

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.006

· 临床研究 ·

浓缩生长因子应用于上颌前牙区骨缺损引导骨再生的效果评价

王亚敏¹, 周震², 刀俊峰³, 陈祈月⁴, 刘文静³, 宋光保⁵

1. 南方医科大学口腔医院牙周病科, 广东 广州(510280); 2. 南方医科大学口腔医院种植中心, 广东 广州(510280); 3. 南方医科大学口腔医院修复科, 广东 广州(510280); 4. 南方医科大学口腔医院海珠院区牙体牙髓科, 广东 广州(510280); 5. 南方医科大学口腔医院特诊中心, 广东 广州(510280)

【摘要】目的 评价浓缩生长因子(concentrated growth factor, CGF)应用于上颌前牙区唇侧骨缺损引导骨再生(guided bone regeneration, GBR)的效果。**方法** 选取上颌前牙区单牙缺失伴唇侧水平向骨缺损40例, 随机分为观察组和对照组各20例。观察组使用浓缩生长因子+骨粉+胶原膜行引导骨再生术; 对照组使用骨粉+胶原膜行常规引导骨再生术。术后行软组织愈合评估, 术后半年评价骨增量的效果。**结果** 观察组软组织伤口一期愈合率为100%, 对照组为75%, 观察组高于对照组, 差异具有统计学意义($P=0.017$)。观察组术后半年骨宽度增加量为(3.70 ± 0.28)mm, 对照组为(2.96 ± 0.16)mm, 观察组骨增量大于对照组, 差异具有统计学意义($P=0.000$)。**结论** CGF能促进上颌前牙区骨缺损引导骨再生术的成骨量。

【关键词】 浓缩生长因子; 牙缺失; 前牙; 骨缺损; 骨增量; 引导骨再生; 牙种植; 上颌骨; 伤口愈合

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)04-0236-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



【引用著录格式】 王亚敏, 周震, 刀俊峰, 等. 浓缩生长因子应用于上颌前牙区骨缺损引导骨再生的效果评价[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(4): 236-240.

Evaluation of the effect of concentrated growth factor in guided bone regeneration in maxillary anterior tooth defects WANG Yamin¹, ZHOU Zhen², DAO Junfeng³, CHEN Qiyue⁴, LIU Wenjing³, SONG Guangbao⁵. 1. Department of Periodontal Disease, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 2. Implant Center, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 3. Department of Prosthodontics, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 4. Department of Dental Pulp, Haizhu Hospital, Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 5. Stomatology, Southern Medical University Special Diagnosis Center, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: ZHOU Zhen, Email: chouzhen83@qq.com, Tel: 86-20-84408890

【Abstract】Objective To investigate the clinical effect of concentrated growth factor (CGF) applied in guided bone regeneration (GBR) for severe bone deficiency in the anterior maxilla. **Methods** Forty patients with bone defects in the anterior maxilla were chosen to be treated with GBR, 20 patients were treated with CGF applied in GBR as the observation group, and the other 20 patients were treated only with GBR as the control group. The evaluation of wound healing was performed after the operation, and bone augmentation was evaluated half a year after the operation. **Results** The first-stage healing rate of soft tissue wounds in the observation group was 100% and 75% in the control group, and the primary healing rate in the observation group was better than that in the control group ($P=0.017$). The changes in bone width of the observation group were (3.70 ± 0.28) mm, and those of the control group were ($2.96 \pm$

【收稿日期】 2019-04-16; **【修回日期】** 2019-07-18

【基金项目】 广东省医学科研基金项目(A2017074); 广东省自筹经费类科技计划项目(2017ZC0124); 广东省医学科研基金项目(B2018119)

【作者简介】 王亚敏, 主治医师, 硕士, Email: 28525791@qq.com

【通信作者】 周震, 主治医师, 硕士, Email: chouzhen83@qq.com, Tel: 86-20-84408890

0.16) mm. The bone augmentation in the observation group was higher than that in the control group ($P=0.000$). **Conclusion** CGF applied in GBR has a good effect on bone augmentation for severe bone deficiency in the anterior maxilla.

