

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.046

实验性牙周炎合并咬合创伤模型的研究进展

胡 波¹ 刘玉三² 苏 鑫¹ 张家辉¹ 关贵玺¹

(1 哈尔滨医科大学附属四院口腔科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 滨州医学院附属医院 山东 滨州 256600)

摘要: 不正常的咬合接触关系或者过大的咬合力,造成咀嚼系统各部位的病理性损害或者适应性变化称为咬合创伤,而牙周炎是一种慢性炎症性疾病,是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织的感染性疾病,导致牙周支持组织的破坏-牙周袋形成和炎症、进行性的附着丧失和牙槽骨吸收。近年来有学者对咬合创伤作为一类独立疾病进行研究,也有学者将咬合创伤作为牙周炎的一个重要的局部促进因素进行研究。牙周炎和咬合创伤的关系至今不是很明确,关于咬合创伤和牙周炎的相互关系,虽然早在 20 世纪初已开始研究,却直到 70 年代才有严格对照的动物实验研究。大鼠牙周炎合并咬合创伤的模型在牙周炎和咬合创伤关系的相关研究中起着十分重要的作用。本文从牙周炎和咬合创伤复合模型的建立方面,综述了各种建模方法的研究进展,以期为牙周炎合并咬合创伤的深入研究提供参考。

关键词: 牙周炎;咬合创伤;模型

中图分类号: R781.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)12-2376-03

Research on Experimental Animal Model of Periodontitis Combined Occlusal Trauma

HU Bo¹, LIU Yu-san², SU Xin¹, ZHANG Jia-hui¹, GUAN Gui-xi¹

(1 Department of Stomatology, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001;

2 Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong, 256600, China)

ABSTRACT: Abnormal occlusal contact relations or the bite force too big resulting in a Pathological damage of masticatory system or adaptive changes, which is called occlusal trauma. While periodontitis is a chronic inflammatory disease, it is a infectious diseases which is caused by dental plaque biofilm in periodontal tissue. It always cause periodontal tissue destruction, such as periodontal pocket formation and inflammation or the resorption of alveolar bone. In recent years, some scholars research occlusal trauma as a kind of independent disease, and some scholars as a matter of periodontitis local catalyst. The relationship of periodontitis and occlusal trauma is not very clear so far. Although the relationship of the occlusal trauma and periodontitis has been started to research at the beginning of the 20th century, until the 70s there have been strictly controlled animal experiment research. Animal model of periodontitis combined occlusal trauma in rats plays a very important role in the relationship between periodontitis and occlusal trauma related research. In order to provide reference for further study of periodontitis combined occlusal trauma, this paper reviews the research progress of modeling of the composite model and several other aspects.

Key words: Periodontitis; Occlusal trauma; Model

Chinese Library Classification (CLC): R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)12-2376-03

前言

牙周炎和咬合创伤的关系,至今尚无定论。针对前人的研究,结合以往研究经验,我们推断牙周组织炎症合并咬合性创伤时,牙周组织的变化与炎症的程度及咬合性创伤的强度有关^[1]。为了深入研究炎症和咬合创伤之间的关系以及寻找更有效的临床治疗方法,建立一个模拟人类牙周炎合并咬合创伤的动物模型显得至关重要。因此,实验性牙周炎合并咬合创伤动物模型在牙周病的病因学、病理学以及牙周病防治方面的研究中起着十分重要的作用。本文就实验性牙周炎合并咬合创伤复合模型建立的相关研究做一综述。

1 实验动物的选择

为了形成理想的实验性牙周炎合并咬合创伤的动物模型,动物选择尤为重要,所选用的动物不仅要求形体适中便于实验,而且由此得出的实验结果,要能够较好的反映或模拟人类牙周炎及咬合创伤的变化过程。牙周炎的易感动物种属很多,一般可选用大鼠、金黄地鼠、田鼠、豚鼠、兔、羊、小型猪、狗及非人灵长类(如猴等)动物。其中猴、狗、鼠较常用于牙周病动物模型的建立^[2-3]。有关咬合创伤实验研究中,选用较多的动物模型为猴、狗和大鼠^[4,5]。其中,大鼠磨牙牙周组织结构、组织病理也与人类近似,并且大鼠价格便宜,易于饲养,且成活率高。因此在牙周病的研究中,大鼠一直是最广泛使用的啮齿动物。

