

牙周再生材料研究进展及临床应用评估

潘耀忠 赵戢 潘亚萍

中国医科大学附属口腔医院牙周病科, 沈阳 110002

通信作者: 潘亚萍, Email: yppan@cmu.edu.cn



潘亚萍

【摘要】 牙周炎导致牙槽骨吸收破坏,严重影响患者的咀嚼功能和美观。为了修复及再生牙周组织缺损,牙周再生治疗技术不断发展进步,各种植骨材料、生物制剂和诱导成骨类药物得到广泛应用。根据手术目的、骨破坏条件及局部环境的不同,植骨材料的选择也不尽相同。本文系统介绍目前临床的牙周植骨材料及近年新材料的研究进展和应用评估。

【关键词】 牙周炎; 骨移植; 人工合成材料; 生物制剂

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2506302)

引用著录格式: 潘耀忠, 赵戢, 潘亚萍. 牙周再生材料研究进展及临床应用评估[JOL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2025, 19(4): 217-228.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.04.001

Research progress and clinical performance assessments of periodontal regenerative materials

Pan Yaozhong, Zhao Jian, Pan Yaping

Department of Periodontology, Affiliated Stomatological Hospital of China Medical University, Shenyang 110002, China

Corresponding author: Pan Yaping, Email: yppan@cmu.edu.cn

【Abstract】 Periodontitis-induced alveolar bone resorption and destruction significantly compromise patients' masticatory function and aesthetics. To reconstruct and regenerate periodontal tissue defects, periodontal regenerative therapies have advanced continuously, with extensive clinical application of various bone grafts, biologic, and osteoinductive pharmacological agents. The selection of bone grafts varies depending on the surgical objectives, extent of bone destruction, and local microenvironmental conditions. This article comprehensively reviews current clinical applications of periodontal bone grafting materials and evaluates recent research progress in novel biomaterials, along with their clinical performance assessments.

【Key words】 Periodontitis; Bone transplantation;

Alloplasts; Biological products

Fund program: National Key R & D Program of China (2023YFC2506302)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.04.001

牙周炎是一种发病率很高的慢性感染性疾病,通常导致严重的牙槽骨破坏吸收、牙齿松动甚至脱落,是中国成年人失牙的首要原因。无论是以保存天然牙为目的牙周再生治疗,还是以修复缺失牙为目的种植修复治疗,均需要修复重建骨组织的缺损。牙周再生(periodontal regeneration)是指以恢复缺失或受损组织为目标,通过促进牙槽骨生成、形成新生牙骨质并重建牙周膜纤维(连接牙骨质与牙槽骨)来实现修复的过程。临床上主要采用引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)、根面处理技术及生长因子递送系统等治疗手段,促进牙周缺损组织的再生与修复^[1]。现阶段,牙周生物材料的临床研究主要集中在牙槽骨再生的应用。尽管多项报道显示,多种矿物质或金属化合物在牙周再生中可发挥多重作用,包括促进成骨/成牙骨质、调控矿化过程及调节炎症反应,但大多数关于牙骨质、牙周膜纤维或整个牙周膜再生的研究仍处于临床前阶段,尚缺乏体内实验数据支持^[2-3]。临床常见的再生治疗手术如GTR、引导骨再生术(guided bone regeneration, GBR)等,其核心操作之一即是植入骨替代材料以修复重建缺损的骨组织^[4],植骨材料的生物学及理化特性对再生治疗的最终效果起到重要作用。

植骨材料根据来源不同分为自体、异体、异种和人工合成4类。不同种类植骨材料的成骨特性也不同,一般分为以下3种:(1)骨再生性:移植物中含有存活的骨源性细胞,具有骨生成作用;(2)骨诱导性:具有诱导宿主间充质细胞聚集和分化为成骨细胞和骨原细胞的能力;(3)骨传导性:能够作为骨细胞长入和生长的支架。异种及人工合成的植骨材料

大多是作为基质支架材料,只具有骨传导性,能够通过“空间占位”起到三维空间的支持和维护作用。而各种生物制剂如骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等通常具有一定的骨诱导性能,与植骨材料复合能够促使新生骨形成。在牙周临床治疗中,理想的骨移植材料需满足以下核心要求^[5]:(1)充足性与安全性,材料来源丰富且获取过程不损伤供区组织;(2)成骨活性,具备诱导新骨形成能力,可有效刺激骨组织再生;(3)生物相容性,不引发宿主免疫排斥反应;(4)代谢适配性,能快速建立血运支持系统,促进移植物与宿主骨整合;(5)结构替代性,最终实现自体骨完全替代,新生骨在体积密度、显微结构等质量参数上达到与天然骨组织一致;(6)临床安全性,治疗过程需确保极低的手术并发症风险。本文将介绍牙周常见的植骨材料及近年新型植骨材料的研究进展和临床应用评价。

一、植骨材料

1. 自体骨 (autografts): 自体骨指从同一患者身体其他部位获得的骨移植材料,由70%羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)晶体和30%有机物组成,有机物中绝大部分为I型胶原蛋白,仅少部分为骨钙蛋白、降钙素、骨桥蛋白和涎蛋白等非胶原性蛋白质。自体骨同时具备骨传导、骨诱导和骨再生3种成骨特性,不存在免疫排斥反应,是最有效的植骨材料,是骨移植的“金标准”。自体骨的主要缺点是来源有限、增加手术创伤、供区并发症及愈合早期快速吸收的问题。

自体骨可取自下颌骨颊部、下颌升支部和上颌结节等口内供区,以及髂骨、颅骨等口外供区。但是普遍认为,口内来源的自体骨更具成骨优势、体积稳定性,具有较高的存活率^[6]。

自体骨可选取皮质骨或松质骨,可采用颗粒状、块状和片状形式。相较于自体皮质骨,自体松质骨含有更多的骨源性生长因子、具有更好的血管形成和抗感染能力,但是其空间维持能力较弱、更容易被吸收,因此常将二者联合使用。颗粒状骨能够更快释放骨源性生长因子,适合修复局限性骨内缺损^[7]。而块状自体骨尤其是块状皮质骨可以更好地抵抗外界压力,提供稳定的成骨空间,常用于Onlay植骨进行水平向或垂直向骨增量,在血管重建、骨-种植体接触方面更具优势。由于以皮质骨为主的块状自体骨血管化形成较差,有学者提出双层皮质骨片夹层植骨技术,将块状骨劈开成片状皮

质骨并填充自体骨屑,能够极大降低5年内种植体周围骨吸收风险^[8]。

临床上自体骨可单独应用,如以块状自体骨形式用于Onlay植骨技术或以皮质骨片和骨屑相结合应用于双层皮质骨片夹层植骨技术。也可将自体骨与其它只具有骨传导性的植骨材料联合应用以获得更好的成骨效果。

2. 自体牙本质移植材料 (autogenous tooth bone material, Auto-BT): 牙本质有机和无机成分与自体骨类似,按照质量比计算,分别由磷灰石晶体(70%)、胶原蛋白(18%)、非胶原蛋白(2%)和体液(10%)组成。通过X射线衍射分析及钙磷溶解试验, Auto-BT显示与自体皮质骨相似的晶体结构和钙磷溶解量^[9]。牙本质基质内的BMP和生长因子能够诱导多功能干细胞向成骨细胞分化,同时HA晶体结构能够起到支架作用,因而兼具骨诱导性和骨传导性,具备良好的成骨效果、较低的免疫反应和感染风险,但是获取量有限。

