

纳米羟基磷灰石直接盖髓诱导牙本质桥早期形成的可行性*

邱伟, 时咏梅, 徐进云

Feasibility of early dentine bridge formation induced by direct pulp capping with nano-hydroxyapatite

Qiu Wei, Shi Yong-mei, Xu Jin-yun

Abstract

BACKGROUND: Conventionally, pulp capping materials, mainly calcium hydroxide, have strong alkalinity and strong stimulation to pulp tissue without a long-term sealing effect. With the time going, calcium hydroxide dissolves, and micro-leakage forms, so that bacteria may invade.

OBJECTIVE: To observe the early formation of dentine bridges following direct pulp capping with nano-hydroxyapatite.

METHODS: A total of 113 teeth from 98 patients with exposed points of dental pulp were divided randomly into two groups. One group was treated with direct pulp capping with calcium hydroxide, while the other group was treated with direct pulp capping with nano-hydroxyapatite. Clinical observations were made after six weeks, six months and one year after treatment respectively. Treating effects of the two groups were compared and pulp cavity and periapical change were observed.

RESULTS AND CONCLUSION: There was no difference in early formation of dentine bridge between treating with calcium hydroxide and with nano-hydroxyapatite ($P > 0.05$). Nano-hydroxyapatite contributes to the early formation of dentine bridge at 1 year following pulp capping (The clinical success rate was 90% for dentine bridge formation, whereas 65% for non-formation), and it can be used as pulp capping materials.

Qiu W, Shi YM, Xu JY. Feasibility of early dentine bridge formation induced by direct pulp capping with nano-hydroxyapatite. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(21):3869-3872. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Dalian Stomatological Hospital, Dalian 116021, Liaoning Province, China

Qiu Wei★, Master, Associate chief physician, Dalian Stomatological Hospital, Dalian 116021, Liaoning Province, China qiuwei188@yahoo.com.cn

Received: 2010-03-07 Accepted: 2010-04-18

摘要

背景: 传统的盖髓剂主要是氢氧化钙, 强碱性, 对牙髓组织刺激性强, 不具有长期有效的封闭效应, 随着时间的推移, 氢氧化钙会发生溶解, 形成微渗漏, 使细菌得以入侵。

目的: 观察纳米羟基磷灰石直接盖髓诱导牙本质桥早期形成。

方法: 将深龋去腐质露髓门诊患者 98 例 113 颗患牙随机分为两组, 氢氧化钙组用氢氧化钙行直接盖髓, 纳米羟基磷灰石组用纳米羟基磷灰石行直接盖髓, 盖髓后 6 周, 6 个月和 1 年对比两组髓腔及根周组织情况。

结果与结论: 氢氧化钙与纳米羟基磷灰石直接盖髓早期牙本质桥形成差异无显著性意义($P > 0.05$), 盖髓后 1 年纳米羟基磷灰石有助于牙本质桥早期形成(有牙本质桥形成: 成功率 90%, 无牙本质桥形成: 成功率 65%), 作为盖髓剂具有可行性。

关键词: 纳米羟基磷灰石; 直接盖髓; 牙本质桥; 氢氧化钙; 修复材料; 牙周与口腔组织再生修复材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.21.016

邱伟, 时咏梅, 徐进云. 纳米羟基磷灰石直接盖髓诱导牙本质桥早期形成的可行性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(21):3869-3872. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

直接盖髓是因外伤性和机械性露髓患牙保存牙髓活力的治疗方法。它是在暴露的牙髓创面上覆盖能使牙髓细胞分化为成牙本质细胞样细胞的盖髓材料, 在暴露牙髓表面形成牙本质桥, 以保护牙髓, 消除病变。牙本质桥的形成是盖髓成功与否的重要标志。氢氧化钙制剂是传统的盖髓材料, 并且是其他盖髓材料研究比较的金标准, 至今仍在广泛使用^[1-2]。然而, 氢氧化钙虽可诱导牙本质桥的形成, 但它是强碱性, 对牙髓组织刺激性强, 有较强的细胞毒性, 可使根髓组织出现钙化, 产生持续炎症, 甚至出现牙髓坏死和根髓内吸收^[3-4]。同时它不具有长期有效的封闭效应, 随着时间的

