



专家介绍:

李春年,2002年7月毕业于河北医科大学口腔医学专业,2009年6月于河北医科大学获得口腔临床医学硕士学位。河北医科大学口腔医院牙体牙髓科主任,主任医师、教授、硕士研究生导师。现担任中华口腔医学会牙体牙髓病学专业委员会委员;中华口腔医学会口腔药专业委员会委员;河北省“三三三人才工程”人选;河北省口腔医学会理事;河北省口腔医学会牙体牙髓学专业委员会候任主任委员;河北省健康学会理事;河北省健康学会口腔健康管理分会委员;河北医科大学学术委员会口腔医学分会委员;河北医科大学口腔内科学科副主任。承担河北省、厅级科研项目20余项,获河北省中医药学会科技进步一等奖1项、二等奖1项,河北省医学会科技进步二等奖4项;在国家级、省级刊物发表科研论文60余篇;主要从事牙体牙髓病和牙周病的常见病、多发病和疑难病的诊治工作,擅长龋病、牙髓病和根尖周病的诊断与系统治疗,牙体牙髓方面的疑难疾病,显微根管治疗技术;前牙美学修复、嵌体修复等治疗。

## TGF- $\beta$ 1、iRoot BP Plus 对盖髓效果影响的实验研究

许明明,麦天倩,郝君玲,李春年\*

(河北医科大学口腔医院口腔内科,河北省口腔医学重点实验室,河北省口腔疾病临床医学研究中心,河北 石家庄 050017)

**[摘要]** 目的 探讨转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)和 iRoot BP Plus 联合盖髓的可行性,以期为提高活髓保存成功率提供实验参考。方法 获取4周龄雄性SD大鼠的上、下颌第一磨牙共40颗,截根,保留第一磨牙牙冠及冠髓组织,随机分为4组进行盖髓:对照组、iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组、iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组。将盖髓术后的实验牙样本移植入6周龄雌性BALB/c裸鼠背部两侧的囊袋中。培养6周后,处死裸鼠并取出样本,进行HE染色,分析评价样本牙髓炎症反应程度和修复性牙本质或矿化组织形成情况;免疫组织化学检测牙本质基质蛋白1(dentin matrix protein 1, DMP-1)在成牙本质细胞中的表达情况。结果 iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组、iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组牙髓炎症反应程度、修复性牙本质或矿化组织形成程度优于对照组( $P < 0.05$ );iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组修复性牙本质或矿化组织形成程度明显优于 iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组( $P < 0.05$ )。iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组、iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组 DMP-1 在成牙本质细胞中的表达明显强于对照组,iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组 DMP-1 在成牙本质细胞中的表达明显强于 iRoot BP Plus 组和 TGF- $\beta$ 1 组( $P < 0.05$ )。结论 iRoot BP Plus、TGF- $\beta$ 1 均能促进修复性牙本质或矿化组织的形成,iRoot BP Plus 与 TGF- $\beta$ 1 联合应用于直接盖髓术时,形成修复性牙本质或矿化组织的能力优于单独使用 iRoot BP Plus 或 TGF- $\beta$ 1。

**[关键词]** 牙髓复盖术;转化生长因子 $\beta$ 1;iRoot BP Plus doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.10.015

**[中图分类号]** R781.05 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)10-1219-07

### Experimental study of the effect of TGF- $\beta$ 1 and iRoot BP Plus on pulp capping

XU Ming-ming, MAI Tian-qian, HAO Jun-ling, LI Chun-nian\*

(Department of Oral Medicine, Hospital of Stomatology of Hebei Medical University, Hebei Provincial Key Laboratory of Stomatology, Hebei Provincial Clinical Medical Research Center for Oral Diseases, Shijiazhuang 050017, China)

[收稿日期]2023-06-20

[基金项目]河北省政府资助临床优秀人才项目(361029);河北省省级科技计划资助(20377761D);河北省医学科学重点研究课题计划(20210047)

