

中华口腔医学会  
团体标准

T/CHSA XX—2021

骨替代材料用于牙槽骨缺损修复的临床试  
验方法指南

Guidelines for clinical trials of bone substitute materials for the repairing alveolar  
bone defects

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

## 目 次

前言 .....	II
引言 .....	III
1 范围 .....	4
2 规范性引用文件 .....	4
3 术语和定义 .....	4
3.1 位点保存 alveolar ridge preservation .....	4
3.2 阳性对照 active control, positive control .....	4
3.3 单盲临床试验 single blind .....	4
3.4 开放临床试验 open label .....	4
3.5 非劣效试验 Non-inferiority Trial, NIT .....	4
4 设计与评价技术方法要点 .....	4
4.1 临床定位 .....	4
4.2 试验总体设计 .....	4
4.3 诊断标准 .....	5
4.4 受试者的选择与退出 .....	5
4.5 试验材料 .....	5
4.6 有效性评价 .....	5
4.7 安全性观察 .....	6
4.8 试验质量控制 .....	6
4.9 伦理学要求 .....	6
附录 A（规范性） 牙槽骨平均厚度测量标准 .....	7
附录 B（资料性） 临床试验影像学评价方法 .....	8
附录 C（资料性） 影像学评分标准 .....	11
附录 D（资料性） 临床试验影像学操作规范 .....	12
参考文献 .....	14

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件起草单位：空军军医大学第三附属医院、北京大学口腔医院、四川大学华西口腔医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、武汉大学口腔医院、吉林大学口腔医院、西安医学院、南京大学医学院附属口腔医院、中国人民解放军总医院（北京301医院）、北京协和医院。

本文件主要起草人：胡开进、王恩博、潘剑、邹多宏、赵吉宏、韩冰、刘昌奎、薛洋、华红、梁新华、尚姝环、王文梅、刘水冰、王虎、王培、冯斌、巨佳、张林林、郑雪妮。

## 引 言

骨移植是治疗骨缺损的主要方法之一，良好的骨修复材料应该和自然骨的结构相似，具有支架和引导作用，有利于新生骨的生长和延伸，最终目的是使新生骨可以完全的填充整个骨修复材料。一般来说，利用自体骨进行植骨修复的效果无疑是最好的，但其来源有限，并且有可能会增加患者的二次手术风险。目前临床上多采用异种骨植骨材料，提取自其他动物的骨组织，具有来源丰富的优点，而且加工和储存方便，同时还避免了二次手术、开辟新的术区等问题。

近年来以瑞士盖氏公司的骨粉应用居多，已被广泛应用于牙槽骨植骨修复，但由于进口产品的有限性，越来越多的骨替代材料被应用于临床实验中。但自种异体骨对人体存在一定的排异反应，临床操作亦会影响手术的成败，因此迫切需要制定相关技术指南和专业规范来保证医疗器械临床试验过程规范，加强对医疗器械临床试验的管理，维护医疗器械临床试验过程中受试者权益。

然而目前国内尚缺乏“牙槽骨缺损修复材料”临床试验的行业标准。该指南对临床试验过程中受试者的入选、排除标准，试验牙的骨缺损高度，手术方法，访视时间，访视计划等进行了科学、严谨、规范的表述和规定；对试验用医疗器械的疗效评价指标进行了科学的，可操作性的规定和要求；包含主要疗效评价指标、次要疗效评价指标及安全性的评价指标等；对试验中涉及的影像学数据的采集及评价进行了明确的规定。既保证了临床试验在经资质认定的医疗器械临床试验机构中，对拟申请注册的骨替代材料在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或者验证的过程，又保证了医疗器械临床试验遵循依法原则、伦理原则和科学原则的可靠性。

