

# 白介素-1 基因多态性、牙周炎和吸烟因素与种植体周围炎相关性的研究进展

刘琼综述 黄建生审校

(广东省口腔医院特诊科 广州 510280)

**[摘要]** 种植体周围炎是指发生在正常行使功能的骨性结合种植体周围组织的炎症,它是引起种植体失败的主要原因。种植体周围炎在临床上表现为种植体周围流脓或者探诊出血、瘘管、牙龈退缩,X线片示种植体周围有骨丧失。引起种植体周围炎的因素很多,包括微生物、生物力学负载过重、患者基因易感性、有牙周炎病史和吸烟史都会增加种植体周围炎的风险。大部分学者认为:吸烟和有牙周炎病史会影响种植体的成功率,但是在患者基因易感性和种植体周围组织炎症之间的关系上未达成统一。本文就白介素-1(IL-1)的基因多态性、牙周炎病史和吸烟因素与种植体周围炎相关性的研究进展作一综述。

**[关键词]** 种植体周围炎; 基因; 多态性; 牙周炎; 吸烟

**[中图分类号]** R 781.4<sup>+</sup>2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.020

**Research progress on peri-implantitis relationship in polymorphisms of interleukin-1 gene, periodontitis and smoking** Liu Qiong, Huang Jiansheng. (Dept. of Special Clinic, Guangdong Provincial Stomatological Hospital, Guangzhou 510280, China)

**[Abstract]** Peri-implantitis are inflammatory lesions which effect the tissue near the implant in function. It is the main cause which dues to failed implant. Its clinical manifestations are fistula, bleeding or suppuration on probing, bone loss in the X-ray picture. There are many reasons for peri-implantitis, such as bacterial contamination, over-loading. Besides biomechanical factors, genetic susceptibility, patients who have a history of periodontitis and smoking status are more at risk for peri-implant diseases. Most scholars think that smoking and a history of periodontitis may affect implant success rates, but they do not agree on the relationship between genotype and peri-implantitis. This article is an overview about the polymorphisms in the interleukin-1(IL-1) gene, the history of periodontitis and smoking status, researching their relations with peri-implantitis.

**[Key words]** peri-implantitis; gene; polymorphism; periodontitis; smoking

种植体周围炎是导致种植义齿失败的主要原因。Adell 等<sup>[1]</sup>的研究显示:多数种植失败的病例出现在愈合早期和咬合负重的第一年,其中,种植体周围炎占 10%~50%。引起种植体周围炎的原因有很多,微生物、生物力学负载过重、个体的易感因素和生活习惯等。国内外的研究人员发现:种植体周围炎和牙周炎在发病机制、临床表现等方面极为相似。越来越多的学者开始专注于研究白介素(interleukin, IL)-1 的基因多态性与种植体周围炎的相互关系以及牙周炎的病史和吸烟等其他相关因素是否会增加种植体周围炎的发生率。

## 1 IL-1 的基因多态性和种植体周围炎的相关性

大多数的研究者认为:炎症因子的基因多态性影响着个体对牙周细菌感染的炎症反应程度,也决定了个体对牙周组织炎症的易感性<sup>[2-3]</sup>,所以,种植体周围炎的敏感性基因成为了研究的热点,其中,IL-1 的基因多态性备受关注。IL-1 是一种单核因子,在 1972 年被发现,最初起名为淋巴细胞激活因子、内源性热原质或破骨细胞激活因子等,1979 年国际统一命名为 IL-1<sup>[4]</sup>。IL-1 作为一种强效的炎症反应调节因子,其能诱导牙周前体细胞分化为破骨细胞,促进牙周成纤维细胞分泌基质金属蛋白酶(matricial metal protease, MMP),激活单核巨噬细胞分泌炎症介质例如前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)和肿瘤坏死因子 α(tumor

