译文

一项为期 3 年的多中心随机对照试验报道：牙列缺损患者即刻负重与早期负重种植

A 3-year Report from a Multicentre Randomised Controlled Trial: Immediately versus Early Loaded Implants in Partially Edentulous Patients

Tommaso Grandi, Paolo Guazzi, Rawad Samarani, Giovanni Grandi

原载 Eur J Oral Implantol, 2013, 6(3): 217-224.（英文）

穆 睿 译 刘 琦 审

摘 要

目的：比较牙列缺损患者无咬合接触的即刻负重与早期负重的牙种植体，在植入 3 年后的种植体失败、修复体失败和影像学骨水平的变化。**材料和方法**：80 位牙列缺损的患者被选定行两种种植体支持式的即刻修复，2 个月后，随机分配行即刻负重（试验组）或早期负重（对照组），每组有 40 位患者。本研究中种植体植入时的扭矩必须大于 30Ncm。在试验组中，种植体戴入无咬合接触的暂时修复体。在对照组中，愈合基台连接种植体非埋植型愈合。术后 2 个月，最终修复体达到完全咬合接触。结果变量为负重 3 年后的种植体失败、修复体失败、并发症和影像学骨水平种植后的变化。试验采用盲法评估。**结果**：81 颗种植体即刻负重，80 颗种植体早期负重。2 位即刻负重组患者与 1 位即刻负重组患者在 3 年后失访。无植入失败。2 位即刻负重组患者和 1 位早期负重组患者发生了并发症。两组患者 36 个月后的骨水平变化无显著差异（P =0.67；均数差为 0.2mm；95% 的可信区间为 −0.23 ～ 0.63）。即刻负重种植的骨吸收 0.90mm（95% 的可信区间为 0.63 ～ 1.17），早期负重种植的骨吸收 1.10mm（95% 的可信区间为 0.81 ～ 1.39）。**结论**：如果达到足够的初始稳定性，观察在部分牙列缺损的患者中植入 3 年后，即刻负重与早期负重的失败率、并发症和骨水平变化无统计学差异。

关键词 牙种植；早期负重；随访；即刻负重；牙列缺损

声 明 Tommaso Grandi 博士和 Paolo Guazzi 博士担任 JDentalCare 的顾问。这项研究及材料完全是自费的，没有寻求或获得资助。

译者单位 南方医科大学口腔医学院
广州市广州大道北 1838 号 510515

1 引言

传统上，骨结合牙种植体保持无负重 3 ~ 8 个月，以尽量减少失败的风险。患者通常期待，在种植失败的风险不增加的前提下，同一天获得功能性固定修复体和植入种植体，以减少不适、缩短治疗时间和降低成本。在所选病例情况下，即刻和早期负重的治疗过程可以获得成功。迄今为止，很少试验进行中期随访，比较即刻负重与早期负重种植的疗效。这些随机对照试验的（RCTs）的 Meta 分析，无足够的证据证明进行比较的两种治疗程序在种植体失败、修复体失败或骨质丧失之间有统计学显著性差异或者具有这种趋势。

本临床随机对照试验的目的是比较牙列缺损患者无咬合接触的即刻负重与早期负重牙种植体的种植体失败、修复体失败和影像学骨水平的变化。即刻无咬合负重是指种植体植入后，即刻戴入一个与对颌牙不接触的暂时修复体。早期负重是指种植体植入达到 2 个月的愈合期时戴入临时修复体。本报道提供的是种植体负重 3 年的临床数据，并遵循 CONSORT 关于提高平行对照随机试验质量的声明（http://www.consort-statement.org/）。文章提出的 1 年随访数据已经于先前发布。

2 材料和方法

这是 2007 年 3 月至 2009 年 6 月在意大利进行的多中心随机试验。80 位牙列缺损患者进行两种种植支持式的固定修复，种植后随机进行无咬合接触的即刻负重（试验组）或者早期负重（对照组）。根据平行对照研究的设计，患者被简单的随机化程序（电脑随机数）随机分配到两个治疗组中。分配结果存放在一个试验者不能访问的加密计算机文件之中。研究协调员通过电子邮件或电话通知外科医师植入种植体。本研究设计完全按照 2002 年修订的世界医学会赫尔辛基宣言进行。所有患者都签署了知情同意书。

2.1 纳入标准

患者符合以下标准被考虑纳入：

- 年龄在 30–65 岁之间
- 需要两种种植体支持的即刻修复
- 口腔卫生良好，菌斑指数≤ 2
- 足够的骨量以植入种植体，至少长 10mm，直径 4.3mm

