

· 综述 ·

浓缩生长因子在种植与牙周领域应用的研究及进展

雷晨 吴奇蓉 汤春波

南京医科大学附属口腔医院种植科 南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室 210029

通讯作者: 汤春波, Email: cbtang@njmu.edu.cn, 电话: 025-85031834

【摘要】 引导组织再生术 (guided tissue regeneration, GTR) 与引导骨再生术 (guided bone regeneration, GBR) 是修复、重建口腔软硬组织缺损的常规术式之一。面对美学与功能的双重挑战, GTR 与 GBR 经过近数十年的临床应用, 带动了无数骨移植、软组织移植替代材料的发展。然而, 现有的材料仍存在诸多的应用限制: 异体移植材料存在交叉感染、免疫排斥等风险, 屏障膜的降解性和机械强度往往难以兼得。近年来, 新型移植材料自体浓缩血小板制品因制备便捷、生物安全性和软硬组织修复能力良好, 已在口腔临床领域获得了广泛的应用。其中, 新一代的浓缩生长因子 (concentrated growth factors, CGF) 具有相较前代更为牢固的纤维蛋白支架, 内部储存更为丰富的生长因子、细胞因子及功能细胞, 具有优秀的诱导细胞增殖分化、促胞外基质合成及血管再生等能力。本文重点就浓缩生长因子在口腔软硬组织增量方面的特点及研究进展做一综述。

【关键词】 浓缩生长因子; 骨增量; 口腔种植; 牙周组织再生

基金项目: 政府间国际科技创新合作重点专项 (2018YFE0194100); 东南大学-南京医科大学合作研究项目 (2242018K3DN03); 南京市科技发展基金 (201605011)

Application and research progress of concentrated growth factor in oral implantology and periodontology

Lei Chen, Wu Qirong, Tang Chunbo

Department of Dental Implant and Prosthodontics, Affiliated Hospital of Stomatology, Nanjing Medical University, Jiangsu Key Laboratory of Oral Diseases, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Tang Chunbo, Email: cbtang@njmu.edu.cn, Tel: 0086-25-85031834

【Abstract】 Guided tissue regeneration (GTR) and guided bone regeneration (GBR) are the most common surgical procedures for soft and hard tissue regeneration in the field of dentistry. After decades of clinical applications of these techniques, challenges of esthetics and function rehabilitation have triggered the development of numerous bone or soft tissue substitutes. However, the existing allograft or xenograft materials still carry potential risks of cross-infection and immune rejection, and for barrier membranes, acceptable mechanical strength and biodegradation may not be both achieved in most cases. These years, autologous platelet concentrates have emerged as innovative graft materials and come into common use due to the easiness of preparation, excellent biocompatibility and regenerative



雷晨
硕士研究生, 研究方向: 口腔种植学及口腔组织再生相关材料研究



汤春波
主任医师、教授、博士生导师, 研究方向: 口腔种植外科与种植修复相关研究、种植体表面改性、牙周组织再生和干细胞的信号传导调

DOI: 10.12337/zgkqzzxz.2021.04.011

收稿日期 2021-02-20 本文编辑 石淑芹, 刘万君

引用本文: 雷晨, 吴奇蓉, 汤春波. 浓缩生长因子在种植与牙周领域应用的研究及进展 [J]. 中国口腔种植学杂志, 2021, 26(2): 135-140.

DOI: 10.12337/zgkqzzxz.2021.04.011.

properties. Concentrated growth factor (CGF) is a new generation of platelet concentrates. The fibrin matrix scaffold inside is much stiffer than its previous generations, while the richer growth factors, cytokines and cells it contains better promote cell proliferation and differentiation, extracellular matrix synthesis and angiogenesis. This article reviewed the characteristics of CGF in terms of bone and soft tissue augmentation in oral cavity and its related research progress in dental clinics.

【Key words】 Concentrated growth factor; Bone augmentation; Dental implant; Periodontal tissue regeneration

Fund program: Key Program for International S&T Cooperation Projects of China grant (2018YFE0194100); the Southeast University and Nanjing Medical University Cooperative Research Project grant (2242018K3DN03); the Science and Technology Commission Program of Nanjing grant (201605011)

浓缩血小板制品是利用患者自身血液、通过不同的离心方式制得的一类富含纤维蛋白基质、活化血小板、各种细胞因子和生长因子的血液衍生物,随着不同制备方法的推陈出新,其发展大约经历了如下几个阶段:第一代浓缩血小板制品主要包括富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)和富生长因子血浆(plasma rich in growth factors, PRGF),它们的制备需要用到如抗凝剂、凝血酶或氯化钙等化学添加剂来诱导纤维蛋白聚合。PRP和PRGF的制备较为繁琐,且血液利用率低,仅为10%。而作为第二代浓缩血小板制品的富血小板纤维蛋白(platelet rich fibrin, PRF)和浓缩生长因子(concentrated growth factors, CGF),其制备无需其他任何化学添加剂或致敏凝血酶如抗凝剂,仅需利用患者自身静脉血,即可实现血小板的活化和纤维蛋白的凝集,免除了潜在的病毒传播风险^[1-2]。其中,作为PRF的改良版本,CGF最早于2006年由Sacco提出,研究表明,其纤维蛋白凝块具有较PRF更高的粘结、拉伸强度及粘度,且含有更为丰富的生长因子^[3]。本综述旨在讨论CGF最新的研究进展及其在口腔种植、牙周领域的应用。

