

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.03.047

## 啮齿类和兔目类动物构建种植体周围炎模型的研究进展

胡尔西代·伊力哈木江<sup>1,2</sup>, 伊力达尔·吐尔洪<sup>3</sup>, 倪霄风<sup>1,2</sup>, 林果<sup>4</sup>, 程鲁晋<sup>1,2</sup>

[1.新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔修复种植科,新疆乌鲁木齐830054;

2.新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,新疆乌鲁木齐830054;

3.新疆军区总医院口腔科,新疆乌鲁木齐830002;

4.新疆医科大学,新疆乌鲁木齐830054]

**[摘要]** 种植体周围炎属于种植体周围组织的感染性疾病,但其感染的病理过程、炎症反应和病理过程尚不明确,因此仍需临床进一步研究。动物模型是研究种植体周围炎发病机制的重要工具,不同动物构建种植体周围炎模型可被用于基础实验研究。本文结合国内外学者近年研究进展,围绕种植体周围炎动物模型的不同品系、种植体的尺寸选择和植入位点、种植体周围炎诱导方法、种植体周围炎影像学评价指标和应用方向5个方面研究进行综述,旨在为相关学者提供参考。

**[关键词]** 种植体周围炎;动物模型;啮齿类;兔目类

**[中图分类号]** R783.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-4949(2025)03-0187-04

## Research Progress on the Construction of Peri-implantitis Models in Rodents and Rabbits

Huerxidai·Yilihamujiang<sup>1,2</sup>, Yilidaer·Tuerhong<sup>3</sup>, NI Xiaofeng<sup>1,2</sup>, LIN Guo<sup>4</sup>, CHENG Lujin<sup>1,2</sup>

[1.Department of Prosthodontics and Dental Implant, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatology Hospital), Urumqi 830054, Xinjiang, China;

2.Stomatology Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China;

3.Department of Stomatology, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830002, Xinjiang, China;

4.Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China]

**[Abstract]** Peri-implantitis is an infectious disease of peri-implant tissue, but the pathological process, inflammatory response and pathological process of infection are not clear, so it still needs further clinical research. Animal model is an important tool to study the pathogenesis of peri-implantitis. Peri-implantitis models constructed in different animals can be used for basic experimental research. Based on the research progress of domestic and foreign scholars in recent years, this article reviews the different strains of animal models of peri-implantitis, the size selection and implantation site of implants, the induction method of peri-implantitis, the imaging evaluation index and application direction of peri-implantitis, in order to provide reference for relevant scholars.

**[Key words]** Peri-implantitis; Animal model; Rodents; Rabbits

种植体周围炎(peri-implantitis, PI)作为种植体植入后常见的并发症,是导致种植失败的主要原因。目前,由于研究手段的局限,其感染的病理过程和炎症反应尚不明确,需要更深入的研究。

近年来,动物模型逐渐成为研究PI的有效工具,学者们在采用非啮齿大目如非人灵长类、小型猪和犬类等PI动物模型研究时取得了显著进展。但由于其成本较高、相关分子生物学试剂不

基金项目:新疆维吾尔自治区科协资助学会重点项目(编号: XHXM000319)

第一作者:胡尔西代·伊力哈木江(1999.2-),女,新疆乌鲁木齐人,硕士研究生,主要从事口腔修复种植研究

通讯作者:程鲁晋(1983.1-),女,山东菏泽人,博士研究生,副主任医师,主要从事口腔修复种植工作

完善等原因,在使用中仍存在一定的限制。而中小型动物因具有多样的遗传基因成为广泛学者的选择,其主要包括啮齿类和兔目类。啮齿类和兔目类动物是一类以特有的牙齿结构为特征的哺乳动物,而兔也曾被很多学者定义为啮齿类动物,但后来因上颌有两对门齿被命名为兔目类<sup>[1]</sup>。与大型动物模型相比,啮齿类动物和兔目类动物的饲养成本相对较低,且在研究全身炎症相关疾病中已有了大量的研究基础<sup>[2]</sup>。同时,啮齿类和兔目类动物模型的磨牙牙周组织结构、病理结构都与人类近似。另外,兔目类口腔中具有丰富的病原微生物,与人类牙周疾病感染源分布相似。同时,其解剖位置,如股骨、胫骨、颅骨和下颌骨均可以作为种植体植入的位置。在实验设计中,可根据具体研究目的和操作需求,选择适合的种植体植入位置,以确保实验的顺利开展和结果的准确性。因此,越来越多的学者选择啮齿类和兔目类动物作为构建PI的动物模型。故本文围绕啮齿类和兔目类动物PI模型品系、种植体的尺寸选择和植入位点、PI诱导方法、PI诱导成功的影像学评价指标、应用方向5个方面的研究优势及局限性进行综述,以期让更多学者在选择PI动物模型时提供参考。

