

· 专家述评 ·

## 牙周病学的发展与团队理念

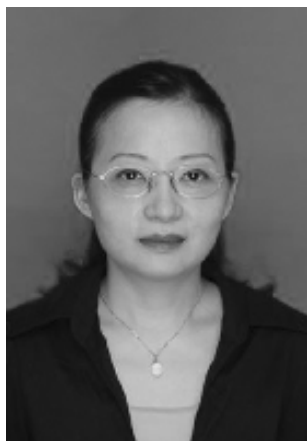
向学熔

(重庆医科大学附属口腔医院牙周黏膜科 400015)

中图分类号:R781.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)10-1177-02



向学熔

牙周病学(periodontology)作为一门独立的学科,是口腔医学领域中的一个重要分支,与口腔修复学、口腔正畸学、颌面外科学、口腔材料学、口腔生物学、微生物学和医学美学等多学科有着重要而紧密的联系。随着现代口腔医学的不断发展,其在口腔医学领域中处于越来越重要的地位,在口腔治疗中已成为不可替代的重要支柱。牙周疾病的诊断和临床治疗

技术经历了上百年的发展,现已建立了完善的理论基础和临床技术规范。本文仅对牙周疾病的发展做一回顾,并分析当前的发展趋势,与同行共同探讨。

### 1 牙周病学的发展及其背景

牙周病学的发展伴随着口腔医学的发展,其主要经历了 4 个阶段。

**第一阶段:**古代口腔医学,即古代文明对牙周病的认识阶段。战国时代的《黄帝内经》、古印度的《妙闻集》、古希腊 Hippocrates 等均有关于牙周病的描述,如牙龈炎、流血、肉不着骨、牙伸长等,并叙述有治疗方法。而王焘(752AD)在《外台秘要》中对造成牙周病的龈上牙石和龈下菌斑及其治疗有了准确的叙述。古埃及的《埃伯纸草文》(Ebers Papyrus)中就对牙周病的防治做了一定介绍,这也是最早期人们对牙周病的认识和牙周病防治的初步探索。

**第二阶段:**中世纪口腔医学,即牙周病临床实践逐步的扩大,加深了对牙周病损害的认识和牙周病治疗技术的发展。中世纪西方医学继承和发扬了古希腊与古罗马医学的精华,阿拉伯伊斯兰医学对此期口腔医学的发展起了巨大的作用。在公元 700 年中期 Poulos 著的《医学摘要》(Medical Abstract)对牙龈脓肿与牙龈瘤做了明确区分,在西欧出版的《Practica petrocelli》中也对牙龈瘤等牙周病的发生和治疗做了一定的论述,现代牙周病的病因与防治同其几乎完全一致。而 11 世纪初,Abulcasim 著的《Kit at tasrif liman agiza an at talif》讨论了牙结石为导致牙发黑及牙周炎的主要原因,并对牙周病治疗的术式等做了简要的介绍,对牙周病医疗技术初期的发展有重要的作用。

**第三阶段:**文艺复兴时期的口腔医学。随着文艺复兴运动

的开始,对口腔及牙排列情况也有了深入的认识,对牙周病的认识起到了极大的推动作用,如 1559 年 Realdo Colombo 提到牙周膜,认为血管神经束是从牙基部穿入髓腔的,这种组织皮折包裹牙根即形成牙周膜,为牙体提供营养,从基础医学的角度分析了牙周组织的基本构成与功能,为牙周病学的快速发展奠定了坚实的基础。

**第四阶段:**现代牙周病学的建立与发展。19 世纪末 20 世纪初,Riggs 提出牙石堆积是造成牙周组织病变的原因,随着显微镜的问世和医学、病理学及微生物学等的发展,对牙周病的组织病理学及发病机制的研究起到了巨大的推动作用。进入 20 世纪中后期,实验病理学、厌氧微生物学、分子免疫学、分子生物学、电镜学等方面的发展,使牙周病学的发展进入“快车道”,对于牙周病的病因学、发病机制、病程进展、治疗原则、促进组织再生、诊断及预防等全方位发生了观念性的改变。近年来,在实验室方面则深入到细胞、分子乃至基因水平研究牙周组织的病变及阻断病变、诱导组织再生,尝试在材料学和基因学方面解决牙周组织无法再生与重建的问题,市场也针对牙周病的发展需要出现了数以百计的各种牙科产品,推动了牙周病学的发展。

