

# 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在慢性根尖周炎中的作用研究

杨晓飞<sup>1</sup>, 格格塔娜<sup>2</sup>, 杨昱藩<sup>3</sup>

(1. 内蒙古医科大学口腔医学院, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 内蒙古医科大学附属医院口腔科, 内蒙古 呼和浩特 010000;

3. 内蒙古自治区人民医院口腔科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

**摘要:**炎症细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作为促炎细胞因子,其在许多炎症性疾病中起着重要的作用。而慢性根尖周炎是一种以根尖周组织炎症和牙槽骨破坏为特征的慢性炎症性疾病,大量研究表明 TNF- $\alpha$  可能与慢性根尖周炎的发病机制有关。本文就 TNF- $\alpha$  的生产细胞及其家族成员与受体、信号通路、生物学效应及其在慢性根尖周炎中的表达及作用作一综述,以期慢性根尖周炎诊治提供参考。

**关键词:**慢性根尖周炎;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;生物学效应

**中图分类号:**R781.34+1

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.011

**文章编号:**1006-1959(2021)21-0046-03

## Role of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ in Chronic Apical Periodontitis

YANG Xiao-fei<sup>1</sup>, GEGEN Ta-na<sup>2</sup>, YANG Yu-fan<sup>3</sup>

(1. School of Stomatology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;

2. Department of Stomatology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;

3. Department of Stomatology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

**Abstract:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a proinflammatory cytokine, plays an important role in many inflammatory diseases. Chronic apical periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by periapical tissue inflammation and alveolar bone destruction. A large number of studies have shown that TNF- $\alpha$  may be related to the pathogenesis of chronic periapical periodontitis. This article reviews the production cells of TNF- $\alpha$  and its family members and receptors, signaling pathways, biological effects and their expression and role in chronic periapical periodontitis, in order to provide reference for the diagnosis and treatment of chronic periapical periodontitis.

**Key words:** Chronic apical periodontitis; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Biological effect

慢性根尖周炎 (chronic apical periodontitis, CAP)通常是根管系统感染后引起的,这种类型的病变是一种由牙髓组织和根管中复杂的微生物感染引起的炎症<sup>[1,2]</sup>。炎症的特点是牙髓组织破坏和根尖周围的骨吸收,慢性炎症的发展和骨组织的破坏是宿主防御机制未能彻底消除炎症的结果<sup>[3]</sup>。在过去的几十年中,许多研究探索并且明确慢性根尖周炎的发病机制和致病过程,但免疫细胞和细胞因子的确切作用以及细胞、细胞因子和其他炎症因子之间的相互作用尚未完全阐明<sup>[4-6]</sup>。细胞因子在人类先天和适应性免疫反应中起着重要作用,在限制持续或过度炎症反应的潜在伤害作用方面也具有重要作用<sup>[7,8]</sup>。大量研究已经证明了细胞因子在慢性根尖周炎中的存在和作用<sup>[9,10]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是一种促炎细胞因子,已被证明在提高破骨细胞前体敏感性和参与骨吸收方面具有潜在的重要作用<sup>[10]</sup>。然而, TNF- $\alpha$ 在慢性根尖周疾病的具体作用尚不清楚。本文主要介绍 TNF- $\alpha$ 生物学的相关特点以及 TNF- $\alpha$ 在慢性根尖周炎中的存在和作用,以期临床治疗提供参考。

**作者简介:**杨晓飞(1994.11-),男,内蒙古乌兰察布人,硕士研究生,住院医师,主要从事牙体牙髓学疾病诊治与研究

**通讯作者:**格格塔娜(1977.3-),女,内蒙古呼和浩特人,博士,主任医师,教授,主要从事口腔内科学疾病诊治研究

## 1 TNF- $\alpha$ 生产细胞和 TNF 超家族

TNF- $\alpha$ 是一种细胞因子,最初被确定为某些肿瘤中出血性坏死的一种因子<sup>[11]</sup>。它由巨噬细胞、单核细胞和 NK 细胞分泌,并以跨膜类型和分泌型两种形式存在<sup>[11,12]</sup>。在确定 TNF 为巨噬细胞产物后,从淋巴细胞中分离出淋巴毒素- $\alpha$ ,这两个分子具有 50% 的氨基酸序列同源性,并与同一个受体结合,从而分别被命名为 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。根据与 TNF- $\alpha$  的序列同源性,随后又发现了 17 个 TNF 超家族(TNF super families, TNFSF)成员,其包括 19 个在调节细胞功能中起重要作用的配体<sup>[13]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 的受体家族成员、信号通路和生物学效应

