

· 综 述 ·

MTA 在牙体牙髓病治疗中的应用研究

李鹏博¹综述,包广洁^{2△}审校(1. 兰州大学口腔医学院牙体牙髓科,兰州 730000;2. 西北民族大学
口腔医学国家民委重点实验室,兰州 730000)**关键词:**MTA;直接盖髓术;髓室底穿孔修补;根尖诱导成形术;根尖倒充填术;牙髓血运重建

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.040

文献标识码:A**文章编号:**1671-8348(2013)23-2797-03

1993 年 Lee 等^[1]首次报道了一种用于牙髓病治疗的新材料——矿物三氧化物凝聚体(mineral trioxide aggregate, MTA),因其具有良好的组织相容性、持久的封闭性及诱导组织再生等能力而备受关注。MTA 由多种亲水氧化矿物质混合形成,主要成分为硅酸三钙、硅酸二钙、铝酸三钙及铝酸四钙等,MTA 使用时以其粉剂和蒸馏水按一定比例调和,调和后初期呈凝胶状,pH 值为 10.2,MTA 的固化时间约为 3 h,固化后 pH 值上升至 12.5。MTA 的固化不受潮湿和血液的影响,固化后溶解性较低^[2],完全固化后抗压强度约为 70 MPa。MTA 具有较强的阻射性,高于牙本质,X 线片上易于辨认,此外还有一定的抗菌和抑菌性。目前,MTA 已被广泛应用于牙体牙髓病治疗中的直接盖髓术、髓室底穿孔修补、根尖诱导成形术以及根尖倒充填术等多个领域。

1 MTA 在直接盖髓术中的应用

直接盖髓术是用药物覆盖牙髓暴露处,以保护牙髓,保存牙髓活力的方法。好的盖髓剂可以有效隔绝外界刺激,并能诱导牙髓细胞分化为成牙本质细胞,进而形成牙本质。经电子探测微量分析发现,MTA 主要由钙离子和磷离子组成,由于这些离子也是组成牙体硬组织的主要成分,所以,MTA 在与组织接触时显示良好的生物相容性。Paranjpe 等^[3]证实,在直接盖髓术中 MTA 具有良好的组织相容性,能促进修复性牙本质桥的形成。Leye Benoist 等^[4]分别用 MTA 和氢氧化钙行盖髓术,3 个月时 MTA 组的盖髓成功率为 93%,氢氧化钙组为 73%,6 个月时 MTA 组的盖髓成功率为 89.6%,氢氧化钙组为 73%。曹涛等^[5]研究发现,用 MTA 行犬牙直接盖髓 9 个月后,牙髓细胞生长移行数量较氢氧化钙组多,分化的成牙本质细胞较多,形成的修复性牙本质也较明显。Liu 等^[6]在临床中比较了 MTA 与氢氧化钙的盖髓效果,结果 MTA 组的盖髓成功率明显高于氢氧化钙,更适用于直接盖髓术。Aeinehchi 等^[7]在实验中发现与氢氧化钙相比,MTA 直接盖髓术后炎症反应轻,产生的牙本质桥较厚且均一。

2 MTA 在修复髓室底穿孔中的应用

髓室底穿孔是牙髓病治疗中常见的并发症,多为龋源性或医源性造成的髓腔与牙周组织穿通。当 MTA 与牙本质接触时,沉积于其表面的磷灰石晶体与牙本质发生化学性黏接,使 MTA 具有良好的封闭性。MTA 含有细腻的亲水颗粒,在潮湿环境下发生水合作用,其聚合过程中的吸湿膨胀可在某种程度上弥补其聚合收缩,从而减少了封闭后边缘微渗漏的发生。MTA 固化后有一定的抗压强度,溶解性较低,能减少穿孔区组织炎症及促进组织愈合,是理想的髓室底穿孔修补材料。侯