### 1 啮齿类和兔目类动物品系与PI的相关性

不同动物及不同品系在PI中的反应存在一定的差异<sup>[3]</sup>,同种动物不同品系诱导PI的研究也甚少。C57BL/6J、C3H/HeJ、A/J是常见啮齿类小鼠模型,Hiyari S等<sup>[4]</sup>对三类啮齿类小鼠进行了PI的诱导,其结果显示C57BL/6J啮齿类小鼠诱导PI的时间最短、周围骨丧失最明显。Sprague-Dawley (SD)、Wistar啮齿类大鼠是诱导PI常见的啮齿类<sup>[5]</sup>。但SD大鼠在PI的炎症模型中更为常见,这可能是由于SD大鼠在炎症反应方面表现更为明显,更容易产生炎症。兔目类在用于诱导PI模型时,主要使用较大的品种,如佛拉芒巨兔、荷兰侏儒兔、新西兰大白兔和瑞典大黄兔,其中新西兰大白兔的运用更为广泛,以新西兰大白兔为研究对象,引进了具有脂质代谢遗传变异的转基因菌株。其他一些特殊品种也是从新西兰大白兔发展而来的,用于分析骨质受损情况下的骨整合和骨重塑,如骨质疏松症或辐照<sup>[6]</sup>。为了解兔目类

在PI中的研究开辟了新的研究视角。

### 2 啮齿类和兔目类种植体的选择和植入位点与PI的相关性

根据实验设计、实验动物类型选用不同直径和长度的种植体。2013年Becker ST等<sup>[7]</sup>成功建立了PI小鼠模型,将种植体放置在14周龄雄性小鼠上切牙正后方的硬腭正中线上,并将丝线绑在种植体上9周,导致显著地骨吸收。然而,该研究未将种植体植入在啮齿类小鼠的牙槽骨中,和人种植体植入方式存在不同。2015年Pirih FQ等<sup>[8]</sup>将1 mm × 0.5 mm种植体植入上颌磨牙位置。后续Ding L等<sup>[9]</sup>也都将小鼠第一磨牙拔除后在显微镜下植入1.5 mm × 0.8 mm种植体诱导PI。而对于啮齿类大鼠,Shuto T等<sup>[10]</sup>通过将4 mm × 2 mm种植体植入大鼠上颌切牙和第一磨牙之间的间隙,诱导了PI。Lin Z等<sup>[11]</sup>将啮齿类大鼠上颌第一磨牙拔除1个月后将2 mm × 1 mm种植体植入种植体并诱导PI。Yue G等<sup>[12]</sup>将4.5 mm × 1.2 mm的钛骨螺钉植入400~450 g大鼠上颌双侧第一磨牙前方的间隔,诱导了PI。但目前,对于啮齿类动物PI模型的种植体长度直径的选择仍无统一标准,另外由于解剖结构受限需要特殊定制种植体尺寸,因此开展有一定困难。而兔目类种植体长度和直径的选择都比啮齿类更长,市面上也可以选择成品种植钉。同时,其植入位置的选择较啮齿类具有多样性的特点,如下颌前牙和上颌次生切牙处均可植入种植体。虞颖娟等<sup>[13]</sup>将兔左下前牙拔除后即刻植入8 mm × 3.5 mm植体。另有研究报道<sup>[14]</sup>,通过拔除上颌次生切牙后即刻植入8 mm × 2 mm的种植体诱导炎症的效果甚好,既不会对兔子造成过多的伤害,还缩短了建模周期,减轻对兔造成的痛苦。

### 3 构建啮齿类和兔目类PI模型的方法

目前研究常用丝线结扎法、牙龈普林单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)罐喂法和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)注射法来诱导PI。已有文献证实<sup>[8]</sup>,在啮齿类牙周炎小鼠模型中,丝线结扎比Pg罐喂法实现了更多的骨吸收,但是由于啮齿类小鼠口内手术空间小,丝线结扎在技术上要求更高且难以执行,并可能在手术过程中造成

种植体周围组织创伤。孟令玮等<sup>[15]</sup>研究证实,丝线结扎较LPS注射可以更快且更均匀的诱导PI发生。兔目类在上颌行种植体植入时用丝线结扎法诱导PI具有较好的视野,且操作简单。而下颌行种植体植入时常因牙龈容易完全覆盖种植体,需要使用LPS注射法或Pg罐喂法诱导PI。

