

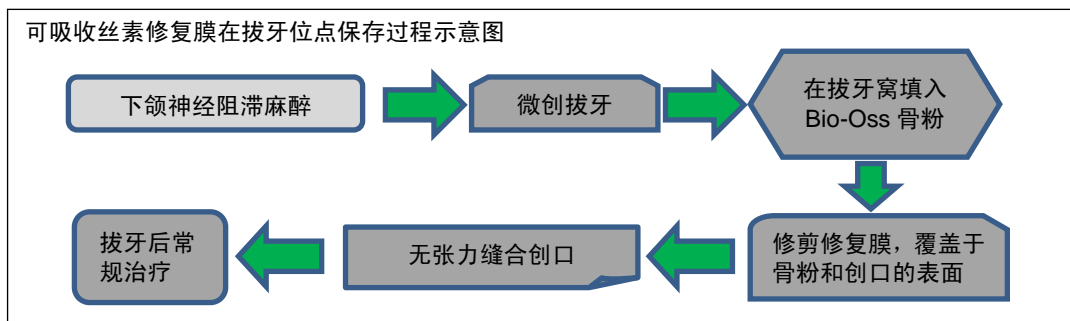
可吸收丝素修复膜在拔牙后位点保存的有效性和安全性

牛杏雨, 肖 燕, 高振杰, 孙晶晶(郑州大学第一附属医院口腔医学中心, 河南省郑州市 450052)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1536

ORCID: 0000-0003-1244-6133(牛杏雨)

文章快速阅读:



牛杏雨, 女, 1985 年生, 河南省郑州市人, 汉族, 天津医科大学口腔医学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事牙体牙髓牙周及外科疾病的诊疗研究。

文献标识码:A

稿件接收: 2018-09-16



文题释义:

拔牙位点保存: 为了预防及减少牙槽嵴的失用性萎缩吸收及牙龈乳头的退缩, 使牙槽嵴骨量的高度、宽度及密度满足后期种植的需要, 并使牙龈乳头恢复正常高度, 以满足美学要求的一种方法。

引导组织再生术: 是用外科方法放置一个物理屏障, 来选择性地分隔不同的牙周组织, 阻止牙龈上皮和牙龈结缔组织向根面生长, 造成空间, 诱导具有牙周组织再生潜力的牙周膜细胞冠向移动并生长分化, 实现牙周膜、牙槽骨、牙骨质再生, 形成牙周新附着。

摘要

背景: 可吸收丝素修复膜具有较好的机械强度、可降解和良好的组织亲和性, 同时有非常好的屏障作用。

目的: 评价可吸收丝素修复膜用于拔牙后牙槽嵴位点保存的安全性和有效性。

方法: 纳入 130 例拔牙术后拟行牙槽嵴位点保存患者, 随机分 2 组, 试验组 65 例采用可吸收丝素修复膜进行拔牙后牙槽嵴位点的保存, 对照组 65 例采用可吸收生物膜进行拔牙后牙槽嵴位点的保存。术后 7 d, 观察黏膜愈合情况; 术后 7 d、4 个月拍摄锥形束 CT, 观察治疗区域牙槽嵴高度与宽度。

结果与结论: ①并发症: 术后 7 d, 两组均未出现感染和下唇麻木情况, 对照组 1 例发生窗口裂开情况, 试验组和对照组各出现 1 例膜暴露情况; ②组内比较: 与术后 7 d 相比, 试验组、对照组术后 4 个月的牙槽嵴高度及宽度明显降低($P < 0.05$); ③组间比较: 试验组与对照组牙槽嵴高度变化、牙槽嵴宽度变化及附着龈宽度变化比较均无差异; ④结果表明, 可吸收丝素修复膜用于拔牙后牙槽嵴位点保存具有良好的安全性和有效性;

⑤试验经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 伦理审批注册号: ZDY17002; 试验已经在中国临床试验中心注册, 注册号: ChiCTR-IOR-17025031。

关键词:

可吸收丝素修复膜; 牙槽嵴; 位点保存; 拔牙位点; 牙槽嵴位点; 牙龈乳头退缩

主题词:

丝素蛋白; 牙槽突; 拔牙; 组织工程

中图分类号: R459.9

Safety and efficacy of absorbable silk fibroin film for alveolar ridge preservation after extraction

Niu Xingyu, Xiao Yan, Gao Zhenjie, Sun Jingjing (Center for Stomatology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Absorbable silk fibroin film holds good mechanical strength, degradability, tissue affinity, and excellent barrier effect.

OBJECTIVE: To evaluate the safety and efficacy of absorbable silk fibroin film for the preservation of alveolar ridge after extraction.

