



新型胶原基质在美学区种植同期行引导骨再生术中的应用可增加组织厚度：一项可行性研究

Novel Collagen Matrix to Increase Tissue Thickness Simultaneous with Guided Bone Regeneration and Implant Placement in Esthetic Implant Sites: A Feasibility Study

Vivianne Chappuis, Kamal Shahi, Ramona Buser, Edi Koller, Tim Joda, Mauricio Reyes, Daniel Buser

原载 Int J Periodontics Restorative Dent 2018, 38: 575-582. (英文)

贾凌璐 译 徐欣 审

摘要

本系列病例的目的，是将一种新型可吸收胶原基质（collagen matrix, CMX）应用于美学区种植同期行引导骨再生（guided bone regeneration, GBR）术中，评估其在8周愈合期内增强组织厚度的安全性和可行性。使用超声波装置测定种植位点和邻牙的软组织厚度。通过连续数字表面模型叠加牙周参数评估整体组织轮廓变化。牙周参数和患者相关结果显示无显著变化。GBR联合新型CMX使得植入部位的软组织厚度在8周后显著增加1.56mm，且从4周到8周软组织没有显著减少。整体组织轮廓在距粘膜边缘5mm处增加最为显著，与种植体肩部区域的组织增加相对应。8周后邻牙未见受到影响。

1 引言

目前的口腔研究旨在更好地了解牙槽骨愈合和组织再生的生物学过程，最终目标是提高患者的治疗效果。虽然软组织形态在上颌前部实现美学成

功中起着至关重要的作用，但在临床研究中拔牙后软组织量的改变带来的影响并没有得到足够重视。牙缺失后组织出现的生理和结构变化危及硬组织和软组织的完整性。虽然我们对美学部位的软组织增量技术了解有限，但许多外科技术表明种植体周围

译者单位 山东省口腔组织再生重点实验室 山东大学口腔医学院种植科
山东省济南市文化西路44-1号 250012

软组织的增量对于改善软组织颜色和质地有潜在益处。自体结缔组织移植 (Autogenous connective tissue grafts, CTG) 仍然是软组织增量的金标准。然而, 自体 CTG 也有缺点, 包括软组织体积收缩、移植物供区相关病变以及自体移植物的可用性有限等。

为了克服自体 CTG 的局限性, 最近的研究集中在软组织替代物的开发上。近年来, 一种新型可吸收胶原基质 (collagen matrix, CMX) (Geistlich Fibro-Gide Geistlich Pharma) 得到了发展(图1)。它通过化学弱交联来提高其力学性能。与非交联胶原基质相比, 这一特性增强了 CMX 的空间制造效果, 改善了血凝块的稳定性, 并为伤口愈合过程中宿主细胞的进入提供了足够的空间。在小鼠身上进行的临床前实验表明它能够促进组织整合和血管生成。目前尚没有关于种植时联合应用 CMX 与引导骨再生 (guided bone regeneration, GBR) 的临

床数据可以参考。这种技术可能不仅对软组织和骨再生有协同促进作用, 还可减少美学区种植修复的并发症。

2 材料与方法

2.1 研究设计

本研究设计为单因素、单中心的研究。需要在上颌中切牙位点进行种植、且唇侧骨板不足、可以进行 GBR 和联合 CMX 的软组织移植术的患者被纳入研究。该研究得到了瑞士伦理委员会的批准 (KEK.BE-NR071/ 13)。

根据以下纳入标准招募患者 (图 2): (1) 健康的牙周条件和全口菌斑评分 <25%; (2) 种植位点的条件允许实施早期植入种植体和 GBR; (3) 没有明显的疾病; (4) 年龄为 18 岁及以上。排除标准如下: (1) 具有会影响组织愈合的全身性疾病; (2) 吸烟; (3) 摄入免疫抑制剂、双磷酸盐或大

