

# FADS1 rs174537 基因多态性与侵袭性牙周炎患者血清蛋白的相关性

宋文莉, 田 雨, 王宪娥, 张 立, 徐 莉, 释 栋, 冯向辉, 路瑞芳, 陈智滨, 孟焕新<sup>△</sup>  
(北京大学口腔医学院·口腔医院牙周科, 北京 100081)

**[摘要]** **目的:**探讨 FADS1 rs174537 基因多态性与侵袭性牙周炎患者血清蛋白的相关性,为侵袭性牙周炎的诊断和治疗提供一定的理论基础。**方法:**选择 353 名侵袭性牙周炎患者(AgP 组)和 125 名健康对照者(HP 组)进行 FADS1 rs174537 位点基因型和血清生化指标的检测,比较分析不同 FADS1 rs174537 基因型患者的血清总蛋白(total protein, TP)、球蛋白(globulin, GLB)、白蛋白(albumin, ALB)、白球比(albumin/globulin, A/G)。**结果:**(1) AgP 组 FADS1 rs174537 位点 G 等位基因检出率显著高于 HP 组(68.1% vs. 61.2%,  $P=0.046$ ,  $OR=1.35$ , 95% 可信区间为 1.00~1.83); AgP 组 FADS1 rs174537 位点 GG 基因型的检出率显著高于 HP 组(45.5% vs. 34.4%,  $P=0.029$ ,  $OR=1.60$ , 95% 可信区间为 1.05~2.44); (2) AgP 组 GG 基因型患者的 TP、GLB 水平显著低于 GT+TT 基因型患者 [TP (77.08 ± 7.88) g/L vs. (79.00 ± 4.66) g/L,  $P=0.007$ ; GLB (28.17 ± 7.63) g/L vs. (29.88 ± 3.49) g/L,  $P=0.007$ ], A/G 则显著高于 GT+TT 基因型患者(1.72 ± 0.22 vs. 1.67 ± 0.22,  $P=0.040$ ), 而 ALB 水平差异没有统计学意义( $P>0.05$ ), HP 组不同基因型者的 TP、GLB、A/G 及 ALB 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); (3) AgP 组 GT+TT 基因型患者的 TP、GLB 较相同基因型的健康受试者显著升高 [TP (79.00 ± 4.66) g/L vs. (75.20 ± 4.53) g/L,  $P<0.01$ ; GLB (29.88 ± 3.49) g/L vs. (26.55 ± 2.94) g/L,  $P<0.01$ ], A/G 更低水平(1.67 ± 0.22 vs. 1.88 ± 0.30,  $P<0.01$ ), 差异具有统计学意义, 而 ALB 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ); AgP 组 GG 基因型患者与 HP 组 GG 基因型者相比, TP、GLB、A/G 及 ALB 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** FADS1 rs174537 位点与侵袭性牙周炎的易感性密切相关,在侵袭性牙周炎患者中,该位点 GG 基因型与低 TP、GLB、高 A/G 有关; FADS1 rs174537 位点的 GG 基因型可能通过降低牙周防御机能,促进炎症反应,从而成为侵袭性牙周炎的重要危险因素之一。

**[关键词]** 侵袭性牙周炎; 球蛋白类; 脂肪酸去饱和酶类; 多态现象, 遗传

**[中图分类号]** R781.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2016)01-0010-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-167X.2016.01.003