【Key words】 concentrated growth factor; tooth loss; anterior teeth; bone defect; bone increment; guided bone regeneration; dental implant; maxilla; wound healing

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(4): 236-240.

上颌前牙区单牙缺失常由外伤、牙周病、根尖周病变等原因引起, 缺牙区多伴有明显的唇侧骨吸收以及软组织塌陷, 对于该类患者常需行骨增量手术以获得足够的牙槽嵴宽度和高度后才能进行种植手术。近年来, 浓缩生长因子 (concentrated growth factor, CGF) 在牙周及种植领域应用于促软组织愈合和再生^[1-4]。笔者应用 CGF 于上颌前牙区唇侧骨缺损区引导骨再生 (guided bone regeneration, GBR) 取得明显效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 4 月至 2018 年 6 月在南方医科大学口腔医院就诊的拟行缺牙种植修复术的上颌单个前牙缺失伴唇侧骨缺损患者 40 例, 牙槽嵴宽度低于 3 mm, 牙槽嵴高度及邻牙骨高度正常, 拟采取引导骨再生术行骨增量。40 例患者随机分成观察组和对照组, 其中观察组男性 12 例, 女性 8 例, 平均年龄 (30.5 ± 5.1) 岁; 对照组男性 13 例, 女性 7 例, 平均年龄 (28.6 ± 6.7) 岁。观察组将液态 CGF 与骨移植材料混合并于胶原膜上覆盖 CGF 膜行 GBR 术, 对照组采取常规骨移植材料盖胶原膜行

GBR 术。纳入标准: ①全身无严重系统性疾病, 无拔牙或种植手术禁忌症、无严重的咬合功能紊乱或磨牙症、无未控制的邻牙根尖周疾病, 无急性的局部感染、无进行性牙周炎或者牙周疾病, 无放疗、双磷酸盐治疗史, 无吸烟史。②依从性及口腔卫生维护良好, 患者签字同意进行种植修复。本研究经过南方医科大学口腔医院伦理委员会批准。

1.2 主要仪器及材料

超声骨刀 (赛法登特, 意大利), 天博齿固羟基磷灰石生物陶瓷 (北京意化健科贸有限责任公司, 中国), 海奥生物膜 (烟台正海生物技术有限公司, 中国), Medifuge 离心加速器 (Silfradent, 意大利); 锥形束 CT (QR srl, 意大利)

1.3 方法

1.3.1 术前准备 所有患者均行完善体格检查及血液检查, 并于术前拍摄 CBCT 测量术区牙槽嵴宽度。

1.3.2 CGF 的制备 术前采集患者上臂静脉血 20 mL, 分别注入两支试管各 10 mL。试管在 Medifuge 离心加速器中变速离心 12 min 得到三层离心物, 弃上层血清; 一支液态 CGF 用于制作 CGF 膜, 另一支液态 CGF 用于混合骨粉。如图 1。



a: extracting liquid CGF; b: generating CGF film; c: pressing CGF film; CGF: concentrated growth factor

Figure 1 Preparation of CGF

图 1 CGF 的制备

1.3.3 引导骨再生手术过程 术前常规预防性使用抗生素, 常规消毒铺巾, 局部浸润麻醉下于缺牙区行梯形切口, 翻瓣, 显露牙槽骨。观察组去除植骨区肉芽后去皮质化, 于唇侧骨缺损区植入适量混合 CGF 的天博骨粉及自体骨, 覆盖胶原膜, 膜钉固定胶原膜后覆盖 CGF 膜于胶原膜表面与牙槽嵴

顶, 无张力缝合关闭创口。术后使用抗生素 7 d, 14 d 后拆线。一期术后 6 个月复查 CBCT, 检查成骨效果。对照组仅采用常规 GBR 技术行缺牙区骨增量。观察组典型病例手术过程如图 2 所示。

1.4 术后效果评估

1.4.1 术后检查 术后临床评估创口愈合情况。



a: exposure of the operation area; b: collagen membrane of the bone graft cover; c: CGF membrane of the cover; CGF: concentrated growth factor

