

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.021

种植体周围龈沟液中 IL-6、CRP 及氧化应激标志物水平与种植体周围炎的关系

喻莉¹, 许益萌², 杨一帆¹

1. 西北大学附属医院/西安市第三医院口腔科, 陕西西安 710000; 2. 空军军医大学附属口腔医院口腔正畸科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨种植体周围龈沟液(PICF)中白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)及氧化应激标志物水平变化与种植体周围炎的关系。方法 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月西北大学附属医院口腔门诊实施种植修复的 100 例(141 个种植牙位)患者为研究对象, 其中 32 例(48 个种植牙位)患者发生种植体周围炎(炎症组)、68 例(93 个种植牙位)患者为健康种植体(对照组)。检测两组 PICF 中 IL-6、CRP、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GP-Phx)水平, 并分析上述指标与牙周探诊深度(PD)、菌斑指数(PLI)、龈沟出血指数(SBI)的关系。结果 炎症组患者种植体的 PD、PLI、SBI 均明显高于对照组($P < 0.05$); 炎症组患者 PICF 中 IL-6、CRP 水平均明显高于对照组($P < 0.05$), SOD、GP-Phx 水平均明显低于对照组($P < 0.05$); 炎症组患者种植体的 PLI、PD、SBI 与 PICF 中 IL-6、CRP 水平均呈正相关($P < 0.05$), 与 SOD、GP-Phx 水平均呈负相关($P < 0.05$)。结论 种植体的 PICF 中炎症指标及氧化应激标志物水平变化可反映炎症程度。

关键词: 种植体周围龈沟液; 白细胞介素-6; C 反应蛋白; 氧化应激

中图法分类号: R781.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)21-3153-04

Relationship between the levels of IL-6, CRP and oxidative stress markers in gingival crevicular fluid around implants and peri-implant inflammation

YU Li¹, XU Yimeng², YANG Yifan¹

1. Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Department of Orthodontics, Affiliated Stomatological Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and oxidative stress markers in gingival crevicular fluid around implants (PICF) and peri-implant inflammation. **Methods** From October 2018 to October 2020, 100 patients (141 dental implant positions) who performed implant restorations in the dental clinic of the Affiliated Hospital of Northwest University were selected as the research objects, of which 32 cases (48 dental implant positions) had peri-implant inflammation (inflammation group), 68 cases (93 implant positions) were healthy implants (control group). The levels of IL-6, CRP, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GP-Phx) in the two groups of PICF were detected. The relationship between the above indicators and probing depth (PD), plaque index (PLI), sulcus bleeding index (SBI) were analyzed. **Results** The PD, PLI, and SBI of implants in the inflammation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and CRP in PICF in the inflammation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), The levels of SOD, GP-Phx were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The PLI, PD, SBI of the implants in the inflammation group were positively correlated with the levels of IL-6 and CRP in PICF ($P < 0.05$), and negatively correlated with the levels of SOD and GP-Phx in PICF ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes in the levels of inflammation indicators and oxidative stress markers in the PICF of implants can reflect the degree of inflammation.

Key words: gingival crevicular fluid around implants; interleukin-6; C-reactive protein; oxidative stress

作者简介: 喻莉, 女, 主治医师, 主要从事口腔医学相关研究。

本文引用格式: 喻莉, 许益萌, 杨一帆. 种植体周围龈沟液中 IL-6、CRP 及氧化应激标志物水平与种植体周围炎的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(21): 3153-3156.

现如今,种植义齿技术被临床广泛应用于改善口腔功能和外观的治疗中^[1]。由于细菌感染、患者自身的适应性、种植体设计不合理等将导致种植体周围炎的发生,种植体周围炎是宿主对种植体的炎性反应并能够进一步导致种植体脱落、周围组织破坏、骨结合失败,其支持骨的丧失^[2-3]。种植体周围炎与种植体周围龈沟液(PICF)中白细胞介素(IL)、C 反应蛋白(CRP)、氧化应激指标的变化有关^[4-5],本研究通过比较种植体周围炎患者、健康种植体者 PICF 中 IL-6、CRP 与氧化应激标志物超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GP-Phx)及丙二醛(MDA)等指标水平,探讨这些指标与牙周探诊深度(PD)、菌斑指数(PLI)、龈沟出血指数(SBI)的关系,进一步探讨种植体周围炎的发病原理,明确种植体周围炎发生过程中的炎症因子表达情况,为早期诊断和治疗种植体周围炎提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月西北大学附属医院口腔门诊实施种植修复的 100 例(141 个种植牙位)患者为研究对象,种植完成后 12 个月复查,其中 32 例(48 个种植牙位)患者发生种植体周围炎(炎症组)、68 例(93 个种植牙位)患者为健康种植体(对照组)。炎症组男 20 例,女 12 例;年龄 23.0~65.0 岁,平均(41.5±12.0)岁;平均体质指数(BMI)为(23.7±2.3)kg/m²。对照组男 44 例,女 24 例;年龄 27.0~65.0 岁,平均(43.0±11.6)岁;平均 BMI 为(23.5±2.0)kg/m²。两组患者年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)患者在西北大学附属医院接受种植体治疗;(2)种植体周围炎的 PD>3.0 mm、SBI>2.0;(3)患者接受随访时间至少 6 个月。排除标准:(1)有凝血功能疾病者;(2)有免疫系统疾病者;(3)吸烟、口腔卫生状况较差者;(4)有严重的肝、肾功能疾病者;(5)恶性肿瘤者;(6)近 3 个月使用抗菌药物或非甾体类抗炎药物者。本研究经西北大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 PICF 的采集及指标检测

