

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201219.1630.002.html\(2020-12-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201219.1630.002.html(2020-12-21))血清 UCH-L 1 和 GFAP 水平对新生儿窒息后  
脑损伤的诊断价值\*魏超平<sup>1</sup>,张芳萍<sup>1</sup>,孙裕平<sup>2△</sup>

(山东省青岛市妇女儿童医院:1. NICU;2. 神经内科 266000)

**[摘要]** **目的** 探讨血清泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)和神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)水平对新生儿窒息后脑损伤的诊断价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的新生儿窒息后缺氧缺血性脑病(HIBD)患儿 120 例,根据临床检查及颅脑超声结果将 HIBD 患儿分为轻度组( $n=61$ )、中度组( $n=34$ )和重度组( $n=25$ ),另选取同期健康新生儿 115 例作为对照组。分析各组新生儿出生后不同时间 UCH-L1、GFAP 水平。经过 12 个月随访,根据有、无后遗症将 HIBD 患儿分为有后遗症组( $n=34$ )、无后遗症组( $n=86$ ),分析两组患儿 UCH-L 1、GFAP 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 UCH-L1、GFAP 对新生儿窒息后 HIBD 早期预测价值,分析新生儿出生后 6 h、3 d 血清 UCH-L1、GFAP 与 Gesell 发育量表(GDS)评分的相关性。**结果** 新生儿出生后 6 h、3 d,对照组、轻度组、中度组、重度组血清 UCH-L1、GFAP 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );轻度组、中度组、重度组在出生后 3 d 血清 UCH-L1 水平明显低于出生后 6 h,血清 GFAP 水平明显高于出生后 6 h( $P<0.05$ );有后遗症组血清 UCH-L1、GFAP 水平在出生后 6 h、3 d 明显高于无后遗症组( $P<0.05$ );出生后 6 h 血清 UCH-L1 预测新生儿窒息后 HIBD 的灵敏度为 85.34%,特异度为 88.93%,曲线下面积(AUC)为 0.916(95%CI:0.870~0.962, $P=0.028$ );出生后 6 h 血清 GFAP 预测新生儿窒息后 HIBD 的灵敏度为 81.27%,特异度为 83.61%,AUC 为 0.872(95%CI:0.714~0.896, $P=0.013$ );出生后 6 h、3 d 新生儿血清 UCH-L1、GFAP 水平与 GDS 评分呈负相关( $r$  值为 -0.576、-0.739、-0.626、-0.457, $P$  值为 0.001、0.014、 $<0.001$ 、0.003)。**结论** 血清 UCH-L 1、GFAP 水平可作为新生儿窒息后 HIBD 早期脑损伤评估的敏感性指标,能判断其是否存在脑损伤及评估受损程度。

**[关键词]** 泛素羧基末端水解酶 L1;神经胶质原纤维酸性蛋白;新生儿窒息;缺氧缺血,脑;诊断价值**[中图分类号]** R722.12**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1481-04Diagnostic value of serum UCH-L 1 and GFAP levels for brain  
damage after neonatal asphyxia\*WEI Chaoping<sup>1</sup>,ZHANG Fangping<sup>1</sup>,SUN Yuping<sup>2△</sup>

(1. NICU;2. Department of Neurology, Qingdao Municipal Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic value of serum ubiquitin-carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) and gliofibrillary acidic protein (GFAP) levels for brain damage after neonatal asphyxia. **Methods** A total of 120 children patients with hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) after asphyxia admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were collected. According to clinical examination and cranioce-rebral ultrasound results, the patients with HIBD were divided into the mild group ( $n=61$ ), moderate group ( $n=34$ ) and severe group ( $n=25$ ). Contemporaneous 115 healthy newborns were selected as the control group. The levels of UCH-L1 and GFAP at different time after birth in each group were analyzed. After 12-month follow-up, according to whether having sequelae, the patients with HIBD were divided into the sequelae group ( $n=34$ ) and non-sequelae group ( $n=86$ ). The UCH-L1 and GFAP levels in the two groups were analyzed; the receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the early predictive value of serum UCH-L1 and GFAP for neonatal HIBD, and the correlation between serum UCH-L1 and GFAP with the Gesell Development Scale (GDS) score at 6 h and on 3 d after birth was analyzed. **Results** The levels of serum

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015ws0356)。 作者简介:魏超平(1983—),主治医师,硕士,主要从事新生儿疾病诊治方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: sunyuping999@163.com。

UCH-L1 and GFAP at 6 h and 3 d after birth had statistically significant differences among the control group, mild group, moderate group and severe group ( $P < 0.05$ ); the serum UCH-L1 level on 3 d after birth in the mild, moderate and severe groups was significantly lower than that at 6 h after birth, and the serum GFAP level was significantly higher than that at 6 h after birth ( $P < 0.05$ ); the serum UCH-L1 and GFAP levels at 6 h and on 3 d after birth in the sequelae group were significantly higher than those in the non-sequelae group ( $P < 0.05$ ); the sensitivity, specificity and the area under the curve (AUC) of serum UCH-L1 at 6 h after birth for predicting neonatal HIBD were 85.34%, 88.93% and 0.916 (95%CI: 0.870-0.962,  $P = 0.028$ ); the sensitivity, specificity and AUC of serum GFAP level at 6 h after birth for predicting HIBD were 81.27%, 83.61% and 0.872 (95%CI: 0.714-0.896,  $P = 0.013$ ); the serum UCH-L1 and GFAP levels of neonates at 6 h and 3 d after birth were negatively correlated with the GDS scores ( $r$  value was  $-0.576, -0.739, -0.626, -0.457$ ,  $P$  value was 0.001, 0.014,  $< 0.001, 0.003$ ). **Conclusion** Serum UCH-L1 and GFAP levels can be used as the sensitivity indicators for the assessment of early brain damage in neonatal HIBD, and can judge whether existing brain damage and assess the degree of damage.

