译文

抗生素在治疗种植体周围炎中的应用

Antibiotics in the Treatment of Peri-Implantitis

Arie Jan van Winkelhoff

原载 Eur J Oral Implantol, 2012, 5(Suppl): 43-50.（英文）

杨 益 译 汤春波 审

摘 要

目的：通过回顾和讨论现有抗生素局部使用和全身使用的文献，研究其在治疗种植体周围炎中的应用。**材料和方法**：在美国国家医学图书馆的 PubMed 数据库中使用 MEDLINE 检索截至 2011 年的相关文献。关于种植体周围炎病损微生物研究的相关文献采用手工检索。**结果和结论**：检索到 2 篇有关全身使用抗生素治疗种植体周围炎的研究，都是病例的系列研究且没有对照组。检索到 5 篇局部用药治疗种植体周围炎的研究，在 5 篇研究中，局部抗生素使用的同时都配合了局部的物理治疗和化学冲洗，如过氧化氢溶液（双氧水）和氯己定（洗必泰）。这些研究中都提到了局部使用抗生素的附加作用，但都不显著。这可能与病例的纳入标准有关，所有纳入研究的病例都有深牙周袋和明显的骨吸收。目前关于治疗种植体周围炎的所有研究，不管是全身用药还是局部应用的研究结果，都不特别地推荐抗生素用以治疗种植体周围炎。局部使用米诺环素和强力霉素作为手工刮治的补充以及使用抗菌药物局部冲洗对治疗中度病损有一定的效果。翻瓣刮治术对于治疗深度病损是必要的，能有效地抑制病情，减少骨质丧失。目前的研究中没有证据支持全身使用抗生素能治疗种植体周围炎。目前迫切需要对抗生素治疗种植体周围炎进行临床随机试验。种植术前必要的牙周治疗和种植术后常规的术后维护，能有效地减少感染和其他并发症的发生率。

关键词 抗生素；种植体周围炎；综述

申 明 作者申明无利益冲突。本研究由荷兰格罗宁根大学格罗宁根医学中心口腔微生物系牙科和口腔卫生中心资助

译者单位 南京医科大学口腔医学院种植修复科
江苏省南京市汉中路 136 号 210029

1 引言

口腔种植已成为牙齿缺失可靠的修复方式，种植体支持式的冠和桥能够恢复口腔功能和美观，与此同时也出现了一些并发症和种植体脱落，通常将这些失败分为早期失败和晚期失败。

感染在这两类失败中都扮演了重要的角色。口腔种植并发症的生物学表现形式有脓肿、瘘管以及慢性种植体周围炎造成的牙槽骨吸收。种植体周围的不造成骨吸收的软组织炎症称为黏膜炎，种植体周围的造成支持植体的骨质吸收的炎症称为种植体周围炎。骨水平种植体的患者中有80%出现黏膜炎，而其他类型的种植体中占50%。种植体周围炎的流行病学研究较少，估计28%～50%的受试者出现种植体周围炎，12%～43%的种植体出现了种植体周围炎。缺少合适的阈值标准是造成数据有较大差异的原因。

已明确的可能造成种植体周围炎的危险因素包括口腔卫生差、牙周病史和吸烟。未有效控制的糖尿病、饮酒、遗传特征和种植体表面特性等因素也会增加种植体周围炎发生的可能。

治疗种植体周围炎和黏膜炎的理论基础都基于生物膜的形成在这些感染病原学中所起的重要作用。因此，治疗种植体周围感染就要明确相关病因，目的是减少种植体周围细菌总量。

黏膜炎是一种可逆的感染，翻瓣术和种植体周围刮治可有效恢复种植体周围组织健康，附加化学抗菌口腔清洁剂以增强物理清洁的过程。与之对照的，机械非手术治疗种植体周围炎的疗效显示出不可预测性，对临床检查的参数影响较小，如探诊出血指数、探针深度和骨水平。其他控制种植体周围生物膜的方法如激光治疗、光动力治疗对种植体周围炎的治疗效果中等或微小。

局部和全身使用抗生素作为牙周炎机械清洗术的补充有一定的效果。抗生素也被用于种植体周围炎的治疗。本研究目的是总结种植体周围炎的微生物特点，评价全身和局部用药对于治疗种植体周围炎的效果。

2 材料和方法

在美国国家医学图书馆的PubMed数据库中使用MEDLINE检索截至2011年的相关文献。搜索关键词包括：种植体周围炎、治疗种植体周围炎、抗生素治疗种植体周围炎、抗菌法治疗种植体周围炎、局部用药抗菌法治疗种植体炎。

