

外伤年轻恒牙行牙髓再生治疗的研究进展

张书昉¹ 胡顺佳怡² 戚琳珑¹ 梁筱瑶¹ 邓淑丽¹

1. 浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心
浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院
口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心 杭州 310000;
2. 浙江中医药大学口腔医学院 杭州 310053

[摘要] 外伤易引起年轻恒牙发生牙髓坏死及根尖周炎, 而导致牙根停止发育。此时的年轻恒牙因其开放的根尖孔、薄根管壁及短牙根等特点影响其在口腔内的存留和功能行使, 牙髓再生治疗是能够促进年轻恒牙牙根继续发育的治疗方法, 对根尖周病变的愈合、根尖孔的闭合、牙根的增长及根管壁的增厚, 均有显著临床意义。尽管多数研究报道其有较高的成功率, 但仍存在牙根持续性吸收和根尖周持续性炎症等失败可能。本文拟从外伤年轻恒牙的治疗过程、生物学依据、临床治疗效果及治疗失败病例分析等方面对外伤年轻恒牙行牙髓再生治疗进行系统综述, 为临床医生提供理论依据。

[关键词] 牙外伤; 年轻恒牙; 牙髓坏死及根尖周炎; 牙髓再生治疗

[中图分类号] R781.05 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025065



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress in regenerative endodontics for traumatized immature permanent teeth

Zhang Shuyang¹, Hu Shunjiayi², Qi Linlong¹, Liang Xiaoyao¹, Deng Shuli¹

1. Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China; 2. School of Stomatology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Supported by: Grants from "Pioneer" and "Leading Goose" Research and Development Program in Zhejiang Province (2022C03060)

Correspondence: Deng Shuli, Email: dengshuli@zju.edu.cn

[Abstract] Trauma can easily lead to pulp necrosis and periapical periodontitis in immature permanent teeth, and the roots then stop developing. At this time, immature permanent teeth are characterized by open apical foramina, thin root canal walls, and short roots that affect their retention and function in the oral cavity. Regenerative endodontics is a treatment that can promote the continuous development of the roots of immature permanent teeth. This procedure has significant clinical significance in the healing of periapical lesions and the closure of apical foramina as well as in increasing the length of the roots and the thickness of the root canal walls. Although most studies reported a high success rate for this procedure, failure may occur, including persistent root resorption and persistent periapical inflammation. In this paper, we provide a systematic review of regenerative endodontics for traumatized immature permanent teeth in terms of the treatment process, biological rationale, clinical outcomes, and analysis of cases of treatment failure to provide theoretical basis for clinicians.

ment process, biological rationale, clinical outcomes, and analysis of cases of treatment failure to provide theoretical basis for clinicians.

[Key words] dental trauma; immature permanent teeth; pulp necrosis and periapical periodontitis; regenerative endodontics procedure

[收稿日期] 2024-06-30; **[修回日期]** 2025-02-24

[基金项目] 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划 (2022C03060)

[作者简介] 张书昉, 住院医师, 硕士, Email: 22218752@zju.edu.cn

[通信作者] 邓淑丽, 主任医师, 博士, Email: dengshuli@zju.edu.cn

牙外伤是指外力作用导致牙体硬组织、牙髓组织及牙周组织损伤,外伤年轻恒牙易发生牙髓坏死及根尖周炎,因牙根未发育完全影响其在口腔内的存留和功能行使。牙髓再生治疗(regenerative endodontics procedure, REP)是指牙根未发育完成的年轻恒牙在牙髓发生损伤坏死的情况下,通过生物学手段和组织工程技术实现牙髓组织和受损牙体组织的再生,牙髓生理功能恢复,牙根继续发育完成,实现牙骨质、牙本质结构的重建以及牙髓牙本质复合体的形成^[1]。REP促使根尖周病变的愈合,缓解临床症状和体征,同时促进牙根长度增加、根管壁增厚和根尖孔缩小。然而,尽管诸多证据表明REP可以取得令人满意的疗效,但仍可能因牙根持续性吸收和根尖周持续性炎症等原因导致治疗失败。

本文通过对文献的回顾,对外伤导致年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎行REP的治疗过程、生物学依据、临床治疗效果、治疗失败原因及失败后临床决策等进行总结,以期为口腔临床医生对外伤年轻恒牙行REP提供理论依据。

1 年轻恒牙牙外伤

牙外伤主要发生在儿童和青少年,最常见的病因为跌倒,约占40%,其次为交通事故^[2]。年轻恒牙外伤后可能因牙髓根尖周血管和Hertwig上皮根鞘(Hertwig's epithelial root sheath, HERS)等受损^[3]而发生牙髓坏死和根尖周炎,导致牙根发育停滞^[4]。影响外伤患牙预后的因素包括:牙体及牙周组织损伤的性质及其严重程度^[5]。外伤年轻恒牙可能因根尖孔开放,根管壁薄,牙根短等特点,在行使功能时发生牙根折裂,最终导致年轻恒牙早失,进而损伤咀嚼、语言等功能,引起错殆畸形及颌面发育不足等,不利于患儿正常生长发育。

