

口腔种植系统研发现状

何福明,赵士芳

(浙江大学医学院附属口腔医院,浙江 杭州 310006)

[摘要] 口腔种植系统的研发主要是新型种植材料和种植体表面处理技术的研发,以及种植体整体外型、基台的设计研发。深化纯钛种植体的表面改性研究,使其具备更好的表面及整体性能,有效缩短临床愈合时间,以达到早期生物稳定并维持功能负重后的长期稳定性的良好效果。如何有效地保持种植体颈部骨组织高度和牙龈健康,对于确保口腔种植修复体长期成功具有非常重要的意义。

[关键词] 牙种植体;钛;喷砂;酸蚀;牙;牙种植;纳米粒子;平台转移

[中图分类号] R 783 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)03-0229-05

口腔种植修复是目前缺牙修复的首选方法。我国随着老年人口的明显增加以及牙周病、车祸等原因引起的无牙颌和牙列缺损患者的逐渐增多,口腔种植事业随之蓬勃发展。然而,我国种植材料的研发制造却明显滞后,特别是基础性开发研究几乎是空白,高端种植体系全部依赖进口,据报道2011年我国使用进口种植体系统约达22万套。生产口腔种植体及相关医用生物材料、生物制品的厂家截止2006年底,在美国国家食品药品监督管理局注册共有98家,提供160个不同的种植系统;在欧盟有151家被认证,提供198个不同的种植系统;在我国国家食品药品监督管理局注册的仅有4个国产种植系统,7个进口种植系统。再者,由于国内生产的种植体在形态设计、表面处理,尤其是加工精度、工艺上存在缺陷,导致临床疗效与国际品牌有较大差距,使得国产种植体的应用一直处于低迷状态;而国外价格昂贵的种植体如:Branemark、ITI、Ankylos、Replace等大量涌入中国。这不但增加了种植治疗的成本,加重了患者看病的负担,而且常因供货渠道手续繁琐,来源不畅,使临床应用受到限制。因此,开发一至几套具有当代口腔种植系统先进理念与设计的国产种植系统,已经是我国牙科产业迫在眉睫的任务和种植临床的迫切需求。

1 种植体表面处理技术的研发

经过长期的临床随访研究,人们已普遍认为粗糙表面带螺纹结构的种植体更有利于骨结合,而且以喷砂酸蚀处理形成的粗糙表面更具优势^[1]。从1994年开始Straumann公司推出了一种新型的ITI种植体,其表面采用大颗粒喷砂-酸处理技术形成多孔的粗糙表面(简称SLA表面)。临床上随着SLA表面种植体的推出和应用,使得种植体植入到开始上部修复的等待时间从原先的3个月缩短到6~8周。瑞典Nobel-pharma公司生产的种植体表面是TiUnite™结构(多孔性的氧化钛结构)或羟基磷灰石涂层,TiUnite™表面可促进牙槽骨与其之间的骨性结合。我们从2003年开始,通过喷砂酸蚀处理制备出多级孔洞结构的表面^[2],骨内

收稿日期:2012-03-06 修回日期:2012-04-16

基金项目:浙江省科技厅重大科技专项(优先主题)社会发展项目(2008C13025-2);国家自然科学基金项目(30973351)。

作者简介:何福明(1974-),男,博士,副主任医师,从事口腔种植基础和临床的研究。

通讯作者:赵士芳(1952-),男,博士,教授,博士生导师,从事口腔颌面外科、口腔种植学和口腔肿瘤的研究;E-mail:zhasf@zju.edu.cn

植入实验显示,其具有良好的骨性结合^[3-6],2008 年已通过国家种植材料生物安全性测定。

口腔种植体的临床长期成功率主要取决于种植体与牙槽骨之间的骨性结合。新兴种植材料和表面处理技术的研发是基础研究的主要方向,亦是临床技术发展的前提。目前钛种植体表面改性研究的热点发展方向主要有二:其一,研究化学活化技术使粗糙钛种植体表面具备亲水特性,希望在种植体植入之初即能吸附血液中的多种蛋白成分,加快骨结合的进程,即研究使种植体表面具有更强劲的生物活性的方法及机制;其二,将表面纳米化技术引入钛种植体的表面改性,利用纳米结构的优异性能,在纳米级别上改善种植体性能以促进骨结合的方法及机制。其它:有采用种植体表面制备多肽、蛋白或基因涂层等方面的研究,但这些研究还需要解决很多问题,很难在短期内应用于临床,目前也没有这方面的种植系统上市销售。

