

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.07.009

· 综述 ·

白细胞介素-18与慢性牙周炎相关性的研究进展

单超^{1,2}, 王婷婷^{1,2}, 赵今^{1,2,3}

1. 新疆医科大学, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐(830011); 2. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)牙体牙髓科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐(830054); 3. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐(830011)

【摘要】 慢性牙周炎作为一种以菌斑为始动因素的慢性感染性疾病, 临床表现为硬组织的不可逆丧失以及周围软组织的破坏, 包括深牙周袋、附着丧失, 最终导致牙齿的丢失。白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)具有促进炎症和调节免疫功能, 在介导宿主免疫应答及炎症反应中发挥重要作用。体内IL-18的升高可诱导干扰素及炎症因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶的生成, 从而介导免疫与炎症的双重反应, 这些炎症因子均参与慢性牙周炎的发生发展。许多临床研究已表明, 慢性牙周炎患者的血清、唾液、龈沟液以及牙龈组织样本中的IL-18水平可能与牙周炎严重程度成正相关; 而IL-18作为候选基因参与牙周炎的易感多态性研究至今结论不一。如何在临床研究中量化IL-18的水平并将其应用于诊断工具, 以及利用全基因组关联研究、组学研究等新方法甄别出新的位点, 将有助于加深对IL-18在慢性牙周炎的致病机制的认识, 可为未来的精准医疗和制定个性化方案提供新思路。

【关键词】 慢性牙周炎; 白细胞介素-18; 干扰素- γ ; 适应性免疫; 炎症反应; 转录水平; 基因多态性

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)07-0485-05

【引用著录格式】 单超, 王婷婷, 赵今. 白细胞介素-18与慢性牙周炎相关性的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(7): 485-489. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.07.009.

Research progress on the correlation between interleukin - 18 and chronic periodontitis SHAN Chao^{1,2}, WANG Tingting^{1,2}, ZHAO Jin^{1,2,3}. 1. Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Department of Endodontics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi 830054, China; 3. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi 830011, China

Correspondence author: ZHAO Jin, Email: merryjin@sina.com, Tel: 86-991-4361216

【Abstract】 Chronic periodontitis is an infectious disease caused by plaque as the initiating factor. Clinically, it manifests as irreversible loss of hard tissue, leading to the destruction of surrounding periodontal tissue, including the deep periodontal pocket, loss of attachment, and finally, tooth loss. Interleukin-18 (IL-18) can promote inflammation and regulate immune function and plays an important role in mediating the host immune response and inflammatory response. An increase in IL-18 *in vivo* can induce the production of interferon and inflammatory factors, such as interleukin, tumor necrosis factor and matrix metalloproteinase, thus mediating the dual reaction of immunity and inflammation. These inflammatory factors are involved in the occurrence and development of chronic periodontitis. Many clinical studies have shown that the levels of IL-18 in serum, saliva, gingival crevicular fluid and gingival tissue samples of patients with chronic periodontitis may be positively correlated with the severity of periodontitis; however, as a candidate gene, IL-18 is involved in the susceptibility polymorphism of periodontitis. Understanding how to quantify the level of IL-18 in

【收稿日期】 2020-07-19; **【修回日期】** 2020-10-16

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81760194); 自治区研究生科研创新项目项目(XJ2019G180); 自治区重点研发计划项目(2016B03049-1)

【作者简介】 单超, 硕士研究生, Email: 1016181652@qq.com

【通信作者】 赵今, 主任医师, 博士, Email: merryjin@sina.com, Tel: 86-991-4361216

clinical studies and apply it to diagnostic tools and new sites identified by new methods (genome-wide association studies and omics research) will also deepen our understanding of the pathogenesis of IL-18 in chronic periodontitis and provide new ideas for future precision medicine and the formulation of personalized programs. In this paper, the structure, biological function and association between IL-18 and periodontitis are reviewed.