Auto-BT是将离体牙进行清洁、粉碎、脱矿、脱脂、冻干和消毒等处理,并根据临床需要制备成牙本质粉、牙本质块和牙本质壳等形式。自体牙本质移植可应用于上颌窦底提升术、位点保存术、水平向牙槽骨增量和牙周组织再生等领域。有研究分别用自体矿化牙本质与异种骨进行位点保存,并植入种植体,发现二者初期稳定性相似,而自体矿化牙本质位点的新骨量较高,残存移植量较低^[10],提示自体矿化牙本质具备良好的成骨能力和代谢率。Zhang等^[11]采用大鼠牙周骨缺损模型探讨自体牙源性骨替代物在体外和体内的生物学效应和骨再生特性,观察到自体牙源性骨替代物组释放的BMP-2和转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)显著高于同种异体移植组,证实椅旁制备的自体牙源性骨替代物具有骨诱导特性,可显著提升成骨生物学效能。此外,研究显示自体牙根是否存在牙髓,以及是否从牙周感染部位获得,对植入部位的骨重塑过程均没有重大影响,但是根管治疗后的牙根移植存在术后移植过早暴露的风险^[12]。

3. 同种异体骨 (allografts): 同种异体骨可以来自活体人类捐献者,也可以从尸体获取。根据获取后处理方式不同分为新鲜冷冻骨、冻干骨和脱矿冻干骨3种类型。同时,根据临床需要将获取的皮质骨或松质骨制备成颗粒状或块状。

(1)新鲜冷冻骨(fresh-frozen bone, FFB):常包含松质骨部分,具备良好的骨传导和骨诱导潜力。临床组织学检查发现,FFB移植位点种植体骨接触面积与自体骨位点相似^[13]。Dias等^[14]应用含皮质骨和松质骨的FFB骨块成功重建了下颌萎缩的牙槽嵴。由于排异反应及疾病传播等风险,目前新鲜冷冻同种异体骨的临床应用较少。

(2)冻干骨(freeze-dried bone allografts, FDDBA):经过冷冻干燥处理过的同种异体骨,可有效降低免疫原性。冻干皮质骨和冻干松质骨均能够作为新骨形成的骨传导支架,而冻干皮质骨在被破骨细胞吸收后能够释放残留的BMP和生长因子,因此具有轻微的骨诱导性。Kothiwale等^[15]发现,应用FDDBA治疗牙周骨内缺损患者,术后1年的随访结果显示其不仅能显著提升骨密度水平,在关键临床指标方面[牙齿松动度、牙周探诊深度(probing depth, PD)及临床附着水平(clinical attachment level, CAL)]亦呈现明显改善。2023年有学者研究认为,FDDBA可能在临床上优于脱蛋白牛骨(deproteinized bovine bone, DBB),在上颌窦底提升术中分别植入FDDBA和DBB,术后6个月局部取样行组织学检查和免疫组化定量分析,发现FDDBA组*Opn*、*Runx2*和*Rankl*基因较DBB组明显上调^[16],表明FDDBA具有类似于天然骨骼的表达模式并显示出更高的骨形成相关基因表达。

(3)脱矿冻干骨(demineralized freeze-dried bone allografts, DFDBA):脱矿后的FDDBA含有BMP并具有诱导间充质细胞分化的作用,具有较好的骨诱导性能,在治疗牙周炎骨内缺损病例中表现出良好的牙周组织再生能力。Alshoiby等^[17]一项前瞻性研究将DFDBA用于治疗Ⅲ期牙周炎患者的牙周骨内缺损,结果显示术后3、6及9个月患者的CAL增加,PD和影像学骨水平(radiographic bone level, RBL)均显著降低。也有研究将FDDBA和DFDBA以7:3的比例混合应用于拔牙后位点保存术,组织学检查发现相较于FDDBA单独应用,混合应用再生的活性骨(Vital Bone)增加11%,残留移植材料减少9%^[18]。

由于同种异体骨良好的成骨再生潜能、再生区域血运重建及与自体移植骨相近的吸收速度,临床上常用其弥补自体骨来源有限的缺点,可单独或联合其他植骨材料应用于各种牙周再生手术,但却有较高的免疫反应、感染和疾病传播风险。

4. 异种骨(xenografts):异种骨主要是指从动物

如牛、马或猪中获取的移植物,它们具有与人类松质骨类似的微孔结构,通常具有良好的生物相容性、一定的骨传导性,并且吸收速度非常缓慢,有助于维持牙槽骨轮廓。异种骨的缺点与异体骨移植相似,都面临引起宿主免疫反应和疾病传播风险(例如朊病毒和逆转录病毒)的生物挑战,同时经过脱蛋白的异种骨失去了骨诱导活性,降低了成骨特性。

(1)脱蛋白牛骨矿物基质(deproteinized bovine bone mineral, DBBM):是目前最常用的异种骨,它去除了牛骨中所有的有机成分,是一种天然、非抗原和多孔的骨矿物基质。DBBM作为支架材料,常与自体骨、人工合成材料和生长因子等联合应用,成骨效果可靠。

含胶原的脱蛋白牛骨矿物基质(deproteinized bovine bone mineral with collagen, DBBM-C)也较为常用,由90%的脱蛋白牛源性松质骨颗粒和10%的猪源性可降解胶原蛋白基质组成。胶原蛋白能够有效提高移植物的适应性和稳定性,具有更好的临床操作性^[19]。Oh等^[20]发现,单纯采用DBBM-C进行牙周再生治疗,可有效改善牙周-牙髓联合病变患者的CAL及RBL,且在严格实施牙周支持治疗的基础上,通过定期口腔卫生宣教可长期维持再生治疗效果。

(2)脱蛋白猪骨矿物基质(deproteinized porcine bone mineral, DPBM):也是常用的异种骨移植材料。Lee等^[21]通过4年长期追踪观察,发现在治疗单壁骨内缺损时,无论是否联合使用釉基质衍生物(enamel matrix derivative, EMD),采用DPBM的患者均呈现多方面改善,临床检查可见PD减小、CAL提升,影像学检查显示骨缺损深度变浅、宽度收窄。与异种牛骨相比,猪源性异种骨更接近于人类骨骼密度,且能减少患者罹患疾病(如牛海绵状脑病)的风险。由于胶原蛋白具有良好的可操作性、优良的血管再生性及促进骨替代等特征,猪源性异种骨与猪源性胶原蛋白的联合应用逐渐成为再生性手术的常用选择。

(3)珊瑚:作为一种海洋无脊椎动物,珊瑚产生的碳酸钙坚硬外骨架也常作为临床骨替代材料使用。对珊瑚骨结构分析,发现其内部呈疏松且相互连接的孔隙状结构,与人类松质骨结构非常相似。天然珊瑚骨具有良好的生物相容性和骨传导性,碳酸钙支架能够支持间充质干细胞和成骨细胞的附

着、增殖和分化。一项关于牙周骨内缺损疗效对比的动物实验发现,珊瑚碳酸钙的牙周再生效果与自体骨相似^[22]。但是,天然珊瑚碳酸钙溶解率高、稳定性差且机械强度低,已较少直接应用于临床,通常采用水热交换反应将碳酸钙全部或部分转化为HA,使其保持疏松多孔的结构,并改善吸收速率和骨整合能力。

