

# 种植体周围炎治疗策略展望之光动力疗法

王喻

广州康辰医疗门诊有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10072

**[摘要]** 随着种植牙集采政策的落实,口腔种植修复治疗被越来越多的人选择。然而,种植体周围炎是导致种植修复失败的重要原因之一,有28%–58%的概率发生种植体周围炎<sup>[1]</sup>。其传统的治疗方法有机械清创、抗菌药物治疗、手术治疗等,但有易损伤种植体表面、产生耐药性及创伤大的缺点。光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)可有效杀灭种植体周围炎致病菌,具有低毒、微创、不产生耐药,因此在种植体周围炎的治疗中具有巨大潜力。

**[关键词]** 种植体周围炎; PDT; 活性氧

**中图分类号:** R781.34+1 **文献标识码:** A

## A prospect in the treatment strategy of peri-implantitis:photodynamic therapy

Yu Wang

Guangzhou Kangchen Medical Outpatient Co

**[Abstract]** With the implementation of the centralized procurement policy for dental implants, oral implant restoration treatment has been chosen by more and more people. However, peri-implantitis is one of the important reasons for the failure of implant restoration, with a probability of 28%–58%<sup>[1]</sup>. Its traditional treatment methods include mechanical debridement, antibiotic therapy, surgical treatment, etc., but they have the disadvantages of easy damage to the implant surface, drug resistance and large trauma. Photodynamic therapy (PDT) can effectively kill the pathogenic bacteria of peri-implantitis, has low toxicity, minimal invasion, and does not produce drug resistance, so it has great potential in the treatment of peri-implantitis.

**[Key words]** peri-implantitis; PDT; reactive oxygen species

### 引言

种植体周围炎种植体的常见并发症之一,是口腔种植修复失败的最常见原因。种植体周围炎的发生发展和牙周炎类似,都和菌斑聚集关系密切,所以杀灭种植体周围炎的致病菌是治疗该病的关键。光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)在有氧条件下,特定波长光照和光敏剂作用进行光敏反应,使得氧气产生活性氧,能产生抗菌抗炎作用,不仅如此,还具有促成骨、促软组织愈合作用,不会降低种植体材料性能,无抗生素耐药性的可能,具有诸多优点,应用前景广阔。

### 1 PDT的作用原理

#### 1.1 PDT的组成

PDT是一种新型可靶向定位的治疗方式,将光敏剂送至靶点,采用特定波长光进行局部照射,促使光敏剂发生光敏反应,产生具有细胞毒性的活性氧,诱导靶细胞凋亡<sup>[2]</sup>。PDT的三要素包括特定波长的光源、光敏剂及活性氧<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 光

光是PDT发挥作用的决定性因子。

PDT最早使用的光源是非相干光,即传统灯发出宽谱波与滤光片结合使用,但是强度低、光导纤维耦合效率低,所以已逐渐被淘汰。目前使用最多的是相干光,即激光和LED光<sup>[4]</sup>,前者通过光纤传输,光束稳定,光剂量可控,可选择性产生特定波长,后者LED设备易携带,价格便宜,维护成本低,光波长和照射范围广,使用更为灵活,使用范围更广。

#### 1.3 光敏剂

光敏剂是产生活性氧的重要前提,经过更新发展已形成较为成熟三代。

一代光敏剂主要为血卟啉衍生物<sup>[5]</sup>,如卟吩姆钠,虽有一定效果,但药物成分复杂,靶向性差,光毒性大,单线态氧生成低。二代光敏剂主要是卟啉类化合物衍生物<sup>[7]</sup>,比如5-氨基酮戊酸、替莫泊芬、金属酞菁等。二代光敏剂具有光毒性小、靶向性强,激光波长范围大,活性氧生成效率高等优点。三代光敏剂<sup>[6]</sup>是添加了具有生物活性的化学基团,提高了光敏剂的靶向性,不良反应更少,常见的有亚甲基蓝。但目前三代光敏剂多处于临床研究阶段。部分中药光敏剂单线态氧产量高、组织穿透性好、价格