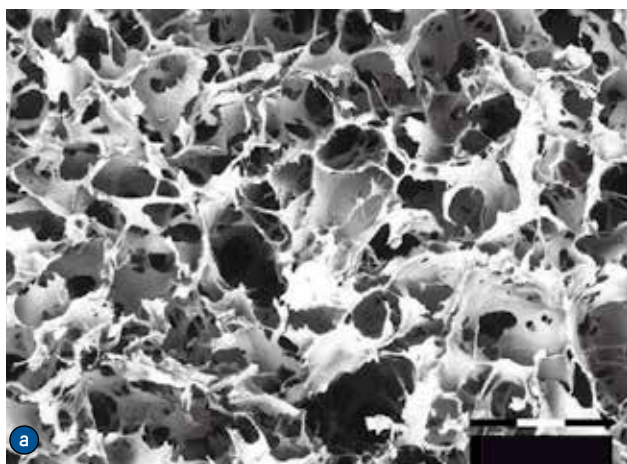


图 1 (a) 可吸收胶原基质的扫描电镜图像, 图像显示通过化学试剂的弱交联形成了三维结构, 可以提高其机械性能和空间制造能力。(b, c) 从横向 (b) 和轴向 (c) 观察可吸收胶原基质 (CMX) 的宏观结构。



筛选	术前 (第1次就诊)	手术 (第2次就诊)	4周 (第3次就诊)	8周 (第4次就诊)
信息	-2周 ± 3天	0天	4周 ± 3天	8周 ± 3天
纳入指标	知情同意			
排除指标	全口菌斑指数			
2/3型早期种植体植入	拍照	拍照	拍照	拍照
2D或3D影像学检查	PIROP	PIROP	PIROP	PIROP
阐述研究目的	印模		印模	
	牙周相关参数		牙周相关参数	
	OHIP 问卷		OHIP 问卷	

图2 研究的筛选和登记: 就诊次数, 时间安排, 检查参数。

剂量皮质类固醇; (4) 过去5年内有恶性病史; (5) 怀孕或哺乳。

2.2 临床和放射检查

对种植位点邻牙的四个部位进行下列临床参数的检测: 化脓、菌斑指数 (plaque index, PI)、龈沟出血指数 (sulcus bleeding index, SBL)、探测出血 (bleeding on probing, BoP)、探测深度 (probing depth, PD)、附着损失 (attachment loss, AL) 和唇侧角化粘膜带 (keratinized

mucosa on the facial aspect, KT) (图3)。筛选阶段的放射检查基于三维锥束计算机断层扫描 (CBCT), 视野为 $4 \times 4 \text{cm}$ (3D AccuTomo 170, Morita), 用于评估局部骨解剖和早期植入的可行性。

