

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.07.015

· 综述 ·

激素对种植体骨结合影响的研究进展

罗翠芬, 彭国光, 冯远华, 夏炜, 沈琳, 何善志

广州中医药大学附属佛山中医院口腔医疗中心, 广东 佛山(528000)

【摘要】 种植体与周围骨形成骨结合对其后期功能的行使、美学的恢复有极其重要的作用。本文着眼于与骨代谢密切相关的激素:糖皮质激素、甲状旁腺激素、降钙素、褪黑素、雌激素,论述激素对种植体骨结合的影响。

【关键词】 种植体; 骨结合; 激素; 降钙素; 褪黑素

【中图分类号】 R783.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)07-0473-04

【引用著录格式】 罗翠芬, 彭国光, 冯远华, 等. 激素对种植体骨结合影响的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(7): 473-476.

Influence of hormones on osseointegration in dental implant LUO Cuifen, PENG Guoguang, FENG Yuanhua, XIA Wei, SHEN Lin, HE Shanzhi. Department of Dental Implantation, Foshan Hospital of TCM, School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, China

Corresponding author: PENG Guoguang, Email: guoguang828@aliyun.com, Tel: 0086-757-83062031

【Abstract】 Osseointegration plays an important role in the functions and aesthetics of dental implant. This paper focus on the hormones closely related to the bone metabolism, including glucocorticoid, parathyroid hormone, calcitonin, melatonin, and oestrogen, and reviews the influence of hormones on the osseointegration.

【Key words】 Dental implant; Osseointegration; Hormone; Calcitonin; Melatonin

种植体与周围骨之间形成良好的骨结合,是其后期能行使功能、获取稳定的美学效果的基础。所谓骨结合(osseointegration),指的是有生命的骨组织(bone)与种植体(implant)之间直接的结合,强调无纤维结缔组织围绕种植体,并且这种结合必须而且能够承受负重。影响种植体骨结合^[1]的因素众多,而激素是影响骨代谢活动的重要因素之一。为了提高种植体骨结合率,以保证和提高种植的成功率,愈来愈多的学者关注激素对种植体骨结合的促进效应。关于激素是否可影响种植体骨结合,存在着支持或反对两种不同的意见^[2-5],主要的原因在于激素如何运用于临床中目前仍处于探索阶段,其具体的使用方法、剂量、疗

程等给药方案尚有待进一步的研究探索。因此,本文归纳总结了众多学者对激素(如糖皮质激素、甲状旁腺激素、降钙素等)与种植体骨结合的研究现状,以引起广大口腔医生特别是种植医生的重视,更好地指导临床实践。

1 糖皮质激素

糖皮质激素又称“肾上腺皮质激素”,是由肾上腺皮质分泌的一类甾体类激素。糖皮质激素对体内骨组织的活动具有双重性的影响,一方面^[6],大剂量或长期应用糖皮质激素能增加骨质疏松的风险;而也有资料显示^[3],糖皮质激素使用的浓度若符合生理浓度需求则能诱导骨形成,其机制如下^[7]:①诱导幼稚的成骨细胞增殖分化,提高成骨细胞对骨形成蛋白的敏感性,进而加速成骨细胞表型的发育表达及成骨细胞的增殖;②促进骨样基质成熟矿化速度;同时骨钙量的组织形态学研究也表明:生理浓度的地塞米松对破骨细胞可能具有双重性作用,这决定于破骨细胞的功能状态、

【收稿日期】 2016-11-17; **【修回日期】** 2016-12-21

【基金项目】 佛山市医学重点专科培育项目(Fspy3-2015018)