异种骨移植物广泛用于GTR、GBR、上颌窦底提升术和位点保存术等牙周再生与种植骨增量手术,尤其适用于需要长期维持骨轮廓稳定的情况,如常在前牙即刻种植手术唇侧跳跃间隙和牙周组织再生结合骨皮质切开术(periodontal regenerative and corticotomy surgery, PRCS)唇侧骨皮质处植入低替代异种骨材料,增加组织的支撑性和长期稳定性。

5. 人工合成材料(alloplasts):目前,人工合成材料应用较多的是生物陶瓷类,主要为磷酸钙生物陶瓷、硫酸钙和生物活性玻璃陶瓷。人工合成材料没有疾病传播风险、价格便宜、易于大量获得,但其只是作为基质支架材料,缺乏促进成骨和显著骨诱导的能力,同时机械强度均较差,不能单独用于负重较大的部位。

(1)磷酸钙生物陶瓷类:①HA。人工合成HA是应用最多的生物陶瓷材料之一,其化学成分和晶体结构与天然骨相似。HA通常是通过高温烧结或由碳酸钙水热转化所制成,其结晶度比骨矿物质更高,在化学上更稳定、不易降解。一项临床研究证实,HA可显著增加Ⅱ度根分叉病变患者术后6个月的放射学骨填充量^[23]。此外,HA可联合自体、同种异体、异种骨移植物应用,均能促进牙槽骨再生、具有较高的临床成功率,但也有研究认为HA可能会影响上颌窦骨再生的正常愈合^[24]。HA只具备骨传导性,且吸收速度非常缓慢甚至无法吸收。② β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)。 β -TCP可通过固相反应法、沉淀法和650~750℃以上热转化合成,与人工合成HA相反, β -TCP溶解度接近骨矿物质,具备细胞介导的可吸收性,容易被新骨所取代,具有骨传导性,骨诱导性及可吸收特性。 β -TCP能够有效应用于牙槽骨水平和垂直向骨增量手术及实质性改善牙周骨内缺损。Liu等^[25]的系统性综述表明,在治疗骨下缺损时,与单纯实施开放翻瓣清创术(open flap debridement, OFD)相比,同期使用含TCP的材料具有更显著的临床改善潜力,具体体现在

PD减小和CAL提升等方面。③双相磷酸钙(biphasic calcium phosphate, BCP)。BCP是由不可吸收的HA和可吸收的 β -TCP以不同比例混合而成,具有单向磷酸钙的所有特性。有研究采用90%的HA和10%的 β -TCP组成的BCP治疗种植体周围炎,经过5年的随访观察发现种植体稳定性良好^[26]。目前,临床常用的BCP是由60%的HA和40%的 β -TCP混合。研究显示,BCP联合富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)等生物制剂治疗牙周骨内缺损时,可显著改善CAL、PD及影像学骨增量等结局指标^[27]。

(2)硫酸钙(calcium sulphate, CS):硫酸钙是一种天然陶瓷,以石膏(硫酸钙二水化合物)的形式开采。在受控条件下加热会产生 α 和 β 两种形式半水化合物,而 α -半水硫酸钙因具备合适的凝固时间、良好的可塑性及抗压性,常用于临床。CS具备骨传导性和骨诱导性能,常作为骨缺损屏障材料使用,能有效阻止上皮细胞、引导成骨细胞长入创面、并在局部形成高钙环境,增加牙周再生治疗的成功率。然而,该材料的主要缺点是吸收速率快。研究显示CS在1~3个月内快速吸收,吸收速率大于新骨形成速率。因此,CS不适用于需要早期功能性负载的病例,而常用作抗生素或生长因子的载体^[28]。目前,临床常利用纳米技术原理来增强CS支架载体的物理性能,如增大接触面积、更好控制吸附材料的释放速率及支架机械强度。一项骨内缺损动物模型研究评估了不同孔隙大小的硫酸钙支架(作为自体富血小板纤维蛋白载体)的疗效,组织学染色分析显示,术后1和3个月,与微晶硫酸钙相比,纳米晶硫酸钙组的新生骨量占缺损高度的百分比显著增加^[29]。

(3)生物活性玻璃陶瓷(bioactive glass, BAG): BAG主要由五氧化二磷(P_2O_5)、二氧化硅(SiO_2)、氧化钙(CaO)和氧化镁(MgO)等成分组成的可吸收生物活性材料。其在组织液中溶解的产物能够促进成骨细胞基因表达上调和细胞外基质矿化,具备优良的生物相容性、抗菌特性,兼具骨传导性和骨诱导性。BAG可制作成不同形式供临床使用,如颗粒状、网状、锥状和粉末,其颗粒大小范围为90~710 μm 。一项系统性综述表明,BAG在改善牙周临床指标(PD、CAL)及促进骨缺损修复方面展现显著疗效^[30]。此外,BAG具有与骨形成相匹配的吸收速度,多与自体骨联合应用于位点保存术、上颌窦底提升术、各种类型牙周骨内缺损和根分叉病变的再生治疗^[31]。

二、生物制剂

1. 富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP): PRP是通过离心方法从人类自体全血中提取的富含生长因子的血小板浓缩液。研究表明,PRP能在一定程度上促进牙周骨内缺损修复,也可以用于上颌窦底提升术和拔牙后位点保存术^[32]。但是,目前关于PRP对牙周再生作用的研究报道看法不尽相同,暂无明确的结论。由于PRP制作过程所添加的抗凝剂和凝血酶可能对组织再生产生负面影响,已逐渐被PRF和浓缩生长因子(concentrated growth factor, CGF)所取代。

2. PRF:PRF是第二代血小板浓缩物,其制备过程更加简化。PRF浓缩物能够形成一个三维纤维蛋白网络,在创口愈合早期发挥支架作用,并能诱导细胞因子的缓慢释放促进成纤维细胞和成骨细胞的增殖、分化和迁移。PRF能够促进拔牙位点硬组织愈合,维持拔牙位点牙槽嵴宽度和高度、改善牙周炎患者临床指标(PD、CAL)。一项为期12个月的随机对照研究结果表明,PRF联合OFD与GTR在促进牙周组织愈合、改善临床及影像学参数方面,其疗效相当。PRF还可与自体骨和各种生物支架材料联合应用,改善牙周和种植体周骨内缺损^[33]。

3. CGF:CGF是继PRP和PRF后的第三代血小板浓缩物。采用变速离心方式得到的CGF随着时间的推移能够释放比PRP和PRF更多的生长因子和基质金属蛋白酶。CGF能有效促进骨组织再生并降低牙周骨内缺损深度。研究指出,当CGF与异种骨移植材料联合使用时,其作为支架材料的性能表现更为优异^[34]。体外培养和动物实验已证实,CGF具有诱导骨髓干细胞分化的能力^[35],未来可能为组织再生提供新的临床和生物技术策略。

4. 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factors, PDGF):PDGF由血小板释放,包含5种亚型,临床常用的是纯化重组人血小板源性生长因子-BB(recombinant human platelet-derived growth factor-BB, rhPDGF-BB)。rhPDGF-BB能够增强牙周膜干细胞和牙槽骨细胞的增殖和趋化性。大量研究证实,rhPDGF-BB能促进骨内缺损和根分叉病变的愈合实现牙周组织再生^[36]。一项为期10年随访观察的病例报告证实,联合应用rhPDGF-BB与FDDB治疗复杂型骨下袋后,PD显著改善,无探诊出血,且影像学显示骨再生^[37]。此外,rhPDGF-BB还具有增加种植体周围骨密度、加速骨-种植体接触实现种植

