

论著·临床研究

## 种植体周围炎龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 的表达

陈慧文<sup>1</sup>, 胡 苡<sup>1</sup>, 张卫平<sup>2</sup>, 陈景宜<sup>2#</sup>, 宋忠臣<sup>1#</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院牙周病科, 国家口腔疾病临床研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海 200011; 2. 甘肃省兰州市口腔医院, 兰州 730000

**[摘要]** **目的**·检测白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 在种植体周围炎患者龈沟液中的表达并分析其临床意义。**方法**·选择因牙列缺损行种植修复的患者 24 例, 其中种植周围炎组患者 12 例, 种植体周围组织健康组 12 例; 另选择 12 名具健康天然牙的健康者为对照组。收集 3 组患者龈沟液, 采用酶联免疫吸附法检测龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量, 分析其表达水平与龈沟液量和牙周探诊深度的相关性。**结果**·种植体周围炎组患者 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  明显高于对照组 (均  $P<0.05$ ), 且种植体周围炎组 IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达水平显著高于种植体周围组织健康组 (均  $P<0.05$ ); 其中种植体周围炎组龈沟液中 TNF- $\alpha$  表达水平与探诊深度呈正相关 ( $r=0.600$ ,  $P=0.039$ )。**结论**·种植体周围炎患者龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达升高, 且 TNF- $\alpha$  表达水平与探诊深度呈正相关。

**[关键词]** 种植体周围炎; 龈沟液; 白介素-1 $\beta$ ; 白介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.12.011 **[中图分类号]** R780.2 **[文献标志码]** A

### Expression of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ in sulcular fluid of peri-implantitis

CHEN Hui-wen<sup>1</sup>, HU Yi<sup>1</sup>, ZHANG Wei-ping<sup>2</sup>, CHEN Jing-yi<sup>2#</sup>, SONG Zhong-chen<sup>1#</sup>

1. Department of Periodontology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China; 2. Stomatology Hospital of Lanzhou City, Gansu Province, Lanzhou 730000, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate expressions of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in sulcular fluid of peri-implantitis. **Methods**·Twenty-four patients with implant restoration were selected, including 12 patients in the peri-implantitis group and 12 patients in the peri-implant health group. Twelve healthy persons with healthy gingival tissues were taken as the control group. The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in gingival crevicular fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlations between the expressions of these cytokines and the amount of gingival crevicular fluid or the probing depth were analyzed. **Results**·The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the peri-implantitis group were significantly higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ). The expression levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in the peri-implantitis group were significantly higher than those in the peri-implant health group (both  $P<0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$  in the peri-implantitis group was positively correlated with the probing depth ( $r=0.600$ ,  $P=0.039$ ). **Conclusion**·The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in gingival crevicular fluid are highly expressed in patients with peri-implantitis. The expression of TNF- $\alpha$  is positively correlated with the probing depth.

**[Key words]** peri-implantitis; gingival crevicular fluid; interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

种植体周围炎是一种发生在口腔种植体周围组织的菌斑相关的病理状态, 其临床特征表现为种植体周围黏膜出现炎症、探诊出血和/或溢脓、探诊深度 (probing depth, PD) 增加和/或黏膜边缘的退缩, 影像学检查可观测到进行性的骨丧失<sup>[1]</sup>。种植体周围龈沟液的量及其细胞因子能够一定程度上反映种植体周围组织的炎症状况, 可用于区别种植体周围组织的健康与疾病状态<sup>[2]</sup>。IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  在炎症反应和免疫应答方面发挥着重要的作用, 与

种植体周围炎的发生、发展有密切联系。因此, 本研究拟检测 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  在种植体周围龈沟液中的含量并探讨其与种植体周围炎的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2019 年 1 月—10 月在上海交通大学医学院附

**[基金项目]** 兰州市人才创新科技计划 (2017-RC-12)。

**[作者简介]** 陈慧文 (1991—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: chenhuwen1220@126.com。

**[通信作者]** 陈景宜, 电子信箱: 316715771@qq.com。宋忠臣, 电子信箱: szhongchen@sina.com。# 为共同通信作者。

**[Funding Information]** Lanzhou Talent Innovation Science and Technology Plan (2017-RC-12)。

**[Corresponding Author]** CHEN Jing-yi, E-mail: 316715771@qq.com. SONG Zhong-chen, E-mail: szhongchen@sina.com. #Co-corresponding authors.

