

胶原基纳米骨修复拔牙创及颌骨囊肿术后骨腔的疗效观察

廖福琴 张洁 吴燕丽 韩志峰 张丽军 朱菲 姚丽 张昊 齐小良 胡雪兰 崔福斋

【摘要】 目的 研究胶原基纳米骨(nHAC)修复智齿拔牙创及颌骨囊肿术后骨腔的治疗效果。**方法** 66例患者按照自愿原则分为3组:nHAC组30例,阻生齿21例,根端囊肿9例,骨创植入nHAC;多孔矿化骨(Bio-Oss)组6例,阻生齿2例,根端囊肿3例,含牙囊肿1例,骨创植入Bio-Oss;对照组30例,阻生齿27例,根端囊肿3例,骨创不植入材料。**结果** nHAC与Bio-Oss组,12周时x线显示两者骨密度基本一致。nHAC与空白对照组临床疗效差异有显著性。**结论** nHAC生物相容性好,是一种较为理想的骨替代材料,可以在临床推广应用。

【关键词】 胶原基纳米骨; 多孔矿化骨(Bio-Oss); 修复; 颌骨缺损; 拔牙创

Observation of curative effects of collagen based composite (nHAC) in repairing dental extraction wounds and the cavum after the operations of cyst of jaw LIAO Fuqin, ZHANG Jie, WU Yanli, et al. Department of Stomatology, Hepingli Hospital, Beijing 100013, China

【Abstract】 Objective To study the curative effects of collagen based composite (nHAC) in repairing the wounds after wisdom tooth extraction and the cavum after the operations of cyst of jaw. **Methods** 66 patients are divided in 3 groups; nHAC group, 30 patients including 21 of impacted tooth and 9 of periapical cyst, in which nHAC were put into the bone wounds; Bio-Oss group, 6 patients including 2 of impacted tooth, 3 of periapical cyst and 1 of dentigerous cyst, in which Bio-Oss were put into the bone wounds; Contrasting group, 30 patients including 27 of impacted tooth and 9 of periapical cyst, in which no material was put into bone wounds. **Results** At 12 weeks, there are no significant differences of the bone density with X-ray photo between the nHAC group and Bio-Oss/group; and there are obvious differences of curative effects between the nHAC group and contrasting group. **Conclusion** nHAC, with its sound biocompatibility, can be considered as an ideal alternative for bone replacement and be extended to and applied in more clinic works.

【Key words】 Collagen based composite (nHAC); Deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss); Repairing; Jaw bone defects; Dental extraction wounds

多年来,口腔颌面外科领域一直在寻找一种较理想的生物人工骨材料来修复由创伤、肿瘤、感染所造成的颌骨缺损。胶原基纳米骨(nHAC)的研制成功,为骨缺损的修复与重建,提供了更为方便有效的方法。本研究在动物实验的基础上,自2003年3月~2004年6月应用nHAC修复智齿拔牙创及颌骨囊肿术后骨腔,并与美国欧司海斯公司销售的Bio-Oss

比较,观察两种植入材料的近期临床效果;经术后1周~12周的临床观察和X线片分析,效果满意,现介绍如下。

材料和方法

1. 临床资料:66例患者年龄范围18~70岁,按自愿原则分为3组。nHAC组30例,其中男性22人,女性8人,阻生齿21例,颌骨囊肿9例;Bio-Oss组6例,其中男性4人,女性2人,阻生齿2例,颌骨囊肿3例,含牙囊肿1例空白对照组30例,其中男性16人,女性14人,阻生齿27例,颌骨囊肿3例。

纳入标准:为了获得良好的临床效果,66例患

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(首都TS1998II)

作者单位:100013 北京市和平里医院口腔科(廖福琴、张洁、吴燕丽、韩志峰、张丽军、朱菲、姚丽、张昊、齐小良、胡雪兰);清华大学材料科学与工程系(崔福斋)

廖福琴 E-mail: dentistliao2004@sohu.com

者经临床检查,确诊符合手术适应症,无手术禁忌症。智齿均为下颌低位垂直、水平、前倾、阻生;颌骨囊肿(如:根端囊肿、含牙囊肿)。口腔卫生良好,对人工骨材料修复缺损有信心,自愿选择不同的植入材料,并能按时复诊。