2.3 软组织厚度分析和患者报告结果

使用超声生物测量仪 (PIROP, Echo-son) 分析近中和远中邻牙以及种植位点的唇侧软组织厚度。在术前、愈合4周和8周时进行软组织厚度分析。

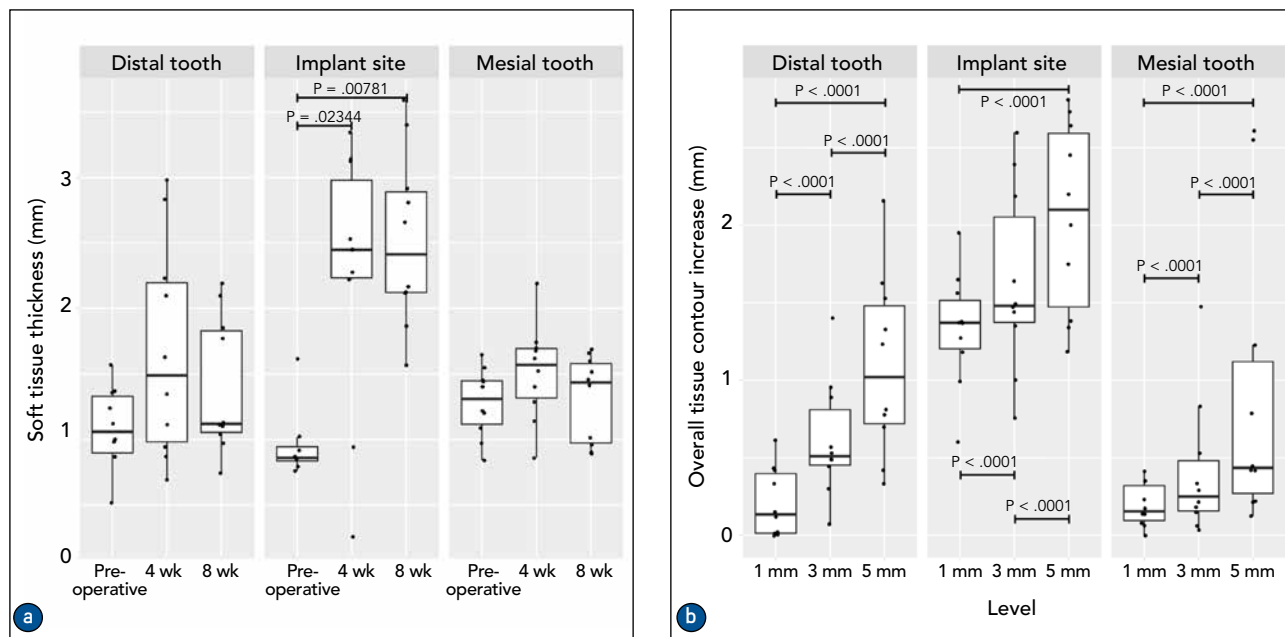


图3 (a) 使用 PIROP 分析软组织厚度。与近中和远中位点相比, 种植位点的软组织厚度显著增加。在种植位点, 8周时软组织显著增厚 1.56mm ($P=0.00781$)。软组织厚度在4周至8周之间没有明显的变化 ($P=0.54055$)。远中位点覆盖了胶原膜与 CMX, 显示了 0.06mm 的组织增量 ($P=0.22097$)。近中位点, 仅覆盖胶原膜, 组织增加了 0.13mm ($P=0.84570$)。

(b) 整个组织轮廓在8周时间内的增加: 所有位点皆在距离龈缘5mm处有最大的软硬组织增量: 种植位点增量为 2.1mm, 远中位点覆盖了 CMX 增量为 1.0 mm, 近中位点无 CMX 增量为 0.4mm。

每次检查都拍摄了照片来记录软组织的情况。使用口腔健康影响表 (Oral Health Impact Profile, OHIP) 分析患者口腔健康相关的生活质量, 从而评估对患者疗效。

2.4 连续数字表面模型叠加评估整体组织轮廓的增加

在手术和愈合 8 周期间, 记录唇侧组织的尺寸变化, 从而作为被组织整体轮廓变化的依据。采用 DI2MESH 软件, 采用解剖标志物对表面网格模型进行 IAIDL 对齐, 并创建表面网格模型 (图 4)。制取印模, 并创建表面网格模型。如前所述, 使用 DI2Mesh 软件依据解剖标志将表面网格模型严格对齐 (图 4)。

2.5 同期实施软硬组织增量的外科手术

沿邻牙做龈沟切口, 其中一个垂直释放切口位于尖牙远端。植入具有平台转移和亲水性表面的骨水平种植体 (图 5a 至 5d) (Bone Level SLActive, Straumann)。以种植体肩部为参考, 通过缺损的宽度、高度和深度来表征唇侧骨壁的完整性 (图 5e 和 5f)。植入种植体后行 GBR, 用局部采集的自体骨屑覆盖暴露的种植体表面, 再使用骨粉 (Bio-Oss, Geistlich) 和双层非交联胶原膜 (collagen membrane, CM) (Bio-Gide, Geistlich) 覆盖。随后, 将干燥的 CMX 覆盖于种植位点胶原膜上, 其唇侧延伸至远中邻牙 (图 5g 至 5i), 然后进行无张力伤口闭合 (图 5j 和 5k)。患者接受 3 次止痛药和抗生素预防治疗, 被建议用 0.2% 氯己定溶液冲洗 2 周。术后 2 周拆除缝线 (图 5i 至 5o), 4 周和 8 周后记录组织的变化 (图 5p 至 5s)。

