

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.004

• 临床研究 •

人工骨材料 β -磷酸三钙在牙槽嵴裂骨缺损修复中的应用

陈凯歌¹, 陈仁吉², 郭思远², 林雨楠²

1. 河北医科大学第四医院口腔科, 河北 石家庄(050011); 2. 首都医科大学附属北京口腔医院整形创伤科, 北京(100050)

【摘要】目的 探讨 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)在牙槽嵴裂修复中的成骨效果。**方法** 选择2016年1月-2021年5月于首都医科大学附属北京口腔医院就诊的单侧牙槽嵴裂患者59例,根据使用骨修复材料的不同将其分为3组,A组为自体骨,共22例;B组为 β -TCP,共18例;C组为BMP-2+ β -TCP,共19例。将同一患者术前术后CBCT数据导入Mimics 21.0软件中,通过CBCT三维重建的方法,分别计算术前骨缺损体积及新成骨体积,计算成骨率,评估其成骨效果。**结果** 3组术后伤口均愈合良好,无植入材料排出,无感染、裂开、排异等症状。术后12个月,3组患者CBCT扫描及三维重建图像可见牙槽嵴裂隙区内有新生骨桥形成,新生骨组织在影像密度上与正常骨组织没有明显差别,上颌骨的连续性得到不同程度的恢复。自体骨组成骨率为 $65.00\% \pm 16.66\%$, β -TCP组及BMP-2+ β -TCP组成骨率分别为 $69.82\% \pm 17.60\%$ 、 $71.35\% \pm 17.51\%$,与自体骨组比较,差异均无统计学意义($P = 0.382$ 、 $P = 0.244$);且 β -TCP组与BMP-2+ β -TCP组两组成骨率相比,差异无统计学意义($P = 0.789$)。**结论** β -TCP可以替代自体骨用于修复牙槽嵴裂, β -TCP中添加BMP-2并未明显提高成骨率。

【关键词】 牙槽嵴裂; 腭裂; 自体骨移植; β -磷酸三钙; 骨形态发生蛋白-2; 骨修复材料; 骨缺损修复; 骨结合

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)04-0252-05

【引用著录格式】 陈凯歌,陈仁吉,郭思远,等.人工骨材料 β -磷酸三钙在牙槽嵴裂骨缺损修复中的应用[J].口腔疾病防治,2023,31(4):252-256. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.004.

Clinical application of β -tricalcium phosphate artificial bone material for alveolar cleft repair CHEN Kaige¹, CHEN Renji², GUO Siyuan², LIN Yunan². 1. Department of Stomatology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Capital Medical University School of Stomatology, Beijing 100050, China

Corresponding author: CHEN Renji, Email: chenrenji@126.com, Tel: 86-10-57099300

【Abstract】 Objective To investigate the osteogenic effect of β -tricalcium phosphate (β -TCP) and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the repair of the alveolar cleft. **Methods** Fifty-nine patients with unilateral alveolar cleft who visited Capital Medical University School of Stomatology from January 2016 to May 2021 were included. They were divided into three groups according to the different bone repair materials: autologous bone, β -TCP and BMP-2 + β -TCP. The preoperative and postoperative CBCT data of the patients were imported into Mimics 21.0 software. The preoperative volume of the bone defect and the new volume of bone formation were calculated by the three-dimensional reconstruction method. The osteogenesis rate was calculated to evaluate the osteogenesis effect. **Results** The wounds in the three groups healed well after the operation, without implant material discharge, infection, dehiscence, rejection or other symptoms. Twelve months after the operation, CBCT scanning and three-dimensional reconstruction images of the three groups of patients showed the formation of new bone bridges in the alveolar ridge fissure area. The image density of the

【收稿日期】 2022-08-24; **【修回日期】** 2022-10-02

【基金项目】 北京市自然科学基金面上项目(7212046)

