

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.02.023
文章编号: 1005-8982 (2018) 02-00106-04

口腔种植体周围炎与炎症细胞因子的相关性研究

赵国强, 林海升

(浙江省台州医院 口腔中心, 浙江 台州 317000)

摘要:目的 探讨口腔种植体周围炎与周围龈沟液中炎症因子水平的相关性。**方法** 选取 2014 年 4 月 - 2016 年 4 月在该院口腔科种植体修复的 120 例患者为研究对象。种植体数目 128 颗, 根据种植体周围是否有炎症分为健康种植体组 (81 颗) 和炎症种植体组 (47 颗), 把对侧同名天然健康牙作为对照组 (62 颗)。收集并称量龈沟液重量, 进行牙周学检测, 包括菌斑指数 (PLI)、出血指数 (SBI) 和探诊深度 (PD); 酶联免疫吸附法检测龈沟液中白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和基质金属蛋白酶-8 (MMP-8) 的浓度, 分析 PLI、SBI、PD 值与龈沟液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-8 水平的相关性。**结果** 炎症种植体组 PLI、SBI、PD 及龈沟液中炎症因子水平高于健康种植体组和对照组 ($P < 0.05$); 健康种植体组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。SBI、PLI、PD 与炎症因子水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 种植体周围炎与周围龈沟液中炎症因子密切相关, 炎症因子可在一定程度上反映种植体周围组织的健康状态。

关键词: 种植体周围炎; 菌斑指数; 牙龈出血指数; 探诊深度; 炎症因子

中图分类号: R783.6

文献标识码: A

Relationships between oral peri-implantitis and inflammatory cytokines

Guo-qiang Zhao, Hai-sheng Lin

[Department of Stomatology, Taizhou Enze Medical Center (Taizhou Hospital of Zhejiang Province),
Taizhou, Zhejiang 317000, China]

Abstract: Objective To investigate the relationships between the peri-implantitis of the oral cavity and the levels of inflammatory factors in the surrounding gingival crevicular fluid (GCF). **Methods** One hundred and twenty patients with implant restoration from April 2014 to April 2016 were enrolled in this study. There were totally 128 implants, which were divided into healthy implant group (81) and inflammatory implant group (47), while the corresponding contralateral natural healthy teeth were used as the control group (62). GCF was collected, and the periodontal examination was performed which included plaque index (PLI), probing depth (PD) and sulcus bleeding index (SBI). The levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α and MMP-8 in the GCF were measured by ELISA. The correlations of PLI, SBI and PD with the IL-6, IL-1 β , TNF- α and MMP-8 levels in the GCF were analyzed. **Results** The levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α and MMP-8 in the GCF, and PLI, SBI and PD in the inflammatory implant group were higher than those in the healthy implant group and the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); while there were no significant differences between the healthy implant group and the control group ($P > 0.05$). SBI, PLI and PD were positively correlated with IL-6, IL-1 β , TNF- α and MMP-8 levels ($P < 0.05$). **Conclusions** Peri-implantitis is closely related to the inflammatory factors in the gingival crevicular fluid, and the inflammatory factors

could reflect the health status of the peri-implant tissues to a certain extent.

Keywords: peri-implantitis; plaque index; gingival bleeding index; probing depth; inflammatory factor

口腔种植体常用于牙列缺损和缺失修复,以提高缺牙患者修复后的口腔功能和美观^[1]。种植体周围炎指在种植体骨结合已经形成的情况下,发生周围组织炎症的过程,是宿主对种植治疗、细胞因子和微生物等作出的炎症性反应,属于慢性进展性边缘炎症^[2-3]。其发病率为4%~15%^[4-5]。本研究用酶联免疫吸附(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)法检测口腔种植龈沟液中炎症因子的浓度,分析其与种植体周围组织炎症的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年4月-2016年4月在浙江省台州医院口腔中心行种植义齿治疗的患者120例为研究对象,共种植体128颗,其中,男性72例,女性48例,年龄22~65岁,平均41岁;病程2~10年。以种植体周围是否发生炎症,分为健康种植体组(81颗)与炎症种植体组(47颗),把对侧相同名称的天然健康牙作为对照组(68颗)。

