

脱细胞异体真皮基质在牙周病学中的应用

关巍 汪昌宁

武汉大学口腔医院牙周病科 武汉 430079

[摘要] 脱细胞异体真皮基质 (ADM) 是通过物理化学方法处理供体皮肤, 脱去其表皮层中所有细胞成分, 而获取的结缔组织基质成分, 因而ADM保留了细胞外基质的生化特性和三维空间框架结构, 具有组织相容性, 可用于修复组织缺损及牙周组织再生。ADM作为一种创伤修复材料, 被广泛应用于医学领域, 已有体外培养、动物实验和临床试验等相关研究, 本文将对ADM的材料特性、作用机制以及在牙周病学中的应用作一综述。

[关键词] 脱细胞异体真皮基质; 组织再生; 牙周病学

[中图分类号] R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gikq.2017.06.009

Application of acellular dermal matrix in periodontology Guan Wei, Wang Changning. (Dept. of Periodontology, Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China)

[Abstract] Acellular dermal matrix (ADM) is produced by a process that removed cell component and preserved the dermis, which reserved properties of extracellular matrix and retained structural architecture. With good histocompatibility, ADM could be applied to restore tissue defect and guide tissue regeneration. Studies *in vitro*, *in vivo* and clinical trials showed that ADM had been widely used in medicine as a repair material. This review summarized the progress of ADM on the properties, mechanisms and applications in periodontology.

[Key words] acellular dermal matrix; tissue regeneration; periodontology

脱细胞异体真皮基质 (acellular dermal matrix, ADM) 能够脱除供体皮肤中引起排斥反应的成纤维细胞、血管内皮细胞等成分, 仅保留胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖、糖蛋白等低抗原性细胞外基质以及三维框架结构, 具有良好的生物相容性^[1]。

ADM自应用以来, 主要用于烧伤及头颈胸腹部整形外科, 如乳房再造、腹股沟疝修补术及腭裂修复术等^[2-5]。

在牙周病研究领域中, ADM可用于修补牙龈缺损不足, 如牙龈退缩、附着龈宽度不足、种植体周围软组织不足、黑色素沉着切除后遗留的缺损, 以及用于牙周组织再生如引导组织再生 (guided tissue regeneration, GTR)、引导骨组织再生 (guided bone regeneration, GBR) 等。

1 ADM的获取与生物学特性

20世纪90年代, Livesey等^[1]报道了ADM的获取方法: 低温保存供体皮肤, 通过高渗盐水培养脱去供体皮肤表皮层, 再利用去垢剂去除真皮中残留的细胞成分, 最后通过低温干燥技术保存具有完整基底膜的脱细胞真皮基质。ADM制备主要目的是, 去除所有细胞成分并保留真皮完整性, 常用方法有高渗盐水法、酶消化法、去垢剂法、冻融法等。

生物材料应具有良好生物相容性、生物安全性、生物降解性等^[6]。ADM主要从捐献者皮肤获取, 同时也可来自异种生物体如猪、牛等哺乳动物^[7], 在植入生物体内或进行体外细胞增殖时, 光学显微镜和电子显微镜下可见细胞与ADM复合后生长状态良好, 增殖能力未受到明显影响, 无明显炎症反应; 大体可见移植区真皮基质与周围组织较难区分, 表明其对生物体细胞无毒性作用, 具有良好生物相容性^[1,8]。

[收稿日期] 2017-02-23; **[修回日期]** 2017-07-09

[作者简介] 关巍, 医师, 硕士, Email: 89leaf@163.com

[通信作者] 汪昌宁, 主任医师, 博士, Email: wangcn@whu.edu.cn

ADM三维空间结构中的胶原分子结构稳定,但可被胶原酶水解,具有生物降解性,植入初期,成纤维细胞和血管内皮细胞向支架内生长,部分降解后的支架材料被视为自体组织残余,降解过程较慢,数周至数月不等^[9]。

