

浓缩生长因子用于年轻恒牙根尖周炎再生性牙髓治疗2例及文献复习

王军辉 胡颖 刘芳 王飞 陈宇江 王小竞

军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 第四军医大学口腔医院儿童口腔科, 西安 710032

通信作者: 王小竞, Email: 1092487765@qq.com

【摘要】 浓缩生长因子(CGF)是一种血小板浓缩物, 是利用血液样本和特殊的离心设备制备而成的含有高浓度生长因子的纤维蛋白团块, 具有较好的可塑性和促再生能力。其中, 生长因子可作为良好的支架基质, 能够将未分化的间充质细胞吸引到相应部位, 促进血管生成和细胞增殖; 而纤维蛋白形成的三维网状结构, 则使得生长因子、白细胞和成纤维细胞等更易附着于蛋白表面, 为细胞的增殖分化提供基质, 最终促进牙髓组织修复。

【关键词】 浓缩生长因子; 年轻恒牙; 根尖周炎; 再生性牙髓治疗

基金项目: 国家口腔疾病临床医学研究中心专项课题(LCA202010); 国家自然科学基金(青年项目, 82100954); 陕西省重点研发计划项目(2022KW-12); 军事口腔医学国家重点实验室自主研究课题(2019ZA06)

引用著录格式: 王军辉, 胡颖, 刘芳, 等. 浓缩生长因子用于年轻恒牙根尖周炎再生性牙髓治疗2例及文献复习[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(2): 81-88.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.003

Application of concentrated growth factor in regenerative endodontic treatment of immature permanent tooth with periapical periodontitis: Two cases and literature review

Wang Junhui, Hu Ying, Liu Fang, Wang Fei, Chen Yujiang, Wang Xiaojing

State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Disease & Shaanxi Clinical Research Center for Oral Diseases, Stomatology Department of Children, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Xiaojing, Email: 1092487765@qq.com

【Abstract】 Concentrated growth factor (CGF) is a kind of platelet concentrate, which is a fibrin block rich in growth factors. CGF is prepared by blood samples with special centrifugal equipment, and has good plasticity and regeneration promotion ability. Growth factor can be used as a good scaffold matrix, which can attract undifferentiated mesenchymal cells to the corresponding sites, promoting angiogenesis and cell proliferation. Fibrin with three-dimensional reticular structure can improve the adherence of growth factors, white blood cells and fibroblasts to the protein surface, provide a matrix for cell proliferation and differentiation, and ultimately promote the repair of pulp tissue.

【Key words】 Concentrated growth factor; Immature permanent teeth; Periapical periodontitis; Regenerative endodontic therapy

Fund programs: Special Project of National Clinical Research Center for Oral Diseases (LCA202010); National Natural Science Foundation (Youth Program, 82100954); Shaanxi Provincial Key R&D Program (2022KW-12); Independent Research Project of the State Key Laboratory of Military Stomatology (2019ZA06)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.003

再生性牙髓治疗(regenerative endodontic therapy, RET)是以组织工程学为基础,通过再生的牙髓样组织取代感染或坏死的牙髓组织,从而实现牙髓牙本质复合体的功能性再生和牙根及其周围组织的继续发育^[1]。RET的成功离不开干细胞、生长因子和支架三大要素^[2]。传统牙髓血运重建术受根尖孔尺寸大小的限制,以及为数不少的病例在严格的根管消毒后存在根尖无出血或出血不足的情况,髓腔内往往血供不足^[3],血凝块无法充盈整个根管或血凝块没有足够的强度承托来自冠方封闭材料的压力,导致该部位不能实现充分的血管重建,最终治疗失败。

浓缩生长因子(concentrated growth factor, CGF)介导的RET是通过自体外周静脉血离心制备而成的高浓度生长因子的纤维蛋白团块,具有较好的可塑性和促再生能力,能够诱导干细胞增殖、迁移和分化,形成再生的牙髓样组织。本文对2例年轻前磨牙因畸形中央尖折断导致根尖周炎,经CGF介导RET后取得良好预后的病例进行报道。

病例资料

一、病例1

1. 一般情况:患儿于某,女,9岁,主诉:左下后牙疼痛1周。现病史:家长诉1周前患儿左下后牙偶有疼痛。既往史:患儿无牙外伤史,无心血管疾病、糖尿病等系统性疾病,无肝炎等传染性疾病,无青霉素等药物过敏史。

2. 口腔检查(图1):替牙列,35𦍇面可见畸形中

央尖折裂痕迹,远中邻𦍇面可见龋坏,探痛(-),叩痛(+),松动I度,牙龈肿胀。55、63、65、84、85龋坏,63、84松动I度,55、65、85松动度正常。16、26、36、46完全萌出,窝沟较深。