## Association between FADS1 rs174537 polymorphism and serum proteins in patients with aggressive periodontitis

SONG Wen-li, TIAN Yu, WANG Xian-e, ZHANG Li, XU Li, SHI Dong, FENG Xiang-hui, LU Rui-fang, CHEN Zhi-bin, MENG Huan-xin<sup>△</sup>  
(Department of Periodontology, Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the potential association between FADS1 rs174537 polymorphism and serum proteins in patients with aggressive periodontitis, which may provide benefits for diagnosis and treatment of aggressive periodontitis. **Methods:** A total of 353 patients with aggressive periodontitis (group AgP) and 125 matched controls (group HP) were recruited in the study. Genotyping of FADS1 rs174537 and serum biochemical indexes were tested at the study's start. The relationships between the levels of TP, GLB, ALB, A/G and genotyping were analyzed. **Results:** (1) The detection rate of allele G in group AgP was higher than that in group HP (68.1% vs. 61.2%,  $P=0.046$ ,  $OR=1.35$ , 95% CI 1.00-1.83); the detection rate of genotype GG in group AgP was higher than in group HP (45.5% vs. 34.4%,  $P=0.029$ ,  $OR=1.60$ , 95% CI 1.05-2.44). (2) In group AgP, the patients with GG genotype exhibited significantly lower TP, GLB than the patients with GT+TT genotype [(77.08 ± 7.88) g/L vs. (79.00 ± 4.66) g/L,  $P=0.007$ ; (28.17 ± 7.63) g/L vs. (29.88 ± 3.49) g/L,  $P=0.007$ ] and the higher A/G (1.72 ± 0.22 vs. 1.67 ± 0.22,  $P=0.040$ ), but there was no significant difference in ALB between the patients with GG genotype and the patients with GT+TT genotype. In group HP, there were no significant differences in TP, GLB, A/G and ALB between individuals with genotype GT+TT and with genotype GG. (3) Compared with individuals with genotype GT+TT in group HP, the AgP patients with genotype GT+TT exhibited significantly higher TP, GLB [(79.00 ± 4.66) g/L vs.

<sup>△</sup> Corresponding author's e-mail, kqhxmeng@bjme.edu.cn

(75.20 ± 4.53) g/L,  $P < 0.01$ ; (29.88 ± 3.49) g/L vs. (26.55 ± 2.94) g/L,  $P < 0.01$ ) and the lower A/G (1.67 ± 0.22 vs. 1.88 ± 0.30,  $P < 0.01$ ), but there was no significant difference in ALB. There were no significant differences in TP, GLB, A/G and ALB the between the AgP patients with genotype GG and the healthy subjects with the same genotype either. **Conclusion:** FADS1 rs174537 polymorphism is associated with aggressive periodontitis. The patients with genotype GG in group AgP had relatively lower TP, GLB and higher A/G. Genotype GG might be a risk indicator for aggressive periodontitis by reducing host defense capability and contributing to inflammatory response in the occurrence and development of aggressive periodontitis.

**KEY WORDS** Aggressive periodontitis; Globulins; Fattyacid desaturases; Polymorphism, genetic

侵袭性牙周炎 (aggressive periodontitis, AgP) 是一种以快速进展的牙周组织破坏为特征且相对少见的牙周炎。侵袭性牙周炎的病因尚未完全明了,但众多研究表明该病具有明显的家族聚集现象,与遗传相关的宿主易感性可能是 AgP 主要病因之一。近年来对于侵袭性牙周炎与基因多态性关系的研究日趋受到重视,国内外学者已发现多个基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 与侵袭性牙周炎的易感性相关,不同 SNP 位点对侵袭性牙周炎易感性的影响不尽相同,即使对于同一个 SNP 位点,不同研究的结果也存在较大差异,因此进行侵袭性牙周炎相关 SNPs 位点的功能性研究势在必行。Elabdeen 等<sup>[1]</sup>发现侵袭性牙周炎患者血清和龈沟液中花生四烯酸 (arachidonic acids, ARA) 水平明显高于健康对照组, Figueredo 等<sup>[2]</sup>在慢性牙周炎患者的血清中也发现了同样的结果。侵袭性牙周炎患者常伴随长链不饱和脂肪酸的代谢异常,因此与长链不饱和脂肪酸代谢相关的基因很可能是侵袭性牙周炎遗传背景中重要的组成部分。脂肪酸去饱和酶 1 (fatty acid desaturase 1, FADS1) 基因编码  $\Delta$ -5 去饱和酶,可催化二高- $\gamma$ -亚麻酸 (dihomo- $\gamma$ -linolenic acid, DGLA) 转化为 ARA,是不饱和脂肪酸合成代谢中重要的调控基因。目前研究发现该基因与心血管疾病、糖尿病等疾病均密切相关。Yao 等<sup>[3]</sup>在中国汉族人群中的一项病例对照研究中发现 FADS1-FADS2 基因族 rs174616 位点的次要等位基因 T 在共显性和显性模型中均与 2 型糖尿病发病风险降低有关。全基因组关联研究发现 FADS1 基因多态性是心血管疾病的重要危险因素,与胆固醇,甘油三酯,高、低密度脂蛋白水平均有密切关系。Kwak 等<sup>[4]</sup>在一项病例对照研究中,对年龄、体重指数、吸烟饮酒、高血压、糖尿病、高血脂等因素进行校正后,亦发现 FADS1 rs174537 位点 T 等位基因携带者更不易罹患心血管疾病,OR 值为 0.75<sup>[4]</sup>。糖尿病与侵袭性牙周炎互为危险因素,心血管疾病与牙周炎也密切相关,但目前尚未