**[收稿日期]** 2011-10-15; **[修回日期]** 2012-02-16

**[基金项目]** 广东省科技计划基金资助项目(2006B36006008)

**[作者简介]** 刘琼(1983—),女,湖南人,硕士

**[通讯作者]** 黄建生, Tel: 020-84424827

necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )等,从而介导牙槽骨吸收和胶原降解,在牙周组织破坏中起重要作用<sup>[5-6]</sup>。Kao等<sup>[7]</sup>报道:种植体周围感染者和健康人群相比较,其龈沟液中 IL-1 $\beta$  的含量明显增多,是健康人群中的 3 倍,因此,IL-1 $\beta$  可以作为检测种植体周围健康状况的指标。IL-1 有 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  共 2 种存在方式,其定位于染色体 2q13,全长 430 kb<sup>[8]</sup>; IL-1 常见的基因多态位点有 IL-1 $\alpha$ -889 位点 C-T 突变、IL-1 $\beta$ +3954 位点 C-T 突变和 IL-1 $\beta$ -511 位点 C-T 突变<sup>[9-12]</sup>。Hamdy 等<sup>[13]</sup>的研究发现:IL-1 敏感基因携带者更容易发生种植体周围炎。研究中,选择了 50 名患者采用病例-对照法进行比较,其中,病例组 25 名,对照组 25 名,年龄为 35~55 岁,均采用 Straumann 种植系统,所有种植义齿行使功能的年限至少在 3 年以上。采集颊黏膜脱落上皮细胞,分别用 2 种方法对患者的 IL-1 $\alpha$ -889 和 IL-1 $\beta$ +3954 位点进行分析,结果显示:IL-1 $\alpha$ -889 和 IL-1 $\beta$ +3954 等位基因和种植体周围炎的发生有明显相关性。Hutton 等<sup>[14]</sup>对 133 名种植患者进行检查,结果发现:在不知道患者基因型的情况下,临床上出现的种植体周围炎存在群发的现象,即患者口内如有多枚种植体,其中有一枚种植体周围发生炎症,那么口内其他的种植体周围发生炎症的机会就会明显增高,这提示种植体周围炎的发生和个体的易感性相关。考虑吸烟等有争议的影响因素,Feloutzis 等<sup>[15]</sup>选取了 90 名重度吸烟的种植患者,在修复完成以后的 5 年内进行检查,结果显示:携带 IL-1 易感基因的患者更容易发生种植体周围骨吸收。同样,有学者从时间方面研究了 IL-1 的基因多态性和种植体周围炎的相关性,如 McGuire 等<sup>[16]</sup>在 42 名种植患者长达 14 年的持续调查研究中发现:携带 IL-1 易感基因和吸烟的患者都和骨吸收相关,前者发生骨吸收的概率增加了 2.7 倍。据此,医生可以根据患者的基因型制定相应的治疗计划以及预测种植体的长期存活率。在中国,林映荷等<sup>[17]</sup>将选取的 59 名种植患者根据有无探诊出血和牙槽骨吸收分为种植体周围炎组和无种植体周围炎组,对 IL-1 $\alpha$ -889、IL-1 $\beta$ -511 和 IL-1 $\beta$ +3954 共 3 个位点进行基因多态性的测定,结果显示:IL-1 $\beta$ +3954 基因型 / 杂合子型和种植体周围炎的发病有关。但也有一部分学者认为:IL-1 的基因多态性和种植体周围炎的发生并无相关性。Campos 等<sup>[18]</sup>选取了不吸烟的种植修复早期失败的患者

28 名和无种植体失败的对照组 34 名,运用相关基因检测的方法得出:2 组 IL-1 基因多态性的差异无统计学意义,并认为 IL-1 基因族的多态性和早期的种植体失败率没有关系。Montes 等<sup>[19]</sup>同样发现:在巴西人中,IL-1 $\beta$ +3954 的基因多态性和种植体的丢失无关。

## 2 种植体周围炎与牙周炎病史的相关性

随着种植材料和种植技术的发展,越来越多的牙周炎患者接受了种植义齿的修复治疗,大部分的研究者发现:有牙周病治疗史或者由于牙周病而导致牙齿缺失的患者更容易发生种植体周围炎。Karoussis 等<sup>[20]</sup>选取了 53 名患者的 112 枚种植体作为研究对象,以 10 年中种植体周围袋深度  $\geq 5$  mm、探诊出血是否为阳性和 X 线上骨丧失是否  $< 2$  mm 作为划分标准,有牙周炎病史和无牙周炎病史的种植体周围炎的发生率分别为 28.6% 和 5.8%,2 组具有明显的差异。种植修复的远期效果和牙周炎类型相关,在牙周炎各种类型中,侵袭性牙周炎患者种植修复后,其远期效果最差。Mengel 等<sup>[21]</sup>以 10 年为调查期限,选择 5 名有侵袭性牙周炎的患者和 5 名对照人群进行比较,结果显示:在对照组中,所有的种植体都能行使功能;10 年中,有侵袭性牙周炎的患者其口内的种植体大部分丢失,而对照组中没有种植体丢失;在侵袭性牙周炎组中平均的骨丧失率为每年 1.3 mm,而对照组中仅为每年 0.1 mm。由此可见,有侵袭性牙周炎的病史严重影响着患者口内种植体的长期存活率。Simonis 等<sup>[22]</sup>对 76 名患者的 162 枚种植体植入后 10~16 年进行临床观察和 X 线检查,并且通过问卷进行满意度的调查,结果显示:种植体的长期存活率为 82.94%,生物和机械并发症为 48.03%。所以,尽管种植体都有着较高的存活率,但是有慢性牙周炎病史患者的种植体存活率更低以及更容易发生种植体周围炎。考虑样本因素的影响,Roos-Jansäker 等<sup>[23]</sup>采用大样本量分析了种植体周围炎和有牙周炎病史患者之间的关系,通过对 294 名患者在上部结构完成以后的 9~14 年中进行统一的检查后发现:有牙周炎病史的患者更容易发生种植体丢失。Ferreira 等<sup>[24]</sup>根据患者的临床表现和 X 线检查的结果发现:在 212 名已形成骨整合的患者中,有牙周炎病史的患者更容易出现种植体周围炎。少部分学者认为:有牙周炎病史的患者并不能增加其种植体周围的骨丧失。

