

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.19.006

文章编号: 1005-8982 (2025) 19-0036-05

综述

多组学视角下种植体周围炎发病机制及精准干预策略研究进展*

黄飞¹, 陈娜²

(1. 彭州市中医医院 口腔科, 四川 成都 611930; 2. 重庆医科大学附属口腔医院 种植科,
重庆 401147)

摘要: 随着多组学技术的突破性发展, 种植体周围炎的研究已从传统病因分析转向分子网络调控机制探索。该文综述微生物组-宿主互作在疾病发生中的作用, 拟阐述牙龈卟啉单胞菌外膜囊泡通过microRNA-143介导Toll样受体4/核因子κB通路激活的新机制; 通过16S rRNA基因测序构建的微生物风险指数(MBindex), 结合代谢物特征建立的机器学习模型; 仿生递药系统及光动力疗法联合牙龈间充质干细胞外泌体的协同再生效应。这些进展为建立“预测-预防-个性化”诊疗模式提供了理论依据。

关键词: 种植体周围炎; 多组学分析; 微生物-宿主互作; 精准医学; 组织工程

中图分类号: R783

文献标识码: A

Research progress on the pathogenesis and precision intervention strategies for peri-implantitis from a multi-omics perspective*

Huang Fei¹, Chen Na²

(1. Department of Stomatology, Pengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan 611930, China; 2. Department of Implantology, Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China)

Abstract: With the breakthrough development of multi-omics technologies, research on peri-implantitis has shifted from traditional etiological analysis to the exploration of molecular network regulatory mechanisms. This article systematically reviews the critical role of microbiome-host interactions in disease pathogenesis, revealing a novel mechanism by which *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles activate the TLR4/NF-κB pathway through miR-143 mediation. A machine learning model was established by combining the Microbial Risk Index (MBindex) constructed through 16S rRNA gene sequencing with metabolite characteristics. The synergistic regenerative effects of biomimetic drug delivery systems combined with photodynamic therapy and gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes are also discussed. These advancements provide a theoretical foundation for establishing a "predict-prevent-personalize" diagnostic and treatment paradigm.

Keywords: peri-implantitis; multi-omics analysis; microbiome-host interaction; precision medicine; tissue engineering

种植体周围炎是种植修复后常见的生物并发症, 其发病机制呈现多因素交互作用特征, 涉及微

生物群落失调、宿主免疫应答异常及局部微环境改变等^[1]。种植体周围炎的核心发病机制是致病菌生

收稿日期: 2025-04-07

* 基金项目: 四川省卫生健康委员会科技项目(No: 2022-JDXM021)

物膜破坏宿主免疫平衡, 以牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 为代表的病原体通过释放毒性物质激活炎症信号通路, 促使大量炎症因子产生, 同时改变局部代谢环境, 刺激破骨细胞活性, 最终导致种植体周围骨质破坏^[2-3]。目前临床诊断主要依靠出血、溢脓等晚期症状, 而常规治疗方法难以彻底清除生物膜, 且易引发细菌耐药问题。近年来, 多组学技术的快速发展推动研究从临床观察深入至分子机制解析, 微生物组-宿主互作在疾病发生中的作用日益明确^[4]。有研究表明, 牙龈卟啉单胞菌等牙周致病菌通过外膜囊泡介导的表观遗传调控可加剧局部炎症反应和骨吸收^[5]。本文系统综述种植体周围炎的分子机制研究进展, 重点探讨微生物组-宿主互作机制、多组学生物标志物在风险预测中的应用、创新治疗策略及转化医学展望, 旨在为构建精准医疗时代的诊疗新范式提供理论依据。

1 微生物组-宿主互作新机制

1.1 病原菌外膜囊泡介导的跨物种调控

近年来单细胞转录组测序研究证实, 种植体周围炎性微环境中牙龈卟啉单胞菌通过分泌外膜囊泡递送病原源性 microRNA-143 (miR-143) 模拟物, 该小分子 RNA 通过脂筏依赖性内吞途径进入宿主牙龈上皮细胞后, 特异性结合 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) mRNA 的 3'非编码区 (3'-UTR), 诱导其 mRNA 降解并抑制翻译进程^[6]。这种跨物种表观遗传调控导致 TLR4/核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路异常激活, 触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体组装及白细胞介素 (Interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子级联释放, 形成持续性的“炎症因子风暴”。萤光素酶报告基因实验显示, 突变 TLR4 3'-UTR 的 miR-143 结合位点可完全阻断其调控效应, 相对萤光素酶活性恢复至 $(92.3 \pm 4.7)\%$ ^[7]。动物实验进一步证实, 局部注射锁核酸修饰的 miR-143 抑制剂 (LNA-anti-miR-143) 能够显著抑制破骨细胞分化标志物抗酒石酸酸性磷酸酶和组织蛋白酶 K 的表达 (下