1.1.1 纳入标准 实验前3个月内未进行抗生素、免疫制剂及非甾体类药物;正常行使功能的情况下种植的义齿>3个月;无妊娠;种植义齿无咬合创伤;依从性良好,种植后进行口腔卫生的维护;身体健康且患者知情同意。

1.1.2 诊断标准 ①近中或远中龈沟出血指数(sulcus bleeding index, SBI)≥1位点,探诊深度(probing depth, PD)≥3 mm,菌斑指数(plaque index, PLI)≥1;②形成中周袋;③X线显示种植体颈部出现骨吸收透影区;④种植体松动。符合其中1条即可诊断为种植体周围炎^[6]。

1.2 采集和测量龈沟液

1.2.1 滤纸条的制备 将Whatman 3号滤纸裁剪成2 mm×10 mm滤纸条,经高温高压消毒后置于清洁微量离心管(Eppendorf, EP)中称重后待用。

1.2.2 采集龈沟液 去除菌斑擦干牙面后,将准备好的滤纸条插入种植体和天然牙的牙冠近中、远中颊侧和舌(鄂)侧龈沟中,遇阻力停止,60 s后取出放入原始EP管中称重。计算龈沟液质量(龈沟液质量=

采集龈沟液质量-滤纸条质量),按比重(1 mg/μl)换算为体积(μl)。将EP管中加入200 μl PBS后,震荡机震荡1 h,低温离心后取上清于-80℃低温保存。

1.3 牙周学检测

1.3.1 PLI 表面无菌斑计0分,表面轻划可见菌斑计1分,表面肉眼可见菌斑计2分,表面有大量软垢堆积计3分。种植体与健康牙均进行检测。

1.3.2 PD 使用牙周探针在近颊、远颊、近舌及远舌分别进行检测,探针与种植体/牙体长轴平行,用力轻柔,紧贴牙根,无疼痛感,探针深入到龈沟底,记录探针刻度。

1.3.3 SBI 探诊未出血计0分,探诊有分散点状出血计1分,龈缘呈线状出血计2分,龈缘内重度或自发出血计3分。种植体与健康牙均进行检测。

1.4 龈沟液炎症因子检测

常温解冻龈沟液,高速低温离心15 min后取上清100 μl,采用ELISA法检测样本中白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1β(Interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)及基质金属蛋白酶-8(matrix metallo preteinases-8, MMP-8)的分泌水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用方差分析,方差分析的两两比较用LSD-*t*检验,相关分析用Spearman法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 种植体与健康牙周围龈沟液提取量

炎症种植体组、健康种植体组、对照组平均龈沟液含量分别为(9.36±5.34)、(3.28±1.13)和(3.25±1.07) μl,经方差分析,差异有统计学意义($F=5.900, P=0.012$)。进一步两两比较经LSD-*t*检验,炎症种植体组龈沟液含量高于健康种植体组($P < 0.05$);炎症种植体组龈沟液含量高于对照组($P < 0.05$);健康种植体组与对照组龈沟液含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 种植体与健康牙牙周检测

3 组牙周检测比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 炎症种植体组 PLI、PD 及 SBI 高于健康种植体组 ($P < 0.05$); 炎症种植体组 PLI、PD 及 SBI 高于对照组 ($P < 0.05$); 健康种植体组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 种植体与健康牙龈沟液中炎症因子含量

3 组炎症因子含量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较经 LSD- t 检验, 炎症种植体组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MMP-8 含量高于健康种植体组 ($P < 0.05$); 炎症种植体组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MMP-8 含量高于对照组 ($P < 0.05$); 健康种植体组与对照组炎症因子含量比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 牙周指数与炎症因子相关性分析

