

种植体周围炎龈沟液中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达及临床意义

郦 兴

摘 要 **目的** 探讨探讨白细胞介素 2、4、6(IL-2、IL-4、IL-6)、干扰素 γ (IFN- γ) 在种植体周围炎龈沟液(GCF)中的表达及意义。**方法** 选择 2011 年 6 月~2014 年 6 月 50 例种植体周围炎患者为研究对象。另选择健康种植体患者 50 例和健康人群 50 例为对照组。统计 3 组探诊深度(PD)、龈沟出血指数(SBI)、IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平。**结果** 种植体周围炎组 PD、SBI、GCF 均高于健康种植体组和对对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 但健康种植体组和对对照组 PD、SBI、GCF 差异无统计学意义($P > 0.05$); 种植体周围炎组 IL-2、IFN- γ 水平低于健康种植体组和对对照组($P < 0.01$), 健康种植体组 IL-2、IFN- γ 水平低于对照组($P < 0.05$), 种植体周围炎组 IL-4、IL-6 水平高于健康种植体组和对对照组($P < 0.01$), 健康种植体组 IL-4、IL-6 水平高于对照组($P < 0.05$); ≥ 60 岁组 IL-2、IFN- γ 水平低于 < 60 岁组($P < 0.01$), ≥ 60 岁组 IL-4、IL-6 水平高于 < 60 岁组($P < 0.01$); 种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2 与 IFN- γ 呈正相关($r = 4.267, P = 0.016$), 与 IL-4、IL-6 分别呈负相关($r = 4.352, 4.615, P = 0.005, 0.002$), IFN- γ 与 IL-4、IL-6 分别呈负相关($r = 4.322, 4.603, P = 0.009, 0.005$), IL-4、IL-6 呈正相关($r = 4.065, P = 0.019$)。 **结论** 种植体周围炎患者 IL-4、IL-6 高表达, IL-2、IFN- γ 低表达, IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达与种植体周围炎患者性别无关, 与种植体周围炎患者的年龄有关。

关键词 种植体周围炎 龈沟液 免疫应答 炎症

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.034

IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-6 Expression in Peri-implant Gingival Crevicular Fluid and Clinical Significance. Li Xing. Department of Stomatology, Shaoxing Central Hospital, Zhejiang 312030, China

Abstract **Objective** To study IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-6 expression in peri-implantitis gingival crevicular fluid and their clinical significance. **Methods** Between June 2011 and June 2014, 50 patients with peri-implantitis were selected as the research object. 50 cases of healthy implant patients and 50 cases of healthy people healthy were selected as the controls. The probing depth (PD), sulcus bleeding index (SBI), GCF IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-6 mass concentration in the three groups were tested. **Results** PD and SBI, GCF in peri-implantitis group were higher than healthy implant group and the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). But PD and SBI, GCF of the healthy implant group and the control group had no obvious difference ($P > 0.05$). IL-2, IFN- γ levels in peri-implantitis group were lower than healthy implant group and the control group ($P < 0.01$). IL-2 and IFN- γ levels in healthy implant group were lower than the control group ($P < 0.05$). IL-4, IL-6 levels in peri-implantitis group were higher than healthy implant group and the control group ($P < 0.01$) and IL-4, IL-6 levels in healthy implant group were higher than the control group ($P < 0.05$). IL-2, IFN- γ levels in ≥ 60 year were higher than < 60 year-old group ($P < 0.01$). IL-4, IL-6 in ≥ 60 year were lower than < 60 year-old group ($P < 0.01$). IL-2 in GCF in in peri-implantitis group was positively correlated with IFN- γ ($r = 4.267, P = 4.267$), and IL-4, IL-6 were negatively correlated ($r = 4.352, 4.615; P = 0.005, 0.002$), IFN- γ , IL-6 and IL-4 were negatively correlated ($r = 4.322, 4.603; P = 0.009, 0.005$), IL-4 and IL-6 were positively correlated ($r = 4.065, P = 4.065$). **Conclusion** IL-4, IL-6 of peri-implantitis patients have high expression, and IL-2, IFN- γ of peri-implantitis patients have low expression. The expression of IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-6 have nothing to do with sex of peri-implantitis patients, and associated with inflammation patient's age of of peri-implantitis.