大鼠是单套牙列啮齿类动物,鼠切牙不断萌出,唇侧面覆盖釉质,舌侧面是牙本质和牙骨质,胚胎 14 天,第一二磨牙开始萌出。每个象限的第一磨牙最大,第三磨牙最小,磨牙釉质很

作者简介:胡波(1960-),男,本科,副主任医师,主要研究自体牙移植临床研究, E-mail: binyisansan@163.com

(收稿日期:2013-05-24 接受日期:2013-06-21)

薄($<0.1\text{ mm}$)而且不覆盖牙尖,咬合面暴露着牙本质。萌出时磨牙的颊面和沟底,沟侧壁均有矿化不良区^[6]。大鼠上下磨牙咬合时为嵴的关系,下颌运动以前伸运动为主,后牙咬合时前牙不接触,前牙咬合时后牙分开。上颌第一磨牙到第三磨牙分别为5、4、3个牙根,而下颌第一到第三磨牙分别为4、3、3个牙根,而且大鼠牙周膜相对较宽,表现出对咬合创伤的耐受力大。尽管大鼠磨牙有体积小、咬合关系及下颌运动方式与人类差别较大、对咬合创伤耐受力大等缺点,但是由于价格低廉、容易饲养、操作方便,而且目前对大鼠牙周的研究积累了大量资料,故对于大量的重复性实验,大鼠是比较理想的选择对象。

2 咬合创伤模型的建立

咬合创伤经典定义为:由于功能性或非功能性的力量超过牙周组织的适应和修复能力而引起的牙周组织创伤,主要表现为单侧牙周袋加深,X片显示:牙周膜增宽,牙槽骨垂直吸收等牙周组织的病损。在不同的实验动物,选用不同制造咬合创伤的方法,以及不同观察时间内所发现的牙周组织的咬合创伤改变各不相同,总体上有列表现:1.轻度的咬合创伤对牙周膜产生轻微的压力和张力,压力侧细胞活性增加,牙周膜纤维排列紊乱,牙槽骨吸收,张力侧牙周膜纤维被拉伸,牙槽骨有新骨形成。2.严重的咬合创伤对牙周组织的损伤比较明显,压力侧牙周膜被压迫,发生充血,出血,血栓形成,以水肿,玻璃样变性和坏死,牙槽骨的吸收更明显,而且吸收发生在牙周膜坏死以外的生活骨或者骨髓腔内,分别被称为“潜掘吸收”或“背面吸收”,张力侧牙周纤维拉伸和撕裂,甚至是牙骨质撕裂,牙周膜间隙增宽,血栓形成,出血,牙槽骨有新骨形成。3.如果创伤持续较长一段时间,牙周组织发生修复和适应性变化。在骨吸收部位产生新骨形成的修复过程,坏死的牙周膜被吸收或清除,牙周纤维新生和重建,此时留下的只是牙周膜增宽和牙齿松动,多数损伤消失。咬合创伤去除后,如果不存在其他影响因素,这时牙周组织恢复正常。

诱导咬合创伤的方法大致分为4类:

2.1 增高咬合模拟咀嚼过程中的早接触或咬合干扰

这种方法在咬合创伤的动物实验中应用最多,由于增高咬合的方式不同,又分为下列几种:

2.1.1 金属全冠 Cohwn(1960)^[7]在下颌第一磨牙放置金属全冠以诱导产生咬合创伤,用以观察牙龈的血液供应。Waerhaug(1955)^[7]在狗的下颌第一磨牙上放置带有翼板的金属全冠,使下颌第一磨牙的受力方向是颊向,根尖,用来观察压力侧和张力侧的牙周创伤性损害。Waerhaug(1966)^[8]在下颌第一磨牙上放置高度5 mm的金属全冠,观察戴冠时和去冠后的牙周组织的变化情况。

