

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.008

浓缩生长因子促上颌窦底骨增量和窦底黏膜修补的研究进展

邱韵歌 肖晗 文勇

【摘要】 上颌窦位于上颌骨内，呈金字塔形，体积为12~15 cm³。由于其特殊的结构和位置，上颌窦底提升术在植入材料、术式选择及并发症处理方面面临不断更新与挑战。浓缩生长因子（CGF）作为第3代血小板浓缩物，具有致密的网格结构，缓慢释放生长因子，使组织愈合过程趋于自然，可有效促进软硬组织再生及创口愈合。近年来，CGF凭借其独有的优势在口腔种植领域占有一席之地，并已广泛应用于上颌窦底提升术。本文就其在上颌窦底骨增量和窦底黏膜修补的相关研究进行综述，以期CGF的临床应用提供可靠的理论依据。

【关键词】 浓缩生长因子；上颌窦底提升术；种植；黏膜穿孔；窦底黏膜修补

Research progress on application of concentrated growth factors in maxillary sinus augmentation and sinus mucosal repair

Qiu Yunge, Xiao Han, Wen Yong. Department of Oral Implantology, School and Hospital of Stomatology, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Shandong Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration, Shandong Engineering Laboratory for Dental Materials and Oral Tissue Regeneration, Jinan 250012, China

Corresponding author, Wen Yong, E-mail: wenyong@sdu.edu.cn

【Abstract】 The maxillary sinus is pyramid-shaped with a volume of 12-15 cm³, located in the maxilla. Due to its special structure and location, maxillary sinus elevation is faced with challenges of bone graft materials, surgical methods and management of complications. Concentrated growth factors (CGF) is the third generation of platelet concentrate with a dense grid structure, which can slowly release growth factors, make the tissue healing process tend to be natural, and effectively promote the regeneration of bone and soft tissues. In recent years, CGF has been adopted in dental implantation with unique advantages, and widely applied in maxillary sinus elevation. In this article, research progresses on CGF in the maxillary sinus augmentation and sinus mucosal repair were reviewed, aiming to provide a reliable theoretical basis for the application of CGF.

【Key words】 Concentrated growth factor; Maxillary sinus elevation; Implant; Mucosal perforation; Sinus mucosal repair

上颌窦底提升是解决上颌后牙区因牙槽骨吸收、气化等问题造成骨量不足的常规方案，包括侧壁开窗上颌窦底提升和经牙槽嵴顶上颌窦底提升，通过分离窦底黏膜与窦底骨板从而提供骨增量的空间，而是否植骨、使用何种移植材料以及术中并发症的处理一直是上颌窦底提升争议的热难点问题。

浓缩生长因子（CGF）是由 Sacco 首先研发的第三代血浆提取物，通过差速离心获得。相较于第一、二代血浆提取物，CGF 具有更多的生长因子、更高的抗张强度和更好的黏性^[1]。且无需添加

任何生化试剂，避免了交叉感染及免疫排斥反应。近年来，CGF 已广泛用于口腔种植的软硬组织再生，为进一步探讨其在上颌窦底提升中的应用，本文对 CGF 的作用机制及其具体应用形式等做一综述。

一、CGF 的成分及作用机制

1. 生长因子

CGF 中包含血小板衍生生长因子（PDGF）、转化生长因子-β1（TGF-β1）、血管内皮生长因子（VEGF）、类胰岛素生长因子（IGF）、纤维细

基金项目：山东大学临床研究培育项目（2020SDUCRCC006）；山东大学临床医学科技创新计划（202019053）

作者单位：250012 济南，山东大学齐鲁医学院口腔医学院 口腔医院种植科 山东省口腔组织再生重点实验室 山东省口腔生物材料与组织再生工程实验室

通信作者，文勇，E-mail: wenyong@sdu.edu.cn

胞生长因子 (FGF) 及表皮生长因子 (EGF) 等, 可以促进细胞聚集并活化间充质干细胞和成纤维细胞等, 组织一系列复杂的生理行为, 促进组织修复、血管重建和组织再生^[2]。

