

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.013

· 综述 ·

牙髓切断术与冠髓再生的研究进展

邱滢, 李祥伟

吉林大学口腔医院牙体牙髓病科, 吉林 长春(130000)

【摘要】 冠髓再生是一种以干细胞和支架结构代替盖髓剂,并将其置于牙髓切断术后的健康根髓组织断面上,最终使牙冠部分的牙髓-牙本质复合体得以再生的方法。本文以牙髓切断术为背景,就冠髓再生的意义、生理学基础及其应用与挑战作一综述,以期为牙髓再生相关研究提供新思路。文献复习结果表明,将传统的牙髓切断术与干细胞生物学和组织工程学相结合,利用健康根髓的组织修复潜能进行冠髓再生,能有效地促进牙本质和部分牙髓再生。近年随着牙髓再生相关研究的深入,其面临的诸多挑战也逐渐显露,不仅需要筛选出能够安全有效地促进牙髓干细胞增殖分化的处理方式,还要继续探索适用于髓室结构、功能多元化的支架材料。

【关键词】 牙髓切断术; 冠髓再生; 根髓; 盖髓剂; 三氧化物聚合体; iRoot生物陶瓷; 牙髓再生; 牙髓干细胞; 牙髓-牙本质复合体; 水凝胶支架

【中图分类号】 R781.05 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0813-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 邱滢,李祥伟.牙髓切断术与冠髓再生的研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(12):813-816.

Research progress of pulpotomy and crown pulp regeneration QIU Ying, LI Xiangwei. Department of Endodontics, Stomatological Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China.

Corresponding author: LI Xiangwei, Email: lixiangwei@126.com, Tel: 86-431-88796031

【Abstract】 Crown pulp regeneration is a method to replace the pulp-capping agent with stem cells and scaffold structures, which are placed on the section of healthy root pulp tissue after pulpotomy to regenerate the pulp-dentin complex in the crown. This paper reviews the significance, physiological basis, application and challenges of crown pulp regeneration to provide new ideas for the study of pulp regeneration. The results of a literature review show that the combination of traditional pulpotomy, stem cell biology and tissue engineering, as well as the regeneration of crowns and pulp by using the tissue repair potential of healthy root pulp can effectively promote the regeneration of dentin and parts of pulp. In recent years, with the development of research on pulp regeneration, many challenges have been gradually revealed. It is necessary not only to select the treatment methods that can promote the proliferation and differentiation of dental pulp stem cells safely and effectively but also to continue to explore the scaffold materials suitable for the structural and functional diversity of the pulp chamber.

【Key words】 pulpotomy; crown pulp regeneration; root pulp; pulp-capping agent; mineral trioxide aggregate; iRoot Bioceramics; pulp regeneration; dental pulp stem cell; endodontic-dentin complex; hydrogels scaffold

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 813-816.

牙髓感染是口腔临床常见的牙科疾病,其目前最主要的治疗方法是根管治疗。虽然根管治疗的成功率接近90%,但髓腔开放和根管预备等复杂的

治疗操作会使大量的牙体硬组织结构遭到破坏,导致余留牙体组织薄弱,这必然增加牙折的风险^[1]。牙髓切断术对保持根髓生理功能方面具有积极意义,但其仍存在冠折、牙内吸收、根管钙化等并发症^[2-3]。根髓组织具有很强的再生修复潜能,若能通过组织工程技术充分发挥根髓的再生潜能,则有望联合牙髓切断术实现冠髓的再生修复。

1 牙髓切断术

牙髓切断术是彻底切除患牙露髓处下方感染

【收稿日期】 2018-09-04; **【修回日期】** 2019-06-13

【基金项目】 吉林省卫健委科研项目(2017J065);吉林省教育厅研究项目(JJKH20180229KJ)

