



中华口腔医学会团体标准

T/XXX XXXX—XXXX
代替 T/XXX

年轻恒牙根尖周病诊疗指南

Guidelines for the diagnosis and treatment of periapical diseases in young permanent teeth

（征求意见稿）

（本草案完成时间：2023.05）

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	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 年轻恒牙根尖周病的诊断	1
5 年轻恒牙根尖周病的治疗	2
6 年轻恒牙根尖周病治疗的疗效评价	7
7 指南形成说明	8
附录 A GRAD E 证据质量与推荐强度分级（资料性）	10
参考文献	12

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儿童口腔医学专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件负责起草单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院

本文件参与起草单位：四川大学华西口腔医院、北京大学口腔医院、空军军医大学口腔医院、武汉大学口腔医学院、中山大学光华口腔医学院、首都医科大学附属北京口腔医院、同济大学附属口腔医院、中国医科大学附属口腔医院、南京医科大学口腔医学院、哈尔滨医科大学口腔医学院、吉林大学口腔医院、浙江大学医学院附属儿童医院、南京大学医学院附属口腔医院、广西医科大学口腔医学院、福建医科大学附属口腔医院、南昌大学附属口腔医院

本文件主要起草人：汪俊、赖光云、盛恺、陈晖、赵是民、池政兵、汪隼、邹静、秦满、侯本祥、余擎、黄正蔚、宋光泰、夏斌、赵玮、陈旭、吴礼安、刘英群、黄洋、蒋备战、尚佳健、梅予峰、袁国华、阮文华、邢向辉、黄华、姚军、黄彦、谢芙蓉、朱远兵、赵金、李嘉怡、于林彤、李静芝、王颖慧

引 言

年轻恒牙的牙根通常在萌出后3-5年才能发育完成，在此期间，由于龋、牙外伤以及牙齿发育异常（如畸形中央尖、牙内陷等）等因素的影响，年轻恒牙常发生牙髓感染、坏死，甚至根尖周组织炎症，影响牙根继续发育。对于年轻恒牙根尖周病，传统的治疗方法包括根尖诱导成形术和根尖屏障术，而近年来，再生性牙髓治疗越来越广泛地应用于年轻恒牙牙髓坏死的治疗。但再生性牙髓治疗也有其局限性，并不能完全替代根尖诱导成形术及根尖屏障术。在临床应用时对这三种术式如何选择，给临床医生带来了一定困惑。此外，研究发现，年轻恒牙即使存在根尖周病变，其根管内仍然可能有牙髓活组织存在，对这些患牙可尝试进行活髓保存治疗以促进牙根继续发育。

为进一步有效指导临床医生对年轻恒牙根尖周病的规范治疗，中华口腔医学会儿童口腔医学专业委员会，联合中华口腔医学会牙体牙髓病学专业委员会部分专家，参考国际指南制定的方法和步骤，基于当前最佳证据，经过专家的广泛论证而制定了《年轻恒牙根尖周病诊疗指南》。本指南在于规范年轻恒牙根尖周病的诊断和治疗，为从事儿童口腔疾病诊疗的各级别诊疗机构的口腔医师提供规范化处理策略与方法，从而提高年轻恒牙根尖周病的临床疗效。由于个体敏感性不同、治疗疗效偏差及患者依从性差异等因素的影响，在具体诊疗过程中，应结合临床实际情况确定治疗方案，并进行充分的医患沟通。

年轻恒牙根尖周病诊疗指南

1 范围

本指南规定了年轻恒牙根尖周病的临床诊断和治疗，提供了本病规范化处理策略与方法，适用于从事儿童口腔疾病诊疗的各级别诊疗机构的口腔医师。指南推荐意见的目标人群是患有年轻恒牙根尖周病的儿童及青少年。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

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》
2014年发布的《世界卫生组织指南制定手册》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

年轻恒牙 young permanent teeth

是指在儿童、青少年时期，恒牙已萌出，在形态和结构上尚未形成和成熟的恒牙。

3.2

根尖周病 periradicular lesions

是指发生于根尖周围组织的炎症性疾病，又称根尖周炎，多为牙髓病的继发病。

3.3

根尖诱导成形术 apexification

是指牙根未发育形成之前发生牙髓严重病变或者根尖周炎症的年轻恒牙，在控制感染的基础上，用药物及手术方法保存根尖部的牙髓或使根尖周组织沉积硬组织，促使牙根继续发育和根尖形成的治疗方法。

3.4

根尖屏障术 apical barriers technique

是指一种将生物相容材料充填到根管根尖部，即刻在根尖部形成一个人工止点的非手术治疗方法。

3.5

再生性牙髓治疗 regenerative endodontic treatment

是一种以生物学为基础，通过诱导内源性或外源性导入根管内的干细胞分化，再生功能性牙髓组织，促进牙髓-牙本质复合体及牙根等继续发育的治疗方法。

4 年轻恒牙根尖周病的诊断

4.1 临床问题 1：如何诊断年轻恒牙根尖周病？

推荐意见：

年轻恒牙根尖周病的诊断主要依据病史、临床检查、影像学检查。病史方面，应重点询问患者的疼痛史及软组织肿胀史。通常情况下，出现咀嚼痛、软组织肿胀或者窦道提示牙髓感染已累及根尖周组织。由于年轻恒牙根尖周病的病因除了龋病外，还常常与外伤及牙齿发育异常有关，因此采集病史时还应注意询问这方面信息。临床检查时发现软组织的肿胀或窦道是诊断根尖周病的可靠依据；叩诊疼痛和松动度增加对于判断炎症累及根尖周组织也具有一定的意义。X线检查中如果出现根尖周和根分歧部位的硬

骨板破损、骨质稀疏、骨质破坏等影像可以为根尖周病的诊断提供重要的依据。需特别提醒的是：①在健康的年轻恒牙开放的根尖周围，有一骨密度稀疏区域，为根尖牙乳头的部位，其外围有一致密的牙乳头骨硬板，应与根尖周感染导致的病理性骨密度降低影鉴别；②脱位性牙外伤后可能发生暂时性的根尖周组织破坏，有可能导致临床误诊，需特别注意；③患牙如存在牙内陷，诊断时需将发生在内陷部位的周围组织炎与牙髓来源的根尖周病变进行区分。

由于年轻恒牙的生理特点，在根尖周感染时可能存在活的牙髓组织，临床诊疗时应首先结合牙髓活力测试、揭开髓顶后直视下观察牙髓的色形质或根管探查等方法综合判断患牙牙髓状态。（本条推荐意见基于工作组专家共识）

5 年轻恒牙根尖周病的治疗

5.1 有牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病的治疗方案

5.1.1 临床问题 2：有牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病可否进行活髓保存治疗？

推荐意见：

活髓保存治疗可以用于有牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病的治疗。开髓时可见血性渗出，且直视可见根管内有成形的牙髓组织或在探查根管未达到根管工作长度时即可探查到牙髓组织，无麻醉时患者有疼痛感，即使在局麻下患者仍然感到不适时，通常认为根管内存在活髓，此时首先考虑尝试进行活髓保存治疗。（证据等级：D；推荐强度：强）

推荐说明：

指南工作组进行文献检索后，共获得14篇相关文献^[1-14]，累计报告了67例年轻恒牙根尖周病使用活髓保存治疗的病例。共有46个病例（46/67, 68.7%）报告了在打开髓腔时可见到血性渗出，58个病例（58/67, 86.7%）报告了在直视下可见成形的牙髓组织或在探查根管但未达到工作长度时即感觉到阻力，这些征象可以在初诊根管冲洗止血后即被发现，也可出现在根管内封药后复诊检查时。此外，20个病例报告了探查根管时患者诉疼痛或有不适感（20/67, 29.9%）。这些病例在经历过打开髓腔、根管内封药（氢氧化钙制剂或抗生素糊剂）后，使用氢氧化钙制剂或生物陶瓷材料置于残留活髓组织断面并完成充填或冠修复，所有患牙均取得了临床成功，临床症状和体征消失，同时影像学检查可见牙根的继续发育。此外，有研究发现在临床诊断为牙髓坏死并伴有根尖周低密度影像的年轻恒牙根管中，尤其在根中和根尖1/3的位置，可以在组织学切片中观察到生活牙髓^[15]，同时中度感染的牙髓及根尖周组织具有骨形成、血管形成的能力^[16]。考虑到目前尚不能认为再生性牙髓治疗可以完整重建具有生物功能的牙髓-牙本质复合体，因此，治疗时如能保留活髓组织，将有利于改善年轻恒牙根尖周病的预后。因此，指南工作组认为在严格符合适应症的前提下应当尝试对根尖周感染年轻恒牙进行活髓保存治疗，推荐强度为强推荐。

