

颞下颌关节腔注射治疗的研究进展

蔡恒星综述 龙星审校

(武汉大学口腔医院口腔颌面外科 武汉 430079)

[摘要] 颞下颌关节腔注射治疗已经有 20 多年的历史,是治疗颞下颌关节紊乱病的重要方法,但仍存在药物作用时间短,需要重复注射等问题。近年来,学者从不同角度进行了研究,力图提高颞下颌关节腔注射的治疗效果。本文就该方面的研究进展作一综述。

[关键词] 颞下颌关节; 关节腔; 注射治疗

[中图分类号] R 782.6 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.05.035

Research progress on intra-articular injection of the temporomandibular joint Cai Hengxing, Long Xing.
(Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China)

[Abstract] Intra-articular injection of the temporomandibular joint has a history of over two decades and proves to be one of the most effective methods in the treatment of the temporomandibular joint diseases. However, problems such as short duration of drugs, requirements of repeated injections still exist. In order to improve the efficacy of temporomandibular joint injection, researchers studied from different aspects in recent years. The advancement of these studies was reviewed in this article.

[Key words] temporomandibular joint; articular cavity; injection treatment

颞下颌关节腔注射治疗已经有 20 多年的历史,是治疗颞下颌关节紊乱病(temporomandibular disorders, TMD)的重要方法。针对传统治疗方法存在的一些问题,也为提高治疗的效果,学者们从不同角度进行了探索,现对相关研究的进展作一综述。

1 传统的颞下颌关节腔注射治疗及其存在的问题

颞下颌关节疾病,特别是 TMD,是口腔颌面外科临床常见疾病,可导致关节组织破坏,引起关节功能障碍,严重影响患者的生活质量。传统的 TMD 关节腔注射治疗药物主要包括 2 类:激素类药物和透明质酸(hyaluronic acid, HA)制剂。

1.1 激素类药物

糖皮质激素具有很强的抗炎作用,关节腔内注射糖皮质激素可使前列腺素 E 水平明显降低,达到缓解疼痛的作用。常用的激素类药物甲基氢

化泼尼松、强的松龙、地塞米松、倍他米松等,对缓解关节疼痛,改善关节功能具有较好的效果。但随着临床应用的增加,学者逐渐发现:激素对关节软骨等的局部组织有破坏作用。从组织病理学及关节软骨细胞超微结构的分析显示:运用糖皮质激素会造成骨关节软骨表面的磨损和软骨硬度的降低,且可诱导软骨细胞变性甚至导致骨坏死^[1-2]。Ostergaard 等^[3]的研究显示:糖皮质激素对软骨的损害与患者年龄、注射次数、注射剂量有直接关系,每年注射 1~2 次者,基本不会造成严重的损害。目前,临床医生多倾向放弃糖皮质激素的应用。

1.2 HA 制剂

HA 是目前临床应用最主要的药物。HA 是一种由乙酰氨基葡萄糖和葡萄糖醛酸为结构单元的高分子黏多糖,其分子量在几十万到几百万之间。HA 可以营养关节软骨、减轻滑膜炎并增强关节的润滑作用。HA 对细胞具有多种作用,对氧自由基、白细胞介素-1 和植物凝集素的降解或侵害也有防护作用,还可以调控生长因子和细胞因子的分泌,影响细胞的黏附、生长、增殖和分化。但关节腔内单纯注射的 HA 会很快被吸收代谢,

[收稿日期] 2011-12-11; [修回日期] 2012-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金资助项目(30901683);教育部博士点新教师基金资助项目(20090141120043);武汉大学自主科研基金资助项目(3082031)

[作者简介] 蔡恒星(1974—),男,河南人,副主任医师,博士

[通讯作者] 龙星, Tel: 027-87686216

需要反复应用,其对关节组织的营养和修复作用有限^[4]。尽管有不良反应的报道,同激素类药物对比,HA 关节腔注射并发症较少,是有前途的治疗方法。

1.3 存在的问题

激素类药物和 HA 均可单独进行关节腔注射或作为关节穿刺灌洗术的辅助用药,但远期效果尚不确切,经常需要重复注射,给患者的经济、生活带来了影响,也增加了并发症的发生率。每次注射后,要嘱患者限制关节活动,以减少关节过度负荷和导致药物快速代谢的组织反应。药物缓释系统可能解决这些问题,药物半衰期的延长可以减少注射次数,减少医源性损伤,也不必限制患者的关节活动^[5]。