**[Key words]** ubiquitin-carboxyl-terminal hydrolase L1; gliofibrillary acidic protein; asphyxia neonatorum; hypoxia-ischemia, brain; diagnostic value

新生儿窒息由于脑组织严重受损可引发包括窒息后缺氧缺血性脑病(HIBD)在内的脑部疾病,临床表现为神经发育异常、中枢神经运动障碍、智力低下及视听障碍等<sup>[1-2]</sup>。相关文献显示,我国每年严重脑损伤新生儿超过 60 万,致残率高达 27%以上,严重威胁新生儿健康及社会人口素质<sup>[3]</sup>。生物标志物检测作为一种与细胞生长及增殖相关的新兴检测技术受到越来越多的关注。神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)是中枢神经系统星形胶质细胞携带的细胞骨架蛋白,是星形胶质细胞特征性标志物。在新生儿窒息后 HIBD 中,神经元及神经胶质细胞均会受到不同程度损伤。泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)则是一类神经元细胞高特异性表达蛋白<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在通过应用 UCH-L1 和 GFAP 水平评估新生儿窒息后 HIBD 的预后,为临床诊疗提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的新生儿窒息后 HIBD 患儿 120 例。纳入标准:(1)符合《新生儿窒息诊断和分度标准建议(2013 年版)》规定的 HIBD 相关诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)胎龄 34~39 周,出生体重大于 2 500 g。排除标准:(1)伴随感染性疾病、先天性心脏病、神经系统畸形;(2)低血糖脑病或胆红素脑病等其他原因造成的脑损伤。根据临床检查及颅脑超声结果将 HIBD 患儿分为轻度组(意识清醒,无脑细胞损伤,脑电图正常,  $n = 61$ )、中度组(意识迟钝、肌张力低下,中度脑细胞损伤、脑水肿,部分有颅内出血,  $n = 34$ )和重度组(生后即有浅昏迷或昏迷,呼吸暂停,肌张力松弛,皮层脑细胞严重损伤或坏死,伴有颅内出血,  $n = 25$ )。其中,轻度组:男 30 例,女 31 例;胎龄 35~39 周,平均(38.22±5.35)周。中度组:男 19 例,女 15 例;胎龄 34~39 周,平均(38.31±5.44)周。重度组:男 14 例,女 11 例;胎龄 34~39 周,平均(38.16±5.74)

周。另选取同期健康新生儿 115 例作为对照组,其中,男 58 例,女 57 例,胎龄 35~39 周,平均(38.78±6.44)周。4 组新生儿性别、胎龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集及检测

采集 4 组新生儿出生后 6 h、3 d 外周静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液置于  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 UCH-L1、GFAP 水平。(1)UCH-L1 检测:试剂盒购自美国 SANTA CRUZ 公司,检测仪器采用美国 Bio-Rad 公司生产的 Bio-Rad 680 酶标仪。将待测样品用稀释液 C 稀释至合适浓度,将不同浓度标准品及待测血清样品取 100  $\mu\text{L}$  加入孔板,室温孵育 2.5 h;每孔加入洗涤液 300  $\mu\text{L}$  充分洗涤后吸去液体,每孔继续加入备用生物素标记的抗 UCH-L1 抗体 100  $\mu\text{L}$ ,室温孵育 1 h,充分洗涤后依次加入 Item G、Item H,最后加入终止液;尽快将孔板置于酶标仪,波长选择 450 nm,检测各孔吸光度值,UCH-L1 测定范围为 0.50~180.00 ng/mL,正常参考值为 0.70~1.10 ng/mL。(2)GFAP 检测:试剂盒及检测仪器同上。使用检测缓冲液将待测样品稀释,将稀释样品取 100  $\mu\text{L}$  加入孔板,同时设置一系列标准品孔,室温下孵育 2 h,洗涤液充分洗涤后,每孔依次加入抗 GFAP 抗体、酶溶液、四甲基联苯胺(TMB)溶液及终止液,待溶液由蓝变黄后置于酶标仪下检测,测试波长 450 nm,GFAP 测定范围为 0.03~50.00 ng/mL。正常参考值为 0.10~1.20 ng/mL。

#### 1.2.2 观察指标

(1)比较有、无 HIBD 后遗症患儿出生后 6 h、3 d 的血清 UCH-L1、GFAP 水平;(2)采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 UCH-L1、GFAP 对新生儿窒息后 HIBD 早期预测价值;(3)新生儿出生后 6 h、3 d