【作者简介】 陈凯歌,住院医师,硕士,Email: 643562235@qq.com

【通信作者】 陈仁吉,主任医师,教授,博士,Email: chenrenji@126.com, Tel: 86-10-57099300



微信公众号

new bone tissue was not significantly different from that of normal bone tissue, and the continuity of the maxilla was restored to varying degrees. The bone rate of autogenous bone was $65.00\% \pm 16.66\%$, β -TCP group and BMP-2+ β -TCP group. The bone composition rate of TCP was $69.82\% \pm 17.60\%$, $71.35\% \pm 17.51\%$, respectively, and there was no significant difference compared with the autogenous bone group ($P = 0.382$, $P = 0.244$). The β -TCP and BMP-2+ β -TCP groups had no significant differences in bone rate ($P = 0.789$). **Conclusion** β -TCP could be used to replace autologous bone for alveolar cleft repair. The addition of BMP-2 to β -TCP did not significantly improve the osteogenesis rate.

【Key words】 alveolar cleft; palate cleft; autologous bone graft; β -tricalcium phosphate; bone morphogenetic protein-2; bone repair materials; bone defect; osseointegration

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(4): 252-256.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of Beijing(No. 7212046).

唇腭裂是常见的颌面部先天畸形,牙槽嵴裂则是唇腭裂患者常见的伴发畸形之一^[1]。牙槽嵴裂植骨成形是唇腭裂序列治疗的重要环节之一。目前,多数学者认为牙槽嵴裂植骨以年龄8~12岁,尖牙牙根形成1/2~2/3为宜,此时可避免手术对上颌骨发育的不良影响,并且可使尖牙在植骨区萌出,刺激新骨形成^[2]。当前植骨骨源的金标准依然是自体髂骨松质骨,但自体骨移植存在增加手术切口、导致疼痛、皮肤瘢痕、下肢活动受限等问题^[3-4]。而且,髂骨移植术后存在严重的骨吸收^[5],很多患者都需要再次或者多次的植骨才能达到要求。随着材料学的发展,用人工材料替代自体骨修复先天性牙槽嵴裂成为一种可能。 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)作为一种较为常见的骨替代材料,具有良好的生物相容性、骨引导性和生物降解性,是目前骨组织工程中较为常见的支架材料之一;骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)作为骨组织工程学最常见的因子之一,可诱导未分化间充质细胞、成骨前体细胞等向骨及软骨细胞分化,在骨缺损修复领域发挥着重要作用,因此,本研究选择此二者作为实验材料。

1 资料和方法

1.1 病例选择与分组

1.1.1 研究对象 选择2016年7月至2021年5月于首都医科大学附属北京口腔医院就诊并行单侧牙槽嵴裂修复术的患者为研究对象,共59例,平均年龄(9.83 ± 1.33)岁,其中男性32例,女性27例。患者术前常规拍摄CBCT,评估其裂隙大小及尖牙萌出状态。本研究已经首都医科大学附属北京口腔医院伦理委员会批准。纳入标准:①非综合征性单侧完全性牙槽嵴裂;②CBCT检查显示裂隙位

于侧切牙与尖牙之间,且尖牙牙根发育达1/2~2/3者;③年龄8~12岁。排除标准:①牙槽嵴裂间隙过宽者(> 1.5 cm);②牙槽嵴裂近远中断端明显唇腭向错位者(两牙槽骨裂隙端不在一个平面上);③牙槽嵴裂间隙内有牙冠占据。

1.1.2 研究分组 根据患者使用材料的不同,将患者分为3组:A组为自体骨组($n = 22$),其中男性11例,女性11例,年龄(10.00 ± 1.60)岁;B组为 β -TCP组($n = 18$),其中男性11例,女性7例,年龄(9.67 ± 1.24)岁;C组为BMP-2+ β -TCP组($n = 19$),其中男性10例,女性9例,年龄(9.78 ± 1.08)岁。各组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 骨修复材料

