

CGF 用于口腔组织再生的研究进展

赵福海¹, 黎淑芳²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 浓缩生长因子(concentrated growth factors, CGF)作为目前最新一代血液提取物, 拥有较富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)更丰富且浓度更高的生长因子, 并且有更为理想的纤维蛋白结构, 可以更好地促进口腔颌面部软硬组织的再生。本文将对 CGF 用于口腔组织再生的研究进展作一综述。

关键词: 浓缩生长因子; 拔牙位点; 牙髓再生

中图分类号: R780.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)06-0611-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.027

如何实现人体组织的修复或者再生一直以来都是医学领域的热门研究方向, 口腔医学界也毫无例外。近年来, 关于口腔组织的修复或再生无论在细胞实验、动物实验以及临床运用上都取得了令人惊喜的成果。1998年富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)第一次从人的血液中被成功提取, 由于 PRP 制备过程复杂, 需要添加外来生物制剂, 存在伦理学和免疫排斥, PRP 的使用受到了限制^[1]。

2001年, Choukroun 等对 PRP 进行了改良, 研制出第二代血小板浓缩物——富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)。PRF 来源于自体血, 制备过程中无需添加外来成品制剂, 从而避免机体排斥反应、道德伦理上的争论。PRF 内含丰富的生长因子, 降解速度高达1周, 能够缓慢释放生长因子^[2-3], 含有大量白细胞纤维蛋白, 空间结构疏松良好, 可以让细胞进行更好的迁移和增殖, 为多种干细胞分化提供理想的细胞支架^[4-5], 很快得到广泛运用。

2006年, Sacco 首次提出第三代血小板浓缩物——浓缩生长因子(concentrated growth factors, CGF), CGF 为 PRF 的变种, 其制备方法基本类似于 PRF, 但却优于 PRF。CGF 纤维凝胶蛋白含量较 PRF 更多, 且生长因子浓度更高, 降解时间更久^[6]。国内外学者对 CGF 的特点从基础研究到临床运用都进行了积极的探索, 本文将从 CGF 生物学特性和研究进展两个方面作一综述。

1 CGF 的主要成分和生物学特性

CGF 主要由各种生长因子和纤维蛋白凝胶组成。CGF 作为良好的自体血液浓缩物, 得益于其有良好的生物学性能。回顾国内外学者的研究, CGF 纤维蛋白含有浓度较大且种类较多的生长因子, 这些生长因子主要分布在血浆和血小板中。血小板在制备过程中因变速离心而被大量激活, 释放出各类生长因子, 这一类浓缩生长因子包括: 血管内皮生长因子(VEGF)、类胰岛素生长因子(IGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转移生长因子- β (TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)以及表皮生长因子(EGF)等^[7]。研究发现, 生长因子可以控制细胞增殖和分化、促进血管生成以及趋化细胞外基质的合成, 可以说, 人体组织缺损修复和再生的大部分过程是由生长因子来进行调控。同时, 它们在止血和炎症过程中发挥着重要作用。

CGF 还具有良好的纤维蛋白结构。通过 Medifuge 分离处理后的 CGF, 能够获得结构为三维聚合物的网络式纤维蛋白。依赖于这种富有弹性、结构疏松并且纤薄的网状纤维蛋白, 生长因子诱导组织修复与再生过程中有了个可靠的支架, 可以使得大量干细胞在支架上附着并进行增殖与分化^[6]。

2 CGF 用于口腔再生研究进展

2.1 口腔颌面外科方向研究进展

2.1.1 CGF 促进骨组织修复再生机制 CGF 经过变速离心之后能够释放大量的生长因子, 这些生长因子对骨组织的再生有着良好的促进作用。TGF- β 以自

基金项目: 百色市科学研究与技术开发计划课题(百科计字[2017]11号); 广西研究生教育创新计划项目(桂学位[2018]1号)

第一作者简介: 赵福海(1992-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 口腔全科, E-mail: 410319518@qq.com

