

正畸牙齿移动过程中肝细胞生长因子和白细胞介素-2 在龈沟液中的变化

王宏宇, 郑 嵘, 吴立鹏

(佳木斯大学附属口腔医院口腔正畸科, 黑龙江 佳木斯 154000)

摘要:目的 通过测定在牙齿移动过程中不同时间段肝细胞生长因子和白细胞介素-2 在龈沟液中的含量, 研究牙周骨组织改建过程中肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的变化趋势, 分析肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的动态变化过程, 并分析其具有的临床意义。方法 选择正畸患者 10 例, 分别在正畸加力前, 正畸加力后 1 h, 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 30 d 收集患者的龈沟液, 用 ELISA 试剂盒测定肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的表达水平。结果 在正畸加力过程中, 随着牙齿的移动, 正畸患者龈沟液中肝细胞生长因子的表达在加力 1 h, 1 d, 3 d, 7 d 均高于正畸加力前, 在 7 d 达到峰值, 随后逐渐下降, 并逐渐恢复到基线水平, 白细胞介素-2 的表达在加力 1 h, 1 d, 3 d 均高于正畸加力前, 3 d 达到峰值, 随后逐渐下降, 并逐渐恢复到基线水平。结论 肝细胞生长因子和白细胞介素-2 都是人体的重要炎症因子, 肝细胞生长因子和白细胞介素-2 在正畸牙齿移动过程中龈沟液内的表达呈现先升高后降低的趋势, 龈沟液内的肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的表达水平可以反映出牙周组织的炎症状况, 对这两种因子的检测有助于判断正畸治疗的效果。

关键词: 正畸牙齿移动; 肝细胞生长因子; 白细胞介素-2; 龈沟液

中图分类号: R783.56

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.08.023

文章编号: 1006-1959(2018)08-0075-03

Changes of Hepatocyte Growth Factor and Interleukin-2 in Gingival Crevicular Fluid during Orthodontic Tooth Movement

WANG Hong-yu, ZHENG Rong, WU Li-peng

(Department of Orthodontics, Stomatology Hospital, Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of hepatocyte growth factor and interleukin-2 during periodontal bone remodeling by measuring the content of hepatocyte growth factor and interleukin-2 in gingival crevicular fluid during different periods of tooth movement. To analyze the dynamic changes of hepatocyte growth factor and interleukin-2, and analyze their clinical significance. Methods 10 orthodontic patients were selected, and the gingival crevicular fluid was collected before orthodontic force application, 1 h, 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, and 30 d after orthodontic force application. The expression of hepatocyte growth factor and interleukin-2 was measured by ELISA kit. Results In the process of orthodontic force, with the movement of teeth, the expression of hepatocyte growth factor in the gingival crevicular fluid of orthodontic patients was increased for 1 h, 1 d, 3 d, and 7 d before orthodontic force. The peak value was reached on the 7th day, then gradually decreased, and gradually returned to baseline levels. The expression of IL-2 was increased for 1 h, 1 d, and 3 d before the orthodontic force, peaked at 3 d, followed by gradually decreased and gradually returned to baseline levels. Conclusion Both hepatocyte growth factor and interleukin-2 are important inflammatory factors in the human body. The expression of hepatocyte growth factor and interleukin-2 in gingival crevicular fluid during the course of orthodontic tooth movement firstly increases and then decreases. The expression levels of hepatocyte growth factor and interleukin-2 in gingival crevicular fluid can reflect the inflammatory status of periodontal tissues. The detection of these two factors is helpful to determine the effect of orthodontic treatment.