[作者简介]许明明(1997-),女,安徽合肥人,河北医科大学口腔医院医师,医学硕士,从事口腔内科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:lichunlian@163.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the feasibility of transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) combined with iRoot BP Plus for pulp capping, so as to provide experimental reference for improving the success rate of vital pulp preservation. **Methods** A total of 40 upper and mandibular first molars of 4-week-old male SD rats were obtained, their roots were cut off, and the crown and crown pulp tissues of the first molar were retained. They were randomly divided into four groups for pulp capping: the control group, iRoot BP Plus group, TGF- $\beta 1$  group, and iRoot BP Plus+TGF- $\beta 1$  group. The experimental teeth after pulp capping were transplanted into the back pockets of 6-week-old male BALB/C nude mice. At 6 weeks after culture, the nude mice were killed and the samples were stained with HE to evaluate the degree of pulpal inflammation and the formation of reparative dentin or mineralized tissue. The expression of dentin matrix protein 1 (DMP-1) in odontoblasts was detected by immunohistochemistry. **Results** The degree of pulp inflammation and the formation of reparative dentin or mineralized tissue in iRoot BP Plus group, TGF- $\beta 1$  group, and iRoot BP Plus+TGF- $\beta 1$  group were better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The degree of formation of reparative dentin or mineralized tissue in iRoot BP Plus+TGF- $\beta 1$  group was significantly higher than that in iRoot BP Plus group and TGF- $\beta 1$  group ( $P < 0.05$ ). The expression of DMP-1 in odontoblasts of iRoot BP Plus group, TGF- $\beta 1$  group, and iRoot BP Plus+TGF- $\beta 1$  group was significantly stronger than that of the control group, and the expression of DMP-1 in odontoblasts of iRoot BP Plus+TGF- $\beta 1$  group was significantly stronger than that of iRoot BP Plus group and TGF- $\beta 1$  group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** iRoot BP Plus and TGF- $\beta 1$  can promote the formation of reparative dentin or mineralized tissue. iRoot BP Plus combined with TGF- $\beta 1$  can be used in direct pulp capping, and the ability to form reparative dentin or mineralized tissue was superior to iRoot BP Plus or TGF- $\beta 1$  alone.

**[Key words]** dental pulp capping; transforming growth factor  $\beta 1$ ; iRoot BP Plus

牙髓暴露的主要原因包括龋源性露髓、外伤性露髓和机械性露髓,活髓保存是重要的治疗手段,符合微创治疗的目标和理念。牙髓组织是来源于外间充质,被坚硬牙本质壁所包绕的疏松结缔组织,有着形成、营养、感觉、防御等重要功能,对天然牙的正常行使和长期保存具有重要的临床意义。尤其对于牙根未完全形成的年轻恒牙来说,活髓的保存对根尖孔的封闭、牙齿的正常发育等至关重要。盖髓材料的选择与活髓保存的成功率密切相关,盖髓材料的应用可以有效减轻组织感染和炎症反应,促进修复性牙本质的形成,保存牙髓的正常活力。iRoot BP Plus 是一种硅酸盐生物陶瓷类材料,具有良好的生物相容性、抗菌性和形成羟磷灰石的能力<sup>[1]</sup>。转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 是一种通过细胞间信号转导调节细胞活动的多功能蛋白,它能够调节细胞增殖、分化和形成,在胚胎生长发育、刺激基质分泌、骨再生和重建、免疫抑制调节以及神经系统发育等方面都发挥着重要作用,已广泛应用于组织工程学的研究<sup>[2]</sup>。TGF- $\beta 1$  在调控人牙髓细胞增殖和分化过程中具有重要的作用,促进细胞外基质和矿化组织的形成并直接参与

牙髓组织的损伤修复<sup>[3-4]</sup>。目前 TGF- $\beta 1$  与 iRoot BP Plus 联合应用于直接盖髓术的相关研究报道较少,本实验将 TGF- $\beta 1$  与 iRoot BP Plus 联合应用于直接盖髓,观察并分析牙髓组织炎症反应、修复性牙本质或矿化组织的形成程度,探究 TGF- $\beta 1$  与 iRoot BP Plus 联合应用的可行性及疗效评价。报告如下。

## 1 材料与 方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂和设备 iRoot BP Plus (Innovative BioCeramix 公司,加拿大);牙本质基质蛋白 1(dentin matrix protein 1,DMP-1)抗体(祥泰生物技术公司,常州);石蜡切片机、包埋机(Leica 公司,德国);显微数码照像机(Olympus 公司,日本)。

1.1.2 实验动物 选取健康 4 周龄雄性 SD 大鼠 10 只,体重为(150±10)g,6 周龄雌性 BALB/c 裸鼠 20 只,体重为(25±5)g,置于温度、湿度控制适宜的 SPF 级动物房中饲养。实验动物由北京华阜康生物科技股份有限公司提供。

