

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.10.012

· 综述 ·

种植体周围炎中 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 信号通路研究进展

陈宇雄¹ 综述; 黄元瑾² 审校

1. 南方医科大学, 广东 广州(510515); 2. 南方医科大学口腔医院, 广东 广州(510280)

【摘要】 目前,患者普遍接受种植义齿修复口内缺失牙。种植义齿修复后出现的种植体周围炎,是导致种植修复失败的主要原因。大部分理论支持种植体周围炎诱导白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症性细胞因子分泌增多,同时又上调 RANKL 基因表达,下调 OPG 基因表达,促使破骨细胞活性增强,间接促进骨吸收,使骨代谢趋向负平衡。为了更深入地了解种植体周围炎与核转录因子 κ B(nuclear transcription factor kappaB, NF- κ B)信号通路之间的关系,本文综述了国内外关于种植体周围炎中 NF- κ B 信号通路的调控作用研究报道,旨在探讨种植体周围炎对骨代谢和 NF- κ B 信号通路的调节机制以及炎症刺激下免疫细胞因子对 NF- κ B 信号通路的影响,为种植体周围炎的研究及预防提供理论基础。

【关键词】 种植体周围炎; 白细胞介素 1 β ; 肿瘤坏死因子 α ; RANKL; OPG; NF- κ B 受体活化因子配体

【中图分类号】 R781 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)10-0673-04

【引用著录格式】 陈宇雄,黄元瑾. 种植体周围炎中 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 信号通路研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(10): 673-676.

Study progress of the correlation between peri-implantitis, IL-1 β , TNF- α and NF- κ B signal transduction
CHEN Yuxiong¹, HUANG Yuanjin². 1. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: HUANG Yuanjin, Email: dr.huangyj@163.com, Tel: 0086-20-34812502

【Abstract】 Increasing numbers of edentulous patients and patients with dental defects are willing to accept implant restorations. However, the development of peri-implantitis is a major factor leading to implant failure. The worsening of peri-implantitis promotes the secretion of inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF- α and the gene expression of RANKL, inhibits the gene expression of OPG, and increases osteoclast activity, which promotes bone absorption indirectly and leads to a negative balance in bone metabolism. To gain knowledge about the relationship between peri-implantitis and NF- κ B signaling pathways, this article summarizes related reports about peri-implantitis and NF- κ B signaling pathways, explores the regulatory mechanism by which peri-implantitis affects bone metabolism and NF- κ B signaling, discusses the effect of immunological cytokines on NF- κ B signaling pathways when inflammation arises, and provides a theoretical foundation for peri-implantitis research and prevention.

【Key words】 Peri-implantitis; Interleukin-1 β ; Tumor necrosis factor- α ; Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand; Osteoprotegerin; Nuclear transcription factor kappaB signaling pathways

随着社会的发展,口腔缺失牙后接受种植义

齿修复的患者不断增多,种植修复的成功率虽已超过 90%,但依然有少数种植修复失败的病例^[1]。种植修复失败与种植体周围炎密切相关,其中菌斑是引起种植体周围炎的始动因子。种植体周围没有牙周膜组织支持,且周围血管和成纤维细胞较少,纤维比例较高,口腔软组织环绕种植体的牙龈部分,形成种植体的上皮袖口,对种植体周围形

【收稿日期】 2017-10-10; **【修回日期】** 2018-05-10

【基金项目】 广东省自然科学基金项目(2015A030313758);广州市科技计划科学研究专项项目(1563000342)

【作者简介】 陈宇雄,在读硕士研究生,Email: cyx304566143@163.com

【通信作者】 黄元瑾,主任医师,博士,Email: dr.huangyj@163.com, Tel: 0086-20-34812502

成保护屏障;但上皮袖口的特殊结构使其防御能力下降,细菌容易侵入,细菌一旦突破上皮袖口,可迅速定植到骨组织,对种植体周围软硬组织造成破坏,形成种植体周围组织炎症^[2]。种植体周围病变可分为种植体周黏膜炎和种植体周围炎,种植体周黏膜炎没出现骨吸收,炎症仅局限在牙龈黏膜,及时治疗可痊愈;种植体周围炎伴有骨吸收,使支持骨丧失,造成骨性结合失败,继而引起种植体松动,甚至脱落,是引起种植义齿修复失败的主要原因。本文对种植体周围炎及其与白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核转录因子 κ B(nuclear transcription factor kappaB, NF- κ B)信号通路的相关研究进行综述,以探讨种植体周围炎的发生机制。

