译文

种植体周围黏膜炎患者的临床上、微生物及宿主反应的特点

Clinical, Microbiology, and Host Response Characteristics in Patient with Peri-implant Mucositis

Javier Ata-Ali, Antonio Juan Flichy-Fernandez, Fadi Ata-Ali, Maria Penarrocha-Diago, Miguel Penarrocha-Diago

原载 Int J Oral Maxillofac Implant, 2013, 28(3): 883-890.（英文）

李 婧 译 宿玉成 审

摘 要

目的：分析种植体周围黏膜炎患者和种植体周围健康的患者的种植体周围龈沟液（PISF）在临床上、微生物及宿主反应的特征（白细胞介素1β和6）。**材料和方法**：记录临床数据[改良牙龈指数（mGI），改良菌斑指数（mPI），龈袋探诊深度和影像学上显示发生或不存在骨吸收]，以及来自种植周围有炎症和健康位点的PISF样本。评估牙周致病菌福赛斯坦纳菌（Tf），齿垢密螺旋体（Td），牙龈卟啉单胞菌（Pg）及总细菌接种量和白细胞介素（IL）1β和6的数量。**结果**：本研究34例患者参与，共评估了77颗种植体（23颗有黏膜炎和54颗种植体周围健康）。种植体周围黏膜炎组的mGI、mPI、PPD指数明显高于健康组。两组未发现牙周可疑致病菌和TBL有所不同。种植体周围黏膜炎组显示出IL-6的表达显著高于健康组（$P<0.05$）。尽管种植体周围黏膜炎组IL-1β增加了，但是没有统计学上显著不同。**结论**：分析比较种植体周围黏膜炎与健康种植体临床上和微生物及宿主反应特征。研究显示，菌斑可以引起炎症反应，导致种植体周围黏膜炎的形成。因此足够的菌斑的控制可以增加种植体周围的健康，避免未来发生并发症。该研究没有建立细菌种类之间特殊的联系。

关键词 细胞因子；口腔种植体；宿主反应；种植体周围黏膜炎；种植体周围龈沟液；牙周致病菌

译者单位 北京国际牙种植科技培训中心 北京昊城口腔诊所
北京金融街广成街4号金宸国际公寓2-2-303 100033

1 引言

种植体周围黏膜炎和种植体周围炎都是指在行使功能的种植体周围软组织和骨组织发生感染的炎症反应。种植体周围黏膜炎通常来说被定义为软组织炎症探诊出血同时种植体周围炎导致了种植体边缘骨吸收病并最终可能引起骨结合的减少。评估牙周致病菌福赛斯坦纳菌（Tf），齿垢密螺旋体（Td），牙龈卟啉单胞菌（Pg）及总细菌接种量和白细胞介素（IL）1β 和 6 的数量。

文献回顾显示，出种植体周围炎的微生物比种植体周围组织健康的要更复杂，主要菌群是由 G－厌氧菌组成。在健康种植体的龈沟内优势菌群是口腔链球菌。

生物膜在决定种植体成功和效果起着重要的作用。通过阅读文献，如果种植体的材料不能预防生物膜的形成那么就不应该被选择制作种植体。尽管细菌感染被公认为是疾病的主要致病因素，但仍有一些争议认为宿主的易感性是主要致病因素。由于微生物过度沉积，上皮细胞屏障和嗜中性粒细胞无法控制感染。

使用 DNA–DNA 杂交方法的检验板，Socransky 等确定福赛斯坦纳菌（Tf），齿垢密螺旋体（Td）和牙龈卟啉单胞菌（Pg）这种组合与牙周病严重程度有很高的联系。他们称这种组合被称为“红色复合体”。在这种情况下，种植体周围组织发生的感染，临床上可以诊断为种植体周围黏膜炎。最近，研究人员已研发出敏感性高且有效的诊断仪可以在发生严重的临床损伤之前诊断出疾病的发生。