2 颞下颌关节腔注射治疗的发展

针对上述问题,学者从药物种类、药物剂型、给药方式等方面对颞下颌关节腔注射治疗进行了研究,以期提高治疗的效果。

2.1 药物种类

由于 TMD 的病因尚不明确,鉴于氧自由基、炎症介质等在发病机制中的作用,并且患者的主要临床表现之一是关节疼痛,除了激素类药物和 HA 制剂以外,学者还尝试应用抗氧化剂如超氧化物歧化酶、局部麻醉药物如阿替卡因、非甾体类抗炎药如替诺西康等进行关节腔注射,力图阻断关节组织破坏,改善局部疼痛和关节活动受限等临床症状。研究^[6]发现:超氧化物歧化酶对传统治疗方法无效的病例可以起到缓解症状的作用,但由于潜在的致病作用,抑制局部自由基的治疗方法应审慎进行;局部麻醉药物阿替卡因可以辅助判断关节区疼痛的来源,但缓解疼痛的作用短暂^[7];替诺西康在关节灌洗术后进行关节腔注射,但与单纯关节灌洗术相比,在疗效上未见明显差别^[8]。这些药物大多具有局限性,其临床应用仍需要进一步的研究。除 TMD 的治疗以外,自体血液关节腔注射治疗复发性颞下颌关节脱位的报道逐渐增多^[9-10],血液成分机化可以在关节腔和关节囊周围等部位出现纤维化,有利于限制髁突的过度运动,从而达到治疗效果。自体血液也可以看作是一种特殊的药物类型。

2.2 药物剂型

由于目前的关节腔内给药系统存在药物快速降解和快速清除的问题,因此需要多次注射和较

高的药物浓度。为解决这一问题,学者发展出基于微小载体的给药系统,力图延长药物的作用时间,维持有效作用浓度,减少药物剂量和给药次数,提高治疗效果。目前应用得最为广泛的是各种微球系统,微球是一种以适宜高分子材料为载体包裹或吸附药物而制成的球形或类球形微粒,具有可注射性、可降解性。随微球的降解,其所携带的活性物质逐渐释放,达到缓释的目的。近年来,一些研究^[11-15]显示:可用于制作微球的材料包括聚乳酸羟基乙酸、明胶、壳聚糖、3-羟基丁酸酯与 3-羟基戊酸酯共聚物等,药物作用时间可以持续数天到数周。Mountziaris 等^[11]将聚乳酸羟基乙酸微球注射进大鼠颞下颌关节中,结果显示:聚乳酸羟基乙酸微球具有较好的生物相容性,且对大鼠的饮食习惯、痛觉感受等没有影响,是有发展前途的给药载体。

2.3 操作技术的发展

颞下颌关节解剖上包括关节上腔和关节下腔,目前临床上主要是关节上腔药物注射,药物注射可以单独进行,也可以在关节腔灌洗术后辅助进行。由于颞下颌关节位置深在且解剖结构复杂,关节腔药物注射的临床操作多依靠医生的经验进行。为提高注射的准确性,国外一些学者探索采用磁共振成像、CT 引导辅助定位的方法^[16-17],取得了一定的效果,但治疗时间相对延长,费用较高,临床难以推广应用。也有学者^[18]进行关节下腔药物注射,力图使药物直接作用于髁突,促进骨质的改建与修复,但由于关节下腔狭小,操作难度相对较大。