牙外伤分为牙体硬组织、牙髓组织、牙周组织损伤、支持骨创伤及牙龈或口腔黏膜损伤。其中牙体硬组织损伤包括:釉质损伤、简单冠折(釉质折断、釉质-牙本质折断)、复杂冠折(冠折露髓)、单纯冠根折及复杂冠根折。牙周组织损伤包括:牙齿震荡、亚脱位、部分脱位、侧方移位、挫入及全脱位。支持骨创伤包括:牙槽窝粉碎性骨折、牙槽窝壁折断、牙槽突折断、下颌骨或上颌骨折断。牙龈或口腔黏膜创伤包括:牙龈或口腔黏膜撕裂、挫伤、擦伤^[6]。

大多数情况下,牙外伤会破坏患牙的神经血管并造成牙骨质表面的损伤,导致牙髓和牙周组织抗外伤引起的微生物感染能力降低,牙骨质损伤部位抗吸收能力降低,且外伤造成的牙体硬组织及牙周组织损伤为口腔或环境微生物的附着及侵入提供了途径。同时,年轻恒牙因其牙根较短、冠根比失调,根管壁较薄,牙周膜与牙槽骨结合相对疏松等特点,在外伤后易发生牙髓及牙周并发症,前者包括牙髓坏死、牙根内吸收(internal root resorption, IRR)及根管闭锁,后者包括牙根外吸收(external root resorption, ERR)、表面吸收及牙固连。ERR又包括炎症性牙根外吸收(external inflammatory root resorption, EIRR)^[7]及替代性牙根外吸收(replacement resorption, RR)^[8]。EIRR是在一系列机械或化学刺激,如感染、外伤或正畸牙移动后,发生的牙根吸收类型^[7]。RR发生时,骨小梁形成于牙槽窝壁并越过牙周膜间隙与牙根表面融合,在牙骨质或牙本质上直接形成致密的骨板,在此过程中,牙骨质和牙本质不断被破骨细胞吸收,最终可能导致牙缺失^[9-10]。牙外伤是较为特殊的一种损伤形式,龋病及畸形中央尖所造成的感染通常由冠部向根部发展,而牙外伤的损伤可直接发生于冠方或根方的牙体或牙周组织^[11]。一项关于全脱位患牙再植术后牙根吸收的Meta分析^[12]表明,发生率由高到低依次为RR、EIRR、表面吸收和IRR。外伤牙牙髓及根尖周组织的状态仅凭临床检查难以确定^[13]且并发症的发生时间短则数周、长可数年,因此需要长期随访^[14]。

2 外伤年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎的治疗方法

外伤年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎的治疗方法,与龋病、畸形中央尖及牙内陷形态异常等其他病因引起的治疗方法相同。根尖诱导成形术是治疗年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎的常规方法,通过氢氧化钙等制剂诱导根尖区硬组织的形成,从而为后续严密的根管充填创造条件。该方法对根管的消毒效果较好,但治疗周期长,就诊次数多,需要多次换药,可能出现随访过程中冠方封闭性破坏而导致治疗失败。同时,根尖区硬组织的形成情况受根尖孔大小、根周组织炎症范围等多因素的影响而难以预测,氢氧化钙根管内占位导致根管壁无法增厚、牙根难以延长及牙本质性

质改变,不利于牙根强度,可能导致牙折的风险增加^[15]。

而无机三氧化物聚合体 (mineral trioxide aggregate, MTA) 为代表的生物陶瓷材料介导的根尖屏障术,则是对传统根尖诱导成形术的改进^[16]。根尖屏障术通过将生物陶瓷材料置于根尖区,待其硬固后起到封闭根尖孔的作用。MTA具有较好的抗菌性和生物相容性,在与血液接触的情况下仍可凝固^[17]。该方法减少了就诊次数且更有利于根尖周病变的愈合,但仍无法促进牙根进一步发育,不利于年轻恒牙的长期存留,且可能导致牙齿变色^[18]。

目前诸多证据表明,REP可促使年轻恒牙根尖周病变愈合,缓解临床症状和体征,同时促进牙根长度增加、根管壁增厚和根尖孔缩小,延长患牙的寿命。故临床上,对于年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎,越来越多地采用REP。但尽管REP具有诸多优势,仍存在临床症状和体征未缓解甚至加重、牙根持续性吸收、根尖周炎持续不愈等失败病例。

3 REP

目前REP包括:牙髓血运重建术、自体牙髓干细胞 (dental pulp stem cell, DPSC) 再植技术和细胞归巢技术,其中牙髓血运重建术为最具代表性的方法。

3.1 REP过程

对于外伤年轻恒牙,应进行口腔临床检查、牙髓活力测试和影像学检查^[19],以全面评估患牙情况。对于无牙髓暴露的活髓患牙可暂行观察,定期复诊;如有牙髓暴露可考虑行直接盖髓术、活髓切断术等保存活髓的治疗方式;如出现牙髓坏死或感染的征象,可视牙根发育情况行REP。但在牙髓活力测试中,无反应的患牙可能为牙髓休克,需给予时间观察,随时确定牙髓状态^[20]。如牙髓完全坏死或根尖周炎,则可考虑行REP。对于亚脱位、部分脱位、侧方移位、挫入及全脱位患牙,先观察或复位,如出现症状则立即采取治疗措施。此外,行REP时,需橡皮障隔离患牙,如牙冠破损严重或挫入严重,无法实现严密隔离,则不利于REP无菌环境的保持,进而影响REP的疗效。挫入患牙因仍有自行萌出可能,可暂行观察,一旦出现症状,如牙固连、牙髓坏死或根尖周炎、