【作者简介】 邱滢,硕士,Email: qiuying0222@qq.com

【通信作者】 李祥伟,主任医师,博士,Email: lixiangwei@126.com, Tel: 86-431-88796031

坏死的牙髓组织,选择合适的盖髓剂或治疗技术处理牙髓组织断面,进行有效的冠方封闭防止细菌渗漏以保留剩余健康牙髓组织的治疗方法^[4]。该治疗技术通过切除髓腔内感染的牙髓组织,保留和维持剩余牙髓组织的活力和功能,被认为是目前口腔临床的“微创”治疗方法。

1.1 牙髓切断术的适应证

冠髓再生的关键在于牙髓切断术适应证的选择,一般认为,牙髓切断术适用于发生龋源性、机械性和外伤性露髓的乳牙或根尖未发育完成的年轻恒牙,以保留根部牙髓生理功能,促进牙根继续发育完成。随着对牙髓组织自身修复机制的研究探索,牙髓切断术也逐渐被应用于成熟恒牙露髓的治疗,并取得了一定治疗成果。研究表明,牙髓切断术可以在任何年龄取得成功的治疗效果,不再局限于年轻恒牙^[5-6]。Taha等^[7]对52例龋性露髓的成熟恒牙进行牙髓切断术,使用三氧化物聚合体(mineral trioxide aggregate, MTA)作为盖髓剂,随访结果显示术后1年成功率为97.5%,3年成功率为92.7%。另外,有研究证明具有不可复性牙髓炎临床症状的患牙,仍然可通过牙髓切断术得到良好的治疗效果^[8]。对于临床症状表现为不可复性牙髓炎的牙齿,其根髓的炎症也许是可逆性的,因此该患牙根髓仍有可能在牙髓切断术后得到治愈和保存。因此,牙髓切断术适应证选择的重要标准是根髓的健康状况,同时它也是保证治疗效果的前提条件。对于冠髓可能已被感染的患牙而言,仅根据临床表现和影像学检查结果难以准确判断根髓的健康状况。因此,根髓活力状况的判断是明确牙髓切断术适应证的难点所在。

1.2 牙髓切断术的原理、意义

牙本质-牙髓复合体的修复依赖于健康牙髓组织深层未分化间充质细胞分化为成牙本质细胞的潜能,这是牙髓组织再生和修复的前提条件。牙髓组织中的未分化间充质细胞属于增殖干细胞,具有自我更新和多向分化潜能。当牙髓细胞因患牙露髓受到细胞外基质分子或外部刺激时,牙髓表层的成牙本质细胞坏死或变性,通过牙髓切断术将髓腔内被感染的牙髓彻底去除,应用合适的盖髓剂覆盖牙髓组织断面,盖髓剂释放羟基(OH⁻)和钙离子(Ca²⁺),前者使牙髓组织断面局部pH增加,形成具有抗菌性且能促进矿化的碱性环境,后者参与细胞内信号转导通路并维持和调节正常的生物学过程,诱导牙髓内部未分化间充质细胞分

化为成牙本质细胞样细胞,并在牙髓断面处形成修复性牙本质^[9],以此达到保留根髓,维持其生理功能的目的。

1.3 牙髓切断术中盖髓剂的应用

活髓保存治疗中使用的盖髓材料应具有足够的生物相容性和生物活性并能维持牙髓细胞活性进而促进牙髓愈合^[10]。目前,牙髓切断术常采用的盖髓剂主要有硫酸铁、氢氧化钙、MTA、冻干骨等。其中MTA因其良好的密封性、生物相容性和硬组织诱导形成能力而被认为是较理想的盖髓材料。MTA能够上调Runx2等转录因子和骨钙素、碱性磷酸酶和牙本质唾液蛋白等基因的表达,同时,MTA可诱导血管内皮生长因子等血管生长因子分泌增加1.7倍,在组织愈合和再生过程中起重要作用^[11]。硫酸铁是一种止血剂,它作为盖髓剂可减少牙髓炎症和内部吸收的发生^[12-13]。氢氧化钙作为盖髓剂可激活成牙本质细胞碱性磷酸酶而促进硬组织的形成,但经常导致残余牙髓的慢性炎症和牙根内吸收,且会使材料下方的钙化桥存在小管型缺损^[14]。