2. 纤维蛋白

CGF 中的纤维蛋白连接交错, 形成的三维网状结构作为支架黏附白细胞及血小板团块, 这一疏松的多孔网格可以结合并保护其中的生长因子, 缓慢释放生长因子以维持较长时间的生物学效应, 并促进细胞迁移。

3. CD34⁺ 细胞

Rodella 等^[3]验证了 CGF 中 CD34⁺ 细胞的存在。CD34⁺ 细胞在血管维持和新生血管中发挥重要作用^[4]。

4. 白细胞

目前对于 CGF 中白细胞的具体作用尚无统一结论。CGF 中白细胞的存在可以调节纤维网架结构中生长因子的释放速度。但亦有学者认为 CGF 中白细胞浓度的增加可能会加剧术后早期的炎症反应^[5]。

二、CGF 的临床应用形式

1. CGF 凝胶

离心后样本呈现 3 层液面分层: 最上层为贫血小板血浆, 中间层为 CGF 及底层为红细胞, 其中 CGF 层及红细胞层呈连续的凝胶, 使用时用无菌剪刀剪断。

2. CGF 膜

将 CGF 凝胶经挤压塑形可以制备出具有一定形态、弹性及韧性的 CGF 膜。文超举等^[6]分别采用压膜器法、纱布法和注射器法制备 CGF 膜, 结果显示 3 种方式获得的 CGF 膜其性能及生长因子的释放均无统计学差异。CGF 膜虽比 CGF 凝胶降解速度稍快, 但体外释放的 VEGF、TGF- β 和 PDGF 等生长因子并无统计学差异, 且 CGF 压成膜之后的纤维网格结构更为致密, 更具韧性。

3. CGF 渗出液

CGF 凝胶在挤压过程中分离渗出的液体为 CGF 渗出液 (CGFe)。制取时将 CGF 凝块压缩 1 min 后, CGF 凝块转化为 CGF 膜的同时, CGFe 从固体纤维蛋白膜中分离出来。

4. CGF 冻干

CGF 冻干是将新鲜的 CGF 凝胶在真空冷冻干燥器中冷冻过夜, 使用时磨碎单独或混合其他材

料使用。这种储存方式有利于血小板浓缩物长期保持活力^[7]。

三、CGF 在上颌窦底提升中的应用

1. 促上颌窦底骨增量

理想的骨移植材料要求具有良好的骨传导、骨诱导和骨再生能力。CGF 的纤维蛋白支架保证了良好的骨传导性, 其富含的生长因子及骨形成蛋白可以诱导间充质干细胞分化为成软骨细胞或成骨细胞, 从而形成新骨^[89]。血小板浓缩物具有的 3 个标准特性: 作为支架、作为生长因子的来源以及含有活细胞, 使其成为临床实践中组织再生的理想材料^[7]。现已证实, CGF 有助于获得种植体周围垂直骨增量, 并显著提高新生骨的质量^[10]。但目前对于其在上颌窦底提升中到底是单独使用还是联合使用尚无统一结论。

1.1 单独使用

Kim 等^[11]在上颌窦内提升中将 CGF 凝胶单独置于上颌窦膜分离后所形成的空间里, 术后 23.8 周窦底平均骨高度提升 (8.23 ± 2.88) mm。Sohn 等^[12]在 61 例侧壁开窗上颌窦提升中仅放入 CGF 凝胶, 同期植入 113 颗种植体, 平均提升高度 (9.53 ± 2.64) mm, 术后 10 个月, 种植体的成功率为 98.2%。Kurtzman 等^[13]在上颌窦外提升中, 将取下的上颌窦侧壁骨板浸泡在 CGFe 中备用, 并用多层 CGF 膜包裹突入上颌窦腔内的种植体根部, 直至充满种植体周围整个区域, 术后 3 个月获得了明显的骨增量效果。一项系统研究表明, 在上颌窦底提升术中单独使用血小板浓缩物有利于提高种植体存活率, 促进骨再生及软硬组织愈合, 但由于缺少随机对照试验, 目前尚没有足够的证据证明血小板浓缩物作为唯一的移植材料使用时, 能获得较其他骨移植材料更佳的成骨效果^[14]。然而 Shetty 等^[15]发表了相反的实验结论, 发现在上颌窦外提升时仅使用 CGF 凝胶平均骨提升高度, 显著小于未加任何移植物组, 并推测此差距是由 CGF 的早期降解造成。