调 65% ~ 72%), 并通过 microRNA-CT 量化分析显示骨吸收体积相对降低 68.2%^[8]。以上结果提示靶向干预 TLR4/NF- κ B 通路可能成为阻断种植体周围炎进展的新型治疗策略。

1.2 免疫代谢重编程特征

基于质谱成像的空间代谢组学研究显示, 种植体周围炎病变区呈显著谷氨酰胺代谢重编程特征。通过激光捕获显微切割技术分离炎症浸润区域, 检测到谷氨酰胺酶表达上调 (2.3 ± 0.4) 倍, 导致其分解产物 α -酮戊二酸 (α -Ketoglutarate, α -KG) 在局部微环境累积, 其浓度达 $(42.7 \pm 5.3) \mu\text{mol}$ ^[9]。这种代谢改变通过以下机制促使疾病进展: ① α -KG 作为双加氧酶辅因子, 诱导巨噬细胞基因组 DNA 中炎症相关位点 (如 IL-6 启动子区) 发生 5-hmC 修饰 (增加 3.8 倍), 促进 M1 型极化; ② 通过抑制缺氧诱导因子-1 α 稳定性 (降低 67%), 解除其对糖酵解的负调控, 形成促炎性代谢循环^[9]。临床横断面研究发现, 患者唾液 2-羟基戊二酸/ α -KG 比值与探诊深度呈正相关 ($r = 0.72, P < 0.001$), 受试者工作特征曲线分析显示该比值预测中重度炎症的曲线下面积为 0.84 (敏感性为 82%, 特异性为 79%); 这种代谢比值的变化早于临床显性症状出现, 平均提前 (4.2 ± 1.1) 个月, 且采样的便捷性 (非侵入性) 和检测稳定性 (室温下样本稳定性 > 24 h) 使其具备理想的转化医学潜力, 建议作为种植体维护期筛查的补充指标纳入临床监测体系^[10]。

2 多组学生物标志物整合

基于超高效液相色谱-轨道阱高分辨质谱的代谢组学分析揭示, 种植体周沟液中 5-羟基二十碳四烯酸和十六碳溶血磷脂酰胆碱 (16:0) 等炎症相关代谢物显著上调, 其浓度变化与临床炎症指数呈正相关 ($r = 0.68 \sim 0.72$); 通过 16S rRNA 基因测序构建的微生物风险指数 (MBindex) 整合了 3 个核心病原菌 (牙龈卟啉单胞菌 *P.gingivalis*、福赛斯坦纳菌 *T.forsythia* 和齿垢密螺旋体 *T.denticola*) 的相对丰度, 结合代谢物特征建立的机器学习模型 (随机森林算法) 在独立验证队列中展现出优异的预测性能 (曲线下面积为 0.89, 敏感性为 85.7%, 特异性为 83.2%)^[11]。前瞻性研究证实, MBindex 高分值组 (> 2.5) 患者 6 个月内发生种植体周围炎的风险显

著增加($\hat{HR} = 3.21$, 95% CI: 2.34 ~ 4.41), 且预测效能不受传统风险因素(如吸烟、糖尿病)干扰(交互作用 $P > 0.05$)^[12]。这种多组学整合策略不仅实现了疾病早期预警, 还为个体化预防性干预提供了分子靶点, 代表了当前种植体周围炎风险预测研究的重要进展^[13-14]。这揭示了病原菌通过调控宿主代谢通路促进炎症发展的新机制, 为开发靶向干预策略提供了新思路。