2.4 组织工程方法的应用

干细胞是一类具有自我更新、自我复制、能产生和释放生物活性物质的一类细胞。在组织再生与重建中有重要的价值。利用干细胞,通过关节腔注射促进关节组织的再生与修复有望成为治疗 TMD 的新方法。如何促使进入关节腔的干细胞保持其特性并发挥生物学作用,都是目前研究面临的重要问题。目前,干细胞关节腔注射多集中在膝关节等大关节的研究方面。如 Horie 等^[19]将滑膜干细胞注射入半月板大部分切除的大鼠膝关节中,结果发现:干细胞可以转化成半月板细胞促进组织再生,而没有进入其他的组织器官;Centeno 等^[20]将自体骨髓干细胞注射入 1 例退行性膝关节病变患者的膝关节中,显著地改善了患者的临床症状,促进了关节软骨和半月板组织的再生。

由于颞下颌关节关节较小且结构复杂, 尚未见颞下颌关节关节腔注射干细胞的报道。

3 颞下颌关节关节腔注射治疗的展望

关节腔药物注射是治疗 TMD 的重要方法, 疾病治疗方法的进步不仅依赖于对发病机制, 病理过程的深入认识, 也有赖于临床实践、医学技术方法的不断发展。药物学、材料学、组织工程等多学科的联合, 有望通过关节腔注射这一简便、微创的治疗方法, 使 TMD 导致的关节组织破坏, 得到稳定的、真正的再生与修复。

4 参考文献

- [1] Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, et al. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(6) :773-781.
- [2] Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(4) :347-356.
- [3] Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease : A guide to treatment[J]. *BioDrugs*, 1998, 9(2) :95-103.
- [4] Yeung RW, Chow RL, Samman N, et al. Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 102(4) :453-461.
- [5] Mountziaris PM, Kramer PR, Mikos AG. Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint[J]. *Methods*, 2009, 47(2) :134-140.
- [6] Lin Y, Pape HD, Friedrich R. Use of superoxide dismutase(SOD) in patients with temporomandibular joint dysfunction—a preliminary study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1994, 23(6 Pt 2) :428-429.
- [7] Tjakkes GH, Tenvergert EM, de Bont LG, et al. The effect of intra-articular injection of ultracain in the temporomandibular joint in patients with preauricular pain : A randomized prospective double-blind placebo-controlled crossover study[J]. *Clin J Pain*, 2007, 23(3) :233-236.
- [8] Aktas I, Yalcin S, Sencer S. Intra-articular injection of tenoxicam following temporomandibular joint arthrocentesis : A pilot study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 39(5) :440-445.
- [9] Machon V, Abramowicz S, Paska J, et al. Autologous blood injection for the treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(1) :114-119.
- [10] Daif ET. Autologous blood injection as a new treatment modality for chronic recurrent temporomandibular joint dislocation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, 109(1) :31-36.
- [11] Mountziaris PM, Sing DC, Mikos AG, et al. Intra-articular microparticles for drug delivery to the TMJ [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(10) :1039-1044.
- [12] Aly MN. Intra-articular drug delivery : A fast growing approach[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2008, 2(3) :231-237.
- [13] Park H, Temenoff JS, Tabata Y, et al. Injectable biodegradable hydrogel composites for rabbit marrow mesenchymal stem cell and growth factor delivery for cartilage tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(21) :3217-3227.
- [14] Burt HM, Tsallas A, Gilchrist S, et al. Intra-articular drug delivery systems : Overcoming the shortcomings of joint disease therapy[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6(1) :17-26.
- [15] Bryan N, Rhodes NP, Hunt JA. Derivation and performance of an entirely autologous injectable hydrogel delivery system for cell-based therapies [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(2) :180-188.
- [16] Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, et al. CT-guided percutaneous steroid injection for management of inflammatory arthropathy of the temporomandibular joint in children[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(1) :182-186.
- [17] Fritz J, Thomas C, Tzaribachev N, et al. MRI-guided injection procedures of the temporomandibular joints in children and adults : Technique, accuracy, and safety[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(4) :1148-1154.
- [18] Long X, Chen G, Cheng AH, et al. A randomized controlled trial of superior and inferior temporomandibular joint space injection with hyaluronic acid in treatment of anterior disc displacement without reduction[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(2) :357-361.
- [19] Horie M, Sekiya I, Muneta T, et al. Intra-articular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(4) :878-887.
- [20] Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells [J]. *Pain Physician*, 2008, 11(3) :343-353.

(本文编辑 王姝)