

双侧牙槽嵴裂动物模型的建立及对上颌骨生长发育的影响

欧新荣^{1,2}, 翦新春^{1,2,*}

(中南大学 1. 湘雅医院口腔科; 2. 口腔医学院颌面外科, 长沙 410008)

[摘要] 目的:建立双侧牙槽嵴裂大动物模型,研究其对上颌骨发育的影响。方法:选用8只12周龄的同窝实验犬,随机分成正常对照组和实验动物模型组,对实验组的动物采用外科手术的方法建立裂隙程度一致的双侧上颌牙槽嵴裂,术后12周处死动物,通过实体标本、三维CT等对两组动物行头颅测量。结果:实验模型组牙槽嵴裂裂隙为(10.81±0.41)mm,其上颌骨长度、前部宽度和前部高度较正常对照组明显缩小($P < 0.05$)。结论:牙槽嵴裂对上颌骨生长发育具有一定的影响。

[关键词] 牙槽嵴裂模型; 上颌骨; 生长发育; 犬

[中图分类号] R782.13 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)02-0215-03

Effect of surgically induced bilateral cleft alveolar on maxillary growth in dogs

OU Xin-rong^{1,2}, JIAN Xin-chun^{1,2,*}

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya Hospital; 2. School of Stomatology, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To establish an animal model of bilateral alveolar cleft and to determine the effect of cleft on maxillary growth. **Methods** Eight dogs (12 weeks old) were divided into unoperated control groups ($n = 4$) and the model group ($n = 4$). The model dogs were operated to establish a bilateral alveolar cleft. All the dogs were killed and the craniofacial morphology on clean skull was analyzed by the direct detection and CT. **Results** The length, the foreside width, and the foreside height of the maxillary in the model group were shrunken compared with those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The alveolar cleft plays an important role in the maxillary aberration.

Key words: alveolar cleft model; maxillary; growth; dogs

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(2): 215-03]

双侧牙槽嵴裂是伴发于唇腭裂的一种先天性发育畸形,这种畸形在唇腭裂患者上颌骨生长发育异常及上颌尖牙萌出异常中所起的作用,在临床工作中仍未获得统一的认识。这可能与畸形发生的前后伴有的许多干扰因素有关,如裂隙类型、程度、个体固有的生长发育模式等,亦与治疗程序及时间,手术方法及技术差异等有关^[1]。因此,为了客观、真实地观察牙槽嵴裂对上颌骨生长发育及上颌尖牙萌出的影响,国外有学者开始应用实

验外科的方法,通过建立大动物模型来回答临床工作中一些悬而未决的问题^[2]。临床上一般在唇腭裂患者出生3月后进行唇裂修复术,对伴有上颌牙槽嵴裂的患者,唇裂修复后,上颌骨生长发育的结局如何?手术修复牙槽嵴裂后,上颌骨生长发育的转归又如何?尚无相应的动物实验研究。本课题组在参照国内外学者用实验外科的方法建立大动物单侧唇腭裂模型的基础上,在国内首次建立了实验犬的双侧牙槽嵴裂模型,并就其对上

*收稿日期 2005-06-13 作者简介 欧新荣(1966-)男,湖南新田人,副主任医师,博士研究生,主要从事口腔颌面部整形和恶性肿瘤的治疗和研究工作。*通讯作者,E-mail: oxr8270@126.com
基金项目 湖南省自然科学基金(05JJ30171)

颌骨生长发育及上颌尖牙萌出的影响进行观察研究,旨在为临床工作提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物的选择与分组 选择同窝的 12 周龄大小的实验犬 8 只,雌雄各半,体质量 3~4 kg,人工混合饲料喂养于中南大学实验动物中心。动物被分为对照组和实验组,每组各 4 只。实验组用外科手术方法建立双侧牙槽嵴裂动物模型,对照组不做任何处理。

1.2 模型的建立 将实验动物以 3% 戊巴比妥钠(1 mL/kg)肌肉注射麻醉后,取俯卧位,四肢及头部(下颌骨)固定。口内外以络合碘消毒后,于双侧上颌第三乳切牙远中侧缘沿牙槽突表面唇腭侧黏膜向前庭沟方向做纵形切口,切透黏骨膜,向两侧及鼻底分离黏骨膜,暴露第二乳切牙远中和乳尖牙近中牙槽突骨面,用牙科电钻切除第二乳切牙远中至乳尖牙近中间的牙槽骨,包括第三切牙。形成约 15 mm 宽的牙槽嵴裂隙,并用去除牙槽突后的唇腭侧黏膜瓣及鼻底的黏骨膜相对缝合,鼻底与口腔相通。如此形成一个双侧完全性牙槽嵴裂动物模型。