一、浓缩生长因子的生物学特性

制备CGF利用的是变速离心,物理性的加速和减速可以更充分激活血小板中的 α 颗粒、产生更高浓度生长因子,并分离出较多CD34⁺细胞,表现出更佳的骨组织、软组织及皮肤的再生能力。相比之下,PRF转速单一,不能充分激活血小板和纤维蛋白原。免疫组化及HE染色显示,在PRF中,绝大多数CD34⁺细胞仅分布在红细胞层及其与纤维蛋白凝块之间的过渡层中^[4]。

CGF具体制备过程如下:将静脉血采集至不含抗凝剂的玻璃涂层离心管内,采用专门的离心设备(Medifuge, Silfradent, Sofia, Italy)进行变速离心:先加速30 s,以2700 rpm离心4 min、2400 rpm离心4 min、2700 rpm离心4 min、3000 rpm离心3 min,最后减速36 s直至停止。管内血液最终分为三层:最上层为乏血小板的血清层;中

间层为淡黄色的纤维蛋白层,整体大而致密,内含浓缩的生长因子;底层为红细胞层。弃掉上层血清,夹持住凝固的中间层后,用组织剪分离其与底层血细胞的连接,即得到CGF凝胶^[5-6]。

Park等^[7]通过狗股骨的骨缺损模型,比较了CGF和PRF对种植体周新骨生成的影响,组织学分析显示,在愈合4周后,单纯CGF移植组的新骨形成率为52.33%,明显高于单纯PRF移植组的21.00%。此外,扫描电镜影像显示,CGF在单位面积上的纤维网络比PRF更厚更密。研究表明^[8],CGF含有高浓度的纤维蛋白原、凝血因子XIII和凝血酶,其产生的纤维蛋白凝块的质量更高。经凝血酶激活的因子XIIIa可以稳定纤维蛋白凝块,抵抗纤维蛋白溶酶的降解作用,从而提高纤维蛋白的抗张强度和稳定性,延长生长因子的作用时间并增强其协同效应,促进细胞增殖和成骨分化。

CGF可释放各种生长因子,例如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和 β 2(transforming growth factor- β 2, TGF- β 2),成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),脑源性生长因子(brain derived growth factor, BDNF)和胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)等,刺激细胞增殖,基质重塑和血管生成。CGF的释放动力学分为两个阶段,初始阶段主要归因于生长因子的简单扩散,而后期的释放延迟,则可能归因于纤维蛋白凝块内纤维和血小板的降解^[9]。Borsani等^[10]发现,CGF中每种类型的生长因子在8天时间内都有其特定的动力学。据Honda等^[11]报道,CGF释放生长因子超过13天,并且具有更高的峰值浓度。

二、CGF在种植、牙周骨增量中的应用

体外研究证明,CGF参与BMP-2/Smad、Wnt/ β -catenin等信号通路,通过增强对成骨相关基因的表达如

RUNX2、OCN、BMP2 等, 提高细胞碱性磷酸酶的活性, 从而促进人骨髓间充质干细胞、牙龈间充质干细胞、炎症或非炎症环境下牙周膜间充质干细胞以及成骨细胞的增殖与成骨分化^[12-16]。

1. 种植骨增量:

(1) 单纯 CGF 移植: 临床上针对某些窦腔形态的缺损或间隙性的种植术前骨量不足, 由于缺损区周围组织仍有一定的支撑作用, CGF 凝胶可以单独作为骨移植材料修复种植体周围骨缺损。Kim 等人^[17]在临床上联合水动力超声刀及单纯 CGF 凝胶植入, 实现了不翻瓣的微创上颌窦底内提升。术者利用水压抬高上颌窦底黏骨膜后, 在其下方间隙放置患者自身 CGF, 无需任何其他植骨材料, 术后 23 周上颌窦底上方平均骨增量即可达到 (8.23 ± 2.88) mm。

对于上颌后牙区吸收严重、剩余骨高度仅为 2~4 mm 的患者, Chen 等在行骨凿冲顶式上颌窦底内提升后, 将 CGF 凝胶作为移植材料置于上颌窦底黏骨膜下, 并同期植入短种植体。锥形束 CT (cone beam computed tomography, CBCT) 示即刻平均垂直骨增量为 9.21 mm, 6 个月后平均垂直向骨吸收为 2.9 mm, 7~12 个月仅吸收 0.14 mm。平均随访的 20 个月中, 种植体的留存率达 100%^[18]。

对于牙槽嵴的囊性骨缺损, 单纯经 CGF 凝胶填充可使移植区的骨再生量达到 32.7%, 术后 7 个月即可形成稳定的骨皮质, 对原缺损区的种植提供可靠的骨质基础, 数据显示: 种植体颈部周围的再生骨质在行使咀嚼功能 18 个月后仍保持稳定^[19]。

在即刻种植中, 种植体与拔牙窝骨壁间的跳跃间隙也可用 CGF 凝胶进行填充。Manoj 等人的一项临床研究表明, 即刻种植+同期置入 CGF 6 个月后, 种植体近、远、颊、舌四个位点的牙槽骨高度均得到显著增加。CGF 凝胶还可增加新生骨的骨密度, 具有加速成骨的作用^[20-21]。Moutamed 等^[22]在动物实验中, 于实验组的狗的新鲜拔牙窝内置入 CGF 凝胶, 并进行即刻种植, 术后 8 周的组织形态学分析显示, 空白对照组的新骨形成率仅为 25.662%, 而 CGF 凝胶植入组高达 66.939%。

对患糖尿病、免疫系统疾病或吸烟的预备种植患者来说, 单纯 CGF 凝胶移植更有着减轻患者对成品骨移植材料的术后反应、降低感染风险、提高种植成功率的优势^[23]。

