

伴糖尿病患者种植骨缺损的病因及治疗的研究进展

赵鹏飞 王琪

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修复科 成都 610041

[摘要] 糖尿病患者因其全身及口腔局部原因互相影响促进,常导致牙种植前后颌骨缺损的产生,引起骨整合的失败,为种植治疗带来了挑战。目前,针对此类骨缺损的治疗仍然是临床难点,但已有越来越多的研究关注糖尿病患者种植骨缺损的发生机制及修复方法,随着病因机制的深入研究,综合治疗方案也在逐渐完善,本文就全身和局部两方面对伴糖尿病患者种植骨缺损的病因及治疗研究进展展开综述,为临床治疗提供新的理念和思路。

[关键词] 糖尿病; 高血糖; 种植; 骨缺损; 骨整合

[中图分类号] R 783.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019014



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Research progress on the etiology and therapy of bone defect during dental implantation under diabetic condition
Zhao Pengfei, Wang Qi. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Prosthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81870779) and International Science and Technology Cooperation and Exchange Research Project of Sichuan Province (2017HH0078).

[Abstract] Diabetes mellitus is associated with alveolar bone defects during implant therapy due to the mutual influence of its systemic complications and local oral conditions, which cause osseointegration failure and pose a challenge for treatment. The treatment of such bone defects is still clinically difficult at present. However, a growing number of studies focused on the mechanism and repair methods for the bone defect. With the in-depth study of the etiology mechanism, comprehensive treatment programs are gradually improving. This paper reviewed the etiology and treatment of the alveolar bone defect in diabetic condition from both systemic and local aspects and provided new ideas for clinical treatment.

[Key words] diabetes mellitus; hyperglycemia; dental implant; bone defect; osseointegration

糖尿病作为种植修复的相对禁忌证,常因高血糖导致骨代谢异常或种植体周围炎的发生,引起种植区牙槽骨量严重缺损,最终造成骨整合和种植失败^[1]。伴糖尿病种植骨缺损是指对糖尿病患者进行牙种植修复时伴随的颌骨缺损状态,可发生在种植前或种植后,如今尚无统一的诊断标准和治疗方法,目前临床上多从调控血糖,控制全身和局部感染,局部骨增量,增强种植体骨整合

等方面综合治疗,以提高种植成功率。本文就全身和局部两方面对伴糖尿病种植骨缺损的病因及治疗方式新进展进行综述。

1 伴糖尿病种植骨缺损的病因

糖尿病患者牙种植前后发生的骨缺损其病因、发病机制存在一定的差异。全身因素在糖尿病患者种植前骨缺损发病中占主要原因,而失牙前的牙周炎起了重要的局部作用。种植后患者大多进行了血糖控制,因此局部因素是主要原因,种植后发生的骨缺损也是种植体周围炎的表现。全身和局部因素互相影响、互相促进,对口腔局部环境造成影响,最终导致骨缺损的产生。

[收稿日期] 2018-04-09; **[修回日期]** 2018-10-12

[基金项目] 国家自然科学基金(81870779); 四川省国际科技合作与交流研发项目(2017HH0078)

[作者简介] 赵鹏飞, 硕士, Email: zhaopengfei@stu.scu.edu.cn

[通信作者] 王琪, 副教授, 博士, Email: wqinno8751@gmail.com

1.1 患者全身因素

1.1.1 高血糖状态 1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的个体胰岛素分泌减少、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的个体发生胰岛素抵抗, 以上情形所导致的全身高血糖状态是糖尿病最为基础的病理状态。体内慢性高血糖状态会加速糖基化终产物 (advanced glycation end product, AGE) 的累积, 与骨缺损密切相关。Al-Sowaygh等^[2]通过临床研究证实: 高血糖组相比对照组种植体周围骨缺损程度更加严重, 血糖水平越高的患者伴有更程度的骨缺损, 同时伴更高水平AGE, 这两者之间存在显著正相关关系。AGE受体 (receptor for AGE, RAGE) 在特定细胞表面表达, 高血糖状态下上调, 使细胞对AGE更敏感^[3]。AGE与RAGE结合可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路诱导成骨细胞凋亡^[4], 并且能调控破骨细胞骨吸收^[5]。关于高血糖引起骨吸收的具体体内机制仍有待进一步的研究。

