

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.030

龈沟液 CRP、IL-17、RANKL 与种植体周围炎患者牙周临床指标的相关性 分析及其联合检测对治疗后预后的评估价值 *

赵 辉¹ 柴治国² 张 铁² 安志国² 屈铁军^{2Δ}

(1 武警陕西省总队医院口腔科 陕西 西安 710086; 2 西安雅贝康口腔医院口腔科 陕西 西安 710001)

摘要 目的:分析龈沟液 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-17(IL-17)及核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)与种植体周围炎(PI)患者牙周临床指标的相关性及探讨其联合检测对治疗后预后的评估价值。**方法:**选取 2018 年 1 月~2022 年 1 月我院收治的 80 例 PI 患者,记作炎症组。另取同期种植体健康患者 80 例作为健康组。检测并比较两组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平,牙周临床指标。并以 Pearson 相关性分析龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与牙周临床指标的相关性。此外,将所有 PI 患者按照急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)评分的差异分为预后良好组 27 例与预后不良组 53 例,比较两组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析上述三项指标联合预测 PI 患者治疗后预后不良的效能。**结果:**炎症组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于健康组(均 $P<0.05$)。炎症组改良牙龈指数(mGI)、改良龈沟出血指数(mSBI)评分以及探诊深度(PD)均高于健康组(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平与 mGI、mSBI 评分及 PD 均呈正相关关系(均 $P<0.05$)。预后不良组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于预后良好组(均 $P<0.05$)。经 ROC 曲线分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者治疗后预后不良的曲线下面积(0.95CI)为 0.851(0.752~0.944),优于上述三项指标单独预测。**结论:**龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与 PI 患者 mGI、mSBI 评分以及 PD 均密切相关,检测三指标有助于评估患者病情及治疗后预后。

关键词:种植体周围炎;CRP;IL-17;RANKL;牙周指标;预后;龈沟液

中图分类号:R783 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3558-05

Correlation Analysis of Gingival Crevicular Fluid CRP, IL-17, RANKL and Periodontal Clinical Indicators in Patients with Peri-Implantitis and Evaluation Value of Their Combined Detection for Prognosis after Treatment*

ZHAO Hui¹, CHAI Zhi-guo², ZHANG Tie², AN Zhi-guo², QU Tie-jun^{2Δ}

(1 Department of Stomatology, Armed police Shaanxi Provincial Corps Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710086, China;

2 Department of Stomatology, Xi'an Yabeikang Stomatological Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation between gingival crevicular fluid C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and periodontal clinical indicators in patients with peri-implantitis (PI) and to explore the evaluation value of combined detection for prognosis after treatment. **Methods:** 80 patients with PI who were admitted to our hospital from January 2018 to January 2022 were selected as the inflammation group. Another 80 healthy implant patients in the same period were selected as the healthy group. The levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL and periodontal clinical indicators were measured and compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between gingival crevicular fluid CRP, IL-17, RANKL and periodontal clinical indicators. In addition, all patients with PI were divided into good prognosis group with 27 cases and poor prognosis group with 53 cases according to the difference between acute physiology and chronic health status score II (APACHE II). The levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL were compared between the two groups. Through the receiver operating characteristic (ROC) curve, the efficacy of the above three indicators combined to predict the poor prognosis of patients with PI after treatment was analyzed. **Results:** The levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL in inflammatory group were higher than those in healthy group (all $P<0.05$). The scores of modified gingival index (mGI), modified gingival sulcus bleeding index (mSBI) and probing depth (PD) in the inflammatory group were higher than those in the healthy group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL were positively correlated with

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2021KW-61)

作者简介: 赵辉(1965-), 男, 本科, 副主任医师, 从事牙体牙周修复临床方向的研究, E-mail: 15309213835@163.com

Δ 通讯作者: 屈铁军(1977-), 男, 博士, 副主任医师, 从事牙体牙周修复临床方向的研究, E-mail: qu_tiejun@vip.sina.com

(收稿日期: 2022-04-04 接受日期: 2022-04-28)

mGI, mSBI scores and PD (all $P < 0.05$). The levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group (all $P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (0.95CI) of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL combined to predict the poor prognosis of patients with PI after treatment was 0.851 (0.752 ~ 0.944), which was better than the above three indicators alone. **Conclusion:** The gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL are closely related to mGI, mSBI scores and PD in patients with PI. The detection of these three indicators is helpful to evaluate the patient's condition and prognosis after treatment.