5.2 无牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病的治疗方案

无牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病的治疗，通常可以选择的治疗方法包括根尖诱导成形术、根尖屏障术和再生性牙髓治疗。各治疗方案的具体操作流程可参考《儿童口腔医学（第五版）》、《牙体牙髓病学（第五版）》、相关组织的文件^[17,18]和专家共识^[19]等，在本指南中不再赘述。以下针对制定治疗方案时需要考量的因素、治疗方案间疗效比较以及部分操作细节进行陈述和证据阐明。

5.2.1 治疗方案的选择

5.2.1.1 临床问题 3：选择治疗方案时应考虑哪些因素？

推荐意见：

无牙髓活组织存在的年轻恒牙根尖周病的治疗，在选择治疗方案时（根尖诱导成形术、根尖屏障术和再生性牙髓治疗），应充分考虑患儿的全身状况、依从性、导致根尖周病的病因、牙根的发育程度、根尖周病损的范围、剩余牙体组织量等因素。具体而言：

推荐意见3.1：全身状况：患者生理和心理状态欠佳均会使治疗变得复杂，有时甚至难以完成，因此必须重视对患者全身状况的了解和判断。从生理学角度而言，如果患者全身情况较差，即美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）评分3级及以上的患者不适合采用再生性牙

髓治疗，建议采用根尖诱导成形术或根尖屏障术。此外，当患者存在心血管疾病、出血性疾病、糖尿病、肿瘤等全身疾病时，应详细询问病史，并结合相关专科医师的意见制定相应的治疗计划。从心理学角度而言，儿童及青少年易有牙科焦虑，临床医生在制定治疗方案时应全面评估并考虑患儿的配合能力，以免因该方面的问题影响疗效。（此条推荐意见基于相关组织的建议及工作组专家共识）

推荐意见3.2：患者的依从性：再生性牙髓治疗或根尖屏障术疗程短、就诊次数少；相对而言，根尖诱导成形术通常疗程长、就诊次数多，对患者依从性要求更高，临床医生术前应与患者及其家长做好充分的沟通，对其依从性进行评估从而制定相应的治疗方案。（此条推荐意见基于工作组专家共识）

推荐意见3.3：病因：目前尚无证据支持引起根尖周病的病因是影响治疗方案选择的主要因素。（证据等级：D；推荐强度：强）

推荐意见3.4：牙根发育阶段：根尖孔直径大于1mm的年轻恒牙可以优先考虑采用再生性牙髓治疗。（证据等级：D，推荐强度：强）

推荐意见3.5：病损的范围：目前关于术前根尖周病损的范围是否影响治疗方案选择尚无明确结论，但当牙齿的根尖周病损严重尤其累及皮质骨时，慎用再生性牙髓治疗；如采用再生性牙髓治疗，建议先期行感染控制，待根尖周病损减小后再进行相应治疗。（此条推荐意见基于文献及工作组专家共识）

推荐意见3.6：其他影响因素：①由于再生性牙髓治疗可能会导致根管内钙化，如患牙剩余牙体组织少、后期需要进行桩或核修复，慎用再生性牙髓治疗。②相较于单根前牙，多根后牙在采用再生性牙髓治疗时，需要充分考虑操作的可行性以及后期再治疗的难度。（本条推荐意见基于工作组专家共识）

推荐说明：

推荐意见3.3

通常引起年轻恒牙根尖周病的病因包括龋病、外伤、牙齿发育异常（牙内陷或畸形中央尖折断等）。指南工作组检索并评价了不同病因引起的年轻恒牙根尖周病行再生性牙髓治疗的预后，共纳入19篇文献^[20-38]的数据进行分析，结果显示不同的病因并没有显著影响再生性牙髓治疗的临床成功率。基于再生性牙髓治疗有利于促进牙根继续发育，无论由何种病因引起的牙髓坏死的年轻恒牙，鼓励尝试再生性牙髓治疗。

推荐意见3.4

在2016年的1篇队列研究³⁹中，作者发现对9-18岁的任何年龄段内患者都可以采用再生性牙髓治疗；但较年轻的患者比较年长的更适合进行再生性牙髓治疗。基于根尖孔直径大小分析发现，术前根尖孔直径 $\geq 1\text{mm}$ 的牙齿在再生性牙髓治疗后，牙根厚度、长度的增加和根尖闭合更加显著。2017年的1篇队列研究认为牙根发育阶段越接近牙齿萌出时的水平越适合采用再生性牙髓治疗⁴⁰。因此工作组推荐根尖孔直径大于1mm的时可以优先考虑采用再生性牙髓治疗

推荐意见3.5

尽管有许多关于年轻恒牙根尖周病治疗疗效的研究中提及了患牙根尖周病损情况，但鲜有直接研究根尖周病损范围对治疗效果影响的报道，2018年的1篇前瞻性研究对37颗经再生性牙髓治疗的年轻恒牙进行了18-48个月的随访，结果发现尽管CBCT显示所有牙齿的根尖周病变范围是缩小的，但术前根尖周病损严重的牙齿，术后根尖周病损的恢复情况相对较差，推测根尖周病损的范围大小对年轻恒牙根尖周病的再生性牙髓治疗效果存在影响^[41]。研究也发现基于复杂的微生物群落、各种炎症介质和免疫细胞、低氧张力等情况，牙根尖乳头干细胞很难存活于根尖周脓肿等严重根尖周病损中，从而会影响再生性牙髓治疗的效果。但是，在很多这类病例中仍然可以观察到牙根的继续发育和根管壁的增厚。同时指南工作组经文献检索后纳入10篇针对存在大范围根尖周病损的病例报告^[42-51]，治疗方法涵盖了根尖诱导成形术、根尖屏障术和再生性牙髓治疗，均取得了成功。因此，这一临床问题仍需要更多直接相关的研究。

5.2.2 治疗方案间疗效比较

5.2.2.1 临床问题 4：根尖诱导成形术与根尖屏障术的临床疗效有无差异？

推荐意见：

对于年轻恒牙根尖周病的治疗，根尖诱导成形术与根尖屏障术在临床、影像学成功率方面无显著性差异，均可用于牙髓坏死的年轻恒牙根尖周病的治疗。（证据等级：C；推荐级别：弱）

推荐说明：

指南工作组针对该临床问题进行了系统评价，共纳入7个研究，包括5个随机对照研究^[52-56]和2个非随机对照研究^[57,58]，所有纳入的研究均报告了临床、影像学成功率及根尖钙化桥形成的情况，其中2个研究^[53,58]报告了根尖钙化桥形成的时间。对所有研究进行系统评价后结果显示：两种术式在临床及影像学成功率方面没有差异 [RR=0.95, 95%CI (0.88-1.20), P=0.15]。两种术式诱导根尖闭合/根尖钙化桥形成也并没有显著差异 [RR=1.02, 95%CI (0.92-1.13), P=0.71]。随机对照研究和非随机对照研究的亚组分析中也得到了相似的结果。此外，根尖屏障术能更快速地诱导根尖钙化组织形成 [MD=4.96, 95%CI (3.54-6.38), P=0.04]。2016年一篇系统评价同样探讨了该临床问题，其结论与指南工作组重新制作的系统评价结果一致^[59]。另外2011年一篇针对牙髓坏死年轻恒牙该相关问题的系统评价，认为接受根尖屏障术的患者依从性更好，因为相对于根尖诱导成形术，根尖屏障术的治疗周期更短^[60]。

指南工作组制作以纳入的随机对照试验研究作为证据体采用GRADE方法对证据质量进行了分级，证据质量为B级。在临床应用时，针对这两种术式的选择，指南工作组认为两者在临床及影像学成功率方面相当，均是有效的治疗方案，结合现有的证据无法给出倾向性的选择。根尖屏障术的优势在于缩短了治疗周期，但临床应用该技术时有一定的门槛需要经过相应的培训。同时根尖屏障术需要采用生物陶瓷类材料，由于价格和可获得性的因素，目前尚不具有推广的普适性。根尖诱导成形术操作相对简单，使用的氢氧化钙类制剂应用广泛，但治疗周期长，需要定期换药。此外，长期应用氢氧化钙类制剂可能造成根折风险的增加也需要慎重地考虑。

