

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.010

· 综述 ·

引导组织再生术在根尖外科手术中的应用进展

罗涛, 邹玲

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041)

【摘要】 常规根管治疗对于牙周牙髓联合病变、大面积根尖周病变、颊舌侧穿通病变等患牙疗效不佳。引导组织再生技术能显著提高这类疾病的根尖外科手术成功率。本文对众多植骨材料、膜性材料、调控因子在不同类型根尖周疾病的根尖外科手术治疗中的应用作一综述。

【关键词】 根管治疗; 引导组织再生技术; 根尖外科手术; 引导骨再生膜; 植骨材料; 调控因子

【中图分类号】 R781.05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)03-0189-06

【引用著录格式】 罗涛, 邹玲. 引导组织再生术在根尖外科手术中的应用进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(3): 189-194.

Research progress in applications used for guided tissue regeneration in endodontic surgery LUO Tao, ZOU

Ling. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZOU Ling, Email: zouling@scu.edu.cn, Tel: 0086-28-85502415

【Abstract】 Conventional root canal therapy can not completely treat all periradicular lesions, especially combined endodontic-periodontic diseases, large periapical lesions and bone defect lesions. Guided tissue regeneration greatly improves the success rate of endodontic surgery in treating these lesions. This article focuses on the application of various grafting materials, guided bone regeneration membranes and regulatory factors in endodontic surgery.

【Key words】 Root canal treatment; Guided tissue regeneration; Endodontic surgery; Guided bone regeneration membrane; Grafting material; Regulatory factors

根管治疗是治疗牙髓病、牙髓源性根尖周病的常用方法,其2~10年的随访成功率为86%~93%^[1];牙髓源性迁延不愈的根尖周病变也能通过根尖外科手术得到有效治疗,尤其是“现代根尖外科手术”^[2]的概念提出后,其成功率也由传统根尖外科手术的59%提升至94%^[3]。但是对于牙周牙髓联合病变、大面积根尖周病变、颊舌侧穿通病变等患牙,常规根尖手术后愈合较慢,根尖周组织多以修复方式、并非再生的方式愈合。近年来,引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)在该类疾病中应用越来越广泛,显著提高了根尖外科手术的成功

率。2011年Naylor等^[4]调查了1 129位美国牙髓病医生发现,超过40%在根尖手术中使用过GTR。本文就近年来引导组织再生术在根尖外科手术的应用进展作一综述。

1 根尖外科手术后的生物学特征

根尖外科手术的目的是去除感染,为根尖周病变的愈合创造良好的条件。在根尖外科手术后,根尖周骨缺损的骨组织愈合是一个复杂过程。组织学上,骨组织的愈合可以分为血肿和炎症期、初始骨痂反应期、软骨形成期和骨形成改建期等四个阶段。Hankenson等^[5]将此过程描述为:骨损伤区域首先大量出血形成血肿、肉芽组织,同时伴发炎症微环境,随后血管化,间充质干细胞迁移至损伤区域,微环境诱导分化成骨,最终形成骨组织、改建成成熟骨。除牙槽骨外,根尖手术后还

【收稿日期】 2017-08-30; **【修回日期】** 2017-09-14

【基金项目】 国家自然科学基金(81570974)

【作者简介】 罗涛, 医师, 学士, Email: 564599687@qq.com

【通信作者】 邹玲, 副教授, 博士, Email: zouling@scu.edu.cn

包括牙骨质、牙本质、牙周膜的愈合。与众多损伤相同,愈合方式有再生(regeneration)和修复(repair),再生是缺损区恢复至原组织结构和功能,修复则是以新组织替代原有组织,不能恢复原有结构和功能,比如瘢痕化^[6]。根尖周组织的愈合是以修复还是再生的方式,取决于优先黏附的细胞类型。由于上皮细胞的迁移速度是牙周组织细胞的10倍,可优先黏附于骨缺损区,形成瘢痕修复,导致骨缺损区的非骨再生愈合^[7]。

2 根尖周疾病分类

根据过去的临床和实验研究表明^[8-10],根据病变的位置及感染扩散途径将根尖周病变分成3类,如表1所示。

表1 根尖周病变分类^[8-10]

