

浓缩生长因子在口腔引导骨再生治疗中的应用价值研究

姚博文

西安新城联合佳医口腔门诊部 陕西 西安 710000

摘要: 本研究回顾了浓缩生长因子的来源、生物学特性及促进组织修复的原理, 发掘其刺激干细胞增殖和成骨分化, 促进骨细胞增殖和分化及减少炎症反应和调节血管生成的能力。通过回顾其在口腔引导骨再生的治疗应用尝试, 发现在拔牙位点保存、GBR 手术、上颌窦提升、下颌阻生第三磨牙拔除术后等治疗中联合应用浓缩生长因子, 均达到了良好的成骨效果。本研究认为, 浓缩生长因子联合引导骨再生技术能够有效促进牙槽嵴软硬组织愈合, 降低术后反应, 提升成骨效果, 为种植体及天然牙的长期稳定创造良好条件, 值得临床推广借鉴。

关键词: 浓缩生长因子; 口腔骨缺损; 骨再生机制; 干细胞增殖; 血管生成

1 引言

近年来, 因牙周病及根尖周病导致患牙缺失的病例一直处于高发阶段, 此类病例往往伴随有牙周软硬组织缺失, 为后期修复造成难度。维持拔牙后牙槽嵴的稳定、骨缺损区域的引导骨再生成为了近年来牙周病学及种植学研究的重点。引导骨再生的重要因素是骨诱导、骨传导, 常规治疗中常应用人工骨粉、自体骨等方式促进骨组织愈合及再生, 但临床上单一使用往往不能达到理想的愈合效果^[1]。仍存在术后反应重、成骨效果不佳、感染风险大等情况。

浓缩生长因子 (Concentrated Growth Factors, CGF) 属第三代浓缩血小板制品, 富含 16 种生长因子^[2], 具有很好的修复作用, 并广泛用于口腔各个领域治疗。在引导骨再生治疗中, 成骨的关键在于成骨细胞和充足血供, 而 CGF 所释放的生长因子可促进干细胞的增殖和分化并诱导血管生成, 这也是其在口腔骨缺损修复中发挥重要作用的一个方面^[3]。

2 浓缩生长因子 (CGF) 促进组织修复的作用原理

2.1 浓缩生长因子 (CGF) 的发展历史

血小板作为一种多功能细胞, 不仅在血栓形成和止血中发挥作用, 而且在血管发生、组织修复和炎症过程中也扮演着重要的角色。1984 年, Assoion 等发现了人血浆中提取的富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 中含有多种生长因子。2001 年 Choukroun 及其同事则首次制备第二代浓缩血小板——富血小板纤维蛋白 (PRF)。浓缩生长因子 (CGF) 是 Sacco 于 2006 年首先研发, 由静脉血分离制备而成。其富含纤维蛋白凝块比 PRF 中的大得多, 而且更粘稠, 纤维蛋白的含量也更多。

2.2 浓缩生长因子 (CGF) 的来源和制备

浓缩生长因子 (CGF) 以自身静脉血为原料, 经离心将生长因子进行分离。首先采集 10ml 患者的静脉血, 注入试管中, 注满后勿摇动, 立即放入 Medifuge (Silfradent 意大利) 离心加速机的转筒中。设定制备程序变速离心后, 可见试管中分为三层 (最上层为血清, 中间纤维蛋白层, 底层为红细胞及血小板), 将血清分离出来, 并存储在特定的存储器皿中。中间层即为 CGF。

相对于 PRP、PRF 而言, CGF 的主要优势首先在于对生物活性物质的浓缩度更高, 生物学活性更强; 同时也在于 CGF 能被制成液态、凝胶态等多种性状, 大大拓展了其临床应用途径, 尤其是可实现注射、湿敷、覆盖、填塞等使用方式的联合运用。

