

中国
口腔
医学
年鉴

第十一卷

四川出版集团·四川科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国口腔医学年鉴. 第 11 卷/四川大学华西医大主编.
成都:四川科学技术出版社,2004.2

ISBN 7-5364-5473-2

I. 中… II. 四… III. 口腔科学-中国-年鉴
IV. R78-54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 008964 号

中国口腔医学年鉴(第十一卷)

编著者 《中国口腔医学年鉴》编辑委员会

责任编辑 任维丽 薛玉萍(特约)

责任出版 邓一羽

出版发行 四川出版集团·四川科学技术出版社

成都盐道街 3 号 邮政编码 610012

开 本 787mm×1092mm 1/16

印张 17.5 字数 400 千 插页 2

印 刷 郫县犀浦印刷厂

版 次 2004 年 2 月成都第一版

印 次 2004 年 2 月成都第一次印刷

印 数 1-1 600 册

定 价 50.00 元

ISBN 7-5364-5473-2

■ 版权所有·翻印必究 ■

■ 本书如有缺页、破损、装订错误,请寄回印刷厂调换。

■ 如需购本书,请与本社邮购组联系。

地址/成都盐道街 3 号

邮政编码/610012

《中国口腔医学年鉴》第十一卷编辑委员会

名誉主编 王翰章 张锡泽 郑麟蕃 徐君伍 朱希涛

张震康 邱蔚六 王大章 樊明文

主 编 周学东

副 主 编 俞光岩 张志愿 边 专 赵铤民 凌均荣

编 委(按姓氏笔画排序)

于世凤 北京大学教授
马轩祥 第四军医大学教授
马绪臣 北京大学教授
牛忠英 解放军第 306 医院教授
王 兴 北京大学教授
王大章 四川大学教授
王兆元 中国医科大学教授
王邦康 首都医科大学教授
王松灵 首都医科大学教授
王美青 第四军医大学教授
王翰章 四川大学教授
史俊南 第四军医大学教授
田卫东 四川大学教授
石 冰 四川大学教授
石四箴 同济大学教授
边 专 武汉大学教授
刘 正 上海第二医科大学教授
刘天佳 四川大学教授
刘宝林 第四军医大学教授
孙大麟 上海第二医科大学教授
朱希涛 北京大学教授
朱洪水 江西医学院教授
余绍明 第四军医大学教授
吴亚菲 四川大学教授

吴军正 第四军医大学教授
吴求亮 浙江大学教授
张志愿 上海第二医科大学教授
张连云 天津医科大学教授
张念光 香港大学教授
张富强 上海第二医科大学教授
张锡泽 上海第二医科大学教授
张蕴惠 四川大学教授
张震康 北京大学教授
李秉琦 四川大学教授
李金荣 武汉大学教授
杨丕山 山东大学教授
杨壮群 西安交通大学教授
汪说之 武汉大学教授
邱蔚六 上海第二医科大学教授
陈扬熙 四川大学教授
周学东 四川大学教授
周树夏 第四军医大学教授
易新竹 四川大学教授
林友港 香港牙医学会会长
欧阳曙 吉林大学教授
罗颂椒 四川大学教授
郑麟蕃 北京大学教授
俞光岩 北京大学教授

官 苹 四川大学教授
赵士芳 浙江大学教授
赵云凤 四川大学教授
赵志河 四川大学教授
赵铤民 第四军医大学教授
凌均荣 中山大学教授
唐荣银 第四军医大学教授
徐 芸 昆明医学院教授
徐君伍 第四军医大学教授
徐勇忠 吉林大学教授
郭 伟 上海第二医科大学教授
高文信 吉林大学教授
巢永烈 四川大学教授
章锦才 广东省口腔医院教授

章魁华 北京大学教授
黄洪章 中山大学教授
傅民魁 北京大学教授
曾祥龙 北京大学教授
温玉明 四川大学教授
程祥荣 武汉大学教授
樊明文 武汉大学教授
潘可风 同济大学教授
翦新春 中南大学教授
颜景芳 中华口腔医学会编审
薛 森 上海第二医科大学教授
魏世成 四川大学教授
F. C. Smales 香港大学教授

编委助理(按姓氏笔画排序)

万呼春 四川大学
王 力 山东大学
王建平 首都医科大学
邓嘉胤 天津医科大学
江复华 中华口腔医学会
池志雄 中山大学
张颖丽 吉林大学
杨 春 昆明医学院
杨淑芳 中国医科大学
杨巍巍 北京大学

苏剑生 同济大学
陈 智 武汉大学
陈尚文 江西医学院
陈振忠 浙江大学
陈新群 中南大学
欧 尧 广东省口腔医院
郑家伟 上海第二医科大学
赵军宽 西安交通大学
曹鸿涛 第四军医大学
薛玉萍 四川大学

《中国口腔医学年鉴》编辑部

主 任 魏世成
副主任 薛玉萍

序 言

《中国口腔医学年鉴》是我国口腔医学界的一部史记性、综合性和资料密集型的连续出版物,是我国口腔医学建设和发展阶段的重要工具书和参考书。1984年创刊,每两年出版1卷,旨在记录和反映每两年之间我国口腔医学发展史中的大事件,迄今已出版了10卷。为了充分体现《年鉴》的年度性和史记性,及时准确地记载每年度我国口腔医学发展的动态,《年鉴》编委会在多方征求意见的基础上研究决定,《年鉴》从第十一卷起改版为每年1卷。本卷为第十一卷,选材时限为2002年1~12月。