关于种植体周围炎病损微生物研究的相关文献采用手工检索。病例报告、非英文文献和动物实验不纳入本次回顾。

3 结果

3.1 种植体周围炎的微生物学

多种方法被用于研究种植体周围炎的微生物学组成，这些方法包括微分相差显微镜研究分析不同细菌形态类型的相对分布、细菌特点、乳胶凝结实验、DNA-DNA棋盘杂交、聚合酶链反应等。只有一项研究证实了不同的形态类型和特异的细菌。健康种植体周围龈沟内生物膜的构成和健康牙周龈沟微生物系统类似。种植体周围炎的龈下生物膜构成与慢性牙周炎的龈下生物膜类似，包括很高比例的杆菌和螺旋菌，如牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、梭杆菌、密螺旋菌、普氏菌。使用DNA-DNA棋盘杂交技术与正常对照组比较发现，变黑普氏菌、微单胞菌（链球菌）、具核梭杆菌与种植体周围炎病损密切相关，而且牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、密螺旋体检出率较高。也有一些文章报道了特殊病原菌如伴放线放线杆菌和福赛斯坦纳菌。肠杆菌、葡萄球菌和酵母菌在种植体周围较深的骨缺损中不常被检出。

种植体周围炎的龈下生物膜的构成在牙列缺损和牙列缺失的患者中有所不同。牙列缺损的患者较牙列缺失的患者更多地被检出黑色素革兰阴性厌氧菌。Mombelli等使用传统培养技术发现在无牙殆种植患者的健康种植体周围没有发现种植体周围炎病损中具有的牙龈卟啉单胞菌，在种植体周围龈沟内细菌的定殖迅速。Koka等发现牙龈卟啉单胞菌，中间普氏菌和具核梭杆菌在无牙殆种植患者种植体表面暴露后的14～28d就能发生定殖，伴放线放线杆菌在种植体负载的6个月后未检出。研究发现在天然牙周围和植入6个月连接基台修复后的种植体周围的细菌检出无差异，3年后仍然无差异，使用不同材质的基台（二氧化锆或钛）对种植体周围细菌定殖无差异。

牙周致病菌伴放线放线杆菌和牙龈卟啉单胞菌在牙列缺损的患者黏膜中不能被检出。牙龈卟啉单胞菌在使用全口义齿的无牙殆患者中能被检出，这个发现被多项研究证实。Karbach等发现在无牙殆种植修复中牙周致病菌检出的百分比显著低于牙列缺损患者（$P=0.037$）。这个研究结果和Kocar等

人的研究结果一致，Kocar等发现伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、密螺旋体在牙列缺损患者的健康种植体周围较常检出，而牙列缺失患者的种植体龈沟内则很少检出。

总之，种植体周围炎的种植体周围龈下生物膜和慢性牙周炎的龈沟生物膜高度相似。然而和牙周炎患者类似，种植体周围生物膜的构成和一些其他因素有关，如天然牙的存在、牙周状况、牙周治疗史等。对于患病率和一些非常见致病菌如肠杆菌、葡萄球菌和乳酸菌需要进一步的研究。

3.2 抗生素在种植体周炎中的应用

目前没有关于单独使用抗生素作为治疗种植体周围炎的方法的临床研究。在所有的临床研究中，抗生素的使用都和外科或非外科干预结合在一起，缺少一个合适的对照组，也没有安慰剂对照。双盲随机试验能表明全身使用抗生素作为非手术治疗种植体周围炎的补充的临床效果。这就产生一个问题，抗生素使用到什么程度才能增加临床疗效，不管是全身用药还是局部用药。

3.3 非手术治疗种植体周围炎中抗生素的应用

有一篇未设立对照的关于非手术方法治疗种植体周围炎配合全身使用抗生素的临床和微生物学效果的文献。入选该研究的患者都有牙列缺损或牙列缺失和“显著的骨吸收”，探诊深度>5mm。为了使用抗生素治疗，病损深部黏膜下样本中革兰阴性厌氧菌含量>10^6CFU/ml且>20%。治疗种植体周围炎病灶部位的方法包括对所有暴露表面进行物理刮治，使用0.5%的氯己定对种植体周围炎产生的深袋进行冲洗，全身治疗口服奥硝唑（每日1000mg，服用10d），以及在全身用药的10d中自我进行种植体周围深袋冲洗。所有入选的11名患者中，9人完成了为期12个月的研究，作者没有描述患者的回访频率。整个临床治疗干预的效果是探诊深度和探诊出血指数的显著减少（表1），而且在监测的12个月中厌氧菌群显著被抑制。在有些病灶部位发现了骨充填。这个研究表明临床局部刮治和消炎的同时配合全身使用抗生素能改善种植体周围炎患者的牙周状况，并维持至少1年。但该研究无法说明全身使用抗生素对于控制种植体周围炎是有效的，事实上多个抗菌措施被采用却未设置对照组。

