

IL-1、TNF- α 基因多态性与种植体周围炎感性的相关性研究

周琼 张强 娜荷雅 刘立杰

北京大学第三医院北方院区 口腔科, 北京海淀, 100089;

摘要: 随着口腔种植技术的快速发展, 种植体周围炎(Peri-Implantitis, PI)的发生成为影响种植成功率的重要因素。促炎因子白介素-1 (IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)在种植体骨整合过程宿主免疫反应和骨代谢中发挥重要作用。近年来 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 的基因多态性与种植体周围疾病相关性研究已成为研究热点之一。IL-1和 TNF- α 基因多态性在PI的发病机制中发挥关键作用,不同的基因型通过调节炎症反应,可能导致个体在PI方面的易感性差异。为了进一步深入了解IL-1和TNF- α 的基因多态性与PI易感性之间的关系,本文综述了近年来国内外其与PI的相关性研究报道,旨在探讨IL-1和TNF- α 基因多态性对PI发生发展的作用机制,为PI的研究及预防提供理论基础。

关键词: 基因多态性; IL-1; TNF- α ; 种植体周围炎(PI); 遗传易感性

DOI: 10.69979/3029-2808.25.05.018

随着种植材料不断更新迭代,种植技术日趋精进,种植成功率越来越高,但种植体周围炎(Peri-Implantitis, PI)仍是种植修复最常见并发症。PI是以菌斑生物膜为始动因素的种植体周围黏膜炎症,伴持续进展的种植体周围骨组织丧失,是导致种植体松动失败的主要病因。PI的发病机制涉及多种因素,以往研究认为种植体表面菌斑的聚集被认为是导致PI发生的始动因素,进而在宿主体内引起有害的炎症反应,并抑制骨细胞重新附着到种植体表面。近年来研究结果表明,PI的发生不是均匀分布的,而是呈现聚集性,这种聚集现象的发生与遗传异质性相关^[1]。

1 基因多态性及其与口腔健康的关系

基因多态性是指在同一基因的不同个体中存在的遗传变异,通常表现为单核苷酸多态性、插入或缺失变异。这些变异可能会影响基因的功能,进而影响个体的生理和病理过程。基因多态性在炎症反应中起着重要的调节作用。炎症是机体对损伤或感染的反应,而不同个体的基因背景会影响其炎症反应的强度和持续时间。多种炎症因子如IL-1、IL-6、IL-10和TNF- α 等基因多态性已被证明与多种炎症相关疾病的易感性相关。近年来多项研究表明,PI的发生与多种炎症因子的异常表达密切相关^[2]。IL-1 β 和TNF- α 是两种重要的炎症因子,已被广泛研究与多种炎症性疾病的发生发展相关联。这些

炎症因子异常表达在PI的发生和发展中起着关键作用。深入研究这些炎症因子的作用机制,对于改善PI的治疗效果提供新的思路和方法。

2 IL-1和TNF- α 生物学功能

植入物可以刺激巨噬细胞释放IL-1和TNF- α ,这是已知的强促炎细胞因子。在生理情况下,IL-1和TNF- α 的适度表达是维持低级别炎症和正常种植体骨整合所必需的。然而,这些介质的过量产生可能引发更强烈的炎症反应,破坏牙种植体骨融合所需的骨吸收平衡,最终增加PI和种植体失败的风险^[3]。研究结果显示,即在PI患者中观察到的种植体周围龈沟液(PICF)中IL-1 β 和TNF α 水平明显高于健康对照组^[4]。因此,IL-1和TNF α 是介导PI炎症过程的两种重要的促炎细胞因子,是种植体周围疾病发展的潜在预测指标。

IL-1是介导牙种植体免疫反应和骨代谢的关键炎症细胞因子,它在骨整合过程中起着至关重要的作用,通过刺激与骨吸收增强相关的前列腺素(PGE2)的产生,以及增强胶原降解的基质金属蛋白酶(MMPs)的产生。IL-1 α 和IL-1 β 是研究最多的IL-1成员。有研究报道IL-1基因多态性对PI的发生有重要作用。功能实验显示,IL-1 α c-889位点、IL-1 β c+3954位点和IL-1 β c-511位点的突变等位基因增加了相应基因的转录活性,提示它们是种植体周围疾病的危险等位基因^[5]。