Table 1 Classification of periradicular lesions

病变分类	病变位置及感染扩散途径
第Ⅰ类	病变仅局限于根尖周区域,无牙周病变,病变区无法被探及。
I a	根尖周病变区域未波及颊舌侧骨皮质
I b	根尖周病变波及颊侧和(或)舌侧骨皮质(包括颊舌侧穿通病变)
第Ⅱ类	根尖周病变伴有牙周病变
II a	根尖周病变和牙周病变为独立病变,不相通
II b	根尖周病变和牙周病变相通,即牙周牙髓联合病变
第Ⅲ类	由侧副根管感染、医源性穿孔导致的根尖周病变
III a	不伴牙周病变
III b	伴有牙周病变

注 表中任何一种类型病变区域的直径大于10 mm均为大面积根尖周病变。

3 GTR的定义及相关材料

1982年,Nyman等^[11]提出了GTR的概念,即通过膜性材料作为屏障,在愈合过程中阻挡牙龈上皮细胞沿根面生长,为新附着提供空间,实现牙周组织再生。近年来,根尖外科手术联合GTR治疗难治性根尖周病,应用骨替代品、膜性材料、生长因子促进损伤区组织再生。GTR在牙髓与牙周中略有不同,在牙周手术后术区直接持续接触到口腔微生物,易感染,不使用GTR往往预后较差,而在根尖外科手术中牙龈上皮细胞对术区的影响较小,根尖手术后伤口多为封闭性,因此根尖手术中应用GTR适应证更有限^[7,12]。GTR在根尖外科手术中应用的目的是加速根尖周疾病的愈合,促进

根尖周组织再生^[7,13]。

3.1 植骨材料

植骨材料^[14]可以通过骨生成力、骨诱导力、骨引导力促进成骨。植骨材料分为四类:自体骨、异体骨、异种骨、非骨移植材料。

3.1.1 自体骨 自体骨^[14]作为移植骨的金标准,具有骨生成力、骨诱导力、骨引导力,但是存在供区手术创伤、临床可操作性低、美观受损等问题,故临床应用比较受限。

3.1.2 异体骨 异体骨为同一物种、不同个体的骨,具有骨诱导力或者骨引导力,较自体骨不存在供区手术创伤,但存在免疫排斥、携带病原体等风险,临床上常用的为冻干骨(freeze-dried bone allografts, FDBA)和脱钙冻干骨(de-calcified freeze-dried bone allografts, DFDBA)。临床研究明,冻干骨和脱钙冻干骨在治疗骨内缺损^[15-16]、拔牙术后的牙槽嵴保存^[17]、种植术前的位点保存^[18]均可取得良好的临床效果。在根尖手术中,冻干骨联合可吸收膜治疗大面积根尖周病变^[19]、脱钙冻干骨联合可吸收的胶原膜治疗畸形舌侧沟导致的牙周牙髓联合病变^[20],均取得良好的临床效果。但是在根尖外科手术中的应用多局限于病例报告,尚无临床随机试验报告。

3.1.3 异种骨 异种骨来自于不同物种,因为存在异种抗原,须经过特殊处理消除有机成分,仅留下无机骨基质,具有骨引导力。最常用来源是牛,如Bio-Oss、Tutoplast、Zimmer Dental等,但是其降解速度较慢,常常被机化包埋于组织中^[21]。在根尖区开窗式病损(fenestration-type defect)的临床病例报告^[22],治疗根分叉病变^[23]、大面积根尖周病变^[24]的临床研究中,应用无机牛骨骨粉较对照组效果好;但是,也有另外的临床研究表明牛骨骨粉并不能改善大面积根尖中病变的根尖手术成功率^[25]。

关于异种骨的临床研究结果不一致,大多研究的评价指标为影像学检查结合临床症状,组织学检查实用性很低,骨粉本身呈现X线阻射性,这会影响结果判断,尽管影像学检查根尖周存在牙周膜间隙,但是根尖周组织是否再生不得而知^[6],因此需要进一步的临床试验证实是否有效。此外,朊病毒对理化因素均有较强耐受力,目前尚无明确证据证明市售的牛骨骨粉的处理过程能将朊病毒彻底灭活,因此牛骨骨粉可能携带朊病毒^[26-27]。