(2) CGF 与骨替代材料的联合应用: 由于单纯的 CGF 凝胶无法起到稳定颗粒状骨或骨粉的作用, 其在牙槽嵴垂直或水平向骨增量中的运用仍十分有限。目前临床上将 CGF 凝胶压制成膜, 作为一种胶原膜的替代品, 在引导骨再生 (guided bone regeneration, GBR) 中起到屏障膜的作用。CGF 所含的 CD34⁺ 细胞可以诱导新生骨

管形成, 确保软组织的封闭, 促进愈合, 改善新的结缔组织附着的稳定性, 加之含有各类生长因子, 极大提高了 GBR 的效果^[24]。

CGF 膜可同时与“黏性骨”联用, 完成植骨。“黏性骨”这一概念最早于 2010 年由 Sohn DS 提出, 其制备方法与 CGF 凝胶不同: 离心静脉血的真空管内壁无涂层, 离心后血液分为上下两层, 上层即为尚未凝固的自体纤维蛋白胶层, 其中富含浓缩的生长因子; 将上层倒出与骨粉混合数分钟凝固, 即可制得“黏性骨”, 其中骨粉或骨颗粒包埋在纤维蛋白网中, 相互紧密相连^[6,25]。“黏性骨”具有适应各种形状骨缺损、良好的空间保持性、持续释放生长因子、减少软组织长入等优点^[1]。Mohamed 等^[26]在两组下颌即刻种植的临床试验中发现, CGF 膜联合“黏性骨”植骨组 6 个月后种植体的近远中骨吸收量分别为 (0.09 ± 0.03) mm、 (0.43 ± 0.23) mm, 明显低于空白对照组 (0.33 ± 0.14) mm、 (1.56 ± 0.77) mm, 表明 CGF 膜与“黏性骨”联合植骨可以极大提高种植体的后期稳定性。

在种植体周炎的翻瓣+植骨治疗中, CGF 作为屏障膜可以达到与胶原膜类似的疗效, Isler 等的临床试验显示^[27], 术后 6 个月 CGF 膜与胶原膜组的种植体周的探诊深度、临床附着水平、垂直向骨缺损高度等均较术前得到明显改善。

CGF 凝胶还可以直接修剪成小碎块, 与骨移植材料混合使用, 不论是自体骨还是同种、异种骨, 均可以表现出比单纯植骨或单纯 CGF 移植更优异的成骨能力。CGF 混合同种异体骨粉相较单纯植骨, 可以显著降低上颌窦底外提升骨增量术后种植体周的垂直骨吸收量, 且具有更高的新骨形成率^[28]。

在兔胫骨种植体周骨缺损的模型中^[29], 自体骨混合 CGF 相比单纯 CGF 凝胶更能促进骨再生, 其术后 8 周种植体周的平均缺损面积和平均骨-种植体界面距离分别为 (2.94 ± 0.36) mm² 和 (2.96 ± 0.40) mm, 明显低于单纯 CGF 组的 (4.62 ± 0.61) mm² 和 (4.35 ± 0.19) mm。其中, 自体骨在增强植骨疗效、延长 CGF 生长因子释放中所起到的支架作用不容忽视。

此外, 还有学者将 CGF 与其他载体材料混合, 如可溶性原硅酸钠、壳聚糖-海藻酸复合凝胶、β-磷酸三钙均可在体外达到促进 CGF 生长因子释放、提高其成骨诱导能力的作用^[30-32]。

2. 牙周骨组织缺损修复:

牙周炎导致的骨下袋根据骨质破坏后剩余的骨壁数目可分为一壁至四壁骨袋, 其中四壁骨袋疗效最差, 一壁骨袋颊舌侧骨板均缺失、对移植材料没有空间支撑作用, 常规治疗如 GTR 效果难以预期。尽管 CGF 具有强度较高的纤维蛋白网络、可以为细胞提供生长分化的支架作用,

但临床试验证明, 采用翻瓣术式治疗一壁骨袋时, 单纯 CGF 移植在降低探诊深度、提高临床附着水平 (clinical attachment level, CAL) 方面明显不如 Bio-Oss (Geistlich, Switzerland) 植骨组, 且当与 Bio-Oss 联用时, CGF 并不能体现出附加的优势效应^[33]。综上, 在骨缺损范围较大的时候, 必须依靠一定强度的骨替代材料来为细胞的黏附及生长分化提供支架作用, 单纯的 CGF 不具备足够的三维空间维持能力。而针对二壁、三壁骨下袋这类有利型骨缺损, 牙周翻瓣术联合 CGF+Bio-Oss 植骨在降低探诊深度、提高 CAL 方面即可显示出相较于单纯 Bio-Oss 植骨更为显著的疗效, Qiao 等人的研究表明, CGF+Bio-Oss 组有 73.3% 的位点一年后 CAL 提升大于 3 mm, Bio-Oss 组仅 37.5%^[34]。类似的, 在 II 度根分叉病变区 (水平向骨缺损 >3 mm 但未贯通), CGF+植骨组术后一年的骨吸收改善程度包括垂直、水平向的附着获得及骨缺损减少, 均显著优于单纯植骨组^[35]。

三、CGF 在牙周软组织增量中的应用

除了良好的促成骨作用外, CGF 中所含的大量生长因子在软组织成型中也起到关键性的作用: FGF- β 、VEGF 可诱导血管分支形成, 促进内皮细胞增殖, 与 CGF 内含的 CD34⁺ 细胞协同诱导 CGF 膜的血管化; EGF 能够刺激表皮生长, 促进角质化及血管生成, 加快牙龈的改建^[24,36]。体外实验证明, CGF 可以通过 AKT/Wnt/ β -catenin 以及 YAP 信号通路促进牙龈间充质干细胞的增殖与迁移, 提高其成血管和胶原相关基因 (VEGF 和 ANG-1) 的表达, 进而促进牙龈组织的重建与再生^[37]。