TNF- α 可由 B 细胞、自然杀伤细胞、激活的巨噬细胞、单核细胞等产生,不仅能够抑制骨形成、激发骨吸收、刺激生成蛋白酶和前列腺素,还能够降低牙周膜纤维细胞碱性磷酸酶的活性,进而抑制牙周膜的纤维细胞转化为成骨细胞,最终起到破骨吸收的作用。研究表明,TNF- α 直接通过促进破骨细胞分化成熟,增强其骨吸收活性,另外还通过诱导核因子 NF- κ B 受体活化因子 RANK 及其配体 RANK 的表达,增加 RANK 对 RANKL 信号的敏感性等方式,介导破骨细胞的增殖与活化,这是免疫反应导致牙槽骨破坏的主要原因。牙周组织中的 RANKL 主要是由成骨细胞和成纤维细胞表达且与牙周咬合力相关。TNF- α 的产生增加可能引发过度破骨细胞骨吸收,促进炎症性骨病的发展,如类风湿关节炎和牙周病。有研究报告显示,TNF- α 可能参与了 PI 的发生。启动子 G-308A 多态性高度调节 TNF- α 的转录活性,其中 G-308A 等位基因形式的转录水平是 G-308G 形式的 5 倍^[6],提示它可能是影响 PI 的危险等位基因。

3 IL-1 基因多态性与 PI 易感性的关联

与 PI 研究关系广泛的 IL-1 的遗传变异包括 IL-1 α (-889T, rs1800587)、IL-1 β (+3954T, rs1143634) 和 (-511T, rs16944) 和 IL-1 复合基因型 (IL-1 α C-889T 和 IL-1 β C+3954T 位点的突变等位基因),这些多态性的突变等位基因增加了相应基因的转录活性,导致促炎症因子的过度表达^[18]。IL-1 α (-889T, rs1800587)、IL-1 β (+3954T, rs1143634) 它们都被证明与基因表达和蛋白质分泌的变化有关^[19]。IL-1 α -889T 多态性位于 IL-1 α 启动子区域,T 等位基因的存在与该基因转录活性的增加有关。与 TT 基因型相比,CC 基因型与转录活性降低有关,因此与 IL-1 α 水平降低有关。IL-1 β +3954T 位于 IL-1 β 基因的第 5 外显子,T 等位基因取代 C 等位基因将导致类似于上述的改变^[20]。经过比较两项研究所得 PI 组的 T 等位基因百分比更高,健康组的 C 等位基因百分比更高。He 等人得出结论,IL-1 α -889T 多态性和 IL-1 β +3954T 多态性与发生 PI 的风险增加有关^[20]。

JIN 等研究表明 TT 基因型 IL-1 β C-511T 增加了种植体周围疾病的风险,其多态性是边缘骨质流失的潜在标志^[4]。除了个体变异的遗传关联外,我们还研究了 IL-1 α -889T 和 IL-1 β +3954T 变异的复合基因型,结果显示在 PI 中可能是增加组织破坏的危险因素,其等

位基因突变频率更高。在这种观点下,多态性可能通过多个多态性的累积效应参与骨整合。携带 IL-1 α -889T 和 IL-1 β +3954T 风险等位基因的患者发生种植体周围疾病的风险是非携带者的 1.95 倍,种植体失败的风险是非携带者的 1.76 倍^[7]。

4 TNF- α 基因多态性与 PI 易感性的关联

TNF- α 的产生增加可能引发过度破骨细胞骨吸收,促进炎症性骨病的发展,如类风湿关节炎和牙周病。G-308A 位点的 AA 基因型与慢性侵袭性牙周炎风险增加有关。TNF- α 的表达可能受多种功能相关多态性的调控,TNF- α (G-308A, rs1800629) 多态性与慢性牙周炎的发病风险相关。先前的研究显示,PI 症部位的龈沟液中 TNF- α 水平显著升高比健康的种植体周围组织,提示 TNF- α 可能参与种植体周围疾病的发生。在两项病例对照研究中,TNF- α G-308A 多态性与优势模型 (AA+GA vs GG) 种植周炎风险增加相关,在调整吸烟和牙周炎阳性病史后,这一多态性仍然显著。然而,JIN 等 Meta 分析结果显示 G-308A 与 PI 没有显著相关性。放宽纳入了更多符合条件的研究,结果与之前的研究结果一致^[4]。