METHODS: A total of 130 patients undergoing alveolar ridge preservation after extraction were randomly divided into two groups, and were then treated with absorbable silk fibroin film (trial group, $n=65$) or absorbable biofilm (control group, $n=65$) for the preservation of alveolar ridge after extraction. At 7 days postoperatively, the mucosal healing was observed. Cone-beam CT was taken at 7 days and 4 months postoperatively to observe the height and width of alveolar ridge in the treated area.

RESULTS AND CONCLUSION: At 7 days after surgery, no infection or lower lip numbness occurred in the two groups. In the control group, one case showed window rupture, and one case of each group had membrane

Niu Xingyu, Master, Attending physician, Center for Stomatology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

exposure. Compared with those at 7 days after surgery, the height and width of alveolar ridge were significantly decreased in both groups at 4 months after surgery ($P < 0.05$). The changes in the height and width of alveolar ridge and attachment width showed no significant differences between two groups. Our results manifest that the absorbable silk fibroin film is safe and effective for the preservation of alveolar ridge after extraction. The trial has been approved by the Committee of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (approval number: ZDY17002), and registered at the China Clinical Trial Center with registration number: ChiCTR-IOR-17025031.

Subject headings: Silk; Alveolar Process; Tooth Extraction; Tissue Engineering

0 引言 Introduction

随着社会经济的发展,人们对医疗服务有了更高的要求。生物材料作为一类天然或合成材料,由于其不仅可用于人体组织和器官的诊断、修复或增进其功能,还可用于组织取代。并且随着组织工程学的发展,生物材料科学家提出了组织引导性生物材料的新概念。基于对材料的微观空隙结构设计、化学修饰和复合生物活性分子,赋予材料诱导组织再生的活性,使组织再生和修复在体内完成,由此产生引导组织再生材料的概念。

近20年口腔临床医学得到了迅速发展,出现了以重建骨组织为目的的引导骨再生术^[1]。它极大程度地提高了口腔内局部骨缺损的治疗效果^[1],并被广泛应用于口腔颌面外科、牙周科和种植科的各项治疗中^[2-4]。尤其需要指出的是,这项技术拓宽了种植治疗的适应证,为那些拟种植区域因拔牙、牙周疾病、损伤等各种原因导致的牙槽骨局部骨量不足、局部骨缺损而无法接受种植治疗和产生术后并发症的患者带来了福音^[5-8]。引导骨再生术的成功应用,极大地推动了口腔种植技术的发展。

引导骨再生术是将具有屏障作用的膜材料置于骨缺损处,阻挡软组织与骨面直接接触,使生长迁移速度较快的上皮细胞和成纤维细胞不能长入骨缺损处,维持缺损区域三维空间,促使具有成骨能力的细胞优先长入骨缺损区,使成骨相关细胞有足够的时间重建骨组织,达到骨缺损区的骨修复性再生^[9]。此外,生物屏障膜还可保护血凝块的稳定,维持血凝块的间隙,允许具有骨生长能力的细胞缓慢进入骨缺损区内,达到修复骨缺损的目的。在引导骨再生术中,生物屏障膜材料起着关键作用^[10-13]。

生物屏障膜材料应具有较好的生物相容性^[14]、一定的机械强度^[15]、良好的组织亲和性^[16],还应具备阻挡成纤维细胞通透的作用^[17-19]。根据其降解性不同临床上可将其分为可吸收和不可吸收2种:膨体聚四氟乙烯膜和钛膜是不可吸收生物屏障膜的代表;可吸收生物屏障膜无需二次翻瓣取出,减少了手术创伤,主要有胶原膜和酯与乙交酯共聚膜2大类。

湖北赛罗生物材料有限责任公司的可吸收丝素修复膜产品,属于可吸收生物屏障膜,其原材料丝素蛋白主要来源于蚕丝,具有良好的生物相容性,作为手术缝合线已被应用于临床,是一类非常有价值的生物组织材料。随着材料科学的发展,利用丝素蛋白易于加工修饰、降解产物无毒等特性,采用各种组织工程学方法将其制作成各类型丝素蛋白材料,已被广泛用作人工皮肤、血管、角膜、功能性细胞培养载体、生物传感器等的研究中。基于大量科学

研究数据,由赛罗公司和华中农业大学共同开发基于丝素蛋白材料的专利产品可吸收丝素修复膜,目前已完成的各项研发试验,实验室和动物实验数据表明该产品不仅具有较好的机械强度、可降解和良好的组织亲和性,同时有非常好的屏障作用,一方面可阻止上皮细胞和成纤维细胞的侵入,同时亦为骨细胞的生长、黏附和分化提供所需的空间及环境,是一种很有潜力的口腔医用生物屏障膜。