ITI 种植体 2004 年在原有 SLA 表面进行活化处理,以提高亲水性和减少表面污染等,有望促进种植体周围骨组织的早期形成和进一步缩短临床等待时间。ITI 种植体在惰性气体保护环境下进行材料加工,随即将喷砂酸蚀过的纯钛材料浸没在生理盐水中保存,隔绝了空气成分可能对种植材料的碳化污染,制备出具有较高表面活化能和亲水特性的粗糙表面材料(modSLA)。有研究表明,该材料具有高能活化表面,在种植体植入之初即能吸附血液中的多种蛋白成分^[7-8]。动物实验发现,modSLA 表面处理的种植体在种植后 2 周要比普通 SLA 处理的种植体骨接触面积增大 60%^[9]。目前,该表面处理的种植体已在临床上大量应用。近几年来,有关体外、体内研究认为亲水性的 modSLA 表面比原来的 SLA 表面更能促进新骨的形成^[10-20]。这些研究从基因、蛋白、细胞和组织等不同层次证明了亲水性的 modSLA 表面可以早期促进种植体周围新骨的形成。但关键的问题是需要研发出类似的具有超亲水性的粗糙纯钛种植体表面,这是研究的基石。

有研究表明,在喷砂酸蚀的微米级孔洞的表面沉积一些散在的纳米级钙磷晶粒,其可提高种植体与骨组织之间的结合力^[21]和种植体

-骨之间的直接接触率^[22]。Davies 等认为,将种植体表面制备成三维表面形貌(类似破骨细胞在骨表面吸收时形成的亚微米级三维复杂形貌),该表面形貌能与骨组织之间形成结合强度很高的骨结合^[23]。目前,美国 3i 公司(Implant Innovations, Inc.)基于上述基础研究和临床试验,在原先 Osseotite® 表面种植体的基础上推出这种通过新技术得到的纳米表面(NanoTite®)种植体。研究表明,采用这种纳米级钙磷颗粒沉积技术得到的纳米级粗糙可以提高植入 1 周和 2 周时顶出种植体所需的力量,有利于早期促进骨性结合的形成^[24]。临床前瞻性试验结果表明,采用 NanoTite 表面的种植体植入后牙区(大部分是 4 类骨)即刻负重,1 年后的种植体成功率是 93%^[25],表明这种新型表面的种植体可以早期负重。

有学者比较了 Osseospeed (AstraTech)、Ossean (Intra-Lock) 以及 NanoTite (Biomet 3I) 3 种表面种植体植入狗下颌骨 1 周和 3 周后的拧出扭力大小,发现 Ossean 的扭力最大, NanoTite 最小^[24]。最近, Dohan 比较了市场上 14 个国际品牌种植体表面的形貌等微观指标,发现 Osseospeed 和 Ossean 表面具有纳米级粗糙结构, SLActive 和 NanoTite (Biomet 3I) 表面具有纳米级颗粒沉积^[26]。动物实验结果显示, SLActive 和 NanoTite 在与骨组织之间早期达到骨性结合的能力是一样的^[27]。Osseospeed 表面是采用喷砂后经低浓度氢氟酸处理得到的含氟纳米结构;系列研究认为,该表面能促进成骨细胞的分化^[28-29]以及早期的骨性结合等^[30-31]。近年,作者采用不同的酸蚀技术处理喷砂后的钛片表面,结果得到在微米级凹坑上具有纳米级突起的含氟表面。体外试验表明,其可以促进成骨细胞前体细胞向成骨分化^[32];体内试验证实,其可以促进新骨的早期形成和提高骨结合力^[33]。

2 种植体颈部平台转移设计

骨内种植体的临床成功和使用寿命很大程度上取决于邻近牙槽嵴顶的骨和软组织的健康,如何有效地保持种植体颈部骨组织高度并提高骨结合强度,对种植体植入成功并长期

行施功能具有非常重要的意义。2006年来,国际上关于种植体在牙槽嵴顶部设计的新理念——平台转移(platform switching),这为种植体颈部骨质的保存提出了全新的理念和措施^[34-35]。2006年,Lazzara等采用影像学观察了平台转移种植体周围骨水平的变化,发现种植体和基台直径一致的,修复1年后有1.5~2.0 mm的牙槽骨吸收,而平台转移种植体则无明显吸收^[34]。这表明,基台种植体的连接部边缘向中线迁移,可减少种植体颈部的骨吸收^[36]。相对于种植体与基台直径匹配的骨吸收,平台转移延长了种植体颈部软组织附着面积,从而减少了由于需要建立种植体颈部生物学宽度而需要吸收的牙槽骨高度。另外,由于平台转移,使种植体和基台的连接区与骨组织之间的距离延长,从而限制了因种植体和基台的连接区导致炎症细胞浸润引起的骨吸收。近几年有大量的临床观察报道^[37-42],种植体与基台之间的错配至少要大于等于0.4 mm才能有效地减少种植体周围牙槽骨的吸收。但也有部分报道认为,平台转移技术并没有显著的保存牙槽骨^[43-44]。虽然,目前国际上大部分种植体生产厂家都有平台转移种植体上市销售,平台转移技术也许限制了种植体与基台界面上的骨吸收,但有关这一现象的生物学原理还有待研究。

