

雌激素影响牙周组织机制的研究进展

李治邦¹ 李琨^{2*}

(1. 中国人民解放军第 66081 部队 河北 张家口 075400;

2. 济南市口腔医院牙周黏膜病诊疗中心 山东 济南 250002)

[摘要] 牙周组织中雌激素受体的发现是雌激素可以对其发挥作用的直接证据。目前研究认为,雌激素可以调节机体的固有免疫和适应性免疫。雌激素对牙槽骨有保护作用,而雌激素缺乏与牙槽骨密度的降低和牙齿缺失可能有关。雌激素对牙周膜干细胞的功能也有影响。探索雌激素对牙周组织影响的机制有助于进一步明确牙周病的发病机制,同时对预防和治疗雌激素相关的牙周疾病也具有重要意义。

[关键词] 雌激素 牙周组织 免疫系统 牙槽骨

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2019)10—0928—03

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.10.005

Progress on Mechanism for the Effect of Estrogen on Periodontal Tissues. LI Zhibang¹, LI Kun^{2*}. 1. Medical Team of 66081 Troops, Zhangjiakou 075400, China; 2. Department of Periodontology, Jinan Stomatological Hospital, Jinan 250002, China.

[Abstract] The discovery of estrogen receptors in periodontal tissue provides direct evidence that estrogen is associated with periodontal health. Current studies also show that estrogen has effect on both innate immunity and adaptive immunity. Estrogen is protective on alveolar bone, and estrogen deficiency may lead to decrease of alveolar bone density and teeth loss. Estrogen can also influence the function of periodontal ligament stem cells. Exploring the mechanism of estrogen on periodontal tissues is helpful for further clarifying the pathogenesis of periodontal diseases, and it is beneficial to the prevention and treatment of estrogen-related periodontal diseases as well.

[Key words] estrogen periodontal tissue immune system alveolar bone

牙周组织疾病的发生发展与机体的免疫功能、全身骨质尤其是牙槽骨骨质以及牙周细胞功能密切相关。近来的研究表明,雌激素水平的变化对机体的固有免疫和适应性免疫均有影响^[1]。雌激素缺乏引起的全身骨密度降低可能会进一步导致牙槽骨高度和密度降低^[2,3]。雌激素对牙周干细胞的影响近年来也引起了广泛关注。本文通过对近年来关于雌激素对免疫反应、牙槽骨和牙周膜细胞的影响的研究进行综述,探讨雌激素影响牙周组织机制的研究进展。

1 雌激素及其受体

雌激素主要通过结合其受体发挥作用。雌激素受体(estrogen receptor, ER)有两个不同的基因型即 ER α 和 ER β ,两者有不同的功能,在不同的组织中表达的浓度也不同^[4]。

牙龈、牙槽骨和牙周膜中均表达 ER,牙骨质中是否存在 ER 尚未见报道。牙龈上皮只表达 ER β ,牙周膜细胞如牙周膜成纤维细胞和牙周膜干细胞既表达 ER α 又表达 ER β ^[4]。

ER 可以感受人体中雌激素水平的变化并做出相应的反应,这是雌激素可以直接影响牙周组织的基础。从现有研究来看 ER α 可能在影响牙周组织的功能上发挥更大的作用。近期的一项 Meta 分析表明,ER α 的基因多态性与慢性牙周炎的易感性显著相关^[5]。动物实验也发现,相对于野生型小鼠,ER α 基因缺陷小鼠的牙周组织中破骨细胞数目增加,成骨细胞以及凋亡细胞数目减少,其上颌牙槽骨在外力作用下也更容易发生骨量丢失^[6]。牙骨质中虽然没有发现 ER,雌激素可以通过调节 Notch 信号通路影响成牙骨质细胞的分化。此外,人淋巴和骨髓谱系的细胞均表达 ER^[4,7],这在雌激素对免疫系统和骨代谢的调节有重要意义。