3.1.4 非骨移植材料 非骨移植材料是模拟天然骨的无机合成骨替代品,在组织再生中充当支架材料,仅具有骨引导力。除满足生物材料常规要

求外,还需良好的几何形态、微观结构利于吸收被新骨替代;机械强度和多孔性并存,利于干细胞迁移分化成骨、血管化^[28]。非骨移植材料分成陶瓷类材料和聚合物,陶瓷类包括羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)、 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)、生物活性玻璃(bioactive glass)等,聚合物可分成天然与合成聚合物,天然类聚合物有多糖、多肽类,其机械强度较弱,降解速度变化较大,临床上较少单独使用,常与其他材料一起构成复合材料,如Bio-Oss Collagen。合成类聚合物常用的为聚乳酸多聚物和共聚物^[29]。羟基磷灰石钙磷比为1.67,接近天然骨,是良好的骨替代品,在根尖外科手术中应用可以取得良好的临床效果^[30]。但HA存在脆性大、不易降解、临床应用时不易成形等缺点,复合材料规避其不足成为研究热点。 β -TCP是磷酸钙形成的具有松质骨样的孔隙材料,降解率较快,而羟基磷灰石的降解率较慢,羟基磷灰石-磷酸三钙(hydroxyapatite-tricalcium phosphate, HA-TCP)的混合物可有效平衡其性能。体内外研究表明^[31],HA-TCP不仅具有骨引导力,还具有骨诱导力;在兔颅骨缺损模型中^[32],HA-TCP能有效促进新骨形成;但是在治疗牙周炎Ⅱ度根分叉病变手术中的临床随机研究中,随访12个月后发现不能提升临床疗效;HA-TCP在根尖手术中的应用尚未见报道。生物活性玻璃是主要由 SiO_2 组成的生物陶瓷材料,其原始组分 SiO_2 -CaO- Na_2O - P_2O_5 ,获得FDA批准。具有抗菌性和血管再生功能,能够有效促进骨组织再生^[33],但是根尖外科手术的临床研究表明^[34],短期内可改善临床效果,长期随访并没有提升手术成功率。

3.2 膜性材料

膜性材料在根尖手术应用的起初目的是阻止上皮细胞、结缔组织中的成纤维细胞迁移至骨损伤部位,有利于其他组织细胞(骨、牙周膜、成牙本质细胞)迁移、粘附促进组织再生。膜性材料可分为不可吸收与可吸收膜性材料。

3.2.1 不可吸收膜 不可吸收膜性材料中聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)是临床应用最早的膜性材料,Pecora等^[35]的临床研究表明,PTFE膜性材料可有效促进大面积根尖周病变的愈合,尤其是根分叉病变。但是不可吸收膜性材料需要二期手术去除,带来二次手术创伤。

3.2.2 可吸收膜 可吸收膜在愈合过程中可逐渐吸收降解无需二次手术,常见的可吸收膜性材料

有胶原膜、聚乳酸膜、聚氨酯膜、壳聚糖等,临床最常用的是胶原膜,通过不同的胶原交联处理后具有不同降解率。回顾性研究表明^[36],根分叉病变根尖外科手术中应用可吸收性膜,可获得良好的临床效果;然而另外的研究表明^[37-38]可吸收膜并不能改善根尖手术的愈合。

3.2.3 愈合机制及适应证 尽管成纤维细胞迁移速度快于成骨细胞,但细胞的迁移不仅与细胞本身有关,还与表面蛋白、胞外基质、趋化因子、生长因子等的调节有关;况且根尖手术术后愈合过程中成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞、骨祖细胞,本身位于骨缺损部位;成纤维细胞可来源于牙周膜细胞和骨髓间充质干细胞的分化,位于骨缺损部位的成纤维细胞也不可能被膜性材料阻止。因此膜性材料可能是为术后提供利于成骨的微环境,具体愈合机制尚不清楚^[12]。临床上膜性材料可能的较好适应证是牙周牙髓联合病变、累及牙槽嵴顶的大面积根尖周病病变,使用过程中注意无菌,因为异体材料是良好的细菌载体导致感染、应至少超过骨腔边缘3 mm避免术后膜性材料卷入骨腔^[6]。

3.3 调控因子

众多生长调控因子被用于组织再生,在局部调节免疫、细胞增殖分化中起重要作用,具有多功能性和作用于多细胞,常用的有富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、釉基质衍生物(enamel matrix derivatives, EMD)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),此外还有与植骨材料相结合的胶原蛋白、甲状旁腺素、转移生长因子等。

