译文

富血小板血浆联合结缔组织移植术在牙龈退缩治疗中的应用

The use of platelet-rich plasma in combination with connective tissue grafts following treatment of gingival recessions

Sasha M Jankovic, Aleksic M Zoran, Lekovic M Vojislav, Dimitrijevic S Bozidar, Barry E Kenney

原载 PERIO, 2007;4(1):63-71(英文)

迟晓裴 译 欧阳翔英 审

摘 要

背景:富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)中的生物调节因子以一种细胞特有的方式调节细胞的增殖和分化,继而增强组织的修复和再生能力。已知PRP中浓缩的生长因子可上调细胞活动,进而促进体内牙周组织的再生。本研究旨在评价和比较激活的PRP加入结缔组织移植术(connective tissue graft, CTG)中治疗牙龈退缩的临床效果。

方法:基本手术方法是CTG和冠向复位瓣术所采用的方法。对15例Miller Ⅰ度或Ⅱ度牙龈退缩病损用CTG和PRP进行联合治疗(CTG+PRP组),在翻开龈瓣后,用激活的PRP凝胶涂抹牙槽骨及根面,将采集到的结缔组织亦先用PRP凝胶冲洗,再移植放置于裸露的根面上,缝合固定移植的结缔组织后,将龈瓣冠向复位,覆盖结缔组织。对相同患者的另外15例牙龈退缩病损,单纯采用CTG和冠向复位瓣术治疗(CTG组)。在膜龈手术前及术后6个月分别记录退缩垂直高度(VRD)、探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)以及角化组织宽度(KTW);并在术后第1、2、3周分别记录愈合指数(HI),以评价临床愈合状况。

结果:在CTG+PRP组,VRD平均值由(3.61 ± 0.70)mm显著降低至(0.30 ± 0.45)mm($P<0.01$)(平均根面覆盖达91.68%);在CTG组,VRD平均值由(3.45 ± 0.84)mm显著降低至(0.38 ± 0.48)mm($P<0.01$)(平均根面覆盖88.96%),但两组之间的差异无统计学意义。KTW测量结果显示,在CTG+PRP组,KTW由术前(1.32 ± 0.66)mm显著增加至术后6个月的(3.20 ± 0.54)mm($P<0.01$),CTG组由(1.41 ± 0.58)mm增至(2.55 ± 0.45)mm($P<0.01$),两组间的差异有统计学显著性($P<0.05$)。两组间PD及CAL降低值的差异无统计学显著性。术后第1、2周记录的HI值,CTG+PRP组[(3.11 ± 0.32) mm、(4.20 ± 0.27)mm]显著高于对照组[(2.25 ± 0.54) mm、(3.05 ± 0.38)mm]。

结论:本研究结果进一步证实了这两种方法在解决牙龈退缩问题中均是有效且具有高度可预测性的手术方法,PRP的加入可增加角化组织宽度,并可促进组织愈合。

关键词 牙龈退缩;生长因子;富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP);再生

译者 北京大学口腔医院牙周科
北京海淀区中关村南大街22号 100081

引言

获得显著牙周组织组织再生所支持的根面覆盖，已成为牙周成形手术的重要因素，已知富血小板血浆（platelet-rich plasma，PRP）内浓缩的生长因子可以上调细胞活性，继而促进体内的牙周组织再生。本研究目的在于评价和证实活化的PRP加入结缔组织移植术中治疗牙龈退缩中的临床作用。此外，本研究的重要目的之一是评价PRP促进伤口愈合的潜能。

牙龈退缩的存在同时伴有软硬组织的丧失。目前已有大量不同类型的牙周成形手术用以解决膜龈问题及覆盖裸露的根面。美学考虑是进行此类手术的常见原因。临床研究已评价了许多成形手术方法。在20世纪70年代，冠向复位瓣术和侧向转位瓣术是最常采用的手术方法。Miller证实厚的自体咀嚼黏膜移植技术（游离龈移植术）的成功率高，从此人们认为根面覆盖已成为一种可靠的方法。Miller的研究改变了牙周医师的观念，认识到，经过一次手术获得可预期的根面覆盖是可能的。然而，这类手术不是没有问题，美学效果通常并不很理想。为了解决这些问题，Raetzke及Langer提出了使用游离结缔组织的技术。这项技术解决了游离龈移植术的美学问题，效果依然具有可预测性。其他学者加入了不同的改进，如CTG与带蒂瓣移植或转瓣联合应用等。CTG的组织学研究显示，术后牙周组织再生情况不确定，仅有证据显示在手术区近根尖部份有很少量的牙槽骨形成。