患者有以下情况者不能纳入本试验：

- 全身性疾病，可能危及骨结合者
- 口腔颌面部 12 个月内接受放疗者
- 有静脉注射氨基酸二磷酸盐（N-BPs）治疗史或治疗中者
- 糖尿病未经控制者
- 滥用药物者
- 每天吸烟 10 支以上者
- 怀孕者
- 磨牙症者
- 拟种植区域无对颌牙者
- 拟种植区域有感染或严重炎症者
- 种植体与一侧骨壁之间的空隙超过 1.5mm 者
- 需要做上颌窦提升等骨增量手术者

第一次就诊期间，对患者的口腔卫生和牙周健康情况进行评估，特别是牙周检查和记录。牙科保健员对牙周检查和记录高达 3 的患者进行治疗，并在 30d 后复查其菌斑指数，如果菌斑指数大于 2，则该患者不纳入本试验。

意大利 5 个私人诊所收治符合条件的患者：Modena（2 个中心），Bologna（2 个中心），Rimini（1 个中心），均在种植即刻负重治疗方面具有丰富经验。每个中心都由一名经验丰富的外科医师完成所有的手术。对于多区域需要修复的患者，手术者自由选择其中一个区域纳入研究范畴。治疗方案制定阶段确定种植体的扭矩应达到至少 30Ncm 才能被纳入本研究，如果种植体植入后的扭矩没有达到 30Ncm，则该患者不纳入本研究。

2.2 临床处理

术前通过 CT 检查进行解剖特点的分析。所有患者术前 3d 和术后 1 周使用 0.2% 的氯己定（洗必泰）漱口水含漱 1min，每天 2 次。所有患者接受预防性的抗菌治疗：术前 1d 每 12 小时服用 1g 阿莫西林和克拉维酸（Augmentin，Roche，Milan，Italy），持续到术后第 6 天。对青霉素过敏的患者则术前 1h 服用 500mg 克拉霉素（Klacid，Abbott，Rome，Italy），术后每天 2 次，每次 250mg，持续 1 周。手术当天，使用 1:100000 阿替卡因肾上腺素（Pierrel，Milano，Italy）对患者进行局部麻醉。种植体植入采用翻瓣或不翻瓣的技术，全厚皮瓣的翻瓣范围尽量小，以减轻患者的不适。微创拔牙，使用牙周膜刀和小杠杆，尽可能保存颊侧骨板，并仔细地清理拔牙窝内的肉芽组织。按照种植体厂家的说明确定

植入位点（JDentalCare，Modena，Italy）。使用内部连接并对其表面进行双重酸蚀的锥形种植体（JDEvolution®，JDentalCare）。通常情况下，对于缺牙区完全愈合者，种植体放置在牙槽嵴顶水平；而对于即刻种植的拔牙窝，种植体位于牙槽嵴顶水平下方0.5～1mm。如果种植体表面与骨壁之间的空隙≤1.5mm，该空隙用无机牛骨粉（0.25～1mm）（Bio-Oss，Geistlich Pharma，Wolhusen，Switzerland）填充。最终植入的扭矩用校准扭矩扳手（JDTorque®，JDentalCare）测量，并记录其值。使用扳手能够在15～80Ncm范围内进行扭矩测量，精度为5%。所使用种植体的直径为4.3mm和5mm，长度为10mm、11.5mm、13mm（表1）。种植体直径及长度由外科医师决定。试验组中，手术阶段即刻植入平台转换临时钛基台。进行咬合检查，必要时切削和修改相应种植体上的基台。治疗前制作的临时修复体用丙烯酸树脂进行重衬后，精修、抛光和粘结（Temp Bond，Kerr，Karlsruhe，Germany）。对临时恢复的咬合面进行调整，避免与对颌牙之间在静态和动态时的咬合接触。对照组中，愈合基台连接种植体非埋植型愈合。使用合成丝线间断缝合（Vycril，Ethicon，Johnson & Johnson，Somerville，NJ，USA），10d后拆除缝线。口腔卫生宣教，指导患者进软食8周。最终修复体在术后2个月制作。用聚醚印模材料取得带有印模帽的终印模（Impregum Penta，3M Ltalia，Pioltello MI，Italy）。两组的最终修复都获得完全的咬合接触。图1～图10显示了一个试验组病例和一个对照组病例。

表1 种植体的长度和直径

种植体长度	即刻负重组（n=81）	早期负重组（n=80）
10	21（25.9%）	22（27.5%）
11.5	34（42%）	39（48.8%）
13	22（27.2%）	19（23.7%）
15	4（4.9%）	0（0%）
种植体直径		
4.3	69（85.2%）	67（83.7%）
5	12（14.8%）	13（16.3%）