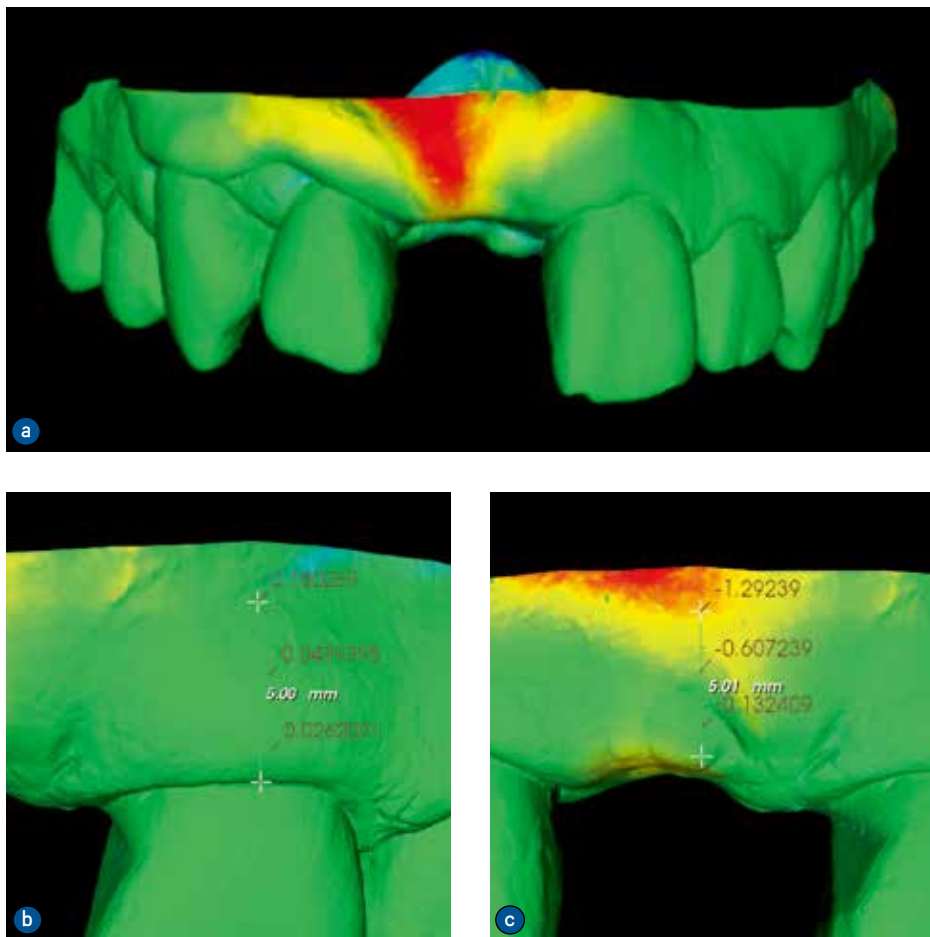


图 4 尺寸随时间变化的可视化图像。(a) 如前所述, 使用解剖标志和 Di2Mesh 软件对表面网格模型进行严格校准。(b, c) 将表面网格之间的距离表示为彩色编码图, 以使唇侧组织的增加可视化, 并分析邻牙位点 (b) 和种植位点 (c) 牙龈边缘 1、3 和 5 mm 处组织增量。