Key words: Orthodontic tooth movement; Hepatocyte growth factor; Interleukin-2; Gingival crevicular fluid

在正畸加力后, 随着牙齿的移动, 牙周组织中的成骨细胞和破骨细胞在加力过程中受到激活, 使牙周组织的炎症反应被激发, 从而使牙周组织达到改建的目的, 压力侧牙槽骨吸收, 张力侧牙槽骨增生, 使牙齿移动到新的位置达到平衡, 从而达到矫治的

作者简介: 王宏宇 (1989.4-), 女, 黑龙江佳木斯人, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 口腔正畸学方向

通讯作者: 吴立鹏 (1963.4-), 男, 黑龙江富锦人, 本科, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 固定矫治器, 活动矫治器的应用和临床常见疑难错位畸形的矫治和预防

目的^[1]。所以很多学者都认为正畸牙齿的移动过程, 实质上就是牙周组织的慢性炎症反应过程^[2], 故经常应用牙周组织内的炎症细胞因子来研究正畸牙齿的移动^[3-5]。近年研究发现, 在炎症状态下, 牙周膜细胞和牙龈成纤维细胞可以分泌肝细胞生长因子, 肝细胞生长因子含量增高, 且与白细胞介素-2、白细胞介素-6、前列腺素 E2、肿瘤坏死因子- α 等呈剂量依赖性。白细胞介素-2 是人体重要的致炎因子, 被确定与破骨细胞在骨吸收中的活力有关, 骨吸收的

出现是正畸牙齿发生移动的临界因素^[6],在这一机械负荷向生物反应转化过程中,是由多种细胞因子共同参与完成的^[7,8]。白细胞介素-2 是其中的一种,是重要的炎症反应标志物。因此,研究肝细胞生长因子及白细胞介素-2 在龈沟液中的含量变化,可以了解牙周组织的炎症反应过程,能够为正畸医生提供一定的临床指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6~10 月就诊于佳木斯大学附属口腔医院正畸科的 10 名患者,年龄 11~25 岁,全身情况良好,近 3 个月未服用消炎止痛类药物,近六个月未服用抗生素,牙周状态良好,龈沟探诊深度<3 mm,X 线显示无明显牙槽骨吸收,需进行拔牙矫治,每名患者选取一颗需远中移动的尖牙为实验牙,共 10 颗。

1.2 实验方法

1.2.1 口腔卫生宣教 给患者讲解口腔卫生知识,教会患者正确的刷牙方法,保持良好的口腔卫生。

1.2.2 正畸矫治器安放及加力 患者拔牙后,选取一颗尖牙为实验牙,第一磨牙粘带环,双尖牙,尖牙,侧切牙,切牙粘带托槽,使用方丝弓矫治技术。分别收集正畸加力前,正畸加力后 1 h,1 d,3 d,7 d,14 d,30 d 的龈沟液,每次取龈沟液之前都用棉卷隔湿所选牙位,防止唾液及血液污染,将 40 号吸潮纸尖插入所选定的位点龈沟内,直到感觉有阻力为止,停留 30 s,迅速将吸潮纸尖放入之前称好重量的,经过高温杀菌的 EP 管中,EP 管密封,称量重量,两次差值为龈沟液重量,放入-80℃的超低温冰箱冷冻,批量待检。

1.2.3 收集完龈沟液样本后记录菌斑指数 (plaque index,PLI), 牙龈指数 (gingival index,GI), 出血指数 (bleeding index,BI), 牙周探诊深度 (probing depth,PD),从而评估实验者牙周健康状况。

1.2.4 检测的时候,将样本从-80℃的冰箱中取出,室温下解冻,在漩涡混合器上震荡 2 min,在 4℃温度下以 2000 r/min 离心 10 min。

1.2.5 用 ELISA 试剂盒检测龈沟液内肝细胞生长因子及白细胞介素-2 的含量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理。实验数据以($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素的方差分析比较正畸尖牙移动前后各个时间点肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的浓度变化。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牙周状况参数比较 戴方丝弓固定矫治器患者正畸加力后与正畸加力前相比,患者口腔卫生状况良好,牙周组织健康,龈缘区有少量菌斑附着,但是视诊不可见,龈缘颜色粉红,质韧,没有红肿增生现象发生,探诊不出血,加力前后 $PLI\leq 2, BI\leq 1, PD<3$ mm。