的血清 UCH-L1、GFAP 与 Gesell 发育量表(GDS)评分相关性分析。

1.2.3 随访

HIBD 患儿给予相应治疗,好转出院后进行为期 12 个月的随访,随访内容包括神经系统表现、视力听力检查、生长发育指标等,评估其是否出现后遗症。随访 12 个月后,采用 GDS 对患儿神经功能检查进行评估<sup>[7]</sup>,发育商小于或等于 75 分提示患儿出现智力残疾,或癫痫发作,可视为发生后遗症。根据是否发生后遗症将 HIBD 患儿分为无后遗症组和有后遗症组。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间

两两比较行独立样本 *t* 检验,组内两两比较行配对 *t* 检验,多组连续校验行方差分析;采用 Spearman 相关性分析软件进行相关性分析,绘制 ROC 曲线,根据最佳阈值计算灵敏度、特异度,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组新生儿不同时间 UCH-L1、GFAP 水平比较

出生后 6 h、3 d,4 组新生儿血清 UCH-L1、GFAP 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其中,HIBD 重度组血清 UCH-L1、GFAP 水平在出生后 6 h、3 d 均最高,对照组水平最低,各组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );轻度组、中度组、重度组在生后 3 d 血清 UCH-L1 水平明显低于生后 6 h,而血清 GFAP 水平明显高于生后 6 h( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 4 组新生儿出生后 6 h、3 d 的 UCH-L1 和 GFAP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)

组别	n	UCH-L1		GFAP	
		出生后 6 h	出生后 3 d	出生后 6 h	出生后 3 d
对照组	115	0.75±0.02	0.73±0.01	0.78±0.05	0.83±0.03
轻度组	61	1.36±0.35 <sup>a</sup>	1.17±0.24 <sup>ad</sup>	1.26±0.17 <sup>a</sup>	1.82±0.27 <sup>ad</sup>
中度组	34	2.51±0.77 <sup>ab</sup>	1.79±0.42 <sup>abd</sup>	1.85±0.33 <sup>ab</sup>	2.53±0.74 <sup>abd</sup>
重度组	25	3.08±1.41 <sup>abc</sup>	2.55±0.91 <sup>abcd</sup>	2.67±0.54 <sup>abc</sup>	3.11±0.61 <sup>abcd</sup>
F		3.462	3.747	6.552	5.420
P		0.002	0.031	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与轻度组比较;<sup>c</sup>: $P < 0.05$ ,与中度组比较;<sup>d</sup>: $P < 0.05$ ,与同组出生后 6 h 比较。

2.2 有、无后遗症患儿 UCH-L1、GFAP 水平比较

随访 12 个月,120 例 HIBD 患儿中无后遗症 86 例(无后遗症组,71.67%),GDS 评分为(80.62±7.71)分;有后遗症 34 例(有后遗症组,28.33%),GDS 评分为(73.45±7.38)分,两组患儿 GDS 评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。有后遗症组血清 UCH-L1、GFAP 水平在出生后 6 h、3 d 均明显高于无后遗症组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 有、无后遗症患儿 UCH-L1、GFAP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)

组别	n	UCH-L1		GFAP	
		出生后 6 h	出生后 3 d	出生后 6 h	出生后 3 d
无后遗症组	86	1.67±0.53	1.16±0.42 <sup>a</sup>	0.92±0.17	1.44±0.37 <sup>a</sup>
有后遗症组	34	3.58±0.98	1.45±0.55 <sup>a</sup>	1.83±0.51	2.65±0.63 <sup>a</sup>
t		3.739	3.112	14.686	13.046
P		<0.001	0.002	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与出生后 6 h 比较。

2.3 血清 UCH-L1、GFAP 对 HIBD 早期预测价值

出生后 6 h 血清 UCH-L1 预测新生儿窒息后 HIBD 的灵敏度为 85.34%,特异度为 88.93%,曲线下面积(AUC)为 0.916(95%CI:0.870~0.962, $P = 0.028$ );出生后 6 h 血清 GFAP 预测新生儿窒息后

HIBD 的灵敏度为 81.27%,特异度为 83.61%,AUC 为 0.872(95%CI:0.714~0.896, $P = 0.013$ ),见图 1。

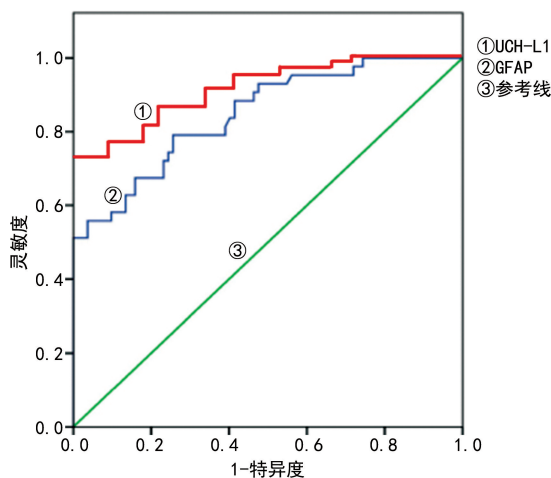


图 1 血清 UCH-L1、GFAP 预测新生儿窒息后 HIBD ROC 曲线

2.4 血清 UCH-L1、GFAP 水平与 GDS 评分相关性分析

相关性分析结果显示,出生后 6 h 新生儿血清 UCH-L1、GFAP 水平与 GDS 评分呈负相关( $r = -0.576, P = 0.001; r = -0.739, P = 0.014$ );出生后