本卷设回顾、论坛、全国优秀博士学位论文摘登、文选·述评、口腔医学文献题录索引、教育、人物、口腔医学组织机构、记事及特载等10个栏目,其中部分栏目分别由我国口腔医学专家撰写。在回顾栏目,对2002年我国在牙体牙髓病学、牙周病学、口腔修复学、唾液腺肿瘤、唇腭裂病因学、口腔医学信息学等专业研究方面的发展概况及其主要成果进行了回顾与展望;在论坛栏目,对2002年我国口腔医学中的一些新颖的专题研究进行了全面综述及展望性评论;在新增的“全国优秀博士学位论文摘登”栏目,登载了国家教育部、国务院学位委员会评选出的、获奖者自行摘录的两篇口腔医学全国优秀博士学位论文;在文选·述评栏目各篇,由口腔医学专家精选我国公开发行的口腔医学、生物医学、药学以及其他综合医学、高校学报等期刊中,能代表我国口腔医学发展水平和成就的主要论著并予以评述;在口腔医学文献题录栏目,收录了2002年我国口腔医学、生物医学、药学以及其他综合医学、高校学报等期刊中有关口腔医学方面的主要文献题录,并按学科对其进行了分类;在教育栏目,登载了2002年获我国口腔医学博士学位人员的名录以及授予单位、导师和研究课题等;在口腔医学组织机构栏目,介绍了2002年中华口腔医学会部分专业委员会新一届委员会成员名单,新成立的地方口腔医学会等;在人物栏目,登载了2002年我国新增列的博士研究生导师及口腔医学部分专家的简介;在记事栏目,收录了2002年内在我国召开的国际、国内学术会议,我国口腔医学院(系)科技成果获奖及获科研基金资助简况等;在特载栏目登载的《我国口腔卫生人力资源和口腔卫生服务发展现状》一文中,许多资料在国内是首次出现,弥足珍贵。

本卷在编撰过程中得到了全国各口腔医学兄弟院校及其专家们的热诚支持,并给予了許多有益的建议,在此表示感谢。为进一步丰富本书的内容,提高本书的质量,衷心欢迎广大读者对本书提出宝贵的意见。

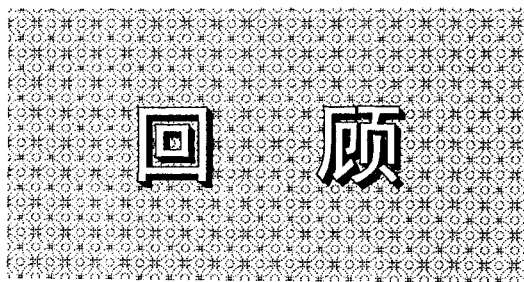
《中国口腔医学年鉴》第十一卷编辑委员会

2004年1月

目次

回 顾	1	口腔生物力学	69
牙体牙髓病学研究回顾	1	口腔修复学	70
牙周再生治疗的细胞学及其调控 机制的研究回顾与展望	7	口腔正畸学	74
口腔修复学回顾	11	口腔种植学	79
唾液腺肿瘤研究回顾与展望	13	口腔颌面部肿瘤学	81
唇腭裂病因学研究回顾与展望	17	口腔颌面部创伤及整复外科学	84
口腔医学信息学回顾与展望	21	唇裂与腭裂	86
论 坛	25	颞下颌关节疾病与正颌外科学	87
口腔医学本科教学改革的探索与实践	25	口腔颌面医学影像学	89
变形链球菌基因型和表型多样性的意义	30	口腔材料学	91
口腔颌面部血管瘤及血管畸形的分类、 鉴别、治疗和展望	33	口腔医学文献题录索引	94
端侧吻合术在面神经上的应用	37	口腔医学教育	94
口腔医学美学的再认识	40	口腔医学心理学	95
全国优秀博士学位论文摘登	45	口腔解剖生理学	96
抗人血管内皮生长因子单链抗体的构建、 表达及活性鉴定	45	拾 学	97
细胞因子在颞下颌关节紊乱病中的作用	48	口腔组织病理学	98
文选·述评	51	口腔微生物学与免疫学	104
拾 学	51	牙体硬组织非龋性疾病	107
口腔组织病理学	52	龋病学	110
口腔微生物学	54	牙髓根尖周病学	113
口腔生物化学	55	牙周病学	120
口腔免疫学	57	口腔黏膜病学	125
口腔分子生物学	59	儿童口腔医学	129
牙体牙髓病学	60	老年口腔医学	132
牙周病学	62	口腔预防医学	133
口腔黏膜病学	64	牙体缺损的修复	136
老年口腔医学	66	牙列缺损的修复(固定桥与可摘局部义齿)	140
口腔预防及儿童口腔医学	67	牙列缺失的修复(全口义齿)	142
		口腔正畸学	143
		口腔种植学	150
		口腔颌面外科一般手术	154
		牙及牙槽外科学	155
		口腔颌面部感染	157

口腔颌面部肿瘤学·····	159	杨明达·····	215
口腔颌面部损伤学·····	165	汪竹平·····	216
口腔颌面部整复外科学·····	168	沈子华·····	216
唇裂与腭裂·····	173	沈文微·····	216
正颌外科学·····	176	肖晓蓉·····	217
颞下颌关节疾病·····	178	陈 智·····	217
唾液腺疾病·····	181	周汝俊·····	218
口腔颌面部神经疾病·····	183	庞劲凡·····	218
口腔颌面外科麻醉学·····	185	易新铨·····	219
口腔医学美学美容学·····	187	林 野·····	219
口腔颌面医学影像学·····	187	范 兵·····	220
口腔材料学·····	190	徐 芸·····	220
口腔医疗器械设备·····	195	徐慧芬·····	221
口腔药理学·····	196	袁文化·····	221
口腔护理学·····	200	郭 琦·····	221
教 育 ·····	202	曹家信·····	222
2002 年已获口腔医学博士学位人员		梁景平·····	222
名录·····	202	黄宗仁·····	223
人 物 ·····	207	彭适生·····	223
丁 寅·····	207	曾光明·····	224
马 莲·····	207	蒋蕴华·····	224
王佐林·····	208	廖运茂·····	224
王昌美·····	208	逝世人物 ·····	225
王能安·····	209	朱宣智·····	225
冯希平·····	209	口腔医学组织机构 ·····	226
卢 利·····	210	记 事 ·····	230
史书俊·····	210	口腔医学学术会议·····	230
史宗道·····	210	短 讯·····	236
刘善学·····	211	我国口腔医学院(系)、口腔医院科技成果	
吕培军·····	211	获奖及获科研基金资助简况·····	238
孙才均·····	212	出版动态·····	252
孙善珍·····	212	特 载 ·····	256
齐仕珍·····	213	我国口腔卫生人力资源和口腔卫生服务	
吴葆萱·····	213	的发展现状·····	256
宋一平·····	214	索 引 ·····	266
张志君·····	214		
束 蓉·····	215		



