

# 纳米胶原基骨修复牙周病及根尖周病骨缺损\*☆

李睿<sup>1</sup>, 王春兰<sup>2</sup>, 范月静<sup>2</sup>, 连小洁<sup>3</sup>

## Application of nano-collagen basal bone in repairing bone defects of periapical and periodontal diseases

Li Rui<sup>1</sup>, Wang Chun-lan<sup>2</sup>, Fan Yue-jing<sup>2</sup>, Lian Xiao-jie<sup>3</sup>

### 文章亮点:

采用纳米胶原基骨修复牙周骨缺损及根尖周骨缺损, 发现纳米胶原基骨可加快缺损部位正常骨组织结构的重建, 促进骨缺损早期再生修复。

### Abstract

**BACKGROUND:** Nano-collagen basal bone is a synthetic bionic bone and its structure is similar to natural cancellous bone structure, which can promote new bone formation with biodegradable absorption.

**OBJECTIVE:** To evaluate the repair effect of nano-collagen basal bone on periodontal and periapical bone defects.

**METHODS:** ① Totally 50 cases were selected and they were failure of root canal treatment and their periapical bones were destroyed more than 1 cm×1 cm. After scratch in root apex was scraped, 18 cases of them were implanted with nano collagen basal bone (experimental group), and 14 cases were implanted with Relive artificial bone (control group), while 18 cases were given nothing (blank control group). ② Twenty-three cases of bone defects from periodontal disease in vertical absorption were selected. A total of 17 cases underwent periodontal flap surgery and nano-collagen basal bone implantation, while 6 cases underwent periodontal flap surgery and Relive artificial bone implantation.

**RESULTS AND CONCLUSION:** ① Periapical bone defects: The bony union and calcification extent of the experimental group and control group had no significant difference at month 6 postoperatively, but were both higher than those of the blank control group ( $P < 0.01$ ). ② Chronic periodontitis: The depth of pocket, adhesion loss and gums bleeding index were improved significantly in the experimental group and control group at month 6 postoperatively ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Moreover, in the regions of angle-shaped and vertical absorption, bone height increase was found with new attachment formed. These findings suggest that nano-collagen basal bone can accelerate the reconstruction of normal structure in bone defects and promote the early regeneration of bone defects.

Li R, Wang CL, Fan YJ, Lian XJ. Application of nano-collagen basal bone in repairing bone defects of periapical and periodontal diseases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(34): 6317-6320. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

### 摘要

**背景:** 纳米胶原基骨是与天然骨松质结构相似的一种人工合成仿生骨, 在促进新骨形成同时可降解吸收。

**目的:** 评价纳米胶原基骨修复牙周骨缺损及根尖周骨缺损的效果。

**方法:** ① 选择根尖周骨缺损患者 50 例, 完成根尖搔刮治疗后, 其中 18 例植入纳米胶原基骨(实验组), 14 例植入瑞福人工骨(对照组), 18 例未植入任何材料(空白对照组)。② 选择牙周病骨缺损呈垂直吸收慢性牙周炎患者 23 例, 实验组 17 例行牙周翻瓣植入纳米胶原基骨, 对照组 6 例牙周翻瓣植入瑞福人工骨。

**结果与结论:** ① 根尖周骨缺损: 治疗后 6 个月, 实验组与对照组骨性愈合及骨化程度差异无显著性意义, 但均明显高于空白对照组( $P < 0.01$ )。② 慢性牙周炎: 治疗后 6 个月, 实验组与对照组牙周袋深度、附着丧失、牙龈出血指数均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 但两组之间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 且两组角形吸收或垂直吸收处均有骨高度增加伴新附着形成。表明纳米胶原基骨可加快缺损部位正常骨组织结构的重建, 促进骨缺损早期再生修复。

**关键词:** 纳米胶原基骨; 瑞福人工骨; 根尖周病; 牙周病; 骨缺损; 骨引导

李睿, 王春兰, 范月静, 连小洁. 纳米胶原基骨修复牙周病及根尖周病骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(34):6317-6320. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

<sup>1</sup>Department of Prosthodontics, Stomatology Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; <sup>2</sup>Department of Stomatology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; <sup>3</sup>Department of Materials Science and Engineering, Tsinghua University, Beijing 100054, China

Li Rui☆, Doctor, Lecturer, Department of Prosthodontics, Stomatology Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China  
lirui198228@163.com

Supported by: Scientific Research Foundation of Tianjin Medical University, No. 2010ky41\*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.34.010

Received: 2012-01-29  
Accepted: 2012-03-19

<sup>1</sup> 天津医科大学口腔医院, 天津市 300070; <sup>2</sup> 天津医科大学第二医院, 天津市 300211; <sup>3</sup> 清华大学材料系, 北京市 100084