2.1.2 高嵌体 Glickman(1955)^[9]在狗的上前牙粘接金属铸造的嵌体,用以观察实验牙牙周组织的咬合创伤病损。Bhaskara(1955)^[10]在猴的上颌第一双尖牙上放置颊尖和颊斜面增高的嵌体,使正中咬合和侧方咬合在颊向上有过大的咬合力,观察牙周组织张力侧和压力侧的损伤变化。

2.1.3 固定夹板 Glickman(1955)^[9]在猴的磨牙及双尖牙上放金属固定夹板以增高咬合,使受力的方向朝向远中根尖,以比较放置和未放置固定夹板的实验牙受创伤的变化。Budtzgensen

(1980)^[10]在猴的上颌双尖牙和磨牙上放置帽状夹板,增高咬合3-4 mm,观察牙周组织的创伤及适应性改变。

上述3种增高咬合的方法操作比较复杂,只适应于大动物,但在一定程度上可以控制受力方向,产生的咬合创伤也较重。

2.1.4 高位银汞充填体 Itoiza(1963)^[12]、Stahla(1957)^[10]、Landay(1971)^[11]在大鼠上颌第一磨牙咬合面上备洞,充填银汞合金并超出咬合面高度,使上下磨牙早接触而诱导下第一磨牙的咬合创伤。这种方法操作简单,但造成的创伤轻微,而且银汞易磨损或脱落,牙齿易折裂,对动物的损伤较大,故只适用于短期的咬合创伤较轻的实验。

2.1.5 固位钉 Itoiz(1963)^[12]、Landav(1971)^[1]在大鼠的上颌第一磨牙上放置高1.55 mm高度的固位帽钉(插入髓腔2.0 mm)。此法可造成下颌第一磨牙较大的咬合创伤损害,但固位钉易脱落,实验牙也易劈裂,实验成功率较低。另外因暴露髓腔,患牙咀嚼时由于疼痛而躲避咬合接触,可能会影响实验结果。这种方法在应用时应避免上述缺点,使实验设计更合理^[11]。

2.1.6 上颌腭弓 Itoiz(1963)^[12]在大鼠双侧上颌第一磨牙上放置高度为1 mm腭弓,可造成持续而严重的咬合创伤损害,该作者认为这是一种较为理想的实验设计,但实验牙需用双侧同名磨牙,故缺乏严格的自身对照。

2.1.7 复合树脂 Kvinnsland(1992)^[13]在大鼠磨牙上放置高度为1 mm的符合树脂以诱导咬合创伤,用来观察创伤咬合对牙周和牙髓血流的影响,此法操作简单,不用备洞,对牙髓的损伤小,但产生咬合创伤程度轻,树脂有脱落的情况,只适用于短期的咬合创伤实验。上述四种增高咬合的方法只适用于小动物(大鼠),操作比较简单,但产生的咬合创伤较轻,创伤咬合力的方向和大小均不能控制。

2.2 牙齿侧方移动

使动物牙齿侧方移动的方法一般有两种:第一种方法是在动物牙间隙内放置木楔,橡皮障等异物,造成牙乳头炎的同时使相邻两牙分别向近远中方向移动,用来研究炎症与咬合创伤的关系。这种方法多用于小动物如大鼠(Capanpan,1954)和小鼠(Solt,1968)^[14]的牙齿上。第二种方法用正畸装置,使动物牙齿产生侧方移动,研究力的大小和方向对动物牙周组织的作用。