3 d 血清 UCH-L1、GFAP 水平与 GDS 评分呈负相关 ( $r = -0.626, P < 0.001; r = -0.457, P = 0.003$ )。

### 3 讨 论

HIBD 是导致围生期新生儿脑损伤的常见疾病,目前 HIBD 造成的脑损伤主要依赖病史、体格检查,结合磁共振成像(MRI)或头颅 CT 等检查确定<sup>[8]</sup>。不同的检测方法有着不同的限制性,如体格检查存在偏高的假阴性率;MRI 或 CT 不仅价格昂贵,还需要患儿保持一定时间的镇静状态,并使得患儿接受多次电离辐射存在二次脑损伤的可能,且影像学改变无法准确预测脑功能改变,部分神经影像学检测正常而患儿临床症状却较为严重<sup>[9]</sup>。因此,寻找合适的 HIBD 脑损伤生物标志物以期更早地发现新生儿脑损伤具有十分重要的意义。

UCH-L1 是一种高度特异性表达在神经元细胞的蛋白,其在血液中的水平升高通常与脑神经细胞损伤或血脑屏障破坏有关。UCH-L1 升高已被普遍认为是包括早期重型颅脑损伤及急性脑缺血性疾病在内的中枢神经系统损伤的标志物<sup>[10]</sup>。黄玮玲等<sup>[11]</sup>将 130 例早产儿分为脑白质损伤组、脑室周围-脑室内出血组及无脑损伤组,比较各组血清 UCH-L1 水平发现,脑白质损伤组、脑室周围-脑室内出血组血清 UCH-L1 水平均明显高于无脑损伤组。WELCH 等<sup>[12]</sup>对 251 例轻度创伤性脑损伤患者进行研究分析,发现相较于 S100B 蛋白,血清 UCH-L1 识别正常、异常 CT 表现的灵敏度、特异度均更优。GFAP 是一种特异性酸性蛋白,多存在于中枢神经系统星形胶质细胞内,被认为是该细胞的特有标志物,在维持细胞形态及功能上均有重要作用,当中枢神经受损后,星形胶质细胞活化增生,GFAP 迅速合成,体内水平随之升高<sup>[13]</sup>。陈长春等<sup>[14]</sup>研究发现,足月新生儿 HIBD 发病后不同时间、不同严重程度脑脊液 GFAP 水平均存在差异。不过脑脊液需腰椎穿刺获取,相关报道并不多。但动物模型显示,脑损伤小鼠脑组织的 UCH-L1 及 GFAP 表达较对照组明显升高<sup>[15]</sup>。

基于以往研究基础,为了进一步探究血清 UCH-L1 和 GFAP 水平对新生儿窒息后 HIBD 的影响及早期预测价值,本研究将 120 例 HIBD 患儿分为轻度组、中度组及重度组,并与同期健康新生儿作比较,结果显示,出生后 6 h、3 d,对照组、轻度组、中度组、重度组血清 UCH-L1、GFAP 水平比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其中,HIBD 重度组血清 UCH-L1、GFAP 水平在出生后 6 h、3 d 均最高,对照组水平最低;轻度组、中度组、重度组血清 UCH-L1 水平在出生后 3 d 明显较出生后 6 h 降低 ( $P < 0.05$ ),血清 GFAP 水平较出生后 6 h 明显升高 ( $P < 0.05$ )。提示脑损伤早期神经元受到一定影响,星形胶质细胞参与了 HIBD 病理、生理早期修复,血清 UCH-L1 在出生 3 d 后较出生 6 h 时降低,可能是由于出生后患儿脑神经

元细胞破坏逐渐缓解,释放的血清 UCH-L1 开始减少<sup>[16]</sup>;而 GFAP 在出生 3 d 后较出生后 6 h 时升高,可能是由于星形胶质细胞后期仍处于活化状态起着修复作用。经过为期 12 个月的随访,有后遗症组患儿血清 UCH-L1、GFAP 水平在出生后 6 h、3 d 均明显高于无后遗症组。提示血清 UCH-L1、GFAP 与 HIBD 患儿预后有一定关系。出生后 6 h 血清 UCH-L1、GFAP 预测新生儿 HIBD 的灵敏度分别为 85.34%、81.27%,特异度分别为 88.93%、83.61%,AUC 分别为 0.916、0.872;出生后 6 h、3 d 新生儿血清 UCH-L1、GFAP 水平与 GDS 评分均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。

综上所述,血清 UCH-L1、GFAP 在 HIBD 患儿出生后 6 h 即明显升高,其水平与患儿脑损伤严重程度及预后有一定关系,对 HIBD 新生儿进行 UCH-L1、GFAP 检测有助于作出早期脑损伤判断,可为临床后续治疗提供参考依据。