随着口腔医学材料特性的不断更新与完善,新型盖髓剂层出不穷,包括iRoot生物陶瓷材料(iRoot BP、iRoot BP Plus、iRoot FS、iRoot SP)、Bio-dentine、Theracal等,其中,iRoot BP与iRoot BP Plus能够促进成牙本质细胞分化相关基因的表达,且盖髓后不会引起牙体组织变色^[15-17]。Biodentine被称为“牙本质替代物”,相比MTA凝固时间更短^[18]。Theracal是一种光固化的树脂改良性硅酸钙,为注射式材料,操作性及抗菌性较强,且能促进牙髓细胞分化及成骨分化^[19-20]。

2 冠髓再生的意义

牙髓组织具有形成牙本质的功能,经过牙髓切断术治疗的牙齿,其根髓断面上方会发生不同程度的钙化,为剩余根髓重新提供一个封闭无菌的生存环境,这保留了根髓的生理功能,使根部修复性牙本质形成,降低了根折的风险,但冠部的牙体组织却失去了牙髓的营养支持、感觉、牙本质形成和保护防御功能,仍存在冠方牙体变色、感觉丧失和冠折的风险。除此之外,牙髓切断术后的牙齿也容易出现牙根内吸收、根管钙化等问题。

冠髓再生是指牙髓切断术后以干细胞和支架结构代替盖髓剂并将其置于健康牙髓组织断面上,再进行有效的冠方封闭,最终使牙冠部分的牙

髓-牙本质复合体得以再生,达到维持牙髓活力的目的^[21]。牙髓是来源于外间充质的疏松结缔组织,位于由牙本质所形成的髓腔内,牙髓中的血管、淋巴管、神经仅通过根尖孔与根尖部的牙周组织相连通。因受根尖孔狭窄的限制,全长根管的牙髓再生难以取得满意结果。冠髓再生是在保留健康根髓的基础上进行部分牙髓再生,避免了因根尖孔狭窄而难以形成与根尖周组织相连通这一牙髓再生的瓶颈问题。

3 冠髓再生的生物学基础

冠髓再生的生物学基础在于彻底切除患牙被感染的冠髓后,剩余健康根髓组织的修复再生潜能。根据牙髓在髓腔中分布的不同,可将牙髓分为冠髓和根髓两部分。虽然两者的组织学特征非常相似,但其发育机制迥然不同。有研究表明,根尖乳头细胞与牙髓细胞表现出不同的特征,取决于牙髓的部位和牙齿发育阶段^[22]。Honda等^[23-24]对未发生牙根吸收乳牙的根髓中存在间充质干细胞的情况进行了研究,结果显示,根髓中CFU-F群体和增殖潜能比冠髓强;根髓表达Kruppel样因子4的水平明显高于冠髓,而内源性Kruppel样因子4的高表达则与干细胞的增殖率和对诱导分化效率呈正相关。这些研究结果表明,与冠髓不同,乳牙根髓中的间充质干细胞具有更强的再生修复潜能。

在牙髓血流量方面,Ganbold等^[25]研究了78颗完全萌出上颌中切牙的X线片,通过对比每组的透射光密度图(transmitted-light plethysmography, TLP)振幅分析牙齿发育不同阶段牙髓的血流量变化,结果显示,每个根形成期均有一个明显的TLP振幅,其幅度随牙齿发育的进展而增加,在完全成熟后逐渐减小。因此,健康根髓具有较强的自我修复潜能,乳牙和年轻恒牙根髓的干细胞潜能高于成熟恒牙,而且具有良好的血液供应,利用健康根髓进行牙髓组织修复或再生具有良好的组织学基础。