属第九人民医院牙周科就诊的种植修复患者 24 例 (共 24 颗种植体); 根据种植体周围情况, 分为种植体周围炎组 12 例 [女 5 例, 男 7 例, 平均年龄 (48.3 $\pm$ 1.9) 岁] 和种植体周围健康组 12 例 [女 8 例, 男 4 例, 平均年龄 (42.7 $\pm$ 4.3) 岁]。以该院行常规口腔检查的健康人群为健康天然牙对照组, 共 12 例 [女 7 例, 男 5 例, 平均年龄 (38.9 $\pm$ 2.3) 岁]。研究获得上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会审批 (批号: SH9H-2019-T178-1), 患者知情同意。

## 1.2 纳入标准

无全身系统性疾病; 无吸烟、酗酒; 未处于妊娠或哺乳期; 纳入研究前 6 个月内未进行任何抗生素、非甾体类药物及免疫抑制剂等药物治疗; 种植修复体行使功能 1 年及以上; 种植体无咬合创伤。

## 1.3 诊断标准

**1.3.1 种植体周围炎** 轻柔探诊出血和/或探诊溢脓, PD  $\geq$  6 mm, 以及以种植体骨内部分冠端为参照, 牙槽骨吸收  $\geq$  3 mm<sup>[3-4]</sup>。

**1.3.2 种植体周围健康** 种植体周围组织无炎症表现, 探诊无出血, PD 不随时间的增加而增加, 早期愈合后骨丧失水平  $<2$  mm<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 健康天然牙** 牙周组织无炎症表现, 探诊无出血, 无附着丧失及骨吸收。

## 1.4 PD 测量

种植体周探诊采用非金属牙周探针沿种植体长轴分别在颊 (唇)、舌面远中、正中、近中测量, 每个种植体记录 6 个位点的 PD, 取平均值。天然牙牙周探诊用 UNC-15 牙周探针探测指数牙 (16、11、26、36、31、46), 每个牙记录 6 个位点, 取平均值。

## 1.5 龈沟液采集和测量

每位受试者均备有 1 支含 1 mL 磷酸缓冲液 (PBS) 的 1.5 mL EP 管及裁去尖端的灭菌吸潮纸尖 (20 根/人)<sup>[6]</sup>。健康天然牙对照组每人取样至少 6 颗牙 (16、11、26、36、31、46), 所选牙均无龋坏及牙髓、根尖病变, 无咬合创伤。种植修复患者取样位点为种植体。小心去除待取部位的龈上菌斑、牙石, 无菌干棉球隔湿; 用气枪吹干牙面 (10 s) 后, 将纸尖轻轻插入种植体或天然牙龈沟中, 遇轻微阻力即止; 30 s 后取出 (收集过程中保证滤纸条不被血液、唾液及脓液污染; 如被污染立即弃之不要,

间隔 20 min 后再取), 游标卡尺测量并记录纸尖浸湿长度; 将取完后的纸尖尽快放入相应 EP 管封口,  $-80$   $^{\circ}\text{C}$  冻存<sup>[7]</sup>。

以移液枪吸取固定量的去离子水 (0 ~ 2.0  $\mu\text{L}$ , 间隔 0.1  $\mu\text{L}$ ), 滴在无菌吸潮纸尖上, 共 20 组。测量滤纸浸湿长度, 计算去离子水量和纸尖浸湿长度的标准曲线, 以该标准曲线换算龈沟液体积<sup>[8]</sup>。

