

网络出版时间: 2018-4-23 10:00 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180420.1545.033.html>

光动力疗法辅助治疗种植体周围炎的疗效观察

刘晓晓^{1,2} 麻颖宜^{1,2} 杨淑银^{1,2} 郭留云^{1,2}

摘要 将42颗患种植体周围炎(PI)的植体随机分为3组:机械清创(MD)组(A)、MD+光动力疗法(PDT)组(B)、MD+盐酸米诺环素软膏(MHO)组(C)。于基线(T0)、治疗后6周(T1)及12周(T2)检测探诊深度(PD)、改良出血指数(mSBI)、改良菌斑指数(mPLI)及龈沟液(PICF)内白介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。发现3组T1、T2时的临床指标及T2时PICF内IL-1 β 、TNF- α 水平均较T0时显著降低($P < 0.05$);除mPLI外,治疗后各时间点B、C组的各项指标均显著低于A组($P < 0.05$),但B、C组间差异无统计学意义。表明相比于单纯MD,PDT辅助治疗PI,可进一步改善临床指标,降低PICF内炎症因子水平,效果与局部应用MHO相当。

关键词 种植体周围炎;光动力疗法;机械清创

中图分类号 R 781.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)04-0645-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.04.032

种植是一种能良好重建口腔功能及美观,并获得长期成功率的修复方式。但一些并发症的出现仍会造成种植失败。其中,种植体周围炎(peri-implantitis, PI)是由菌斑生物膜引起、导致软组织炎症及骨丧失的病变^[1],患病率达20%^[2]。目前,机械清创(mechanical debridement, MD)结合局部或全身应用抗生素是临床常用的治疗方法。然而,种植体复杂的表面特性及骨缺损形态会削弱MD的有效性,抗生素的反复使用会增加细菌耐药性发生的风险。

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一种新型抗菌疗法,早期研究已证实PDT能有效减少种植体表面细菌,并且不损伤植体及周围组织^[3]。但相关的临床研究较少,且其相比于抗生素的确切疗效尚无充足的证据支持。该研究应用PDT辅助MD治疗PI,并与局部应用盐酸米诺环素软膏(mi-

2017-12-14 接收

基金项目:河南省科技厅科技攻关项目(编号:102310305)

作者单位:¹ 郑州大学口腔医学院,郑州 450052

² 郑州大学第一附属医院牙周科,郑州 450052

作者简介:刘晓晓,女,硕士研究生;

郭留云,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: glyun@163.com

the rehabilitation of edentulous jaws: a systematic review[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2012, 14(4): 612-21.

[10] 陈江,周麟.种植体颈部设计的研究现状[J].口腔疾病防治, 2016, 24(8): 441-4.

[11] Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, et al. Extramaxillary surgi-

cal technique: clinical outcome of 352 patients rehabilitated with 747 zygomatic implants with a follow-up between 6 months and 7 years[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2015, 17 Suppl 1: e153-62.

Clinical application of implanting the edentulous jaws with immediate loading protocol

Su Yuan, Chen Xuanjun, Rong Mingdeng, et al

(Dept of Perio-implantology, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280)

Abstract Twenty four patients with 27 edentulous jaws were enrolled and 163 implants were inserted. All cases were followed up to 6 ~ 22 months. The implant survival rate was 98.2%. The survival rate of prosthesis was 100%. The average accumulate bone loss was (0.53 ± 0.09) mm in six months and (0.62 ± 0.11) mm in twelve months, which no significant difference was found($t = 16.08$, $P > 0.05$). Mechanical complications were found in 7 prostheses. All the dentures functioned well and patients were satisfied with the clinical treatment. Implanting the edentulous jaws with immediate loading protocol is a viable treatment modality. However, long term clinical observation with large samples are still needed to confirm the validity of the technique.

Key words edentulous jaws; immediate loading; screw retaining; bone loss

nocycline hydrochloride ointment MHO) 相对比,通过观察前后临床指标及种植体周围龈沟液(perio-implant crevicular fluid, PICF) 内炎症因子水平的变化评价其疗效,试图为 PDT 的临床应用提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2017 年 2 月~5 月于郑州大学第一附属医院种植科复查诊断为 PI 的患者 40 例,其中男 22 例,女 18 例,年龄 30~67(51.69 ± 9.33) 岁,共 42 颗种植体。纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 种植体周围探诊深度(PD) ≥ 5 mm、改良龈沟出血指数(mSBI) ≥ 1 或溢脓的位点 ≥ 1;平行投照根尖片显示种植体颈部进展性骨吸收影像;种植体无松动,周围无环状透射影;③ 种植体周围角化龈宽度 ≥ 2 mm;④ 功能负载 ≥ 1 年;⑤ 无咬合过载;⑥ 知情同意并能定期复诊。排除标准:① 过去 6 个月接受过 PI 治疗;② 近 3 个月局部或全身应用过抗生素;③ 吸烟;④ 伴严重的系统性疾病如糖尿病(HbA1c > 7.5%)、心脑血管病等;⑤ 患重度牙周炎^[4];⑥ 妊娠及哺乳期女性;⑦ 对甲苯胺蓝(toluidine blue O, TBO) 及四环素类药物过敏。