3.4 种植体周围炎手术治疗中抗生素的使用

目前，关于手术治疗及系统的抗菌疗法对种植体周围炎作用的研究只有1例。该研究为对9个局部缺牙病例进行分析，共植入44颗种植体，其中26颗（59%）出现骨质疏松，探诊出血或种植龈沟化脓。所有患者都接受过重度牙周炎治疗，包括手术暴露炎症植入体，使用10%过氧化氢溶液进行局部清洁，清除肉芽组织，消毒并更换基牙。

手术后，患者用0.2%葡萄糖酸氯己定漱口14d。根据龈沟内种植体周围生物膜的微生物组成，对9名患者进行了6种不同的抗生素疗法。在5年的术后维护期内，每当发现种植体边缘骨质丧失时，

表1 全身使用抗生素治疗种植体周围炎的临床效果研究

作者	患者及种植体数	种植体类型	特性	治疗方法	治疗效果
Mombelli和Lang	9位患者，9颗种植体	ITI纯钛中空柱状种植体	显著的骨丧失，PPD≥5mm，微生物纳入标准，牙周状态未知	局部刮治，抛光，0.5%CHX冲洗，每日1000mg奥硝唑，口服10d	mBI（1.6～0.7）、PPD（5.9～3.4mm）显著减少，长期跟踪显示种植体周围微生物状况显著改善。一些患者有骨充填
Leonhardt等	9位牙列缺损患者，44颗种植体	Brånemark（Nobel Biocare）	骨丧失≥3个螺纹，BoP；种植体周脓肿	翻瓣刮治，暴露的种植体表面10%过氧化氢溶液冲洗，基台再消毒，对有微生物学指征的患者全身使用抗生素	27%的种植体脱落，15%的种植体周围继续发生骨吸收，35%的患者骨水平未发生改变

PPD，牙周探诊深度；BoP，探诊出血；CHX，氯己定（洗必泰）溶液；mBI，改善的出血指数

会对其进行手术治疗及抗生素疗法。5年后，26颗种植体中有7颗种植体脱落（27%），4颗种植体周围出现持续性骨丧失，9颗种植体周围骨水平不变，6颗种植体周围骨量增加。作者结论是种植体周围炎的治疗成功率为58%。由于没有对照组，很难确定不同的抗生素疗法的附加影响。

3.5 局部注射抗生素

有5项研究是关于种植体周围炎治疗中局部注射抗生素，两项研究描述相同的患者患病群体及治疗方式。本文引用原始研究。

与全身注射抗生素相比，局部注射抗生素的理论优势如下。

- 可以达到高浓度。
- 显著降低不良反应。
- 不与其他药物作用相冲突。
- 减少出现抗药性细菌的风险。
- 专业局部注射，不受患者依从性的影响。

在所有描述局部注射抗生素的临床效果的研究中，抗生素都与非手术治疗结合使用。后者处理包括机械清创，清洗种植体所有暴露的结构及利用抗生素如氯己定或过氧化氢溶液进行化学消毒。黏膜下的氯己定清洗也被纳入研究中（表2）。

治疗种植体周围炎的抗生素经过测试都属于四环素群。盐酸四环素已在聚合物纤维组成体系中研发出来（Actisite®）。Mombelli等在对牙列缺损的种植体周围炎患者研究中运用了该药物，治疗前种植体周围的牙周袋深度（PPD）>5mm

