

白细胞介素-34与牙周炎、种植体周围炎的关系

吴立立 史秋涛 谷志远*

(浙江中医药大学口腔医学院 浙江 杭州 310053)

[摘要] 牙周炎和种植体周围炎可使牙周组织破坏,支持骨丧失,导致牙脱落和种植术失败。IL-34具有免疫抑制特性,与M-CSF有共同的受体——M-CSFR,并且能与RANKL协同促进破骨细胞形成,可能在牙周炎和种植体周围炎的发生发展中有重要作用。本文将对IL-34引起骨吸收机制及免疫调节功能进行概述,有助于更深入的了解牙周炎和种植体周围炎的致病机理,为临床防治提供新的方向。

[关键词] 白细胞介素-34 牙周炎 种植体周围炎

[中图分类号] R781.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-7651(2017)11-1234-03

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2017.11.026

Relationship between Interleukin-34 and Periodontitis and Peri-implantitis. WU Li-li, Shi Qiu-tao, GU Zhi-yuan*. School of Stomatology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China.

[Abstract] Periodontitis and peri-implantitis influence the periodontal tissues, and result in the supporting bone loss and even tooth and implant loss. Interleukin-34 is a tolerogenic cytokine sharing the same receptor——M-CSFR with M-CSF, and is a stimulator of osteoclasts differentiation that exerts synergistic effects with RANKL and might perform an important function in the occurrence and development of periodontitis and peri-implantitis. In this paper, the mechanism of bone resorption and immunoregulatory function of interleukin-34 is summarized, which is greatly significant for understanding the pathogenic mechanism and clinical treatment of periodontitis and peri-implantitis.

[Key words] Interleukin-34 Periodontitis Peri-implantitis

牙周炎是一种慢性非特异性炎症,常导致牙周组织结构破坏,牙周附着丧失,牙周袋形成,牙齿松动甚至脱落,是成年人失牙的主要原因,其发病率高达80%,是人类口腔常见疾病。而种植体周围炎与牙周炎的发病过程极为相似,影响着种植牙的初期稳定性和远期成功率,是口腔种植治疗的一个重大挑战。目前,治疗牙周炎和种植体周围炎的方法仍是牙周基础治疗结合全身或局部应用抗生素。然而,当牙周炎处于快速进展时,各种致炎因子引起破骨细胞活化导致牙槽骨显著吸收破坏,仅依靠传统的治疗方法难以逆转骨吸收趋势;此外,目前为止尚无促进牙周组织再生的方法,因此在炎症初期抑制破骨细胞的功能,减缓牙槽骨的吸收,对治疗牙周炎和种植体周围炎十分重要。白细胞介素-34(interleukin-34, IL-34)是近年来新发现的细胞因子,能促进破骨细胞形成,从而导致骨吸收^[1],因此IL-34可能参与牙周炎及种植体周围炎骨吸收的过程。此外,IL-34与自身免疫性疾病有密切关系,提示其可能参与牙周炎、种植体周围组织的炎症反应过程和免疫应答,在牙周组织炎症的发生发展

中起着重要的作用。到目前为止有越来越多关于IL-34的研究报道,包括其生物学特性以及引起骨吸收的机制。本文将对此做一综述。

1 IL-34的生物学特征

IL-34是2008年lin^[1]等人在研究细胞之间起着信号交流作用的各种分泌蛋白及其相应的受体系统时,对700多种分泌蛋白进行功能筛选中发现的一种具有高度选择性的新型白细胞介素。IL-34的mRNA在很多组织中有表达,尤其在脾脏中表达最为丰富^[1]。

IL-34与巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulate factor, M-CSF)具有相同受体——巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulate factor, M-CSFR)^[1]。M-CSFR是原癌基因c-fms编码的跨膜蛋白,能介导M-CSF的生物学效应。IL-34的氨基酸序列、结构、受体结合方式、受体结合位点、均与M-CSF不同。两种细胞因子无氨基酸同源性,只有IL-34相应抗体作用于IL-34时,IL-34的活性才会被阻断,反之亦然。因此这两种细胞因子虽有同样受体,但发挥作用是互相独立的^[1]。