3.3.1 富血小板血浆 富血小板血浆即是血小板的浓缩液,富含多种自身生长因子,取材容易,制作简单。骨损伤处的愈合首先是形成血凝块,其中包含血小板,拔牙术后没有血凝块的形成是临床医生不希望发生的情况,血小板在组织再生过程中具有重要作用。临床研究表明^[38-39],根尖手术中应用富血小板血浆有效加速愈合过程,在系统评价中^[40],也得出相同的结果。

3.3.2 骨形成蛋白 骨形成蛋白属于转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)家族成员,可有效促进干细胞的迁移和成骨分化,广泛用于骨再生,FDA批准人重组骨形成蛋白-2用于临床治疗胫骨开放性骨折^[41]。但是在根尖手术的动物

实验中^[42],人重组骨形成蛋白-2并没有改善根尖区的愈合,促进骨再生。

3.3.3 釉基质衍生物 釉基质衍生物由幼猪牙胚的釉基质蛋白纯化而来,瑞典的商品化产品 Emdogain 已获得 FDA 批准,但是其主要应用在牙周手术中。体外实验表明^[43],釉基质衍生物能促进成骨细胞和牙周膜细胞的粘附、迁移和分化;在一例病例报告中^[44],釉基质衍生物用于根尖手术,随访 18 个月后无症状,影像学表现出完全愈合。

4 GTR 技术在根尖外科手术中的应用

4.1 I 类病变

4.1.1 相关实验及临床研究 I 类病变在文献中有时被描述成 4-wall lesion 和 through-and-through lesion/transosseous,即未累及颊舌骨板病变和累及颊舌侧骨板的病变。2012 年 Artzi 等^[45]将兔牙开髓敞开诱导 6 周后形成根尖周炎,然后行根管治疗和根尖外科手术。组 1:牛骨骨粉(Cerabone)+可吸收胶原膜(Osseoguard);组 2:可吸收胶原膜;组 3:牛骨骨粉;组 4:不使用任何材料,直接缝合。术后 3 个月、6 个月,应用组织学检查评价根尖区恢复情况,组 1、2 的新骨形成优于组 3、4,膜性材料是组织再生的关键因素。

Bernabé 等^[37]对狗诱导根尖周炎后行根管治疗和根尖外科手术。手术分成 4 组,组 1:不使用任何材料;组 2:膜性材料(Gen-Derm);组 3:植骨材料(Gen-Ox);组 4:Gen-Derm + Gen-Ox。6 个月后应用组织学评估,发现术中应用 GTR 并没有改变术后根尖区的愈合情况。

Vaishnavi 等^[46]选用舌侧骨板完整、根管治疗失败的根尖周炎 20 例行根尖外科手术治疗,随机分成 4 组,组 1:羟基磷灰石;组 2:自身富血小板血浆;组 3:羟基磷灰石 + 自身富血小板血浆;组 4:不使用任何材料,术后直接缝合。临床检查结合影像学检查随访 1 年,组 1 术后 1 年痊愈、组 2 术后 9 个月痊愈、组 3 术后 6 个月后痊愈,组 4 在 1 年后未达到满意愈合,羟基磷灰石和富血小板血浆的联合应用可以促进更快、更好的根尖区愈合。Taschieri 等^[23]选取 34 颗穿通病损患牙,根尖外科手术中实验组:牛骨骨粉 + 可吸收胶原酶,对照组不使用任何材料,随访 1 年,实验组 88% 成功率高于对照组 57%,表明 GTR 可以提高穿通病损成功率。

4.1.2 应用效果评价 动物实验允许采用金标准组织学检查,然而临床研究只能采用影像学检查结合临床检查;临床患牙病变时间较长,有的甚至经过多次非手术治疗,而动物实验大多采用开髓敞置一段时间诱导根尖周炎,时间较短,与临床情况出入较大;动物和人的根尖周解剖结构不一致,因此从动物研究推测临床结果是需谨慎^[8-10]。此外动物实验诱导的根尖周炎多属于 Ia 病变,保留完整的骨膜,骨膜中富含骨祖细胞促进新骨形成、有效阻止上皮细胞进入缺损区域^[13, 47],动物实验也表明保留完整的骨膜可以自发地恢复更大的骨缺损^[48]。因此 GTR 在 Ia 类病变中的应用存在争议,可能是不必要的,在 Ib 类病变,尤其是穿通病变中有效促进根尖区愈合^[9, 47, 49]。