## 1.6 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 的检测

严格按照酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒说明书检测 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 。所有试剂盒均由上海江莱生物科技有限公司提供。①取出冻存的龈沟液 EP 管, 室温下解冻; 加入 PBS 100  $\mu\text{L}$ , 低温离心 20 min (2 292  $\times g$ , 4  $^{\circ}\text{C}$ ) 后取上清液; 在 ELISA 反应板上设标准孔, 每孔加入 50  $\mu\text{L}$  标准品 (IL-1 $\beta$  标准品质量浓度为 0、20、40、80、160、320 pg/mL; IL-6 标准品质量浓度为 0、10、20、40、80、160 pg/mL; TNF- $\alpha$  标准品质量浓度为 0、40、80、160、320、640 pg/mL)。②分别设空白孔和待测样品孔, 在样品孔中先加 40  $\mu\text{L}$  样品稀释液, 再加 10  $\mu\text{L}$  待测样品, 轻轻晃动摇匀。③每孔加入酶标试剂 100  $\mu\text{L}$ , 空白孔除外; 封板膜封板, 37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 60 min。④弃去液体, 甩干, 每孔加满洗涤液, 静置 30 s 后弃去, 重复 5 次, 拍干。⑤每孔先后加入 50  $\mu\text{L}$  显色剂 A 液和 50  $\mu\text{L}$  显色剂 B 液, 37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 15 min。⑥每孔加入终止液 50  $\mu\text{L}$  终止反应, 此时蓝色变为黄色。⑦以空白孔调零, 酶标仪检测吸光度 [ $D$  (450 nm)]。⑧以标准品浓度为横坐标, 相应  $D$  (450 nm) 值为纵坐标做标准曲线; 根据标准曲线和稀释倍数计算各组样本的浓度。

## 1.7 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间定量资料比较采用方差分析, 组间两两比较用 LSD- $t$  检验, 采用 Pearson 法进行相关性分析。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 基本资料的比较

3 组受试者的年龄、性别构成比比较, 差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。种植体周围炎组的 PD 明显高于种植体周围健康组和健康天然牙对照组 (均  $P < 0.01$ ); 而种植体周围健康组与健康天然牙对照组的 PD 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

种植体周围健康组和健康天然牙组的龈沟液量均显著低

于种植体周围炎组 (均  $P<0.01$ ); 种植体周围健康组的龈沟液量高于健康天然牙组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 1)。

表 1 3 组受试者的基本资料比较 ( $n=12$ )  
Tab 1 Characteristics of basic data of the three groups ( $n=12$ )

Group	Age /year	Gender (male/female) /n	Gingival crevicular fluid / $\mu\text{L}$	PD/mm
Peri-implantitis group	48.3 $\pm$ 1.9	7/5	16.96 $\pm$ 4.41	5.42 $\pm$ 1.15
Peri-implant health group	42.7 $\pm$ 4.3	4/8	5.58 $\pm$ 0.96 <sup>①</sup>	2.63 $\pm$ 0.49 <sup>①</sup>
Healthy control group	38.9 $\pm$ 2.3	5/7	4.15 $\pm$ 0.97 <sup>②③</sup>	2.12 $\pm$ 0.22 <sup>③</sup>
$F/\chi^2$ value	1.228	0.444	76.490	67.470
$P$ value	0.734	0.505	0.000	0.000

Note: <sup>①</sup>  $P=0.000$ , compared with peri-implantitis group; <sup>②</sup>  $P=0.022$ , compared with peri-implant health group.

2.2 各组龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量比较

种植体周围炎组的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量均明显高于种植体周围健康组和健康天然牙对照组 (均  $P<0.05$ ), 种植体周围健康组的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量均显著高于健康天然牙对照组 (均  $P<0.05$ )。种植体周围炎组的 TNF- $\alpha$  表达水平与种植体周围健康组比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 种植体周围健康组的 TNF- $\alpha$  含量高于健康天然牙组, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 种植体周围炎组的 TNF- $\alpha$  含量显著高于健康天然牙对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 2)。

表 2 各组龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=12$ )  
Tab 2 Comparison of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in gingival crevicular fluid among different groups ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=12$ )

