

· 综述 ·

白细胞介素 6 在 HIV 感染牙周炎患者中的表达与作用

侯雯 贾洪诚

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所导致的以CD4细胞缺损和功能障碍为中心的严重免疫缺陷。HIV感染者口腔中的病损最常见的是普通的牙周病。有研究表明,牙周炎的病理改变与人体在免疫应答过程中产生的多种细胞因子有关,例如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1、IL-10和IL-8等。其中IL-6的表达与牙周炎的严重程度呈正相关,表达水平可以作为牙周组织破坏严重程度的指标。有学者提出控制IL-6的量对治疗牙周炎有积极意义。而IL-6在患牙周炎的HIV感染者体内的表达和作用与HIV阴性的牙周炎患者不同,本文就此作以综述。

一、IL-6的简介

IL-6是一种多功能的细胞因子。可由多种细胞合成分泌,如淋巴细胞(T细胞、B细胞)、巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞、成骨细胞和血管内皮细胞等。其分子量(Mr)为 26×10^3 ,含有184个氨基酸残基,179位精氨酸残基对于与受体的结合非常重要。

IL-6的受体由配体结合链(IL-6R)和信号转导链gp130组成。单独的IL-6R与IL-6结合为低亲和力。gp130虽无配体结合能力,但参与组成的结合位点具有高亲和力,且是IL-6家族的共用信号转导链。IL-6有可溶性受体,即sIL-6。sIL-6是膜受体激动剂,游离于体液中,能与IL-6形成sIL-6R/IL-6复合物,可作用于表达IL-6R或表达gp130而不表达IL-6R的靶细胞。

二、IL-6在牙周炎中的表达

已有研究表明,病变的牙周组织中存在IL-6的表达,且显著高于正常牙周组织^[1]。并与牙周组织的破坏和牙周疾病的严重程度有关^[2-3]。牙周组织破坏活跃的患牙龈沟液中IL-6的表达较不活跃的患牙显著增高^[4-6]。IL-6参与牙周炎的各种病理过程:①IL-6可诱导牙周组织内的炎症细胞及能量消耗增多,加重炎症反应。②可以抑制牙周膜细胞生长,减弱成纤维细胞的附着能力。③可以抑制成骨细胞的碱性磷酸酶活性和胶原合成并诱导其产生破骨细胞分化因子和基质金属蛋白酶,从而抑制成骨作用及促进骨吸收和骨基质降解^[7]。而牙周基础治疗去除细菌、菌斑等牙周局部刺激因子后,患牙龈沟液中IL-6水平明显下降,牙周组织局部的炎症反应减

弱^[8]。

三、IL-6在HIV感染者中的表达

在HIV感染者病程进展的过程中,细胞免疫功能受损^[9],导致细胞因子分泌不平衡。至病程中晚期,以Th2型免疫细胞分泌的IL-6、IL-4和IL-10等细胞因子占优势^[10-11],血浆IL-6水平较健康人显著升高^[12-13]。有学者认为,IL-6过量产生是由于抗原刺激、病毒感染本身的诱导和B细胞活化的结果^[14],以及HIV调节蛋白(如Tat)诱导T细胞或单核细胞表达IL-6^[15]。Shive等^[16]临床研究表明血浆中通过sCD14水平使IL-6水平与HIV RNA水平相关。据报道,IL-6能增强细胞内的蛋白酶活性,从而激活静止的CD4⁺T淋巴细胞中HIV-1的表达与复制^[17-18]。