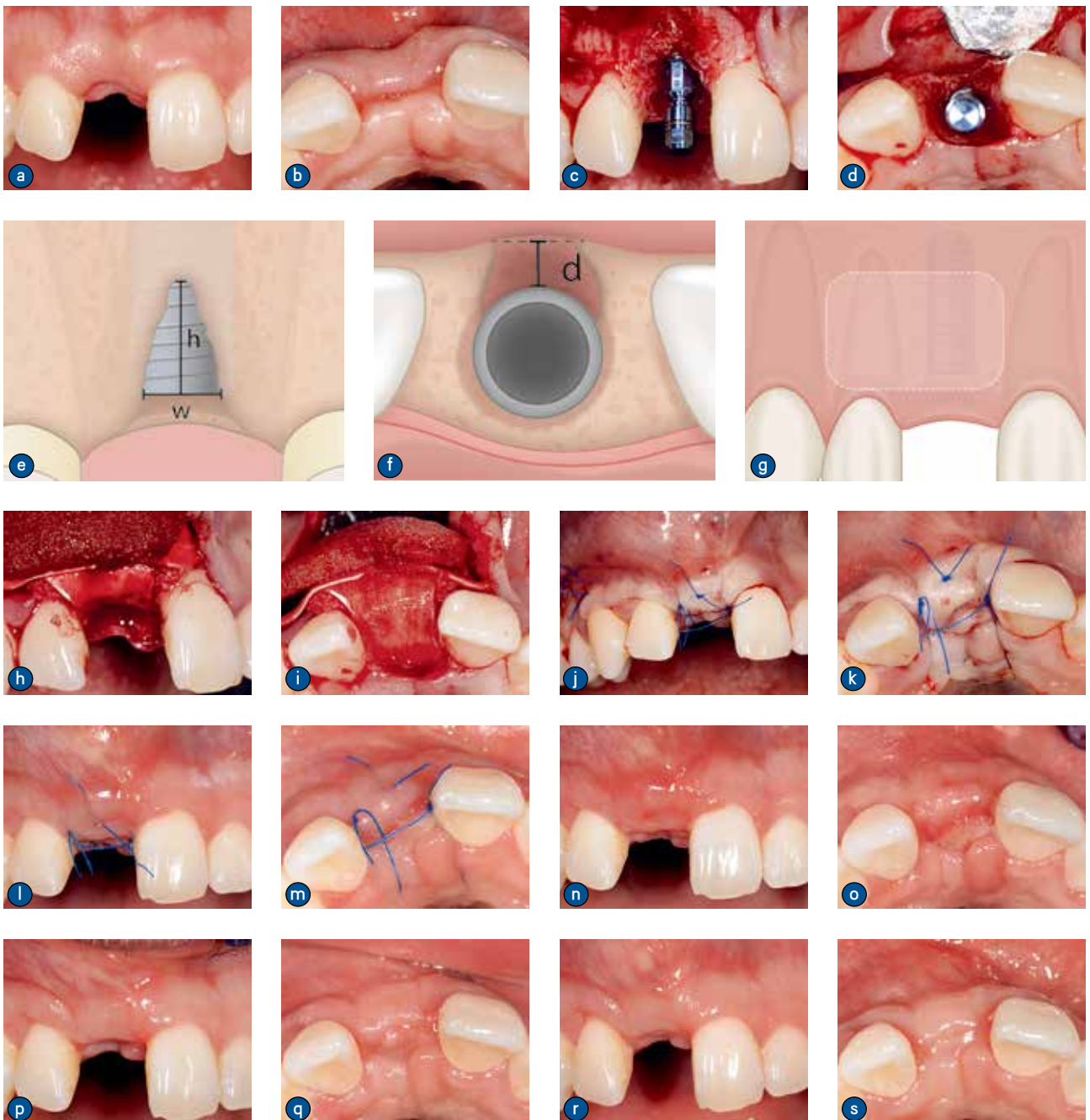


图5 外科手术。在愈合8周后 (a, b), 一个粘膜骨膜瓣被提起, 植入具有平台转移和亲水性表面的骨水平种植体 (c, d) (Bone Level Slactive, Straumann)。(e, f) 缺损分析和CMX定位。唇侧骨壁的完整性根据缺损宽度 (w)、高度 (h) 和深度 (d) 来确定, 以种植体肩部为参考。(G) 将CMX放置在目标位置并延伸至远中邻牙位置。因此, 我们获得了三个测试点: 无CMX的近中牙位点、有GBR和CMX联合的种植位点, 有CMX的远中牙位点。使用局部采集的自体骨屑覆盖暴露的种植体表面, 随后放置一层骨粉 (Bio-Oss, Geistlich)。再覆盖双层非交联胶原膜 (Bio-Gide, Geistlich)。随后, 使用剪刀或手术刀在干燥状态下修剪CMX。将CMX干燥地插入胶原蛋白膜顶部的表面, 随后用患者血液 (h, i) 浸泡。骨膜松解后, 获得无张力愈合 (j, k)。手术2周后拆线。在4周 (p, q) 和8周 (r, s) 的愈合时间评估软组织的愈合情况。