本实验经河北医科大学口腔医院医学伦理委员

会伦理审查[批准编号:(2020)027]。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 直接盖髓模型的制备** 取6周龄雌性BALB/c裸鼠20只,术前禁食6h,麻醉前对其进行称重,0.5%戊巴比妥钠按照30 mg/kg的比例进行腹腔注射麻醉。取4周龄雄性SD大鼠10只,处死后,从上、下颌骨中分离获取第一磨牙共40颗,无菌PBS缓冲液冲洗3次;无菌手术刀片将磨牙自牙颈部切断,截根,保留第一磨牙牙冠及冠髓组织,随机分为4组进行盖髓:对照组、iRoot BP Plus组、TGF- $\beta$ 1组、iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1组。所有操作均由一名临床经验丰富的医生独立完成。对照组:将胶原蛋白海绵用眼科剪剪至合适大小,浸于无菌PBS缓冲溶液中,当胶原海绵呈现饱和状态时,立刻放置于牙髓组织断面上。iRoot BP Plus组:牙髓

断面处放置约0.05 mm厚度iRoot BP Plus。TGF- $\beta$ 1组:将胶原蛋白海绵用眼科剪剪至合适大小,浸于制备好的100  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1溶液中,当胶原海绵呈现饱和状态时,立刻放置于牙髓组织断面上。iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1组:取0.5 g预混即用型iRoot BP Plus置于无菌模具中,与0.5 mL的100  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1溶液混匀后放置于牙髓组织断面上。

**1.2.2 皮下埋植实验** 在BALB/c裸鼠背部两侧近后腿处皮肤做约5 mm长的横行切口,止血钳钝性分离皮下组织形成左右侧各一个囊袋。每个囊袋中随机植入一个直接盖髓术后的样本(图1,2)。缝合,消毒,标记,待麻醉苏醒后将其继续置于SPF环境中饲养。



图1 裸鼠皮下埋植实验示意图

Figure 1 Schematic diagram of subcutaneous implantation in nude mice

图2 裸鼠皮下埋植实验过程图

Figure 2 Experimental process diagram of subcutaneous implantation in nude mice

**1.2.3 样本采集及切片制作** 培养6周后处死裸鼠并取出样本,固定、脱钙、包埋、切片,进行HE染色及DMP-1阳性表达检测。HE染色图像参考评价标准<sup>[5]</sup>见表1,主要根据牙髓组织炎症反应和矿化组织形成情况对组织学结果进行分级评价,得分1分是最佳结果,得分4分是最差结果。DMP-1阳性表现为显微镜下细胞核呈棕黄色染色,高倍镜下随机选取3个不重复的阳性区域。

**1.3 统计学方法** 应用SPSS 26.0统计软件分析数据。非正态分布计量资料比较采用秩和检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 牙髓炎症反应及矿化组织形成程度组织学评价标准

Table 1 Histological evaluation criteria for pulp inflammation response and degree of mineralized tissue formation

评价得分	定义
牙髓炎症	
1分	无炎症(未见明显炎症细胞浸润)
2分	轻度炎症(少量炎症细胞散在分布)
3分	中度炎症(可见中性粒细胞中度浸润)
4分	重度炎症/脓肿形成(重度反应)及牙髓坏死
修复性牙本质或矿化组织形成	
1分	矿化组织覆盖所有牙髓暴露面
2分	矿化组织覆盖大部分牙髓暴露面( $\geq 50\%$ 露髓区域)
3分	矿化组织覆盖小部分牙髓暴露面( $< 50\%$ 露髓区域)
4分	未形成矿化组织

## 2 结 果

### 2.1 HE 染色

2.1.1 HE 染色观察结果 对照组髓腔内可见极少量不规则钙化物形成,内有成牙本质样细胞,类似骨样牙本质;在原有成牙本质细胞层与牙本质间可见少量类修复性牙本质的矿化基质形成;髓腔内可见较多炎症细胞浸润。iRoot BP Plus 组牙髓断面下方形成一层均质矿化基质,覆盖全部或部分牙髓暴露面,厚度小于 iRoot BP Plus+TGF-β1 组且牙本质小管样没有 iRoot BP Plus+TGF-β1 组形态规整、排列整齐;在原有成牙本质细胞与牙本质间可见一层较厚的均质的类修复性牙本质的矿化基质形