3. 影像学检查:X线片示35牙根发育Nolla 8期,根尖低密度影,根尖喇叭口状(图1D)。

4. 诊断:35畸形中央尖折断、根尖周炎,55、63、65、84、85龋齿,16、26、36、46深窝沟。

5. 治疗计划:35试行RET,必要时行根尖诱导成形术;定期观察63、84情况,必要时拔除;择期治疗55、65、85龋坏及16、26、36、46窝沟封闭。

6. 处置:患儿家长知情同意后,含1:100 000肾上腺素的4%复方盐酸阿替卡因注射液(碧兰,法国)局部麻醉下橡皮障隔湿,35涡轮机去龋,开髓,揭髓顶,充分暴露根管口,0.5%次氯酸钠溶液冲洗根管,确保每根管使用20 mL 0.5%次氯酸钠溶液冲洗5 min,超声荡洗去除根管内坏死物质。K锉25#(Maillefer Instruments Holding Sarl,瑞士)进行少量机械预备,尽可能保留牙本质壁,无菌吸潮纸尖干燥根管后放置抗生素糊剂,冠方氧化锌(Coltene/Whaldent,瑞士)暂封(图2),约复诊。

7. 复诊:1个月后复诊,口腔检查发现35补料完好,叩痛(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35根尖低密度影消退。处置为35行CGF介导RET。采集患者9 mL自体外周静脉血于标准的CGF无菌离心管离心14 min后,使用5 mL注射器抽取上层血浆备用;将剩余部分倒入无菌碗中,用镊子夹起中

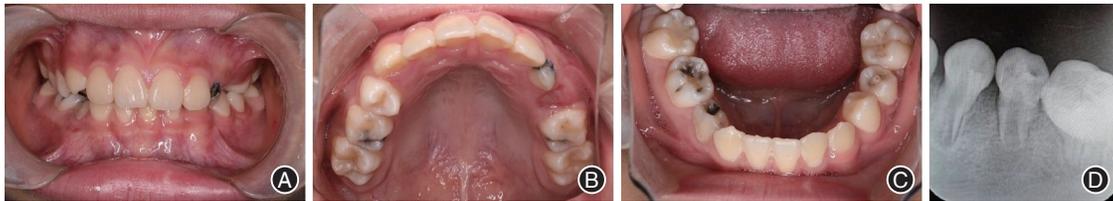


图1 患儿于某,女,9岁,初诊口内及X线片检查情况 A:正面咬合照可见覆𦍇、覆盖及咬合关系正常;B:上颌𦍇面照可见55、63、65龋坏;C:下颌𦍇面照可见35𦍇面畸形中央尖折裂,远中邻𦍇面龋坏,唇侧牙龈肿胀,84、85龋坏;D:X线片示35牙根发育Nolla 8期,根尖低密度影,根尖喇叭口状。



图2 患儿于某,女,9岁,35治疗及术后X线片检查情况 A:橡皮障下清理根管;B:根管清理后氧化锌暂封;C:术后X线片示暂封材料完好,无悬突。

间的CGF凝胶层,用无菌眼科剪自中间层和最下层的交界处剪开,压膜器将CGF凝胶压成CGF膜,然后将CGF膜剪成所需根管的形态备用(图3)。局部浸润麻醉下橡皮障隔湿,35去除冠方暂封材料,清除根管内抗生素糊剂,0.5%次氯酸钠溶液和17%乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)冲洗根管,超声荡洗至根管内完全洁净,无菌吸潮纸尖蘸干根管(图4)。然后用血浆冲洗根管,将剪好的CGF膜置于根管中,垂直加压器轻轻加压CGF膜至釉牙骨质界下2 mm,放置厚度约为2~3 mm的新型生物陶瓷材料(iRoot BP Plus,创新生物陶瓷公司,加拿大),玻璃离子水门汀(富士IX,而至,日本)

垫底,纳米树脂(Filtek Z350,3M,美国)充填封闭冠方,调殆,抛光(图5)。

2个月后复诊,口腔检查发现35补料完好,叩痛(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35根尖无低密度影(图6A~6D)。

7个月后复诊,口腔检查发现35补料完好,叩(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35根尖无低密度影,根管壁有增厚(图6E~6H)。

12个月后复诊,口腔检查发现35补料完好,叩(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35根尖无低密度影,根管壁明显增厚,根尖处已有骨质沉积(图6I~6L)。