4 冠髓再生的应用及挑战

冠髓再生和生理功能的重建应包括血运重建、牙本质形成、免疫防御和疼痛感觉的恢复,这有助于长期保持牙齿的活力与功能。Sueyama等^[26]对大鼠上颌第一磨牙进行牙髓切断术后拟进行冠髓再生研究,将携带有间充质干细胞和内皮

细胞的可降解水凝胶支架植入髓室,并用MTA封闭冠部开口,14 d后发现,同时植入间充质干细胞和内皮细胞的牙齿显示牙髓愈合且有完整的牙本质桥形成,而只植入间充质干细胞的牙齿形成的牙本质桥不完整。该研究表明,大鼠磨牙活髓切断术后,间充质干细胞与内皮细胞共同植入,可促进大鼠磨牙根髓的愈合,并在2周内形成完整的牙本质桥。另有相似的研究,利用比格犬的未成熟前磨牙进行牙髓切断术后,将载有经辛伐他汀预处理的犬牙髓干细胞的明胶海绵植入髓室,并用MTA封闭冠方开口,10周后发现牙齿根尖孔封闭,再生牙髓几乎充满了整个髓腔,新形成的牙本质与原来的牙本质相连续并可见新分化的成牙本质细胞^[21]。该研究表明,比格犬前磨牙活髓切断术后,植入辛伐他汀预处理的犬牙髓干细胞,不仅能有效地促进牙本质再生,而且能促进冠髓再生。但由于明胶海绵在植入髓室后,难以完全贴合牙体组织壁,可能对形成连续的成牙本质细胞层造成障碍,除此之外,辛伐他汀在处理牙髓干细胞方面存在高浓度导致细胞死亡的现象。

因此,在冠髓再生这一研究方向上,不仅需要筛选出能够安全有效地促进牙髓干细胞增殖分化的处理方式,还要继续探索适用于髓室结构、功能多元化的支架材料。

5 小结

牙髓切断术后健康根髓具有很强的自我修复潜能,利用这一组织特点,将组织工程技术与牙髓切断术相结合,有望利用保留的健康根髓向冠部延伸、生长,最终实现牙髓组织和生理功能的完整修复或再生。但是,牙髓再生所需的组织和细胞支架以及牙髓切断术后严密的冠方封闭等均是冠髓再生的关键。这些问题的解决促进冠髓再生修复的研究和应用,尚需进一步探索。

参考文献

- [1] Ibrahim AM, Richards LC, Berekalily TL. Effect of remaining tooth structure on the fracture resistance of endodontically-treated maxillary premolars: an *in vitro* study[J]. J Prosthet Dent, 2016, 115(3): 290-295.
- [2] Kuo HY, Lin JR, Huang WH, et al. Clinical outcomes for primary molars treated by different types of pulpotomy: a retrospective cohort study[J]. J Formos Med Assoc, 2017, 117(1): 24-33.
- [3] Linsuwanont P, Wimonutthikul K, Pothimoke UA. Treatment outcomes of mineral trioxide aggregate pulpotomy in vital permanent teeth with carious pulp exposure: the retrospective study[J]. J En-