1.1.2 炎性衰老 炎性衰老是机体衰老过程伴随慢性促炎性反应状态^[6], 可促进衰老相关疾病 (age-related disease, ARD) 的发生发展, 包括糖尿病^[7]。

糖尿病患者体内炎性衰老状态加剧致促炎反应与抗炎反应的平衡被破坏, 促炎性因子升高, 对调控骨吸收有重要意义。包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎性衰老相关分泌表型因子均可参与骨吸收调控, 而TNF- α 是被关注的热点。Ko等^[8]的研究表明: 糖尿病小鼠模型高表达TNF- α 可抑制新骨形成。也有一些体外实验^[9]证实: TNF- α 抑制成骨细胞增殖与分化, 并促进成骨细胞凋亡, 活化破骨细胞, 被认为与骨缺损的机制密切相关。

氧化应激是引起炎性衰老的主要原因, 在糖尿病进程中起到重要作用, 此病理过程伴随活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 产生增多, 自由基清除障碍, 并激活核因子 κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 通路, 促进细胞因子生成^[10], 放大炎性级联反应, 自由基生成增加, 形成自由基-炎性-衰老-自由基恶性循环。Patil等^[11]通过临床研究表明: 伴T2DM牙周炎患者氧化应激增强, 探诊深度与血清ROS水平呈正相关。另外, ROS与骨代谢异常联系紧密, ROS可抑制具有多向分化潜力的骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem

cell, MSC) 向成骨细胞分化, 被认为是潜在机制^[12]。

1.1.3 表观遗传学改变 有越来越多的证据^[13]表明糖尿病患者相关基因表观遗传学的改变, 并导致相关并发症的发生, 与骨缺损的机制有关。Gallagher等^[14]发现: 高血糖环境使骨髓来源细胞产生组蛋白甲基化, 导致促炎性细胞因子分泌增加, 炎症反应增强。这可能在骨缺损发生中起到一定的作用。Mori等^[15]的研究发现: 糖尿病状态下小鼠骨髓来源细胞分泌性卷曲相关蛋白4 (secreted frizzled-related protein 4, SFRP-4) 基因因表观遗传学改变表达升高, 可抑制成骨细胞活性, 与骨质减少有关。然而, 这方面研究证据仍有限, 期待更多关注。

1.2 患者口腔局部因素

牙周疾病被视为糖尿病的重要并发症之一, 菌斑是牙周炎始动因子, 较单纯牙周炎组而言, 伴糖尿病牙周炎中牙龈卟啉单胞菌与具核梭杆菌数量显著升高, 这可能与糖尿病患者更易患牙周炎, 牙周组织破坏程度更为严重有关^[16]。糖尿病可改变患者对口腔局部细菌环境的免疫反应, 使炎症浸润明显增强^[17]。糖尿病状态下, 牙周组织AGE的累积加重炎症浸润和ROS的产生, 造成骨组织的破坏^[18]。有研究^[19]表明: T2DM伴牙周炎患者龈沟液中ROS水平较非糖尿病牙周炎组及健康组均明显升高。并且有研究^[18]报道: T2DM伴牙周炎患者龈沟液中IL-6较单纯牙周炎组的明显升高。IL-6等促炎性因子可刺激破骨细胞分化和骨吸收, 并抑制骨形成, 造成骨缺损。以上各因素使与牙周骨吸收直接相关, 是造成糖尿病患者种植前骨缺损的主要局部因素。

种植后发生骨缺损是种植体周围炎的表现, 与牙周炎类似, 种植体周围炎同样是菌斑始动、宿主调节的牙周组织破坏性疾病, 糖尿病也是引起种植体周围炎的高危因素, 已有越来越多的研究证实糖尿病与种植体周围炎的关联^[20]。而其中的机制可能与伴糖尿病牙周炎发生类似。