5.2.2.2 临床问题 5：再生性牙髓治疗与根尖诱导成形术或根尖屏障术的临床疗效有无差异？

推荐意见：

治疗年轻恒牙根尖周病时，再生性牙髓治疗与根尖诱导成形术或根尖屏障术相比，临床成功率及患牙生存率相当，但更易促进牙根继续发育。（证据等级：C；推荐级别：强）

推荐说明：

指南工作组针对该临床问题进行了文献检索，根据纳排标准共纳入10篇文献，其中3篇比较了再生性牙髓治疗与根尖诱导成形术^[20,21,61]；4篇比较了再生性牙髓治疗与根尖屏障术^[22,23,62,63]；3篇同时比较了再生性牙髓治疗与根尖诱导成形术及根尖屏障术^[64-66]。工作组针对纳入的文献制作了系统评价，两类术式之间的比较共涉及以下结局指标，包括：①临床/影像学成功率：结果显示两种术式没有明显差异。②患牙生存率：结果显示两种术式没有明显差异。③术前术后牙根的变化：在术后牙根长度增长及根管壁厚度增加方面，再生性牙髓治疗显著优于根尖诱导成形术及根尖屏障术。但在根尖孔闭合方面，两种术式没有显著差异。④术后并发症：结果显示接受再生性牙髓治疗的患牙相较于根尖诱导成形术或根尖屏障术更容易发生牙冠变色。再生性牙髓治疗、根尖诱导成形/根尖屏障术这两类术式均是临床上治疗年轻恒牙根尖周病的有效方法，能取得相似的临床效果，即改善患者的主观症状和体征以及根尖周组织的影像学表现，且两者在研究中患牙存留率相似。但研究中所报告的平均随访时间通常较短（12-49个月），因此患牙长期的预后尚缺乏有效的证据支持。两类术式的显著性差异主要体现在牙根组织的继续生长和发育方面，牙根长度的增加以及根管壁厚度的增加能够有效提高牙根的抗力性，可以推测可能对于患牙的长期留存具有重要的意义。同时，再生性牙髓治疗在研究中最常见的并发症为牙冠变色，这通常与治疗中的根管内封药或冠方封闭的生物陶瓷材料相关，随着临床操作的优化及材料的发展，牙冠变色已经能得到有效的改善。

5.2.3 治疗中感染控制

微生物及其产物在牙髓及根尖周病的发生发展中起着至关重要的作用，由于根管系统的复杂多变，再加上菌斑生物膜的抵抗性，根管系统内的感染控制极具挑战。但任何成功的牙髓治疗，都建立在良好的根管系统内感染控制的基础之上。在整个牙髓治疗过程中，橡皮障的应用、彻底的根管清理和消毒、完善的根尖封闭、严密的冠方封闭等都是感染控制的重要步骤。

根管清理主要是通过机械-化学预备来完成的，但在年轻恒牙的牙髓治疗中，由于牙根未发育成熟，根管壁通常较薄，在根管清理中建议微量甚至不进行机械性预备，而以化学预备为主。

5.2.3.1 临床问题 6：如何进行化学预备？

推荐意见：

推荐意见6.1 通常情况下，建议联合使用低浓度的次氯酸钠（1.5-3%）和17%EDTA溶液进行冲洗，终末冲洗可采用无菌生理盐水（5mL），冲洗应轻柔、充分。在使用次氯酸钠溶液时尤其应注意及时更换新鲜溶液。使用注射器冲洗是最经济有效的方法。若使用尖端开口的注射器，建议距离工作长度2-3mm进行冲洗，若使用尖端闭合侧方开口的注射器，建议距离工作长度1mm进行冲洗。因此，注射器的针头粗细的选择应以能够深入到相应位置为宜（通常为27-31G）。（此条推荐意见基于相关文献及工作组专家共识）

推荐意见6.2 在进行再生性牙髓治疗时，髓腔打开后首次或复诊换药时，建议的冲洗溶液及顺序为：1.5%-3%次氯酸钠溶液（20mL/根管，5分钟），生理盐水（5mL），17%EDTA溶液（20mL/根管，5分钟）。根管封药控制感染后、进行再生治疗术前，建议首先用17% EDTA（20mL，5分钟）冲洗，最后使用无菌生理盐水（5mL）冲洗。（此条推荐意见基于相关文献及工作组专家共识）

推荐说明：

次氯酸钠溶液是牙髓治疗中首选的冲洗剂，其有杀死微生物、破坏菌斑生物膜、溶解残留牙髓组织、去除玷污层中的有机质，并在器械预备中润滑根管的作用^[67, 68]。但其最合适的浓度目前并无定论^[69]。由于在与有机质的反应中游离氯快速消耗，因此在使用次氯酸钠时需要及时更新，进行大量和充分的冲洗。目前的证据不支持使用氯己定或任何其他冲洗剂代替次氯酸钠溶液作为主要的冲洗溶液。使用螯合剂（如EDTA）可以在一定程度上破坏生物膜基质，更可以去除根管预备后堆积的硬组织碎片和玷污层中的无机成分，并释放牙本质内的生长因子^[70]。因此，与次氯酸钠的联合应用更有利于彻底地清理根管。为了使溶液能够达到整个根管系统，使用细针到达工作长度附近进行冲洗是最经济有效的方法。在使用注射器冲洗时需要平衡冲洗效率与冲洗液冲出根尖的风险，尖端开口的注射器流速更高，更有利于冲洗液的渗透和充分交换，但也更容易将冲洗液冲出根尖，因此建议距离工作长度2-3mm进行冲洗，而侧方开口的注射针头则受流速的限制不利于溶液的充分深入和交换，因此建议更贴近根尖，距离工作长度1mm进行冲洗^[69]。此外，尽管在2021年AAE提出终末冲洗仅采用20mL 17% EDTA冲洗，但由于对残留冲洗液可能产生的副作用尚不明确，指南工作组专家综合考虑后建议使用无菌生理盐水（5mL）进行终末冲洗

为使冲洗液更充分地深入根管发挥作用，取得更优的感染控制效果，超声、声波、激光、多电子激活等多种方法已应用于临床。尽管目前有关这些措施是否能改善感染控制、提高疗效的研究结果不一致，但有研究表明，这些措施可能更有利于冲洗液深入峡部、侧支根管等复杂形态的根管中发挥作用^[69]。由于年轻恒牙根管相对粗大，根管在根尖部的解剖变异较少，使用传统的注射器通常能够完成充分有效地冲洗，因此本指南不针对活化冲洗液的方式给出具体的推荐意见。

5.2.3.2 临床问题 7：再生性牙髓治疗诊间封药时，氢氧化钙制剂或抗生素糊剂哪种材料更合适？

推荐意见：

无论是氢氧化钙制剂或是抗生素糊剂均是有效的根管内封药。根据治疗的主要目的，药物的选择可能存在一定的倾向性：抗生素糊剂更利于根管壁增厚，而氢氧化钙糊剂更利于根尖孔的闭合。如患牙根尖周感染难以控制，可交替使用氢氧化钙制剂或抗生素糊剂进行根管封药。在应用抗生素糊剂时推荐使用较低的浓度（1-5mg/ml）。在有效控制根管内感染后，应尽量缩短封药周期，以减少对牙根强度的影响。同时需要慎重考虑药物组分对牙冠变色的影响。（证据等级：C；推荐强度：强）

推荐说明：

2016年ESE有关再生性牙髓治疗的立场声明中建议首选氢氧化钙制剂作为根管内封药^[17]。2021年AAE针对再生性牙髓治疗操作的临床建议中提出可以采用氢氧化钙或抗生素糊剂进行根管封药，并认为如采用抗生素糊剂，须将药物浓度控制在1-5 mg/ml^[18]。2022年发表了一篇相关系统评价^[71]，结果显示：使用氢氧化钙制剂或抗生素糊剂其治疗结果之间可能存在差异，抗生素糊剂更有利于牙本质壁增厚，而使用氢氧化钙制剂时根尖闭合的比例更高。氢氧化钙制剂是根尖诱导成形的经典用药，能更快速地诱导根尖硬组织沉积，这可能是相较于抗生素糊剂，其根尖闭合比例更高但根管壁增厚比例较少的原因。这一结论在早期的一篇回顾性分析中也被提出^[72]。研究表明，根管内残留的细菌对再生性牙髓治疗后牙根的继续发育有不利的影响^[73, 74]，因此根管内彻底的消毒是再生性牙髓治疗取得成功的关键之一。尽管有体外研究结果显示氢氧化钙制剂的抗菌性较抗生素糊剂稍弱，但是氢氧化钙具有干细胞毒性低、更能促进生长因子从牙本质释放、更易从根管壁清除，因此应用于再生性牙髓治疗时也有自身的优势。无论是抗生素糊剂或氢氧化钙制剂，在根管内的长期应用可能增加根折的风险，而再生性牙髓治疗中1-4周的短期应用并不会对牙根的抗折性产生显著影响。因此，二者均可应用于再生性牙髓治疗。