### 参考文献

- [1] 刘春丽,梅花,张亚昱,等. 血清 GFAP 结合颅脑 MRI 检查在新生儿缺氧缺血性脑病中的临床价值[J]. 中国医师杂志,2019,21(11):1621-1625.
- [2] 徐小静,武文艳,张二清,等. GFAP、APN、血液指标与缺血缺氧性脑病新生儿脑损伤程度的关系[J]. 医学临床研究,2018,35(10):1956-1958.
- [3] 尚云,石计朋,杨卫红,等. 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、超敏 C 反应蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及临床意义[J]. 安徽医药,2016,20(8):1498-1501.
- [4] 刘荣荣,何淑芳,张丽,等. 脊髓星形胶质细胞活化在大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(10):1186-1189.
- [5] 曹红玲,郭悦平,王跃振,等. 生物标志物在创伤性脑损伤临床鉴别诊断中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(6):573-578.
- [6] 王娟,张粉霞,袁强,等. 早期视频脑电图在窒息新生儿脑损伤及预后评估中的意义[J]. 中国小儿急救医学,2018,25(10):777-780.
- [7] 张元铭,杨盛泉,艾莉莉. 全身运动质量评估量表对早产脑损伤高危儿神经发育结局的预测价值[J]. 安徽医学,2018,40(3):28-32.
- [8] 吴云刚,李雯洁,鲁连海,等. 神经节苷脂联合亚低温治疗新生儿窒息并发缺氧缺血性脑病的疗效观察[J]. 安徽医学,2018,39(12):44-47.
- [9] 王佩芳,廖思鹏,王宏清. 磁共振成像(MRI)对新生儿缺血缺氧性脑病损伤类型的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,14(3):28-32.
- [10] 许晓琳,孙玉敏,李琛,等. 热毒(下转第 1489 页)

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201208.1325.009.html\(2020-12-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201208.1325.009.html(2020-12-09))

## 三维打印牙模型在磨牙自体牙移植中的临床应用\*

陈乐乐<sup>1,2</sup>, 陈志方<sup>1,2,3△</sup>, 张建忠<sup>1</sup>, 陈 威<sup>1</sup>

(1. 安徽医科大学合肥口腔临床学院 230001; 2. 安徽医科大学第五临床医学院, 合肥 230032; 3. 合肥市口腔医院口腔颌面外科 230001)

**[摘要]** **目的** 评价利用锥形束 CT(CBCT)结合三维打印技术制作的牙模型在磨牙自体牙移植中的临床应用效果。**方法** 选取 2017 年 4 月至 2018 年 12 月就诊于合肥市口腔医院口腔颌面外科门诊,且符合自体牙移植适应证的患者 46 例,将其分为两组,每组 23 例。观察组患者采用三维打印牙模型进行牙移植手术;对照组患者采用传统牙移植手术方法,对两组患者供牙离体时间、手术操作时间、供牙试植次数、移植牙存活率及患者满意度方面进行比较。**结果** 观察组、对照组患者术中供牙离体时间分别为(3.21±1.81)、(14.43±7.49) min,手术操作时间分别为(38.21±6.92)、(49.65±15.83) min,供牙试植次数分别为(3.09±1.50)、(7.26±3.83)次,随访 1 年移植牙存活率分别为 100%、81.82%,患者总体满意度分别为(82.57±9.39)、(76.39±7.55)分。两组患者上述指标比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 基于 CBCT 联合三维打印技术制作的牙模型在磨牙自体牙移植中的临床效果良好,值得临床推广应用。

**[关键词]** 自体牙移植;锥形束 CT;三维打印;磨牙;计算机辅助设计与制作**[中图分类号]** R782.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1485-05

### Clinical application of 3-dimensionally printed dental model in molar auto-transplantation\*

CHEN Lele<sup>1,2</sup>, CHEN Zhifang<sup>1,2,3△</sup>, ZHANG Jianzhong<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>

(1. Hefei Clinical College of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China; 2. Fifth Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 3. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hefei Municipal Stomatology Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical application effect of dental model made by cone-beam computed tomography (CBCT) combined with three dimensional printing technology in autogenous molar transplantation. **Methods** A total of 46 patients treated in the oral and maxillofacial surgery department of the Hefei Municipal Stomatology Hospital from April 2017 to December 2018 were selected, moreover who confirmed to the indication of autogenous molar transplantation, and randomly divided into the two groups, 23 cases in each group. The patients in the observation group adopted the autogenous tooth transplantation with 3-dimensional printing dental model. The patients in the control group adopted the traditional autogenous tooth transplantation. The statistical analysis was conducted from the aspects of the extra-oral time of donor teeth, operating time, times of fitting attempts, survival rate of the transplanted teeth and patient's satisfaction were compared between the two groups. **Results** The extra-oral time of donor teeth in the observation group was (3.21±1.81) min, the operating time was (38.21±6.92) min, the times of fitting attempts were (3.09±1.50) times, the survival rate of transplanted teeth in 1-year follow up was 100%, and the patient's overall satisfaction degree was (82.57±9.39) points, in the control group, the extra-oral time of donor teeth was (14.43±7.49) min, the operating time was (49.65±15.83) min, the times of fitting attempts were (7.26±3.83) times, the survival rate of tooth transplantation in 1-year follow up was 81.82%, and the patient's overall satisfaction degree was (76.39±7.55) points, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The dental model based on CBCT combined with 3-dimensional printing

\* 基金项目:安徽省合肥市自主创新政策“借转补”项目(J2019Y03);安徽省合肥市名医工作室(合卫人[2019]167号)。 作者简介:陈乐乐(1994—),医师,硕士,主要从事口腔牙与牙槽外科疾病诊治的研究。 △ 通信作者, E-mail: czf-1973@163.com。

technology has a good clinical effect in autogenous molar transplantation and is worthy of clinical application.