【Key words】 chronic periodontitis; interleukin-18; interferon- γ ; adaptive immunity; inflammation; transcriptional level; gene polymorphism

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(7): 485-489.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No.81760194), Graduate Student Scientific Research Innovation Project of Autonomous region (No. XJ2019G180) and Key Research and Development Projects of Autonomous Region (No. 2016B03049-1).

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是一种以菌斑为始动因素的慢性感染性疾病,临床上表现为牙齿支撑结构的不可逆丧失,导致周围牙周组织的破坏,包括深牙周袋、附着丧失和牙槽骨丧失,最终导致牙齿的缺失,严重影响患者生活质量^[1]。尽管牙菌斑作为慢性牙周炎的始动因素,但牙周菌斑产生的生物膜并不能完全解释个体对牙周炎的易感性^[2]。近年来,细胞因子参与引起的免疫与炎症反应在慢性牙周炎的发病机制的研究中受到广泛关注,其遗传多态性也被证实与牙周炎的易感性和严重程度有关^[3];其中白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)与慢性牙周炎的发生发展关系最为密切^[4],而IL-18作为IL-1家族的一员,是近年研究较多的促炎和肿瘤抑制的细胞因子,已被证实与多种疾病相关。IL-18的上游受炎症小体激活而成熟,因其在介导宿主防御系统的免疫应答中发挥重要作用,逐渐在牙周炎中备受关注,被视为参与慢性牙周炎的主要介质之一^[5]。本综述主要从IL-18的结构、功能以及与慢性牙周炎的相关性三个方面进行阐述,以期后续的相关研究作参考。

1 IL-18的结构

IL-18最初作为干扰素受体诱导因子被发现,1995年Okamura等首次将其从小鼠肝脏中纯化克隆,并更名为IL-18^[6]。人IL-18基因位于染色体11q22.2-22.3上,由6个外显子和5个内含子组成,全长约19.5 kb^[7];可由巨噬细胞、角化细胞、库普弗细胞、活化的树突细胞、肠上皮细胞、成骨细胞和肾上腺皮质等细胞分泌^[8]。与其他细胞因子相比,IL-18基因含RNA的不稳定因素较少,表达非常稳定。IL-18与IL-1亲和蛋白类似,在与Toll样

受体(Toll-like receptor, TLR)以病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)结合并激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路后,可诱发IL-18前体的转录程序。IL-18基因编码193个氨基酸前体,最初合成为无活性的24 kda前体,其无信号肽,在细胞质中积累,需要在细胞内被半胱氨酸蛋白酶(caspase 1)加工成其成熟的18 kda生物分子才具有生物活性^[9],caspase 1可被属于NOD样受体(nucleotide binding oligomerization domain like receptors, NLR)、AIM2样受体(AIM2-like receptors, ALRs)或三结构域(tripartite motif, TRIM)家族蛋白的各种典型炎性小体激活;其中被研究较多的炎性小体是NLRP-3和AIM2,它们能感知各种危险信号,也是调控IL-18分化与成熟的经典分子^[10]。Caspase 1的激活也可导致细胞死亡,称为细胞焦亡,又称细胞炎性坏死;caspase 1诱导膜孔中IL-18的释放^[11],并在细胞外以活性形式发挥生物学作用。

成熟的IL-18分子能与IL-18受体的 α 链(IL-18R α)结合形成信号复合物,然而这种结合是低亲和力的。细胞内的另一种共受体,称为IL-18受体 β 链(IL-18R β),与IL-18结合形成高亲和力复合物。IL-18的完全激活则需要IL-18R α 与IL-18R β 之间的相互作用^[12]。大部分细胞表达IL-18R α ,仅部分细胞表达IL-18R β ,如T细胞与树突细胞。研究表明,激活两种IL-18受体链表达的所需细胞水平需要10~20 ng/mL甚至更高,这与IL-1受体的激活所需细胞数量在纳克甚至是皮克范围内显著不同^[13]。

