

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.34.006 [http://www.crter.org]

薛令法, 许尧祥, 岳金, 王双义, 肖文林, 张春阳. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶预防拔牙后干槽症[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(34):6097-6102.

重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶预防拔牙后干槽症*

薛令法, 许尧祥, 岳金, 王双义, 肖文林, 张春阳(青岛大学医学院附属医院黄岛分院口腔颌面外科, 山东省青岛市 266555)

文章亮点:

1 重组牛碱性成纤维细胞生长因子, 是一种多效能的细胞因子, 具有促进血管生成, 改善拔牙创骨壁微循环, 促进骨再生的能力和增强拔牙创的抗感染能力, 加速拔牙创的愈合作用, 从而降低干槽症的发生率。

2 试验将重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶(贝复新)在下颌阻生牙拔除后置于拔牙窝, 评价拔牙创愈合情况, 为预防治疗后干槽症提供了一种新方法。

3 重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶主要的有效成分碱性成纤维细胞生长因子, 是具有缓释作用, 作用时间长、不易污染、易储存及操作方便的优点。在下颌阻生牙拔除中置于拔牙窝, 预防术后干槽症的发生, 取得了满意的效果。

关键词:

生物材料; 组织工程口腔材料; 碱性成纤维细胞生长因子; 干槽症; 阻生牙; 凝胶; 生物活性因子; 牙拔除; 过敏; 组织增生; 并发症

摘要

背景: 重组牛碱性成纤维细胞生长因子是一种多效能的细胞因子, 具有促进血管生成, 创面愈合和组织修复及促进骨再生的能力, 并有具有组织相容性好、易操作的特性, 在口腔颌面外科领域应用广泛。

目的: 将重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶植入下颌阻生牙拔除后牙槽窝, 评价其预防干槽症的效果。

方法: 纳入拔除下颌阻生牙的患者 160 例, 随机数字表法均分成 2 组, 试验组在拔除阻生牙后放入重组牛碱性成纤维细胞生长因子, 对照组不放置任何材料任其自行愈合, 拔牙后 3 d, 5 d 和 1 周门诊复诊观察干槽症的发生情况, 比较两组干槽症的发病率。

结果与结论: 试验组有 1 例干槽症发生, 发生率为 1.25%。对照组有 10 例干槽症发生, 发生率为 12.5%。两组干槽症发生率比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。试验组拔牙后牙槽窝内可见肉芽组织, 拔牙窝缩小, 充满新生肉芽组织, 比对照组早一两天。患者应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶均未发生过敏、组织增生等局部及全身反应。说明下颌阻生牙拔牙后局部应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶对干槽症的发病有预防作用, 能加快拔牙创的愈合。

Recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel prevents dry socket syndrome after tooth extraction

Xue Ling-fa, Xu Yao-xiang, Yue Jin, Wang Shuang-yi, Xiao Wen-lin, Zhang Chun-yang (Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Huangdao Branch, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266555, Shandong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Recombinant bovine basic fibroblast growth factor is a manifold effect cytokine which can promote angiogenesis, wound healing, tissue repair and bone regeneration. Recombinant bovine basic fibroblast growth factor with good histocompatibility is easy to operate and has been widely used in oral and maxillary surgery.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor against dry socket syndrome after tooth extraction.

METHODS: A total of 160 patients who had been extracted mandibular third molar were selected and randomly divided into two groups. In the experimental group, recombinant bovine basic fibroblast growth factor was put into the sockets after mandibular third molars were extracted, while in the control group, we let the wounds to be healed naturally without any materials. The incidence of dry socket syndrome was observed and compared between two groups at 3 days, 5 days and 1 week after tooth extraction.