获得有显著牙周组织再生支持的根面覆盖已成为牙周成形手术的一个理想目标。PRP来自于血浆，含有浓缩的血小板、纤维蛋白以及细胞粘附分子。将凝血酶和钙加至PRP中，PRP中的血小板可被激活，血小板颗粒释放多种生长因子；凝血酶和钙还可启动快速凝血过程。PRP在种植外科和牙周组织再生领域已得到广泛应用以及充分的研究。Okuda等证明PRP中含有高水平的血小板衍生生长因子、转化生长因子（TGF-β），可刺激成纤维细胞和成骨细胞增殖，但抑制上皮细胞的增殖。通过相同的方式，人们发现TGF-β也能促进成纤维细胞和成骨细胞增殖，同时抑制上皮细胞增殖。不仅如此，PRP中的纤维蛋白凝块可刺激高水平的I型胶原合成。鉴于PRP中含有高浓度血小板，人们期望其含有高浓度的生长因子，可加快或增强组织再生。将PRP与CTG手术联合应用可能会提高手术效果，并可能具有刺激牙周组织再生的潜能。

本研究是要评价在CTG治疗牙龈退缩中加入激活的PRP后其临床作用和效果。同时也希望比较使用和不使用PRP的软组织愈合和术后不适有无差异。

研究设计

来自Belgrade大学牙医学院牙周科的15位患者连续随机地参与了本项临床实验。其中有4位男性和11位女性，年龄介于18～45岁之间。在入选之前，所有患者完成一份常规问卷，从中得到患者的系统病史、年龄、性别、吸烟史等数据。所有患者均全身健康，无任何明显的系统性疾病病史。由同一位检查者对所有患者进行了全口牙及牙周检查，牙周炎患者被排除。所有患者接受了专业牙面清洁治疗，包括预防性洁治、必要的刮治和根面平整、以及口腔卫生指导。所有患者悉知本研究的性质，并签定了书面知情同意书。本研究获得了人类研究伦理委员会的批准。入选标准为：①存在双侧独立的或多处牙龈退缩的前牙或前磨牙，退缩龈缘距釉牙骨质界（CEJ）达2mm；②所有缺损均为Miller Ⅰ度或Ⅱ度（图1）；③所选牙齿为活髓牙，无充填体或充填体已去除，探诊无出血。

由一位经过校准的检查者在手术前及术后6个月进行检查收集资料，该检查者对手术治疗情况不知情，所有测量均由同一位检查者完成。实验或对照治疗的分配由掷硬币法随机分配。

图1 一位28岁的女性患者右上尖牙牙龈退缩5mm

所有15位患者均一侧接受CTG治疗，另一侧接受CTG+PRP治疗，两侧手术操作相匹配。获得满意麻醉后，对两组中的暴露根面均进行手工和超声洁治及根面平整，术前均用新鲜配制的四环素溶液（125mg四环素/ml生理盐水）处理根面。手术前，每位患者抽取血液50ml，自体PRP应用Curasan PRP（两次离心）系统收集。首次离心（2 400 rpm，10min）从血液中分离血浆（图2），血浆二次离心（3 600rpm，15min）将PRP与贫血小板血浆（PPP）分离（图3）。

手术第一步，受区沟内切口在暴露根面牙的CEJ或略冠方水平处斜向进入牙间乳头区，翻起全厚瓣，翻瓣超过膜龈联合，达到距骨开裂最根方5mm以上，然后锐分离龈瓣以获得更好的松弛，切口的近远中长度应包括相邻两牙的远中轴角。每例患牙均做近远中垂直松弛切口（图4）。用牙周探针大致测量出移植组织所需宽度，CTG的获取采用Bruno所述方法切取（图5）。在实验组（CTG+PRP组），结缔组织在受区放置固定前，先完全浸入PRP中（图6），然后将结缔组织放置在受区所需位置上，将裸露根面覆盖（图7），稳定后，缓慢滴加几滴无菌的纯化凝血酶（Thrombostat®，Parke-Davis）和10%$CaCl_2$混合液（图8），以启动凝血过程。在对照组（CTG组），移植的结缔组织不用活化的PRP处理。之后，龈瓣冠向复位至完全覆盖移植组织，垂直褥式缝合（图9），手术区放置牙周塞治剂。告知所有患者术后应用0.12%氯己定含漱3周，并遵从牙周膜龈术后常规指导。术后2周拆除缝线，评价两组的牙周临床指标。术前，用标准牙周探针测量下述指标，精确至0.5mm：