采用随机、对照、单盲的方法将 42 颗种植体随机分成 3 组(每组 14 颗): MD 组(A 组)、MD + PDT 组(B 组)、MD + MHO 组(C)。实验过程中有 3 名患者因无法定期复诊而退出,最终共 37 例患者(39 颗种植体,每组 13 颗)完成本研究。3 组患者的年龄及性别比差异无统计学意义。所有患者均签署知情同意书。

1.2 PICF 的采集 基线(T0)时,选取受试种植体 PD 最深位点作为采样位点。记录改良菌斑指数(mPLI)后去除龈上菌斑,棉卷隔湿,气枪轻吹 15 s 后,将 4 根标准 ISO 30#无菌纸尖(天津安诺瑞康)插入待测袋内至感觉到轻微阻力,静置 30 s(被血液污染的舍去重取)后取出放置在 1.5 ml 无菌 EP 管内, -79 °C 冰箱保存。

1.3 临床指标检测 T0 时,记录所有受试种植体 PD、mSBI 及 mPLI。具体方法如下:① PD:用牙周塑料探针(上海豪孚迪医疗器械有限公司)探诊龈缘至袋底的距离,探诊力量 0.2~0.25 N,共检测颊、舌侧近中、中央、远中 6 个位点。② mSBI: 0 = 沿种植体边缘探诊后无出血;1 = 探诊后有分散的点状出血;2 = 探诊后出血在沟内呈线状;3 = 重度或自发出血。③ mPLI: 0 = 无菌斑;1 = 探针尖轻划种植体表

面可发现菌斑;2 = 肉眼可见菌斑;3 = 大量软垢。mSBI 及 mPLI 各检测近、远中及颊、舌侧 4 个位点。取各位点的均值作为该植体的指标值。

1.4 治疗过程 T0 前 1 周,对患者的天然牙行超声龈上洁治及部分位点的龈下刮治。基线时,用碳纤维刮治器对 3 组种植体行龈下 MD、3% H₂O₂ 及 0.9% NaCl 交替冲洗,隔湿干燥;B 组辅助 PDT,操作如下:袋内注入光敏剂,静置 60 s 后将牙周专用工作尖连接到导光棒上,放至袋底照射 60 s,最后 0.9% NaCl 冲洗干净。设备采用 PADTM Plus 光化合消毒仪(英国 Denfotex 公司),光敏剂为 100 mg/L 的 TBO,光源为 635 nm、750 mW 的 LED 红光;C 组辅助局部应用 MHO(派丽奥,日本新时代株式会社)将软膏注满袋内,嘱患者 0.5 h 内勿饮水漱口,1 周后重复 1 次。术后 6 周(T1)及 12 周(T2)复测临床指标,于 T2 采集与 T0 时同一位点的 PICF,并反复对患者进行个性化的口腔卫生指导。所有检查及治疗均由同一位经过训练的操作者完成。

1.5 ELISA 法检测 取采集的 PICF 样本,室温下充分解冻,3 000 r/min 离心 10 min。分别按照人白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)试剂盒(上海酶联生物科技公司)的步骤说明检测二者的水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用重复测量方差分析。首先分析处理因素和时间因素的主效应,若二者存在交互,再进一步分析各自的单独效应。处理因素单独效应的分析即固定时间点的组间对比,采用多变量方差分析;时间因素单独效应的分析即组内不同时间点对比,仍采用重复测量方差分析对数据进行分组处理,多重比较选用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后临床指标变化的比较 组内相比,T1、T2 时,各组的 mPLI、mSBI 及 PD 较 T0 时显著降低($P < 0.05$),T1 与 T2 时相比差异无统计学意义。组间相比,T0、T1 及 T2 时,各组 mPLI 差异均无统计学意义;T0 时,各组 PD、mSBI 的差异无统计学意义,T1、T2 时 B 与 C 组的 PD、mSBI 显著低于 A 组($P < 0.05$),而 B、C 组相比差异无统计学意义。见表 1。

2.2 治疗前后 PICF 内 IL-1β 及 TNF-α 水平变化的比较 组内相比,T2 时,各组 PICF 内 IL-1β 及

表1 各组治疗前后 mPLI、mSBI 及 PD 的变化($n=13$ $\bar{x} \pm s$)

