

环境因子的作用,如黏附分子、细胞外基质以及非胶原蛋白分子。各种细胞和生长因子间需精确配合、相互协作,才能重建根尖周膜新附着^[2-3]。

在根尖手术中应用引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR),能够促进牙骨质和牙槽骨的再生^[3]。Artzi等^[9]通过动物实验发现,在根尖手术中联合使用可吸收胶原膜和骨移植材料,其术后根尖部牙骨质和牙槽骨的再生量,要高于单独使用可吸收胶原膜和骨移植材料的。GTR能够限制上皮细胞和牙龈细胞的生长,促进牙周膜细胞的增殖,有利于根尖周膜和牙槽骨、牙骨质再生^[10]。在根尖周骨质大量被破坏后,根尖部的上皮细胞容易在根面形成长结合上皮,阻止根尖周膜新附着的形成^[11]。而生物屏障膜能阻止快速生长的上皮组织和结缔组织长入骨缺损区,防止长结合上皮的形成,为具有成骨能力的细胞提供生长空间,促进新骨再生^[12]。在临床上,屏障膜和骨移植材料在根尖手术中的应用,能够促进大范围根尖周病变(直径 ≥ 10 mm)、贯通性根尖周病变和牙周牙髓联合病变的理想愈合^[3,13-14]。Gurav等^[10]对1名42岁男性患者的根尖周炎患牙(根尖周透射影范围约30 mm \times 20 mm)实施根尖手术并应用GTR,2年后翻瓣取出钛钉时观察到了患牙根尖唇侧骨板再生;Dietrich等^[14]在22位临床患者口内的23个牙源性或牙周源性的骨缺损位点,植入骨替代材料并放置可吸收胶原膜,12个月通过影像学 and 临床检查(牙周探诊深度和附着水平)评估根尖周和牙周愈合结果,结果发现,其中19个骨缺损位点的愈合结果为成功愈合;而在牙周牙髓联合病变导致的骨缺损中,牙周探诊深度平均从术前的9.8 mm降至术后的4.0 mm,牙周附着水平平均增加了4.2 mm。但以上研究的不足之处在于,无法获得根尖周再生组织的组织学观察结果,来进一步证实根尖周膜、牙骨质和牙槽骨的再生情况。

3 根尖周膜新附着形成的影响因素

3.1 根管治疗

控制感染是根尖周病变愈合的首要因素,也是根管治疗的目标^[2]。临床上治疗根尖周病变的首选方法为根管治疗术,根管治疗的成功率为86%~98%^[15]。在Ricucci等^[16]的1项临床研究中,通过对77例病例进行临床、影像学和组织学评价后发

现,大部分病例获得了理想的愈合结果,同时在这些病例的根尖周组织中没有观察到炎症反应。由此可见,微生物感染在根尖周病变的发生发展中有重要作用。

完善的根管治疗是根尖周病变愈合的基础,也是实现根尖周膜新附着的前提。根管治疗过程中任何器械、材料、药物等超出根尖孔,都会刺激根尖周组织,影响病变愈合。在根管预备时,根管内的感染物质进入根尖周组织,亦会延迟病变愈合;在根管充填时,充填材料超出根尖孔,会导致炎性细胞浸润或纤维组织包绕,阻碍根尖周膜新附着的形成。

3.2 根尖倒充填材料

根尖倒充填旨在封闭根管末端,隔绝根管内病原微生物及其毒素和根尖周组织之间的通路^[17-18]。理想的倒充填材料除了要具备良好的封闭性、X线阻射性、稳定不易分解等性能之外,还要有良好的生物相容性,能够促进牙周膜细胞增殖,诱导根尖周膜新附着形成^[19-22]。在根尖手术后,牙周膜细胞将黏附于根尖切除的断面,与倒充填材料直接接触,进一步增殖并重建牙周膜纤维,所以根管倒充填材料对根尖周膜新附着的形成有重要作用。Chen等^[20]使用锥形束CT和显微CT观察了比格犬的55颗下颌前磨牙,对比分析了三氧化矿物凝聚体(mineral trioxide aggregate, MTA)和生物陶瓷类根管修复材料(endosequence root repair material, ERRM)作为根尖倒充填材料的根尖愈合情况,观察到两组中根尖切除断面均有牙骨质、牙周膜样组织和骨组织形成,但ERRM组中三者的形成量要高于MTA组。Baek等^[21]也通过动物实验评估了银汞合金、SuperEBA和MTA这3种倒充填材料对根尖手术后骨再生的影响,在术后4个月的根尖区组织切片的X线显微图片上,测得银汞合金组、SuperEBA组和MTA组的倒充填材料与新骨之间的距离分别为(1.290 \pm 0.386) mm、(0.756 \pm 0.581) mm、(0.397 \pm 0.278) mm,其中MTA组的测量值与牙周膜厚度相似,可能是新形成了牙周膜组织,因此认为,MTA更有利于根尖手术后的组织愈合。

