

维生素D及其与牙周炎的关系

仝春实¹ 邹永巍¹ 王雷¹ 宫俊霞² 李文然¹ 刘长欢¹ 卢建忠¹

1.吉林大学口腔医院口腔颌面外科; 2.中日联谊医院口腔科 长春 130021

[摘要] 维生素D是一种脂溶性维生素,既可内源性合成,也可通过日常饮食或者膳食获得。维生素D缺乏,在儿童会引起佝偻病,在成人则会导致骨质疏松。维生素D缺乏会增加罹患牙周炎的风险,加重牙周炎的严重程度,增加失牙率;反之,血清维生素D水平充足则更易获得健康的牙周组织。在牙周疾病治疗时,适当的血清维生素D水平,不仅可以降低失牙率和牙周炎的发病率,还可促进牙周组织愈合。补充维生素D对维护牙周健康,尤其是对探诊出血、牙龈指数和探诊深度的改善有明显的效果,可增加颌骨骨密度,抑制牙槽骨吸收。维生素D对牙周炎发病及其严重程度的影响,可能缘于其对骨钙代谢的调节作用以及对牙周致病菌和参与牙周破坏的炎症递质的抑制作用。本文就维生素D及其与牙周炎的关系等研究进展作一综述。

[关键词] 维生素D; 牙周炎; 口腔健康

[中图分类号] R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2014.04.024

Vitamin D and its relationship with periodontitis Tong Chunshi¹, Zou Yongwei¹, Wang Lei¹, Gong Junxia², Li Wenran¹, Liu Changhuan¹, Lu Jianzhong¹. (1. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Dept. of Stomatology, China-Japan Union Hospital, Changchun 130021, China)

[Abstract] Vitamin D is a fat-soluble Vitamin that can be obtained from endogenous synthesis, dietary sources, and dietary supplements. Rickets and osteoporosis are well-known diseases associated with Vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency is also associated with periodontitis. Vitamin D deficiency can increase the rate of periodontitis, severity of periodontitis, and rate of tooth loss. Individuals with adequate serum Vitamin D levels are more likely to maintain periodontal health. Appropriate serum Vitamin D levels can reduce the incidence of tooth loss and periodontitis, as well as promote wound healing. Vitamin D supplementation is important in maintaining periodontal health, especially for bleeding on probing, gingival index, and probing depth. Vitamin D can increase the alveolar bone density and inhibit alveolar bone loss. Vitamin D may be beneficial for oral health because of its direct effect on bone metabolism, and its ability to function as an anti-inflammatory agent and stimulate the production of anti-microbial peptides. This article reviews the research progress on Vitamin D, and the relationship between Vitamin D and periodontitis is analyzed.

[Key words] Vitamin D; periodontitis; oral health

维生素D通过对钙磷代谢的调节影响骨骼的健康^[1],对免疫系统也具有调节作用^[2]。维生素D缺乏,不仅会增加机体低骨密度和罹患骨质疏松症的风险,也会增加机体对慢性炎症性疾病的易感性。维生素D与牙周炎具有一定的相关性^[3],本文就维生素D及其与牙周炎的关系等研究进展作一综述。

1 维生素D

维生素D是一种脂溶性维生素,有多种形式,以胆骨化醇(旧称维生素D₃)最为重要,既可内源性合成,也可通过日常饮食或者膳食获得。胆骨化醇经过吸收进入血液,与特异性的维生素D结合 α -球蛋白相结合迅速进入肝脏,经过25-羟化酶作用转化为25-二羟胆骨化醇;再经过血液运输至肾脏,在1 α -羟化酶的作用下转化成其活性形式1,25-二羟胆骨化醇(1,25-dihydroxy-

[收稿日期] 2013-12-24; **[修回日期]** 2014-04-21

[作者简介] 仝春实, 硕士, Email: 857455767@qq.com

[通讯作者] 邹永巍, 副主任医师, 学士, Email: 923679406@qq.com

cholecalciferol, 1,25-(OH)₂D₃)。1,25-(OH)₂D₃与其特异性受体 (Vitamin D receptor, VDR) 结合, 发挥对钙磷代谢和免疫系统等多方面的调节作用。VDR分布广泛, 既存在于与钙磷代谢有关的小肠、肾和骨等组织, 也存在于肝、脑、皮肤和牙体等器官。维生素D与VDR结合, 在体内可发挥多方面的活性, 譬如调节肾、肠管钙-磷代谢, 促进胚胎肌肉的发育, 参与免疫系统调节, 抑制细胞坏死、肿瘤浸润和转移, 调节细胞增殖和分化等。