通信作者简介: 黎淑芳(1972-), 女, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向: 口腔内科学, E-mail: 303121175@qq.com

泌或旁分泌的形式,作用于骨髓干细胞、成纤维干细胞以及间充质干细胞,促进前体成骨细胞和成纤维细胞的有丝分裂,加速骨组织和胶原纤维的形成^[8-9]。PDGF为阳离子多肽,在骨组织再生过程中,它为最早进入骨组织的生长因子。与其他生长因子相比,PDGF可以更快促进细胞的有丝分裂,增加细胞趋化能力,在骨的形成中起着重要作用^[10]。IGF可以调节多种细胞的增殖分化。依靠增强细胞的有丝分裂,刺激成骨细胞的增殖,又能调控细胞凋亡的生存信号,从而减少细胞凋亡,增加成骨量。

CGF特殊的纤维蛋白网状结构,也是骨组织再生的基础。3D立体网格的结构可以增强上述生长因子渗透能力,促进干细胞的迁徙分化能力,加快细胞的增殖,使得骨的形成时间缩短,增加骨组织形成量。

2.1.2 CGF促进骨组织修复再生基础研究 早在2006年,Suba等^[12]就在家犬下颌骨制造缺损模型,并将类似CGF物质放入缺损处,实验结果证明类似CGF物质可以明显提高成骨量和成骨密度。此实验为后续CGF在口腔领域的运用提供了动物实验基础。国内学者王天祥等^[13]在Beagle犬颌骨内植入种植体,并在种植体周围制造骨缺损,实验组缺损处放入CGF生物膜,通过影像学及组织学观察发现,犬种植体周围骨新生明显。可以证明,CGF能够促使牙槽骨的再生,并且缩短成骨时间。CGF不仅对牙槽骨有再生能力,对于治疗难度极大的颞下颌关节处骨缺损也有重要促进作用。Wang等^[14]将CGF纤维蛋白膜植入山羊颞下颌关节中,1个月后通过HE染色发现CGF实验组较生理盐水对照组髁状突处有明显的新骨生成、组织修复、软骨以及结缔组织覆盖,并且实验组无明显炎症反应,无发生关节强直,提示CGF对颞下颌关节疾病同样有良好的修复作用。

2.1.3 CGF促进骨组织修复再生临床应用 CGF在口腔外科方向临床运用上,国内外学者做了多方向的尝试,取得了良好的结果。有学者^[15]通过在临床上拔除下颌智齿60颗,将CGF压制成膜放入拔牙窝中,在术后3个月和6个月用影像学观察拔牙创,得出结论CGF可减少拔牙创吸收、减少炎症反应以及促进创口软组织的愈合。龚仁国等^[16]在下颌第三磨牙拔出后的牙槽窝内放入CGF,通过观察创口出血情况和术后并发症发现CGF可以减少拔牙创面的出血情况和干槽症的发生率,并且在饮食、疼痛等方面的PoSSe值均低于对照组。这些临床研究提示:拔牙术后运用

CGF可比较明显减轻疼痛和并发症,加速骨组织和软组织的愈合。

拔牙位点的保存对牙槽骨的保存有着重要作用,随着CGF的出现,拔牙位点保存多了一种比较理想的方法。朱佳^[17]在临床上通过对因外伤或慢性根尖周炎无法保留的20颗前牙放入CGF与Bio-Oss骨粉混合物,术后20个拔牙位点愈合良好,术后18个月,龈乳头和龈缘高度恢复良好。提示CGF联合植骨材料在拔牙位点保存的运用值得推广。

CGF在囊肿刮除术中也得到大量运用。李伯友等^[18]对行囊肿刮除术的患者,将CGF膜与羟基磷灰石生物陶瓷混合物放入骨缺损表面,通过影像学观察CGF应用于颌骨囊肿术后骨组织修复的临床效果,术后3个月拍摄CBCT发现囊肿直径 <2 cm的病例,填入材料与周围骨界限消失。直径 >2 cm者,术后9个月骨质与周围骨质界限模糊,12个月后消失,得出结论:CGF膜联合羟基磷灰石能够修复颌骨囊肿刮除术后遗留的骨缺损,为引导骨再生术提供新的思路。