RESULTS AND CONCLUSION: One patient had dry socket after operation in the experimental group, and the incidence was 1.25%. In the control group, 10 patients suffered from dry socket, and the incidence was 12.5%. There was a significant difference in the incidence of dry socket between the two groups ($P < 0.01$). There was visible granulation tissue within the tooth socket after tooth extraction in the experimental group, and extraction sockets narrowed and were filled with granulation tissues, which was 1-2 days earlier than the control group. No allergies, tissue hyperplasia and other local and systemic reactions occurred in patients receiving implantation of

薛令法★, 男, 1982年生, 山东省梁山县人, 汉族, 2010年青岛大学医学院毕业, 硕士, 医师, 主要从事口腔颌面外科方面研究。
xuelingfa@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 2095-4344
(2013)34-06097-06

收稿日期: 2013-01-07
修回日期: 2013-02-04
(20121107007/D-W)

Xue Ling-fa★, Master, Physician, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Huangdao Branch, Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266555, Shandong Province, China
xuelingfa@163.com

Received: 2013-01-07
Accepted: 2013-02-04

recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel. These findings indicate that local implantation of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel after mandibular tooth extractions can speed up the healing of dental extraction wounds.

Key Words: biomaterials; tissue-engineered oral materials; basic fibroblast growth factor; dry socket; impacted teeth; gel; bioactive factors; tooth extraction; allergies; tissue hyperplasia; complications

Xue LF, Xu YX, Yue J, Wang SY, Xiao WL, Zhang CY. Recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel prevents dry socket syndrome after tooth extraction. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(34):6097-6102.

0 引言

干槽症是口腔颌面外科阻生牙和复杂牙拔除术后严重的并发症之一,最常发生在下颌阻生第三磨牙,其发生率为1%-10%^[1-3]。常出现在拔除后两三天,拔牙窝剧烈疼痛,向耳颞部,下颌下区或头顶部放射,一般止痛药不能止痛^[4]。这是在口腔颌面外科研究最多的并发症之一,国内外许多学者都寻找一种有效、安全的预防和治疗方法。文献报道了许多预防干槽症的方法,但由于对干槽症发病因素的认识,诊断标准及预防方法的不同,很难评价哪种预防方法最佳,另外这些预防方法存在发生率较高、操作不便、口腔异味及毒副作用等诸多缺点^[5-7]。

牛碱性成纤维细胞生长因子是一种具有多种生理功能的细胞生长因子,对来源于外胚层和中胚层的细胞,如上皮细胞、成纤维细胞、软骨细胞、成骨细胞、真皮细胞、血管内皮细胞等具有促进修复和再生作用,能促进毛细血管再生,改善局部血液循环,有利于创伤愈合和组织再生^[8],广泛应用在创伤愈合、骨缺损、骨不连、牙周组织再生等的临床和试验研究^[9-11]。目前,国内上市的碱性成纤维细胞生长因子产品都是水溶液剂,存在着半衰期短、易污染、不易操作、患者依从性差等缺点。作者在试验中应用由珠海亿胜生物制药有限公司生产的重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶(rb-bFGF,商品名贝复新),其主要的有效成分碱性成纤维细胞生长因子,具有缓释作用,作用时间长、不易污染、易储存及操作方便的优点,在下颌阻生牙拔除中置于拔牙窝,预防术后干槽症的发生,取得了满意的效果。