动物麻醉苏醒后,被送往实验动物中心以半流质喂养。术后 5 d 每日两次肌注庆大霉素 8×10^4 U。

1.3 观察方法及测量指标 术后 12 周(出生后 24 周)麻醉后处死全部动物,取下头颅骨(含上下颌骨,颧骨及鼻骨等),去除软组织,以精确到 0.02 mm 的游标卡尺在骨标本上直接测量,取 3 次测量的平均值行统计学分析,并将颌骨标本作

CT(Somatom Plus 4 CT, Siemens Co.)扫描和三维重建。全部测量和统计由一人完成。测量指标根据 Swennen 等^[3]提出的指标结合犬颌骨的形态适当改变,包括上颌骨的宽度、高度及长度,上下颌切牙和尖牙等的咬合关系。

1.3.1 颌骨的宽度 上颌前部宽度:尖牙腭侧牙槽突缘至硬腭中线的距离。上颌后部宽度:第一磨牙牙槽突缘至硬腭中线的距离。

1.3.2 上颌骨的高度 前部:尖牙腭侧牙槽突缘至鼻底的垂直距离。后部:第一磨牙牙槽突缘至眶下沿的垂直距离。

1.3.3 上颌骨的长度 前部:上颌中切牙的舌侧牙槽突缘至尖牙近中牙槽突缘的垂直距离。中部:上颌中切牙的舌侧牙槽突缘至第一磨牙近中牙槽突缘的垂直距离。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件进行统计学处理。 $P < 0.05$ 为两组有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后情况 所有动物存活 12 周,创口均无明显感染。4 只实验犬术后局部轻度红肿,5 d 后基本消失。动物饲养 12 周后,大体标本见裂隙两端变圆钝,宽度为(10.81 ± 0.41) mm。前牙为对刃牙合,尖牙均萌出,向前轻度倾斜。

2.2 两组动物上颌骨宽度及长度的比较 将动物头部的软组织去除后,通过测量发现动物模型组上颌骨前部的宽度、高度以及前部和中部的长度均较对照组减少($P < 0.05$),而上颌骨后部的宽度及高度变化不明显($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 两组上颌骨宽度、高度及长度比较($\bar{x} \pm s$, $n=8$) (双侧测量)

	宽 度		长 度		高 度	
	前部	后部	前部	中部	前部	后部
对照组	13.52 ± 0.59	16.22 ± 0.45	18.15 ± 0.74	39.71 ± 0.74	10.31 ± 0.55	28.80 ± 1.86
实验组	12.96 ± 0.45	16.10 ± 0.46	17.44 ± 0.32	38.70 ± 0.70	9.34 ± 0.39	28.30 ± 0.48
<i>t</i>	2.19	0.42	2.45	2.80	4.096	0.81
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

先天性牙槽嵴裂为胚胎发育时期球状突未与上颌突及时融合所致。引起畸形的原因多归结为遗传因素和环境因素。多数学者认为,环境因素是主要原因。Young 等^[4]的研究认为,面裂可因胚胎发育时期的胚胎细胞外基质及细胞的分化、移动、增殖受到干扰而引起,一些致畸剂通过阻断某些基因的表达或干扰某些物质(如表皮生长因子

受体,转移生长因子 beta3 等)的合成而影响胚胎细胞的分化移动。当裂隙形成后,即成为了影响上颌骨发育的主要原因。Longaker 等^[5]在对孕兔宫内手术以制造兔实验性唇裂的模型研究中发现,裂隙是引起幼兔出生后上颌骨生长发育异常的唯一因素。因此,在出生前后动物身体上用实验外科的方法形成裂隙,尤其是在生长发育的快速期,裂隙的变化将引起上颌骨相应的改变,可以

