

多种抗骨质疏松症药物对牙种植体的影响及研究

商丽娟 吴岩 毕立夫

中图分类号: R783.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0960-05

摘要: 在种植体和骨组织之间建立和保持骨整合界面是确保种植义齿长期稳定地存留于颌骨中发挥支持固位功能的关键。骨质疏松症对牙种植体的骨整合有很大的影响。本文就骨质疏松症状态下的种植手术及药物干预等几个方面对种植牙骨结合的影响的研究进展进行探讨。

关键词: 骨质疏松; 种植牙; 骨整合

The study of effect of anti-osteoporosis drugs on dental implant SHANG Lijuan^{1,2}, WU Yan¹, BILIFU¹
¹Department of Anatomy and Histoembryology, Inner Mongolia Medical University; ²Chinese and Mongolian Hospital of Hohhot, Hohhot 010059; China

Corresponding author: WU Yan, Email: yanw007@sina.com

Abstract: The establishment and maintenance of osseointegration between the implant and the bone tissue is the key point to ensure the implant denture being kept in the jaw with long-term stability, serving the support and retention function. Osteoporosis has great influence on the osseointegration of dental implant. This article discusses the research development of influences of implant operation and drug intervention on dental implant osseointegration under the condition of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Dental implant; Osseointegration

人工种植牙是指将与人体骨质兼容性高的材料经过精密的设计,制造成类似牙根的圆柱体或其他形状,以外科手术的方式植入缺牙区的牙槽骨内,经过 1~3 个月后,当人工牙根与牙槽骨密合后,再在人工牙根上制作义齿。由于人工牙深植牙槽骨内,可承受正常的咀嚼力量,功能和美观上几乎和自然牙一样,种植牙已被口腔医学界公认为缺牙的首选修复方式。

人工种植牙植入后与周围组织的整合直接关系到种植的成败。在皮质骨较厚,松质骨较致密的颌骨种植有利于形成骨整合(osseointegration)界面,骨整合界面上的骨组织与种植体表面之间没有纤维结缔组织,在种植体长期功能负重过程中,与其接触的骨组织保持正常生理活动且没有排斥现象和临床症状。而在较疏松的颌骨种植成功率较低,因而骨密度被称为种植成功的关键。

1 骨质疏松症对种植体骨整合的影响

骨质疏松症(osteoporosis)以骨量减少为主要表现,骨密度(bone mineral density)降低为特征,即骨皮质内板层丢失,骨小梁变细和减少,髓腔增宽,但骨的无机质和有机质成分与正常人一致。骨质疏松症不仅对松质骨区种植体周围骨组织产生影响,而且会影响皮质骨区种植体的骨愈合。

通过对牙槽骨植骨并行牙种植的患者进行临床回顾性研究认为,骨质疏松虽然不是牙种植的绝对禁忌症,但存在促进植骨块吸收、造成植骨不愈或延期愈合等风险,从而对种植体成功率产生潜在的影响。

种植部位骨的愈合过程可以分为 6 期,即冲击期、诱导期、炎症期、软骨痂期、硬骨痂期、塑形改建期。骨质疏松症主要影响愈合的后两个期。骨质疏松患者往往呈现骨的低矿化水平,故骨的钙化在较低的水平上进行,塑形改建期较正常明显延长。即骨质疏松可使种植体愈合时间(第 1、2 次手术)间隔时间延长。对种植体的种植体固定和抗拔出力的研究表明,两者均受骨质疏松程度的影响^[1]。

基金项目: 内蒙古呼和浩特市科技局(2009-农-社-6)

作者单位: 010059 呼和浩特,呼和浩特市中学医院(商丽娟);内蒙古医科大学人体解剖与组织胚胎学教研室(吴岩、毕立夫)

