, 翁庭静. 血清脂联素、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  联合检测在慢性牙周炎患者早期诊断中的应用价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30 (18): 2248-2251
- 24 Di Zazzo E, Polito R, Bartollino S, *et al.* Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (4): 839-852

- 25 Muruganandan S, Ionescu AM, Sinal CJ. At the crossroads of the adipocyte and osteoclast differentiation programs: future therapeutic perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7): 2277-2292
- 26 Luo E, Jing H, Bao C, *et al.* Sustained release of adiponectin improves osteogenesis around hydroxyapatite implants by suppressing osteoclast activity in ovariectomized rabbits [J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8 (2): 734-743
- 27 Vu V, Liu Y, Sen S, *et al.* Delivery of adiponectin gene to skeletal muscle using ultrasound targeted microbubbles improves insulin sensitivity and whole body glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304 (2): E168-E175

(收稿日期: 2021-11-22)

(修回日期: 2021-12-03)