【作者简介】 罗翠芬, 医师, 硕士, Email: 549127870@qq.com

【通信作者】 彭国光, 主任医师, 学士, Email: guoguang828@aliyun.com
comyudsh@mail.sysu.edu.cn

所处的生长阶段等。有学者^[8]通过细胞实验发现,小剂量地塞米松作用下,骨髓来源的干细胞可被诱导、分化为成骨细胞样细胞,且这种作用在停药后亦持续相当长的时间。Werner等^[9]通过骨结合模型实验评价种植体植入基骨后糖皮质激素对骨结合初期的影响,结果提示:小剂量应用地塞米松,在种植术后初期可见种植体表面及周围骨融合的反应范围均有所扩大,且其骨生成量也有相应增多。陆卫青等^[10]观察生理浓度条件下糖皮质激素对骨质疏松兔种植体-周围骨组织骨结合的效应,研究结果表明:生理浓度的地塞米松可促进骨质疏松状态下种植体骨结合。但是长期应用糖皮质激素导致骨量流失,增加骨质疏松风险,从而影响种植体骨结合的作用机制是明确的,所以小剂量糖皮质激素对于种植体骨结合影响的研究目前仅局限于动物实验研究,其确切的临床疗效尚有待进一步研究。

2 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)

PTH是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素。总结目前多个报道:PTH对体内骨代谢有双重性影响。小剂量PTH刺激成骨细胞生成,增加骨生长因子的释放,从而增加骨质及骨量;而大剂量PTH可活化破骨细胞,增加血液的骨钙水平,促进骨吸收。Cupp等^[4]发现,间歇性PTH注射可增加骨小梁的数量,影响骨质的形成,可明显改善骨小梁、骨皮质等微结构参数;连续性PTH注射则导致骨吸收增强、骨吸收速度增加。PTH在骨形成、钙盐沉积过程中占据着重要地位,间歇性PTH注射是已被广泛证实及认同的,对骨质形成有重要影响^[11],主要通过提高成骨细胞增殖能力,增加成骨细胞骨转录因子、骨钙素表达,并对抗氧化应激过程,抑制成骨细胞凋亡,以此来促进成骨。研究发现^[12-13]:PTH皮下注射可刺激骨形成,且小剂量为最有效剂量,即20 μg/kg,1次/d。在使用6~12个月时,牙槽骨重建活动逐渐增强并达到峰值,且总体表现仍是促进新骨形成^[14];往后引起骨量增加的效应开始逐渐衰减^[15]。Kuchler等^[16]对24例下颌无牙颌患者行种植术,处理组给予皮下注射20 μg PTH,1次/d,共28 d;对照组则不采用PTH处理。9周后与对照组比较,处理组新形成的骨量有明显增加,包括在骨髓区、骨膜区及皮质骨区等。因此,在美国推荐应用特立帕肽(保留了PTH完整肽段的活性,对PTH受体有良好亲和力)的剂量为20 μg/d,总疗程≤18个月;在欧洲,部分国家可延迟到24个

月^[5]。因此,小剂量PTH可刺激成骨细胞的生成,增加骨质及骨量,从而促进种植体骨结合。

3 降钙素

降钙素是甲状腺滤泡旁细胞分泌的多肽类激素。破骨细胞上存在降钙素受体^[17],其与降钙素结合后发挥作用:抑制破骨细胞活性,降低破骨细胞活力,从而抑制骨吸收过程;同时,降钙素通过调节成骨细胞的活力^[18],以促进新骨生长,这与其可调控钙代谢过程及可抑制甲状旁腺的功能密切相关。张秀珍等^[19]发现,加入不同浓度降钙素后,破骨细胞的数量有所减少,且与降钙素的剂量有关。机制可能与降钙素可促进破骨细胞向单核细胞分裂,缩短了破骨细胞的寿命,或是阻止骨髓单核细胞的融合过程(即前破骨细胞),减少了破骨细胞生成。而Karsdal等^[20]发现,降钙素并非通过减少破骨细胞的数量来抑制骨吸收,而是通过抑制破骨细胞的活性发挥作用。陆卫青等^[21]对骨质疏松兔胫骨内行种植术,探讨降钙素对种植体骨结合的影响,术后4周时,种植体骨结合率两组间有差异,而8周时差异不明显,提示降钙素可促进骨质疏松时种植体骨结合。Nasaka等^[22]观察了健康患者口内的237枚种植体,监测种植体植入后的早期阶段其周围边缘骨的吸收情况,同时对降钙素受体基因的多态性进行分析,发现种植体边缘骨吸收程度与患者是否具有降钙素型的降钙素受体基因密切相关,具有降钙素型者种植体周边缘骨吸收的可能性明显增高,可达20倍,但其确切的机制尚未明了。尽管实验表明降钙素可改善种植体骨结合,但亦有研究发现,降钙素维持骨吸收的抑制作用的疗效欠佳,并且伴随而来的是这种抑制的脱逸现象^[23]。因此,降钙素在短期内促进种植体骨结合的疗效是肯定的,尤其是对于伴有骨质疏松者,但其长期的疗效、预防价值等尚缺乏证据支持。