2 雌激素调节免疫系统

牙周组织炎症起始于菌斑诱发的固有免疫,进而由 T 细胞介导的获得性免疫在炎症的进展上发挥了更大作用^[8]。雌激素对固有免疫和适应性免疫均可产生影响。

2.1 固有免疫 雌激素不仅可以增加牙龈上皮细胞的厚度和角质化程度,从而增强牙龈上皮对牙周致病菌的抵抗能力^[9],还可以调节免疫细胞的分化和功能及其信号通路。

雌激素对固有免疫细胞功能的调节主要体现在中性粒细胞、单核细胞和树突状细胞。雌激素可以限制中性粒细胞

作者简介 李治邦(1990~),男,河南郸城人,硕士,医师,研究方向为牙周病学。

*** 通信作者** 李琨, E-mail: 254830383@qq.com

向炎症区域迁移,减少细胞因子的释放和活化,从而减轻组织损伤^[8]。雌激素可以通过调节中性粒细胞的功能进而调节机体对感染的免疫反应。卵巢切除小鼠补充雌激素后更容易感染铜绿假单胞菌,而且补充雌激素小鼠的肺组织灌洗液的中性粒细胞活性显著升高^[10]。经雌激素处理的小鼠中性粒细胞对铜绿假单胞菌的杀灭能力降低,而在使用 ER 拮抗剂之后,其杀灭能力得到恢复^[10]。但是也有研究发现,在去卵巢小鼠与假手术小鼠的第一磨牙区分别注射牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)后,尽管去卵巢小鼠会出现明显的牙周炎症,其病变区域中性粒细胞的浸润却较少^[8]。雌激素主要影响单核细胞的数量和功能,但不会改变其趋化性能。在体外培养的条件下,雌激素可以显著降低单核细胞中牙龈卟啉单胞菌 LPS 诱导的 Toll 样受体-2 和环氧合酶-2 的表达,并使单核细胞分泌的前列腺素 E2 减少。雌激素可以促进小鼠树突状细胞的分化,这可能与雌激素可以促进干扰素(interferon, IFN)的表达有关^[11],而 ER 调节剂和降解剂均可以抵消这种促进作用,使树突状细胞的分化及 IFN 的表达降低^[11]。雌激素还可以通过增加炎症细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-12 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生来促进树突状细胞的成熟^[1]。

雌激素可能还参与了机体对牙周致病菌的免疫识别及免疫转化的过程。最近的一项研究表明,雌激素对铜绿假单胞菌没有直接作用,而是通过调节机体对其引发的固有免疫应答过程发挥作用^[10]。铜绿假单胞菌参与了慢性肺囊性纤维化患者从固有免疫到获得性免疫,从 Th1 为主到 Th2 为主的免疫应答的转换^[12]。从牙龈炎到牙周组织的病损再到慢性牙周炎的过程,也经历了类似的免疫转换过程。雌激素可能通过对铜绿假单胞菌的影响而间接参与了这一免疫转换过程。

ER α 在固有免疫调节中发挥了重要作用。有研究发现卵巢切除会使小鼠的 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)信号增强,这提示固有免疫反应的增强^[13]。但是,卵巢切除并且 ER α 敲除小鼠的 TLR2 信号减弱,而 ER β 敲除小鼠的 TLR2 信号没有显著变化^[13]。不过,最近有学者发现,ER β 的激活也可以增强固有免疫反应,选择性 ER β 激动剂可以增强中性粒细胞的浸润和趋化能力^[14]。

2.2 适应性免疫 雌激素影响 T 细胞数目及其分泌细胞因子的能力。健康女性孕中期雌激素水平的升高与其外周血中 CD4⁺ T 细胞数目的增加显著相关^[15]。随着雌激素浓度的增加,IL-1、IL-10 和 INF- γ 的分泌增强^[16]。在 CD4⁺ T 细胞亚群中,Th17 细胞负责清除细胞外细菌和真菌,并能促进破骨细胞的生成。雌激素缺乏时,Th17 亚群所占比例上升,CD4⁺ 调节性 T 细胞抑制破骨细胞分化和骨吸收的作用下降^[17]。动物实验结果也表明,卵巢切除小鼠补充雌激素后,胸腺中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞数目均显著降低^[18]。ER α 的转录激活区 1 和 2 对于胸腺 T 细胞发育是必不可少的^[18]。

雌激素抑制 B 细胞发育但促进成熟 B 细胞分泌抗体。最近的两项研究均发现,卵巢切除小鼠补充雌激素后其骨髓中前 B 细胞和不成熟 B 细胞的比例显著降低,提示雌激素抑制了 B 细胞的分化^[18,19]。进一步研究发现,ER α 的转录激活区 2 参与了雌激素对 B 细胞的抑制,而转录激活区 1 不参与此过程^[18]。此外,雌激素还可以诱导小鼠脾脏中过渡型 B 细胞向边缘区 B 细胞的转换^[19]。