低廉、提取简单等优点,使其具有良好的研究前景,常见的中药光敏剂包括补骨脂素类、叶绿素衍生物、姜黄素等<sup>[7]</sup>。

#### 1.4 活性氧

活性氧是诱发细胞凋亡的关键因子<sup>[8]</sup>。

PDT治疗疾病的化学机制包括I型反应和II型反应<sup>[9]</sup>。光敏剂在有氧环境下被特定波长光所激发,从单线态转为更具有活性的三重态。I型反应是三重激发态的光敏剂分子通过氢离子或电子发生转移,和底物作用就会产生带有负电荷的自由基或自由基离子,自由基或自由基离子与氧气反应产生活性氧;II型反应则是三重激发态的光敏剂直接与氧气反应产生活性氧<sup>[9]</sup>。活性氧存在氧自由基、单态氧、过氧化物三种形式,有高细胞毒性,可通过损伤靶细胞内皮、活化蛋白酶、引起炎症反应等机制,导致靶细胞凋亡或坏死。

### 2 PDT在口腔种植体周围炎治疗中的研究

#### 2.1 PDT抗菌作用

种植体周围炎的致病菌较多且形成复杂的结构,而且和牙周炎致病菌的类型非常相似。

Betul R<sup>[10]</sup>等研究发现,种植体周围炎的主要致病菌是牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、齿垢密螺旋体、具核梭杆菌等,而PDT处理可显著减少种植体周围炎周围病原菌——伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、齿垢密螺旋体、具核梭杆菌和直肠弯曲菌的数量。Fabio C<sup>[11]</sup>等研究发现,PDT结合壳聚糖用于治疗种植体周围炎的体外研究时,钛片致病菌模型上金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌生物膜被明显抑制。Kubasiewicz-Ross P<sup>[12]</sup>等研究发现,亚甲基蓝作为光敏剂,被Er: YAG激光作为激发下产生的光动力作用,对体外种植体大肠杆菌生物膜有明显抑制作用。

所以,PDT可以通过抑制种植体周围炎致病菌体外生物膜和体内复杂的细菌复合体,从而对种植体周围炎产生治疗效果,但是不同光敏剂及光源的选择可导致实验结果的差异,需要进行更多的研究确定最佳光敏剂和光源。

#### 2.2 PDT抗炎作用

种植体周围炎发生之后,种植体周围炎症因子都有一定水平的上升,既反馈了炎症严重程度又是加速破坏种植体周围软组织和骨组织的重要因素。

NawafL<sup>[13]</sup>等研究发现,吡啶菁绿光敏剂介导的PDT治疗糖尿病患者种植体周围炎3个月后,种植体周围炎症因子白细胞介素-1 $\beta$ 和白细胞介素-6在统计学上都显著减少。多位学者研究发现<sup>[14-15]</sup>,和单独非手术机械清创治疗对比,氯铝酞菁光敏剂介导的PDT联合非手术机械清创治疗种植体周围炎,其结果发现炎症因子白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶-8水平显著下降。

巨噬细胞是重要炎症细胞,可导致种植体周围软组织炎症及骨组织破坏吸收。JiangC<sup>[16]</sup>等研究显示,亚甲基蓝作为光敏剂介导的PDT可以诱导实验鼠内外巨噬细胞的凋亡从而发挥治疗种植体周围炎的作用。

所以,PDT可通过有效抑杀炎症因子、炎症细胞来控制种植体周围的炎症反应,但是具体的作用机制及作用方式还需进一步研究。

#### 2.3 PDT促成骨作用

种植体周围炎和种植体周围炎非常重要的鉴别要点之一就是种植体周围骨组织的破坏和吸收,骨组织的丧失对种植体的稳定性具有很大影响。

YaoL等研究结果显示,PDT可促进成骨细胞的增殖和分化,促进吸收的牙槽骨再生。Nawaf A等研究发现,种植体周围炎患者接受PDT联合机械清创治疗3、6个月后,其破骨细胞分化因子水平显著下降。Alasqah N M等使用Fotoentice介导的PDT辅助机械清创治疗糖尿病患者种植体周围炎,结果表明种植体周围牙槽骨吸收有明显改善。