TNFs 能够结合多种 TNFRs,这种结合增强了信号传递的灵活性。许多 TNF/TNFR 在免疫系统被表达,它们在宿主防御、炎症、细胞凋亡、自身免疫性疾病和组织发生中起着重要作用<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$ 能够结合两种形式的 TNFR,分别为 TNFR1 和 TNFR2,其属于 I 型膜蛋白。TNFR 由细胞外、细胞跨膜和细胞内三部分组成。由于 TNFR1 含有死亡结构域,而 TNFR2 缺乏死亡结构域,因此 TNF- $\alpha$ 主要通过 TNFR1 而不是 TNFR2 结合来促进细胞凋亡<sup>[14,15]</sup>。TNF- $\alpha$ 有 3 种传导信号的方法:①C 依赖的凋亡;②招募撕裂蛋白以诱导细胞凋亡;③招募 TRAF2 以激活 NF- $\kappa$ B 和 JNK 信号通路<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$ 有许多生

物活性,当促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡被打破时,它在免疫反应中起着重要的作用<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$ 的促炎作用可表现为直接促进白细胞活化,如淋巴细胞(T和B细胞)、巨噬细胞和自然杀伤细胞、急性期蛋白释放和内皮细胞活化。此外,TNF- $\alpha$ 等细胞因子通过调节胶原酶活性来调节成纤维细胞的活性和胶原的形成<sup>[17]</sup>。简而言之,TNF- $\alpha$ 的生物学效应包括白细胞的激活、破骨细胞的诱导、改善中性粒细胞的吞噬作用、发热的诱导、急性期蛋白的释放和内皮细胞的激活。

### 3 TNF- $\alpha$ 与慢性根尖周炎的相关性研究

人类对慢性根尖周炎中TNF- $\alpha$ 的首次研究是检测和鉴定产生TNF- $\alpha$ 的细胞,在这项研究中对手术中获得的新鲜组织样本进行光镜和电镜观察,并用抗TNF- $\alpha$ 的单克隆抗体进行免疫组织化学分析。超微结构研究表明<sup>[18]</sup>,一些巨噬细胞具有细胞外分泌活性,并具有浆细胞样单核细胞的特征,这表明一小部分巨噬细胞处于活跃的细胞因子产生状态。Dessaune Neto N等<sup>[19]</sup>研究显示,慢性根尖周炎患者根尖低密度阴影较小,根尖周肉芽肿(病灶大小 $<5$  cm)中TNF- $\alpha$ 的表达水平显著升高,表明TNF- $\alpha$ 主要触发细胞凋亡和坏死不敏感组织,可能与骨髓炎和根尖周炎有关,也可能参与骨骼内稳态,包括破骨细胞的形成和颌面部的骨吸收。Franca GM等<sup>[20]</sup>研究表明,根尖周炎对致病菌有强烈的炎症反应,疱疹病毒作为根尖周病变的非必要病原体,可加重炎症,EB病毒阳性病变的TNF- $\alpha$ 表达明显高于EB病毒阴性病变。另有研究表明<sup>[21]</sup>,EB病毒阳性病变中促炎细胞因子Notch2、Jagged1和RANKL(TNF超家族的一员)的水平高于未感染者,提示巨噬细胞中Notch2和Jagged1的激活导致RANKL剂量依赖性破骨细胞分化。

此外,首次体外研究证实TNF- $\alpha$ 诱导的人牙髓成纤维细胞能表达VEGF mRNA基因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又称血管通透性因子,在新生血管形成中起着重要作用。TNF- $\alpha$ 诱导VEGF mRNA基因表达,这种作用可能通过促进血管网的扩张而部分破坏牙髓和根尖周组织<sup>[22]</sup>。Qureshi WU等<sup>[23]</sup>研究探讨了TNF- $\alpha$ 在RCs发病机制中的作用,利用不同浓度的TNF- $\alpha$ 刺激哺乳动物上皮细胞系增殖,结果表明TNF- $\alpha$ 低浓度刺激上皮细胞增殖,而高浓度抑制上皮细胞增殖,这个可能是一种偶然的控制机制,也解释了为什么囊肿不能无限期地继续生长。Lu WL等<sup>[24]</sup>研究中将健康人前磨牙的根表面的HPDLCs收集并保存在Eagle培养基中,在抑制NLRP6表达后,用大肠杆