2.3 评价指标

要求患者术后1年内每3个月复诊一次，检查口腔卫生维护状况和调整修复体，1年以后每6个月复诊一次。所有的检查都进行独立的盲法评估（GG）。评价指标如下：

- 种植体失败：渐进性的边缘骨质丧失或感染，

图1 即刻负重组：术前口内观。上颌右侧前磨牙由于龋坏将被拔除。计划植入3个种植体。这是一个方案偏差，因为只植入了2个种植体

图2 即刻负重组：种植体植入后口内观。前期制作的临时修复体直接在口里用丙烯酸树脂进行重衬

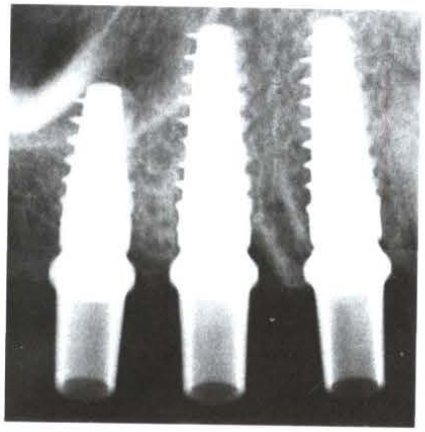

图3 即刻负重组：种植体植入后的X线片（基准）

图 4 即刻负重组：3 年后随访的口内观

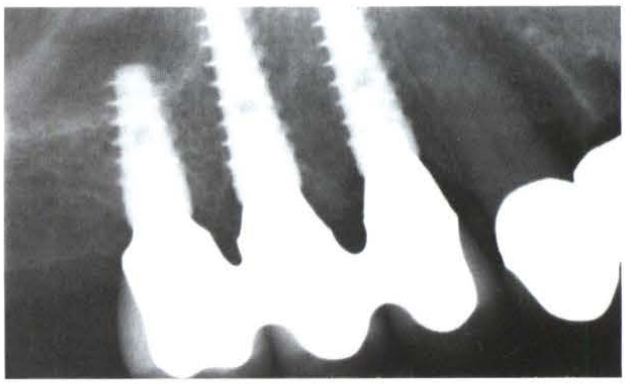

图 5 即刻负重组：3 年后随访的 X 线片

图 6 早期负重组：术前口内观

图 7 早期负重组：种植体植入后的口内观。2 个种植体非埋植型愈合 2 个月

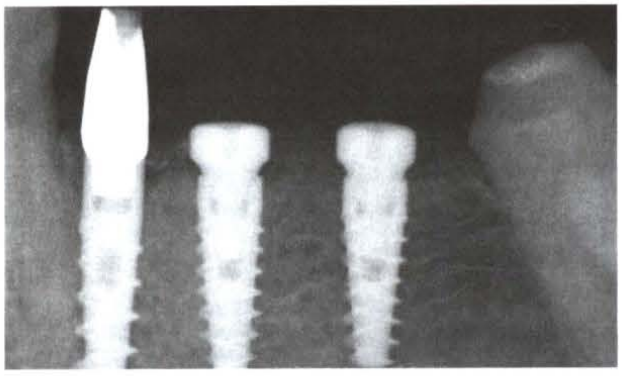

图 8 早期负重组：植入种植体后的 X 线片

图 9 早期负重组：3 年后随访的口内观

导致稳定的种植体松动或者脱落。用两种仪器的金属手柄评估种植体的稳定性。最终修复体戴入后，在检查个别种植体松动度时无需将修复体取下。

• 修复体失败：预制的修复体不能就位或因种植体失败而缺失。

• 生物学和生物力学并发症：生物学并发症如种植体周围软组织炎症（严重的软组织炎症不合并骨吸收）、种植体周围炎（骨吸收合并化脓或严重的组织感染）及瘘管等。生物力学并发症如基台螺丝松动或折裂、牙冠折裂等。

• 用平行投照法拍摄术后 1 年及 3 年的口内 X 线片，以检查种植体周围边缘骨水平的改变。然后对其进行扫描，保存为 JPG 格式，再转换为分辨率为 600 像素的 TIFF 格式，并保存于个人电脑。应用 Image J 1.42 软件（National Institutes of Health，Bethesda，MD，USA）测量种植体周围边缘骨水平。应用已知种植体的直径对每个图像进行校准。与种植体近中及远中相邻的牙槽嵴顶骨水