1 对象和方法

设计: 随访对比研究。

时间及地点: 于2011年6月至2012年6月青岛大学医学院附属医院黄岛分院口腔颌面外科门诊。

对象: 纳入拔除下颌阻生牙的患者160例,年龄20-40岁,平均年龄28岁,其中男72例,女88例。

干槽症的诊断标准^[12-13]: 主要依靠临床表现进行诊断,①拔牙两三天后有剧烈疼痛,并向耳颞或下前牙方向扩散,服用一般止痛剂无效。②拔牙创空虚,为一层腐败

物覆盖,腐败物具有特殊恶臭,拔牙创内齿槽骨暴露,极敏感,轻擦或以冷水刺激均可引起剧痛。

纳入标准: ①年龄在20-40岁。②口腔曲面断层示下颌水平阻生智齿。③近2周内无急性冠周炎发作史,牙冠周无脓性分泌物。④所有患者对试验及治疗方案均知情同意。

排除标准: 患者有系统性疾病,如严重心脏病、高血压、糖尿病、营养不良。

主要试剂及仪器: 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(商品名:贝复新),珠海亿胜生物制药有限公司生产,主要成分为重组牛碱性成纤维细胞生长因子,系由含高效表达重组牛碱性成纤维细胞生长因子基因的大肠杆菌,经发酵,分离和高度纯化后制成。2%盐酸利多卡因注射液购于上海朝晖药业有限公司;1%盐酸肾上腺素为昆明制药集团生产,牙挺、牙钳等拔牙器械均购于上海齿科医械厂。

试验方法:

分组: 从随机数字表上任何一列、任何一行起,选择160个数字,每个数字除以2,依据余数为奇数或偶数,将160例均分为试验组和对照组两组。试验组给予牛碱性成纤维细胞生长因子,对照组为空白对照不进行干预。

术前准备: 详细询问患者主诉、现病史、既往史,排除拔牙禁忌证。与患者良好地沟通,使患者对手术必要性及术中术后可能出现的并发症有所了解,使患者心情放松,避免紧张恐惧心理,能在术中很好的配合。检查下颌阻生牙情况并拍摄口腔曲面断层片,了解阻生牙阻力情况、阻生牙与邻牙及下颌神经管之间的关系。术前应用体积分数75%乙醇消毒口周和面部皮肤,然后用无菌孔巾遮盖面部,拔牙术区使用1%碘酊消毒。常规准备手术刀、牙龈分离器、涡轮机、裂钻、牙挺、牙钳、持针器、缝线、吸引器。

阻生牙拔出: 试验组常规应用2%利多卡因+1%盐酸肾上腺素配成1:200 000,行下牙槽神经、舌神经、颊神经阻滞麻醉,然后在阻生牙的颊侧近中、颊侧远中角,及远中三点浸润麻醉以加强麻醉效果及减少术中、术后出血。用11号尖刀片做颊侧及远中切口,翻瓣后显露颊侧和远中骨面。根据骨质覆盖情况,用快速涡轮机去除颊侧、远中骨质、增隙,将阻生牙牙冠垂直磨开,分断取出牙冠及牙根,仔细检查拔牙窝,取出残留的骨块或

牙碎片。有骨板移位者行复位, 有过尖的骨突即刻行骨突修整。

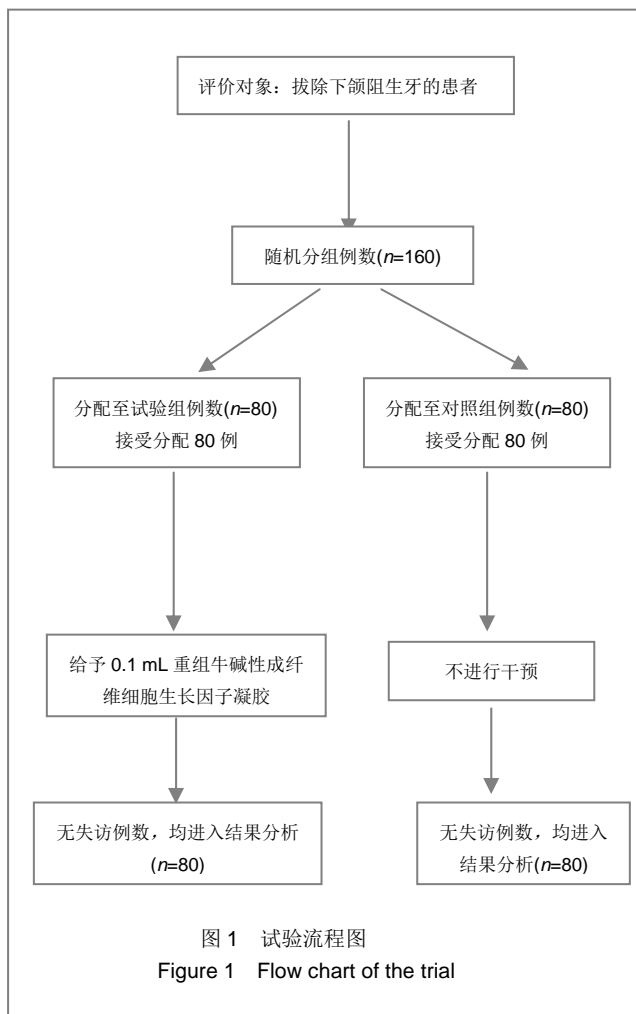
重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶干预: 拔出阻生牙后, 试验组患者拔牙后即刻用1 mL注射器滴注入拔牙窝底部0.1 mL重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶, 待拔牙窝血液充盈后咬棉球30 min^[14-15]。对照组拔除后不进行干预, 咬棉球30 min。两组拔牙后医嘱相同, 要求患者拔牙术后24 h内不漱口、不刷牙, 术后1周不服任何抗生素, 不吸烟, 有异常情况, 如出血等及时复诊。所有病例操作均由第一作者完成。