Key words Peri-implantitis; Gingival crevicular fluid; Immune response; Inflammation

种植体周围炎可严重影响患者口腔卫生及日常

生活, 患者临床可表现为炎口腔炎性反应, 存在种植土脱落问题, 对该病尽早诊治对病情的控制和改善具有重要意义^[1,2]。近期研究显示, 口腔疾病时机体龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)中生化标志物可

异常表达,表现为异常升高或降低^[3]。本研究组收集近年来笔者医院的种植体周围炎病例,通过采集患者 GCF,并检查 GCF 中白细胞介素 2、4、6(IL-2、IL-4、IL-6)、干扰素 γ (IFN- γ)的水平,旨在探讨种植体周围炎 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达情况及上述指标与种植体周围炎的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2011 年 6 月~2014 年 6 月期间被笔者医院收治的 40 例种植体周围炎患者为研究对象,患者年龄 22~70 岁,平均年龄 38 ± 3 岁,其中,男性 18 例,女性 22 例。选择同期健康种植体患者 40 例,患者年龄 22~70 岁,平均年龄为 39 ± 4 岁,其中,男性 19 例,女性 21 例。选择同期在笔者医院门诊体检的健康人群 40 例为健康对照组,年龄 21~70 岁,平均年龄 40 ± 4 岁,男性 20 例,女性 20 例。3 组在年龄、性别等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获笔者医院伦理委员会审批批准,均获受试者知情并签署知情同意书。

2. 纳入排除标准:(1)纳入标准^[3]:符合相关疾病的诊断标准;近半年内未接受牙周治疗、未服用抗生素;无全身系统疾病;无其他原发脑部器质性病变;依从性佳;知情同意。(2)排除标准^[3]:有种植体周及牙周组织疾病治疗史者;严重肝肾疾病者;近半年内服用免疫抑制剂、避孕药者;妊娠期妇女;哺乳期女性;吸烟者;有乙醇、药物滥用史;未完成随访者。

3. 研究方法:(1)GCF 的采集:用无菌干棉球擦于牙面,隔湿,去除较大的菌斑,轻吹牙龈,将制备好的滤纸条插入种植体颊侧近远中、舌(腭)侧近远中龈沟中,用游标卡尺测量并记录浸湿长度,剪去干燥部分,置于装有 1ml 生理盐水的 Eppendorf 管中,每管含 1 个样本的 4 条滤纸,离心半径 8cm,10000r/min,4℃ 离心 10min,取上清液,-80℃ 冷冻保存。(2)GCF 定量:将健康者血清 0.1~2.0 μ l 分为 20 组(以 0.01 μ l 递增),用 5 μ l 进样器取各组标准量血清滴于相同的 Whatman 3 号滤纸条,每组 3 条滤纸,游标卡尺测量滤纸浸湿长度。根据健康者血清量与滤纸浸湿面积的标准曲线计算 GCF 量,经计算,正常人血清体积与滤纸浸湿面积呈直线线性相关($r = 0.965, P = 0.000$)。(3)标本检测:室温下解冻标本 20min,1000r/min,离心 10min,取上清液,采用双抗体夹心 ELISA 法检测所有受试者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 含量,试

剂盒购自于上海华大科技有限公司。严格按照说明书操作^[1]。

4. 统计学方法:使用 SPSS 19.0 软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,执行 t 检验或单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 种植体周围炎组、健康种植体组、对照组患者 PD、SBI、GCF:种植体周围炎组 PD、SBI、GCF 均高于健康种植体组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);但健康种植体组和对照组 PD、SBI、GCF 差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2. 种植体周围炎组、健康种植体组、对照组 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平:种植体周围炎组 IL-2、IFN- γ 水平低于健康种植体组和对照组($P < 0.01$),健康种植体组 IL-2、IFN- γ 水平低于对照组($P < 0.05$),种植体周围炎组 IL-4、IL-6 水平高于健康种植体组和对照组($P < 0.01$),健康种植体组 IL-4、IL-6 水平高于对照组($P < 0.05$,表 2)。

3. 不同性别种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平:50 例种植体周围炎患者中,男性 24 例,女性 26 例,检测结果显示,不同性别种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 1 种植体周围炎组、健康种植体组、对照组患者 PD、SBI、GCF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PD(mm)	GCF(μ l)	SBI
种植体周围炎	50	4.51 $\pm$ 0.73 ^{*#}	1.98 $\pm$ 0.84 ^{*#}	3.46 $\pm$ 0.81 ^{*#}
健康种植体	50	2.58 $\pm$ 0.64	0.88 $\pm$ 0.64	0.70 $\pm$ 0.23
对照组	50	2.52 $\pm$ 0.58	0.68 $\pm$ 0.60	0.67 $\pm$ 0.20
<i>F</i>		11.02	10.86	10.25
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

与健康种植体比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$

表 2 种植体周围炎组、健康种植体组、对照组 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
种植体周围炎	50	3.02 $\pm$ 0.41 ^{*#}	4.01 $\pm$ 0.72 ^{*#}	1149.61 $\pm$ 90.27 ^{*#}	52.18 $\pm$ 4.57 ^{*#}
健康种植体	50	3.79 $\pm$ 0.46 [#]	4.52 $\pm$ 0.80 [#]	889.52 $\pm$ 81.62 [#]	41.32 $\pm$ 4.21 [#]
对照组	50	4.75 $\pm$ 0.71	5.62 $\pm$ 1.42	675.29 $\pm$ 66.71	27.52 $\pm$ 2.87
<i>F</i>		19.05	15.82	29.78	25.91
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

