

## 局部应用多西环素对脱位恒牙愈合效果的影响

刘义,朱晔,孙楚文,赵隽隽\*,朱铭颐\*

(上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔综合科,国家口腔疾病临床医学研究中心,上海市口腔医学重点实验室,上海市口腔医学研究所,上海 200011)

**[摘要]** 目的:评价使用多西环素和生理盐水处理脱位恒牙对牙髓及牙周愈合的影响。方法:将38例患者(男22例,女16例,年龄7~14岁)的44颗脱位恒牙随机分为2组。在复位植入牙槽窝前,A组21颗牙使用0.05 mg/mL多西环素溶液浸泡5 min,B组23颗牙使用生理盐水浸泡5 min。术后定期随访并观察牙根发育情况,使用Mann-Whitney *U*检验评价2组愈合情况的差异。结果:2组脱位牙之间的基本特征无显著差异。A组18颗牙被诊断为牙髓坏死,3颗牙有炎症性吸收,13颗牙有骨性黏连,6颗被拔除。B组16颗牙被诊断为牙髓坏死,4颗牙有炎症性吸收,12颗牙有骨性黏连,7颗被拔除。2组间的主要临床随访结局差异无统计学意义。结论:与生理盐水相比,使用多西环素溶液处理脱位恒牙并未显示出明显的优势。

**[关键词]** 牙脱位;年轻恒牙;多西环素

**[中图分类号]** R782.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.19439/j.sjos.2019.06.017

**Effects of topical application of doxycycline on avulsed permanent teeth** LIU Yi, ZHU Zheng, SUN Chu-wen, ZHAO Jun-jun, ZHU Ming-yi. (Department of General Dentistry, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China)

**[Abstract] PURPOSE:** To evaluate the treatment effect of topical doxycycline on avulsed permanent teeth compared with normal saline. **METHODS:** A total of 44 avulsed teeth from 38 patients (22 boys and 16 girls, aged 7–14 years) were recruited. Twenty-one teeth in group A were treated with doxycycline for 5 min before replantation while 23 teeth in group B were treated with saline solution. All participants were followed up for at least 12 months. The clinical outcome differences between 2 groups was evaluated by Mann-Whitney *U* test. **RESULTS:** In group A, 18 teeth were found pulp necrosis, 3 with infection-related resorption, 13 with ankylosis-related resorption and 6 were extracted. In group B, 16 were diagnosed with pulp necrosis, 4 with infection-related resorption, 12 with ankylosis-related resorption and 7 were extracted. No significant differences were found between the two groups on pulp survival and periodontal healing. **CONCLUSIONS:** Compared with treatment with normal saline, avulsed permanent teeth treated with doxycycline did not show a better clinical outcome.

**[Key words]** Tooth avulsion; Immature permanent teeth; Doxycycline

**Shanghai J Stomatol, 2019, 28(6):640-643.**

牙外伤是口腔急诊中常见的一大类疾病,多发生于青少年,对患者的功能和美观造成较大影响。牙脱位又称牙撕脱性损伤(tooth avulsion),是牙外伤中较为严重的一种,国际牙外伤协会(International Association of Dental Traumatology, IADT)将其定义为牙完全从牙槽窝中脱出,牙周膜和牙髓同时损伤,

牙槽窝空虚或伴有牙槽突骨折。目前报道的牙脱位发生率为0.5%~3.9%<sup>[1-2]</sup>。由于牙脱位可以造成包括牙周韧带、牙髓以及牙槽骨的损伤,且预后受多种因素影响,包括牙根发育程度、离体时间、保存时间、年龄以及牙列发育、医疗条件等<sup>[3]</sup>,所以牙脱位的治疗一直是牙外伤中的难点。牙脱位的理想愈合形式是牙周膜性愈合,即脱位的牙植入后形成与正常牙周膜结构类似的牙周膜结构,无炎症反应。但是临床上更常见的是病理性愈合,包括牙髓坏死、牙根炎症性吸收以及骨性黏连<sup>[4]</sup>。