体周围组织再生的潜力。研究发现,0.3 mg/mL的rhPDGF-BB比其他浓度表现出更大的牙周再生能力^[38]。

5. BMP:BMP是具备诱导骨和软骨形成能力的一组生长因子,其中BMP-2研究较多。BMP-2能够有效促进牙槽骨及牙骨质再生,有效治疗根分叉病变及牙周骨内缺损^[39]。Meta分析显示,在动物实验中,BMP-2用于种植体周骨缺损能促进种植体周骨再生^[40]。此外,Freitas等^[41]认为未来若能研究确定BMP-2的使用剂量及合适的载体,则可以在位点保存术和上颌窦底提升术中取代自体骨。但是,也有研究表明BMP-2可能会对骨形成过程产生负面影响,并存在术后牙根吸收等问题^[42],且BMP-2半衰期短、结构不稳定,可能存在临床并发症,因此限制了临床应用,需要深入研究。目前,BMP-2已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于上颌窦提升术和位点保存术,并在海内外市场上销售,而在牙周组织再生治疗方面,尚未在临床广泛应用。

6. 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF):bFGF可促进软骨和牙周膜干细胞增殖、迁移和分化。体外研究发现,与bFGF和BMP-2同时应用相比,在牙周膜干细胞中添加25 ng/mL bFGF,3 d后在第9、18和25天分别添加50 ng/mL BMP-2,这种序贯应用方式显著增强了碱性磷酸酶的活性、成骨相关基因和蛋白表达^[43],这种生长因子的序贯应用方式将为牙周再生提供一种新的策略。一项针对侵袭性牙周炎患者的临床试验中,研究者采用局部注射0.3% bFGF的方式与安慰剂进行对照比较。为评估疗效,于术前(基线)及bFGF治疗后第12、24和36周分别获取标准化X线片。结果显示,至第36周牙槽骨高度较基线显著增加,增幅达86.9%。术后6年的长期随访X线片进一步表明,与基线水平相比牙槽骨呈现出显著的再生迹象^[44]。目前,各式各样的生长因子支架载体应运而生,其能搭载bFGF、BMP等在不同时空下,实现局部精准递送,以促进最佳的骨再生^[45]。

7. 釉基质蛋白衍生物(enamel matrix derivative, EMD):EMD由发育中的猪牙釉质层提取纯化,主要由釉原蛋白组成,可安全、有效地用于牙周再生治疗。大量动物实验和临床研究显示,EMD能够实现病变牙根表面牙骨质再生、改善骨内缺损。此外,EMD单独应用或与其他各种骨移植材料联合应用,

均能提高骨内缺损及根分叉病变的治疗效果、提高种植体周围炎植体存留率并增加边缘骨高度^[46-47]。其表现出的骨再生能力,与rhPDGF-BB联合骨移植材料应用的情况相似^[48]。

三、诱导成骨类药物

诱导成骨类药物的研究与应用是为了避免各种植骨材料的局限性,并且调节宿主对骨缺损修复和再生的反应。目前此类药物大多处于研究阶段,还需要长期观察。

1. 他汀类药物:他汀类药物因其具有抗炎和促进骨分化作用,被认为是一种新型再生材料。Wang等^[49]通过动物实验观察到人工合成材料和辛伐他汀纳米颗粒联合应用能够改善骨缺损。近年来,他汀类药物也逐渐开始应用于临床。Gautam等^[50]在慢性牙周炎患者骨内缺损手术中使用1.2 mg瑞舒伐他汀(rosuvastatin, RSV)凝胶联合自体骨和PRF,通过影像学 and 临床检查发现,相较于不添加RSV组,加入RSV凝胶的患者骨填充量显著增加,PD和CAL显著降低,证实了瑞舒伐他汀的有效性。

2. 二甲双胍(metformin, MF):MF是一种口服降糖药物,对成骨细胞具有刺激作用,促进成骨细胞分化和骨形成。不少临床研究已证实,MF能辅助治疗慢性牙周炎骨内缺损。Swami等^[51]发现,MF和PRF联合应用能更加促进根分叉病变部位骨再生。Pradeep等^[52]一项研究探讨了不同浓度MF凝胶(0.5%、1%和1.5%)作为局部缓释制剂辅助牙周基础治疗慢性牙周炎骨缺损的临床疗效,结果显示应用1%MF凝胶可使术后骨缺损深度改善最为显著。

3. 特立帕肽和褪黑素:特立帕肽是一种用于治疗骨质疏松症和骨折的药物,具有促进骨合成和代谢的作用。Bashutsk等^[53]研究发现,特立帕肽能显著改善重度牙周炎骨内缺损部位的各项临床指标及影像学线性分辨率,提示特立帕肽是一种改善局部骨缺损的潜在治疗选择。此外,褪黑素具有良好的免疫调节、抗氧化、抗炎、促进成骨和抑制骨丧失的能力。全身或局部应用小剂量褪黑素,均能取得良好的治疗效果。研究显示,每日口服1 mg小剂量褪黑素能改善PD和探诊出血等牙周临床指标,可作为牙周非手术治疗的辅助治疗^[54]。将1%褪黑素凝胶用于Ⅲ期牙周炎的骨内缺损,6个月时获得了更好的临床和影像学结果^[55]。另一项随机对照双盲临床试验发现,对于Ⅱ度根分叉病变,联合应用1%褪黑素与PRF的治疗方案,在牙周组织内显示出

具有统计学意义的骨充填效果^[56]。同时,该方案在降低PD、根分叉水平向PD,以及增加CAL方面效果更佳。

四、结论

1. 材料优缺点与疗效差异:自体骨作为当前的“金标准”,其单独应用或与各种骨替代材料联合使用仍是优选,同种异体骨、 β -TCP和BAG等具有骨诱导特性的材料与支架性材料联合应用也是较好的选择。在口腔组织再生领域,生物制剂被定义为^[57]:特指一类具有特定生物学效能的治疗制剂,其通过调节细胞活性或分子信号通路,促进受损组织的再生修复过程,包括干细胞、基因治疗制剂、自体血液衍生物(PRP、PRF和CGF),以及具有生物活性的各类生长因子,如本文所提及的BMP、PDGF、FGF和EMD。在美国牙周病学会最佳证据共识框架下,一项关于生物制剂治疗牙周骨下缺损的系统性综述及荟萃分析得出了重要结论,相较于单纯骨移植的单一疗法,“生物制剂+骨移植”的联合治疗方案展现出更优疗效^[58]。此外,“自体血液衍生物+诱导成骨类药物”组合,相较于单一应用,能显著改善骨下缺损治疗术后的关键指标,包括PD、CAL及影像学骨填充效果^[59]。

不同类型的骨移植材料及生物制剂对牙周治疗的最终疗效也具有显著影响。例如在牙周骨下缺损疗效对比中发现,同种异体骨和异种骨移植材料在临床骨增量效果上显著优于合成材料和自体骨移植材料,rhPDGF-BB和PRF在牙龈边缘稳定性及影像学骨填充、骨增量方面优于EMD和PRP^[36]。