近年来牙周病学专家及学者们在解决了牙周病的主要发病机制及局部和全身因素影响的基础上,对牙周病治疗技术进行了广泛而深入的思辨和讨论,并运用循证医学手段、中医学理论对牙周病学进行了新的思考。

### 2 牙周病诊疗技术的现状及其在口腔医学中的重要位置

牙周病是口腔两大类主要疾病之一,在国内外均有较高的患病率。由于我国牙周病学起步较晚、国民生活水平较低等原因的限制,牙周病的患病率居于龋病之上。因此,目前牙周病成为国人牙齿松动、牙龈退缩、牙齿脱落等最主要的原因之一。而随着我国进入老龄化社会,牙周病尤其是牙周炎将成为突出的、主要的口腔疾病问题。

牙周病的诊疗,不仅在外形上要满足医患美学要求,而且在功能结构上要达到一定的力学要求,因而牙周病医生应掌握相关学科的理论和技术,如引导性组织再生术(GTR)、修复正畸治疗与牙周病的联合治疗理论等;同时要求牙周医生需同其他科医生密切合作,以期治疗效果达到最佳状态。

引导性组织再生术(guided tissue regeneration,GTR)是在牙周手术中利用膜性材料作为屏障,阻止牙龈上皮在愈合过程中沿根面生长,防止牙龈结缔组织与根面的接触,并提供一定的空间,引导具有形成新附着能力的牙周膜细胞优先占领根面,从而在原已暴露于牙周袋内的根面上形成新的牙骨质,并有牙周膜纤维埋入,形成牙周组织再生,即形成新附着愈合。

**向学熔:**女,主任医师、副教授、硕士生导师,中华口腔医学会老年专委会委员,留美归国人员。现任重庆医科大学附属口腔医院牙周黏膜科主任、口腔内科教研室副主任。从事口腔内科专业工作近 20 年,临床技能熟练。对牙体牙髓、牙周专业的疑难病症有较强的诊治能力,具有丰富的理论知识和临床经验,善于结合临床开展科研工作。

在目前的实际应用中常配合运用骨替代材料、生物因子等生物分子材料及技术,以促进 GTR 手术的成功率。在理想状态中,GTR 在治疗骨下袋和下颌 II 度根分叉病变中能获得良好的牙周组织的再生,其治疗效果远超出单纯翻瓣术。

因此要想在临床各种复杂条件下达到牙周病治疗理想效果,必须对牙周疾病有准确的评估与诊断,在医患沟通充分的基础上,综合平衡各方面的因素,采取最适合的治疗设计。

**2.1 牙周病的临床评估及诊断** 牙周病的临床评估主要是针对患者牙周病的病因及危险因素、临床预后等进行综合性的评定,以利于确定准确而全面的诊治方案。

牙周病的病因虽历经一个多世纪的研究,但其发病机制尚未完全解决,现有研究主要认为牙周病是由菌斑及其产物引发,同时存在大量的危险因素如不良的口腔卫生习惯、不良修复体等,另外创伤、牙源性因素、医源性因素、全身因素等也会促进牙周病的发生发展。因此对牙周病危险性因素的临床评估可对后续的临床诊疗提供一定的参考依据。

牙周疾病中关于危险评估的一个问题是牙周病是一个多因素疾病,致病菌单独出现并不足以导致疾病,所以牙周病的评估应在多级水平上进行,其中患者水平或系统水平危险因素主要是遗传危险因素、环境危险因素、行为危险因素、生活方式危险因素、代谢危险因素、血液病学的危险因素等。这些危险因素可能双重甚至多重出现,极大地加重牙周病的发展。危险评估是现代牙周病临床治疗的一个重要部分,只有对牙周病有准确而全面的评估与诊断才能制定相对优化的诊疗方案。