白细胞介素 1β 和 6 具有促炎的功能，促进破骨细胞的生成及随后骨组织的吸收。在龈沟液内和牙龈组织内这些高水平的白细胞介素与慢性牙周炎和种植体周围炎密切相关。

已经证实通过抑制 IL–1β 可以减缓组织的破坏和种植体周围炎感染的进程。

种植体周围炎可以通过分析种植体周围龈沟液（PISF）作为一种诊断的手段，可以作为一种无损伤方式进行种植体周围炎宿主反应的研究并且可能提供对这些患者发生活动性种植体周围炎的风险的早期诊断。

此作者的目的已经阐述清楚并且进一步说明宿主反应对于牙周病原体（IL 1β 和 6）与种植体黏膜炎相关，并且分析了种植体周围黏膜炎的临床特征。因此本研究评估由改良的菌斑指数、改进牙龈指数和探诊深度形成种植体周围黏膜炎的临床特征；检测种植体周围黏膜炎的种植体微生物和宿主反应（IL–1β 和 IL–6）特征，并且以健康种植体的建立对照。

2 材料和方法

在西班牙 Valencia 医科大学牙科学院的口腔颌面外科和种植科进行治疗的 75 例患者。患者至少有一侧牙弓是通过种植体恢复成全牙列（图 1）。指定一名检查者检查全部患者（JAA）。

排除标准：在近 3 个月接受口腔局部或系统除菌治疗（如抗生素或漱口水）或在近 6 个月接受过

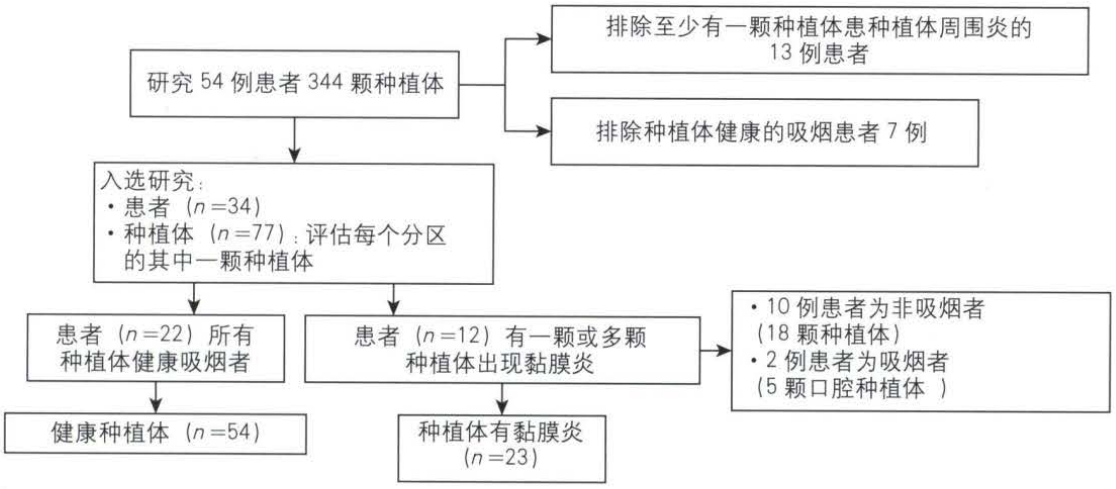


图 1 图表显示排除和入选研究的患者

牙周治疗的患者。不可控牙周炎的患者，如种植体暴露粗糙面。患者患有系统性疾病（如艾滋病的感染或白血病）或者接受药物会改变一定程度的牙龈健康，妊娠或哺乳期妇女。患者至少有一颗种植体有种植体周围炎（通过根尖影像确定）。