垂直牙龈退缩距离（VRD）：从CEJ到游离龈缘的距离（在暴露根面的中点测量）。

临床附着丧失（CAL）：CEJ至龈沟底的距离。

临床探诊深度（PD）：游离龈至龈沟底的距离。

角化组织宽度（KTW）：游离龈缘至膜龈联合的距离。

由同一检查者记录手术前及术后6个月的各项临床参数（图10），用愈合指数（healing index，HI）来评估临床愈合情况，分别于术后第1、2、3周记录愈合指数（HI）。HI分值根据牙龈的红色程度、是否存在肉芽组织、出血、溢脓以及上皮形成情况而定，HI分值为1～5，1代表愈合极差，5代表愈合

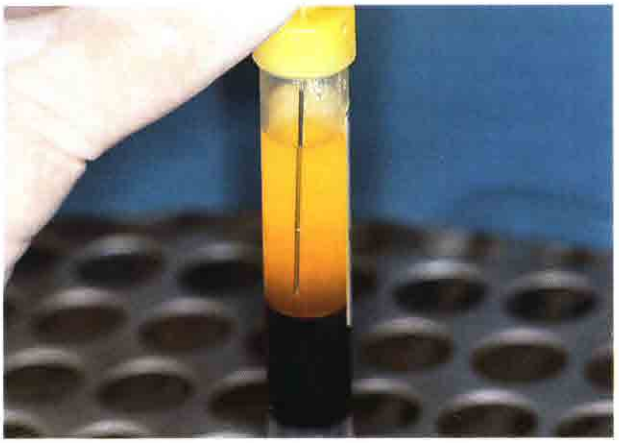


图2 血浆的分离（2 400 rpm，10min）

图3 将富血小板血浆和贫血小板血浆分离（3 600 rpm，15min）

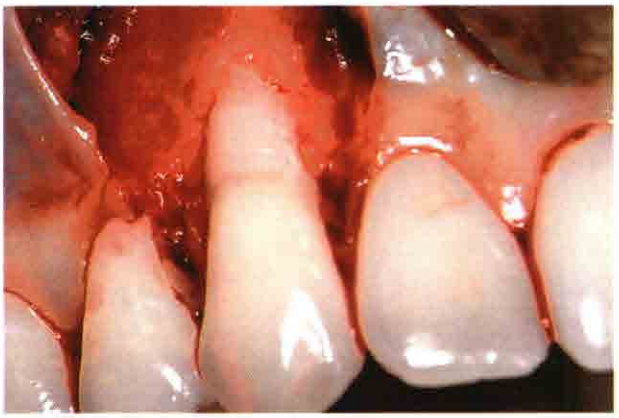


图4 在近中和远中作松弛切口，翻起全厚瓣

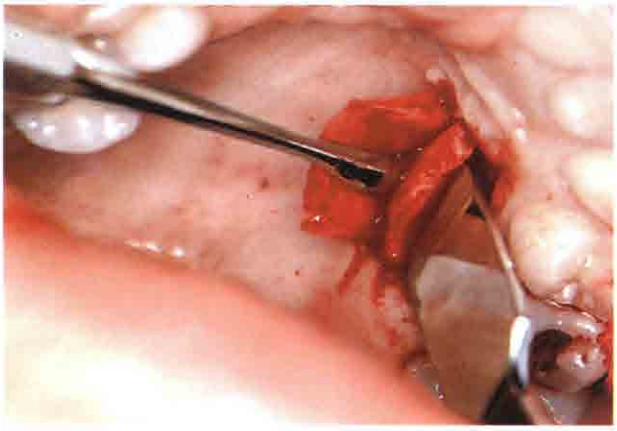


图5 从前磨牙腭侧区获取CTG

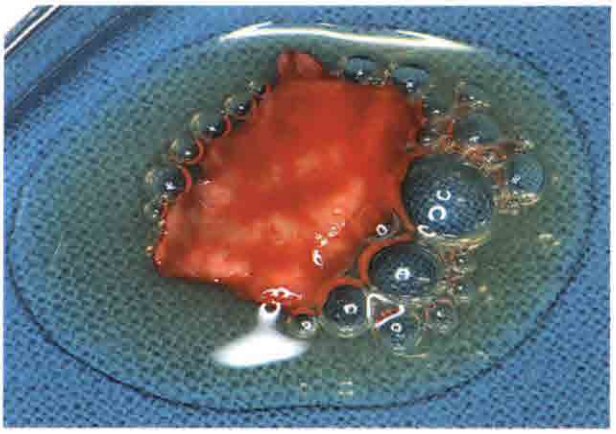


图6 用PRP处理CTG

图7 放置CTG并稳定在受区

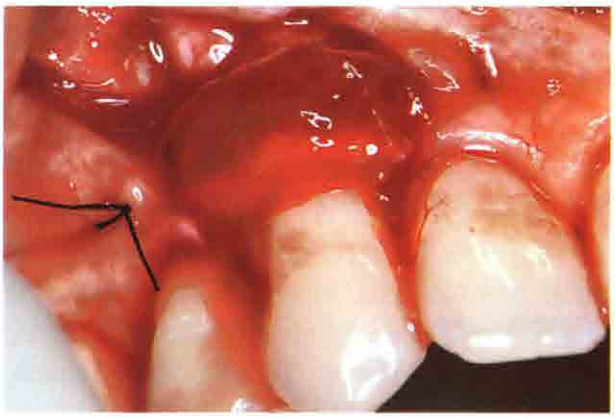


图8 活化的PRP在受区的应用

图9 龈瓣冠向复位，将移植的结缔组织覆盖、缝合

图10 术后6个月，获得完全的根面覆盖

极好。统计学分析数据的表达为平均值±标准差(SD)。应用配对t检验比较组内术前与术后42周各参数变化；非配对t检验比较组间术前与术后42周的各项参数。

用横线标定法测定了术后前7天的术后疼痛情况。左侧终点标记为无痛(0)，中点标记为疼痛(1)，右侧终点标记为剧烈疼痛(2)。应用Wilcoxcon检验比较术后疼痛程度。以上所有统计学比较显著性水平均为0.05。

结果

整个实验过程中未发现不良反应。