1.2.1 PICF 的采集 将医用滤纸剪成 2 mm×10 mm 的滤纸条,经高温、高压灭菌后置于无菌微量离心管中,称重后做好标记待用。清洁口腔后,用消毒棉球隔湿,吹干牙面后等待 1 min。将裁剪好的滤纸条插入 PICF 中,当滤纸条遇阻力后停止,随后取出滤纸条放入原始离心管中称重。记录后加入 200 μL 磷酸盐缓冲液(pH=7.4),将离心管置于摇动振荡机上振荡 1 h,低温离心,离心后取上清液并保存于-80℃冰箱内待测。

1.2.2 检测指标及方法 检测炎症组和对照组 PICF 中 IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 水平。

1 周内从-80℃冰箱中分别取炎症组、对照组的 PICF 2 mL,先放置在一 20℃冰箱中待测,准备好标本后检测 IL-6 及 CRP 水平,使用电化学发光全自动免疫分析仪进行检测,操作严格按照说明书进行,检测所用试剂盒购自福建新大陆生物技术有限公司。

将冻存的离心管从-80℃冰箱取出,在室温下解冻,摇晃 1 h,4℃下离心(2 000 r/min,20 min)后取上清液,使用酶联免疫吸附试验检测标本中 SOD、MDA 和 GP-Phx 的吸光度值,根据试剂盒说明书计算出相应水平并记录。

1.3 牙周健康指标检测^[6-7] (1)PD 测定:使用牙周探针检查种植体和健康牙的 4 个位点的 PD 值,分别是近中颊侧、远中颊侧、近中舌侧和远中舌侧,使牙周探针平行于与种植体长轴,并轻轻贴紧牙根减轻患者的疼痛感,再将牙周探针深入龈沟底,记录此刻探针所示刻度。(2)PLI 测定:分别检测种植体与健康牙,评价标准为表面无斑点为 0 分,表面轻划可见斑点为 1 分,肉眼可见菌斑为 2 分,表面有大量软垢沉积为 3 分。(3)SBI 测定:分别检查种植体和健康牙的 SBI 值,评价标准为牙周探诊无出血现象为 0 分,探针处出血呈点状为 1 分,龈沟内成线状出血 2 分,沿龈缘扩展出血或溢出龈缘为 3 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析数据之间的相关关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症组和对照组的 PD、PLI、SBI 比较 炎症组患者种植体的 PD、PLI、SBI 测定值均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 炎症组和对照组的 PICF 中 IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 水平比较 炎症组 PICF 中的 IL-6、CRP 水平均高于对照组($P<0.05$),SOD、GP-Phx 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 炎症组和对照组的 PD、PLI、SBI 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	PD(mm)	PLI	SBI
炎症组	32	4.03±0.88	2.38±0.55	2.79±0.40
对照组	68	1.96±0.57	1.30±0.38	1.54±0.32
<i>t</i>		16.866	13.662	20.147
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 相关性分析 炎症组患者种植体的 PLI、PD、SBI 与 PICF 中 IL-6、CRP 水平均呈正相关($P<0.05$),与 PICF 中 SOD、GP-Phx 水平呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 2 炎症组和对照组的 PICF 中 IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	SOD(ng/mL)	MDA(ng/mL)	GP-Phx(ng/mL)
炎症组	32	144.2±41.8	14.31±4.15	211.0±18.5	7.05±1.66	175.4±20.6
对照组	68	38.5±8.3	3.77±1.03	241.7±26.5	6.73±1.30	213.8±29.5
<i>t</i>		23.576	23.216	−7.169	1.257	−8.055
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.211	<0.001