5.2.4 治疗中其他问题

5.2.4.1 临床问题 8：以血凝块或自体血制剂等为支架的再生性牙髓治疗，临床疗效有无差异？

推荐意见：

目前并无明确的证据显示使用自体血制剂（富血小板血浆、富血小板纤维蛋白、浓缩生长因子等）或胶原膜等作为支架能够改善再生性牙髓治疗的预后，但在无法有效刺激根尖出血形成血凝块支架的再生性牙髓治疗中，推荐使用自体血制剂或胶原等。（证据等级：C；推荐强度：强）

推荐说明：

指南工作组针对该临床问题纳入了直接对比两类支架（联合或单纯使用自体血制剂做支架的为实验组，单纯以血凝块做支架材料为对照组）的研究进行系统评价，共计随机对照研究12篇^[26, 28, 30, 63, 75-82]，非随机对照研究1篇^[37]，病例对照研究1篇^[32]，回顾性研究1篇^[83]。其中7个研究在刺激根尖出血后加入了其他支架材料，其他8个研究直接在根管内引入其他支架材料。指南工作组对纳入的研究制作了系统评价，结果显示：与单纯使用血凝块作为支架相比，添加其他材料作为支架在临床/影像学成功率、牙根长度变化、根管壁厚度变化、术后牙髓活力测试这些方面均并无显著差异，但更有利于术后根尖孔的闭合。结果与另两项系统评价^[84, 85]相似。2022年的一篇文献^[86]对再生性牙髓治疗中使用其他支架材料的随机对照试验研究进行了综述，认为虽然所有使用的支架均取得了较好的临床成功率，但富血小板血浆是促进牙根发育最有效的支架材料，同时也是术后对活力试验反应率最高的支架。基于已有的证据，并不能认为使用自体血制剂的支架能显著提升再生性牙髓治疗的预后，无论是单独使用或是与传统的刺激根尖出血形成血凝块联合使用。在临床实践中，可能存在一部分病例由于各种原因导致引血困难而无法形成有效的血凝块支架，此时使用其他支架材料有利于干细胞顺利进入根管并维持冠方封闭材料的稳定，对于改善患牙的预后可能有潜在的益处。

5.2.4.2 临床问题 9：根尖屏障术后超填是否影响治疗预后？

推荐意见：

使用根尖屏障术时，超出根尖孔的生物陶瓷材料通常并不影响根尖周病损的愈合，但会延迟其愈合，因此临床操作时应尽力规范操作流程，或采用一些辅助手段，如在根尖区域预先填入胶原蛋白海绵/富血小板纤维蛋白等以避免超填的发生。（证据等级：D；推荐意见：弱）

推荐说明：

经文献检索后指南工作组共纳入10篇文献研究MTA超出根尖孔后的临床预后^[87-96]，累计报告了59颗患牙在行根尖屏障术时MTA超出根尖。随访时间为12至84个月。其中52颗患牙（88.1%）在术后根尖病损完全愈合，3颗患牙（5.1%）表现为根尖病损的好转，4颗患牙（6.8%）根尖病损影像无好转。超出根尖部分的MTA，4颗影像学上表现为完全吸收（7.4%），21颗部分吸收（38.9%），29颗没有明显变化（53.7%）。其中报道MTA减少或完全吸收的研究其随访时间均在3年及以上。此外2篇回顾性队列研究均指出，虽然MTA超出根尖对于根尖周病损的最终愈合没有显著影响，但有可能导致根尖周病损愈合的延迟。年轻恒牙根尖孔未闭合，行根尖屏障术时易不慎将生物陶瓷类屏障材料推出根尖孔外。而生物陶瓷材料被认为是一种生物相容性材料，大多数患牙能够在其进入根尖周组织的情况下达到病损愈合、牙槽骨以及牙周膜的修复。但也存在少量失败病例，通常表现为根尖周病损不愈合，围绕超填材料的透射影，根尖区叩诊不适等^[87, 88, 91, 96]。此外，有研究发现在成年患者中超出根尖的MTA颗粒未凝固呈碎片状包裹于病损之中，或硬固的MTA出现在牙槽骨和粘膜之间引起临床症状^[97]。生物活性材料长期存在于牙槽骨内是否会逐渐吸收或引起后续变化还有待进一步研究。因此，在进行根尖屏障术时，应尽力规范操作流程，或采用一些辅助手段，如在根尖区域预先填入胶原蛋白海绵/富血小板纤维蛋白等以避免超填的发生^[47, 98]。

5.2.4.3 临床问题 10：如何减少治疗后牙冠变色？

推荐意见：

临床操作时，在治疗过程中的多个环节均有可能引起牙冠变色，推荐临床医生应尽量注意操作细节，主要包括以下几个方面：①根管冲洗时，应避免次氯酸钠溶液和洗必泰溶液的联合应用，因为二者接触可生成橙褐色沉淀引起牙冠变色。②根管封药时，使用氢氧化钙制剂时应注意组分中铋离子引发牙冠变色的风险；使用抗生素根管封药时，四环素类的药物如米诺环素会引起牙冠显著的变色，可考虑剔除该类药物使用双联抗生素，或替换为头孢菌素、克林霉素或阿莫西林。③减少血液的影响，红细胞或血红蛋白渗入牙本质小管可引起牙冠变色，封药前应充分控制根管内的渗血，进行再生性牙髓治疗时建议选

择不含红细胞的支架材料，如血小板衍生物等。④行根尖屏障术或再生性牙髓治疗时，需在根管内放置生物陶瓷类材料，含有氧化铋组分的生物活性材料有引起牙冠变色的风险，可酌情替换。⑤其他方法：在髓腔内涂布牙本质粘结剂封闭牙本质小管，或将根管内的封药置于釉牙骨质界根方等可能有助于预防或改善牙冠变色。（证据等级：D；推荐强度：强）

推荐说明：

2023年的一篇综述纳入了58个有关次氯酸钠和洗必泰联合应用进行根管冲洗的研究^[99]，指出次氯酸钠和洗必泰联合应用时会形成一种导致牙冠变色的橙褐色沉淀物。同时这种沉淀物在化学性质上类似于对氯苯胺，可能具有细胞毒性和致癌作用。2016年的1篇综述^[100]共纳入了80项再生性牙髓治疗的临床研究，包含379颗治疗牙，发现牙冠变色是再生性牙髓治疗常见的并发症，发生率较高（纳入15个系列病例中，有8个均报道了牙冠变色。在明确报道牙冠变色数据的6个系列病例中，116颗牙中共有45颗出现了牙冠变色），该综述认为三联抗生素中的米诺环素与牙冠变色显著相关，同时作为大多数的研究中首选的冠方屏障材料MTA也可能与牙冠变色相关。2019年的一篇系统综述^[101]共纳入了11个体外研究，对在再生性牙髓治疗中所使用的材料是否导致牙体硬组织变色做出了阐述，同样发现含有米诺环素的三联抗生素糊剂极有可能引起牙冠变色，屏障材料中含有的氧化铋可能是其引起牙体变色的主要原因，通过改良材料中的组分可能有助于改善牙体变色的发生。此外，血液单独作用即可引起牙体变色，与屏障材料混合后，增加牙冠变色的风险。2018年的一篇文章^[102]认为在与血液接触后，即使是被认为变色风险较低的屏障材料也表现出着色能力；含氧化铋的屏障材料同时也可能与EDTA或次氯酸钠相互作用产生着色，但相应的机制并不十分清楚，证据也十分有限。其他一些系统综述或文献综述均得到了类似的结论^[103, 104]。由于牙冠变色后，临床上的一些应对方案如使用过氧化氢/过氧化脲漂白并没有取得明确且令人满意的效果^[105-107]。因此，临床医生应当慎重对待每一个可能引起牙体变色的操作步骤。

5.2.4.4 临床问题 11：如何应对再生性牙髓治疗术后根管钙化？

推荐意见：

根管钙化是再生性牙髓治疗常见并发症之一，其发生与根管封药的种类存在相关性，通常不会影响年轻恒牙根尖周病变的愈合。但当牙齿根尖周病变加重或有其他症状或体征时，需对患牙进行常规牙髓治疗。（证据等级：D；推荐强度：强）