表2 局部使用抗生素治疗种植体周围炎的临床效果研究

作者	研究设计	患者与植体数	特征	治疗方式	评价周期	研究结果
Monbelli等	病例分析	25位牙列缺损患者，30颗ITI Bonefit® 中空柱状种植体	PPD ≥ 5mm，骨丧失	所有暴露表面物理清创，TTC纤维染色10d，CHX漱口14d	随访12个月	12个月研究显示PPD平均减少1.25mm，范围为0.75～4.0mm；BoS减少0.46，10%种植位点病变活跃，20%骨缺损较深的位点PPD未减少；12个月后CFU回到BL水平
Renvert等	随机双臂试验	32位患者缺牙状况未知，Brånemark种植体	骨丧失<3个螺纹，PPD ≥ 4mm，BoP和（或）脓肿	所有暴露表面物理清创，局部使用米诺环素或氯己定凝胶	随访12个月	12个月内菌斑指数减少，PPD从0.4mm减少至0.6mm，BoP减少，但12个月后回归到基线水平
Salvi等	病例分析	25位牙列缺损患者，31颗种植体	有牙周炎病史，PI ≤ 25%，少于20%的种植位点PPD ≥ 5mm，BoP，显著的骨丧失	物理清创，局部使用0.2%氯己定溶液和米诺环素凝胶	随访12个月	12个月内，PPD显著减少（1～1.7mm），中至重度位点BoP显著改善，有显著的CAL恢复（1.1～1.8mm）
Büchter等	随机单盲、对照试验	28位牙列缺损患者，48颗ITI（SLA表面，Straumann）种植体，种植体已使用5.2年	骨丧失超过种植体长度的50%，PPD > 5mm，BoP	全口物理刮治清创，0.2%CHX冲洗2周，物理治疗（对照组）或物理治疗加以局部使用多西环素（试验组）	18周	在18周内多西环素组较对照组有显著的BoP改善和CAL改善

BoP：探诊出血；FMD：全口物理清创；CHX：氯己定溶液；PI：菌斑指数；CAL：临床附着水平；BoS：样本出血指数

(ITI Bonefit®)。12个月后平均牙周袋深度减少达1.25mm。种植体最深部位的牙周袋平均深度降低为2.18mm。在每个时间点（1个月、3个月、6个月和12个月）与基准值相比，牙周袋深度的临床表现及出血指数均明显改善。然而，应该注意的是，牙周袋深度的变化范围从0.75～4.0mm不定。试验中因为3位患者出现持续活动性疾病，遂退出研究。观察发现1颗种植体周围牙周袋深度增加，6颗种植体牙周袋深度不变。研究结果表明，局部注射抗生素对临床治疗是有效的，但并非所有患者都适用该疗法。

Renvert及其同事们对微量骨丧失患者（10～12年骨吸收小于3个螺纹）局部注射二甲胺四环素的效果进行了研究。抗菌系统(Arestin®)由含有1mg盐酸二甲胺四环素的微球体组成，32名患者（年龄在41-75岁）已采用Brånemark系统完成了种植义齿，并在10～12年后进行评估。注射二甲胺四环素后牙周袋深度减少最小，最深探测位的牙周袋深度减少为0.3mm和0.6mm。种植体部位的平均探诊出血值最初为88%，1个月后下降到40%，但12个月内又逐渐增加到71%。

Salvi等人的同期群实验也研究了在种植体周围炎病变区局部注射二甲胺四环素的临床效果。共25名患者，31颗种植体，接受了手术治疗和非手术治疗，牙周基线处全口菌斑值≤25%，种植体部位的菌斑值≤20%，牙周袋深度≥5mm，探诊出血。研究未提供骨丧失数据，仅描述为“骨丧失明显”。研究进行180d或270d后，可重复注射二甲胺四环素，与之前的观察对比，本次注射后牙周袋深度>2mm。实验中有3颗种植体（10%）接受了该疗法。在12个月的评估期内，6名患者中有6颗种植体（19%）脱落。在该研究中，可以观察到明显的牙周袋深度减少，但12个月内减少仅为1mm。探诊出血指数降低超过50%，约12个月从69降至19。研究期间菌斑值仍处于低值状态。

Büchter等选择了28名患者进行随机单盲试验，研究注射8.5%的多西环素(Atridox®)的临床效果。患者共有48颗ITI的（SLA Straumann）种植体，平均植入时间为5.2（±2.1）年。所有患者的骨缺损超过种植体长度的50%。如果修复后产生种植体周围炎，即进行牙周治疗。基线检查前2～6周，患者都接受过全口清创术且植体周围缺损区用0.2%氯己定溶液进行龈下冲洗。在上部修复体移除后，消毒基台，用0.2%氯己定溶液反复清洗植体的骨缺损部位，在局部麻醉后，利用机械清创术及塑料刮治器清洁种植体。

试验组（n=14）进行清创之后，使用多西环素凝胶。随访包括每周口腔卫生检查及口腔卫生指导，治疗18周后进行评估。两组中的牙周袋深度及骨再附着水平的平均变化是显著的。与对照组相比，局部注射多西环素的治疗组牙周袋深度明显降低（P=0.046），再附着水平明显增高（P=0.024）。多西环素治疗组中诊探出血指数也明显减少。