上颌后牙区的种植手术需要足够的距离保证种植手术的安全,因上颌窦位置变异导致窦底位置低或因上颌磨牙拔除后缺牙区牙槽骨吸收,导致该距离高度不能满足种植手术要求,此类情况,通常需要行上颌窦提升术。韩小梅等^[19]针对上颌后牙骨量不足欲行种植术的32例患者,在行上颌窦提升术时植入种植体,后将CGF联合Bio-Oss骨粉植入上颌窦,术后发现该实验的全部患者上颌窦高度提升了 $5.7\sim 9.5$ mm,平均 7.3 mm,且种植体与周围骨都形成良好的骨结合。程扬等^[20]在上颌窦侧壁开窗窦底提升即刻种植的组织缺损处中植入CGF纤维膜,术后通过X线观察发现单独植入CGF纤维膜的实验组骨组织再生量大于对照组,且具有统计学意义。Sohn等^[21]研究同样发现,在4个月的愈合期内,单独利用CGF植入上颌窦内,术后上颌窦提升效果相当显著,提示在上颌窦提升术中CGF有望代替人工骨植入上颌窦内,并且能加快软组织和骨组织的愈合,同时能减少炎症和降低感染风险。

2.2 口腔内科方向研究进展

2.2.1 CGF促进牙周组织、牙髓组织再生机制 无论是牙周组织、牙髓组织再生同样都需要干细胞、生长因子和生长支架。CGF提供了大量的生长因子和理想的3D立体网状结构。这些生长因子不仅能调节骨组织中的细胞,还能调节牙周、牙髓干细胞向其受损处迁徙和分化,诱导干细胞合成细胞外基质,促进组织的

再生^[22]。细胞碱性磷酸酶的活性对牙周膜干细胞的分化能力呈正相关,同时,碱性磷酸酶还参与了牙体组织的构建。碱性磷酸酶活性的增加是牙本质、牙髓形成的标志^[23]。国内学者研究发现^[24],CGF可以增强碱性磷酸酶的活性,从而促进牙周组织、牙髓组织和软组织的再生。

2.2.2 CGF促进牙周组织再生基础研究 张晓等^[25]将切取下的人正常牙龈组织提取出人牙龈成纤维细胞并接种于CGF纤维蛋白膜,成功接种后5d,通过HE染色和电镜观察发现人牙龈细胞在CGF中明显增殖,这为口腔颌面部软组织缺损修复,尤其是牙龈退缩或美学修复方面提供新的治疗思路。体外实验中,有学者^[26]利用CGF联合Bio-Oss骨粉联合植入犬牙周组织,行引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR),12周后发现牙槽骨形成高度显著大于对照组。但单独使用CGF形成的骨厚度较实验组薄且不稳定,猜测可能是由于CGF相对于骨粉吸收相对较快,生物支架过早消失。

2.2.3 CGF促进牙髓组织基础研究 国内学者杜楠^[27]通过培养人牙髓干细胞,将不同浓度CGF作用于干细胞,通过检测碱性磷酸酶浓度作为分析CGF对牙髓干细胞增殖分化的影响,结果显示,碱性磷酸酶浓度增加,并和CGF浓度呈正相关,得出结论:CGF在一定浓度下可以促进牙髓干细胞的增殖分化。

