

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2022.08.011

· 综述 ·

慢性牙周炎患牙拔牙窝内反应性软组织应用研究进展

赵夕文, 欧其雅芝, 满毅

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 慢性牙周炎的发病率高,是失牙的主要原因之一。在长期慢性炎症环境中,受复杂的免疫调控而形成的反应性软组织,在患牙拔除后常残留于拔牙窝内,以往主张将其彻底清除。近期有研究者对反应性软组织的临床实践做出了新尝试,提示保留反应性软组织对于口腔中软组织和硬组织的再生有益。此外,研究表明间充质干细胞可成功地从反应性软组织中分离,说明反应性软组织在组织再生治疗中具有巨大潜力。尽管反应性软组织有望在口腔软、硬组织再生方面发挥积极作用,但目前尚无文献说明反应性软组织中的间充质干细胞的数量、成分、保留的具体标准。未来研究应着重于探究如何利用反应性软组织中间充质干细胞进行组织再生治疗,并形成保留反应性软组织的具体标准。

【关键词】 拔牙窝; 反应性软组织; 肉芽组织; 慢性牙周炎; 间充质干细胞; 高通量测序技术; 免疫调节; 炎症微环境; 组织再生; 即刻种植

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)08-0600-04

【引用著录格式】 赵夕文, 欧其雅芝, 满毅. 慢性牙周炎患牙拔牙窝内反应性软组织应用研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(8): 600-603. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.08.011.

Application of reactive soft tissue preservation in extraction sockets of periodontitis: recent progress and perspectives ZHAO Xiwen, OUQI Yazhi, MAN Yi. Department of Oral Implantology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: MAN Yi, Email: manyi780203@126.com, Tel: 86-28-85503571

【Abstract】 Chronic periodontitis is a prevalent disease; if left untreated, it is a main indication for tooth extraction and can lead to tooth loss. The reactive soft tissue, formed as a result of the immune response to chronic inflammation, is left in the compromised socket. The major concern is how to deal with the residual reactive soft tissue. Conservative thought states that the reactive soft tissue should be completely debrided. In addition, novel practices concerning the reactive soft tissue were proposed in recent trials, which demonstrated that there might be merits for soft and hard tissue regeneration with preservation of the reactive soft tissue. Studies have shown that mesenchymal stem cells exist in inflammatory reactive soft tissue, stressing their potential in tissue regeneration. Although the therapeutic value is highly promising, the specific components of the reactive soft tissue and the standard on whether it should be preserved need further investigation.

【Key words】 extraction sockets; reactive soft tissue; granulation tissue; chronic periodontitis; mesenchymal stem cells; high-throughput sequencing technology; immune regulation; inflammatory microenvironment; tissue regeneration; immediate implantation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(8): 600-603.

【收稿日期】 2021-06-30; **【修回日期】** 2022-03-15

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81970965); 四川大学华西口腔医院探索与研发项目(LCYJ2019-19)

【作者简介】 赵夕文, 硕士研究生, Email: 976632873@qq.com

【通信作者】 满毅, 主任医师, 博士, Email: manyi780203@126.com, Tel: 86-28-85503571



微信公众号

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81970965) and Research and Develop Program, West China Hospital of Stomatology Sichuan University (No. LCYJ2019-19).

慢性牙周炎以牙周附着丧失,牙周袋形成,牙齿松动和牙槽骨吸收为特征,是患病率高的口腔疾病,影响全球高达80%至90%的人口^[1]。慢性根尖周炎以根尖周牙周膜破坏-增生性炎症为特征,其患病率同样较高。慢性牙周炎和慢性根尖周炎的本质均是对抗原刺激的免疫反应造成慢性炎症过程。反应性软组织由肉芽组织和长结合上皮组成,是无保留价值的患牙和骨壁之间炎性软组织,也是牙周软组织对于慢性炎症产生局部防御性反应的结果。拔牙往往是重度牙周炎主要治疗措施,而在患牙被拔除后,拔牙窝内的反应性软组织以往主张清除,近期研究发现保留拔牙窝内的反应性软组织对于组织再生有益。本文就慢性牙周炎拔牙窝内的反应性软组织应用进行综述,以期临床提供参考。