Bozkurt 等比较了 CGF 膜+冠向复位翻瓣术与单纯翻瓣治疗连续牙龈退缩的临床效果, 发现 CGF 可以明显提高角化龈的宽度和厚度, 且在减少术后复发、维护术后牙龈长期稳定性方面起到积极作用^[38]。其他改良翻瓣术式如滑行瓣、双龈乳头复位瓣与 CGF 膜的联用也都在治疗牙龈退缩中取得了不错的疗效^[39-40]。此外, 针对薄龈生物型的正畸患者, CGF 膜还可作为屏障膜应用于牙周辅助加速成骨正畸治疗 (PAOO), 患者术后牙龈厚度及稳定性均得到显著提升^[37]。

但目前也有研究指出, 针对牙龈退缩的治疗, 自体结缔组织移植 (connective tissue graft, CTG) 仍然在改进角化龈宽度、厚度以及根面覆盖率优于 CGF, 尽管有着 CGF 减轻术后疼痛、无需额外切口取结缔组织的优势^[41]。

连续龈乳头缺失导致的“黑三角”也是口腔红白美学面临的挑战之一。Çankaya 等^[42]采用微创手术的方式, 在龈乳头退缩区的膜龈联合处冠方 1 mm 位置作半月形切口, 自切口将龈乳头用剥离子松解后, 于间隙内置入 CGF 膜。12 个月后, 所有牙的邻间隙龈乳头填充率均达到 85% 以上, 且龈乳头的形状、轮廓、美学效果以及患

者的发音均得到明显改善。

四、总结与展望

CGF 作为一种自体血液来源的骨增量、软组织增量移植材料, 具有安全可靠、制备方便, 应用形式丰富等优点。从组织工程方面考量, CGF 集足够的强度、丰富的生长因子与各类细胞于一身, 能够很好地促进骨组织和牙周、颌面部软组织重建以及血管的再生。然而, 其有限的稳定性和一定的溶解性还不足以支持干细胞为修复组织缺损所需的 4~6 周生长分化。从长期的临床效果来看, 自体结缔组织移植对牙龈退缩的疗效仍优于 CGF 膜^[41], 在种植体周炎的手术治疗中, 植骨材料联用胶原膜也在术后 12 个月显现出比 CGF 膜更好的临床效果^[27]。有体外研究表明, CGF 在不同人体模拟液中的平均完全降解时间约为 7~14 天, 其中, 在相同降解环境中膜状 CGF 的降解速率高于块状 CGF; 相同性状下, CGF 在模拟唾液中的降解速率高于在模拟体液中的降解速率^[43]。近年来, 随着技术的革新和对临床治疗的逐步精准化, 浓缩血小板制品在成分含量、运用剂型上仍在不断改进, 如可注射型富血小板纤维蛋白 (injectable platelet-rich fibrin, i-PRF)、细胞成分及活性因子含量更高更均一的改良型富血小板纤维蛋白 (advanced platelet-rich fibrin, A-PRF) 等。2015 年, Kawase 团队^[44]开发了一种通过热压法进行改进的 PRF 膜, 该膜经电热压器以 90°C 或 120°C 压制 2~15 秒, 其体外稳定性可达 10 天以上, 且在动物体内的降解时间超过 3 周, 而常规纱布压制的 PRF 膜 2 周内即吸收殆尽; 类似地, Mourão 等^[45]使用专门仪器对离心管上层的血清及乏血小板血浆进行加热, 而后将其与中间的 CGF 层混合, 凝固后即可得到 Alb-CGF 膜 (albumin-concentrated growth factors membrane)。实验表明, 该膜含高浓度、均一的有核细胞, 在小鼠皮下组织的存留时间可达 3 周。2020 年该团队通过激光脉冲对常规 PRF 膜进行单面加热, 使得该膜在弹性上较 Alb-CGF 膜更胜一筹^[46]。

诸多针对浓缩血小板制品改进的方法正不断被发掘出来, 包括生物材料的联用、物理法直接改性等。尽管目前临床上仍有许多问题有待克服, 如生长因子的缓释最优化、如何提高纤维蛋白的稳定性、延缓降解等, 但随着组织学与临床研究的不断深入, 一代代新型浓缩血小板制品将会带着更优异的性能, 为口腔颌面组织缺损重建带来更优的治疗手段。

利益冲突 本文作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ayoub AH, Belal SM. Clinical and Radiographic Evaluation of Socket Preservation Using Autologous Concentrated Growth Factors Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone):