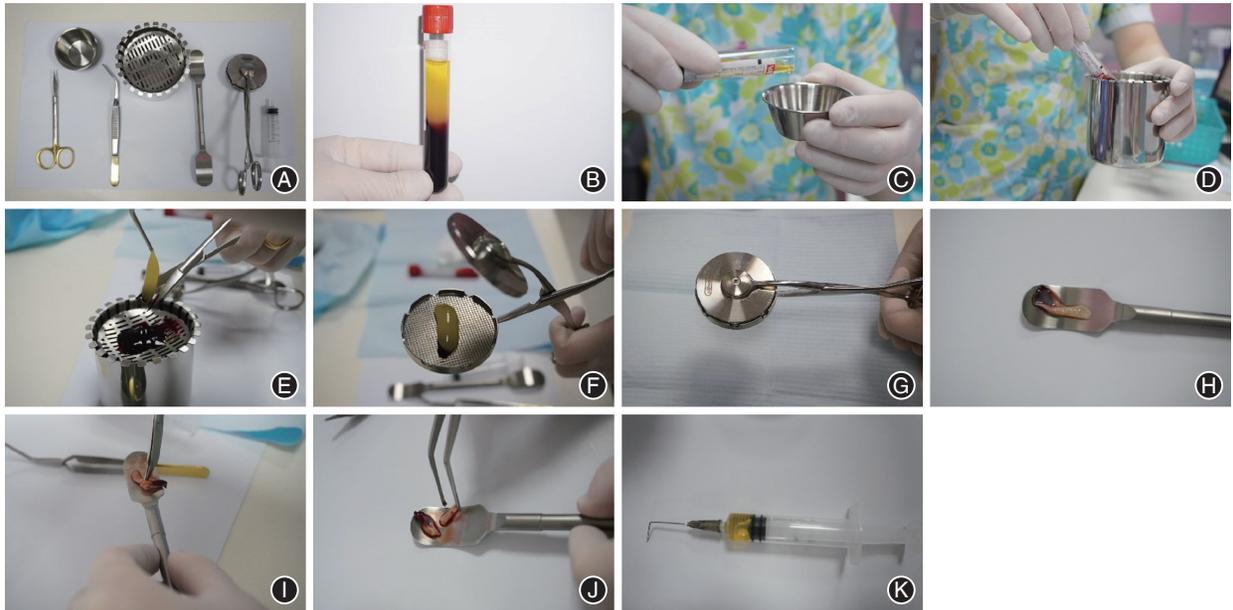


图3 浓缩生长因子(CGf)生物膜制备过程 A:CGF生物膜制备所需的器械;B:外周静脉血离心后观察到3层:顶层的血浆层,底层的红细胞层及中间CGF凝胶层;C:将顶层的血浆倒出备用;D:将抽取顶层血浆后剩余部分倒入无菌碗中;E:用镊子夹起中间的CGF凝胶层,用无菌眼科剪自中间层和最下层的交界处剪开;F:CGF凝胶放入压膜器中;G:将CGF凝胶压成扁状生物膜;H:压成扁状的CGF生物膜;I:对CGF生物膜进行修剪;J:修剪成所需形状的CGF生物膜;K:抽取的顶层备用血浆。

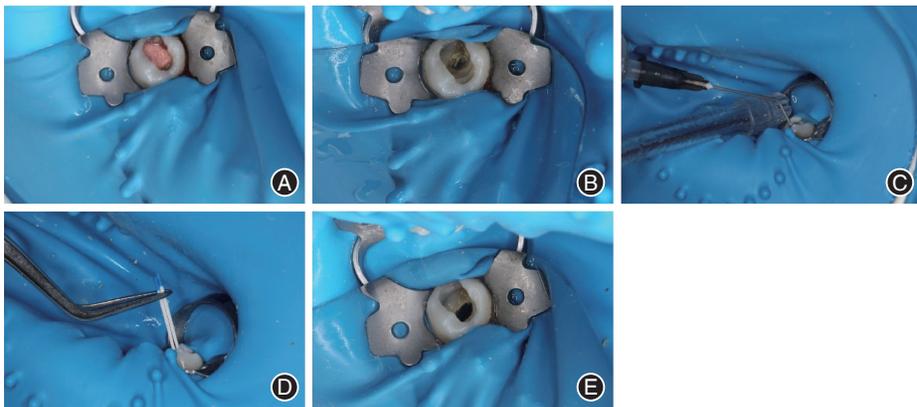


图4 患儿于某,女,9岁,35根管清理过程 A:橡皮障下隔湿;B:去除冠方暂封材料;C:0.5%次氯酸钠和17%乙二胺四乙酸(EDTA)冲洗根管;D:无菌吸潮纸尖蘸干根管;E:清理干净的根管。