1 反应性软组织中的干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种多功能干细胞,存在于脂肪组织、骨髓、脐带组织和口腔组织中。来源于牙齿组织的间充质干细胞也称为牙源性间充质干细胞,除了自身具有多向分化潜能外,牙源性间充质干细胞还具有免疫调节能力,能促进组织再生;此外,牙源性间充质干细胞还能对促进成骨前体细胞的成骨分化^[2]。已有研究证明MSCs可以从牙周反应性软组织中分离出来,且分离出的MSCs的免疫表型与正常组织中的相似^[3]。此外,慢性根尖周病变组织中也可分离出MSCs。慢性根尖周肉芽肿表达基质细胞抗原1(stromal cell antigen1, STRO-1),白细胞分化抗原90(cluster of differentiation 90, CD90), CD46和CD146等MSC标志物^[4],提示慢性根尖周病变组织可成为MSCs的来源。有研究者从犬拔牙窝内肉芽组织中分离出狗牙槽源性干细胞,其免疫表型与骨髓来源的间充质干/祖细胞(Bone marrow-derived mesenchymal stem/progenitor cells, BMSCs)相似,并在体外表现出成骨、成软骨与成脂肪的分化能力^[5]。有研究者从6名中度或重度慢性牙周炎患者的牙周炎性肉芽组织中成功分离并表征炎性的牙周膜干细胞(Inflamed human periodontal ligaments stem cells, ihPDLSCs),结果说明,ihPDLSCs在体外具有成骨和成脂分化能力^[6]。ihPDLSCs增

殖潜力与健康的hPDLSCs相比无差异,且ihPDLSCs的迁移能力显著增加。此外,ihPDLSCs在体内移植模型中还表现出牙周组织再生能力,能够形成牙骨质样组织和相关牙周韧带纤维。有研究者将从反应性软组织分离得到的MSCs应用于小鼠3 mm颅骨缺损处,结果显示,添加MSCs后新骨形成量明显增多^[7]。由于MSCs具有多向分化能力,反应性软组织对组织再生具有重要意义,从反应性软组织中分离MSCs的结果也提示了MSCs的治疗潜力,提示完全去除反应性软组织的保守观点应该改变。

2 反应性软组织中的免疫微环境反应

炎症反应受细胞网络的调控,中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞都参与到这个网络中。中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)对炎症具有双向作用。PMNs可以通过减少病原微生物或分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)来抑制炎症反应^[8],还能通过其代谢产物促进炎症而介导牙周支持组织的破坏。健康牙周组织中的PMNs分化簇标志物(cluster of differentiation marker, CD-Marker)与慢性牙周炎中的不同,而高通量测序技术保证了更高的CD-Marker的检测效率。研究表明慢性牙周炎中PMNs的某些标志物上调,如整合素家族的CD11b和活化标志物CD63^[9]。有研究者根据PMNs的CD-Marker定义了不同的PMNs亚群,希望通过CD-Marker的定义建立诊断和治疗的监测模型^[10]。

单核巨噬细胞可以抵抗感染,但在牙周炎中也有过度的促炎症作用。巨噬细胞还会分化成特殊的表型,如促炎症(proinflammatory, M1)和促愈合(pro-repairing, M2),炎症程度与M1/M2比值增加有关,从M2到M1的转化可能介导牙槽骨吸收^[11]。

不同表型的CD⁴⁺T淋巴细胞在炎症反应中起着不同的作用。辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th 1)可促进炎症发展,激活破骨细胞并导致牙槽骨吸收,其分泌的IL-17是炎症反应的早期启动子。Th2细胞可调节免疫应答,通过产生IL-4和IL-10^[12]抑制炎症发展。