本组患者所使用的种植体包括Phibo Avantblast（TSA）表面的种植体。

本研究遵循赫尔辛基宣言。此研究获得Valencia大学机构审查委员会批准，并且参加本研究的患者都签署了知情同意书。

2.1 种植体纳入标准

根据患者是否患有种植体周围黏膜炎可分成两组。根据第六届欧洲牙周研讨会的共识性报告，将患者的种植体周围牙龈红肿和探诊出血而且影像学显示种植体周围无骨组织丧失的定义为种植体周围黏膜炎。健康的种植体患者纳入标准为不吸烟，牙周袋探诊深度小于4mm，临床上黏膜没有发生炎症，影像学上无骨组织吸收。如果患者其中一颗种植体是健康的，但是其他的种植体发生了种植体周围黏膜炎，也归类于患病组。

在每一个修复区间选一颗种植体，在其种植体周围选取最深龈袋获得微生物标本和测定白细胞介素1β和6。如果两个或两个以上种植体探诊深度相似，则选择位于近中的种植体。

2.2 临床检查

每个患者的所有种植体都要检查，记录每个修复区的种植体数据（根据上颌骨或下颌骨或上下颌骨是否有修复体决定登记2颗或4颗种植体）。改良牙龈指数（mGI）和改良菌斑指数（mPI）的标准由Mombelli建立（表1）。种植体周围PPD探诊力量0.25N（Click探诊，Kerr）。测量每一个种植体的颊侧近中、颊侧正中、颊侧远中、舌侧近中、舌侧正中、舌侧远中，每一颗种植体的平均龈袋深度计算到毫米单位。

2.3 影像学评估

使用口内平行透照牙片用于测量牙槽脊吸收。此影像学研究使用的是XMind的口内系统（Acteon）和RVG口内数字接收器（Kodak）。XCP的X线定位设备（Dentsply Rinn）用于复制后牙位X线的角度。为了校准XCP的位置，指示杆位置于X线方向一致，且垂直于数字接收器。根据第七届欧洲牙周研讨会建立的标准，应该通过影像学确定牙槽骨生理改建后的水平，并且需对种植体周围进行探诊评估。此牙周研讨会认为细菌感染是造成的骨组织早期改建后发生的骨吸收主要原因。所有发生骨吸收的患者不纳入此研究。

2.4 种植体周围龈沟液标本

在记录任何临床参数之前，无论是否存在菌斑（mPI）都要采集每一颗种植体的PISF。校准龈沟液测量仪8000（Proflow）后，使用无菌纸片（Peripaper Strip，Proflow）收集每个种植修复的区域的一个PISF标本。

使用技术：①使用吸引器干燥口腔；②使用棉卷隔离；③动作轻柔的干燥；④无菌纸片位于种植体与牙龈之间的龈沟内采集龈沟液标本，需要时间30秒；⑤纸片放置在龈沟液测量仪8000的感受器之间记录遵循厂商的指示测量的在每个龈沟液测量仪所获取的龈沟液量。

龈沟液由每一个纸片所吸收。每个样品放置于装有200μL每50mmol/L的磷酸盐缓冲剂（pH 7.2）和大量的蛋白酶抑制剂（Roche Diagnostics）和0.1mmol/L苯磺胺酰氟酸盐 Eppendorf管内稀释2h。离心这些标本 每1000g 5min，并且在使用之前上层清液的储存温度为80℃。

2.5 检测细胞因子

评估保存于80℃的上清液中IL-1β和IL-6细胞因子。该评估使用使用炎症细胞流失细胞仪的液相蛋白定量技术（CBA）系统（BD公司）和

表1 用于评估菌斑和探诊出血的指数

分数	改良菌斑指数	改良牙龈指数
0	无菌斑	牙周探诊种植体周围的黏膜边缘无出血
1	探针划过种植体光滑面边缘后有菌斑	肉眼可见独立的出血点
2	肉眼可见菌斑	出血位于黏膜边缘
3	大量软垢	严重或频繁的出血

FACS分析（BD公司）。根据产品说明处理样本和阳性对照（标准曲线），测量IL-1β和IL-6的值，单位为pg/ml。使用FACS Calibur流式细胞仪获得试验数据。