3.3 生物屏障膜

在根尖周病变的愈合过程中,骨膜不仅是成骨细胞的来源,而且能阻挡上皮细胞向根面迁移,阻止纤维组织形成^[23]。但是在大范围(直径 ≥ 10 mm)或贯通性根尖周病变中,骨膜被炎症反

应破坏,失去其重要作用,从而导致病变纤维性愈合^[1,23]。生物屏障膜的应用可以阻挡牙龈上皮沿根面生长,引导具有形成新附着能力的牙周膜细胞优先占领根面,促进根尖周膜、牙骨质和牙槽骨再生。Chi等^[24]报道了1例左上第一磨牙远中颊侧牙龈反复出现窦道的病例,其在根管治疗失败后切除了远颊根,并在骨缺损区(10 mm×10 mm)植入自体冻干骨并覆盖来源于人胚盘的含有多种生长因子的生物膜材料,5个月后再次行近颊根根尖手术时观察发现,远颊根术区有明显的新骨再生。由此可见,在根尖手术中应用具有生物活性的膜材料,有利于根面附着组织的修复,而生物膜含有的生长因子发挥了非常重要的作用。Artzi等^[9]比较了联合使用胶原膜和骨移植材料实验组与单独使用骨移植材料实验组后发现,两组间牙骨质、牙槽骨的形成量并无明显差异,他们提出胶原膜才是促进根尖手术后组织再生的主要因素。这可能是由于,胶原膜的胶原基质和降解产物对牙周膜干细胞和骨间充质干细胞具有趋化作用,并且胶原膜能保护血凝块的完整性,可以增强细胞的迁移和增殖。综上所述,理想的屏障膜需具备以下特点:1)良好的生物相容性;2)选择性屏障作用;3)稳定性好、易于操作等^[2]。目前,临床上使用的生物屏障膜具有可吸收性,避免了手术二次取出的创伤。

3.4 骨移植材料

在大范围(直径 ≥ 10 mm)和贯通性根尖周病变的手术治疗中,通常会使用骨移植材料以促进新骨形成,包括自体骨和异体骨。骨移植材料具有骨形成或骨诱导能力,同时还具有空间占位效果,能够促进根尖部骨质再生^[8]。为了实现更稳定的组织再生,研究者逐渐将GTR和骨移植材料联合应用,期望达到更理想的结果,促进新附着形成。Artzi等^[9]和Dietrich等^[14]的研究都观察到了两者联合应用的优势。由于针对骨移植材料诱导牙周膜和牙骨质再生的组织学研究较少,因此有学者提出,在根尖手术中使用骨移植材料后,尽管影像学上有时会显示牙周膜组织的影像,但仍需组织学的研究来进一步证实才更为可靠^[3]。

3.5 生长因子

生长因子能诱导牙周膜干细胞分化,诱导组织再生;而炎症因子(如白细胞介素、肿瘤坏死因子)分泌的增加以及淋巴细胞和破骨细胞的增殖等,则会导致牙周膜干细胞成骨分化能力的下

降,从而影响牙骨质和牙槽骨再生。Dangaria等^[25]研究表明,成纤维细胞生长因子和结缔组织生长因子能够明显增强牙周膜前体细胞和牙乳头前体细胞表达I型胶原、III型胶原以及骨膜蛋白,并且能够诱导牙周膜前体细胞分化形成牙周膜样组织;而细胞黏附多肽则能增强牙乳头前体细胞的黏附和矿化能力;从而促进牙周膜和牙骨质、牙槽骨再生。Mao等^[26]发现,低浓度(0.01 ng·mL⁻¹)的白细胞介素-1 β 能够通过激活骨形态发生蛋白/Smad信号通路来提高牙周膜干细胞的成骨性能,而高浓度(0.05~6.25 ng·mL⁻¹)时则会抑制骨形态发生蛋白/Smad信号通路,激活核因子和丝裂原活化蛋白激酶信号分子,抑制牙周膜干细胞的成骨分化能力。

4 参考文献

- [1] Tsesis I, Rosen E, Tamse A, et al. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Endod*, 2011, 37(8):1039-1045.
- [2] Lin LM, Rosenberg PA. Repair and regeneration in endodontics[J]. *Int Endod J*, 2011, 44(10):889-906.
- [3] Lin L, Chen MY, Ricucci D, et al. Guided tissue regeneration in periapical surgery[J]. *J Endod*, 2010, 36(4):618-625.
- [4] Pecora G, De Leonardi D, Ibrahim N, et al. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a 'through and through' periradicular lesion[J]. *Int Endod J*, 2001, 34(3):189-197.
- [5] Menicanin D, Hynes K, Han J, et al. Cementum and periodontal ligament regeneration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 881:207-236.
- [6] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament[J]. *Lancet*, 2004, 364(9429):149-155.
- [7] 李红, 侯本祥. 持续性根尖周炎根外生物膜的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2013, 40(6):754-757.
Li H, Hou BX. Research progress on the extraradicular biofilm in persistent apical periodontitis[J]. *Int J Stomatol*, 2013, 40(6):754-757.
- [8] Deng Y, Zhu X, Yang J, et al. The effect of regeneration techniques on periapical surgery with different