基于牙周组织再生,各植骨材料及生物制剂均存在各自的优缺点。本文对植骨材料及生物制剂的来源、优缺点、成骨特性、研究阶段和临床研究类型已进行总结,并根据Cochrane分级系统进行循证医学证据等级评分(表1~4)。

2. 临床实践指导:在实际工作中,常根据移植材料的特性、局部环境和手术目的等多因素考量(表5、图1)。涉及前牙美学区骨增量如前牙即刻种植手术和PRCS,以及需要构建稳固空间结构的GBR和上颌窦提升术,通常植入异种骨或人工合成HA等替代率低的植骨材料以长期支撑维持骨轮廓,而对于需要分阶段植骨的手术则需应用富含自体松质骨或同种异体骨等成骨质量佳、血管活性高、替代率高的植骨材料。在牙周再生治疗中,针对一壁型骨缺损和Ⅱ类根分叉病变等非包容性骨

表1 自体骨及自体牙本质移植材料特性

移植物类型	来源	优点	缺点	成骨特性	研究阶段	研究类型	循证医学证据等级
自体骨	患者本身(口内供区: 下颌骨颊部、下颌升支部和上颌结节等;口外供区:髂骨、颅骨等)	无免疫原性反应和疾病传播	来源有限、增加创伤、供区并发症和愈合早期吸收快	骨传导性、骨诱导性和骨再生性	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级
自体松质骨	-	骨源性生长因子较多、良好的血管形成和抗感染能力	空间维持能力较弱、容易被吸收	高骨传导性、高骨诱导性和高骨再生性	临床广泛应用	-	-
自体皮质骨	-	提供结构支撑和机械稳定性	重塑时间长	低骨传导性、低骨诱导性和低骨再生性	临床广泛应用	-	-
自体牙本质移植材料	自体牙	与自体皮质骨相似的晶体结构和钙磷溶解量、成骨效果良好、免疫反应和感染风险较低	获取来源有限	骨传导性和骨诱导性	临床试验初期	随机对照 临床试验	1级

注:-为无内容。

表2 同种异体骨及异种骨特性

移植物类型	来源	优点	缺点	成骨特性	类似材料	研究阶段	研究类型	循证医学证据等级
同种异体骨	同一物种的不同供体	成骨再生潜能好、再生区域血运重建	免疫反应、感染和疾病传播风险较高	骨传导性、骨诱导性	-	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级
新鲜冷冻骨	-	常包含松质骨部分,具备良好的骨传导和骨诱导潜力	免疫反应、感染和疾病传播风险较高	高骨传导性、低骨诱导性	冻干骨	-	-	-
脱矿冻干骨	-	含有生长因子、免疫原性低	不同批次之间生长因子含量不同、机械强度差	低骨传导性、低骨诱导性	-	-	-	-
异种骨	牛骨、猪骨、马骨、珊瑚碳酸钙、藻类	与人类骨骼成分相同,生物力学特性与骨骼相同	宿主免疫反应和疾病传播风险	高骨传导性、低骨诱导性	-	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级

注:-为无内容。

表3 人工合成材料特性

移植物类型	优点	缺点	成骨特性	研究阶段	研究类型	循证医学证据等级
羟基磷灰石	生物相容性好,拉伸强度较高	吸收缓慢	低骨传导性	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级
β-磷酸三钙	在成分上与骨骼最相似,被称为合成移植物的“黄金标准”。	降解不可预测、吸收快	低骨传导性、低骨诱导性	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级
双相磷酸钙	成分与骨组织高度相似、颗粒内聚特性优异	机械强度一般、塑形难度较大	中等骨传导性	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级
硫酸钙	生物相容性高、自凝强度好、可吸收性、成本低、易于制备	机械强度差、吸收速率快	低骨传导性	临床试验初期	随机对照 临床试验	1级
生物活性玻璃陶瓷	抗菌功效、有效促进牙周组织与骨组织结合、刺激成骨细胞活性、生物相容性高	韧性和机械强度较低	低骨传导性、骨诱导性	临床广泛应用	随机对照 临床试验	1级

表4 生物制剂及诱导成骨类药物特性

移植物类型	来源	优点	缺点	成骨特性	类似材料	研究阶段	研究类型	循证医学证据等级
生物制剂	自体血或动物基质提取、基因工程技术重组等方式	促进组织愈合与再生、生物相容性高	在体内的长期疗效及安全性仍需进一步研究	骨传导性、骨诱导性	-	-	-	-
富血小板血浆	自体血	早期快速释放生长因子	外源性添加物可能引起免疫和感染反应	中等骨诱导性	-	临床广泛应用	随机对照临床试验	1级
富血小板纤维蛋白	自体血	细胞因子种类呈现更显著的多样性特征	对硬组织修复的具体作用机制仍缺乏足够的研究数据支持	高骨诱导性	浓缩生长因子	临床广泛应用	随机对照临床试验	1级
血小板源性生长因子(PDGF)	通过基因工程技术生产重组PDGF	增强牙周膜干细胞和牙槽骨细胞的增殖和趋化性,实现牙周组织再生	获取费用较高	低骨诱导性	-	临床广泛应用	随机对照临床试验	1级
骨形成蛋白	从牛骨基质、人牙基质中提取	具备诱导骨和软骨形成能力、有效促进牙周组织再生	可能会对骨形成过程产生负面影响并存在术后牙根吸收	低骨传导性(有胶原蛋白载体)、低骨诱导性	-	临床试验初期	随机对照临床试验	1级
碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)	通过基因工程技术,制备重组人bFGF	能有效促进软骨和牙周膜干细胞的增殖、迁移和分化	体内半衰期短、酸性环境稳定性差	低骨诱导性	-	临床试验初期	随机对照临床试验	1级
釉基质蛋白衍生物	猪牙釉质层提取纯化	促进牙周组织再生	国内尚未上市,价格较高,来源有限	中等骨诱导性	-	临床广泛应用	随机对照临床试验	1级
诱导成骨类药物	药物	促进骨合成和代谢,改善骨缺损	多处于研究阶段,还需要长期观察	骨诱导性	-	临床试验初期	随机对照临床试验	1级

注:-为无内容。

表5 移植物选择的临床考量因素

局部环境和手术目的	需具备的移植物特性	推荐的移植材料	循证医学证据等级
美学区骨增量/需要构建稳固空间结构	空间维持、低替代率	异种骨/人工合成材料	1级
需要分阶段植骨的手术	成骨质量佳、血管活性高、高替代率	自体骨/同种异体骨	1级
针对一壁型骨缺损和Ⅱ类根分叉病变等牙周再生手术	早期空间维持、合适的骨替代率、促进牙周再生	异种骨/同种异体骨/生物制剂/诱导成骨类药物	1级
创口愈合不良者、复杂骨缺损病例、手术视野受限区域、美学敏感区域及既往治疗失败病例	更具生物活性、改善局部环境、促进受损组织再生修复	生物制剂+植骨材料联合疗法	1级

缺损,骨移植材料的选择需优先考虑空间维持能力及合适的骨替代率,原因在于残留的移植物可能阻碍牙周组织长期再生,且在继发感染时难以提供有效防御^[60]。此外,一份临床实践指南建议,生物制剂可在以下情况作为常规治疗的增效选择:创口愈合不良患者、复杂骨缺损病例、手术视野受限区域、

