

# 正畸牙齿移动中 IL-1 在骨质疏松大鼠牙周组织中的分布变化

杨美祥 丁寅 徐如生 邹邦新

**摘要** 目的:研究骨质疏松时正畸牙齿移动过程中牙周组织内 IL-1 含量的变化,探讨 IL-1 在牙周组织改建中的作用。方法:利用大鼠卵巢切除术制成的骨质疏松模型,通过给大鼠上颌第一磨牙施加向近中移动的力,并进行免疫组化染色及半定量分析。结果:正常大鼠牙周膜组织中有一定量的 IL-1 的表达,当大鼠牙齿受到外力作用时表达加强,骨质疏松时表达更强,破骨细胞及成骨细胞胞浆染色均为强阳性。结论:IL-1 不但参与牙周骨组织的吸收,还可能与张力状态下新骨的形成有关。

**关键词** 骨质疏松 雌激素 正畸牙齿移动 IL-1 单克隆抗体

## Distribution of IL-1 in Periodontium of Experimental Osteoporosis Rats during Orthodontic Tooth Movement

Yang Meixiang, Ding Yin, Xu Rusheng, et al

Department of Orthodontics, Stomatological College, the Fourth Military Medical University

### Abstract

**Objective:** The purpose of this research is to study the expression change of IL-1 induced by forces in the periodontium of osteoporosis rats. **Methods:** Eighteen SD rats were randomly divided into three groups: the normal controlled, the normal orthodontically controlled and the experimental group of osteoporosis. Six weeks after ovariectomy, the first molars were moved mesially by 50g force created from elastic thread for one week in the force loading groups. Then the rats were killed, and the 4mm thick mesiodistal sections of maxillary teeth, including the roots and periodontium were made. IL-1 were localized immunohistochemically in periodontium, and semiquantitation analysis of cellular staining intensity was done by microphotometry. **Results:** The IL-1 of periodontal ligament cells without loading force were mildly stained in the controlled group, but the staining intensity increased significantly in the periodontium of orthodontically moved teeth, and it showed more strengthened staining in the periodontium of force-loading teeth in osteoporosis rats. **Conclusion:** The results demonstrate that periodontal ligament cells respond to mechanical force by increased production of IL-1, and this can be enhanced by osteoporosis. IL-1 is an important cytokine in the process of orthodontically periodontal remodeling.

**Key words:** osteoporosis orthodontic tooth movement IL-1 monoclonal antibody

许多细胞因子都参与了骨的改建过程,对骨的改建起着重要调节作用,其中白细胞介素(interleukin-1, IL-1)在牙周组织的生理病理过程以及正畸骨改建中起着十分重要的作用。对 IL-1 在正畸牙周组织中的分布及作用已有研究,但在骨质疏松时,IL-1 对正畸牙周组织改建有何影响则成为本研究的意义所在。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器设备

鼠抗人 IL-1 单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb) (第四军医大学免疫学教研室), ABC 试剂盒 (Vecter Co, 美国), Quantimet 570 图像分析仪 (Leica Co, 美国) 及 Quic 图像分析系统软件。

### 1.2 实验方法

本实验选用健康雌性 SD (Sprague-Dawley) 大鼠 (体重 210

±10 g,分笼饲养,自由摄食,每12 h 变换昼夜节律。适应性喂养1周后进行实验)将大鼠分为3组:正常不加力组、正常加力组、骨质疏松加力组,每组各6只。实验组及对照组大鼠分别于卵巢切除术或摹拟手术(但不切除卵巢)6周后安装矫治移动装置,双侧加力1周,力值为50 g。处死大鼠后取包括全部磨牙的牙齿标本。10%福尔马林固定24 h后复合酸脱钙3 d,常规切片,片厚5 μm。ABC法免疫组织化学染色。

1.3 图像分析及统计方法

使用Quic图像分析系统软件在Quantimet 570图像分析仪上测量牙根两侧牙周膜中染色后的透光度值,作为染色深浅的反映,数值大者染色浅。对正常加力组与正常不加力组的同侧、骨质疏松加力组与正常加力组的同侧之间的压力侧与张力侧的测量值分别进行t检验,分析各组之间差异的显著性。

2 结 果

正常大鼠牙周膜周围存在较多的IL-1 阳性细胞,主要为巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、破骨细胞等,在牙周膜形成一条清楚的阳性带,呈棕黄色(图1)。牙齿受力后,牙根两侧牙周膜内IL-1 阳性细胞增多,程度增强,骨质疏松加力组牙周膜染色更深(表1)。牙齿硬组织与牙槽骨染色为阴性。成纤维细胞胞浆与核均为阳性染色(图2)。