可吸收丝素修复膜的作用机制是基于膜引导骨再生技术对骨缺损修复的应用。该膜的主要成分为丝素蛋白,具有良好的生物相容性,具有双层结构,上层为光滑致密层,是细胞闭合层,在骨和组织再生的初始过程中,可阻挡增殖较快的上皮细胞和成纤维细胞长入;下层为粗糙的微纳仿生层,由大量蛋白束构成,在蛋白束之间存在大量空间,在治愈的初始阶段可固定组织愈合早期的血凝块,以支持新的骨骼再生。可吸收丝素修复膜作为组织再生有效的隔离膜,隔离外部的软组织侵入骨缺损区,保护早期形成的骨缺损区血凝块,创造骨再生的空间,引导和加快骨组织再生,并借此保证增殖速度较慢的成骨细胞和血管生长。在此过程中,该膜可通过人体内的酶降解为氨基酸,一旦骨组织再生完成,可吸收丝素修复膜也就完全被组织吸收。此次试验评价可吸收丝素修复膜用于拔牙后牙槽嵴位点保存的安全性和有效性。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 前瞻性、随机、单盲、平行对照的临床试验。

1.2 试验地点 试验在郑州大学第一附属医院口腔医学中心完成。

1.3 招募 在郑州大学第一附属医院院内发送宣传单的方式招募患者,宣传单上详细注明了研究内容,如有患者或家属对研究感兴趣,可电话联系研究负责人,经过入组标准筛选后合格的受试者,签署试验知情同意书,进入研究。进入研究的受试者,可获得随访免费检查与随访交通费。

1.4 对象 选择年龄18-65岁之间,拔牙术后牙槽嵴位点保存的受试者。

纳入标准: 年龄18-65岁,性别不限;生命体征平稳者;因各种治疗目的拟拔除下颌后牙的受试者;意识清醒者;受试者自愿参加试验,受试者或其法定代表人签署知情同意书。

排除标准: 高血压[用药前后,收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压 ≥ 90 mm Hg]患者;曾有心绞痛或心肌梗死病史患者;糖尿病(用药前后,餐后1 h

血糖 ≥ 11.1 mmol/L)患者; 恶性肿瘤、行放化疗患者; 贫血, 血红蛋白 < 100 mg/L, 明显的活动性出血者; 肝肾功能检查值 ≥ 1.5 倍者; 妊娠期或哺乳期女性受试者; 长期口服二磷酸盐治疗骨质疏松的受试者; 各种原因不愿意填写知情同意书受试者; 任何情况下, 如果研究人员认为受试者不适宜此项治疗。

中止标准: ①试验过程中, 需要采取其他治疗措施, 并可能影响疗效评价的受试者; ②没有严格按试验标准操作方案要求完成操作的受试者; ③试验过程中, 因试验器械因素未能完成试验者; ④依从性差, 未按规定方案完成治疗的病例, 统计分析时应结实际情况处理, 如发生不良反应者应计入不良反应的统计; ⑤治疗过程中, 出现严重不良反应, 或因发生不良反应、并发症和特殊生理变化而被迫中断试验者; ⑥在研究过程中发现所制定临床研究方案有重大失误, 难以评价治疗措施效果, 或者设计好的方案, 在实施中发生了严重偏差(如未随机等), 难以评价效果。

剔除标准: 违背入选和/或排除标准; 错误的治疗分组; 退出试验; 数据收集不完整。

将130例符合入选标准的受试者随机分为2组, 试验组65例, 使用湖北赛罗生物材料有限责任公司生产的可吸收丝素修复膜进行拔牙后牙槽嵴位点保存治疗; 对照组65例, 使用瑞士盖氏制药有限公司生产的可吸收生物膜(Bio-Gide), 观察2组治疗对拔牙后牙槽嵴位点保存的有效性和安全性。

知情同意: 此次临床试验按照《赫尔辛基宣言》并参照《医疗器械临床试验规定》的要求, 制订知情同意书。每一位受试者入选研究前, 研究医师有责任以书面文字形式, 向其或法定代表人完整、全面地介绍研究的目的、程序和可能的风险。应让受试者知道他们有权随时退出该研究。入选前必须给每位受试者一份书面知情同意书。研究医师有责任确保每位受试者进入研究之前获得知情同意书, 并保留研究档案。

1.5 材料 ①Bio-Oss骨粉, 瑞士盖氏制药有限公司生产; ②可吸收丝素修复膜, 3 cm \times 4 cm, 湖北赛罗生物材料有限责任公司生产, 可吸收丝素修复膜的组成成分为丝素蛋白, 是由蚕茧经过脱胶处理得到蚕丝后, 再经过一系列加工工艺制成。在高倍扫描电子显微镜下观察, 其纵截面为层状结构, 横截面为多孔褶皱结构, 从下至上, 蛋白质分子结构逐渐致密, 其上层为光滑的致密层, 是细胞闭合层; 下层为粗糙的微纳仿生层, 由大量蛋白束构成, 在蛋白束之间存在大量空间, 适用于拔牙术后牙槽嵴位点保存; ③Bio-Gide可吸收生物膜, 1.3 cm \times 2.5 cm, 瑞士盖氏制药有限公司生产[国食药监械(进)字2013第3462174]。

