

浓缩生长因子对上颌前牙区种植 骨增量术后反应的影响

于甜甜^{1,2,3} 刘金^{1,4} 尹俊景^{1,2,5} 许香娜^{1,2} 闫圣杰^{1,2} 兰晶^{1,2}

1.山东省口腔组织再生重点实验室;

2.山东大学口腔医学院·口腔医院种植科, 济南 250012;

3.烟台市口腔医院种植科, 烟台 264008; 4.山东大学口腔医学院·口腔医院修复科, 济南 250012;

5.河北医科大学口腔医院口腔颌面外科, 石家庄 050017

[摘要] **目的** 研究浓缩生长因子(CGF)对种植骨增量患者术后疼痛和肿胀的作用。**方法** 选择28例单颗上颌前牙缺失伴唇侧骨板缺损可同期植入种植体的患者, 随机分为2组, 每组14例, 试验组应用CGF行引导骨再生术, 对照组应用胶原膜行引导骨再生术, 分析对比两组患者术后疼痛和肿胀程度。术后疼痛采用视觉模拟评分(VAS)法测定, 肿胀程度根据肿胀范围划分4个等级。采用SPSS 23.0软件包对结果进行统计分析。**结果** 试验组和对照组患者疼痛VAS评分分别为 35.1 ± 22.5 和 47.0 ± 20.3 , 术后疼痛持续时间分别为 (2.1 ± 1.5) 、 (2.8 ± 1.0) d, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组无肿胀、轻度肿胀、中度肿胀、重度肿胀的百分比分别为21.4%、57.1%、21.4%、0, 对照组依次为7.1%、35.7%、35.7%和21.4%, 术后肿胀持续时间分别为 (2.4 ± 1.4) 、 (4.2 ± 2.2) d, 差异存在统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CGF的应用可以减轻患者术后肿胀程度, 缩短术后肿胀时间, 但对疼痛无明显作用。

[关键词] 浓缩生长因子; 引导骨再生术; 术后反应

[中图分类号] R 783 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.04.011



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Effects of concentrated growth factors on relieving postoperative reaction of guided bone regeneration in the esthetic zone Yu Tiantian^{1,2,3}, Liu Jin^{1,4}, Yin Junjing^{1,2,5}, Xu Xiangna^{1,2}, Yan Shengjie^{1,2}, Lan Jing^{1,2}. (1. Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration, Jinan 250012, China; 2. Dept. of Implantology, School & Hospital of Stomatology, Shandong University, Jinan 250012, China; 3. Dept. of Implantology, Yantai Stomatology Hospital, Yantai 264008, China; 4. Dept. of Prosthodontics, School & Hospital of Stomatology, Shandong University, Jinan 250012, China; 5. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2015HM065). Correspondence: Lan Jing, E-mail: kqlj@sdu.edu.cn.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of concentrated growth factors (CGF) on postoperative pain and swelling in patients with complex dental implants. **Methods** A total of 28 patients with single maxillary anterior teeth loss and labial orbital bone defect were recruited randomly and divided into two groups. Each group included 14 patients. The experimental group was applied with CGF membrane to guide bone regeneration, whereas the control group was treated with collagen membrane to guide bone regeneration. The postoperative pain degree and swelling degree were compared, and data were analyzed with SPSS 23.0 software. Postoperative pain was measured by visual analogue scale (VAS), and the degree of swelling was divided into four grades according to swelling range. **Results** VAS scores of patients in experimental and control groups reached 35.1 ± 22.5 and 47.0 ± 20.3 , respectively. The duration of postoperative pain in experimental and control groups totaled

(2.1 ± 1.5) and (2.8 ± 1.0) days, respectively. No statistically significant difference was observed between the two groups ($P > 0.05$). Percentages of non-swelling, mild swelling, moderate swelling, and severe swelling in experimental group

[收稿日期] 2019-02-27; **[修回日期]** 2019-05-25

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2015HM065)

[作者简介] 于甜甜, 住院医师, 硕士, E-mail: yttian@126.com

[通信作者] 兰晶, 主任医师, 博士, E-mail: kqlj@sdu.edu.cn

reached 21.4%, 57.1%, 21.4%, and 0, respectively, and those in control group were 7.1%, 35.7%, 35.7%, and 21.4%. Swelling duration reached (2.4±1.4) and (4.2±2.2) days in the experimental and control groups, respectively. A statistically significant difference was observed in the swelling degree of experimental and control groups ($P<0.05$). **Conclusion** The use of CGF can significantly reduce the degree of postoperative swelling and shorten swelling time but cause no significant effect on pain.