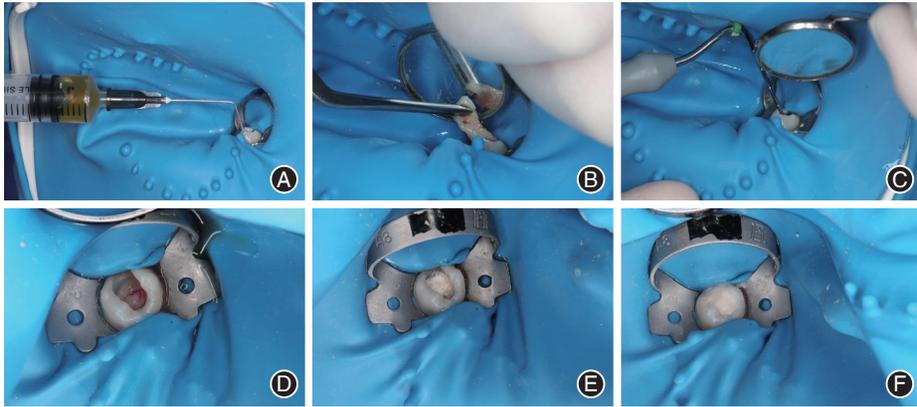


图5 患儿于某,女,9岁,35再生性牙髓治疗过程 A:用抽取的血浆冲洗根管;B:用镊子将剪好的浓缩生长因子(CGF)生物膜置于根管中;C:垂直加压器加压CGF生物膜至釉牙骨质界下2 mm;D:CGF生物膜位于釉牙骨质界下2 mm;E:CGF生物膜上方覆盖2~3 mm新型生物陶瓷材料(iRoot BP Plus);F:iRoot BP Plus上方玻璃离子垫底后树脂充填。



图6 患儿于某,女,9岁,35再生性牙髓治疗后复诊情况 A:治疗2个月正面咬合照可见覆骀、覆盖及咬合关系正常;B:治疗2个月上颌骀面照可见55、63、65龋坏;C:治疗2个月下颌骀面照可见35已修复,84已脱落,44已萌出,85龋坏;D:治疗2个月X线片示35根尖无低密度影;E:治疗7个月后正面咬合照可见63已脱落,23已萌出,覆骀、覆盖及咬合关系正常;F:治疗7个月上颌骀面照可见55、65龋坏已充填;G:治疗7个月下颌骀面照可见35补料完好,牙龈正常,85龋坏已充填;H:治疗7个月后X线片示35根尖无低密度影,根管壁有增厚;I:治疗12个月正面咬合照可见覆骀、覆盖及咬合关系正常;J:治疗12个月上颌骀面照可见55、65补料完好,无继发龋坏;K:治疗12个月下颌骀面照可见35、85补料完好,牙龈正常;L:治疗12个月X线片示35根尖无低密度影,根管壁有增厚,根尖处已有骨质沉积。

二、病例2

1. 一般情况:患儿井某,女,11岁,主诉:下后牙牙龈瘻管1月。现病史:家长诉2月前患儿下后牙偶有疼痛,1月前发现下后牙牙龈瘻管。既往史:患儿无牙外伤史,无心血管疾病、糖尿病等系统性疾病,无肝炎等传染性疾病,无青霉素等药物过敏史。

2. 口腔检查(图7A~7C):替牙列,35、45骀面可见畸形中央尖折断,探痛(-),叩痛(+),松动Ⅰ度,34、35间腭侧牙龈、45颊侧牙龈瘻管。16、26、

36、37、46、47深龋洞。

3. 影像学检查(图7D~7E):X线片示35、45牙根发育Nolla 8期,根尖大面积低密度影,根尖喇叭口状。

4. 诊断:35、45畸形中央尖折断、根尖周炎;16、26、36、37、46、47龋齿。

5. 治疗计划:35、45试行RET,必要时行根尖诱导成形术;择期治疗16、26、36、37、46、47龋齿。

6. 处置:患儿家长知情同意后,含1:100 000肾上腺素的4%复方盐酸阿替卡因注射液局部麻醉下橡皮

障隔湿;35、45涡轮机开髓,揭髓顶,充分暴露根管口,0.5%次氯酸钠溶液反复冲洗根管,确保每根管使用20 mL 0.5%次氯酸钠冲洗5 min,超声荡洗去除根管内坏死物质,K锉25#进行少量的机械预备,无菌吸潮纸尖干燥根管后放置抗生素糊剂,冠方使用玻璃离子水门汀(富士IX,日本)暂封(图8),约复诊。

