

自固化磷酸钙人工骨复合骨形成蛋白 在牙槽骨缺损修复中的应用

邓汉龙¹ 朱 静¹ 潘可凤² 刘昌胜³

1. 上海市口腔病防治院 (200031)

2. 同济大学口腔医学院 (200072)

3. 上海瑞邦生物材料有限公司

【摘要】 目的 探讨自固化磷酸钙人工骨(autosolidification calcium phosphate cement, ACPC)复合骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)对牙槽骨缺损修复的生物学作用。方法 将 ACPC/BMP 即刻植入拔牙术后患者牙槽创口,随访 24 周,通过临床检查和 CCD 数字化摄片观察牙槽骨缺损修复情况。结果 实验位点无炎症、过敏和毒性反应发生,实验组患者牙槽骨量吸收较空白对照组少,外形维持较好。结论 BMP/ACPC 复合骨兼具骨的引导性和诱导性,可促进新骨沉积钙化,即刻植入拔牙创利于增加牙槽骨量,维持牙槽外形,但材料降解性存在不足。

【关键词】 自固化磷酸钙人工骨 骨形成蛋白 牙槽骨缺损

Application of Autosolidification Calcium Phosphate Cement with Bone Morphogenetic Protein in Repairing Alveolar Bone Defects

Deng Hanlong¹ Zhu Jing¹ Pan Kefeng² Liu Changsheng³

1. Shanghai Stomatology Disease Center (200031)

2. Institute of Stomatology, Tongji University (200072)

3. Shanghai Rebone Biomaterials Company

【Abstract】Objective To study the effects of artificial bone composition of autosolidification calcium phosphate cement with bone morphogenetic protein on rehabilitation alveolar socket bone defects in clinic. **Methods** In Clinic, we immediately implant ACPC/BMP into the extraction socket, and the results were evaluated with general observation and X-ray for 24 weeks. **Result** No apparent inflammation was observed during the observation periods, and the height and width of alveolar were maintained better than the control. **Conclusion** The results suggest that ACPC/BMP had osteoconductivity and could promote osteoinduction. It could be used as a material for enhancing alveolar bone defects repairing.

【Key words】 autosolidification calcium phosphate cement bone morphogenetic protein alveolar defects

自固化磷酸钙人工骨 (Autosolidification Calcium Phosphate Cement, ACPC) 属非陶瓷型羟基磷灰石类人工骨,安全可靠,具有骨引导性和载药性能。骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein,

BMP) 是已知的所有生长因子中对骨的形成作用最强的生长因子。本实验选择自固化磷酸钙人工骨复合骨形成蛋白 (ACPC/BMP) 进行临床试验,采用大体观测和数字化影像学方法,研究 ACPC/BMP 在

修复牙槽骨骨质缺损中的作用,评价其在人的牙齿拔除后牙槽骨缺损修复中的临床可行性。

材料与amp;方法

一、材料

ACPC,(粉 1 克、液 1ml 独立包装)上海瑞邦生物材料有限公司;BMP,上海瑞邦生物材料有限公司;VOCO pac 牙周塞治剂,宏信医疗器械公司;CCD 数字化 X 线投照成像系统及配套分析软件 Sery-A-Ray。

二、实验方法

1. 分组和对照:

选择因正畸、外伤、龋病、残根而需要拔牙者(牙周病除外),要求无其他系统性疾病,配合积极,可按时定期复诊。将患者随机分为实验组和对照组,实验组 20 例,对照组 10 例。实验组拔牙后牙槽窝内置入 ACPC/BMP,对照组设计为空白对照,术中不使用人工骨材料。

2. 手术方法和步骤

拔牙前 1/5000 高锰酸钾溶液漱口,0.1%洗必泰消毒口腔及面中下部。

实验组:局麻下拔除实验位点的牙齿,肾上腺素纱布充分止血后,调和人工骨材料,(0.5mg BMP/1g 粉/1ml 液),紧密填塞于充分止血后的骨缺损内,高度与牙槽嵴顶平齐。温纱布覆盖创口加速材料固化,两侧牙龈缝合,收缩创口,上置牙周塞治剂。一周内进软食,一周后拆线。