2 伴糖尿病种植骨缺损的治疗措施

由于患者全身状况和口腔局部环境的共同作用造成种植区骨缺损的产生, 因此, 针对其治疗也应从全身和局部2个方面综合考虑。在种植治疗前应进行全身状况评估, 判断引起并发症及种植

失败的风险,并积极控制全身危险因素,再考虑局部处理改善骨缺损,增进骨整合,是提高种植成功率的前提。

2.1 全身处理

2.1.1 患者血糖管理 如前所述,高血糖状态是导致骨缺损的病因之一,血糖控制情况越差,糖尿病对种植区骨缺损的影响也越大。在种植前后对患者血糖进行精准管理十分重要,可有效预防骨丧失并提高骨整合。动物模型研究^[21]显示:胰岛素治疗可提高种植体周围骨形成,并增加种植体-骨接触(bone-to-implant contact, BIC),促进骨整合。其他的降血糖药物,如氨基胍、二甲双胍和伏格列波糖均被认为可促进骨整合^[22]。临床研究^[23]也证实了上述结论,糖基化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平可作为衡量前6~8周血糖控制情况的指标, HbA1c 6%~8%为控制良好, 8%~10%为普通, >10%为较差,并通过前瞻性研究发现HbA1c控制良好的患者具有更高的种植成功率,同时种植体周围骨丧失也表现为更低水平。这个HbA1c分级标准被广泛采纳,其他一些回顾性研究也有类似的结论。胰岛素作为有效药物已被广泛应用,然而有学者认为单独应用胰岛素不足以逆转高血糖对骨代谢的负面影响,因而在联合用药方面逐渐有一些研究关注,如Wu等^[24]发现:胰岛素联合维生素D₃应用糖尿病小鼠模型可有效提高种植体骨整合。

2.1.2 抗感染治疗 尽管在不伴有糖尿病的患者应用抗生素存在争议,但是伴糖尿病种植患者仍被推荐预防性使用抗生素。由于糖尿病患者免疫系统的异常,对局部细菌环境的易感性增强,炎症浸润也更为严重,因此,预防性使用抗生素可以提高种植体的成功率。Morris等^[25]对T2DM患者的前瞻性研究显示:预防性使用抗生素组较对照组种植体成功率提高10.5%,这对于临床有重要的指导意义。目前,使用较多的抗生素有阿莫西林、头孢类、多西环素等,但抗生素的应用与骨整合之间的关系仍未阐明,对于使用何种抗生素也没有公认的定论,因此需要更多的研究关注。

2.2 局部处理

2.2.1 骨增量 对于糖尿病患者种植前骨量不足的情况,可以考虑行骨增量手术。临床上常用的骨增量手术都可以应用于糖尿病患者,上颌窦提升术、onlay植骨术和引导性骨组织再生术(guided bone regeneration, GBR)在糖尿病患者中的应用

均有文献报道。在这些研究中,种植体存留率显示出了较大的差别^[26-27],这可能与血糖水平控制有关。Erdogan等^[28]在血糖控制良好的T2DM组与健康对照组都进行了种植修复及GBR,1年后2组成功率并无显著差异。因此,在进行骨增量手术前,应考虑患者血糖水平。

而在种植体周围炎引起骨缺损的治疗中,也可考虑使用骨增量手段,但疗效仍不确定,在糖尿病患者中少有文献报道。对于骨增量手术在糖尿病患者中的应用,现有的文献研究仍有限,还需要有更系统与长期的追踪研究。

2.2.2 种植体界面改良 为了提高种植体稳定性,已经有大量的研究关注种植体界面改良,并取得了诸多进展,在临床上也得到应用。而对于糖尿病患者种植体界面改良,有助于减少糖尿病对局部骨组织的不良影响,促进骨整合,因此逐渐有研究关注。已经有一些生物改性及物理化学改性方法在糖尿病动物模型上取得了良好的效果, Yu等^[29]发现:糖尿病小鼠模型上种植体表面MSC涂层有助于提高骨整合,此MSC-种植体复合体可以促进骨生成。Schlegel等^[30]对喷砂酸蚀处理(sand-blasted, large grit, acid-etched, SLA)种植体与活性亲水SLA(SLActive)种植体在糖尿病猪的骨整合表现进行了评估,认为SLActive种植体可促进骨整合。Ma等^[31]于种植体表面使用壳聚糖/羟磷灰石(chitosan/hydroxyapatite, CS/HA)涂层,通过体外与动物体内研究证明CS/HA涂层可促进糖尿病条件下种植体骨整合。有研究^[32]在多孔钛合金表面单独应用CS涂层也可达到提高骨整合的目的,并且与抑制局部氧化应激有关。越来越多的新型种植体表面改性技术在糖尿病小鼠中应用并可达促进骨整合的目的,是未来的研究方向。