1.2 联合其他移植材料使用

CGF 可以与其他骨移植材料如自体骨、同种异体骨、羟基磷灰石、 β -磷酸三钙、胶原蛋白及抗氧化物等联合使用。其独特的纤维网状支架与另一种材料支架的结合改变生长因子释放的动态, 提供更多的空间界面以供细胞的依附及迁移^[16]。研究证实 β -磷酸三钙促进 CGF 中生长因子尤其是

BMP-2 和 BMP-7 的释放^[17]。与胶原蛋白及异种小牛骨混合可以释放更多的 PDGF 和 FGF^[18]。CGF 与 Bio-Oss 骨胶原混合形成的黏性骨可以稳定材料,防止各种宏观和微观运动,促进组织愈合,增加骨密度和新生骨量^[19-20]。此外,血小板浓缩物与自体移植物混合对骨组织的生成有协同促进作用,这得益于自体移植物中丰富的骨髓间充质干细胞。

刘瑞敏等^[21]采用 CGF 凝胶联合 Bio-Oss 骨粉行上颌窦侧壁开窗提升术,术后 6 个月 CGF 与 Bio-Oss 骨粉联合使用组,其骨密度增长速率显著高于未添加 CGF 组。Forabosco 等^[22]发现 CGF (70%) 与异种骨 (30%) 联合使用大大降低了术后疼痛和肿胀,可以作为异种骨移植材料的替代品,从而降低临床成本并减少术后不适。Adali 等^[23]对 10 位需要双侧上颌窦外提升的患者一侧使用同种自体骨材料,另一侧使用同种自体骨混合 CGF,术后即刻骨提升高度无统计学差异,但 6 个月后发现,添加了 CGF 的一侧骨高度的降低量明显较小,证明 CGF 可以有效地维持移植物的体积和新骨稳定性。

由此可见,CGF 单独或其他骨移植材料联合使用均有效地提升了上颌窦底骨高度。单独使用 CGF 可以避免使用自体骨造成的第二术区,避免由于使用异体、异种或合成材料造成的感染排异等潜在并发症,是一种安全经济的骨替代材料。然而骨的形成及改建是一个漫长而复杂的过程,由于上颌窦特殊的解剖结构,对骨移植材料维持稳定提升空间的能力有一定要求,基于 CGF 降解快、空间维持时效短的考量,CGF 在上颌窦中的单独使用应由有经验的医师严格筛选合适的病例。综上,CGF 在上颌窦内是单独应用还是联合使用,应该根据上颌窦的大小、形态,上颌窦黏膜的状态以及植入时机等因素进行综合考虑。建议在上颌窦宽度 <10 mm 且同期植入植体时单独使用 CGF,而在延期植入或上颌窦宽度 >10 mm 时,将 CGF 与其他骨替代材料联合使用以获得更稳定的空间维持能力。

2. 窦底黏膜修补

2.1 封闭侧壁开窗窗口

侧壁开窗上颌窦底提升的骨窗可以使用游离骨块或生物屏障膜覆盖。CGF 膜抗拉伸强度高,可阻挡软组织长入骨内,发挥屏障膜的作用。王娜等^[24]对 120 例患者行侧壁开窗上颌窦底提升,术中在颊侧骨壁开窗处覆盖 Bio-Gide 胶原膜,将

CGF 膜覆盖在 Bio-Gide 胶原膜外以关闭骨窗,可以稳固植骨材料,防止材料流失,从而有利于新骨形成。CGF 作为屏障膜,释放的生长因子引导未分化的间充质细胞趋化、黏附和分化到骨缺损表面,依靠纤维蛋白支架,逐渐增殖、矿化和融合骨成分,实现新骨形成的目标,通过恢复血运增强修复和再生过程,还可有效缓解术后疼痛、肿胀等不适,促进软组织愈合^[25-27]。CGF 膜作为屏障膜,可以在体内降解,无需二次手术取出,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。但也有学者认为,单独使用 CGF 作屏障膜,因其降解速度快,并不能达到理想的屏障效果,而与胶原膜联合使用,亦未有明显的加成效果^[28]。