# 骨替代材料用于牙槽骨缺损修复的临床试验方法指南

## 1 范围

本指南提出了骨替代材料用于牙槽骨缺损、拔牙后位点保存的临床随机对照试验设计与评价的主要方法。

本指南适用于骨替代材料临床随机对照试验设计，主要针对治疗牙槽骨缺损修复的骨替代材料临床试验而设，包括两类：一是定位于牙槽骨缺损修复的试验；二是定位于拔牙后位点保存的临床试验。其他针对牙槽骨缺损修复及拔牙后位点保存的临床试验，可参照本《指南》并结合相关文件进行设计。

本指南不适用于对骨替代材料其他新功能的评价。

本指南供申办者、口腔外科医师及科研人员借鉴与参考。

## 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1 位点保存 alveolar ridge preservation

在拔牙术中或术后为减少牙槽骨吸收，促进牙槽窝内新骨形成所采取的一系列临床治疗方法。

### 3.2 阳性对照 active control, positive control

在临床试验中采用已知的有效药物或标准的药物或治疗方案作为对照。

### 3.3 单盲临床试验 single blind

仅受试者处于盲态。

### 3.4 开放临床试验 open label

研究者方和受试者方都知道患者采用何种处理。

### 3.5 非劣效试验 Non-inferiority Trial, NIT

是一种随机对照临床试验（Randomized Clinical Trial, RCT），旨在确认试验药在疗效上要是比阳性对照差的话，也在可以接受的范围内，可以用非劣效界值界定这个范围。阳性对照药一般都是选用公认有效的标准治疗药品，其疗效和安全性已经得到了确认。

## 4 设计与评价技术方法要点

### 4.1 临床定位

应根据骨替代材料的特点、临床应用经验和既往研究结果，明确骨替代材料的临床定位。用于牙槽骨缺损修复的临床试验定位可以分为两类：一是定位于牙槽骨缺损修复的试验；二是定位于拔牙后位点保存的临床试验。

### 4.2 试验总体设计

牙槽骨缺损修复骨替代材料临床试验，尤其是确证性试验，应采用随机、单盲或开放、阳性材料平行对照、非劣效检验、多中心临床研究的设计方法。

a) 植入材料行临床试验前，应有前期动物实验结果。

- b) 对照：因牙槽骨缺损修复骨替代材料目前已有公认有效的骨替代材料 Bio-Oss®骨填充材料和 Bio-Gide®可吸收生物膜，推荐采用阳性材料平行对照的试验设计。
- c) 随机与分层：为保证试验中心效应可控，建议按照研究中心做随机化分层。
- d) 盲法或开放：由于骨替代材料均采用无菌包装，研究者只有在知晓骨替代材料的前提下才能进行植入手术，临床操作无法做到双盲设计，因此单盲或开放设计均可接受。为避免对疗效的有偏评估，保证数据客观及科学，可以考虑采用第三方临床评价及读片。
- e) 样本量估算：需根据试验材料前期临床研究数据由专业统计学人员进行样本量估算。也可以借鉴其他骨填充材料用于牙槽骨缺损修复的临床试验数据。

### 4.3 诊断标准

X 片显示患牙处牙槽骨骨壁存在骨缺损，且骨缺损最大的骨壁垂直高度 $\geq 5\text{mm}$ ；牙齿修复部位牙槽骨骨量不足，需进行骨再生技术补充骨量。

### 4.4 受试者的选择与退出

#### 4.4.1 受试人群与入选标准

受试人群可以是 X 片显示患牙处牙槽骨骨壁存在骨缺损(单壁骨缺损最好)，且骨缺损最大的骨壁垂直高度 $\geq 5\text{mm}$ ，需进行拔牙后位点保存或牙齿修复部位牙槽骨骨量不足，需进行骨再生技术补充骨量的 18~65 周岁的人群。

制定入选标准时，应注意以下几点：①定位于拔牙患者：有邻牙参照的单颗牙齿拔除，需同期进行植骨并覆盖生物膜修复组织缺损的患者；第三阻生磨牙需要拔除，且邻牙远中骨缺损超过牙根长度二分之一以上的患者；②定位于牙缺失的患者：单颗牙缺失，需行延期种植修复的患者（拔牙与种植时间间隔至少为 2 个月以上）；临床诊断修复部位的牙槽骨骨量不足，需进行骨再生技术补充骨量。