表 3 相关性分析结果

指标	IL-6		CRP		SOD		MDA		GP-Phx	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PD	0.381	<0.001	0.447	<0.001	−0.366	0.003	0.104	0.281	−0.428	<0.001
PLI	0.402	<0.001	0.483	<0.001	−0.402	<0.001	0.094	0.298	−0.362	0.003
SBI	0.332	0.014	0.357	0.006	−0.286	0.047	0.063	0.377	−0.251	0.046

3 讨 论

口腔种植体的应用一方面可以使人们口腔更为美观,另一方面可以使患者的口腔功能得到改善。然而临床上种植体的成功率不甚理想,种植体周围炎往往是由细菌感染直接导致的^[8]。目前临床上主要通过两种方法获得患者种植体周围组织情况,一是临床医师肉眼直接观察,另一个是采用影像学来检查。口腔医生的主观判断不够科学,容易造成误诊、漏诊,缺乏客观性数据证明,而影像学检查虽然更为精确,但是缺乏即时性^[9]。为了了解患者种植体周围炎的情况,收集患者的 PICF,分析影响种植体周围炎的指标,如 IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 等,成为近年口腔医学领域的研究热点。

IL-6 作为促炎因子,可引起炎症因子水平紊乱,诱导中性粒细胞或细菌产生胶原酶活性,从而导致牙骨质磷酸盐的分解、钙盐沉积紊乱,加剧骨质的吸收^[10]。CRP 是一个重要的反映炎症的生物学指标,CRP 水平的升高往往提示炎症细胞的富集,PICF 中 CRP 水平有可能成为预测种植体周围炎严重程度的重要指标之一^[11]。SOD、MDA 和 GP-Phx 属于抗氧化酶体系,研究报道 MDA 是氧化应激产物,其水平会随着牙周炎症程度的增加而升高,可以反映炎症对组织的损伤程度^[12-13]。SOD 是自由基 O²⁻ 的清除酶,GP-Phx 可清除体内储存或生成的过氧化物,SOD 和 GP-Phx 均可作为机体氧化应激的生物标志物^[14]。

为了研究 PICF 中 IL-6、CRP 及氧化应激标志物水平变化与种植体周围炎的关系,本研究将在西北大学附属医院口腔门诊实施种植修复的 100 例患者分为两组进行随访研究,检测两组患者 PICF 中 IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 水平与 PD、PLI、SBI 的关系。结果发现炎症组患者种植体的 PD、PLI 和 SBI 的测定值明显高于对照组。IL-6、CRP、SOD、MDA、GP-Phx 的水平跟种植体周围炎的活动期具有相关性;炎症组患者种植体的 PLI、PD、SBI 与 PICF 中 IL-

6、CRP 水平均呈正相关,这说明种植体周围部位 IL-6 和 CRP 水平可以在一定程度上反映该部位的炎症程度;炎症组患者种植体的 PLI、PD、SBI 与 PICF 中 SOD、GP-Phx 水平均呈负相关,说明 PICF 中 SOD、GP-Phx 持续维持在较低水平,局部炎性反应越明显。炎症组 PICF 中 IL-6、CRP 水平比对照组高,这是由于 IL-6 参与种植体周围炎的发生,在种植体周围炎组织中高表达,IL-6 还是刺激机体产生 CRP 的重要细胞因子,IL-6 等因子在种植体周围炎中的表达水平比牙周组织更高,从而刺激 CRP 的合成,导致炎症状态下 CRP 水平升高。

炎症组 SOD、GP-Phx 水平较对照组低,而 MDA 水平较对照组高。这可能是炎症状态下,种植体周围会产生较多的自由基,机体会大量消耗抗氧化酶来清除自由基及其累积产物,导致被大量消耗的自由基的数量急剧减少,水平降低。当机体内氧化反应发生紊乱时,体内活性氧攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸,产生脂质过氧化物,这些脂质过氧化物最终反应变成 MDA,造成种植体周围的 MDA 水平升高。推测氧化应激标志物 SOD、MDA 和 GP-Phx 水平的改变与种植体炎症程度具有相关性,种植体周围炎存在氧化应激现象,可以为种植体周围炎的早期预防和诊治提供相关的理论基础。不过究竟是炎性反应导致的氧化应激现象,还是氧化应激加速了炎性反应仍有待进一步求证,为种植体周围炎的预防和诊治提供更详细的理论依据。

赵国强等^[15]的研究表明,炎症种植体组 PLI、SBI、PD 及 PICF 中炎症因子水平高于健康种植体组和对照组;SBI、PLI、PD 与炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-8 水平呈正相关。本研究不仅探讨了种植体周围炎与具有代表性的炎症因子 IL-6、炎症早期生物标志物 CRP 的水平变化关系。还探讨了 PICF 中氧化应激标志物 SOD、GP-Phx 和 MDA 的水平变化,结果表明种植体周围炎的发生一定程度依赖