- A Case Report[J]. *EC Dental Science*, 2016, 5(4): 1128–1135.
- [2] Al-Azem R, Ali N, Mostafa D. The Effectiveness of Platelet Concentrates in Periodontal surgeries[J]. *International Journal of Dental Research*, 2018, 6(2):61-65. DOI:10.14419/ijdr.v6i2.12414.
- [3] Sacco L. Lecture, International academy of implant prosthesis and osteoconnection[R]. Lecture, 2006, 12: 4.
- [4] Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells[J]. *J Oral Implantol*, 2014,40(6):679-689. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
- [5] Ezzatt OM. Autologous Platelet Concentrate Preparations in Dentistry[J]. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 2018, 8(5):6712-6721. DOI:10.26717/BJSTR.2018.08.001706.
- [6] Sohn D-S, Huang B, Kim J, et al. Utilization of Autologous Concentrated Growth Factors (CGF) Enriched Bone Graft Matrix (Sticky Bone) and CGF-Enriched Fibrin Membrane in Implant Dentistry[J]. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 2015, 7(10): 11–29.
- [7] Park HC, Kim SG, Oh JS, et al. Early Bone Formation at a Femur Defect Using CGF and PRF Grafts in Adult Dogs: A Comparative Study[J]. *Implant Dent*, 2016,25(3):387-393. DOI: 10.1097/ID.0000000000000423.
- [8] Kshirsagar JT, SR. Innovation in regeneration – Concentrated growth factor[J]. *International Journal of Applied Dental Sciences*, AkiNik Publications, 2017, 3(2): 206–208.
- [9] Isobe K, Watanebe T, Kawabata H, et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF)[J]. *Int J Implant Dent*, 2017,3(1):17. DOI: 10.1186/s40729-017-0081-7.
- [10] Borsani E, Bonazza V, Buffoli B. Biological Characterization and In Vitro Effects of Human Concentrated Growth Factor Preparation: An Innovative Approach to Tissue Regeneration[J]. *Biology and Medicine*, 2015, 07(05). DOI:10.4172/0974-8369.1000256.
- [11] Honda H, Tamai N, Naka N, et al. Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model[J]. *J Artif Organs*, 2013,16(3):305-315. DOI: 10.1007/s10047-013-0711-7.
- [12] Li X, Yang H, Zhang Z, et al. Concentrated growth factor exudate enhances the proliferation of human periodontal ligament cells in the presence of TNF α [J]. *Mol Med Rep*, 2019,19(2):943-950. DOI: 10.3892/mmr.2018.9714.
- [13] Qiao J, An N. Effect of concentrated growth factors on function and Wnt3a expression of human periodontal ligament cells in vitro[J]. *Platelets*, 2017,28(3):281-286. DOI: 10.1080/09537104.2016.1213381.
- [14] Rochira A, Siculella L, Damiano F, et al. Concentrated Growth Factors (CGF) Induce Osteogenic Differentiation in Human Bone Marrow Stem Cells[J]. *Biology (Basel)*, 2020,9(11). DOI: 10.3390/biology9110370.
- [15] Sahin IO, Gokmenoglu C, Kara C. Effect of concentrated growth factor on osteoblast cell response[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2018,119(6):477-481. DOI: 10.1016/j.jormas.2018.06.001.
- [16] Tabatabaei F, Aghamohammadi Z, Tayebi L. In vitro and in vivo effects of concentrated growth factor on cells and tissues[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020,108(5):1338-1350. DOI: 10.1002/jbm.a.36906.
- [17] Kim JM, Sohn DS, Bae MS, et al. Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone[J]. *Implant Dent*, 2014,23(2):168-174. DOI: 10.1097/ID.0000000000000053.
- [18] Chen Y, Cai Z, Zheng D, et al. Inlay osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor application and simultaneous short implant placement in severely atrophic maxilla[J]. *Sci Rep*, 2016,6:27348. DOI: 10.1038/srep27348.
- [19] Shyu SS, Fu E, Shen EC. Clinical and Microcomputed Topography Evaluation of the Concentrated Growth Factors as a Sole Material in a Cystic Bony Defect in Alveolar Bone Followed by Dental Implantation: A Case Report[J]. *Implant Dent*, 2016,25(5):707-714. DOI: 10.1097/ID.0000000000000466.
- [20] Manoj S, Punit J, Chethan H, et al. A study to assess the bone formed around immediate postextraction implants grafted with Concentrated Growth Factor in the mandibular posterior region[J]. *Journal of Osseointegration*, 2018, 10(4): 121–129. DOI:10.23805/JO.2018.10.04.03.
- [21] Shetty M, Kalra R, Hegde C. Maxillary sinus augmentation with concentrated growth factors: radiographic evaluation[J]. *Journal of Osseointegration*, 2018, 10(4): 109–114. DOI:10.23805/JO.2018.10.04.01.
- [22] Moutamed GM. Boosting Effect of Concentrated Growth Factor on Osseointegration of Immediate Implant: A Histological Analysis in Dogs[J]. *Egyptian Dental Journal*, 2019, 65(4): 3305–3314.
- [23] Javi K, Kurtzman GM, Nadi M, et al. Utilization of concentrated growth factor as a sole sinus augmentation material[J]. *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry*, 2018, 1(3): 95–100.
- [24] Kumar Yadalam P. Role of CGF (Concentrated Growth Factor) in periodontal regeneration[J]. *J Dent Health Oral Disord Ther*, 2018, 9(5): 350–352. DOI: 10.15406/