IL-18水平也由可溶性IL-18结合蛋白(IL-18BP)调控。IL-18BP是一种组成性分泌蛋白,对IL-18具有极高的亲和力,该蛋白是IL-18的天然抑

制剂。在生理条件下,血浆中IL-18BP的浓度比IL-18高,可阻止IL-18与其受体结合,并降低 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和其他促炎细胞因子的产生,抑制感染触发的自身免疫反应^[14]。已有研究指出,IFN- γ 可增加IL-18BP的基因表达和合成,因此,可以认为IFN- γ 促进IL-18BP的生成,从而降低IL-18活性并反向调节IFN- γ 的水平^[15]。

2 IL-18的生物学功能

2.1 IL-18参与适应性免疫

IL-18参与各种T细胞群的激活和分化,其调节免疫反应主要是通过刺激IFN- γ 的产生,这与微环境中IL-12或IL-15的共同存在有关^[16]。IL-12/IL-15能增加IL-18R β 的表达,其在IL-18信号转导中至关重要^[17]。IL-18可与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)中的IL-12协同作用于CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞,诱导IFN- γ 的产生,并激活巨噬细胞和树突状细胞,引起Th1细胞反应^[18]。在IL-12或IL-15缺失的情况下,IL-18不能诱导IFN- γ 的形成,但可诱导幼稚T细胞向Th2细胞分化,产生IL-4、IL-10和IL-13刺激过敏性炎症,诱导前列腺素E2的产生,并介导Th2型免疫反应^[19]。同时IL-18也能直接上调NK细胞和CD8⁺T细胞中穿孔素与FasL依赖性的细胞毒性。FasL被认为是巨噬细胞激活的关键介质,Fas与FasL的相互作用与细胞凋亡有关^[20]。Lim等^[21]对小鼠实施IL-12p40和IL-18的双基因敲除后发现IL-18在已极化的Th17细胞中可以激活并增强IL-17的生成,并与IL-23协同作用,证实IL-18也在诱导Th17细胞应答中发挥作用。研究发现,在牙周炎患者的牙龈组织中发现Th17细胞含量增加,Th17细胞也被视为参与牙周病的发病机制^[22]。

2.2 IL-18的促炎作用

IL-18能刺激中性粒细胞迁移和增强破骨细胞活性,在病原体 and 病毒的清除中起重要作用;但其造成的局部炎症反应又不可避免地成为牙周炎的病理基础。除了调节Th1细胞的发育和分化,诱导Th1细胞分泌各种细胞因子引发炎症反应,IL-18还可启动细胞因子的级联放大效应,释放一系列炎症标记物如IL、趋化因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等^[23],这些因子均在慢性牙周炎的发生发展中起到重要作用。研究表明,IL-18可能是通过IL-1受体(IL-1R)等因子,激活NF- κ B信号通路,并引起炎症级联反应^[24]。Yo-

shinaka等^[25]通过转基因小鼠提高小鼠体内IL-18的转录水平后发现,IL-18是通过CD4⁺T细胞产生核因子 κ B配体受体致活剂(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL),RANKL是破骨细胞发育和激活的关键刺激因子,其加重了炎症反应引起牙槽骨丧失,导致牙周炎的发生。有研究者指出IL-18可通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)途径诱导巨噬细胞产生单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),MCP-1可以加速炎症部位的特异性T细胞免疫反应,在炎症调解中起着关键作用。有研究者通过分析牙周病患者的龈沟液与血清内IL-18和MCP-1的水平,证实IL-18可以单独通过诱导巨噬细胞中MCP-1的产生,以能募集和激活随后出现在炎症部位的白细胞数量,促进牙周炎的炎症反应^[26]。Lana等^[27]研究IL-18对体内对破骨细胞活性影响,结果发现,当用不同浓度IL-18进行富含成骨细胞的细胞培养时,随着IL-18浓度的下降,骨吸收活性降低。然而Nold-Petry等^[28]在沉默了小鼠IL-18R α 基因之后发现IL-18的炎症反应增加,表现为IFN- γ 、IL-1、IL-6、CD40L等炎症因子水平的增加,这与现有的结论相矛盾,由此推测另一种来自IL-1家族的配体可能利用IL-18R α 传递抑制信号,缺失IL-18R α ,该配体无法触发其抑制机制,进而加剧了炎症反应。IL-18及其相应配体介导的炎症反应机制仍需进一步研究。