Key words: Peri-implantitis; CRP; IL-17; RANKL; Periodontal indicators; Prognosis; Gingival crevicular fluid

Chinese Library Classification(CLC): R783 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3558-05

前言

种植体周围炎(PI)是牙科临床较为常见的种植术后慢性疾病之一,主要是指在种植体骨结合已形成的基础上发生的周围软组织炎症,若不予以及时有效的治疗可能引起种植体的松动,进一步导致其使用寿命缩短,甚至导致种植失败^[1-3]。相关研究表明,种植体周围龈沟液中所含有的炎症因子水平可直接反映种植体周围组织炎症状况^[4-6]。C反应蛋白(CRP)属于急性时相蛋白之一,在正常生理状态下低表达,而在机体出现炎症时急剧升高,可有效反映炎症的严重程度^[7]。白细胞介素-17(IL-17)由辅助性T细胞-17分泌,具有促进炎症细胞因子释放的作用,与口腔炎症性疾病密切相关^[8]。PI发生可导致牙槽骨吸收,破骨细胞是骨吸收的主要功能细胞,核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)对分化以及激活破骨细胞均有重要的调节作用^[9]。鉴于此,本文探讨龈沟液CRP、IL-17及RANKL与PI患者牙周临床指标的相关性及其联合检测对治疗后预后的评估价值,以期为PI患者的病情及治疗后预后评估提供新的靶点及思路,研究如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月~2022年1月我院收治的80例PI患者,记作炎症组。其中男性47例,女性33例;年龄20~59岁,平均(43.22 $\pm$ 5.21)岁;种植体个数为80个;种植牙位:前牙40个,后牙25个,双尖牙15个;修复材料:氧化锆全瓷40个,铸瓷31个,纯钛烤瓷9个。另取同期种植体健康患者80例作为健康组。其中男性49例,女性31例;年龄21~59岁,平均(42.98 $\pm$ 5.64)岁;种植体个数为80个;种植牙位:前牙39个,后牙24个,双尖牙17个;修复材料:氧化锆全瓷43个,铸瓷29个,纯钛烤瓷8个。各组性别、年龄等一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)PI患者均符合种植体周围炎诊断标准:种植体周围黏膜红肿、溢脓、探诊出血阳性,伴有进行性支持骨组织的丧失^[10];(2)所有受试者均知情且签署知情同意书;(3)所有受试者入组前30d内未接受过抗生素、非甾体类药物;治疗;(4)种植体不存在过高咬合。排除标准:(1)吸烟、酗酒者;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)合并全身系统性疾病者;(4)有种植体周及牙周病史者;(5)研究期间因故退出或失访者。医院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 采集龈沟液 将定性滤纸裁至2 mm $\times$ 20 mm,经消毒

后置于无菌容器。采集所有受试者的3 mL龈沟液,用无菌干棉球擦干、隔湿处理牙面,去除菌斑后轻吹牙龈,将滤纸条插入种植体的颊侧与舌侧近远中龈沟液中。1 min静置后取出,以游标卡尺测量浸湿长度并记录,将干燥部分剪去,置于Eppendorf管内,加入200 μ L PBS缓冲液,每管内含1个牙位的4条滤纸,置冰箱(-80 $^{\circ}$ C)保存备用。

1.2.2 龈沟液定量 取健康者血清,从0.1~2 μ L分为20组,以0.1 μ L递增,采用进样器取各组血清滴于滤纸条上,3条滤纸/组,游标卡尺测量滤纸浸湿长度。按照健康者滤纸浸湿面积、血清量的标准曲线计算龈沟液量。

1.2.3 龈沟液CRP、IL-17及RANKL水平检测 将1.2.1制备的龈沟液样本室温下(约25 $^{\circ}$ C)解冻后经常规离心处理,取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测龈沟液CRP、IL-17及RANKL水平,具体操作按照试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)说明书完成。