主要观察指标: 患者于拔牙后3, 5 d和1周门诊复诊。专门指定另外两位门诊医师负责检查所有受试患者。观察拔牙后两组拔牙窝愈合情况及干槽症的发生情况, 可疑干槽症者必须经过两位上级医生检查后确诊。

统计学分析: 用SPSS 10.0软件进行统计学分析, 对两组干槽症的发生率进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 试验流程图 见图1。



2.2 纳入患者随访分析 纳入患者160例, 随访1周, 无失访, 所有病例均进入结果分析。见表1。

表1 两组患者基线资料对照比较
Table 1 Baseline comparison between the two groups

项目	试验组	对照组
例数(n)	80	80
男/女	40/40	32/48
平均年龄	27	28
随访(周)	1	1
不良反应	无	无

注: 两组基线资料比较, 差异无显著性意义, 具有可比性。

2.3 均衡性检验 为确保各组间具有可比性, 避免可能影响效果的因素对试验的影响。对患者的年龄、性别、拔牙时间长短进行均衡性检验, 差异均无显著性意义。

2.4 两组患者拔牙创面一般情况 按照干槽症诊断标准进行诊断。

试验组: 1例发生干槽症的病例, 拔牙窝内血凝块脱落; 其余病例拔牙后3 d, 牙槽窝内可见肉芽组织, 拔牙窝缩小, 第5天拔牙窝内充满新生肉芽组织, 1周所有患者拔牙创基本被新生上皮组织完全覆盖, 创口愈合情况基本良好。

对照组: 10例发生干槽症, 复诊时拔牙窝空虚、恶臭, 无明显新生肉芽组织生成, 按干槽症处理原则处理后, 创口愈合良好。其余未发生干槽症患者的拔牙创上皮覆盖较试验组晚一两天。

2.5 拔牙后两组干槽症的发生率 试验组有1例干槽症发生, 发生率为1.25%。对照组有10例干槽症发生, 发生率为12.5%。两组干槽症发生率比较, 差异有显著性意义($P < 0.01$), 见表2。

表2 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶干预后拔牙患者与未进行干预患者干槽症发生率的比较
Table 2 Comparison of the incidence of dry socket syndrome between two groups (n/%)

组别	干槽症发生率	未发生率
试验组	1/1.25	79/98.75
对照组	10/12.5	70/87.5
总计	11/6.9	149/93.1

注: 两组干槽症发生率比较, 对照组明显高于试验组($\chi^2=7.90, P < 0.01$), 可见重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶明显降低了干槽症的发生。

2.6 不良反应 试验组患者应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶后均未发生过敏、组织增生等局部及全