- jdhodt.2018.09.00407.
- [25] Sohn DS. Lecture titled with sinus and ridge augmentation with CGF and AFG[A]. Symposium on CGF and AFG. Tokyo 2010.
- [26] Mohamed AE, El-Mohandes WA, El-Feky AH. Evaluation of Effectiveness of Concentrated Growth Factors on Osseointegration Around Immediate Dental Implant[J]. Al-Azhar Assiut Dental Journal, Al-Azhar University, Faculty of Dental Medicine (Boys) Assiut Branch, 2019, 2(2): 93-100.
- [27] Isler SC, Soysal F, Ceyhanlı T, et al. Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2018,20(5):703-712. DOI: 10.1111/cid.12661.
- [28] Adali E, Yüce MO, Günbay T, et al. Does Concentrated Growth Factor Used With Allografts in Maxillary Sinus Lifting Have Adjunctive Benefits?[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021,79(1):98-108. DOI: 10.1016/j.joms.2020.07.217.
- [29] Durmuşlar MC, Ballı U, Dede FÖ, et al. Histological Evaluation of the Effect of Concentrated Growth Factor on Bone Healing[J]. J Craniofac Surg, 2016,27(6):1494-1497. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002873.
- [30] Bonazza V, Borsani E, Buffoli B, et al. In vitro treatment with concentrated growth factors (CGF) and sodium orthosilicate positively affects cell renewal in three different human cell lines[J]. Cell Biol Int, 2018,42(3):353-364. DOI: 10.1002/cbin.10908.
- [31] Wang L, Wan M, Li Z, et al. A comparative study of the effects of concentrated growth factors in two different forms on osteogenesis in vitro[J]. Mol Med Rep, 2019,20(2):1039-1048. DOI: 10.3892/mmr.2019.10313.
- [32] Bonazza V, Hajistilly C, Patel D, et al. Growth Factors Release From Concentrated Growth Factors: Effect of β -Tricalcium Phosphate Addition[J]. J Craniofac Surg, 2018,29(8):2291-2295. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004607.
- [33] Xu Y, Qiu J, Sun Q, et al. One-Year Results Evaluating the Effects of Concentrated Growth Factors on the Healing of Intrabony Defects Treated with or without Bone Substitute in Chronic Periodontitis[J]. Med Sci Monit, 2019,25:4384-4389. DOI: 10.12659/MSM.917025.
- [34] Qiao J, Duan J, Zhang Y, et al. The effect of concentrated growth factors in the treatment of periodontal intrabony defects[J]. Future Sci OA, 2016,2(4):FS136. DOI: 10.4155/fsoa-2016-0019.
- [35] 乔静, 段晋瑜, 褚祎, 等. 浓缩生长因子在下颌磨牙 II 度根分叉病变再生治疗中的应用 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2017,49(01):36-42.
- [36] Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, et al. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration[J]. Int J Implant Dent, 2017,3(1):7. DOI: 10.1186/s40729-017-0069-3.
- [37] Qi L, Liu L, Hu Y, et al. Concentrated growth factor promotes gingival regeneration through the AKT/Wnt/ β -catenin and YAP signaling pathways[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020,48(1):920-932. DOI: 10.1080/21691401.2020.1773482.
- [38] Bozkurt DŞ, Öngöz Dede F, Ballı U, et al. Concentrated growth factor in the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial[J]. J Clin Periodontol, 2015,42(9):868-875. DOI: 10.1111/jcpe.12444.
- [39] Ramakrishnan T, Shobana P, Vidya Sekhar, et al. Concentrated growth factor membrane-a novel barrier for accelerated repair of gingival defect along with sliding flap technique[J]. Int J Curr Res Rev, 2016, 8(21): 1-5.
- [40] Kareem N, Mahendra J, Rajendran S. ROOT COVERAGE USING DOUBLE PAPILLA REPOSITIONED FLAP WITH CONCENTRATED GROWTH FACTOR[J]. Int J Recent Sci Res, 2018, 9(2): 23998-24001. DOI:10.24327/ijrsr.2018.0902.1578.
- [41] Akcan SK, Ünsal B. Gingival recession treatment with concentrated growth factor membrane: a comparative clinical trial[J]. J Appl Oral Sci, 2020,28:e20190236. DOI: 10.1590/1678-7757-2019-0236.
- [42] Çankaya ZT, Ünsal B, Gürbüz S, et al. Efficiency of Concentrated Growth Factor in the Surgical Treatment of Multiple Adjacent Papillary Losses: A Randomized, Controlled, Examiner-Blinded Clinical Trial Using CAD/CAM[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2020,40(2):e73-73e83. DOI: 10.11607/prd.4359.
- [43] Xin-ming Z, Na H, Yuan-qin W, et al. In vitro degradation rate of concentrated growth factors in simulated body fluid and simulated saliva fluid[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2018, 22(10): 1559-1564. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0716.
- [44] Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, et al. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2015,103(4):825-831. DOI: 10.1002/jbm.b.33262.
- [45] Mourão CF de AB, Gheno E, Lourenço ES, et al. Characterization of a new membrane from concentrated growth factors associated with denatured Albumin (Alb-CGF) for clinical applications: A preliminary study[J]. Int J Growth Factors Stem Cells in Dent, 2018, 1(2): 64-69.
- [46] Mourão CF de AB, Javid K. New and improved platelet-rich fibrin membranes[J]. Int J Growth Factors and Stem Dent, 2020, 3(1): 1-2.

《中国口腔种植学杂志》稿约

《中国口腔种植学杂志》是经国家新闻出版署批准的、国家卫生健康委主管、中华口腔医学会主办、精诚口腔医学期刊传媒有限公司出版、面向国内外公开发行的口腔种植学及其相关专业的、以临床实用性和创新性为主要特色的专业学术期刊。本刊的办刊宗旨是贯彻党和国家卫生健康方针和政策，落实理论与实践结合、普及与提高并重的医学教育理念，通过提供本专业的国内外前沿研究进展和有价值的临床经验及实用新技术，开放学术争鸣的交流窗口，为广大口腔医师、业界学者提供理论与业务提高和学习的平台，起到规范和促进我国口腔种植学事业蓬勃发展、增进国内外口腔种植学学术交流的作用。

一、本刊设定的栏目：

包括专家述评或专家笔谈、论著（包括临床研究、基础研究和典型病例分析）、病例报告、临床经验介绍（含新技术新疗法）、文献综述、教育园地、学术争鸣、学术信息，以及有价值的本专业多种学术信息、学术动态及会议总结报道等。