1.6 试验方法

1.6.1 随机分组与盲法 研究为随机、平行对照的安全性、有效性临床研究, 用于器械随机的随机数字表由统计学专业人员提供, 利用SAS 9.4软件固定种子数产。并由

与此次临床研究无关人员完成随机分组卡(或随机信封)的准备工作。研究者根据受试者入组前后顺序, 按顺序刮开随机分组卡中银条覆盖区域, 获得该受试者组别信息, 并进行相应组别的操作实施。在未获得受试者知情同意且未确定满足入选排除标准前, 不可提前刮开随机分组卡。

按顺序编码; 由专人负责顺序编码, 不让受试者和实施医师参与。由肖燕产生分配序号, 孙晶晶招募受试者, 牛杏雨分配干预措施。

分配干预措施后, 对受试者、医护提供者、结局评估者、数据分析者设盲; 试验组中的丝素修复膜和对照组中的Bio-Gide膜在大小、颜色、形状等外观上是一致的, 让受试者和实施者等都辨认不出。

1.6.2 试验方法 试验组及对照组所有病例, 在研究期间采用的可吸收丝素修复膜和可吸收生物膜进行拔牙后牙槽嵴位点保存手术。

1.6.3 病例入组 所有受试者在任何试验活动开始前, 应先签署知情同意书(签名及日期)研究者需要对受试者进行全面评估、全身检查和病史询问。

1.6.4 受试者资料 记录受试者年龄、性别, 全面了解受试者系统病史、用药史、药物过敏史、有无手术禁忌证等, 并充分了解口腔疾病病史, 了解受试者治疗预期并评估其精神状况。

1.6.5 实验室检查 包括血尿常规、凝血四项、生化检查和生命体征(血压、脉搏和呼吸等)检查。①血尿常规; ②肝功能, 包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白; ③血糖; ④肾功能, 包括尿素氮、肌酐、尿酸、酸碱度(pH值)、尿比重、尿胆原(URO或UBG)、隐血、白细胞、尿蛋白、尿糖、胆红素、酮体、尿红细胞、尿液颜色等检查; ⑤生命体征, 包括血压、脉搏、体温、呼吸等检查; ⑥活动性出血: 医生预检及诊疗过程中, 对于活动性出血可疑受试者(头痛、偏瘫可疑脑出血受试者, 可疑咯血、消化道出血受试者, 血尿进行性加重受试者)考虑进一步检查明确诊疗。

1.6.6 口腔检查 ①口外检查: 口颌面部、颞下颌关节等; ②口内检查, 明确受试者缺牙的部位、缺牙间隙大小, 上下颌咬合关系, 缺隙两侧邻牙的倾斜程度及对颌牙的伸长情况: 拟位点保存区域的剩余牙槽骨形态和骨量、软组织厚度、附着龈的量及牙龈乳头的形态和龈缘高度, 以及受试者口腔内余留牙是否有牙体牙髓病、牙周病、不良修复体等。

1.6.7 设计手术方案 根据受试者的拟拔牙位点及检查结果进行术前设计, 确定进行患牙拔除和拔牙窝牙槽嵴位点保存方案。受试者在术前1周进行全口洁治。

1.6.8 筛选期(0-7 d) 签署知情同意书; 采集受试者资料。

1.6.9 手术过程 ①术前准备: 调整牙椅, 受试者采取仰卧位, 需严格按照无菌操作原则, 体积分数75%乙醇进行术区消毒, 常规铺巾, 采用口内局部浸润麻醉或阻滞麻醉,