4 褪黑素

褪黑素是脑松果体分泌的激素,具备系列生理调节功能:调节生物节律、抗衰老、抗肿瘤等。在骨代谢上,其不但可促进成骨细胞的增殖分化,而且可抑制破骨细胞的增殖分化,促进骨基质的矿化成熟,因此,褪黑素在骨代谢方面的作用是通过多种途径来实现的^[24];同时,其可调节骨髓间充质干细胞的脂向、骨向分化。褪黑素作用于体外的人骨细胞、成骨细胞系,可刺激其增殖,并能促

进I型原胶原C-端前肽的合成,且这种效应呈现剂量依赖性^[25]。国外学者研究发现^[26]:通过特定的褪黑素受体途径,在其间接的抗氧化、直接的自由基清除以及其对核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)下调的作用下,可能会干扰破骨细胞的活动,从而抑制骨吸收。Gómez-Moreno等^[27]发现局部应用褪黑色素可增加种植体表面与周围骨组织的接触、增加新骨形成,因此可提高种植手术的成功率。Muñoz等^[28]在比格犬下颌骨行种植术,发现褪黑色素在术后的早期阶段可促进纯钛种植体周围新骨形成,促进种植体骨结合。有学者也发现^[29],褪黑素可与其他激素(甲状旁腺激素、降钙素及雌激素)相互作用,间接地调节骨代谢活动,进而抑制破骨细胞的分化,减少骨吸收,从而增加骨量。而在临床研究方面,也得到类似的结论。Kotlarczyk等^[30]对13例围绝经期女性患者夜间行补充褪黑素治疗,3 mg/d,疗程6个月,结果发现尿I型胶原交氨基末端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTX)/血清骨钙素(osteocalcin, OC)的比值明显降低,表明褪黑素能保持成骨细胞与破骨细胞两者的活动平衡。因此,褪黑素作用于骨细胞、成骨细胞系,可刺激其增殖,可能促进种植体骨结合,但临床用药经验匮乏,确切临床疗效有待进一步考究。

5 雌激素

雌激素是一类有广泛生物活性的类固醇化合物。雌激素在骨代谢活动中占据着重要地位,雌激素受体分布于骨基质细胞、破骨细胞及成骨细胞上,因此,雌激素可直接调节各骨细胞的活性及相关活动。雌激素一方面可促进骨组织的发育成熟、骨骺生长板的融合;另一方面在骨重建过程中,其可促进成骨细胞的分化,并可加速破骨细胞的凋亡。有学者^[31]切除大鼠双侧卵巢后发现,胫骨松质骨区种植体周的骨量及种植体骨结合率在各不同的时间点均呈显著下降,而在皮质骨处这种改变并不明显。有学者^[32]通过对去势大鼠行种植术发现,雌激素可增加种植体与周围骨的接触面积,提高种植体周的骨量,认为雌激素的运用可促进种植体骨结合。有学者^[33]通过骨质疏松大鼠的实验也发现,雌激素的运用可增加松质骨区种植体-骨结合的骨板宽度,并可增加种植体周的骨量,加快骨矿化速度,从而加快种植体骨结合,提高种植体骨结合率。戚孟春等^[34]通过动物实验发现,为了增加种植