发现 FADS1 基因与侵袭性牙周炎之间关系的相关报道。Hong 等<sup>[5]</sup>的一项队列研究中,对韩国安山 4 205 人和韩国安盛 4 637 人的两个队列人群进行全基因组关联分析发现, FADS1 基因与血清白球比 (albumin/globulin, A/G)、总蛋白 (total protein, TP) 和球蛋白 (globulin, GLB) 有显著相关性,而与白蛋白 (albumin, ALB) 无显著相关。本课题组以往研究发现<sup>[6]</sup>,侵袭性牙周炎患者血清 TP 和 GLB 水平升高 [TP (78.2 ± 4.4) g/L vs. (75.6 ± 4.6) g/L; GLB (29.3 ± 3.8) g/L vs. (26.5 ± 3.9) g/L], 而 A/G 下降 (1.7 ± 0.2 vs. 1.9 ± 0.3), 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Gaddale 等<sup>[7]</sup>的研究结果也支持了这一发现,侵袭性牙周炎患者的 GLB 水平更高,而 A/G 更低,以上结果差异均有统计学意义。本课题组以往研究还发现<sup>[8-9]</sup>,侵袭性牙周炎患者血清抗 Pg 和抗 Aa 血清 c 型 IgG 抗体水平显著高于健康对照者,抗体水平升高可能是球蛋白水平升高的主要原因,有研究显示抗体是调理和吞噬牙周致病菌 Aa 和 Pg 毒性株的基本要素,抗体也可中和细菌成分,在细菌的定植和宿主细胞的相互反应中起重要作用<sup>[10]</sup>。本研究旨在对侵袭性牙周炎患者 FADS1 基因多态性与血清蛋白水平的关系进行分析,研究侵袭性牙周炎与 FADS1 rs174537 位点多态性的关系,为侵袭性牙周炎的诊断和治疗提供一定的理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2001 年至 2012 年北京大学口腔医院牙周科门诊就诊的 353 名侵袭性牙周炎 (aggressive periodontitis, AgP) 患者和 125 位来自北京大学口腔医院的职工、在读医学生以及定期在牙周科门诊进行常规检查的健康人 (healthy person, HP) 作为研究对象。

AgP 组纳入标准参照 1999 年牙周病分类法国际研讨会所制定的 AgP 诊断标准:(1) 患者年龄小于 35 岁;(2) 快速的牙槽骨破坏和附着丧失,全口

至少有 6 颗牙(其中广泛型 AgP 至少有 3 颗为非第一磨牙和切牙)的探诊深度  $\geq 5$  mm,邻面附着丧失  $\geq 3$  mm,均经全口根尖片证实有邻面牙槽骨吸收;(3)患者除患牙周炎外全身健康,无糖尿病、心血管疾病和血液性疾病等系统性疾病,无吸烟史,女性未怀孕及不在哺乳期。

HP 组纳入标准:(1)全身健康,无吸烟史;(2)全口探诊深度  $\leq 3$  mm 的位点  $>95\%$ ,探诊出血位点  $<25\%$ ;(3)无附着丧失  $\geq 3$  mm 的邻面位点;(4)无骨丧失超过根长 15% 的位点。