李睿☆, 男, 1982年生, 山东省聊城市人, 汉族, 2010年日本大学松户齿学部毕业, 博士, 讲师, 主要从事口腔生物材料学研究。  
lirui198228@163.com

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344(2012)34-06317-04

收稿日期:2012-01-29  
修回日期:2012-03-19  
(20110419018/GW·T)

## 0 引言

牙周病及根尖周病引起的牙周及根尖周骨组织炎症破坏是临床最多见的两大疾患。常规治疗及手术可有效去除牙周、根尖周炎症造成的骨组织缺损, 但存在修复时间长, 牙周骨再生能力差, 骨量增加有限等不足。随着现代组织工程技术的掘起, 新型生物材料的出现为骨组织早期再生修复拓展了新的治疗途径。国内研发的纳米胶原基骨是一种人工合成仿生骨, 与天然骨松质结构相似, 在促进新骨形成同时可降解吸收。

本实验采用纳米胶原基骨与瑞福人工骨修复根尖周骨破坏较大患牙及慢性牙周炎牙槽骨呈垂直吸收, 评估其临床疗效。

## 1 对象和方法

**设计:** 分组对比临床试验。

**时间及地点:** 于2006-06/2009-06在天津医科大学第二医院口腔科完成。

**对象:**

**根尖周病及慢性牙周炎诊断标准:** 诊断标准参照2000年全国高等学校口腔医学专业牙体牙髓病学<sup>[1]</sup>; 1999年牙周病分类法国际研讨会制定的牙周病诊断标准<sup>[1]</sup>。

**纳入标准:** 选择根尖周病, 慢性根尖周炎经根管治疗后仍有肿胀瘘管或压痛, X射线片显示根尖周病变不愈合, 骨破坏超过1 cm×1 cm或根尖囊肿者。

**排除标准:** 急性期炎症及全身系统性疾病或妊娠哺乳期者。

纳入根尖周骨缺损患者50例, 其中男22例, 女28例; 年龄17~56岁, 平均33.4岁。纳入牙槽骨角形吸收或垂直吸收慢性牙周炎患者23例, 其中男性9例, 女性14例; 年龄36~58岁, 平均47.9岁。慢性牙周炎经基础治疗4周后探诊每个患牙测定4个位点至少有一个位点牙周袋超过6 mm, 为II、III壁骨下袋, 牙齿松动≤II度。

**人工骨材料:**

**纳米胶原基骨:** 由北京奥精医药科技有限公司提供, 注册产品标准(ZTB/国0103-2005)。主要成分为I型胶原蛋白和磷酸钙, 其制备在分级结构上与天然骨近似, 具有很好的生物相容性及传导成骨活性。

**瑞福人工骨:** 北京益尔康生物工程开发中心生产(YZB/国0100-2006)。主要成分与纳米胶原基骨相同, 有与天然骨相似的微结构, 是一种利于新骨形成的仿生骨。

两种胶原基骨材料均为1 mm×1 mm×1 mm的颗粒状。

**方法:**

**根尖周病患者:** 在完成根尖搔刮或根尖切除后生理盐水冲洗, 根据骨破坏范围、类型、性别、吸烟史, 由医生推荐、患者自愿选择分别纳入实验组、对照组、空白对照组。实验组18个牙位植入纳米胶原基骨, 对照组14个牙位植入瑞福人工骨, 空白对照组18个牙位未植入任何材料。口服抗生素7 d。

**慢性牙周炎患者:** 慢性牙周炎患者完成基础治疗4周后复查牙周袋深度、附着丧失、牙龈退缩、牙龈出血指数及牙齿松动度, 拍摄平行定位X射线片。行翻瓣术平整根面, 盐酸四环素溶液消毒根面5 min, 实验组17个牙位植入纳米胶原基骨, 对照组6个牙位植入瑞福人工骨。术后进行口腔卫生宣教, 戒烟, 口服抗生素7 d, 0.12%洗必泰含漱14 d至拆除缝线。

术后随访3, 6个月复诊进行临床检查及X射线片复查。

**疗效评定:** 参照根尖周病疗效评定指标<sup>[1]</sup>: ①痊愈, 无自觉症状, 术后疼痛肿胀消失, 无叩痛及瘘管, X射线片显示骨性愈合, 骨质结构正常且与周围骨密度一致。②有效, 无自觉症状, 临床检查无异常, X射线片显示骨腔缩小, 骨小梁较正常稀疏。③无效, 有自觉症状, 临床检查异常X射线片显示骨腔透射区不变或增大。牙周病评定标准以术前、术后临床指标及平行定位X射线片复查为依据。