表1～3显示术前及术后6个月的评估结果。CTG+PRP组的VRD由(3.61±0.70)mm降至(0.30±0.45)mm，平均根面覆盖率为91.86%±10.65%；对照组VRD由(3.45±0.84)mm降至(0.38±0.48)mm，平均根面覆盖为88.96%±15.46%(图11)。CTG+PRP组的完全根面覆盖率达79.85%，对照组为74.56%。术前及术后6个月VDR在两组间的差异无统计学显著性(表3)。

CTG+PRP组的KTW由(1.32±0.66)mm增加至(3.20±0.54)mm，对照组由(1.41±0.58)mm增至(2.55±0.45)mm，两组中KTW获得[CTG+PRP：(1.88±0.71)mm，CTG：(1.14±0.63)mm]均有统计学意义。CTG+PRP组的KTW获得显著高于对照(CTG组)($P<0.05$)(图12和13)。

两组术前及术后6个月PD值无显著改变。

表1 CTG+PRP组的临床结果

参数	基线	6个月	P
VRD	3.61±0.70	0.30±0.45	<0.01*
KTW	1.32±0.66	3.20±0.54	<0.01*
CAL	4.35±0.67	1.28±0.40	<0.01*
PD	0.74±0.53	0.95±0.41	>0.05*

* 统计学显著性($P<0.05$)

表2 CTG组的临床结果

参数	基线(mm)	6个月	P
VRD	3.45±0.84	0.38±0.48	<0.01*
KTW	1.41±0.58	2.55±0.45	<0.01*
CAL	4.31±0.61	1.35±0.38	<0.01*
PD	0.86±0.47	0.92±0.48	>0.05*

* 统计学显著性($P<0.05$)

表3 术后6个月临床指标的平均变化

参数	CTG+PRP	CTG	P
VRD	3.31±0.37	3.17±0.30	>0.05*
KTW	1.88±0.71	1.14±0.63	>0.05*
CAL	3.07±0.39	2.96±0.42	>0.05*
PD	0.21±0.10	0.06±0.09	>0.05*