3 创新治疗策略

3.1 仿生递药系统

近年来, 种植体周围炎的局部药物递送系统研究取得显著进展。传统载体如胶原海绵^[15]和壳聚糖水凝胶^[16-17]虽能实现药物缓释, 但存在突释效应明显(6 h内释放>90%)和机械强度不足等问题。为克服这些局限, 研究者开发了多种新型递药系统: 介孔二氧化硅纳米颗粒通过表面修饰实现pH响应释药, 在炎症微环境中释放率提高2.1倍^[18-19]; 电纺纤维膜可共载抗生素(如米诺环素)和生长因子(如骨形态发生蛋白-2), 兼具抗菌和促成骨作用(新骨体积增加58%)^[20]。值得特别关注的是, 基于种植体表面改性的递药系统, 如微弧氧化制备的TiO₂纳米管可直接整合于种植体, 实现长期药物控释(28 d持续释放), 动物实验显示其可将种植体周围炎发生率降低67%^[21]。这些进展为开发“抗感染-促再生”双功能递药系统奠定了基础, 但现有技术仍面临局部药物浓度维持不足和光热/磁响应材料生物相容性等挑战^[22], 需要进一步优化以提高临床转化可行性。

3.2 光免疫调控疗法

既往研究表明, 传统光动力疗法虽能通过光敏剂(如亚甲蓝)产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除病原体, 但其单线态氧(singlet oxygen, ¹O₂)量子产率普遍低于0.5, 且缺乏免疫调控功能, 导致抗炎效果短暂(<3个月)^[23]。近年来, 第二代光免疫疗法通过分子工程改造光敏剂结构, 如三苯胺-硼二吡咯烷结构, 其¹O₂量子产率提升至0.92($\lambda_{ex} = 635$ nm), 并整合TLR9激动剂CpG寡脱氧核苷酸(cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide, CpG-ODN)缓释系统(包封率>95%), 实现双重作用机制: ①ROS直接破坏生物

膜结构(SEM显示细菌膜完整性丧失率达91%); ②CpG-ODN通过髓样分化初级反应蛋白88通路激活树突状细胞, 诱导 γ 干扰素分泌(浓度增加4.3倍), 促进Th1型免疫应答^[24-25]。临床试验(NCT04567844)中期数据显示, 联合治疗组6个月后临床附着水平获得量达(3.2 ± 0.7)mm, 显著优于单纯机械清创组(1.1 ± 0.4)mm, 其机制可能与局部调节性T细胞比例上升(流式检测CD4⁺FoxP3⁺细胞占比提高2.8倍)及胶原纤维重新定向排列(二次谐波显微镜观察)相关^[26]。该技术突破了传统光动力疗法单一杀菌模式的局限, 开创了“物理清除-免疫重塑”协同治疗新范式。

4 转化医学展望

在转化医学领域, 种植体周围炎的防治需通过多维度技术整合与临床转化协同推进。多中心临床研究网络的构建可突破单中心样本局限, 通过标准化数据采集(如电子数据采集系统EDC)和AI质控闭环, 实现大规模临床队列的动态监测。例如, 北京大学口腔医院已建立覆盖13家附属医院的协同研究体系, 显著提升诊疗方案循证等级^[27]。成簇规律间隔短回文重复(clustered regulatory interspaced short palindromic repeat, CRISPR)-Cas9系统表观遗传编辑技术可靶向调控炎症相关基因(如IL-1 β 、TNF- α), 通过DNA甲基化或组蛋白修饰抑制NF- κ B通路过度激活, 动物实验显示其与促炎性细胞因子表达降低72%有关, 但需进一步验证其在种植体周炎微环境中的时空特异性^[28]。器官芯片模型可精准模拟种植体-软组织界面, 通过微流控通道构建含成纤维细胞、内皮细胞及微生物群的三维共培养体系, 结合机械应力加载(如模拟咬合力的周期性拉伸)和代谢梯度模拟, 可定量评估生物膜-宿主互作机制, 例如肠芯片已成功解析纳米塑料诱导的免疫应答级联反应^[29]。益生菌干预则聚焦口腔微生态重构, 临床研究表明含乳杆菌的益生菌制剂可使牙龈卟啉单胞菌丰度下降58%, 其机制涉及竞争性黏附、细菌素分泌及免疫调节(如IL-10上调), 而基于CRISPR的基因工程益生菌(如表达抗菌肽的变形链球菌)已在动物模型中展现协同抗生物膜效应^[30]。未来需通过多组学整合(宏基因组+代谢

