

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.009

· 综述 ·

基于颌骨和股骨差异的动物实验中种植体骨结合影响因素

唐渝菲¹, 周安琪¹, 于晖², 刘珍珍³, 张歆缘², 王斌², 张恺文¹, 向琳²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都 (610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都(610041); 3. 四川大学华西口腔医院唇腭裂外科, 四川 成都(610041)

【摘要】 颌骨和股骨是基础研究中常用的构建骨缺损或植入种植体的部位。越来越多的研究指出,颌骨和股骨二者在胚胎发育及生长、组织形态学结构以及骨代谢等方面存在较大差异。文献复习结果表明与股骨相比,颌骨的骨膜内成骨方式可能具有更优的成骨能力,同时其内的干细胞增殖能力更强,成骨分化能力更好;但颌骨组织结构的规律性欠佳,成骨细胞成骨矿化能力稍弱,免疫细胞对细胞因子更敏感,这些可能是导致动物实验中颌骨与股骨种植体骨结合存在差异的原因,但其具体机制尚未阐明。

【关键词】 牙列缺损; 口腔种植义齿; 骨结合; 骨代谢; 颌骨; 股骨; 胚胎发育; 组织形态学

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)01-0057-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 唐渝菲,周安琪,于晖,等. 基于颌骨和股骨差异的动物实验中种植体骨结合影响因素[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(1): 57-60. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.009.

Differences in implant osseointegration in the jaw and femur in animal experiments TANG Yufei¹, ZHOU Anqi¹, YU Hui², LIU Zhenzhen³, ZHANG Xinyuan², WANG Bin², ZHANG Kaiwen¹, XIANG Lin². 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Oral Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Cleft Lip and Palate Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: XIANG Lin, Email: dentistxiang@126.com, Tel: 86-28-85503579

【Abstract】 The jaw and femur are commonly used sites in basic research for modeling bone defects or inserting implants. An increasing number of studies have identified that the jaw and femur indeed show great differences in embryonic development and growth, histomorphology and bone metabolism. A literature review showed that, compared with the femur, the main osteogenic pathway of the jaw may have better osteogenic ability, and its stem cells have better proliferation and osteogenic differentiation ability. However, the jaw structure is less regular, the osteogenic differentiation ability of its osteoblasts is mineralization slightly weak, and the immune cells of the jaw are more sensitive to cytokines. These may be the reasons why the osseointegration of the jaw implant is different from that of the femur in animal experiments, but its specific mechanism has not been clarified.

【Key words】 dentition defect; oral implant denture; osseointegration; bone metabolism; jaw bone; thigh

【收稿日期】 2019-11-13; **【修回日期】** 2020-04-16

【基金项目】 国家自然科学基金(81701007); 四川大学华西口腔医院人才队伍建设科研经费(RCDWJS2020-6); 中央高校基本科研业务费专项资金(2018SCUH0006); 四川大学华西口腔医院基础与应用基础研究项目(RD-02-201902)

【作者简介】 唐渝菲, 本科, Email: tangyufei420@163.com

【通信作者】 向琳, 讲师, 博士, Email: dentistxiang@126.com, Tel: 86-28-85503579

bone; embryonic development; histomorphology

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(1): 57-60.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81701007), Research Funding for Talents Developing, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (No. RCDWJS2020-6), Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2018SCUH0006) and Basic and Applied Basic Research Project of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (No. RD-02-201902).

种植体骨结合 (osseointegration) 由瑞典的 Brånemark 教授提出,即种植体和周围骨组织紧密接触,光镜下可见到没有任何纤维组织等非骨组织介入。良好的骨结合能使种植体承受的负荷持续传导并分散在骨组织中,是承受口腔内各种来源的应力的组织学基础^[1]。种植体骨结合率越高,种植体稳定性就越强,种植的成功率也就越高^[2]。颌骨和股骨作为基础研究中常用的种植体植入部位,两者在胚胎发育、骨质结构以及骨代谢等方面存在着较大的差异^[3]。本文将围绕颌骨与股骨在胚胎发育及生长、组织形态学结构以及骨代谢等方面的差异作一综述,并探讨导致颌骨与股骨种植体骨结合差异的可能因素。