**主要观察指标:** 根尖周病及慢性牙周炎患者经纳米胶原基骨与瑞福人工骨治疗后的临床效果。

**统计学分析:** 应用SPSS统计软件进行统计处理, 组间X射线根尖片骨腔愈合状况比较, 使用CMH卡方检验方法进行分析。牙周植骨两组术前、术后的临床指标采用自身对照, 改变值用配对t检验。手术前及手术后组间临床指标变化程度的比较用成组t检验。

## 2 结果

**2.1 参与者数量分析** 73例患者均进入结果分析。

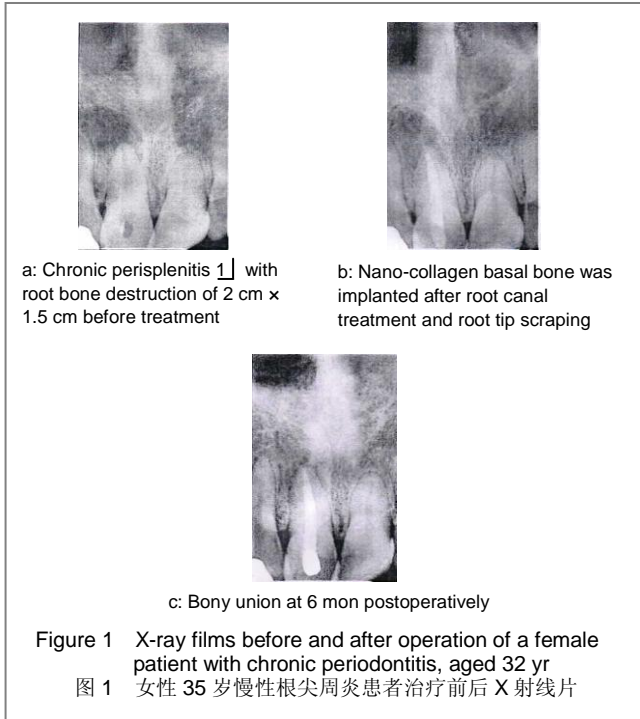
**2.2 围手术期情况** 植入纳米胶原基骨与瑞福人工骨患者术后伤口均达到一期愈合, 无伤口感染及材料外露。

**2.3 基线资料比较情况**

**根尖周病:** 3组患者年龄、性别比例及牙周袋深度、附着丧失、牙龈退缩、牙龈出血指数、牙齿松动度差异无显著性意义, 具有可比性。

慢性牙周炎: 两组患者年龄、性别比例及牙周袋深度、附着丧失、牙龈退缩、牙龈出血指数、牙齿松动度差异无显著性意义, 具有可比性。

2.4 根尖周患者骨性愈合情况 实验组术后3个月时骨腔密度明显增高, 与周围骨融合界限不清, 术后6个月时骨腔密度继续增高, 部分已达到骨性愈合, 见图1。



实验组与对照组之间骨性愈合及骨化程度差异无显著性意义。空白对照组骨性愈合明显低于实验组与对照组( $P < 0.01$ )。各组术后6个月临床观察及X射线片骨愈合状况比较见表1。

表 1 各组治疗后 6 个月时临床疗效  
Table 1 Clinical effects in each group at 6 mon postoperatively (n)

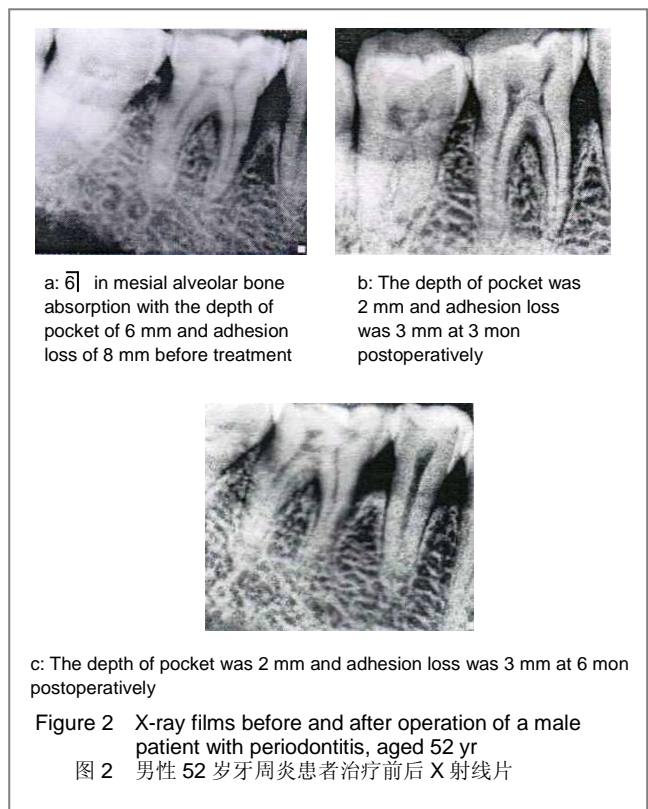
Group	n	Heal	Effective	Invalid
Experimental	18	12	6	0
Control	14	10	4	0
Blank control	18	6	11	1