牙体牙髓病学研究回顾

四川大学华西口腔医学院 周学东 李继遥

2002年,我国的牙体牙髓病学专家们利用现代研究技术,从病因、病理、发病机制、预防和治疗新技术等方面对牙体牙髓病学进行了深入的研究,并取得了可喜的进展。

一、牙体病学研究

(一) 龋病病原微生物学研究

变形链球菌(*S. mutans*)仍是龋病病因学研究的重点,主要表现为从分子水平研究变形链球菌的鉴定方法、致病特征、黏附特征等方面。用分子生物学的方法鉴定细菌快速可靠、特异性强。针对变形链球菌葡聚糖酶(*dexA*)基因序列,建立了一种临床检测致龋性变形链球菌的定量PCR法。

病原菌的定植和传播是研究其致病特征的重要方面。健康新生儿口腔正常微生物的早期定植研究表明,唾液链球菌(*S. salivarius*)和缓症链球菌(*S. mitis*)为其早期定植优势细菌,白色假丝酵母菌(*C. albicans*)为优势真菌。喂养方式对新生儿口腔优势菌群的组成和数量无明显影响。沈阳地区儿童变形链球菌群细菌母子传播的初步研究表明,儿童口腔中56.5%

的*S. mutans*基因型与母亲的一致,而且母亲与儿童唾液*S. mutans*计数水平呈正相关关系。

变形链球菌的遗传多态性与龋病发生关系的研究,从基因水平分析了不同龋敏感人群变形链球菌血清c型临床分离株的致龋性差异,并对其遗传多态性进行了分析。在针对不同毒力的、血清c型变形链球菌临床分离株的、葡糖基转移酶和表面蛋白A区遗传多态性分析的两项研究中,均发现有基因型的差异,这为高致龋毒力株遗传特征的深入研究奠定了基础。

在黏附研究方面,通过基因重组技术成功纯化出变形链球菌*gbpA*的葡聚糖结合区GBD肽段,并证实此重组蛋白具有葡聚糖结合功能;从变形链球菌Ingbritt(血清c)培养液上清中获得了纯化的葡聚糖结合蛋白B。对猛性龋儿童的变形链球菌和表兄链球菌(*S. sobrinus*)临床分离株的初始黏附能力研究表明,变形链球菌的初始黏附能力强于表兄链球菌,猛性龋儿童变形链球菌和表兄链球菌临床株的初始黏附能力与非猛性龋儿童无差别。

血链球菌在龋病发生中的作用同样备

受关注。对血链球菌生物膜形成过程中的死菌/活菌黏附的研究显示,在血链球菌生物膜形成的初期,死菌的黏附百分比高于活菌,死菌的疏水性能、红血球凝集能力均强于活菌。这表明在生物膜形成的初期,死菌可能比活菌更容易黏附于固体表面。

(二) 龋病预防研究

1. 免疫防龋研究 免疫防龋仍然是龋病预防研究的热门课题,主要集中在核酸疫苗防龋方面。变形链球菌有两种主要抗原蛋白:葡糖基转移酶(GTF)和表面蛋白抗原(Pac)。DNA疫苗的研制主要针对这两种抗原。DNA疫苗具有免疫性强,制备简单,免疫应答持久、安全等特点。DNA疫苗克服了全菌疫苗安全性差、亚单位疫苗免疫原性弱,多肽疫苗制备困难、免疫原性不足等弱点,使免疫防龋研究进入了一个新的时期。

pcDNA3-*gtf* B 防龋疫苗的构建和动物实验研究:通过 DNA 体外重组技术构建携带有葡糖基转移酶抗原基因的重组质粒 pcDNA3-*gtf* B,并证明其在哺乳动物细胞中能正确地转录和表达。在动物实验中,pcDNA3-*gtf* B 疫苗经股四头肌注射后产生的血清 IgG 抗体水平,明显高于鼻腔灌注组和颌下腺腺周注射组,且鼻腔灌注组和颌下腺腺周注射组间的血清 IgG 抗体水平无显著性差异。腺周注射能最有效地激发特异性唾液 sIgA 抗体的产生,其免疫效果明显优于经股四头肌注射和颌下腺腺周注射组。

pCIA-P DNA 防龋疫苗免疫效果的动物实验研究:在检测 pCIA-P DNA 防龋疫苗经鼻黏膜免疫定菌鼠的效果时发现,该途径免疫定菌鼠可以有效地预防龋病的发生。在将 pCIA-P DNA 经股四头肌肌肉注射、颌下腺区皮下注射和颊黏膜下注射免

疫定菌鼠时发现,重组质粒经颌下腺区皮下注射和颊黏膜注射,可显著地提高唾液中抗 Pac-IgA 水平和血清中特异性抗 Pac-IgG 水平;重组质粒免疫定菌鼠后能显著降低定菌鼠龋损计分。

pcDNA3-*pac* A/pcDNA3-*pac* P 免疫定菌鼠的研究:pcDNA3-*pac* A/pcDNA3-*pac* P 重组质粒,可以诱导机体产生高水平的唾液 sIgA 和血清 IgG 抗体。即该重组质粒可作为有效的免疫原,诱导机体特异性的黏膜免疫应答。

pGLUA-P 防龋 DNA 疫苗的研制与动物防龋实验研究:通过体外 DNA 重组技术构建了融合防龋 DNA 疫苗 pGLUA-P。在进一步的动物实验中还发现,pGLUA-P 和 pCIA-P 免疫组均产生明显的抗 Pac 抗体;颌下腺腺周围皮下注射接种 pGLUA-P 的防龋效果,明显较颌下腺腺周围皮下注射接种 pCIA-P 和股四头肌注射接种 pGLUA-P 的效果好。

CTLA4 靶向融合防龋 DNA 疫苗的初步研制:采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)成功构建和编码了人细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 信号肽和胞外区基因的质粒 pGCTLA,为该疫苗的进一步研究奠定了基础。