推移, 氢氧化钙会发生溶解, 形成微渗漏, 使细菌得以入侵, 导致牙髓病变^[5]。寻找一种对牙髓刺激性小、作用持久、操作简单的新型盖髓剂成为保髓治疗的一个新目标。

由于牙体组织的无机成分为羟基磷灰石, 羟基磷灰石作为盖髓剂早就引起了学者们的注意。传统的羟基磷灰石作为盖髓剂, 在临床已应用多年, 但疗效不如氢氧化钙^[6]。随着纳米科学技术的发展, 纳米羟基磷灰石复合材料的出现, 为新型盖髓剂的研究探索开辟了新的方向。纳米羟基磷灰石颗粒大小为 1~100 nm 之间, 小于一般生物体内的细胞, 其细胞毒性小, 生物相容性良好, 溶解性和微渗漏较小^[7-10]。

本实验使用纳米羟基磷灰石和自凝氢氧化钙(Dycal)为盖髓剂, 对临床上深龋去腐质时露髓的患牙进行直接盖髓, 术后 6 周, 6 个月,

大连市口腔医院, 辽宁省大连市 116021

邱伟★, 男, 1965 年生, 黑龙江省泰来县人, 汉族, 1988 年佳木斯医学院毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事牙体牙髓疾病的研究。 qiuwei188@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)21-03869-04

收稿日期:2010-03-07
修回日期:2010-04-18
(20100307001/WL·Y)

1年定期进行复诊检查, 观察盖髓后早期有无牙本质桥形成, 探讨这两种盖髓剂在早期牙本质桥的形成与盖髓后的临床疗效。

1 对象和方法

设计: 随机分组设计, “金标准”对比观察。

时间及地点: 实验于2008-01/2009-12在大连市口腔医院牙体牙髓科完成。

对象: 选择大连市口腔门诊就诊的患者98例113颗患牙, 深龋备洞露髓, 露髓孔直径小于1.0 mm, 无明显自发痛史, 牙髓组织敏感, 血鲜的病例。年龄16~52岁, 男48例, 女50例; 患者对试验知情同意。

材料: 自凝氢氧化钙(pH=9.8), 商品名为Dycal, 美国Dentsply公司产; 纳米羟基磷灰石浆料(pH=7.4)由四川大学纳米生物材料研究中心提供。

实验方法: 随机将患牙分成两组, 一组用氢氧化钙盖髓(氢氧化钙组), 54颗患牙; 另一组用纳米羟基磷灰石盖髓(纳米羟基磷灰石组), 59颗患牙。去除腐质, 用接近体温的生理盐水缓慢地冲洗窝洞, 隔湿, 体积分数为75%乙醇消毒窝洞, 用消毒棉球拭干窝洞。用Dycal或纳米羟基磷灰石直接敷盖暴露牙髓创面上, 用氧化锌丁香油玻璃离子水门汀暂封窝洞。

疗效评定标准: 露髓孔处牙本质桥形成分为两种类型:

有牙本质桥形成: 包括完整牙本质桥形成(露髓孔完全被牙本质桥封闭)和部分牙本质桥形成(露髓孔部分被牙本质桥封闭, 露髓孔缩小)。

无牙本质桥形成: 露髓孔大小无改变。成功: 具备以下3项者为成功。①无自觉症状, 临床检查无不良反应。②电活力检查有反应。③X射线平片显示髓腔无异样钙化或根管无内吸收, 根尖周组织无病变。失败: 上述3项缺少任何一项者均视为失败。

主要观察指标: 术后6周复查: 询问有无自发痛、常规检查和电活力测试, 去除暂封材料, 观察记录露髓孔处有无牙本质桥的形成。无明显症状者, 按原使用的盖髓剂重新进行盖髓, 玻璃离子水门汀垫底, 光固化窝洞充填。术后6个月, 1年复查: 询问有无自发痛、常规检查和电活力测试, 拍X射线平片, 观察髓腔及根周组织情况。

设计、实施、评估者: 实验设计为第一、二作者, 干预实施为第一作者, 评估为第二、三作者。

统计学分析: 由第一作者采用SPSS 14.0软件完成统计处理, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患牙年龄、性别、牙

位统计分析差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison between two groups in general data