2. 材料:选用清华大学材料科学与工程系最新研制,北京益而康生物工程开发中心生产的 NB 系列胶原基纳米骨复合材料(nHAC),圆柱状、块状、片状、颗粒状(袋装);多孔矿化骨(Bio-Oss),颗粒状(瓶装)购置于美国欧司海斯公司。

3. 方法:实验组,拆开外包装,取出双层内包装,安尔碘消毒封口后,无菌剪开,根据缺损的形状及大小,备好修复材料,按颌骨囊肿手术原则摘除囊肿或拔除阻生齿,彻底刮除炎性肉芽组织囊壁,修整锐利的骨尖,用生理盐水反复冲洗骨腔,用大挖匙分别将 nHAC 或 Bio-Oss 填入骨腔。对智齿拔牙创,首先用大小适中的片状材料贴附于第二磨牙远中根面或牙槽骨间隔上,再用块状或颗粒状材料填于拔牙创。用量以填满骨腔恢复骨组织正常外形,组织张力不大,能严密缝合为准。术后抗生素预防感染。对照组:术后按常规处理,抗生素预防感染。

4. 随访:术后 10 d 拆线,术后 1,4,8 和 12 周复诊,进行临床及 X 线检查。

5. 疗效评价:主要是将患者的临床症状、体征及 X 线检查作为治疗效果的评价标准。优:术后无出血、血肿、感染,创口无裂开、无瘘管,植入材料完好,伤口 I 期愈合。下颌第二磨牙无松动,远中牙颈部无过敏。术后 12 周 X 线显示,呈致密影像,与周围骨融合。良:术后疼痛肿胀,有少量出血,创口有小部分裂开但无感染,有小颗粒溢出,经换药处理创口愈合,术后 12 周 X 线片显示,呈致密影像,与周围骨融合。差:术后出血、疼痛肿胀明显,植入材料外溢,拔牙创空虚,严重者引起干槽症。X 线显示,呈密度减低的透射影像。

6. 统计学处理:卡方检验。

结 果

nHAC 与空白对照组疗效比较及 3 组不同时期 X 线观察情况见表 1,2。

表 1 nHAC 与空白对照组疗效对比观察

组别	患者数 (例)	优		良		差	
		患者数	百分率	患者数	百分率	患者数	百分率
nHAC 组	30	27	90	2	6.67	1	3.33
空白对照组	30	17	56.67	8	26.67	5	16.66

注:两组相比较 $P < 0.05$

Bio-Oss 组 6 例,有 5 例为优,1 例为拔牙创近中有小部分裂开,有小颗粒溢出,经局部清洁处理,创口愈合。因该材料成本高,病例数少,无法进行对比分析。

表 2 3 组不同时期 X 线观察情况

组别	1 周	4 周	8 周	12 周
nHAC 组	颗粒充满骨腔,并与骨壁间有明显的透射影像	可见较正常骨密度低的均匀的充填物影像	间隙模糊,密度较前有增高	间隙消失,骨密度增高与周围骨愈合
Bio-Oss 组	颗粒的密度较高	见骨小梁样影像	骨密度高	骨愈合
空白对照组	明显透射影	可见透射影 牙槽骨有吸收	透射影较模糊	有一定的致密影像

讨 论

近年来,骨组织工程的应用研究已经在矫形外科、口腔颌面外科等多个领域广泛开展。胶原基纳米骨是根据仿生原理制备的纳米级框架材料,具有与天然骨松质类似的三维孔洞网络结构,植入体内后有利于营养的输送、细胞的迁移和生长及随后的新骨形成^[1]。NB 系列胶原基纳米骨复合材料研制成功,无论从材料的理化特性上还是从生物相容性上,都是骨修复材料中较理想的材料之一。本研究先期的动物实验也进一步证实了胶原基纳米骨的生物相容性和骨引导性^[2]。从临床疗效来看,nHAC 组除 1 例术前继发感染的颌骨囊肿术后又有局部感染,经过处理,伤口愈合。2 例良好病例中 1 例术后肿胀疼痛明显,经对症治疗后好转;1 例为拔牙窝近中有小部分裂开,由于填入块状材料,无材料溢出,经局部上药,伤口愈合;其余均未发生术后出血、植入材料外溢、感染等并发症,无任何毒副反应,创口达到 I 期愈合,优秀率达 90%,与空白对照组相比($P < 0.05$)差异有显著性。下颌骨低位阻生智齿拔除后有时发生干槽症,拔牙窝愈合缓慢,另外第二磨牙远中牙槽嵴常出现缺损,远中根面暴露,而造成牙颈部过敏,也会影响牙齿的稳定性,经填入人工骨后,无一例干槽症、牙本质过敏及牙齿松动发生。X 线显示恢复的牙槽嵴与周围骨平齐,界限不清,见图 1、2。因此,在拔牙创内植入人工骨材料可以有效的维持牙槽嵴的高度和宽度,促进拔牙窝愈合,预防感