推荐说明：

2017年发表的一项回顾性研究针对29个病例进行了平均24.9个月的随访观察发现62.1%的牙齿出现了根管钙化，并认为可能与根管内封药和刺激根尖出血相关^[108]。2022年发表的一篇系统评价^[109]分析了根管钙化的发生率及根管内封药种类的相关性，认为氢氧化钙根管封药与再生性牙髓治疗后的根管完全钙化存在显著相关性。此外，以血凝块为支架的再生性牙髓治疗后更容易发生根管钙化。随着随访时间的延长，也更容易观察到根管钙化。尽管根管钙化的情况较为普遍，研究发现其通常不会影响年轻恒牙根尖周病变的愈合，但根管完全钙化可能会阻碍牙髓组织的正常功能。如感染再次发生，需对患牙行常规牙髓治疗。根管钙化作为再生性牙髓治疗后的常见并发症之一值得关注。依据现有证据，临床医生可在临床操作时综合考虑选择合适的根管内封药，并密切观察随访牙齿的预后。但现有研究的异质性非常高，未来需要更多的规范的循证依据支持。

6 年轻恒牙根尖周病治疗的疗效评价

6.1 临床问题 12：如何对年轻恒牙根尖周病的疗效进行评价？

推荐意见：

无论采用何种术式治疗年轻恒牙根尖周病，其疗效通常都需要综合临床检查和影像学检查两方面进行综合评价。临床评价方面：患牙应无主观症状，口内检查无脓肿、肿胀或窦道，患牙叩诊无疼痛，有正常的动度，否则认为治疗失败。对再生性牙髓治疗的患牙，可进行电活力测试辅助判断预后。影像学评价方面：主要评价根尖病损的变化；其次可以评价牙根的变化，包括牙根长度、根管壁厚度、根尖孔直径以及钙化屏障的形成情况。（基于工作组专家共识）

通用评价原则：结合临床和影像学评价，若患牙无症状和体征，咬合功能正常，临床检查无异常发现，影像学检查显示根尖周透射影像消失、牙周膜间隙正常、硬板完整；或无症状或体征，咬合功能良好，X线片显示根尖周透射影区缩小、密度增加，可认为相关治疗成功。若患牙无症状或体征、咬合有

轻度不适，X线片显示根尖周透射区变化不大；或有较明显症状或体征，不能行使正常咀嚼功能，X线片显示根尖周透射区变大或原来根尖周无异常区域出现了透射区，则认为治疗失败。

再生性牙髓治疗中的评价原则：再生性牙髓治疗中，首要目标同样遵循通用原则，即消除临床症状并达成病损的愈合。此外，若出现根管壁的增厚和/或牙根长度的增加，则认为达成了次级目标；若牙髓活力测试有反应，则认为达成了第三级目标。

7 指南形成说明

7.1 指南发起机构与专家组成员

本指南由中华口腔医学会儿童口腔医学专业委员会牵头发起，上海交通大学医学院附属第九人民医院申请，于2021年11月14日获得中华口腔医学会批准立项。本指南成立了多学科专家组，涵盖了儿童口腔医学、牙体牙髓病学学科专家。所有专家组成员均填写了利益声明表，不存在与本指南直接相关的利益冲突。

7.2 指南注册与制定计划书

本指南已在国际实践指南注册平台进行注册（<http://www.guidelines-registry.org>，注册编号PREPARE-2023CN189）。计划书主要包括以下几个方面：指南制定的背景，起草单位，起草工作组，适用人群和范围，利益冲突管理，构建临床问题，系统评价实施步骤，证据评价和推荐体系，外审流程，发布传播，更新计划等。

7.3 指南使用者与应用的目标人群

本指南应用于从事儿童口腔医学的各级别医疗单位。使用人群为在各级医疗机构从事儿童口腔医学的口腔医师及科研工作者。指南目标人群是患有年轻恒牙根尖周病的儿童及青少年。指南制定的目的是为年轻恒牙根尖周病患者的诊断和治疗提供循证依据，指导广大医师的临床实践。

7.4 指南工作组

本指南成立了指导委员会、专家共识组、指南工作组，共同完成年轻恒牙根尖周病诊疗指南的制定工作。

首席专家：汪俊

指导委员会：邹静、秦满、侯本祥、余擎、黄正蔚、宋光泰、赵玮、吴礼安

专家共识组：邹静、秦满、侯本祥、余擎、黄正蔚、宋光泰、夏斌、赵玮、陈旭、吴礼安、刘英群、黄洋、蒋备战、尚佳健、梅予峰、袁国华、阮文华、邢向辉、黄华、姚军、黄彦

指南工作组：赖光云、盛恺、陈晖、赵是民、池政兵、汪隼、谢芙蓉、朱远兵、赵金、李嘉怡、于林彤、李静芝、王颖慧

7.5 临床问题的遴选和确定

本项目组系统查询已发表年轻恒牙根尖周病相关指南、系统评价及文献，初拟指南临床问题及结局指标清单，并进行归类、去重、合并。项目组内部讨论优化，并召开了一次面对面共识会议，基于专家组意见，最终确定本指南所关注的临床问题与结局指标，并在推荐意见中予以体现。

7.6 证据的检索与合成

本指南在指南主题和范围确定与证据合成不同阶段，进行了年轻恒牙根尖周病诊疗相关系统评价/Meta分析的检索与评价；在制订系统评价阶段检索了相应的原始研究并进行评价与数据分析。数据来源包括：英文数据库包括：Pubmed、Web of Science、EMBASE、The Cochrane library；中文数据库包括：中国知网（CNKI）、维普（VIP）和万方数据库（WanFangData）。

7.7 证据的评价

使用AGREE II评价相关指南方法学质量。使用AMSTAR2工具对纳入的系统评价分析进行方法学质量评价^[110]。如为高质量的系统评价和（或）Meta分析直接使用，如不符合要求则重新制订相关系统评价/Meta分析，该环节用Cochrane偏倚风险评估工具（Risk of Bias, ROB）评价纳入随机对照试验研究的偏倚

风险^[111]；用纽卡斯尔渥太华量表（Newcastle Ottawa scale, NOS）评价纳入队列研究和病例对照研究的方法学质量。本指南使用GRADE对各临床问题的证据概述中的证据体进行分级^[112]，共分为高、中、低、极低四个等级；推荐强度分为强推荐和弱推荐。GRADE证据质量分级过程考虑五个降级因素包括偏倚风险、一致性、精确性、发表偏倚、间接性，以及三个升级因素包括效应量大、混杂因素偏倚、剂量效应。

7.8 推荐意见的形成

指南制定工作组基于各临床问题相关的国内外系统评价证据、工作组制订的系统评价证据，个别问题参考相关组织文件和专家共识，同时考虑了中国国情、干预措施的成本等利弊平衡后，拟定了10条推荐意见。通过召开的专家共识会议，最终形成12条推荐意见。期间，指南工作组讨论和审定了所有推荐意见和证据质量。

7.9 指南的传播与实施

本指南发布后，指南发起单位联合通过以下方式对本指南进行传播和推广：①在相关学术会议中介绍和解读指南。②有计划地在全国范围内组织口腔医师等相关医务工作者学习指南相关内容并能正确使用。③通过微信或其他途径传播。

7.10 指南的更新

本指南拟3年更新，更新的内容取决于指南发布后，新的研究证据的出现，证据变化对指南推荐意见的影响。

附录A GRADE 证据质量与推荐强度分级（资料性）

本指南中的证据质量和推荐意见分级采用评估、制订和评价（Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE）分级系统，证据质量和推荐强度分级的含义见表A1。

表A1 GRADE证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高（A）	非常有把握：观察值接近真实值
中（B）	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低（C）	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低（D）	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别推荐
强度分级	
强（1）	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱（2）	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
GPS（good practice statement）	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