Group	IL-1 $\beta$ /pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	IL-6/pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup>
Peri-implantitis group	249.04 $\pm$ 40.10	111.93 $\pm$ 36.91	176.36 $\pm$ 48.84
Peri-implant health group	217.05 $\pm$ 33.74 <sup>①</sup>	71.05 $\pm$ 20.84 <sup>②</sup>	143.74 $\pm$ 52.43
Healthy control group	179.77 $\pm$ 22.19 <sup>③④</sup>	48.09 $\pm$ 18.84 <sup>⑤⑥</sup>	126.05 $\pm$ 63.38 <sup>⑥</sup>
$F$ value	16.354	22.364	3.381
$P$ value	0.000	0.000	0.043

Note: <sup>①</sup>  $P=0.012$ , <sup>②</sup>  $P=0.000$ , compared with peri-implantitis group; <sup>③</sup>  $P=0.003$ , <sup>④</sup>  $P=0.033$ , <sup>⑤</sup>  $P=0.014$ , compared with peri-implant health group.

2.3 龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达与龈沟液量和 PD 的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示 (表 3), 种植体周围炎组龈沟液中 TNF- $\alpha$  表达水平与 PD 呈正相关 ( $r=0.600$ ,  $P=0.039$ )。

表 3 种植体周围炎组龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达与龈沟液量、PD 之间的相关性  
Tab 3 Correlation of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  with gingival crevicular fluid volume and PD in peri-implantitis group

Item	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
	$r$ value	$P$ value	$r$ value	$P$ value	$r$ value	$P$ value
PD	0.228	0.475	0.181	0.573	0.600	0.039
Gingival crevicular fluid volume	0.137	0.672	0.109	0.735	0.203	0.527

2.4 各组龈沟液量与 PD 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, 各组龈沟液量与 PD 呈正相关 ( $r=0.819$ ,  $P=0.000$ )。

3 讨论

种植体周围炎是发生在种植体周围组织的病理性状

态, 以种植体周围黏膜炎症及支持骨组织进行性吸收为特征<sup>[4]</sup>。大多数回顾性研究及动物实验发现, 同牙周炎一样, 黏膜下菌斑的持续形成会导致种植体周围严重的炎症和组织破坏<sup>[9-10]</sup>。宿主的免疫系统和致病菌在相互作用中会产生大量的细胞因子, 这类细胞因子具有一定的免疫调节和效应功能, 但其在种植体周围炎中的作用尚不明确。因此, 细胞因子在种植体周围炎的发生、发展中的作用已

受到口腔种植领域的重视。

目前, 系统性回顾研究主要集中在种植体周围龈沟液检测到的各类细胞因子(如促炎、抗炎和破骨细胞生成相关因子)与趋化因子之间的关系<sup>[11]</sup>。IL-1 $\beta$ 是与种植体周围炎关系密切的重要炎症因子, 可以抑制碱性磷酸酶的表达, 抑制组织形成, 激活破骨细胞, 刺激破骨细胞产生前列腺素 E<sub>2</sub> 并导致牙槽骨丧失<sup>[12]</sup>。另外, IL-1 $\beta$ 还可以与其他炎症介质相互作用, 如促进 IL-6、TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子等细胞因子的表达, 将炎症效应级联扩散, 放大炎症反应, 导致组织损伤加重。有研究<sup>[13]</sup>显示, 种植体周围炎位点的 IL-1 $\beta$  表达水平较健康的种植位点显著增高, 但种植体周围炎组与种植体周围黏膜炎组 IL-1 $\beta$  表达水平无显著差异。Schierano 等<sup>[14]</sup>研究表明, IL-1 $\beta$  水平与种植体周围组织的炎症程度具有相关性; Sakai 等<sup>[15]</sup>发现 IL-1 $\beta$  浓度与种植体周围骨组织的吸收有相关性, 可作为检测种植体周围炎边缘骨吸收的敏感指标。本研究结果显示种植体周围炎位点的 IL-1 $\beta$  表达水平显著高于健康的种植位点和健康天然牙位点, 且健康种植位点的 IL-1 $\beta$  也高于健康天然牙位点。该结果提示促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  参与了种植体周围炎症的发生、发展, 可用于区别种植体周围健康和炎症状态<sup>[4]</sup>。

