

# 再生性牙髓治疗的并发症

江义笛 汪成林 叶玲

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041

**[摘要]** 再生性牙髓治疗的并发症是指在再生性牙髓治疗过程中或后期随访时,发生其他疾病或问题,引起不利演变或不良后果。随着方法的不断发展、完善,再生性牙髓治疗已经成为治疗牙髓坏死的年轻恒牙的主要选择之一。因此,再生性牙髓治疗中存在的并发症也应该受到关注,在选定治疗方案时与患者充分沟通交流。

**[关键词]** 再生性牙髓治疗; 年轻恒牙; 牙变色; 牙髓血运重建

**[中图分类号]** R 781.05 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019.01.013

**Complications of regenerative endodontics** Jiang Yidi, Wang Chenglin, Ye Ling. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Special Project for International Scientific and Technological Cooperation (2014DFA-31990).

**[Abstract]** Complications of regenerative endodontics are defined as other diseases or problems occurring during treatment or during the follow up period that may cause unfavourable evolution or consequences. With continuous advancement, regenerative endodontic procedures in immature teeth with pulp necrosis are some of the main choices for treatment. Therefore, complications of regenerative endodontics are worth clinical concern and study. It is important for patients to be informed and to give their consent when a definitive treatment plan is selected.

**[Key words]** regenerative endodontics; immature permanent teeth; tooth discoloration; revascularization

年轻恒牙由于外伤、龋病等而发生牙髓感染,可导致牙髓坏死、根尖周炎症。由于牙根未完全发育,年轻恒牙根管壁薄、根尖孔粗大,给治疗造成很大挑战<sup>[1]</sup>。传统治疗方法包括根尖诱导成形术和根尖屏障术。根尖诱导成形术可以诱导根尖处形成钙化屏障,但是需要多次复诊和长期封药。长期使用氢氧化钙作为根管内封药,可导致牙本质抗折能力下降<sup>[2]</sup>。根尖屏障术可以减少就诊次数,但是不能促进牙根继续发育<sup>[3]</sup>。Alobaid等<sup>[4]</sup>对治疗年轻恒牙牙髓坏死的不同方法(氢氧化钙根尖诱导成形术、根尖屏障术、牙髓血运重建术)的疗效进行回顾性研究,结果发现虽然成功

率相似,但牙髓血运重建术的并发症发生率相对较高。

再生性牙髓治疗通过化学消毒控制感染和干细胞调控诱导分化生成修复性组织,促进牙根继续发育,重建牙髓功能<sup>[5]</sup>。理想情况下,再生性牙髓治疗不仅可以解决疼痛、炎症和根尖周病变,还可以形成具有免疫能力的组织,重构牙髓生物学结构和功能,促进牙根增长、牙本质壁增厚<sup>[6]</sup>。但是,再生性牙髓治疗周期一般较长,过程中常常伴有并发症的发生,如根管系统再感染、牙齿变色等,从而影响治疗效果,甚至导致治疗失败。本文对再生性牙髓治疗中可能发生的并发症及处理策略进行综述。

**[收稿日期]** 2018-01-03; **[修回日期]** 2018-05-22

**[基金项目]** 国家国际科技合作专项项目(2014DFA31990)

**[作者简介]** 江义笛, 硕士, Email: yidijiang@yeah.net

**[通信作者]** 叶玲, 教授, 博士, Email: yeling@scu.edu.cn

## 1 疼痛

疼痛反应是患者及其家属最为关心的问题之

一,可能会影响患者的依从性。再生性牙髓治疗术中、术后都可能发生疼痛反应,需要在选择治疗方案时告知患者。

再生性牙髓治疗使用消毒药物进行诊间封药期间可能发生疼痛反应。Ding等<sup>[7]</sup>在研究牙髓血运重建术疗效的过程中,发现2例患者在根管内放置三联抗生素糊剂后发生疼痛。由于患者对所使用的药物无过敏史,疼痛可能由感染未被控制、根尖持续炎性渗出导致,再次进行根管消毒和封药可能会及时消除症状。牙髓血运重建术在刺激根尖出血时可能引起疼痛,因为使用的麻醉药物不含肾上腺素,可能无法完全消除疼痛,因此应选择具有良好渗透性的麻醉药物以达到期望的麻醉效果<sup>[6]</sup>。