通讯作者: 吴岩, Email: yanw007@sina.com

万方数据

在颌骨内植入的种植体随着咀嚼功能的应用,可减缓骨吸收过程。

2 抗骨质疏松药物对种植体骨结合的影响及其机理

2.1 雌激素

雌激素对绝经性骨质疏松种植体骨结合有明显促进作用,为了增加种植体周围支持骨组织的量,应在种植体骨愈合阶段进行雌激素替代治疗。雌激素治疗可以通过某些机制导致内源性 BMP-2 含量增高,进而使新生骨量增长,种植体-骨接触率升高^[2]。雌激素替代疗法对牙种植体失败率影响的研究表明,患骨质疏松而未服用雌激素的患者其上颌牙种植体的失败率几乎是接受雌激素治疗患者的 2 倍^[3]。雌激素替代治疗可提高骨质疏松状态下松质骨区种植体结合骨板宽度、骨结合率及种植体周围骨量,增加骨矿化速度,从而促进种植体骨愈合。

2.2 胰岛素

糖尿病被视为种植禁忌证。为扩大种植义齿适应证,人们研究胰岛素对糖尿病动物模型种植体-骨结合的影响。对于已患有糖尿病的动物,胰岛素对骨形成略有改善。利用可生物降解聚合物 PLGA 包裹胰岛素微球,构建出一个可以局部加载的、持续释放的缓释系统,作用在与人 2 型糖尿病极为相似的糖尿病大鼠模型胫骨骺端,通过局部释放胰岛素来刺激种植体周围骨组织界面成骨细胞的潜在分化,改善 2 型糖尿病大鼠种植体骨结合,从而提高种植成功率。由于局部释放的 INS 对成骨细胞分化的促进作用,其新生骨含量较高,成骨量也得到提高,改善了 2 型糖尿病大鼠早期的种植体骨结合水平,种植后期也能保持较高水平的成骨^[4]。所以说,胰岛素控制对于糖尿病患者种植体骨整合是有重要意义的。

2.3 双膦酸盐类药

双膦酸盐(BPs)类药物是近 20 年来发展最为迅速的抗代谢性骨病药物,可用于治疗 OP、恶性肿瘤骨转移引起的高钙血症、骨痛和变形性骨炎等。研究表明,成骨细胞同样是双膦酸盐(BPs)的靶细胞;BPs 可以诱发成骨细胞分化,提高其碱性磷酸酶活性,促进骨基质矿化^[5]。动物实验证实,BPs 局部及系统应用均可提高种植体骨结合率,促进种植区周围新骨形成^[6]。采用局部给药不仅能够有效地降低全身不良反应,还可以提高药物在局部的生物有效性^[7]。因此,采用表面含有双膦酸盐的种植体

来解决种植体周围的骨吸收问题,不失为一种有效的方式。

2.3.1 阿伦膦酸钠:阿伦膦酸钠可有效地增加骨和种植体的接触面积及周围骨密度,促进骨质疏松状态下种植体骨结合。在骨质疏松大鼠中比较阿伦膦酸钠治疗组、雌二醇治疗组和假手术组种植体的拔出扭矩,结果显示阿伦膦酸钠拔出扭矩最大。在力学性能上,阿伦膦酸盐治疗有统计学意义上的提高^[8]。