2.6 统计分析

用 Wilcoxon 符号秩检验进行配对两样本的比较, 用 Mann-Whitney-Wilcoxon 检验进行独立两样本比较。采用非参数 Brunner-Langer 模型对实际试验中的纵向数据进行了双向重复测量方差分析 (ANOVA)。P<0.05 被认为具有统计学意义, 通过简单的 Bonferroni 校正调整配对后比较。

3 结果

3.1 外科手术

研究人群由 3 名女性和 7 名男性组成, 平均年龄 46 岁 (± 17)。口腔卫生达到平均全口菌斑指数为 $14\% \pm 3.89\%$ 。所有位点均出现唇侧骨壁缺损, 需同期进行 GBR。缺陷尺寸为宽 $3.00 \pm 1.59\text{mm}$, 高 $3.40 \pm 3.53\text{mm}$, 深 $2.70 \pm 1.89\text{mm}$ (图 5e 和 5f)。骨缺损处移植的自体骨屑平均重量为 $191.1 \pm 62.78\text{mg}$ 。DBBM 的平均用量为 $384.6 \pm 129.62\text{mg}$ 。对 CMX 进行修剪, 平均长度为 18.8mm , 厚度为 3mm , 高度为 10.45mm 。除 2 名患者出现切口裂开但未暴露 CMX 外, 其余所有患者术后愈合稳定。总体而言, 未观察到严重不良反应和与设备相关的不良事件。在随访期间, 牙周参数没有显著变化。第 1 次就诊时的平均 OHIP 评分为 4.9 分, 第 4 次就诊时的平均 OHIP 评分为 29 分, 显示所有患者口腔健康状况良好。CMX 显示种植体 ($p=1.0000$) 和远中邻牙 ($p=0.3125$) 的角质化粘膜没有明显增加。

3.2 利用 PIROP 进行软组织厚度分析

8 周时, 植入部位组织增厚的中位数为 1.56mm ($p=0.00781$) (图 3a)。软组织厚度在 4 周和 8 周的时间之内保持不变 ($P=0.54055$)。远中位点, 被胶原膜和 CMX 覆盖, 组织增加了 0.06mm ($P=0.22097$)。近中位点, 仅被胶原膜覆盖, 增加了 0.13mm ($p=0.84570$)。方差分析显示, 与牙位点相比, 种植位点的软组织明显增加 ($p=0.0002$)。远中 (CM+CMX) 和近中 (CM) 牙位点的软组织增加无差异 ($p=0.52311$)。

3.3 组织增量与应用材料的关系

为了研究整体组织生长与应用材料之间的关系, 我们进行线性回归分析。首先, 将整体组织增量与 DBBM 及自体骨屑的应用的总量进行比较。最小二乘斜率显示无显著影响 ($p=7288$)。接下来,

将软组织的增加与 CMX 的厚度进行比较。同样, 应用 CMX 的厚度与软组织厚度的增加之间没有明显的关系 ($p=2599$)。

3.4 愈合 8 周后整体组织轮廓增加

我们对从手术至愈合 8 周期间唇侧所有骨和软组织变化进行了分析, 以了解在哪一个区域组织变化最明显。结果显示, 距牙龈沟边缘 5mm 处的组织增加最明显 ($p<0.0001$), 其达到了种植位点处 (CMX+GBR) 2.1mm , 远中邻牙 (CMX+CM) 1.0mm , 近中邻牙 (CM) 0.4mm (图 3b)。