成;无明显炎症细胞浸润。TGF-β1 组髓腔内形成大面积不规则钙化团块相互融合,类似骨样牙本质,覆盖全部或部分牙髓暴露面;在原有成牙本质细胞层与牙本质间的部分区域,可见一层较薄的不规则的类修复性牙本质的矿化基质形成;髓腔内可见少量炎症细胞浸润。iRoot BP Plus+TGF-β1 组牙髓断面下方形成较厚的一层均质矿化基质,覆盖全部牙髓暴露面;该矿化基质表面可见整齐的一层高柱状成牙本质样细胞呈极性排列,成牙本质细胞突起嵌入牙本质小管内,牙本质小管形态规整、排列整齐;在原有成牙本质细胞与牙本质间可见一层较厚的均质的类修复性牙本质的矿化基质形成;无明显炎症细胞浸润(图 3)。

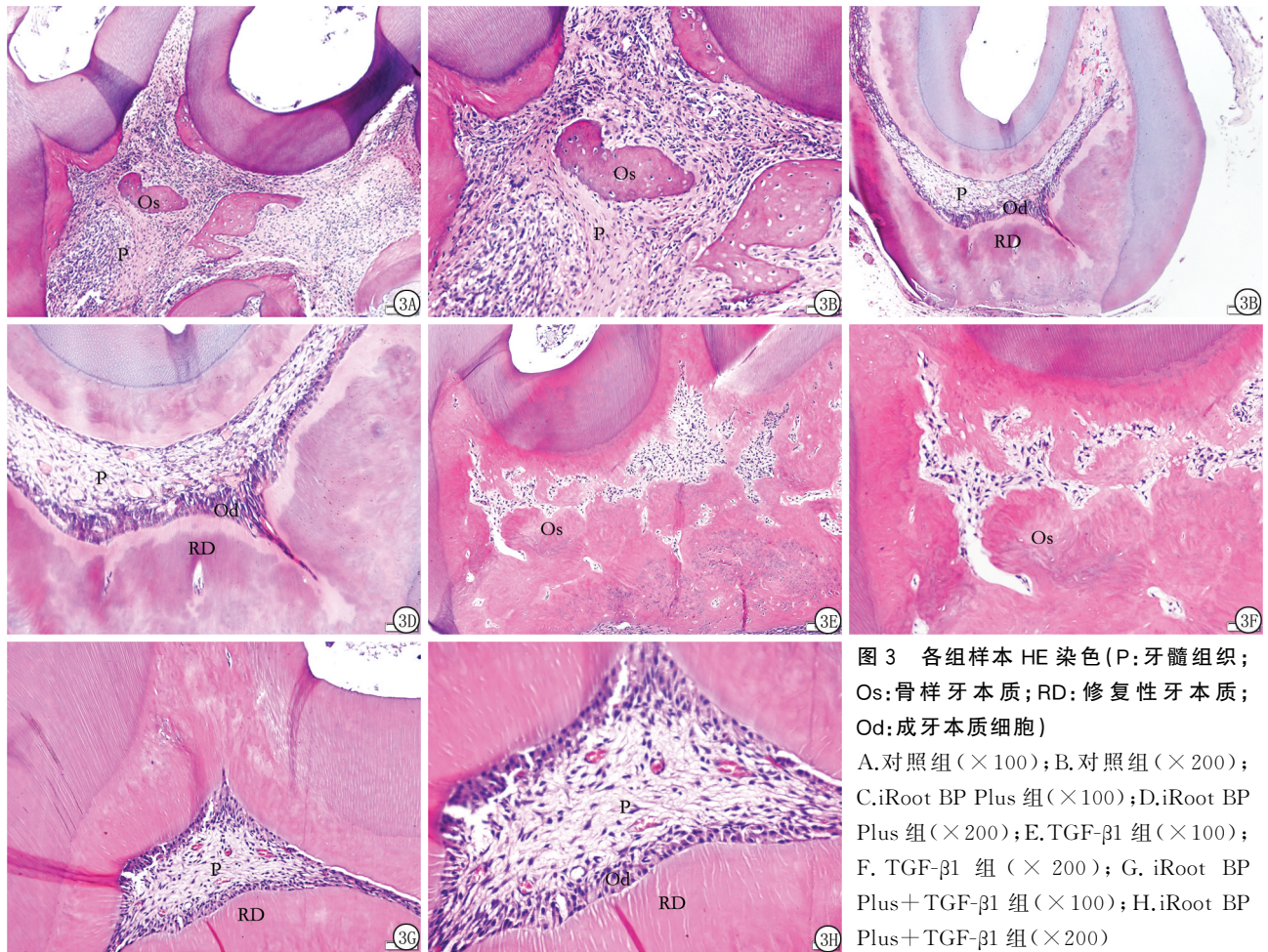


图 3 各组样本 HE 染色(P:牙髓组织; Os:骨样牙本质; RD:修复性牙本质; Od:成牙本质细胞)  
A.对照组(×100);B.对照组(×200);  
C.iRoot BP Plus 组(×100);D.iRoot BP Plus 组(×200);E.TGF-β1 组(×100);  
F.TGF-β1 组(×200);G.iRoot BP Plus+TGF-β1 组(×100);H.iRoot BP Plus+TGF-β1 组(×200)

Figure 3 HE staining of samples in each group (P:pulp; OS:osteodentin; RD:reparative dentin; Od:odontoblasts)