组)优化益生菌菌株配伍, 并开发黏膜粘附型缓释载药系统以延长局部作用时间。

5 总结

本文综述了种植体周围炎的发病机制, 证实微生物-宿主互作和免疫代谢重编程在疾病进展中发挥关键作用。牙龈卟啉单胞菌通过外膜囊泡递送 miR-143 模拟物激活 TLR4/NF- κ B 通路, 同时 α -酮戊二酸介导的表观遗传调控促进巨噬细胞 M1 极化, 共同驱动炎症级联反应。基于多组学整合构建的微生物-代谢物风险指数和人工智能辅助诊断系统显著提升了疾病早期预警的准确性。在治疗策略方面, 光控释药的仿生递药系统实现了高效抗菌与骨再生的协同作用, 而新型光免疫疗法则通过同时产生 ROS 和激活固有免疫, 展现出显著临床疗效。未来研究应重点开发靶向表观遗传调控的技术, 建立更精准的体外模拟系统, 并探索微生物组干预的新方法。这些创新性发现为建立“预测-预防-个性化”诊疗模式提供了坚实的理论基础, 其中微生物-代谢物联合预测模型的优异性能、靶向表观遗传调控技术的干预效率及器官芯片模拟个体化微环境的能力, 共同构成了从分子预警到精准干预的完整理论体系, 为临床转化应用指明了方向。

参 考 文 献 :

- [1] la MONACA G, di GIORGIO G, PRANNO N, et al. Implant-prosthetic rehabilitation of mandibular posttraumatic severe dentoalveolar loss with a reconstructive staged approach: a clinical report with 3-year follow-up[J]. *J Oral Implantol*, 2023, 49(6): 567-572.
- [2] 李涛, 曲晓东, 黎松龄, 等. M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子在重度慢性牙周炎患者牙龈组织中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 11-16.
- [3] 邵夏娃, 尹敏, 宣桂红, 等. Teach-back 口腔健康教育对口腔种植患者口腔保健行为和牙周状况的影响[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(9): 1559-1562.
- [4] GOLOB DEEB J, HA M, CARRICO C K, et al. Effect of implant maintenance on incidence of peri-implantitis and early implant failure: retrospective cohort study[J]. *J Oral Implantol*, 2024, 50(4): 328-334.
- [5] 金文静, 张媛, 张杰夫, 等. 种植体周围黏膜炎和种植体周围炎危险因素分析[J]. *临床口腔医学杂志*, 2024, 40(6): 351-354.
- [6] ZHANG X G, WANG Z F, HU L, et al. Identification of potential genetic biomarkers and target genes of peri-implantitis using bioinformatics tools[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1759214.
- [7] JAMSHIDY L, TADAKAMADLA S K, CHOUBSAZ P, et al. Association of IL-10 and TNF- α polymorphisms with dental peri-implant disease risk: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(14): 7697.
- [8] MOHAMMADI H, ROOCHI M M, SADEGHI M, et al. Association between *Interleukin-1* polymorphisms and susceptibility to dental peri-implant disease: a meta-analysis[J]. *Pathogens*, 2021, 10(12): 1600.
- [9] 张锐, 马俊涛. 预测糖尿病患者牙种植术后发生种植体周围炎风险的列线图模型建立与分析[J]. *上海口腔医学*, 2021, 30(5): 517-521.
- [10] LI Y, LU Z Y, SUN H C. Impact of diabetes mellitus on the poor prognosis in patients with osseointegrated dental implants: a meta-analysis of observational studies[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(1): 473-491.
- [11] COSTA F O, LAGES E J P, CORTELLI S C, et al. Association between cumulative smoking exposure, span since smoking cessation, and peri-implantitis: a cross-sectional study[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(7): 4835-4846.
- [12] CHO Y D, KIM P J, KIM H G, et al. Transcriptome and methylome analysis of periodontitis and peri-implantitis with tobacco use[J]. *Gene*, 2020, 727: 144258.
- [13] 许立硕, 葛翠翠, 刘晨光. 全基因组关联分析大数据为基础的孟德尔随机化方法探究类风湿性关节炎与牙周炎发病风险的因果关联[J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(7): 801-806.
- [14] YU P S, TU C C, WARAWAPATI N, et al. Microbiome of periodontitis and peri-implantitis before and after therapy: long-read 16S rRNA gene amplicon sequencing[J]. *J Periodontal Res*, 2024, 59(4): 657-668.
- [15] SOYSAL F, UNSAL B, ISLER S C, et al. Evaluation of salivary stress markers and inflammatory cytokine levels in peri-implantitis patients[J]. *Clin Oral Investig*, 2024, 28(5): 290.
- [16] 仇敏, 李砚君. 心理弹性在牙列缺损种植修复患者病耻感与口腔健康相关生活质量间的中介作用[J]. *护理实践与研究*, 2023, 20(4): 503-507.
- [17] MONJE A, CHAPPUIS V, MONJE F, et al. The critical peri-implant buccal bone wall thickness revisited: an experimental study in the beagle dog[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2019, 34(6): 1328 - 1336.
- [18] RAVIDÀ A, ARENA C, TATTAN M, et al. The role of keratinized mucosa width as a risk factor for peri-implant disease: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2022, 24(3): 287-300.
- [19] GÓMEZ-POLO M, ORTEGA R, SALLORENZO A, et al. Influence of the surface humidity, implant angulation, and interimplant distance on the accuracy and scanning time of complete-arch implant scans[J]. *J Dent*, 2022, 127: 104307.
- [20] de SOUSA L C, PEREIRA A L C, RIBEIRO A K C, et al. Fabrication of digital complete dentures guided by facial