4.2 II 类病变

4.2.1 相关实验及临床研究 对于 II 类病变,研究较多的是牙周牙髓联合病变,II a 类病变相关文献较少。Dhiman 等^[50]选取 30 例牙周牙髓联合病变的患者行根尖手术,随机分成试验组富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)和对照组不使用 PRF,随访 1 年,临床检查和影像学诊断试验组成功率 83.33%,对照组 80%,富血小板纤维蛋白并未有效促进术后根尖区愈合。Goyal 等^[38]同样选取 30 例牙周牙髓联合病变,根尖外科手术中随机分成富血小板血浆组、胶原海绵(collagen sponge)组、胶原海绵 + 富血小板血浆组,术后随访 1 年,富血小板血浆组与胶原海绵 + 富血小板血浆组均能促进根尖周愈合、再生牙周组织、探诊深度减少,但是 3 组间差异无统计学意义,表明富血小板血浆在牙周牙髓联合病变中可能有效。

4.2.2 应用效果评价 Von Arx 等^[9]认为 GTR 在牙周牙髓联合病变中的应用是最富有挑战性、需谨慎,但是可能有较好的应用前景,因为大量研究表明 GTR 技术在牙周手术中能取得较好的临床效果;对于多根牙的牙周牙髓联合病变,可以考虑拔除或切根^[10]。

4.3 III 类病变及大面积根尖周病变

对于第 III 类病变, Von Arx^[9]由 II b 类病变研究结果推测可能有效,但近年来无文献报道。此外无论何种根尖周病变骨缺损较大时(一般直径大于 10 mm),称为大面积根尖周病变,病变区骨膜破坏,其术后预后往往差^[51]。Taschieri 等^[25, 52]报道了两篇关于 GTR 在根尖周大面积病变(直径 > 10 mm)中的应用。一篇^[52]报道了 55 例患者 77 颗大面积根

尖周病变患牙,随机分成试验组:牛骨骨粉+可吸收胶原膜、对照组:不使用GTR。随访1年,试验组成功率明显高于对照组,将病变进一步分成穿通病损(transosseous)和病变未波及颊舌骨壁(four-wall defect),GTR在穿通病损组明显提高手术成功率,在未波及颊舌组无明显变化。另一篇^[25]报道了44例患者63颗大面积根尖周病变患牙,采用类似的方法,随访1年发现试验组83.3%成功率与对照组74.3%无差别,但是进一步分析穿通病损预后明显好于非穿通病损。由此可见骨膜在术后愈合过程中起到相当重要的作用。在另外两篇meta分析中^[47, 49],发现GTR对大面积根尖周病变有效,但是文中并没有同上述两篇研究一样,细分大面积根尖周病变。

5 总 结

GTR在根尖手术中的应用的适应证是大面积根尖周病,尤其是颊舌侧穿通缺损、牙周牙髓联合病变^[50],除此并无多大临床意义,术后成功率的判断依靠影像学检查和临床症状,可成功诱导骨组织的再生,但是牙周膜和牙骨质是否再生,目前尚不清楚,毕竟组织学检查在临床中不切实际;如果应用不恰当,术后不良的病例反应可能被骨粉掩盖,导致手术失败^[12]。GTR在大面积根尖周病、颊舌侧穿通缺损、牙周牙髓联合病变可能改善其临床疗效,但是需要更多的前瞻性、临床随机对照实验进一步评价其安全性、有效性。