Group	Mean Age (yr)	Gender		Teeth position		
		Male	Female	Anterior teeth	Premolars	Molars
Calcium hydroxide	32.5	23	24	20	18	16
Nano-hydroxyapatite	31.4	25	26	22	20	17
<i>P</i>	0.502	0.993		0.995		

2.2 两组盖髓剂早期形成牙本质桥比较及盖髓后1年成功率比较 见表2。

表2 两组盖髓剂早期形成牙本质桥比较及盖髓后1年成功率比较
Table 2 Comparison between two groups in early formation of pulp capping dentine bridge and success rates

Group	<i>n</i>	Early formation of dentine bridge (<i>n</i>)	Success (<i>n</i>)	Success rate (%)
Calcium hydroxide	54	16	41	76
Nano-hydroxyapatite	59	19	43	73
χ^2		0.087		0.137
<i>P</i>		0.768		0.711

氢氧化钙组和纳米羟基磷灰石组诱导早期牙本质桥形成差异无显著性意义($P=0.768 > 0.05$), 两组1年保髓成功率差异亦无显著性意义($P=0.711 > 0.05$),

2.3 两组有、无早期牙本质桥形成1年成功率比较 见表3, 4。

表3 氢氧化钙组有、无早期牙本质桥形成1年成功率比较
Table 3 Comparison between early formation and non-formation of dentine bridge and success rates in calcium hydroxide group

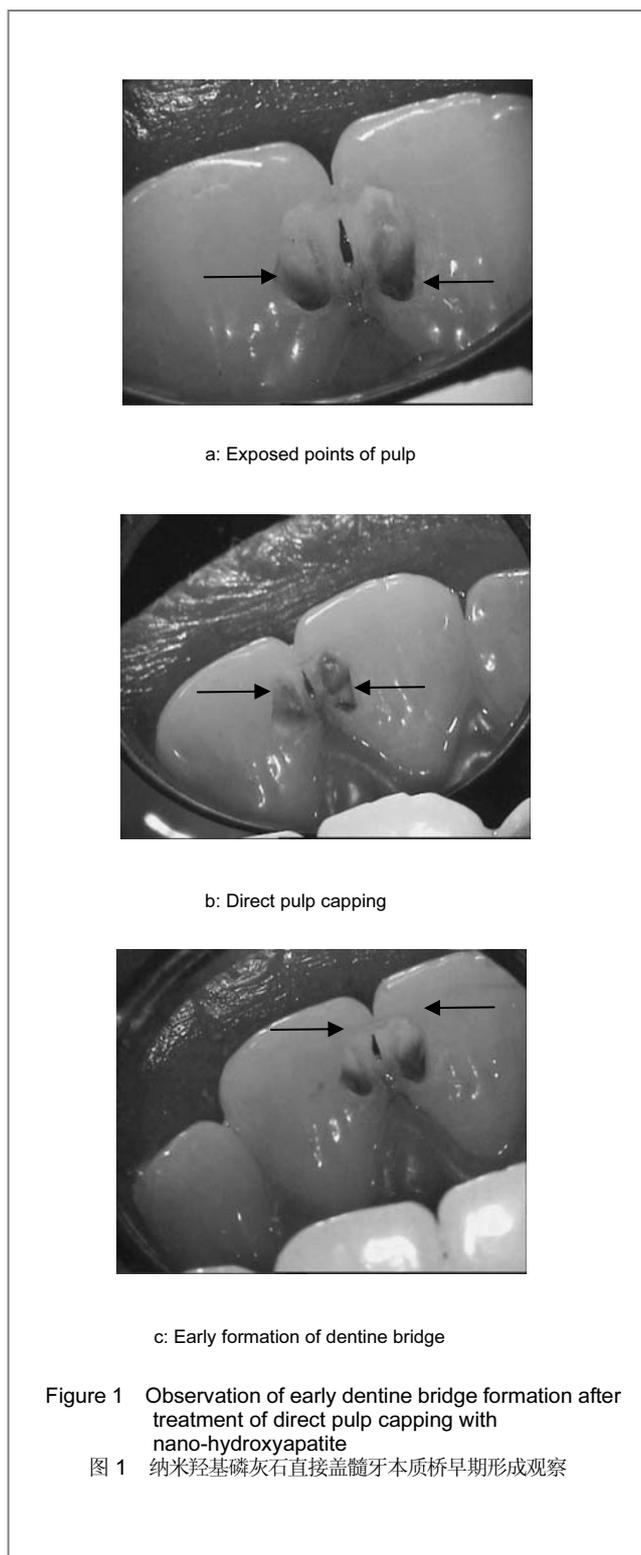
Index	<i>n</i>	Success (<i>n</i>)	Failure (<i>n</i>)	Success rate (%)
Formation	16	15	1	94
Non-formation	38	26	12	68
χ^2				3.952
<i>P</i>				0.047