Nandi^[2]等人发现IL-34存在另一个受体——蛋白酪氨酸磷酸酶 ζ (protein-tyrosine phosphatase ζ , PTP ζ)。PTP ζ 是一种细胞表面的硫酸软骨素蛋白多糖,在恶性胶质

作者简介 吴立立(1992~),女,浙江温州人,硕士在读,主要从事口腔种植临床研究。

* 通讯作者 谷志远,电话:0571-86633080

细胞瘤中有高表达。IL-34 选择性的与 PTP ζ 结合后,可以调控肿瘤细胞增殖和形成,这一发现扩大了 IL-34 在新的细胞靶点的作用。

2 IL-34 的免疫学作用

牙周炎的进程最终是由宿主的免疫反应所决定,T 淋巴细胞免疫在牙周组织的病理破坏过程中起着关键作用。在慢性牙周炎发生早中期,由于牙周致病菌及炎症因子激发了宿主的免疫抑制调节功能,使 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞表达上调,限制宿主的免疫反应。随着炎症破坏加重,该细胞表达逐渐被抑制,从而产生严重的牙周组织破坏。对于种植体周围炎而言,当种植体植入后,和骨组织形成创面,单核细胞可在炎症介质的趋化下转化为巨噬细胞,聚集在种植体表面。吞噬细胞可起到吞噬杀伤致病菌的作用,然而过量的吞噬细胞也对种植体周围的支持组织起到溶解破坏的作用,加速种植体周围支持骨的丧失,从而导致种植体周围炎的发生。IL-34 具有免疫抑制特性,能与 M-CSFR 结合诱导单核细胞分化为 CD14⁺ CD163⁺ CD1a⁻ 巨噬细胞(IL-34 巨噬细胞),从而减弱 T 细胞受体对 T 细胞的增殖作用^[3]。Bézie^[4] 对大鼠心脏移植模型进行 IL-34 治疗后,能提高大鼠的免疫耐受,进一步实验得出 IL-34 参与抑制 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞的功能,并且显著的抑制同种异体移植物的免疫应答,是一种具有免疫耐受的细胞因子。

早在发现之初就已经证明 IL-34 与自身免疫性疾病有密切关系。对患有舍格伦综合征病人的唇腺进行活检,IL-34 表达量增加,并有促炎作用的 CD14⁺ CD16⁺ 单核细胞大量聚集,说明了 IL-34 在舍格伦综合征的免疫炎症通路中有重要作用。此外,IL-34 在类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎^[5]、肥胖症、胰岛素抵抗^[6] 等免疫性疾病中都有重要的调控作用。

基于以上,IL-34 是免疫通路过程的关键因子,它可能在炎症条件下大量分泌,通过分化产生大量的 IL-34 巨噬细胞,一方面溶解破坏牙周支持组织,一方面抑制 T 细胞的功能从而加重牙周组织的破坏。

3 IL-34 引起骨吸收的机制

3.1 IL-34 在牙周组织中的来源 牙周炎的主要病理变化之一是牙槽骨的吸收,其与破骨细胞关系密切,研究证明 IL-34 能促进破骨细胞生成。IL-34 在牙周组织中来源丰富。Kawabe^[7] 等将因正畸治疗而拔除的牙齿中的牙周膜细胞进行实验,发现牙周膜细胞能产生 IL-34,其普遍存在于细胞质内。Boström 则在牙龈成纤维细胞中发现 IL-34,其能与 RANKL(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand,核因子 κ B 受体活化因子配体)协同促进外周血细胞分化成破骨细胞。而成骨细胞具有调控破骨细胞进行骨吸收的作用^[8],已有研究发现成骨细胞能产生 RANKL 和 M-CSF,两者是促进破骨细胞分化的关键因子。Chen^[9] 在文献中报道成骨细胞能产生 IL-34,并局部注射 IL-34 至大鼠胫骨两周后,利用 CT 观察到骨总体积和骨小梁的数量减少,骨陷窝增加,实验证明了 IL-34 能够增加骨吸收。IL-