#### 4.4.2 排除标准

与牙槽骨缺损修复相关的病例排除标准，主要包括：①存在没有有效控制的牙周疾病；②严重心、肝、肾功能不全者；③糖尿病患者经药物控制不佳者；④侵袭性、恶性骨肿瘤所致的骨缺损患者；⑤正在使用或近三个月内接受可能影响或促进骨代谢药物治疗的患者；⑥精神异常无行为自主能力的患者（如自闭症谱系障碍、双相情感障碍、精神分裂症、抑郁症等）；⑦受试区域各种能够导致口腔影像检查伪影的受试者，例如：金属义齿、烤瓷牙等；⑧孕妇、哺乳期或半年内有怀孕计划的人群。

#### 4.4.3 受试者退出（脱落）标准

包括研究者决定退出与受试者自行退出两个方面。研究者有权根据临床具体情况决定受试者退出（如该研究可能威胁受试者健康；受试者依从性差，受试者出现严重不良事件或严重不良反应不能继续完成试验等）。受试者有随时退出临床试验的权利（如受试者不愿意继续进行临床试验，本人或家属要求退出临床试验）。

### 4.5 试验材料

#### 4.5.1 用法用量

一般情况下，建议以产品说明书及前期研究为基础，结合临床应用实际进行使用。

#### 4.5.2 观察时间

参照对照组材料相关临床使用的观察周期，结合临床专家意见，骨替代材料用于牙槽骨缺损修复的观察时间一般不少于 6 个月（根据前期临床研究结果制定）；建议随访时间为术后 2 周、术后 3 个月、术后 6 个月等。

### 4.6 有效性评价

#### 4.6.1 有效性评价指标

牙槽骨缺损修复骨填充材料临床试验的有效性评价，应根据不同的临床定位，合理选择主要指标。定位于牙槽骨缺损修复的试验，建议以术后 6 个月牙槽骨平均厚度（包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度）

的变化值为主要终点；

定位于拔牙后位点保存的试验，建议以术后 0 天及 180 天 CBCT 影像学检查的牙槽嵴最大长度、最大高度和最大宽度的改变值为主要终点。次要终点可根据目标定位、试验阶段和疗程酌情选用。包括手术切口愈合情况、填充后症状、排异反应等。治疗过程中发生的妊娠、严重不良事件均可作为两类试验的终点事件。

#### 4.6.2 终点指标的定义与疗效评价标准

- a) 牙槽骨平均厚度：不同拍摄时间的位点 Dn 处种植体唇侧牙槽骨厚度（horizontal facial bone thickness, HFBT），记为 HFBT<sub>n</sub>；再将同一时间不同位点种植体唇侧牙槽骨厚度取平均值，作为该时间种植体唇侧牙槽骨平均厚度 HFBT（T<sub>n</sub>），即术后即刻唇侧牙槽骨平均厚度记为 HFBT（T<sub>1</sub>），术后 6 个月唇侧牙槽骨平均厚度记为 HFBT（T<sub>2</sub>）。术后 6 个月（T<sub>2</sub>）与术后即刻（T<sub>1</sub>）种植位点唇侧牙槽骨平均厚度（包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度）的变化为  $\Delta$ HFBT。见附录 A
- b) 牙槽嵴最大长度、最大高度和最大宽度：最大宽度：牙槽窝两个牙槽嵴顶中点之间连线的距离。最大长度：牙槽窝的近、远牙槽间隔中点之间连线距离，三者取平均值为最大长度平均值。最大高度：两个牙槽嵴顶之间的连线中点与牙槽窝最低点的垂直高度，分别测舌侧、颊侧、中侧的高度，三者取平均值为最大高度平均值。见附录 B
- c) 手术切口愈合评价。甲级愈合，术后伤口在 12 天内愈合良好，无充血红肿；乙级愈合，术后伤口愈合欠佳，超过 12 天愈合，术后伤口欠佳；丙级愈合，感染，有化脓或伤口未愈，形成瘘管、窦道等现象。