但是也有资料显示,PDT作为机械清创的辅助手段可减轻种植体周围炎的严重程度,但对种植体周围骨缺损的成骨效应无促进作用,也没有观察到吸烟患者种植体周围骨生成标志物破骨细胞分化因子、破骨细胞抑制因子的明显变化。

虽然有些研究发现,PDT可通过抑制骨吸收,促进成骨而有效控制种植体周围炎,但有些研究也显示,PDT对成骨无明显作用,这可能跟PDT使用的光源和光敏剂不同而有关,需要更多的研究来确定合适的光源类型、波长和光敏剂和类型和剂量。

#### 2.4 PDT促软组织愈合作用

和种植体周围黏膜炎一样,种植体周围炎的种植体周围软组织也会被破坏,发生炎症。

YaoL等研究结果显示,PDT特定波长的光会激活牙龈细胞释放成纤维细胞生长因子,促进受损牙周组织的修复。Peeridogaheh H等研究发现,吡啶菁绿介导的PDT对放线杆菌生物膜有明显的抑制作用,且杀菌剂量(吡啶菁绿 $20.15 \mu\text{m}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,光源 $31.2\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$ )可以加强人类牙龈成纤维细胞的作用,促进牙周组织的修复和再生。

所以,PDT可以通过诱导牙周细胞发挥作用来促进牙周软组织再生,促进牙周修复,对种植体周围炎的治疗产生良好效果。

#### 2.5 PDT的效果评价

目前,已经有不少学者将PDT用于临床治疗种植体周围炎患者的问题,并用相应的临床指标来评价效果。

HMA等学者应用PDT辅助机械清创治疗种植体周围炎,发现患者的种植体改良菌斑指数、改良牙龈指数、探诊深度、牙槽骨丧失显著降低。多位学者研究发现,与单独机械清创相比,联合PDT的机械清创短期内可有效改善种植体周围软组织炎症参数,如牙周指数、牙周探诊深度、菌斑指数、龈沟出血指数、临床附着丧失等。ElsadekMF等使用单纯PDT治疗肥胖者、糖尿病患者、吸烟者的种植体周围炎,结果发现种植体周围出血指数、种植体周围探诊深度、种植体周围菌斑指数、临床附着丧失明显降低。LiZB等进行了一项网络Meta分析,指出与手工刮治和抗生素治疗相比,PDT联合手工刮治取到更好的疗效。

综上所述,多种研究结果显示,PDT单独作用或者联合其他方法,如手工刮治、抗菌药物治疗,对种植体周围炎均有良好的效果,因此PDT在种植体周围炎的治疗中有着巨大的潜力。

### 3 PDT的优点

Alhanoof A等研究发现,亚甲基蓝介导的PDT对牙龈卟啉单胞菌有很大抗菌活性,但不会造成种植体表面机械性能降低。Vanessa S等研究用PDT处理后的种植体材料钛后,结果发现PDT处理不影响钛表面的生物相容性,且能够提高钛的细胞相容性。而且,PDT没有使用抗生素的耐药性顾虑。

### 4 展望

PDT作为一种新型的治疗及诊断疾病的方式,在普通人群,以及肥胖人群、吸烟人群及糖尿病人群等特殊群体的种植体周围炎治疗中有着良好的研究前景,但是目前多数类型的PDT仍旧处于临床研究阶段,需要更多的实验探究PDT在种植体周围炎治疗方面的光敏剂及光源的选择。

而且除了种植体周围炎,PDT在口腔其他领域也具有很大的潜力,比如牙周炎、口腔扁平苔藓、口腔白斑、口腔念珠菌病、口腔癌等,让其有更多的研究价值。

除了口腔方面,PDT在医学其他领域也有了广泛的应用和研究,如宫颈癌、前列腺癌等肿瘤治疗,尖锐湿疣、扁平疣等皮肤疾病的治疗,脉络膜新生血管、视网膜细胞瘤等疾病的治疗等。