牙根吸收等,则立即采取治疗措施,考虑行REP。

REP强调彻底有效的根管内消毒,根管内支架构建和严密的冠方封闭。局部麻醉后置橡皮障隔离患牙术区,消毒后打开髓室建立治疗通路,去除根管内感染物,1.5%次氯酸钠和生理盐水交替进行根管内冲洗,无菌纸尖充分干燥根管后,封入如由环丙沙星、甲硝唑和米诺环素组成的三联抗生素糊剂 (triple antibiotic paste, TAP) 或氢氧化钙等药物,不进行机械预备,避免损伤根尖周组织。2周后复诊,患牙如无阳性临床症状和体征,生理盐水冲洗,去除根管内药物后使用无菌纸尖干燥根管,引导根尖周组织出血进入根管并形成根管内血凝块,覆盖可吸收基质材料及生物活性材料,完成冠部修复后定期行临床及影像学随访。

3.2 生物学依据

牙冠形成后,内外釉上皮形成HERS,其位于牙乳头和牙囊之间的顶端,作为信号中心调节牙根的发育和成熟^[21]。HERS诱导根尖牙乳头的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 分化为根部成牙本质细胞,形成根部牙本质^[22-23];诱导牙囊的MSC分化为成牙骨质细胞形成牙骨质^[23-25];同时牙周膜中的干细胞也能分化为成牙骨质细胞^[26]。牙外伤和长期根尖周感染会对根尖牙乳头干细胞 (stem cells from apical papilla, SCAP) 和HERS造成损伤,但研究表明,SCAP仍可能存活并保持其干细胞特性^[27-29],且当炎症被抑制或消除、促炎细胞因子和趋化因子减少时,HERS可能恢复其功能^[30]。

REP依靠诱导出血,促使大量未分化干细胞聚集到根管内,从而促进组织再生^[31]。目前REP主要依赖牙间充质干细胞 (dental mesenchymal stem cell, DMSC),其具有典型间充质细胞的特征^[32],如容易获取,体外多次传代后基因组稳定等,在牙齿组织再生方面具有独特潜力^[33-34]。主要包括:1) DPSC^[35]:具有高增殖能力及血管生成潜力,可分化为神经元;2) 人脱落乳牙干细胞 (stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth, SHED):具有形成功能性牙髓组织、实现全牙髓再生的能力^[36];3) SCAP:具有多向分化潜能,可诱导矿化组织的形成^[37];4) 牙囊干细胞:具有分化为牙本质细胞的潜能^[38];5) 牙周膜干细胞:在特定的培养条件下具有成骨特性^[34]。

REP必须辅以支架材料作为干细胞黏附、迁

移、增殖和生长的结构支持,为组织再生提供三维环境。目前临床上多以血凝块作为支架,其含有的纤维蛋白在维持血凝块稳定的同时,有助于细胞的停留、黏附与分化^[31]。血液浓缩物如富血小板血浆和富血小板纤维蛋白,因其较血凝块含更高浓度的生长因子^[39-40],已被推荐作为血凝块的替代方案^[41]。纳米纤维等新兴人工合成支架,具有促进细胞生长和增殖、成牙本质分化、血管化及神经发生等优势^[42],但目前仍缺乏充足的临床及动物实验,缺乏对最佳降解速率等性质的研究,尚未应用于临床。

生长因子是一类具有诱导DPSC增殖、分化和迁移作用的生物活性分子^[43]。研究^[44]表明,生长因子在牙本质发生过程中,与牙本质基质结合并嵌入矿化牙本质,可在牙本质脱矿时释放。适当的化学物质如乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)和氢氧化钙预处理牙本质,可暴露细胞外基质,触发生长因子等生物活性分子的释放^[45-46]。目前认为,REP中的关键生长因子有:转化生长因子 β 超家族、骨形态发生蛋白、血管内皮生长因子等。

3.3 基于干细胞的REP及无细胞REP

REP中目前首选的引导根尖出血或使用血液浓缩物,均不需要外源性干细胞移植,属于无细胞的REP。无细胞REP具有局限性^[33],根尖牙乳头、牙囊及HERS中细胞的活力受炎症的严重程度和持续时间的影响,如损伤较为严重,则导致活性DMSC的缺乏,成牙本质分化难以发生、牙本质无法形成,造成REP的失败。临床上难以明确界定DMSC在根尖牙乳头及牙囊中的状态,故无细胞REP的预后较难预测。

基于细胞的REP仍处于临床试验阶段^[47]。使用人源性DPSC可形成含有血管及神经的牙髓组织且具有较高的安全性,但目前仍缺乏关于干细胞分离、体外扩增、设备设施、管理及技能培训等方面的进一步研究^[33]。

4 临床治疗效果

对外伤性牙髓坏死及根尖周炎年轻恒牙行REP的研究^[48-49]认为,其具有较高的成活率、成功率及根尖周病变缓解率。其中成活指患牙留在口腔内,成功指患者无自觉症状,临床检查患牙无叩痛、肿胀或瘘管,且影像学显示根尖周无异常