### 4.7 安全性观察

#### 4.7.1 骨填充材料可能的不良反应

应根据试验器械的特点和前期安全性研究基础（包括同类品种），对可能的骨感染征象、填充后症状、排异反应等安全性指标进行密切观察。用于牙槽骨缺损的骨填充材料风险与手术的方式、手术时间、手术难度等均有较大关系，临床试验中应引起足够的重视。

#### 4.7.2 安全性观测指标

骨填充材料医疗器械临床试验，除要求的临床不良事件、血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等通用指标外，还应根据材料特点及目标定位、临床前毒性试验结果等，选择具有针对性的观测指标。建议监测骨填充症状，骨感染征象，过敏反应等事件。建议术后 3 个月进行血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等实验室检查。安全性监测若受试者出现骨感染征象，填充后不适等征象，及时完善 X 线片，CT 等检查。试验过程中若遇到可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）时，应当立即记录并分析评估。

### 4.8 试验质量控制

以术后 6 个月牙槽骨平均厚度（包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度）的变化值为主要终点的试验，关键是 CBCT 检查的质量控制，不同的检查人员、不同型号的检测仪器等均会影响 CBCT 结果。为此，建议采取以下 CBCT 检查质量控制措施：所有 CBCT 检查按照统一的 SOP 进行检查，用同一参数拍摄、经过一致性评价的固定人员操作、记录（附录 D）。CBCT 影像传至独立的第三方评价人员，由第三方评价人员通过独立软件进行牙槽骨厚度变化值的测算。

以术后 0 天及 180 天 CBCT 影像学检查的牙槽嵴最大长度、最大高度和最大宽度的改变值为主要终点的试验，关键是 CBCT 影像学评价的质量控制，不同人员、不同角度等均会影响 CBCT 评价结果。为此，建议采取以下措施：多中心的 CBCT 检查按照统一的 SOP 进行检查，尽量要求同样型号、同样参数（附录 D）。CBCT 影像传至独立的第三方评价人员，由第三方评价人员依据统一的 SOP 进行评价，建议第三方评价人员由至少三人组成，三人各自按照统一的 SOP 进行槽嵴最大长度、最大高度和最大宽度的改变值，取均值。

### 4.9 伦理学要求

骨填充材料临床试验必须遵循赫尔辛基宣言和我国有关临床试验规范、法规进行。

## 附录 A (规范性) 牙槽骨平均厚度测量标准

### 1. 评价标准

患者于手术后即刻、术后6个月分别拍摄锥形束CT (CBCT)，由独立的第三方人员通过数字化软件Nobel Clinician进行分析，测量不同深度处种植体唇侧牙槽骨厚度 (horizontal facial bone thickness, HFBT) 的变化。记录不同拍摄时间的位点D<sub>n</sub>处种植体唇侧牙槽骨厚度，记为HFBT<sub>n</sub>；再将同一时间不同位点种植体唇侧牙槽骨厚度取平均值，作为该时间种植体唇侧牙槽骨平均厚度HFBT(T<sub>n</sub>)，即术后即刻唇侧牙槽骨平均厚度记为HFBT(T<sub>1</sub>)，术后6个月唇侧牙槽骨平均厚度记为HFBT(T<sub>2</sub>)。术后6个月(T<sub>2</sub>)与术后即刻(T<sub>1</sub>)种植位点唇侧牙槽骨平均厚度(包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度)的变化值为ΔHFBT。

