

炎症性牙根外吸收致病机制的研究进展

吴佳益 李鑫 汪成林 叶玲 杨静

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院牙体牙髓科, 成都 610041

[摘要] 炎症性牙根外吸收是指在感染、压力、创伤及正畸治疗等多种物理化学因素刺激下人体自身免疫系统溶解牙根外表面硬组织的病理性过程。严重的炎症性牙根外吸收可导致牙体牙髓、牙周疾病, 甚至牙缺失。因此, 了解其致病机制对预防及治疗炎症性牙根外吸收有重要意义。本文对炎症性牙根外吸收的致病机制进行综述。

[关键词] 炎症性牙根外吸收; 牙骨质; 致病机制

[中图分类号] R 781 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.06.015



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Research progress on the pathogenesis of inflammatory external root resorption Wu Jiayi, Li Xin, Wang Chenglin, Ye Ling, Yang Jing. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: The National Natural Science Foundation of China (81600859); Sci-tech Innovation Seedling Project of Science and Technology Department of Sichuan Province [17-YCG053(2017036)]. Correspondence: Yang Jing, E-mail: yangj7@scu.edu.cn.

[Abstract] Inflammatory external root resorption (IERR) refers to the pathological process of dissolving the hard tissue on the outer surface of the tooth root by the body's own immune system under the stimulation of various physical and chemical factors such as infection, stress, trauma and orthodontic treatment. Severe IERR can lead to endodontic and periodontal diseases, and even the loss of teeth. Therefore, understanding the etiology and the pathogenic mechanism of IERR are of importance in its prevention and treatment. This article will review the etiology and the regulation mechanisms of IERR.

[Key words] inflammatory external root resorption; cementum; pathogenesis

炎症性牙根外吸收是指在感染、压力、创伤及正畸治疗等多种物理化学因素刺激下人体自身免疫系统溶解牙根外表面硬组织的病理性过程。恒牙的矿化组织受覆盖于牙根外表面的非矿化组织——前期牙骨质的保护而通常不易发生吸收。当前期牙骨质发生损伤使得矿化组织暴露时, 在刺激因素作用下, 多核细胞聚集在矿化组织表面, 开始吸收过程, 这个过程即为炎症性牙根外吸收^[1-2]。刺激因素的作用对于多核细胞的吞噬过程来说是必不可少的, 若刺激因素不存在、消失或通过临床干预被去除时,

牙根外吸收会迅速停止。当受损面积小于20%时, 2~3周内即可形成新的牙骨质样组织。然而当受损面积过大(超过20%时), 骨改建的速度快于牙骨质样组织的形成速度, 牙根外表面被破骨细胞吸收, 同时被骨组织所取代, 使得牙与颌骨粘连在一起, 这一过程即为置换性吸收。

相较于置换性吸收, 炎症性牙根外吸收更为常见。在炎症性牙根外吸收中, 牙骨质的损伤以及多核细胞吞噬吸收是其必不可少的两个过程^[1]。严重的炎症性牙根外吸收可导致牙体牙髓、牙周疾病, 甚至牙缺失。了解其致病机制对预防及治疗炎症性牙根外吸收有重要意义。因此, 本文将从这两个过程中涉及的组织、细胞及分子机制, 对炎症性牙根外吸收的致病机制作一综述, 以期对炎症性牙根外吸收的预防及治疗给予一定提示。

[收稿日期] 2019-03-12; **[修回日期]** 2019-06-19

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81600859); 四川省科技厅科技创新苗子工程项目[17-YCG053(2017036)]

[作者简介] 吴佳益, 学士, E-mail: 819304495@qq.com

[通信作者] 杨静, 副教授, 博士, E-mail: yangj7@scu.edu.cn

1 牙根外吸收发生的前提

1.1 牙骨质损伤

骨细胞通过调节破骨细胞激活剂——核因子 κ B受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 和破骨细胞生成抑制剂——骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的比例来调控骨吸收过程。体外研究发现, 牙骨质细胞也可表达Tnfrsf11b (OPG) 和Tnfsf11 (RANKL) mRNA, 且相对于骨细胞, 其Tnfrsf11b的表达量更高, 而Tnfsf11的表达量更低, 使得表达的OPG/RANKL比例较高, 这提示牙骨质细胞不支持破骨细胞的生成和分化。对牙骨质细胞施加流体剪切力刺激后, 细胞内骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 的mRNA表达显著下降, Tnfrsf11b的表达明显升高, 而Tnfsf11的表达量明显下降, 更使得OPG/RANKL比例提高了40倍。由此可见牙骨质细胞具有抗吸收特性, 在抵御外界刺激、防止牙根外吸收的过程中发挥着重要作用^[3]。牙骨质缺损是炎症性外吸收发生的前提。