2.2.4 CGF促进牙周组织临床应用 引导性组织再生术目前倾向于联合生物骨粉植入缺损处,已避免过早地丧失支架导致形成骨组织的降低。乔静等^[28]利用CGF+植骨术对下颌磨牙Ⅱ度根分叉病变行GTR术,术后1年,垂直和水平附着的获得均显著高于对照组。提示CGF有助于治疗下颌磨牙Ⅱ度根分叉病变。Dong-Seak^[29]在牙周手术中利用CGF纤维蛋白膜作为GTR生物膜,发现术后患者炎症减轻并且牙周组织获得再生。孙俊毅等^[30]通过因重度牙周炎拔除的32颗恒牙的拔牙窝内放入CGF与Bio-oss骨粉混合物,表面再放置CGF纤维蛋白,6个月后利用根尖片摄影及口腔螺旋CT,发现牙槽骨骨量及牙槽骨高度保存较对照组理想,且术区牙龈丰满,未见明显炎症反应。研究者得出结论:CGF联合骨粉可以维持牙周炎患者牙槽骨骨量及高度,并为后期种植修复提供重要保障。高强^[31]对临床上重度牙周炎患者采用Widman翻瓣术+CGF膜植入,治疗后1周,通过检测患者龈沟液的炎症程度、骨吸收标志物及细胞增殖的标志物,发现手术+CGF组hBD-3、BGP、PD-L1、Wnt3a、OPG的含

量显著高于单纯行Widman翻瓣术对照组。该实验提示了牙周手术术后覆盖CGF可以降低重型牙周病的炎症发展速度、增加牙槽骨保存量,有利于牙周组织的修复和再生。目前,CGF在牙髓再生上运用相对较少。国内学者丁江峰等^[32]临床上对22颗已停止发育的年轻恒牙按照根管内血凝块量分为CGF实验组与血凝块对照组,按照美国牙髓病医师协会发布的标准再生性牙髓治疗操作。术后定期复查,通过X线观察发现:两组均能实现根管壁的增厚、根尖孔闭合以及牙根长度的增加,提示CGF可以作为良好的生物支架引导牙髓再生。

3 问题与展望

CGF作为一种简便、安全、价廉的自体材料,其良好的修复与再生能力已经在各个口腔领域中得到广泛的运用,然而,在血管生成、免疫作用、皮肤覆盖以及在体内自我吸收时间方面的研究仍然较少,在缺损区内部生长的机制尚未明确。此外,CGF与其他材料的联合应用是否能优于生物材料的单独使用效果,还需要更深入的研究。但我们相信,作为一种目前较理想的生物材料,CGF会发挥出令人惊叹的效果。

参考文献:

- [1] 孙洁,张剑明,李彦秋.富血小板纤维蛋白超微结构的观察与探讨[J].口腔医学研究,2010,26(1):98-101.
- [2] Mohanty S, Pathak H, Dabas J. Platelet rich fibrin: A new covering material for oral mucosal defects[J]. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 2014, 4(2): 144-146.
- [3] 李龙,赵建辉,刘斌,等.富血小板纤维蛋白体外释放VEGF影响因素的探讨[J].中国美容医学,2012,21(3):427-430.
- [4] Kobayashi E, Flückiger L, Fujio-Kakobayashi M, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF[J]. Clinical Oral Investigations, 2016, 20(9):2353-2360.
- [5] Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, et al. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane[J]. Journal of Periodontology, 2010, 81(4):546-555.
- [6] 李永斌,孙迎春,韦荣智,等.浓缩生长因子纤维蛋白与富血小板纤维蛋白体外降解的对比[J].中国组织工程研究,2017,21(14):2234-2240.
- [7] Argandoña EG, Bengoetxea H, Ortuzar N, et al. Vascular endothelial growth factor: adaptive changes in the neuroglialvascular unit [J]. Current Neurovascular Research,