1.2.4 牙周临床指标检测 所有受试者种植体均由同一位资深医师检查。改良牙龈指数(mGI)评分标准^[11]:观察龈乳头和龈缘,0分为牙龈无炎症且颜色、质地正常;1分为牙龈任何部位的轻度炎症,牙龈颜色轻度改变且伴有轻度肿胀,但尚未波及全部牙龈;2分为全部牙龈存在轻度炎症;3分为牙龈存在中度炎症,牙龈颜色中度鲜红且伴有中度肿胀和(或)增生;4分为牙龈存在重度炎症,牙龈颜色明显鲜红光亮且伴有重度肿胀和(或)增生,并有自发性的出血或溃疡。改良出血指数(mSBI)评分标准^[12]:将牙周探针尖端伸入种植体周围龈缘下1 mm且平行颊舌侧龈缘滑动,等候30 s,观察并记录龈缘出血情况。0分为探诊无出血;1分为少量出血或散点状出血;2分为龈沟内线状出血;3分为大量或自发出血。探诊深度(PD):采用牙周探针检测龈缘至袋底的距离。

1.2.5 治疗方法 通过手工刮治以及超声洁治等非手术方案处理PI患者患牙,刮治器围绕种植体表面,清理肉芽组织,暴露种植体基台。橡胶抛光刷清除种植体表面的菌斑。指导患者采用Bass刷牙法刷牙,早晚各1次。此外,开展抗炎治疗7 d,同时予以0.2%氯己定溶液含漱7 d,3次/d。并叮嘱患者治疗完成后2周复诊。

1.2.6 预后评分 复诊时将所有PI患者按照急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)评分^[13]的差异分为预后良好组(评分0~21分)27例与预后不良组(评分>21分)53例。APACHE II包括年龄评分(0~6分);急性生理学评分:呼吸频率、体温、血清肌酐、心率、血清钾、血压、pH值、动脉血氧分压、红细胞压积、血清钠等生理指标,0~4分/项,共60分;慢性健

康状况评分:有无免疫损害或慢性严重器官系统功能不全(0~5分),共 71 分。

1.3 统计学方法

统计学数据经 SPSS22.0 软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。以 Pearson 相关性分析龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与牙周临床指标的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述三项指标联合预测 PI 患者治疗后预

后不良的效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症组、健康组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平对比

炎症组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于健康组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 炎症组、健康组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL between inflammatory group and healthy group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)	IL-17(ng/L)	RANKL(pg/ μ L)
Inflammatory group	80	24.17 $\pm$ 3.10	20.41 $\pm$ 4.25	123.42 $\pm$ 13.10
Healthy group	80	3.15 $\pm$ 0.23	14.22 $\pm$ 3.16	31.05 $\pm$ 7.34
t	-	60.482	10.454	55.019
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 炎症组、健康组牙周临床指标对比

0.05),见表 2。

炎症组 mGI、mSBI 评分以及 PD 均高于健康组(均 $P <$

表 2 炎症组、健康组牙周临床指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of periodontal clinical indicators between inflammatory group and healthy group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	mGI(scores)	mSBI(scores)	PD(mm)
Inflammatory group	80	1.48 $\pm$ 0.31	1.55 $\pm$ 0.41	4.32 $\pm$ 0.43
Healthy group	80	0.59 $\pm$ 0.09	0.44 $\pm$ 0.07	2.30 $\pm$ 0.15
t	-	24.660	23.870	39.673
P	-	0.000	0.000	0.000

2.3 龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与牙周临床指标的相关性分析

与 mGI、mSBI 评分及 PD 均呈正相关关系(均 $P < 0.05$),见表 3。

经 Pearson 相关性分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL

表 3 龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与牙周临床指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between gingival crevicular fluid CRP, IL-17, RANKL and periodontal clinical indicators

Indicators	CRP		IL-17		RANKL	
	r	P	r	P	r	P
mGI	0.491	0.000	0.401	0.000	0.451	0.000
mSBI	0.423	0.002	0.422	0.000	0.428	0.001
PD	0.444	0.000	0.374	0.007	0.403	0.000