**[Key words]** autologous tooth transplantation; cone beam computed tomography; three dimensional printing; molar; computer aided design and manufacturing

自体牙移植是指把同一个体的牙齿从原来的位置转移到另一个部位以修复缺牙的手术方法<sup>[1]</sup>。临床上通常是将正畸拔除的牙齿或者阻生的第三磨牙移植到缺牙部位。自体牙移植在修复缺牙的过程中无损邻牙,同时还具有维持牙周软硬组织,促进其继续生长发育的作用<sup>[2]</sup>。自体牙移植过程中,供牙离体时间、供牙试植次数明显影响着移植的成功与否<sup>[3-4]</sup>。三维打印牙模型是利用锥形束 CT(CBCT)、三维打印技术制作的供牙模型。本研究通过分析术中供牙离体时间、手术操作时间、供牙试植次数、术后移植牙存活率及患者自身满意度,来探讨三维打印牙模型在自体磨牙移植中的临床应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 4 月至 2018 年 12 月就诊于合肥市口腔医院口腔颌面外科门诊且符合自体牙移植适应证的患者 46 例。纳入标准:(1)无严重全身系统性疾病,无拔牙禁忌证;(2)患者无牙周疾患或牙周疾患已得到控制;(3)第一或第二磨牙经临床诊断无法保留,受区牙槽窝垂直骨量达供牙牙根根颈 1/3 及以上,能包裹供牙牙根,牙槽窝骨壁与供牙之间间隙小于或等于 3 mm;(4)供牙为阻生第三磨牙(与对颌牙无咬合接触),牙体、牙周组织健康,牙根无明显弯曲,供牙冠根比小于 1:1,供牙可以完整拔出。排除标准:(1)存在严重全身系统性疾病和(或)存在拔牙禁忌证;(2)存在严重牙周疾患或牙周疾患无法得到有效控制;(3)对颌牙伸长过多,咬合关系紧,缺牙区间隙小于供牙近远中径;(4)受区牙槽窝骨壁缺损无法包裹供牙牙根,牙槽窝骨垂直骨量低于供牙牙根根颈 1/3,根分叉暴露,牙槽窝骨壁与供牙之间间隙超过 3 mm;(5)供牙牙根数为 3 根及以上,供牙无法完整拔出。将 46 例患者分为观察组和对照组,每组 23 例。观察组患者采用三维打印牙模型进行牙移植手术,其中男 10 例,女 13 例;年龄 14~43 岁,平均(27.52±7.10)岁。对照组患者采用传统牙移植手术,其中男 7 例,女 16 例;年龄 16~44 岁,平均(27.17±6.39)岁。本研究经合肥市口腔医院伦理委员会批准,所有患者均被告知手术风险、费用、时间,患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 器械和材料

CBCT(美亚 SS-X9010DPro-三维 E,中国);三维打印机(RITON,瑞通激光金属打印机 D-210,精度

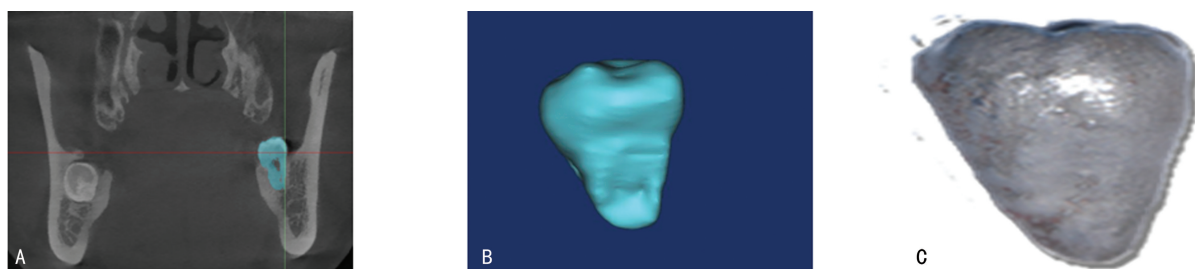
0.03 mm,中国);钴铬合金(奥丹特 Conalt 钴铬合金粉,瑞典);Mimics 软件 19.0(玛瑞斯三维打印技术有限公司,比利时);45°仰角拔牙手机、微创拔牙挺、微创拔牙钳、颊拉钩等其他牙槽外科常用器械。