**2.2 牙周病的预防和疗效维护** 有效预防和控制牙周病的措施应建立在对牙周病各种始发性因素、促进因素全面认识的基础上。牙周病的发生在一定程度上虽然还受微生物和宿主反应的影响,但可以肯定的是牙菌斑以及局部刺激因素引起牙龈炎,牙周炎是在牙龈炎长期存在炎症的基础上发展起来的,因此牙面光洁、清除牙龈炎症是预防牙周病的关键。

由于牙菌斑形成往往有一个过程,牙周炎患者单纯的自我口腔保健并不足以维持牙周健康,同时牙周炎患牙的某些部位的菌斑不易清除,再者由于治疗过程中的一些遗漏和不足,因此在治疗结束后有必要进行牙周支持治疗,即基于对患者个体以往的病情、各种牙周病危险因素、临床状况的评估、口腔卫生及菌斑控制水平,因人而异地做出相应的决定。

**2.3 牙周健康与修复治疗和正畸治疗的关系** 口腔内很多疾病及其治疗与牙周组织健康有着密切的关系,如各种牙体和牙列的修复治疗,需要有健康的基牙;不合理的修复体会损伤牙周组织,甚至导致牙周组织的快速破坏;正畸治疗即可“造福于”牙周组织,又可能损害牙周组织,同时健康的牙周组织是正畸治疗的基础;当前日益受到重视的口腔美容治疗,不仅重视牙体的外观,也应重视健康的牙周,否则就不是完善的美;种植义齿的成功和长期疗效也有赖于种植体周围软硬组织的健康。因此健康的牙周组织是口腔健康的基础,也是口腔各种治疗成功的关键。

当牙周炎发展到晚期时,常造成病理性牙移位或牙松动,患者只能拔牙以致影响咀嚼功能、语言功能和美观。大部分牙周炎患者经过成功的牙周系统治疗后炎症消退、袋变浅,病变停止进展;但有些可能存在一些后遗问题,如牙列缺损、牙周支持组织减少、对咬合力的承受能力下降,有的可能残存牙周袋、菌斑等,因此牙周炎的成功治疗有赖于制定一套完善的多学科配合的系统性治疗计划。在重症牙周炎的综合治疗计划中,修复治疗和正畸治疗常常占有重要的位置,其必须按照牙周病的

特点来设计和实施,应遵循保护牙周健康,防治牙周病加重和复发的原则。而对于健康的患者,更应当防止在修复治疗和正畸治疗中对牙周组织的损害。同时,成功的牙周治疗和良好的牙周支持治疗也是保证修复体和正畸治疗取得良好效果所不可缺少的。

**2.4 牙周健康与系统性疾病的关系** 牙周炎的发生受宿主防御机制的影响,其治疗效果也受全身疾病的影响。美国的研究表明:约有 24% 的牙科患者因有全身疾病而需请内科医生会诊,而随着人群年龄的增长,牙周炎的患病率和严重程度也有所增加,同时伴发系统性疾病的概率也增高,因此口腔医生应充分了解患者的全身疾病史,根据患者的全身病情和易感程度制定合理的牙周治疗计划。牙周疾病无论从病因还是诊治都涉及多学科、多专业的理论与技术,这要求牙周病科医生要了解相关专业知识和团队理念,才能在诊治中根据患者的病情、制定合理的诊疗方案。

团队理念即强调牙周病科医生与相关专业的医生密切合作,根据患者的牙周病病情、口腔情况、全身系统性疾病等,协同合作,制定最优化的牙周病诊疗计划,解决患者的疾苦。其中包括牙周科医生与口腔其他专业医生、内科医生的相互协作,治疗牙周病,为其他诊治提供条件,反之亦如此。