①BMP-2:杭州九源基因工程有限公司生产,通用名:骨修复材料,商标名:骨优导,注册证号:国食药械(准)字2014第3460233号,产品规格:1 mg/瓶;②自体髂骨:按常规步骤,于髂前上嵴行横行切口,劈开骨皮质,取髂骨松质骨备用,分层缝合软骨,肌层,皮下及皮肤;③ β -TCP:curasan AG公司生产的骨修复材料,商品名:牙科骨粉,注册证编号:国食药监械(进)字2014第3634755号,主要成分: β -TCP,粒径规格:500~1 000 μm 。

1.3 手术方法

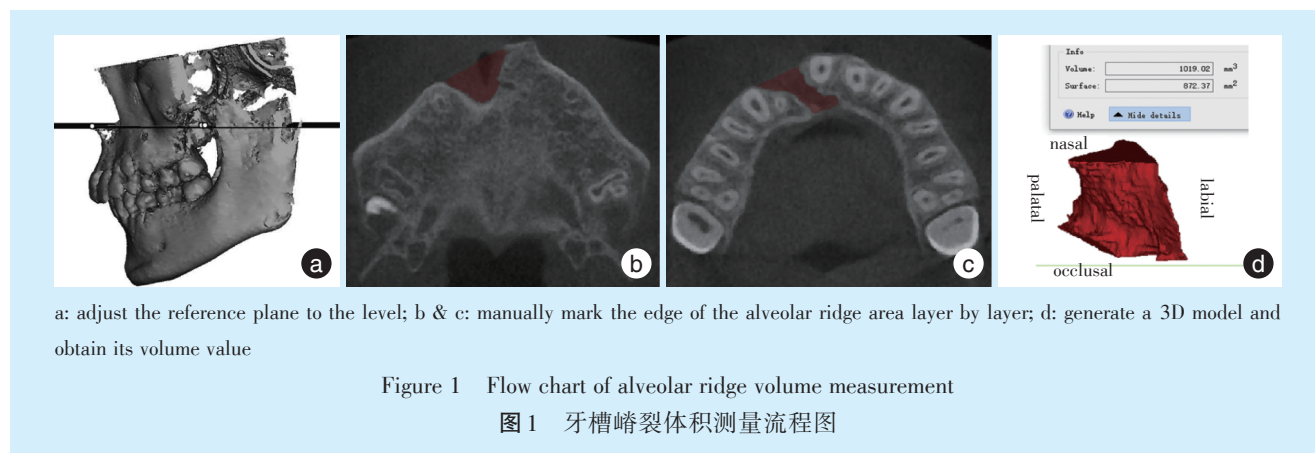
3组均在全麻下常规消毒铺巾,切口,翻瓣,无张力缝合关闭腭侧裂隙形成植骨床。根据分组选择植骨材料,植入相应骨材料。其中,BMP-2+ β -TCP组,取1 mg BMP-2,将其置入裂隙内,之后放置所需量的 β -TCP。各组均将所植入材料压实,植入材料表面略高于裂隙两侧唇侧骨面,恢复上颌骨的连续性和梨状孔边缘,并无张力缝合唇侧创口。术后7 d拆除口内缝线并检查伤口有无感染、裂开、排异等症状。在术后12个月时进行复查,检

查牙槽嵴裂恢复情况包括牙槽嵴丰满度、口鼻瘘关闭情况等,并拍摄CBCT分析。

1.4 评价方法

本实验采取Feng等^[6]的方法,使用CBCT三维重建体积测量:①选择参考平面:选择前鼻棘点,左右两侧腭大孔作为标志点,三点成面,使其作为参考平面,通过调整使该平面处于水平位置时进行分析;②建立术前牙槽嵴裂3D模型:描计牙槽