2 ADM对细胞的作用机制

ADM植入生物体后,因其成分和结构与正常细胞生长所需微环境相似,可作为替代物用于软组织创伤的缺损修复,同时可诱导周围细胞爬行生长,促进细胞增殖和血管再生,有利于组织再生。动物实验研究^[10]显示,ADM用于皮肤缺损移植后,可见成纤维细胞伴随血管逐渐向移植材料内生长,在术后2周时,血管浸润全层,成纤维细胞数量有所减少,胶原纤维增多,胶原网架结构仍保留。另一方面,ADM在植入后形成物理屏障,基底膜面和组织面对应不同组织愈合方式不同,引导不同细胞生长。体外研究^[11]将ADM与牙龈成纤维细胞共同培养,观察细胞在材料表面的分布情况,结果发现,牙龈成纤维细胞在组织面生长良好,很少有细胞穿透全层长入另一面,这体现了其细胞屏障能力。Pabst等^[7]将ADM与人牙龈成纤维细胞、成骨细胞、脐静脉内皮细胞和口腔黏膜角朊细胞共同培养,发现细胞活力增强,24 h后即有成纤维细胞的聚集。在光学显微镜下,ADM组织面呈鳞片状结构,基底膜面结构致密,其中散在毛囊孔不足以让成纤维细胞通过,从而阻挡细胞穿透。

3 牙龈缺损替代作用

牙周治疗的主要目的在于,恢复受损牙周组织的原有形态和功能。对于天然牙和种植体来说,牙龈的缺损、过窄或过薄,不但影响美观,并且不利牙周健康,同时还会影响义齿的修复效果。ADM可作为牙龈替代物,修复或重建天然牙、种植体及义齿周围附着龈的宽度和厚度,以实现美观需求、获得良好的功能。

3.1 治疗牙龈退缩

牙龈退缩在牙周病患者中较为常见,不仅影响美观,并且还会导致牙根敏感、食物嵌塞及根面龋等临床症状。目前,用于治疗牙龈退缩的根面覆盖手术主要包括:带蒂瓣移植、游离龈移植

以及联合再生材料等方法,其中最佳方法为冠向复位瓣联合上皮下结缔组织移植。Ahmedbeyli等^[12]通过对比ADM联合冠向复位瓣和单纯使用冠向复位瓣治疗Miller I类牙龈退缩后发现,ADM组完全根面覆盖率达83.33%,而对照组仅为50.00%。另外,Moslemi等^[13]对比了冠向复位瓣分别联合上皮下结缔组织和ADM的临床效果,结果发现,2组的根面覆盖率无明显差异。由此可见,ADM可作为结缔组织替代物,应用于牙龈退缩手术中并获得良好根面覆盖效果。ADM获取便捷,可避免第二术区,减少了椅旁操作时间,减轻了患者的术后疼痛,也可用于广泛牙龈退缩的治疗^[14]。Mahn^[15]对ADM根面覆盖手术进行术后长期观察发现,术后12周根面覆盖率为91.7%,最终根面覆盖率为87%。由此可见,ADM用于治疗牙龈退缩的疗效较为长期稳定。

3.2 增加种植体周围软组织

种植体周围需要有一定宽度的附着龈,才能有效预防种植体周围炎的发生,保障种植体修复的长期效果,种植体周围软组织增量手术的主要目的在于,更有效的菌斑控制,解除肌肉和系带牵拉,预防牙龈退缩等^[16]。种植体周围软组织重建的常用方法是,游离龈移植及上皮下结缔组织移植,重建软组织正常解剖结构,但不足之处在于,第二术区带来的术后不适以及供区组织量不足等,ADM可有效重建种植体周围软组织,且成活率高,手术时间短,减轻术后不适^[17]。Liu等^[17]将ADM应用于牙列缺损患者种植体周围重建软组织,术前附着龈宽度平均为(0.61±0.75) mm,术后为(6.25±1.04) mm,附着龈宽度明显增加。有研究^[18]显示,ADM用于种植体周围增加附着龈宽度后,菌斑指数明显减小,有利于口腔卫生的维护,同时ADM在术后3个月的收缩率为30%,但在术后6个月时达到了50%,其长期效果仍需进一步观察研究。

3.3 加深前庭沟

患者缺牙后牙槽嵴的过度吸收常表现为附着龈过窄并伴有前庭沟过浅,这些均不利于口腔卫生的维持及义齿的修复效果,前庭沟加深术常作为前庭沟过浅患者义齿修复前的准备之一,通过改变黏膜及肌肉附着位置,增加牙槽嵴的相对高度,进而增加义齿的固位力和稳定性。目前常用的方法主要有:唇颊黏膜转位、牙槽黏膜转位及软组织移植物等^[19]。Bhola等^[20]将ADM用于前庭沟

加深术中, 结果发现, 术后6个月膜龈联合向根方移动, 加深了前庭沟并解除了肌肉牵拉, 获得了足够义齿固位的高度。ADM的粗糙面和致密面有利于基质血管化以及上皮细胞移行和定植, 同时作为屏障膜可保护创面, 促进愈合, 减少瘢痕形成。