方法学质量评价标准、GRADE 中推荐强度的含义与影响推荐强度的因素

表A2影响证据质量的因素

可能降低随机对照试验证据质量的因素及其解释	
偏倚风险	未正确随机分组；未进行分配方案的隐藏；未实施盲法（特别是结局指标为主观指标，其评估易受主观影响时）；研究失访对象过多，未进行意向性分析；选择性报告结果（尤其是仅报告观察到的阳性结果）；发现有疗效后研究提前终止
不一致性	如不同研究间存在大相径庭的结果，又没有合理的解释原因，可能意味着其疗效在不同情况下确实存在差异。差异可能源于人群（如药物在重症患者中的疗效更显著）、干预措施（如较高药物剂量的效果更显著），或结局指标（如随时间推移疗效减小）的不同。当结果存在不一致性而研究者未能意识到并给出合理解释时，需降低证据质量
间接性	间接性可分为两类：一是比较两种干预措施的疗效时，没有单独直接比较二者的随机对照试验，但可能存在每种干预与安慰剂比较的多个随机对照试验，这些试验可用于进行二者之间疗效的间接比较，但提供的证据质量比单独直接比较的随机对照试验要低。二是研究中所报告的人群、干预措施、对照措施、预期结局等与实际应用时存在重要差异
不精确性	当研究纳入的患者和观察事件相对较少而导致可信区间较宽时，需降低其证据质量
发表偏倚	如果很多研究（通常是样本量小的、阴性结果的研究）未能公开，未纳入这些研究时，证据质量亦会减弱。极端的情况是当公开的证据仅局限于少数试验，而这些试验全部是企业赞助的，此时发表偏倚存在的可能性很大
降级标准：以上五个因素中任意一个因素，可根据其存在问题的严重程度，将证据质量降1级（严重）或2级（非常严重）。证据质量最多可被降级至极低，但注意不应该重复降级，譬如，如果分析发现不一致性是由于存在偏倚风险（如缺乏盲法或分配隐藏）所致时，则在不一致性这一因素上不再因此而降级	
可能提高观察性研究证据质量的因素及其解释	
大效应量	当方法学严谨的观察性研究显示疗效显著或者非常显著且结果高度一致时，可提高其证据质量
存在剂量-效应关系	当干预的剂量和产生的效应大小之间有明显关联时，即存在剂量-效应关系时，可提高其证据质量
负偏倚	当影响观察性研究的偏倚不是夸大，而可能是低估疗效时，可提高其证据质量
升级标准：以上三个因素中任意一个因素，可根据其大小或强度，将证据质量升1级（如相对危险度 >2 ）或2级（如相对危险度 >5 ）。证据质量可升级到高质量（A级）	

表A3 GRADE中推荐强度的含义

强推荐的含义	
对患者——	几乎所有患者均会接受所推荐的方案；此时若未接受推荐，则应说明
对临床医生——	应对几乎所有患者都推荐该方案；此时若未给予推荐，则应说明
对政策制定者——	该推荐方案一般会被直接采纳到政策制定中去
弱推荐的含义	
对患者——	多数患者会采纳推荐方案；但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
对临床医生——	应该认识到不同患者有各自适合的选择，帮助每个患者做出体现其偏好与价值观的决定
对政策制定者——	制定政策时需要充分讨论，并需要众多利益相关者参与

表A4影响推荐强度的因素

影响推荐的因素
证据质量（证据质量越高越适合强推荐）
利弊平衡（利弊间的差异越大，越适合强推荐，反之亦然）
偏好与价值观（患者之间的偏好与价值观越趋同，越适合给予强推荐，反之亦然）
成本（干预措施的花费越低，消耗的资源越少，越适合强推荐，反之亦然）

参 考 文 献

- [1] Qudeimat MA, Alyahya A, Hasan AA. Mineral trioxide aggregate pulpotomy for permanent molars with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: a preliminary study [J]. *International Endodontic Journal*, 2017, 50(2):126-134.
- [2] Taha NA, Abdulkhader SZ. Full Pulpotomy with Biodentine in Symptomatic Young Permanent Teeth with Carious Exposure[J]. *Journal of Endodontics*, 2018, 44(6):932-937.
- [3] 肖文, 史文涛, 汪俊. 炎性活髓保存在年轻恒牙不可逆性牙髓炎及根尖周炎治疗中的应用[J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(3):287-291.
- [4] Chueh LH, Huang GTJ. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift[J]. *Journal of Endodontics*, 2006, 32(12):1205-1213.
- [5] Jiang S, Wu H, Zhang CF. Partial Pulpotomy of Immature Teeth with Apical Periodontitis using Bioceramics and Mineral Trioxide Aggregate: A Report of Three Cases[J]. *Chinese Journal of Dental Research*, 2016, 19(2):115-120.
- [6] Tsukiboshi M, Ricucci D, Siqueira JF. Mandibular Premolars with Immature Roots and Apical Periodontitis Lesions Treated with Pulpotomy: Report of 3 Cases[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(9S):S65-S74.
- [7] Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series[J]. *Journal of Endodontics*, 2008, 34(7):876-887.
- [8] Iwaya S ichi, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation[J]. *Dental Traumatology*, 2011, 27(1):55-58.
- [9] ee S, Park YT, Setzer FC. Combined Regenerative and Vital Pulp Therapies in an Immature Mandibular Molar: A Case Report[J]. *Journal of Endodontics*, 2020, 46(8):1085-1090.
- [10] Wang FM, Charunmethee P, Augsburg RA, Gutmann JL. Vital pulp therapy of a dens evaginatus-affected tooth with an immature apex and inflamed pulpal and periapical tissue: a case report[J]. *General Dentistry*, 2020, 68(3):62-65.
- [11] Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract[J]. *Dental Traumatology*, 2001, 17(4):185-187.
- [12] Kvinnsland SR, Bårdsen A, Fristad I. Apexogenesis after initial root canal treatment of an immature maxillary incisor—a case report[J]. *International Endodontic Journal*, 2010, 43(1):76-83.
- [13] Shin SY, Albert JS, Mortman RE. One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report[J]. *International Endodontic Journal*, 2009, 42(12):1118-1126.
- [14] Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol[J]? *Journal of Endodontics*, 2004, 30(4):196-200.
- [15] Garcés Ortiz M, Leyva Huerta ER. Correlation of clinico-radiographic findings with histopathology in teeth diagnosed as necrotic[J]. *Practica Odontologica*, 1990, 11(8):49-53.
- [16] Chrepa V, Pitcher B, Henry MA, Diogenes A. Survival of the Apical Papilla and Its Resident Stem Cells in a Case of Advanced Pulpal Necrosis and Apical Periodontitis[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(4):561-567.
- [17] Galler KM, Krastl G, Simon S, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures[J]. *International Endodontic Journal*, 2016, 49(8):717-723.

- [18] American Association of Endodontics. Regenerative Endodontics. American Association of Endodontists. Accessed March 24, 2023. <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2021/08/ClinicalConsiderationsApprovedByRECO62921.pdf>
- [19] Wei X, Yang M, Yue L, et al. Expert consensus on regenerative endodontic procedures. *International Journal of Oral Science*[J], 2022, 14(1):55.
- [20] Lin J, Zeng Q, Wei X, et al. Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(11):1821–1827.
- [21] Pereira AC, Oliveira ML, Cerqueira-Neto ACCL, et al. Outcomes of traumatised immature teeth treated with apexification or regenerative endodontic procedure: a retrospective study[J]. *Australian Endodontic Journal*, 2021, 47(2):178–187.
- [22] Silujjai J, Linsuwanont P. Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(2):238–245.
- [23] Caleza-Jiménez C, Ribas-Pérez D, Biedma-Perea M, Solano-Mendoza B, Mendoza-Mendoza A. Radiographic differences observed following apexification vs revascularization in necrotic immature molars and incisors: a follow-up study of 18 teeth[J]. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2022, 23(3):381–389.
- [24] Nagata JY, Gomes BPF de A, Rocha Lima TF, et al. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization[J]. *Journal of Endodontics*, 2014, 40(5):606–612.
- [25] Kahler B, Mistry S, Moule A, et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases[J]. *Journal of Endodontics*, 2014, 40(3):333–338.
- [26] Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment[J]. *Journal of Endodontics*, 2015, 41(1):36–44.
- [27] Carmen L, Asunción M, Beatriz S, Rosa YV. Revascularization in Immature Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Apical Pathology: Case Series[J]. *Case Reports in Dentistry*, 2017, 2017:3540159.
- [28] Alagl A, Bedi S, Hassan K, AlHumaid J. Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: Clinical and cone-beam computed tomography evaluation[J]. *Journal of International Medical Research*, 2017, 45(2):583–593.
- [29] Linsuwanont P, Sinpitaksakul P, Lertsakchai T. Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs[J]. *International Endodontic Journal*, 2017, 50(9):836–846.
- [30] Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(9):1465–1471.
- [31] Nazzal H, Kenny K, Altimimi A, Kang J, Duggal MS. A prospective clinical study of regenerative endodontic treatment of traumatized immature teeth with necrotic pulps using bi-antibiotic paste[J]. *International Endodontic Journal*, 2018, 51 Suppl 3:e204–e215.
- [32] Lv H, Chen Y, Cai Z, et al. The efficacy of platelet-rich fibrin as a scaffold in regenerative endodontic treatment: a retrospective controlled cohort study[J]. *BMC Oral Health*, 2018, 18(1):139.
- [33] Meschi N, EzEldeen M, Torres Garcia AE, Jacobs R, Lambrechts P. A Retrospective Case Series in Regenerative Endodontics: Trend Analysis Based on Clinical Evaluation and 2- and 3-dimensional Radiology[J]. *Journal of Endodontics*, 2018, 44(10):1517–1525.