2.1.2 牙髓炎症反应及修复性牙本质或矿化组织形成程度比较 iRoot BP Plus 组、TGF-β1 组、iRoot BP Plus+TGF-β1 组牙髓炎症反应程度和修复性牙本质或矿化组织形成程度明显优于对照组, iRoot BP Plus+TGF-β1 组修复性牙本质或矿化组织形成程度明显优于 iRoot BP Plus 组、TGF-β1 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 DMP-1 阳性表达结果 iRoot BP Plus 组、TGF-β1 组、iRoot BP Plus+TGF-β1 组成牙本质样细胞 DMP-1 的阳性表达明显高于对照组, iRoot BP Plus+TGF-β1 组 DMP-1 阳性表达率明显高于 iRoot BP Plus 组、TGF-β1 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3,图 4。

表2 各组样本牙髓炎症反应及修复性牙本质或矿化组织形成程度比较

Table 2 Comparison of dental pulp inflammation and the degree of restorative dentin or mineralized tissue formation in each group

(n=10, 例数)

组别	牙髓炎症反应				修复性牙本质或硬组织形成程度			
	1分	2分	3分	4分	1分	2分	3分	4分
对照组	0	5	3	2	0	0	3	7
iRoot BP Plus 组	7	2	0	1*	3	4	4	0*
TGF- $\beta$ 1 组	5	3	1	1*	2	4	3	0*
iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1 组	9	1	0	0*	9	1	0	0*# $\Delta$
Hc 值	12.824				24.090			
P 值	<0.001				<0.001			