2.2.3 局部抗炎治疗 对于糖尿病患者种植前牙周基础治疗的重要作用不可忽视,研究^[33]证实:良好的牙周基础治疗和口腔卫生维护可帮助控制血糖水平并降低种植体周围炎性指标,减少骨丧失。对于种植体周围炎引起的骨缺损,可考虑局部机械性清创去除菌斑生物膜,包括手动或超声刮治、激光等治疗,也可联合局部抗生素如四环素类,然而,现有研究^[34]表明这些措施无法获得确切的疗效,在糖尿病患者中的应用也少有报道。口腔内局部药物的应用在促进糖尿病患者种植体骨整合方面取得了一定的进展。由于患者局部促炎性因子分泌增多,并加速骨吸收,因而有

研究关注局部抗炎药物的治疗效果。Wang等^[35]于糖尿病小鼠模型上建立TNF- α 抗体控释系统,可降低局部促炎性因子表达水平,同时促进骨愈合。此外,一些生长因子在体内及体外研究中被发现有骨诱导作用,因此,逐渐有研究关注局部应用生长因子促进骨整合的效果。

3 小结

糖尿病患者种植修复已成为近年来的研究热点,而其中骨缺损的治疗关乎种植成功率,是治疗的难点。糖尿病患者全身状况与口腔局部状况相互影响,互相促进,导致骨缺损的产生。临床上,针对伴糖尿病患者的种植已经从传统的关注血糖水平和单纯抗感染治疗,到如今的系统血糖管理、炎症的局部控制和促进骨整合的综合治疗方案,包括骨增量方法、种植体界面改性、局部药物应用等。而这些也需要更为长期和系统的研究,为临床治疗提供新的理念和方法。由于伴糖尿病患者颌骨缺损的细胞及分子机制仍不完全明了,因而更多临床和基础研究对其治疗方案的设计有重要的指导意义。

4 参考文献

- [1] Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Diabetes and oral implant failure: a systematic review [J]. *J Dent Res*, 2014, 93(9): 859-867.
- [2] Al-Sowaygh ZH, Ghani SMA, Sergis K, et al. Peri-implant conditions and levels of advanced glycation end products among patients with different glycemic control [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20(3): 345-351.
- [3] Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced glycation end products, diabetes, and bone strength [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(6): 320-326.
- [4] Meng HZ, Zhang WL, Liu F, et al. Advanced glycation end products affect osteoblast proliferation and function by modulating autophagy via the receptor of advanced glycation end products/raf protein/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28189-28199.

- [5] Yang X, Gandhi C, Rahman MM, et al. Age-related effects of advanced glycation end products (ages) in bone matrix on osteoclastic resorption [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 97(6): 592-601.
- [6] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908: 244-254.
- [7] Kour S, Rath PC. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 1-21.
- [8] Ko KI, Coimbra LS, Tian C, et al. Diabetes reduces mesenchymal stem cells in fracture healing through a TNF α -mediated mechanism [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 633-642.
- [9] Algate K, Haynes DR, Bartold PM, et al. The effects of tumour necrosis factor- α on bone cells involved in periodontal alveolar bone loss; osteoclasts, osteoblasts and osteocytes [J]. *J Periodont Res*, 2016, 51(5): 549-566.
- [10] Bhatti JS, Kumar S, Vijayan M, et al. Therapeutic strategies for mitochondrial dysfunction and oxidative stress in age-related metabolic disorders [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 146: 13-46.
- [11] Patil VS, Patil VP, Gokhale N, et al. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(4): BC12-BC16.
- [12] Kose O, Arabaci T, Kara A, et al. Effects of melatonin on oxidative stress index and alveolar bone loss in diabetic rats with periodontitis [J]. *J Periodontol*, 2016, 87(5): e82-e90.
- [13] Reddy MA, Zhang EL, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 443-455.
- [14] Gallagher KA, Joshi A, Carson WF, et al. Epigenetic changes in bone marrow progenitor cells influence the inflammatory phenotype and alter wound healing in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, 64(4): 1420-1430.
- [15] Mori K, Kitazawa R, Kondo T, et al. Diabetic osteopenia by decreased β -catenin signaling is partly induced by epigenetic derepression of sFRP-4 gene [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102797.
- [16] Babaev EA, Balmasova IP, Mkrtumyan AM, et al.