骨硬化蛋白由Sost基因编码, 是成熟骨细胞的标志, 可以通过抑制成骨细胞中经典Wnt信号通路的表达, 从而抑制骨形成。Wnt信号通路也参与调控牙骨质稳态。研究^[4]显示敲除Sost基因的小鼠中, Wnt表达上调, 牙骨质细胞数目增多, 而敲除Wnt蛋白受体基因的转基因小鼠模型的牙骨质层变薄。釉原蛋白的剪接变体——M180和LRAP可保护牙骨质, 避免其发生吸收。沉默M180和LRAP mRNA的表达可以显著上调RANKL的表达量, 同时可观察到牙骨质缺损^[5]。超氧化物歧化酶3 (superoxide dismutase 3, SOD-3) 是一种内生抗氧化剂, 其在牙颈部、成牙骨质细胞及牙骨质细胞中有强表达, 提示当牙齿受到氧化应激时, SOD-3可能对牙骨质起到保护作用。了解上述分子对牙骨质的作用机制, 对于维护牙骨质稳态、预防牙根外吸收至关重要。

此外也有研究者^[6]认为, 牙髓间充质干细胞也发挥着保护牙根, 避免其发生吸收的作用。牙髓干细胞中RANKL表达比骨细胞低20倍, 但OPG的表达却高出2倍, 使得OPG与RANKL的比值比骨细胞中的高出40倍。使用逆向牙髓切断术去除牙髓间充质干细胞并进行牙再植, 8周后, 这些牙齿的牙本质和牙根上出现大量的吸收窝, RANKL/OPG表达明显升高。这提示牙髓间充质干细胞具有先天抑制破牙/骨细胞生成的能力。

1.2 牙本质更易被吸收

与骨相比, 破牙/骨细胞更容易黏附于牙本质表

面^[7], 其肌动蛋白环在牙片上形成的半衰期更长, 破骨陷窝的产生更快^[8]。这些证据表明牙本质比骨更具有诱导破骨形成及成熟的能力, 在相同条件刺激下, 一旦牙骨质损伤, 牙本质暴露, 牙根的炎症性外吸收更容易发生。这可能是由于一方面牙本质具有更多非胶原基质蛋白 (如骨桥蛋白)^[9], 而另一方面牙本质细胞不具备类似骨细胞在牙槽骨中的重建作用^[10]。此外, 牙本质形成过程中存在的一些生长因子, 如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、类胰岛素一号增长因子 (insulin-like growth factors-1, IGF-I) 和骨形态发生蛋白2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 在矿化后牙本质中仍然存在, 可在矿化吸收过程中影响破牙/骨细胞的活性。牙本质提取物可上调白细胞介素1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、一氧化氮和过氧化氢表达, 促进迁移, 诱导牙周巨噬细胞成熟, 这表明牙本质的有机成分参与调控炎症吸收过程。

2 破牙/骨细胞的吞噬作用

2.1 诱发因素

炎症性牙根外吸收的诱发因素可分为局部性因素和全身性因素, 其中局部性因素又可分为压力相关性因素和感染相关性因素。压力相关性因素包括外伤、咬合创伤、肿瘤及阻生埋伏牙压迫、不当正畸力的施加等, 它们一方面可直接损伤受压组织, 另一方面可启动相关分子的表达从而激活破牙/骨细胞的吸收过程。感染相关性因素指的是牙齿发生细菌感染, 既包括单纯感染性牙髓病、牙周病, 也包括外伤导致根管暴露及牙周膜撕裂而形成的感染通道等。外伤致使牙本质小管暴露, 根管系统中的细菌和 (或) 其产生的内毒素可通过牙本质小管到达牙周膜。体外研究显示细菌易定植于牙根外吸收区域, 并形成生物膜, 激活破牙/骨细胞, 从而加重牙根表面的炎性吸收过程^[11-12]。

全身性因素在牙根外吸收过程中发挥了重要作用。给予低钙及低维生素D饮食后的老鼠表现出明显的牙骨质溶解症状, 且其牙骨质矿化功能出现异常^[13]。体外间歇性给予甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 可促进牙骨质形成, 同时抑制机械拉力刺激下牙骨质的分解代谢^[14]。患有过敏性疾病的患者接受正畸治疗后, 牙根外吸收的发生率较正常人高, 口服阿司匹林对治疗该类人群牙根外吸收有一定疗效^[15]。由此可见, 临床上诊断并治疗牙根外吸收时, 还应结合全身病史。