2.2 修复上颌窦黏膜穿孔

上颌窦黏膜穿孔是上颌窦提升手术常见的并发症,常发生于上颌窦黏膜较薄或上颌窦中隔处。一项体外研究发现 CGFe 对于上颌窦黏膜细胞的增殖和迁移有明显促进作用,为 CGF 修复上颌窦黏膜穿孔提供了理论依据^[29]。史衍康等^[30]对 15 例上颌窦黏膜穿孔的患者进行修补,术中将 CGF 凝胶填塞入种植窝内,并用 CGF 膜置于创面牙槽嵴顶后缝合创口,术后穿孔消失,牙龈和牙槽骨愈合良好。而临床上更常见的是 CGF 膜直接覆盖穿孔来进行修复,对于术中 < 5 mm 的穿孔,先覆盖 CGF 膜,表面与 Bio-Gide 膜光滑面贴和,形成双层膜或单独使用 CGF 膜修复 2 mm 穿孔,均取得了良好的修复效果^[23-24]。一篇系统综述表示血小板浓缩物通过释放生长因子激活血管系统,促进血管生成,其高强度纤维蛋白网防止移植物颗粒游离到上颌窦腔内,并且建议当穿孔在 5~10 mm 之间,使用可吸收胶原膜配合血小板浓缩物,在促进穿孔闭合的同时促进组织再生^[31]。因此,了解穿孔的确切大小对于制定正确的治疗计划至关重要。穿孔的大小决定了 CGF 能否有效修复穿孔以及最终应用形式。

四、小 结

综上所述,CGF 来源于自体,安全经济,已被证实可以在上颌窦底提升术中提高骨再生速率,缩短材料骨愈合时间,避免诸多术后并发症,有效性得到了广泛的认可。其主要应用形式是作为骨移植单独或联合使用,关闭上颌窦外提升入路,覆盖上颌窦黏膜预防或修复穿孔。但单独使用吸