* 统计学显著性($P<0.05$)

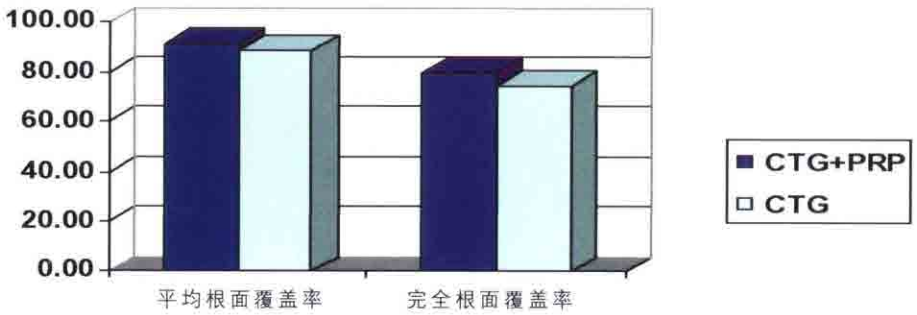


图11 牙龈退缩治疗后平均根面覆盖百分比和完全根面覆盖百分比

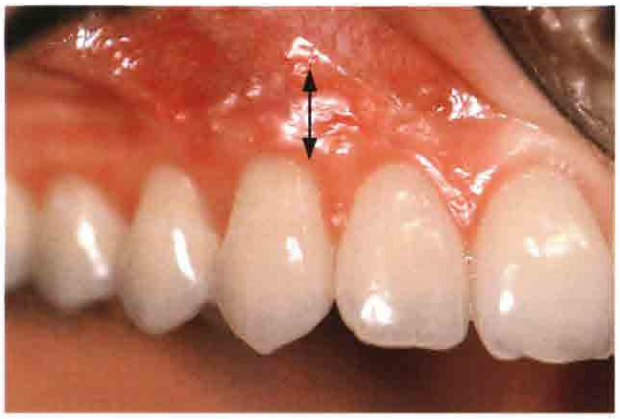


图12 用CTG及PRP治疗牙龈退缩术后6个月的临床效果，箭头指示角化组织宽度显著增加

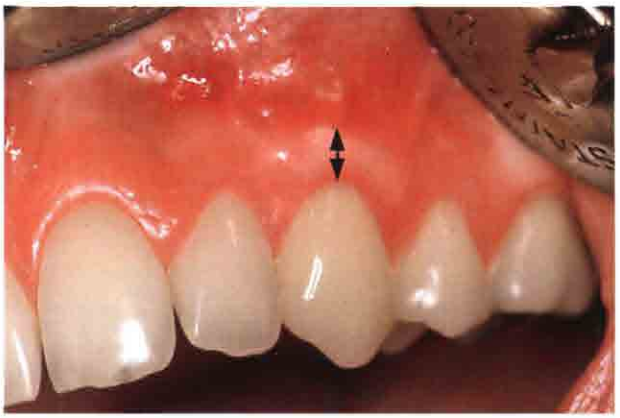


图13 用CTG治疗牙龈退缩术后6个月的临床效果，箭头指示其所增加的角化组织宽度小于CTG+PRP治疗组

在CTG+PRP组，CAL由(4.35 ± 0.67)mm降至(1.28 ± 0.40)mm，附着获得3.07mm；在对照组，CAL由(4.31 ± 0.61)mm降至(1.35 ± 0.38)mm，附着获得2.96mm，CAL值在两组之间的差异无统计学显著性。

HI值（表4）显示术后前2周CTG+PRP组HI高于对照组，CTG+PRP组术后1周、2周的HI值分别为3.11 ± 0.32和4.20 ± 0.27；而对照组术后1周、2周HI值分别为2.25 ± 0.54和3.05 ± 0.38，与对照组相比，CTG+PRP组在术后1周、2周的HI值显著改善（$P < 0.05$）。术后3周实验组和对照组HI值的水平相近，分别为4.51 ± 0.21和4.29 ± 0.36（$P>0.05$）（图14）。

术后疼痛明显的患者在CTG+PRP组有3位，而CTG组有7位。CTG组的15位患者均有较明显的术后不适感。术后前5d，疼痛程度在两组间的差异有统计学意义，CTG+PRP组的程度较轻（表5）。