嵴裂骨缺损区域边缘,得出术前缺损区域的3D模型,进而得到术前体积值;③建立术后牙槽嵴裂3D模型:生成术后3D模型,通过不同颜色标记新成骨区域,计算该区域的体积,见图1。将患者术前、术后CBCT数据以DICOM格式分别导入Mimics 21.0软件,分别计算术前缺陷体积及新形成骨体积。为减小实验误差,分别测算3次,取其平均值,计算成骨率=新形成骨体积/术前缺陷体积×100%。



1.5 统计学分析

用SPSS 25.0软件进行统计分析,各组数据分别进行正态性分析和方差齐性的检验,确定其是否符合正态分布。各组间利用单因素方差分析进行比较。 $P < 0.05$,表示差异具有统计学意义。

2 结果

术后7 d,3组术后口内伤口均愈合良好,无植入材料排出,无感染、裂开、排异等症状。术后12个月,3组患者CBCT扫描及三维重建图像可见牙槽嵴裂隙区内有新生骨桥形成,新生骨组织在影像密度上与正常骨组织没有明显差别,上颌骨

的连续性得到不同程度的恢复(图2)。

在术后12个月时测量成骨率,自体骨组成骨率为 $65.00\% \pm 16.66\%$, β -TCP组及BMP-2+ β -TCP组成骨率分别为 $69.82\% \pm 17.60\%$ 、 $71.35\% \pm 17.51\%$,与自体骨组比较,差异均无统计学意义($P = 0.382$ 、 $P = 0.244$);且 β -TCP组与BMP-2+ β -TCP组两组成骨率相比,差异无统计学意义($P = 0.789$),见表1。

3 讨论

牙槽嵴裂会给患者带来上颌骨发育不足、面部中部凹陷、牙齿缺失以及牙列不齐等影响,严重影响唇腭裂患者的身心健康,因此,牙槽嵴裂植骨修

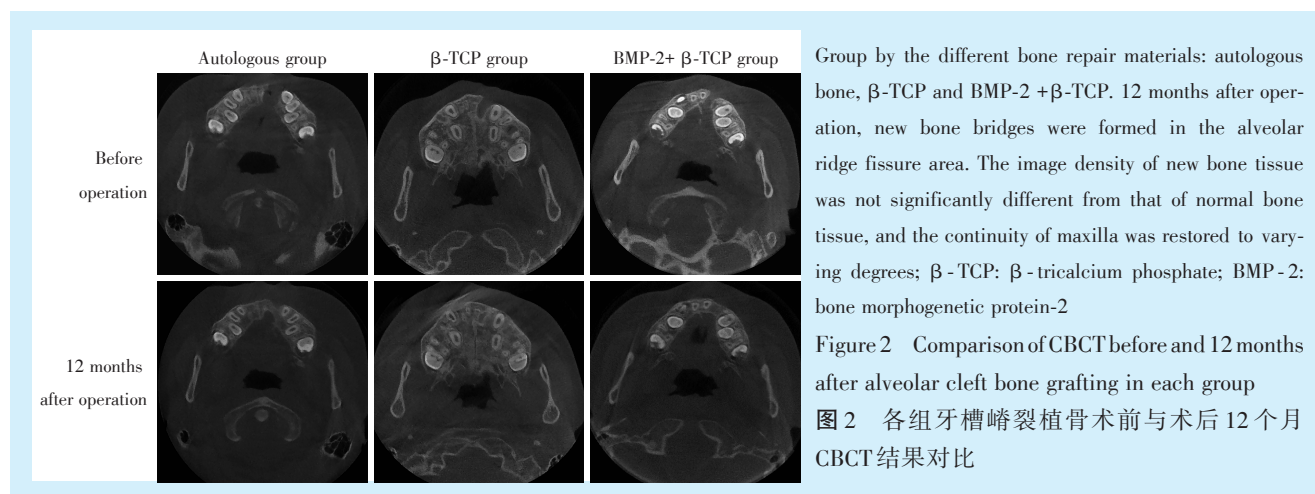


表1 各组牙槽植骨术后12个月成骨率

Table 1 Osteogenesis rate in each group 12 months after alveolar bone grafting $\bar{x} \pm s$