2.6 微生物标本

使用刮治器或棉球种植体最深的龈袋内采集龈上菌斑，不刺入龈袋内。使用棉球进行隔湿。标本位点使用气枪吹干。无菌纸尖（Johnson和Johnson）插入种植体周围龈沟内10s。随后将纸尖浸渍在含有硫氰酸胍4M和2-巯基乙醇溶液的试管内。为了微生物学分析，标本需送到IAI，使用Padotest4.5（IAI）分析牙周致病菌福赛斯坦纳菌（Tf），齿垢密螺旋体（Td），牙龈卟啉单胞菌（Pg）及总细菌接种量和白细胞介素（IL）1β和6的数量，该方法已广泛被其他学者使用。为了获得这种结果，将标本固定在尼龙膜上，针对4种牙周致病菌的sRNA亚型使用特异性P32探诊进行杂交。

2.7 统计学分析

使用SPSS15.0版本统计系统适用于微软系统进行统计分析。表2和表3显示每一个测量都使用了统计学检验。统计学意义为$P<0.05$。77颗种植体（对23颗种植体有黏膜炎和54颗健康种植体进行比较分析）的细菌接种量使用曼-惠特尼U检验分析值为0.87达到了统计功效。检测效应大小0.8，置信水平达95%（$\alpha=5\%$）。

3 结果

本研究由34例患者组成（22例健康患者和12例患有种植体黏膜炎患者）。在该研究种评估了77颗种植体（23颗种植体患有周围黏膜炎和54颗种植体的周围健康）。表2显示平均患者年龄、性别、吸烟习惯、口腔卫生、修复牙列和修复的类型；两组未发现明显差异。

表3显示全部种植体的临床参数平均值（黏膜炎和健康组）。种植位点mPI和mGI指数明显高于健康组（分别为$P<0.05$和$P<0.001$）。黏膜炎组和健康组平均PPD分别为（3.5±0.40）和（2.72±0.59）。有统计学意义（$P<0.001$）（图2）。检测PISF量，两组无显著差异。

对于可疑牙周致病菌的红色复合物，牙周致病菌福赛斯坦纳菌（Tf），齿垢密螺旋体（Td），牙龈卟啉单胞菌（Pg）和单独TBL的分析总结在图4。两组之间未发现明显诊断频率的差异。

种植体周围黏膜炎组显示IL-6有明显表达高于健康组[分别为（0.99±0.49）和（0.53±0.63）；$P<0.05$）（图3）。尽管IL-1β在种植体周围黏膜炎组增加，但是与健康组相比没有明显统计学意义（图4）。

4 讨论

随着种植治疗的需求越来越高，种植体周围疾病的发生率不断增加。种植体周围黏膜炎临床诊断依据为种植体周围探诊出血且影像学未见骨吸收。引起黏膜炎的主要病因之一是菌斑的沉积。Lang等认为，牙龈炎和种植体周围黏膜炎在病理学上没有显著差异。两种疾病都变现为宿主反应对抗细菌产生的生物膜的形成。因为种植体周围黏膜炎是种植体周围炎前期，就像牙龈炎与牙周炎的关系，治疗黏膜炎是预防种植体周围炎的前提。

菌斑增加和探诊出血增加了超过30%种植体发生黏膜炎和种植体周围炎的风险。在现有的研究中，种植体周围黏膜炎的患者明显有较大量的菌斑。使用mGI分数和PPD参数诊断种植体周围炎。在此研究中，种植体周围黏膜炎组mGI和PPD明显升高（$P<0.001$）。

Karbach等提出吸烟对于黏膜炎的影响有统计学意义，尽管本研究中吸烟因素对种植体黏膜炎未表现出显著影响，但其与Thone-Muhling的观察一致。吸烟因素没有显著影响的原因可能是参与本研究的吸烟者过少（2例）。