如果再生性牙髓治疗失败,患牙可能再次发生疼痛<sup>[8-9]</sup>,需要再次进入根管系统控制感染,缓解疼痛。值得注意的是,即使再生性牙髓治疗解决了根尖周炎症,疼痛反应仍可能发生。Torabinejad等<sup>[10]</sup>报道了1例应用血小板富集血浆(platelet-rich plasma, PRP)进行再生性牙髓治疗14个月后以冷刺激痛为主诉就诊的患者,影像学检查显示患牙根尖周炎症消失、牙根继续发育,结合临床检查诊断为可复性牙髓炎,而临床和组织病理检查均未能明确病因。由于患者监护人坚持要求根管治疗或者拔牙,最终治疗方案为根管治疗。

## 2 根管持续或者再次感染

根管系统感染会激活炎症反应,干扰干细胞的成牙向分化,导致根尖周炎和牙根发育停止<sup>[11]</sup>。根管系统的持续或者再次感染是导致再生性牙髓治疗失败的主要原因之一<sup>[12]</sup>。

治疗过程中未充分去除根管内的细菌及生物膜,可能导致根管系统持续感染或发生再次感染。Lin等<sup>[9]</sup>报道了1例脱位后再植的年轻恒牙,因根尖区肿胀行牙髓血运重建术,术后症状缓解,16个月后再次出现疼痛和根尖区肿胀,组织学检查发现根管内组织完全破坏,根管壁上细菌生物膜形成,牙本质小管内细菌侵入。Silujjai等<sup>[13]</sup>采用牙髓血运重建术治疗的17例牙髓坏死的年轻恒牙中,3例因持续性感染、1例因再感染导致治疗失败。

在再生性牙髓治疗中,冠方封闭材料的选择会对冠方微渗漏以及感染的控制造成影响。Peng

等<sup>[14]</sup>比较了三氧化矿物凝聚体(mineral trioxide aggregate, MTA)和玻璃离子(glass ionomer cement, GIC)作为冠方封闭材料在牙髓血运重建术中的疗效,MTA组成功率(93%)高于GIC组(59%),失败病例中有14例复发根尖周炎症(MTA组1例, GIC组13例)。这14例患牙根尖周炎症都曾表现出缓解,其中8例炎症复发于牙根完全发育成熟后,表明根管内最初的感染已被清除,已有新组织形成;3例可能由冠方修复缺陷造成的冠方微渗漏导致。然而,也有冠方修复体完整的牙齿复发炎症。在不考虑冠方修复情况的前提下, GIC组较MTA组炎症复发率高,提示冠方封闭材料性能的重要性。

因感染导致的再生性牙髓治疗失败,可以尝试其他治疗方法,例如根尖诱导成形术、根尖屏障术、根管治疗,也可以尝试再次进行再生性牙髓治疗。Chaniotis<sup>[15]</sup>报道了3例因感染导致失败的再生性牙髓治疗病例,分别采取MTA根尖屏障术、传统根管治疗术、再生性牙髓再治疗,都取得了成功。

## 3 牙冠变色

牙冠变色是再生性牙髓治疗中常见的并发症之一。再生性牙髓治疗的患者多为年轻患者,患牙多为前牙,牙冠变色严重影响美观。

### 3.1 米诺环素的影响

米诺环素是三联抗菌药的成分之一,被认为是导致牙冠变色的原因之一。Kim等<sup>[16]</sup>在牙髓血运重建术中使用环丙沙星、甲硝唑和米诺环素进行根管封药,观察到牙齿变色;通过体外实验验证三种抗菌药中只有米诺环素导致牙冠变色,即使使用牙本质粘接剂封闭牙本质小管,也只能降低着色程度,而不能阻止变色。

Nagata等<sup>[17]</sup>报道在再生性牙髓治疗的23颗患牙中,观察到13颗患牙出现牙冠变色,其中10颗使用三联抗菌药(甲硝唑、环丙沙星、米诺环素)作为根管封药,3颗联合使用氢氧化钙与氯己定作为根管封药。