对照组:按常规拔除患牙,创口内不放置人工骨材料,两侧牙龈缝合,收缩创口,上置牙周塞治剂。一周内进软食,一周后拆线。

3. 观察方法

术后 1 周、4 周、12 周复诊,临床观察软组织反应,有无创口的裂开、红肿、化脓,有无毒副反应,观察材料的移位、脱落情况及牙槽嵴的外形变化;同时进行影像学检查,以常规角度、距离、时间、强度投照,拍摄 CCD 图像,观察拔牙窝骨缺损区植入材料与周围骨的结合情况、骨密度和牙槽嵴的高度。

结 果

1. 临床观察

实验组:术中与术后患者无不适感。术后 1 周复诊,面部对称,无红肿。牙周塞治剂完好覆盖于创口,拆除塞治剂及缝线,可见牙周、牙龈无明显红肿,创口有明显收缩趋势,但仍见有 ACPC/BMP 人工骨的暴露,在磨牙区暴露面积约 2mm×3mm,在前磨牙和切牙区暴露面积约 2mm×2mm。探及材料质地硬,无松动。牙槽外形无明显变化。术后 4 周观察,见创口继续收缩,30%创口基本闭合,70%仍可见约 1mm×1mm 大小的软组织孔隙,可探及人工骨材料。牙槽高度宽度无明显变化。术后 12 周观察,牙龈色泽质地均正常、无压痛,牙槽外形得以维持。3 例磨牙龈创口仍未闭合,可探及材料稳固,炎症反应不明显,进行第二次手术降低材料高度,并再次拉拢牙龈褥式缝合。二次手术后 2 周,牙龈软组织闭合,牙槽宽度无明显变化,高度略有降低。

对照组:术中与术后患者无不适感。术后 1 周,拔牙创面基本愈合,牙龈质地较脆,颜色较正常偏红,高低不平,中部凹陷明显,牙槽高度宽度无明显变化。术后 4 周创面完全闭合,牙龈粉红致密,尚未完全平复,牙槽嵴顶水平面高度由中部开始轻微凹陷,宽度略变窄。术后 12 周牙龈软组织完全恢复,牙槽有所狭窄低平。

2. 影像学观察

实验组:植入的人工骨 ACPC/BMP 材料呈 X 线阻射影。术后 1 周,材料与周围骨质紧密接触,界限较清楚,两者间无低密度透射影像,材料高度与牙槽嵴顶基本平齐,材料邻近的骨质疏松,骨小梁稀疏细小;术后 4 周,材料与周围骨间的界限开始模糊,周围骨质密度较前增加,骨小梁增粗,排列方向无明显一致性,材料高度与牙槽嵴顶平齐;术后 12 周,材料与骨融合较前紧密,材料周围的骨质密度增加,骨小梁继续粗大,排列方向规律仍不明显,高度保持与与牙槽嵴顶平齐。

对照组:术后 1 周,拔牙窝骨缺损境界清晰,未见新生骨;术后 4 周,可见新骨生成,骨小梁相对纤细,紊乱,原牙槽窝界限仍可辨出,牙槽嵴顶高度不足;术后 12 周,新生骨趋于成熟,骨小梁粗大整齐,牙槽嵴高度下降明显。