收较快会导致过早失去支架的作用,空间维持能力不足,慎用在牙槽嵴过于宽大的病例。而且目前对于CGF在上颌窦底提升术中的临床研究样本量过少,缺乏长时间的随访观察,其远期效果需要进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Mehta M. Concentrated growth factor: a review. *Int J Dent Oral Sci*, 2020 : 799-803.
- [2] 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*. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 5876.
- [3] Rodella L F, Favero G, Boninsegna R, et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*, 2011, 74 (8): 772-777.
- [4] Dai Y, Han X H, Hu L H, et al. Efficacy of concentrated growth factors combined with mineralized collagen on quality of life and bone reconstruction of guided bone regeneration. *Regen Biomater*, 2020, 7 (3): 313-320.
- [5] Torul D, Omezli M M, Kahveci K. Evaluation of the effects of concentrated growth factors or advanced platelet rich-fibrin on postoperative pain, edema, and trismus following lower third molar removal: a randomized controlled clinical trial. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2020, 121 (6): 646-651.
- [6] 文超举, 刘春影, 裴婷婷, 等. 3种不同压膜方法对浓缩生长因子膜细胞因子释放及降解的影响. *口腔医学*, 2019, 39 (10): 889-894.
- [7] Ding Z Y, Tan Y, Peng Q, et al. Novel applications of platelet concentrates in tissue regeneration (Review). *Exp Ther Med*, 2021, 21 (3): 226.
- [8] Rochira A, Siculella L, Damiano F, et al. Concentrated growth factors (CGF) induce osteogenic differentiation in human bone marrow stem cells. *Biology (Basel)*, 2020, 9 (11): 370.
- [9] Hashimoto K, Kaito T, Furuya M, et al. *In vivo* dynamic analysis of BMP-2-induced ectopic bone formation. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 4751.
- [10] Lokwani B V, Gupta D, Agrawal R S, et al. The use of concentrated growth factor in dental implantology: a systematic review. *J Indian Prosthodont Soc*, 2020, 20 (1): 3-10.
- [11] Kim J M, Sohn D S, Bae M S, et al. Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. *Implant Dent*, 2014, 23 (2): 168-174.
- [12] Sohn D S, Heo J U, Kwak D H, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent*, 2011, 20 (5): 389-395.
- [13] Kurtzman G, Javi K, Nadi M, et al. Utilization of concentrated growth factor as a sole sinus augmentation material. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent*, 2018, 1 (3): 95.
- [14] Ortega-Mejia H, Estrugo-Devesa A, Saka-Herrón C, et al. Platelet-rich plasma in maxillary sinus augmentation: systematic review. *Materials (Basel)*, 2020, 13 (3): 622.
- [15] Shetty M, Kalra R, Hegde C. Maxillary sinus augmentation with concentrated growth factors: radiographic evaluation. *J Osseointegr*, 2018, (4): 109-114.
- [16] Tabatabaei F, Aghamohammadi Z, Tayebi L. *In vitro* and *in vivo* effects of concentrated growth factor on cells and tissues. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108 (6): 1338-1350.
- [17] Bonazza V, Hajistilly C, Patel D, et al. Growth factors release from concentrated growth factors: effect of beta-tricalcium phosphate addition. *J Craniofac Surg*, 2018, 29 (8): 2291-2295.
- [18] Yu M, Wang X, Liu Y, et al. Cytokine release kinetics of concentrated growth factors in different scaffolds. *Clin Oral Investig*, 2019, 23 (4): 1663-1671.
- [19] 张莹莹, 吴桂萍. 浓缩生长因子联合 Bio-Oss 骨胶原修复种植体周围骨缺损的效果观察. *现代实用医学*, 2021, 33 (1): 77-79.
- [20] Sureshbabu N M, Ranganath A, Jacob B. Concentrated growth factor-surgical management of large periapical lesion using a novel platelet concentrate in combination with bone graft. *Ann Maxillofac Surg*, 2020, 10 (1): 246-250.
- [21] 刘瑞敏, 鄢明东, 黄文秀, 等. 上颌窦侧壁开窗提升术中应用CGF的骨增量影像学评价与临床对照研究. *口腔医学研究*, 2021, 37 (2): 162-166.
- [22] Forabosco A, Gheno E, Spinato S, et al. Concentrated growth factors in maxillary sinus floor augmentation: a preliminary clinical comparative evaluation. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent*, 2018, (1): 2-7.
- [23] Adali E, Yuce M O, Gunbay T, et al. Does concentrated growth factor used with allografts in maxillary sinus lifting have adjunctive benefits? *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79 (1): 98-108.
- [24] 王娜, 曲哲, 周宏志, 等. CGF在上颌窦外提升术中的临床应用效果评价. *口腔医学研究*, 2018, 34 (2): 186-189.
- [25] Fang D, Long Z, Hou J. Clinical application of concentrated growth factor fibrin combined with bone repair materials in jaw defects. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78 (6): 882-892.
- [26] Nivedhitha M S, Jacob B, Ranganath A. Concentrated growth factor: a novel platelet concentrate for revascularization of immature permanent teeth-a report of two cases. *Case Rep Dent*, 2020, (12): 1329145.
- [27] Özveri Koyuncu B, Işık G, Özden Yüce M, et al. Effect of concentrated growth factor (CGF) on short-term clinical outcomes after partially impacted mandibular third molar surgery: a split-mouth randomized clinical study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2020, 121 (2): 118-123.
- [28] 杨益, 沈铭, 路萌萌, 等. CGF/PRF尚不能成为引导骨再生术中的必选项. *口腔医学*, 2019, 39 (7): 642-644.
- [29] 王菲, 王佐林. 浓缩生长因子对人工颌窦黏膜细胞增殖迁移影响的实验研究. *口腔颌面外科杂志*, 2019, 29 (1): 17-22.

- [30] 史衍康, 胡立华, 韩晓辉, 等. 浓缩生长因子在上颌窦穿孔修补术中的应用观察. 山东医药, 2017, 57 (7): 95-97.
- [31] Díaz-Olivares L A, Cortés-Bretón Brinkmann J, Martínez-Rodríguez N, et al. Management of schneiderian membrane perforations during maxillary sinus floor augmentation with

lateral approach in relation to subsequent implant survival rates: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*, 2021, 7 (1): 91.

(收稿日期: 2021-07-07)

(本文编辑: 郑巧兰)