#### 4 构建啮齿类和兔目类PI模型影像学评价指标

影像学指标是诊断PI的金标准,种植体周围出现环状骨吸收是典型的骨吸收方式,颊侧有大量骨吸收也很常见<sup>[9, 16]</sup>。啮齿类和兔目类动物均可以通过Micro-CT观察骨吸收方式。已有学者证实<sup>[7, 8]</sup>,啮齿类诱导的PI骨缺损的形态与人类相似,且啮齿类和兔目类即刻种植后诱导的PI种植体周围均出现环状“v”形骨吸收。但啮齿类动物因上颌极为薄弱,在解剖上颌骨时很容易因操作不当导致上颌断裂或种植体松动脱落。如需观察PI牙槽骨的进行性变化,大多数学者选择定期拍摄小牙片,但由于啮齿类动物张口有限,在口内放入小牙片基本不可行,尽管放入也会对检查结果准确性有所影响,而兔目类因骨量充足,且张口度远大于啮齿类,几乎不会出现上述两种情况。

#### 5 啮齿类和兔目类PI模型的应用

近年来随着免疫学的发展,针对转基因、敲除基因和各类抗体的可用性使研究人员能够探测特定细胞、基因和通路在PI发生发展过程中的作用。然而,啮齿类和兔目类在以上方面有较高价值。例如,啮齿类动物在PI关键炎症因子的监测和分析有其独特优势,Hiyari S等<sup>[17]</sup>使用啮齿类小鼠模型对核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)细胞进行计数以评估炎症状况。Pan K等<sup>[3]</sup>在Toll2/4 KO(Toll样受体2和4基因敲除)PI啮齿类小鼠模型中检测了细胞因子和周围牙槽骨吸收过程中成骨和破骨细胞的作用。除了骨吸收和软组织炎症外,胶原蛋白分解也是PI进展的表现之一,如基质金属蛋白酶8的表达在啮齿类PI模型中显著增加<sup>[18]</sup>。Sun J等<sup>[19]</sup>通过检测啮齿类大鼠种植体周围结缔组织和龈沟袋中的巨噬细胞和中性粒细胞发现PI周围炎性细胞大量浸润,显示许多中性粒细胞通过沟上皮迁移到种植体

周围龈沟处,特征是上皮层的广泛溃疡。除此之外,也有研究发现<sup>[20]</sup>,啮齿类PI模型组织中TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、RANKL/OPG比率显著增高。另外,啮齿动物还能够用于各种全身性疾病的研究,探索这些疾病与PI之间的相互作用,如糖尿病和口干症对PI的影响<sup>[21]</sup>。这些研究表明,啮齿动物模型对临床伴有其他全身疾病和PI的患者有重要意义。但由于啮齿类动物体型小,限制了注射和局部应用的可能途径<sup>[3]</sup>。而兔目类体积和血量均较啮齿类大,提供了更多可用于实验和取材的组织,并适合采集血液样本进行分析和实验。除了将种植体植入兔目类口内,还有一部分学者选择将种植体植入口外。如Pan C等<sup>[22]</sup>将10 mm  $\times$  3.7 mm预制钛种植体植入兔的胫骨成功诱导PI,而封伟等<sup>[23]</sup>认为胫骨髓腔大,皮质骨薄,将5 mm  $\times$  3.5 mm种植体植入兔双侧下颌骨研究成骨效果。Rahmani M等<sup>[24]</sup>是少数使用口腔内入路提升上颌窦并同时放置种植体的作者之一,他通过上颌窦提升将3 mm  $\times$  2 mm种植体植入兔上颌骨进行了骨增量相关研究。因此,对于疾病的治疗,开发或测试新疗法的研究兔目类可能是更合适的选择。

#### 6 总结及展望

PI动物模型的改进和发展是当前研究的重要方向。啮齿类和兔目类动物模型与人类近似,其口腔中具有丰富的病原微生物,与人类牙周疾病感染源分布相似。啮齿类动物在修改特定基因方面可以模拟PI中的特定病理机制,从而进一步探索疾病的发生和发展过程。兔目类可针对不同类型的PI,开发相应特异性的动物模型,提高模型的临床预测性和实用性,并探索新的治疗策略和药物。目前,多学科交叉研究处于PI的研究热点,与生物材料科学、生物医学工程、微生物学等领域开展深入合作可促进PI动物模型的多维度研究,推动该领域的综合发展。