3 IL-18与牙周炎的相关性

3.1 IL-18水平与慢性牙周炎

一项基于6项研究的meta分析表明,血浆IL-18水平升高与牙周病成正相关性,特别是在亚洲人群中表现明显^[29]。赵西珍等^[30]检测牙周炎组血清NLRP3、IL-18和IL-1 β mRNA的相对表达量均高于健康对照组,且患者的菌斑指数、出血指数、牙周袋深度和附着丧失也均高于健康对照组,说明血清中IL-18水平可能与牙周炎及其严重程度成正相关。Johnson最先发现龈沟液的IL-18水平与局部牙周破坏程度之间的关系,IL-2、IL-4、IL-6、IL-10和IL-18在探诊深度为4~6 mm部位的浓度显著大于探诊深度 $\leq$ 3 mm部位的浓度,而在探诊深度 $>$ 6 mm的活检部位的仅有IL-6、IL-18浓度增高具有显著性,表明IL-18的浓度与牙周炎的严重程

度存在相关性。Thirumalai等^[31]比较了慢性牙周炎患者($n=18$)、侵袭性牙周炎患者($n=12$)和健康志愿者($n=9$)的龈沟液中IL-18水平,并未发现显著性差异;Esfahrood等^[32]比较了慢性牙周炎患者与健康对照组共32例唾液和龈沟中的IL-18水平与牙周炎严重程度的关系,也未发现任何相关性;以上结果与之前的研究结果相矛盾。分析其原因可能与纳入病例的诊断标准不同和样本量过低有关,IL-18局部水平与慢性牙周炎的关系仍需进一步大样本量研究。

3.2 IL-18的基因多态性与慢性牙周炎

Folwaczny等^[33]首先将IL-18作为慢性牙周炎的候选基因来研究基因多态性和牙周炎易感性之间的关系,选取包括启动子区及5'非翻译区共6个的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行分析,结果表明牙周炎的易感性可能并不受IL-18基因多态性的影响。其中IL-18启动子区的两个SNP位点,607C>A与137G>C,分别为胞嘧啶向腺嘌呤的转变破坏了环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein, CREB)的一个结合位点,以及鸟嘌呤向胞嘧啶的转变影响了人组蛋白H4基因特异性转录因子-1的结合位点,这两个SNP可能位于转录因子结合元件内,影响IL-18启动子基因的转录。Noack等^[34-35]针对高加索人慢性牙周炎与侵袭性牙周炎的两项研究中均未发现IL-18基因多态性与慢性牙周炎相关,这与Folwaczny等^[33]的研究结果一致;Tanaka等^[36]的研究结果表明,IL-18 607C>A的CC基因型与日本产后年轻女性患牙周病的风险降低显著相关;Tsuneto等^[18]研究发现巴西人的IL-18 607C>A与137G>C位点均与牙周炎的易感性成正相关。IL-18候选基因研究结果的差异性可能来源于多个因素,例如纳入研究样本量过低、不同人种间最小等位基因频率不同、疾病的定义标准、是否排除吸烟等,这些因素均可能造成研究结论的假阳性或是假阴性。

4 展 望

目前,唾液、龈沟液样本和血清中各种潜在生物标记物的研究目前受到广泛关注,早期诊断并评估多种生物标志物的水平可能更有助于确定牙周病的炎症状态;不少基础研究将IL-18的转录水平作为反映牙周炎状态与程度的重要标志物。如何在临床研究中量化IL-18的水平并将其应用