3.4 去除黑色素沉着

因吸烟或黑色素细胞沉着引起的牙龈色黑问题, 常常是具有高笑线及皮肤色白等患者就诊原因。牙龈组织中黑色素细胞分泌黑色素颗粒, 沉积在牙龈黏膜基层及固有层, 常常导致了牙龈的黑色沉着。生理性色素沉着可通过磨除上皮、手术刀切除、冷冻手术、激光手术、电刀切除、游离龈移植等方法去除^[21-22], 临床效果明显, 但均有不同程度的复发。ADM可作为牙龈替代物去除牙龈黑色素沉着, 且不受术区范围限制, 减少手术位点及术后疼痛不适等。Pontes等^[23]采用ADM去除牙龈色素沉着, 术后完全融入受体组织, 色泽形态良好, 复发率低, 对比刀片切除法55%的复发率, ADM仅为3.14%。植入ADM作为胶原膜, 通过血管重建及上皮细胞爬行长入, 形成与周围组织具有相似颜色质地的组织结构, 减少了复发概率。ADM用于牙周软组织修复的愈合结果, 可能受到患者个体因素、手术技术及位点差异的影响, 其组织学研究还需要进一步的补充, 从而为临床治疗使用提供更为可靠的依据。

4 牙周组织再生的屏障作用

牙周基础治疗可去除致病因素并阻止疾病发展, 但无法恢复牙周组织结构, 牙周再生治疗可形成新附着, 包括牙槽骨、牙骨质及牙周膜再生, 均是牙周病研究领域的重要课题^[24]。动物实验及临床研究显示, ADM可作为屏障膜应用于牙周再生治疗。

4.1 GTR

GTR主要通过屏障膜引导牙周组织新附着, 维持空间结构, 阻止了牙龈结缔组织和上皮的优先生长, 同时使得牙周膜细胞优先占据根面, 形成牙周新附着。目前, ADM作为屏障膜应用于GTR技术的研究仅有少量临床应用评价、动物实验研究。陈武等^[25]通过体外实验证明, 牙周膜细胞在ADM表面黏附、增殖良好, 这与ADM中存在利于细胞黏附的成分有关, 并且在ADM表面接种

牙龈成纤维细胞后发现, 细胞可在ADM表面黏附、增殖, 不会穿透至另一面, 这体现了其良好的组织屏障功能。de Andrade等^[26]将ADM与可吸收生物膜应用于动物实验模型所建立的Ⅱ°根分叉病变, 对其应用GTR技术, 组织形态学分析显示, 二者的治疗效果无明显差异, 牙槽骨、牙骨质及牙周膜再生情况相同, 但ADM在增加角化龈宽度和厚度方面表现出了更大的优势。

4.2 GBR

GBR技术建立在GTR理论基础之上, 通过生物屏障膜维持空间结构, 阻止不利于骨生长的细胞进入骨缺损区, 保证有利细胞优先进入缺损区生长, 从而升高或维持牙槽骨高度^[27-28], 常用于牙槽嵴形态不良、种植前骨缺损以及拔牙后位点保存。

ADM作为GBR屏障膜已在动物实验模型中得以验证, 其可防止软组织进入骨组织的周围, 同时, ADM具有三维支架结构, 可诱导骨细胞和血管内皮细胞附着、生长, 加速骨组织形成。而且, ADM骨诱导和骨引导作用可使局部细胞因子聚集, 促进成骨。肖红喜等^[29]通过对牙槽嵴萎缩模型施行牵张手术, 植入ADM后观察到, 成骨质量增加, 骨强度增强, 由此可见, ADM可作为理想的引导骨再生的生物膜。Borges等^[30]利用动物模型将ADM和可吸收膜作为屏障膜应用于GBR中, 临床检查、影像学及组织形态学分析结果均表明, ADM可维持空间结构, 保障有利细胞长入, 促进新骨形成, 获得与可吸收膜相同的效果。患者在修复前进行GBR时利用ADM作为屏障膜, 术后可见新骨形成且角化龈的宽度有所增加^[31]。

4.3 拔牙后的位点保存

拔牙后的位点保存对于后期种植修复较为关键, 牙齿拔除后牙槽骨会进行组织改建, 导致牙槽骨萎缩, 影响后期种植体植入, 甚至需要后期植骨才能达到良好的种植效果, 采用微创拔牙和同期植入植骨材料可以减少骨吸收和骨缺损。胡秀莲等^[31]比较了ADM同期植入Bio-oss胶原关闭拔牙创(植骨组)和自然愈合(对照组)的临床疗效后发现, 植骨组的牙槽嵴宽度和附着龈宽度在植骨前后未有明显变化, 而对照组在植骨前后的变化明显。