雌激素对免疫反应的影响还与全身骨质(包括牙槽骨)的流失和破坏有关。雌激素缺乏导致 T 细胞数目和活性增加,进而使 TNF- α 和核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的分泌增加^[16]。这些细胞因子在破骨细胞的形成中发挥重要作用,也可以促进牙槽骨的炎性吸收^[16]。

3 雌激素对牙槽骨的保护作用

雌激素是骨代谢的主要激素调节因子,有重要的保护作用,雌激素缺乏与骨质疏松密切相关^[7],而全身骨量损失与牙周病的发生和严重程度有关^[2]。近期的一项 Meta 分析发现,与骨密度正常的女性比较,患有骨质疏松症或骨质减少的绝经后女性发生临床附着水平(clinical attachment level, CAL) ≥ 4 mm 以及 CAL ≥ 6 mm 的比例均显著增加^[2]。

外源性雌激素对于牙槽骨及牙周组织有保护作用。与未经雌激素治疗的骨质疏松症患者比较,使用雌激素治疗患者的牙周探诊深度、附着丧失和牙龈出血情况均显著改善,且重度牙周炎的患病率也明显降低^[3]。另一项对 613 例绝经后妇女的研究也发现,补充外源性雌激素可以减少绝经后妇女牙槽骨高度的降低^[20]。外源性雌激素和选择性 ER 调节剂已经被共同运用于绝经期妇女雌激素的补充^[18],其合用减少了单纯补充雌激素产生的不良反应,临床应用前景较好。这些药物对于绝经后骨质疏松妇女的牙周治疗作用值得进一步研究。

雌激素对牙槽骨的影响可能与多种机制有关。动物实验结果表明,与假手术组比较,卵巢切除组大鼠的骨密度明显降低、骨孔隙率明显升高、牙槽骨边缘的破骨细胞数量也显著增加,并且牙槽骨和牙周膜中 RANKL 和骨桥蛋白的表达显著升高^[21]。卵巢切除小鼠的下颌骨成骨相关因子如骨钙素的表达降低,而促进骨吸收的 RANKL 信号通路被激活^[22]。此外,ER α 可以提高骨对机械负荷的反应能力,而且与其是否与配体结合无关,而雌激素缺乏有可能会减弱骨对机械负荷的抵抗力^[7]。由此推断,在雌激素缺乏的条件下,正常的咀嚼力可能就变成了不利因素,加速牙槽骨的流失。

4 雌激素对牙周膜干细胞的影响

雌激素可以促进牙周膜干细胞的成骨分化能力。在体外条件下,雌激素缺乏会导致大鼠牙周膜干细胞的成骨分化能力下降,以及 ER α 和 ER β 表达的降低,补充雌激素后,其增殖能力下降,但是成骨分化能力显著提升^[23]。对人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cells, hPDLSC)的研究也得出了类似的结论。长期培养的条件下,雌激素可以促进 hPDLSC 的成骨和成脂分化^[24]。雌激素促进

hPDLSC的成骨分化可能与 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路有关^[25]。在雌激素存在的情况下, Wnt/ β -catenin 信号通路相关因子 β -catenin、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β 和细胞周期素 D1(cyclin D1)的表达水平显著升高^[25]。雌激素还有助于 hPDLSC 端粒酶逆转录酶基因和干性相关基因的表达,并抑制衰老相关基因的表达。

综上所述,雌激素可以通过调节免疫反应影响牙周疾病的发生发展。雌激素对牙槽骨有保护作用,并能促进 hPDLSC 的干性表达。目前,雌激素对免疫反应的调节与牙周疾病的关系,选择性外源性雌激素对于牙周治疗的影响,以及雌激素对于 hPDLSC 性能的影响及其在牙周组织再生中的应用值得进一步研究。