维生素D缺乏非常普遍^[4], 特别是在儿童、老年人和孕妇等。维生素D缺乏是一个世界性健康难题^[5], 全世界约有10亿人存在着维生素D缺乏。美国国家科学院医学研究所指出, 血清1,25-(OH)₂D₃水平小于 50 nmol·L⁻¹时, 则有维生素D缺乏的风险。缺乏维生素D, 在儿童会引起佝偻病, 在成人则会导致骨质疏松。此外, 维生素D缺乏与高血压、心血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤和慢性炎症性疾病等都有一定的联系。

2 维生素D与牙周炎

牙周炎是一种常见的细菌感染性慢性炎症性疾病, 与宿主全身和局部等多种因素有关, 是牙丧失, 特别是老年人失牙的主要原因。牙周炎是宿主对细菌刺激的免疫应答反应, 以牙槽骨丧失为主要特征。由于维生素D在骨量的维护和免疫系统中起作用, 因此维生素D与牙周炎间可能存在着一定的相关性^[6]。维生素D缺乏会增加罹患牙周炎的风险, 加重牙周炎的严重程度, 增加失牙率; 反之, 血清维生素D充足者更易获得健康的牙周组织^[7]。在牙周炎的治疗过程中, 适当地补充维生素D可获得更好的预后效果^[3]。在维生素D缺乏人群, 不管是经过内源性生成还是外源地补充维生素D, 对牙周健康都有着积极的意义^[8]。

2.1 维生素D缺乏与牙周炎的发生

大多数研究显示, 维生素D缺乏会增加牙周炎的发病率^[9], 维生素D摄入量和血清维生素D水平与牙周疾病的严重程度呈反比^[8,10-12], 低血清维生素D水平可能是牙周炎的一个易患因素。

2.1.1 维生素D缺乏对牙周炎发病率的影响 Millen等^[13]在对920名围绝经期妇女的血清维生素D水平与牙周炎关系的研究中发现, 维生素D充足者较维生素D缺乏者患牙周病的风险低33%。他们认为,

维生素D缺乏影响着牙周炎的发病率, 而牙周炎是引起牙丧失的一个重要原因, 因此维生素D缺乏与牙丧失之间可能有一定的联系。Jimenez等^[7]在对42 730名年龄40~75岁人群的牙脱落事件的多变量统计分析中发现, 维生素D充足者与缺乏者相比较, 失牙率低了约20%。Bogges等^[14]也曾报道, 患有牙周炎的孕妇较健康孕妇的平均血清维生素D水平偏低, 且在前者范围内维生素D缺乏更加普遍, 即维生素D缺乏可能是母体在怀孕期间罹患牙周炎的一个危险因素。

2.1.2 维生素D缺乏对牙周炎进展的影响 维生素D缺乏不仅与牙周炎的发病率相关, 还可能会影响牙周炎的严重程度。Alshouibi等^[8]在对562名平均年龄为62.9岁的老年男性的研究中发现, 每日维生素D摄入量在800 U以上的小组与维生素D摄入量少于400 U的小组相比较, 前者患重度牙周炎和中重度牙槽骨丧失的概率较低, 即维生素D可以抑制牙周炎的进展程度。Dietrich等^[12]发现, 在50岁及以上年龄组中, 血清1,25-(OH)₂D₃浓度与牙周附着丧失呈负相关关系, 高血清维生素D水平者牙周附着丧失量较小; 但是在小于50岁年龄组中, 血清1,25-(OH)₂D₃浓度与牙周附着丧失并没有表现出明显的相关性。Liu等^[15]也曾报道在侵袭性牙周炎患者, 其血清维生素D的水平较健康对照组高。以上不同的研究结果, 可能与研究样本的局限性, 维生素D水平评估的误差以及牙周炎评价指标的区别等问题有关。目前, 仍需要进一步研究, 以明确维生素D缺乏在牙周炎进展过程中的作用机制。