[Key words] concentrated growth factors; guided bone regeneration; postoperative reaction

浓缩生长因子 (concentrated growth factors, CGF) 是继富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白 (platelet rich fibrin, PRF) 之后的第3代血小板浓缩物, 富含大量与组织修复相关的生长因子、白细胞、血小板等, 同时由于其特殊的梯度离心制备过程, 使得这些因子滞纳在由纤维蛋白原缓慢聚合形成的类似于天然蛋白的三维网状结构中, 并缓慢释放, 从而维持较长时间的生物学效应^[1]。Canellas等^[2]认为, 纤维蛋白基质的独特结构及其含有的白细胞可能具有潜在的愈合作用, 从而降低与手术相关的并发症。

目前, 无论在位点保留、上颌窦底提升术、种植体骨结合、种植体周围骨缺损、牙周根分叉病变的治疗, 还是在第三磨牙拔除后牙槽嵴愈合中, 血小板浓缩物的应用均获得了良好的软硬组织增量效果^[3-6]。然而, 有关CGF对术后反应的影响还少有研究, 本文通过研究CGF在单颗上前牙同期骨增量种植手术中的应用, 探索其对患者术后反应的影响。

1 材料和方法

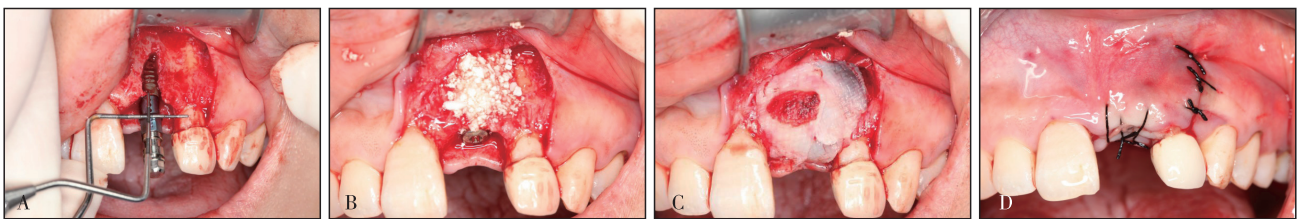
1.1 研究对象与分组

本研究经山东大学口腔医院伦理委员会批准 (批准编号20150303)。选择2015年7月—2017年12月在山东大学口腔医院就诊的28例单颗上前牙缺失可同期植入种植体的患者, 随机分为2组。14例患者纳入CGF组 (试验组), 14例患者纳入胶原膜组 (对照

组)。纳入标准: 1) 种植位点存在骨缺损, 种植体植入后唇侧骨板厚度 <1 mm或唇侧骨板出现骨开窗、骨开裂的病例; 2) 缺牙区近远中邻牙无急、慢性炎症性病变; 3) 牙周状况良好。排除标准: 1) 吸烟量每天超过10支; 2) 有高血压、糖尿病、心脏病等系统性疾病史; 3) 有抗凝药物、双磷酸盐药物服用史; 4) 有放射治疗或化学治疗史; 5) 不能保证依从性。所有符合纳入标准的患者均签署临床试验知情同意书。

1.2 临床操作过程

所有患者术前签署手术知情同意书。术前0.5 h预防性应用抗生素以及镇痛药: 头孢克洛缓释胶囊0.375 g; 奥硝唑0.5 g; 氨酚双氢可待因0.5 g。术前采用复方氯己定含漱液漱口2次, 每次15 mL含漱1 min。患者入手术室, 聚维酮碘消毒, 铺巾, 术区阿替卡因肾上腺素局部浸润麻醉, 于牙槽嵴顶正中做横行切口, 缺牙位点远中邻牙的远中轴角处做垂直附加切口, 剥离术区黏骨膜瓣, 平整骨面, 球钻定点, 先锋钻定向定深, 平行杆指示种植位置方向, 扩孔钻逐级备孔, 植入Straumann种植体, 安放覆盖螺丝。对种植体近远中及唇侧骨板去皮质化处理。CGF组将术前制备的CGF凝胶压制成膜, 将双层或4层CGF膜覆盖在Bio-Oss骨粉 (Geistlich Pharma AG公司, 瑞士) 表面进行引导骨组织再生; 胶原膜组采用胶原膜 (烟台正海生物科技股份有限公司) 和Bio-Oss骨粉进行引导骨组织再生。无张力下采用不可吸收线缝合创口, 压迫止血。CGF组手术过程见图1。