本研究未能证明两组对于红色复合体的牙周致病因的诊断频率有显著差异。结果发现有关种植体情况少许差异，研究外的病原体可能参与了种植体周围疾病。高浓度的福赛斯坦纳菌，齿垢密螺旋体，牙龈卟啉单胞菌与种植体周围炎密切险关。本研究，排除了种植体周围发生骨吸收的植体，只有考虑种植体周围黏膜炎和种植体周围健康。两组均发现上文提到的细菌，无显著性差异，与Buchmann等和Renvert等结论相同。其他研究发现，种植体周围健康患者也存在这些细菌，就像本研究发现11.1%的健康种植体有红色复合物。Thone-Muhling等认为，种植体周围位点的微生物量可能决定了疾病的形成。在本文中，两组间的差异可能不是患病率，而是可疑病原体的数量。

在此研究中，种植体周围黏膜炎的PISF量（102±49）较高于健康种植体（91.7±50.3），但差异没

表 2 研究人群的人口统计学和临床描述

	健康	黏膜炎	每组的差异
年龄（mean±SD）	63.6±10.4	60.2±7.4	ns
性别（女性%）	59.1	58.3	ns
患者数	22	12	
种植数	54	23	
吸烟习惯（%）			ns
非吸烟者	100.0	83.3	
吸烟者	0.0	16.7	
刷牙（%）			
无	0	0	ns
1 到 2 次／天	63.6	91.7	
3 次／天	36.4	8.3	
修复的颌骨（%）			
上颌骨	31.8	33.3	ns
下颌骨	45.5	41.7	
双侧颌骨	22.7	25.0	
修复方式（%）			
固定	31.8	0.0	ns
OD Locator	45.5	33.3	ns
OD bar	9.1	33.3	ns
固定和 OD Locator	4.5	8.3	
OD Locator 和 OD Bar	4.5	8.3	
OD Bar 和 Hybrid	4.5	0.0	
Hybrid	0.0	16.7	

使用卡方检验评估组间性别和修复类型

使用曼－惠特尼 U 检验评估组间吸烟、刷牙和牙弓的差异使用 T 检验评估不同组间的年龄差异。

注意：只评估最常见 3 种类型的修复体之间的差异。SD ＝标准误差；ns ＝无显著差异；OD ＝覆盖义齿；Locator（Zest Anchors）

表 3 种植体的临床特征

	健康组	黏膜炎组	各组差异
平均值 ± 标准差 PPD（mm）	2.72±0.59	3.55±0.40	**
mPI（平均值 ± 标准差）	0.96±1.03	1.70±1.22	*
0（%）	46.3	26.1	
1（%）	18.5	13.0	
2（%）	27.8	26.1	
3（%）	7.4	34.8	
mGI（平均值 ± 标准差）	0.63±0.92	1.39±0.78	**
0（%）	63.0	0.0	
1（%）	14.8	78.3	
2（%）	18.5	4.3	
3（%）	3.7	17.4	
PISF（平均值 ± 标准差）	91.7±50.3	102.0±49.0	NS

*$P<0.05$；**$P<0.001$

曼－惠特尼 U 检验评估组间 PPD、mPI 和 mGI 的差异

t 检验评估组间 PISF 的差异

SD ＝标准差；ns ＝无显著差异；PPD ＝龈袋探诊深度；mPI ＝改良菌斑指数；mGI ＝改良牙龈指数

有统计学意义。这些结果与Yamalik等的文献相似，比较27颗健康种植体和26颗患黏膜炎种植体，结果一样PISF量没有明显不同。

许多研究都检测了牙周患者的细胞因子。由于牙周炎和种植体周围炎的相似，很多致炎因子都被用于监控种植体周围 健康情况。本研究，种植体周围黏膜炎组IL-6和IL-b的浓度升高。以前一些研究曾评估过种植体周围炎的PISF中的IL-1b。特定的细胞因子被认为是潜在可能有效的诊断或者是牙周或种植体周围组织发生破坏的预后标志物。Petkovic等检测90例患者细胞因子水平，发现患有黏膜炎的种植体的IL-1b水平明显更高。Salcetti和Ataoglu等其他学者发现感染黏膜炎的PISF的IL-1b水平与健康对照组相比有统计学意义。Liskmann等分析30例患者的龈沟液，发现种植体周围疾病的IL-6的量明显更高。在本研究中，黏膜炎组只是显示出IL-6的表达（0.99±0.49）明显高于健康组（0.53±0.63）（$P<0.05$）（图3），在IL-1b方面没有显著差异（图4）。