2.3 浓缩生长因子 (CGF) 的生物学特性

CGF 离心出的纤维蛋白可组成三维聚合物, 形成立体网状支架, 有效滞纳血小板及各种生长因子, 包括血小板衍生生长因子 (PDGF)、转移生长因子- β (TGF- β)、类胰岛素生长因子 (IGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF) 以及成纤维细胞生长因子 (FGF、骨形成蛋白 (BMPs) 等, 并在 28 天内缓慢释放^[4], 从而诱导干细胞的分化, 促进细胞增殖和迁移, 促进血管生成、调节细胞凋亡, 诱导形成的新生组织。CGF 纤维蛋白凝胶中含有大量的白细胞, 具有抗炎和抗感染能力, 其高浓度的抗感染因子有效降低了术后感染的风险^[5]。因而在多种生物因子的作用下, CGF 能够促进口腔软硬组织缺损修复, 并减轻炎症反应, 促进术后恢复。

3 浓缩生长因子 (CGF) 促进骨干细胞增殖和分化及促

进血管生成的作用

3.1 浓缩生长因子对干细胞增殖和分化的影响

干细胞是一类生长期细胞,具有自我更新、增殖和分化成为成熟骨细胞的能力。而 CGF 中的 TGF- β 主要来自血小板的脱颗粒作用,是一种强有力的纤维化因子,释放出 TGF- β 1、EGF 和 PDGF 等,可影响多种细胞如骨髓间充质细胞、成骨细胞的增殖和分化过程,从而促进口腔骨缺损的修复。PDGF 是骨缺损部位最早出现的生长因子之一,是一类具有促进有丝分裂和生物趋化的因子,尤其在创伤骨组织中呈现高效表达状态,帮助骨细胞增殖,进而促进骨生成。IGF 通过刺激前成骨细胞和成骨细胞,进而增进软骨和骨基质的生成。此外,CGF 还可以通过调节骨细胞外基质的代谢来增强骨细胞的功能。除此之外,CGF 纤维蛋白支架结构还能够影响干细胞的迁移和黏附,增强细胞与基质的相互作用,从而促进干细胞在缺损处的定植和生长。

3.2 浓缩生长因子在口腔骨缺损修复中血管生成的作用

口腔骨缺损条件下的引导骨再生是常见的口腔外科手术,提升 GBR 手术的成骨效率成为近年来口腔种植领域研究的热点。血管生成是骨细胞发育的关键环节之一,血流的缺乏会抑制骨细胞的发育和再生。CGF 释放出的 VEGF 和 FGF 等生长因子可以通过一系列信号通路,促进新血管的生成和生长,并吸引其他细胞进入到骨缺损区,从而更好地促进口腔骨缺损的愈合。

4 浓缩生长因子促进血管生成和口腔骨缺损修复中的应用

目前 CGF 已广泛应用于拔牙位点保存、上颌窦内外提升、即刻种植、引导骨再生、牙周组织再生等领域。在临床实践中,CGF 成功实现了人类口腔骨缺损的修复,并且相较于传统的治疗方法,CGF 能够更好地促进干细胞分化,从而促进骨组织愈合,提高治疗效果^[6]。

在拔牙位点保存与 GBR 手术中,将低替代率骨粉材料与 CGF 进行混合,可以大大减少牙槽嵴水平及垂直向骨吸收,有效提升成骨率并缩短成骨时间。有学者对比了 CGF+Bio-0ss 骨粉混合物与单一 Bio-0ss 骨粉进行拔牙位点保存手术,术后即刻、术后 6 个月通过 CBCT 测量比较两组间牙槽嵴骨高度、宽度的变化,软组织创面愈合率、术后疼痛以及新骨外形轮廓的评分进行位点保存效果的评价发现,牙槽嵴吸收率显著低于单纯使用 Bio-0ss 骨粉。将 CGF 压成膜状作为屏障膜覆盖于创口可显著降低感染率,并促进上皮组织爬行替代及血管化进程,从而保护骨粉与自体骨的结合^[7]。

在即刻种植中,由于拔牙窝较大导致窗口关闭困难,

颊舌侧翻瓣后拉拢缝合会造成唇颊侧骨板吸收和角化龈减少,取结缔组织瓣或角化龈移植虽可解决问题,但会造成二次创伤。CGF 联合胶原膜关闭创口可促进形成上皮覆盖及血管化进程,并可与种植体表面微小螺线形成良好结合,以缩短愈合时间^[8]。

而在上颌窦提升手术中,WANG 等^[9]利用比格犬制备上颌窦窦壁开窗模型,将 CGF 与 Bio-0ss 骨粉混合物与单独使用 Bio-0ss 骨粉情况进行对比,前者达到显著的成骨效果。也有学者在进行上颌窦提升手术时将 CGF 单独使用衬于上颌窦底黏膜并同期植入种植体,术后 6 个月见种植体周围有新骨形成,说明 CGF 具有良好的骨诱导性和骨传导性。