与健康种植体比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$

表 3 不同性别种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
男性	24	3.12 $\pm$ 0.45	4.09 $\pm$ 0.72	1253.61 $\pm$ 93.27	56.18 $\pm$ 4.62
女性	26	2.92 $\pm$ 0.42	3.93 $\pm$ 0.80	1045.61 $\pm$ 90.31	48.18 $\pm$ 4.52
<i>t</i>		1.65	1.82	1.78	1.29
<i>P</i>		0.095	0.091	0.093	0.152

4. 不同年龄段种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平:50 例种植体周围炎患者按照年龄段分为 ≥ 60 岁组 (22 例) 和 < 60 岁组 (28 例) 两组。检测结果显示, ≥ 60 岁组 IL-2、IFN- γ 水平低于 < 60 岁组 ($P < 0.01$), ≥ 60 岁组 IL-4、IL-6 水平高于 < 60 岁组 ($P < 0.01$, 表 4)。

表 4 不同年龄段种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-2 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
≥ 60 岁	22	3.24 $\pm$ 0.46	4.27 $\pm$ 0.74	1257.61 $\pm$ 95.27	61.28 $\pm$ 4.65
< 60 岁	28	2.80 $\pm$ 0.41	3.75 $\pm$ 0.81	1049.61 $\pm$ 92.31	43.08 $\pm$ 4.50
<i>t</i>		4.65	5.82	15.78	8.29
<i>P</i>		0.007	0.003	0.000	0.001

与 < 60 岁组比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.01$

5. 相关性分析:种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2 与 IFN- γ 呈正相关 ($r = 4.267$, $P = 0.016$), 与 IL-4、IL-6 分别呈负相关 ($r = 4.352, 4.615$; $P = 0.005, 0.002$), IFN- γ 与 IL-4、IL-6 分别呈负相关 ($r = 4.322, 4.603$; $P = 0.009, 0.005$), IL-4 与 IL-6 呈正相关 ($r = 4.065$, $P = 0.019$)。

讨 论

目前研究多认为种植体周围炎的发病与免疫、炎症等因素有关^[3-6]。IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 为重要的炎性因子,在炎症反应及免疫调节中均起作用,上述细胞因子分别由 Th1、Th2 细胞分泌^[7-12]。本研究通过检测种植体周围炎患者外周血中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标的水平,旨在探讨上述指标在种植体周围炎中的可能作用及其与种植体周围炎患者性别、年龄之间的关系。本研究检测结果显示,种植体周围炎患者外周血中 IL-4、IL-6 等指标呈现高表达,而 IL-2、IFN- γ 水平明显较健康人群低,与 Scharf 等^[3]的研究结果一致。表明种植体周围炎患者外周血中存在 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标的异常表达,种植体周围炎患者炎性反应程度重,而免疫调节功能受损,因此患者 Th1/Th2 细胞反应失衡,反应朝 Th2 方向发生偏移。健康人群 GCF 中无明显炎性反应,因此 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 可正常表达。本研究中健康种植体患者 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 检测含量高于健康人群,表明其亦存在一定的炎性反应及免疫功能损伤,但相较种植体周围炎患者,健康种植体患者炎性反应及免

疫功能损伤较弱,因此其 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标的水平介于健康人群与种植体周围炎患者之间^[3]。

本研究组重点探讨了种植体周围炎患者性别、年龄对 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标水平的影响。本研究显示,不同性别种植体周围炎患者 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标水平差异无统计学意义;检测不同年龄段患者血中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标发现,老年组 IL-2、IFN- γ 水平低于非老年组 ($P < 0.01$),老年组 IL-4、IL-6 水平高于非老年组 ($P < 0.01$),这表明 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标的水平与种植体周围炎患者性别无关,而与患者年龄有明显相关。老年种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达存在异常,推测可能与下述因素有关:老年人群本身免疫功能已经开始减退,相较非老年人群,发生炎症反应时老年患者免疫紊乱和炎症程度较重,因此 GCF 中上述指标检测结果存在明显异常^[11]。

本研究结果显示,种植体周围炎患者 GCF 中 IL-2 与 IFN- γ 呈正相关,与 IL-4、IL-6 分别呈负相关,IFN- γ 与 IL-4、IL-6 分别呈负相关,IL-4、IL-6 呈正相关,这表明 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 之间存在较为复杂的相关性,在种植体周围炎中 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标可能并不单独起作用。种植体周围炎患者 GCF 中 IL-4、IL-6 水平越高,IL-2、IFN- γ 表达越低,即 IL-4、IL-6 均呈高表达,表明患者炎性反应越剧烈,免疫紊乱越严