34 广泛存在于牙周组织中,且能促进破骨细胞的分化,预示着 IL-34 在炎症性骨吸收中有重要的致病作用。

3.1 IL-34 对破骨细胞分化的促进性的机制 RANKL 和 M-CSF 是介导牙槽骨吸收的两个重要的信号因子。RANKL 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)配体超家族中的一员。RANK(receptor activator for nuclear factor- κ B,核因子 κ B 受体活化因子)是 RANKL 的功能性受体,其在软骨细胞、破骨前体细胞、成熟破骨细胞中都有表达。在骨吸收的过程中,RANKL 与 M-CSF 结合于破骨前体细胞中的表面受体 RANK 和 M-CSFR 上,并激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)等多条信号通路以及一系列破骨细胞特异性基因的表达,最终诱导破骨前体细胞分化成为成熟的破骨细胞从而进行骨吸收^[10]。

由于和 M-CSF 拥有相同的受体,IL-34 的主要靶向细胞和 M-CSF 相似,是巨噬细胞和破骨细胞。研究发现在巨骨细胞瘤中骨吸收区域中观察到有 IL-34 的强染色现象。IL-34 与 rankle 能够共同作用于提高破骨前体细胞的粘附与聚集效应,而对破骨细胞的存活并无直接影响^[11]。Hwang^[12] 等为了研究 IL-34 是否能促进破骨细胞的产生,培养了含 RANKL 的人外周血单核细胞,并设立分别加 M-CSF、IL-34、抗 IL-34 抗体的对照组,结果发现,加入 IL-34 组和加入 M-CSF 组都能诱导破骨细胞的发生,而抗 IL-34 抗体组因为阻碍了 IL-34 的功能并没有增加破骨细胞的生成。Nakamichi^[13] 等人发现在缺乏 M-CSF 的年幼小鼠中,破骨前体细胞(osteoclast precursors, OCP)大量存在于脾髓中而不是骨髓中,而由血管上皮细胞所生成的 IL-34 则是促进脾髓中的 OCPs 转移至骨髓的细胞因子之一,其与 rankl 结合共同发挥作用,增加骨髓中破骨细胞数量,并且与时间成正比。

由此可见 IL-34 必须与 rankle 结合才能促进破骨前体细胞分化成为破骨细胞,单独使用并不能增加骨吸收。然而 IL-34 的功能尚未在人体内得以证明。倘若能明确骨吸收的机制,就可以在牙周炎和种植体周围炎发展早期,采用合理的方法抑制破骨细胞的功能,减缓牙槽骨的吸收,提高健康牙和种植牙的长期使用率。

3.2 TNF- α 、IL-1 β 对 IL-34 的作用 在牙周炎早期就会大量分泌 TNF- α 和 IL-1 β 调节炎症反应。TNF- α 能抑制牙周膜纤维细胞碱性磷酸酶的活性,刺激破骨细胞的生成,导致牙周炎牙槽骨的吸收以及牙周软组织的损伤。IL-1 β 可参与细胞外基质的分解代谢以及调节机体对微生物感染的免疫反应,在牙周组织的破坏中起重要作用。在种植体周围炎中,龈沟液中 TNF- α 、IL-1 β 水平明显增多^[14],可以认为 TNF- α 、IL-1 β 是种植体周围炎病理过程的关键因子。TNF- α 是促进骨髓内破骨前体细胞分化为破骨细胞的重要因子,能够间接刺激已成熟的破骨细胞形成骨陷窝,同时刺激产生其他骨吸收因子前列腺素-2(prostaglandin E2, PGE2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等,从而

增强骨吸收。目前研究发现,关节炎患者中的滑膜成纤维细胞^[15]、舍格伦患者的唾液腺组织、人外周血细胞,人小肠成纤维细胞^[5]等都能分泌 IL-34,并且和 TNF- α 、IL-1 β 的含量呈正相关。MC3T3-E1 细胞也能表达 IL-34,与 TNF- α 呈剂量/时间依赖性^[16]。Moon 等发现类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的血清中的 IL-34 水平与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、类风湿因子滴度均成正比例关系,RA 患者进行 TNF- α 抑制剂治疗后,发现患者临床症状得到减轻,IL-34 的含量也随之降低^[17,18]。此外,TNF- α 通过 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[12] 两条信号通路调控着 IL-34 的表达。而 IL-1 β 只通过 NF- κ B 一种途径刺激产生 IL-34。而在成骨细胞中,TNF- α 和 IL-1 β 还通过 p44/42 丝裂原活化蛋白激酶(p44/42 mitogen-activated protein kinases, p44/42 MAPK)信号通路调控分泌 IL-34^[19]。