体周围支持骨组织的量,应在种植体骨愈合阶段进行雌激素替代治疗;骨组织处于成熟阶段后,尽管补充雌激素可通过抑制骨吸收的作用来使骨组织骨量的减少过程有所减慢,但是,可增加种植体周骨量的成骨作用将明显降低。同时发现在4周及12周两个时间点上,行卵巢切除的大鼠松质骨区结合骨板的宽度、单位骨量及骨结合率均显著低于假手术组。雌激素可加速骨质疏松时种植体骨结合已被学者通过实验证实^[35]。在雌激素对骨结合影响的临床研究方面,在美国颌面外科学会公布的统计数据可看出^[36],雌激素对种植体骨结合所产生的影响主要作用于上颌骨,而在下颌骨并未表现出明显的作用;对于绝经后妇女没有应用雌激素替代疗法者,其种植失败率为最高;雌激素替代治疗可使上颌的种植失败率下降,比例达41%^[36],而这一临床研究结果与往后众多的实验研究所得到的结论是相吻合的。但也有研究表明^[37],长期使用雌激素可相应增加各种并发症、不良反应的风险,如子宫内膜癌、乳腺癌、静脉血栓等等。由此可见,雌激素在促进种植体骨结合方面并非安全和首选。

综上所述,激素作为调节骨代谢活动的重要一员,总结目前的实验研究结果,发现其对种植体骨结合有确切的促进效应,然而,基于目前临床应用激素促进种植体骨结合的局限性,不同激素(糖皮质激素、甲状旁腺激素、降钙素、褪黑素、雌激素)的用药方案不尽相同,如何制定一套公认的用药标准迫在眉睫;同时,在运用激素促进种植体骨结合时,尚需权衡利弊,严格用药。

参考文献

- [1] 吴世卿,温志欣,陈国栋. 血糖波动对糖尿病大鼠胫骨种植体骨结合的影响及机制研究[J]. 现代医院, 2016, 16(8): 1112-1114.
- [2] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin Signaling in the Treatment of Osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(2): 121-132.
- [3] Soen S. Glucocorticoid and bone. The changes of Japanese and foreign guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Clinical Calcium, 2014, 24(9): 1301-1308.
- [4] Cupp ME, Nayak SK, Adem AS, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathways[J]. J Pharmacol-Exp Ther, 2013, 345(3): 404-418.
- [5] 刘明,潘薇,陈德才. 甲状旁腺激素治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 151-156.
- [6] 张永涛,王春生,姬文晨,等. 糖皮质激素对成骨细胞局部的肾素-血管紧张素系统的调节作用[J]. 西安交通大学学报医学版,