PLI、PD、SBI 与龈沟液中炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及 MMP-8 含量呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者 PLI、PD 及 SBI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PLI/分	PD/mm	SBI/分
炎症种植体组 ($n=47$)	$2.68 \pm 0.72^\dagger$	$5.03 \pm 1.32^\dagger$	$2.73 \pm 0.93^\dagger$
健康种植体组 ($n=81$)	1.71 ± 0.39	2.36 ± 0.98	0.52 ± 0.31
对照组 ($n=68$)	1.58 ± 0.37	2.17 ± 0.74	0.43 ± 0.29
F 值	21.030	10.760	8.820
P 值	0.008	0.005	0.005

注: \dagger 与健康种植体组和对照组比较, $P < 0.05$

表 2 龈沟液中炎症因子表达水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α	MMP-8
炎症种植体组 ($n=47$)	$2.73 \pm 0.93^\dagger$	$6.04 \pm 2.11^\dagger$	$1.53 \pm 0.86^\dagger$	$2.87 \pm 1.14^\dagger$
健康种植体组 ($n=81$)	0.13 ± 0.06	1.43 ± 0.35	0.26 ± 0.23	0.12 ± 0.07
对照组 ($n=68$)	0.10 ± 0.07	1.32 ± 0.67	0.22 ± 0.31	0.10 ± 0.09
F 值	20.310	17.620	19.240	21.040
P 值	0.006	0.005	0.005	0.003

注: \dagger 与健康种植体组和对照组比较, $P < 0.05$

表 3 牙周指数与炎症因子的相关性分析

指标	IL-1 β		IL-6		TNF- α		MMP-8	
	r_s	P 值	r_s	P 值	r_s	P 值	r_s	P 值
PLI	0.560	0.021	0.738	0.043	0.684	0.010	0.105	0.022
SBI	0.582	0.003	0.544	0.004	0.625	0.005	0.792	0.002
PD	0.687	0.007	0.631	0.002	0.651	0.007	0.825	0.003

3 讨论

口腔种植体的应用提高了常规义齿修复效果, 患者修复后的口腔功能和美观, 并且将治疗范围扩大, 得到越来越多人的认同^[7]。然而种植体的成功率尚未达 100%, 其中, 口腔内微生物感染及宿主反应引起的种植体周围炎极易导致种植体周围起支撑作用的骨组织功能丧失^[8]。口腔种植体周围炎与炎症细胞因子的关系是口腔医学领域的研究热点, 若能明确种植体周围炎发生过程中的炎症因子表达情况, 研究局部抗炎药物, 就可以促进局部组织的恢复, 对治疗种植体周

围炎具有重大意义。

IL-1 可由巨噬细胞、嗜中性粒细胞等分泌, 影响炎症组织降解过程中的反应, 作为主要的炎症因子, 其水平增高表明存在炎症^[9]。人 IL-1 有 2 种类型: IL-1 α 和 IL-1 β , 均为潜在致炎因子, 作为破骨细胞激活因素的主要成分, 其含量与种植体周围炎严重程度有很大的相关性^[10]。在种植体周围炎的龈沟液中, 存在 IL-1 β 的表达^[11], 本研究中, 种植体周围炎龈沟液中 IL-1 β 水平高于健康种植体组和对照组, 结合 IL-1 监测种植体周边缘骨吸收的生物学作用, 可以探索 IL-1 β 作为评价种植体周围组织健康水平和炎症

程度的标志物。

TNF- α 是牙周病的发展过程中,起到破坏组织作用的主要炎症因子,促进炎症细胞进入感染部位,其对组织的作用与 IL-1 有相似之处。IL-6 作为促炎因子,可以刺激破骨细胞前体生长并促进其分化,加快牙槽骨的破坏和吸收,与 IL-1 具有协同作用。研究发现,IL-6 的分泌水平跟种植体周围炎的活动期具有相关性^[12]。本研究发现,种植体周围炎龈沟液中炎症因子 TNF- α 、IL-6 的含量比健康种植体组和对照组分泌水平高,表明炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 可通过协同作用调节免疫细胞,将骨组织破坏,使骨吸收发生。动物实验也表明,提取犬类种植体周围炎的龈沟液进行检测,可以发现炎症过程中有 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等炎症细胞因子的参与,其也与界面骨遭到破坏有关,与天然牙周炎的发病相似^[13]。