参考文献

- [1] Ng YL, Mann V, Gulabivala K. Tooth survival following non-surgical root canal treatment: a systematic review of the literature[J]. *Int Endod J*, 2010, 43(3): 171-189.
- [2] Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review[J]. *J Endod*, 2006, 32(7): 601-623.
- [3] Setzer FC, Shah SB, Kohli MR, et al. Outcome of endodontic surgery: a meta-analysis of the literature--part 1: comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery[J]. *J Endod*, 2010, 36(11): 1757-1765.
- [4] Naylor J, Mines P, Anderson A, et al. The use of guided tissue regeneration techniques among endodontists: a web-based survey[J]. *J Endod*, 2011, 37(11): 1495-1498.
- [5] Hankenson KD, Gagne K, Shaughnessy M. Extracellular signaling molecules to promote fracture healing and bone regeneration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 94: 3-12.
- [6] Lin L, Chen MY, Ricucci D, et al. Guided tissue regeneration in periapical surgery[J]. *J Endod*, 2010, 36(4): 618-625.
- [7] Bashutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration[J]. *J Endod*, 2009, 35(3): 321-328.
- [8] Corbella S, Taschieri S, Elkabbany A, et al. Guided tissue regeneration using a barrier membrane in endodontic surgery[J]. *Swiss Dent J*, 2016, 126(1): 13-25.
- [9] Von Arx T, Cochran DL. Rationale for the application of the GTR principle using a barrier membrane in endodontic surgery: a proposal of classification and literature review[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2001, 21(2): 127-139.
- [10] Von Arx T, Alsaeed M. The use of regenerative techniques in apical surgery: a literature review[J]. *Saudi Dent J*, 2011, 23(3): 113-127.
- [11] Nyman S, Lindhe J, Karring T, et al. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease[J]. *J Clin Periodontol*, 1982, 9(4): 290-296.
- [12] Lin LM RD, Von Arx T. Complications in endodontic surgery[M]. Germany: Springer, 2014: 177-188.
- [13] Sanchez-Torres A, Sanchez-Garcés MA, Gay-Escoda C. Materials and prognostic factors of bone regeneration in periapical surgery: a systematic review[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014: e419-e425.
- [14] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update[J]. *Injury*, 2005, 36(Suppl 3): S20-27.
- [15] Ogihara S, Tarnow DP. Efficacy of enamel matrix derivative with freeze-dried bone allograft or demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects: a randomized trial[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(10): 1351-1360.
- [16] Ogihara S, Tarnow DP. Efficacy of forced eruption/enamel matrix derivative with freeze-dried bone allograft or with demineralized freeze-dried bone allograft in infrabony defects: a randomized trial[J]. *Quintessence Int*, 2015, 46(6): 481-490.
- [17] Parashis AO, Hawley CE, Stark PC, et al. Prospective clinical and radiographic study of alveolar ridge preservation combining freeze-dried bone allograft with two xenogeneic collagen matrices[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(4): 416-425.
- [18] Whetman J, Mealey BL. Effect of healing time on new bone formation after tooth extraction and ridge preservation with demineralized freeze-dried bone allograft: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(9): 1022-1029.
- [19] Chi CS, Andrade DB, Kim SG, et al. Guided tissue regeneration in endodontic surgery by using a bioactive resorbable membrane[J]. *J Endod*, 2015, 41(4): 559-562.
- [20] Alizadeh Tabari Z, Homayouni H, Pourseyediyani T, et al. Treatment of a developmental groove and supernumerary root using guided tissue regeneration technique[J]. *Case Rep Dent*, 2016 (2016): 2738569.
- [21] Spector M. Anorganic bovine bone and ceramic analogs of bone mineral as implants to facilitate bone regeneration[J]. *Clin Plast Surg*, 1994, 21(3): 437-444.
- [22] Travassos R, Soares B, Bhandi SH, et al. Multidisciplinary treatment of a fenestration-type defect[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2015, 16(4): 329-334.