表4 纳米羟基磷灰石组有、无早期牙本质桥形成1年成功率比较
Table 4 Comparison between early formation and non-formation of dentine bridge and success rates in nano-hydroxyapatite group

Index	<i>n</i>	Success (<i>n</i>)	Failure (<i>n</i>)	Success rate (%)
Formation	19	17	2	90
Non-formation	40	26	14	65
χ^2				3.904
<i>P</i>				0.048

氢氧化钙组和纳米羟基磷灰石组有、无早期牙本质形成保髓1年成功率差异有显著性意义($P=0.047$, $0.048 < 0.05$)。

2.4 纳米羟基磷灰石诱导牙本质桥形成的观察 见图1, 为上前中切牙近中临舌面深龋去腐质时露髓, a图箭头指示为露髓孔, b图箭头指示为纳米羟基磷灰石盖髓, c图箭头指示为6周后去除盖髓材料后可见早期牙本质桥形成。



3 讨论

牙髓是牙组织惟一的软组织, 被无让性的牙本质包围, 仅借狭窄的根尖孔与根尖周组织相连, 其血运丰富, 但无有效的侧支循环。这一特点使牙髓组织的损伤一般都难以恢复。牙髓组织同时又是一种胚胎性的、娇嫩的疏松结缔组织, 由细胞成分、细胞间质、末端血管、淋巴和神经所组成。其细胞成分主要包括造牙本质细胞、牙髓成纤维细胞、储备的未分化间充质细胞和防御细胞。在这些组织结构的支持下, 牙髓可有一定的免疫防御, 清除感染物质或局限炎症病变能力^[11]。牙髓在损伤的情况下, 如何能保存髓活力, 这是近年来国内外学者们关注的热点课题之一。

盖髓就是利用牙髓组织自身修复的潜能, 将盖髓材料直接覆盖在暴露牙髓表面, 隔绝外界刺激, 保护健康牙髓, 提供牙髓修复的微环境, 激发诱导牙髓细胞的分化, 从而形成牙本质桥, 封闭暴露牙髓。目前认为选择合理的盖髓剂可有助于提高牙本质桥的形成率和临床疗效。纳米羟基磷灰石微结构类似于天然骨、牙本质等主要无机物, 广泛地应用骨缺损修复、生物人工骨及组织工程支架, 多年的研究和临床实践证明该材料可长期留置机体内, 不会发生不良反应, 具有良好的生物相容性^[12-14]。可被牙髓组织直接利用, 释放钙、磷等离子参与组织代谢, 更好形成牙本质。羟基磷灰石对牙髓细胞内 $[Ca^{2+}]$ 的作用是外源性的钙通过被动扩散或主动转运进入细胞内, 具有诱导牙髓组织形成修复性牙本质^[15]。本实验用纳米羟基磷灰石与自凝氢氧化钙作为盖髓材料进行比较, 其诱导早期牙本质的形成差异无显著性意义($P > 0.05$), 这说明纳米羟基磷灰石诱导早期牙本质形成能力与氢氧化钙组无显著性差异, 两者1年保髓成功率差异无显著性意义($P > 0.05$); 两组有、无早期牙本质形成的患牙1年保髓成功率差异有显著性意义($P < 0.05$), 有早期牙本质形成的患牙1年保髓成功率显著高于无早期牙本质形成的患牙。牙本质桥的早期形成, 是衡量盖髓成功与否的一项重要指标。