于诊断工具是未来研究的重点;检测IL-18的基因多态性新方法(全基因组关联研究,组学研究)甄别出的新位点在不同人群中的进一步验证也将加深对IL-18致病机制的认识,为未来的精准医疗和制定个性化方案提供新思路。

【Author contributions】 Shan C wrote the article. Wang TT collected the references. Zhao J reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Sun L, Girnary M, Wang L, et al. IL-10 dampens an IL-17-mediated periodontitis-associated inflammatory network[J]. *J Immunol*, 2020, 204(8): 2177-2191. doi: 10.4049/jimmunol.1900532.
- [2] Nascimento GG, Leite FR, Scheutz F, et al. Periodontitis: from infection to Inflammation[J]. *Curr Oral Health Rep*, 2017, 4(4): 301-308. doi: 10.1007/s40496-017-0158-7.
- [3] Da Silva MK, De Carvalho A, Alves E, et al. Genetic factors and the risk of periodontitis development: findings from a systematic review composed of 13 studies of Meta-Analysis with 71, 531 participants[J]. *Int J Dent*, 2017: 1914073. doi: 10.1155/2017/1914073.
- [4] Kim HJ, Kim EH, Park AK, et al. Detection of association between periodontitis and polymorphisms of IL-1 β + 3954 and TNF- α -863 in the Korean population after controlling for confounding risk factors[J]. *J Periodontol Res*, 2020, 55(6): 905 - 917. doi: 10.1111/jre.12783.
- [5] 林晓萍, 韩亚琨. B细胞骨免疫在牙周炎中的作用[J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(4): 205-213. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.001.
- Lin XP, Han YK. The role of B cell osteoimmunity in periodontitis[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2020, 28(4): 205 - 213. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.001.
- [6] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells[J]. *Nature*, 1995, 378(6552): 88-91. doi: 10.1038/378088a0.
- [7] Kalina U, Ballas K, Koyama N, Kauschat D, et al. Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene[J]. *Scand J Immunol*, 2000, 52(6): 1365 - 3083. doi: 10.1046/j.1365 - 3083.2000.00836.x.
- [8] Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1, SI): 138 - 153. doi: 10.1111/imr.12616.
- [9] Novick D, Kim S, Kaplanski G, et al. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6): 439 - 448. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.014.
- [10] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407 - 420. doi: 10.1038/nri.2016.58.
- [11] Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1, SI): 130 - 142.