或暗影范围缩小,牙根吸收、牙固连等并发症愈合或稳定^[50]。通过影像学证据及量化牙根发育同样显示,REP促进了根尖周病变愈合、根尖孔闭合、根长及根管壁厚度增加^[51],还有病例报告^[52]显示,外伤引起的ERR经REP后病变停止。

病因对REP预后的影响目前尚无定论,但牙外伤被认为是REP的不良预后因素。年轻恒前牙牙髓坏死或根尖周炎最常见的病因是牙外伤或上颌侧切牙内陷,年轻恒前磨牙牙髓坏死或根尖周炎最常见的病因为畸形中央尖折断,年轻磨牙牙髓坏死或根尖周炎最长见的病因为龋坏。其中除牙外伤外,其他病因均为较长时间的持续性感染,而外伤患牙中微生物可直接通过暴露牙髓或间接通过牙本质小管引起感染,或从撕裂牙周膜及受损牙骨质侵入牙髓,且同时可能合并有牙周膜细胞、HERS等不同程度的损伤^[53]。研究^[54]表明,病因为畸形中央尖的患牙行REP后,牙根发育率显著高于外伤牙,病因与REP后牙根发育显著相关。

REP术后3、6、12个月及之后每年进行随访复查,每次复查时需进行临床及影像学检查。临床检查包括:患者主观症状,叩诊、触诊、松动度、窦道等临床体征,冷热诊及牙髓电活力测试。影像学检查使用根尖片及锥形束CT,进行根尖周炎的愈合及牙根发育等的评估。尽管大量年轻恒牙牙髓坏死或根尖周炎采用REP的报道显示,患牙牙根延长、根管壁增厚、根尖孔缩小,但仍有部分病例治疗失败,在随访过程中发现牙根发生了持续性吸收、根尖周持续性炎症等征象。

4.1 外伤年轻恒牙REP的失败病例分析

尽管多数研究报道REP有较高的成功率,但仍存在包括根管系统再感染^[55-56]、根尖周持续性炎症、牙根吸收^[57-58]、牙根折裂^[59]等失败的可能。同时,有研究报道,与龋病^[60]或畸形中央尖^[61]等非外伤性病因相比,外伤年轻恒牙行REP的成功率较低^[62],牙外伤所导致的HERS及牙周损伤可能导致了不良预后。REP失败的标准包括:临床症状或体征持续存在,和/或影像学显示根尖周透射影,或牙根吸收持续存在^[63]。在部分研究中,将任何需要治疗干预如牙冠变色、拔牙的病例,同样视为失败;但也有研究认为,牙冠变色、继发龋、冠折或患牙的冠方充填物脱落并不是REP导致的不良结局,不应归为REP的失败^[59]。

研究^[59]表明,从REP开始到发现失败的时间为

3周到8年不等, 研究中较多病例为至少2年后发现失败, 即部分REP失败病例在治疗结束初期同样显示出根尖周暗影缩小、根尖孔趋向闭合、牙根增长及根管壁厚度增加的影像学愈合的迹象, 故REP需要长期随访。

4.2 REP失败原因及现有不足

外伤后年轻恒牙髓坏死及根尖周炎行REP失败的原因主要包括: 感染和/或外伤导致的根尖周组织损伤。感染包括: 生物膜去除不充分、牙本质小管中存在细菌或冠部修复不密合等^[64-65]。外伤后根尖周组织的损伤程度, HERS的存活与否也同样决定了年轻恒牙牙根是否能够继续发育。此外, 外伤牙REP失败原因是牙根的持续性吸收, 不同类型牙根吸收的发展均需要2个阶段: 保护性牙周组织的机械或化学损伤、感染或压力的刺激^[7]。牙根表面的牙骨质及牙周膜在生理条件下起到保护牙根免受吸收的作用, 外伤可能同时损伤牙骨质及牙周膜, 使牙本质暴露于破骨细胞中, 进而发生牙根吸收^[66]。同时外伤引起的微生物感染及髓坏死, 会导致根管内及根周微生物繁殖, 如治疗过程中抑菌不彻底, 细菌毒素将通过牙本质小管向根面扩散, 进一步触发和加剧牙根吸收。RR可在任何感染的情况下发生, 目前尚无理想的预防或阻止RR的治疗方法^[66]。

目前REP中根管冲洗药物、根管内消毒药物、根管消毒方案等仍存在不足, 且对治疗后患牙牙髓活力的评估方法需要改进, 对治疗后根管内新生组织的性质等方面仍需要进一步的研究。

现有根管冲洗药物对干细胞活力及分化潜能等存在不同程度的影响^[67]。次氯酸钠是最常用的根管化学消毒剂, 具有良好的杀菌效果、组织溶解能力等优势。建议使用1.5%~3%次氯酸钠以保护SCAP^[68]。体外和体内研究均显示, 5%~6%的次氯酸钠预处理牙本质, 阻碍了SHED和DPSC向成牙本质细胞样表型的分化^[46,69], 并且高浓度次氯酸钠会改变牙本质基质的成分^[70], 影响DPSC在牙本质上的附着^[71]。关于EDTA的使用有不同看法, 有研究^[46,69]认为低浓度如1.5%次氯酸钠冲洗后使用17%EDTA, 可以最大限度地减少次氯酸钠对干细胞的细胞毒性作用, 并诱导牙本质基质中重要生物活性生长因子的释放。但也有研究结果显示, EDTA对SCAP毒性高于次氯酸钠^[67], 仅使用次氯酸钠冲洗的病例成功率高于次氯酸钠和EDTA联合应用的成功率^[41], EDTA冲洗对血凝块的形成有抑