2.2 分化成熟

发挥牙根外吸收功能的细胞主要为破牙/骨细胞,其由粒细胞/巨噬细胞祖细胞(granulocyte/macrophage progenitors, GMPs)分化而来^[16]。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, MCSF)可诱导GMPs分化为破牙/骨细胞前体细胞。破牙/骨细胞前体细胞表达核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK),可识别并与RANKL结合,进一步诱导破牙/骨细胞前体细胞分化为单核前破牙/骨细胞并高表达活化T细胞核因子1蛋白(nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1, NFATc1)及吸收相关基因,如抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acidic phosphatase, TRAP)、组织蛋白酶K(cathepsin K)以及 α v β 3整合素。最终单核前破牙/骨细胞融合形成多核破牙/骨细胞,即成熟破牙/骨细胞。

破牙/骨细胞分化成熟的过程涉及多种细胞、细胞因子及分子的作用。在局部或全身性刺激因素作用下,成骨细胞上调RANKL的表达同时下调其拮抗因子OPG的表达,从而促使破牙/骨细胞分化成熟。当不良正畸力作用于人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, hPDLc)时可通过Notch通路改变RANKL及白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)的表达,从而诱发破牙/骨细胞的形成^[17]。巨噬细胞(macrophage)在牙根吸收的过程中也发挥着重要的作用。巨噬细胞可以分为经典的激活巨噬细胞M1和可替代的激活巨噬细胞M2^[18]。M1与M2细胞数量比的改变被认为与根吸收相关^[19]。M1由Th1细胞因子激活(干扰素 γ),通过分泌前炎症因子TNF- α 上调氧化氮的产生而促进炎症。而M2由Th2细胞因子(IL-4或IL-13)调节,可通过IL-10和精氨酸酶I抑制炎症^[19-21]。当施加不当正畸力时, M1增加,同时干扰素 γ 和TNF- α 上升,促使根吸收发生;当正畸力被移除后, M1数目降低, M2增加,伴随IL-4和IL-10的上调,此时牙根吸收明显减弱^[19]。

2.3 黏附机制

整合素是一种异二聚体跨膜受体超家族,可表达于破牙/骨细胞表面,其胞外部分连接至矿化组织的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,如玻连蛋白、骨桥蛋白^[22]、成釉蛋白^[23]、纤连蛋白及I型胶原^[24],胞内部分连接至细胞骨架。破牙/骨细胞在ECM-整合素黏附界面上进一步形成多分子黏附复合体又称为伪足小体。伪足小体由整合素和相关蛋白包绕着一个致密的肌动蛋白核组成。伪足小体精密地排列在细胞的边缘,形成环状结构,即肌动蛋白环。肌动蛋白环的形成是破牙/骨细胞激活的

表现。ECM与整合素的相互作用可激活多信号通路的表达,如细胞内Ca²⁺的上调、脂质周转、结构和信号分子向黏附复合体聚集及蛋白质酪氨酸磷酸化的级联等。Cas、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)-3激酶、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src)和蛋白激酶2(Pyk2)蛋白发生酪氨酸磷酸化后可与伪足小体中环状肌动蛋白核的结构蛋白如黏着斑蛋白、踝蛋白、 α -辅肌动蛋白以及凝溶胶蛋白相互作用,从而形成骨吸收密封区。降钙素是破牙/骨细胞的胞内钙连蛋白,可通过调节Pyk2和Src调控破牙/骨细胞伪足小体的形成、破骨细胞吸附以及封闭区的形成,进而激活破骨/牙细胞并产生骨吸收功能^[25]。

2.4 吞噬作用

单核前破牙/骨细胞黏附和融合后,激活的破牙/骨细胞定位于矿化组织表面并形成封闭区,细胞极性形成^[9,16]。V-ATP酶泵携带由碳酸酐酶II产生的质子到褶皱缘,释放入密闭区域内,通过氯离子的转运形成酸性环境^[26],最终至矿物基质降解。TRAP与内吞基质的降解作用相关。组织蛋白酶B、E、K、L、S和基质金属蛋白酶-1、-2、-3、-13可水解胶原丰富的骨基质^[27]。

3 结论

牙骨质具有高抗吸收特性,是牙根得天独厚的保护屏障,其破坏是牙根外吸收发生的前提。牙骨质损伤后,刺激因素进一步作用于牙本质。相较于骨组织,牙本质矿化重建能力低且更易黏附破牙/骨细胞发生吞噬吸收,此时如不及时控制刺激因素,炎症性牙根外吸收迅速发展,随着炎症波及范围的扩大,可进一步造成牙体牙髓疾病、牙周疾病,严重者可导致牙缺失。本文对炎症性牙根外吸收的致病机制进行了详述。这其中,牙骨质的屏障保护作用提示探索出控制并缩小牙骨质损伤以及促进牙骨质修复的方法对牙根外吸收的预防及治疗有重大意义。了解相关刺激因素有助于预判疾病预后效果及可能导致的并发症,从而选择必要的检查方式、治疗方法及预防措施。在分子水平了解牙根外吸收的作用机制,将为疾病的预防、药物研发等提供重要的理论依据。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors

- [J]. Dent Traumatol, 2003, 19(4): 175-182.
- [2] Tronstad L. Root resorption-etiology, terminology and clinical manifestations[J]. Dent Traumatol, 1988, 4(6): 241-252.
- [3] Zhao N, Nociti FH Jr, Duan PP, et al. Isolation and functional analysis of an immortalized murine cementocyte cell line, IDG-CM6[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(2): 430-442.
- [4] Lim WH, Liu B, Hunter DJ, et al. Downregulation of Wnt causes root resorption[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2014, 146(3): 337-345.
- [5] Hatakeyama J, Sreenath T, Hatakeyama Y, et al. The receptor activator of nuclear factor-kb ligand-mediated osteoclastogenic pathway is elevated in amelogenin-null mice[J]. J Biol Chem, 2003, 278(37): 35743-35748.
- [6] Zheng Y, Chen M, He L, et al. Mesenchymal dental pulp cells attenuate dentin resorption in homeostasis[J]. J Dent Res, 2015, 94(6): 821-827.
- [7] Rumpler M, Würger T, Roschger P, et al. Osteoclasts on bone and dentin *in vitro*: mechanism of trail formation and comparison of resorption behavior[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(6): 526-539.
- [8] Geblinger D, Addadi L, Geiger B. Nano-topography sensing by osteoclasts[J]. J Cell Sci, 2010, 123(9): 1503-1510.
- [9] Segeletz S, Hoflack B. Proteomic approaches to study osteoclast biology[J]. Proteomics, 2016, 16(19): 2545-2556.
- [10] Cabahug-Zuckerman P, Frikha-Benayed D, Majeska RJ, et al. Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(7): 1356-1365.
- [11] Abbott P. Prevention and management of external inflammatory resorption following trauma to teeth[J]. Aust Dent J, 2016, 61: 82-94.
- [12] Albuquerque MP, Junqueira J, Coelho MP, et al. Novel *in vitro* methodology for induction of *Enterococcus faecalis* biofilm on apical resorption areas[J]. Indian J Dent Res, 2014, 25(4): 535-538.
- [13] Zhao N, Foster BL, Bonewald LF. The cementocyte—an osteocyte relative[J]. J Dent Res, 2016, 95(7): 734-741.
- [14] Li YY, Hu ZA, Zhou CC, et al. Intermittent parathyroid hormone (PTH) promotes cementogenesis and alleviates the catabolic effects of mechanical strain in cementoblasts [J]. BMC Cell Biol, 2017, 18(1): 1-12.
- [15] Murata N, Ioi H, Ouchi M, et al. Effect of allergen sensitization on external root resorption[J]. J Dent Res, 2013, 92(7): 641-647.
- [16] Georgess D, Machuca-Gayet I, Blangy A, et al. Podosome organization drives osteoclast-mediated bone resorption[J]. Cell Adh Migr, 2014, 8(3): 192-204.
- [17] Kikuta J, Yamaguchi M, Shimizu M, et al. Notch signaling induces root resorption via RANKL and IL-6 from hPDL cells[J]. Orthod Wav, 2015, 94(1): 140-147.
- [18] Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair[J]. Am J Pathol, 2013, 183(5): 1352-1363.
- [19] He D, Kou X, Luo Q, et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption[J]. J Dent Res, 2015, 94(1): 129-139.
- [20] Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, et al. Tissue-resident macrophages[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10): 986-995.
- [21] Hunter MM, Wang A, Parhar KS, et al. *In vitro*-derived alternatively activated macrophages reduce colonic inflammation in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 138(4): 1395-1405.
- [22] Lu X, Ito Y, Atsawasuwan P, et al. Ameloblastin modulates osteoclastogenesis through the integrin/ERK pathway [J]. Bone, 2013, 54(1): 157-168.
- [23] Sriarj W, Aoki K, Ohya K, et al. Bovine dentine organic matrix down-regulates osteoclast activity[J]. J Bone Miner Metabol, 2009, 27(3): 315-323.
- [24] Duong LT, Lakkakorpi PT, Nakamura I, et al. PYK2 in osteoclasts is an adhesion kinase, localized in the sealing zone, activated by ligation of alpha(v) beta3 integrin, and phosphorylated by src kinase[J]. J Clin Invest, 1998, 102(5): 881-892.
- [25] Shyu JF, Shih C, Tseng CY, et al. Calcitonin induces podosome disassembly and detachment of osteoclasts by modulating Pyk2 and Src activities[J]. Bone, 2007, 40(5): 1329-1342.
- [26] Matsumoto N, Daido S, Sun-Wada GH, et al. Diversity of proton pumps in osteoclasts: V-ATPase with a3 and d2 isoforms is a major form in osteoclasts[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1837(6): 744-749.
- [27] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it[J]. Am J Pathol, 2007, 170(2): 427-435.