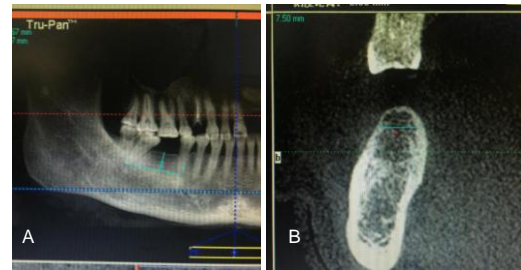
使用的麻醉药物应如实记录；②手术过程：用颊拉钩顶部抵住黏膜，将软组织绷紧，从牙龈缘进行切口。用骨膜分离器仔细将封套式软组织瓣掀起暴露牙冠。根据牙的阻力情况，将牙冠进行切割，解除骨及邻牙阻力，分别取出分割的牙冠。根分叉大、根较弯者，用车针进行分根，再将牙根分别挺出。仔细检查牙槽窝，清理牙囊，生理盐水反复冲洗去除所有的碎片和残留物。拔牙过程尽可能保护拔牙位点的唇(颊)侧骨板，观察拔牙窝剩余牙槽骨形态。当拔牙窝位于非美学区域，或者拔牙窝骨壁存在大面积或凹坑状骨缺损时，在需要引导骨组织再生的区域翻开颊侧黏膜，在该区域颊侧骨壁上用小球钻打孔至有血渗出。根据骨质缺损情况，用适量的Bio-Oss骨粉与少许术中的骨皮质，用受试者术区渗出的血液调拌植入拔牙窝及骨缺损区，骨粉浸湿即可，覆盖于骨质相对薄弱区域，厚度应大于2 mm，根据手术区域大小修剪膜至合适的大小和形状，覆盖在骨粉表面，膜的边缘要超出缺损至少1 mm。修整龈组织瓣仔细复位龈瓣，然后加压，使软组织瓣完全密合，如果软组织量不足，难以无张力缝合创口，应将局部软组织充分潜行分离，以减轻张力，严密缝合，使创面封闭。最后让受试者咬住几个消毒棉球压迫止血；③术后处理：拔牙后，嘱受试者咬住压在伤口上的消毒棉球或纱布30 min后吐掉；半小时内不要饮水，2 h内不要吃东西，当天要吃软食，以温冷为宜，可用另一侧咀嚼；当天不要漱口，不要多吐口水，防止出血或感染；不要因口腔内有血腥味而反复吮吸、吐掉血凝块，而致创面不愈；当天不要刷牙；拔牙后1周内，口水中有血丝属正常现象，如遇有出血不止，立即去医院检查；拔牙当天尽量少运动，少讲话；忌烟酒和辛辣食物；如拔牙时口腔有缝线，一般在7 d后才可拆线。如出现术后过度水肿，则嘱受试者自备冰袋，对面部进行冷敷；如大范围骨缺损重建手术，则建议术后使用牙周塞治剂覆盖创口；如需预防感染，则口服抗生素；如出现受试者难以忍受的疼痛，则可口服止痛药物；如出现术后水肿，可在手术后口服地塞米松片(不超过3 d)；嘱受试者注意休息，3 d内避免剧烈运动，保持口腔清洁卫生，7 d后门诊复查。如出现上述情况，处理的措施应如实记录。

1.7 观察指标 术后即刻进行口腔检查(观察口颌面部、牙槽骨和口腔黏膜的各种情况)。术后7 d拆线，拍摄锥形束CT检查位点保存区域的骨移植材料的分布情况，观察植骨区牙槽嵴形态、宽度、高度。进行口腔检查(观察口颌面部、牙槽骨和口腔黏膜的各种情况)、口腔摄影和生命体征检查。术后1个月进行实验室检查(血常规)、生命体征检查、口腔检查(观察口颌面部牙槽骨和口腔黏膜的各种情况)和口腔摄影。术后4个月进行实验室检查(血常规)，生命体征检查、口腔检查、口腔摄影和口腔锥形束CT检查(检查位点保存区域的骨移植材料的分布情况，观察植骨区牙槽嵴形态、宽度、高度的变化)。

1.7.1 主要疗效评价指标 评价牙槽嵴高度、宽度的变化

值。术后7 d、术后4个月分别进行锥形束CT扫描。从治疗区域的牙槽骨的高度、宽度比较2次锥形束CT扫描结果，衡量治疗前后骨重建和骨增量数据。扫描时尽量做到运用锥形束CT定位扫描技术，并制作压膜导板辅助定位。

具体测量方法：测量的参照物为拔牙位点近、远中邻牙牙根，①牙槽嵴高度(H)：为拔牙位点近、远中牙槽嵴顶的中点到近、远中邻牙两牙牙根根尖连线的垂直距离；②牙槽嵴宽度(W)：为牙槽骨颊、舌侧中点处水平连线的距离，如图1所示。



图注：图中A为牙槽嵴高度，B为牙槽嵴宽度。

图1 采用锥形束CT测量牙槽嵴高度和宽度示意图

Figure 1 Schematic diagram of measuring alveolar height and width using cone-beam CT

应用专业影像学分析软件(NNT等)测量治疗位点骨量(mm)，计算骨量变化，每个测量位点测量3次，取平均值记录治疗位点骨量变化；术后7 d和4个月时，测量牙合龈向和颊(唇)舌(腭)向的骨量(mm)，分别代表治疗位点牙槽嵴的宽度和高度，从二维角度计算术后4个月骨量的变化。