References:

- [1] LIN Ye(林野). The development and thinking of oral implantology in our country [J]. **Chinese Journal of Stomatology** (中华口腔医学杂志), 2007, 42(11): 641-645. (in Chinese)
- [2] HE Fu-ming, ZHAO Shan-shan, LIU Li, et al(何福明,赵珊珊,刘丽,等). The preparation of the multilevel holes and analysis of the pure titanium surface [J]. **Shanghai Journal of Stomatology** (上海口腔医学), 2005, 14(6): 639-644. (in Chinese)
- [3] YANG G L, HE F M, YANG X F, et al. Bone responses to titanium implants surface-roughened by sandblasted and double etched treatments in a rabbit model [J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 2008, 106(4): 516-524.
- [4] YANG G L, HE F M, ZHAO S S, et al. Effect of H_2O_2/HCl heat treatment of implants on *in vivo* peri-implant bone formation [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2008, 23(6): 1020-1028.
- [5] HE F M, YANG G L, LI Y N, et al. Early bone response to sandblasted, dual acid-etched and H_2O_2/HCl treated titanium implants: an experimental study in the rabbit [J]. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 2009, 38(6): 677-681.
- [6] CHENG Z, ZHANG F, HE F, et al. Osseointegration of titanium implants with a roughened surface containing hydride ion in a rabbit model [J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 2010, 110(1): e15-e12.
- [7] RUPP F, SCHEIDELER L, OLSHANSKA N, et al. Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces [J]. **J Biomed Mater Res A**, 2006, 76(2): 323-334.
- [8] ZHAO G, SCHWARTZ Z, WIELAND M, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure [J]. **J Biomed Mater Res A**, 2005, 74(1): 49-58.
- [9] BUSER D, BROGGINI N, WIELAND M, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface [J]. **J Dent Res**, 2004, 83(7): 529-533.
- [10] SCHWARZ F, FERRARI D, HERTEN M, et al. Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: an immunohistochemical study in dogs [J]. **J Periodontol**, 2007, 78(11): 2171-2184.
- [11] SCHWARZ F, HERTEN M, SAGER M, et al. Histological and immunohisto-chemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2007, 18(4): 481-488.
- [12] SCHWARZ F, HERTEN M, SAGER M, et al. Histological and immunohisto-chemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA titanium implants. A pilot study in dogs [J]. **Clin Oral Investig**, 2007, 11(3): 245-255.

- [13] KLEIN M O, BIJELIC A, TOYOSHIMA T, et al. Long-term response of osteogenic cells on micron and submicron-scale-structured hydrophilic titanium surfaces: sequence of cell proliferation and cell differentiation [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2010, 21(6): 642-649.
- [14] BOSSHARDT D D, SALVI G E, HUYNH-BA G, et al. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2011, 22(4): 357-364.
- [15] DONOS N, HAMLET S, LANG N P, et al. Gene expression profile of osseointegration of a hydrophilic compared with a hydrophobic microrough implant surface [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2011, 22(4): 365-372.
- [16] KLEIN M O, BIJELIC A, ZIEBART T, et al. Long-term response of osteogenic cells on micron and submicron-scale-structured hydrophilic titanium surfaces: sequence of cell proliferation and cell differentiation [J]. **Clin Implant Dent Relat Res**, 2010, 21(6): 642-649.
- [17] LANG N P, SALVI G E, HUYNH-BA G, et al. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2011, 22(4): 349-356.
- [18] OLIVARES-NAVARRETE R, HYZY S L, HUTTON D L, et al. Role of non-canonical Wnt signaling in osteoblast maturation on microstructured titanium surfaces [J]. **Acta Biomater**, 2011, 7(6): 2740-2750.
- [19] OLIVARES-NAVARRETE R, HYZY S L, PARK J H, et al. Mediation of osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on titanium surfaces by a wnt-integrin feedback loop [J]. **Biomaterials**, 2011, 32(27): 6399-6411.
- [20] VLACIC-ZISCHKE J, HAMLET S M, FRIIS T, et al. The influence of surface microroughness and hydrophilicity of titanium on the up-regulation of TGF beta/BMP signalling in osteoblasts [J]. **Biomaterials**, 2011, 32(3): 665-671.
- [21] MENDES V C, MOINEDDIN R, DAVIES J E. The effect of discrete calcium phosphate nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces [J]. **Biomaterials**, 2007, 28(32): 4748-4755.
- [22] ORSINI G, PIATTELLI M, SCARANO A, et al. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla [J]. **J Periodontol**, 2007, 78(2): 209-218.
- [23] DAVIES J E. Bone bonding at natural and biomaterial surfaces [J]. **Biomaterials**, 2007, 28(34): 5058-5067.
- [24] LIN A, WANG C J, KELLY J, et al. The role of titanium implant surface modification with hydroxyapatite nanoparticles in progressive early bone-implant fixation *in vivo* [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2009, 24(5): 808-816.
- [25] OSTMAN P O, WENNERBERG A, ALBREKTSSON T. Immediate occlusal loading of NanoTite PREVAIL implants: a prospective 1-year clinical and radiographic study [J]. **Clin Implant Dent Relat Res**, 2010, 12(1): 39-47.
- [26] EHRENFEST D M, VAZQUEZ L, PARK Y J, et al. Identification card and codification of the chemical and morphological characteristics of 14 dental implant surfaces [J]. **J Oral Implantol**, 2011, 37(5): 525-542.
- [27] AL-HAMDAN K, AL-MOABER SH, JUNKER R, et al. Effect of implant surface properties on peri-implant bone healing: a histological and histomorphometric study in dogs [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2011, 22(4): 399-405.
- [28] COOPER L F, ZHOU Y, TAKEBE J, et al. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted cp titanium endosseous implants [J]. **Biomaterials**, 2006, 27(6): 926-936.
- [29] ISA Z M, SCHNEIDER G B, ZAHARIAS R, et al. Effects of fluoride-modified titanium surfaces on osteoblast proliferation and gene expression [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2006, 21(2): 203-211.
- [30] ABRAHAMSSON I, ALBOUY J P, BERGLUNDH T. Healing at fluoride-modified implants placed in wide marginal defects: an experimental study in dogs [J]. **Clin Oral Impl Res**, 2008, 19(2): 153-159.
- [31] BERGLUNDH T, ABRAHAMSSON I, ALBOUY J P, et al. Bone healing at implants with a fluoride-