**[收稿日期]** 2018-06-04; **[修回日期]** 2019-02-25

**[作者简介]** 刘义(1983-),男,硕士,住院医师,  
E-mail: liuyi\_119@hotmail.com

**[通信作者]** 朱铭颐, E-mail: zhumingyi9h@163.com; 赵隽隽,  
E-mail: zhaojj1381@2m9h.net。\*共同通信作者

©2019年版权归《上海口腔医学》编辑部所有

以往的研究认为,牙植入以前牙髓组织被微生物污染,可能是牙髓坏死和吸收的主要原因<sup>[1]</sup>,而系统性使用抗生素曾被认为是解决该问题的主要方法。但是近年来发现,系统性使用抗生素并不能显著改善牙髓和组织愈合的状况。相反,局部使用抗生素则可能更加有效<sup>[6]</sup>。IADT指南推荐在恒牙脱位后、再植前可局部使用抗生素,以促进愈合并减少吸收<sup>[9]</sup>。但是,目前在人体脱位牙局部使用抗生素的效果还罕见报道,该建议仍需要更多的临床数据证实。有动物实验发现,局部使用多西环素处理再植牙,可以显著降低炎症性吸收以及骨性黏连,促进牙髓血管再生<sup>[7-9]</sup>。但是多西环素对于人脱位牙的临床效果有待证实。本研究使用多西环素处理脱位的年轻恒牙,并与使用生理盐水处理的脱位牙进行比较,评估局部使用抗生素对牙周组织愈合以及牙根吸收的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例与分组

入组人群来自2014—2016年间于上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔综合科急诊就诊的牙脱位伤人群,共58例。纳入标准:①临床诊断为牙全脱位,牙冠完好,无充填体;②脱位牙脱位时间不超过12h;③无药物过敏史;④无系统性疾病史;⑤家属知情同意。

所有患者于初诊时记录研究相关的临床数据(受伤时间、脱位牙的保存方法、离体时间、固定方式)并进行X线检查。入组患者随访至少1年。58例患者中,8例因随访时间过短(<1年)被剔除,12例因病历不完整被剔除,最终入组38例(男22例、女16例),年龄7~14岁(平均 $10\pm 3.6$ 岁);包括30颗上颌中切牙、5颗上颌侧切牙、3颗上颌尖牙、4颗下颌中切牙、2颗下颌侧切牙,共44颗牙。根据脱位牙的处理方式分为2组:A组18例21颗牙在复位植入前局部使用多西环素溶液(国药准字H20060405,海口康力元制药有限公司)处理;B组20例23颗牙在复位植入前使用生理盐水处理。随访期12~46个月,平均( $28\pm 14$ )个月。

### 1.2 治疗

患者到达门诊后,将离体牙置于生理盐水溶液或多西环素溶液(1mg+20mL生理盐水)中处理约5min,同时进行病史采集(包括受伤情况、离体时间及保存方法)、临床检查及X线检查。用碧兰麻

进行局部浸润麻醉,有牙槽骨骨折的病例先行复位,牙龈撕裂伤先行缝合。然后以生理盐水冲洗牙槽窝,将离体的脱位牙复位再植并使用强力纤维Connect(Kerr公司,美国)进行固位。牙根发育完成的脱位牙离体时间大于2h者,体外完成根管治疗后再植固定。牙根发育未完成的脱位牙即刻再植固定。固定时间7~21d,平均( $16\pm 8.5$ )d。所有患者按体重口服阿莫西林3d。

### 1.3 X线判定牙根阶段

依据文献<sup>[10]</sup>进行牙根发育阶段判定:A=牙根形成1/2;B=牙根形成3/4;C=牙根完全形成,根尖孔未闭合;D=牙根完全形成,根尖孔半闭合;E=牙根完全形成,根尖孔已闭合。参考Tsilingaridis等<sup>[11]</sup>的报道,并依据IADT的分类<sup>[12]</sup>,将牙根发育未完成、根尖孔未闭合、发育阶段在A到C的脱位牙进行合并分析。