### 2. 计算公式

HFBT<sub>n</sub>=在位点D<sub>n</sub>处的种植体唇侧牙槽骨厚度；

HFBT(T<sub>n</sub>)=T<sub>n</sub>时间点的种植体唇侧牙槽骨平均厚度；

术后6个月ΔHFBT= HFBT(T<sub>2</sub>)- HFBT(T<sub>1</sub>)。

### 3. 测量方法

首先根据牙弓弧度绘制全景曲线，其次选取垂直于全景曲线并与种植体长轴平行的层面，在此层面测量种植体唇侧骨厚度(HFBT)。以种植体颈部平面为参考平面，选择种植体颈部以下1,2,3,5和10mm等5个位点 (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>)，在各位点作垂直于种植体长轴的直线，HFBT为该直线上种植体唇侧边缘到唇侧骨板外缘的距离，即HFBT<sub>n</sub>=在位点D<sub>n</sub>处的种植体唇侧骨厚度。

### 4. 计算方法

计算试验组和对照组术后6个月ΔHFBT的差值 (ΔHFBT (试验组) - ΔHFBT (对照组))及95%CI，如果置信区间下限大于-0.35mm，非劣效成立。

### 5. 需要测量或计算的变量

基线期不同种植位点唇侧牙槽骨厚度，及唇侧牙槽骨平均厚度 (包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度) (mm)；术后180±30天不同种植位点唇侧牙槽骨厚度，唇侧牙槽骨平均厚度 (包括牙槽骨厚度及植入骨粉厚度) (mm)，以及与基线期唇侧牙槽骨平均厚度的差值。