2.1.3 维生素D缺乏对牙周组织愈合的影响 牙周治疗时适当的血清维生素D水平, 不仅可以降低失牙率和牙周炎发病率, 还有促进牙周组织愈合的作用。Bashutski等^[10]在对重度牙周炎患者行牙周翻瓣术术后的随访中发现: 血清维生素D水平充足者较维生素D缺乏者, 牙周状况往往可获得更大的改善; 对维生素D缺乏的患者, 在牙周手术后开始补充维生素D, 不能改变这种结果。这说明在牙周手术术前改善患者血清维生素D水平, 对牙周手术的效果有着重要的意义。充足的血清维生素D水平, 可能会提高牙周治疗的效果, 提高患者的预后水平。

2.2 维生素D在牙周维护治疗中的应用和前景

补充维生素D对维护牙周健康, 尤其是对探诊出血、牙龈指数和探诊深度的改善有明显的效果^[16-17]。通过膳食补充钙和维生素D可改善牙周健

康,增加下颌骨骨密度,抑制牙槽骨吸收^[12]。适当的维生素D和钙的补充可降低牙周疾病的进展^[8],可以获得更好的牙周健康水平^[10,14,17]。据报道,1,25-(OH)₂D₃聚乳酸微球在牙周炎伴有糖尿病中应用,可以有效地降低牙槽骨骨髓基质细胞的形态学异常变化,增加细胞的存活率;在牙周炎伴有糖尿病的大鼠模型中,维生素D聚乳酸微球蛋白具有促进类骨质形成和抑制牙槽骨丧失的作用^[18]。Garcia等^[19]发现,每日补充400 U的维生素D和1 000 mg的钙,对牙周健康有一定的积极作用;但是他们也认为,即使不考虑这些补充剂,持续的口腔护理也会改善牙周状况。

Alshouibi等^[8]认为,不管是通过饮食或刻意补充,持续的维生素D摄入量接近或者高于推荐剂量,都是一种安全有效且廉价的降低牙周病发病率的方法。维生素D在天然食品中含量不足,包括美国在内的许多国家都应用维生素D强化的乳制品产品,通过口服补充维生素D,可明显提高血清1,25-(OH)₂D₃水平^[20-21]。美国医学研究所推荐的人群平均维生素D需要量为每天400 U;而年龄在51~69岁和70以上岁的男性群体,需要量分别为每天600 U和800 U^[22-23]。这些推荐剂量,对于预防成人骨质疏松是足够的,但并非一定适用于牙周病患者的应用,而且维生素D补充剂仍未被广泛应用。Dixon等^[24]在研究中发现,仅有7%患者的维生素D摄入水平达到公布的推荐剂量。

2.3 维生素D缺乏对牙周炎影响的可能机制

维生素D缺乏对牙周炎的影响,可能是通过其对骨钙代谢的调节作用以及对牙周致病菌和参与牙周破坏的炎症递质的抑制作用^[6,12]。关于维生素D对骨钙代谢的调节机制,一些研究认为,维生素D作为一种抗炎剂,抑制免疫细胞的细胞因子表达,也使单核-巨噬细胞分泌的分子具有很强的抗生素效果。也有学者^[12]认为,维生素D与牙周病具有重要的联系,但维生素D对骨密度无影响。

2.3.1 维生素D对骨钙代谢的调节作用 维生素D作为骨、肾脏、甲状旁腺和小肠之间相互作用的一个重要组成部分,具有调节骨骼矿物质代谢平衡的功能。维生素D通过维持细胞外钙离子浓度的功能,对骨骼完整性的保持具有重要意义。在小肠上皮细胞,VDR与维生素D结合并激活,上调小肠上皮钙离子通道并刺激钙的吸收和转运,从而增加小肠吸收食物中钙和磷酸盐的能力,以利于创建骨矿化的最佳条件。维生素D调节细胞外钙