TNF- $\alpha$  也是种植体周围炎研究的另一个关注焦点。种植体周围炎一个重要病理特征为炎症性骨吸收, 主要与局部破骨细胞骨吸收功能亢进有关。目前认为 TNF- $\alpha$  介导骨吸收主要通过促进破骨细胞分化和抑制成骨细胞分化进行<sup>[16]</sup>。有研究<sup>[17-18]</sup>表明, 种植体周围炎位点的 TNF- $\alpha$  水平较健康位点显著增高, 这与本研究结果相似。TNF- $\alpha$  含量与 PD 呈正相关, PD 的增加提示种植体和周围组织的结合遭到了破坏, 种植体周围炎症程度的加重, 说明 TNF- $\alpha$  表达水平与种植体炎症严重程度密切相关, 可间接反映种植体周围组织健康状况。系统性研究<sup>[19]</sup>也提示, TNF- $\alpha$  可作为辅助标准帮助判断种植体周围炎症。另外, 本研究中, 种植体周围炎位点和健康种植体位点的 TNF- $\alpha$  水平

无显著差异。TNF- $\alpha$  能促进破骨细胞合成和减少骨基质钙化, 促进骨质吸收, 因此推测 TNF- $\alpha$  可能参与了种植体骨组织的改建。

与牙周炎相似, 种植体周围位点的病变也以浆细胞和淋巴细胞为主; 但多形核白细胞和巨噬细胞的比例较牙周炎组织更高, 且浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞面积更广、数量更多、密度更高<sup>[18]</sup>。IL-6 主要由单核-巨噬细胞、淋巴细胞和内皮细胞在 IL-1 和 TNF- $\alpha$  诱导下产生, 可通过自分泌或旁分泌的方式在免疫应答方面发挥重要的作用, 被认为是 IL-1 和 TNF- $\alpha$  某些生物效应的放大因子<sup>[20]</sup>。有研究表明, IL-6 的表达水平与种植体周围炎活动期呈线性相关, 且其水平随着病情加重而不断升高, 其可上调破骨细胞中基质金属蛋白酶-3 的表达水平, 促进牙槽骨吸收<sup>[21]</sup>。在犬种植体周围炎龈沟液中, IL-6 及 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子参与了炎症过程, 且与骨破坏相关, 与天然牙周炎相似<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, 种植体周围炎症组龈沟液中的 IL-6 水平与种植体周围健康组和健康天然牙对照组比较, 显著升高, 提示 IL-6 参与了种植体周围炎的发生、发展, 能够较好反映种植体周围组织的炎症状态; 推测其可能通过对破骨细胞的作用, 在种植体周围骨吸收破坏方面发挥了较大的作用。

PD 可以在一定程度上反映种植体健康状况。虽然目前无法确定与健康种植位点相关的探诊范围, 但由于牙龈肿胀或探查阻力降低, 在种植体周围组织炎症的存在下经常可以观察到 PD 的增加<sup>[23]</sup>。龈沟液是一种来自牙周组织的炎症渗出液, 牙周组织的变化可通过龈沟液成分的分析而获得早期的生物化学指征。龈沟液的流出量与该位点的炎症程度呈正比, 牙龈健康者只有极少量的龈沟液<sup>[24]</sup>, 这与本研究中龈沟液量与 PD 呈正相关相符。

综上所述, 口腔种植体周围炎患者龈沟液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  均显著升高, 参与了种植体周围炎症的发生和发展, 其中 TNF- $\alpha$  与种植体炎症严重程度密切相关, 并可能参与了骨改建过程。