惠敏等^[8]以成年比格犬的前磨牙为研究对象,分别以 MTA 和氢氧化钙 2 种材料修复髓室底人工穿孔,结果 MTA 能诱导比格犬髓室底穿孔处牙骨质和牙槽骨的再生,效果优于氢氧化钙。Unal 等^[9]对髓室底穿孔的患者用 MTA 进行修补,2 年后复诊时发现患牙疼痛、肿胀等症状均已消失,功能稳定。林晓鹭等^[10]对 66 例髓室底穿孔的患者分别用 MTA、Vitapex 糊剂和银汞合金进行修补,6 个月后观察 3 种材料的有效率分别为:MTA 组 95.45%,Vitapex 糊剂组 77.27%,银汞合金组 63.64%。Mente 等^[11]用 MTA 修补穿孔患牙时发现,穿孔周围组织对 MTA 有良好的适应,修复成功率为 86%,长期效果良好。董佳增等^[12]对 62 例髓腔穿孔的患者分别用 MTA、GIC 和银汞合金进行修复,3 个月后 MTA 组的有效率为 90.48%,GIC 组的有效率为 59.09%,银汞合金组的有效率为 52.63%。

3 MTA 在根尖诱导成形术中的应用

MTA 具有良好的生物相容性、不可溶解、能促进骨组织的形成、不受潮湿环境的影响、X 线阻射、易操作等特性,使其成为理想的根尖诱导材料。MTA 在与组织及细胞接触时,能刺激成骨细胞产生细胞因子,促进硬组织的形成^[13]。Damle 等^[14]发现用 MTA 行根尖诱导成形术可缩短治疗时间,并在治疗中显示出良好的生物相容性和封闭性能。刘阔等^[15]比较 MTA 和 Vitapex 糊剂应用于成人慢性根尖周炎伴根尖孔闭合不全的临床疗效,结果显示 MTA 组有效率为 95.0%,Vitapex 糊剂组有效率为 44.4%。李冬霞等^[16]分别以 MTA 和氢氧化钙对 168 例患者行根尖诱导成形术,结果 MTA 应用于根尖诱导成形术的疗效更为显著。Warner 等^[17]成功将 MTA 用于根尖未闭合的上颌中切牙行根尖诱导成形术。盛列平等^[18]指出,在根尖诱导中放置 3~4 mm 的 MTA 严密充填根尖,待其固化后抗压强度可达到 70 MPa,以后进行根管充填即可,操作简便,治疗周期短。

4 MTA 在根尖倒充填术中的应用

根尖倒充填术是指由于根管不通,不能进行常规根管治疗时,在根尖部开窗后,充填根管末端的技术方法。Torabinejad 等^[19]分别用 MTA 和银汞合金行犬牙根尖倒充填,结果显示用 MTA 行根尖倒充填的牙齿,根尖周组织炎症反应较小,有较多的纤维包裹形成。Al-Hiyasat 等^[20]观察 MTA 作为根尖倒充填材料时,显示在根尖愈合起重要作用的细胞在 MTA 表面可形成良好的附着。黄弘等^[21]用 MTA 对 20 颗患牙行根尖倒充填,结果显示 15 颗患牙根尖周暗影明显缩小或消失,其中 9 颗根尖区出现类似硬骨板影像。Song 等^[22]在临床中用 MTA 对 90 颗患牙行根尖倒充填术,12 个月后成功率

为 95.6%。高阳等^[23]比较银汞合金与 MTA 作为根尖倒充填材料的临床疗效,结果显示 MTA 组的成功率为 91.30%,银汞合金组的成功率为 81.58%。Walivaara 等^[24]用 MTA 行犬牙根尖倒充填,与其他材料相比 MTA 与根尖周组织的生物相容性最好。

5 MTA 在促进牙髓血运重建方面的应用

牙髓血运重建是 2001 年由 Iwaya 等^[25]首次提出来的,是指在操作中尽量保护牙髓干细胞和牙乳头间充质干细胞,在严密的冠方封闭下可诱导其分化为成牙本质细胞和成牙骨质细胞。在牙髓血运重建中,MTA 所表现出的良好的封闭性能得到了学者们的认可^[26]。牙髓血运重建术临床操作中,去除坏死牙髓,彻底有效的消毒根管,使用光滑髓针轻柔刺穿牙髓及根尖周组织引起根管内出血,并在根管内形成血凝块,将 MTA 覆盖其上以封闭根管口,使用玻璃离子黏固剂垫底,光固化复合树脂恢复牙体^[27]。以 MTA 作为封闭剂,经过牙髓血运重建治疗的狗年轻恒牙组织学检查结果显示,根管内可见肉芽组织,其中包含大量散在的不规则钙化物和血管^[28]。但是,MTA 在牙髓血运重建中的临床效果以及牙髓血运重建后远期疗效如何以及是否会引起其他并发症尚需更多病例的评估和更长时间的研究。