1 种植体周围炎及菌斑

牙菌斑生物膜是细菌互相粘附并为基质包裹,粘附于牙面、牙间或修复体表面的软而未矿化的细菌性群体。菌斑聚集并感染种植体周围软组织,如不尽早处理,随着感染发展,可能进一步影响到骨组织。健康的人群中,种植体周围的微生物群落主要由G⁺球菌、不动杆菌及G⁻厌氧菌组成。种植体周围发生感染时,G⁺球菌、厌氧菌比例增加,这与牙周炎发病过程中的致病菌比例变化相似^[3];炎症状态下,种植体周围牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、福赛坦菌比例较健康种植体周围高。Schwarz等^[4]研究表明,种植体周围组织感染程度与菌斑指数相关。日常口腔护理,配合定期进行口腔龈上洁治减少菌斑在种植体表面的定植,对避免种植体周围的感染是有一定作用的。

2 种植体周围炎相关组织学的研究

种植体周围组织对种植体稳定的维持主要表现在:种植体周围黏膜对种植体边缘的封闭;保持牙槽骨强度和完整性。Zigdon等^[5]研究显示,种植体周围黏膜退缩、附着水平与黏膜厚度、附着龈宽度呈现负相关,牙周袋深度与黏膜厚度则呈现正相关。Serino等^[6]发现,牙槽骨量不足的位点在种植修复后易出现感染,推测其原因可能是种植体在骨缺损区域暴露,便于微生物早期定植,感染周围组织。进而影响植体远期的修复效果。

3 种植体周围炎与白细胞介素IL-1 β

IL-1 β 是免疫防御过程中产生的重要免疫细胞

因子之一^[7],其机制是,诱导血管内皮细胞表面合成并分泌细胞粘附因子,促进中性粒细胞和单核细胞粘附、游离出组织,诱导效应T细胞及促使B细胞的分化和抗体的产生,提高破骨细胞的活性,加强骨吸收。此外,它还可诱导骨细胞产生TNF- α 、IL-6等细胞因子。研究表明,种植体周围炎的种植体龈沟液中IL-1 β 的浓度高于健康种植体^[8]。

Yaghobee等^[9]研究发现龈沟液中IL-1 β 表达量与牙周探诊指数、牙龈指数、牙周袋深度、骨丧失量均呈正相关($P < 0.01$),由此推断,龈沟液IL-1 β 可作为种植体周围炎的重要检测指标。Hamdy等^[10]的实验研究中,对Straumann种植系统修复后至少3年的种植义齿随访检查,采集患者颊黏膜脱落上皮细胞,分析其常见的基因多肽位点IL-1 α -889和IL-1 β +3954,实验结果显示IL-1 α -889和IL-1 β +3954位点等位基因II与种植体周围炎有显著的相关性,继而推测,携带IL-1敏感基因的人群罹患种植体周围炎的风险较正常人群高。

4 种植体周围炎与肿瘤坏死因子TNF- α

TNF- α 是肿瘤坏死因子超家族的成员之一。在炎症反应过程中,TNF- α 是一种主要由单核-巨噬细胞分泌的小分子蛋白^[11]。TNF- α 是维持体内免疫平衡的重要介质,在免疫和炎症反应中都起到重要的作用,大量实验结果提示,TNF- α 具有成骨和破骨的双重作用,作用效果可因细胞种类及分化时期、浓度及持续时间而不同,可能通过对成骨细胞和破骨细胞的分化调控实现^[12]。

种植体周围炎时,趋化因子如白细胞介素、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)等均可以诱导大量炎症细胞聚集,破骨细胞前体细胞在TNF- α 作用下分化有功能的成熟的破骨细胞。TNF- α 亦可诱导成纤维细胞表达IL-6、IL-8、MCP-1^[13]。种植体周围炎发生时,高浓度TNF- α 可促进其他促炎因子表达,继而引导破骨前体细胞聚集及分化,最终加速了骨质的吸收。

Tsarev^[14]和Darabi等^[15]均发现种植体周围炎组的龈沟液TNF- α 浓度显著高于正常组,由此提示,种植体周围炎症状态与TNF- α 浓度相关。洁治后龈沟液TNF- α 表达水平显著降低^[16]。因此认为TNF- α 可作为种植体周围炎诊断的标志物。

Moon等^[17]发现,在鼠骨髓巨噬细胞分化破骨细胞的过程中,TNF- α 无法独立产生诱导作用,须有核因子NF- κ B受体活化因子配体(receptor acti-

vator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 协同诱导, 而且 TNF- α 协同作用仅表现在分化过程早期, 并呈剂量依赖性。Fujihara 等^[18]研究认为 TNF- α 通过上调 RANKL 并抑制骨保护素 (osteoprotegerin, OPG), 结果出现破骨细胞的分化并激活, 促进骨吸收的过程。Gilbert 等^[19]认为 TNF- α 对成骨细胞分化有抑制作用, 对成骨细胞活性则无显著影响, 但是会抑制骨钙素表达, 进而影响细胞外基质成分。