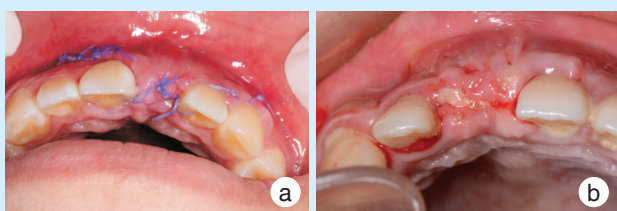
Figure 2 Application of CGF to guide bone regeneration in the maxillary anterior teeth

图2 应用浓缩生长因子于上颌前牙区骨缺损引导骨再生

术后即刻拍摄CBCT,观察植骨情况;术后半年复查CBCT,观察成骨效果,评估骨量变化。

1.4.2 创口愈合的临床评估标准 按照 Wachtel 等^[5]提出的早期愈合指数(early healing index, EHI)进行评估。EHI将术后5 d的创口分为5级愈合状态,EHI 1级为一期创口闭合后5 d软组织瓣完全关闭,无纤维蛋白线。EHI 2级为一期创口闭合后

5 d软组织瓣完全关闭,有纤维蛋白线。EHI 3级为软组织瓣完全关闭,切口及相邻区域被纤维蛋白覆盖。EHI 4级为软组织瓣关闭不完全,创口区域部分坏死。EHI 5级为瓣闭合不完全,创口区域坏死。EHI 1级、2级或3级为一期愈合,EHI 4级或5级为二期愈合。创口评估由同一名医生完成,如图3。



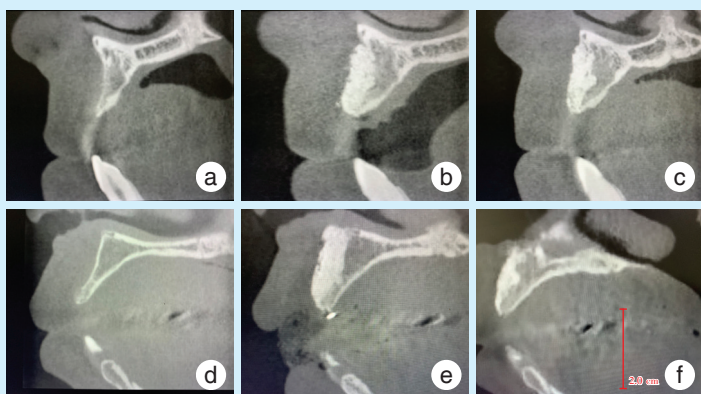
a: healing was the primary intention in the observation group; b: healing was the secondary intention in the control group; CGF: concentrated growth factor

Figure 3 Application of CGF to guide bone regeneration and soft tissue healing

图3 应用CGF引导骨再生软组织愈合情况

1.4.3 影像学检查评估 于术前、术后即刻、术后半年拍摄CBCT测量牙槽嵴顶、嵴顶下3 mm及6 mm处的骨宽度值,取三个数值的平均数为牙槽嵴

宽度。利用图像处理软件Image Pro Plus 6.0测量,数据测量由同一名医生完成,反复测量3次,最终结果取平均值,数值精确到0.01 mm,如图4。



a-c: effect of CGF-guided bone regeneration before, immediately after and 6 months after operation in the observation group; d-f: effect of guided bone regeneration before, immediately after and 6 months after the operation in the control group; CGF: concentrated growth factor

Figure 4 The effect of CGF guided bone regeneration in the observation group was better than the control group

图4 观察组应用CGF引导骨再生效果优于对照组

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率表示。计量资料符合正态分布时采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布时,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。显著性水平取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线资料比较

本研究中观察组男性12例,女性8例,平均年龄(30.5 ± 5.1)岁。对照组男性13例,女性7例,平均年龄(28.6 ± 6.7)岁。观察组缺牙时间为(6 ± 0.3)个月,对照组缺牙时间(5.5 ± 0.8)个月。两组