为避免米诺环素导致的牙冠变色,有学者尝试使用其他抗生素作为替代。Kahler等<sup>[18]</sup>使用阿莫西林替代米诺环素,与甲硝唑、环丙沙星联合进行根管封药,结果在16颗患牙中仍有10颗发生了牙齿变色。Chan等<sup>[19]</sup>使用头孢克洛替代米诺环

素,结果仍有超过一半的患牙发生牙冠变色。Dettwiler等<sup>[20]</sup>的体外实验表明,即使使用不含四环素类药物的抗菌药糊剂,也不能保证牙齿颜色稳定。而同样可以作为根管封药的氢氧化钙则较少导致牙冠变色<sup>[21-22]</sup>,治疗过程中可考虑使用氢氧化钙置于根管口以下进行根管消毒,以减少牙冠变色的风险。二联、三联抗菌药等根管消毒药物导致的牙冠变色可以尝试通过内漂白改善<sup>[23]</sup>。

### 3.2 MTA的影响

MTA具有良好的生物相容性、封闭性和边缘适应性,再生性牙髓治疗中有85%的研究选择MTA作为根管内冠方封闭材料<sup>[24]</sup>。然而,MTA会导致牙冠变色。

Kohli等<sup>[25]</sup>通过体外研究发现,灰色MTA和白色MTA都会造成牙冠变色。

引起MTA变色的机制尚未明确,可能影响MTA变色的因素包括MTA的成分、血液接触、暴露于或混合某些冲洗剂(如次氯酸钠)、暴露于荧光灯等<sup>[26]</sup>。

MTA导致的牙冠变色可以尝试通过一些方法进行改善,或者采用其他生物材料。D'Mello等<sup>[27]</sup>报道了1例再生性牙髓治疗后发生的牙冠变色,最为可能继发于冠方封闭的白色MTA,通过去除部分MTA和内漂白得到了有效改善。Kohli等<sup>[25]</sup>的体外研究发现,生物陶瓷材料(如Biodentine)不会引起牙冠变色。Chaniotis等<sup>[15]</sup>在再生性牙髓治疗中使用的冠方封闭材料为Biodentine,追踪随访3年未发现明显的牙冠变色。

牙冠变色是再生性牙髓治疗中难以避免的并发症,既不会造成牙冠变色又有利于牙髓再生的药物和材料仍需进一步研究。在随访过程中一旦发现牙冠变色,可以考虑牙根形成后采取局部内漂白或根管治疗后行内漂白以改善牙齿美观。

## 4 髓腔钙化

在再生性牙髓治疗中,髓腔内常伴有牙骨质样组织、骨样组织的沉积,可能会导致髓腔钙化<sup>[28-30]</sup>。

Becerra等<sup>[31]</sup>采用牙髓血运重建术治疗了1例因畸形中央尖折断发生牙髓坏死和根尖周炎的下颌前磨牙,第24个月的随访X线片显示根尖周炎症已愈合,锥形束计算机断层扫描(cone beam computed tomography, CBCT)观察可见近根尖孔处

钙化影像,该牙因正畸需要被拔除,组织学研究表明钙化组织位于近根尖孔处根管中央,呈岛状,由带有针状牙本质结构的营养不良性钙化构成。该报告从组织学角度证实再生性牙髓治疗后牙髓钙化的发生,并提出可能与干细胞的来源有关。

Farhad等<sup>[32]</sup>认为再生性牙髓治疗中形成的组织可能不同于正常牙髓组织,可能会导致髓腔不可控制的钙化,结果造成临床意义上的成功而生物学意义上的失败。Farhad等报道了1例外伤导致牙髓坏死伴根尖周炎的左上切牙,经再生性牙髓治疗后,牙髓温度测试与电活力测试恢复正常,根尖周病变愈合,牙根继续发育,与右上切牙相似,但在第6、9、15和18个月的随访X线片上可见根管中上段钙化影像。Chen等<sup>[33]</sup>报道了1例在牙根发育早期发生牙髓坏死和根尖周炎的患牙,经再生性牙髓治疗后,根尖周透射影消失,根管壁增厚,牙根长度增加。值得注意的是,在第1个月的随访中,该牙的X线片显示根管内孤岛状放射阻射影,并在之后的随访中越来越明显。在第12个月随访时,为明确根管内钙化的具体位置行CBCT检查,CBCT显示放射阻射影为近远中向附着于牙本质壁,根管未完全被堵塞。遗憾的是该文献报道的随访时间最长只有1年,无法得知该牙根管内的钙化物是否会继续发展并最终导致根管完全闭塞。