1.7.2 安全性评价标准

临床症状：有无恶心、呕吐、头痛、抽搐。生命体征(脉搏、血压、呼吸)有无明显、异常变化；血尿常规、凝血四项、肝肾功能等检查，血压等检查有无异常；临床研究过程中出现的其他异常现象。

并发症：术后7 d复诊时，观察术后的黏膜愈合情况，是否有伤口裂开，是否有膜暴露情况，是否有异常分泌物自切口区流出，询问受试者术后是否存在感觉异常情况。

1.8 样本量估算 选择拔牙后进行牙槽嵴位点保存的受试者为研究对象。主要评价指标为术后7 d和4个月的治疗位点牙槽嵴的宽度、高度变化，根据以往研究可知，对照组在治疗末牙槽嵴宽度和高度分别为(1.84±0.35) mm和(1.54±0.25) mm，取均值的10%作为非劣界值。预计试验组与对照组的手术成功率相当，据此计在把握度为80%， $\alpha=0.05$ (双侧)水平下，试验组：对照组=1：1，计算样本量宽度需要58：58，高度需要43：43，为保证2个指标均做出统计学意义，故选取58：58，考虑脱落剔除因素10%，则此次试验预计纳入试验组：对照组=65：65，共计130例。

1.9 统计学分析 所有的统计检验均采用双侧检验， $P \leq 0.05$ 将被认为所检验的差异有显著性意义。

定量指标的描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数(Q1)，上四分位数(Q3)，分类指

标描述各类的例数及百分数。

对两组一般情况的比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析, 定量资料的组间比较采用成组 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 分类数据采用卡方检验或精确概率法, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验或 CMH 检验。

统计分析内容: ①均衡性分析: 进行两组受试者均衡性分析, 比较两组的可比性。包括入选受试者人口学资料和实验室检查指标; ②有效性分析: 试验组和对照组的临床总有效率组间比较采用非劣效检验(临床非劣效界值为 10%)。两组比较采用协方差分析模型, 该模型将考虑试验中心效应、基线牙槽嵴的宽度、高度影响, 估计两组牙槽嵴的宽度、高度前后变化值 LSmean 和 95% 可信区间, 并计算两组差值的差的 95% 可信区间。为考察各中小间的一致性, 还将在上述协方差分析模型基础上, 考虑一个含中心与分组交互项的协方差分析模型, 并在 0.10 水平判断交互项是否有意义。

1.10 监控方法 数据监控委员会由湖北赛罗生物材料有限公司工作人员、郑州大学第一附属医院医学伦理委员会和口腔医学中心研究人员组成。研究的设计、过程和结果与赞助者无关, 不存在利益冲突。研究者有取得这些中期分析的结果及中止试验的最终决定权, 研究有关干预措施或试验实施过程中出现任何不良事件和其他非预期反应的报告和处理方案。郑州大学第一附属医院医学伦理委员会审核试验的实施, 每周 1 次, 定期抽查病例和研究报告, 这种审核独立于研究者和赞助者。

2 部分结果 Results

2.1 试验状态 试验注册时间为 2017 年 2 月, 试验正在进行中, 预期圆满完成; 于 2017 年 1 月设计方案; 医院伦理审批时间为 2017 年 3 月; 2017 年 4 月开始收集病例; 预计 2018 年 10 月完成。

2.2 试验流程图 见图 2。

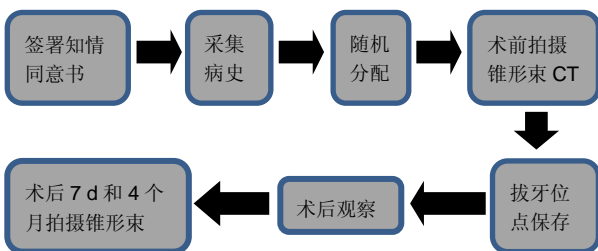


图 2 试验流程图

Figure 2 Trial flow chart

2.3 部分研究病例资料 试验组纳入 26 例患者共 26 个牙位, 男 15 例, 女 11 例, 平均年龄 36.5 岁, 其中下颌第三磨牙 8 例, 下颌第二磨牙 5 例, 下颌第一磨牙 6 例, 下颌第二前磨牙 5 例, 下颌第一前磨牙 2 例。对照组纳入 25 例患者共 25 个牙位, 男 13 例, 女 12 例, 平均年龄 37.4 岁, 其中下颌第三磨牙 7 例, 下颌第二磨牙 5 例, 下颌第一磨牙 8 例, 下