7. 复诊:2个月后复诊,口腔检查(图9)发现35、45补料完好,34、35间腭侧牙龈、45颊侧牙龈瘘管已消退,叩痛(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35、45根尖低密度影减轻。处置为35、45根管换药。局部浸润麻醉下橡皮障隔湿,35、45涡轮机去补料清理根管,0.5%次氯酸钠溶液与0.9%氯化钠溶液交替冲洗根管,抗生素糊剂充填根管,玻璃离子水门汀暂封。

因疫情原因,患儿未按时复诊,6个月后复诊,口腔检查发现35、45补料完好,叩(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示(图10A~10B)发现35、45根尖无低密度影。处置为35、45行CGF介导RET(图10C~10K)。患儿家长知情同意后,采集患者9 mL自体外周静脉血于标准的CGF无菌离心管离心14 min后,使用5 mL注射器抽取上层血浆备用;将剩余部分倒入无菌碗中,用镊子夹起中间的CGF凝胶层,用无菌眼科剪自中间层和最下层的交界处剪开,压膜器将CGF凝胶压成CGF膜,然后将CGF膜剪成所需根管的形态备用。局部浸润麻醉下橡皮障隔湿,35、45去除冠方暂封材料,清除根管内抗生素糊剂,0.5%次氯酸钠溶液和17% EDTA冲洗根管,超声荡洗至根管内完全洁净,无菌吸潮纸尖蘸干

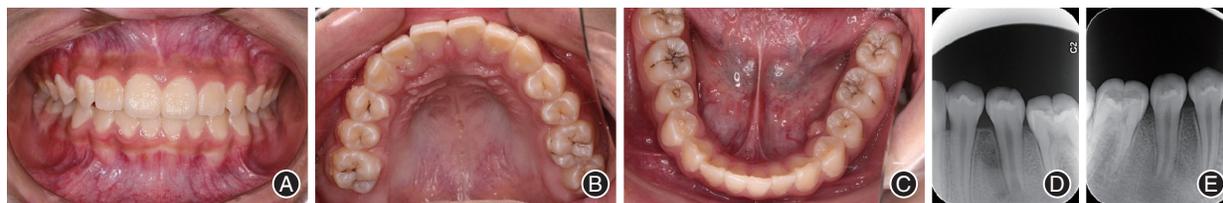


图7 患儿井某,女,11岁,初诊口内及X线检查情况 A:正面咬合照可见覆骀、覆盖及咬合关系正常;B:上颌骀面照可见16、26龋坏;C:下颌骀面照可见35、45骀面畸形中央尖折裂痕迹,34、35间腭侧牙龈、45颊侧牙龈瘘管,36、37、46、47龋坏;D:X线片示35牙根发育Nolla 8期,根尖低密度影,根尖喇叭口状;E:X线片示45牙根发育Nolla 8期,根尖低密度影,根尖喇叭口状。

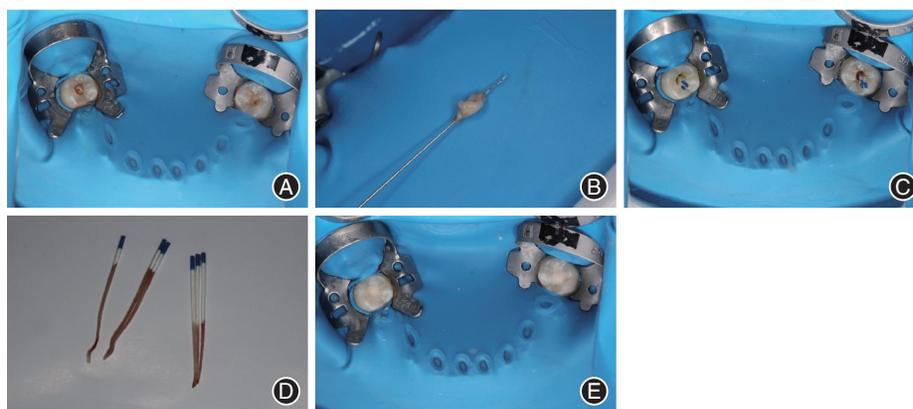


图8 患儿井某,女,11岁,35、45初诊时治疗过程 A:橡皮障下隔湿;B:根管内取出的坏死牙髓;C:根管内纸捻吸潮;D:根管内纸捻吸潮可见脓性分泌物;E:根管清理干净后,玻璃离子水门汀暂封。