- dod, 2017, 43(2): 225-230.
- [4] Chiang YC, Chang HH, Wong CC, et al. Nanocrystalline calcium sulfate/hydroxyapatite biphasic compound as a TGF-beta1/VEGF reservoir for vital pulp therapy[J]. Dent Mater, 2016, 32(10): 1197-1208.
 - [5] Kang CM, Sun YJ, Song JS, et al. A randomized controlled trial of various MTA materials for partial pulpotomy in permanent teeth [J]. J Dent, 2017, 60: 8-13.
 - [6] Chang FJ, Kim JM, Choi Y, et al. MTA promotes chemotaxis and chemokinesis of immune cells through distinct calcium-sensing receptor signaling pathways[J]. Biomaterials, 2018, 150: 14-24.
 - [7] Taha NA, Ahmad MB, Ghanim A. Assessment of Mineral Trioxide Aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures[J]. Int Endod J, 2017, 50(2): 117-125.
 - [8] Solomon RV, Faizuddin U, Karunakar P, et al. Coronal pulpotomy technique analysis as an alternative to pulpectomy for preserving the tooth vitality, in the context of tissue regeneration: a correlated clinical study across 4 adult permanent molars[J]. Case Rep Dent, 2015, 2015: 1-12.
 - [9] Song M, Yu B, Kim S, et al. Clinical and molecular perspectives of reparative dentin formation: lessons learned from pulp-capping materials and the emerging roles of calcium[J]. Dent Clin North Am, 2017, 61(1): 93-110.
 - [10] Gandolfi MG, Spagnuolo G, Siboni F, et al. Calcium silicate/Calcium phosphate biphasic cements for vital pulp therapy: chemical-physical properties and human pulp cells response[J]. Clin Oral Investig, 2015, 19(8): 2075-2089.
 - [11] Paranjpe A, Zhang H, Johnson JD. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures [J]. J Endod, 2010, 36(6): 1042-1047.
 - [12] Sivadas S, Rao A, Natarajan S, et al. Pulpal response to ferric sulfate and diode laser when used as pulpotomy agent: an *in vivo* study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(6): ZC87-ZC91.
 - [13] Al-Haj Ali SN, Al-Jundi SH, Ditto DJ. *In vitro* toxicity of formocresol, ferric sulphate, and grey MTA on human periodontal ligament fibroblasts[J]. Eur Arch Paediatr Dent, 2015, 16(1): 51-55.
 - [14] Asgary S, Ahmadyar M. Can miniature pulpotomy procedure improve treatment outcomes of direct pulp capping?[J]. Med Hypotheses, 2012, 78(2): 283-285.
 - [15] Öncel Torun Z, Torun D, Demirkaya K, et al. Effects of iRoot BP and white mineral trioxide aggregate on cell viability and the expression of genes associated with mineralization[J]. Int Endod J, 2015, 48(10): 986-993.
 - [16] Zhang S, Yang X, Fan M. BioAggregate and iRoot BP plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells[J]. Int Endod J, 2013, 46(10): 923-929.
 - [17] 席越, 葛学军. 活髓切断术盖髓剂研究进展[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(10): 1468-1471.
 - [18] Aggarwal V, Singla M, Miglani S, et al. Comparative evaluation of push-out bond strength of proRoot MTA, biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair[J]. J Conserv Dent, 2013, 16(5): 462-465.
 - [19] 孙妍, 邹玲. 新型钙硅材料在活髓保存治疗中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018 (1): 56-60.
 - [20] Imad A. Recent trends in tricalcium silicates for vital pulp therapy [J]. Current Oral Health Reports, 2018, 5(3): 1-8.
 - [21] Jia WQ, Zhao YM, Yang J, et al. Simvastatin promotes dental pulp stem cell-induced coronal pulp regeneration in pulpotomized teeth [J]. J Endod, 2016, 42(7): 1049-1054.
 - [22] Gosau M, Goetz W, Felthaus O, et al. Comparison of the differentiation potential of neural crest derived progenitor cells from apical papilla (dNC-PCs) and stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED) into mineralising cells[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(6): 699-706.
 - [23] Honda M, Sato M, Toriumi T. Characterization of coronal pulp cells and radicular pulp cells in human teeth[J]. J Endod, 2017, 43(9, S): S35-S39.
 - [24] Tan KY, Eminli S, Hettmer S, et al. Efficient generation of iPS cells from skeletal muscle stem cells[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26406.
 - [25] Ganbold K, Kakino S, Ikeda H, et al. Human pulpal blood flow in different root formation stages measured with transmitted-light plethysmography[J]. Arch Oral Biol, 2017, 83: 327-333.
 - [26] Sueyama Y, Kaneko T, Ito T, et al. Implantation of endothelial cells with mesenchymal stem cells accelerates dental pulp tissue regeneration/healing in pulpotomized rat molars[J]. J Endod, 2017, 43(6): 943-948.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号