2.3 同时增高咬合和放置正畸装置

Glickman(1968)^[9]Wentz(1958)和Lindhe(1976)^[15]分别在猴和狗牙上放置金属全冠和帽夹板的同时,加放正畸装置,对牙齿产生摇晃力来研究牙周组织的咬合创伤变化。这种方法所产生的创伤力的大小和方向可以控制,使实验设计更精确,产生的牙周创伤和病损也最明显。但此法操作非常复杂,只适用于大动物,所以所制造的摇晃力与临床自然发生的咬合创伤力差别较大,同时也难以进行大样本的重复性实验。

2.4 磨低部分磨牙,造成咬合力分布不均衡

Stallard(1964)^[16]用H3-胸苷探测大鼠牙周内细胞增殖和成纤维细胞的分化,除上下第一磨牙外,其他磨牙均被磨低但又不暴露髓腔,由此造成第一磨牙过重的咬合力负担。这种方法磨除磨牙的尺度难以掌握,实验长期时,磨低的磨牙可以合向萌出而重新建立咬合,故一般较少使用该法。

3 牙周炎合并咬合创伤复合模型的建立

在牙周炎模型基础上施加创伤因素是多数学者研究牙周炎合并咬合创伤的常用方法。Nogueira 等^[16]用丝线结扎法联合降低两边牙齿咬合的方法建立复合模型。磨去雄性 Wistar 大鼠第二、第三磨牙的牙尖但不致引起牙髓损伤和暴露,以造成双侧第一磨牙咬合力过大,然后随机选取一侧下颌第一磨牙颈部结扎棉线,对侧作对照。30 d 后,牙周炎合并创伤模型建立。组织学上显示严重的骨丧失,并有根分叉病变。毕良佳等^[17]通过对实验动物牙齿颈部棉线结扎形成炎症,然后对实验牙齿通过矫治用橡皮圈间断性施加一个方向的力,形成轻度咬合性创伤。病理组织学结果显示,炎症合并咬合性创伤时引起牙槽骨吸收和结合上皮丧失,以及牙周纤维减少,成功建立的复合模型。Yoshinaga Y, Ukai T 等^[17]将脂多糖注入大鼠牙龈左下第一磨牙引起炎症,先形成牙周炎模型,然后在大鼠的左上第一磨牙放置一高嵌体,使左下第一磨牙形成创伤,成功形成牙周炎合并咬合创伤的复合模型,然后利用细胞免疫组织化学方法研究 RANKL 的表达。Lindhe J 等^[15]对牧羊犬先利用上述总结的一种方法诱导出牙周炎模型,随后施加摇动力,造成创伤,形成复合模型,发现牙槽骨吸收程度增加并有结合上皮的丧失。Polson AM 等^[18]通过在牙周炎模型上施加咬合创伤因素制造复合模型,然后与单纯炎症进行比较研究。

4 利用大鼠建模存在的问题

通过大量的实验研究^[19-23],发现大鼠作为牙周炎和咬合创伤动物模型目前已积累了很多详细而有用的实验资料,为研究人类的牙周疾病提供了很好的参考依据。但是将这些实验结果外推于人类时还应考虑以下因素:1.大鼠咬合面,颌关节的解剖和结构与人类不同。2.大鼠磨牙的牙根的数目比人牙的多,牙周韧带相对比较宽,因而对咬合创伤的抵抗力比人类强。3.大鼠的生命周期短于人类,因此其咬合创伤的实验周期有限,而人类的咬合创伤可能存在一生。4.实验制造的大鼠咬合创伤多是近远中向的,而邻面间的牙槽骨其血运和修复能力均好于唇舌面,而且唇颊侧的骨板往往很薄,是创伤的易感区。5.人类存在着天然牙周病,而大鼠天然的牙周病极少发生。6.大鼠是啮齿类动物,牙齿不断地萌出,这样可以减轻或使得实验性咬合创伤消失。

综上所述,各种实验性动物模型的建立是研究牙周炎与咬合性创伤关系的必要条件,也是观察口腔内牙周组织动态变化的重要工具。动物模型的建立对牙周疾病的预防和治疗研究有重要意义,为临床牙周病合并咬合创伤的研究提供了科学的实验依据。