2. 天然药物防龋研究 我国天然药物资源十分丰富,而具有防龋作用的天然药物毒副作用轻微,正成为龋病预防研究的热点。目前,防龋药物的研究主要以全面、系统为特征,研究手段也更加先进。已有许多研究表明,天然药物对口腔主要龋病细菌的致病性具有不同程度的抑制作用,对釉质脱矿和再矿化也有一定的影响,显示了良好的抗龋应用前景。

黄芩能抑制变形链球菌、血链球菌和粘性放线菌等细菌的生长,能有效抑制血

链球菌、粘性放线菌产生不溶性葡聚糖。除三七外,川芎、血藤和五倍子等 11 种天然药物对粘性放线菌的生长都有一定的抑制作用,其中又以槟榔和蜂房的作用较强。茶多酚、三七、大黄、蜂房和血藤对粘性放线菌的产酸具有一定的抑制能力,而黄芩、槟榔、川芎、五倍子、白芷和儿茶对粘性放线菌的产酸则没有明显的抑制作用。蜂胶能阻碍釉质脱矿,五倍子能抑制牙本质龋损中的胶原分解,二者均能阻挠龋损的进程。槟榔、茶多酚、川芎、大黄、蜂房、黄芩、三七、血藤、五倍子和儿茶对内氏放线菌的生长和产酸都有一定的抑制作用。大黄能有效地抑制变形链球菌、粘性放线菌和血链球菌的生长,能抑制变形链球菌产生水不溶性葡聚糖。

(三)牙体病治疗研究

窝洞洞形设计、窝洞修复材料固位以及窝洞修复后的边缘微漏,是 2002 年牙体修复学研究的重点。在研究体外牙 5 种洞形设计对复合体及光固化玻璃离子水门汀(LGIC)充填的 V 类洞边缘渗漏的影响时发现,复合体修复的洞壁封闭性较 LGIC 更佳,V 类洞洞缘角不可制备过大。用银汞合金和复合树脂修复下颌第一磨牙 5 种近中邻殆面 II 类复合洞型,采用三维有限元法对修复体承受垂直和侧向力后所产生的应力进行分析,结果发现用银汞合金作修复,洞型设计以有固位沟狭孔洞型较好;用复合树脂修复时,洞型设计以无固位沟狭孔洞型较好。

放射性龋因其累及牙数和部位的特殊性,治疗存在一定的难度。一项 15 例放射性龋损行 Ketac-Molar 和 Fuji IX 修复体修复 2 年的研究表明,Ketac-Molar 和 Fuji IX 修复体修复 2 年的完好率分别为 51.7% 和 52.3%,差异无显著性。Ketac-Molar 和 Fuji

IX 修复体治疗失败及其缺陷主要发生在术后 2 年内,失败的主要原因是修复体脱落,而缺陷则表现为修复体边缘着色。研究证实,上述两种材料修复治疗放射性龋完好率较高,实用性较强,其中 Fuji IX 优于 Ketac-Molar。

银汞合金修复的安全性一直备受关注。16 例银汞合金修复前后各时间点唾液汞量的测量表明,银汞合金修复后的 1 天之内,唾液总汞、无机汞量比修复前的基线值高,修复后 1 周又基本恢复到基线水平,以后各时间点基本稳定在基线水平,而有机汞在银汞合金修复前后基本无变化。

有关早期釉质龋、牙本质龋脱矿和再矿化的研究较少,氟化物、微量元素仍是研究重点。如氯化钠溶液对人牙根面、牙本质早期龋再矿化作用的影响的研究表明,用 NaCl 溶液处理人牙根面早期龋以后,牙根面再矿化效果明显增强,NaCl 溶液对早期龋表面无不良影响。另一项 Fluor Protector 对饮料所致釉质脱矿的抑制作用研究则显示,Fluor Protector 能显著地抑制饮料的脱矿作用。

激光在牙体病治疗中的应用也是临床牙体病的研究热点。脉冲 Nd:YAG 激光对釉质耐磨性的影响研究显示,釉质在激光照射下出现熔融与再结晶现象,变得表面粗糙,晶体结构疏松,耐磨性及硬度降低。此外,激光照射后牙本质的形态变化、激光根管内照射与牙根表面温度变化的关系、激光照射牙面引起牙髓腔内温度变化等研究均表明,激光照射牙体组织时存在最适能量密度,激光治疗的安全性值得注意。

在非龋性牙体硬组织病方面,楔状缺损和牙本质敏感症的报道较多。393 例楔状缺损的调查分析表明,楔状缺损与咬合面磨损的发病率具有相关性,楔状缺损深

度与咬合面磨损指数在一定范围内呈正相关关系,男性、年龄增加与楔状缺损和磨损的发病率、程度均呈正相关关系。在楔状缺损与磨损同时发生的患者中,用力刷牙、横刷牙刷牙和咀嚼硬物等为发病的危险因素。

有关老年患者楔状缺损与咬合力关系的研究表明,楔状缺损患牙的咬合力低于无楔状缺损牙。上颌第一前磨牙楔状缺损的最高殆接触强度高于同名正常牙,楔状缺损组中的第一磨牙和第一前磨牙相对于邻牙的最高殆接触强度增高。

102例(214个患牙)牙本质敏感症临床分析显示,我国牙本质敏感症的主要病因为牙颌面磨损,中老年多发,女略多于男,多发牙为下颌磨牙。牙本质敏感症的临床流行病学特点与国外有较大差异。

牙本质敏感症的治疗研究主要在药物治疗和激光治疗两个方面,长期疗效仍不肯定。109例牙本质敏感症患者极固宁脱敏治疗疗效观察显示,即刻总有效率为97.10%,一个月有效率为92.69%的。扫描电镜观察到牙本质横断面牙本质小管为结晶状物质封闭。另一研究也显示,极固宁治疗牙本质敏感症的中远期疗效较好。

二、牙髓根尖周病学研究

(一)牙髓生物学研究

牙髓、牙本质发育和损伤修复机制是牙髓生物学领域的重要研究方向,进展较快。在牙质发育矿化方面,采用PCR、免疫组化、原位杂交、Western印迹和Northern印迹等手段,对骨形成蛋白(BMP)、TGF- β 等生长因子及其受体,Smad、Notch等信号分子,Msx-1、Msx-2、AP-1、小鼠核心结合因子- $\alpha 1$ (*cbf- $\alpha 1$*)、Dlx-1~2等转录因子,釉原蛋白、成釉蛋白、金属基质蛋白酶、OC、ALP、