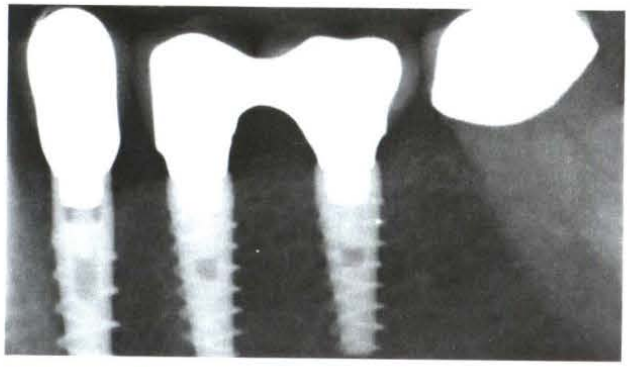

图10 早期负重组：3年后随访的X线片

平的测量精确到0.01mm，计算每位患者牙槽嵴顶骨水平数据的平均值，再计算两组牙槽嵴顶骨水平数据的平均值。该测量平行于种植体长轴。直线距离测量的标志点为种植体颈部边缘的最冠方点及与种植体接触的骨的最冠方点。

2.4 数据分析

基于研究的主要评价指标（种植体失败），计算比较两个样本量相同的组的发生比例。之前的一项关于部分牙列缺损患者的研究中发现，至少发生一例种植体失败的患者人数：即刻负重组失败率为0.39，而传统延期负重组为0.04。当样本量为52（每组26位患者），两组卡方检验双侧显著水平为0.05时，发现比例分别为0.39和0.04（优势率0.065），两组之间差异的可能性为80%。我们计划每组的样本量为40名患者以补偿有可能出现的失访病例。应用StatView软件进行统计分析（version 5.01.98，SAS Institute，Cary，NC，USA）。计算与种植体近中及远中相邻的牙槽嵴顶骨水平数据的平均值，然后计算每位患者牙槽嵴顶骨水平数据的平均值和两组牙槽嵴顶骨水平数据的平均值。应用t检验比较组间患者连续结果的差异。组内比较采用配对t检验。应用t检验评价两治疗组间骨吸收的差异。治疗中心之间的比较采用单因素方差分析（ANOVA）。应用卡方检验比较不同治疗中心患者种植失败比例的差异。不同治疗中心牙槽嵴顶骨水平的差异比较应用t检验。必要时，患者相关特征的比较通过列联表和卡方检验进行。所有的统计分析双侧无效检验拒绝水准均为0.05。

3 结果

共有80位患者连续参与该临床试验并随机分组：40位参与即刻负重组，40位参与早期负重组。更多不符合条件的患者信息已于之前发表。所有患者都按照分组接受治疗。所有种植体植入时的扭矩都达到所需要的最小值。3年中试验组的2位患者（2/40，5%）和对照组的1位患者（1/40，2.5%）退出试验。试验组的1位患者因病无法继续进一步治疗，退出试验。试验组的1位患者和对照组的1位患者因为搬至其他城市而退出试验。所有的患者都是在2007年3月至2009年6月间收集治疗的，并在种植后的3年间进行随访。患者在各中心的分布见表2。患者的主要特征基准见表3。大部分患者的全身健康状况良好，3位患者患有糖尿病，试验组中有1个，对照组中有2个。手术方案与之前有一个偏差：随机分配到即刻负重组的1位患者，植入了3个种植体。试验组植入81个种植体，对照组植入80个种植体。表1所示为植入种植体的长度和直径，表4所示为植入时的扭矩。两组之间在基准上并没有明显的不均衡。没有修复体和种植体失败。

术后12个月无并发症发生。在1～3年间，2位试验组患者（2/40，5%）患种植体周围软组织炎，1位对照组患者（1/40，2.5%）的口腔固定修复体的陶瓷内冠发生折裂（$P=0.55$）。所有的并发症都成功治愈。植入种植体1年和3年后，两组种植体周围骨组织的逐渐吸收量（$P<0.001$）都无显著的统计学差异（表5）。术后1年，试验组种植体

表2 患者在各中心的分布

中心	即刻负重组（$n=40$）	早期负重组（$n=40$）
Modena1	12（30%）	12（30%）
Modena2	8（20%）	8（20%）
Bologna1	5（12.5%）	5（12.5%）
Bologna2	9（22.5%）	9（22.5%）
Rimini	6（15%）	6（15%）