图9 患儿井某,女,11岁,35、45治疗2个月后复诊口内及X线检查情况 A:正面咬合照可见覆骀、覆盖及咬合关系正常;B:上颌骀面照可见16、26龋坏;C:下颌骀面照可见35、45补料完好,34、35间腭侧牙龈、45颊侧牙龈瘘管已消退,牙龈正常,36、37、46、47龋坏已充填;D:X线片示35根尖低密度影减轻;E:X线片示45根尖低密度影减轻。

根管。血浆冲洗根管后,将剪好的CGF膜置于根管中,垂直加压器轻轻加压CGF膜至釉牙骨质界下2 mm,放置厚度约为2~3 mm的新型生物陶瓷盖髓材料(iRoot BP Plus),玻璃离子水门汀垫底,纳米树脂(Filtek Z350)充填封闭冠方,调殆抛光。

12个月后复诊,口腔检查发现35、45补料完好,叩痛(-),松动度正常,牙龈正常。X线片示35、45根尖无低密度影,根管壁有增厚,根尖处已有骨质沉积(图11)。

讨 论

年轻恒牙是指虽已萌出,但未达殆平面,在形态、结构上尚未完全形成和成熟的恒牙^[4],具有牙根短、根管壁薄、根尖粗大或呈喇叭口状等特点^[5]。年轻恒牙发生牙髓根尖周病变后,牙根发育停止,根

管壁薄弱,根尖孔开放^[6],粗大的根尖孔无法行常规的根管治疗,给预后带来挑战^[7]。

年轻恒牙牙髓根尖周病变后传统治疗方法是采用根尖诱导成形术或根尖屏障术。根尖诱导成形术是通过长期多次根管封氢氧化钙类糊剂,诱导根尖形成钙化桥封闭根尖区,但它很难诱导牙根继续发育,因此牙根长度,根管壁厚度的改变很小,并且长期封氢氧化钙糊剂增加根折的风险^[8-9]。根尖屏障术不需要反复长期封药,一般只需一次就可以完成,可大大缩短疗程^[10]。但是根尖屏障术较少引起牙根发育,未见管壁增厚或牙根延长,仍存在术后牙根短、根管壁薄等缺点,存在根折等并发症^[11]。