### 1.4 牙髓及牙周愈合的诊断标准

参照文献<sup>[13]</sup>判断脱位牙的牙髓及牙周愈合状况。牙髓生存:牙颜色正常,牙髓活力正常,牙根持续发育,根尖孔正常闭合。根尖区有骨质及牙周韧带形成。牙髓坏死:电活力检测无反应,根尖片显示牙根部感染性吸收,或牙冠变色、叩诊疼痛、脓肿。正常牙周愈合:患牙正常动度,根尖片显示无牙根吸收。炎症性吸收(修复性吸收):根尖片显示广泛的骨透射区,牙根表面缺损,边缘有正常的牙周膜间隙及硬骨板。牙位置正常,叩诊音正常。骨性黏连(置换性吸收):牙周膜间隙丧失,高叩诊音,牙动度减弱或消失。

### 1.5 统计学分析

所有数据采用Statistica 10.0进行统计学分析。2组脱位牙的临床特征差异,包括牙髓坏死、骨性黏连、拔牙情况使用Mann-Whitney U检验;性别、年龄、牙根发育阶段、牙齿离体时间、保存方法、固定方式、固定时间与牙髓坏死及骨性黏连情况的相关性采用Spearman秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

患者及脱位牙的临床特征见表1,A、B 2组脱位牙之间,仅B组的离体时间比A组长( $P<0.05$ ),其余临床特征无显著差异。

2组间牙根发育阶段的分布及牙髓和牙周愈合情况见表2。在44颗牙中,34颗出现牙髓坏死,7颗出现炎症性吸收,25颗出现骨性黏连,13颗最终拔

表 1 脱位牙的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of the avulsed teeth

临床特征	A 组(n=21)	B 组(n=23)	合计(n=44)	P
男/女	10/8	12/8	22/16	NS
年龄(岁)	11±3	10±3.5	10±3.6	NS
牙根发育阶段				
A-C	3	4	7	
D	5	7	12	
E	13	12	25	
固定时间(d)	16±4	18±5	16±6.5	NS
离体时间(min)	79±62	99±52	87±57	<0.05
保存方法				
干燥	8	9	17	
牛奶	5	4	9	
生理盐水	1	1	2	
即刻复位	3	1	4	
水	1	2	3	
唾液	1	5	6	
不详	2	1	3	
随访时间(月)	27±13	29±15	28±14	NS

注: NS-无显著差异

除。在 7 颗处于 A-C 发育阶段的牙中, 3 颗出现牙髓坏死; 在 12 颗处于 D 发育阶段的牙中, 10 颗出现牙髓坏死; 在 25 颗处于 E 发育阶段的牙中, 21 颗出现牙髓坏死。根尖孔未闭合的牙出现牙髓坏死的几率显著降低( $P<0.05$ )。在 A、B 2 组根尖孔未闭合的牙中, 出现牙髓坏死的牙数量无显著差异。A 组 18 颗出现牙髓坏死、3 颗出现炎症性吸收、13 颗发生骨性黏连, B 组 16 颗出现牙髓坏死、4 颗出现炎症性吸收、12 颗发生骨性黏连, 以上 3 项在 2 组之间的差异均不显著。在所有被拔除的 13 颗牙中, 6 颗来自 A 组, 7 颗来自 B 组, 2 组之间差异无统计学意义。

A 组共 18 例患者, 其中 16 例只有 1 颗脱位再

表 2 脱位牙的随访结局

Table 2 Clinical outcome of the avulsed teeth

结局	分组	牙根发育阶段			合计(%)	P
		阶段 A-C	阶段 D	阶段 E		
牙髓坏死	A	1	6	11	18	NS
	B	2	4	10	16	
	合计	3	10	21	34(77.3)	
炎症性吸收	A	0	1	2	3	NS
	B	1	0	3	4	
	合计	1	1	5	7(15.9)	
骨性黏连	A	2	1	10	13	NS
	B	3	2	7	12	
	合计	5	3	17	25(56.8)	