2.3.2 唑来膦酸:唑来膦酸(zoledronic acid, ZA)作为第 3 代含氮双膦酸盐类药物,现已被广泛应用于治疗骨质疏松等一些骨代谢性疾病以及恶性肿瘤的骨转移,其作用机制是在体内通过和羟基磷灰石整合,来拮抗破骨细胞骨吸收功能、诱导破骨细胞凋亡,从而减少骨吸收来增加骨密度^[9,10]。系统应用唑来膦酸有效促进了种植体植入区新骨形成,提高了种植体骨结合率;在骨愈合期其促进效应达到了正常对照组水平^[11]。当局部注射 ZA 后,种植体周围骨量较对照组增加,提示 ZA 可以在植入种植体的初期,通过抑制骨吸收来预防种植体周围骨量丧失。因此,ZA 可以在植入种植体的术后早期抑制骨吸收,以增加种植体周围的骨量,增强种植体的初期稳定性^[9]。当种植体植入疏松的骨质内,易在应力作用下发生骨与种植体间的微动,从而激活破骨细胞,而双膦酸盐的使用可以阻断破骨细胞的应答反应。但在全身给药后,药物在局部的生物效能较低,且到达种植体周围骨组织也需要一定的时间,这些都成为影响药物发挥作用的因子。因此,最近的一些研究集中于从种植体表面释放药物来提高骨质疏松环境中种植体周围骨组织的密度。在另一项研究中,将分别带有 ZA 和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的种植体局部应用于骨质疏松动物模型中,观察到 ZA 治疗组中种植体的生物机械稳定性优于 bFGF 治疗组。虽然分别应用 bFGF 和 ZA 都能够提高骨小梁的厚度,但 bFGF 组中结缔组织密度与对照组相比没有明显的提高,而在 ZA 组中这一指标却提高了 6 倍,表明 ZA 和 bFGF 的作用途径不同,ZA 是通过抑制骨吸收来提高种植体的稳定性,bFGF 则可促进新骨形成,而且两者结合使用能够更好地提高种植体的稳定性。因此,对于在骨密度异常区域的种植,如在骨质疏松等一些骨代谢异常患者中,可以考虑结合应用 ZA 和 bFGF 等来促进目标骨形成,抑制种植体周围骨吸收,从而有效提高种植体的稳定性^[10]。此

外,研究者将带有 ZA 的种植体植入骨质疏松的羊体内后发现,在距离种植体 20 μ m 处,种植体周围骨组织骨量较对照组提高了约 50%,即局部应用 ZA 可以提高骨质疏松骨中种植体的稳固性和其周围的骨密度^[12]。将双膦酸盐在体外整合到钛种植体的 HA 涂层上,试图通过体内缓慢持续释放,来减少种植体周围骨吸收,增加局部骨量,提高种植体骨结合率,并获得了较好的效果^[13]。唑来膦酸涂层增加了骨质疏松时植骨区内的种植体骨结合率及种植体周围植骨块内骨量。局部应用唑来膦酸,可明显改善骨质疏松对种植体周围自体骨植骨愈合及植骨区内种植体骨结合率^[14]。唑来膦酸对骨质疏松时人工骨愈合及种植体骨结合的促进效应一直持续到骨愈合的晚期,具有潜在的临床应用价值。

2.4 降钙素

降钙素能抑制破骨细胞活性,降低骨吸收,并抑制溶骨作用,同时能有效减轻骨质疏松引起的疼痛。在骨质疏松大鼠模型上观察降钙素对种植体骨结合界面的影响,结果显示,降钙素对种植体的骨整合效果比骨质疏松组好,但比阿仑膦酸钠组和正常对照组差。在骨质疏松条件下,降钙素可提高种植体周围的骨量,促进种植体的骨结合率^[15]。虽然降钙素治疗骨质疏松的短期疗效较好,但其长期治疗的效果和预防价值尚不肯定,而且长期单独应用可出现低血钙及低血钙所引起的继发性甲状旁腺功能亢进。

2.5 他汀类药物

他汀类药物是 20 世纪 80 年代后期开发研制的血脂调节剂,可抑制内源性胆固醇的合成,临床上用于控制血液中胆固醇的含量以及预防心血管疾病。他汀类药物具有刺激骨形成、恢复骨骼细微结构、增加骨强度及减少骨折发生率的作用。辛伐他汀除了具有促进骨吸收的作用之外,亦有抑制骨吸收的作用,且随着辛伐他汀剂量的增大,抑制骨吸收的作用更加明显^[16]。通过观察辛伐他汀干预新西兰兔股骨内种植体骨结合的影响,证实了辛伐他汀的促进骨生成作用^[17]。通过辛伐他汀干预去势大鼠胫骨内种植体的研究,也肯定了辛伐他汀具有促进骨质疏松大鼠种植体骨结合的作用^[18]。辛伐他汀可通过增加 BMP-2 表达改善糖尿病大鼠种植体周围早期骨质改变。他汀类药物不仅能增加骨密度,并可修复骨的显微结构,使骨更强健^[19]。