表3 患者的特征

	即刻负重组（$n=40$）	早期负重组（$n=40$）
男性	13（32.5%）	18（45%）
女性	27（67.5%）	22（55%）
植入种植体总数	81	80
种植体植入时的平均年龄（范围）	51.8(39–65)	55.3(43–65)
吸烟者（每天至少10支）	12（30%）	10（25%）
糖尿病患者	1（2.5%）	2（5%）

周围骨组织吸收的平均值为0.42mm（95%的可信区间为0.25～0.59），而对照组为0.46mm（95%的可信区间为0.20～0.72）。术后3年，即刻负重组种植体周围骨组织吸收的平均值为0.91mm（95%的可信区间为0.63～1.17），而早期负重组为1.15mm（95%的可信区间为0.81～1.39）。在植入后12个月（P=0.59；均数差为0.04mm；95%的可信区间为-0.025～0.105）和36个月（P=0.67；均数差为0.2mm；95%的可信区间为-0.23～0.63），两组负重方式种植体边缘骨水平变化之间差异无统计学意义。不同治疗中心之间的边缘骨水平变化均无统计学差异（P=0.55）。植入3年后新鲜拔牙窝内种植和非拔牙种植的周围骨吸收水平比较采用post-hoc分析。两者之间的差异无显著统计学意义，分别吸收（P=0.63；均数差为0.21mm；95%的可信区间为-0.24～0.66）为0.92mm（95%的可信区间为0.68～1.16）和1.13mm（95%的可信区间为0.84～1.42）。

4 讨论

本研究的目的是比较部分牙列缺损患者无咬合接触的即刻负重（试验组）与早期负重（对照组）牙种植体植入后的种植体失败、修复体失败和影像学骨水平的变化。追踪收集了种植体植入后3年的数据。无种植失败和修复失败，只有3例轻微并发症并成功治愈。关于影像学骨水平的变化，第1年的种植体周围骨组织吸收约0.4mm。术后3年，即刻负重组种植体周围骨组织吸收的平均值为0.91mm，而早期负重组为1.15mm。结果表明，即刻负重可以获得和早期负重无显著差异的边缘骨水平变化。

两种负重方式在骨水平的改变上没有差别（均数差为-0.06mm），这个结果与其他6个随机试验的Meta分析结果一致。在本研究中，即刻负重组的临时修复体与对颌牙不产生直接的咬合接触，以期尽可能减少负重导致种植失败的风险。真正的即刻负重应该采用“无咬合”还是“有咬合”的负重，一直存在着争议。从患者的角度看，这两者没有太大的差别，因为患者只是想尽快拥有自己的新牙。此外，无咬合接触的即刻负重实际上是有咀嚼功能的。只有两个随机对照试验研究了种植后单个暂时冠即刻修复时，避免静态或者动态的咬合接触是否更好。他们的Meta分析并没有发现即刻无咬合和有咬合负重之间存在统计学差异。即使现有的有限证据并不支持本项临床实践，但作者认为，暂时修复体不应该与对颌牙有直接咬合接触，特别是有可能超负重的情况下（例如后牙区，前伸殆干扰）。

本研究的局限性主要在于样本量较小，但各中心没有能力在合理的时间内招募到更多的患者。患者的纳入标准比较广泛，两种治疗方法都进行了实际的临床操作。另一方面，参与本研究的牙医都具有丰富的临床经验。当把试验结果外推到其他情况时应该考虑到这一点。

5 结论

部分牙列缺损患者种植体植入3年后，种植体达到足够的初始稳定性（≥30Ncm），即刻负重和早期负重的失败率、并发症和骨水平变化无显著的统计学差异。

表4 植入种植体时的最终扭矩

植入时的扭矩（Ncm）	即刻负重组（n=81）	早期负重组（n=80）
30	0（0%）	2（2.5%）
35	3（3.7%）	5（6.2%）
40	1（1.2%）	5（6.3%）
45	4（4.9%）	2（2.5%）
50	6（7.4%）	6（7.5%）
55	3（3.7%）	0（0%）
60	11（13.6%）	8（10%）
65	4（4.9%）	7（8.7%）
70	10（12.3%）	17（21.3%）
75	11（13.6%）	7（8.7%）
80	28（34.6%）	21（6.2%）

表5 不同时间两组影像学种植体周围骨吸收平均值

随访	即刻负重组平均骨水平（SD）	随访	早期负重组平均骨水平（SD）	P
基准（n=40）	0.01（0.15）	基准（n=40）	0.05（0.12）	0.31
12个月（n=40）	0.42（0.48）	12个月（n=40）	0.46（0.50）	0.59
36个月（n=38）	0.91（0.55）	36个月（n=39）	1.15（0.54）	0.67