### 3 牙周疾病治疗的新进展

**3.1 牙周组织再生** 实现牙周组织再生是牙周病治疗的最高目标。大量研究表明生物膜、多肽细胞生长因子和釉基质蛋白可以促进牙周组织再生。利用生物膜引导牙周组织再生的 GTR 开创了牙周手术的新时代。各种可吸收膜在国内的成功研制,使 GTR 手术得到广泛的推广应用。大量的临床研究表明,GTR 手术在治疗骨下袋和下颌 II 度根分叉病变中能获得牙周组织再生,其临床疗效明显优于单纯翻瓣术。釉基质蛋白是牙齿发育过程中上皮根鞘所分泌的蛋白,其中所含的釉原蛋白在牙骨质发育中有重要作用。它可诱导根部无细胞性牙骨质形成,通过其包埋新生的牙周膜纤维引导牙周组织再生。目前,国外已生产出商品化的釉原蛋白药物(其商品名为 Emdogain),临床应用时仍以翻瓣术为基础,在根面处理后通过注射装置将其涂抹在根面,最后按常规缝合组织瓣即可。釉原蛋白使用方法简便,具有较为广泛的适应证和良好的应用前景。多肽细胞生长因子是在组织损伤过程中起重要作用的生物介质,它通过结合到细胞表面受体再经过细胞内外信号传导系统将信号传到细胞核而起作用,能调节损伤组织和邻近细胞的生物功能。目前研究较多的有血小板生长因子、胰岛素样生长因子、牙骨质源性生长因子、骨形成蛋白(BMPs)、转化生长因子、碱性成纤维细胞生长因子及上皮细胞生长因子等。其中 BMPs 成为高效成骨生长因子研究的热点。BMPs 的类型从 BMP1 到 BMP13 有多种形式,BMP2 诱导骨形成的活性最高。组织再生依赖于生长因子,但是生长因子来源困难,价格昂贵,目前难以开展广泛的临床应用。

**3.2 牙周组织工程** 将体外培养扩增的正常组织细胞吸附于生物相容性良好并可被机体吸收的生物材料形成复合物,将细胞-生物材料三维空间复合物植入机体组织缺损部位,形成新的具有形态和功能的相应器官,达到修复创伤和重建功能的目的。其中干细胞是来自胚胎、胎儿或成人具有持久或终身自我更新能力的细胞。人体中各种干细胞的进一步分化是成体组织和器官修复再生的基础。

各种类型的干细胞是组织工程理想的种子细胞,现已发现机体许多成熟组织器官中存在成体干细胞。(下转第 1183 页)

表 1 重庆汉族人群 HLA 常见单倍型及其频率(HF≥1.5%)

单倍型(A-B)	单倍型频率(%)
2 46	6.69
11 60	4.76
11 13	4.76
2 62	4.17
11 62	4.17
2 60	3.86
11 46	3.86
30 13	3.12
11 35	2.67
24 60	2.67
2 38	2.67
24 46	2.51
24 13	2.23
24 15	2.08
2 51	2.08
2 13	1.93
30 44	1.78
33 58	1.78

3 讨 论

HLA 区域内的基因位点根据其多态性程度、编码分子的分布和功能可分为 3 类,分别称为 HLA-I 类基因、HLA-II 类基因和 HLA-III 类基因。经典的 HLA-I 类基因指 3 个最早发现的功能位点<sup>[8]</sup>,即 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C。HLA-I 类基因的多态性非常高,到现在为止已经发现 HLA-A 等位基因有 349 个,HLA-B 有 627 个,HLA-C 有 182 个<sup>[9]</sup>,HLA-I 类基因产物主要分布于全身有核细胞的表面,参与提呈内源性抗原给 CD8<sup>+</sup> T 细胞,在抗原识别、免疫应答与调控中起重要的生物学作用。可靠的 HLA 基因频率数据是个体识别以及群体遗传学研究所必需的基本数据。

作者运用 PCR-SSP 技术对重庆地区 201 名个体的 HLA-A、B 基因多态性进行分析,统计其 HLA-A、B 单倍型出现频率的情况,分析其连锁的相关性。HLA 多态性不仅表现在不同地区、不同种族的 HLA 基因频率分布有较大差异,还表现在单倍型方面具有显著连锁不平衡的特点<sup>[10]</sup>。重庆地区人群 HLA-A、B 双位点的单倍型频率和连锁不平衡有其自身的特点:出现频率最高的 HLA-A-B 单倍型是 HLA-A \* 02-B \* 46、HLA-A \* 11-B \* 40、HLA-A \* 30-B \* 13、HLA-A \* 24-B \* 46 和 HLA-A \* 11-B \* 13,提示如果需要造血干细胞移植的患者携有这些单体型,将很容易从非血缘关系供者库中检索到 HLA 相合的供者。HLA 基因间的这种连锁不平衡关系对于 HLA 与疾病关联研究中的结果分析非常重要,是 HLA 相关研究和应用的重要背景知识。