- Metagenomic analysis of gingival sulcus microbiota and pathogenesis of periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 163(6): 718-721.
- [17] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 21-31.
- [18] Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis [J]. *Periodontol 2000*, 2015, 69(1): 221-254.
- [19] Pradeep AR, Agarwal E, Bajaj P, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, an oxidative stress marker in crevicular fluid and serum in type 2 diabetes with chronic periodontitis[J]. *Contemp Clin Dent*, 2013, 4(3): 281-285.
- [20] Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(6): 636-648.
- [21] Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(11): 1719-1730.
- [22] Serrão CR, Bastos MF, Cruz DF, et al. Role of metformin in reversing the negative impact of hyperglycemia on bone healing around implants inserted in type 2 diabetic rats[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2017, 32(3): 547-554.
- [23] Aguilar-Salvatierra A, Calvo-Guirado JL, González-Jaranay M, et al. Peri-implant evaluation of immediately loaded implants placed in esthetic zone in patients with diabetes mellitus type 2: a two-year study[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(2): 156-161.
- [24] Wu YY, Yu T, Yang XY, et al. Vitamin D₃ and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 1-8.
- [25] Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months[J]. *Ann Periodontol*, 2000, 5(1): 157-165.
- [26] Schwartz-Arad D, Levin L, Sigal L. Surgical success of intraoral autogenous block onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation[J]. *Implant Dent*, 2005, 14(2): 131-138.
- [27] Tawil G, Younan R, Azar P, et al. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2008, 23 (4): 744-752.
- [28] Erdogan Ö, Uçar Y, Tatlı U, et al. A clinical prospective study on alveolar bone augmentation and dental implant success in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2015, 26(11): 1267-1275.
- [29] Yu M, Zhou W, Song YL, et al. Development of mesenchymal stem cell-implant complexes by cultured cells sheet enhances osseointegration in type 2 diabetic rat model[J]. *Bone*, 2011, 49(3): 387-394.
- [30] Schlegel KA, Prechtel C, Möst T, et al. Osseointegration of SLActive implants in diabetic pigs[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2013, 24(2): 128-134.
- [31] Ma XY, Feng YF, Ma ZS, et al. The promotion of osteointegration under diabetic conditions using chitosan/hydroxyapatite composite coating on porous titanium surfaces[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(26): 7259-7270.
- [32] Li X, Ma XY, Feng YF, et al. Osseointegration of chitosan coated porous titanium alloy implant by reactive oxygen species-mediated activation of the PI3K/AKT pathway under diabetic conditions[J]. *Biomaterials*, 2015, 36: 44-54.
- [33] Al Amri MD, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, et al. Effect of oral hygiene maintenance on HbA1c levels and peri-implant parameters around immediately-loaded dental implants placed in type-2 diabetic patients: 2 years follow-up[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(11): 1439-1443.
- [34] Figuero E, Graziani F, Sanz I, et al. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis[J]. *Periodontol 2000*, 2014, 66(1): 255-273.
- [35] Wang Q, Li H, Xiao Y, et al. Locally controlled delivery of TNF α antibody from a novel glucose-sensitive scaffold enhances alveolar bone healing in diabetic conditions[J]. *J Control Release*, 2015, 206: 232-242.

(本文编辑 王姝)