基质金属蛋白酶降解细胞外基质,可以维持细胞外基质的动态平衡。MMP-8 是由单核巨噬细胞分泌的一种基质金属蛋白酶,与组织损伤有密切关系^[14]。在本研究中,种植体周围炎的龈沟液中 MMP-8 的水平比健康种植体组和对照组高,提示 MMP-8 参与种植体炎症的反应过程。同时发现,牙周学诊断与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MMP-8 水平呈正相关。

作为慢性进展性炎症,种植体周围炎会逐渐破坏种植体周围的支持骨,形成种植体周袋,导致种植术失败。炎症因子在种植体周围炎发病过程起着举足轻重,研究相关因子参与免疫反应,对复制种植体周围炎模型具有参考价值,有助于阐明种植体周围炎的发病机制和炎症的严重程度,采取针对性和预防性的治疗措施。本研究结果表明,炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 及 MMP-8 参与种植体周围炎的发生、发展过程,这些因子产生的作用影响种植体中位支撑骨组织的功能。结合炎症细胞因子在宿主炎症反应中对破骨细胞作用的影响,并深入研究炎症因子发挥作用的信号通路,可通过阻断其信号通路,调控其表达,以达到控制种植体周围炎症发展的目的,更好地指导种植体周围炎的临床预防与治疗。

综上所述,口腔种植体周围炎患者龈沟液中 IL-

1 β 、TNF- α 、IL-6 及 MMP-8 水平升高,牙周学诊断与炎症因子分泌水平呈正相关。表明炎症细胞因子可在一定程度上反映种植体周围组织的健康状态、炎症与否和炎症程度,同时,可以为临床对种植体周围炎的预防和治疗提供新的思路与方向。

参 考 文 献:

- [1] 蒋宏. 影响口腔种植修复的风险因素及对策分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(4): 28-29.
- [2] MAHATO N, WU X H, WANG L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010-2015[J]. Springerplus, 2016, 5: 105.
- [3] PETTERSSON M, KELK P, BELIBASAKIS G N, et al. Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages[J]. J Periodontal Res, 2017, 52(1): 21-32.
- [4] 陈曼玲,黎锐锋,吴冲. 口腔护理行为对慢性牙周炎种植义齿修复后种植体周围炎的预防分析[J]. 临床医学工程, 2017, 24(6): 17-20.
- [5] SMEETS R, HENNINGSEN A, JUNG O, et al. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis-a review[J]. Head Face Med, 2014, 10: 34.
- [6] 叶淑华,何福明. 口腔种植早期失败原因分析[J]. 口腔医学, 2017, 37(7): 642-646.
- [7] 林立焱. 炎症指标与口腔种植修复术患者种植体预后的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(9): 104-107.
- [8] RAMANAUSKAITE A, JUODZBALYS G. Diagnostic principles of peri-implantitis: a systematic review and guidelines for peri-implantitis diagnosis proposal[J]. J Oral Maxillofac Res, 2016 Jul-Sep, 7(3): e8.
- [9] 于娜. 种植体周围炎的危险因素及其防治新进展[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2017, 27(1): 49-52.
- [10] ZHANG H, ZHANG X, HUANG J, et al. Identification of key genes and pathways for peri-implantitis through the analysis of gene expression data[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1832-1840.
- [11] 孙志新,张云涛. 口腔种植体周围炎与白细胞介素间的关系[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, (2): 221-224.
- [12] 郇兴. 种植体周围炎龈沟液中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(12): 125-128.
- [13] THIERBACH R, MAIER K, SORSA T, et al. Peri-implant sulcus fluid (PISF) matrix metalloproteinase (MMP)-8 levels in peri-implantitis[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(5): ZC34-ZC38.
- [14] 高善玲,缪羽. 种植体周围炎中细胞因子的相关研究[J]. 疾病监测与控制杂志, 2015, 9(10): 711-713.

(童颖丹 编辑)