本研究开始前获得北京大学生物医学伦理委员会审查批准,所有受试者纳入前均签署知情同意书,完成问卷调查,其中包括吸烟史、全身健康状况等。

### 1.2 FADS1 rs174537 位点基因型的检测

**1.2.1 DNA 的提取** 抽取各实验对象 10 mL 外周血,以 EDTA 抗凝,分离白细胞,用 DNA 提取试剂盒(华顺生物技术公司,中国上海)提取白细胞中的基因组 DNA。

**1.2.2 FADS1 rs174537 位点基因型鉴定** 由上海邃志生物科技有限公司利用美国 Sequenom 公司的 MassARRAY 系统完成鉴定,PCR 引物 1 为 5'-ACGTTGGATGTGCTTCTGAGGGAGGCCCGA-3',引物 2 为 5'-ACGTTGGATGTGCTGCTCTAGCTGGGCTCTC-3'。

### 1.3 血清生化指标检测

在本研究已接受 SNPs 基因型鉴定的研究对象中,289 位侵袭性牙周炎患者和 79 位健康对照接受了血清生化指标的检测,纳入到生化指标的分析中。

所有受试者经检查纳入试验,嘱禁食 24 h 高脂食物,取上午 8:00 ~ 10:00 的空腹静脉血进行

生化指标检测(日立 7060 全自动血生化仪检测生化指标)。

### 1.4 统计学分析

用 SPSS19.0 统计软件对资料进行统计学分析,计量资料均符合正态分布,用均数  $\pm$  标准差表示,两组以上比较采用 ONEWAY ANOVA 检验,其中两组之间比较用 LSD 检验;AgP 组与 HP 组等位基因及基因型分布频率、性别构成等采用百分比表示,用卡方检验进行比较;采用拟和优度卡方检验分析群体的基因型,观察 FADS1 rs174537 位点基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。

## 2 结果

### 2.1 研究对象年龄、性别分布

AgP 组男性 142 名,女性 211 名,男女比例为 1:1.51,平均年龄(27.66  $\pm$  4.75)岁;HP 组男性 52 名,女性 73 名,男女比例为 1:1.47,平均年龄(27.82  $\pm$  5.85)岁,两组间年龄( $t = 0.880, P > 0.05$ )、性别( $\chi^2 = 0.013, P > 0.05$ )分布均衡。

### 2.2 FADS1 rs174537 位点等位基因分布

AgP 组 FADS1 rs174537 位点 G 等位基因检出率(68.1%)显著高于 HP 组(61.2%),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 3.97, P = 0.046, OR = 1.35, 95\%$  可信区间为 1.00 ~ 1.83,表 1)。

### 2.3 两组 FADS1 rs174537 位点基因型分布

FADS1 rs174537 位点基因型符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,AgP 组 FADS1 rs174537 位点 GG 基因型检出率(45.6%)显著高于 HP 组(34.4%),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.74, P = 0.029, OR = 1.60, 95\%$  可信区间为 1.05 ~ 2.44,表 2)。

表 1 两组 FADS1 rs174537 位点等位基因分布

Table 1 The distribution of FADS1 rs174537 allele in two groups

Allele	AgP, n (%)	HP, n (%)	OR (95% CI)
G	481 (68.1)	153 (61.2)	1.35*
T	225 (31.9)	97 (38.8)	(1.00, 1.83)

AgP, aggressive periodontitis; HP, healthy person. \*  $\chi^2 = 3.97, P = 0.046$ .

表 2 两组 FADS1 rs174537 位点基因型分布

Table 2 The distribution of FADS1 rs174537 genotype in two groups

Genotype	AgP, n (%)	HP, n (%)	OR (95% CI)
GG	161 (45.6)	43 (34.4)	1.60*
GT + TT	192 (54.4)	82 (65.6)	(1.05, 2.44)

AgP, aggressive periodontitis; HP, healthy person. \*  $\chi^2 = 4.74, P = 0.029$ .