在第三磨牙拔除术中,最常见的并发症包括了疼痛、肿胀、感染等情况。有学者研究指出第三磨牙拔除术后使用 CGF 可明显减轻术后肿胀疼痛情况,CGF 有利于下颌第三磨牙拔除术后第二磨牙远中骨缺损、CAL 及患者面部肿胀度的改善。将骨替代品和自体血制品浓缩生长因子混合后填塞拔牙窝,通过对比附着丧失情况发现,CGF 可促进邻近第二磨牙远中的牙周愈合^[10]。

在牙周 CTG 手术中,CGF 常与人工骨粉混合使用,较单独使用骨粉材料时显现出显著的成骨优势,同时也看到 CGF 促进术区软组织愈合,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。尽管不同研究之间存在差异,但大多数研究都观察到其积极作用,包括牙周袋深度降低、临床附着水平增加以及牙周缺损区域骨再生^[11]。

5 结语

本文介绍了浓缩生长因子(CGF)在口腔骨缺损种植中引导骨再生的机制探索。通过对 CGF 的来源和制备、生物学特性、应用以及对干细胞增殖和分化以及血管生成的影响机制进行探讨,说明了 CGF 在口腔骨缺损修复中的重要作用。通过列举临床应用研究发掘其在口腔引导骨再生领域的应用潜能。CGF 不仅可以扮演外源性生长因子的角色,同时也可以诱导体内细胞产生内源性生长因子,此特性为其在生物学和医学方面的应用提供了无限的可能性。特别是在在牙齿移植及骨组织再生修复领域功绩显著。

CGF 的制取方法简便易取,创面小,节省患者治疗费,具有良好的生物相容性,针对口腔领域中常见的骨缺损问题,CGF 不仅具有良好的耐受性,同时也具有快速并稳定的修复效果,适合临床推广使用。

参考文献:

[1] 高峰,王捷熙,韩颖.富血小板血浆应用于创伤修

复的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17 (03):

[2]Veronica B,Christopher H,Dinker P, et al. Growth Factors Release From Concentrated Growth Factors: Effect of β -Tricalcium Phosphate Addition. [J]. The Journal of craniofacial surgery, 2018, 29(29).

[3]Dong-Seok S,Jeong-Uk H,Dong-Ho K, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. [J]. Implant dentistry, 2011, 20(5).

[4]. Comparing osteogenic effects between concentrated growth factors and the acellular dermal matrix[J]. Brazilian Oral Research, 2018, 32(32).

[5]Xianli W ,Guoqing W ,Xibo Z , et al. Short-Term Evaluation of Guided Bone Reconstruction with Titanium Mesh Membranes and CGF Membranes in Immediate Implantation of Anterior Maxillary Tooth[J]. BioMed Research International, 2021, 2021.

[6]代酉丽, 蒋孝添, 李丛华. 浓缩生长因子促进干细胞成骨分化的研究进展 [J]. 重庆医学, 2022, 51(12): 2131-2135.

[7]Mert T,Berkem A,Burak Ç, et al. Effects of single- and double-layered resorbable membranes and platelet-rich fibrin on bone healing. [J]. Clinical oral investigations, 2018, 22(4).

[8]Francisco I,Fernandes H M,Vale F. Platelet-Rich Fibrin in Bone Regenerative Strategies in Orthodontics: A Systematic Review[J]. Materials, 2020, 13(8).

[9]Wang F,Sun Y,He D, et al. Effect of Concentrated Growth Factors on the Repair of the Goat Temporomandibular Joint[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016, 75(3).

[10]Shoufu S,Xiaodong X,Zhongxiao Z, et al. A novel concentrated growth factor (CGF) and bio-oss based strategy for second molar protection after impacted mandibular third molar extraction: a randomized controlled clinical study[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1).

[11]闫福华, 袁志瑶. 牙周再生的困境、关键要素及研究进展 [J]. 口腔医学研究, 2023, 39(06): 473-478. DOI:10.13701/j.cnki.kqxyj.2023.06.001.