注: NS-无显著差异

植牙, 1 例有 2 颗脱位再植牙, 1 例有 3 颗脱位再植牙。B 组共 20 例患者, 其中 18 例只有 1 颗脱位再植牙, 1 例有 2 颗脱位再植牙, 1 例有 3 颗脱位再植牙。A、B 2 组间的数目分布无统计学差异。

将各项因素单独分析, 发现有多项因素之间存在相关性, 包括牙髓坏死与牙根发育阶段( $P<0.05$ )、骨性黏连与离体时间( $P<0.05$ )、骨性黏连与保存方式( $P<0.05$ )、拔牙与年龄( $P<0.05$ )。采用逐步判别分析, 发现仅保存方式与骨性黏连( $P<0.05$ )、牙根发育阶段与牙髓坏死( $P<0.05$ )存在关联。

### 3 讨论

牙外伤的高发病率以及对后续生活质量的影响, 使其已经成为一种严重的公共卫生问题。以往的文献曾报道了数种可以控制脱位牙外吸收的药物, 包括全身使用抗生素、局部使用类固醇、釉质基质衍生物以及局部使用抗生素<sup>[6, 8, 14-15]</sup>。曾有报道称, 在脱位牙再植之前局部使用四环素类药物, 可以通过其抗菌作用以及抑制宿主产生基质金属蛋白酶, 使牙髓活性得以保存, 并使牙周韧带得以恢复<sup>[16-18]</sup>。多西环素是一种半合成的四环素类抗生素, 可以通过抑制肽链延长、改变细菌细胞壁的通透性等机制, 干扰敏感菌的蛋白合成。Cvek 等<sup>[5]</sup>在猴模型上证实, 使用多西环素处理脱位的切牙, 可以显著降低炎症性吸收和骨性黏连的发生。然而, 本研究的主要发现却证实, 局部使用多西环素处理脱位牙并不会对脱位牙的牙周愈合以及牙髓活性的保存产生显著优势, 与动物实验的结果相矛盾<sup>[7-8, 19]</sup>。这种差异很可能是由于动物实验并不能完全模拟人体环境, 许多因素(例如脱位牙的保存方法、离体时间、微生物污染)并不能在动物模型中得到精确复制。

本研究观察到, 脱位牙的牙髓坏死情况与牙的牙根发育阶段存在显著相关性。在处于牙根发育阶段 A-C 阶段的 7 颗牙中, 仅有 3 颗出现牙髓坏死(42.8%); 而在牙根已经闭合或接近闭合的 36 颗脱位牙中, 34 颗出现牙髓坏死(94.4%)。这些结果表明, 在牙根未发育完成的脱位牙中, 牙髓保存活性的可能性更大, 与以往报道一致<sup>[20]</sup>。但是另一方面也有报道称, 牙根发育完成的牙在牙髓坏死并接受根管治疗后显示出了较好的长期预后<sup>[21-22]</sup>。牙根发育不完全的牙在牙髓治疗后, 却会因为牙本质壁过薄而根折<sup>[23]</sup>。本组最长随访时间接近 4 年, 未观察到根折

病例,更近期的临床效果需要进一步随访。

本组7颗牙出现炎症性吸收。对于有自发牙髓症状、诊断明确的炎症性吸收,均立即给予了完善的根管治疗,此后吸收通常可以停止,提高了牙保存的可能性。最复杂的情况为骨性黏连,本组出现25例,在被拔除的13颗牙中,有10颗(76.9%)来源于严重的骨性黏连,证明了其对于脱位牙预后的严重影响。另外发现,脱位牙的离体时间和保存方式与骨性黏连的发展明显相关。以往曾有研究显示,牙再植前的干燥保存可以造成骨性黏连<sup>[4]</sup>,本研究结果与之相符。

综上所述,本研究证实,相比于生理盐水,使用多西环素处理脱位牙并不能提高脱位牙的牙髓活性及牙周愈合状况。但本研究随访时间较短,远期临床效果有待进一步观察。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:刘义负责实验设计及论文撰写;朱晷负责病例收集和随访;孙楚文负责资料收集、统计分析;赵隽隽负责实验设计;朱铭颀负责实验设计、论文修改。