美学敏感区域及既往治疗失败病例^[61]。

3. 当前进展与未来研究方向:生物材料需要被加工成合适的支架才能发挥其功能,这种支架可提供仿生微环境,用以引导牙周组织的修复与再生。而牙槽骨-牙周膜纤维-牙骨质复合物本身的多层级结构使得支架的设计变得十分复杂。目前,骨替

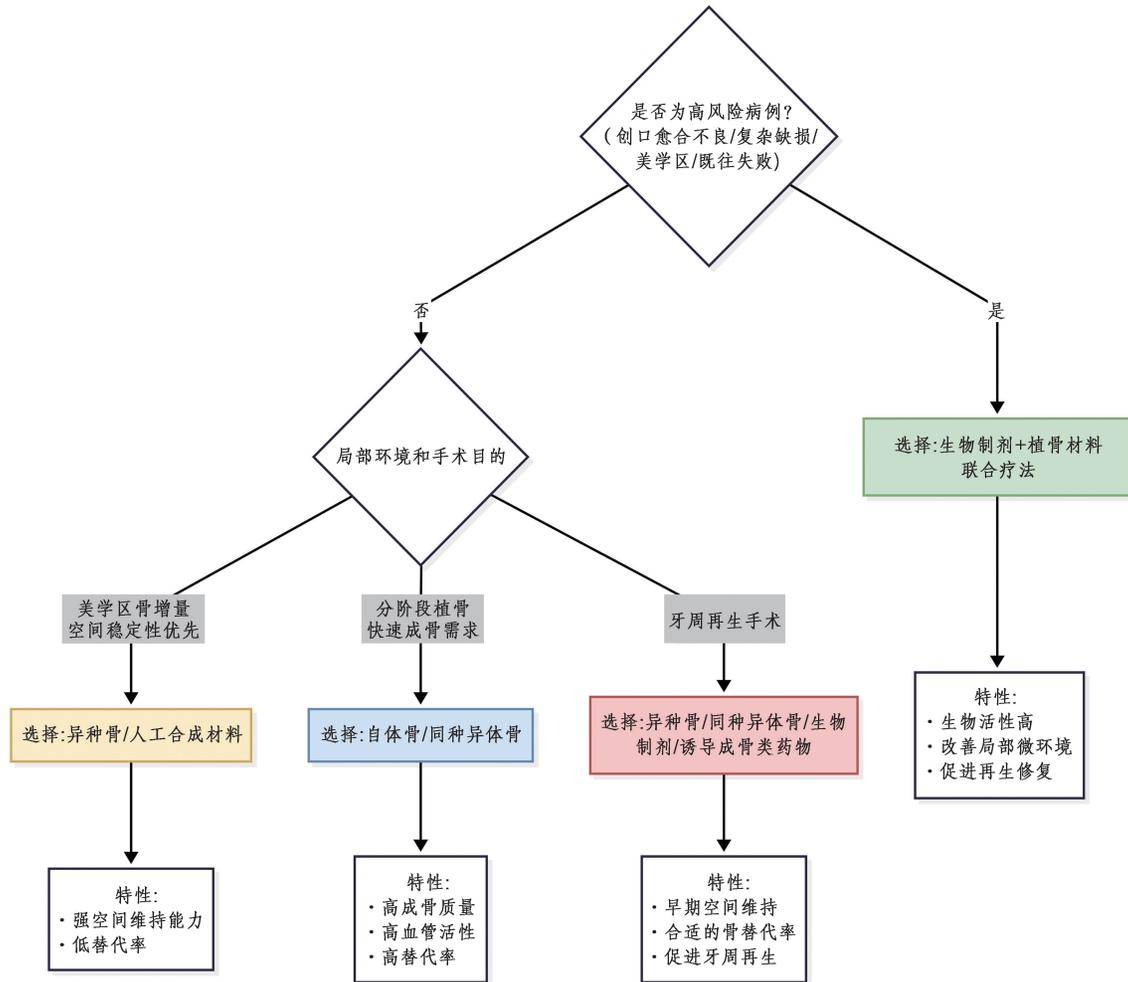


图1 移植骨选择决策图

代材料的可塑性改良已取得显著突破,其核心在于利用先进生物制造技术提升材料的生物活性和结构适配性^[62]。

近20年来,电纺丝技术(Electrospinning)——即利用高压静电场将聚合物溶液或熔体纺制成纳米纤维支架或膜的方法在牙周再生领域得到了广泛应用。这种纳米纤维膜的高比表面积,能吸附更多蛋白质,同时也为细胞受体提供了更多结合位点,通过将生物活性因子及植骨材料整合到电纺支架中,该技术能够有效引导牙周韧带、牙骨质和牙槽骨的再生^[63]。

水凝胶作为生物制造的关键材料之一,因其制备简便、成本低廉、生物相容性好及具备持续药物释放能力等独特优势,已被广泛用作组织工程支架和药物递送载体。其中,可注射热敏水凝胶尤为适用于牙周再生领域,其预凝胶溶液可通过微创注射方式,能精准填充牙周炎导致的各种形态不规则、微小骨缺损腔隙^[64]。

三维(three-dimension, 3D)打印能精准调控支架的形状和孔隙率,为骨替代材料的精准适配与个性化修复提供强大支撑。例如,利用该技术已能基于BCP等材料,精确构建符合个性化骨缺损形态的修复体。与此同时,3D打印技术在GBR领域的应用进一步拓展至个性化钛网的制造。这类钛网的设计能够有效规避重要神经和血管,为提升骨缺损重建的精确性、提供充足的植骨空间并降低膜暴露风险提供了重要保障。结合数字化动态导航系统,更可实现亚毫米级的精准植入定位,从而极大提升了骨替代材料的整体临床应用价值。

但是,现有材料仍面临机械强度不足、成骨转化率低及降解周期不可控等缺陷。针对这些问题,未来需进一步研究3D打印、个性化钛网及生长因子支架载体等精准治疗技术,大力发展多功能、多相生物材料支架以实现时空可控的药物和(或)生长因子递送,加快药物重新定位,开发兼具高可塑性与生物活性的新型材料。我们期待未来的植骨材

