

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.05.010

· 综述 ·

浓缩生长因子在牙周组织再生中的应用进展

裴心佛 综述; 孟姝, 丁一 审校

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙周科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 浓缩生长因子(concentrated growth factors, CGF)是新一代的自体血小板浓缩制品,在体外细胞学实验、动物实验以及临床实验中都显示出了促进牙周软组织和骨组织再生的潜能。临床上,CGF可单独或混合骨移植材料使用,已应用于牙周组织再生术、上颌窦提升术和颌骨囊肿术后缺损的充填。CGF作为富含多种组织再生所需的细胞因子来源,在促进牙周组织再生上有良好的应用前景。

【关键词】 浓缩生长因子; 血小板浓缩制品; 引导性组织再生术; 骨再生; 牙周组织

【中图分类号】 R781.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 2096-1456(2018)05-0330-04

【引用著录格式】 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.

Current application of concentrated growth factors in periodontal tissue regeneration PEI Xinbo, MENG Shu, DING Yi. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: MENG Shu, Email: dreamingsue@163.com

【Abstract】 As a new generation of autologous platelet concentrates, concentrated growth factors (CGF) have demonstrated potential for promoting soft and hard tissue regeneration *in vitro and in vivo*, and this potential has also been demonstrated in clinical trials. CGF may be used alone or with bone graft materials in guided tissue regeneration (GTR), bone regeneration, internal sinus elevation, and reconstruction of bone defects after the removal of jaw cysts. As a rich source of growth factors, CGF have performed well in periodontal regeneration.

【Key words】 Concentrated growth factors; Platelet concentrates; Guided tissue regeneration; Bone regeneration; Periodontal tissue

目前牙周病的临床治疗目标不仅是对牙周炎症的控制,还包括在牙周炎症消退后,采取牙周手术促进破坏的牙周组织再生,以期恢复牙周组织的功能与形态。现有多种针对这一临床需要的外科手术设计,也有多种不同的生物材料应用于引导牙周组织的再生。自体血小板浓缩制品因良好的再生效果和生物安全性在临床上应用较为广泛,新一代的浓缩生长因子(concentrate growth fac-

tors, CGF)作为引导再生的材料也出现在种植和牙周手术中,本文主要讨论CGF在牙周组织再生中的应用现状,为进一步的临床探索提供线索和方向。

1 CGF简介

CGF是新一代的血小板浓缩提取制品。血小板浓缩提取制品是患者自体外周血制备的材料,很早就临床用于促进组织愈合^[1]。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是第一代血小板浓缩提取制品。PRP需在采血和制备时加入添加剂,第二代富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)则省略了这一环节,具有更好的生物安全性。CGF

【收稿日期】2017-08-03; 【修回日期】2018-01-29

【基金项目】国家自然科学基金(81371149)

【作者简介】裴心佛, 医师, 硕士, Email: pxf112358@163.com

【通信作者】孟姝, 副主任医师, 博士, Email: dreamingsue@163.com

延续了富血小板纤维蛋白的安全性,形成的纤维团块量更多,更致密,富含更多的生长因子^[2]。在临床应用中,CGF既可单独或与骨移植材料混合使用,提高其活性,也可以制备成膜用于诱导组织再生。

2 CGF促进牙周组织再生的体外临床前期研究

2.1 CGF的材料特性

牙周组织的再生需要牙周干细胞、支架材料和多种生长因子。生长因子引导干细胞向受损组织迁移,诱导其向特殊表型分化并合成细胞外基质,从而激活牙周组织的再生^[3-4]。CGF本身就是生长因子富集的支架材料。患者的静脉血即刻差速离心后分为3层:上层为血清,中层为CGF,下层为红细胞沉积层。CGF是离心过程中形成的纤维蛋白网,束缚住了绝大部分的血小板和部分白细胞,这些血小板和白细胞正是生长因子的丰富来源,例如:血小板衍生生长因子、转移生长因子- β 、类胰岛素生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、骨形成蛋白等,这些关键的生长因子刺激细胞增殖分化,促进细胞外基质的合成和血管新生^[1, 3-4]。

Honda等^[5-6]所做的CGF的体外缓释实验中,能够持续9~13 d检测到几种关键生长因子的释放,体外缓释持续时间相对PRP、PRF更久。动物实验中也观察到术后12周CGF的成骨量稍高于PRP、PRF^[7],推测CGF在体内作用时间更长,效果更好。