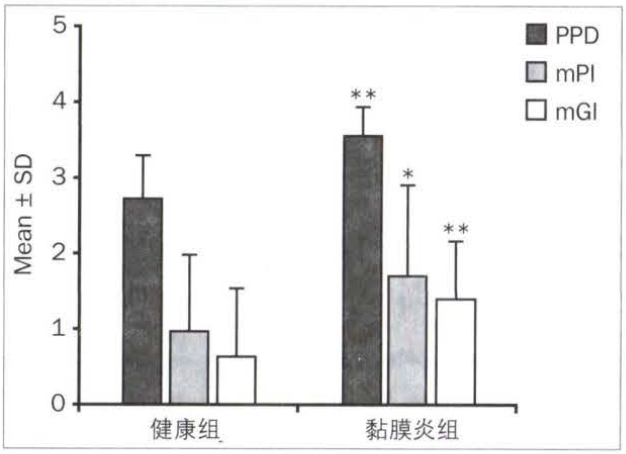


图2 种植体周围黏膜炎mGI，mPI和PPD值明显高于健康组 *$P<0.05$；*$P<0.001$

软、硬组织的破坏与牙周病相关的主要因素是的细菌攻击后激活宿主免疫炎症反应的结果。IL-1b和IL-6在患病的牙周部位与健康的或非活动性位点的相比显著升高。IL-6与探测深度增加

表4 种植体龈下位点的靶细胞检测频率

	T forsythensis (Tf)	P gingivalis (Pg)	T denticola (Td)	TBL	Tf + Pg	Tf + Td	Pg + Td	Red complex
健康组	12(22.2%)	6(11.1%)	9(16.7%)	52(96.3%)	6(11.1%)	6(11.1%)	6(11.1%)	6(11.1%)
黏膜炎	3(13.0%)	1(4.3%)	1(4.3%)	11(47.8%)	1(4.3%)	1(4.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
差异每组*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