## 2.4 以不同 FADS1 rs174537 位点基因型分组各組间生化指标比较

两组再以不同 FADS1 rs174537 位点基因型分组,分为 HP GT + TT、HP GG、AgP GT + TT 和 AgP GG 共 4 组,TP、GLB 和 A/G 在各组之间差异有统计学意义(TP  $F = 5.84, P = 0.001$ ; GLB  $F = 6.11, P < 0.01$ ; A/G  $F = 10.99, P < 0.01$ ),而白蛋白在各组之间差异无统计学意义(表 3)。

## 2.5 两组不同 FADS1 rs174537 位点基因型的生化指标比较

AgP 组 GG 基因型患者的 TP、GLB 水平明显低于 GT + TT 基因型患者 [TP (77.08 ± 7.88) g/L vs. (79.00 ± 4.66) g/L,  $t = 2.70, P = 0.007$ ; GLB (28.17 ± 7.63) g/L vs. (29.88 ± 3.49) g/L,  $t = 2.70, P = 0.007$ ], A/G 水平显著高于 GT + TT 基因型患者(1.72 ± 0.22 vs. 1.67 ± 0.22,  $t = 2.03, P = 0.040$ ),而 ALB 水平差异没有统计学意义。HP 组不同基因型的 TP、GLB、A/G 及 ALB 差异均无统计学意义(表 4、图 1)。

表 3 不同 FADS1 rs174537 位点基因型不同分组生化指标比较

Table 3 Differences of biochemical indexes in the different groups with different genotypes

Parameters	Group	Sample size	$\bar{x} \pm s$	$F$	$P$
TP/ (g/L)	HP GT + TT	50	75.20 ± 4.53	5.84	0.001
	HP GG	29	77.34 ± 4.84		
	AgP GT + TT	158	79.00 ± 4.66		
	AgP GG	131	77.08 ± 7.88		
GLB/ (g/L)	HP GT + TT	50	26.55 ± 2.94	6.11	0.000
	HP GG	29	27.48 ± 4.68		
	AgP GT + TT	158	29.88 ± 3.49		
	AgP GG	131	28.17 ± 7.63		
ALB/ (g/L)	HP GT + TT	50	48.65 ± 3.71	1.21	0.341
	HP GG	29	49.86 ± 3.90		
	AgP GT + TT	158	49.12 ± 2.87		
	AgP GG	131	48.91 ± 2.58		
A/G	HP GT + TT	46	1.88 ± 0.30	10.99	0.000
	HP GG	28	1.90 ± 0.60		
	AgP GT + TT	158	1.67 ± 0.22		
	AgP GG	131	1.72 ± 0.22		

AgP, aggressive periodontitis; HP, healthy person; TP, total protein; GLB, globulin; ALB, albumin; A/G, albumin/globulin.

表 4 两组不同 FADS1 rs174537 位点基因型生化指标比较

Table 4 Differences of biochemical indexes in the same group with different genotypes

Parameters	Group	Genotype	Sample size	$\bar{x} \pm s$	$P$
TP/ (g/L)	HP	GT + TT	50	75.20 ± 4.53	0.127
		GG	29	77.34 ± 4.84	
	AgP	GT + TT	158	79.00 ± 4.66	0.007
		GG	131	77.08 ± 7.88	
GLB/ (g/L)	HP	GT + TT	50	26.55 ± 2.94	0.456
		GG	29	27.48 ± 4.68	
	AgP	GT + TT	158	29.88 ± 3.49	0.007
		GG	131	28.17 ± 7.63	
ALB/ (g/L)	HP	GT + TT	50	48.65 ± 3.71	0.085
		GG	29	49.86 ± 3.90	
	AgP	GT + TT	158	49.12 ± 2.87	0.561
		GG	131	48.91 ± 2.58	
A/G	HP	GT + TT	46	1.88 ± 0.30	0.792
		GG	28	1.90 ± 0.60	
	AgP	GT + TT	158	1.67 ± 0.22	0.040
		GG	131	1.72 ± 0.22	

AgP, aggressive periodontitis; HP, healthy person; TP, total protein; GLB, globulin; ALB, albumin; A/G, albumin/globulin.