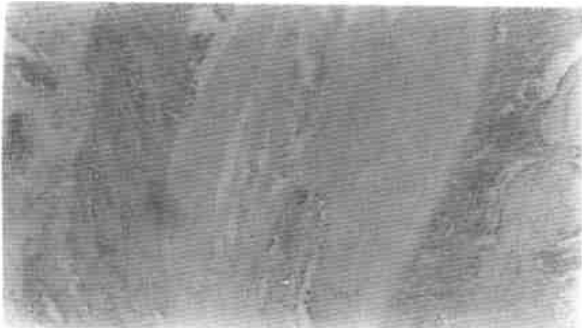


图1 正常大鼠牙周膜见 IL-1 染色呈弱阳性 ABC法 ×10

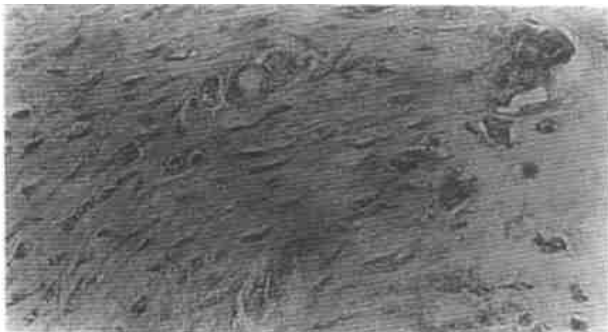


图2 骨质疏松大鼠加力1周时张力侧牙周膜 IL-1 染色,成骨细胞、成纤维细胞胞浆呈强阳性 ABC法 ×40

表1 大鼠牙周膜 IL-1 免疫组化染色的图像分析(灰度值,  $\bar{x} \pm s$ )

牙周膜	正常大鼠不加力	正常大鼠加力1周	骨质疏松大鼠加力1周
压力侧	232 ±15	207 ±16 *	178 ±21 **
张力侧	242 ±17	210 ±18 *	183 ±19 **

\* P < 0.05 vs 正常不加力组  
\*\* P < 0.05 vs 正常加力组, n = 6

3 讨 论

骨和软骨的代谢受着体内多种激素和各种活性物质的调节,如甲状旁腺素、维生素D<sub>3</sub>、降钙素、生长激素、胰岛素以及细胞因子IL-1等在骨和软骨的生长发育及重建过程中起着重要的作用。研究表明,在IL-1等细胞因子的基因编码系列中,人和鼠具有广泛的同源性。本实验采用鼠抗人IL-1 McAb进行了免疫组化染色。染色的深度反映了细胞中这些物质的含量,细胞染色阳性意味着这些细胞可以合成IL-1,或者包含能结合IL-1的受体<sup>1,2</sup>。IL-1是多功能的细胞因子,在炎症、免疫及骨代谢中的作用极为显著。除了单核细胞、巨噬细胞等与炎症有关的细胞外,表皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、成骨细胞等也都能产生IL-1。细菌、病毒、补体反应产物、抗原抗体复合物和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)等细胞因子都可以诱导IL-1的产生<sup>3</sup>。本实验结果提示,牙周膜的成纤维细胞本身可能具有合成IL-1的能力,雌激素缺乏、外力等可能诱导其分泌增加。牙齿受力后牙根两侧表达加强,骨质疏松大鼠牙齿移动时牙周膜中表达呈强阳性,对应力的反应增强。牙周膜中成纤维细胞也是IL-1的靶细胞之一,成纤维细胞上存在IL-1的受体<sup>2</sup>,受力后成纤维细胞能够加强IL-1与受体的结合。

IL-1作为一种破骨细胞激活因子,与某些病理性骨吸收有关,它可以刺激滑膜成纤维细胞合成PGE<sub>2</sub>和胶原酶。Gwen等<sup>3</sup>认为IL-1还可以通过增加破骨细胞数量或者通过作用于成骨细胞,由后者产生的信号刺激破骨细胞而引起骨吸收。IL-1不但可以引起病理状态(如炎症、肿瘤等)下的牙周组织吸收,而且也对正畸力作用下牙根受压侧的改建性吸收起促进作用。此外,IL-1还可以刺激I、III型胶原和纤维结合素的合成,当加入消炎痛抑制PGE<sub>2</sub>的产生时,IL-1可明显地刺激滑膜成纤维细胞的增殖。而且,IL-1也可以作为一种细胞分化因子或补充因子作用于原始骨细胞直接通过骨细胞的成骨细胞

表型起作用。Goldring等在培养的人成骨样细胞表面发现了特异 IL-1 高亲和性受体。在骨形成蛋白参与下,IL-1 可促进体外早期软骨形成和体内异位骨形成。资料<sup>4,5</sup>证实牙周膜内存在大量骨形成蛋白。因此,实验中 IL-1 在正畸牙齿移动过程中牙根两侧的表达均有所加强,反映了 IL-1 不但参与了压力侧的破骨吸收,而且也与张力侧的新骨形成有关。IL-1 不仅作为骨组织的破坏因素而存在,它可能对骨组织的吸收和新骨形成均有促进作用,其作用效果也是双向的。许多研究报道 IL-1 局部应用可以加快牙齿的移动,即可能与它的双向作用有关。