Lu 等^[20]将人源成骨细胞培养在含 TNF- α 培养基 7 d 后, 骨唾液蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 的表达水平显著低于对照组; 在含 TNF- α 培养基培养 24 h 后更换为普通培养基培养后, 其骨唾液蛋白和骨钙素的表达显著升高。由此推论在长时间高浓度的接触 TNF- α 能显著地抑制成骨细胞分泌细胞外基质, 而短时间的接触则呈现促进作用。种植体周围炎通常表现为局部的慢性炎症, 牙槽骨内的成骨细胞长期暴露于高水平 TNF- α , 因而抑制了成骨的效能。

Hess 等^[21]发现 TNF- α 通过 NF- κ B 信号转导通路可促进成骨细胞的分化和细胞外基质的矿化。

5 种植体周围炎与 NF- κ B 信号转导通路

NF- κ B 信号转导通路, 是脂多糖介导的重要下游通路。NF- κ B 信号转导通路与细胞炎症密切相关, 可调控 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子的表达。NF- κ B 是重要的转录调控因子, 是由 Rel 蛋白家族 (P50、P52、P65、RelB、c-Rel) 中任意两种蛋白组成的二聚体, 其中 P50 和 P65 所占比例最大^[22]。在静息细胞中, P65 与细胞质内抑制蛋白 I κ B 或 P50 前体蛋白 P105 结合, 从而掩盖 P50 蛋白的核定位信号, 使得 NF- κ B 在细胞质内处于 P50-P65-I κ B 三聚体的无活性状态。静息状态下, 抑制成分 I κ B 与 NF- κ B 结合。当细胞受到脂多糖刺激时, 经过一系列信号转导, 进一步激活 NF- κ B 抑制物的激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKKs), 活化 IKK 复合体 (包括 IKK α 及 IKK β), 使得 NF- κ B 复合物中的抑制成分 I κ B 磷酸化而脱颗粒, 迅速与 NF- κ B 分离, 促使 NF- κ B 活化, 后迁移至核内, 诱导多种炎症细胞因子表达^[23]。这些结果提示, 种植体周围炎患者种植体周围龈沟液中 IL-1 β 过表达可能是通过激活 NF- κ B 信号转导通路实现的。

炎症性骨吸收是种植体周围炎中重要的病理过程, 主要与局部破骨细胞功能亢进促进骨质吸收有关。RANKL/RANK/OPG 信号通路在破骨细胞

分化和活化的关键功能, 以及炎症反应中与骨吸收有关。Sojod 等^[24]用过表达 RANK 的转基因小鼠 (RTg), 并开发了一种牙周病样的表型。RTg 小鼠表现出严重的牙槽骨丢失, 增加了诱捕阳性细胞数, 以及牙周组织丧失。这些表明, RANKL/RANK/OPG 系统启动是牙周炎及其他骨免疫疾病的核心组成部分。

成骨细胞和基质细胞都会分泌骨保护素 OPG, 可与 RANKL 竞争性结合, 减少骨吸收的发生^[25]。RANKL 和 OPG 作为肿瘤坏死因子配体, 受 TNF- α 调控, 因此, RANKL/OPG 比例处于信号通路调控骨吸收的中心环节^[26]。当骨髓干细胞分化成骨细胞, RANKL/OPG 比例降低, 破骨细胞活性处于静息状态^[27]。种植体周围炎状态下, 软组织内的 TNF- α 和 RANKL 的 mRNA 表达量均明显高于正常组, OPG 的 mRNA 表达量明显低于正常组^[28]。种植体周围炎状态下, TNF- α 可能使 RANKL 表达促进, OPG 表达受抑制, 破骨细胞分化, 发生种植体周围骨吸收。

Kapasa 等^[29]认为随着对骨代谢相关疾病复杂病因的认识加深, 激发了针对骨溶解的治疗方法创新, 该疗法针对的是 RANKL/OPG 比例, 以减少相关植入失败的发生率。虽然生物材料的机械性能仍然很重要, 但建议未来的种植体设计应该更加考虑局部的细胞反应。采用这种更全面的方法有可能增加骨组织再生率, 提供增强的骨整合, 并改善长期临床的成功率。