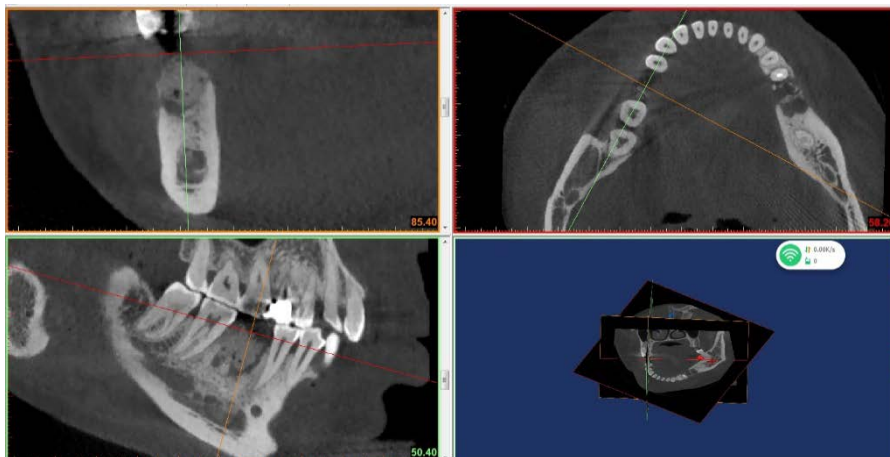
附录 B  
(资料性)  
临床试验影像学评价方法

1. 测量软件

Mimics Medical 17.0

2. 测量平面的选择

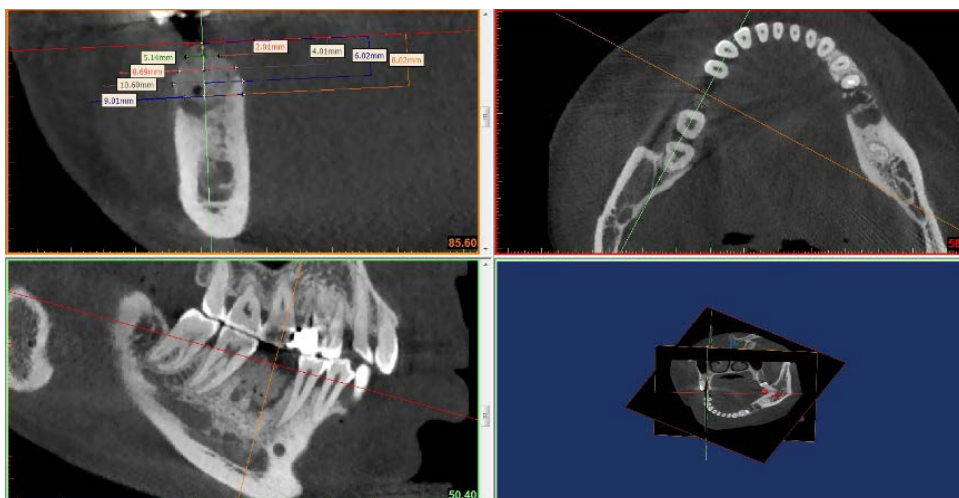
连接缺牙的近远中邻牙的邻面釉牙骨质界的中点，  
如下图所示：



调整冠状位图像，使绿线与缺失牙邻牙中的同名牙（如46缺失，选择同为磨牙的47作为参照）牙长轴平行，如下图左上角所示。



选择过邻牙邻面釉牙骨质界中点连线的中点的斜冠状面图像进行测量，如下图左上角所示。



如果是末端牙，影像的调整参照唯一的邻牙，测量层面选择牙槽窝的中间层面。

### 3. 植骨密度的评价

比周围牙槽骨密度低，记为“-1”；

密度相同，记为“0”；

比周围牙槽骨密度高，记为“1”。

### 4. 复诊病例评价骨粉与牙槽骨融合情况

牙槽骨无明显吸收，植骨与牙槽骨完全融合，记为“3”；

牙槽骨无明显吸收，植骨与牙槽窝之间局部可见密度减低影，记为“2”；

牙槽骨无明显吸收，植骨吸收，周围可见密度减低影包绕，记为“1”；

牙槽骨及植骨明显吸收，记“0”。

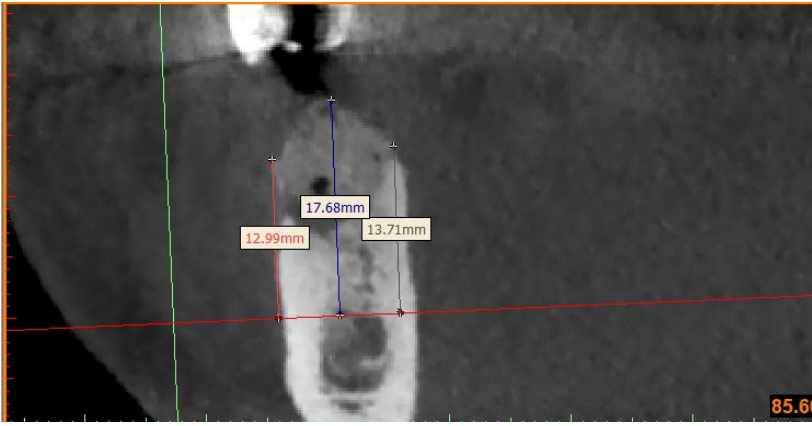
### 5. 牙槽嵴宽度的测量

如下图所示，红线为邻牙邻面釉牙骨质界中点连线层面，分别测量至此层面2mm、4mm、6mm、8mm处牙槽嵴的颊舌向宽度。（精确至0.01mm）



### 6. 牙槽嵴高度的测量

下牙：测量颊、舌侧牙槽嵴顶至下颌管上缘层面的垂线长度；上牙：测量颊、舌侧牙槽嵴顶至鼻底或上颌窦底的垂线长度；再取颊舌侧牙槽嵴顶的中间层面，测量牙槽骨高度，为中间层面牙槽嵴顶高度。



附 录 C  
(资料性)  
影像学评分标准

结果	主要观察指标 评分	评价标准
优	3分	术后骨粉融合程度为3，且牙槽骨骨量无明显减小，且复诊骨粉密度评分大于等于术后即刻
良	2分	术后骨粉融合程度为2，且牙槽骨骨量轻度减小，且复诊骨粉密度评分大于等于术后即刻
中	1分	术后骨粉融合程度为1，且牙槽骨高度(不考虑宽度)轻度减小，且复诊骨粉密度评分大于等于术后即刻
差	0分	术后骨粉融合程度为0，或牙槽骨高度明显减小，或复诊骨粉密度评分小于术后即刻