RET作为一种新兴的治疗方法,不仅可以缩短治疗时间,而且可以促进牙根继续发育、牙根长度增长、根管壁增厚和根尖孔闭合。传统的牙髓血运

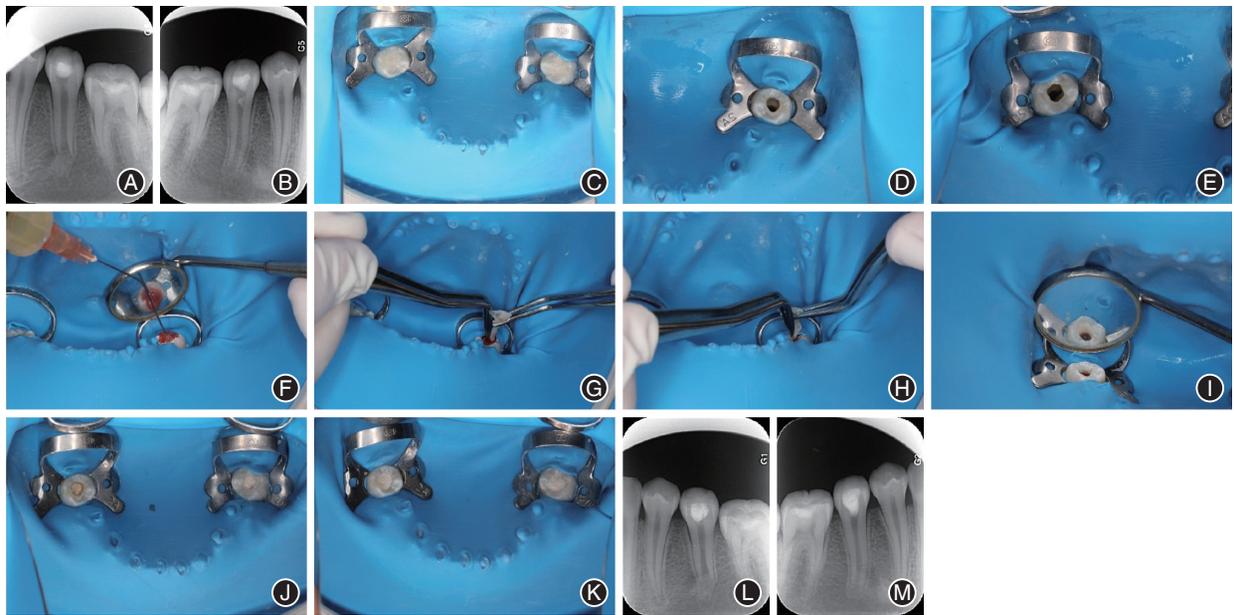


图10 患儿井某,女,11岁,35、45再生性牙髓治疗过程 A:6个月后复诊X线片示35根尖低密度影消退;B:6个月后复诊X线片示45根尖低密度影消退;C:35、45橡皮障下隔湿;D:35橡皮障下根管清理;E:45橡皮障下根管清理;F:用抽取的血浆冲洗35、45根管;G:用镊子将剪好的浓缩生长因子(CGf)生物膜置于根管中;H:用镊子及垂直加压器轻轻加压CGF生物膜;I:CGF生物膜位于釉牙骨质界下2 mm;J:35、45 CGF生物膜上方覆盖2~3 mm 新型生物陶瓷盖髓材料(iRoot BP Plus);K:35、45玻璃离子垫底后树脂充填;L:术后X线片示35釉牙骨质界上方可见白色充填物;M:术后X线片示45釉牙骨质界上方可见白色充填物。



图11 患儿井某,女,11岁,35、45治疗12个月后复诊口内及X线检查情况 A:正面咬合照可见覆殆、覆盖及咬合关系正常;B:上颌殆面照可见16、26龋坏已充填;C:下颌殆面照可见35、45补料完好,牙龈正常,36、37、46、47补料完好,无继发龋坏;D:X线片示35根尖无低密度影,根管壁有增厚,根尖处已有骨质沉积;E:X线片示45根尖无低密度影,根管壁有增厚,根尖处已有骨质沉积。

重建术需使用尖锐器械刺激根尖区引起出血,血液充满根管,凝固后的血凝块作为牙髓血运重建的支架^[12]。但部分病例在严格的根管消毒后存在根尖无出血或出血不足的情况,血凝块无法充盈整个根管或血凝块没有足够的强度承托来自冠方封闭材料的压力,从而导致治疗失败^[4]。因此,学者们开始探寻其他可用于根管内的支架材料。目前,临床上多使用血小板浓缩制品作为RET的根管支架^[13],由于它具有三维网状结构的蛋白质基质并且可以释放细胞增殖分化所需的各种生长因子,同时血小板浓缩制品不需要依赖根尖出血,大大提高了治疗成功率。CGF就是其中的代表,它是继富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)之后的第三代血小板浓缩物,是利用血液样本和特殊的离心设备制备而成的高浓度生长因子的纤维蛋白团块,具有更好的促再生能力和可塑性,更易于吸收^[14]。与PRP不同,CGF中的生长因子在凝结后不会立刻溶解,基质添加物中的强纤维蛋白凝胶会缓慢地重塑^[15]。与PRF相比,交替和可控的离心速度可以分离更大、更密的纤维蛋白基质,形成纤维网格起到存储作用,大量血小板夹在纤维蛋白网络中,使得生长因子的释放更加缓慢,可以延长生长因子活性的持续时间^[16]。刘琳等^[17]研究发现,CGF可以在至少13 d内持续释放转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)。此外,CGF制备过程中的离心分离步骤可以使血小板不断碰撞和破裂,这也将改善生长因子的释放^[18]。RET术后疗效评估标准^[19]为临床症状有无消失,有无叩痛、松动、瘘管;X线片显示根尖周病变有无消失,牙根有无继续发育、延长,根管腔有无缩小,根尖有无聚拢。本研究2例患儿均为年轻前磨牙畸形中央尖折断导致根尖周炎,经CGF介导RET后,临床检查均无自觉症状,无叩痛、瘘管、松动,咀嚼功能正常,黏膜无红肿;X线片显示根尖区病变消失,根尖周无骨质吸收,根尖牙周膜间隙正常,根管壁增厚,根尖处骨质沉积,2例均表现出良好的预后。但由于观察时间过短,尚未观察到牙根明显延长,根尖孔缩窄、闭合,后续本课题组将继续对此2例患儿追踪观察。

综上所述,CGF具有良好的生物相容性,在促进牙髓组织修复与再生方面取得了较为满意的效果,同时制作方法简单,显示出较好的应用推广前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王军辉:直接参与病例的整个治疗过程,参与病例治疗计划的制定、处置、术后回访及文章撰写;胡颖、刘芳:参与浓缩生长因子生物膜的制取工作;王飞:参与患儿术前、术中及术后口内照拍摄;陈宇江:参与文章修改工作及基金项目的支持;王小竞:参与病例治疗计划的制定及整个治疗过程,文章最后的修改及基金项目的支持