性别、年龄、缺牙时间差异无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 临床、影像学检查分析

观察组一期愈合20例,二期愈合0例;对照组一期愈合15例,二期愈合5例。观察组一期愈合率100%,对照组一期愈合率75%,观察组一期愈合率高于对照组,差异具有统计学意义($P = 0.017$)。观察影像学资料,可见两组均有骨宽度明显增加,并且可见唇侧皮质骨形成。观察组和对照组的术前平均牙槽嵴宽度分别为(2.37 ± 0.31) mm、(2.42 ± 0.55) mm ($P = 0.688$),具有可比性;观察组和对照组牙槽嵴宽度变化值为(3.70 ± 0.28) mm、(2.96 ± 0.16) mm,观察组大于对照组($P < 0.001$),见表1。

表1 两组术前术后牙槽嵴宽度及骨宽度变化量

Table 1 Alveolar ridge width before and after operation and bone augmentation in the two groups $\bar{x} \pm s$, mm

	Observation group	Control group	t	P
Width of the alveolar ridge before operation	2.37 ± 0.35	2.42 ± 0.37	-0.41	0.688
Width of the alveolar ridge after operation	6.07 ± 0.38	5.38 ± 0.41	5.53	< 0.001
Variation of the bone width	3.70 ± 0.28	2.96 ± 0.16	10.01	< 0.001

3 讨论

本临床研究结果显示CGF应用于上颌前牙区的观察组较对照组获得了更高的一期愈合率和良好的新骨形成。一期愈合是牙周与种植美学手术中至关重要的一步,不良的愈合可导致创口裂开、组织缺损、以及纤维组织和增生性瘢痕的形成,所以良好的愈合是手术成功的关键^[6]。CGF作为血小板浓缩提取制品最新一代提取物,具有更高浓度的生长因子及纤维蛋白,促进组织再生能力更强^[7]。该类提取物很早就临床上用于促进组织愈合,有研究认为其在促进软组织愈合上有明显优势^[8-10],也有研究认为在局部施用的生长因子作用时间短而对创口愈合无法产生重大影响^[11]。本研究的两组均进行了充分过量植骨、使用膜钉固定胶原膜,充分减张严密缝合。结果显示对照组存在5例二期愈合,观察组均为一期愈合。若单独使用CGF膜,其存在作用时间短,吸收快的缺点。观察组采用胶原膜联合CGF膜即双层膜技术,结合了自体膜携带自身生长因子和异种来源的生物膜相对高的稳定性两方面的优势。研究认为CGF具有一定的促软组织生长的能力,与本研究中较高的一期愈合率结论相一致。除此之外,愈合情况与软组织瓣的设计、缝合、感染等因素都密不可分。

多数研究显示CGF对于早期成骨有明显优势,也有研究指出在4个月后差异不大^[12-13]。CGF的优势在于其包含多种生长因子,作用机制在于各种高浓度生长因子与纤维蛋白原共同构成纤维网状支架。生长因子包括表皮生长因子、转化生长因子 β 、骨形成蛋白、血管内皮生长因子等,可促进细胞增殖、血管生成、基质合成、抑制破骨细胞、诱导骨组织异位成骨等等^[14]。对照组二期愈合的病例可见术后半年部分肉芽组织长入新生骨表面,通常在二期植入手术中需要去除肉芽组织,种植同期行二次骨增量来满足种植需求,这也是一期愈合较二期愈合的成骨效果更好的一方面因素。研究也证实来自血小板浓缩提取的自体膜较胶原膜更能促进骨愈合^[15-17]。CGF内的活性成分可刺激成骨细胞在骨移植材料中的迁移、增殖及分化,有研究在上颌窦提升术中将CGF单独置于提升后上颌窦膜分离后所形成的空间里并同期植入种植体,术后4~6个月可见种植体周围新生骨^[18-19],说明CGF具有良好的骨诱导性和骨传导性。动物学研究也显示CGF混合自体骨明显优于单纯使用自体骨修复种植体周围骨缺损^[20]。此外,观察组中骨粉与液态CGF进行混合形成粘性骨块,较对照组松散骨粉更容易贴合植骨表面。人工骨粉混合CGF后具有一定的骨诱导性和骨传