- protocols for different lesion types: a Meta-analysis [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(2):239-246.
- [9] Artzi Z, Wasersprung N, Weinreb M, et al. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after endodontic surgery: an *in vivo* study in the cat[J]. *J Endod*, 2012, 38(2):163-169.
- [10] Gurav AN, Shete AR, Naiktari R. Treatment of a large periradicular defect using guided tissue regeneration: a case report of 2 years follow-up and surgical re-entry[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2015, 19(6):701-704.
- [11] Song M, Kim SG, Lee SJ, et al. Prognostic factors of clinical outcomes in endodontic microsurgery: a prospective study[J]. *J Endod*, 2013, 39(12):1491-1497.
- [12] Garrett K, Kerr M, Hartwell G, et al. The effect of bioresorbable matrix barrier in endodontic surgery on the rate of periapical healing: an *in vivo* study[J]. *J Endod*, 2002, 28(7):503-506.
- [13] Sánchez-Torres A, Sánchez-Garcés MÁ, Gay-Escoda C. Materials and prognostic factors of bone regeneration in periapical surgery: a systematic review[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014, 19(4):e419-e425.
- [14] Dietrich T, Zunker P, Dietrich D, et al. Periapical and periodontal healing after osseous grafting and guided tissue regeneration treatment of apicomarginal defects in periradicular surgery: results after 12 months[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(4):474-482.
- [15] 王娟, 唐志娟, 李谨, 等. 根管治疗后伴或不伴根尖周炎患牙根管内微生物群落的比较分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2014, 49(10):607-613.
Wang J, Tang ZH, Li J, et al. Comparison of the intraradicular bacterial community structures of teeth with or without post-treatment periapical periodontitis[J]. *Chin J Stomatol*, 2014, 49(10):607-613.
- [16] Ricucci D, Lin LM, Spångberg LS. Wound healing of apical tissues after root canal therapy: a long-term clinical, radiographic, and histopathologic observation study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 108(4):609-621.
- [17] Li H, Zhai F, Zhang R, et al. Evaluation of microsurgery with SuperEBA as root-end filling material for treating post-treatment endodontic disease: a 2-year retrospective study[J]. *J Endod*, 2014, 40(3):345-350.
- [18] Balto H, Al-Nazhan S. Attachment of human periodontal ligament fibroblasts to 3 different root-end filling materials: scanning electron microscope observation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(2):222-227.
- [19] 王霄. 根尖手术的临床进展和意义[J]. *国际口腔医学杂志*, 2012, 39(3):281-285, 289.
Wang X. Clinical progress and its significance in current apical surgery[J]. *Int J Stomatol*, 2012, 39(3):281-285, 289.
- [20] Chen I, Karabucak B, Wang C, et al. Healing after root-end microsurgery by using mineral trioxide aggregate and a new calcium silicate-based bioceramic material as root-end filling materials in dogs[J]. *J Endod*, 2015, 41(3):389-399.
- [21] Baek SH, Lee WC, Setzer FC, et al. Periapical bone regeneration after endodontic microsurgery with three different root-end filling materials: amalgam, SuperEBA, and mineral trioxide aggregate[J]. *J Endod*, 2010, 36(8):1323-1325.
- [22] Gupta SK, Saxena P, Pant VA, et al. Adhesion and biologic behavior of human periodontal fibroblast cells to resin ionomer Geristore: a comparative analysis[J]. *Dent Traumatol*, 2013, 29(5):389-393.
- [23] Song M, Kim SG, Shin SJ, et al. The influence of bone tissue deficiency on the outcome of endodontic microsurgery: a prospective study[J]. *J Endod*, 2013, 39(11):1341-1345.
- [24] Chi CS, Andrade DB, Kim SG, et al. Guided tissue regeneration in endodontic surgery by using a bioactive resorbable membrane[J]. *J Endod*, 2015, 41(4):559-562.
- [25] Dangaria SJ, Ito Y, Walker C, et al. Extracellular matrix-mediated differentiation of periodontal progenitor cells[J]. *Differentiation*, 2009, 78(2/3):79-90.
- [26] Mao CY, Wang YG, Zhang X, et al. Double-edged-sword effect of IL-1 β on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells via crosstalk between the NF- κ B, MAPK and BMP/Smad signaling pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2296.

(本文编辑 张玉楠)