参 考 文 献

- [1] 周建,苏盈盈,王松灵.无细胞再生性牙髓治疗的现状及展望[J].华西口腔医学杂志,2022,40(1):1-6. DOI:10.7518/hxkq.2022.01.001.
- [2] Jung C, Kim S, Sun T, et al. Pulp-dentin regeneration: Current approaches and challenges [J]. J Tissue Eng, 2019, 10: 204173-1418819263. DOI:10.1177/2041731418819263.
- [3] Botero TM, Tang XL, Gardner R, et al. Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: Immediate versus delayed induction?[J]. J Endod, 2017, 43(9S):S75-S81. DOI:10.1016/j.joen.2017.07.009.
- [4] 高碧聪,吕柯佳,沈晨露,等.牙髓血运重建术后根管内矿化组织形成的研究进展[J].口腔医学,2022,42(6):571-576. DOI:10.13591/j.cnki.kqyx.2022.06.017.
- [5] 宋光泰,靳秋晨.年轻恒牙牙髓再生性治疗的研究进展[J].口腔疾病防治,2016,24(12):681-687. DOI:10.12016/j.issn.2096-1456.2016.12.001.
- [6] 李佳洋,周梦琪,韦晓玲.牙髓血运重建术治疗年轻恒牙牙髓坏死伴根尖周病变临床疗效及锥形束CT影像定量评价[J].中国实用口腔科杂志,2021,14(5):569-574. DOI:10.19538/j.kq.2021.05.012
- [7] 包志凡,陈旭.年轻恒牙牙髓血管再生治疗[J].中国实用口腔科杂志,2015,8(9):522-526. DOI:10.7504/kq.2015.09.003.
- [8] Arruda MEF, Neves MAS, Diogenes A, et al. Infection control in teeth with apical periodontitis using a triple antibiotic solution or calcium hydroxide with chlorhexidine: A randomized clinical trial [J]. J Endod, 2018, 44(10):1474-1479. DOI:10.1016/j.joen.2018.07.001.
- [9] Guerrero F, Mendoza A, Ribas D, et al. Apexification: A systematic review [J]. Conserv Dent, 2018, 21(5):462-465. DOI:10.4103/JCD.JCD_96_18.
- [10] Holden DT, Schwartz SA, Kirkpatrick TC, et al. Clinical outcomes of artificial root-end barriers with mineral trioxide aggregate in teeth with immature apices [J]. J Endod, 2008, 34(7):812-817. DOI:10.1016/j.joen.2008.04.003.
- [11] Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, et al. Regenerative endodontics: A comprehensive review [J]. Int Endod J, 2018, 51(12):1367-1388. DOI:10.1111/iej.12954.
- [12] Hameed MH, Gul M, Ghafoor R, et al. Management of immature necrotic permanent teeth with regenerative endodontic procedures: A review of literature [J]. Pak Med Assoc, 2019, 69(10):1514-1520.

- [13] Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet - rich plasma, and platelet - rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study [J]. *Contemp Clin Dent*, 2015, 6(1):63-68. DOI:10.4103/0976-237X.149294.
- [14] Baksh N, Hannon CP, Murawski CD, et al. Platelet-rich plasma in tendon models: A systematic review of basic science literature [J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(3):596-607. DOI:10.1016/j.arthro.2012.10.025.
- [15] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet - rich fibrin (PRF): A second - generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(3):e37-e44. DOI:10.1016/j.tripleo.2005.07.008.
- [16] 王瑾,张月,刘克达,等.应用浓缩生长因子促进干细胞增殖及成骨分化修复口腔颌面部缺损的研究进展[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2020, 13(1):47-50+54. DOI:10.19538/j.kq.2020.01.011.
- [17] 刘琳,董凯,柳忠豪.浓缩生长因子提取液对MC3T3-E1细胞影响的实验研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2015, 31(3):309-312. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2015.03.02.
- [18] 郑雪飞,王小竞,张健,等.年轻恒牙感染根管牙髓血管再生治疗的临床疗效[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2014, 24(4):235-237+225. DOI:10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2014.04.013.
- [19] 陈霞,汪成林,叶玲.再生性牙髓治疗的临床和组织学结果的描述性系统评价[J]. *口腔医学*, 2020, 40(9):807-813. DOI:10.13591/j.cnki.kqyx.2020.09.008.

(收稿日期:2023-02-05)

(本文编辑:王嫚)