B淋巴细胞在牙周炎中也起着双重作用,既能加速牙周支持组织的破坏,也能抑制牙周炎的发

生。在炎症状态下, B淋巴细胞分泌核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)通过激活破骨细胞, 独立地诱导骨吸收^[13]; 还可以促进细菌清除, 防止疾病进展。B10细胞可通过降低IL-17和RANKL的表达来下调Th17细胞的增殖, 从而调节宿主的免疫应答。

3 反应性软组织在软硬组织再生中的应用

在即刻种植之前是否需要拔牙窝进行彻底清创以消除反应性软组织存在争议。主张清除反应性软组织的理由主要有: 反应性软组织的残留会引起拔牙术后出血、增加局部感染的风险甚至影响骨组织愈合。一项随机对照研究说明, 完全去除炎性反应性软组织后, 在患慢性根尖周炎的位点中进行即刻种植是可行的^[14]。表明在彻底清除炎性反应性软组织的前提下, 即刻种植可以应用于以往有慢性炎症的位点, 拔牙窝慢性炎症并不是即刻种植的绝对禁忌症。但也有研究对完全清除反应性软组织的必要性提出了质疑, Crespi等^[15]在一项随机对照试验中纳入了60例患慢性根尖周炎的患者(前牙与前磨牙), 包括根尖周肉芽肿与根尖周囊肿; 试验组的患牙拔除后, 其根尖区的反应性软组织未被清除, 而是被留在了牙槽窝内; 对照组患牙根尖的反应性软组织则被清除。试验结果表明, 在1年的随访期内两组的种植体留存率为100%, 但该试验纳入患牙的根尖区低密度影直径在4~7 mm范围内, 难以排除试验组患牙根尖区反应性软组织在种植窝备洞时被清除的可能, 并未有力地证明拔牙窝中的反应性软组织是否被种植窝洞预备完全去除或仍有残留而不影响即刻种植, 仅说明即刻种植在患根尖周炎的位点中是可行的。

拔牙后骨吸收导致骨量不足将影响种植体植入。研究表明, 牙齿缺失后1年的牙区牙槽嵴宽度减少高达50%。以往有慢性炎症的位点常常有严重的骨吸收, 且各种骨增量程序的技术敏感性高, 对术者的能力与经验要求高, 会增加费用, 延长疗程。考虑到骨增量技术的局限性, 研究者针对反应性软组织中可分离出MSCs这一事实, 提出应用反应性软组织的各种临床技术。

3.1 反应性软组织保留术

Crespi等^[16-18]首先提出将反应性软组织留在拔牙窝内, 并通过一系列试验说明了保留反应性软组织的好处。其中一项临床研究纳入了40例(40个牙位)上颌后牙区的患牙有急、慢性感染, 且

有大范围骨质缺损的患者; 不翻瓣、微创拔除患牙后, 研究者将反应性软组织留在原位待拔牙窝自然愈合, 3个月后植入种植体^[16]。结果表明, 种植体植入3年后, 拔牙位点颊舌向骨宽度与基线值无显著差异, 而垂直向骨高度显著高于基线值。该试验结果提示, 尽量保留拔牙窝内反应性软组织, 避免过度清创而对残余牙槽骨造成二次创伤, 有助于维持拔牙窝骨量。

另一项研究纳入了32例(39个牙位)上、下颌后牙区患牙有大范围骨缺损的患者, 拔牙后, 反应性软组织仍然留在拔牙窝内^[17]。结果显示, 颊侧骨壁缺失的患者在拔牙后4个月时颊舌向骨宽度增加达到 (11.29 ± 2.89) mm。该试验结果提示, 对于颊侧骨壁缺失的患者, 拔牙后残留在骨缺损中的反应性软组织或促进颊舌向骨量增加。