Group	Case number	Osteogenesis rate	F	P
Autologous group	22	65.00% $\pm$ 16.66%	0.123	0.244 ^a
β -TCP group	18	69.82% $\pm$ 17.60%	0.015	0.382 ^b
BMP-2+ β -TCP group	19	71.35% $\pm$ 17.51%	0.168	0.789 ^c

Group by the different bone repair materials: autologous bone, β -TCP and BMP-2 + β -TCP. a: autologous group vs. BMP-2+ β -TCP group; b: autologous group vs. β -TCP group; c: β -TCP group vs. BMP-2+ β -TCP group. β -TCP: β -tricalcium phosphate; BMP-2: bone morphogenetic protein-2

复已成为唇腭裂序列治疗中不可或缺的重要环节。植入骨材料修复牙槽嵴裂可以重新建立稳固的上颌骨牙弓、恢复其完整性,对后期牙槽嵴裂区牙齿的萌出、正畸牙的移动、裂隙相邻牙的保留具有重大意义^[7]。但对于植入材料的选择,目前仍存在较大的争议。

在牙槽嵴裂植骨材料的选择上,自体髂骨移植仍被认为是重建牙槽嵴裂的金标准^[8]。有研究表明髂骨植骨融合率超过80%,使用自体髂骨移植时,单侧牙槽嵴裂修复的成功率甚至可高达90%^[9]。自体髂骨配合钛网的应用,可以进一步提高牙槽嵴裂植骨的成功率^[10]。在自体骨中,含有成骨细胞或骨髓干细胞等能形成新骨的细胞,而且其中的BMP-2、纤溶酶原激活剂抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等因子能诱导未分化的骨祖细胞分化,增殖为成骨细胞,同时,自体髂骨骨松质能为新生的血管等提供支撑结构,这些都有利于新骨的形成。牙槽嵴裂修复的过程中,成骨细胞形成新骨与破骨细胞不断吸收是一个再生循环的过程,是维系骨重塑过程的关键^[11]。然而,自体髂骨移植有着其不可忽视的弊端,例如增加手术切口、导致疼痛、皮肤瘢痕、下肢活动受限等问题。随着材料学及组织工程学的发展,越来越多的新型材料被应用与唇腭裂外科手术中。

β -TCP作为一种较为常见的骨替代材料,具有良好的生物相容性、骨引导性和生物降解性,是目前骨组织工程中较为常见的支架材料之一^[12]。体内外及动物研究^[13-14]中, β -TCP均展现出良好的骨修复能力。BMP-2作为骨组织工程学最常见的因子之一,1965年由Urist首先发现,并于1979年从鼠胫骨脱矿骨基质中成功分离^[15]。本课题组前期研究发现BMP-2较自体松质骨表现出更为持续的骨诱导能力,诱导骨形成能力较强^[16]。然而有研

究表明,较高浓度的BMP-2不仅激活了成骨细胞,还对破骨细胞的活性也有提高作用,并不利于术后的成骨^[17]。因此本研究选择以1 mg BMP-2作为用量,保持BMP-2在一个合理的浓度范围内。

本研究中,将 β -TCP作为植骨材料植入体内,术后12个月时随访,影像学结果显示 β -TCP组患者牙槽嵴裂隙区内有新骨形成,新生骨组织在影像密度上与正常骨组织没有明显差别,上颌骨的连续性得到一定程度的恢复。 β -TCP组与自体骨组成骨率对比,无显著性差异,该结果表明了 β -TCP能够满足植骨材料的要求,在牙槽嵴裂修复中可以作为自体骨的替代材料。

单纯的 β -TCP作为支架材料具有骨引导性,但缺乏骨诱导和生成能力,BMP-2作为骨诱导能力最强的因子之一,恰好可以弥补 β -TCP的不足。本研究选择了以 β -TCP作为支架材料,将BMP-2作为负载因子的复合材料用于牙槽嵴裂植骨,结果显示二者复合材料与单纯 β -TCP相比,成骨率得到了一定程度的提升,但差异无统计学意义。这可能跟样本量较小有关,后期仍需增大样本量进行验证。