基于以上,IL-34 可能是一种促炎因子,是作为 TNF- α 、IL-1 β 的下游效应从而促进炎症发展。

4 小结与展望

综上所述,IL-34 调控牙周炎和种植体周围骨吸收的机制可能是多方面的,其中主要的机制是牙周组织在 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的调控下产生大量的 IL-34,并且同 RANKL 联合使用发挥其生物学活性,促进破骨前体细胞分化为破骨细胞以及其可能对机体产生的免疫抑制作用,从而促进骨吸收。然而,IL-34 的很多功能尚未被认知,仍需要更多的研究来提高其在生理病理学及骨生物学方面的认识。因此阐明 IL-34 在骨吸收中的致病机制,有助于对其发病机制和治疗措施的研究,为牙周炎和种植体周围炎的临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Lin H, Lee E, Hestir K, et al. Discovery of cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome [J]. *Science*, 2008, 320(5877): 807-811
- [2] Nandi S, Cioce M, Yeung YG, et al. Receptor-type protein-tyrosine phosphatase ζ is a functional receptor for interleukin-34 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30): 21972-21986
- [3] Foucher ED, Blanchard S, Preisser L, et al. IL-34 induces the differentiation of human monocytes into immunosuppressive macrophages. antagonistic effects of GM-CSF and IFN γ [J/OA]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56045
- [4] Bézie S, Picarda E, Ossart J, et al. IL-34 is a Treg-specific cytokine and mediates transplant tolerance [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(10): 3952-3964
- [5] Das LM, Katz J, Awais D, et al. Increased levels of IL-34, a novel colony stimulating cytokine in the intestinal lesion of ulcerative colitis patients [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): s872-s873
- [6] Chang EJ, Lee SK, Song YS, et al. IL-34 is associated with obesity, chronic inflammation, and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): e1263-e1271
- [7] Kawabe M, Ohyama H, Kato-Kogoe N, et al. Expression of interleukin-34 and colony stimulating factor-1 in the stimulated periodontal ligament cells with tumor necrosis factor- α [J]. *Med Mol Morphol*, 2015, 48(3): 169-176
- [8] Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption—a hypothesis [J]. *Calcif Tissue Int*, 1981, 33(4): 349-351
- [9] Chen Z, Buki K, Vääräniemi J, et al. The critical role of IL-34 in osteoclastogenesis [J]. *PLoS one*, 2011, 6(4): e18689
- [10] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 2-12
- [11] Baud'huin, Renault R, Charrier C, et al. Interleukin-34 is expressed by giant cell tumors of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 77-86
- [12] Hwang SJ, Choi B, Kang SS, et al. Interleukin-34 produced by human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis supports osteoclastogenesis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14(1): R14
- [13] Nakamichi Y, Mizoguchi T, Arai A, et al. Spleen serves as a reservoir of osteoclast precursors through vitamin D-induced IL-34 expression in osteopetrotic op/op mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(25): 10006-10011
- [14] 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
- [15] Chemel M, Le Goff B, Brion R, et al. Interleukin 34 expression is associated with synovitis severity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1): 150-154
- [16] Yu YQ, Yang D, Qiu L, et al. Tumor necrosis factor- α induces interleukin-34 expression through nuclear factor- κ B activation in MC3T3-E1 osteoblastic cells [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 10(3): 1371-1376
- [17] Tian Y, Shen H, Xia L, et al. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-34 in rheumatoid arthritis; possible association with disease progression via interleukin-17 production [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(7): 398-401
- [18] Zhang FZ, Ding R, Li P, et al. Interleukin-34 in rheumatoid arthritis; potential role in clinical therapy [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7809-7815
- [19] Eda H, Shimada H, Beidler DR, et al. Proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , induce expression of interleukin-34 mRNA via JNK- and p44/42 MAPK-NF- κ B pathway but not p38 pathway in osteoblasts [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(11): 1525-1530