OPN、骨唾蛋白(BSP)、大鼠牙本质基质蛋白-1(DMP-1)、DSP、牙本质涎磷蛋白(DSPP)等细胞外基质蛋白以及牙质发育矿化的调控机制进行了较为系统、深入的研究,主要表现如下。

从小鼠牙胚cDNA文库中筛选到小鼠釉基质特异蛋白-成釉蛋白基因的cDNA全序列,为进一步研究牙发育特异性打下了基础。

遗传性乳光牙本质的致病基因已定位在4q21区域。通过对天津塘沽地区回族家系13名成员外周血DNA染色体4q21上的8个短串联重复序列多态性标记STRPs,作荧光标记PCR等位片段分析,用lod连锁分析法分析该家系致病基因位点与上述8个STRPs的连锁关系,表明该家系致病基因定位在染色体4q21上,与国外报道一致。

观察骨形成蛋白特异的细胞内信号转导分子Smad-1在人牙乳头细胞内的表达及信号转位过程,发现转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和重组人骨形成蛋白-2(hBMP-2)均可刺激Smad-1蛋白表达。这提示BMP-2在牙乳头细胞内信号传递可能是通过Smad-1转位至核内,从而引起基因表达的实现。

用TGF- $\beta 1$ 和骨形成蛋白-2(BMP-2)处理17天胎龄的小鼠下颌第一磨牙牙胚发现,TGF- $\beta 1$ 或BMP-2加肝素可诱导牙乳头周边细胞发生极化,并分泌胞外基质;TGF- $\beta 1$ 或BMP-2单独加入时未见细胞极化,但基质分泌增加。这表明TGF- $\beta 1$ 和BMP-2均能诱导成牙本质细胞的细胞分化和分泌功能。

TGF- β I型和II型受体在鼠磨牙牙胚发育过程中的研究表明,T β R I、T β R II在鼠磨牙牙胚发育过程中呈时间-空间特异

性分布,分布模式与其配体 TGF- β 1 ~ 3 蛋白的分布模式基本一致。研究提示,T β R I、T β R II 在成釉器的早期形态发生、成釉细胞和成牙本质细胞的分化过程中发挥重要作用。

骨唾蛋白和骨连接蛋白(ON)在正常年轻恒牙及龋患牙中分布的研究显示,BSP 和 ON 均在正常恒牙的成牙本质细胞及前期牙本质细胞中表达,且在牙髓中央和牙髓周围组织的表达强度有显著性差异。在龋患牙中,BSP 牙髓外层着色依然显著高于中央区,且 BSP 抗体在第 2、3 期牙本质交界处呈强阳性反应。ON 在龋患牙中普遍表达,在第 3 期牙本质中表达不明显。研究表明,BSP 和 ON 可能参与了第 2 期牙本质的形成,第 3 期牙本质形成可能与 BSP 有关而与 ON 无关。

年轻恒牙牙根发育过程的研究表明,随着年轻恒牙牙根的逐渐发育,Ⅲ型胶原在牙髓中的表达逐渐减弱,因而可能参与牙根的发育。

犬恒牙牙根发育过程中各组织中凋亡细胞的分布情况研究表明,在牙根发育时期的成牙本质细胞、牙髓组织、牙乳头组织、上皮根鞘、牙槽骨组织中有特异性细胞凋亡发生。即细胞凋亡在牙根发育过程中的发生具有时空特异性,细胞凋亡在牙根形态形成过程中发挥重要的生理作用。

DMP-1 单克隆抗体的制备、鉴定及其在牙胚发育过程中的表达研究表明,DMP-1 在大鼠磨牙发育过程中的分布具有时空特异性,能促进牙本质矿化诱导前成釉细胞向成釉细胞分化。

人牙本质唾液蛋白的抗体制备和组织表达研究显示,相对分子质量(M_r) 6×10^4 左右的牙本质唾液蛋白抗血清效价可达 1:100 000,且在人牙胚中有表达。

已从小鼠牙胚组织中成功地克隆到了 *cbf-a1* 成熟肽编码区的 cDNA,表明新生小鼠的牙胚组织中有 *cbf-a1* 基因的表达。

此外,甲状旁腺激素(PTH)对人牙乳头间充质细胞骨钙素分泌的影响研究显示,PTH 可促进人牙乳头间充质细胞的分化和矿化,促进牙本质或牙本质样基质的形成。

在牙髓损伤机制的研究中,深入探讨了致病毒力因子内毒素(LPS)、细菌夹膜、膜泡的致病作用及其与临床症状的关系。有许多生物因子参与了牙本质的损伤修复。

观察人牙髓细胞(HDP)热休克模型及正常 HDP 受到 LPS、TNF- β 及复合树脂浸出液的细胞毒刺激后的噻唑蓝(MTT)值发现,在受到 LPS、TNF- β 及复合树脂浸出液的细胞毒作用后,经过热休克处理的 HDP 的 MTT 值显著高于未经热处理的 HDP,这提示热处理可提高 HDP 的抗细胞毒能力。

核转录因子 NF- κ B 在正常牙髓组织含量较少,在牙髓炎症模型中表达增加。这就提示 NF- κ B 可能是牙髓炎发病过程中的一种重要的调控因子。

Fas-FasL 在牙髓炎症过程中的分布显示,在正常牙髓组织中 Fas 表达量不高,FasL 呈阴性表达;而在牙髓炎症过程中,两者均呈阳性表达。即在牙髓炎症过程中,细胞凋亡可能是通过 LPS 等因素介导使牙髓组织细胞膜上的 Fas 和 FasL 的表达量增加,从而通过其介导的信号转导途径引起的。

根尖周炎渗出液中 IL-1 β 、PGE $_2$ 的检测及临床相关性研究显示,IL-1 β 、PGE $_2$ 主要参与根尖周炎急性期炎症反应,并在其病变过程中发挥重要作用。

