

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.24.048

## 血清CRP、IL-6变化与种植体周围病的关联性及其机制研究进展

郑雨翔<sup>1,2</sup>, 何俊刚<sup>1,2</sup>, 董淑雅<sup>1,2</sup>, 梅龙<sup>1,2</sup>, 王静茹<sup>1,2</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]

**[摘要]** 种植体周围病不仅是局部疾病, 其作为慢性炎症病灶可能对全身健康产生潜在影响。血清CRP和IL-6作为关键的全身性炎症标志物, 为揭示种植体周围病与全身健康的关联提供了直接证据。本综述旨在系统评估血清CRP和IL-6与种植体周围病关联性的现有证据, 探讨其与种植体周围病的联系与相关机制, 并讨论其在疾病风险评估、疗效监测及全身健康管理中的潜在临床启示与未来研究方向。

**[关键词]** 种植体周围病; C反应蛋白; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R781.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-4949(2025)24-0190-04

### Research Progress on the Correlation and Mechanism of Serum CRP and IL-6 Changes with Peri-implant Disease

ZHENG Yuxiang<sup>1,2</sup>, HE Jungang<sup>1,2</sup>, DONG Shuya<sup>1,2</sup>, MEI Long<sup>1,2</sup>, WANG Jingru<sup>1,2</sup>, CHENG Lujin<sup>1,2</sup>

(1. Department of Prosthodontics and Implantology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi 830054, Xinjiang, China;

2. Stomatological Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

**[Abstract]** Peri-implant disease is not merely a local condition. As a chronic inflammatory focus, it may exert systemic effects on overall health. As key systemic inflammatory markers, serum CRP and IL-6 provide direct evidence for revealing the association between peri-implant diseases and systemic health. This review aims to systematically evaluate the existing evidence on the correlation between serum CRP, IL-6 and peri-implant disease, explore their connection and related mechanisms with peri-implant disease, and discuss the potential clinical implications and future research directions in disease risk assessment, therapeutic effect monitoring and systemic health management.

**[Key words]** Peri-implant disease; C-reactive protein; Interleukin-6

种植体周围病(peri-implant disease)作为种植修复的主要并发症, 正日益受到临床医生的关注, 相关流行病学研究也在不断深入。尽管在过去三十年中, 种植牙已成为一种可靠的牙列缺损修复方式。研究显示<sup>[1]</sup>, 种植体在25年随访期间的存活率超过85%, 但其仍伴随一定的并发症风险。研究发现<sup>[2]</sup>, 种植体周围病在病因、致病菌、发病过程及治疗等方面与牙周病存在诸多相似。牙周病已被证实不仅会引起局部炎症反应, 还可

诱发系统性宿主反应, 常通过血清学生物标志物如C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)等进行评估<sup>[3]</sup>。全身性炎症水平升高被认为是牙周病与多种系统性疾病(包括心血管疾病与代谢性疾病)相关联的潜在机制<sup>[4]</sup>。有研究进一步提示<sup>[5]</sup>, 种植体周围病及其局部病原体与炎症负荷可能作为未被充分认识的系统性炎症触发因素。随着牙种植体临床应用的日益广泛, 接受种植治疗的患者群体中合并全身性疾病的比例

第一作者: 郑雨翔(2000.6-), 男, 福建仙游县人, 硕士研究生, 主要从事口腔修复种植方面研究

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方面工作

逐渐增加,但种植体周围疾病可能产生的全身性影响目前尚未明确。由于二者的相似性,可以初步推测与牙周病相关的血清学生物标志物如C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)在种植体周围病中也可能具有潜在临床应用价值。因此,本文对血清CRP与IL-6相关证据进行系统综述,探讨其与种植体周围病的联系,以进一步探讨种植体周围病及其治疗与全身炎症之间的关系。