关于牙槽嵴裂植骨术后成骨效果的评价方法,也是目前研究的热点问题。Bergland等^[18]提出的“牙槽嵴裂植骨术效果的分级标准”依旧是术后效果评价的金标准。然而,二维X线片在评估牙槽嵴裂时存在许多局限,例如无法观测牙槽骨的厚度、相邻结构的重叠、可识别标志少等^[19]。与CBCT相比,X线片评估牙槽嵴裂填充程度存在一定程度的高估,二维评价结果现已无法满足临床应用的需求^[20]。CBCT作为临床中较为常用的影像技术之一,已逐渐代替X线平片用于评估牙槽嵴裂骨缺损以及手术效果的评价。Chen等^[21]提出了新的牙槽嵴裂评估方法,均基于Mimics软件进行三维体积测量,并将其用于植骨效果的评价。Feng等^[6]利用CBCT进行扫描后,将所得数据以DICOM格式导入软件后,描绘出裂隙边缘,确定牙槽嵴裂的边界。通过Mimics软件分别得到术前、术后的三维重建模型,并以此来计算成骨率。这种计算方法不仅极大地提高了准确性,还可以直观的观测术后成骨效果,但是需要花费较长的计算时间。本研究利用CBCT以及Mimics软件三维重建直观的观察牙槽骨改建情况,准确计算植骨术后成骨率,与二维评价相比,结果更为客观、真实,对于植骨效果的评价更为全面。

本研究将BMP-2及 β -TCP用于牙槽嵴裂骨缺损的临床实践中,结果表明 β -TCP能够满足植骨材

料的要求,在牙槽嵴裂修复中可以作为自体骨的替代材料之一,将BMP-2作为负载因子的复合材料用于牙槽嵴裂植骨,为探索新的植骨材料提供了一定的思路。借助CBCT以及Mimics软件三维重建直观的观察牙槽骨改建情况,对于减轻牙槽嵴裂患者的痛苦及提高临床成骨率均有积极意义。