大量的体外实验、动物实验表明,纤维

黏连蛋白可能在修复性牙本质形成过程中起重要的调节作用。降钙素基因相关肽(CGRP)能有效地刺激牙髓细胞的分化,促进牙本质矿化形成。CGRP表达增高将有助于修复性牙本质形成,而牙本质陶瓷粉(CDP)、非胶原蛋白复合材料(CDP/NCPs)也能促进修复性牙本质形成。

在牙髓组织工程方面,已经成功地进行成牙本质原代细胞的原代培养。即用外源性人端粒酶逆转录酶(hTERT)转染原代牙本质细胞样细胞,转染细胞表达hTERT mRNA及其蛋白,同时端粒酶活性转为阳性,为建立永生化细胞系奠定了基础。

(二)牙髓尖周病治疗研究

根管的清理和成型是保证根管治疗质量的关键,而弯曲根管的预备是根管预备的难点。在用3种镍钛机动系统预备体外下颌磨牙近中64个弯曲根管,观察预备后牙弯曲根管的成形效果时发现,Flexofile和Quantec SC组牙本质切削面积和根管中心的偏移均为最大,与LightSpeed和ProFile组间的差异具有显著性;Quantec SC组在根尖区有过度切削;根中段远中侧的牙本质最小厚度在Flexofile组为最小,与LightSpeed组间的差异具有非常显著性;在根中段,Flexofile组中87%的根管中心移向远中侧,镍钛各组中,仅1/3的根管中心移向远中。研究表明,Flexofile组预备弯曲根管的根尖和根中段成形不良,使用LightSpeed和ProFile组则可获得良好的成形。

另一项弯曲根管预备的研究是使用平衡力法预备根管,并以逐步后退技术为对照。两组在根管预备中无器械折断。试验组无根尖阻塞、台阶形成等并发症发生,根管偏移少,能较好地维持根管的弯曲度和走向。对照组1例有台阶形成,发生根管

偏移的明显多于试验组。该研究表明,平衡力法预备弯曲根管可以缩短操作时间,较好地维持根管的定向和弯曲度,减少根管偏移。

36个体外下颌第一恒磨牙根管弯曲度研究表明,大多数的近中根管在2个观察方向均显示出不同程度的弯曲。弯曲多发生于根中1/3,近远中向的近中颊根管弯曲度最高,颊舌向的近中颊、舌根管可在根尖1/3处显示出第二弯曲度,弯曲程度均高于同一根管的第一弯曲度。大多数的远中根管无明显的弯曲,且多是单根管。

通过对声波、超声波、用手根管器械预备弯曲根管的比较研究发现,3种器械根管预备效果无显著性差异。

通过对临床常用扩锉器械的根管清理效果比较发现,超声扩锉与K型钻和H型锉效果最好,K型钻与K型锉交替使用次之,单纯扩或锉不能有效进行根管清理。建议临床采用K型钻和H型锉交替预备根管。

机用镍钛锉与手用K型锉根管预备的临床应用研究显示:对于单根管牙,机用镍钛锉进行根管预备,所用时间与传统手用K型锉根管预备相比无显著差异;对于双根管牙及磨牙而言,机用镍钛锉进行根管预备所用时间明显少于使用传统手用K型锉根管预备的时间;根管预备1周内,机用镍钛锉根管预备与传统手用K型锉根管预备术后反应无显著差异,显示了机用镍钛锉省时省力的优点。

手感法和电测法确定根管工作长度的比较研究显示,电测法比手感法的测量准确度高,且不受患牙情况影响,但手感法的准确度基本能满足正常临床需要。

对牙髓尖周病失败病例的再处理是临床牙髓病治疗的难点,根管显微镜与超声

器械结合为此类病例的再治疗提供了新途径。超声技术去除根管内异物 177 例 214 个患牙的临床研究显示,超声技术去除根管内断针、充填物、内桩钉的疗效分别为 76.6%、99.9%、100%。

对 77 个牙 107 个牙根急、慢性根尖周病患者根管治疗后 7 年~10 年的追踪观察显示,痊愈率为 88.79%,年龄在 50 岁以下者的疗效明显高于 50 岁以上者,性别、牙位等因素对远期疗效无明显影响。

这就证明了根管治疗术仍是治疗根尖周病的最理想的方法。

回顾本年度的工作,我国在牙体牙髓病学研究方面取得了许多可喜的成就,但也要看到与国际水平存在的差距。在不断引入最新研究方法、手段的同时,也要注意研究的科学设计和研究深度,特别要注意基础研究与临床研究的结合,注重提高临床研究的质量。

牙周再生治疗的细胞学及其调控机制的研究回顾与展望

山东大学口腔医学院 杨丕山 李 纾

牙周组织再生(periodontal tissue regeneration, PTR)是指在各种病理条件下,受到破坏的牙周组织在多种内外因素的作用下重新形成具有生理及解剖意义的牙周附着关系、牙骨质及牙槽骨。自 1976 年 Melcher 首先提出 PTR 的可能性设想以来,有效地促进牙周组织再生的研究取得了很大的进展。然而牙周组织的再生过程十分复杂,尽管目前诞生了许多促进牙周组织再生的理论和方法,牙周病治疗的结果,大多仍是病损组织的修复,而非真正意义上的组织再生。目前有关专家认为,评价 PTR 至少应包括 4 个标准:①冠方功能性封闭上皮的重建,但不超过 2 mm 长;②新的结缔组织纤维(sharpey fibers)应与原暴露的牙根面相连,重新形成牙周膜和龈牙纤维复合体(dentogingival fiber complex);③在原暴露的牙根面形成新的无细胞纤维性牙骨质;④重新恢复牙槽骨的高度,距釉质牙骨质界 2 mm 以内。从这 4 条标准来看,牙周组