参考文献(References)

- [1] 毕良佳. 牙周炎与咬合创伤 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2010, 3(1): 7-11
Bi Liang-jia. Periodontitis and occlusal trauma[J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2010, 3(1): 7-11
- [2] Weinberg MA, Bral M. Laboratory animal models in periodontology [J]. J Clin Periodontol, 1999, 26(6): 335-340
- [3] Rygh P. Activation of the vascular system: A main mediator of periodontal fiber remodeling tooth movement [J]. Am J Orthod, 1986, 89:

453-468

- [4] Haegerstand A, Dalsgaard CJ, Jortzon B. Stimulation of endothelial cell proliferation by calcitonin gene-related peptide (CGRP)[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 3299-3303
- [5] Breivik T, Rook GA. Prevaecination with SRL172 (heat-killed *Mycobacterium vaccae*) inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats[J]. Clin Exp Immunol, 2000, 120(3): 463-467
- [6] Holzhausen M, Rossa Junior C, Marcantonio, et al. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats[J]. J Periodontol, 2002, 73(9): 1030-1036
- [7] Daniela Martins de SOUZA. Evaluation of two morphometric methods of bone loss percentages caused by periodontitis in rats in different locations[J]. J Appl Oral Sci, 2010, 18(5): 493-497
- [8] Rogers JE, Fei Li. A p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor Arrests Active Alveolar Bone Loss in a Rat Periodontitis Model [J]. J Periodontol, 2007, 78: 1992-1998
- [9] Glickman I, Weiss L. Role of trauma from occlusion in initiation of periodontal pocket formation in experimental animals[J]. J Periodont, 1955, 26: 107
- [10] Llaneranas A, Ramamurthy NS, Heikkila P, et al. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats [J]. J Periodontol, 2001, 72(8): 1069-1077
- [11] Esecartin Q, Lallam-LaroyeC, Baroukh B, et al. A new approach to treat tissue destruction in periodontitis with chemically modified dextran polymers[J]. FASEB J, 2003, 17(6): 644-651
- [12] Waerhaug J. Pathogenesis of pocket formation in traumatic occlusion [J]. J Periodont, 1955, 26: 107
- [13] Warehaug J. Hansen ER. Periodontal changes incident to prolonged occlusal overload in monkeys [J]. Acta Odontol Scand, 1966, 24: 91-105
- [14] Bhasker SN and Orban B. Experimental occlusal trauma [J]. J Periodont, 1955, 26: 270
- [15] Lindhe J, Fricsson I. The influence of trauma from occlusion on reduced but healthy periodontal tissues in dogs[J]. J Clin Periodontol, 1976, 3: 110-112
- [16] Budtz-Jorgensen E. Bruxism and trauma from occlusion [J]. J Clin periodontol, 1980, 7: 149-162
- [17] Yoshinaga Y, Ukai T, Abe Y. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand relates to inflammatory bone resorption, with or without occlusal trauma, in rats[J]. J Periodont Res, 2007, 42: 402-409
- [18] Polson AM, Zander HA. Effect of periodontal trauma upon infrabony pockets[J]. J Periodontol, 1983, 54: 586-591
- [19] Itoiz ME. Histologic and histometric study of experimental occlusal trauma in rats[J]. J Periodont 1963, 34: 305
- [20] Stahl SS. Effect of vertical occlusal trauma on the periodontium of protein deprived young adult rats[J]. J Periodont, 1957, 28: 87
- [21] landay MA. The effect of excessive occlusal force on the pulp [J]. Oral Surg, 1971, 32: 623-638
- [22] Kondo K. The effect of experimental tmumafic occlusion of the mandibular condyle in rats[J]. Aichi-Gaknin-Daigaku-Shigakkai-Shi, 1990, 28: 123-157
- [23] Kvinnslund S. Effect of experimental traumatic occlusion on periodontal and pulpal blood flow [J]. Acta Odontol Scand, 1992, 50: 211-219