2.2 CGF诱导牙周组织再生的实验依据

在体外实验中,CGF对犬牙周膜干细胞具有稳定的促进增殖和诱导成骨的作用,且呈现出明显的时间-剂量相关性。CGF体外培养原代人牙周膜细胞的实验结果也显示CGF可以促进细胞碱性磷酸酶活性和细胞总蛋白的合成,促使牙周膜细胞增殖并向成骨细胞分化^[8]。

CGF的动物实验中,在犬的引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)中应用CGF,术后12周术区的新生牙槽骨不仅高度上有优势,而且在组织学上骨的成熟度更高。但是单独使用CGF与CGF+Bio-Oss骨粉联合植入相比,CGF组新生骨在厚度上不足,外形不规则,可能与CGF吸收相对较快,过早失去支架作用有关。在镜下观察组织切片时,CGF+Bio-Oss骨粉的成骨质量最好,因此在牙周临床应用时,可采取CGF联合骨移植材料获得较好的再生效果^[9]。

3 CGF在临床上的应用

3.1 CGF应用于促进骨再生

CGF临床应用的报道目前较多集中在种植术前期或者同期提升术区骨量。在能够获得稳定骨再生空间的病例中,可以考虑单独使用CGF,如上颌窦提升术。

部分病例报道了在上颌窦提升术+种植术中单独使用CGF代替传统骨移植材料,大都获得了充足的新生骨量。Kim等^[10]共报道10例患者,植入16枚种植体;Sohn等^[11]报道了53例,共植入113枚种植体。术中将CGF团块单独置于上颌窦膜分离后所形成的空间里,种植体在术中同期植入。术后4~6个月后,种植体周围都观察到新生的牙槽骨,垂直向平均新增骨量在Kim等^[10]的报道中达到 (8.23 ± 2.88) mm, Sohn等^[11]的病例报道则达到了 (9.53 ± 2.64) mm,而且没有患者出现明显的术后反应。

在研究CGF影响骨整合的随机对照临床实验中, Pirpir等^[12]共纳入40例上颌前牙种植病例,随机分为2组。试验组在种植体腔隙同期植入CGF膜,对照组不予处理,直接植入种植体,在术中、术后1周、术后4周通过共振频率分析方法评估种植体骨结合的程度。2组基线无差异,术后1周、术后4周试验组骨结合的程度都高于对照组($P < 0.05$),提示CGF可能在早期促进骨再生,加快骨整合。

除小型骨缺损之外,有病例报道颌骨囊肿术后在直径4~5 cm骨缺损中单独填塞CGF,术后6个月骨缺损几乎全部被新生骨充填。在不放置CGF的情况下,中大型的囊肿遗留的颌骨缺损往往需要2~5年的时间愈合^[13]。

在多个上颌窦提升术的临床对照实验中,自体血小板浓缩制品(鉴于应用于临床的时间因素,文中的数据主要来源于PRP)对比骨移植材料(包括Bio-Oss、 β -磷酸三钙、冻干同种异体骨),从术后的种植体成功率和术区骨组织形态测量的结果来分析:部分文献结果支持自体血小板浓缩制品的临床骨再生效果优于骨移植材料,但是一部分实验是在愈合早期对结果进行比较,而且有相当一部分文献没有观察到显著差别。在软组织愈合和减少术后不良反应方面有大量报道自体血小板浓缩制品的优越性,但是没有量化^[14]。

CGF即使在上颌骨量严重不足的种植病例中也可以单独使用。但是考虑到CGF材料本身为胶冻状,在术中同期植入且种植体难以固位的情况

下,需要和其他骨移植材料联合使用。

3.2 CGF 应用于 GTR 术

目前 CGF 用于 GTR 术时多与 Bio-Oss 骨粉联合。在 CGF 用于临床的实验中,CGF 与 Bio-Oss 骨粉联合对比单独应用 Bio-Oss 骨粉在新生骨量上显示出良好的早期优势,CBCT 显示术后 1~3 个月种植体颈部新骨的厚度、密度都明显高于对照组。除了成骨的早期优势,还可以看到 CGF 促进术区软组织愈合的作用,CGF 组手术创面的红肿、压痛、渗出都比其他组别少,术后 6 个月牙龈退缩量也相对要少^[15]。

CGF 运用于 GTR 术时,与上颌窦提升术和颌骨囊肿术中缺损的充填有一定区别。后两者在种植体和上颌窦膜之间,或者是囊肿术后的颌骨缺损内都有稳定的再生空间,可以考虑单独使用 CGF 作为诱导再生的材料。