制作用^[72]。目前考虑导致这一差异的原因是, 关于药物细胞毒性的研究往往为体外实验, 不足以评估宿主体内环境中药物与细胞的相互作用。此外, 目前的研究缺乏对冲洗药物剂量的描述。文献推荐先以每根管20 mL 1.5%次氯酸钠冲洗根管系统5 min, 直至无出血或渗出物且纸尖可吸干根管, 然后以每根管20 mL 17% EDTA冲洗根管系统5 min, 冲洗针放置在距根端约2 mm处^[73]。

现有置于根管内的消毒药物并不理想, 理想的根管内消毒药物是在最大限度抑制或杀灭微生物的同时对干细胞无损伤, 而TAP目前尚未明确最适宜的浓度^[74]。有研究^[75]认为, 0.1~0.01 mg/mL为TAP合适的范围。还有研究^[76]则表明, 不同浓度的TAP对SCAP均存在有害影响, 但氢氧化钙可促进干细胞的存活和增殖。由于微生物可以穿透并定植于牙本质小管, TAP在牙本质内的高穿透性和结合性在带来良好抗菌效果的同时, 也导致其难以清除^[77]。除了这些药物的直接作用外, 药物过低或过高的pH值均会改变牙本质成分, 导致牙本质强度和抗折性能降低^[78]。米诺环素和多西环素的四环素类药物还可能使牙冠变色, 且抗生素的使用还会导致细菌耐药^[58,79-80]。

此外, 目前的根管消毒方案均不能完全清除峡部、侧支根管和副根管及牙本质小管内的细菌, 根管消毒后即使患牙冠方封闭材料完整且密封性良好, 仍可在根管壁和牙本质小管内发现细菌簇^[81]。REP后, 残留细菌易从组织液中获得营养, 故仍可能再次增殖并感染根管^[56,82-83]。研究^[84]发现, 残留细菌总是位于远离根管内再生组织的冠方, 与再生组织之间存在空腔或坏死组织, 这说明通过宿主免疫反应根尖区细菌可以得到有效控制, 但在根管内实现完全再生较为困难。残留的细菌生物膜降解生长因子, 并通过毒素直接影响干细胞存活及分化, 通过形成物理屏障阻碍生长因子的释放间接影响再生过程^[45], 导致根尖周骨愈合的缺乏^[84]。有研究^[85]观察到, 金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌临床分离株生物膜来源的可溶性因子, 会导致MSC活力下降, 多向分化受阻, 旁分泌功能受到影响。

同时, 牙髓活力测试作为一种REP后牙髓活力的评估方法仍有缺陷。首先, 患儿的理解和配合程度往往不足; 其次, 血凝块或血液浓缩物的冠方可能有胶原膜、MTA或iRoot BP以及玻璃离子或树脂等封闭材料; 最后, 天然牙髓-牙本质复

合体对外界刺激的敏感性与前牙本质层牙本质小管中A- δ 感觉纤维相关的流体动力有关,而再生的矿化组织缺乏排列良好的牙本质小管,因此可能无法表现出与天然牙相同的敏感性^[48,86]。故治疗后牙髓再生的情况难以确定。

4.3 外伤年轻恒牙 REP 失败后临床决策

部分 REP 失败病例在治疗结束初期同样表现出牙根发育的影像学愈合迹象^[59]。2012年,Chen 等^[87]从牙根发育、根尖孔闭合和根管钙化3个方面提出了 REP 后的5种牙根发育类型: I 型,根管壁增厚,牙根持续发育; II 型,牙根无明显继续发育,根尖变钝、根尖孔趋向闭合; III 型,牙根继续发育,根尖孔保持开放; IV 型,根管重度钙化及闭塞; V 型,冠部 MTA 与根尖之间形成硬组织屏障。故基于目前的研究,结合几个关键因素,已有关于 REP 失败患牙治疗方案的报道^[63]: 首先判断牙齿的可治疗性,如无保留价值则予拔除,如仍有保留价值则考虑根管的可及性,如 REP 后失败患牙为 IV 型或 V 型,发育或冠部充填材料较为密合,拆除难度高,则优先考虑显微根尖手术或意向性再植手术治疗;如为 I 型或 II 型患牙,则考虑根尖止点的存在与否,如牙根发育较为完善,或牙根缺乏继续发育但根尖闭合,或形成了钙化桥,则优先考虑常规根管治疗;如为 III 型患牙或牙根无明显发育且根尖孔仍开放的患牙,则根据根尖孔的大小和牙根发育程度选择再次行 REP、根尖诱导或根尖屏障。由于外伤年轻恒牙经过 REP 的患牙根管系统可表现出特殊的形态,对于失败病例的干预难度较高。有文献^[59]报道,在41例 REP 失败病例的后续治疗中,17例采用 MTA 根尖屏障术,11例采用了非手术根管治疗,8例采取了拔牙,3例再次行 REP,2例采用了氢氧化钙根尖诱导成形术。