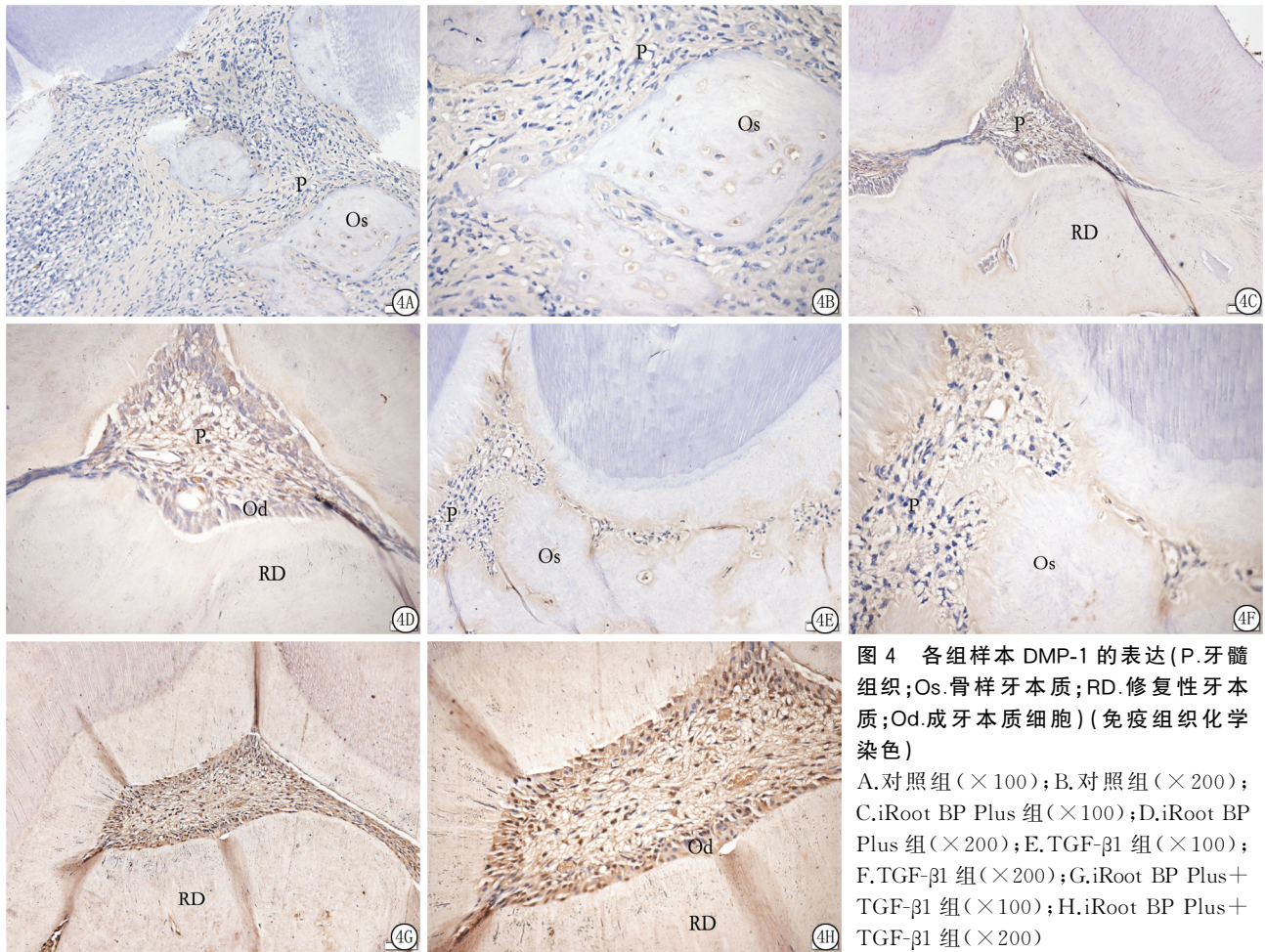
\* P 值<0.05 与对照组比较 # P 值<0.05 与 iRoot BP Plus 组比较  $\Delta$  P 值<0.05 与 TGF- $\beta$ 1 组比较(秩和检验)

图4 各组样本 DMP-1 的表达(P:牙髓组织;Os:骨样牙本质;RD:修复性牙本质;Od:成牙本质细胞)(免疫组织化学染色)

A.对照组( $\times 100$ );B.对照组( $\times 200$ );C.iRoot BP Plus 组( $\times 100$ );D.iRoot BP Plus 组( $\times 200$ );E.TGF- $\beta$ 1 组( $\times 100$ );F.TGF- $\beta$ 1 组( $\times 200$ );G.iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1 组( $\times 100$ );H.iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1 组( $\times 200$ )

Figure 4 The DMP-1 expression of samples in each group (P: pulp; OS: osteodentin; RD: reparative dentin; Od: odontoblasts) (Immunohistochemical staining)

表3 各组样本 DMP-1 比较

Table 3 Comparison of DMP-1 of samples in each group

[n=10, M(QR)]

组别	DMP-1 平均光密度值
对照组	0.121(0.000)
iRoot BP Plus 组	0.167(0.011)*
TGF- $\beta$ 1 组	0.172(0.012)*
iRoot BP Plus+TGF- $\beta$ 1 组	0.230(0.018)*# $\Delta$
Hc 值	34.077
P 值	<0.001

\* P 值&lt;0.05 与对照组比较 # P 值&lt;0.05 与 iRoot BP Plus 组比

较  $\Delta$  P 值<0.05 与 TGF- $\beta$ 1 组比较(秩和检验)

## 3 讨 论

回顾国内外文献和病例报道,许多学者从研究传统的盖髓材料氢氧化钙到以三氧矿物聚合物(mineral trioxide aggregate, MTA), iRoot BP Plus 为代表的性能优越的生物陶瓷类材料,直至近年来大量研究证明了 TGF- $\beta$ 1、骨形态发生蛋白、血管内皮生长因子等<sup>[6]</sup>多种生长因子在诱导牙髓-牙本质