#### 1.2.2 手术方法

所有患者术前常规拍摄 CBCT,获取患者术区及周围骨组织、重要解剖结构的三维影像资料。观察组,术前利用三维打印技术打印出供牙模型,术中利用牙模型进行牙槽窝的预备。对照组,采用传统牙移植手术方式即拔出供牙,利用供牙试植并预备牙槽窝。(1)三维打印牙模型(图 1):①将患者 CBCT 影像资料以 DICOM 格式导出,利用 Mimics 软件创建术区三维数字化模型。②由于牙体硬组织与周围骨组织密度不同,根据此原理在三维数字化模型上将供牙与牙周组织分隔开,创建出供牙等比三维数字化模型。③在此基础上,将牙根部分(釉牙骨质界至根尖)等比放大 1 mm,以 STL 格式将数据导入三维打印机,打印供牙模型留待术中使用。④在三维数字化模型上进行术区的设计,模拟术后移植牙垂直向的位置、近远中向及唇舌向倾斜角度等。(2)牙移植手术步骤:患者术前 3 d 行全口龈上洁治术,并进行口腔卫生宣教,与此同时向患者告知术中风险、术后并发症,患者了解同意并签署手术知情同意书。术前 20 min,患者口服头孢、替硝唑,浓替硝唑漱口液稀释后含漱 3 min。常规消毒、铺巾,根据术区位置选择 2%利多卡因和(或)4%阿替卡因进行局部麻醉。微创拔出患牙,牙槽窝内如有肉芽组织应当彻底清除。①观察组,将术前制作的三维打印牙模型植入受区牙槽窝内,观察牙模型的垂直向、近远中向、唇舌向位置是否到达预期位置,咬合关系、邻接关系是否合适,进行牙槽窝的预备,反复利用牙模型试植牙槽窝,直到模型牙能够较顺利到达预定位置并有一定的稳定性。牙槽窝预备完成后,微创拔出供牙并立即植入预备完成的牙槽窝内,调整供牙在牙槽窝内的位置,以达到预期的咬合及邻接关系。②对照组,先行将供牙拔出,利用供牙预备受区牙槽窝。“8”字缝合固定移植牙,缝合拔牙创口。拍摄 CBCT 观察供牙移植位置是否达到理想位置。对移植牙进行咬合关系的调整,避免移植牙咬合创伤。术后常规口服抗生素 3~5 d,必要时可服用止痛药。告知患者术后注意事项并进行口腔卫生宣教。术后 1 周拆除缝线,将移植牙与邻牙用正畸金属丝固位。根尖发育完全的供牙在术后 2~4

周开始对移植牙行根管治疗<sup>[5]</sup>,树脂充填恢复移植牙咬合关系,6~8 周拆除麻花丝固定装置。术后 1、2、

3、6、12 个月随访进行临床及影像学观察。



A:将 CBCT 影像导入 Mimics 软件;B:Mimics 软件设计供牙三维模型;C:三维打印供牙模型。

图 1 三维打印牙模型

1.2.3 观察指标

(1)术中观察:由同一医生记录供牙离体时间、手术操作时间(牙槽窝预备开始计时,供牙植入牙槽窝后结束计时)、供牙试植牙槽窝的次数。(2)移植牙存活率能够更为客观反映牙移植疗效<sup>[6]</sup>。移植牙存活:移植牙周围存在牙周膜间隙影像,移植牙无进展性牙根吸收或仅有少量牙根吸收的迹象,移植牙动度在正常范围内,无或少量附着丧失的迹象,无不适感,可正常行使功能;移植失败:移植牙周围无牙周膜间隙,牙根进展性吸收,牙齿动度为 2~3 度,叩诊异常,附着丧失(牙周袋形成),有不适感,无法行使牙齿功能<sup>[7]</sup>。本研究采用移植牙存活率评估牙移植疗效,移植牙存活率为符合移植牙存活标准的病例数占随访总病例数的比例。(3)患者满意度调查:随访 1 年,采用患者满意度视觉模拟量表(VAS)调查移植牙存活患者的满意度<sup>[8]</sup>。内容包括 6 个问题,①咀嚼功能;②清洁方便程度;③舒适度;④移植牙是否已成为自身的一部分;⑤是否会推荐他人移植牙;⑥总体满意度。以视觉测量尺测量,在每个问题下置一条 100 mm 刻度的直线,最左端为最差(评价 0 分),最右端为最满意(评价 100 分),由患者根据自身情况在直线刻度尺上标记,所对应处即为 VAS 满意度得分<sup>[9]</sup>。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术相关指标比较

观察组双根供牙 14 颗,单根 9 颗;对照组双根供牙 11 颗,单根 12 颗。观察组术中供牙离体时间为 0.65~7.18 min,对照组术中供牙离体时间为 1.72~27.41 min;观察组手术操作时间为 26.03~52.29 min,对照组手术操作时间为 24.92~84.94 min;观察

组供牙试植次数为 1~5 次,对照组供牙试植次数为 2~13 次。两组患者术中供牙离体时间、手术操作时间及供牙试植次数比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者手术相关指标比较( $\bar{x} \pm s, n=23$ )

项目	观察组	对照组	$t$	$P$
供牙离体时间(min)	3.21±1.81	14.43±7.49	9.22	<0.05
手术操作时间(min)	38.21±6.92	49.65±15.83	4.04	<0.05
供牙试植次数(次)	3.09±1.50	7.26±3.83	4.87	<0.05

2.2 两组患者移植牙存活率及主观满意度得分比较

术后随访 1 年,观察组随访总人数 23 例,移植牙存活 23 例,移植牙存活率 100%;对照组 1 例失访,随访总人数 22 例,移植牙存活 18 例,移植牙存活率 81.82%,两组患者移植牙存活率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访 1 年两组患者主观满意度中咀嚼功能、舒适度及总体满意度平均得分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者主观满意度平均得分比较( $\bar{x} \pm s, 分$ )