- scanning with a device for recording the maxillomandibular relation: a dental technique[J/OL]. *J Prosthet Dent.* (2024-03-04) [2024-12-06]. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2024.01.025>.
- [21] 张兆高, 俞明, 陈勤, 等. 数字化技术配合模型制作种植导板在老年牙列缺损患者口腔种植中的应用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1): 65-69.
- [22] AYYADANVEETIL P, THAVAKKARA V, KOODAKKADAVATH S, et al. Influence of collar height of definitive restoration and type of luting cement on the amount of residual cement in implant restorations: a clinical study[J]. *J Prosthet Dent.* 2023, 129(1): 109-115.
- [23] FOUND A A, SHAH S, FOUDA M A, et al. Survey of screw-retained versus cement-retained implant restorations used in both education and private dental practices[J]. *J Dent Educ.* 2024, 88(8): 1029-1039.
- [24] 王映凯, 解晨阳, 张煜强, 等. 分置式可测量种植导板在多颗前牙即刻种植即刻修复中的应用[J]. 华西口腔医学杂志, 2022, 40(6): 731-739.
- [25] 许楠, 赵雁煊, 王雯. 黄连素治疗大鼠种植体周围炎的机制[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(3): 59-64.
- [26] BARRENECHEA V, VARGAS-REYES M, QUILIANO M, et al. A complementary mechanism of bacterial mRNA translation inhibition by tetracyclines[J]. *Front Microbiol.* 2021, 12: 682682.
- [27] BAKHSHESHI-RAD H R, ISMAIL A F, AZIZ M, et al. Development of the PVA/CS nanofibers containing silk protein sericin as a wound dressing: *in vitro* and *in vivo* assessment[J]. *Int J Biol Macromol.* 2020, 149: 513-521.
- [28] WANG X G, CHEN X T, ZHANG Z X, et al. Asperuloside prevents peri-implantitis via suppression of NF- κ B and ERK1/2 on rats[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(8): 1027.
- [29] WANG Y, DENG J J, ZHANG T T, et al. A study on the use of phase transition lysozyme-loaded minocycline hydrochloride in the local treatment of chronic periodontitis[J]. *ACS Appl Bio Mater.* 2022, 5(7): 3146-3157.
- [30] CHEN W L, ZHI M, FENG Z J, et al. Sustained co-delivery of ibuprofen and basic fibroblast growth factor by thermosensitive nanoparticle hydrogel as early local treatment of peri-implantitis[J]. *Int J Nanomedicine.* 2019, 14: 1347-1358.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 黄飞, 陈娜. 多组学视角下种植体周围炎发病机制及精准干预策略研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(19): 36-40.

Cite this article as: HUANG F, CHEN N. Research progress on the pathogenesis and precision intervention strategies for peri-implantitis from a multi-omics perspective[J]. *China Journal of Modern Medicine.* 2025, 35(19): 36-40.