于氧化应激标志物水平的变化,种植体周围炎存在氧化应激现象。本研究虽然说明了 PICF 中 IL-6、CRP 及氧化应激标志物水平与种植体周围炎的关系,但研究也存在不足之处:没有明确氧化应激反应与炎症作用的机制,尚不明确两者是如何相互影响的。在接下来的研究中,需要深入地探讨两者之间的关系,为早期预防、诊断及临床治疗种植体周围炎提供一定的理论依据。

综上所述,种植体的 PICF 中炎症指标及氧化应激标志物水平变化可反映炎症程度。

参考文献

- [1] NOGUEIRA T E, DIAS D R, LELES C R. Mandibular complete denture versus single-implant overdenture: a systematic review of patient-reported outcomes[J]. J Oral Rehabil, 2017, 44(12): 1004-1008.
- [2] MADI M, HTET M, ZAKARIA O, et al. Re-osseointegration of dental implants after periimplantitis treatments: a systematic review[J]. Implant Dentistry, 2018, 27(1): 1-3.
- [3] 丁修明. 炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 和 MMP-8 在口腔种植体周围炎患者中的变化[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(11): 5335-5339.
- [4] 孙岩, 王明国, 侯昆. 炎症因子在口腔种植体周围炎的表达及相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 138-139.
- [5] 雷飞, 倪菁, 陶永炜, 等. 慢性牙周炎患者种植修复后的临床疗效研究[J]. 西部医学, 2018, 30(11): 39-44.
- [6] 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.
- [7] 李晓明, 李惠山, 崔晓慧, 等. 种植体周围炎发病率及相关

因素的研究[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(4): 334-338.

- [8] CHRCANOVIC B R, KISCH J, ALBREKTSSON T, et al. A retrospective study on clinical and radiological outcomes of oral implants in patients followed up for a minimum of 20 years[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2018, 20(2): 199-207.
- [9] COLI P, CHRISTIAENS V, SENNERBY L, et al. Reliability of periodontal diagnostic tools for monitoring peri-implant health and disease[J]. Periodontology, 2017, 73(1): 203-217.
- [10] 姜梅, 徐俊仙, 翁庭静. 血清脂联素、超敏 C-反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 联合检测在慢性牙周炎患者早期诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(18): 2248-2251.
- [11] DELANGE N, LINDSAY S, LEMUS H, et al. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives[J]. J Periodontol, 2018, 89(2): 219-227.
- [12] 王梦佳, 达雨, 郑丽纯. 奥硝唑联合牙周组织再生术治疗牙周炎的有效性及安全性评价[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(3): 293-297.
- [13] 杨捷, 王耀志, 沈晓丽, 等. 超声刮治同步替硝唑冲洗治疗慢性牙周炎的效果及对龈沟液因子水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2018, 38(2): 189-192.
- [14] 陈春芝, 徐凌, 胡常红, 等. 种植体周围炎龈沟液中 SOD、GP-x、MDA 水平的初步研究[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(3): 468-471.
- [15] 赵国强, 林海升. 口腔种植体周围炎与炎症细胞因子的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2): 106-109.

(收稿日期: 2021-02-2 修回日期: 2021-06-09)

(上接第 3152 页)

- [11] SALAH F D, SOUBEIGA S T, OUATTARA A K, et al. Distribution of quinolone resistance gene (Qnr) in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Lomé, Togo[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 104.
- [12] AZARGUN R, SADEGHI M R, SOROUSH-BARHAGHI M H, et al. The prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and ESBL-production in Enterobacteriaceae isolated from urinary tract infections[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1007-1014.
- [13] 沈林海, 赵岚, 谢利军, 等. 金黄色葡萄球菌耐药基因与消毒剂基因的检测与分析[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(8): 732-734.
- [14] “专家共识”编写组, 张婴元, 汪复. 喹诺酮类抗菌药在感染病治疗中的适应证及其合理应用: 专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(2): 81-88.
- [15] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

- [16] 蔡洪流, 姚亚克, 周华. 碳青霉烯类抗生素耐药肠杆菌科细菌感染的治疗策略[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(5): 329-334.
- [17] RUIZ J, PONS M J, GOMES C. Transferable mechanisms of quinolone resistance[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(3): 196-203.
- [18] BATARD E, OLLIVIER F, BOUTOILLE D, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in *Escherichia coli*[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(4): 254-258.
- [19] 于莹, 何晓静, 张智洁, 等. 2007—2010 年左氧氟沙星用药频度与细菌耐药相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 7(23): 1681-1684.
- [20] 黎小妍, 陆英, 刘兴菱, 等. 左氧氟沙星使用频度与细菌耐药性的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5367-5370.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-06-02)