在Hardt等<sup>[25]</sup>的147名种植患者的346枚种植体中,无牙周炎病史的患者其平均骨丧失为1.7mm,而有牙周炎病史的患者其平均骨丧失为2.2mm,2组间并无明显差异,但是,有牙周炎病史的患者中,其种植体丢失的概率是无牙周炎病史患者种植体丢失概率的2倍。除此之外,也有学者将有牙周炎病史和其他引起种植体周围炎的因素进行了比较。Evian等<sup>[26]</sup>将患者有无牙周炎病史及其手术时间进行了研究,结果显示:牙周炎病史会影响种植体的存活率,但种植的手术时间对种植体的存活率影响不大。Schou等<sup>[27]</sup>总结了1980年1月至2006年1月期间关于牙周炎和种植体存活率相关性的文献,结果显示:种植体的成功率在有牙周炎病史的患者中无明显区别,但有牙周炎病史的患者将更容易发生种植体周围炎和边缘性骨吸收。

### 3 种植体周围炎与吸烟因素的相关性

吸烟的烟雾对牙龈有一定的刺激,会影响患者局部的血液循环、体液免疫、细胞免疫和炎症的过程,尤其是削弱口腔中性粒细胞的趋化和吞噬功能等。Bain等<sup>[28]</sup>报道了吸烟可影响患者骨整合种植体的成功率,通过对540名患者的2194枚种植体6年的随访调查发现:吸烟者的种植失败率为11.28%,然而不吸烟患者的失败率只有4.76%,两者间存在明显差异。虽然在当时,吸烟增加种植体失败的作用机制未达成一致,但是Bain等<sup>[28]</sup>提出:在行种植手术期间提醒患者戒烟是必要的。Wilson等<sup>[29]</sup>在65名种植患者的101枚种植体中发现:失败的19枚种植体的16名患者均为吸烟者,吸烟者其种植体失败的概率增加了2.5倍。因此,对于吸烟的种植患者,医生应建议其定期复查、注意口腔卫生、早发现、早治疗。有学者对吸烟在种植的不同时间段的影响进行了分析,如Lindquist等<sup>[30]</sup>在种植体上部结构完成10年以后的45名种植患者中,比较了吸烟与非吸烟患者牙种植体周边缘骨吸收的程度,结果发现:口腔卫生较差的吸烟患者其边缘骨吸收几乎是非吸烟患者的3倍,而且种植体周牙龈出血指数和平均探诊深度明显增加,还频繁出现种植体周围的炎症。DeLuca等<sup>[31]</sup>通过对235名患者的767枚种植体进行为期20年的调查,并运用线性回归分析得出:吸烟并不是种植体植入的绝对禁忌证,但是长期吸烟的重度患者有较高的失败率和较多

的边缘性骨吸收。吸烟在短期内对种植体失败的影响也是不可忽视的。De Bruyn等<sup>[32]</sup>回顾性研究了吸烟在种植体负重之前造成早期失败的原因。在244枚种植体之中,吸烟者的种植体失败率为9%,非吸烟者种植体的失败率仅为1%,差异显著;在吸烟患者中,排除骨质、种植体设计等因素以外,种植体的失败率为31%,而非吸烟者出现种植体失败仅为4%,而且这些失败的病例在很大程度上与其自身的骨质相关。由此可以得出:吸烟可在种植体承受功能性载荷前,明显增加其发生早期失败的概率。另外,吸烟还能影响炎症介质的产生,加剧种植体周围组织的损害<sup>[32]</sup>。张雪洋等<sup>[33]</sup>对比了吸烟和非吸烟患者的种植体周围组织健康指标,在健康对照组和吸烟组各植入30枚种植体,修复6个月后检测其改良菌斑指数、改良龈沟出血指数、探诊深度、边缘骨质吸收状况等指标。结果显示:对照组和吸烟组的各项指标无明显差异。对于吸烟的患者,在局部条件较好的病例中运用ITI种植系统可以获得可靠的疗效,但长期效果还有待进一步的观察。