ADM与其他拔牙后位点保存方法相比, 能够在引导骨组织生成的同时保存并重建拔牙区的附着龈, 避免了冠向复位瓣术后导致附着龈宽度减

少的问题,效果良好。

5 总结与展望

ADM的临床应用不足20年,现主要应用于烧伤及整形外科手术中,随着对其生物学特性了解的加深,在牙周病治疗领域的应用也在逐渐拓宽。ADM的优势体现在其良好的生物相容性、生物降解性、组织替代及屏障膜作用,可应用于牙周软硬组织的缺损修复,尤其在治疗牙龈退缩的根面覆盖术中,可作为结缔组织替代物,具有肯定的临床效果。然而作为一种牙周再生材料,其临床应用尚未成熟,材料制备、性能把握、适应证的选择以及尚未由动物实验转向临床应用等不足之处,仍需更多实验研究与临床试验进一步完善。

6 参考文献

- [1] Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis[J]. *Transplantation*, 1995, 60(1):1-9.
- [2] Clemens MW, Kronowitz SJ. Acellular dermal matrix in irradiated tissue expander/implant-based breast reconstruction: evidence-based review[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 130(5 Suppl 2):27S-34S.
- [3] Aldekhayel SA, Sinno H, Gilardino MS. Acellular dermal matrix in cleft palate repair: an evidence-based review[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 130(1):177-182.
- [4] Chen XD, Shi Y, Shu B, et al. The effect of porcine ADM to improve the burn wound healing[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(11):2280-2291.
- [5] Schardey HM, Di Cerbo F, von Ahnen T, et al. Delayed primary closure of contaminated abdominal wall defects with non-crosslinked porcine acellular dermal matrix compared with conventional staged repair: a retrospective study[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8:251.
- [6] Pennisi E. Crystalline eyes of chitons inspire materials scientists[J]. *Science*, 2015, 350(6263):899.
- [7] Pabst AM, Happe A, Callaway A, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of porcine acellular dermal matrix for gingival augmentation procedures[J]. *J Periodontol*, 2014, 49(3):371-381.
- [8] 高润涛,李景辉,张皓峰,等.腮腺术中脱细胞异体真皮基质植入预防Frey's综合征动物实验研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2010, 24(2):111-113.
- [9] Gao RT, Li JH, Zhnag AF, et al. Observation of acellular dermal matrix implantation in the surgical field of parotidectomy[J]. *J Modern Stomatol*, 2010, 24(2):111-113.
- [9] Scalfani AP, Romo T 3rd, Jacono AA, et al. Evaluation of acellular dermal graft in sheet(AlloDerm) and injectable(micronized AlloDerm) forms for soft tissue augmentation. Clinical observations and histological analysis[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2000, 2(2):130-136.
- [10] 左金华,杨佑成,李武修,等.脱细胞异体真皮基质生物学特性的实验研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2004, 20(5):276-278.
- [10] Zuo JH, Yang YC, Li WX, et al. Study on the properties of allogenic acellular dermal matrix[J]. *J Clin Stomatol*, 2004, 20(5):276-278.
- [11] Maia LP, Novaes J, Souza SL, et al. *In vitro* evaluation of acellular dermal matrix as a three-dimensional scaffold for gingival fibroblasts seeding[J]. *J Periodontol*, 2011, 82(2):293-301.
- [12] Ahmedbeyli C, İpçi ŞD, Cakar G, et al. Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without acellular dermal matrix graft on complete defect coverage for the treatment of multiple gingival recessions with thin tissue biotype[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(3):303-310.
- [13] Moslemi N, Jazi MM, Haghghati FA, et al. Acellular dermal matrix allograft versus subepithelial connective tissue graft in treatment of gingival recessions: a 5-year randomized clinical study[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(12):1122-1129.
- [14] Moslemi N, Heidari M, Mousavi Jazi M, et al. Application of an acellular dermal matrix allograft(CenoDerm) for treatment of multiple gingival recession defects: a case report with one-year follow-up[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2014, 8(3):180-183.
- [15] Mahn DH. Esthetic correction of gingival recession using a modified tunnel technique and an acellular dermal connective tissue allograft[J]. *J Esthet Restor*