2.5 牙周炎患者植骨后各项指标变化 两组术后6个月时临床各项指标变化比较见表2。

治疗6个月后, 两组牙周袋深度、附着丧失、牙龈出血指数均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), 牙龈退缩无明显变化。两组治疗后牙周袋深度、附着丧失、牙龈出血指数、牙龈退缩差异无显著性意义。两组X射线显示角形吸收或垂直吸收处骨高度增加伴新附着形成。骨外板清晰、骨松质密度增加, 见图2。临床牙齿松动度减小, 恢复咀嚼功能。

表 2 两组植骨术前及术后 6 个月时的临床指标变化情况  
Table 2 Clinical index changes in the two groups preoperatively and at 6 mon postoperatively (x±s)

Item	Preoperatively	6 mon Postoperatively	Chaning
Depth of pocket (mm)			
Nano-collagen basal bone	8.00±1.86	3.19±1.38	4.81±1.90
Relive	7.33±1.37	2.67±1.21	4.67±1.21
Adhesion loss (mm)			
Nano-collagen basal bone	7.56±1.55	3.81±2.17	3.75±1.65
Relive	6.67±1.63	3.00±1.26	3.67±1.51
Bleeding index			
Nano-collagen basal bone	2.38±1.26	0.44±0.81	1.94±1.34
Relive	2.83±0.75	0.50±0.84	2.33±1.03
GR (mm)			
Nano-collagen basal bone	0.63±1.20	1.06±1.34	0.44±0.96
Relive	1.33±1.03	1.17±0.98	0.17±0.41



2.6 不良反应 两组人工骨植入后均无不良反应发生。

### 3 讨论

牙周及颌骨缺损修复一直是临床治疗的难点, 近年来组织工程化进展为骨修复提供了新的理论和技术支持, 国内外报道应用羟基磷灰石和胶原复合用于修复上颌不规则骨缺损及颌骨囊肿<sup>[2-3]</sup>。人工替代骨为临床进行深层次治疗提供了很好应用前景。新型纳米胶原基骨的制备工艺增强了材料的机械性能, 如牵张力、弹性和渗透性, 较高的孔隙率和孔隙贯通率适于骨组织生长的力学支撑<sup>[3-4]</sup>, 也为细胞的贴附增殖提供了足够表面积<sup>[5]</sup>。

有研究表明羟基磷灰石孔径在300~400 μm, 更适合成骨细胞的分化和血管的形成, 大于350 nm可以直接诱导骨组织形成<sup>[6-7]</sup>, 是一种具有高度生物相容性, 能促进骨祖母细胞分化为成骨细胞的支架材料。动物实验表明纳米胶原基骨植入骨腔内12周与周边骨形成骨性连接, 材料大部分降解被纤维组织和新生骨小梁替代<sup>[8-9]</sup>。临床应用X射线跟踪评估表明, 纳米胶原基骨可以早期启动骨修复过程, 加快骨化反应, 提高骨修复的能力。术后3个月骨腔密度明显增高, 术后6个月持续了快速骨化过程, 大部分被自体骨整合。X射线片显示见有规则的骨小梁结构, 骨腔得到早期修复, 与未植入人工骨的骨腔进行比较差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ )。纳米胶原基骨与福瑞人工骨临床应用3, 6个月时骨性愈合无差异。两者均缩短了骨性愈合时间, 加快缺损部位正常骨结构的重建, 提高了骨修复质量。