已有研究^[88]报告了二次 REP 对根尖周病变好转及根尖闭合的良好效果。此外,常规显微根尖手术通常根尖倒切除3 mm 以去除成熟恒牙大部分的根管分支及侧支根管,但接受 REP 的年轻恒牙较少发育出根管分支及侧支根管,REP 失败后行显微根尖手术时可考虑切除长度在3 mm 以下以保留良好的冠根比,且后续根尖倒预备应采取更加微创的方法以保护年轻恒牙的薄根管壁^[89]。

5 总结和展望

根据动物和人类 REP 的组织学研究,尚未完

全明确根管内新生组织的性质。有学者^[81]认为,目前年轻恒牙经 REP 后在后续临床影像学随访中,观察到的根管壁增厚并非是结构有序、排列整齐的管状结构牙本质组织,而是类似牙骨质的矿化组织和纤维结缔组织,且未见以成牙本质细胞为特征的牙髓样组织。新生组织骨涎蛋白阳性,牙本质涎蛋白阴性^[90]。也有研究^[91]发现,牙髓-牙本质复合体再生,且包含成牙本质样细胞和牙本质样组织,可能原因是根管内生成牙髓-牙本质复合体的 MSC 易受炎症环境的影响,较难在慢性感染中存活。这些结果均表明,REP 目前仍停留在“修复”而非“再生”^[33]。此外,目前伴有根尖周炎的牙髓坏死年轻恒牙经 REP 后,冠部 MTA 与根尖之间根管钙化或硬组织形成的机制尚不明确,且若根管内新形成的组织为骨组织样组织,是否会导致根管内替代性吸收或根管内硬组织与根尖牙槽骨相连尚不清楚^[87]。

REP 对牙髓坏死及根尖周炎的外伤年轻恒牙根尖周病变的愈合,及牙根继续发育具有显著临床意义,但由于病因、REP 本身及发现治疗失败的时间等因素,都可能导致治疗后的牙根表现出不同的形态,根管内存在的 MTA 充填材料或钙化组织可能导致根尖区难以到达,REP 失败病例的再治疗具有挑战性。期望通过更优的根管内感染控制、干细胞的引入等,进一步改善 REP 的预后。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

6 参考文献

- [1] Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures[J]. *J Endod*, 2013, 39(3 suppl): S30-S43.
- [2] Kallel I, Douki N, Amaidi S, et al. The Incidence of complications of dental trauma and associated factors: a retrospective study[J]. *Int J Dent*, 2020, 2020: 2968174.
- [3] Andreasen JO, Kristerson L, Andreasen FM. Damage of the Hertwig's epithelial root sheath: effect upon root growth after autotransplantation of teeth in monkeys[J]. *Endod Dent Traumatol*, 1988, 4(4): 145-151.
- [4] Andreasen JO. Pulp and periodontal tissue repair-regeneration or tissue metaplasia after dental trau-

- ma. A review[J]. *Dent Traumatol*, 2012, 28(1): 19-24.
- [5] Lin S, Moreinos D, Wisblech D, et al. Regenerative endodontic therapy for external inflammatory lateral resorption following traumatic dental injuries: evidence assessment of best practices[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(11): 1165-1176.
- [6] Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth [M]. 5th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2018.
- [7] Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors[J]. *Dent Traumatol*, 2003, 19(4): 175-182.
- [8] Andreasen JO, Hjorting-Hansen E. Replantation of teeth. I. Radiographic and clinical study of 110 human teeth replanted after accidental loss[J]. *Acta Odontol Scand*, 1966, 24(3): 263-286.
- [9] Hammarström L, Blomlöf L, Lindskog S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption[J]. *Endod Dent Traumatol*, 1989, 5(4): 163-175.
- [10] Filippi A, Pohl Y, von Arx T. Treatment of replacement resorption with Emdogain—preliminary results after 10 months[J]. *Dent Traumatol*, 2001, 17(3): 134-138.
- [11] Fouad AF. Microbiological aspects of traumatic injuries[J]. *J Endod*, 2019, 45(12S): S39-S48.
- [12] Souza BDM, Dutra KL, Kuntze MM, et al. Incidence of root resorption after the replantation of avulsed teeth: a meta-analysis[J]. *J Endod*, 2018, 44(8): 1216-1227.
- [13] Fouad AF. Microbial factors and antimicrobial strategies in dental pulp regeneration[J]. *J Endod*, 2017, 43(9S): S46-S50.
- [14] Andreasen FM, Pedersen BV. Prognosis of luxated permanent teeth—the development of pulp necrosis [J]. *Endod Dent Traumatol*, 1985, 1(6): 207-220.
- [15] Antunes LS, Salles AG, Gomes CC, et al. The effectiveness of pulp revascularization in root formation of necrotic immature permanent teeth: a systematic review[J]. *Acta Odontol Scand*, 2016, 74(3): 161-169.
- [16] Cehreli ZC, Sara S, Uysal S, et al. MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions[J]. *Dent Traumatol*, 2011, 27(1): 59-62.
- [17] Damle SG, Bhattal H, Loomba A. Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2012, 36(3): 263-268.
- [18] Możyńska J, Metlerski M, Lipski M, et al. Tooth discoloration induced by different calcium silicate-based cements: a systematic review of *in vitro* studies[J]. *J Endod*, 2017, 43(10): 1593-1601.
- [19] Wei X, Yang M, Yue L, et al. Expert consensus on regenerative endodontic procedures[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 55.
- [20] Bourguignon C, Cohenca N, Lauridsen E, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations[J]. *Dent Traumatol*, 2020, 36(4): 314-330.
- [21] Lin LM, Huang GT, Sigurdsson A, et al. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term[J]. *Int Endod J*, 2021, 54(6): 887-901.
- [22] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study [J]. *J Endod*, 2008, 34(2): 166-171.
- [23] Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress[J]. *Regen Med*, 2009, 4(5): 697-707.
- [24] Sonoyama W, Seo BM, Yamaza T, et al. Human Hertwig's epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation[J]. *J Dent Res*, 2007, 86(7): 594-599.
- [25] Zeichner-David M, Oishi K, Su Z, et al. Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development[J]. *Dev Dyn*, 2003, 228(4): 651-663.
- [26] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament[J]. *Lancet*, 2004, 364(9429): 149-155.
- [27] Priya MH, Tambakad PB, Naidu J. Pulp and periodontal regeneration of an avulsed permanent mature incisor using platelet-rich plasma after delayed