组别	mPLI			mSBI			PD		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
A	2.21 ± 0.53	1.33 ± 0.48*	1.38 ± 0.49*	2.42 ± 0.36	1.73 ± 0.31*	1.81 ± 0.36*	4.81 ± 0.37	4.72 ± 0.46*	4.74 ± 0.32*
B	1.96 ± 0.58	1.21 ± 0.52*	1.27 ± 0.54*	2.31 ± 0.46	1.15 ± 0.36*#	1.19 ± 0.34*#	4.83 ± 0.38	4.00 ± 0.33*#	4.08 ± 0.34*#
C	2.02 ± 0.57	1.31 ± 0.57*	1.35 ± 0.56*	2.38 ± 0.47	1.27 ± 0.35*#	1.31 ± 0.40*#	4.76 ± 0.40	4.10 ± 0.36*#	4.15 ± 0.39*#

与 T0 比较: * $P < 0.05$; 与 A 组比较: # $P < 0.05$

表2 各组治疗前后 PICF 内 IL-1 β 及 TNF- α 水平的变化($\mu\text{g/L}$ $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β		TNF- α	
	T0	T2	T0	T2
A	6.43 ± 0.47	5.04 ± 0.39*	45.27 ± 4.98	35.78 ± 3.38*
B	6.36 ± 0.52	2.89 ± 0.48*#	45.85 ± 5.96	28.26 ± 4.84*#
C	6.42 ± 0.40	2.98 ± 0.41*#	45.11 ± 4.44	26.84 ± 2.81*#

与 T0 比较: * $P < 0.05$; 与 A 组比较: # $P < 0.05$

TNF- α 水平较 T0 时显著下降 ($P < 0.05$); 组间相比, T0 时, 各组 PICF 内 IL-1 β 及 TNF- α 水平差异无统计学意义, T2 时, B、C 组显著低于 A 组 ($P < 0.05$), 而 B、C 组相比差异无统计学意义, 见表 2。

3 讨论

PI 是一种以 G^- 厌氧菌为主的混合性感染^[5], 与慢性牙周炎有相似的病因及临床特征。但由于种植体周围无牙周膜结构且血供差, 炎症进展比天然牙更迅速激进。因此, 及时干预对保持种植体骨结合的稳定至关重要。

PDT 是一种冷光化学疗法, 其抗菌机制在于靶向结合至细菌表面的光敏剂, 能在特定波长光源的照射下激活转变成三重态, 继而发生 I 和 II 型化学反应, 产生的单线态氧等活性氧类通过损伤胞质膜或 DNA 达到灭菌目的。单线态氧半衰期短 ($< 0.04 \mu\text{s}$) 作用半径小 ($0.02 \mu\text{m}$), 不会损伤邻近细胞及组织^[6], 且可灭活脂多糖 (LPS) 和蛋白酶等毒力因子。

本实验中采用的 PDT 是由 100 mg/L TBO 和 635 nm LED 红光介导。TBO 是目前临床常用的光敏剂, 表面的阳性电荷使其能强有效地与脂多糖结合^[7], 从而呈现出更好的抗革兰阴性菌效果。LED 红光是新型的可见光源设备, 比传统激光更轻便廉价。Eick et al^[8] 体外研究表明, 牙周菌斑经 100 mg/L TBO 和 LED 照射处理 60 s 后, 伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌的菌落数目显著减少, 且灭菌效果不受血清存在的影响。本临床结果显示, 辅助 PDT 治疗后 6 周, 种植体周围 PD 及 mSBI 显著降低, 改善程度优于单纯 MD, 且疗效可维持至 12 周。这与李允允等^[9] 的研究结果相一致。

IL-1 β 及 TNF- α 是重要的组织破坏因子, 前者可诱导蛋白酶产生, 促进胞外基质降解, 后者可活化破骨细胞, 抑制 OPG/RANKL 系统, 促进骨吸收^[10]。病例对照研究^[11] 显示, PI 位点二者的 PICF 水平显著高于健康对照位点。本实验采用 PDT 辅助治疗后 12 周, PICF 内 IL-1 β 及 TNF- α 水平较 MD 组有了更显著的下降, 说明 PDT 可通过进一步减少种植体表面和周围的致病菌及毒素, 调节宿主的免疫防御反应, 为炎症减轻及组织愈合提供更平衡的微环境。Bassetti et al^[12] 采用由吩氯噻嗪和二极管激光介导的 PDT 治疗早期 PI, 3 个月后发现 PICF 内 IL-1 β 水平无明显变化, 本研究结果与之不一致。这可能与各自 PDT 中的光敏剂、光源及作用时间等不同有关, 不同的光敏剂对细菌的结合能力有所差异, 并且需与其吸收光谱相匹配的光源充分照射后才能激活, 这些因素共同决定 PDT 的效果。