- 2012,9(1):72-81.
- [8] 侯雅静,高永红,孙逸坤,等.转化生长因子 β -1刺激大鼠肺成纤维细胞增殖的体外研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):204-208.
- [9] Elçin AE, Parmaksiz M, Dogan A, et al. Differential gene expression profiling of human adipose stem cells differentiating into smooth muscle-like cells by TGF β 1/BMP4[J]. Experimental Cell Research, 2017, 352(2): 207-217.
- [10] Gallego-Muñoz P, Ibares-Frías L, Valsero-Blanco MC, et al. Effects of TGF β 1, PDGF-BB, and bFGF, on human corneal fibroblasts proliferation and differentiation during stromal repair[J]. Cytokine, 2017, 96: 94-101.
- [11] Carano RA, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair[J]. Drug Discovery Today, 2003, 8(21): 980-989.
- [12] Suba Z, Takács D, Gyulai-Gaál S, et al. Facilitation of beta-tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in beagle dogs: a histologic and histomorphometric study[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004, 19(6): 832-838.
- [13] 王天祥,李超,邹高峰,等.浓缩生长因子促进犬种植体周围骨缺损修复的实验研究[J].中国口腔颌面外科杂志,2013,11(3):199-203.
- [14] 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: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2017, 75(3): 498-507.
- [15] 高朵朵.富自体生长因子纤维蛋白凝胶(膜)促进拔牙创愈合的临床研究[D].石家庄:河北医科大学,2015.
- [16] 龚仁国,阙佳佳,罗纯锐,等. CGF在预防下颌阻生第三磨牙拔除术后并发症中的应用[J].成都医学院学报,2016,11(1):82-84.
- [17] 朱佳.浓缩生长因子在美学区拔牙位点保存中的应用[J].中国医药指南,2016,14(3):96-97.
- [18] 李伯友,苏铭扬,李阳,等. CGF联合骨代用品及口腔修复膜在颌骨囊肿手术中的应用[J].临床口腔医学杂志,2016,32(8):476-478.
- [19] 韩小梅,吕广辉. CGF联合骨移植材料在上颌窦底提升术同期种植中的应用[J].医药前沿,2014(11):249-250.
- [20] 程扬,刘敏.浓缩生长因子在上颌窦侧壁开窗窦底提升即刻种植中的成骨效果:单中心、随机对照临床试验方案[J].中国组织工程研究,2017,21(4):574-579.
- [21] Sohn DS, Moon JW, Moon YS, et al. The use of concentrated growth factor(CGF) for sinus augmentation[J]. J Oral Implant, 2009, 38(1): 25-38.
- [23] Aslantas EE, Buzoglu HD, Karapinar SP, et al. Age-related Changes in the Alkaline Phosphatase Activity of Healthy and Inflamed Human Dental Pulp[J]. Journal of Endodontics, 2016, 42(1): 131-134.
- [24] 周继章,郭大红,杨丽,等.富血小板纤维蛋白在显微根尖外科手术中的应用[J].全科口腔医学杂志(电子版),2015,2(8):112-113.
- [25] 张晓,董福生,任贵云,等.富自体 CGF 纤维蛋白膜对犬牙龈成纤维细胞黏附及增殖的影响[J].现代口腔医学杂志,2014,28(4):197-201.
- [26] 高莹.自体浓缩生长因子(CGF)在犬牙周组织缺损再生中的研究[D].济南:山东大学,2015.
- [27] 杜楠.富自体 CGF 纤维蛋白膜对体外培养人牙髓干细胞生物学特性的影响[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [28] 乔静,段晋瑜,褚祎,等.浓缩生长因子在下颌磨牙 II 度根分叉病变再生治疗中的应用[J].北京大学学报:医学版,2017,49(1):36-42.
- [29] Dong-Seak S. The effect of concentrated growth factors (CGF) on ridge augmentation(R). DENTALINE, 2009(9):34-40.
- [30] 孙俊毅,司微杭,刘瑾,等. CGF 复合骨诱导活性材料在牙周炎患牙位点保存中的应用[J].陕西医学杂志,2016,45(6):697-699.
- [31] 高强.浓缩生长因子联合引导骨再生术对重度牙周炎患者细胞增殖、骨吸收的影响[J].海南医学院学报,2017,23(20):2877-2879.
- [32] 丁江峰,张锋,徐冬雪,等. CGF 介导再生性牙髓治疗的临床疗效观察[J].临床口腔医学杂志,2017,33(8):474-478.

收稿日期:2018-10-16;修回日期:2018-11-13