## 2.6 两组相同 FADS1 rs174537 位点基因型生化指标的比较

AgP 组 GT + TT 基因型患者的 TP、GLB 较相同基因型的健康受试者水平显著升高 [TP (79.00 ± 4.66) g/L vs. (75.20 ± 4.53) g/L,  $t = 3.90, P < 0.01$ ; GLB (29.88 ± 3.49) g/L vs. (26.55 ± 2.94) g/L,  $t = 3.82, P < 0.01$ ], A/G 水平更低(1.67 ± 0.22 vs. 1.88 ± 0.30,  $t = 3.87, P < 0.01$ ),差异具有统计学意义, ALB 水平差异无统计学意义,而 AgP 组 GG 基因型患者与 HP 组 GG 基因型者相比, TP、GLB、A/G 及 ALB 均无显著差异(表 5、图 1)。

## 3 讨论

侵袭性牙周炎较慢性牙周炎发病早,疾病进展速度快、牙周组织破坏重,患者的遗传背景可能是侵袭性牙周炎临床治疗效果不可预测的一个重要原因。FADS1 基因与心血管疾病、糖尿病等疾病均密切相关,而这些疾病目前研究均已证实与牙周炎有关,甚至互为危险因素,但尚未见 FADS1 基因与牙周炎相关性的报道,因此本研究重点探讨 FADS1 基因与侵袭性牙周炎的关系及其相关血清蛋白的关联机制,为侵袭性牙周炎的诊断和治疗提供一定的理论基础。

表 5 两组相同 FADS1 rs174537 位点基因型生化指标比较

Table 5 Differences of biochemical indexes in different group with same genotype

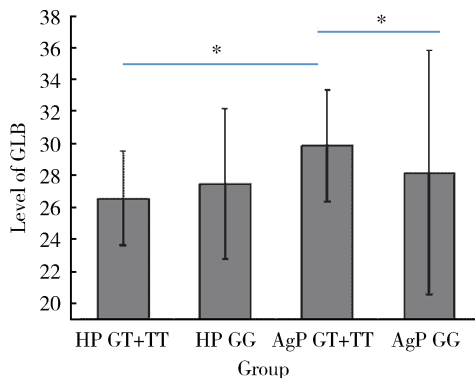
Parameters	Genotype	Group	Sample size	$\bar{x} \pm s$	P
TP/ (g/L)	GT + TT	HP	50	75.20 ± 4.53	0.000
		AgP	158	79.00 ± 4.66	
	GG	HP	29	77.34 ± 4.84	
		AgP	131	77.08 ± 7.88	
GLB/ (g/L)	GT + TT	HP	50	26.55 ± 2.94	0.000
		AgP	158	29.88 ± 3.49	
	GG	HP	29	27.48 ± 4.68	
		AgP	131	28.17 ± 7.63	
ALB/ (g/L)	GT + TT	HP	50	48.65 ± 3.71	0.338
		AgP	158	49.12 ± 2.87	
	GG	HP	29	49.86 ± 3.90	
		AgP	131	48.91 ± 2.58	
A/G	GT + TT	HP	46	1.88 ± 0.30	0.000
		GG	AgP	158	
	GG	HP	28	1.90 ± 0.60	
		AgP	131	1.72 ± 0.22	

AgP, aggressive periodontitis; HP, healthy person; TP, total protein; GLB, globulin; ALB, albumin; A/G, albumin/globulin.

本研究 AgP 组中 FADS1 rs174537 位点 G 等位基因检出率显著高于 HP 组,该位点 GG 基因型的检出率亦明显高于 HP 组,两组间等位基因频率和基因型频率差异均具有统计学意义。在 Huang 等<sup>[11]</sup>对 2 型糖尿病的病例对照研究中发现健康对照组 FADS1 rs174537 位点 GG 纯合基因型检出率为 33.24%,与本研究的 HP 组极为接近。本研究 FADS1 rs174537 位点基因型 OR 值为 1.60,95% 可信区间为 1.05 ~ 2.44,说明 GG 基因型可能是 AgP 的危险基因型。