Huexidai 等^[8]研究显示,种植体周围病组 TNF- α 表达水平显著高于对照组,且与改良菌斑指数、改良沟出血指数、牙周袋探针深度 (PD) 有较强相关性;当 TNF- α 高于 140 ng/L 时,结合临床参数 PD 可预测种植体周围病的发生。根据 TNF- α 水平亚组分析结果及相关文献数据,移植后早期低浓度的 TNF- α 可间接促进骨钙素等成骨细胞蛋白的表达,促进成骨细胞分化成熟,引起新骨形成。高浓度的 TNF- α 促进破骨细胞的成熟和分化,引起骨吸收。这显示了 TNF- α 在成骨和破骨细胞活性中的双重作用。PD 可作为判断 TNF- α 是否高表达的临床参数,TNF- α 的高表达可在一定程度上促进种植体周围疾病的进展。因此,TNF- α 的致病作用及其功能多态性对种植体周围疾病的预测价值有待进一步研究。

5 总结

综上所述,IL-1 参与 PI 发生过程,其中 IL-1 α (-889T, rs1800587)、IL-1 β (+3954T, rs1143634) 和 (-511T, rs16944) 和 IL-1 复合基因型 (IL-1 α C-889T 和 IL-1 β C+3954T 位点的突变等位基因),这

些多态性的突变等位基因提升了相应基因的转录活性,使促炎症因子的过度表达,从而影响PI的发生。作者认为IL-1 阳性基因型可作为种植体周围疾病的预测指标。TNF- α 的产生增加可能引发过度破骨细胞骨吸收,促进炎症性骨病的发展,虽然TNF- α G-308A 多态性对PI 的影响有诸多不同意见,但是PD 可作为判断TNF- α 是否高表达的临床参数,TNF- α 的高表达可在一定程度上促进种植体周围疾病的进展。作者认为TNF- α 参与了PI 的发生。基因多态性对IL-1 和TNF- α 的表达影响深远,未来的研究应着重于将这些发现转化为临床应用,以改善患者的预后和生活质量。通过深入挖掘基因多态性与疾病之间的联系,我们有望在个性化医疗和精准治疗方面取得更大进展。未来还需要在这一领域开展更多、更大样本的研究,以便更准确地识别和获得更多基因多态性与PI 发生关系的结果和证据。

参考文献

[1]吴东潮,何东宁,余飞燕,等.PI 免疫应答机制的研究进展[J].口腔颌面修复学杂志,2024,25(05):371-377+388.

[2]Galindo P, López J, Caba M, et al. Morphological and immunophenotypical differences between chronic periodontitis and peri-implantitis - a cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol*. 2017;10(4):453-463.

[3]Chen X, Zhao Y. Genetic Involvement in Dental Implant Failure: Association With Polymorphisms of Genes Modulating Inflammatory Response and Bone Metabolism. *J Oral Implantol*. 2019;

45(4):318 - 26.

[4]Jin Q, Teng F, Cheng Z. Association between common polymorphisms in IL-1 and TNF α and risk of peri-implant disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Oct 5;16(10):e0258138.

[5]Eguia Del Valle A, Lopez-Vicente J, Martinez-Conde R, et al. Current understanding of genetic polymorphisms as biomarkers for risk of biological complications in implantology. *J Clin Exp Dent*. 2018; 10(10):e1029 - e39.

[6]Wang J, Shi YG, Wang GC, et al. The association between interleukin-1 polymorphisms and their protein expression in Chinese Han patients with breast cancer. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(8):e804.

[7]Mohammadi H, Roochi MM, Sadeghi M, et al. Association between Interleukin-1 Polymorphisms and Susceptibility to Dental Peri-Implant Disease: A Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021 Dec 9;10(12):1600.

[8]Yilihamujiang H, Ni X, Yu M, Dong S, Mei L, Zheng Y, Cheng L, Pang N. Serum TNF- α level and probing depth as a combined indicator for peri-implant disease. *Braz J Med Biol Res*. 2024 Jan 22;57:e12989.

作者简介:周琼(1989-),女,中级职称,硕士研究生,北京大学第三医院北方院区 口腔科,研究方向:口腔种植及牙周病方向