方差检验评估组间细菌的差异

ns＝无显著差异；红色复合体＝Tf＋Pg＋Td；TBL＝细菌沉积总量

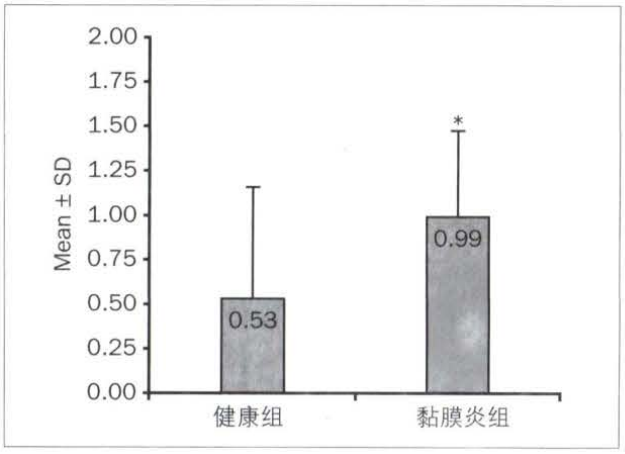


图3 种植体周围黏膜炎与种植体周围健康两组IL-6（pg/mL）的差异性（*$P<0.05$）

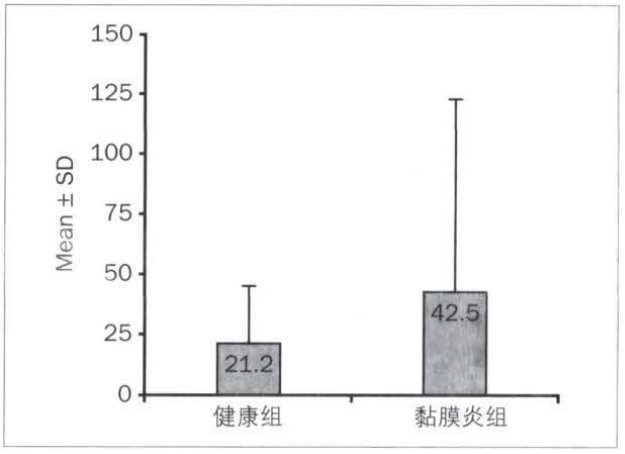


图4 种植体周围黏膜炎与种植体周围健康两组IL-β（pg/mL）的差异性

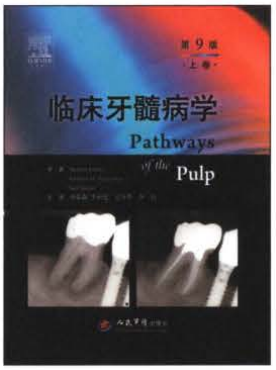
和附着丧失呈正相关。其他临床数据表明，顽固性牙周炎IL-6水平在更高，并粒细胞趋化因子(GCF)的水平升高与革兰阴性菌毛有关。基于IL-1b和IL-6在龈炎表达增加和牙周患者高水平的GCF，一些研究已经表明，这些细胞因子的产量增加可能在牙周组织破坏中起重要作用。因此，笔者决定将探讨这些细胞因子在患者患黏膜炎的种植体与健康的种植体进行比较。

5 结论

本研究由种植体周围黏膜炎的临床、微生物和宿主反应特征组成，与健康种植体建立对照。在本研究中，菌斑引起炎症反应，导致种植体周围黏膜炎的形成。恰当的菌斑控制能够增加种植体周围的健康，避免未来并发症的风险。研究的细菌种类未建立特异性联系。

6 告知

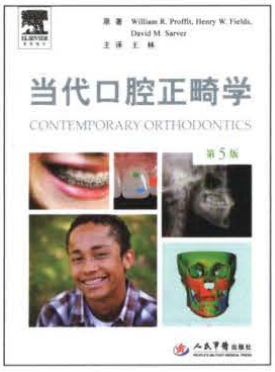
作者与该研究无利益冲突。



《临床牙髓病学》（第9版上卷）

本书是口腔牙髓病学最经典、最权威的专著之一，被世界上绝大多数口腔院校指定为牙髓病学的必修教材，由知名口腔医学专家Cohen教授主编。本次出版的中文版为第9版，本卷主要内容包括牙外伤后的牙髓治疗、牙髓病与牙周病的相互关系、牙髓病治疗中的局部麻醉、根管治疗牙的修复、儿童牙髓病学、老年牙髓病学、非手术根管再治疗。本书内容全面、结构合理，是牙体牙髓病科医师、口腔全科医师、口腔院校在校生不可或缺的经典参考书。

主译：刘荣森（解放军总医院）
出版时间：2014年7月　　定价：198元
ISBN：978-7-5091-7243-8
300页，300多幅图片，精装，彩色印刷



《当代口腔正畸学》（第5版）

本书被誉为口腔正畸学的“圣经”，畅销欧美达30年，被世界上大多数知名口腔院校选作必修教材使用。本次引进的为新近出版的第5版。主要内容包括：正畸问题的病因、诊断和治疗计划、正畸力控制中的机械力学原理、当代正畸矫治器、青春期前儿童的治疗、青春期前的复杂非骨性错牙合畸形、青春期及青春期前患儿骨性问题的矫治、成人正畸治疗中的特殊考虑、正颌外科与正畸联合治疗等。

译者：王林　　定价：380元
出版时间：2014年4月
全书4色印刷，720页，1000幅彩图