- [34] Jayadevan V, Gehlot PM, Manjunath V, Madhunapantula SV, Lakshmikanth JS. A comparative evaluation of Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment of Traumatized Immature Non-vital permanent anterior teeth: A Prospective clinical study[J]. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2021, 13(5):e463-e472.
- [35] Cehreli ZC, Unverdi GE, Ballikaya E. Deciduous Tooth Pulp Autotransplantation for the Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth With Pulp Necrosis: A Case Series[J]. *Journal of Endodontics*, 2022, 48(5):669-674.
- [36] M Y, Ay K, S L, M A. Regenerative endodontics: a promising tool to promote periapical healing and root maturation of necrotic immature permanent molars with apical periodontitis using platelet-rich fibrin (PRF) [J]. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 2021, 22(3).
- [37] Meschi N, EzEldeen M, Garcia AET, et al. Regenerative Endodontic Procedure of Immature Permanent Teeth with Leukocyte and Platelet-rich Fibrin: A Multicenter Controlled Clinical Trial[J]. *Journal of Endodontics*, 2021, 47(11):1729-1750.
- [38] Sajjad I, Sajid M, Munir B, Akhlaq H, Zehra T, Ahmed J. Success of Revascularization of Pulp in Necrotic Maxillary Anterior Immature Permanent Teeth[J]. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. Published online 2022. Accessed March 24, 2023. <https://www.semanticscholar.org/paper/Success-of-Revascularization-of-Pulp-in-Necrotic-Sajjad-Sajid/1ea21d33377bb9867f8ac35f58c1459a75f239ca>
- [39] Estefan BS, El Batouty KM, Nagy MM, Diogenes A. Influence of Age and Apical Diameter on the Success of Endodontic Regeneration Procedures[J]. *Journal of Endodontics*, 2016, 42(11):1620-1625.
- [40] 蔡文峰, 李颂, 谢玲, 姚莉莉, 王春红, 任重鸿. 年龄对根管内血运重建术疗效的影响[J]. *上海口腔医学*, 2017, 26(5): 545-548.
- [41] Shetty H, Shetty S, Kakade A, Mali S, Shetty A, Neelakantan P. Three-dimensional qualitative and quantitative analyses of the effect of periradicular lesions on the outcome of regenerative endodontic procedures: A prospective clinical study[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2021, 25(2):691-700.
- [42] Kusgoz A, Yildirim S, Gokalp A. Nonsurgical endodontic treatments in molar teeth with large periapical lesions in children: 2-year follow-up[J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007, 104(1):e60-65.
- [43] Mannai AAA. Calcium Hydroxide Apexification of a Large Apical Lesion[J]. *Qatar Medical Journal*, 2010, 2010(2):16.
- [44] Cehreli ZC, Sara S, Uysal S, Turgut MD. MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions[J]. *Dental Traumatology*, 2011, 27(1):59-62.
- [45] Shieh-zadeh V, Aghmasheh F, Shieh-zadeh F, Joulae M, Kosarieh E, Shieh-zadeh F. Healing of large periapical lesions following delivery of dental stem cells with an injectable scaffold: new method and three case reports[J]. *Indian Journal of Dental Research*, 2014, 25(2):248-253.
- [46] Badole GP, Warhadpande MM, Bahadure RN, Badole SG. Nonsurgical endodontic treatment of permanent maxillary incisors with immature apex and a large periapical lesion: a case report[J]. *General Dentistry*. 2015, 63(1):58-60.
- [47] Fernandes M, de Ataíde I. Nonsurgical management of a large periapical lesion associated with an immature tooth displaying external inflammatory resorption[J]. *Journal of Conservative Dentistry*, 2015, 18(4):349-353.
- [48] Sharma S, Sharma V, Passi D, Srivastava D, Grover S, Dutta SR. Large Periapical or Cystic Lesions in Association with Roots Having Open Apices Managed Nonsurgically Using

- 1-step Apexification Based on Platelet-rich Fibrin Matrix and Biodentine Apical Barrier: A Case Series[J]. *Journal of Endodontics*, 2018, 44(1):179-185.
- [49] Yadav S, Nawal RR, Talwar S, Verma M. Low-level laser therapy for management of large periapical lesions associated with open apex cases[J]. *Indian Journal of Dental Research*, 2020, 31(2):334-336.
- [50] Hristov K, Gateva N. Conservative treatment of a tooth with incomplete root development and a large periapical lesion—a case report[J]. *Journal of IMAB*, 2021, 27(2):3747-3751.
- [51] Sharma S, Grover S, Dudeja P, Sharma V, Passi D. Non-Surgical Management of Teeth with Wide Open Apices and Large Periapical Lesions: A Conservative Reality[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(11):ZJ01-ZJ02.
- [52] Damle SG, Bhattal H, Damle D, Dhindsa A, Loomba A, Singla S. Clinical and radiographic assessment of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as apexification agents in traumatized young permanent anterior teeth: A comparative study[J]. *Dental Research Journal (Isfahan)*, 2016, 13(3):284-291.
- [53] Damle SG, Bhattal H, Loomba A. Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste[J]. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2012, 36(3):263-268.
- [54] El-Meligy OAS, Avery DR. Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide[J]. *Pediatric Dentistry*, 2006, 28(3):248-253.
- [55] E B, A B, T B, Jj L. MTA versus Ca(OH)₂ in apexification of non-vital immature permanent teeth: a randomized clinical trial comparison[J]. *Clinical oral Investigations*, 2015, 19(6).
- [56] Kandemir Demirci G, Kaval ME, Güneri P, Çalışkan MK. Treatment of immature teeth with nonvital pulps in adults: a prospective comparative clinical study comparing MTA with Ca(OH)₂[J]. *International Endodontic Journal*, 2020, 53(1):5-18.
- [57] Pradhan DP, Chawla HS, Gauba K, Goyal A. Comparative evaluation of endodontic management of teeth with unformed apices with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide[J]. *Journal of Dentistry for Children (Chic)*, 2006, 73(2):79-85.
- [58] Lee LW, Hsieh SC, Lin YH, Huang CF, Hsiao SH, Hung WC. Comparison of clinical outcomes for 40 necrotic immature permanent incisors treated with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate apexification/apexogenesis[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2015, 114(2):139-146.
- [59] Lin JC, Lu JX, Zeng Q, Zhao W, Li WQ, Ling JQ. Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2016, 115(7):523-530.
- [60] Chala S, Abouqal R, Rida S. Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2011, 112(4):e36-42.
- [61] 黄义彬, 陈柯, 张颖, 熊华翠, 刘彩奇. 年轻恒牙牙髓血管再生治疗的疗效观察与分析[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(5):776-778.
- [62] Poorni S, Srinivasan MR, Duraivel D, Mahendra L, Premkumari S. Treatment outcome with a revascularization protocol using double and triple antibiotic pastes in immature necrotic teeth – A double blinded randomized control clinical trial[J]. *Journal of Pierre Fauchard Academy (India Section)*, 2017, 31(1):1-8.
- [63] Nagy MM, Tawfik HE, Hashem AAR, Abu-Seida AM. Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols[J]. *Journal of Endodontics*, 2014, 40(2):192-198.