1 颌骨和股骨的胚胎发育及生长

1.1 颌骨的胚胎发育及生长

在颅面部发育早期,第一鳃弓的间充质细胞形成原发性及继发性软骨,通过膜内成骨和软骨内成骨在颅面骨架形成中发挥着重要的作用。上颌骨由第一鳃弓形成的上颌突通过膜内骨化发育而来。胚胎第8周,上颌带状细胞聚集区骨化形成不同的骨化中心,从这些骨化中心向不同的方向生长形成上颌骨。下颌骨发育自第一鳃弓,除髁突外,下颌骨的其他部分均是膜内成骨^[4]。胚胎第7周,下颌骨的发育以膜内成骨方式出现。研究表明,下颌骨并非单一的成骨方式,其兼具膜内成骨和软骨内成骨两种成骨方式。下颌骨在胚胎期时主要发生形态上的改变,但其矿化程度低^[5]。总的来说,颌骨的发生以膜内成骨的方式为主。出生后到生长发育高峰期以前,上下颌骨仍有一定的生长空间,上颌骨主要是向前、向下以及向外生长,下颌骨的生长方向则主要是向后、向上。

1.2 股骨的胚胎发育及生长

目前暂无文献报道股骨的发生始于胚胎发育的哪个阶段,股骨是四肢骨,其发生方式属于软骨

内成骨。四肢骨来源于中胚层间叶细胞,其发生于胚胎第6周,略早于颌骨的发生。6周以后出现初级骨化中心,骨化中心向软骨雏形两端进行骨化,出生时大致完成。出生后,骨骺端保留的软骨可形成次级骨化中心参与骨增长过程,股骨还可以通过骨膜发挥功能,在保证骨组织适当厚度的前提下使骨干增粗。这提示可能与其胚胎发育和生长的情况类似,在颌骨与股骨植入种植体后,肢体周围新骨的成骨方式及生成方向可能会有所不同。而目前已有研究发现,糖尿病患者骨膜来源细胞(perosteum-derived cells, PDCs)的成骨能力优于其骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)^[6]。这提示了成骨方式的不同可能会导致骨结合差异的出现。

2 颌骨和股骨的组织形态学结构

不同部位的骨组织由于发生发育与功能的不同,组织形态学结构仍存在着差异。颌骨属于不规则骨,包围和支持着牙根的牙槽骨(alveolar bone)内分布着大量的内源性纤维,同时还包埋了大量的外源性纤维,而股骨中仅有内源性纤维。胶原纤维作为骨组织的重要组成部分,已被证明可通过支架作用促进骨组织愈合^[7]。组织工程研究中也常在生物材料支架中加入胶原纤维以促进细胞的成骨分化^[8]。胶原纤维形成的支架可以在新骨生成过程中为细胞提供锚定位点,增强新骨的机械稳定性,同时发挥导向作用,控制骨形成的方向。颌骨与股骨中胶原纤维排列方向及密度的不同也可能导致对细胞成骨的影响出现差异,不同类型的纤维其促成骨能力也不尽相同。股骨作为长骨,相较于颌骨而言骨密质更多,骨单位(osteon)排列更加整齐规律。研究证实,胫骨作为长骨之一,其骨量与年龄呈负相关,而(牙)根间骨量随着时间增长略有增加^[9]。

骨髓分为有造血功能的红骨髓(red marrow)和

含脂肪较多的黄骨髓(yellow marrow)。随着个体的生长发育,两种骨髓的分布会发生变化。在普通的成年个体中,红骨髓几乎只存在于长骨(如股骨和肱骨)长轴末端,颌骨中几乎都是黄骨髓。丰富的血供是新骨生成的必要条件,红骨髓中富含间充质细胞且血运充足,股骨颌骨中红黄骨髓的血供差异可能会直接影响种植体周新骨的形成^[10]。

3 颌骨和股骨的骨代谢情况

骨组织内细胞的复杂代谢活动影响骨形成和骨改建过程,骨代谢的稳定依赖于各种细胞的平衡。

3.1 BMSCs

BMSCs具有多向分化潜能,在不同的条件下可以成骨、成软骨、成脂以及成肌分化等。在骨缺损动物模型中,植入同时,BMSCs还能分泌一系列细胞因子,如骨保护素、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、巨噬细胞集落刺激因子等,从而调节骨代谢活动。不同发育来源和结构的颌骨和股骨可能由于其潜在的细胞和分子机制的不同对刺激反馈有别。不同部位来源的BMSCs在增殖和成骨分化潜能方面也有差别^[11-13]。实验结果表明,下颌骨来源的BMSCs增殖速度快,形成大的细胞集落。成骨分化中,下颌骨BMSCs表现出更强的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,以及ALP和骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)mRNA表达。体内异位成骨实验表明,与长骨BMSCs相比,下颌骨BMSCs形成更大的骨结节,其钙化成骨也高于长骨BMSCs组。股骨和胫骨均是四肢骨中的长骨,其BMSCs增殖分化能力与成骨潜能可能类似^[13]。Bugueño等^[14]的研究验证了这一点,在犬类的动物模型中,下颌骨BMSCs增殖能力更强,相对于股骨BMSCs而言是高度成骨的。颌骨和股骨BMSCs的增殖能力与成骨潜能的不同可能是造成相应部位骨重建和骨修复的潜在差异的重要原因。