GTR 术多数情况下缺少类似的条件,为了防止膜的塌陷,有钛网加强型屏障膜和联合骨移植材料两种方法维持膜下的空间,临床上多采用屏障膜+骨移植材料的方法^[16-17]。临床上发现 Bio-Oss 骨粉在术后 3~5 个月后仍在术区位点有部分残留^[16],可以继续发挥支撑作用,在骨粉中混合 CGF,既中和了 CGF 吸收快的缺点,又发挥了细胞因子的作用,协同促进牙周组织再生,愈合速度快,术后反应小,具有临床应用价值。但是 GTR 术中能将 CGF 膜直接用作屏障膜材料,防止出现降解速度和牙周愈合速度的不匹配。

临床上应注意 GTR 的适应证选择:术区患牙无咬合创伤;垂直性骨吸收在Ⅲ度内;残留骨壁数目多;骨缺损窄而深;牙龈组织较宽且厚,则临床附着水平和骨量增加显著。环状骨缺损、水平型骨吸收和Ⅲ型根分叉病变则再生效果较差^[18]。

目前探讨 CGF 应用的文献不多,而早期的 PRP、PRF 已经有了大量的临床实验支持。在Ⅱ度根分叉病变、重度牙周炎骨下袋的手术治疗中,PRP、PRF 的植入在探诊深度、附着丧失的减少及牙槽骨的再生上有着肯定的效果^[2]。

CGF 在临床上刚刚进步,临床试验少见。北京大学口腔医院在治疗牙周骨下袋的随机临床对照实验中,在完善的基础治疗和对咬合创伤位点完成咬合调整后,选取 31 个探诊深度 ≥ 6 mm,骨缺损深度 ≥ 3 mm 的牙,随机分配到两组进行手术,其中试验组 CGF+Bio-Oss 骨粉植入骨缺损区,对照组仅植入 Bio-Oss 骨粉。术后 1 年,从探诊深度的下降、

附着水平的升高以及骨缺损区硬组织的充填情况三个方面评估,两组相对于基线都有明显的好转,CGF 联合 Bio-Oss 组探诊深度的降低和附着水平的提高上分别为 (4.2 ± 1.3) mm 和 (3.7 ± 1.3) mm,明显高于 Bio-Oss 组的 (3.0 ± 1.6) mm 和 (2.4 ± 1.1) mm, $(P < 0.05)$ ^[19]。乔静等^[20]在治疗下颌磨牙Ⅱ度根分叉病变的临床对照试验中发现,CGF+植骨术后 1 年在基线基础上垂直附着获得和骨量增加都显著高于单纯植骨。在蔺世晨等^[21]的临床对照试验中,在上颌前牙区行拔牙位点保存术,试验组采用 CGF+Bio-Oss 骨粉,对照组在拔牙术后让其自然愈合。试验组术后 6 个月的骨板高度较接近术前,部分病例甚至有所增加,附着龈充足,达到了位点保存的目的。对比之下,术后 6 个月对照组的骨板高度和宽度比术前明显减少,牙槽嵴有不同程度萎缩,附着龈较窄。孙俊毅等^[22-24]等的报道中都选择了使用 CGF 联合 Bio-Oss 骨粉做位点保存的方式,术后都观察到了良好的效果,为后期的治疗提供了良好的基础。

3.3 CGF 应用于牙周膜龈手术

牙周的膜龈手术多适用于牙龈萎缩的患者,目前公认效果较好的术式是结缔组织移植瓣+冠向复位瓣术,但是因为需要开辟新术区取结缔组织瓣,在临床上有时单独采用冠向复位瓣术(coronally advanced flap, CAF)的术式。

但是膜龈术后牙龈退缩的风险有时难以避免,在治疗 Miller I-Ⅲ型的临床对照实验中,随访中,从术后 6 个月到术后 5 年,CAF 手术位点牙龈的退缩量不断增加,术后第 5 年的龈缘(唇颊侧正中)已经位于釉牙本质界根方 0.8 mm^[25]。

在治疗 Miller I-Ⅱ型牙龈萎缩的左右半口随机对照的临床试验中,术后 6 个月,CGF+CAF 在角化龈厚度上较基线增加 (0.32 ± 0.10) mm,明显高于单独 CAF,在角化龈宽度的改善上,CGF 组角化龈宽度较基线增加 (0.58 ± 0.53) mm,显示了独有的优势,对照组则没有明显变化^[26]。牙龈颊舌向的厚薄,也就是牙周生物型或者牙龈生物型,与牙周再生性手术后的预后有关,普遍认为厚型牙龈术后退缩风险低,预后好^[27]。在膜龈手术中可以考虑将 CGF 压制成膜植入,可能会减少术后牙龈退缩。