- modified surface: an experimental study in dogs [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2007, 18(2): 147-152.
- [32] HE F, ZHANG F, YANG G, et al. Enhanced initial proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells on HF/HNO₃ solution treated nanostructural titanium surface [J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 2010, 110(4): e13-e22.
- [33] HE F M, YANG G L, ZHAO S F, et al. Mechanical and histomorphometric evaluations of rough titanium implants treated with hydrofluoric acid/nitric acid solution in rabbit tibia [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2011, 26(1): 115-122.
- [34] LAZZARA R J, PORTER S S. Platform switching: a new concept in implant dentistry for controlling postrestorative crestal bone levels [J]. **Int J Periodontics Restorative Dent**, 2006, 26(1): 9-17.
- [35] GARDNER D M. Platform switching as a means to achieving implant esthetics [J]. **N Y State Dent J**, 2005, 71(1): 34-37.
- [36] ZHOU Lei(周磊). New concept of the design in the top ridge of dental implant [J]. **Chinese Journal of Stomatology (中华口腔医学杂志)**, 2007, 42(11): 651-653. (in Chinese)
- [37] CAPPIELLO M, LUONGO R, DI IORIO D, et al. Evaluation of peri-implant bone loss around platform-switched implants [J]. **Int J Periodontics Restorative Dent**, 2008, 28(4): 347-355.
- [38] PROSPER L, REDAELLI S, PASI M, et al. A randomized prospective multicenter trial evaluating the platform-switching technique for the prevention of postrestorative crestal bone loss [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2009, 24(2): 299-308.
- [39] VIGOLO P, GIVANI A. Platform-switched restorations on wide-diameter implants: a 5-year clinical prospective study [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2009, 24: 103-109.
- [40] ATIEH M A, IBRAHIM H M, ATIEH A H. Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis [J]. **J Periodontol**, 2010, 81(10): 1350-1366.
- [41] WAGENBERG B, FROUM S J. Prospective study of 94 platform-switched implants observed from 1992 to 2006 [J]. **Int J Periodontics Restorative Dent**, 2010, 30(1): 9-17.
- [42] CANULLO L, FEDELE G R, IANNELLO G, et al. Platform switching and marginal bone-level alterations: the results of a randomized-controlled trial [J]. **Clin Oral Implants Res**, 2010, 21(1): 115-121.
- [43] CRESPI R, CAPPARE P, GHERLONE E. Radiographic evaluation of marginal bone levels around platform-switched and non-platform-switched implants used in an immediate loading protocol [J]. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 2009, 24(5): 920-926.
- [44] TRAMMELL K, GEURS N C, O'NEAL S J, et al. A prospective, randomized, controlled comparison of platform-switched and matched-abutment implants in short-span partial denture situations [J]. **Int J Periodontics Restorative Dent**, 2009, 29(6): 599-605.

[责任编辑 黄晓花]