该研究者另一项CBCT研究纳入26例(31个牙位)患牙有大面积骨缺损的患者, 拔牙后在牙槽窝中留下反应性软组织, 拔牙3个月CBCT结果显示垂直骨缺损新生骨平均增加 (12.13 ± 3.91) mm^[18]。试验结果说明, 拔牙后, 残留的反应性软组织可促进垂直骨量增长。

上述系列试验报告的骨高度增加量相当可观, 且保留反应性软组织相较于骨增量技术也更简单可行。然而, 由于该研究者在手术中还使用了胶原膜以关闭创口, 上述研究未能完全证实反应性软组织自身对于骨量增加的作用。

3.2 反应性软组织用于伤口一期关闭

拔牙后进行位点保存术对减少牙槽嵴萎缩有着积极作用。对于位点保存术而言, 伤口一期关闭是骨再生的前提条件。但牙周炎位点处拔牙术后位点保存的伤口一期关闭具有挑战性。研究者们提出了许多相应的技术, 包括软组织移植和皮瓣技术等。与皮瓣和软组织移植相比, 用反应性软组织完成伤口一期关闭的创伤小, 术后不适轻且更具可行性, 且避免开辟第二术区。Mardinger等^[19]首先提出利用反应性软组织完成位点保存术后伤口一期关闭。该研究者一项临床研究纳入24例(27个牙位)牙周大范围骨缺损的患者, 手术中将反应性软组织从拔牙窝骨壁上剥离、抬起, 形成带蒂皮瓣, 在植入骨代用品后将反应性软组织皮瓣对位缝合以完成伤口一期关闭^[19]。研究结果显示, 所有位点的软组织愈合良好, 且原为反应性软组织的区域具有了和角化龈相同的临床特征, 在15个月的随访期内种植体留存率为100%。该研究者进一步对使用反应性软组织进行位点保存术后的软组织再生情况做组织形态计量学变化分

析,结果显示反应性软组织逐渐成熟并转化为典型的角化龈。

此外,Liu等^[20]对反应性软组织在即刻种植中完成伤口一期关闭的效果做了评价。该前瞻性队列研究纳入后牙有大范围骨质缺损的患者28例(33个位点),微创拔除患牙后,将牙槽窝内的反应性软组织翻起,使之颊侧带蒂,种植体植入与骨代用品植入之后,将翻起的反应性软组织瓣对位缝合,完成伤口的一期关闭。结果显示在1年的随访期内种植体留存率为100%。

MSCs可促进成纤维细胞和角质形成细胞的增殖和迁移,可增加生长因子水平,还可通过促进再上皮化和免疫调节促进伤口愈合^[13]。因此,保留反应性软组织对于组织再生是有益的。但反应性软组织的保留标准尚不明确。根据现有证据,可根据反应性软组织的外观来判断是否应当保存,如果反应性软组织呈暗红色,探之易出血,或有脓溢,应考虑彻底清创。若其呈粉红色或红色时,质地较韧,则考虑保存。此外反应性软组织应该有足够的血液供应,以避免坏死和感染。