料不仅具备更好的成骨性能和易操作性,还能通过智能仿生设计实现精准再生,从而突破复杂骨缺损修复的临床瓶颈。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu J, Ruan J, Weir MD, et al. Periodontal bone - ligament - cementum regeneration via scaffolds and stem cells [J]. *Cells*, 2019,8(6):537. DOI:10.3390/cells8060537.
- [2] Ni C, Zhou J, Kong N, et al. Gold nanoparticles modulate the crosstalk between macrophages and periodontal ligament cells for periodontitis treatment [J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 115 - 132. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.03.039.
- [3] Elango J, Selvaganapathy PR, Lazzari G, et al. Biomimetic collagen - sodium alginate - titanium oxide (TiO₂) 3D matrix supports differentiated periodontal ligament fibroblasts growth for periodontal tissue regeneration [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163:9-18. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.06.173.
- [4] 赵海礁,潘亚萍.重度牙周炎患者牙槽骨丧失特点及后期种植治疗的考量 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2023,58(3):298-304. DOI:10.3760/cma.j.cn112144-20230109-00009.
- [5] Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, et al. Bone grafts: Which is the ideal biomaterial? [J]. *J Clin Periodontol*, 2019,46(Suppl 21):92-102. DOI:10.1111/jcpe.13058.
- [6] McKenna GJ, Gjengedal H, Harkin J, et al. Effect of autogenous bone graft site on dental implant survival and donor site complications: A systematic review and Meta - analysis [J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2022, 22(3):101731. DOI:10.1016/j.jebdp.2022.101731.
- [7] Alshujaa B, Talmac AC, Altindal D, et al. Clinical and radiographic evaluation of the use of PRF, CGF, and autogenous bone in the treatment of periodontal intrabony defects: Treatment of periodontal defect by using autologous products [J]. *J Periodontol*, 2024, 95(8):729-739. DOI:10.1002/JPER.23-0481.
- [8] Moukrioti J, Al-Nawas B, Kreisler M. Evaluation of the split bone technique for lateral ridge augmentation: A retrospective case-control study [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2019, 34(5):1152-1160. DOI:10.11607/jomi.7470.
- [9] Kim YK, Kim SG, Yun PY, et al. Autogenous teeth used for bone grafting: A comparison with traditional grafting materials [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014, 117(1):e39-e45. DOI:10.1016/j.oooo.2012.04.018.
- [10] Santos A, Botelho J, Machado V, et al. Autogenous mineralized dentin versus xenograft granules in ridge preservation for delayed implantation in post - extraction sites: A randomized controlled clinical trial with an 18 months follow-up [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2021,32(8):905-915. DOI:10.1111/clr.13765.
- [11] Zhang R, Ruangsawasdi N, Pumpaluk P, et al. Bone regeneration property of tooth-derived bone substitute prepared chairside for periodontal bone defects: An experimental study [J]. *BMC Oral Health*, 2023,23(1):863. DOI:10.1186/s12903-023-03582-y.
- [12] Schwarz F, Golubovic V, Becker K, et al. Extracted tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation: A proof-of-concept study [J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(4):345-353. DOI:10.1111/jcpe.12481.
- [13] Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, et al. Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh - frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2014, 25(2):226-233. DOI:10.1111/clr.12107.
- [14] Dias RR, Sehn FP, de Santana ST, et al. Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016,27(1):39-46. DOI:10.1111/clr.12509.
- [15] Kothiwale S, Bhimani R, Kaderi M, et al. Comparative study of DFDBA and FDBA block grafts in combination with chorion membrane for the treatment of periodontal intra-bony defects at 12 months post surgery [J]. *Cell Tissue Bank*, 2019. DOI:10.1007/s10561-018-09744-5.
- [16] Kungvarnchaikul I, Subbalekha K, Sindhavajiva PR, et al. Deproteinized bovine bone and freeze - dried bone allograft in sinus floor augmentation: A randomized controlled trial [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2023, 25(2):343-351. DOI:10.1111/cid.13179.
- [17] Alshoiby MM, Fawzy El - Sayed KM, Elbattawy W, et al. Injectable platelet - rich fibrin with demineralized freeze - dried bone allograft compared to demineralized freeze - dried bone allograft in intrabony defects of patients with stage - III periodontitis: A randomized controlled clinical trial [J]. *Clin Oral Investig*, 2023,27(7):3457-3467. DOI:10.1007/s00784-023-04954-y.
- [18] Borg TD, Mealey BL. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized - demineralized freeze - dried bone allograft: A randomized controlled clinical trial [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(3):348-355. DOI:10.1902/jop.2014.140483.
- [19] Kim H, Han HS, Ghanaati S, et al. Alveolar ridge preservation using a collagenated xenograft: A randomized clinical trial [J]. *Int Dent J*, 2025, 75(2):1155-1164. DOI:10.1016/j.identj.2024.07.015.
- [20] Oh S, Chung SH, Han JY. Periodontal regenerative therapy in endo-periodontal lesions: A retrospective study over 5 years [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2019,49(2):90-104. DOI:10.5051/jpis.2019.49.2.90.
- [21] Lee JH, Jeong SN. Long - term stability of adjunctive use of enamel matrix protein derivative on porcine-derived xenograft for the treatment of one-wall intrabony defects: A 4-year extended follow - up of a randomized controlled trial [J]. *J Periodontol*, 2022,93(2):229-236. DOI:10.1002/JPER.21-0254.
- [22] Kim CS, Choi SH, Cho KS, et al. Periodontal healing in one-

- wall intra - bony defects in dogs following implantation of autogenous bone or a coral - derived biomaterial [J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(6) : 583-589. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00729.x.
- [23] Bista S, Adhikari K, Baniya BK. Comparative evaluation of hydroxyapatite bone alloplast with combination bone alloplast (hydroxyapatite and β - tricalcium phosphate) in Grade II mandibular furcation involvements [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2022, 20(2) : 510 - 516. DOI: 10.33314/jnhrc.v20i02.3796.
- [24] Dewi AH, Ana ID. The use of hydroxyapatite bone substitute grafting for alveolar ridge preservation, sinus augmentation, and periodontal bone defect: A systematic review [J]. *Heliyon*, 2018, 4(10):e00884. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00884.
- [25] Liu CC, Solderer A, Heumann C, et al. Tricalcium phosphate (-containing) biomaterials in the treatment of periodontal infra-bony defects: A systematic review and Meta - analysis [J]. *J Dent*, 2021, 114: 103812. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103812.
- [26] Klimecs V, Grishulonoks A, Salma I, et al. Bone loss around dental implants 5 years after implantation of biphasic calcium phosphate (HAp/ β TCP) granules [J]. *J Healthc Eng*, 2018; 4804902. DOI: 10.1155/2018/4804902.
- [27] Rattanpornsompong K, Rattanaprakul K, Prachanukoon S, et al. Influence of alloplastic materials, biologics, and their combinations, along with defect characteristics, on short-term intrabony defect surgical treatment outcomes: A systematic review and network meta-analysis [J]. *BMC Oral Health*, 2025, 25(1):413. DOI: 10.1186/s12903-025-05782-0.
- [28] Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: A review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management [J]. *J Tissue Eng*, 2018, 9: 2041731418776819. DOI: 10.1177/2041731418776819.
- [29] Mohammed AA, Elsherbini AM, Ibrahim FM, et al. Biological effect of the nanocrystalline calcium sulfate bone graft in the periodontal regeneration [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2021, 11(1) : 47-52. DOI: 10.1016/j.jobcr.2020.10.012.
- [30] Pal PC, Bali A, Boyapati R, et al. Regenerative potential of biphasic calcium phosphate and enamel matrix derivatives in the treatment of isolated interproximal intrabony defects: A randomized controlled trial [J]. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39(4) : 322-331. DOI: 10.12701/jyms.2022.00325.
- [31] Cannillo V, Salvatori R, Bergamini S, et al. Bioactive glasses in periodontal regeneration: Existing strategies and future prospects—A literature review [J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(6) : 2194. DOI: 10.3390/ma15062194.
- [32] Saleem M, Pisani F, Zahid FM, et al. Adjunctive platelet-rich plasma (PRP) in intrabony regenerative treatment: A systematic review and RCT's Meta - analysis [J]. *Stem Cells Int*, 2018; 9594235. DOI: 10.1155/2018/9594235.
- [33] Pham TAV. Intrabony defect treatment with platelet-rich fibrin, guided tissue regeneration and open - flap debridement: A randomized controlled trial [J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2021, 21(3) : 101545. DOI: 10.1016/j.jebdp.2021.101545.
- [34] 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.
- [35] 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): 370. DOI: 10.3390/biology9110370.
- [36] Tavelli L, Chen CJ, Barootchi S, et al. Efficacy of biologics for the treatment of periodontal infrabony defects: An American Academy of Periodontology best evidence systematic review and network Meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2022, 93(12) : 1803 - 1826. DOI: 10.1002/JPER.22-0120.
- [37] Khehra A, Chen CY, Kim DM. The long - term success of periodontal regeneration: A 10-year follow-up case report [J]. *Quintessence Int*, 2023, 54(10) : 802 - 807. DOI: 10.3290/j.qi.b4240197.
- [38] Li F, Yu F, Xu X, et al. Evaluation of recombinant human FGF-2 and PDGF-BB in periodontal regeneration: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) : 65. DOI: 10.1038/s41598-017-00113-y.
- [39] Pranathi V, Koduganti RR, Muthyala S, et al. Evaluation of biomaterials in periodontal regeneration: A literature review [J]. *Cureus*, 2024, 16(12) : e75618. DOI: 10.7759/cureus.75618.
- [40] Lee E, Moy A, Nguyen T, et al. The effect of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) on volumetric and histometric outcomes for peri-implant defects in the animal model: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2023, 38(4) : 651-666. DOI: 10.11607/jomi.10027.
- [41] Freitas RMD, Spin - Neto R, Marcantonio Junior E, et al. Alveolar ridge and maxillary sinus augmentation using rhBMP-2: A systematic review [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2015, 17(Suppl 1) : e192-e201. DOI: 10.1111/cid.12156.
- [42] Kao DWK, Kubota A, Nevins M, et al. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation [J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2012, 32(1) : 61-67.
- [43] Kang W, Liang Q, Du L, et al. Sequential application of bFGF and BMP - 2 facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. *J Periodontol Res*, 2019, 54(4) : 424-434. DOI: 10.1111/jre.12644.
- [44] Yoshinuma N, Koshi R, Kawamoto K, et al. Periodontal regeneration with 0.3% basic fibroblast growth factor (FGF-2) for a patient with aggressive periodontitis: A case report [J]. *J Oral Sci*, 2016, 58(1) : 137-140. DOI: 10.2334/josnusd.58.137.
- [45] Rambhia KJ, Sun H, Feng K, et al. Nanofibrous 3D scaffolds capable of individually controlled BMP and FGF release for the