模拟出先天性牙槽嵴裂的某些固有特征。诚然,建立大动物模型理想方法应是通过致畸剂、放射线、转基因等非手术方法,建立起畸形形态一致的动物模型,但至今并无成功的报道。目前国际上最常用且最简便可行的方法则是用实验外科的技术,在宫内或断乳后,在相应的位置切除实验动物部分牙槽嵴,建立组织缺损部位和形态一致的动物模型。本实验模型选用年龄为10~12周的同窝实验犬,主要原因是犬上颌骨前部与人上颌骨结构形态上有一定的相似性,并且有乳牙和恒牙的交替,12~16周前尖牙萌出,而在替牙期,颌骨的发育是最快的,此时观察裂隙对颌骨发育的影响是最佳时机。先天性唇腭裂患者一般在出生后3月行唇裂修复术,2岁左右修复腭裂,6岁进入替牙期,尖牙在10岁左右萌出。唇腭裂患者在唇裂修复后一段时间,唇部肌肉基本能行使正常的功能,临床上牙槽嵴裂的修复一般在尖牙萌出前进行。因此,本研究选择在犬尖牙未萌出前通过手术形成牙槽嵴裂模型,在手术过程中未作唇部的切开,目的是观察唇裂修复后牙槽嵴裂对上颌骨发育的影响。

从本实验牙槽嵴裂动物模型组与对照组比较的数据看,反应上颌骨及前颌骨的长度、宽度及高度的指标都有所减少,说明双侧牙槽嵴裂对上颌骨整体的发育有明显的影 响,与石冰等^[6]的单侧完全唇腭裂及牙槽嵴裂家兔模型研究结果部分相似。模型组上颌骨前部的宽度、前部和中部的长度均较对照组减少($P < 0.05$),主要原因可能为牙槽嵴裂形成后,前颌骨与上颌骨体部连续性中断,失去上颌骨体部的支撑,仅以薄弱的犁骨与上颌骨中后部相连,加上上唇肌肉不断地运动,前颌骨长期受到向后拉动的力量,必然造成前颌骨的生长受到抑制。Da Silva等^[7]观察到双侧完全唇腭裂患者在唇裂修复后,由于唇部肌肉收缩及瘢痕的存在,在婴幼儿时期前颌骨前突逐渐消失。笔者还发现两组上颌骨中后部分的宽度和高度在两组间差距不大($P > 0.05$),但上颌骨前部高度则有明显的差别($P < 0.05$),与Hermann等^[1]的发现有所区别,他们观察到2~22月的双侧完全性唇腭裂(伴牙槽嵴裂)患者在唇裂修复术后上颌骨

发育时,上颌骨的高度明显减少,上颌后缩。Sasaki等^[8]利用有限元分析法研究唇腭裂患者颅面骨发育时也发现,上颌骨的前部和后部发育均出现不足的现象,上颌前牙出现反牙合,下颌骨过度发育等。在本研究中,虽然实验组上颌骨的高度、长度均出现缩小,尖牙向前内侧倾斜,但未发现明显反牙合及下颌前突的表现,这可能是由于一方面模型形成时间为犬出生后3月,此时恒前牙已完全萌出,前颌骨前部发育的第一次高峰期已过;另一方面,上唇前部未形成瘢痕,唇肌对上颌骨前部的压力不如有瘢痕者大。

参考文献:

- [1] Hermann NV, Darvann TA, Jensen BL, et al. Early craniofacial morphology and growth in children with bilateral complete cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2004, 41(4):424-438.
- [2] Dodson TB, Schmidt B, Longaker MT, et al. Fetal cleft lip repair in rabbits: postnatal facial growth after repair[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1991, 49(6):603-611.
- [3] Swennen GR, Grimaldi H, Bertin JL, et al. Reliability and validity of a modified lateral cephalometric analysis for evaluation of craniofacial morphology and growth in patients with clefts[J]. *J Craniofac Surg*, 2004, 15(3):399-412.
- [4] Young DL, Schneider RA, Hu D, et al. Genetic and teratogenic approaches to craniofacial development[J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2000, 11(3):304-317.
- [5] Longaker MT, Dodson TB, Kaban LB. A rabbit model for fetal cleft lip repair[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1990, 48(7):714-719.
- [6] 石冰,龙洁,王晴,等.唇裂伴牙槽嵴裂动物模型的建立及对上颌骨生长发育影响的观察[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2000, 10(2):138-140.
- [7] Da Silva FOG, Valladares NJ, Capelloza FL, et al. Influence of lip repair on craniofacial morphology of patients with complete bilateral cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2003, 40(2):144-153.
- [8] Sasaki A, Takeshita S, Publico AS, et al. Finite element growth analysis for the craniofacial skeleton in patients with cleft lip and palate[J]. *Med Eng Phys*, 2004, 26(2):109-118.

(本文编辑 陈丽文)