3.2 成骨细胞和破骨细胞

成骨细胞对成骨过程的影响首先表现在类骨质(osteoid)的形成,矿化后形成新生骨组织。另一方面,成骨细胞可以通过分泌成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、破骨细胞刺激因子等,来调节骨组织的生成、吸收和代谢。研究显示,大鼠股骨来源的成骨细胞成骨潜力更强,而下颌骨来源的成骨细胞更多地表现为促血管生成的作用^[15]。Yang等^[15]发现股骨来源的

成骨细胞表现出更高的ALP活性,其基质矿化程度增加同时成骨相关标记基因的表达也更多。但有趣的是,下颌骨来源的成骨细胞表现出最高的增殖速率,血管生成相关因子的表达升高。与人脐静脉内皮细胞的共培养结果显示,下颌骨来源的成骨细胞表现出更强的促进血管内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成的作用,这与之前的结果矛盾,可能是下颌骨的骨量增加主要是由成骨细胞生成增加,而成骨细胞矿化活性的升高不明显所导致。

尽管破骨细胞在不同部位的骨组织中有着相似的作用,但其存在多样性和异质性。一方面,不同来源的破骨细胞表现出形态和体积上的差异。研究发现,在小鼠中尽管颌骨和股骨来源的破骨细胞之间的表面积无明显差异,但颌骨来源的破骨细胞细胞核的数量显著较少,吸收骨质时形成凹陷的表面积和体积也相对较小^[16]。另一方面,早期研究表明,不同部位的骨组织再吸收和机械性能的功能差异可能是蛋白质组成不同导致的结果^[17]。另外,来自不同骨部位的破骨细胞似乎对某些细胞因子的反应不同。在RANKL表达缺陷小鼠中,T细胞和B细胞的转基因诱导的RANKL表达促进了长骨中的破骨细胞形成,在颌骨中表达RANKL的T细胞和B细胞不能激活颌骨中的骨吸收。目前这种异质性发生的机制尚未阐明,有研究表明破骨细胞的异质性可能来源于成骨细胞诱导形成破骨细胞不同方式。

3.3 巨噬细胞及其他免疫细胞

当骨组织受到炎症和异物刺激时,巨噬细胞可以活化游走,发挥免疫屏障作用。双膦酸盐骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis, BRON)与其他颌骨感染相比,巨噬细胞标记物的表达有所差异,可能是双膦酸盐药物对巨噬细胞免疫抑制。研究发现,在BRON等代谢相关疾病中,股骨的表现较颌骨轻,这可能是由于股骨来源的巨噬细胞对双膦酸盐的敏感性低,受到的免疫抑制较小所导致^[18]。其他研究表明通过巨噬细胞极化,可以改善种植体表面的骨结合。这种调节方式可能也存在部位特异性^[19]。BRON作为一种特异性的骨组织病理性变化,可能与BMSCs的骨骼部位特异性成骨特性相关^[20],但目前其作用机制尚未阐明。此外,其他免疫细胞如淋巴细胞、浆细胞以及肥大细胞,都与种植体周围新骨的形成有着密切的关系。

4 结 语

股骨由于其表层解剖结构简单,易于操作,更常被作为临床前研究中构建骨缺损或种植体植入位点,在许多口腔医学基础研究中甚至替代了颌骨模型。对于种植体植入模型而言,选择不同的植入位点可能会因此出现程度不同的骨结合,然而,造成差异的具体机制尚未完全明确。进一步深入探究不同部位骨作为植入位点导致骨结合出现差异的细胞学及分子学基础尤为重要,有望为种植临床骨结合不良的相关病例的治疗提供新的思路和策略。

【Author contributions】 Tang YF wrote the article. Zhou AQ, Yu H, Liu ZZ collected the references. Zhang YY, Wang B, Zhang KW revised the article. Xiang L guided the writing of the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参 考 文 献