再生性牙髓治疗中发生的根管钙化或许不会影响根尖炎症的愈合及牙根的发育,但如果再生性牙髓治疗失败,需要尝试根管治疗等,髓腔钙化会加大难度,不利于疏通根管、清除感染。目前,对于是否需要后续根管治疗以及如何判断根管治疗时机,尚未达成共识。

## 5 牙根发育不良

牙根未发育完全而发生牙髓坏死的年轻恒牙,牙根短而薄弱,继发折断的风险增加<sup>[34]</sup>。再生性牙髓治疗的优势之一是能够促进牙根继续发育,然而也有部分文献报道再生性牙髓治疗后牙根未继续发育或发育不良。

根管系统感染会激活炎症信号,干扰根尖乳头细胞的分化、成熟,导致根尖周炎症和牙根发育停止<sup>[11]</sup>。如果感染未受控制,牙根将不能继续发育<sup>[13]</sup>。即使清除根管系统感染,根尖周炎症消

除,仍可能出现牙根发育不良。Petrino等<sup>[35]</sup>对外伤后发生慢性根尖周炎的左上颌中切牙、右上颌中切牙行牙髓血运重建术,1年后随访发现2颗患牙根尖周炎症均愈合,左上颌中切牙根尖区牙本质壁增厚,右上颌中切牙根长和根管壁厚度均未增加。Nosrat等<sup>[36]</sup>报道了2例未发育成熟的磨牙的牙髓血运重建术,2例刺激近中根尖周组织得到的血流量均不足,第1例未采取弥补措施,近中根管仅有管壁增厚而根长未变,第2例通过从远中根管向近中根管输送新鲜血液,近中根管发育成熟。虽然只是个案报告,但也提示刺激出血不足可能是导致牙根发育不良的原因之一,与血凝块是干细胞聚集和分化的支架有关。

因此,进一步研究利于牙髓再生的组织工程材料,构建仿生微环境,有利于提高再生性牙髓治疗的成功率。

## 6 小结

再生性牙髓治疗在临床上能够取得较好的疗效,但是在治疗和随访过程中可能发生并发症,导致治疗周期延长,甚至治疗失败,目前没有方法完全预防其发生,需要进一步优化治疗程序,从而减少并发症的发生。在制定治疗计划时,应综合考虑各种治疗方案的优缺点和可能发生的并发症,与患者进行充分沟通,最后选定合适的治疗方案。

## 7 参考文献

- [1] Al Ansary MAD, Day PF, Duggal MS, et al. Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening[J]. Dent Traumatol, 2009, 25(4): 367-379.
- [2] Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology[J]. Int Endod J, 2011, 44(8): 697-730.
- [3] Shabahang S. Treatment options: apexogenesis and apexification[J]. J Endod, 2013, 39(3 Suppl): S26-S29.
- [4] Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, et al. Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study[J]. J Endod, 2014, 40(8): 1063-1070.
- [5] Diogenes A, Ruparel NB, Shiloah Y, et al. Regenerative endodontics: a way forward[J]. J Am Dent Assoc, 2016, 147(5): 372-380.
- [6] Galler KM. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations[J]. Int Endod J, 2016, 49(10): 926-936.
- [7] Ding RY, Cheung GS, Chen J, et al. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study[J]. J Endod, 2009, 35(5): 745-749.
- [8] Yadav P, Pruthi PJ, Naval RR, et al. Novel use of platelet-rich fibrin matrix and MTA as an apical barrier in the management of a failed revascularization case[J]. Dent Traumatol, 2015, 31(4): 328-331.
- [9] Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, et al. Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report[J]. J Endod, 2014, 40(2): 291-295.
- [10] Torabinejad M, Faras H. A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma [J]. J Endod, 2012, 38(6): 864-868.
- [11] Cao Y, Song M, Kim E, et al. Pulp-dentin regeneration: current state and future prospects[J]. J Dent Res, 2015, 94(11): 1544-1551.
- [12] Conde MCM, Chisini LA, Sarkis-Onofre R, et al. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation[J]. Int Endod J, 2017, 50(9): 860-874.
- [13] Silujjai J, Linsuwanont P. Treatment outcomes of apexification or revascularization in nonvital immature permanent teeth: a retrospective study[J]. J Endod, 2017, 43(2): 238-245.
- [14] Peng C, Yang Y, Zhao Y, et al. Long-term treatment outcomes in immature permanent teeth by revascularisation using MTA and GIC as canal-sealing materials: a retrospective study[J]. Int J Paediatr Dent, 2017, 27(6): 454-462.
- [15] Chaniotis A. Treatment options for failing regenerative endodontic procedures: report of 3 cases[J]. J Endod, 2017, 43(9): 1472-1478.