说明：

牙槽骨高度减少值=【(初次颊侧高度-末次颊侧高度)+(初次舌侧高度-末次舌侧高度)】/2；

牙槽骨宽度减少值=【(初次2mm宽度-末次2mm高度)+(初次4mm宽度-末次4mm高度)+(初次6mm宽度-末次6mm高度)+(初次8mm宽度-末次8mm高度)】/4；

无明显减小：牙槽骨高度减少值 $\leq$ 1.5mm且宽度减少值 $\leq$ 2mm；

轻度减小：1.5mm $<$ 牙槽骨高度减少值 $\leq$ 4mm且2mm $<$ 宽度减少值 $\leq$ 4mm；

明显减小：牙槽骨高度 $>$ 4mm；

附 录 D  
(资料性)  
临床试验影像学操作规范

1. 临床试验单位放射科进行 CBCT 检查操作，检查信息的收集和保存且需保密。
2. 临床试验的所有受试者影像学检查和数据的采集将由 1-2 位 CBCT 检查的操作人员负责。  
CBCT 检查医生：首席医生：\_\_\_\_\_；辅助医生：\_\_\_\_\_  
X 线检查医生：首席医生：\_\_\_\_\_；辅助医生：\_\_\_\_\_
3. 放射科在受试者影像学的检查中，所有受试者将采用统一的固定机型进行检查。  
X 线机型号：  
CBCT 机型号：
4. 中心采用的影像学检查的仪器的参数为：

X 线机：

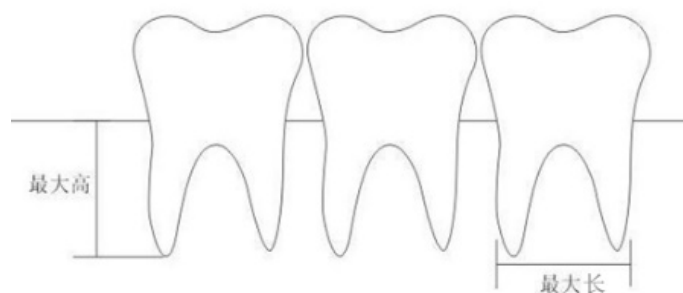
项目	参数或说明	备注
主选拍摄方式	口腔全景片	
备选拍摄方式	RVG	
拍摄体位	坐位	口腔全景片 RVG
视野		
放射量		
洗印胶片大小		
仪器型号		
生产企业名称		
其他		

CBCT 机：

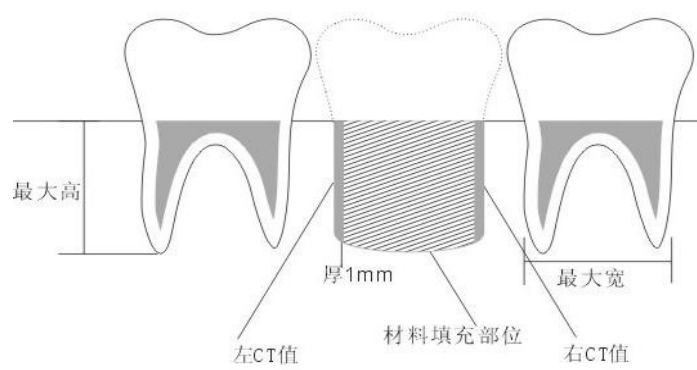
项目	参数或说明	备注
拍摄部位	面中下部	
扫描范围	上下颌骨	
拍摄体位	仰卧位	
层厚		最小值≤层厚<3mm
层距		
KV 值		