织的再生过程中应该包含多种细胞类型及调节因子的参与。

一、牙周组织细胞学研究

在牙周组织的重建和修复过程中,具有再生能力的牙周前体细胞(progenitors)首先占据牙根面,然后进行足够的冠向迁移是牙周组织再生的关键。研究表明,许多细胞参与了此过程,但主要细胞类型为牙周膜成纤维细胞。病变牙周组织的愈合趋向取决于不同细胞成分在牙根面的竞争性定居。若牙龈成纤维细胞首先占据牙根面则导致牙根吸收或纤维性愈合,若成骨细胞首先定居牙根面则形成骨粘连,只有牙周膜细胞首先占据牙根面才能形成新的牙周膜、牙骨质及牙槽骨。因此,有关参与牙周组织再生的各种细胞及其亚型在功能及表型上的差异的研究正日益受到专家们的重视。

应用体外细胞培养技术对牙龈和牙周

膜成纤维细胞生物学特性进行的研究表明,牙周细胞在增殖、生长方式及矿化能力等方面都存在着明显的差异。有专家通过对6例患者的牙龈和牙周膜成纤维细胞的碱性磷酸酶活性测定结果认为,在同一个体中,牙周膜成纤维细胞的增殖、生长及矿化明显高于牙龈成纤维细胞,二者具有显著性差异。应用免疫细胞化学及原位杂交等技术对这两种细胞的Ⅰ、Ⅲ型胶原和骨唾蛋白、骨钙素、骨桥素、骨连接蛋白及表皮生长因子受体等的检测表明:牙周膜成纤维细胞的这几种矿化相关蛋白及表皮生长因子受体的表达均呈阳性;而牙龈成纤维细胞仅表达骨连接蛋白及少量的Ⅰ型胶原,矿化特异性蛋白及表皮生长因子受体则不表达或呈弱阳性表达。这提示两种成纤维细胞在牙周组织的再生过程中具有不同的生物学作用。

二、釉质蛋白与牙周组织再生

釉质蛋白(enamel matrix proteins, EMPs)是一组来自上皮根鞘的蛋白质,主要位于胚胎发育时期的釉质中,可促进釉质正常矿化。研究表明,由EMPs诱导的再生牙周组织,结构和功能更接近于健康牙周组织,再生过程也与牙周组织的胚胎发育过程类似。因此EMPs在牙周病治疗中的应用颇受重视,其诱导牙组织再生被认为是继引导组织再生手术后的另一种能真正获得牙周再生的方法。

在狗前牙牙根的缺损部位应用猪的EMPs,可见无细胞性牙骨质形成并牢固附着于牙本质;而在对照组则只形成细胞性牙骨质,且附着松弛。这表明EMPs参与无细胞性牙骨质的形成,并具有促进无细胞性牙骨质再生的功能。将EMPs和其他基质蛋白局部应用于猴牙中,结果在应用

均质EMPs或含有疏水性相对低分子质量的EMPs的酸性基质提取物的部位,无细胞性牙骨质得到完全再生,且牢固附着于牙本质,并有可伸入新形成的牙槽骨的胶原纤维穿过;而在应用其他基质蛋白的部位,只有少量新牙骨质形成,且无新牙槽骨形成。

在应用EMPs和可吸收性生物膜引导组织再生方法治疗16位患者同颌的对应牙位的深层牙周骨缺损时发现,这两种方法均可使牙周探诊深度和临床附着水平得到明显改善。同时在整个用EMPs治疗的实验过程中,患牙无不良反应,则说明机体对EMPs有较好的组织相容性。采用组织块法培养人牙周膜细胞(PDLC),酶联免疫测定(ELISA)法测定EMPs对PDLC分泌内源性转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的浓度效应和时间效应,探讨EMPs剂量变化和作用时间变化对人牙周膜细胞内源性转化生长因子- $\beta 1$ 分泌的影响,结果实验组PDLC分泌TGF- $\beta 1$ 明显高于对照组,且有浓度依赖性。在EMPs作用的前4天,PDLC分泌TGF- $\beta 1$ 的能力增长很快,从而证明EMPs能有效地促进PDLC分泌TGF- $\beta 1$ 。

从目前的研究现况来看,EMPs不仅可诱导牙周膜细胞、牙囊细胞等的增殖和分化,而且还可促进包括无细胞性牙骨质、牙周膜和牙槽骨在内的牙周组织达到完全再生,且使其类似于自然的胚胎发育过程,但在作用机制等方面尚需进行深入的研究。

三、生长因子与牙周组织再生

多肽生长因子是一类在组织损伤修复过程中起重要作用的生物递质,直接或间接地参与组织损伤修复的全过程。目前,与牙周组织损伤愈合有关的生长因子主要有血小板源性生长因子、碱性成纤维细胞

生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子和骨形成蛋白等。体内外研究证实,几种生长因子单独或协同作用,能有效地提高牙周膜成纤维细胞的细胞活性,促进牙周组织损伤的修复。

研究表皮生长因子(EGF)对人牙周膜细胞的增殖与碱性磷酸酶(ALP)活性表达的影响,可采用噻唑蓝(MTT)和 ALP 活性检测法,观察不同质量浓度的 EGF 在 24、48、72 小时对体外培养的第 3 代人牙周膜细胞(PDLCs)的作用,并与对照组进行比较。在 24 小时 ~ 72 小时,0.1 $\mu\text{g/L}$ ~ 5 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 可显著抑制 PDLCs 的增殖;10 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 培养 48 小时对 PDLCs 的增殖有促进作用,培养 72 小时对 PDLCs 的增殖有稳定作用;0.1、0.5 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 可显著抑制 PDLCs 的 ALP 活性;1 $\mu\text{g/L}$ ~ 10 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 在 24 小时内可显著增强 PDLCs 的 ALP 活性,培养 48 和 72 小时有稳定 ALP 活性的作用。研究证实,在一定的作用时间内,10 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 对 PDLCs 的生长和分化可同时具有促进作用,并为 EGF 应用于牙周组织的再生与修复提供了实验依据。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对体外培养的人 PDLC 增殖、细胞周期、DNA 合成及 ALP 的活性具有重要的作用,且呈剂量依赖性。流式细胞仪(FCM)对细胞周期时相分析结果显示,经 bFGF 作用后,人 PDLC 的 DNA 合成量(S%)显著升高, G_1 % 降低,反映细胞增殖活力的增殖指数 PrI 值($S + G_2M$)% 增高。由此可见,bFGF 能促进人 PDLC 的增殖和 DNA 合成,而这一作用可能是通过促使处于 G_1 期的 PDLC 进入 S 期来实现的。研究还表明,胰岛素样生长因子(IGF)可增加人 PDLC 骨钙素的分泌,rhIGF 和 bFGF 联合作用时其促增