复合体再生的过程中也具有一定的促进作用<sup>[7-8]</sup>。有研究显示,iRoot BP Plus 较 MTA 具有更高的促进人牙髓细胞增殖和形成修复性牙本质的能力<sup>[9]</sup>。牙的发育是上皮与间充质相互作用的复杂过程,TGF- $\beta$ 1 几乎参与牙发育的所有阶段,包括牙胚的发生、组织的成长和牙齿萌出<sup>[10-11]</sup>。Xu 等<sup>[12]</sup>学者观察到早期条件性敲除 TGF- $\beta$ 1 受体基因的小鼠,其牙槽骨量和骨矿物质密度会显著降低。Li 等<sup>[13]</sup>学者将含有 TGF- $\beta$ 1 的多孔壳聚糖膜,用于狗牙髓损伤模型的直接盖髓术中,观察到在穿髓孔表面形成了连续完整的修复性牙本质。由此看来,TGF- $\beta$ 1 对牙髓组织的修复和愈合有着不容小觑的作用。

胶原蛋白海绵是具有胶原生物学功能的新型生物材料,因其疏松多孔的结构、良好的生物相容性和止血性等特点已被广泛应用于组织工程支架材料<sup>[14-15]</sup>。实验中使用胶原蛋白海绵作为载体,使 TGF- $\beta$ 1 及 PBS 溶液能覆盖于牙髓组织表面从而发挥盖髓剂的作用。有文献指出,生物陶瓷类材料可以制造具有特定内部结构和表面性质的微环境,以适应细胞分布、黏附及增殖<sup>[16-17]</sup>,为 iRoot BP Plus 在发挥盖髓剂作用的同时作为 iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组中 TGF- $\beta$ 1 的支架材料提供可能<sup>[18-19]</sup>。

本研究结果显示,TGF- $\beta$ 1 组髓腔内形成大面积不规则钙化团块,类似骨样牙本质,覆盖大部分牙髓暴露面,但无完整的牙本质钙化桥;牙髓炎症反应分级中轻度有 3 例,中度有 1 例,1 例样本观察到有牙髓坏死。推测可能是因为 TGF- $\beta$ 1 复合胶原海绵封闭性较差且代谢速度较快<sup>[20-21]</sup>,不能在 6 周内一直维持最有效的浓度,因而部分样本可有炎症细胞浸润;这与李响等<sup>[22]</sup>的研究结果相似,其发现富血小板纤维蛋白用于直接盖髓术后,牙髓组织可观察到炎症反应,但仍具有较高的诱导硬组织形成的能力。iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组仅观察到 1 例样本牙髓炎症反应分级为轻度,其余均无明显炎症细胞浸润,并可见牙髓断面完全被矿化组织覆盖,在原有牙本质贴近牙髓组织的一侧,可见较厚的均匀连续的修复性牙本质形成可以说明为牙髓的修复或矿化组织的形成提供了更良好的微环境。且 iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组比 iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组形成的修复性牙本质或矿化组织面积更广、更厚且更均匀连续,牙本质小管形态规整、排列规则。说明 iRoot BP Plus + TGF- $\beta$ 1 组比 iRoot BP Plus 组、TGF- $\beta$ 1 组具有更强的成牙本质能力,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。免疫组织化学染色结果显示,iRoot BP Plus 联合 TGF- $\beta$ 1 应用能够更显著地

增强成牙本质样细胞的活性<sup>[23]</sup>,增强了 DMP-1 的表达<sup>[24-25]</sup>。

综上所述,iRoot BP Plus 或 TGF- $\beta$ 1 单独使用均能促进修复性牙本质形成和 DMP-1 的表达,iRoot BP Plus 与 TGF- $\beta$ 1 联合应用形成修复性牙本质的能力更优越。但由于外源性生长因子的生物半衰期短及给药方式的限制,局部应用于体内十分容易被代谢,难以长期维持有效浓度,且价格昂贵等问题,在一定程度上限制了生长因子的临床应用。选择合适的载体来解决外源性生长因子在局部持续稳定发挥作用的问题仍将是将其应用于临床所面对的难题和研究的重点。