染,防止术后根面暴露,达到稳固牙齿的作用。

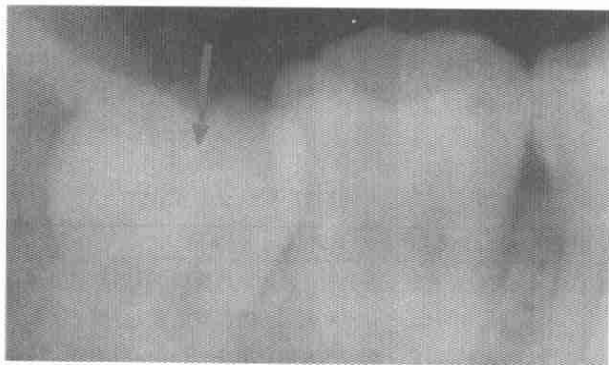


图 1 右下垂直阻生智齿 术前



图 2 右下垂直阻生智齿拔除后 3 个月

颌骨囊肿按传统的方法手术后常遗留大小不等的骨腔,而造成死腔,易引起继发感染,从而延长愈合时间,也会因颌骨凹陷变形影响美观,同时给义齿修复造成困难。而采用人工骨材料充填骨腔,达到恢复颌骨外形预防感染的目的。X 线显示术后 12 周骨腔内骨密度增高,与周围骨愈合,见图 3,4。从动物实验中可以看出,材料中的多孔框架结构能引导纤维组织呈条索或小梁状结构向材料中穿插长入,植入材料逐渐被降解吸收,由新生骨和纤维组织替代,材料的降解吸收与新骨的生成相匹配。

多孔矿化骨(Bio-Oss)是从牛的松质骨或皮质骨中除去全部蛋白后形成的^[3]。所以机械强度及硬度高,有很好的促进骨愈合作用,这一点可从 X 线片中得到证实。但 Bin-Oss 材料价格较贵,且充填时不易塑造成形,所以不适宜在国内大范围推广。用国产的 nHAC 与 Bin-Oss 相比较,是因为两者成骨特点类似,都具有矿化多孔框架系统,只是成骨量在 8 周以内 nHAC 不如 Bio-Oss,而到 12 周已接近 Bio-Oss 的成骨水平。nHAC 是以胶原分子为模板,调制钙磷盐在液相中沉积其上,得到矿化胶原基复合材料。在 12 周以前,nHAC 的密度较周围骨低,随着材料降解与新骨生成的同步进行,骨密度逐渐增高。在阻止

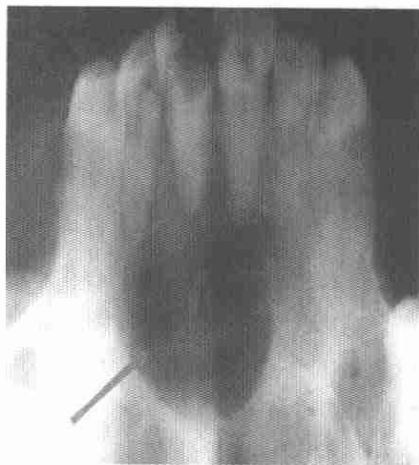


图 3 上颌前牙根端囊肿 术前



图 4 上颌前牙根端囊肿 术后 3 个月

牙槽骨的早期吸收方面 nHAC 及 Bio-Oss 组明显优于空白对照组。nHAC 材料各有圆柱状、片状、颗粒状、块状等不同形状,具有韧性,所以操作方便,易塑成形。尽管本研究的样本有限,nHAC 与 Bio-Oss 两者之间不能进行统计学比较,但动物实验及临床结果证实,nHAC 生物相容性好,有明显的引导骨再生作用,能加速骨缺损修复,伤口愈合能力好,有望成为国产优良的骨组织工程材料之一。