- [23] Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, et al. Efficacy of guided tissue regeneration in the management of through-and-through lesions following surgical endodontics: a preliminary study[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2008, 28(3): 265-271.
- [24] Chen Y, Shen J. Clinical observation of GTR combined with bone grafting in endodontic microsurgery[J]. *J Oral Sci Res*, 2016, 32(12): 1269-1272.
- [25] Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, et al. Efficacy of xenogeneic bone grafting with guided tissue regeneration in the management of bone defects after surgical endodontics[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65(6): 1121-1127.
- [26] Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2013, 15(5): 645-653.
- [27] Kim Y, Rodriguez AE, Nowzari H. The risk of prion infection through bovine grafting materials[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2016, 18(6): 1095-1102.
- [28] Zizzari VL, Zara S, Tetè G, et al. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: a literature review[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(4): 392-402.
- [29] Reynolds MA, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts[J]. *Dent Clin North Am*, 2010, 54(1): 55-71.
- [30] Hiremath H, Motiwala T, Jain P, et al. Use of second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) and hydroxyapatite in the management of large periapical inflammatory lesion: a computed tomography scan analysis[J]. *Indian J Dent Res*, 2014, 25(4): 517-520.
- [31] Miron RJ, Sculean A, Shuang Y, et al. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(6): 668-675.
- [32] Park JC, Lim HC, Jy S, et al. Bone regeneration capacity of two different macroporous biphasic calcium materials in rabbit calvarial defect[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2009, 39(2): 223-230.
- [33] Lee JH, Seo SJ, Kim HW. Bioactive glass-based nanocomposites for personalized dental tissue regeneration[J]. *Dent Mater J*, 2016, 35(5): 710-720.
- [34] Pantchev A, Tegelberg A. Endodontic surgery with and without inserts of bioactive glass PerioGlas--a clinical and radiographic follow-up[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2009, 13(1): 21-26.
- [35] Pecora G, Kim S, Celletti R, et al. The guided tissue regeneration principle in endodontic surgery: one-year postoperative results of large periapical lesions[J]. *Int Endod J*, 1995, 28(1): 41-46.
- [36] Taschieri S, Corbella S, Tsesis I, et al. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment of through-and-through lesions: a retrospective study at 4-year follow-up[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2011, 15(3): 153-159.
- [37] Bernabé PF, Gomes-Filho JE, Cintra LT, et al. Histologic evaluation of the use of membrane, bone graft, and MTA in apical surgery [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, 109(2): 309-314.
- [38] Goyal B, Tewari S, Duhan J, et al. Comparative evaluation of platelet-rich plasma and guided tissue regeneration membrane in the healing of apicomarginal defects: a clinical study[J]. *J Endod*, 2011, 37(6): 773-780.
- [39] Angerame D, Biasi MD, Kastrioti I, et al. Application of platelet-rich fibrin in endodontic surgery: a pilot study[J]. *G Ital Endod*, 2015, 29(2): 51-57.
- [40] Meschi N, Castro AB, Vandamme K, et al. The impact of autologous platelet concentrates on endodontic healing: a systematic review[J]. *Platelets*, 2016, 27(7): 613-633.
- [41] Buza JA, Einhorn T. Bone healing in 2016[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2016, 13(2): 101-105.
- [42] Bergenholtz G, Wikesjö UM, Sorensen RG, et al. Observations on healing following endodontic surgery in nonhuman primates (*Macaca fascicularis*): effects of rhBMP-2[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(1): 116-125.
- [43] Miron RJ, Bosshardt DD, Hedbom E, et al. Adsorption of enamel matrix proteins to a bovine-derived bone grafting material and its regulation of cell adhesion, proliferation, and differentiation[J]. *J Periodontol*, 2012, 83(7): 936-947.
- [44] Lin S, Mayer Y. Treatment of a large periradicular lesion of endodontic origin around a dental implant with enamel matrix protein derivative[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(12): 2385-2388.
- [45] Artzi Z, Wasersprung N, Weinreb M, et al. Effect of guided tissue regeneration on newly formed bone and cementum in periapical tissue healing after endodontic surgery: an in vivo study in the cat [J]. *J Endod*, 2012, 38(2): 163-169.
- [46] Vaishnavi C, Narayanan LL. Treatment of endodontically induced periapical lesions using hydroxyapatite, platelet-rich plasma, and a combination of both: an in vivo study[J]. *J Conserv Dent*, 2011, 14(2): 140-146.
- [47] Tsesis I, Rosen E, Tamse A, et al. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Endod*, 2011, 37(8): 1039-1045.
- [48] Huh JY, Choi BH, Kim BY, et al. Critical size defect in the canine mandible[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005, 100(3): 296-301.
- [49] Deng Y, Zhu X, Yang J, et al. The effect of regeneration techniques on periapical surgery with different protocols for different lesion types: a meta-analysis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(2): 239-246.
- [50] Dhiman M, Kumar S, Duhan J, et al. Effect of platelet-rich fibrin on healing of apicomarginal defects: a randomized controlled trial [J]. *J Endod*, 2015, 41(7): 985-991.
- [51] Carrillo C, Peñarocha M, Bagán JV, et al. Relationship between histological diagnosis and evolution of 70 periapical lesions at 12 months, treated by periapical surgery[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66(8): 1606-1609.
- [52] Taschieri S, Del Fabbro M, Saita M, et al. Guided tissue regeneration in endodontic microsurgery[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2008, 36: S214.

(编辑 张琳)