重^[12]。

本研究不足之处是未对 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标在种植体周围炎中的具体作用信号通路进行深入探讨,因此尚无法详细了解 IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 等指标的具体作用机制,因此后期本研究组打算对此做进一步深入探讨。本研究结果表明,种植体周围炎患者 IL-4、IL-6 高表达,IL-2、IFN- γ 低表达,IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-6 的表达与种植体周围炎患者性别无关,与种植体周围炎患者的年龄有关。

参考文献

- 1 吴昊,刘洪臣,鄂玲玲,等.种植体周围炎对颌骨成骨细胞生物学功能的影响[J].华西口腔医学杂志,2014,(2):130-133
- 2 黄远亮,陈卫东,黄兰,等.口腔种植患者的自我保健与专业维护[J].实用口腔医学杂志,2014,30(3):410-413
- 3 Scharf S, Wohlfeil M, Siegelin Y, *et al.* Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis[J]. Clin Oral Investig, 2014,18(2):453-460
- 4 Lee DW. Periodontitis and dental implant loss[J]. Evid Based Dent, 2014,15(2):59-60
- 5 孟焕新.种植体周围炎的危险因素及防治[J].中华口腔医学杂志,2014,49(6):328-332

- 6 牛学刚,吉凯.种植体周围炎的防治策略和进展[J].口腔颌面修复学杂志,2014,(4):240-243
- 7 Costa FO, Takenaka - Martinez S, Cota LO, *et al.* Peri - implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5 - yearfollow - up[J]. J Clin Periodontol, 2012,39(2):173-181
- 8 Heasman P, Esmail Z, Barclay C. Peri - implant diseases[J]. Dent Update,2010,37(8):511-516
- 9 石卓瑾.实验性动物种植体周围炎龈沟液中 IL-1 β 与 IL-6 的测定[J].中国现代药物应用,2013,7(4):126
- 10 路瑞芳,冯向辉,徐莉,等.牙周基础治疗对侵袭性牙周炎患者唾液和龈沟液中牙周致病菌的作用[J].中华口腔医学杂志,2012,47(z1):11-15
- 11 Luo L, Xie P, Gong P, *et al.* Expression of HMGB1 and HMGN2 in gingival tissues, GCF and PICF of periodontitis patients and peri - implantitis[J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2011,56(10):1106-1111
- 12 Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the periimplant crevicular fluid of patients with peri - implantitis[J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(8):823-828

(收稿日期:2015-04-10)

(修回日期:2015-05-25)

超薄角膜瓣与普通角膜瓣的准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)的对比研究

冯 雨 贾新萍 赵庆新

摘 要 **目的** 通过观察制作超薄角膜瓣的准分子激光角膜原位磨镶术与制作普通角膜瓣的准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)对术后角膜像差的影响,并对结果进行对比分析,探讨超薄角膜瓣对 LASIK 手术效果的影响。**方法** 对笔者医院 80 例近视患者共计 160 眼,其中制作超薄角膜瓣后行 LASIK 手术的 40 例,设为超薄瓣组,制作普通角膜瓣后行 LASIK 手术的 40 例,设为普通瓣组。另外,在各组里面按照近视度数不同,分为超薄瓣 A 组($\leq -6.00D$)及超薄瓣 B 组($> -6.00D$);普通瓣 A 组($\leq -6.00D$)及普通瓣 B 组($> -6.00D$),术后 1 个月时进行检查,同时与各组中患者手术前的视力及球差、慧差、总体像差(RMS)、高阶像差(RMSH)及低阶像差(RMSL)进行比较。**结果** 在手术前后的比较中,术后超薄瓣组和普通瓣组中球差、慧差、总体像差(RMS)、高阶像差(RMSH)及低阶像差(RMSL)均较术前有明显增加($P < 0.01$);在中低度近视范围内,超薄瓣组手术前后的球差、慧差、总体像差(RMS)的增加值与中低度近视普通瓣组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);在高度近视范围内,超薄瓣组与普通瓣组的球差、慧差、总体像差(RMS)、低阶像差(RMSL)及高阶像差(RMSH)的增加值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 制作超薄瓣和制作普通角膜瓣的 LASIK 手术,术后视力及视觉效果并没有明显的区别,但制作超薄瓣对于中高度近视的安全性更高,所以其值得临床应用和推广。

关键词 超薄角膜瓣 像差 准分子激光

中图分类号 R77

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.035

Comparative Study and Analyses of Clinical Results between Ultra Thin - flap and Thick - flap of LASIK. Feng Yu, Jia Xinping, Zhao

作者单位:453000 新乡市中心医院眼科