- regulation of bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2024, 190: 50-63. DOI:10.1016/j.actbio.2024.10.044.
- [46] Matsuura T, Mikami R, Mizutani K, et al. Assessment of bone defect morphology for the adjunctive use of bone grafting combined with enamel matrix derivative: A 3-year cohort study [J]. *J Periodontol*, 2024, 95(9): 809-820. DOI:10.1002/JPER.23-0538.
- [47] Fan L, Wu D. Enamel matrix derivatives for periodontal regeneration: Recent developments and future perspectives [J]. *J Healthc Eng*, 2022;8661690. DOI:10.1155/2022/8661690.
- [48] Apicella A, Heunemann P, Dejece L, et al. Scaffold requirements for periodontal regeneration with enamel matrix derivative proteins [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 156: 221-226. DOI:10.1016/j.colsurfb.2017.05.013.
- [49] Wang CZ, Wang YH, Lin CW, et al. Combination of a bioceramic scaffold and simvastatin nanoparticles as a synthetic alternative to autologous bone grafting [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4099. DOI:10.3390/ijms19124099.
- [50] Gautam K, Kapoor A, Mathur S, et al. Comparative evaluation of autogenous bone graft and autologous platelet-rich fibrin with and without 1.2 mg in situ rosuvastatin gel in the surgical treatment of intrabony defect in chronic periodontitis patients [J]. *Contemp Clin Dent*, 2022, 13(1): 69-77. DOI:10.4103/ccd.ccd_740_20.
- [51] Swami RK, Kolte AP, Kolte RA. Clinico-radiographic comparative evaluation of 1% metformin gel plus platelet-rich fibrin over platelet-rich fibrin alone in the treatment of Grade II furcation defects: A randomized controlled double-blind clinical trial [J]. *J Periodontol*, 2022, 93(5): 644-655. DOI:10.1002/JPER.21-0233.
- [52] Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, et al. Efficacy of varying concentrations of subgingivally delivered metformin in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial [J]. *J Periodontol*, 2013, 84(2): 212-220. DOI:10.1902/jop.2012.120025.
- [53] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(25): 2396-2405. DOI:10.1056/NEJMoa1005361.
- [54] Tinto M, Sartori M, Pizzi I, et al. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study [J]. *J Periodontol Res*, 2020, 55(1): 61-67. DOI:10.1111/jre.12686.
- [55] Gonde NP, Rathod SR, Kolte AP. Comparative evaluation of 1% melatonin gel in the treatment of intrabony defect: A randomized controlled clinical trial [J]. *J Periodontol*, 2022, 93(12): 1878-1888. DOI:10.1002/JPER.21-0515.
- [56] Dhande SK, Rathod SR, Kolte AP, et al. Clinicrodiographic comparative evaluation of 1% melatonin gel plus platelet-rich fibrin over platelet-rich fibrin alone in treatment of Grade II furcation defects: A randomized controlled double-blind clinical trial [J]. *J Periodontol*, 2024, 95(8): 707-717. DOI:10.1002/JPER.23-0282.
- [57] Chambrone L, Avila-Ortiz G, Valenzuela FSG. Tissues: Critical issues in periodontal and implant-related plastic and reconstructive surgery [M]. 2022. https://www.researchgate.net/publication/360862365_Tissues_Critical_Issues_in_Periodontal_and_Implant-Related_Plastic_and_Reconstructive_Surgery.
- [58] Avila-Ortiz G, Ambruster J, Barootchi S, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the use of biologics in clinical practice [J]. *J Periodontol*, 2022, 93(12): 1763-1770. DOI:10.1002/JPER.23-0282.
- [59] Miron RJ, Moraschini V, Estrin N, et al. Autogenous platelet concentrates for treatment of intrabony defects: A systematic review with Meta-analysis [J]. *Periodontol 2000*, 2025, 97(1): 153-190. DOI:10.1111/prd.12598.
- [60] Fukuba S, Okada M, Nohara K, et al. Alloplastic bone substitutes for periodontal and bone regeneration in dentistry: Current status and prospects [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(5): 1096. DOI:10.3390/ma14051096.
- [61] Lee JY, Na HJ, Kim HM, et al. Comparative study of rhPDGF-BB plus equine-derived bone matrix versus rhPDGF-BB plus β -TCP in the treatment of periodontal defects [J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2017, 37(6): 825-832. DOI:10.11607/prd.3401.
- [62] Deng Y, Liang Y, Liu X. Biomaterials for periodontal regeneration [J]. *Dent Clin North Am*, 2022, 66(4): 659-672. DOI:10.1016/j.cden.2022.05.011.
- [63] Aytac Z, Dubey N, Daghreya A, et al. Innovations in craniofacial bone and periodontal tissue engineering: From electrospinning to converged biofabrication [J]. *Int Mater Rev*, 2022, 67(4): 347-384. DOI:10.1080/09506608.2021.1946236.
- [64] Wang W, Zhang G, Wang Y, et al. An injectable and thermosensitive hydrogel with nano-aided NIR-II phototherapeutic and chemical effects for periodontal antibacteria and bone regeneration [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 367. DOI:10.1186/s12951-023-02124-6.

(收稿日期:2025-04-14)

(本文编辑:王嫚)