牙周骨缺损处植入纳米胶原基骨充分利用了它的形态可塑性及支架作用, 引导成骨细胞侵入和组织液渗透, 促进牙槽骨再生修复和新附着的形成。应用中重度牙周炎的角形吸收、垂直吸收和II度根分歧病变中显著提高了缺损处骨高度及新附着。尤其对深而窄的骨下袋, X射线显示角形吸收者可获得较多的骨量增长和新附着。纳米胶原基骨与福瑞人工骨植入后无材料溢出及感染, 两组术后出血指数均有改善表明炎症得到控制后材料对牙周组织无刺激, Liu等<sup>[10-11]</sup>对羟基磷灰石生物安全性做过全面系统的研究, 认为羟基磷灰石无毒性、无致畸性及潜在致癌性。材料的生物力学和相容性符合人体内环境要求, 具有很好的安全性。有报道纳米胶原基骨植入后在12周已接近Bio-Oss成骨水平。纳米胶原基骨相比造价低, 取材简单, 具有生物活性, 能与自然骨形成牢固的骨性结合, 最终被自体骨整合, 临床应用证实其可以作为组织工程的新型材料<sup>[12-15]</sup>, 满足临床需求。

随着组织工程化骨的研究进展, 纳米胶原基骨作为新型生物材料的重要部分与BMP、生长因子等的新型生物材料用于骨组织修复将会体现出更好的应用价值和前景<sup>[16]</sup>。

#### 4 参考文献

[1] Wang JD,Gao XJ.Beijing: Beijing Daxue Yixue Chubashe. 2006:140-141.  
王嘉德,高学军.牙体牙髓病学[M].北京:北京大学医学出版社, 2006:140-141.

[2] Letic-Gavrilovic A,Piattelli A,Abe K.Nerve growth factor beta(NGF beta) delivery via a collagen/hydroxyapatite (Col/HAp) composite and its effects on new bone in growth.J Mater Sci Mater Med.2003;14(2):95-102.

[3] Smith IO,Liu XH,Smith LA,et al.Nanostructure polymer scaffold for tissue engineering and regeneration medicine.Wiley Interdiscip Rev Nanobiotechnol. 2009;1(2): 226-236.

[4] Akkouch A,Zhang Z,Rouabhia M.A novel collagen/hydroxyapatite/poly(lactide-co-caprolactone) biodegradable and bioactive 3D porous scaffold for bone regeneration.J Biomed Mater Res A.2011;96(4):693-704.

[5] Shiroyanagi Y,Ymato M,Yamazaki Y,et al.Urothelium regeneration using viable cultured urothelial cell sheets grafted on demucosalized gastric flaps.BJU Int.2004;93(7): 1069-1075.

[6] Tsuruga E,Takita H,Itoh H,et al.Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls BMP-induced osteogenesis.Biochem. 1997;121(2):317-324.

[7] Kuboki Y,Jin Q,Takita H.Geometry of carriers controlling phenotypic expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis.J Bone Joint Surg Am.2001;83-A Suppl 1 (pt2):S105-S115.

[8] Fan YJ,Wang CL,Wang Y,et al.Zhonghua Kouqiang Yixue Yanjiu Zazhi. 2010;4(2):4-7.  
范月静,王春兰,王英,等.骨形成蛋白与胶原基骨修复牙周骨缺损的试验研究[J].中华口腔医学研究杂志,2010,4(2):4-7.

[9] Xu HY,Ping JL,Zhang Q,et al.Kouqiang Yixue. 2010;30(3): 140-142.  
许海燕,平金良,张青,等.兔牙在牙槽骨缺损修复后正畸移动的组织学观察[J].口腔医学,2010,30(3):140-142.

[10] Liu C,Wang W,Shen W,et al.Evaluation of the biocompatibility of a nonceramic hydroxyapatite. J Endod.1997;23(8): 490-493.

[11] Fwkuchi N,Akao M,Sato A.Effect of hydroxyapatite microcrystals on macrophage activity.Biomed Mater Eng. 1995;5(4):219-312.

[12] Shen X,Chen L,Cai X,et al.A novel method for the fabrication of homogeneous hydroxyapatite/collagen nanocomposite and nanocomposite scaffold with hierarchical porosity.J Mater Sci Mater Med.2011;22(2):299-305.

[13] Khanna R,Katti KS,Katti DR.Bone nodules on chitosan-polygalacturonic acid-hydroxyapatite nanocomposite films mimic hierarchy of natural bone. Acta Biomater.2011; 7(3):1173-1183.

[14] Touny AH,Bhaduri S,Brown PW.Formation of calcium deficient HAp/collagen composites by hydrolysis of alpha-TCP.J Mater Sci Mater Med.2010;21(9):2533-2541.

[15] Yoshida T,Kikuchi M,Koyama Y,et al.Osteogenic activity of MG63 cells on bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite sponges. J Mater Sci Mater Med.2010;21(4): 1263-1272.

[16] Maehara H,Sotome S,Yoshii T,et al.Repair of large osteochondral defects in rabbits using porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2).J Orthop Res.2010;28(5):677-686.

来自本文课题的更多信息—

基金声明: 天津医科大学科学研究基金项目 (2010ky41)。