颌第二前磨牙 4 例, 下颌第一前磨牙 1 例。两组基线资料一致, 具有可比性。

2.4 术后观察评价 与同组内术后 7 d 相比, 试验组和对照组术后 4 个月的牙槽嵴高度和宽度均降低 ($P < 0.05$), 表明拔牙后即使做了位点保存, 但牙槽嵴仍然有吸收, 这是符合牙槽嵴的吸收规律的; 试验组和对照组术后 4 个月的附着龈宽度也均降低 ($P < 0.05$)。试验组与对照组术后 7 d 与术后 4 个月的牙槽嵴高度差值、宽度差值及附着龈宽度差值比较差异无显著性意义, 见表 1, 2, 这表明在拔牙后牙槽位点保存上, 可吸收丝素修复膜与 Bio-Gide 可吸收生物膜能达到同等的效果。

表 1 试验组与对照组术后 7 d 和术后 4 个月的牙槽嵴高度和宽度及附着龈宽度 ($\bar{x} \pm s$, mm)

Table 1 Height and width of the alveolar ridge and the width of the attached gingiva at 7 days and 4 months after surgery in the trial and control groups

项目	试验组(26 个牙位)		对照组(25 个牙位)	
	术后 7 d	术后 4 个月	术后 7 d	术后 4 个月
牙槽嵴高度	16.58±2.36	14.65±1.96	17.04±2.52	14.98±2.05
牙槽嵴宽度	13.25±3.14	11.56±2.37	13.08±2.68	11.53±2.74
附着龈宽度	5.15±1.12	4.71±1.55	5.26±1.43	4.88±2.26

表 2 试验组与对照组牙槽嵴变化对比情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes in the alveolar ridge between trial and control groups

项目	试验组(26 个牙位)	对照组(25 个牙位)	<i>P</i> 值
术后 7 d 与术后 4 个月牙槽嵴高度差值	1.93±0.59	2.06±0.68	> 0.05
术后 7 d 与术后 4 个月牙槽嵴宽度差值	1.69±0.27	1.55±0.31	> 0.05
术后 7 d 与术后 4 个月附着龈宽度差值	0.44±0.09	0.38±0.11	> 0.05

2.5 术后 7 d 并发症发生情况 两组均未出现感染和下唇麻木情况, 对照组出现 1 例窗口裂开情况, 发现后再次缝合后创口愈合良好, 试验组和对照组各出现 1 例膜暴露情况, 1 周后牙龈顺着膜表面爬行愈合后, 未影响远期的位点保存效果, 见表 3。

表 3 试验组与对照组术后 7 d 并发症发生情况 (*n*)

Table 3 Complications in the trial and control groups at 7 days after surgery

组别	感染	创口裂开	膜暴露	下颌麻木
试验组(26 个牙位)	0	0	1	0
对照组(25 个牙位)	0	1	1	0

3 讨论 Discussion

拔牙后的牙槽嵴吸收是一个缓慢进行性不可逆的过程, 牙槽窝的愈合过程表现为牙槽窝内新骨的形成和外部牙槽嵴高度和宽度的丧失, 牙槽骨丧失给拔牙后种植牙修

复带来了很大困难。因此如何防止牙槽嵴萎缩,成为当今牙槽外科和种植外科研究的热点之一。目前应用的牙槽嵴保存方法很多,但当今口腔界公认拔牙位点保存可有效减缓拔牙后拔牙窝及牙槽嵴硬组织和软组织的吸收,最大程度地保存牙槽骨,达到有效的种植牙修复。

当然有效的拔牙位点保存需要很多细节来完善,尤其是需要屏障膜材料的应用。在拔牙位点保存时,应将屏障膜置于软组织和拔牙窝之间,将移植的位点与口腔环境相隔离,避免了切取较大黏骨膜瓣来覆盖膜和完全关闭创口而损害了美学效果。这一过程体现了引导组织再生的潜力。生物屏障膜分为不可吸收性和可吸收性膜2种。不可吸收性膜在体内持续发挥机械屏障作用,给骨组织再生提供充足的时间,但最后需手术取出。故目前使用最多的是可吸收性生物屏障膜。目前临床常用的是可吸收性生物膜为Bio-Gide胶原膜,为细胞提供屏障作用,并在新骨形成后逐渐被吸收,避免了二次手术取出。Bio-Gide胶原膜是一种独特的天然双层胶原膜,在临床拔牙位点保存中取得了良好效果,但由于其是进口产品,价格及其昂贵。故此次研究拟以Bio-Gide胶原膜为对照,评价湖北赛罗生物材料有限责任公司的可吸收丝素修复膜,用于拔牙后牙槽嵴位点保存的安全性和有效性。结果显示术后7 d,两组均未出现感染和下唇麻木情况,对照组1例发生创口裂开情况,分析原因可能是患者牙龈属于薄龈生物型,牙龈较脆,导致创口裂开,不过没有影响远期效果。试验组和对照组各出现1例膜暴露情况,分析原因可能是患者创口出血较多,创口内压力过大导致的。组内比较:与术后7 d相比,试验组、对照组术后4个月的牙槽嵴高度及宽度明显降低($P < 0.05$),这属于正常的牙槽嵴生理性吸收现象。组间比较:试验组与对照组牙槽嵴高度变化、牙槽嵴宽度变化及附着龈宽度变化比较均无差异,结果表明可吸收丝素修复膜与Bio-Gide胶原膜具有同等的保存拔牙后牙槽嵴位点效果,说明可吸收丝素修复膜同样可为骨组织再生提供稳定的环境。在位点保存时,骨替代材料对其上方的可吸收丝素修复膜也起到了支撑作用,维持足够的膜下空间并帮助凝血块稳定,这样除了对新鲜拔牙窝有骨引导再生作用,对于曾经受过外伤、感染、外科治疗等再生潜力减弱的位点也有促进愈合的作用。