注：请研究影像学科室完成上述表格的参数内容，以便于能够尽可能的保证每一位受试者前后两次影像学结果采集的一致性，使最终采集到的数据能够为有效性和安全性进行评价。

5. 拍摄 CBCT 时，如果手术区域没有完全被包含时，务必重新拍摄。
6. 第三方影像学专家评价，采集以下数据；每一位受试者前后 CBCT 数据的采集条件需一致。
  - (1) 材料填充部分冠状面最大高度和宽度，如下图所示：



- (2) 材料填充部位两侧紧贴骨壁 1mm 宽度出的 CT 值，和平均 CT 值，如下图所示：



## 参 考 文 献

- [1] 孟焕新,束蓉,闫福华等.牙周病学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2020.
- [2] 吕娇,赵文峰.牙周病非手术治疗的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2016,43(5):594-598.
- [3] Kaifang Hu, Yingchu Lin, Yuting Huang, Yuhsiang Chou. A retrospective cohort study of how alveolar ridge preservation affects the need of alveolar ridge augmentation at posterior tooth implant sites. *Clin Oral Investig*, 2021, Jan 11. doi: 10.1007/s00784-021-03778-y.
- [4] Chaoyuan Pang, Yuxiang Ding, Kaijin Hu, Hongzhi Zhou, Ruifeng Qin, Rui Hou. Influence of preservation of the alveolar ridge on delayed implants after extraction of teeth with different defects in the buccal bone[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016,54(2):176-180.
- [5] Ugo Covani, Luigi Canullo, Paolo Toti, Fortunato Alfonsi, Antonio Barone. Tissue stability of implants placed in fresh extraction sockets: a 5-year prospective single-cohort study[J]. *J Periodontol*, 2014;85(9):323-332.
- [6] Chaoyuan Pang, Yuxiang Ding, Hongzhi Zhou, Ruifeng Qin, Rui Hou, Guoliang Zhang, Kaijin Hu. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants[J]. *J Craniofac Surg*, 2014,25(5):1698-1702.
- [7] E Todd Scheyer, Peter Schupbach, Michael K McGuire. A Histologic and Clinical Evaluation of Ridge Preservation Following Grafting with Demineralized Bone Matrix, Cancellous Bone Chips, and Resorbable Extracellular Matrix Membrane[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2012,32(5):543-552.
- [8] Daizun Zhang, Wenlin Xiao, Rong Zhou, Lingfa Xue, Long Ma. Evaluation of bone height and bone mineral density using cone beam computed tomography after secondary bone graft in alveolar cleft[J]. *J Craniofac Surg*, 2015,26(5):1463-1466.
- [9] Yunia Dwi Rakhmatia, Yasunori Ayukawa, Akihiro Furuhashi, Kiyoshi Koyano. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications[J]. *J Prosthodont Res*, 2013,57(1): 3-14.
- [10] Nur Altıparmak, Sidika Sinem Akdeniz, Eda Yılmaz Akcay, Burak Bayram, Kenan Araz. Effect of Induced Membrane on Guided Bone Regeneration in an Experimental Calvarial Model[J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(3):879-883.
- [11] Lisha Gu, Tiantian Shan, Yu-Xuan Ma, Franklin R. Tay, Lina Niu. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen[J]. *Trends in Biotechnol*, 2019,37(5):464-491.
- [12] 葛柳莹,赵利芬,段开文.牙周引导组织的再生膜材料[J].中国组织工程研究与临床修复,2010,14(42):7895-7898.
- [13] 王伟玮,陈武.引导组织再生术膜材料的研究进展[J].口腔生物医学,2010,1(4),207-210.
- [14] 马士卿,张旭,孙迎春,高平.引导骨组织再生膜的研究进展[J].口腔医学研究,2016,32(3):308-310.
- [15] F Schwarz, K Bieling, T Latz, E Nuesry, J Becker. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series[J]. *J Clin Periodontol*, 2006,33(7):491-499.
- [16] 罗正文,刘济远,李佳,潘剑.引导组织再生生物膜应用于拔牙术后牙槽骨缺损修复的临床研究[J].口腔医学研究,2017, 33(7): 782-786.