A: 种植体唇侧骨缺损; B: 植入骨粉; C: 覆盖4层CGF膜; D: 对位缝合。

图1 试验组手术操作过程

Fig 1 Operation process of the test group

术后给予常规医嘱, 口服头孢克洛缓释胶囊0.375 g、奥硝唑0.5 g, 每日2次, 服用3~5 d, 同时酌情服用镇痛药物 (氨酚双氢可待因0.5 g口服), 复方氯己定含漱液每天含漱3~4次, 含漱1周。

1.3 术后反应评价

1.3.1 评价方法 通过调查问卷分析患者术后反应程度^[7]。术后向患者讲明种植术后调查问卷的填写要求及方法, 并在仿头模上向患者演示肿胀程度的划分,

确认患者掌握区域划分方法后将调查问卷交予患者，并嘱患者按实际情况填好后于术后1周拆线时交回。调查问卷的内容见表1。

表 1 种植术后反应调查问卷

Tab 1 Questionnaire of postoperative response to implantation

调查项目	项目分类
性别	A: 男; B: 女
年龄/岁	依据患者年龄填写
手术时长/min	依据手术记录填写
术后抗生素服用时间/d	A: 0; B: <3; C: 3~5 (含3 d); D: 5~7 (含5 d); E: ≥7
术后漱口水服用时间/d	A: 0; B: <3; C: 3~5 (含3 d); D: 5~7 (含5 d); E: ≥7
服用镇痛药物次数/次	A: 0; B: 1; C: 2; D: 3; E: 4; F: 5; G: 6; H: 7
术后疼痛评估 (VAS评分)	根据疼痛程度记录VAS分值, 0代表无疼痛, 100代表难以忍受的剧痛
术后疼痛持续时间/d	A: 0; B: 1; C: 2; D: 3; E: 4; F: 5; G: 6; H: 7
术后肿胀范围	A: 无肿胀; B: 轻度, 肿胀局限于鼻翼至两侧口角; C: 中度, 肿胀局限于瞳孔连线的垂直线内侧; D: 重度, 肿胀超过以上限度
术后肿胀持续时间/d	A: 0; B: 1; C: 2; D: 3; E: 4; F: 5; G: 6; H: 7
满意度评价 (VAS评分)	根据满意程度记录VAS分值, 0代表极不满意, 100代表非常满意

注: 术后疼痛和满意度均采用视觉模拟评分法 (visual analogue score, VAS) 进行。

1.3.2 评价指标 1) 术后疼痛。采用VAS评分对术后疼痛进行评估。在问卷上为患者提供一条100 mm长的线段, 即0~100的分数范围, 0代表无疼痛, 100代表难以忍受的剧痛, 分数越高疼痛程度越重。患者依据自己的主观疼痛感受在相应位置做标记。测量者通过测量0点到标记点的距离记录VAS评分。2) 肿胀范围。依据肿胀范围将术后肿胀程度分为4级, 具体分类方法见图2。A无肿胀; B轻度肿胀: 肿胀范围局限于鼻翼至两侧口角 (图2中红色区域); C中度肿胀: 肿胀范围在瞳孔连线的垂直线内侧 (图2中紫色区域); D重度肿胀: 肿胀范围超过以上限度。

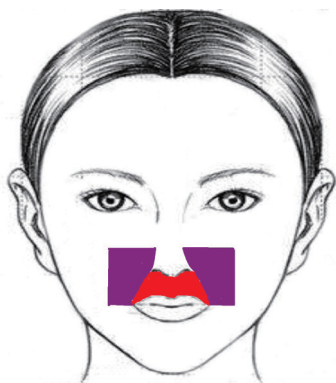


图 2 肿胀程度分级示意图

Fig 2 Degree of postoperative swelling

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对所得数据进行分析。对两组调查问卷各项指标 (性别、年龄、手术时间、疼痛、肿胀、满意度) 进行分析比较, 其中年龄、手

术时长、疼痛VAS评分、疼痛及肿胀时间、满意度均服从正态分布和方差齐性, 采用独立样本t检验; 性别、抗生素使用、漱口水使用、服用镇痛药物次数和肿胀程度不服从正态分布或方差齐性, 采用秩和检验。检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

CGF组中男性8例, 女性6例, 年龄 (33.9±10.7) 岁, 手术时长 (38.2±9.8) min; 胶原膜组男性9例, 女性5例, 年龄 (39.6±12.5) 岁, 手术时长 (36.4±12.0) min。经统计学检验, 两组在年龄和手术时长、术后服用抗生素、漱口水使用时间和服用镇痛药次数上差异均无统计学意义 (性别, $P=0.704$; 年龄, $P=0.200$; 手术时长, $P=0.658$; 抗生素服用时间, $P=0.184$; 漱口水含漱时间, $P=0.833$; 镇痛药服用次数, $P=0.592$)。种植术后6个月复诊, 28例种植体均获得良好的骨结合, 种植体的存留率为100%。