- [64] Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, et al. Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study[J]. *Journal of Endodontics*, 2014, 40(8):1063-1070.
- [65] Jeeruphan T, Jantararat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study[J]. *Journal of Endodontics*, 2012, 38(10):1330-1336.
- [66] Casey SM, Fox D, Duong W, et al. Patient Centered Outcomes among a Cohort Receiving Regenerative Endodontic Procedures or Apexification Treatments[J]. *Journal of Endodontics*, 2022, 48(3):345-354.
- [67] Zehnder M. Root canal irrigants[J]. *Journal of Endodontics*, 2006, 32(5):389-398.
- [68] Eg K, Cg F, Gn T, A A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols[J]. *Journal of Endodontics*, 2015, 41(2).
- [69] Boutsoukis C, Arias-Moliz MT. Present status and future directions - irrigants and irrigation methods[J]. *International Endodontic Journal*, 2022, 55 Suppl 3(Suppl 3):588-612.
- [70] Dutner J, Mines P, Anderson A. Irrigation trends among American Association of Endodontists members: a web-based survey[J]. *Journal of Endodontics*, 2012, 38(1):37-40
- [71] Báez V, Corcos L, Morgillo F, Imperatrice L, Gualtieri AF. Meta-analysis of regenerative endodontics outcomes with antibiotics pastes and calcium hydroxide. The apex of the iceberg[J]. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 2022, 12(1):90-98.
- [72] Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures[J]. *Journal of Endodontics*, 2009, 35(10):1343-1349.
- [73] de-Jesus-Soares A, Prado MC, Nardello LCL, et al. Clinical and Molecular Microbiological Evaluation of Regenerative Endodontic Procedures in Immature Permanent Teeth[J]. *Journal of Endodontics*, 2020, 46(10):1448-1454.
- [74] Fouad AF. Microbial Factors and Antimicrobial Strategies in Dental Pulp Regeneration[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(9S):S46-S50.
- [75] ElSheshtawy AS, Nazzal H, El Shahawy OI, et al. The effect of platelet-rich plasma as a scaffold in regeneration/revitalization endodontics of immature permanent teeth assessed using 2-dimensional radiographs and cone beam computed tomography: a randomized controlled trial[J]. *International Endodontic Journal*, 2020, 53(7):905-921.
- [76] Ragab RA, Lattif AEAE, Dokky NAEWE. Comparative Study between Revitalization of Necrotic Immature Permanent Anterior Teeth with and without Platelet Rich Fibrin: A Randomized Controlled Trial[J]. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2019, 43(2):78-85.
- [77] Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of Blood Clot, Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Platelet Pellet as Scaffolds in Regenerative Endodontic Treatment: A Prospective Randomized Trial[J]. *Journal of Endodontics*, 2019, 45(5):560-566.
- [78] Rizk HM, Al-Deen MSS, Emam AA. Regenerative Endodontic Treatment of Bilateral Necrotic Immature Permanent Maxillary Central Incisors with Platelet-rich Plasma versus Blood Clot: A Split Mouth Double-blinded Randomized Controlled Trial[J]. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2019, 12(4):332-339.
- [79] Rizk HM, Salah Al-Deen MS, Emam AA. Pulp Revascularization/Revitalization of Bilateral Upper Necrotic Immature Permanent Central Incisors with Blood Clot vs Platelet-rich

- Fibrin Scaffolds—A Split-mouth Double-blind Randomized Controlled Trial[J]. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2020, 13(4):337-343.
- [80] Shivashankar VY, Johns DA, Maroli RK, et al. Comparison of the Effect of PRP, PRF and Induced Bleeding in the Revascularization of Teeth with Necrotic Pulp and Open Apex: A Triple Blind Randomized Clinical Trial[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11(6):ZC34-ZC39.
- [81] Jiang X, Liu H, Peng C. Continued root development of immature permanent teeth after regenerative endodontics with or without a collagen membrane: A randomized, controlled clinical trial[J]. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2022, 32(2):284-293.
- [82] Jadhav G, Shah N, Logani A. Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study[J]. *Journal of Endodontics*, 2012, 38(12):1581-1587.
- [83] 陆瑾慧, 钱军, 刘鹤, 朱俊霞. 富血小板纤维蛋白应用于年轻恒牙牙髓血运重建术的临床研究[J]. *北京大学学报(医学版)*. 2018;50(4):672-679.
- [84] Panda S, Mishra L, Arbildo-Vega HI, et al. Effectiveness of Autologous Platelet Concentrates in Management of Young Immature Necrotic Permanent Teeth—A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cells*. 2020;9(10):2241. doi:10.3390/cells9102241
- [85] Castro-Gutiérrez MEM, Argueta-Figueroa L, Fuentes-Mascorro G, Moreno-Rodríguez A, Torres-Rosas R. Novel Approaches for the Treatment of Necrotic Immature Teeth Using Regenerative Endodontic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Applied Sciences*, 2021, 11(11):5199.
- [86] Pecci-Lloret MP, Nandin-Muttoni G, Pecci-Lloret MR, Guerrero-Gironés J, Rodríguez-Lozano FJ. Scaffolds for pulp revitalisation: A systematic review of randomized clinical trials[J]. *Annals of Anatomy*, 2022, 243:151936.
- [87] Roy S, Kumari A, Chandra P, Agarwal R, Bankoti P, Ahmed F. Evaluation of Healing of Periapical Tissue in Permanent Incisors with Open Apices after Unintentional Extrusion of Mineral Trioxide Aggregate - A Retrospective Study[J]. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2021, 13(Suppl 1):S97-S100.
- [88] Demiriz L, Hazar Bodrumlu E. Retrospective evaluation of healing of periapical lesions after unintentional extrusion of mineral trioxide aggregate[J]. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 2017, 15(4):e382-e386.
- [89] Chang SW, Oh TS, Lee W, Cheung GSP, Kim HC. Long-term observation of the mineral trioxide aggregate extrusion into the periapical lesion: a case series[J]. *International Journal of Oral Science*, 2013, 5(1):54-57.
- [90] Demiriz L, Bodrumlu EH. Severe unintentional extrusion of mineral trioxide aggregate during apexification[J]. *Indian Journal of Dental Research*, 2017, 28(3):341-343.
- [91] Asgary S, Fayazi S. Endodontic Surgery of a Symptomatic Overfilled MTA Apical Plug: A Histological and Clinical Case Report[J]. *Iranian Endodontic Journal*, 2017, 12(3):376-380.
- [92] Tezel B, Uysal S, Turgut MD, Cehreli ZC. Inadvertent MTA extrusion in an immature traumatized permanent incisor[J]. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2010, 35(2):145-148.
- [93] Asgary S, Ehsani S. MTA resorption and periradicular healing in an open-apex incisor: A case report[J]. *The Saudi Dental Journal*, 2012, 24(1):55-59.
- [94] Musale PK, Kothare S. Non-surgical endodontic management of immature permanent mandibular first molar: a 3 year follow-up[J]. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2018, 19(5):373-377.

- [95] Tahan E, Celik D, Er K, Taşdemir T. Effect of unintentionally extruded mineral trioxide aggregate in treatment of tooth with periradicular lesion: a case report[J]. *Journal of Endodontics*, 2010, 36(4):760-763.
- [96] Ap E, E S. Mineral trioxide aggregate for obturation of maxillary central incisors with necrotic pulp and open apices[J]. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 2008, 24(5).
- [97] Nosrat A, Nekoofar MH, Bolhari B, Dummer PMH. Unintentional extrusion of mineral trioxide aggregate: a report of three cases[J]. *International Endodontic Journal*, 2012, 45(12):1165-1176.
- [98] Gb T, G K. Use of Mineral Trioxide Aggregate with or without a Collagen Sponge as an Apical Plug in Teeth with Immature Apices[J]. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2021, 45(3).
- [99] Drews DJ, Nguyen AD, Diederich A, Gernhardt CR. The Interaction of Two Widely Used Endodontic Irrigants, Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite, and Its Impact on the Disinfection Protocol during Root Canal Treatment[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(3):589.
- [100] Kahler B, Rossi-Fedele G. A Review of Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Therapy[J]. *Journal of Endodontics*, 2016, 42(4):563-569.
- [101] Fagogeni I, Metlerska J, Lipski M, Falgowski T, Maciej G, Nowicka A. Materials used in regenerative endodontic procedures and their impact on tooth discoloration[J]. *Journal of Oral Science*, 2019, 61(3):379-385.
- [102] R Ž, J Š, L G, I V. Discoloration after Regenerative Endodontic Procedures: A Critical Review[J]. *Iranian Endodontic Journal*, 2018, 13(3).
- [103] Santos LGPD, Chisini LA, Springmann CG, et al. Alternative to Avoid Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Procedure: A Systematic Review[J]. *Brazilian Dental Journal*, 2018, 29(5):409-418.
- [104] M T, M P, Pmh D. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part II: other clinical applications and complications[J]. *International endodontic journal*, 2018, 51(3).
- [105] Kim JH, Kim Y, Shin SJ, Park JW, Jung IY. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report[J]. *Journal of Endodontics*, 2010, 36(6):1086-1091.
- [106] McTigue DJ, Subramanian K, Kumar A. Case series: management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series[J]. *Pediatric Dentistry*, 2013, 35(1):55-60.
- [107] Santos LGPD, Felipe WT, Souza BDM de, Konrath AC, Cordeiro MMR, Felipe MCS. Crown discoloration promoted by materials used in regenerative endodontic procedures and effect of dental bleaching: spectrophotometric analysis[J]. *Journal of Applied Oral Science*, 2017, 25(2):234-242.
- [108] Song M, Cao Y, Shin SJ, et al. Revascularization-associated Intracanal Calcification: Assessment of Prevalence and Contributing Factors[J]. *Journal of Endodontics*, 2017, 43(12):2025-2033.
- [109] Almutairi W, Al-Dahman Y, Alnassar F, Albalawi O. Intracanal calcification following regenerative endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2022, 26(4):3333-3342.
- [110] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 强万敏, 靳英辉. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR2解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1):14-17.
- [111] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *British Medical Journal*, 2011, 343:d5928.

- [112] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2011, 64(4) : 383-394.