【Author Contributions】 Zhao XW wrote the article. Ouqi YZ collected the references. Man Y reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Chowdhry R, Singh N, Sahu DK, et al. Dysbiosis and variation in predicted functions of the granulation tissue microbiome in HPV positive and negative severe chronic periodontitis[J]. *Biomed Res Int*, 2019; 8163591. doi: 10.1155/2019/8163591.
- [2] Ji F, Zhu L, Pan J, et al. hsa_circ_0026827 promotes osteoblast differentiation of human dental pulp stem cells through the beclin1 and RUNX1 signaling pathways by sponging miR-188-3p[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 470. doi: 10.3389/fcell.2020.00470.
- [3] Apatzidou DA, Nile C, Bakopoulou A, et al. Stem cell-like populations and immunoregulatory molecules in periodontal granulation tissue[J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(4): 610-621. doi: 10.1111/jre.12551.
- [4] Couto DL, Tosta DS, Sacramento LV, et al. Mesenchymal stem cell markers in periodontal tissues and periapical lesions[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(8): 151636. doi: 10.1016/j.achis.2020.151636.
- [5] Nakajima R, Ono M, Hara ES, et al. Mesenchymal stem/progenitor cell isolation from tooth extraction sockets[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(11): 1133-1140. doi: 10.1177/0022034514549377.
- [6] Park JC, Kim JM, Jung IH, et al. Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: *in vitro* and *in vivo* evaluations[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(8): 721-731. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01716.x.
- [7] Hung TY, Lin HC, Chan YJ, et al. Isolating stromal stem cells from periodontal granulation tissues[J]. *Clin Oral Investig*, 2012, 16(4): 1171-1180. doi: 10.1007/s00784-011-0600-5.
- [8] Siwapornchai N, Lee JN, Tchalla E, et al. Extracellular adenosine enhances the ability of PMNs to kill *Streptococcus pneumoniae* by inhibiting IL-10 production[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3): 867-882. doi: 10.1002/JLB.4MA0120-115RR.
- [9] Nicu E, Rijkschroeff P, Wartewig E, et al. Characterization of oral polymorphonuclear neutrophils in periodontitis patients: a case-control study[J]. *BMC Oral Health*, 2018, 18(1): 149. doi: 10.1186/s12903-018-0615-2.
- [10] Fine N, Hassanpour S, Borenstein A, et al. Distinct oral neutrophil subsets define health and periodontal disease states[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(8): 931-938. doi: 10.1177/0022034516645564.
- [11] Zhou LN, Bi CS, Gao LN, et al. Macrophage polarization in human gingival tissue in response to periodontal disease[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 265-273. doi: 10.1111/odi.12983.
- [12] Bi CS, Sun LJ, Qu HL, et al. The relationship between T-helper cell polarization and the RANKL/OPG ratio in gingival tissues from chronic periodontitis patients[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2019, 5(4): 377-388. doi: 10.1002/cre2.192.
- [13] Qazi TH, Berkman JC, Schoon J, et al. Dosage and composition of bioactive glasses differentially regulate angiogenic and osteogenic response of human MSCs[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(11): 2827-2837. doi: 10.1002/jbm.a.36470.
- [14] Crespi R, Capparè P, Gherlone E. Fresh-socket implants in periapical infected sites in humans[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(3): 378-383. doi: 10.1902/jop.2009.090505.
- [15] Crespi R, Capparè P, Crespi G, et al. Immediate implant placement in sockets with asymptomatic apical periodontitis[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2017, 19(1): 20-27. doi: 10.1111/cid.12422.
- [16] Crespi R, Capparè P, Crespi G, et al. Delayed implants outcome in maxillary molar region[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2017, 19(2): 261-267. doi: 10.1111/cid.12454.
- [17] Crespi R, Capparè P, Bollero P, et al. Reactive Soft tissue preservation in maxillary large bone defects[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2016, 31(31): e179-e185. doi: 10.11607/jomi.4667.
- [18] Crespi R, Capparè P, Gastaldi G, et al. Reactive soft tissue preservation in large bone defects after tooth extractions: a cone beam study[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2016, 31(1): 179-185. doi: 10.11607/jomi.4199.
- [19] Mardinger O, Vered M, Chaushu G, et al. Histomorphometrical analysis following augmentation of infected extraction sites exhibiting severe bone loss and primarily closed by intrasocket reactive soft tissue[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2012, 14(3): 359-365. doi: 10.1111/j.1708-8208.2010.00281.x.
- [20] Liu Y, Chen Y, Chu C, et al. A prospective cohort study of immediate implant placement into posterior compromised sockets with or without primary wound closure of reactive soft tissue[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2020, 22(1): 13-20. doi: 10.1111/cid.12845.

(编辑 罗燕鸿)



官网