通过临床研究,我们认为要取得修复的良好效果,应注意以下几点:①病例选择适当,感染病灶不宜使用,如要使用,术前必须严格控制感染,并在感染控制 1~2 周后再实施手术。②术前拍 X 线片,根据缺损大小选择材料的形状及用量。③术中要严格无菌操作,彻底刮除炎性肉芽或囊壁,用生理盐水冲洗,利用骨腔少量渗血搅拌人工骨颗粒,使颗粒间的微小间隙利于血凝,而增加紧密度。④人工骨颗粒的用量要适度,要与骨腔紧密接触,避免超填,创口

(下转第 329 页)

讨 论

机体通过激素的动态平衡来调节、维持正常骨代谢。去势大鼠内服活骨胶囊、外敷抗骨坏死散两药联用可能调节机体的这些动态变化而改善了骨的代谢。通过以上结果表明:模型组 4 项骨力学指标明显低于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 骨形态学指标及雌激素测定结果也明显低于对照组, 说明采用 3 月龄雌性大鼠切除双侧卵巢后可造成一系列骨质改变。活骨胶囊、抗骨坏死散两药联用大、中、小剂量组的骨力学最大载荷、最大挠度、最大应力、弹性挠度与模型组比较有明显增强 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。不脱钙骨切片结果显示:骨钙化光密度值及骨小梁与髓腔面积比值, 给药组中大剂量组明显增加。未钙化骨的酸性黏多糖物质给药组明显降低。血清雌激

素测定结果提示活骨胶囊、抗骨坏死散两药联用有明显增高体内雌激素含量, 对子宫重量无明显作用。综上所述, 活骨胶囊、抗骨坏死散两药联用有明显改善骨组织结构, 提高去势大鼠骨结构力学, 使骨组织承载能力趋于正常, 对改善和治疗骨质病变如股骨头坏死、骨质疏松等病痛有一定的治疗作用, 其机理尚待进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 丁桂芝, 曾天舒, 周勇, 等. 补肾中药对去势大鼠骨生物力学影响的研究. 中国中医骨伤科杂志, 1995, 3: 1-3.
- 2 崔洪英, 张柏丽, 安秀玲, 等. 补肾中药对骨质病变大鼠骨形态的影响. 天津中医, 1997, 14: 226-227.
- 3 黎小坚, Harold MF, 朱绍舜, 等. 基础骨生物学新观. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7: 152-165. (收稿日期: 2003-12-29)

(上接第 318 页)

应严密缝合, 避免创口裂开。拔牙创如张力过大, 可行龈粘膜骨膜剥离松解, 缝合牙龈, 压迫止血, 这样有利于血液供应及创口愈合。⑤注意口腔卫生, 减少创口损伤。因临床应用时间较短, 例数有限, 远期疗效有待进一步观察。

参 考 文 献

- 1 廖素三, 崔福斋, 张伟. 组织工程中胶原基纳米骨复合材料的研制. 中国医学科学院学报, 2003, 25: 36-38.
- 2 张丽军, 王影, 吴燕丽, 等. 胶原基纳米骨修复兔下颌骨缺损的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10: 155-157.
- 3 徐莉 译, 欧阳翔英 校. 多孔矿化骨 Bio-oss 和胶原膜 Bio-Gide 治疗牙周骨缺损的临床、X 线和组织学评价 精粹中国口腔医学继续教育杂志. (收稿日期: 2004-06-10)

(上接第 321 页)

质疏松发展的目的。以人工重组甲状旁腺激素 (PTH) 为代表的通过刺激成骨细胞功能, 进而促进骨合成代谢的新一代药物已开始服务于临床。他汀类药物作用机制的研究有可能为通过骨合成代谢途径治疗骨质疏松提供新的方法。

参 考 文 献

- 1 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 1999, 284: 143-147.
- 2 Owen M, Friendenstein AJ. Stromal stem cells: Marrow-derived osteogenic precursors. Ciba Found Symp, 1988, 136: 42-60.

- 3 Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cell. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280: 874-877.
- 4 Qu Q, Pera-Heape M, Kapane A, et al. Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. Bone, 1998, 22: 201-209.
- 5 曲强, 万新海, 陈翠珠. 转录因子 cbfa1 在骨髓干细胞向成骨细胞分化过程中的表达. 中华实验外科杂志, 2003, 20(3): 62-63.
- 6 Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science, 1999, 286: 1946-1949.
- 7 Whitfield JF, Morley P, Willick GE. The control of bone growth by parathyroid hormone, leptin and statins. Crit Rev Eukary Gene Expre, 2002, 12: 23-51.

(收稿日期: 2003-10-23)