菌LPS诱导HPDLCs细胞0、0.25、0.5、1、3或6 h,收集细胞作进一步分析,结果表明LPS诱导的NF- $\kappa$ B和ERK信号转导增强,NLRP6沉默后TNF- $\alpha$ 水平升高。

Taira TM等<sup>[25]</sup>的动物实验研究中将大鼠单侧交感神经切断,将磨牙牙髓暴露于口腔菌群中,造成根尖病变,以完整切牙的牙髓作对照,结果显示IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 在未暴露牙髓中均有表达,提示交感神经抑制根尖周病变中IL-1 $\alpha$ 的表达,刺激健康大鼠牙髓中TNF- $\alpha$ 的表达。Bain JL等<sup>[26]</sup>研究表明,与健康母鼠生出的幼鼠相比,患有慢性根尖周炎的母鼠生出的幼鼠脑组织中TNF- $\alpha$ 的浓度明显更高。Tsosura TVS等<sup>[27]</sup>研究还表明,母鼠的慢性根尖周炎可以促进幼鼠的胰岛素抵抗,损害幼鼠的胰岛素信号传导的初始步骤,并显著增加TNF- $\alpha$ 的表达。Cintra LT等<sup>[28]</sup>研究评估了单颗牙齿或多颗牙齿的根尖周炎是否影响血清炎症介质水平,结果表明单牙和多牙组大鼠血清NO水平显著低于对照组。然而,NO在根尖周炎中的作用尚不清楚,考虑原因可能由于TNF- $\alpha$ 能刺激NO的产生,低浓度的NO可能增加这些促炎细胞因子的产生,从而加重炎症。Wang F等<sup>[29]</sup>研究探讨了TNF- $\alpha$ 对BMP9诱导的牙尖乳头干细胞(SCAPs)成骨分化的影响,结果表明TNF- $\alpha$ 在尖周炎的发展过程中被释放,与尖周骨周围缺损面积呈正相关。Azuma MM等<sup>[30]</sup>将28只雄性Wistar大鼠随机分为4组:未处理组(C组)、 $\omega$ -3pufas处理组(C-O组)、牙髓暴露诱导AP组(AP组)和 $\omega$ -3pufas处理牙髓暴露诱导AP组(AP-O组),结果表明C-O组和AP-O组中TNF- $\alpha$ 的浓度偏低,提示 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸可能通过NF- $\kappa$ B的调节降低TNF- $\alpha$ 的表达。

### 4 总结

TNF- $\alpha$ 与慢性根尖周炎具有一定的相关性,但目前关于TNF- $\alpha$ 如何参与该病发病机制尚不清楚,认为可能与根管感染引起TNF- $\alpha$ 升高有关,但这种反应如何调节炎症性骨吸收的确切机制仍有待临床进一步研究。作为一种促炎细胞因子,一小部分TNF- $\alpha$ 能刺激炎症介质的产生,但大部分TNF- $\alpha$ 通过促进破骨细胞的发育破坏骨内稳态,导致根尖周骨破坏。在未来关于TNF- $\alpha$ 与慢性根尖周炎的研究方向应该阐明TNF- $\alpha$ 是如何参与慢性根尖周炎的发病机制,为未来口腔临床以及实验提供更深入更有价值的依据。

### 参考文献:

- [1] Wei L, Xu M, Xiong H. An update of knowledge on the regulatory role of Treg cells in apical periodontitis [J]. Oral Dis,

2021,27(6):1356-1365.

[2]Freire MS,Oliveira NG,Lima SMF,et al.IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development [J].J Proteomics,2021(233):104080.

[3]Kumar G,Tewari S,Tagg J,et al.Can Probiotics Emerge as Effective Therapeutic Agents in Apical Periodontitis? A Review [J].Probiotics Antimicrob Proteins,2021,13(2):299-314.

[4]Salles AG,Antunes LAA,Carvalho PA,et al.Association Between Apical Periodontitis and TNF- $\alpha$  -308 G>A Gene Polymorphism: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Braz Dent J,2017,28(5):535-542.

[5]Bracks IV,Armada L,Goncalves LS,et al.Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts[J].J Endod,2014,40(1):63-68.

[6]Takahashi K.Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease[J].Int Endod J,1998,31(5):311-325.