- [1] Albrektsson T, Chrcanovic B, Östman PO, et al. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants[J]. *Periodontol* 2000, 2017, 73(1): 41-50. doi: 10.1111/prd.12176.
- [2] 陈江, 陈旭晞, 周麟. 骨免疫调节机制对种植体骨结合及骨生物材料引导骨再生的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(10): 613-620. doi: CNKI:SUN:GDYB.0.2018-10-002.
Chen J, Chen XY, Zhou L. The effect of bone immunoregulation mechanism on implant osseointegration and bone regeneration guided by bone biomaterials[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 26(10): 613-620. doi: CNKI: SUN: GDYB.0.2018-10-002.
- [3] Fujii Y, Kawase-Koga Y, Hojo H, et al. Bone regeneration by human dental pulp stem cells using a helioxanthin derivative and cell-sheet technology[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 24. doi: 10.1186/s13287-018-0783-7.
- [4] Veselá B, Švandová E, Bobek J, et al. Osteogenic and angiogenic profiles of mandibular bone-forming cells[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 124. doi: 10.3389/fphys.2019.00124.
- [5] Stocum DL, Roberts WE. Part I: development and physiology of the temporomandibular joint[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(4): 360-368. doi: 10.1007/s11914-018-0447-7.
- [6] Filion TM, Skelly JD, Huang H, et al. Impaired osteogenesis of T1DM bone marrow-derived stromal cells and periosteum-derived cells and their differential *in-vitro* responses to growth factor rescue[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 65. doi: 10.1186/s13287-017-0521-6.
- [7] Repp F, Kollmannsberger P, Roschger A, et al. Coalignment of osteocyte canaliculi and collagen fibers in human osteonal bone[J]. *J Struct Biol*, 2017, 199(3): 177 - 186. doi: 10.1016/j.jsb.2017.07.004.
- [8] Cuervo-Lozano CE, Soto-Dominguez A, Saucedo-Cárdenas O, et al. Osteogenesis induced by a three-dimensional bioimplant composed of demineralised bone matrix, collagen, hydroxyapatite, and bone marrow-derived cells in massive bone defects: an experimental study[J]. *Tissue Cell*, 2018, 50: 69-78.
- [9] Nenda MM, Lewicki M, Mandalunis PM. Histomorphometry of the tibia and mandible of healthy female Wistar rats at different stages of growth[J]. *Exp Anim*, 2016, 65(2): 109 - 116. doi: 10.1016/j.tice.2017.12.005.
- [10] Maruszewska-Cheruiyot M, Donskow-Lysoniewska K, Piechna K, et al. I4 stage Heligmosomoides polygyrus prevents the maturation of dendritic JAWS II cells[J]. *Exp Parasitol*, 2019, 196: 12-21. doi: 10.1016/j.exppara.2018.10.010.
- [11] Lloyd B, Tee B C, Headley C, et al. Similarities and differences between porcine mandibular and limb bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 77: 1-11. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.01.012.
- [12] Lee DJ, Kwon J, Current L, et al. Osteogenic potential of mesenchymal stem cells from rat mandible to regenerate critical sized calvarial defect[J]. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 1543407461. doi: 10.1177/2041731419830427.
- [13] Aghaloo TL, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(11): 1293 - 1298. doi: 10.1177/0022034510378427.
- [14] Bugueño J, Li W, Salat P, et al. The bone regenerative capacity of canine mesenchymal stem cells is regulated by site-specific multilineage differentiation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017, 123(2): 163-172. doi: 10.1016/j.oooo.2016.09.011.
- [15] Yang X, Jiang J, Zhou L, et al. Osteogenic and angiogenic characterization of mandible and femur osteoblasts[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2): 105-117. doi: 10.1007/s10735-019-09810-6.
- [16] Goldberg S, Grynpas MD, Glogauer M. Heterogeneity of osteoclast activity and bone turnover in different skeletal sites[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 71: 134-143. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.026.
- [17] Everts V, de Vries TJ, Helfrich MH. Osteoclast heterogeneity: lessons from osteopetrosis and inflammatory conditions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(8): 757 - 765. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.05.004.
- [18] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(9): 1115-1117. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- [19] Wang J, Meng F, Song W, et al. Nanostructured titanium regulates osseointegration *via* influencing macrophage polarization in the osteogenic environment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 4029 - 4043. doi: 10.2147/IJN.S163956.
- [20] Gong X, Yu W, Zhao H, et al. Skeletal site-specific effects of zoledronate on *in vivo* bone remodeling and *in vitro* BMSCs osteogenic activity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 36129. doi: 10.1038/srep36129.

(编辑 周春华)



官网



公众号