CGF组和胶原膜组患者疼痛程度的比较结果见表2, 虽然运用CGF的患者术后疼痛VAS评分较低且疼痛时间较短, 但两组之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

CGF组与胶原膜组术后肿胀持续时间分别为 (2.4±1.4) d和 (4.2±2.2) d, 术后肿胀程度的频率分布见表3。经统计学分析, CGF组患者肿胀程度轻于胶原膜组, 肿胀持续时间也短于胶原膜组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 2组术后疼痛程度的比较

Tab 2 Comparison of postoperative pain of two groups

组别	VAS评分	疼痛时间/d	P值
CGF	35.1±22.5	2.1±1.5	0.156
胶原膜	47.0±20.3	2.8±1.0	0.182

表 3 2组术后肿胀程度的频率分布

Tab 3 Frequency distribution of postoperative swelling of two groups n/%

组别	无肿胀	轻度肿胀	中度肿胀	重度肿胀
CGF	3/21.4	8/57.1	3/21.4	0/0
胶原膜	1/7.1	5/35.7	5/35.7	3/21.4

3 讨论

种植牙术后伴随不同程度的疼痛及面部肿胀是机体对创伤的一种正常生理性反应,但是术后疼痛、肿胀依然是影响患者术后生活质量的重要因素,尤其是唇颊面部的肿胀会给患者社交等方面带来诸多的不便。

临床上美学区牙齿缺失患者经常会伴有不同程度的骨量不足,引导骨再生同期植入种植体是治疗局部骨缺损的常用术式^[8]。相对于常规种植手术,这种手术需植入骨代用品,手术范围大且手术时间长,术后反应通常严重。如何积极、有效地减轻术后疼痛和肿胀反应从而改善患者术后生活质量,提高患者满意度是临床工作者亟待解决的难题之一。

CGF膜可以在体内降解不需要二次手术取出,减少患者的手术创伤和不适感,临床操作性能好,无需钛膜钉等辅助固位,术后创口裂开和膜暴露的风险低。相对于胶原膜而言,CGF特有的三维网状结构中滞纳的生长因子可以缓慢释放,释放时间7~28 d不等,可更好地促进成纤维细胞的增殖分化,促进软硬组织的愈合^[9]。同时,CGF被认为是一种自体移植物,可以完全无害降解,降解产物不会引起机体的任何炎症反应,也不存在着交叉感染的风险。然而,部分学者认为其降解速率过快,不足以起到屏障隔离的作用。动物实验研究^[10]显示,将纱布法压制的CGF膜植入大耳白兔背部皮下,前4周降解不明显,CGF膜的平均厚度变化的差异无统计学意义。范震等^[11]通过一项修复种植体周围骨缺损的临床研究发现,CGF膜和Bio-gide胶原膜可以获得相近的骨增量效果。通过大量临床以及机械性能等方面的研究^[11-15],众多学者认为,CGF膜可作为引导骨再生术中的屏障膜使用。本研究所有种植体均

获得了良好的骨结合,没有出现纤维愈合导致种植失败的病例。

Dohan等^[16]通过测定血小板浓缩物中各类细胞因子的含量,认为PRF具备一定的免疫调节功能,可以降低术后炎症反应,减少术后感染。目前针对血小板浓缩物是否可以缓解患者术后疼痛及肿胀的临床研究很少,并且大多局限于第三磨牙拔除术中。Canellas等^[2]在系统性回顾和Meta分析中阐明,PRF的使用不仅能明显减轻第三磨牙拔除术后的疼痛与肿胀,还可显著降低干槽症的发生。Ozgul等^[17]则指出,PRF可以减轻患者术后早期肿胀程度,但疼痛程度在任何时间段内均无明显差异。还有研究^[18-19]发现,PRF的使用可以明显减轻术后疼痛,但对肿胀无明显影响。由此可见,在有限的临床研究中,目前学者们得到的结论并不一致。

本研究对CGF组和胶原膜组患者术后疼痛、肿胀程度和持续时间进行比较,结果显示,应用CGF膜的患者术后疼痛VAS评分较低,疼痛时间较短,但两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。这不同于Canellas等^[2]系统回顾的结果。分析其原因可能在于:其一,国内外研究^[20-21]显示,种植手术术后疼痛程度明显低于拔牙术后,无论CGF应用与否患者的疼痛程度均较低;其二,所有患者术前预防性应用了镇痛药,可以缓解术后疼痛不适。