综上所述,材料性能、体外实验、动物实验以及临床试验已经充分证明了 CGF 可以很好地诱导牙周组织再生。在生物安全性、再生术后的早期

优势以及增加患者术后舒适度上,CGF有着突出的优点。在临床上选择CGF运用于牙周组织再生时需要注意适应证,在缺少稳定再生空间的病例中,可以联合其他生物材料弥补CGF吸收较快的弱势,充分发挥协同作用,以达到快速高质量的组织再生效果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Rodella LF. Platelet preparations in dentistry: How Why Where When?[J]. *World J Stomatol*, 2015, 4(2): 39.
- [3] Chen FM, An Y, Zhang R, et al. New insights into and novel applications of release technology for periodontal reconstructive therapies[J]. *J Control Release*, 2011, 149(2): 92-110.
- [4] Chen FM, Zhang M, Wu ZF. Toward delivery of multiple growth factors in tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(24): 6279-6308.
- [5] 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.
- [6] Dohan Ehrenfest DM, De Peppo GM, Doglioli P, et al. Slow release of growth factors and thrombospondin - 1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies[J]. *Growth Factors*, 2009, 27(1): 63-69.
- [7] Kim TH, Kim SH, Sándor 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.
- [8] 高秀秋,程焕芝. 浓缩生长因子对体外培养牙周膜细胞的实验研究[C]//第十届全国牙周病学学术会议, 2014: 72.
- [9] 高莹. 自体浓缩生长因子(CGF)在犬牙周组织缺损再生中的研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, et al. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration[J]. *Int J Implant Dent*, 2017, 3(1): 7.
- [13] Mirković S, Djurdjević M, Mirković T, Pugkar T. Application of concentrated growth factors in reconstruction of bone defects after removal of large jaw cysts--the two cases report[J]. *Vojnosanitetski Pregled*, 2015, 72(4): 368-371.
- [14] Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S, et al. Effect of autologous growth factors in maxillary sinus augmentation: a systematic review[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2013, 15(2): 205-216.
- [15] 罗三莲,童昕,高太智,等. 浓缩生长因子复合Bio-Oss骨粉对前牙三壁骨缺损患者种植疗效及新骨形成的影响[J]. *山东医药*, 2015, 58(33): 8-10.
- [16] 周磊,徐淑兰,黄建生,等. 引导骨组织再生技术在牙种植修复中的临床应用研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2007, 21(3): 234-236.
- [17] 万蕾蕾,钮晓勇,宋萌. 牙周引导组织再生技术在牙周病治疗中的应用[J]. *口腔医学*, 2006, 36(1): 73-74.
- [18] Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery[J]. *J Clin Periodontol*, 1996, 23(6): 548-556.
- [19] Qiao J, Duan J, Zhang Y, et al. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects[J]. *Future science OA*, 2016, 2(4): FS136.
- [20] 乔静,段晋瑜,褚祎,等. 浓缩生长因子在下颌磨牙Ⅱ度根分叉病变再生治疗中的应用[J]. *北京大学学报:医学版*, 2017, 49(1): 36-42.
- [21] 蔺世晨,段少宇,朱静,等. 浓缩生长因子联合骨代用品在上颌前牙区拔牙位点保存中的临床应用[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(3): 451-456.
- [22] 孙俊毅,司微杭,刘瑾,等. CGF复合骨诱导活性材料在牙周炎患牙位点保存中的应用[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(6): 697-699.
- [23] 朱佳. 浓缩生长因子在美学区拔牙位点保存中的应用[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(3): 96-97.
- [24] 满云娜,刘菁,丁锐. 探讨CGF复合骨诱导活性材料在牙周炎患牙位点保存中的应用[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(28): 60-61.
- [25] Pini-Prato GP, Cairo F, Nieri M, et al. Coronally advanced flap versus connective tissue graft in the treatment of multiple gingival recessions: a split-mouth study with a 5-year follow-up[J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(7): 644-650.
- [26] Doğan ŞB, Dede FÖ, Ballı 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.
- [27] Chung DM, Oh TJ, Shotwell JL, et al. Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces[J]. *J Periodontol*, 2006, 77(8): 1410-1420.

(编辑 张琳)