### [参考文献]

- [1] Borssen E, Holm AK. Traumatic dental injuries in a cohort of 16-year-olds in northern Sweden [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1997, 13(6): 276-280.
- [2] Zhang Y, Zhu Y, Su W, et al. A retrospective study of pediatric traumatic dental injuries in Xi'an, China [J]. *Dent Traumatol*, 2014, 30(3): 211-215.
- [3] Diangelis AJ, Andreasen JO, Ebeleseder KA, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. Hebrew edition[J]. *Refuat Hapeh Vehashinayim*, 2014, 31(2): 57-68, 90.
- [4] Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, et al. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing[J]. *Endod Dent Traumatol*, 1995, 11(2): 76-89.
- [5] Cvek M, Cleaton-Jones P, Austin J, et al. Pulp revascularization in reimplanted immature monkey incisors—predictability and the effect of antibiotic systemic prophylaxis [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1990, 6(4): 157-169.
- [6] Hinckfuss SE, Messer LB. An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: prescription of systemic antibiotics [J]. *Dent Traumatol*, 2009, 25(2): 158-164.
- [7] Cvek M, Cleaton-Jones P, Austin J, et al. Effect of topical application of doxycycline on pulp revascularization and periodontal healing in reimplanted monkey incisors [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1990, 6(4): 170-176.
- [8] Ritter AL, Ritter AV, Murrach V, et al. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser Doppler flowmetry, radiography, and histology [J]. *Dent Traumatol*, 2004, 20(2): 75-84.
- [9] Yanpiset K, Trope M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after different treatment methods [J]. *Endod Dent Traumatol*, 2000, 16(5): 211-217.
- [10] Tsilingaridis G, Malmgren B, Andreasen JO, et al. Intrusive luxation of 60 permanent incisors: a retrospective study of treatment and outcome[J]. *Dent Traumatol*, 2012, 28(6): 416-422.
- [11] Tsilingaridis G, Malmgren B, Skutberg C, et al. The effect of topical treatment with doxycycline compared to saline on 66 avulsed permanent teeth—a retrospective case-control study [J]. *Dent Traumatol*, 2015, 31(3): 171-176.
- [12] Andersson L, Andreasen JO, Day P, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth [J]. *Dent Traumatol*, 2012, 28(2): 88-96.
- [13] Andreasen FM, Pedersen BV. Prognosis of luxated permanent teeth—the development of pulp necrosis [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1985, 1(6): 207-220.
- [14] Sae-Lim V, Metzger Z, Trope M. Local dexamethasone improves periodontal healing of replanted dogs' teeth [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1998, 14(5): 232-236.
- [15] Iqbal MK, Bamaas N. Effect of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in beagle dogs [J]. *Dent Traumatol*, 2001, 17(1): 36-45.
- [16] Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis [J]. *Inflamm Res*, 1997, 46(8): 310-319.
- [17] Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, et al. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2001, 28(2): 146-156.
- [18] Emingil G, Atilla G, Sorsa T, et al. The effect of adjunctive subantimicrobial dose doxycycline therapy on GCF EMMPRIN levels in chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(3): 469-476.
- [19] Ma KM, Sae-Lim V. The effect of topical minocycline on replacement resorption of replanted monkeys' teeth [J]. *Dent Traumatol*, 2003, 19(2): 96-102.
- [20] Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, et al. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 1. Diagnosis of healing complications [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1995, 11(2): 51-58.
- [21] Orstavik D, Qvist V, Stoltze K. A multivariate analysis of the outcome of endodontic treatment[J]. *Eur J Oral Sci*, 2004, 112(3): 224-230.
- [22] Sjogren U, Hagglund B, Sundqvist G, et al. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment[J]. *J Endod*, 1990, 16(10): 498-504.
- [23] Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study[J]. *Endod Dent Traumatol*, 1992, 8(2): 45-55.