2.2 不同时间点龈沟液中肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的浓度改变 分别以正畸加力前龈沟液中肝细胞生长因子和白细胞介素-2 的平均浓度为基准,肝细胞生长因子的浓度在加力后变化呈时间依赖性,肝细胞生长因子的含量在固定矫治器正畸加力后 1 d 开始明显上升,3 d 持续升高,7 d 后逐渐下降,并逐渐恢复到基线水平,白细胞介素-2 的含量在固定矫治器正畸加力后 1 d 开始明显升高,3 d 后逐渐开始下降,并逐渐恢复到基线水平,见表 1。

表 1 不同时间点龈沟液中 HGF 与 IL-2 含量($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

时间	HGF	IL-2
加力前	75.46±7.45	31.40±2.57
1 h	85.55±7.63*	46.65±7.11*
1 d	96.12±6.71*	55.56±8.18*
3 d	103.45±6.52*	69.81±6.92*
7 d	113.44±6.29*	58.66±8.50*
14 d	92.86±5.65*	53.46±6.55*
30 d	84.80±4.05*	38.85±4.78*

注: * 与同组加力前比较 $P<0.05$

3 讨论

本实验对每位受试者进行了多次口腔卫生宣教,所选的实验对象也是依从性非常好的患者,正畸治疗过程中各项牙周临床指标较治疗前没有特别明显的变化,排除了由于牙周组织健康状况改变所导致的龈沟液体积、成分发生变化这一因素,这是本研究得以开展的前提条件。

最近几年有关应力作用对龈沟液中细胞因子的表达变化的研究项目非常多,Uematsu 等运用 ELISA 法检测戴用固定矫治器的牙齿受到适当的正畸力作用后的第 1 天,第 3 天及第 7 天,龈沟液中细胞因子的浓度变化,发现正畸加力后的牙齿第 1 天,表皮生长因子、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6 水平升高,第 7 天后恢复到初始浓度,可以理解为龈沟液中细胞因子浓度的变化与正畸牙齿的位置移动有关。刘红^[9]等建立大鼠正畸牙移动模型,支抗为上颌的切牙,镍钛螺旋弹簧拉恒磨牙向近中移动,观察正畸牙移动过程中肝细胞生长因子在牙周组织中的表达和分布。结果显示:正畸加力前肝细

胞生长因子的含量分散均匀,在牙周组织中呈弱阳性表达,而正畸加力后肝细胞生长因子的浓度水平在正畸施加力第 5 天浓度到达峰值,然后随着时间的推移降低,说明肝细胞生长因子参与了正畸牙周组织的改建过程,正畸加力过程引起肝细胞生长因子的浓度变化。肝细胞生长因子在龈沟液中的含量在固定矫治器正畸加力后第 1 天开始上升,第 3 天持续升高,第 7 天后开始逐渐下降,并逐渐恢复到基线水平。正畸加力后肝细胞生长因子的含量随着时间而变化,呈现规律性的改变。

白细胞介素-2 是 T 细胞和 NK 细胞产生的 15.5 ku 糖蛋白,是机体最主要、最强有力的 T 细胞生长因子,它是机体正常免疫功能的重要保障环节。白细胞介素-2 是 T 细胞分泌的致炎症细胞因子,该细胞因子参与 B 细胞的激活,激发巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞和破骨细胞的活力,与其他细胞因子如白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8 等相比较,白细胞介素-2 还被证实与破骨细胞在骨吸收中的活力有关,被确定在牙周病的发病机制中牙槽骨的吸收发挥重要作用。破骨细胞与成骨细胞共同作用于骨的吸收与增殖,共同完成正畸过程中牙槽骨的改建。随着正畸加力过程白细胞介素-2 的含量逐渐升高,到第 3 天后逐渐下降,加力后 14~30 d 龈沟液中白细胞介素-2 水平降低比较明显,提示正畸牙齿移动中后期的牙槽骨骨吸收量是减少的,其他学者的研究也得出了相似的结论^[9]。因此,可以认为正畸力加力后,正畸牙齿的生物反应非常的迅速,但随着时间的推移,加力单位随牙齿移动力值快速衰减,导致白细胞介素-2 水平在 14~30 d 降低比较明显,并逐渐恢复到基线水平,提示白细胞介素-2 水平一定程度上反映了正畸牙受力以后骨改建状况和牙移动机制,是正畸牙移动机制研究较敏感的生化指标之一。想要更加深入的了解正畸牙齿移动过程中牙槽骨改建和牙的位置移动,还需要在今后的实验中对其他较为特异的骨形成标志物作进一步研究和探讨。