## 参 考 文 献

- [1] Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20): S286-S291.
- [2] Khurshid Z. Salivary point-of-care technology[J]. Eur J Dent, 2018, 12(1): 1-2.
- [3] Renvert S, Persson GR, Pihl FQ, et al. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20): S278-S285.
- [4] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis[J]. J Periodontol, 2018, 89: S267-S290.
- [5] Thoma DS, Naenni N, Figuero E, et al. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Oral Impl Res, 2018, 29: 32-49.
- [6] 王丽娜. 吸烟对牙周基础治疗前后龈沟液中 C 反应蛋白水平影响[J]. 医学信息, 2015(40):315-316.
- [7] Payne JB, Reinhardt RA, Masada MP, et al. Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-1 beta levels and patient estrogen status[J]. J Periodont Res, 1993, 28(6 Pt 1): 451-453.
- [8] 黄仕禄, 牟雁东, 雍苓, 等. IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  在种植体和天然牙周围龈沟液中的比较研究[J]. 中国口腔种植学杂志, 2016, 21(1):1-5.



- [9] Renvert S, Polyzois I. Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(Suppl 16): S172-S186.
- [10] Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, et al. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses[J]. Clin Oral Impl Res, 2017, 28(8): 1005-1012.
- [11] Faot F, Nascimento GG, Bieleman AM, et al. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis[J]. J Periodontol, 2015, 86(5): 631-645.
- [12] Patel RP, Amirsetty R, Kalakonda B, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid interleukin 1 $\beta$  and interleukin-8 in patients with severe chronic periodontitis among a rural population in India[J]. Niger Med J, 2018, 59(4): 33-38.
- [13] Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review[J]. J Periodont Res, 2016, 51(6): 689-698.
- [14] Schierano G, Pejrone G, Brusco P, et al. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation[J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(6): 532-538.
- [15] Sakai A, Ohshima M, Sugano N, et al. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array[J]. J Periodontol, 2006, 77(5): 856-864.
- [16] Böhm C, Derer A, Axmann R, et al. RSK2 protects mice against TNF-induced bone loss[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 9): 2160-2171.
- [17] Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2013, 12(1): 75-80.
- [18] Belibasakis GN, Charalampakis G, Bostanci N, et al. Peri-implant infections of oral biofilm etiology[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 830: 69-84.
- [19] Faot F, Nascimento GG, Bieleman AM, et al. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis[J]. J Periodontol, 2015, 86(5): 631-645.
- [20] Fathy SA, Mohamed MR, Ali MAM, et al. Influence of IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Biomarkers, 2019, 24(1): 43-55.
- [21] 林益强, 冯云霞, 刘名艳, 等. 正畸治疗过程中支抗种植体周围龈沟液中 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(6): 845-847.
- [22] 孙志新, 张云涛. 口腔种植体周围炎与白细胞介素间的关系[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(2): 221-224.
- [23] Fuchigami K, Munakata M, Kitazume T, et al. A diversity of peri-implant mucosal thickness by site[J]. Clin Oral Implants Res, 2017, 28(2): 171-176.
- [24] Sharma CG, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease[J]. J Periodontol, 2006, 77(10): 1674-1680.

[收稿日期] 2020-02-04

[本文编辑] 吴 洋

## 学术快讯

### 全健康研究中心与老挝热带病与公共卫生研究所签署战略合作协议

2020年12月24日,全健康研究中心与老挝热带病与公共卫生研究所战略合作协议签约仪式在上海交通大学医学院-中国热带病研究中心全球健康学院举行。根据此次签署的战略合作协议,双方将共建全健康联合实验室及教学基地,开展全健康研究学术国际交流合作,培养具有全球视野的高层次国际化人才。

全健康研究中心主任周晓农、老挝热带病与公共卫生研究所所长 Sengchanh Kounnavon、全球健康学院专职副院长郭晓奎以及老挝热带病与公共卫生研究所热带地区健康国际项目主任 Somphou Sayasone“云”签署战略合作协议。

热带病防控是全球健康学院及全健康研究中心的重要研究方向之一。本次战略合作协议的签署将为全健康真实世界研究战略布局打下坚实的基础,为推进全球健康治理、贡献中国智慧发挥重要作用。