许多学者在基因、牙周炎病史和吸烟这3个方面讨论了其对种植体周围炎的影响程度。虽然存在时间、种族和样本量的差异,而且也尚未达成统一,但是大多数学者认为这3种情况会增加患者出现种植体周围炎的风险。所以,医生应在临床操作中警惕这些易感人群,在日后的维护中,做好预防工作,以提高种植体的成功率。

### 4 参考文献

- [1] Adell R, Eriksson B, Lekholm U, et al. Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1990, 5(4): 347-359.
- [2] Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, et al. The role of genetic polymorphisms in periodontitis[J]. *Periodontol* 2000, 2007, 43: 102-132.
- [3] Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, et al. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 1999, 26(11): 705-709.
- [4] 金伯泉. 细胞和分子免疫学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2006: 131-134.
- [5] Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption[J]. *Bone*, 1995, 17(2 Suppl): 63S-67S.
- [6] Takeshita A, Niu ZG, Hanazawa S, et al. Effect of interleukin-1 beta on gene expressions and functions of fibroblastic cells derived from human periodontal ligament



- [J]. *J Periodontol Res*, 1992, 27(4 Pt 1) 250-255.
- [7] Kao RT, Curtis DA, Richards DW, et al. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995, 10(6) : 696-701.
- [8] Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes[J]. *Genomics*, 1994, 19(2) 382-384.
- [9] Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression : A risk factor for severity of adult periodontitis[J]. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1) 327-338.
- [10] Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, et al. Interleukin-1beta+3953 allele 2 : Association with disease status in adult periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(10) : 781-785.
- [11] Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease [J]. *Periodontol 2000*, 2004, 35 :158-182.
- [12] Struch F, Dau M, Schwahn C, et al. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis : Results from the study of health in Pomerania(SHIP)[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(3) 501-507.
- [13] 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.
- [14] Hutton JE, Heath MR, Chai JY, et al. Factors related to success and failure rates at 3-year follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1995, 10(1) : 33-42.
- [15] Feloutzis A, Lang NP, Tonetti MS, et al. IL-1 gene polymorphism and smoking as risk factors for peri-implant bone loss in a well-maintained population[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2003, 14(1) :10-17.
- [16] McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival[J]. *J Periodontol*, 1999, 70(1) 49-56.
- [17] 林映荷, 管东华, 陆轩, 等. 白细胞介素-1 基因多态性和种植体周围炎的相关研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2008, 24(4) 685-688.
- [18] Campos MI, Santos MC, Trevilatto PC, et al. Evaluation of the relationship between interleukin-1 gene cluster polymorphisms and early implant failure in non-smoking patients[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2005, 16(2) :194-201.
- [19] Montes CC, Alvim-Pereira F, de Castilhos BB, et al. Analysis of the association of IL1B(C+3954T) and IL1RN (intron 2) polymorphisms with dental implant loss in a Brazilian population[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2009, 20(2) 208-217.
- [20] Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, et al. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis : A 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2003, 14(3) 329-339.
- [21] Mengel R, Behle M, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis : 10-year results of a prospective, long-term cohort study[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(12) 2229-2237.
- [22] Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success : A 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2010, 21(7) 772-777.
- [23] Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, et al. Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part : Implant loss and associations to various factors[J]. *J Clin Periodontol*, 2006, 33(4) 283-289.
- [24] Ferreira SD, Silva GL, Cortelli JR, et al. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects[J]. *J Clin Periodontol*, 2006, 33(12) 929-935.
- [25] Hardt CR, Gr ndahl K, Lekholm U, et al. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support : A retrospective 5-year study[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2002, 13(5) 488-494.
- [26] Evian CI, Emling R, Rosenberg ES, et al. Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2004, 19(3) : 393-398.
- [27] Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, et al. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2006, 17 (Suppl 2) :104-123.
- [28] Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1993, 8(6) 609-615.
- [29] Wilson TG Jr, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data[J]. *J Periodontol*, 1999, 70(7) 724-729.
- [30] Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits : A 10-year follow-up study [J]. *J Dent Res*, 1997, 76(10) :1667-1674.
- [31] DeLuca S, Zarb G. The effect of smoking on osseointegrated dental implants. Part : Peri-implant bone loss [J]. *Int J Prosthodont*, 2006, 19(6) 560-566.
- [32] De Bruyn H, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure[J]. *Clin Oral Implants Res*, 1994, 5(4) : 260-264.
- [33] 张雪洋, 刘卫平, 余燕玲. 吸烟患者缺牙种植体周围组织状况[J]. *广东医学*, 2009, 30(4) 563-564.

(本文编辑 王姝)