殖作用较两种因子在相同浓度时单独应用效果更为明显,且重组人骨形成蛋白-2(rh-BMP-2)和 bFGF 联合应用可增强人 PDLC 的 ALP 活性。

转化生长因子- β (TGF- β)和 rhBMP-2 对人牙周膜成纤维细胞(hPDLCs)的增殖和分化具有重要作用。TGF- β 和 rhBMP-2 单独、同时和相继应用,对培养的 hPDLCs 增殖、ALP 活性、骨钙素(OC)合成及矿化结节形成作用的研究结果显示:TGF- β 刺激 hPDLCs 增殖,对 ALP 活性、OC 合成和矿化结节形成无明显影响;rhBMP-2 对 hPDLCs 增殖无明显作用,但却显著提高其 ALP 活性,刺激 OC 合成和矿化结节形成。两者同时应用时对细胞的增殖和分化作用居于单独作用之间;先应用 TGF- β 对随后 rhBMP-2 的促分化作用无明显影响,先应用 rhBMP-2 再应用 TGF- β 对 hPDLCs 的分化具有显著的刺激作用。因此 rhBMP-2 能刺激 hPDLCs 表达成骨细胞表型,TGF- β 对 BMP-2 诱导的细胞分化具有明显的刺激作用。两者可能在促进 hPDLCs 向成骨细胞表型分化的不同阶段发挥作用。胰岛素和 TGF- β 均能增强人 PDL 细胞的分化和总蛋白合成功能,二者联合应用有协同效应。

四、炎症递质与牙周组织再生

牙菌斑细菌是牙周炎发生的始动因子。研究表明,除控制菌斑外,还可以通过调节宿主反应来辅助治疗牙周炎。在宿主反应过程中,组织破坏性酶如基质金属蛋白酶、弹性蛋白酶等,炎症递质和细胞因子如 PGE_2 、IL-1、TNF- β 等起着非常重要的作用,介导了牙周组织的破坏。四环素类药物、NSAID、IL-1Ra、sIL-1R、抗 TNF- β 单克隆抗体和 sTNFR 等可以选择性地阻断这些活性物质对牙周组织的破坏,对牙周病的

再生性治疗起到良好的辅助治疗作用。

五、组织工程技术在牙周再生治疗中的探索

牙周组织再生过程是一个细胞、递质 (mediators) 和胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相互作用的复杂的生物过程。许多细胞成分参与了此过程, 如结缔组织的成纤维细胞、成牙骨质细胞、血管内皮细胞, 等等。组织再生时这些细胞必须与各种可溶性的递质相互作用, 再生的启动、持续与完成都是受控于期间的递质与细胞、细胞与细胞的相互作用。有关这一网络的启动与调节信号, 目前了解甚少。损伤牙周组织的愈合趋向至少与 3 个非完全独立的因素有关: ①细胞类型的定位, ②活化这些功能性细胞的可溶性递质, ③随细胞功能性变化不断调整的 ECM。

组织工程 (tissue engineering) 是应用分子生物学、细胞生物学和工程学的原理, 研究、开发修复和改善损伤组织及其功能的生物替代的一门学科。它的诞生是继细胞生物学和分子生物学之后, 生命科学发展史上又一新的里程碑, 标志着医学将走出器官移植的范畴, 进入制造组织和器官的新时代。牙周组织工程是随着一般组织工程的发展, 基于以上对牙周组织再生过程的新的认识而逐步发展起来的一种促进牙周组织再生的新技术, 有着良好的发展和应用前景。随着研究的不断深入, 牙周组织工程必将促使牙周组织再生的概念及临床应用发生根本性的变化。

从胶原中分离出来的一种具有细胞高亲和力的黏附肽 P-15, 能够传递机械性或化学性刺激。将 P-15 固定于三维模板-胎牛无机骨质 (particulate bovine anorganic bone mineral, ABM) 上发现, ABM-P-15 有

利于细胞的生长, DNA 及蛋白质合成活跃, PDLC 呈三维立体生长并形成类似于牙周膜的有序纤维。据此研究者们认为, 这种 ABM-P-15 复合物能够模拟 PDLC 增殖和分化的体内环境。将 PDLC 与胶原-聚乙烯-乙烯基乙醇 (EVA) 杂合体进行复合培养, 则 PDLC 能够在 I 型胶原涂层的 EVA 表面黏附、伸展, 并且能够分泌 I 型胶原及纤维黏连蛋白 (fibronectin, FN); 而在无胶原改性的 EVA 上 PDLC 生长不佳, 因此这种胶原改性的 EVA 能够作为细胞载体。应用国产胶原膜 BME10-X 与 hPDLc 进行复合培养, 在第 7、14 天进行组织学及扫描电镜、透射电镜观察, 结果 hPDLc 可在 BME10-X 上贴附、增殖和分泌大量的细胞外基质, 并可复层生长形成纤维组织结构, 基本形成具有活性细胞及其基质的膜样组织, 且 BME10-X 在培养 1 周即出现可见的吸收。因此 BME10-X 具有良好的生物相容性, 可作为牙周膜细胞的生物载体应用于牙周组织工程。

六、展望

近年来, 促进牙周组织再生的研究主要包括 3 个方面: 牙龈上皮及其结缔组织的生长优势的抑制, 即膜引导组织再生 (membrane guided tissue regeneration, MGTR) 技术; 牙周前体细胞再生潜能的激活, 包括细胞移植及细胞因子对前体细胞活性的调控作用; 病变组织的去除, 包括外科翻瓣术及牙根面平整。简言之, 可以将牙周组织再生方法概括为引导法 (conductive approach)、诱导法 (inductive approach) 及细胞法 (cell-based approach)。国产屏障膜的开发研制是引导组织再生术得以推广应用的基础条件; 釉质蛋白、多肽生长因子的最佳应用载体、应用剂量和方式及其安全