盖髓后6周牙本质桥能否形成, 反映了牙髓组织的修复愈合能力。有炎症的牙髓组织的修复愈合能力差, 采用盖髓术的成功率相对较低^[16]。在本实验中, 患牙在短期内有牙本质桥形成者说明牙髓组织炎症反应相对较轻, 牙髓组织修复能力较强。反之说明牙髓组织炎症反应可能较重, 牙髓组织修复能力较弱。术后6周观察牙本质桥是否形成, 只是一项观察指标。术后6周只是牙本质桥形成的一段时间, 牙本质桥的形成是一个连续发展的形成过程, 有的未形成牙本质桥的可能在以后形成, 不完全形成者可能完全形成, 完全形成者可能继续增厚。在本实验中, 早期牙本质桥形成者, 盖髓后1年

的成功率为92%, 无牙本质桥形成者的成功率为67%, 这说明了牙本质桥早期形成者的牙髓组织修复能力较强, 牙髓组织愈合过程较快, 临床成功率较高。

纳米羟基磷灰石浆料(pH=7.4)对牙髓组织刺激性小, 生物相容性良好, 溶解性和微渗漏较小^[17-18], 操作简单, 直接盖髓诱导早期牙本质桥形成能力与氢氧化钙相同, 有早期牙本质桥形成的患牙盖髓后成率较高, 术后1年临床观察结果显示与氢氧化钙盖髓成功率相比差异无显著性意义。目前, 纳米羟基磷灰石也有不足之处, 例如不具有抗菌性^[19], 但加入一些抑菌剂则有必要, 且不影响露髓处创伤修复^[20], 实验证明加入抑菌剂的复合羟基磷灰石盖髓剂能有效抑菌^[21], 体外抑菌实验明显优于氢氧化钙^[22-24]。纳米羟基磷灰石作为盖髓剂具有可行性, 有望在以后复合材料的基础研究与临床应用不断改进, 发挥更好的作用。

4 参考文献

[1] Kouassi M, Michailesco P, Lacoste-Armynot A, et al. Antibacterial effect of a hydraulic calcium phosphate cement for dental applications. *J Endod.* 2003;29(2):100-103.
 [2] Kitasako Y, Murray PE, Tagami J, et al. Histomorphometric analysis of dentinal bridge formation and pulpal inflammation. *Quintessence Int.* 2002;33(8):600-608.
 [3] Jaber L, Mascrés C, Donohue WB. Electron microscope characteristics of dentin repair after hydroxylapatite direct pulp capping in rats. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(10):502-508.
 [4] Jaber L, Mascrés C, Donohue WB. Reaction of the dental pulp to hydroxyapatite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(1):92-98.
 [5] Kitasako Y, Ikeda M, Tagami J. Pulpal responses to bacterial contamination following dentin bridging beneath hard-setting calcium hydroxide and self-etching adhesive resin system. *Dent Traumatol.* 2008;24(2):201-206.
 [6] Wang XJ, Wen LY, Yang FS, et al. Yati Yasui Yazhoubingxue Zazhi. 2003;13(2):107-108.
 王晓竟, 文玲英, 杨富生, 等. 根尖诱导成形术的回顾和哲学思想[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(2): 107-108.
 [7] Yue J, Lei DL, Guo DG, et al. *Zhongguo Linchuang Kangfu Zazhi.* 2005;9(2):32-33.
 岳进, 雷德林, 郭大刚, 等. 组织工程骨支架的材料学: 短棒状纳米羟基磷灰石的细胞毒性检测[J]. 中国临床康复杂志, 2005, 9(2): 32-33.
 [8] Liu Q, Mo AC, Huang W. *Shiyong Linchuang Yixue Zazhi.* 2007; 8(11):4-7.
 刘泉, 莫安春, 黄文. 纳米羟基磷灰石颗粒与成髓细胞相容性的研究[J]. 实用临床医学杂志, 2007, 8(11): 4-7.