讨论

获得可靠而美观的根面覆盖是所有根面覆盖手术的目标。本项研究结果显示，无论是CTG还是CTG+PRP组在合并使用冠向复位瓣术后，均可有效治疗牙龈退缩缺损，二者均可获得显著的根面覆盖（分别为91%和88%），在术后6个月均有临床附着获得。100%根面覆盖的病例在CTG+PRP组为77.54%，在对照组（CTG组）为73.12%。文献报道的根面覆盖的临床参数有很大差异，CTG与冠向复位瓣联合应用的平均根面覆盖率为70%～98%。

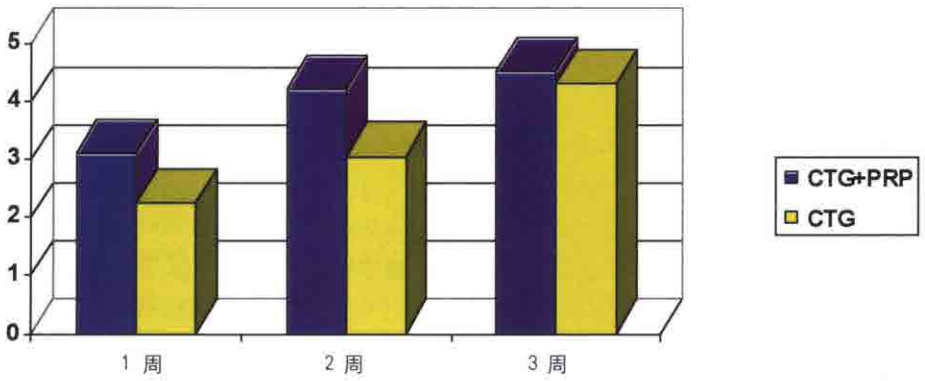


图14 愈合指数结果

本研究表明，两组之间PD、CAL值的差异无统计学显著性，两组均有显著的附着获得，CTG + PRP组平均获得3.07mm，对照组为2.96mm。两组的KTW均有统计学上的显著增加，分别增加了1.88mm（CTG+PRP组）和1.14mm（CTG组）。这些结果与CTG联合冠向复位瓣术治疗牙龈退缩的相关文献报告的结果相一致。

本研究最突出的结果为CTG+PRP组的KTW的增加显著多于CTG组（图13、14、15），CTG组中增加的KTW可能与腭部来源的结缔组织具有引导上皮角化的能力有关，而CTG+PRP组较CTG组显著增加的KTW，可能的解释是PRP中的生长因子促进了牙龈或牙周组织成纤维细胞的增殖，从而形成的组织学表现。由于两组的角化组织获得有统计学差异，因此两组最终的角化龈宽度也有所不同，CTG+PRP组角化组织的最终宽度为3.20 ± 0.54mm，CTG组为2.55 ± 0.45mm，但CTG+PRP组的最终结果不一定就优于CTG组。

HI结果表明应用PRP组比未用组的早期创口愈合（术后1周、2周）效果好，这可能与PRP应用区有极高密度的纤维蛋白纤维有关（高于正常100倍），高密度的纤维蛋白纤维可为伤口愈合提供更高的稳定性。PRP起着类似组织胶的作用。CTG+PRP组HI改善还可能是PRP中含有的PDGF、VEGF、TGF等主要生长因子的作用，这些生长因子可能在创伤愈合过程中通过增加血管形成和基质合成，从而促进了软组织的愈合。实验组所获得的HI效果与术后前5天患者不适减轻直接相关。在HI评估过程中获得的数据与Cheung和Griffin得到的结果高度一致。

图15 左上尖牙术前牙龈退缩

表4 Landry等的愈合指数

1 很差	·组织颜色：≥50%的牙龈颜色发红 ·触诊出血 ·有肉芽组织 ·切口边缘：无上皮化，上皮缺失超过切口边缘 ·有溢脓
2 差	·组织颜色：≥50%的牙龈颜色发红 ·触诊出血 ·有肉芽组织 ·切口边缘：无上皮化，结缔组织暴露
3 好	·组织颜色：≥25%且<50%的牙龈颜色发红 ·触诊不出血 ·无肉芽组织 ·切口边缘：无结缔组织暴露
4 很好	·组织颜色：<25%的牙龈颜色发红 ·触诊不出血 ·无肉芽组织 ·切口边缘：无结缔组织暴露
5 极好	·组织颜色：所有组织粉红色 ·触诊不出血 ·无肉芽组织 ·切口边缘：无结缔组织暴露