身反应。

3 讨论

3.1 干槽症的诊治过程 干槽症为下颌阻生牙拔除术后常见并发症,常给患者带来极大的痛苦。干槽症与局部感染、拔牙创伤、解剖因素和纤维蛋白溶解等综合因素有关。较差的口腔卫生、存在牙周疾病都可能增高干槽症的发病率^[16]。多数学者认为干槽症是一种混合感染,厌氧菌起到重要作用。通过全身或局部使用抗生素,可以降低干槽症的发病率,也进一步证明了这一观点^[17]。目前普遍认为干槽症的发生与拔牙创伤有一定的相关性^[18]。需要翻瓣去骨及拔牙时间较长的病例干槽症发生率较大。有文献报道低年资医生拔除下颌阻生牙后干槽症发生率高的现象^[19]。创伤使骨组织释放活化剂,将血凝块中的纤维蛋白溶解酶原转化为纤维蛋白溶解酶,致使纤维蛋白溶解导致血凝块脱落。耿温琦^[20]从不同的拔牙方法、拔牙所需时间和拔牙创伤程度3个方面进行研究,结果均说明创伤为干槽症主要发病因素之一。许竞^[21]通过对锤击凿骨劈冠拔牙和涡轮机切割拔牙两种术式相对比,证明牙槽窝骨壁骨质遭受剧烈撞击挤压发生坏死。

这次试验中所有病例均采用涡轮机切割拔牙术,以减少暴力劈冠去骨对骨质造成挤压坏死,同时水流降温也避免了热灼伤,以避免对干槽症发生率的干扰。下颌磨牙区骨质致密,血供较差,拔牙后骨腔较大,血凝块不易附着,食物残渣及唾液易进入拔牙创而继发感染,这也是下颌智齿干槽症发生率高于其它部位的原因。Garcia等^[22-23]认为口服避孕能增加干槽症的发生率^[24],吸烟也能增加发生率。还与全身因素、月经期拔牙等因素有关^[25]。嘱患者拔牙后1周内不吸烟,以避免对试验结果的干扰。在试验组中有1例患者出现干槽症,可能与患者拔牙后月经来潮,血凝块脱落有关。

拔牙创的愈合是一个复杂的过程,拔牙后15-30 min拔牙创形成血凝块封闭创口,约24 h成纤维细胞自牙槽骨壁向血凝块内生长,第3天邻近的血管的内皮细胞增殖,出现肉芽增生,并连成毛细血管网。第7天拔牙窝充满肉芽组织,并且开始有新生骨生成^[26]。干槽症在病理学上主要表现为牙槽骨壁的骨炎或轻微的局限性骨髓炎。最初为血块分解、破坏、脱落,以致骨壁暴露并发生多处小的坏死。周围的骨髓腔内有典型的轻度急性或亚急性骨髓炎,出现炎性细胞浸润和血管栓塞。主要表现为牙槽窝骨壁感染。随之而来的是修复过程,出现较晚,在坏死骨组织被破骨细胞分解并脱落之后。愈合开始时,有成纤维细胞及毛细血管由牙槽骨壁上之小孔长入牙槽窝内形成肉芽组织,同时,白细胞

亦由血管渗出,起到抗感染作用;肉芽组织的形成和生长从牙槽窝底部开始,逐渐充满牙槽窝;然后有骨小梁形成,上皮生长并覆盖表面,其过程与拔牙创的愈合相似。

3.2 干槽症的预防措施 目前临床上有许多方法预防干槽症,根据各种学说而采用的预防及治疗方法也多种多样,大多数采用在拔牙创内放置抗生素类、消炎杀菌镇痛类药物,近年来也有尝试用中药粉剂或膏剂填充创口的报道^[27]。有学者在拔牙窝内充填氯己定凝胶,取得一定的效果。但凝胶中的药物缓慢释放易引起牙齿染色,而且氯己定的口感较差很多患者难以接受,临床应用范围有限^[28]。也有学者将明胶海绵中加入甲硝唑和碘仿来预防干槽症^[29]。还有学者将口腔组织补片植入拔除后的牙槽窝,也取得了一定的预防效果,但口腔组织补片价格较高,难以普遍推广应用^[30]。还有学者将加入甲硝唑的羟基磷灰石植入拔除后的牙槽窝,取得了一定的预防羟基磷灰石不可吸收,甚至发现在临床应用后拔牙创面愈合延迟^[31]。Ritzau等^[32]和Sekhar等^[33]通过前瞻、随机、双盲和有安慰剂对照研究,认为智齿拔除前和拔除后常规服用抗菌素与不服用任何药物的患者之间干槽症的发生率无显著差异。如不加区别地滥用抗生素还可增加细菌耐药、口腔菌群失调、二次感染、毒性作用和过敏反应等。