近年的研究<sup>7</sup>还发现,成骨细胞和破骨细胞上均有雌激素的受体,从而证明雌激素直接作用于成骨细胞和破骨细胞,促进骨形成、抑制骨吸收。雌激素缺乏时骨转换加快,钙丢失增多,导致骨质疏松。Robert 实验证明,IL-1 受体的拮抗剂 IL-1 ra 能特异性地阻止雌激素依赖的骨丢失,从而认为 IL-1 可能是卵巢切除大鼠骨吸收的直接原因之一<sup>8</sup>。Gouri 等<sup>9</sup>的研究表明,雌激素在 THP-1 人单核巨噬细胞中可以调节 IL-1 的基因表达,从而影响其合成。本实验中,雌激素缺乏可能引起成纤维细胞对 IL-1 的表达加强,从而使得牙周膜成纤维细胞中染色增强。IL-1 的活跃对成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞的功能调节及相互转化有着重要的作用。可见 IL-1 不但参与了骨质疏松的形成,而且也参与了牙周组织对外力的反应。IL-1 在骨质疏松的形成和正畸牙

周组织改建过程中所起的作用均包括对骨组织的吸收和形成的双向调节作用,具体表现为对成纤维细胞、破骨细胞和成骨细胞的双向调节作用。

### 参考文献

- 1 齐藤茂. 正畸牙移动时牙周膜 PGE 及 cAMP 的免疫组织化学研究. 日矫齿志, 1992, 51(4): 308 ~ 317
- 2 Saito M, Saito S, Ngan PM, et al. Interleukin 1 beta and prostaglandin Es are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1991, 99(3): 226 ~ 240
- 3 Gwien M, Mundy GR. Actions of rIL-1, IL-2 and interferon r on bone resorption in vitro. J Immunol, 1986, 136(5): 2478 ~ 2489
- 4 刘宏伟, 史俊南, 吴织芬, 等. 骨形成蛋白在狗牙周组织中的分布及其意义. 牙体牙髓牙周病学杂志, 1992, 1(2): 26 ~ 27
- 5 杨美祥, 丁寅, 徐如生. 正畸加力后大鼠牙周组织中骨形成蛋白的分布及意义. 细胞与分子免疫学杂志, 1996, 4(4): 32 ~ 36
- 6 牛忠英. IL-1 与牙周病、牙周病的关系. 国外医学口腔医学分册, 1992, 19(1): 7 ~ 9
- 7 Oursler MJ, Perderson L, Pyfferoen J, et al. Estrogen effects on osteoblasts and osteoclasts. Ann Med, 1993, 25(4): 361 ~ 371
- 8 Lindsay R. Estrogen and cytokines (Review). Osteoporos Int, 1993, 3(Suppl 1): 114 ~ 116
- 9 Gouri S, Mary ST, Michael RM. Estrogen modulates the expression of IL-1 mRNA in porbol ester-stimulated human monocytic THP-1 cells. Lymphokine Cytokine Res, 1994, 6(13): 377 ~ 383  
(1998-03-20 收稿, 2000-03-16 修回)  
(本文编辑 王 晴)

### 2001年《国外医学口腔医学分册》向广大读者奉献更多的信息

《国外医学口腔医学分册》创刊 27 年, 得到全国各地广大读者和作者的关心和支持, 编辑部深感你们是我们真正的朋友, 作为编者甚感欣慰!

《国外医学口腔医学分册》是口腔医学专业期刊中唯一集中介绍国外口腔医学信息的专业性医学情报刊物。自创刊以来, 不少读者来信反映本刊报道内容新颖, 使他们开阔了眼界, 增强了知识, 启迪了智慧, 为他们的科研设计和临床工作提供了有益的帮助。有资料显示, 我国科技领域读者的情报信息, 有 76% 从期刊中获取, 而一个科研人员花费在调查研究书刊情报资料上的时间, 占去全部科研时间的 50.9%。本刊为读者节约了大量查找资料的时间, 特别是综述文献浓缩了国外口腔医学领域的大量信息, 更让大家受益匪浅。

明年, 为了向读者奉献更精美的刊物, 提供质量更高、内容更丰富的信息, 本刊将改版为大 16 开版本, 继续保持较好的印刷、装帧水平。因此, 不可避免地将定价调整为每册 5.8 元。为让广大读者花较少的钱而获得尽可能多的信息, 我们将勤俭办刊, 使本刊定价维持在 21 种口腔医学期刊中的第 17 位以下。

订期刊也要有明智的选择, 订《国外医学口腔医学分册》是你当然之首选。

《国外医学口腔医学分册》编辑部