#### [参考文献]

- [1] Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, et al. Novel evaluation method of dentin repair by direct pulp capping using high-resolution micro-computed tomography[J]. Clin Oral Invest, 2018, 22(8): 2879-2887.
- [2] David CJ, Massagué J. Contextual determinants of TGF- $\beta$  action in development, immunity and cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(7): 419-435.
- [3] 杨均, 李澎. 转化生长因子  $\beta$  诱导骨髓间充质干细胞分化为半月板纤维软骨细胞[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(15): 2412-2419.
- [4] Melin M, Joffre-Romeas A, Farges JC, et al. Effects of TGF beta1 on dental pulp cells in cultured human tooth slices[J]. J Dental Res, 2000, 79(9): 1689-1696.
- [5] Shi S, Bao ZF, Liu Y, et al. Comparison of in vivo dental pulp responses to capping with iRoot BP Plus and mineral trioxide aggregate[J]. Int Endod J, 2016, 49(2): 154-160.
- [6] Akhlaghi N, Khademi A. Outcomes of vital pulp therapy in permanent teeth with different medicaments based on review of the literature[J]. Dent Res J, 2015, 12(5): 406-417.
- [7] Tziafas D, Kodonas K, Gogos C, et al. Denti-nepulp tissue engineering in miniature swine teeth by set calcium silicate containing bioactive molecules[J]. Arch Oral Biol, 2017, 73: 230-236.
- [8] Chakka L, Vislislis J, Vidal C, et al. Application of BMP-2/FGF-2 gene-activated scaffolds for dental pulp capping[J]. Clin Oral Investig, 2020, 24(12): 4427-4437.
- [9] Liu S, Wang S, Dong Y. Evaluation of a bioceramic as a pulp capping agent in vitro and in vivo[J]. J Endod, 2015, 41(5): 652-657.
- [10] Lee YS, Park YH, Seo YM, et al. Tubular dentin formation by TGF- $\beta$ /BMP signaling in dental epithelial cells[J]. Oral Dis, 2023, 29(4): 1644-1656.
- [11] Wu J, Wang X. Isolation of SIBLING proteins from bone and dentin matrices[J]. Odontogenesis, 2019: 211-218.
- [12] Xu C, Xie X, Zhao H, et al. TGF-Beta receptor II is critical for osteogenic progenitor cell proliferation and differentiation during postnatal alveolar bone formation[J].

- Front Physiol,2021,12:721775.
- [13] Li F, Liu X, Zhao S. Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- $\beta$ 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model[J]. Dent Mater, 2014,30(2):172-181.
- [14] 刘超远,高田芳,黄伟.胶原蛋白海绵的制备及安全性评价[J].中国组织工程研究,2022,26(22):3460-3466.
- [15] Burak D,Bilecen DS,Eröksüz H, et al. Evaluation of a collagen-bioaggregate composite scaffold in the repair of sheep pulp tissue[J]. Eur Oral Res,2021,55(3):152-161.
- [16] 吴剑波,殷丽,耿发云,等. iRoot BP、MTA 封闭根管上段在年轻恒牙髓血运重建术中的应用价值[J/CD].全科口腔医学杂志(电子版),2019,6(2):120-121.
- [17] Jazayeri HE, Lee SM, Kuhn L. Polymeric scaffolds for dental pulp tissue engineering: A review[J]. Dent Mater, 2020, 36(2):e47-e58.
- [18] Zhang Y, Zhang H, Yuan G, et al. Effects of transforming growth factor- $\beta$ 1 on odontoblastic differentiation in dental papilla cells is determined by IPO7 expression level [J]. Biochem Biophys Res Commun,2021,545:105-111.
- [19] Xu C, Xie X, Zhao H, et al. TGF-Beta receptor II is critical for os- teogenic progenitor cell proliferation and differentiation during postnatal alveolar bone formation[J]. Front Physiol,2021,12:721775.
- [20] Lee YS, Park YH, Seo YM, et al. Tubular dentin formation by TGF- $\beta$ /BMP signaling in dental epithelial cells[J]. Oral Dis,2023,29(4):1644-1656.
- [21] 贾维茜,赵玉鸣,葛立宏.人重组转化生长因  $\beta$ 1 促进牙髓干细胞的增殖和矿化[J].北京大学学报(医学版),2017,49(4):680-684.
- [22] 李响,孙淑芬,姜南,等.富血小板纤维蛋白盖髓的动物实验研究[J].中国实验诊断学,2015,19(3):363-365.
- [23] Machla F, Sokolova V, Platania V, et al. Tissue engineering at the dentin-pulp interface using human treated dentin scaffolds conditioned with DMP1 or BMP2 plasmid DNA-carrying calcium phosphate nanoparticles [J]. Acta Biomater, 2023, 159:156-172.
- [24] Donmez BO, Karagur ER, Donmez AC, et al. Calcium-dependent activation of PHEX, MEPE and DMP1 in osteocytes[J]. Mol Med Rep,2022,26(6):359.
- [25] Xue H, Niu P, Liu Y, et al. Glycosylation of DMP1 promotes bone reconstruction in long bone defects[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,526(4):1125-1130.

(本文编辑:赵丽洁)