理想的预防干槽症牙槽窝填充材料应该具备:可以加速拔牙创愈合,促进高质量的血凝块形成;良好的可吸收性;生物相容性好;不引起异物和过敏反应;成本较低,易于保存。

组织工程领域常见的预防和治疗干槽症方法:

文献来源	治疗方法	结果	结论
黄代营等 ^[34] 《中国组织工程研究与临床康复》	HEAL-ALL(海奥)口腔组织补片	试验组无干槽症发生,对照组有6例干槽症发生,两组干槽症发生率的差异有显著性意义($P < 0.05$)。	对于复杂阻生牙拔除,损伤大、操作时间长的患者,为了预防其干槽症的发生,建议术后采用组织补片填入牙槽窝的方法。
塞敦翎等 ^[35] 《南华大学学报:医学版》	自体脱细胞组织补片	拔牙创内置入自体脱细胞组织补片效果>不放置任何填塞物的空白对照组>拔牙创内置入碘仿明胶海绵组	自体脱细胞组织补片局部应用对下颌阻生智齿拔除术后干槽症有一定预防作用。
白忠诚等 ^[13] 《中国组织工程研究与临床康复》	J-1型脱细胞自体真皮组织补片	拔牙后出血的百分比,血凝块留存率,拔牙窝内食物残渣残留百分比,干槽症发生率试验组均明显低于对照组。放置组织补片对术后肿胀和牙龈红肿无明显影响。	所有放置在拔牙窝内的组织补片与拔牙创周围组织附着紧密,未见脱落。
欧阳东等 ^[36] 《武警医学》	碱性成纤维细胞生长因子/胎儿骨(Bfgf/FB)复合骨	植入I、II号材料组均无干槽症发生,空白组有3例干槽症,发生率为10%。3组病例的一般情况,阻生类型、手术方时间和术后处理经均衡性检验,无显著性差异。	碱性成纤维细胞生长因子/胎儿骨(Bfgf/FB)复合骨的植入在预防干槽症中起到重要作用。

3.3 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶在干槽症预防中的应用

作者试验应用的重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶是一种高效的促细胞增殖多肽因子,对创伤细胞有明显的趋向活性,能加速肉芽组织形成,加快成纤维细胞增殖与胶原聚集,对创面具有促进修复和再生作用。近年来广泛应用烧伤及糖尿病足、压疮等慢性创面和新鲜创面,对创面愈合有良好修复的效果^[37-39]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶是很强的促血管壁细胞增殖因子,对血管内皮细胞具有趋化作用和促有丝分裂作用^[40]。还可以诱导毛细血管样的管腔形成,诱发拔牙创骨壁新毛细血管生长。从而显著增加肉芽组织毛细血管数量和血液流量,改善拔牙创骨壁微循环,增强拔牙创的抗感染能力,加速拔牙创的愈合,从而能起到预防干槽症的作用。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶还能够通过刺激骨髓间充质干细胞,使骨祖细胞的增殖,分化为成骨细胞,进而诱导成骨细胞分裂、增殖、合成骨基质^[41],使牙槽骨中成骨细胞活性增加,进而诱导生成新的骨小梁,促进骨生长及骨愈合的作用^[42]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶缩小拔牙窝,有效保护血凝块脱落。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶的各种生理功能在拔牙创愈合过程中起着重要作用,这些作用均有利于拔牙创的愈合,同时也起到预防干槽症发生的作用。有学者应用碱性成纤维细胞生长因子凝胶白色泡沫状冻干品试剂填塞拔牙窝来预防干槽症,有一定的疗效^[43]。