FADS1 基因对 ω-3 不饱和长链脂肪酸的代谢有重要作用。Lemaitre 等<sup>[12]</sup>的一项 meta 分析结果显示,FADS1 基因的等位基因 T 携带者亚麻酸(α-linolenic acid, ALA)水平相对更高,而二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)水平相对更低。Merino 等<sup>[13]</sup>的 meta 分析结果也支持了上述结果,FADS1 rs174537 位点 GT 和 TT 基因型具有更高的 ALA 水平,GG 基因型有更高的 EPA 水平。ALA、EPA 等 ω-3 不饱和长链脂肪酸与免疫球蛋白水平密切相关。Sun 等<sup>[14]</sup>的研究发现随着增加中国哈萨克斯坦奶牛十二指肠 ALA 的供给,其血清 IgG 随之增加。Lim 等<sup>[15]</sup>的一项体外实验发现 ω-3 不饱和长

链脂肪酸对球蛋白有很大影响,在 EPA、DHA 存在的情况下将小鼠脾淋巴细胞在体外培养 6 h 后,发现免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 含量均有明显下降,但是该研究也发现在 ALA 存在的情况下,免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 含量均有明显下降,与前面 Sun 等<sup>[14]</sup>的结果相反,ALA 在免疫球蛋白分泌中的作用仍需要进一步的研究。



\* P < 0.05.

图 1 两组不同基因型球蛋白水平比较

Figure 1 Difference of GLB in different groups with different genotypes

本课题组以往研究发现<sup>[6]</sup>,AgP 组 TP、GLB 水平显著高于 HP 组,A/G 显著低于 HP 组,而 ALB 水平在两组间差异无统计学意义,由此可见 GLB 水平升高,是 AgP 组 TP 水平升高和 A/G 下降的原因。免疫球蛋白 G(IgG)是人血清中含量最高的抗体,它占血清免疫球蛋白的 70% ~ 80%,是体内最主要的抗体,对各种细菌、病毒都有很强的抵抗力。本课题组进一步研究发现<sup>[8]</sup>,AgP 组血清中抗 Pg 的 IgG 抗体滴度的光密度值明显高于健康组(8.55 ± 3.24 vs. 4.78 ± 2.48, P = 0.004),AgP 组抗 Aa 血清 c 型的 IgG 抗体滴度也明显高于健康组(11.1 ± 1.9 vs. 9.1 ± 1.8, P < 0.01)<sup>[9]</sup>。在慢性牙周炎的研究也得到了相似的结果,慢性牙周炎组和健康对照组血清抗 Aa 血清 c 型抗体检出率均为 100%,但慢性牙周炎组 IgG 抗体滴度显著高于健康对照组(10.9 ± 1.9 vs. 9.1 ± 1.8, P < 0.01)<sup>[16]</sup>。免疫球蛋白水平升高可能是侵袭性牙周炎患者的球蛋白水平升高的主要原因。

本研究 AgP 组 GG 基因型较 GT + TT 基因型 TP、GLB 水平更低,A/G 更高,而 ALB 水平差异则无统计学意义,可见 AgP 组不同基因型蛋白水平差异主要与球蛋白水平差异相关。根据上述结果推测,在侵袭性牙周炎患者中 GG 基因型可能影响了球蛋白的分泌,使其水平相对较低。为了验证以上

推测,本研究对 AgP 组和 HP 组分别进行基因型分层后发现(图 1),AgP 组 GT + TT 基因型较 HP 组 GT + TT 基因型 TP、GLB 水平更高,A/G 更低,差异具有统计学意义,而 AgP 组 GG 基因型患者与 HP 组 GG 基因型健康者的蛋白水平差异无统计学意义,也就是说,在本研究中 AgP 组球蛋白水平较高主要与 AgP 组 GT + TT 基因型患者血清球蛋白水平较高有关,而 AgP 组 GG 基因型患者的球蛋白水平并无显著升高,这是否是因为 GG 基因型抑制球蛋白水平而引起尚需进一步研究。结合上述  $\omega$ -3 不饱和和长链脂肪酸与免疫球蛋白水平相关性的研究结果,推测 FADS1 rs174537 位点 GG 基因型携带者可能通过促进 ALA 向 EPA 转化,使 ALA 水平降低,而 EPA 水平升高,从而抑制球蛋白的分泌,抑制了宿主的免疫防御能力,该假设有待进一步验证。