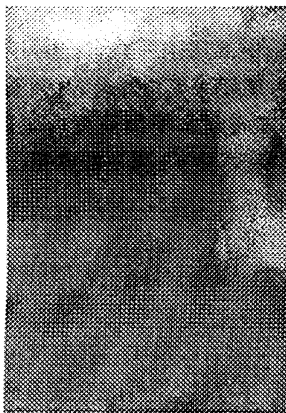
实验组: 术后 1 周



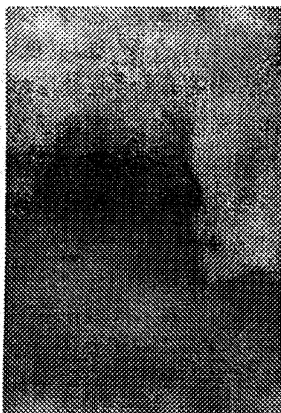
术后 4 周



术后 12 周



对照组: 术后 1 周



术后 4 周



术后 12 周

讨 论

牙槽骨是高度可塑性组织,随着牙齿的萌出、乳牙的替换、恒牙的移动脱落、咀嚼功能等生理活动,是全身骨骼中变化最活跃的部分,其改建过程与成骨细胞和破骨细胞关系密切。拔牙创的正常愈合过程中,牙槽嵴顶骨质通常吸收大约 1/3,牙槽窝变浅,拔牙术后 3 个月,新生骨达到吸收的牙槽嵴顶水平^[1]。萎缩性牙槽嵴的修复和治疗是当前口腔颌域亟待解决的问题,采用外科手术保留和增高牙槽嵴是主要的发展趋势,其治疗有两个方面:采用手术方法增高牙槽嵴的高度,或预防性治疗,在拔牙术后牙槽窝内即刻植入异体成形材料,防止或延缓牙槽嵴

在拔牙术后的快速吸收^[2]。第一种方法难度大,耗时长,而预防性治疗正逐步展现出其自身的优越性。

ACPC 作为非陶瓷型羟基磷灰石类人工骨,由固相和液相调和而成,固化反应产物为羟基磷灰石。反应可在机体内常温下进行,仅轻微放热,并可自行调节酸碱度维持在中性水平,安全可靠。该材料生物相容性较好,无免疫排异现象,可与种植床呈骨性结合,具有骨引导性、载药性能和一定的降解性能,并且临床操作简便,现已逐步获得医学领域认可^[3-11]。

BMP 是一种低分子糖蛋白,1965 年由 Urist 首先发现,并于 1979 年从鼠胫骨脱钙骨基质中成功分离。BMP 是已知的所有生长因子中对骨的形成作用最强的生长因子,可诱导未分化间充质细胞、肌源性

细胞、成骨前体细胞等向骨-软骨细胞分化,在骨及牙齿的生长发育和创作修复中发挥着重要作用^[12,13,14]。

ACPC/BMP 复合骨植入患者拔牙创之后,未见患者出现明显的炎症过敏反应,随着术后观察时间的延长,材料与牙槽窝骨壁逐渐融合,显示出良好的组织相容性。术后 12 周时,多数患者牙槽外形维持较好,软组织愈合完全。但 X 线检查显示材料的降解不明显,总体积在 12 周内变化不明显,可能与 ACPC 的结构有关。材料固化后孔隙率为 25~29%,主要孔径小于 10 μm 。孙明林等将孔隙率为 44.55 的磷酸钙人工骨植入兔桡骨干骨缺损,材料的降解较明显,但仍然不能满足新骨生长的要求^[15]。拔牙创的正常愈合通常为 3 个月,材料长期不能完全降解会影响新骨的生长和改建,此时是否可以进行缺失牙位的义齿的修复,以及上部修复体对含有复合人工骨的牙槽嵴有何影响,如何找到合适降解速率的人工骨材料,这些尚待进一步的研究。

CCD 数字化 X 线投照成像系统,在临床工作中,X 线检查是了解骨质发育和病变情况的最常用的手段,对明确诊断、选择治疗和估计预后有着极为重要的意义。近几十年来,计算机科学的发展促进了直接数字化影像技术在临床中的应用。该技术可分为两类:基于 CCD 板的系统(charge-coupled device-based sensor)和基于 PSP 板的系统(photostimulable phosphor plate)。两者共同的特点是都能快速获取拍摄图像,无需传统的暗室操作系统;辐射剂量大大降低,对患者的危害小;得到的图像为数字化形式,图像的检索、贮存和传送十分方便快捷^[16]。本实验中,使用 CCD 数字化 X 线投照成像系统及配套分析软件 Sery-A-Ray 采集数据,获得了较清晰的图像,容易分辨各时间段患者术区的骨质密度变化。