本研究结果显示,CGF的使用可以明显减轻患者术后肿胀程度,缩短术后肿胀时间。这与Ozgul等^[17]的研究结果一致。目前,关于CGF缓解术后肿胀的作用机制尚不明确。有学者^[16]认为,其作用原理与CGF纤维蛋白网格中缓慢释放的各种炎症因子在炎症反应中相互协调、相互制约密不可分,例如抑炎因子白细胞介素-4既可促进胶原纤维的合成,又可抑制促炎因子白细胞介素-1 β 介导的信号传导通路,从而减轻了术后肿胀程度,但具体机制仍有待于进一步研究。

综上所述,CGF的应用虽然对于缓解疼痛无明显作用,但是可明显减轻种植患者术后肿胀程度,缩短术后肿胀时间,减轻患者术后反应。

[参考文献]

- [1] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006, 101(3): e45-e50.
- [2] Canellas JVDS, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar

- surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(9): 1138-1146.
- [3] 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.
Qiao J, Duan JY, Chu Y, et al. Effect of concentrated growth factors on the treatment of degree II furcation involvements of mandibular molars[J]. *J Peking Univ (Health Sci)*, 2017, 49(1): 36-42.
- [4] Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, et al. Additional effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in sinus augmentation with deproteinized bovine bone mineral[J]. *Implant Dent*, 2015, 4(6): 669-674.
- [5] 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.
- [6] Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, et al. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study[J]. *Implant Dent*, 2013, 22(3): 295-303.
- [7] Raiesian S, Khani M, Khiabani K, et al. Assessment of low-level laser therapy effects after extraction of impacted lower third molar surgery[J]. *J Lasers Med Sci*, 2017, 8(1): 42-45.
- [8] Buser D. 20 years of guided bone regeneration in implant dentistry[M]. 2nd ed. New Malden: Quintessence Publishing Co, 2009: 115-116.
- [9] Öncü E, Alaaddinođlu EE. Effect of platelet-rich fibrin on osseointegration[J]. *Med Oral Patol Oral Y Cirug Bucal*, 2013, 42(10): 1265-1266.
- [10] 文超举. 三种不同压膜方法对CGF膜细胞因子释放以及降解的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
Wen CJ. A comparative study of CGF membranes made by three different compression methods on the effect of the releasing of growth factors *in vitro* and degradability *in vivo* [D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [11] 范震, 王方, 王佐林. 采用CGF进行引导骨组织再生术在上颌前牙区种植中的应用[C]//中华口腔医学会. 第八次全国口腔修复学学术年会论文汇编. 北京: 中华口腔医学会, 2014: 57.
Fan Z, Wang F, Wang ZL. Application of guided bone tissue regeneration with CGF in implantation of maxillary anterior teeth[C]//Chinese Stomatological Association. Paper compilation of the 8th National Annual Conference on Prosthodontics. Beijing: Chinese Stomatological Association, 2014: 57.
- [12] Ali S, Bakry SA, Abdelhakam H. Platelet rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review[J]. *J Oral Implantol*, 2015, 41(6): 746-753.
- [13] Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, et al. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience[J]. *Implant Dent*, 2011, 20(1): 2-12.
- [14] Bolukbasi N, Ersanlı S, Keklikoglu N, et al. Sinus augmentation with platelet-rich fibrin in combination with bovine bone graft versus bovine bone graft in combination with collagen membrane[J]. *J Oral Implantol*, 2015, 41(5): 586-595.
- [15] Isobe K, Watanebe T, Kawabata H, et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF)[J]. *Int J Implant Dent*, 2017, 3(1): 17.
- [16] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(3): e51-e55.
- [17] Ozgul O, Senses F, Er N, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial[J]. *Head Face Med*, 2015, 11: 37.
- [18] Bilginaylar K, Uyanik LO. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on surgical outcomes after removal of impacted mandibular third molars[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 54(6): 629-633.
- [19] Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan İ. Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes[J]. *Head Face Med*, 2015, 11: 25.
- [20] 石倚天, 似蜜思. 牙种植术和牙拔除术、根管治疗术的疼痛对比评估[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(5): 515-517.
Shi YT, Si MS. Evaluation of pain experienced in implant insertion, teeth extraction and root canal therapy: a VAS assessment[J]. *Clin Edu Gener Pract*, 2014, 12(5): 515-517.
- [21] Urban T, Wenzel A. Discomfort experienced after immediate implant placement associated with three different regenerative techniques[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2010, 21(11): 1271-1277.