- replantation: a 12-month clinical case study[J]. *J Endod*, 2016, 42(1): 66-71.
- [28] Tobias Duarte PC, Gomes-Filho JE, Ervolino E, et al. Histopathological condition of the remaining tissues after endodontic infection of rat immature teeth [J]. *J Endod*, 2014, 40(4): 538-542.
- [29] Chrepa V, Pitcher B, Henry MA, et al. Survival of the apical papilla and its resident stem cells in a case of advanced pulpal necrosis and apical periodontitis[J]. *J Endod*, 2017, 43(4): 561-567.
- [30] Diogenes A, Hargreaves KM. Microbial modulation of stem cells and future directions in regenerative endodontics[J]. *J Endod*, 2017, 43(9S): S95-S101.
- [31] Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, et al. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure[J]. *J Endod*, 2011, 37(2): 133-138.
- [32] Sharpe PT. Dental mesenchymal stem cells[J]. *Development*, 2016, 143(13): 2273-2280.
- [33] Cui D, Yu S, Zhou X, et al. Roles of dental mesenchymal stem cells in the management of immature necrotic permanent teeth[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 666186.
- [34] Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(9): 792-806.
- [35] Liu Y, Gan L, Cui DX, et al. Epigenetic regulation of dental pulp stem cells and its potential in regenerative endodontics[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(11): 1647-1666.
- [36] Xuan K, Li B, Guo H, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(455): eaaf3227.
- [37] Sanz JL, Forner L, Almudéver A, et al. Viability and stimulation of human stem cells from the apical papilla (hscaps) induced by silicate-based materials for their potential use in regenerative endodontics: a systematic review[J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(4): 974.
- [38] Trubiani O, Pizzicannella J, Caputi S, et al. Periodontal ligament stem cells: current knowledge and future perspectives[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(15): 995-1003.
- [39] Ding RY, Cheung GS, Chen J, et al. Pulp revascularization of immature teeth with apical perio-dontitis: a clinical study[J]. *J Endod*, 2009, 35(5): 745-749.
- [40] Keswani D, Pandey RK. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report[J]. *Int Endod J*, 2013, 46(11): 1096-1104.
- [41] Koç S, Del Fabbro M. Does the etiology of pulp necrosis affect regenerative endodontic treatment outcomes? A systematic review and meta-analyses[J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2020, 20(1): 101400.
- [42] Huang F, Cheng L, Li J, et al. Nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics treatment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1078453.
- [43] Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin[J]. *J Endod*, 2015, 41(3): 363-368.
- [44] Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, et al. Exploiting the bioactive properties of the dentin-pulp complex in regenerative endodontics[J]. *J Endod*, 2016, 42(1): 47-56.
- [45] Cameron R, Claudia E, Ping W, et al. Effect of a residual biofilm on release of transforming growth factor β 1 from dentin[J]. *J Endod*, 2019, 45(9): 1119-1125.
- [46] Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, et al. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics[J]. *J Endod*, 2011, 37(11): 1536-1541.
- [47] Meza G, Urrejola D, Saint Jean N, et al. Personalized cell therapy for pulpitis using autologous dental pulp stem cells and leukocyte platelet-rich fibrin: a case report[J]. *J Endod*, 2019, 45(2): 144-149.
- [48] Swaiat M, Faus-Matoses I, Zubizarreta-Macho Á, et al. Is revascularization the treatment of choice for traumatized necrotic immature teeth? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2656.
- [49] Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, et al. Regenerative endodontic therapy in the management of nonvital immature permanent teeth: a systematic review-outcome evaluation and meta-analysis[J]. *J Endod*, 2017, 43(9): 1453-1464.