试验中试验组中拔牙创新生肉芽组织比对照组形成要早一两天。试验组有1例出现干槽症可能与拔牙窝内血凝块脱落有关。但使用重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶都是水溶液剂,存在着半衰期短、易污染、不易操作等缺点。而这次试验中应用重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶为碱性成纤维细胞生长因子成品,具有缓释作用,作用时间长、不易污染、易储存及操作方便的优点。

综上所述,牛碱性成纤维细胞生长因子能加快拔牙创愈合,降低干槽症的发生率。

作者贡献:试验设计及实施为第一作者,评估为全部作者,资料收集为第一、二、三作者。第一作者成文,第四作者审校,第一作者对文章负责。

利益冲突:课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求:参与试验的患病个体对试验过程完全知情同意,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”;干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。

医生资质:试验的实施者临床工作均在10年以上、职称在副主任医师以上,经过相关培训、同类病例既往完成50例次以上,成功率100%。

学术术语:干槽症-为下颌阻生牙拔除术后常见并发症,常给患者带来极大的痛苦。干槽症与局部感染、拔牙创伤、解剖因素和纤维蛋白溶解等综合因素有关。多数学者认为干槽症是一种混合感染,厌氧菌起到重要作用,通过全身或局部使用抗生素,可以降低干槽症的发病率。

作者声明:文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] 邱蔚六.口腔颌面外科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2008:96-98.
- [2] Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002; 31(3):309-317.
- [3] Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar osteitis: a comprehensive review of concepts and controversies. Int J Dent. 2010;2010:249073.
- [4] 张震康.口腔颌面外科学[M].北京:北京大学医学出版社,2007:112.
- [5] Clauser B, Barone R, Briccoli L, et al. Complications in surgical removal of mandibular third molars. rva Stomatol. 2009;58(7-8):359-366.
- [6] Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007;19(1):117-128.
- [7] Sridhar V, Wali GG, Shyla HN. Evaluation of the perioperative use of 0.2% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis after the extraction of impacted mandibular third molars: a clinical study. J Maxillofac Oral Surg. 2011; 10(2):101-111.
- [8] 黄素碧,易强英,张杰敏,等.重组牛碱性成纤维细胞生长因子与胰岛素联合应用治疗压疮创面:随机对照[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(7):1300-1304.
- [9] 程飏,付小兵,盛志勇,等.碱性成纤维细胞生长因子对肌成纤维细胞生长的作用及其对创面愈合的影响[J].中华医学杂志, 2002, 82(17):1187-1191.
- [10] Yuan Q, Kubo T, Doi K, et al. Effect of combined application of bFGF and inorganic polyphosphate on bioactivities of osteoblasts and initial bone regeneration. Acta Biomater. 2009; 5(5):1716-1724.
- [11] 刘晓花,商文芝,杜毅,等.体外培养成纤维生长因子对人牙周膜成纤维细胞生物学特性的影响[J].临床口腔医学杂志, 2006,22(6):339-341.
- [12] 王卓为,潘巨利,王学玖,等.口腔组织补片预防干槽症的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2012,9(4):169-170.
- [13] 白忠诚,施生根,李莉莉,等.脱细胞异体真皮组织补片在智齿拔除中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011,15(34):6457-6460.
- [14] 温宁,韩亮,陆怀秀,等.碱性成纤维细胞生长因子对阻生齿干槽症发生的预防试验[J].中国临床康复,2004,8(5):858-859.
- [15] 韩亮,储冰峰.碱性成纤维细胞生长因子预防下颌阻生齿拔除后干槽症发生[J].第四军医大学学报,1998,19(6):715-716.
- [16] Penarrocha M, Sanchis JM, Saez U, et al. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;92(3):260-264.