4 讨论

本研究显示, 在美学区联合 CMX 及 GBR 的早期种植治疗中, 愈合 8 周后软组织厚度显著增加 1.56mm 。软组织厚度在 4-8 周之间保持不变。在离牙龈边缘 5mm 的距离处, 整体组织轮廓的增加最为显著, 与种植体肩部的组织厚度增加相对应。在整个治疗期间, 患者的 PROMS 没有增加, 显示出良好的患者接受度。这些结果表明联合使用 CMX 和 GBR 进行软组织增量是安全的, 表现为愈合早期软组织厚度和整体组织轮廓显著增加。

可吸收 CMX 被设计为自体结缔组织移植的替代品。低交联度的机械特性改善能使基质更好地承受机械应力, 模拟伤口愈合过程中的生物和机械环境, 并为宿主细胞的进入提供空间。目前的研究表明, 应用的 CMX 厚度与有效软组织厚度之间没有关系。我们只能假设 CMX 的厚度限制在一定的范围内时体积是稳定的, 软组织瓣闭合可能引起 CMX 的压迫。由于在 4 到 8 周之间没有检测到软组织厚度的减少, 因此 CMX 具有一定的稳定性。然而, 需要长期随访来验证当前组织的稳定性。由于交联已被证明对大鼠模型的跨膜血管生成有负面影响, 另外两位学者对这些 CMX 进行了临床前实验研究, 结果显示 90 天内大部分基质可以平稳替换。CMX 与 GBR 联合植入术的安全性和可行性与文献相符, 为进一步应用 CMX、降低患者不良反应发病率和减少手术时间提供了依据。

在临床研究中, 据报道使用 CTG 可使软组织厚度增加 0.35 到 3.2mm 。种植体植入同时应用脱细胞基质来源的同种异体膜而不行 GBR 时, 12 周后软组织厚度中位数增加了 2.0mm 。在最近的一项研究中, CMX 被应用于基台连接处, 并与 CTG 进行比较。90 天后, CMX 组显示唇侧软组织平均

增加 1.1mm, 与 CTG 组相比没有显著差异。这些发现与本研究一致, 显示软组织增加 1.56mm。此外, 在整个观察期内, 除了两处与顺应性有关的小裂口外, 其余 CMX 的应用均未造成明显的愈合和牙周健康问题。与近中位点仅用 CM 处理相比, 远中位点 CMX+CM 的处理使得组织厚度轻微增加, 但未达到统计学意义。这可能与 GBR 联合手术中 CMX 的拉幅效应或三角形皮瓣设计有关, 也可能是切口的暴露造成的。本研究中, OHIP 评分从 4.9 分到 2.9 分略有下降, 表明此种治疗的可接受性良好, 对生活质量的损害小。

本研究有几个局限性。首先, 应用 CMX 要求小心剥离骨膜, 这可能会导致并发症的增加。其次, 由于本研究被设计为评估安全性和可用性的可行性研究, 入选的患者数量很低。第三, 在离牙龈边缘 1 至 3mm 的冠状面组织增加也有研究价值, 因为其可以避免薄龈生物型患者可能出现的基台透色。最后, 在更大的研究人群中直接比较 CMX 和 CTG, 可以更直观地了解组织增加的有效性和不良反应的

发生。因此, 必须谨慎解释现有的结果。为了评价 CMX 软组织移植的长期稳定性, 需要进一步的研究。

5 结论

种植联合 GBR 与新型 CMX, 术后 8 周可以实现植入部位的软组织厚度显著增加 1.56mm, 且在 4 周至 8 周的愈合时间内没有显著减少。在距粘膜边缘 5mm 处, 整体组织轮廓的增加最为显著, 与种植体肩部区域相对应。随着时间的推移, 牙周参数和患者相关的结果没有明显的变化。

6 致谢

作者感谢瑞士沃尔胡森盖斯特利奇制药公司西比尔·胡伯的支持。作者感谢伯恩大学牙科医学院口腔外科的丹尼斯·温克尔曼女士和奥利维亚·布彻女士为患者提供护理。作者感谢迈耶博士(瑞士伯尔尼咨询公司)在统计分析方面的专业知识和支持。作者报告没有与本研究相关的利益冲突。