6 结 语

MTA 作为一种新的修复材料,已普遍应用于临床中的直接盖髓术、髓室底穿孔修补、根尖诱导成形术、根尖倒充填术及牙髓血运重建等多个领域,其优良的理化和生物学特性决定了它是一种极有价值的齿科材料,值得临床推广和应用。

参考文献:

- [1] Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations[J]. Endod, 1993, 19(11): 541-544.
- [2] Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, et al. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics[J]. Am Dent Assoc, 1999, 130(7): 967-975.
- [3] Paranjpe A, Zhang H, Johnson JD. Effects of mineral trioxide aggregate on human dental pulp cells after pulp-capping procedures[J]. Endod, 2010, 36(6): 1042-1047.
- [4] Leye Benoist F, Gaye Ndiaye F, Kane AW, et al. Evaluation of mineral trioxide aggregate (MTA) versus calcium hydroxide cement (Dycal) in the formation of a dentine bridge: a randomised controlled trial[J]. Int Dent, 2012, 62(1): 33-39.
- [5] 曹涛, 赵尔颀, 牛玉梅, 等. MTA 直接盖髓的动物实验研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2006, 20(3): 290-293.
- [6] Liu H, Zhou Q, Qin M. Mineral trioxide aggregate versus calcium hydroxide for pulpotomy in primary molars[J]. Dent Res, 2011, 14(2): 121-125.
- [7] Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, et al. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report[J]. Int Endod, 2003, 36(3): 225-231.
- [8] 侯惠敏, 侯本祥, 卫书盛, 等. 氢氧化钙和 MTA 修复比格犬髓室底穿孔的组织病理学观察[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2010, 20(8): 445-449.
- [9] Unal GC, Maden M, Isidan T. Repair of furcal iatrogenic

perforation with mineral trioxide aggregate; two years follow-up of two cases[J]. Eur Dent, 2010, 4(4): 475-481.

- [10] 林晓鹭, 林锋, 陈宏柏, 等. 三种材料修复恒牙龋源性髓室底穿孔的短期临床疗效比较[J]. 现代口腔医学杂志, 2010, 24(2): 96-98.
- [11] Mente J, Hage N, Pfeifferle T, et al. Treatment outcome of mineral trioxide aggregate: repair of root perforations[J]. Endod, 2010, 36(2): 208-213.
- [12] 董佳增, 何建明, 周峰, 等. MTA、GIC、银汞合金修复髓腔穿孔的临床效果比较研究[J]. 口腔医学, 2012, 3(1): 39-40.
- [13] Koh ET, McDonald F, Pitt Ford TR, et al. Cellular response to mineral trioxide aggregate[J]. Endod, 1998, 24(8): 543-547.
- [14] Damle SG, Bhattal H, Loomba A. Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste[J]. Clin Pediatr Dent, 2012, 36(3): 263-268.
- [15] 刘圆, 周会喜, 徐平平, 等. MTA 和 Vitapex 糊剂治疗成人慢性根尖周炎伴根尖孔闭合不全的疗效比较[J]. 口腔医学研究, 2010, 26(3): 400-402.
- [16] 李冬霞, 吕晶, 汪正文, 等. MTA 应用于切髓术、根尖诱导成形术疗效观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(12): 49-50.
- [17] Warner JJ, Al-Salehi SK. Management of open apex in a central incisor using mineral trioxide aggregate[J]. Dent Update, 2011, 38(1): 50-54.
- [18] 盛列平, 戴少文. MTA 在根尖成形中的应用[J]. 实用口腔医学杂志, 2004, 20(4): 440-442.
- [19] Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, et al. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs[J]. Endod, 1995, 21(12): 603-608.
- [20] Al-Hiyasat AS, Al-Sa'Eed OR, Darmani H, et al. Quality of cellular attachment to various root-end filling materials[J]. Appl Oral Sci, 2012, 20(1): 82-88.
- [21] 黄弘, 罗俊, 刘鹏, 等. 无机三氧化聚合物用于根管倒充填的临床研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(23): 2932-2934.
- [22] Song M, Kim E. A prospective randomized controlled study of mineral trioxide aggregate and super ethoxybenzoic acid as root-end filling materials in endodontic microsurgery[J]. Endod, 2012, 38(7): 875-879.
- [23] 高阳, 余承军, 苏凌云, 等. 银汞材料与 MTA 材料作为根尖倒充填材料的临床效果评价[J]. 北京口腔医学, 2009, 17(3): 149-151.
- [24] Walivaara DA, Abrahamsson P, Isaksson S, et al. Periapical tissue response after use of intermediate restorative material, gutta-percha, reinforced zinc oxide cement, and mineral trioxide aggregate as retrograde root-end filling materials: a histologic study in dogs[J]. Oral Maxillofac Surg, 2012, 70(9): 2041-2047.
- [25] Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract[J]. Dent Traumatol, 2001, 17(4): 185-187.
- [26] Hachmeister DR, Schindler WG, Walker WA, et al. The sealing ability and retention characteristics of mineral tri-