在正畸加力过程中肝细胞生长因子和白细胞介素-2 均出现了先升高后降低的趋势,说明肝细胞生长因子和白细胞介素-2 都参与了牙周组织改建的过程,在牙周改建过程中虽然是一个炎症反应过程,但是患者牙周状况良好,说明在正常力值范围内,戴用固定矫治器并不会引起牙周支持组织的丧失。

现今为止,正畸牙齿受到矫治力后移动的生物学机理尚不十分清楚。检测正畸牙齿受到矫治力后龈沟液内生物因子含量变化的方法直接且无损伤,为研究牙齿正畸移动的生物学机制提供了一种非常便捷而且可行的实验途径^[10]。近几年来,正畸加力后龈沟液中生化介质水平变化的研究成为正畸领域研究的热点之一,有关肝细胞生长因子和白细胞介素-2 在正畸牙移动机制中的作用,目前还较少有这方面的报道。影响肝细胞生长因子和白细胞介素-2 在龈沟液中含量变化的因素很多,如患者的年龄、性别、取样的牙位、每个牙的位点、力值大小等,均有待进一步的研究。

参考文献:

- [1]包幸福,胡敏.正畸牙移动中骨吸收机制及其调控的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2012,39(2):187-189.
- [2]Ozel N,Aksoy A.Evaluation of interleukin-1 β level and oxidative status in gingival crevicular fluid during rapid maxillary expansion[J].Arch Oral Biol,2018,90:74-79.
- [3]Atsawasuwan P,Lazari P.Secretory microRNA-29 expression in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement [J].PLoS One.2018,13(3):1371.
- [4]许恒溪,邢洪波.正畸牙齿移动过程中 Pentraxin-3 在龈沟液中表达水平的研究[J].甘肃医药,2016,4(6):255-257.
- [5]程梦.牙周基础治疗对重度侵袭性牙周炎血清及龈沟液中肿瘤坏死因子- α ,白细胞介素-4 水平的影响[J].临床合理用药杂志,2017,10(5),148-149.
- [6]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):349.
- [7]Grant M,Wilson J,Rock P,et al.Induction of cytokines,MMP9, TIMPs,RANKL and OPG during orthodontic tooth movement [J].The European Journal of Orthodontics,2013,54(3):644-651.
- [8]Ribagi L S,Rashkova M R.Matrix Metalloproteinase-8 And Interleukin-1 β In Gingival Fluid Of Children In The First Three Months Of Orthodontic Treatment With Fixed Appliances[J].Folia medica,2012,54(3):50-56.
- [9]刘红,米丛波,祝军.正畸力作用下大鼠炎症牙周组织中肝细胞生长因子的表达[J].中国组织工程研究,2014,18(15):2377-2382.
- [10]苏哲君,张兴乐,王鹏.正畸力对牙周组织改建的影响[J].承德医学院学报,2013,30(6):466-468.
- [11]Kapoor P,Kharbanda O P,Monga N,et al.Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid:a systematic review [J].Progress in orthodontics,2014,15(1),65.

收稿日期:2017-11-30;修回日期:2017-12-7

编辑/李桦