二、投稿方式及要求：

1. 按照中华口腔医学会的要求，**本刊自7月1日起将全部通过网络投稿系统（<https://zgkqzzxz.cndent.com>）投稿**，作者通过注册后，将文稿、《中国种植学杂志》论文投送介绍信及授权书（投稿系统网页上提供可下载的模板，内容包括单位对稿件真实性的审查意见，注明有无一稿两投、是否涉及保密、署名有无争议以及知识产权归属等项，需要所有作者签名并加盖单位公章）及基金资助证明扫描件的电子版上传至编辑部，并随时通过该系统了解稿件接收情况和处理进展，完成稿件退修确认等发表流程。同时，将《中国种植学杂志论文投送介绍信及授权书》的纸版原件以及基金资助证明复印件一并快递至编辑部（北京市海淀区中关村南大街甲18号北京国际C座4层中华口腔医学会中国口腔种植学杂志编辑部，邮编100081，电话：010-66216665-265）。

2. 本刊稿件采用双盲审稿为基础的三审四定制稿件处理模式，来稿请将首页作为作者信息页单独呈现，内容需要用中、英文提供如下信息：（1）文题、全部作者姓名、单位及科室；（2）通信作者及其联系电话（为防止个人信息泄露，最好为办公电话）、Email地址；为了便于修稿、缴版面费和发放稿酬、邮寄杂志等联络，还需要提供**第一作者的有效联系电话和收件地址**。（3）每位作者的贡献声明。（4）注明是否涉及利益冲突的内容：在研究内容的直接或间接相关领域内，是否与任何商业机构有利益关系；是否与研究内容存在非经济利益关系（个人的、职业的、政治的、单位的、宗教的）等。

3. 本刊认定在学术会议上交流但并未公开发表过的文稿，已在国内外公开发行的刊物上发表或已用其他文种发表过的优秀文稿（但均需征得首次刊登期刊或著作出版商的同意）不属于一稿两投，但在投稿时必须如实注明，并提供原语种正式发表论文的电子版。

三、对稿件的要求：

1. 文稿应具有科学性、实用性和创新性，**提供的研究论文等资料均要进行重复率查证**，超过规定比率直接退稿，即提交的论文等资料必须真实可信、实事求是、论点明确、结构严谨、文字通顺的原创作品，涉及统计学内容时应做规范的统计学处理。

2. 文稿字数要求：本刊专家述评/专家笔谈、论著、典型病例分析和综述原则上不超过5000字（包括中英文摘要、图表和参考文献），经验和技术交流、病例报告和教学论文等不超过2000字（不包括图表和参考文献）。

3. 医学伦理问题及知情同意：以人为研究对象的试验内容稿件，作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的伦理委员会（单位性、地区性或国家性）所制定的伦理学标准，文中必须提供该伦理委员会的批文和编号，说明是否取得了受试对象或其亲属的知情同意；动物实验也要说明是否符合动物伦理，是否取得了伦理委员会的批准，并要标注伦理批件编号。

4. 临床试验注册号：临床试验必须提供目前国内或国外认可的临床试验注册号，标出注册机构名称和注册号。

5. 基金项目资助情况：论文所涉及的课题若取得国家或省部级以上基金资助须分别用中英文在摘要和关键词下方标出相应信息（包括基金或项目资助类别和编号），基金项目的中英文名称请按国家有关部门规定的正式名称填写，多项基金应依次列出，并附基金证书复印件，如：国家自然科学基金（59637XXX）；国家“863”高技术研究发展计划资助项目（102-10-02-XX）；十三五国家科技部重点研发专项（2017YFCXXXXXXX）等。

6. 文题：力求简明醒目、内容表达准确，且反映全文的主题。中文文题原则上在20个汉字以内，最好不设副标题，一般不用标点符号。请附英文文题，中英文文题含义应一致，尽量不用缩略语。

7. 作者署名相关：

（1）署名：**第一作者只设一位**，作者姓名排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定，投稿后不再改动。

（2）通信作者：应是课题设计和全程或主要过程指导实施者，每篇论文需在投稿时确定1位能对该论文全面负责的通信作者。通常通信作者应为获资助课题的负责人；如为研究生论文，通信作者应为研究生指导教师；如为集体署名的文章，则须明确1人为该文负责的关键人物作为通信作者，其他对该研究有贡献者请将姓名及作者单位列入后面的致谢中；作者中如有外籍作者，需征得本人同意，并提供有其本人签名的证明信，其姓名、单位均用原语言文字书写。

（3）本刊确定采用后需要提供**第一作者及通讯作者的免冠彩色证件照（高清电子版）和中文简介（姓名、职称、学位/学历和主要研究方向）**。

（4）摘要：本刊论文均需附中、英文摘要（但病例报告不需英文摘要），摘要的内容必须涵盖与全文主要信息一致的核心内容，论著类摘要需要有明确标注目的、方法、结果（含主要数据）和结论字样的四部分内容，其他论文只需提供简要的叙述性摘要（不需要四部分结构），中文摘要原则上少于500字，英文摘要少于100~200字或字符。全文采用第三人称撰写，避免出现“本文”、“本人”等主语。

8. 关键词：论著、评述和综述类文章需标3~5个关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆的最新版《Index Medicus》中医主题词表（MeSH）内所列词汇。如果最新版MeSH中尚无相应的词，处理办法有：①可选用直接相关的几个主题词进行组配；②可根据树状结构表选用最直接的上位主题词；③必要时，也可参考术语在线，或采用习用的自由词并

排列于最后边。

9. 研究设计：应交代研究设计的名称和主要做法。如是调查设计应交代是前瞻性、回顾性或是横断面调查研究。实验设计应交代具体的设计类型；临床试验设计应交代属于哪期临床试验、盲法措施是什么、受试对象和剔除标准如何等。还应交代控制重要的非试验因素的干扰和影响情况等。