4 讨论

目前，关于抗生素控制种植体周围炎的临床疗效的科学文献远不足以提供种植体周围炎治疗的临床指南。治疗方案基本上来源于牙周病学领域。非外科手术治疗包括植入物表面机械清创，周围组织刮治，利用消毒剂如氯己定溶液（0.2%）或过氧化氢溶液（3%～10%）对牙周袋进行清洗，并进行局部和全身注射抗生素。对于大多数系统来说，不允许使用牙周器械去除种植体表面生物涂层。这也许是利用钛刮治器和超声波对中度种植体周围炎（骨丧失<2.5mm，牙周袋>4mm，探诊出血或脓肿）进行非手术治疗临床效果不明显的原因。同样，对重度种植体周围炎进行局部及全身注射抗生素也缺乏科学依据。实际上选择抗生素全身用药与治疗侵袭性牙周炎是相同的。

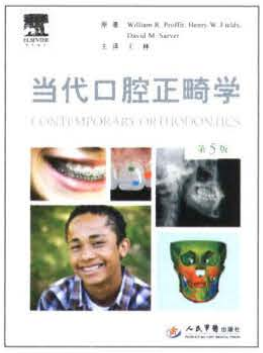
为了研究种植体周围炎治疗中全身注射抗生素的效果，需要进行随机临床试验。需要进行双盲研究及安慰剂对照研究以测试抗生素效果的唯一性。应制订完整的入选标准，记录患者的吸烟习惯，牙周状况及牙周治疗史，并且需要对黏膜周围菌斑进行微生物组成分析。这一步是至关重要的，因为种植体周围炎并不一定如常人所猜测的那样总是由感染引起的。

尽管局部注射抗生素已被证明在一定程度上能有效改善临床种植体周围炎病变参数，但是要了解为什么会发生病变（种植体脱落及持续活跃性疾病）仍然是关键问题。针对局部抗生素疗法及全身抗生素疗法的关键问题是哪种患者能受益于抗生素治疗？种植体周围炎治疗中抗生素使用顺序也是关键问题，可以根据患者的牙周状况及种植体周围病变的临床参数确定。

黏膜下的微生物群组成是否是决定种植体周围炎抗生素疗法有效性的关键因素，现在还不能确定。根据现有的关于种植体周围炎病变下微生物群组成

的文献来看，似乎与牙列缺损患者对比，牙列缺失患者的种植体周围炎病变较简单，包含更少的牙周病原体。Karbach 等通过使用 PCR 分析技术，发现完全缺牙患者种植体携带牙周病原体的百分率显著低于部分缺牙者。该发现与 Kocar 等的另一发现相符，他们发现 4 种牙周病原体在（伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、密螺旋体）部分缺牙患者健康的牙周袋中普遍存在，而这些菌群在完全缺牙患者中几乎是不存在的。这些观察结果表明不同的抗生素疗法控制种植体周围感染是可行的。

种植体周围炎很难治疗，耗时多并可能需要采用有创治疗，因此预防比治疗更省时、省钱、省力。在考虑进行口腔种植体植入时，对患者牙齿进行适当的牙周感染控制是必备的预治疗方案。如果患者被发现有牙周炎史，明显地意味着其具有种植体周围炎的隐患。这类人群有基因易感性因素，有特定的生活方式（吸烟及压力），并且他们口腔中存在着的微生物群落易引起牙周炎。因此，这些人出现种植体周围炎也就不足为奇了。通过牙周治疗的可控因素是微生物群落，在治疗的全过程中应执行必要的预防措施以消除所有厌氧菌积存，如种植体牙周袋 >4mm。此外，低出血指数及高度口腔卫生可以减少种植体周围炎的传染性及并发症。同时，微生物测试来检查剩余牙周病原体的存在也是植入体治疗筛查的重要组成部分。



《当代口腔正畸学》（第5版）

本书被誉为口腔正畸学的“圣经”，畅销欧美达30年，被世界上大多数知名口腔院校选作必修教材使用。本次引进的为新近出版的第 5 版。主要内容包括：口腔正畸问题的形成、正畸问题的病因、诊断和治疗计划、正畸治疗的生物学基础、正畸力控制中的机械力学原理、当代正畸矫治器、青春期前儿童的治疗、青春期前的复杂非骨性错殆畸形、青春期及青春期前患儿骨性问题的矫治、成人正畸治疗中的特殊考虑、正颌外科与正畸联合治疗等。本书内容详尽，并配以大量图片，以方便读者的阅读和理解。本书适合口腔临床医生的学习、参考之用。

译者：王林
预计定价：380元
出版时间：2014年4月
全书4色印刷，720页，1000幅彩图