表5 术后前7d疼痛程度

天	疼痛程度		
	CTG + PRP	CTG	*P*
1	1.06 ± 0.67	1.48 ± 0.74	<0.05*
2	0.92 ± 0.43	1.40 ± 0.61	<0.05*
3	0.81 ± 0.41	1.37 ± 0.55	<0.05*
4	0.67 ± 0.35	1.25 ± 0.40	<0.05*
5	0.43 ± 0.22	1.07 ± 0.33	<0.05*
6	0.25 ± 0.10	0.65 ± 0.31	<0.05*
7	0.15 ± 0.05	0.26 ± 0.27	<0.05*

* 统计学显著性（$P<0.05$）

本研究结果表明，CTG是获得根面覆盖的高度有效的方法，联合应用PRP的临床优势在于角化组织的明显增多、术后前2周更好地组织愈合以及在伤口愈合早期患者的不适感明显减轻。PRP应用的有效性还应在更大样本量的研究中作进一步的评价。本研究未做组织学评价，因此PRP在整体上促进再生能力的作用仍有待确定。

结论

依据本次临床实验所得结果，可得出结论：在用CTG治疗牙龈退缩中加入PRP具有有益的临床作用，依据是：

改善了早期愈合过程。

减轻了患者的不适。

显著增加了治疗区的角化组织。

临床意义

获得由显著再生组织支持下的可靠的根面覆盖已成为牙周成形手术的重要因素，已知PRP中浓缩的生长因子可以上调细胞活性，继而促进体内的牙周组织再生。本研究旨在评价和比较激活的PRP加入CTG中治疗牙龈退缩的临床效果，目的在于在根面覆盖术中提高牙周组织再生潜能，并促进伤口愈合。

主要发现

CTG+PRP组与CTG组之间根面覆盖结果具有肉眼可见的和统计学的显著差异，尤其是CTG+PRP组的角化组织有显著的增加。

实践启示

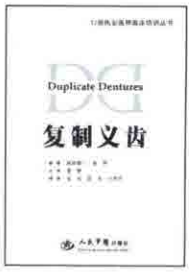
PRP没有明显提高CTG治疗牙龈退缩的临床疗效，但它促进了愈合过程，减轻了患者的不适。

《唇腭裂手术图谱》

作者Kenneth E.Salyer，医学博士，国际公认的颌面外科专家和学术带头人，国际颌面外科学院和达拉斯医院唇腭裂治疗中心的创始主席。主译者为石冰教授，医学博士。现任四川大学华西口腔医院唇腭裂外科教授、博士研究生导师、唇腭裂外科主任、华西口腔医学院及口腔医院副院长、美国微笑列车西南西北片区专家组组长、全国唇腭裂学组组长。

书中共分七个章节，分别介绍了单侧唇裂唇鼻畸形的初期修复、单侧唇裂术后继发唇鼻畸形的二期修复、双侧唇裂唇鼻畸形的初期修复、双侧唇裂修复术后唇鼻畸形的二期整复、腭裂整复术、咽成形术以及单、双侧唇腭裂伴发骨性畸形的矫正。书中图文并茂，详细呈现了唇腭裂整复的治疗过程。希望这本书为我国广大从事唇腭裂临床治疗的医师提供有益的参考，丰富广大同仁对唇腭裂的认识，使大家结合各自的经验与理论，从本地、本单位的实际情况出发，不断提高唇腭裂治疗水平。

本书60万字，大16开，精装，定价288元，策划编辑：张怡泓。



《复制义齿》

16开，全彩铜版纸印刷，定价：120元。由中日两国知名的口腔临床专家联合编撰而成的实用专著，已经在全国出版发行。作者从“义齿与习惯”的观点论述了义齿和口腔状况的关系，复制义齿的意义、用途及要点，设计和制作中的关键，以及复制义齿的保养和义齿上菌斑的控制等方面的内容，并通过对典型病例分析，结合大量精美图片，使口腔医师和医学生全面深入地了解复制义齿在口腔治疗中的应用。本书实用性、指导性强，适合口腔医师、技师和医学生阅读。

欲购者请与人民军医出版社函购部联系。电话：010-51927252；联系人：王兰。