[Author contributions] Chen KG wrote the article. Chen RJ reviewed the article. Guo SY and Lin YN collected data. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Russell KA, McLeod CE. Canine eruption in patients with complete cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2008, 45(1): 73-80. doi: 10.1597/07-049.1.
- [2] Kaura AS, Srinivasa DR, Kasten SJ. Optimal timing of alveolar cleft bone grafting for maxillary clefts in the cleft palate population [J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(6): 1551-1557. doi: 10.1097/SCS.00000000000004680.
- [3] 张富贵, 宿玉成, 邱立新, 等. 牙槽骨缺损骨增量手术方案的专家共识[J]. *口腔疾病防治*, 2022, 30(4): 229-236. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.001.
Zhang FG, Su YC, Qiu LX, et al. Expert consensus on the bone augmentation surgery for alveolar bone defects[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(4): 229-236. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.001.
- [4] De Riu G, Meloni SM, Raho MT, et al. Delayed iliac abscess as an unusual complication of an iliac bone graft in an orthognathic case [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 37(12): 1156 - 1158. doi: 10.1016/j.ijom.2008.07.018.
- [5] Feichtinger M, Zemmann W, Mossböck R, et al. Three-dimension al-evaluation of secondary alveolar bone grafting using a 3D-naviga-tion system based on computed tomography: a two-year follow-up [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(4): 278-282. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.12.010.
- [6] Feng B, Jiang M, Xu X, et al. A new method of volumetric assess-ment of alveolar bone grafting for cleft patients using cone beam computed tomography[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Ra-di-ol*, 2017, 124(2): 171-182. doi: 10.1016/j.oooo.2017.04.003.
- [7] Carlini JL, Biron C. Use of the iliac crest cortex for premaxilla fixa-tion in patients with bilateral clefts[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(7): 1-13. doi: 10.1016/j.joms.2020.02.014.
- [8] Van Nhan V, Van Son L, Tuan TA, et al. A new technique in alve-olar cleft bone grafting for dental implant placement in patients with cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2018, 55(2): 180-188. doi: 10.1177/1055665617723633.
- [9] Mehta S, Blagg R, Willcockson J, et al. Cost-effectiveness analysis of demineralized bone matrix and rhBMP-2 versus autologous iliac crest bone grafting in alveolar cleft patients[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 142(3): 737-743. doi: 10.1097/PRS.0000000000000466.
- [10] Maqbool T, Binhammer A, Binhammer P, et al. Risk factors for ti-tanium mesh implant exposure following cranioplasty[J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(5): 1181-1186. doi: 10.1097/SCS.00000000000004479.
- [11] Sun J, Zhang X, Li R, et al. Biological effects of orthodontic tooth movement into the grafted alveolar cleft[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(3): 605-615. doi: 10.1016/j.joms.2017.08.029.
- [12] Khalaf AT, Wei Y, Wan J, et al. Bone tissue engineering through 3d bioprinting of bioceramic scaffolds: a review and update[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(6): 903. doi: 10.3390/life12060903.
- [13] Liu X, Li T, Wang F, et al. Controlling sustained statins release in multi-layered composite scaffolds for healing of osteoporotic bone defects[J]. *Biomater Adv*, 2022, 137: 212838. doi: 10.1016/j.bio-adv.2022.212838.
- [14] Yuan Z, Bi J, Wang W, et al. A novel synthesis method and prop-erties of calcium-deficient hydroxyapatite/ α -TCP biphasic calci-um phosphate[J]. *J Biomater Appl*, 2022, 36(9): 1712-1719. doi: 10.1177/08853282211068597.
- [15] Wu CK, Wei MT, Wu HC, et al. BMP2 promotes lung adenocarci-noma metastasis through BMP receptor 2-mediated SMAD1/5 acti-vation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16310. doi: 10.1038/s41598-022-20788-2.
- [16] 陈仁吉, 吴晓璐, 胥毅, 等. 骨形成蛋白-2组合人工骨修复牙槽突裂的临床研究[J]. *北京口腔医学*, 2019, 27(4): 211-214. doi: CNKI:SUN:BJKX.0.2019-04-011.
Chen RJ, Wu XL, Xu Y, et al. Repair of alveolar cleft by bone mor-phogenetic protein -2 combined with β -tricalcium phosphate[J]. *Beijing J Stomatol*, 2019, 27(4): 211 - 214. doi: CNKI:SUN:BJKX.0.2019-04-011.
- [17] Ingwersen LC, Frank M, Naujokat H, et al. BMP-2 long-term stim-ulation of human pre-osteoblasts induces osteogenic differentia-tion and promotes transdifferentiation and bone remodeling process-es[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3077. doi: 10.3390/ijms23063077.
- [18] Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual al-veolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodon-tic treatment[J]. *Cleft Palate J*, 1986, 23(3): 175-205.
- [19] Padisar P, Tofangchiha M, Salari B, et al. Comparison of three-di-mensional and conventional orthodontic imaging modalities for lo-calization of impacted maxillary canines in patients with alveolar cleft[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2021, 58(2): 202 - 207. doi: 10.1177/1055665620946980.
- [20] Kamperos G, Theologie-Lygidakis N, Tsiklakis K, et al. A novel success scale for evaluating alveolar cleft repair using cone-beam computed tomography[J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 48(4): 391-398. doi: 10.1016/j.jcms.2020.02.003.
- [21] Chen GC, Sun M, Yin NB, et al. A novel method to calculate the volume of alveolar cleft defect before surgery[J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(2): 342-346. doi: 10.1097/SCS.00000000000004181.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网