- Dent, 2002,14(1):18-23.
- [16] Lin GH, Chan HL, Wang HL. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review[J]. J Periodontol, 2013, 84(12):1755-1767.
- [17] Liu CY, Su YC, Tan BS, et al. Reconstruction of attached soft tissue around dental implants by acellular dermal matrix grafts and resin splint[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):4666-4676.
- [18] Park JB. Increasing the width of keratinized mucosa around endosseous implant using acellular dermal matrix allograft[J]. Implant Dent, 2006, 15(3):275-281.
- [19] 谢旺祥, 丰章坤, 陈明福, 等. 口腔修复膜在前庭沟加深术中的应用[J]. 口腔颌面外科杂志, 2013, 23(6):456-458.
- Xie WX, Feng ZK, Chen MF, et al. Application of oral biofilm in vestibular extension[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2013, 23(6):456-458.
- [20] Bhola M, Newell DH, Hancock EB. Acellular dermal allograft for vestibuloplasty—an alternative to autogenous soft tissue grafts in preprosthetic surgical procedures: a clinical report[J]. J Prostodont, 2003, 12(2):133-137.
- [21] Talebi M, Farmanbar N, Abolfazli S, et al. Management of physiological hyperpigmentation of oral mucosa by cryosurgical treatment: a case report[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2012, 6(4):148-151.
- [22] 夏静. 牙龈黑色素沉着治疗研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(4):244-247.
- Xia J. Research progress in the treatment of gingival melanin pigmentation[J]. Chin J Pract Stomatol, 2014, 7(4):244-247.
- [23] Pontes AE, Pontes CC, Souza SL, et al. Evaluation of the efficacy of the acellular dermal matrix allograft with partial thickness flap in the elimination of gingival melanin pigmentation. A comparative clinical study with 12 months of follow-up[J]. J Esthet Restor Dent, 2006,18(3):135-143.
- [24] Bottino MC, Thomas V. Membranes for periodontal regeneration—a materials perspective[J]. Front Oral Biol, 2015, 17:90-100.
- [25] 陈武, 王伟玮, 时新站, 等. 脱细胞真皮基质作为屏障膜的细胞相容性及细胞封闭性的体外研究[J]. 上海口腔医学, 2013, 22(3):260-264.
- Chen W, Wang WW, Shi XZ, et al. Evaluation of the biocompatibility and cell segregation performance of acellular dermal matrix as barrier membrane on guided tissue regeneration *in vitro*[J]. Shanghai J Stomatol, 2013, 22(3):260-264.
- [26] de Andrade PF, de Souza SL, de Oliveira Macedo G, et al. Acellular dermal matrix as a membrane for guided tissue regeneration in the treatment of Class II furcation lesions: a histometric and clinical study in dogs[J]. J Periodontol, 2007, 78(7):1288-1299.
- [27] Retzepi M, Donos N. Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications[J]. Clin Oral Implants Res, 2010, 21(6):567-576.
- [28] 马士卿, 张旭, 孙迎春, 等. 引导骨组织再生膜的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(3):308-310.
- Ma SQ, Zhang X, Sun YC, et al. Research progress of GBR membrane[J]. J Oral Sci Res, 2016, 32(3):308-310.
- [29] 肖红喜, 胡敏, 温伟生, 等. 牵张器结合脱细胞真皮基质增高牙槽嵴新生骨骨密度及生物力学测试实验[J]. 中华口腔医学杂志, 2008, 43(10):597-600.
- Xiao HX, Hu M, Wen WS, et al. Bone density and biomechanics study of alveolar ridge augmentation with Titanium Nickel shape memory alloy distractor and acellular dermal matrix[J]. Chin J Stomatol, 2008, 43(10):597-600.
- [30] Borges GJ, Novaes AB, Grisi MF, et al. Acellular dermal matrix as a barrier in guided bone regeneration: a clinical, radiographic and histomorphometric study in dogs[J]. Clin Oral Implants Res, 2009, 20(10):1105-1115.
- [31] 胡秀莲, 林野, 王健, 等. 应用Bio-Oss胶原与异体脱细胞真皮基质保存拔牙创硬组织的临床研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2009, 44(9):513-516.
- Hu XL, Lin Y, Wang J, et al. Clinical study of tissue preservation of extraction socket with Bio-Oss collagen and acellular dermal matrix[J]. Chin J Stomatol, 2009, 44(9):513-516.

(本文编辑 张玉楠)