2.6 中医药

研究仙灵骨葆对骨质疏松状态下纯钛种植体骨万方数据

结合的影响,发现仙灵骨葆能够提高骨质疏松动物纯性种植体的骨结合率,增加种植区骨量及结合骨板的宽度,促进种植体的骨结合^[20]。种植术后加服补骨胶囊可减少骨质疏松所致的骨量减少,激活成骨细胞活性,减少破骨细胞数量,使骨重建活跃,骨缺损愈合加速,骨结合形成。补骨胶囊可在早期提高骨质疏松大鼠种植体周围骨组织 BMP-2 表达,诱导成骨细胞分化,促进新骨形成。组织病理学观察结果也显示: BMP-2 表达下降,会使骨髓中许多可被 BMP-2 诱导成骨的干细胞的增殖分裂明显减少,形成新骨减少,骨小梁减少,从而影响种植体的骨结合^[21]。运用骨组织形态计量学的方法,在骨质疏松大鼠模型中观察补肾方剂对种植体骨整合的影响,结果发现:治疗组骨小梁宽度、结合骨板宽度、松质骨区骨量及成骨细胞数量均明显大于骨质疏松组。结论认为补肾方剂可以促进骨质疏松大鼠种植体骨整合^[22]。

3 骨质疏松患者的口腔种植手术

3.1 种植外科手术的关键点

充分的术前准备,认真的设计,精细准确的手术操作是种植体获得骨整合的保证,并且为后期的义齿修复创造良好条件。手术应遵循最小创伤的外科原则。良好的种植体初期稳定性取决于操作轻柔、逐级备洞防止钻头摆动,钻孔的深度和孔径大小,应符合种植体的规格,不要过大或过小。钻孔过程中持续冷却液冲洗钻头和骨窝,避免钻头过度加压,从而减少受植床制备时对植入区牙槽骨的热灼伤。制备完毕,种植体植入之前,用生理盐水反复冲洗,避免碎骨片、软组织或其它分泌物遗留在里面导致种植体周围炎症^[23]。术中制备种植窝时应尽可能使种植体植入方向与受载方向一致,如果操作过程中,手法掌握不当,就会导致种植窝预备过大,影响种植体的初期稳定性^[24]。

3.2 植入骨粉和骨挤压手术

许多学者发现全身钙量与牙槽骨骨钙呈显著相关,下颌骨、牙槽骨骨密度随全身骨密度降低而降低。对于骨质疏松患者的种植手术,通常采用植入骨粉和骨挤压的手术方法,来保存种植骨床的骨组织,改善了种植骨床的骨质量,减少了植骨量,保证种植体良好的初期稳定性,促进了骨质疏松状态下的骨整合。手术前或手术中发现种植区骨质疏松是Ⅲ类骨或更差时,在使用定位钻确定种植深度,每次扩孔钻只钻透骨皮质即可,用骨挤压器逐级扩大预

备种植孔,必要时可根据骨挤压器进入时的阻力,放入适量的人工骨粉,以补充骨密度的不足。老年人牙槽嵴过窄并伴有骨质疏松时,应慎用骨劈开术。因为骨质疏松症使牙槽嵴骨皮质变薄变脆,极易发生骨裂,加之老年人牙龈黏骨膜变薄,滋养血管变细供血不足,影响术后愈合,增加了种植失败的危险。