- oxide aggregate in a model of apexification[J]. Endod, 2002,28(5):386-390.
- [27] Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report[J]. Int Endod, 2009,42(1):84-92.

· 综 述 ·

- [28] 钟小奕, 杨亦萍, 陈文霞, 等. 年轻恒前牙感染根管内血管再生的动物实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(6):672-674.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-05-13)

Th17 细胞在病毒性心肌炎中的作用

雷 茜 综述, 钟家蓉[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心内科, 重庆 400014)

关键词: Th17 细胞; 病毒性心肌炎; 扩张性心肌病; 自身免疫

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)23-2799-03

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由嗜心肌病毒感染所致的以心肌炎症病变为主的疾病, 儿童发病率较高, 并有增加趋势。VMC 发病机制未明且临床缺乏有效的治疗方法, 部分心肌炎患者因病毒反复、持续感染而导致慢性心肌纤维化, 最终演变为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、心力衰竭直至死亡。现多将 VMC 分为 3 期即病毒复制期、免疫反应期和 DCM 期^[1]。目前, 普遍认为病毒感染心肌组织所造成的直接损伤、病毒感染后引起的机体免疫系统紊乱为主要发病机制。Th17 细胞是由 CD4⁺ T 细胞分化而成的一种重要细胞, 近年来对 Th17 细胞在参与 VMC 的病理过程中的作用有深入研究。本文就 Th17 细胞在病毒性心肌炎发病机制中的作用的相关研究综述如下。

1 Th17 细胞的分化及转录调控机制

CD4⁺ T 细胞是一种辅助 T 淋巴细胞, 在不同的细胞因子环境下, 初始 CD4⁺ T 细胞可分化为 4 类 T 细胞亚群, 即: Th1、Th2、Treg 和 Th17。这 4 类细胞亚群通过表达不同的转录因子及分泌不同的细胞因子发挥作用。在 TGF- β 及 IL-6、IL-1、IL-23 等细胞因子作用下诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞, Th17 细胞表达不同的细胞转录因子, 如 Ror- γ t、Ror α 、BATf、AhR 等, 调控 Th17 细胞表达各种细胞因子, 即 Th17 细胞的效应因子, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-26 等^[2]。CD4⁺ T 细胞在 TGF- β 和 IL-16 影响下可分化为表达 Ror- γ t 的 Th17 细胞, 另外也可形成表达 Ror α 的 Th17 细胞, 主要分泌细胞因子 IL-17。BATf 转录因子与 Ror- γ t 形成转录复合体, 在调节 IL-17 的分泌中有重要作用, 缺乏 BATf 者不能产生其他的转录因子及效应细胞分子。CD4⁺ T 细胞还可分化为表达 AhR 的 Th17 细胞, 与 IL-22 的表达有关, AhR 缺乏的 Th17 细胞不能分泌 IL-22。