Baqui等^[19]研究发现,患牙周炎的HIV感染者龈沟液中的IL-6、IL-1 β 以及TNF- α 水平均较HIV阴性的牙周炎患者显著升高,且表达水平与探诊深度、病毒载量相关。IL-1 β 为IL-6的诱导因子,与IL-1R I、IL-1RAcP结合,形成IL-1 β /IL-1R I/IL-1RAcP复合体后,与MyD88相互作用,使IL-1R相关激酶(IL-1R-associated protein, IRAK)迅速磷酸化。高度磷酸化的IRAK与TRAF6形成IRAK/TRAF6复合体使TRAF6活化。之后通过两条途径,即TRAF6活化TAB1/TAK1,激活NF- κ B诱导激酶(NF-kappaB-inducing kinase, NIK),使核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)游离;激活MEK3和MEK6,活化c-jun基因的转录因子,从而导致AP-1活化。或TRAF6结合ECS IT激活MAPK途径^[20];进而活化NF- κ B和AP-1。此时,游离的NF- κ B就能激活IL-6基因合成IL-6。而AP-1活化并发生和转移使IL-6的产生增加。诱导因子如:转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α)则是通过与TGF β 结合后,激活NF- κ B途径和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,从而上调IL-6。也有研究分析龈沟液中的牙周炎生化标记物发现,IL-6的诱导因子TGF- β 是HIV感染者牙周炎进展的明显高危因子,其表达和CD4⁺T淋巴细胞计数及病毒载量有相关性^[21-22]。表明HIV感染者病毒载量的增加可导致IL-6水平升高,从而促进牙周炎的发展,是牙周炎的危险因素。而慢性牙周炎可影响全身炎症状态,使血清中IL-6和hs-CRP表达水平增加^[23-26],从而加强了HIV的复制。牙周炎的主要致病因子LPS是IL-6的诱导因子,其与血浆蛋白LBP结合之后,与炎症细胞和有炎症的牙周组织细胞表面的CD14结合^[27],形成LPS-LBP-CD14复合物与TLR4-MD-2结合,活化TLR4并

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.039

基金项目:首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金资助项目(No. QN2011-06)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院口腔科
通信作者:贾洪诚, Email: asdrtgf@sina.com

MyD88 相互作用^[28], 使 IRAK 迅速磷酸化, 引发了与 IL-1 β 相同的信号转导, 从而导致 IL-6 的产生增加。且在牙周炎中起着重要作用的细胞因素, 如巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等, 也可能促进 HIV 复活。可见, 牙周炎是 HIV 潜伏感染复发的危险因素^[29]。

综上, HIV 感染和牙周炎的关系较为密切, 且互为影响。其中 IL-6 与牙周炎的发生、发展, 与 HIV 的表达和复制密切相关。需要进一步研究以明确 HIV 感染者牙周炎的病因和发病机制, 为预防和有效治疗提供依据。