4 人工种植牙给药系统

随着药学和材料学的不断进步,新型给药系统不断问世。人工种植牙给药系统可将药物通过种植体周围的骨吸收,使药物吸收扩散到局部或全身,无需取出种植体,达到治疗局部乃至全身疾病的目的。这种新的给药途径,设想通过种植体将抗生素、抗骨质疏松药、抗糖尿病药及皮质激素等临床药物通过种植体与牙槽骨直接接触,经骨组织细胞吸收药物,再转运至全身发挥作用^[25]。将同位素标记的去甲肾上腺素、胰岛素导入兔根管后可通过根尖组织吸收并在动物血液中检出,即胰岛素经根管给药除了有局部疗效外,还可能产生全身效果^[26]。

某些药物可以转运到成骨细胞内,同时成骨细胞起到药物中转储蓄站的作用。如大鼠下颌骨成骨细胞可对甲硝唑和替硝唑进行摄取^[27],成骨细胞有转运二甲双胍的能力^[26],这些实验证实人工种植牙给药的可行性,为其临床给药提供了理论基础和指导^[28]。

人工种植牙给药系统没有肝脏的首过效应,没有皮肤和唾液屏障,无须取出植入的种植体,通过特殊装置还可以控制给药量和给药周期,避免了口服给药、注射给药等给药途径的缺点。

5 小结

综上所述,骨质疏松症对种植义齿骨整合的影响可通过多种方式来改善。随着药学和材料学的不断进步,面对多种药物的应用和多种给药途径的选择,应考虑各种用药给患者带来的不良反应及相应的毒副作用,如长期应用雌激素治疗会增加子宫内膜癌的风险,在接受唑来膦酸等双膦酸盐治疗后会 出现颌骨骨坏死等并发症。应针对不同的人群,利用牙种植体可局部给药的特点,将全身用药与局部用药相结合,来促进骨质疏松状态下的种植体的骨整合,提高人工种植牙的成功率,减少药物的不良反应。

【 参 考 文 献 】

[1] 高劲松,刘雅梅,周延民. 雌激素对种植体-骨整合的促进作
万方数据

用的研究进展. 中华老年口腔医学杂志, 2006, 4(3):176-180.

[2] 李亚男,刘洪臣,王东胜,等. 雌激素对骨质疏松状态下牙种植体周围骨组织内 BMP-2 含量的影响. 口腔颌面修复学杂志,2010,11(5):260-263.

[3] Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osteointegration therapy. Clin Oral Implant Res, 2006, 17: 97-103.

[4] 王宝岗. 局部胰岛素干预影响 2 型糖尿病大鼠种植体骨结合的研究. 第四军医大学, 2010.

[5] Ebert R, Zeck S, Krug R, et al. Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation. Bone, 2009, 44(5):858-864.

[6] Gao Y, Luo E, Hu J, et al. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor. Bone, 2009, 44(2):225-232.

[7] 邓久鹏,戚孟春,温黎明,等. 唑来膦酸系统治疗对骨质疏松时人工骨植骨愈合及种植体骨结合的影响. 口腔医学研究, 2011, 27(6):479-483.

[8] Giro G, Sakakura CE, Goncalves D, et al. Effect of 17beta estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. J Periodontology, 2007, 78(7): 1316-1321.

[9] Miettinen SS, Jaatinen J, Peltari A, et al. Effect of locally administered zoledronic acid on injury-induced intramembranous bone regeneration and osseointegration of a titanium implant in rats. J Orthop Sci, 2009, 14(4):431-436.

[10] Gao Y, Luo E, Hu J, et al. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. Bone, 2009, 44(2):225-232.

[11] 邓久鹏,李剑平,祖连强,等. 唑来膦酸对大鼠骨质疏松时种植体骨结合的影响. 2011, 33(5): 540-541.

[12] Stadelmann VA, Gauthier O, Terrier A, et al. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study. Eur Cell Mater, 2008, 16:10-16.

[13] Gao Y, Luo E, Hu J, et al. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. Bone, 2009, 44(2): 225-232.

[14] 李剑平,戚孟春,石燕萍,等. 唑来膦酸局部治疗对骨质疏松时自体髂骨移植内种植体骨结合的影响. 口腔医学研究, 2011, 27(1):12-15.