参考文献

- [1] Mackern-Oberti JP, Jara EL, Riedel CA, et al. Hormonal modulation of dendritic cells differentiation, maturation and function: implications for the initiation and progress of systemic autoimmunity [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2017, 65(2):123-136.
- [2] Penoni DC, Fidalgo TK, Torres SR, et al. Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Dent Res, 2017, 96(3):261-269.
- [3] Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, et al. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women [J]. Menopause, 2017, 24(7):789-795.
- [4] Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium [J]. Periodontol 2000, 2013, 61(1):69-88.
- [5] Weng H, Zhang C, Hu YY, et al. Association between estrogen receptor-alpha gene xbaI and pvuII polymorphisms and periodontitis susceptibility: a Meta-analysis [J]. Dis Markers, 2015, 2015:741972.
- [6] Macari S, Ajay Sharma L, Wyatt A, et al. Osteoprotective effects of estrogen in the maxillary bone depend on ER α [J]. J Dent Res, 2016, 95(6):689-696.
- [7] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2017, 97(1):135-187.
- [8] Lee DJ, Wu L, Shimono M, et al. Differential mechanism of periodontitis progression in postmenopause [J]. Front Physiol, 2018, 9:1098.
- [9] 王海溟,左志彬,李琨.雌激素对女性牙周组织的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2016,26(2):115-120.
- [10] Abid S, Xie S, Bose M, et al. 17 β -estradiol dysregulates innate immune responses to pseudomonas aeruginosa respiratory infection and is modulated by estrogen receptor antagonism [J]. Infect Immun, 2017, 85(10):e00422-17.
- [11] Lee MH, Chakhtoura M, Sriram U, et al. Conventional DCs from male and female lupus-prone B6. NZM Sle1/Sle2/Sle3 mice express an IFN signature and have a higher immunometabolism that are enhanced by estrogen [J]. J Immunol Res, 2018, 2018:1-21.
- [12] González JF, Hahn MM, Gunn JS. Chronic biofilm-based infections: skewing of the immune response [J]. Pathog Dis, 2018, 76(3):fty023.
- [13] Cordeau P Jr, Lalancette-Hebert M, Weng YC, et al. Estrogen receptors alpha mediates postischemic inflammation in chronically estrogen-deprived mice [J]. Neurobiol Aging, 2016, 40:50-60.
- [14] Zhao L, Huang S, Mei S, et al. Pharmacological activation of estrogen receptor beta augments innate immunity to suppress cancer metastasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(16):E3673-E3681.
- [15] Monteiro C, Kasahara TM, Castro JR, et al. Pregnancy favors the expansion of circulating functional follicular helper T Cells [J]. J Reprod Immunol, 2017, 121:1-10.
- [16] 许莹萍,邱学敏,桂玉燕,等. CD4⁺ T 细胞在绝经后骨质疏松症发病机制中的调控作用[J].中国免疫学杂志,2016,32(4):584-587.
- [17] Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link [J]. Bone, 2017, 103:102-115.
- [18] Andersson A, Törnqvist AE, Moverare-Skrtic S, et al. Roles of activating functions 1 and 2 of estrogen receptor α in lymphopoiesis [J]. J Endocrinol, 2018, 236(2):99-109.
- [19] Nordqvist J, Bernardi A, Islander U, et al. Effects of a tissue-selective estrogen complex on B lymphopoiesis and B cell function [J]. Immunobiology, 2017, 222(8-9):918-923.
- [20] Wang Y, Lamonte MJ, Hovey KM, et al. Association of serum 17 β -estradiol concentration, hormone therapy, and alveolar crest height in postmenopausal women [J]. J Periodontol, 2015, 86(4):595-605.
- [21] Liu Z, Liu L, Kang C, et al. Effects of estrogen deficiency on microstructural changes in rat alveolar bone proper and periodontal ligament [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3):3508-3514.
- [22] 贾智,张丰伟,祁星颖,等.雌激素缺乏状态下牙周组织中核转录因子 κ B 及白细胞介素 17 的表达变化[J].中国组织工程研究,2017,21(24):3796-3802.
- [23] E LL, Xu WH, Feng L, et al. Estrogen enhances the bone regeneration potential of periodontal ligament stem cells derived from osteoporotic rats and seeded on nano-hydroxyapatite/collagen/poly(L-lactide) [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(6):1475-1486.
- [24] Ou Q, Wang X, Wang Y, et al. Oestrogen retains human periodontal ligament stem cells stemness in long-term culture [J]. Cell Prolif, 2018, 51(2):e12396.
- [25] 毛杰,周翊飞,吴晓玲,等.雌激素介导下 Wnt/ β -catenin 信号通路调控人牙周膜干细胞的成骨分化[J].中国组织工程研究,2018,22(13):2087-2092.

[收稿日期:2019-02-13]

(本文编辑 关隽)