## 1 CRP、IL-6的生物学特性与调控

**1.1 CRP的生物学特性与调控** 血清CRP是存在于血液中的五聚体蛋白,对于急性期炎症具有高度的敏感性,血清CRP检测是目前临床用于筛查细菌感染所致炎症状态的常用手段<sup>[6]</sup>。在急性炎症反应时,血清CRP可升高数百倍至数千倍,上升速度、幅度及持续时间与组织损伤及感染程度呈正相关,疾病治愈后血清CRP浓度在24~48 h后逐渐下降至正常,其反应不受放疗、化疗、皮质激素等治疗手段的影响,能保持相对的稳定<sup>[7]</sup>。大量研究已证实血清CRP在炎症反应、骨损伤和骨吸收的机体内高度表达,不仅是机体病症反应敏感而可靠的指标,而且直接参与病症反应进程,可以进一步激活IL-6,同时促使白细胞在病症部位聚集<sup>[8]</sup>。CRP水平的升高被证实与多种疾病有关。牙周炎,骨关节炎,及全身慢性炎症,都可能与CRP水平的上升有关<sup>[7]</sup>。

**1.2 IL-6的生物学特性与调控** IL-6主要由单核-巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞产生,其可通过自分泌或旁分泌的方式,在免疫应答、造血功能调节等方面发挥功能作用<sup>[9]</sup>。研究还发现<sup>[10]</sup>,其在骨吸收及破骨细胞形成中均发挥着重要的作用,能够上调破骨细胞中MPP-3的表达水平,使骨基质分解加速,促进骨质吸收,同时也是IL-1和TNF- $\alpha$ 某些生物效应的放大因子,通过与IL-1和TNF- $\alpha$ 的协同作用及对免疫细胞的调节而进一步导致炎症进展和骨吸收。IL-6可以诱导B淋巴细胞分泌和分化免疫球蛋白,促进多种细胞增殖,诱导CRP释放,参与并促进相应部位的组织破坏<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>已证实IL-6与慢性牙周炎、慢性阻塞性肺炎、类风湿性关节炎等多种炎症性疾病

的发生发展密切相关。

## 2 种植体周围病与血清CRP、IL-6水平升高的关联性

多项研究报道种植体周围病患者的血清CRP、IL-6水平显著升高;高CRP、IL-6水平常与种植体周围炎的严重程度呈正相关,这提示CRP、IL-6可能参与了种植体周围的免疫反应和组织破坏。章欢等<sup>[13]</sup>通过对25例种植体周围炎患者治疗前后分析发现,牙周基础治疗能显著改善患者的IL-6、血清CRP(高敏C反应蛋白)水平及相关临床指标,表明该方法对种植体周围炎具有明确的防治作用,可有效降低炎症因子表达。高晓蔚<sup>[14]</sup>通过对种植体周围炎小鼠早、中、晚期进行炎症指标监测发现,IL-6在种植体周围炎早期发挥促炎作用而表现为含量升高,本研究结果与部分研究<sup>[15]</sup>的结论相符,即认为种植体周围炎患者的龈沟液中IL-6含量会显著升高;但同时与其他一些研究的观点存在分歧<sup>[16]</sup>。此外,CRP作为反映机体炎症状态的一个可靠而敏感的指标,其升高程度与组织损伤和感染程度呈正相关且不受治疗手段的影响<sup>[17]</sup>,但该研究中CRP的含量随着病程的进展呈下降趋势,这一结果与血清CRP生物学特性及现有研究结果不同。上述研究结果的不同提示,种植体周围病对全身炎症标志物的影响可能并非单一模式。矛盾结果的出现,可能与以下因素有关:横断面研究难以确定炎症标志物变化的时序,且患者的全身状况未被充分控制,构成了混杂因素;种植体周围病存在不同的进展时期,研究所纳入患者的疾病活动状态可能不同,导致标志物水平存在波动;不同研究采用的检测试剂盒敏感度及判定升高的标准存在差异,影响结果可比性。因此,后续研究需要在标准化的疾病定义、控制混杂因素的基础上,进行实验性地动态监测,才能更清晰地揭示其关联模式。