- [16] Kim JH, Kim Y, Shin SJ, et al. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report[J]. *J Endod*, 2010, 36(6): 1086-1091.
- [17] Nagata JY, Gomes BP, Rocha Lima TF, et al. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization[J]. *J Endod*, 2014, 40(5): 606-612.
- [18] Kahler B, Mistry S, Moule A, et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases[J]. *J Endod*, 2014, 40(3): 333-338.
- [19] Chan EK, Desmeules M, Cielecki M, et al. Longitudinal cohort study of regenerative endodontic treatment for immature necrotic permanent teeth[J]. *J Endod*, 2017, 43(3): 395-400.
- [20] Dettwiler CA, Walter M, Zaugg LK, et al. *In vitro* assessment of the tooth staining potential of endodontic materials in a bovine tooth model[J]. *Dent Traumatol*, 2016, 32(6): 480-487.
- [21] Akcay M, Arslan H, Yasa B, et al. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization[J]. *J Endod*, 2014, 40(6): 845-848.
- [22] Lenherr P, Allgayer N, Weiger R, et al. Tooth discoloration induced by endodontic materials: a laboratory study[J]. *Int Endod J*, 2012, 45(10): 942-949.
- [23] Kirchhoff AL, Raldi DP, Salles AC, et al. Tooth discoloration and internal bleaching after the use of triple antibiotic paste[J]. *Int Endod J*, 2015, 48(12): 1181-1187.
- [24] Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakos GN, et al. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols[J]. *J Endod*, 2015, 41(2): 146-154.
- [25] Kohli MR, Yamaguchi M, Setzer FC, et al. Spectrophotometric analysis of coronal tooth discoloration induced by various bioceramic cements and other endodontic materials[J]. *J Endod*, 2015, 41(11): 1862-1866.
- [26] Torabinejad M, Parirokh M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview—part II: other clinical applications and complications[J]. *Int Endod J*, 2018, 51(3): 284-317.
- [27] D’Mello G, Moloney L. Management of coronal discoloration following a regenerative endodontic procedure in a maxillary incisor[J]. *Aust Dent J*, 2017, 62(1): 111-116.
- [28] Wang X, Thibodeau B, Trope M, et al. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis[J]. *J Endod*, 2010, 36(1): 56-63.
- [29] Stambolsky C, Rodríguez-Benítez S, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 71: 122-128.
- [30] Lei L, Chen Y, Zhou R, et al. Histologic and immunohistochemical findings of a human immature permanent tooth with apical periodontitis after regenerative endodontic treatment[J]. *J Endod*, 2015, 41(7): 1172-1179.
- [31] Becerra P, Ricucci D, Loghin S, et al. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization[J]. *J Endod*, 2014, 40(1): 133-139.
- [32] Farhad AR, Shokraneh A, Shekarchizade N. Regeneration or replacement? A case report and review of literature[J]. *Dent Traumatol*, 2016, 32(1): 71-79.
- [33] Chen X, Bao ZF, Liu Y, et al. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report[J]. *J Endod*, 2013, 39(5): 719-722.
- [34] Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures[J]. *J Endod*, 2013, 39(3 Suppl): S30-S43.
- [35] Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, et al. Challenges in regenerative endodontics: a case series[J]. *J Endod*, 2010, 36(3): 536-541.
- [36] Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial[J]. *J Endod*, 2011, 37(4): 562-567.