2 Th17 细胞促进病毒复制

病毒在心肌炎发病机制中的作用包括病毒直接破坏心肌细胞结构^[3]; 病毒在心肌细胞中复制并合成病毒蛋白, 导致细胞功能障碍^[4]; 病毒激活 Fas/FasL 通路、Bcl-2 家族、Bax、Caspase 家族等启动心肌细胞凋亡促进凋亡等。研究显示用 CVB3 感染小鼠使其获得 VMC, 检测得到病毒复制、Th17 细胞表达、血清 IL-17、心肌 IL-17 mRNA 均升高, 且病毒感染后

第 5 天, 即病毒复制的高峰时心肌 IL-17 mRNA 与 CVB3RNA 之间有显著关系, 且随着细胞因子 IL-17、TNF- α 和 IL-1 β 减少, 病毒滴度会下降, 提示 Th17 细胞有助于 VMC 时 CVB3 复制。试验进一步发现中和 IL-17 可增加 CD8⁺ T 细胞表达, 而 CD8⁺ T 细胞在病毒感染后第 3 天开始抑制 CVB3 复制, 故推测 IL-17 可以通过抑制 CD8⁺ T 细胞促进病毒复制^[5]。而另有试验提示 Th17 细胞可通过活化 TGF- β 而促进病毒复制^[6]。VMC 时, 心肌纤维和浸润的炎症细胞可分别产生 Fas 和 Fas 受体介导心肌细胞凋亡, 研究发现树突状细胞及 CD4⁺ T 细胞中的 Fas 与 Fas 受体之间的相互作用可导致局部心肌组织产生 IL-23 和促炎细胞因子, 进一步促进 Th17 细胞的增殖和心肌细胞凋亡^[7]。

3 Th17 细胞促进 B 淋巴细胞作用

B 淋巴细胞介导的体液免疫在 VMC 急性期即发挥重要作用。Takagi 等^[8]研究发现, Th17 细胞可产生 CXCL13(一种 B 细胞强效的化学诱导剂), 可有效促进 B 细胞产生保护性抗体以终止感染。有进一步研究表明在 IL-17 与 BAEC 协同作用下, NF- κ B 信号通路被激活后可有效保护 B 细胞引发的凋亡程序, 延长 B 细胞生存时间至 96 h; 记忆 B 细胞表面的 CD40 及 Toll 样受体 9(TLR9)接受病原刺激后可使 B 细胞的增殖显著增加, 促进 B 细胞活化和浆细胞分化, 使免疫球蛋白产生增加, 并通过上调胞嘧啶脱氧核苷酶表达以调控免疫蛋白亚型之间的转换^[9]。而最新研究显示在 TGF- β 、IL-23 或 IL-6 刺激下, CD19⁺/CD20⁺ B 细胞自身可产生 IL-17A 及 IL-17F, 进一步正反馈加强 B 淋巴细胞在 VMC 中的体液免疫作用^[10]。病毒感染心肌细胞后, 由于病毒衣壳的糖蛋白分子结构与心肌细胞膜的糖蛋白有交叉反应, 故机体所产生的抗体既针对病毒, 亦针对心肌细胞^[11]。在 VMC 后期受损心肌细胞解体后自身蛋白作为抗原暴露, 激活 B 细胞产生自身抗体引发自身免疫。研究发现 VMC 和 DCM 时 IgG 型抗心脏抗体(AHA)伴随 B 细胞表达的 IL-17R 增加而增加, 且 B 细胞升高与 IL-17 和 IL-4 正相关, 而与 IFN 无关^[12]。体外研究进一步证实使用 IL-17 单克隆抗体后, CD19⁺ B 淋巴细胞增殖和抗 ANT 自身抗体的产生均受到显著抑制^[13], 说明 Th17 细胞促使 B 细胞产生 AHA, 介导心肌自身免疫反应。综上所述,