[7]Braz-Silva PH,Bergamini ML,Mardegan AP,et al.Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review[J].Acta Odontol Scand,2019,77(3):173-180.

[8]Neurath MF.Cytokines in inflammatory bowel disease [J].Nat Rev Immunol,2014,14(5):329-342.

[9]Bodmer JL,Schneider P,Tschopp J.The molecular architecture of the TNF superfamily[J].Trends Biochem Sci,2002,27(1):19-26.

[10]Braz-Silva PH,Bergamini ML,Mardegan AP,et al.Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review[J].Acta Odontol Scand,2019,77(3):173-180.

[11]Holbrook J,Lara-Reyna S,Jarosz-Griffiths H,et al.Tumour necrosis factor signalling in health and disease[J].F1000Res,2019(8):F1000 Faculty Rev-111.

[12]Godfrey MS,Friedman LN.Tuberculosis and biologic therapies:Anti-TNF- $\alpha$  and beyond[J].Clin Chest Med,2019(40):721-739.

[13]Dostert C,Grusdat M,Letellier E,et al.The TNF Family of Ligands and Receptors[J].Physiological Reviews,2019(99):115-160.

[14]Brenner D,Blaser H,Mak TW.Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die [J].Nat Rev Immunol,2015,15(6):362-374.

[15]Probert L.TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects [J].Neuroscience,2015(302):2-22.

[16]Guo X,Wang SL,Godwood A.Pharmacodynamic biomarkers and differential effects of TNF [J].Int J Rheum Dis,2019,22(4):646-653.

[17]Gisbert JP,Chaparro M.Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofaci-

tinib) During Pregnancy: A Review[J].Drugs,2020,80(11):1085-1100.

[18]Luciano A,Adriano P,Manlio Q,et al.Immunoreactivity for Interleukin1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  [J].Journal of Endodontics,2019(17):483-487.

[19]Dessaune Neto N,Porpino MTM,Antunes HDS,et al.Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis [J].J Appl Oral Sci,2018(26):e20170455.

[20]Franca GM,Carmo AFD,Costa Neto H,et al.Macrophages subpopulations in chronic periapical lesions according to clinical and morphological aspects[J].Braz Oral Res,2019(33):e047.

[21]Jakovljevic A,Nikolic N,Carkic J,et al.Notch-a possible mediator between Epstein-Barrvirus infection[J].Acta Odontologica,2019(78):126-131.

[22]Deudero JJ,Caramelo C,Castellanos MC,et al.Induction of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  gene expression by vascular endothelial growth factor [J].J Biol Chem,2008,283(17):11435-11444.

[23]Qureshi WU,Iidris M,Khan SA.Role of tumour necrosis factor in pathogenesis of radicular cyst[J].J Ayub Med Coll Abbotabad,2011,23(2):87-89.

[24]Lu WL,Zhang L,Song DZ,et al.NLRP6 suppresses the inflammatory response of human periodontal ligament cells by inhibiting NF- $\kappa$ B and ERK signal pathways [J].Int Endod J,2019,52(7):999-1009.

[25]Taira TM,Lima V,Prado DS,et al.NLRP12 Attenuates Inflammatory Bone Loss in Experimental Apical Periodontitis [J].J Dent Res,2019,98(4):476-484.

[26]Bain JL,Lester SR,Henry WD,et al.Association between maternal periapical lesions and brain inflammation in rat pups [J].Arch Oral Biol,2013,58(3):266-271.

[27]Tsosura TV,Schiba FY,Mattera MSLC,et al.Maternal apical periodontitis is associated with insulin resistance in adult offspring[J].Int Endod J,2019,52(7):1040-1050.

[28]Cintra LT,Samuel RO,Azuma MM,et al.Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide[J].J Endod,2016,42(5):747-751.

[29]Wang F,Jiang Y,Huang X,et al.Pro-Inflammatory Cytokine TNF- $\alpha$  Attenuates BMP9-Induced Osteo/Odontoblastic Differentiation of the Stem Cells of Dental Apical Papilla (SCAPs) [J].Cell Physiol Biochem,2017,41(5):1725-1735.

[30]Azuma MM,Gomes-Filho JE,Ervolino E,et al.Omega-3 Fatty Acids Reduce Inflammation in Rat Apical Periodontitis[J].J Endod,2018,44(4):604-608.

收稿日期:2021-05-14;修回日期:2021-05-26

编辑/杜帆