#### [参考文献]

- [1]Kotecha AS,Karim AN.Pondering the problem of peri-implant pathology[J].Evid Based Dent,2024,25(4):200-201.
- [2]Tian Y,Sadowsky SJ,Brunski JB,et al.Effects of masticatory loading on bone remodeling around teeth versus implants:

- Insights from a preclinical model[J].*Clin Oral Implants Res*,2022,33(3):342-352.
- [3]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.
- [4]Hiyari S,Naghibi A,Wong R,et al.Susceptibility of different mouse strains to peri-implantitis[J].*J Periodontal Res*,2018,53(1):107-116.
- [5]Huang Y,Liu F,Lai J,et al.The adjuvant treatment role of  $\omega$ -3 fatty acids by regulating gut microbiota positively in the acne vulgaris[J].*J Dermatolog Treat*,2024,35(1):2299107.
- [6]Qi M,Hu J,Li J,et al.Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits[J].*Bone*,2012,50(1):119-127.
- [7]Becker ST,Föge M,Beck-Broichsitter BE,et al.Induction of periimplantitis in dental implants[J].*J Craniofac Surg*,2013,24(1):e15-e18.
- [8]Pirih FQ,Hiyari S,Barroso AD,et al.Ligature-induced peri-implantitis in mice[J].*J Periodontal Res*,2015,50(4):519-524.
- [9]Ding L,Zhang P,Wang X,et al.A doxycycline-treated hydroxyapatite implant surface attenuates the progression of peri-implantitis: A radiographic and histological study in mice[J].*Clin Implant Dent Relat Res*,2019,21(1):154-159.
- [10]Shuto T,Wachi T,Shinohara Y,et al.Increase in receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin ratio in peri-implant gingiva exposed to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide[J].*J Dent Sci*,2016,11(1):8-16.
- [11]Lin Z,Rios HF,Volk SL,et al.Gene expression dynamics during bone healing and osseointegration[J].*J Periodontol*,2011,82(7):1007-1017.
- [12]Yue G,Edani H,Sullivan A,et al.Is maxillary diastema an appropriate site for implantation in rats?[J].*Int J Implant Dent*,2020,6(1):8.
- [13]虞颖娟,明盼盼,邱憬.兔下颌前牙即刻种植后种植体周围炎动物模型的构建[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2017,37(11):1515-1518,1523.
- [14]AlOtaibi NM,Dunne M,Ayoub AF,et al.A novel surgical model for the preclinical assessment of the osseointegration of dental implants: a surgical protocol and pilot study results[J].*J Transl Med*,2021,19(1):276.
- [15]孟令玮,李雪,高胜寒,等.三种方法建立大鼠种植体周炎模型比较[J].*北京大学学报(医学版)*,2023,55(1):22-29.
- [16]Yilihamjiang H,Ni X,Yu M,et al.Serum TNF- $\alpha$  level and probing depth as a combined indicator for peri-implant disease[J].*Braz J Med Biol Res*,2024,57:e12989.
- [17]Hiyari S,Wong RL,Yaghseizian A,et al.Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice[J].*J Clin Periodontol*,2018,45(1):89-99.
- [18]Wong RL,Hiyari S,Yaghseizian A,et al.Early intervention of peri-implantitis and periodontitis using a mouse model[J].*J Periodontol*,2018,89(6):669-679.
- [19]Sun J,Eberhard J,Glage S,et al.Development of a peri-implantitis model in the rat[J].*Clin Oral Implants Res*,2020,31(3):203-214.
- [20]Heyman O,Horev Y,Mizraji G,et al.Excessive inflammatory response to infection in experimental peri-implantitis: Resolution by Resolvin D2[J].*J Clin Periodontol*,2022,49(11):1217-1228.
- [21]Hori Y,Kondo Y,Nodai T,et al.Xerostomia aggravates ligation-induced peri-implantitis: A preclinical in vivo study[J].*Clin Oral Implants Res*,2021,32(5):581-589.
- [22]Panes C,Valdivia-Gandur I,Veuthey C,et al.Micro-Computed Tomography Analysis of Peri-Implant Bone Defects Exposed to a Peri-Implantitis Microcosm,with and without Bone Substitute,in a Rabbit Model: A Pilot Study[J].*Bioengineering (Basel)*,2024,11(4):397.
- [23]封伟,赵宝红,武金明,等.兔下颌骨双侧种植体植入动物模型的建立[J].*口腔医学研究*,2013,29(5):393-396.
- [24]Rahmani M,Shimada E,Rokni S,et al.Osteotome sinus elevation and simultaneous placement of porous-surfaced dental implants: a morphometric study in rabbits[J].*Clin Oral Implants Res*,2005,16(6):692-699.