## 3 种植体周围病驱动全身性CRP与IL-6升高的机制探讨

**3.1 与牙周炎机制的相似性与特殊性** 种植体周围病在驱动系统性炎症的机制上与牙周病高度相

似<sup>[2]</sup>, 然而, 其特殊性可能加剧炎症反应产生的影响: 首先, 种植体-骨界面是直接的骨整合, 缺乏牙周膜这一缓冲和免疫调节结构, 炎症可能更易直接向骨内扩散并波及血管<sup>[18]</sup>; 其次, 种植体周袋上皮通常更薄、更易破损, 可能为细菌及炎性产物进入循环提供了更便捷的通道<sup>[19]</sup>, 其破坏性可能更强。

3.2 局部炎症的系统性“溢出”效应 种植体周围病灶内聚集的大量免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞)被持续激活, 释放包括IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 在内的多种促炎细胞因子<sup>[20]</sup>。这些细胞因子可通过破损的袋内上皮及丰富的微血管网进入体循环。IL-6作为核心促炎介质和肝细胞刺激因子, 随血液循环到达肝脏, 与肝细胞膜上的受体结合, 直接启动并上调肝脏急性期蛋白的合成, 其中重要的产物之一即CRP。因此, 血清IL-6的升高往往是CRP升高的常见驱动因素, 构成了“局部炎症-IL-6入血-肝脏合成CRP增加”的经典通路<sup>[21, 22]</sup>。

3.3 微生物及其产物的全身播散 种植体周围病的生物膜中包含大量革兰氏阴性厌氧菌(如伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌), 这些细菌的毒力因子, 特别是脂多糖(LPS), 可穿过发炎、溃疡的牙周或种植体周围袋上皮屏障, 或通过吞噬细胞携带进入血液循环<sup>[23]</sup>。LPS作为强大的外源性病原相关分子模式, 可被单核-巨噬细胞等免疫细胞表面的模式识别受体(如TLR4)识别<sup>[24]</sup>, 从而强烈刺激这些细胞合成并释放IL-6等炎症因子, 进一步放大系统性炎症反应<sup>[23]</sup>。

综上所述, 种植体周围病通过微生物入侵、局部促炎介质释放等途径, 共同驱动了以血清IL-6和CRP升高为标志的全身性低度炎症状态。这为理解其与心血管疾病、糖尿病等系统性疾病的风险关联提供了核心的病理生理学证据与启示。

#### 4 临床启示与未来展望

当前证据仍以横断面研究和小样本干预研究为主。需要大规模、长期的前瞻性队列研究, 明确种植体周围病与血清炎症标志物升高之间的因果关系及时序。更需要设计严谨的随机对照试

验, 验证不同治疗策略在降低局部炎症的同时, 对血清CRP、IL-6等全身指标的确切影响。需要更多基础研究阐明种植体周围病特有的微生物组和宿主免疫反应如何驱动IL-6/CRP通路。口腔医生应意识到种植体周围病可能是患者全身性炎症的一个可治疗的来源。关注种植体周围病在糖尿病患者、肥胖患者、吸烟者以及老年人等特殊人群中, 对全身炎症的影响, 研究这些共病因素与口腔炎症之间是否存在协同作用, 强化了口腔医生口腔健康-全身健康的临床理念。成功的种植体周围病治疗, 其目标不应局限于控制局部感染与出血, 更应致力于消除这一潜在的、可控的全身炎症来源。同时通过治疗前后监测全身炎症标志物的变化, 有望为评估治疗方案的疗效提供客观依据。未来, 探索针对IL-6/CRP通路的靶向干预, 有望为控制种植体周围骨吸收及降低相关全身风险提供新策略。

#### 5 总结

血清CRP和IL-6作为可量化的生物标志物, 为种植体周围病的风险评估、活动性判断及疗效监测提供了超出局部的新视野。其提示口腔医生在关注种植体存活的同时, 也应重视患者全身的炎症健康。未来, 需要通过更严谨的研究来巩固因果关联、阐明具体机制, 并探索这些标志物在患者种植体周围病治疗和改善患者全身健康中的实际应用价值。