- doi: 10.1111/imir.12287.
- [12] Hoshino K, Tsutsui H, Kawai T, et al. Cutting edge: Generation of IL-18 receptor-deficient mice: evidence for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor[J]. *J Immunol*, 1999, 162(9): 5041-5044.
 - [13] Lee JK, Kim SH, Lewis EC, et al. Differences in signaling pathways by IL-1 β and IL-18[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(23): 8815-8820. doi: 10.1073/pnas.0402800101.
 - [14] Wawrocki S, Kielniewski G, Rudnicka W, et al. Interleukin-18, functional IL-18 receptor and IL-18 binding protein expression in active and latent tuberculosis[J]. *Pathogens*, 2020, 9(6): 451. doi: 10.3390/pathogens9060451.
 - [15] Ludwiczek O, Kaser A, Novick D, et al. Plasma levels of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein are elevated in patients with chronic liver disease[J]. *J Clin Immunol*, 2002, 22(6): 331-337. doi: 10.1023/a:1020600230977.
 - [16] Robinson CM, Jy J, GJ N. Interferon- γ , tumor necrosis factor, and interleukin-18 cooperate to control growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 233-241. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.012.
 - [17] Dinarello CA, Novick D, Kim S, et al. Interleukin-18 and IL-18 binding protein[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289.
 - [18] Tsuneto PY, De Souza VH, De Alencar JB, et al. IL18 polymorphism and periodontitis susceptibility, regardless of IL12B, MMP9, and smoking habits[J]. *Mediators Inflamm*, 2019: 9585964. doi: 10.1155/2019/9585964.
 - [19] Nair V, Bandyopadhyay P, Kundu D, et al. Estimation of interleukin-18 in the gingival crevicular fluid and serum of Bengali population with periodontal health and disease[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2016, 20(3): 260-264. doi: 10.4103/0972-124X.183098.
 - [20] Castillo-Dela CP, Wanek AG, Kumar P, et al. Intestinal IL-17R signaling constrains IL-18-Driven liver inflammation by the regulation of Microbiome-Derived products[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(8): 2270-2283.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.042.
 - [21] Lim HX, Hong HJ, Jung MY, et al. Principal role of IL-12p40 in the decreased Th1 and Th17 responses driven by dendritic cells of mice lacking IL-12 and IL-18[J]. *Cytokine*, 2013, 63(2): 179-186. doi: 10.1016/j.cyto.2013.04.029.
 - [22] Cardoso CR, Garlet GP, Crippa G, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, 24(1): 1-6. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x.
 - [23] Kobayashi R, Suzuki T, Ando T, et al. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics[J]. *Periodontol*, 2020, 82(1): 93-114. doi: 10.1111/prd.12269.
 - [24] Sims JE. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family[J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(1): 117-122. doi: 10.1016/s0952-7915(01)00306-5.
 - [25] Yoshinaka K, Shoji N, Nishioka T, et al. Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 232(3): 215-222. doi: 10.1620/tjem.232.215.
 - [26] Pradeep AR, Daisy H, Hodge P, et al. Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(9): 1454-1461. doi: 10.1902/jop.2009.090117.
 - [27] Lana JP, Martins LB, Oliveira MC, et al. TNF and IL-18 cytokines May regulate liver fat storage under homeostasis conditions[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016, 41(12): 1295-1302. doi: 10.1139/apnm-2016-0265.
 - [28] Nold-Petry CA, Nold MF, Nielsen JW, et al. Increased cytokine production in interleukin-18 receptor alpha-deficient cells is associated with dysregulation of suppressors of cytokine signaling[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(38): 25900-25911. doi: 10.1074/jbc.M109.004184.
 - [29] Li ZG, Li JJ, Sun C, et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms and plasma levels are associated with increased risk of periodontitis: a meta-analysis[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 45-52. doi: 10.1007/s00011-013-0669-1.
 - [30] 赵西珍, 张松涛, 高黎. NLRP3、IL-18、IL-1 β 与牙周炎的相关性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(11): 1879-1882. doi: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.11.003.
 - Zhao XZ, Zhang ST, Gao L. Correlation analysis of NLRP3, IL-18, IL-1 β and periodontitis[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2018, 22(11): 1879-1882. doi: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.11.003.
 - [31] Thirumalai S, Varghese S. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis-a comparative study[J]. *Annual Res Review Biol*, 2019, 5(4): 321-329. doi: 10.9734/ARRB/2015/13367.
 - [32] Esfahrood Z, Zare D, Reza J, et al. Levels of interleukin-18 in saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and healthy subjects[J]. *Annu Res Rev Biol*, 2016, 10(3): 1-6. doi: 10.9734/ARRB/2016/25982.
 - [33] Folwaczny M, Glas J, Török HP, et al. Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(5): 530-534. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00711.x.
 - [34] Noack B, Görgens H, Lorenz K, et al. TLR4 and IL-18 gene variants in aggressive periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(12): 1020-1026. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01334.x.
 - [35] Noack B, Görgens H, Lorenz K, et al. TLR4 and IL-18 gene variants in chronic periodontitis: impact on disease susceptibility and severity[J]. *Immunol Invest*, 2009, 38(3/4): 297-310. doi: 10.1080/08820130902846290.
 - [36] Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, et al. The IL18 promoter polymorphism, rs1946518, is associated with the risk of periodontitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa maternal and child health study[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 243(3): 159-164. doi: 10.1620/tjem.243.159.

(编辑 周春华)



官网



公众号