2.4 炎症组预后不同患者龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平对比

预后不良组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于预后良好组(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者治疗后预后不良效能的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者治疗后预后不良的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度以及约登指数较上述三项指标单独预测高,见表 5、图 1。

3 讨论

种植牙具有不损伤邻牙的特点,目前已在牙科临床上得到广泛应用,并受到患者及医生的青睐,从而使得种植牙数量呈逐年攀升趋势^[14]。PI 是一种慢性炎症性破坏性疾病,其发病机制是因种植体周围组织代谢及免疫能力较弱,导致抵抗细菌能力也较弱^[15,16]。因此,PI 发生几率可能受患者日常口腔卫生欠佳以及全身系统性疾病等因素的影响而上升^[17]。一旦患者发生 PI,会引起患者支持骨的丧失,进而导致种植体脱落,甚至对患

表 4 炎症组预后不同患者龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of the levels of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL of patients with different prognosis in inflammation group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)	IL-17(ng/L)	RANKL(pg/ μ L)
Poor prognosis group	27	30.93 $\pm$ 3.20	24.52 $\pm$ 4.01	140.38 $\pm$ 11.92
Good prognosis group	53	20.73 $\pm$ 2.74	18.32 $\pm$ 3.29	114.78 $\pm$ 10.34
t	-	14.868	7.394	9.940
P	-	0.000	0.000	0.000

表 5 龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者治疗后预后不良效能的 ROC 曲线分析

Table 5 ROC curve analysis of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL combined to predict the poor prognosis of patients with PI after treatment

Indicators	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
CRP	0.739(0.502~0.977)	24 mg/L	0.778(14/18)	0.719(23/32)	0.497	0.740(37/50)
IL-17	0.714(0.444~0.960)	20 ng/L	0.722(13/18)	0.688(22/32)	0.410	0.700(35/50)
RANKL	0.760(0.579~0.916)	120 pg/ μ L	0.722(13/18)	0.750(24/32)	0.472	0.740(37/50)
Three items joint	0.851(0.752~0.944)	-	0.833(15/18)	0.844(27/32)	0.677	0.840(42/50)

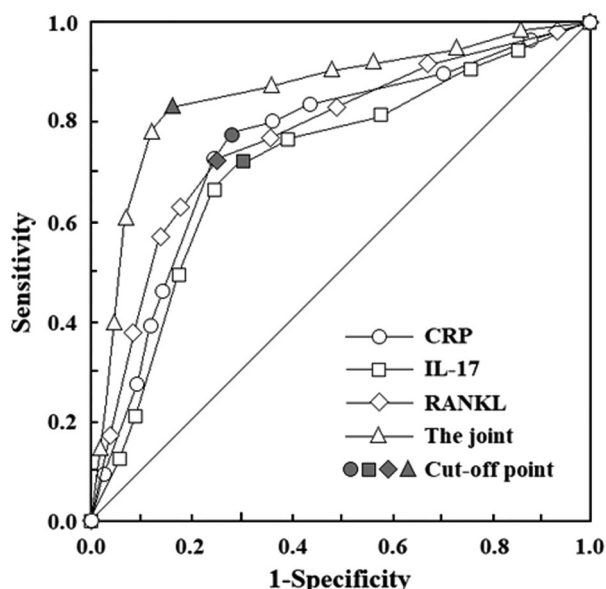


图 1 龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者治疗后预后不良效能的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of gingival crevicular fluid CRP, IL-17 and RANKL combined to predict the poor prognosis of patients with PI after treatment

者口腔健康造成影响^[18-20],因此,对该病进行早期有效的诊治具有重要的意义。正常健康人员的龈沟液分泌较少,而 PI 患者的龈沟液分泌较多,其中含有一系列异常表达的炎症细胞因子,可直接反映机体炎症反应以及免疫紊乱状况^[21-23]。由此可见,对龈沟液中相关炎症因子水平的进行检测具有重要的意义,可能对患者治疗后预后的评估具有一定价值。

本研究结果显示,炎症组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于健康组,提示 PI 患者龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均存在异常高表达。分析原因,CRP 是临床上反映患者的全身炎症程度的常用指标,在机体遭受感染或出现损伤时,其表达水平异常升高,并通过激活补体以及影响吞噬细胞的吞噬