#### [参考文献]

- [1] Yan Y, Orlandi M, Suvan J, et al. Association between peri-implantitis and systemic inflammation: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1235155.
- [2] Khouly I, Pardiñas López S, Díaz Prado SM, et al. Global DNA Methylation in Dental Implant Failure Due to Peri-Implantitis: An Exploratory Clinical Pilot Study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2): 1020.
- [3] 赵辉, 柴治国, 张铁, 等. 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[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3558-3562.
- [4] Tonetti MS, Van Dyke TE, Working group 1 of the joint

- EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40 Suppl 14: S24-S29.
- [5] Radaelli K, Alberti A, Corbella S, et al. The Impact of Peri-Implantitis on Systemic Diseases and Conditions: A Review of the Literature[J]. *Int J Dent*, 2021, 2021: 5536566.
- [6] Chen Y, Shi T, Li Y, et al. *Fusobacterium nucleatum*: The Opportunistic Pathogen of Periodontal and Peri-Implant Diseases[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 860149.
- [7] Pohanka M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests[J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(5): 344.
- [8] Legger GE, Dermer CWE, Brunger AF, et al. The relation between C-reactive protein and serum amyloid A in patients with autoinflammatory diseases[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1): 106.
- [9] Zhao WB, Lin KR, Xu QF. Correlation of serum IL-6, TNF- $\alpha$  levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2024, 28(1): 80-89.
- [10] AbdulAzeez AR, Alkinani AA. The Crucial Role of Plaque Control in Peri-Implant Mucositis Initiation as Opposed to the Role of Systemic Health Condition: A Cross-Sectional Study[J]. *Clin Cosmet Investig Dent*, 2021, 13: 257-268.
- [11] Farina R, Simonelli A, Franceschetti G, et al. Peri-implant tissue conditions following transcresal and lateral sinus floor elevation: 3-year results of a bi-center, randomized trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(5): 3975-3986.
- [12] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115327.
- [13] 章欢, 钟奇珉. 种植体周围炎患者采取牙周基础治疗的影响分析[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(14): 114-116.
- [14] 高晓蔚. 生物标记物与种植体周围炎的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [15] Tomasi C, Albouy JP, Schaller D, et al. Efficacy of rehabilitation of stage IV periodontitis patients with full-arch fixed prostheses: Tooth-supported versus Implant-supported-A systematic review[J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49 Suppl 24: 248-271.
- [16] Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis[J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(8): 823-828.
- [17] Belibasakis GN. Microbiological and immunopathological aspects of peri-implant diseases[J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(1): 66-72.
- [18] 岑超德. PLLA/ $\beta$ -TCP/CS人工骨通过PI3K/Akt/ $\beta$ -Catenin通路调控巨噬细胞极化修复骨缺损的机制研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2025.
- [19] 潘启源. 功能化种植体纳米涂层促进成骨及原位触发超声响应抗菌性能的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [20] 梁爽. 靶向牙周炎微环境的多功能超分子平台的构建及其抗菌应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2025.
- [21] Mashimo M, Fujii M, Sakagawa N, et al. Muscarinic Acetylcholine Receptors Modulate Interleukin-6 Production and Immunoglobulin Class Switching in Daudi Cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(12): 1950-1953.
- [22] Zongfei J, Rongyi C, Xiaomeng C, et al. In vitro IL-6/IL-6R Trans-Signaling in Fibroblasts Releases Cytokines That May Be Linked to the Pathogenesis of IgG4-Related Disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1272.
- [23] Kensara A, Saito H, Mongodin EF, et al. Microbiological profile of peri-implantitis: Analyses of microbiome within dental implants[J]. *J Prosthodont*, 2023, 32(9): 783-792.
- [24] 陈刚, 赵鑫, 钟飞, 等. 基于微生态失调的种植体周疾病及干预策略[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2025, 30(3): 296-304.

收稿日期: 2025-12-8 编辑: 朱思源