综上所述, IL-1 β 促进炎症细胞聚集, 诱导趋化因子释放, 然后, 在 TNF- α 作用下, RANKL 表达提高、OPG 表达受抑制, RANKL/OPG 失平衡, 破骨前体细胞分化为破骨细胞, 破骨细胞活性增加, 种植体周围骨质持续丢失。因此, 可以将种植体龈沟液及组织内 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平以及 RANKL/OPG 比例作为评估炎症及疗效的检测指标。通过针对 RANKL/OPG 比值的靶向治疗骨溶解可能是减少未来相关植入失败的关键。

参考文献

- [1] Smolka W. Calvarial grafts for alveolar ridge Reconstruction prior to dental implant placement: an update[J]. Oral Maxillofac Surg, 2014, 18(4): 381-385.
- [2] Robertson K, Shahbazian T, Macleod S. Treatment of peri-implantitis and the failing implant[J]. Dent Clin North Am, 2015, 59(2): 329-343.
- [3] Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-im-

- plant disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(Suppl 11): 203-213.
- [4] Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, et al. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(5): 513-520.
 - [5] Zigdon H, Machtei EE. The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2008, 19(4): 387-392.
 - [6] Serino G, Turri A. Extent and location of bone loss at dental implants in patients with peri-implantitis[J]. *J Biomech*, 2011, 44(2): 267-271.
 - [7] Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2004, 19(3): 160-167.
 - [8] Hultin M, Fischer J, Gustafsson A, et al. Factors affecting late fixture loss and marginal bone loss around teeth and dental implants [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2000, 2(4): 203-208.
 - [9] Yaghobee S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes[J]. *J Dent (Tehran)*, 2013, 10(1): 1-9.
 - [10] Hamdy AA, Ebrahim MA. The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study[J]. *J Oral Implantol*, 2011, 37(3): 325-334.
 - [11] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(9): 745-756.
 - [12] Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 48.
 - [13] Bordin S, Flemmig TF, Verardi S. Role of fibroblast populations in peri-implantitis[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2009, 24(2): 197-204.
 - [14] Tsarev VN, Nikolaeva EN, Ippolitov EV, et al. Expression of cytokines in dentogingival sulcus in patients after dental implantation and during development of peri-implantitis[J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2012 (6): 110-114.
 - [15] Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2013, 12(1): 75-80.
 - [16] De Mendonça AC, Santos VR, César-Neto JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a 12-month follow-up[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(4): 693-699.
 - [17] Moon SJ, Ahn IE, Jung H, et al. Temporal differential effects of proinflammatory cytokines on osteoclastogenesis[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 769-777.
 - [18] Fujihara R, Usui M, Yamamoto G, et al. Tumor necrosis factor- α enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling[J]. *J Periodontol Res*, 2014, 49(4): 508-517.
 - [19] Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 3956-3964.
 - [20] Lu Z, Wang G, Dunstan CR, et al. Short-term exposure to tumor necrosis factor-alpha enables human osteoblasts to direct adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into osteogenic differentiation[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(13): 2420-2429.
 - [21] Hess K, Ushmorov A, Fiedler J, et al. TNF α promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF-kappaB signaling pathway[J]. *Bone*, 2009, 45(2): 367-376.
 - [22] Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(1): 17-26.
 - [23] Brown J, Wang H, Hajishengallis GN, et al. TLR-signaling networks: an integration of adaptor molecules, kinases, and cross-talk [J]. *J Dent Res*, 2011, 90(4): 417-427.
 - [24] Sojod B, Chateau D, Mueller CG, et al. RANK/RANKL/OPG signaling implication in periodontitis: new evidence from a RANK transgenic mouse model[J]. *Front Physiol*, 2017, 8, 338.
 - [25] Lee NK. Molecular understanding of osteoclast differentiation and physiology[J]. *Endocrinol Metab*, 2010, 25(4): 264-269.
 - [26] Cutando A, López-Valverde A, De Diego RG, et al. Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease[J]. *Odontology*, 2014, 102(2): 290-296.
 - [27] Araújo AA, Lopes De Souza G, Souza TO, et al. Olmesartan decreases IL-1 β and TNF- α levels; downregulates MMP-2, MMP-9, COX-2, and RANKL; and upregulates OPG in experimental periodontitis[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2013, 386(10): 875-884.
 - [28] Duarte PM, De Mendonça AC, Máximo MB, et al. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2009, 20(5): 514-520.
 - [29] Er KS, Giannoudis PV, Jia X, et al. The effect of RANKL/OPG balance on reducing implant complications[J]. *J Funct Biomater*, 2017, 8(4): 42.

(编辑 罗燕鸿,李少冰)