能力,从而参与炎症反应^[24,25]。IL-17 属于 Th17 细胞亚群特异性产生的前炎症细胞因子,也作为破骨细胞激活因子,可通过募集中性粒细胞以及协同多种细胞致炎等途径参与 PI 的发生、发展过程,如可通过 NF- κ B 通路诱导分化破骨细胞,促进骨破坏的发生,同时加快骨吸收^[26,27]。RANKL 对破骨细胞分化以及激活具有重要的调控作用,其表达的升高可促进种植体周围破骨细胞的分化与激活,继而促进了 PI 的发生、发展^[28,29]。

本研究结果显示,炎症组 mGI、mSBI 评分以及 PD 均高于健康组。这反映了 PI 患者牙周状况明显变差,其中主要原因可能和患者受炎症影响有关。另外,经 Pearson 相关性分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 与 mGI、mSBI 评分及 PD 均呈正相关关系。分析原因,随着龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平的升高,进一步破坏种植体周围骨组织,最终对牙周状况产生负面影响^[30-32]。此外,预后不良组龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平均高于预后良好组,提示随着龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 水平的升高,PI 患者治疗后预后越差。考虑原因,CRP 水平的升高证实了炎症的加剧,牙周组织受炎症的损害程度随之加重;IL-17 水平的升高会激活 T 细胞,继而促进大量前炎症细胞因子的分泌,进一步放大炎症反应,加剧了对牙周组织造成的破坏;RANKL 水平的升高可大量结合其受体,从而发挥破骨细胞分化以及激活作用,以上均影响治疗效果并对患者转归造成不良影响^[14]。经 ROC 曲线分析发现,龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 联合预测 PI 患者预后不良的 AUC(0.95CI)为 0.851(0.752~0.944),灵敏度为 0.833,特异度为 0.844,优于上述三项指标单独预测。提示联合检测上述三项指标水平有助于预测 PI 患者治疗后预后不良。