本研究提示,ACPC/BMP 人工骨具有良好的组织相容性,即刻植入合适患者的拔牙创有利于增加牙槽骨量,维持牙槽外形;CCD 数字化 X 线投照成像系统及配套分析软件 Sery-A-Ray 能够满足临床需要,与普通 X 线摄相比,是一种更加完全有效的检测手段。

参考文献

- 1 Maeno M, Mead PE, Kelly C, et al. The role of BMP-4 and GTAT-2 in the induction and differentiation of hematopoietic mesoderm in *Xenopus laevis*. *Bone*. 1996,88;1965-1972
- 2 Kusumoto K, Bessho K, Fujimura K, et al. Intramuscular osteoinduction and bone marrow formation by the implantation of rhBMP-2 with atelopeptide type 1 collagen. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997,35:433-437
- 3 刘昌胜,沈卫,顾燕芳.非陶瓷羟基磷灰石人工骨的研究. *化工进展*. 1996,1:10-14
- 4 王文波,陈中伟,陈统一,等.羟基磷灰石水尼的体外生物学安全性试验. *上海生物医学工程*, 1996,(17)4:8-12
- 5 Miyamoto Y, Ishikawa K, Takechi M, et al. Soft tissue response of calcium phosphate cements. *Bioceramics*. 1996,9:263-266
- 6 Takechi M, Miyamoto Y, Ishikawa K, et al. Initial histological evaluation of anti-washout type fast-setting calcium phosphate cement following subcutaneous implantation. *Biomaterials*. 1998,19:2057-2063
- 7 Kurashina K, Kurita H, Kotani A, et al. Experimental cranioplasty and skeletal augmentation using an α -tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dibasic/tetracalcium phosphate monoxide cement: a preliminary short-term experiment in rabbits. *Biomaterials*. 1998,19:701-706
- 8 Fujikawa K, Sugawara A, Murai S, et al. Histopathological reaction of calcium phosphate cement in periodontal bone defect. *Dent Mater J*. 1995,14(1):45-57
- 9 Otsuka M, Matsuda Y, Fox JL, et al. A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement 9: Effects of the mixing solution volume on anticancer drug release from homogeneous drug-loaded cement. *J Pharm Sci*. 1995,84(6):733-736
- 10 Otsuka M, Nakahigashi Y, Matsuda Y, et al. A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement 7: Effect of biological factor on

- indomethacin release from the cement loaded on bovine bone. *J Pharm Sci.* 1994, 83(11): 1569-1573
- 11 Otsuka M, Matsuda Y, Suwa Y, et al. A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement5: Drug release behavior from a heterogeneous drug-loaded cement containing an anticancer drug. *J Pharm Sci.* 1994, 83(11):1565-1568
- 12 Ahrens M, Ankenbauer T, Schroder D, et al. Expression of human BMP-2 or-4 in murine mesenchymal progenitor C3H10T1/2 cells mesenchymal cell lineages. *DNA Cell Biol.* 1993, 12(10):871-880
- 13 Yamaguchi A, Katagiri T, Ikeda T, et al. Recombinant human Bone Morphogenetic Protein 2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro. *J Cell Biol.* 1991, 113(3):681-687
- 14 Richard DJ, Sullivan TA, Shenker BJ, et al. Induction of rapid osteoblast differentiation in rat bone marrow stromal cell culture by dexamethasone and BMP-2. *Dev Biol.* 1994, 161:218
- 15 孙明林, 胡蕴玉, 贾新斌, 等. 磷酸钙骨水泥/骨形态发生蛋白复合人工骨的生物相容性. 第四军医大学学报. 2001, 22(11):1006-1009
- 16 Grondahl HG, Wenzel A, Borg E, et al. An image plate system for digital intra-oral radiography. *Dent Update.* 1996, 23:334-337

(收稿日期:02-08-13)