[15] Chen BL, Xie DH, Zheng ZM, et al. Comparison of the effects of alendronate. Osteoporosis International, 2011, 22(1): 265-270.

[16] 于伟利,王世捷,韩俊丽,等. 辛伐他汀对骨质疏松大鼠的防治作用. 西安交通大学学报(医学版), 2009, 5(22): 605-608.

[17] Basarir K, Erdemli B, Can A, et al. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants.

- International Orthopaedics, 2009, 33(3): 855-859.
- [18] Du Z, Chen J, X iao Y. Effects of Simvastat in on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. Clinoral implantsRes, 2009, 20(2):145-150.
- [19] 张宏宇,赵彬,张丽彦,等. 辛伐他汀对糖尿病大鼠种植体周围骨组织中骨形态发生蛋白-2 表达影响的研究. 中国实用口腔科杂志,2011,4(1):28-30.
- [20] 蒋柳宏,景向东,闫春歌,等. 仙灵骨葆对骨质疏松状态下纯钛种植体骨结合的影响. 新中医, 2008, 40(4): 100-101.
- [21] 谢培豪,黄静文,黄文荣. 补肾胶囊对骨质疏松大鼠牙种植体结合骨板形成的影响. 广东医学院学报,2011,29(1):1-4.
- [22] 郝福良,董福生,任贵云,等. 补肾方剂对骨质疏松大鼠纯钛种植体骨结合影响的骨计量学研究. 实用口腔医学杂志, 2007,23(4):507-510.
- [23] 余兰,魏世成,周立伟. 人工种植牙植入与修复失败病例临床分析. 中国口腔种植学杂志,2002,7(1):34-45.
- [24] 邓春富,赵宝红,张士剑. 种植义齿修复中常见问题原因分析及处理方法. 中国实用口腔科杂志, 2009,2(11):656-659.
- [25] 刘洪臣. 人工种植牙全身给药系统的设计,口腔颌面修复学杂志,2006,7(4):291-292.
- [26] 刘洪臣,鄂玲玲,高杰,等. 3H-去甲肾上腺素、¹²⁵I-胰岛素经牙根管给药全身吸收的初步探索. 中华老年口腔医学杂志, 2007, 5(2):93-95.
- [27] 吴霞,刘洪臣,刘宇,等. 大鼠下颌骨来源的成骨细胞对甲硝唑和替硝唑的转运. 口腔颌面修复学杂志,2007,8(1):59-62.
- [28] 马龙. 大鼠下颌骨成骨细胞对二甲双胍及普伐他汀的转运. 军医进修学院;解放军总医院博士学位论文,2009,053.
- (收稿日期:2012-04-04,修回日期:2012-06-23)

(上接第 968 页)

- [17] Akesson K, Lau KH, Baylink DJ. Rationale for active vitamin D analog therapy in senile osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1997, 60(1): 100-105.
- [18] Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, et al. Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. Mechanisms Ageing Develop, 2003, 124(3): 281-286.
- [19] Pounds JG, Long G, Roson JF. Cellular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect, 1991, 91(2): 17-32.
- [20] Goyer RA. 骨质疏松的环境危险因素. 国外医学卫生学分册, 1995, 22(2): 29-32.
- [21] 钱海雷,金泰翼,黄波,等. 环境镉接触人群尿金属硫蛋白排泄与镉致骨损伤效应. 卫生研究, 2007, 36(1): 1-5.
- [22] Francois S, Benmalek A, Ouaydier Souquieres G, et al. Heritability of bone mineral density. Rev Rhum Engled, 1999, 66(3):146-151.
- [23] Gerold H, Anna VG, Sonja Z, et al. Vitamin K epoxide reductase gene mutations in osteoprosis: A pilot study. Translational Research, 2010, 156:37-44.
- (收稿日期:2012-06-15,修回日期:2012-07-20)