综上所述,PI 患者龈沟液 CRP、IL-17 及 RANKL 均异常高表达,且与 mGI、mSBI 评分以及 PD 均有关,同时三指标联合检测对评估 PI 患者治疗后预后效能较佳,有望成为评估患者病情以及治疗后预后的生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] Deng S, Hu Y, Zhou J, et al. TLR4 mediates alveolar bone resorption in experimental peri-implantitis through regulation of CD45+ cell infiltration, RANKL/OPG ratio, and inflammatory cytokine production [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(5): 671-682
- [2] Theodoridis C, Doukeridou C, Menexes G, et al. Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues. A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 26(1): 823-836
- [3] Schwarz F, Alcoforado G, Guerrero A, et al. Peri-implantitis: Summary and consensus statements of group 3. The 6th EAO Consensus Conference 2021[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2021, 32(21): 245-253
- [4] 赵国强, 林海升. 口腔种植体周围炎与炎症细胞因子的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(2): 106-109
- [5] 孙岩, 王明国, 侯昆. 炎症因子在口腔种植体周围炎的表达及相关性分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(6): 138-139
- [6] 丁修明. 炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 和 MMP-8 在口腔种植体周围炎患者中的变化 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(11): 5335-5339
- [7] Vohra F, Alkhudairy F, Al-Kheraif AA, et al. Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20(2): 130-136
- [8] Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Amid R, et al. Interleukin 17 receptor gene polymorphism in periimplantitis and chronic periodontitis[J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51(6): 353-358
- [9] Silva RCE, Reis MBL, Arid J, et al. Association between Genetic Polymorphisms in RANK, RANKL and OPG and Peri-Implant Diseases in Patients from the Amazon Region [J]. *Braz Dent J*, 2020, 31(1): 63-68
- [10] 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 Periodontol*, 2018, 89(Suppl 1): S313-S318
- [11] 曾天, 张笑寒, 刘庆, 等. 三种中药漱口液控制慢性牙龈炎的对比研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2018, 32(3): 166-168
- [12] 封伟, 张娇, 江鹭鹭, 等. 贵金属烤瓷与氧化锆全瓷修复对种植体周围组织影响的临床比较[J]. *口腔医学*, 2013, 33(1): 5-7, 39
- [13] Hosseini M, Ramazani J. Evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and sequential organ failure assessment scoring systems for prognostication of outcomes among Intensive Care Unit's patients[J]. *Saudi J Anaesth*, 2016, 10(2): 168-173
- [14] Haugen HJ, Chen H. Is There a Better Biomaterial for Dental Implants than Titanium?-A Review and Meta-Study Analysis[J]. *J Funct Biomater*, 2022, 13(2): 46
- [15] 刘亚娟, 马庆云, 马瑞朝, 等. 二甲胺四环素联合茶多酚对早期种植体周围软组织炎患者牙周指标、炎症因子以及龈沟液 RANKL、Shh 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(23): 4505-4508, 4577
- [16] 廖安琪, 杨仁丽, 杨醒眉. 种植体周围炎的免疫应答机制及其影响因素的研究进展[J]. *口腔医学*, 2021, 41(12): 1143-1147
- [17] 李晓明, 李惠山, 崔晓慧, 等. 种植体周围炎发病率及相关因素的研究[J]. *大连医科大学学报*, 2017, 39(4): 334-338
- [18] Ramanauskaitė A, Fretwurst T, Schwarz F. Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional non-surgical and surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Implant Dent*, 2021, 7(1): 112-113
- [19] Passarelli PC, Netti A, Lopez MA, et al. Local/Topical Antibiotics for Peri-Implantitis Treatment: A Systematic Review [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(11): 1298-1300
- [20] Esteves Lima RP, Abreu LG, Belém FV, et al. Is Implantoplasty Efficacious at Treating Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(11): 2270-2279
- [21] Kalsi AS, Moreno F, Petridis H. Biomarkers associated with periodontitis and peri-implantitis: a systematic review [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2021, 51(1): 3-17
- [22] Kensara A, Hefni E, Williams MA, et al. Microbiological Profile and Human Immune Response Associated with Peri-Implantitis: A Systematic Review[J]. *J Prosthodont*, 2021, 30(3): 210-234
- [23] Carr E, MacInnes A. Do adjunctive antimicrobials improve the outcome of non-surgical peri-implantitis treatment [J]. *Evid Based Dent*, 2021, 22(4): 150-151
- [24] Khichy A, Khichy R, Singh R, et al. Assessment of Levels of C-Reactive Proteins and Interleukin 6 in Patients with Peri-Implantitis: A Case-Control Study[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2021, 13(1): 444-447
- [25] 毛远科, 邹高键, 廖宗生. 种植体周围炎龈沟液 SOD、CRP 及尿脱氧吡啶啉水平变化及意义 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2021, 37(5): 307-310
- [26] Mardegan GP, Shibli JA, Roth LA, et al. Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2017, 28(7): e10-e15
- [27] Kadkhodazadeh M, Baghani Z, Ebadian AR, et al. IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis in Iranian patients: a cross-sectional study [J]. *Immunol Invest*, 2013, 42(2): 156-163
- [28] Pan K, Hu Y, Wang Y, et al. RANKL blockade alleviates peri-implant bone loss and is enhanced by anti-inflammatory microRNA-146a through TLR2/4 signaling [J]. *Int J Implant Dent*, 2020, 6(1): 15-17
- [29] Milinkovic I, Djinic Krasavcevic A, Nikolic N, et al. Notch down-regulation and inflammatory cytokines and RANKL overexpression involvement in peri-implant mucositis and peri-implantitis: A cross-sectional study [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2021, 32(12): 1496-1505
- [30] 吴鹏, 高承志. 血清 CRP 及尿 DPd 的变化及与种植体周围炎的相关性[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(9): 4193-4197
- [31] 尹光山, 王明德. 种植体周围炎龈沟液中 IL-2、IL-17、IL-35 的表达及临床意义[J]. *医学综述*, 2015, 21(21): 3993-3995
- [32] 刘于冬, 黄宝鑫, 李志鹏, 等. 种植体周围炎性组织中 RANKL 及 OPG 表达水平的研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2018, 34(2): 74-76