牙周感染是一种机会性感染,微生物与宿主的相互关系决定了疾病的过程和进展。高水平免疫球蛋白有利于宿主清除牙周致病菌,目前研究发现具有有效抗体的人可能较抗体反应的质和量均有缺陷的人更不易患牙周炎<sup>[10]</sup>,若上述假设得到验证,FADS1 rs174537 位点 GG 基因型抑制宿主的免疫防御能力,那么基因型携带者将是侵袭性牙周炎的高危人群,也是牙周医生应重点关注的对象。

综上所述,FADS1 rs174537 位点与侵袭性牙周炎的易感性密切相关,在侵袭性牙周炎患者中,该位点 GG 基因型与低 TP、GLB,高 A/G 有关;FADS1 rs174537 位点的 GG 基因型可能通过降低牙周防御机能,促进炎症反应,从而成为侵袭性牙周炎的重要危险因素之一。

#### 参考文献

[ 1 ] Elabdeen HR, Mustafa M, Szklenar M, et al. Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): 1-13.  
[ 2 ] Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, et al. Serum levels of

long-chain polyunsaturated fatty acids in patients with periodontal disease[J]. J Periodontol, 2013, 84(5): 675-682.  
[ 3 ] Yao M, Li J, Xie T, et al. Polymorphisms of rs174616 in the FADS1-FADS2 gene cluster is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in northern Han Chinese people[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 109(1): 206-212.  
[ 4 ] Kwak JH, Paik JK, Kim OY, et al. FADS gene polymorphisms in Koreans; association with omega6 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids, lipid peroxides, and coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(1): 94-100.  
[ 5 ] Hong KW, Jin HS, Song D, et al. Genome-wide association study of serum albumin:globulin ratio in Korean populations[J]. J Hum Genet, 2013, 58(3): 174-177.  
[ 6 ] Wang XE, Xu L, Meng HX, et al. Long-term clinical and hematologic effects of non-surgical treatment on aggressive periodontitis[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2013, 48(8): 467-471.  
[ 7 ] Gaddale R, Mudda JA, Karthikeyan I, et al. Changes in cellular and molecular components of peripheral blood in patients with generalized aggressive periodontitis[J]. J Investig Clin Dent, 2014, 10(6): 125-130.  
[ 8 ] 徐莉,孟焕新,张立,等. 侵袭性牙周炎患者血清中抗牙龈卟啉单胞菌的 IgG 抗体水平的研究[J]. 北京大学学报:医学版, 2009, 41(1): 52-55.  
[ 9 ] 冯向辉,张立,徐莉,等. 侵袭性牙周炎患者抗伴防线聚集杆菌血清 e 型 IgG 滴度分析[J]. 北京大学学报:医学版, 2015, 47(5): 574-578.  
[ 10 ] 孟焕新. 临床牙周病学[M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社, 2014: 83.  
[ 11 ] Huang T, Sun J, Chen Y, et al. Genetic variants in desaturase gene, erythrocyte fatty acids, and risk for type 2 diabetes in Chinese Hans[J]. Nutrition, 2014, 30(7/8): 897-902.  
[ 12 ] Lemaitre RN, Tanaka T, Tang W, et al. Genetic loci associated with plasma phospholipid n-3 fatty acids; a meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium[J]. PLoS Genet, 2011, 7(7): 1-12.  
[ 13 ] Merino DM, Ma DW, Mutch DM. Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 63.  
[ 14 ] Sun P, Wang J, Yang G, et al. Effects of different doses of free alpha-linolenic acid infused to the duodenum on the immune function of lactating dairy cows[J]. Arch Anim Nutr, 2010, 64(6): 504-513.  
[ 15 ] Lim BO, Yamada K, Hung P, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and lectins on immunoglobulin production by spleen lymphocytes of Sprague-Dawley rats[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1996, 60(6): 1025-1027.  
[ 16 ] 冯向辉,徐莉,孟焕新,等. 慢性牙周炎患者抗伴放线放线杆菌 IgG 滴度改变的临床意义[J]. 北京大学学报:医学版, 2010, 42(2): 207-210.

(2015-09-27 收稿)  
(本文编辑:王 蕾)