MHO 作为一种广谱抗生素, 半衰期长、组织渗透性强且生物利用度高^[13]。临床研究^[4] 显示, 联合 MD 治疗 PI, 可进一步减少龈下牙龈卟啉单胞菌数量, 降低 PD 及 BOP 阳性位点百分比。而本实验发现, 短期内 MHO 的辅助效果与 PDT 无显著差异。但 PDT 相较于其优势在于产生的活性氧作用于细菌的多种结构, 反复应用不会发生细菌抗性, 且对耐药菌株也有效。因此, 从安全有效的角度考虑, PDT 可替代或联合 MHO 用于临床辅助治疗 PI。

本实验中使用碳纤维刮治器对种植体表面进行清创去污。体外研究^[14] 表明, 碳纤维刮治器不易损伤植体, 且对成纤维细胞在表面粘附和增殖的影响最小。然而, 由于种植体粗糙的表面设计、复杂的上段结构等因素限制, 单纯 MD 难以彻底清除菌斑, 仅能轻微降低 mSBI 及 PICF 内炎症因子水平。但仍

需强调 MD 是 PI 治疗的第一步。

此外,保持良好的口腔卫生对减少细菌的再定植、获得理想效果尤为重要。本实验过程中,不断强化对患者的口腔卫生指导,治疗后 6 周及 12 周 3 组的 mPLI 均较基线时明显下降,且组间无显著差异,从而避免了口腔卫生状况不良对各组疗效的干扰。

参考文献

- [1] Lang N P, Berglundh T. Peri-implant diseases: where are we now – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38 Suppl 11: 178 – 81.
- [2] Lee C, Huang Y, Zhu L, et al. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis [J]. *J Dent*, 2017, 62: 1 – 12.
- [3] Shibli J A, Martins M C, Ribeiro F S, et al. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2006, 17(3): 273 – 81.
- [4] Faramarzi M, Goharfar Z, Pourabbas R, et al. Microbiological and clinical effects of enamel matrix derivative and sustained-release micro-spherical minocycline application as an adjunct to non-surgical therapy in peri-implant mucosal inflammation [J]. *Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2015, 41(4): 181 – 9.
- [5] Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38 Suppl 11: 203 – 13.
- [6] Takasaki A A, Aoki A, Mizutani K, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases [J]. *Periodontology* 2000, 2009, 51: 109 – 40
- [7] Usacheva M N, Teichert M C, Biel M A. The interaction of lipopolysaccharides with phenothiazine dyes [J]. *Lasers Surg Med*, 2003, 33(5): 311 – 9.
- [8] Eick S, Markauskaite G, Nietzsche S, et al. Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2013, 10(2): 156 – 67.
- [9] 李允允, 法永红, 杨永进, 等. 光动力疗法治疗种植体周围炎 [J]. *实用口腔医学杂志* 2013, 29(6): 848 – 51.
- [10] Faot F, Nascimento G G, Bieleman A M, et al. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(5): 631 – 45.
- [11] Ata-Ali J, Flichy-Fernández A J, Alegre-Domingo T, et al. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study [J]. *BMC Oral Health*, 2015, 15(1): 43.
- [12] Bassetti M, Schär D, Wicki B, et al. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2014, 25(3): 279 – 87.
- [13] 姜大川, 徐燕, 袁晓晨, 等. 新型牙周药剂治疗慢性牙周炎的临床观察 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(5): 671 – 3.
- [14] Lang M S, Cerutis D R, Miyamoto T, et al. Cell attachment following instrumentation with titanium and plastic instruments, diode laser, and titanium brush on titanium, titanium-zirconium, and zirconia surfaces [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2016, 31(4): 799 – 806.

Efficacy of photodynamic therapy as an adjunct in the treatment of peri-implantitis

Liu Xiaoxiao^{1,2}, Ma Yingyi^{1,2}, Yang Shuyin^{1,2}, et al

(¹*School of Stomatology, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052*; ²*Dept of Periodontics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052*)

Abstract 42 implants diagnosed as peri-implantitis (PI) were randomly divided into 3 groups: mechanical debridement (MD) (group A), MD + photodynamic therapy (PDT) (group B), MD + minocycline hydrochloride ointment (MHO) (group C). At baseline (T0), 6 weeks (T1) and 12 weeks (T2) after treatment, probing depth (PD), modified bleeding index (mSBI), modified plaque index (mPLI) and the level of IL-1 β and TNF- α in peri-implant crevicular fluid (PICF) were detected. The clinical parameters at T1 and T2 and the level of IL-1 β and TNF- α in PICF at T2 in all 3 groups were significantly lower than T0 ($P < 0.05$); In addition to mPLI, at each time point after treatment, all parameters of B and C group were significantly lower than A group ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between B and C group. MD with adjunctive PDT to treatment of PI can further improve the clinical parameters and reduce the level of inflammatory cytokines in PICF. The effect is similar to that of topical application of MHO.

Key words peri-implantitis; photodynamic therapy; mechanical debridement