离子水平的作用,成为维持矿化骨骼完整性的必备条件。

2.3.2 维生素D在免疫系统中的作用 VDR存在于活化的CD4阳性和CD8阳性胸腺依赖淋巴细胞(简称T细胞或T淋巴细胞)、骨髓依赖淋巴细胞(简称B细胞或B淋巴细胞)、中性粒细胞和抗原呈递细胞(如巨噬细胞和树突细胞)等大多数免疫细胞中,具有调节免疫应答功能。在单核-巨噬细胞系统中,1,25-(OH)₂D₃不但可使正常的外周血单核细胞向巨噬细胞分化,而且可加强单核-巨噬细胞的免疫功能^[25]。维生素D还可抑制白细胞介素-1、6、8、12以及肿瘤坏死因子等单核细胞的炎性细胞因子表达^[26]。1,25-(OH)₂D₃也具有促进抗菌肽生成的作用,以清除细菌感染^[20]。

3 结语

维生素D与牙周炎具有一定的相关性,充足的血清维生素D水平有益于牙周健康;补充维生素D或许成为牙周维护治疗的一种可行性方案。鉴于目前的研究具有样本限制性,血清维生素D水平评估的误差,牙周炎评价指标的区别等问题,维生素D与牙周炎的关系仍需要进一步的研究,以明确血清维生素D水平对不同类型牙周炎的影响,制定适合牙周病的维生素D补充的剂量标准。

4 参考文献

- [1] Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(Suppl 2):V64-V68.
- [2] Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, et al. Role of Vitamins D, E and C in immunity and inflammation[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(2):291-295.
- [3] Stein SH, Livada R, Tipton DA. Re-evaluating the role of Vitamin D in the periodontium[J]. *J Periodontal Res*, 2013. doi:10.1111/jre.12149.
- [4] Bassil D, Rahme M, Hoteit M, et al. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(2):274-298.
- [5] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013. doi: 10.1016/j.jsbmb.

- 2013.11.003.
- [6] Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts[J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(3):302-308.
- [7] Jimenez M, Giovannucci E, Krall KE, et al. Predicted Vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis[J]. Public Health Nutr, 2014, 17(4):844-852.
- [8] Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, et al. Vitamin D and periodontal health in older men[J]. J Dent Res, 2013, 92(8):689-693.
- [9] Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health—an update[J]. J Tenn Dent Assoc, 2011, 91(2):30-33.
- [10] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The impact of Vitamin D status on periodontal surgery outcomes [J]. J Dent Res, 2011, 90(8):1007-1012.
- [11] Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, et al. Cross-sectional study of Vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis[J]. J Periodontol, 2009, 80(9):1433-1439.
- [12] Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, et al. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(1):108-113.
- [13] Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women[J]. J Periodontol, 2013, 84(9):1243-1256.
- [14] Boggess KA, Espinola JA, Moss K, et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women[J]. J Periodontol, 2011, 82(2):195-200.
- [15] Liu K, Meng H, Tang X, et al. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis [J]. J Periodontol, 2009, 80(7):1114-1120.
- [16] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence[J]. Autoimmun Rev, 2013, 12 (10): 976-989.
- [17] Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2):471-478.
- [18] Li H, Wang Q, Xiao Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-loaded PLA microspheres: *in vitro* characterization and application in diabetic periodontitis models[J]. AAPS PharmSciTech, 2013, 14(2):880-889.
- [19] Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. One-year effects of Vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis[J]. J Periodontol, 2011, 82 (1):25-32.
- [20] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a Vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science, 2006, 311(5768):1770-1773.
- [21] Zhou JC, Zhu YM, Guo P, et al. Serum 25(OH)D and lipid levels in Chinese obese and normal weight males before and after oral Vitamin D supplementation[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(10): 801-807.
- [22] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1):53-58.
- [23] IOM(Institute of Medicine)(2011). Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D[J/OL]. Washington: The National Academies Press, Accessed on 6/4/2013 at:<http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>.
- [24] Dixon D, Hildebolt CF, Miley DD, et al. Calcium and Vitamin D use among adults in periodontal disease maintenance programmes[J]. Br Dent J, 2009, 206(12):627-631.
- [25] Tang X, Pan Y, Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(4):397-407.
- [26] Di Rosa M, Malaguarnera G, de Gregorio C, et al. Immuno-modulatory effects of Vitamin D₃ in human monocyte and macrophages[J]. Cell Immunol, 2012, 280(1):36-43.

(本文采编 王晴)