- 2014, 35(3): 324-328.
- [7] Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, et al. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(4): 197-211.
- [8] de Oliveira MA, Asahi DA, Silveira CA, et al. The effects of zoledronic acid and dexamethasone on osseointegration of endosseous implants: histological and histomorphometrical evaluation in rats. [J]. *Clinical Oral Implants Research*, 2015, 26(4): 17-21.
- [9] Werner SB, Tessler J, Guglielmotti MB, et al. Effect of dexamethasone on osseointegration: a preliminary experimental study[J]. *J Oral Implantol*, 1996, 22(3/4): 216-219.
- [10] 陆卫青, 季振威, 陈守平, 等. 地塞米松对骨质疏松性骨内种植体的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2003, 24(2): 104-106.
- [11] 王敏娇, 司家文, 沈国芳. 促进骨形成的甲状旁腺激素: 作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(15): 2405-2409.
- [12] Murayama S, Torii I, Ishii N. The administration of intermittent parathyroid hormone affects functional recovery from petrochanteric fractured neck of femur: a protocol for a prospective mixed method pilot study with randomisation of treatment allocation and blinded assessment (FRACCT)[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004389.
- [13] Li YF, Li XD, Bao CY, et al. Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(3): 1063-1071.
- [14] Song J, Jin Z, Chang F, et al. Single and combined use of human parathyroid hormone (pth) (1-34) on areal bone mineral density (abmd) in postmenopausal women with osteoporosis: evidence based on 9 RCTs[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(12): 2624-2632.
- [15] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(26): 688-703.
- [16] Kuchler U, Luvizuto ER, Tangl S, et al. Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(8): 1001-1006.
- [17] Granholm S, Henning P, Lerner UH. Comparisons between the effects of calcitonin receptor-stimulating peptide and intermedin and other peptides in the calcitonin family on bone resorption and osteoclastogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(11): 3300-3312.
- [18] 李桂财, 吴德丽. CGRP在骨组织及骨折愈合的作用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(46): 1-2.
- [19] 张秀珍, 韩峻峰, 钱国峰. 降钙素对体外培养破骨细胞功能的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(2): 158-160.
- [20] Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M, et al. Calcitonin: a drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality[J]. *Bio-Drugs*, 2008, 22(3): 137-144.
- [21] 陆卫青, 陈守平, 季振威, 等. 降钙素对骨质疏松性骨内种植体影响的实验研究[J]. *上海医学*, 2003, suppl1: 40-42, 45.
- [22] Nasaka Y, Tachi Y, Shimpuku H, et al. Association of calcitonin receptor gene polymorphism with early marginal bone loss around endosseous implants[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002, 17(1): 38-43.
- [23] 曹芙蓉. 降钙素药理与临床应用进展[J]. *安徽医药*, 2006, 10(10): 777-779.
- [24] Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7): 1-13.
- [25] Zhong ZM, Li T, Xu ZX, et al. Effect of Melatonin on the Proliferation and Differentiation of Chondrocytes from Rat Vertebral Body Growth Plate In Vitro[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(10): 1392-1398.
- [26] Arabacı T, Kermen E, Özkanlar S, et al. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7): 1-13.
- [27] Gómez-Moreno G, Aguilarsalvatierra A, Boquetecastro A, et al. Outcomes of topical applications of melatonin in implant dentistry: a systematic review[J]. *Implant Dentistry*, 2015, 24(1): 25-30.
- [28] Muñoz F, López-Peña M, Miño N, et al. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2012, 14(2): 226-235.
- [29] Komatsubara M, Hara T, Hosoya T, et al. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 165(3): 182-189.
- [30] Kotlarczyk MP, Lassila HC, O'Neil CK, et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women[J]. *J Pineal Res*, 2012, 52(4): 414-426.
- [31] Li X, Li Y, Liao Y, et al. The effect of magnesium-incorporated hydroxyapatite coating on titanium implant fixation in ovariectomized rats[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2014, 29(1): 196-202.
- [32] Johnston BD, Ward WE. The Ovariectomized Rat as a Model for Studying Alveolar Bone Loss in Postmenopausal Women[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 635023.
- [33] Du Z, Xiao Y, Hashimi S, et al. The effects of implant topography on osseointegration under estrogen deficiency induced osteoporotic conditions: histomorphometric, transcriptional and ultrastructural analysis[J]. *Acta Biomater*, 2016, 42(9): 351-363.
- [34] 戚孟春, 周秀青, 刘猛, 等. 雌激素对骨质疏松时种植体骨愈合的影响: II 骨计量学和电镜观察[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2002, 7(3): 104-107.
- [35] 王买全, 李运峰. 同时应用雌激素和二磷酸盐对骨质疏松大鼠种植体骨结合的累加效应[J]. *实用口腔医学杂志*, 2016, 32(5): 640-644.
- [36] August M, Chung K, Chang Y, et al. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 59(11): 1285-1289.
- [37] Duarte PM, Césarneto JB, Sallum AW, et al. Effect of estrogen and calcitonin therapies on bone density in a lateral area adjacent to implants placed in the tibiae of ovariectomized rats[J]. *J Periodontol*, 2003, 74(11): 1618-1624.

(编辑 张琳)