重庆分库的单倍型频率和连锁不平衡具有介于南北汉族群体之间独有的遗传特征。重庆曾作为陪都,抗战时期有大量的江浙沪人群进入,这也在一定程度上说明了重庆地区人群的

遗传特征也有关调查<sup>[11-12]</sup>有相似之处的原因,单倍型的这些特点也佐证了 HLA 在重庆分库人群的复杂性和多样性。通过对单体型的研究,可以从一个侧面分析不同人群 HLA 单体型分布情况,为群体遗传、人类学民族演变、疾病关联和法医学亲子鉴定研究提供一些基础资料,同时也可以为患者寻找到健康的、相配的造血干细胞提供信息。为建立造血干细胞移植配型标准提供有力的支持。

参考文献:

- [1] 曹孟德,秦东春,孙含笑. HLA 分子生物学及临床应用 [M]. 郑州:河南医科大学出版社,1998,36.
- [2] 罗军敏,孙万邦,黄学贵,等. 遵义地区汉族 HLA-A、B 多态性研究[J]. 遵义医学院学报,2008,31(2):109.
- [3] Shankarkumar U, Sridharan B, Pitchappan RM. HLA diversity among Nadars, a primitive Dravidian caste of south India[J]. Tissue Antigens,2003,62(6):542.
- [4] Ivanova M, Rozemuller E, Tyufekchiev N, et al. HLA polymorphism in Bulgarians defined by high resolution typing methods in comparison with other populations [J]. Tissue Antigens,2002,60(6):496.
- [5] Schipper RF, Oudshoorn M, D' Amaro J, et al. Validation of larger data sets, an essential prerequisite for data analysis: An analytical survey of the bone marrow donors worldwide[J]. Tissue Antigens,1996,47(3):169.
- [6] Lee J. The HLA system: A new approach [M]. New York:Springer Verlag,1990:141.
- [7] Müller CR, Ehninger G, Goldmann SF. Gene and haplotype frequencies for the loci HLA2 A, HLA2 B, and HLA2 DR based on over 13 000 German blood donors [J]. Hum Immunol,2003,64(1):137.
- [8] Mungall AJ, Palmer SA, Sims SK, et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome [J]. Nature, 2003,425(6960):805.
- [9] Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system [J]. Tissue Antigens, 2005,65(3):301.
- [10] 张工梁,杨颖. 中华(上海)骨髓库的 HLA 分布报告[J]. 中华器官移植杂志,2001,5(3):179.
- [11] 冯明亮,季芸,陆琼,等. 江浙沪地区汉族人群 HLA 单体型研究[J]. 遗传学报,2003,30(6):584.
- [12] 冯明亮,陆琼,马俊,等. 中华(上海)骨髓库北方人群 HLA 多态性调查[J]. 上海免疫学杂志,2002,22(4):263.

(收稿日期:2010-01-28)

(上接第 1178 页)

最新研究表明,牙周组织中存在牙周韧带干细胞(PDLSC)。该细胞除了表达间充质干细胞的标记 STRO-1 和 MUC18 外,还表达特异性的肌腱标记,具有分化为成牙骨质细胞、脂肪细胞和成纤维细胞的能力,植入免疫缺陷鼠中可形成牙周韧带样结缔组织,且沿着该组织可见牙髓样结构。目前,牙周组织工

程研究尚处于初级阶段,在种子细胞来源、异体种子细胞免疫原性等方面尚需进一步研究。牙周组织工程为牙周组织的修复和重建带来新的生机。随着现代科学技术水平的不断提高,可望实现牙周组织再生,攻克牙周病治疗的难题。

(收稿日期:2009-12-25)