参 考 文 献

- 1 Prabhu A, Michalowicz B S, Mathur A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis[J]. J Periodontol, 1996, 67(5):515-522.
- 2 Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, et al. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease[J]. J Periodontol, 1994, 65(2):147-153.
- 3 Mogi M, Ootogoto J, Ota N, et al. Interleukin-1 β , interleukin-6, B2-microglobulin, and transforming growth factor- α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease[J]. Arch Oral Biol, 1999, 44(6):535-539.
- 4 Lee HJ, Kang IK, Chung CP, et al. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 1995, 22(11):885-890.
- 5 岳玲, 孙叶芳, 肖明振, 等. 牙髓、牙周炎症组织渗出液中白细胞介素-6含量的检测[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 1997, 26(4):228-230.
- 6 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]. 华西医学报, 2001, 32(3):444-445.
- 7 王磊, 彭式焜, 刘青. 白细胞介素6与牙周炎的关系[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(1):53-56.
- 8 吴亚菲, 赵川江, 张静仪. 牙周治疗前后龈沟液中白细胞介素-6水平的变化[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(2):99-101.
- 9 Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis[J]. Immunity, 1998, 9(5): 587-593.
- 10 Imami N, Pires A, Hardy G et al. A balanced type 1/type 2 response is associated with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. J Virol, 2002, 76(18):9011-9023.
- 11 王丽. HIV/AIDS病程进展中IL-6、IL-2、IFN变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7):870-871.
- 12 Wang J, Crawford K, Yuan M, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 and CD4 expression and human immunodeficiency virus type 1 replication in human macrophages and microglia by T helper type 2 cytokine[J]. J Infect Dis, 2002, 185(7):885-897.
- 13 张尚红, 张远志, 周立平, 等. 新疆、辽宁地区HIV-1感染者细胞因子特征研究[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(6):418-420.
- 14 Hirano T, Kishimoto T. Molecular biology and immunology of interleukin-6[J]. Res Immunol, 1992, 143(7):723-724.
- 15 Asadu K, 郝连杰. 细胞因子的测定—诊断应用的临床免疫学观点[J]. 德国医学, 1999, 16(1):42-45.
- 16 Shive C, Biancotto A, Funderburg N, et al. HIV-1 is not a major driver of increased plasma IL-6 levels in chronic HIV-1 Disease[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012, 61(2):145-152.
- 17 Ghose R, Liou LY, Herrmann CH, et al. Induction of TAK (cyclin T1/P-TEFb) in purified resting CD4(+) T lymphocytes by combination of cytokines[J]. J Virol, 2001, 75(23):11336-11343.
- 18 刘宏伍, 洪坤学, 邵一鸣. HIV特异性CTL反应研究进展[J]. 国外医学病毒学分册, 2005, 12(1):27-31.
- 19 Baqui AA, Meiller TF, Jabra-Rizk MA, et al. Enhanced interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1[J]. Oral Microbiol Immunol, 2000, 15(2):67-73.
- 20 Kopp E, Medzhitov R, Carothers J, et al. ECSIT is an evolutionarily conserved intermediate in the Toll/IL-1 signal transduction pathway[J]. Genes Dev, 1999, 13(16):2059-2071.
- 21 Alpagot T, Konopka K, Bhattacharyya M, et al. The association between gingival crevicular fluid TGF-beta1 levels and periodontal status in HIV-1(+) patients[J]. J Periodontol, 2008, 79(1):123-130.
- 22 Alpagot T, Suzara V, Bhattacharyya M. The associations between gingival crevice fluid matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and periodontitis in human immunodeficiency virus-positive patients[J]. J Periodontal Res, 2006, 41(6):491-497.
- 23 常春荣, 韩东, 孙尚敏, 等. 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.
- 24 Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis[J]. J Periodontol, 2006, 77(10):1635-1642.
- 25 魏东. 牙周病患者治疗前后血清IL-2、IL-6和TNF- α 水平及其临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(6):457-458.
- 26 张莹. 不同牙周健康状况血清IL-21和IL-6检测的临床意义[J]. 临床军医杂志, 2010, 38(6):998-999.
- 27 Wang PL, Ohu raK, Fujii T, et al. DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 305(4):970-973.
- 28 Martin MU, Wesche H. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1592(3):265-280.
- 29 González OA, Ebersole JL, Huang CB. Oral infectious diseases: a potential risk factor for HIV virus recrudescence?[J]. Oral Diseases, 2009, 15(5):313-327.

(收稿日期: 2013-06-28)

(本文编辑: 孙荣华)

侯雯, 贾洪诚. 白细胞介素 6 在 HIV 感染牙周炎患者中的表达与作用 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (1): 140-141.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用英文缩写词汇

本刊对于以下读者、作者比较熟悉的感染病学专业名词允许直接使用英文缩写,即除文题和内文中小标题外,在正文中下列缩写词汇第一次出现时,不必再标注中文。

具体词汇如下:

甲型肝炎病毒 (HAV)	丙型肝炎病毒 (HCV)
乙型肝炎病毒 (HBV)	免疫球蛋白 (Ig)
肝细胞癌 (HCC)	获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)
血压 (BP)	血红蛋白 (Hb)
红细胞 (RBC)	白细胞 (WBC)
血小板 (PLT)	白蛋白 (ALB)
凝血酶原活动度 (PTA)	凝血酶原时间 (PT)
总胆红素 (TBil)	直接胆红素 (DBil)
乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)	乙型肝炎病毒核心抗原 (HBcAg)
聚乙二醇化干扰素 (PegIFN)	核苷 (酸) 类似物 (NA)
丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)	天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST)
白细胞介素 (IL)	重症监护病房 (ICU)
人类免疫缺陷病毒 (HIV)	干扰素 (IFN)
聚合酶链式反应 (PCR)	酶联免疫吸附试验 (ELISA)
阿德福韦酯 (ADV)	替诺福韦酯 (TDF)
恩替卡韦 (ETV)	利巴韦林 (RBV)
拉米夫定 (LAM)	替比夫定 (LdT)

中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915