10. 医学名词：以 1989 年及其以后由全国科学技术名词审定委员会审定、公布，科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准，暂未公布者仍以人民卫生出版社出版《英汉医学词汇》为准，口腔种植专业术语参考人民卫生出版社出版的《口腔种植学词典》等。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》（均为中国药典委员会编写）为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药名应采用正名，药典未收录者应附拉丁文名称。

11. 图与表：图表应具有典型性，尽量少而精，避免与文字完全重复。图表分别按其在正文中出现的先后次序连续编码，并随文附图。每幅图表应冠有图（表）题，有子图或说明性资料的应在图（表）下方加图解，并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩略语，要求用大写英文字母编写分题号。表尽可能用三线表。照片要求提供符合印刷出版要求、有良好清晰度和对比度、与 Word 文稿完全一致的原图，要将图片压缩成一个文件包，不需裁剪和修饰，每张图要标清楚与 word 文稿一致的标号。图中需标注的符号（包括箭头、字母）要与背景有很好的对比度。若刊用人像，应征得本人的书面同意，或遮盖其能被辨认出系某人的特征部分；大体标本照片在图内应有尺度标记；病理照片要求注明染色方法和放大倍数（高倍、中倍、低倍），或图中加标尺。图表如为引自他刊者应注明出处。表内数据要求同一指标有效位数一致，一般按标准差的 1/3 确定有效位数。

12. 计量单位：执行近期国务院颁布的《中华人民共和国法定计量单位》和 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用 / 有关量、单位和符号的一般原则 / （所有部分）量和单位》的有关规定，并以单位符号表示，参照中华医学会杂志社的《法定计量单位在医学上的应用》（第 3 版）为准，不得采用非法定计量单位。

13. 数字：执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。

14. 统计学：统计学符号按 GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写，统计学符号一律采用斜体排印。一律采用斜体。应写明所用统计学分析方法的具体名称（如成组设计资料的 *t* 检验、两因素析因设计资料的方差分析等）和统计量的具体值（如 $t=2.15$ ）以及 *P* 值的具体值（如 $P=0.015$ ）。

15. 缩略语：文题不用缩略语，文中也尽量少用缩略语，尤其不超过 4 个汉字的名词一般不使用缩略语。必须使用时，首次出现处要标出汉语全称，然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语，英文全称与缩略语之间用“.”分开。缩略语不得移行。

16. 参考文献：应充分合理的引用国内期刊上发表的文献。按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》采用顺序编码制著录，依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。参考文献中的作者，1~3 名全部列出，3 名以上只列前 3 名，后加“，等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写，以《Index

Medicus》中的格式为准；中文期刊用全名。每条参考文献均需著录年、卷（期）、起止页和文献类型，如有 DOI 号请务必注明。

四、根据《著作权法》并结合本刊具体情况，凡来稿在网上接到回执后 2 个月还未接到稿件处理通知，表明稿件还在审阅中。作者若欲改投他刊，请务必先与本刊编辑部联系，切勿一稿两投。一旦发现一稿两投，将立即退稿；且一旦发现一稿两用、或已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端（包括捏造和篡改数据）、剽窃、所报道的研究违反医学伦理规范、在稿件发表流程中存在严重缺陷等，本刊将于印刷版和网络版刊登撤稿声明。被撤销论文的所有部分（摘要、全文等）和所有版本都会明确标注“撤销”，在杂志上通报，向作者单位通报，并在 2 年内拒绝在本刊发表以该文第一作者身份的任何来稿。

五、来稿一律文责自负。根据《著作权法》，本刊可对来稿有删修权，对有涉及原意的修改会提请作者考虑。对稿件处理有不同意见者，作者有权在刊发前申请复议，并提供申诉的文字说明。修改稿逾期 1 个月不修回者，视作自动撤稿。

六、稿件确认刊载后需按通知数额支付版面费。刊印彩图者需另付彩图印制工本费。稿件刊登后编辑部将会酌致稿酬，所有作者均赠当期杂志 1 册（投稿时如有分别邮寄组织需求请提供邮寄地址，否则均寄给通讯作者）。

七、本刊对重要、有创新性的研究成果，可用“快速通道”以最快时间发表。凡要求以“快速通道”发表的论文，作者应提供关于论文创新性的书面说明和省级以上图书馆或医学信息研究所等单位出具的查新报告及 2 位同行专家（至少 1 位应与第一作者不在同一单位）的书面推荐意见。经审核后一般在收到稿件后 1 个月内刊出。

八、本刊还开设“国外发表的优秀中国论文推介”栏目，对近三年内在 SCI 收录期刊发表的优秀论文（有较高影响力和有很好创新性意义）以全中文形式（包括文字、图表）如实翻译版本进行刊载，但是要求提供发表原著电子版及作者单位介绍信及所有作者同意发表的介绍信，在发表的论文后明确注明原发表论文的题录、作者、发表卷期页等信息。

九、本刊录用的所有稿件，均以纸载体和网络版形式同时出版。故来稿一经接受刊登，由作者亲笔签署的《中国种植学杂志论文投送介绍信及授权书》生效，论文的专有使用权即归中华口腔医学会所有。中华口腔医学会有权以电子期刊、光盘版、APP 终端、微博、微信等其他方式出版刊登论文，未经中华口腔医学会和本刊同意，该论文的任何部分不得转载他处。

十、本刊联系方式：

地址：北京市海淀区中关村南大街甲 18 号北京国际 C 座 4 层中华口腔医学会 中国口腔种植学杂志编辑部，邮编 100081

电话：15510204668（宋编辑），15646595670（刘编辑），010-66216665-265（李编辑）

编辑部邮箱地址：zgkqzxzz@163.com

官网网址及投审稿系统：https://zgkqzxzz.cndent.com

微信公众号：中国口腔种植学杂志



《中国口腔种植学杂志》编辑部