- [17] Ren YF, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(10):1909-1921.
- [18] Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Romero-Ruiz MM, et al. date on dry socket: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(1):81-5; 77-81..
- [19] Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head Face Med.* 2006;2:14.
- [20] 耿温琦. 下颌阻生智齿[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 171-184.
- [21] 许竞. 2种术式拔除下颌阻生第三磨牙术后干槽症及其发生机制探讨[J]. 广东牙病防治, 2011, 19(1):37-39.
- [22] Garcia AG, Grana PM, Sampedro FG, et al. Does oral contraceptive use affect the incidence of complications after extraction of a mandibular third molar?. *Br Dent J* 2003; 194 (8):453-455.
- [23] Monaco G, Staffolani C, Gatto MR, et al. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. *Eur J Oral Sci.* 1999;107(6): 437-441.
- [24] Al-Belasy FA. The relationship of "shisha" (water pipe) smoking to postextraction dry socket. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(1):10-14. PMID:14699542
- [25] Oginni FO. Dry socket: a prospective study of prevalent risk factors in a Nigerian population. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(11):2290-2295.
- [26] 薛法义, 郑创益. 盐酸米诺环素软膏对下颌低位水平阻生智齿拔除术后干槽症的预防作用分析[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(14): 77-78.
- [27] 刘洋, 彭树新, 蔡向平. 阻生齿干槽症的预防及治疗研究进展[J]. 心理医生(下半月版), 2012, 03:510-511.
- [28] Smith KG. Chlorhexidine gel reduces incidence of alveolar osteitis after extraction of the mandibular third molars. *Evid Based Dent.* 2009;10(2):54-55. PMID:19561584
- [29] 段红艳, 鲁伟, 高玉萍, 等. 甲硝唑碘仿明胶海绵在预防干槽症中的临床应用[J]. 口腔颌面外科杂志, 2012, 22(2):127-128.
- [30] 朱晓琴, 杨波, 王顺荣, 等. 胶原蛋白海绵置入拔牙创预防干槽症疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(18):4333-4334.
- [31] Xue ZX, Mao TQ. Using Metronidazole and Hydroxyapatite for preventing dry socket after extraction of impacted mandibular 3rd molar. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 1993; 2(1):1-2.
- [32] Ritzau M, Hilleru PS, Branebjerg PE, et al. Does metronidazole prevent alveolitis sicca dolorosa? A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992;21(5):299-302.
- [33] Sekhar CH, Narayanan V, Baig MF. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39(2):134-137.
- [34] 黄代营, 聂二民, 郭俊兵, 等. HEAL-ALL组织补片在拔牙后干槽症预防中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(29): 5409-5412.
- [35] 蹇敦翔, 钟亚萍, 李少芝, 等. 异体脱细胞组织补片预防干槽症的比较观察[J]. 南华大学学报: 医学版, 2008, 36(1):94-95.
- [36] 欧阳东, 王津平, 段建国, 等. 碱性成纤维细胞生长因子/胎儿骨(bFGF/FB)复合骨植入预防干槽症的疗效观察[J]. 武警医学, 2004, 15(5):335-337.
- [37] 郑宏庭, 方芳, 陈卫, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗糖尿病足: 随机对照疗效观察[J]. 中国临床康复, 2004, 8(30): 6564-6565.
- [38] 阳纯兵, 罗新中, 游贵方, 等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗深度烧伤创面的研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7(1):26-27.
- [39] 姚越苏, 费寸恩, 李祖成, 等. 不同剂量重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗创面的比较[J]. 中华烧伤杂志, 2001, 17(1):10-12.
- [40] Springer IN, Niehoff P, Açil Y, et al. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36(4): 210-217.
- [41] Park CJ, Clark SG, Lichtensteiger CA, et al. Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by chitosan scaffolds with and without bFGF. *Acta Biomater.* 2009;5(6): 1926-1936.
- [42] 温宁, 韩亮, 王忠义, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对拔牙后牙槽骨骨密度的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 1999, 15(16):411-413.
- [43] 孙静, 罗基花. 刮治法与碘仿纱条填充法对阻生智齿拔除后干槽症的疗效比较[J]. 井冈山医学专报, 2002, 9(3):37-38.