导性,这使其相较于不具有骨诱导性和骨生成性的人工骨粉具有更优越的成骨效果^[21]。

综上所述,CGF来源于患者自身血液,具有良好的生物相容性、无抗原性,且费用较低制作简单,应用于上颌前牙区唇侧骨缺损引导骨再生取得较好的一期愈合率和骨增量。但是本研究存在观察时间较短,样本量较少,具有一定局限性等不足之处,在以后的临床研究中将延长观察时间,扩大样本量,为临床工作提供更多的研究基础。

参考文献

- [1] 裴心佛,孟姝,丁一. 浓缩生长因子在牙周组织再生中的应用进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(5): 330-333.
Pei XF, Meng S, Ding Y. Current application of concentrated growth factors in periodontal tissue regeneration[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 26(5): 330-333.
- [2] Bozkurt DS, Ongoz DF, Balli U, et al. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(9): 868-875.
- [3] Honda H, Tamai N, Naka N, et al. Bone tissue engineering with bone marrow - derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in Rattus norvegicus calvaria defect model[J]. J Artif Organs, 2013, 16(3): 305-315.
- [4] Chen X, Wang J, Yu L, et al. Effect of concentrated growth factor (CGF) on the promotion of osteogenesis in bone marrow stromal cells (BMSC) *in vivo*[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5876.
- [5] Wachtel H, Schenk G, Bohm S, et al. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study[J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(6): 496-504.
- [6] Wong ME, Hollinger JO, Pinero GJ. Integrated processes responsible for soft tissue healing[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996, 82(5): 475-492.
- [7] Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction[J]. Microsc Res Tech, 2011, 74(8): 772-777.
- [8] Gawai KT, Sobhana CR. Clinical evaluation of use of platelet rich plasma in bone healing[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(1): 67-80.
- [9] Afat IM, Akdogan ET, Gonul O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: a prospective clinical study[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2019, 47(2): 280-286.
- [10] Ibraheem W. Effect of platelet-rich fibrin and free gingival graft in the treatment of soft tissue defect preceding implant placement[J]. J Contemp Dent Pract, 2018, 19(7): 895-899.
- [11] Lindeboom JA, Mathura KR, Aartman IH, et al. Influence of the application of platelet - enriched plasma in oral mucosal wound healing[J]. Clin Oral Implants Res, 2007, 18(1): 133-139.
- [12] Park HC, Kim SG, Oh JS, et al. Early bone formation at a femur defect using CGF and PRF grafts in adult dogs: a comparative study[J]. Implant Dent, 2016, 25(3): 387-393.
- [13] Jeyaraj PE, Chakranarayan A. Soft tissue healing and bony regeneration of impacted mandibular third molar extraction sockets, following postoperative incorporation of platelet - rich fibrin[J]. Ann Maxillofac Surg, 2018, 8(1): 10-18.
- [14] Masuki H, Okudera T, Watanebe T, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet - rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF)[J]. Int J Implant Dent, 2016, 2(1): 19.
- [15] Taysi M, Atalay B, Cankaya B, et al. Effects of single- and double-layered resorbable membranes and platelet - rich fibrin on bone healing[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(4): 1689-1695.
- [16] Durmuslar MC, Balli U, Dede FO, et al. Histological evaluation of the effect of concentrated growth factor on bone healing[J]. J Craniofac Surg, 2016, 27(6): 1494-1497.
- [17] Kim TH, Kim SH, Sandor GK, et al. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit - skull defect healing[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(5): 550-558.
- [18] Kim JM, Sohn DS, Bae MS, et al. Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone[J]. Implant Dent, 2014, 23(2): 168-174.
- [19] Sohn DS, Heo JU, Kwak DH, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone[J]. Implant Dent, 2011, 20(5): 389-395.
- [20] Durmuslar MC, Balli U, Dede FO, et al. Histological evaluation of the effect of concentrated growth factor on bone healing[J]. J Craniofac Surg, 2016, 27(6): 1494-1497.
- [21] Gomes SP, Deliberador TM, Gonzaga CC, et al. Bone healing in critical-size defects treated with immediate transplant of fragmented autogenous white adipose tissue[J]. J Craniofac Surg, 2012, 23(5): 1239-1244.

(编辑 周春华,曾曙光)



官网



公众号