作者贡献: 牛杏雨进行试验设计,试验实施为高振杰,试验评估为肖燕,资料收集为孙晶晶,牛杏雨成文,牛杏雨审核。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该临床研究方案的实施符合《赫尔辛基宣言》和郑州大学第一附属医院对研究的相关伦理要求。

写作指南: 该研究遵守《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 该文统计学方法已经郑州大学第一附属医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

前瞻性临床研究数据开放获取声明: 文章作者同意:①可以在一定范围内开放研究参与者去标识的个体数据;②可以在一定范围内开放共享文章报告结果部分的去标识个体基础数据,包括正文、表、图及附件;③可以在一些情况下开放研究方案和知情同意书等相关文档;④全文开放获取数据的时间是从文章出版后即刻,并无终止日期。

4 参考文献 References

- [1] 王秦宁,沈涛,宋治锋.应用GBR生物膜联合羟基磷灰石生物陶瓷与自体静脉血在颌骨局部缺损中的临床疗效观察[J].口腔医学,2014,34(12):928-930.
- [2] 王国世,魏明贵,李韶伟,等.基于CT成像的GBR术中两种植骨材料变化的比较分析[J].CT理论与应用研究,2014,23(5):843-850
- [3] 龚莹.口腔修复膜在牙种植中引导骨再生效果的临床观察[J].中外医学研究,2014,12(33):146-147.
- [4] 陈光,薛毅,马飞.GBR技术在齿槽外科的临床应用特点探讨[J].临床口腔医学杂志,2014,30(2):89-91.
- [5] 唐俊,Bio-OSS及Bio-gide联合应用在口腔种植中的临床效果评价分析[J].医学美容美容,2014,23(9):147.
- [6] 孙毅,黄长波,尚政军.口腔修复膜和人工骨粉修复牙槽突裂的应用研究[J].现代医药卫生,2013,29(15):2326-2327.
- [7] 田智慧,陈敏,房付春,等.Bio-Oss联合Bio-Gide治疗牙周炎垂直型骨吸收的临床疗效观察[J].北京口腔医学,2012,20(2):90-94.
- [8] 张智勇,张晓.Bio-Oss骨粉单独应用于上颌窦提升的临床效果评价[J].中国口腔种植学杂志,2012,17(4):158-160.
- [9] Pang C, Ding Y, Zhou H, et al. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. J Craniofac Surg. 2014;25(5):1698-1702.
- [10] 赵慧,肖娟,张琪,等.在口腔种植上颌窦提升中植骨材料与影像学器械应用的研究进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(29):5479-5482.
- [11] 费伟,杨小民,李铮,等.即刻种植术中应用可吸收性胶原膜的临床疗效观察[J].临床口腔医学杂志,2010,26(4):229-231.
- [12] 杜毅,于西俊,林坚.Bio-Gide与Bio-Oss联合应用治疗牙槽骨缺损的远期效果评价[J].临床口腔医学杂志,2007,23(11):684-686.
- [13] 黄云飞,周磊.Bio-Gide膜与钛膜在牙种植术中的临床应用研究[J].中国口腔种植学杂志,2016,11(2):67-71.
- [14] 刘超,周正国,孔庆海.Bio-Os和邻近自体碎骨移植在牙种植术中的应用[J].徐州医学院学报,2005,25(4):333-335
- [15] Tan WL, Wong TL, Wong MC, et al. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. Clin Oral Implants Res. 2012;23 Suppl 5:1-21.doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x.
- [16] Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer W, et al. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. J Dent Res. 2014;93(10):950-958.
- [17] Lindhej AG. Ridge preservation with the use of bio-oss collagen: A 6-month study in the dog. Clin Oral Implants Res. 2009;20(5):433-440.
- [18] Barone A, Ricci M, Tonelli P, et al. Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. Clin Oral Implants Res. 2013;24(11):1231-1237.
- [19] Araújo MG, da Silva JCC, de Mendonça AF, et al. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2015;26(4):407-412.