项目	观察组( $n=23$ )	对照组( $n=18$ )
咀嚼功能	85.30±8.96 <sup>a</sup>	79.30±8.85
清洁方便程度	80.26±10.16	77.83±9.44
舒适度	89.65±6.46 <sup>a</sup>	84.83±8.33
移植牙是否成为身体一部分	80.30±12.25	79.67±11.05
是否推荐他人移植牙	82.91±9.94	80.67±7.72
总体满意度	82.57±9.39 <sup>a</sup>	76.39±7.55

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与对照组比较。

2.3 典型病例

患者,女,22 岁,37 龋坏致髓室底穿无法保留,38 与对颌牙无咬合关系,融合根,根长适宜,综合考虑后患者选择牙移植方案。移植术中采用三维打印牙模型进行牙槽窝预备,术后患者自我感觉良好,移植牙根管治疗后牙冠颜色略有加深。移植术中、术后临床及影像学观察,见图 2。

- with a 3-dimensionally printed replica of the donor tooth minimizes extra-alveolar time and intraoperative fitting attempts; a multicenter prospective study of 100 transplanted teeth[J]. *J Oral Maxil Surg*, 2020, 78(1):35-43.
- [5] BOSCHINI L, PLOTINO G, MELILLO M, et al. Endodontic management of an autotransplanted mandibular third molar; a simplified approach[J]. *J Am Dent Assoc*, 2020, 151(3):197-202.
- [6] STRBAC G D, GIANNIS K, MITTLBÖCK M, et al. Survival rate of autotransplanted teeth after 5 years; a retrospective cohort study[J]. *J Cranio Maxill Surg*, 2017, 45(8):1143-1149.
- [7] ABELLA F, RIBAS F, ROIG M, et al. Outcome of Autotransplantation of mature third molars using 3-dimensional-printed guiding templates and donor tooth replicas[J]. *J Endodont*, 2018, 44(10):1567-1574.
- [8] TENENBAUM H, BOUKARI A, MERTENS B. Long-term follow up of post-surgical tooth autotransplantation; a retrospective study. [J]. *J Investig Clin Dent*, 2016, 7(2):207-214.
- [9] 田敏, 吉兆华, 林娉婷, 等. 种植支持冠桥修复患者主观满意度的调查和分析[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2016, 26(3):167-170.
- [10] TANG H, SHEN Z, HOU M, et al. Autotransplantation of mature and immature third molars in 23 Chinese patients; a clinical and radiological follow-up study[J]. *Bmc Oral Health*, 2017, 17(1):163.
- [11] ROHOF E C M, KERDIJK W, JANSMA J, et al. Autotransplantation of teeth with incomplete root formation; a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Oral Invest*, 2018, 22(4):1613-1624.
- [12] MACHADO L A, DO NASCIMENTO R R, FERREIRA D M T P, et al. Long-term prognosis of tooth autotransplantation; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Oral Max Surg*, 2016, 45(5):610-617.
- [13] VERWEIJ J P, JONGKEES F A, MOIN D A, et al. Autotransplantation of teeth using computer-aided rapid prototyping of a three-dimensional replica of the donor tooth; a systematic literature review [J]. *Int J Oral Max Surg*, 2017, 46(11):1466-1474.
- [14] HERRERA-GIMBERNAT D, RECIO-LORA C, TORRES-LAGARES D, et al. Current state of dental autotransplantation[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011, 16(7):e948-952.
- [15] LEE S J, KIM E. Minimizing the extra-oral time in autogeneous tooth transplantation; use of computer-aided rapid prototyping (CARP) as a duplicate model tooth[J]. *Restor Dent Endod*, 2012, 37(3):136-141.
- [16] SOKOLOWSKI A A, SOKOLOWSKI A A, KAMMERHOFER J, et al. Accuracy assessment of 3D-printed tooth replicas[J]. *Int J Comput Dent*, 2019, 22(4):321-329.

(收稿日期:2020-05-15 修回日期:2020-12-07)

(上接第 1484 页)

- 宁联合丙种球蛋白治疗对重症病毒性脑炎患儿神经元特异性烯醇化酶和脑型肌酸激酶含量的影响[J]. *安徽医药*, 2018, 22(5):951-953.
- [11] 黄玮玲, 卢红艳, 朱海涛, 等. 早产儿血清泛素羧基末端水解酶 L1、神经胶质原纤维酸性蛋白与脑损伤的关系[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(1):44-47.
- [12] WELCH R D, AYZAZ S I, LEWIS L M, et al. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(2):203-214.
- [13] HUANG X J, GLUSHAKOVA O, MONDELLO S, et al. Acute temporal profiles of serum levels of UCH-L1 and GFAP and relationships to neuronal and astroglial pathology following traumatic brain injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(16):1179-1189.
- [14] 陈长春, 柴妍楠, 闫燕, 等. 缺氧缺血性脑病足月新生儿脑脊液中 GFAP 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(9):60-61.
- [15] 刘念, 臧凯凯, 张玉秋. 外周神经损伤小鼠不同脊髓节段小胶质细胞和星形胶质细胞的激活状态[J]. *生理学报*, 2015, 67(6):571-582.
- [16] 吴秀萍. 血清 HMGB1 与新生儿窒息后脑损伤的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 27(28):4458-4460.

(收稿日期:2020-05-24 修回日期:2020-12-18)