[9] Murugan R, Ramakrishna S. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nano hydroxyapatite. *Biomaterials.* 2004;25(17):3829-3835.
 [10] Chris Arts JJ, Verdonchot N, Schreurs BW, et al. The use of a bioresorbable nano-crystalline hydroxyapatite paste in acetabular bone impaction grafting. *Biomaterials.* 2006;27(7):1110-1118.
 [11] Fan MW, Zou XD. Beijing: People's Medical Publishing House. 2008:150-153.
 樊明文, 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 150-153.
 [12] Zhang W, Walboomers XF, van Osch GJ, et al. Hard tissue formation in a porous HA/TCP ceramic scaffold loaded with stromal cells derived from dental pulp and bone marrow. *Tissue Eng Part A.* 2008; 14(2):285-294.
 [13] Danilović V, Petrović V, Marković D, et al. Histological evaluation of platelet rich plasma and hydroxyapatite in apexogenesis: study on experimental animals. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(2):128-134.
 [14] Sun W, Chu C, Wang J, et al. Comparison of periodontal ligament cells responses to dense and nonaphase hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med.* 2007;18(5):677-683.
 [15] Li ZY, Bao GF, Li S. *Shiyong Kouqiang Yixue Zazhi.* 2009;25(3): 368-371.
 李子勇, 包广法, 李珊. 羟基磷灰石对牙髓细胞内游离钙的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2009, 25(3): 368-371.
 [16] Fernandes AM, Silva GA, Lopes N Jr, et al. Direct capping of human pulps with a dentin bonding system and calcium hydroxide: an immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(3):385-390.
 [17] Alliot-Licht B, Jean A, Gregoire M. Comparative effect of calcium hydroxide and hydroxyapatite on the cellular activity of human pulp fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol.* 1994;39(6):481-489.
 [18] Hayashi Y, Imai M, Yanagiguchi K, et al. Hydroxyapatite applied as direct pulp capping medicine substitutes for osteodentin. *J Endod.* 1999;25(4):225-229.
 [19] Boone ME 2nd, Kafrawy AH. Pulp reaction to a tricalcium phosphate ceramic capping agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;47(4): 369-371.
 [20] Yoshida K, Yoshida N, Iwaku M. Effects of antibacterial capping agents on dental pulps of monkeys mechanically exposed to oral microflora. *J Endod.* 1995;21(1):16-20.
 [21] Su Q, Ye L, Zhou XD, et al. *Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi.* 2007; 25(1): 26-28.
 苏勤, 叶玲, 周学东, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66作为盖髓材料的体外抗菌作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(1): 26-28.
 [22] Huang H, Peng B, Chen Z, et al. *Kouqiang Yixue Zongheng Zazhi.* 1999;15(2):117-118.
 黄华, 彭彬, 陈智, 等. 羟基磷灰石复合盖髓剂的体外抗菌实验[J]. 口腔医学纵横杂志, 1999, 15(2): 117-118.
 [23] Su Q, Ye L, Zhou XD, et al. *Huaxi Yike Daxue Xuebao.* 2002;33(4): 561-562.
 苏勤, 叶玲, 周学东, 等. 聚酰胺/纳米羟基磷灰石复合生物材料盖髓封闭性能的体外实验研究[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(4): 561-562.
 [24] Ma ZR, Feng YP, Li MS, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.* 2008;12(41):8171-8174.
 马忠仁, 冯玉萍, 李明生, 等. 新生牛皮胶原蛋白海绵的制备及其体外细胞相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(41): 8171-8174.



CRTER 杂志“循证医学”栏目稿件体例要求: 本刊中文部

摘要

总体要求: 4 段结构式, 中文 400~500 字, 英文 200~300 单词。

细节要求:

△背景: 语言应避免单一化, 应紧扣文章目的进行铺垫。

△目的: 阐明进行荟萃分析的设想和目的, 不应与文题用语一致。

△方法: 包括检索策略、纳入排除标准、统计学方法以及结局评价指标。

△结果与结论: 用简明扼要的语言描述纳入综述文章的数量、主要结果内容, 得出的结论,

能够与背景、目的互相呼应。

关键词: 5~8 个。

0 引言

应包括所研究问题的定义、提出假设、描述结果测量指标、暴露因素或所使用的干预措施、研究设计的类型, 和完整描述观察对象及预期结果。

1 资料和方法

1.1 文献检索

1.2 纳入与排除标准

1.3 文献质量评价

1.4 结局指标

1.5 统计学分析

2 结果

2.1 检索结果分析

2.2 基线分析及质量评价: 用列表法表达各研究的特点等信息。

2.3 Meta 分析结果

3 讨论

解释结果, 包括证据的力度, 研究的局限性, 研究的实际意义、启示及结论的意义。

4 参考文献

总数需 ≥30 条, 引用近 3 年的参考文献 ≥50%。