随着科技不断进步和临床研究的深入,PDT的应用前景将更加广阔,也更具有医学价值。

### [参考文献]

[1]Roberto R ,Lorena R ,Antonio M L , et al.Photodynamic Therapy by Mean of 5-Aminolevulinic Acid for the Management of Periodontitis and Peri-Implantitis:A Retrospective Analysis of 20 Patients[J].Antibiotics,2022,11(9):1267-1267.

[2]Ebrahimi S ,Ghadiri K M ,Stummer W , et al.Enhancing 5-ALA-PDT efficacy against resistant tumor cells: Strategies and advances[J].Life sciences,2024,351122808-122808.

[3]Domka W ,Aebischer B D,Przygoda M,etal.PDT-Induced Activation Enhanced by Hormone Response to Treatment[J].International Journal of Molecular Sciences,2023,24(18).

[4]Marta O ,Martyna N ,Marta W .Current Strategies in Photodynamic Therapy(PDT) and Photodynamic Diagnostics (PDD) and the Future Potential of Nanotechnology in Cancer Treatment[J].Pharmaceutics,2023,15(6).

[5]David K.Critical PDT Theory III:Events at the Molecular and Cellular Level[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(11):6195-6195.

[6]Alvarez N ,Sevilla A .Current Advances in Photodynamic Therapy (PDT) and the Future Potential of PDT-Combinatorial Cancer Therapies[J].International Journal of Molecular Sciences,

2024,25(2).

[7]刘慧敏,梅威,官美龄,等.中药光敏剂的研究进展[J].中国社区医师,2023,39(01):9-11.

[8]Xiaoyu W ,Meiyin W,Lei Z,etal.ALA\_PDT Promotes Ferrop-tosis-Like Death of Mycobacterium abscessus and Antibiotic Sterilization via Oxidative Stress[J].Antioxidants,2022,11(3):546-546.

[9]Marta O,A R W,C B W,et al.Photodynamic and Photothermal Therapies:Synergy Opportunities for Nanomedicine.[J].ACS nano,2023,17(9).

[10]Betul R,Balakrishna A A,Ruqaiyyah S,etal.Photodynamic Therapy for Peri-Implant Diseases[J].Antibiotics,2022,11(7):918-918.

[11]Fabio C,Jesús S,Mariano S,etal.Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and chitosan on the titanium-adherent biofilms of Staphylococcus aureus, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa: an in vitro study.[J].Journal of periodontology,2021,93(6):e104-e115.

[12]Kubasiewicz-Ross P,Hadzik J,Gedrange T,etal.Antimicrobial Efficacy of Different Decontamination Methods as Tested on Dental Implants with Various Types of Surfaces[J].Medical Science Monitor,2020,26:e920513.

[13]Nawaf L ,Al N S ,Reem K A , et al.Clinical, bacterial, and inflammatory outcomes of indocyanine green-mediated photodynamic therapy for treating periimplantitis among diabetic patients:a randomized controlled clinical trial[J].Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,2021,(prepublish):102350.

[14]Razzaq A A ,Abdullah M K ,Ghazala S , et al.Novel use of chloro-aluminum phthalocyanine assisted photodynamic therapy helps in periimplant healing among smoking patients [J].Photodiagnosis and photodynamic therapy,2022,41103193-103193.

[15]Alasqah MN. Influence of adjunctive non-surgical peri-implant therapy on clinical and salivary cytokine profile in obese patients[J].Photodiagnosis Photodyn Ther.2022 Mar;37:102721.

[16]Jiang C,Yang W,Wang C,et al.Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces macrophage apoptosis via ROS and reduces bone resorption in periodontitis[J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2019,2:1-15.

### 作者简介:

王喻(1991-),女,汉族,福建人,硕士,研究方向:种植修复。