- [50] Friedman S, Mor C. The success of endodontic therapy—healing and functionality[J]. *J Calif Dent Assoc*, 2004, 32(6): 493-503.
- [51] 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.
- [52] Yoshpe M, Einy S, Ruparel N, et al. Regenerative endodontics: a potential solution for external root resorption (case series)[J]. *J Endod*, 2020, 46(2): 192-199.
- [53] Kahler B, Lu J, Taha NA. Regenerative endodontic treatment and traumatic dental injuries[J]. *Dent Traumatol*, 2024, 40(6): 618-635.
- [54] Zeng Q, Zhang J, Guo J, et al. Preoperative factors analysis on root development after regenerative endodontic procedures: a retrospective study[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 374.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Santiago CN, Pinto SS, Sassone LM, et al. Revascularization technique for the treatment of external inflammatory root resorption: a report of 3 cases[J]. *J Endod*, 2015, 41(9): 1560-1564.
- [58] 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.
- [59] Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, et al. Regenerative endodontics: a systematic analysis of the failed cases[J]. *J Endod*, 2019, 45(5): 567-577.
- [60] Mittmann CW, Kostka E, Ballout H, et al. Outcome of revascularization therapy in traumatized immature incisors[J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 207.
- [61] Lin J, Zeng Q, Wei X, et al. Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study[J]. *J Endod*, 2017, 43(11): 1821-1827.
- [62] Nazzal H, Duggal MS. Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed[J]. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2017, 18(1): 3-15.
- [63] Lee C, Song M. Failure of regenerative endodontic procedures: case analysis and subsequent treatment options[J]. *J Endod*, 2022, 48(9): 1137-1145.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Boukpepsi T, Cottreel L, Galler KM. External inflammatory root resorption in traumatized immature incisors: MTA plug or revitalization? A case series [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(7): 1236.
- [67] Farhad Mollashahi N, Saberi E, Karkehabadi H. Evaluation of cytotoxic effects of various endodontic irrigation solutions on the survival of stem cell of human apical papilla[J]. *Iran Endod J*, 2016, 11(4): 293-297.
- [68] Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation[J]. *J Endod*, 2014, 40(1): 51-55.
- [69] Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, et al. Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(6): 603-608.
- [70] Marending M, Luder HU, Brunner TJ, et al. Effect of sodium hypochlorite on human root dentine—mechanical, chemical and structural evaluation[J]. *Int Endod J*, 2007, 40(10): 786-793.
- [71] Ring KC, Murray PE, Namerow KN, et al. The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin[J]. *J Endod*, 2008, 34(12): 1474-1479.
- [72] Taweewattanapaisan P, Jantararat J, Ounjai P, et al. The effects of EDTA on blood clot in regenerative endodontic procedures[J]. *J Endod*, 2019, 45(3): 281-286.

- [73] 黄定明, 杨懋彬, 周学东. 牙髓再生治疗的临床操作管理及疗效评价[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(9): 584-590.
Huang DM, Yang MB, Zhou XD. Clinical management and prognosis evaluation of pulp regeneration therapy[J]. Chin J Stomatol, 2019, 54(9): 584-590.
- [74] Diogenes AR, Ruparel NB, Teixeira FB, et al. Translational science in disinfection for regenerative endodontics[J]. J Endod, 2014, 40(4 Suppl): S52-S57.
- [75] Takushige T, Cruz EV, Asgor Moral A, et al. Endodontic treatment of primary teeth using a combination of antibacterial drugs[J]. Int Endod J, 2004, 37(2): 132-138.
- [76] Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, et al. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla[J]. J Endod, 2012, 38(10): 1372-1375.
- [77] Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, et al. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures[J]. J Endod, 2014, 40(8): 1172-1177.
- [78] Yassen GH, Vail MM, Chu TG, et al. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine [J]. Int Endod J, 2013, 46(7): 688-695.
- [79] 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.
- [80] Gelman R, Park H. Pulp revascularization in an immature necrotic tooth: a case report[J]. Pediatr Dent, 2012, 34(7): 496-499.
- [81] 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.
- [82] Vieira AR, Siqueira JF Jr, Ricucci D, et al. Dentinal tubule infection as the cause of recurrent disease and late endodontic treatment failure: a case report [J]. J Endod, 2012, 38(2): 250-254.
- [83] Ricucci D, Siqueira JF Jr. Fate of the tissue in lateral canals and apical ramifications in response to pathologic conditions and treatment procedures[J]. J Endod, 2010, 36(1): 1-15.
- [84] Verma P, Nosrat A, Kim JR, et al. Effect of residual bacteria on the outcome of pulp regeneration *in vivo* [J]. J Dent Res, 2017, 96(1): 100-106.
- [85] Ward CL, Sanchez CJ Jr, Pollot BE, et al. Soluble factors from biofilms of wound pathogens modulate human bone marrow-derived stromal cell differentiation, migration, angiogenesis, and cytokine secretion[J]. BMC Microbiol, 2015, 15: 75.
- [86] Huang GT. Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration: advancement and challenge [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3(2): 788-800.
- [87] Chen MY, Chen KL, Chen CA, et al. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures[J]. Int Endod J, 2012, 45(3): 294-305.
- [88] Cymerman JJ, Nosrat A. Regenerative endodontic treatment as a biologically based approach for non-surgical retreatment of immature teeth[J]. J Endod, 2020, 46(1): 44-50.
- [89] Wang N, Liu H, Shen Y. Endodontic microsurgery for failed regenerative endodontic procedures[J]. Asian J Surg, 2023, 46(12): 6093-6094.
- [90] Shimizu E, Ricucci D, Albert J, et al. Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment[J]. J Endod, 2013, 39(8): 1078-1083.
- [91] Austah O, Joon R, Fath WM, et al. Comprehensive characterization of 2 immature teeth treated with regenerative endodontic procedures[J]. J Endod, 2018, 44(12): 1802-1811.

(本文编辑 张玉楠)