

# 大气冷等离子体在口腔组织再生中的研究进展

姚琳<sup>1</sup> 邹玲<sup>1</sup> 刘显<sup>2</sup>

1. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041;
2. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院口腔急诊科 成都 610041

**[摘要]** 大气冷等离子体 (CAP) 是一种能在低温和大气压下工作的电离气体, 它包含高度活跃的活性氧 (ROS) 和活性氮 (RNS), 在细胞信号传导、免疫响应等生理过程中发挥了重要作用。近年来 CAP 在口腔医学的应用受到广泛关注, 其具备优异的抗菌、抗炎和组织修复的能力, 有助于口腔内伤口愈合; 此外, 其表面修饰能力, 可增强牙体组织或种植体与周围组织的相容性。因此, CAP 在口腔软硬组织的再生方面具有很广阔的应用前景, 能够缓解口腔疾病症状、缩短治疗时间和提高治疗效果。本文回顾并综述了近年来 CAP 在口腔组织再生中研究进展, 为其临床应用提供参考。

**[关键词]** 大气冷等离子体; 黏膜组织再生; 骨组织再生; 材料表面改性

**[中图分类号]** R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025064



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

## Research progress on cold atmosphere plasma in oral tissue regeneration

Yao Lin<sup>1</sup>, Zou Ling<sup>1</sup>, Liu Xian<sup>2</sup>

1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Emergency Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Sichuan Province (2024NSFSC0536)

Correspondence: Liu Xian, Email: Jssyliuxian@163.com

**[Abstract]** Cold atmospheric plasma (CAP) is an ionized gas that works under low temperatures and atmospheric pressure. It contains highly active reactive oxygen species and reactive nitrogen species, which play important roles in cell signaling, immune response, and other physiological processes. The application of CAP in stomatology has received increasing attention due to its excellent antibacterial, anti-inflammatory, and tissue-repairing abilities, which contribute to wound healing in the oral cavity. Furthermore, its surface modification ability can enhance the compatibility between dental tissues or implants and surrounding tissues. Therefore, CAP displays broad application prospects in the regeneration of oral soft and hard tissues, alleviation of oral disease symptoms, shortening of treatment course, and improvement of therapeutic effect. This article reviews the research progress on the utilization of CAP in oral tissue regeneration to provide a reference for its clinical application.

**[Key words]** cold atmospheric plasma; mucosal tissue regeneration; bone tissue regeneration; material surface modification

**[收稿日期]** 2024-06-30; **[修回日期]** 2025-02-21

**[基金项目]** 四川省自然科学基金 (2024NSFSC0536)

**[作者简介]** 姚琳, 硕士, Email: yaolinc@163.com

**[通信作者]** 刘显, 副教授, 博士, Email: Jssyliuxian@163.com

等离子体是一种由电荷和中性粒子组成的电离气体, 被称为物质的第四态, 根据温度和能量状态的不同, 等离子体可分为高温等离子体、热

等离子体和低温等离子体。其中低温等离子体,即大气冷等离子体(cold atmospheric plasma, CAP),可在常压和室温条件下工作,且成本低廉,因而更具实际应用价值<sup>[1]</sup>。CAP的应用效果得益于多种成分的协同作用,包括电子、离子、中性粒子、光子和自由基等,在气体电离过程中,高能电子与氧气分子和氮气分子碰撞,形成超氧阴离子( $O_2^-$ )、氢氧离子( $HO\cdot$ )、亚硝酰基( $NO^+$ )和氨基自由基( $\cdot NH_2$ )等高度活跃的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。CAP产生的ROS和RNS,在抗菌、细胞信号传导、免疫响应、血管形成和伤口愈合等生理过程可发挥重要作用<sup>[2]</sup>。近年来,CAP在口腔医学的应用广泛,如牙体牙髓病学、牙周病学、口腔黏膜病学、口腔颌面外科和口腔材料的表面改性等方面。本文就CAP在口腔组织再生中的效果和机制的研究进展进行综述,为其临床应用提供参考。

## 1 CAP在生物医学中的作用机制

ROS和RNS被认为是启动、介导和调节细胞内氧化应激的关键参与者,它们能够与生物组织发生相互作用,引发一系列生物化学反应<sup>[3]</sup>。CAP内的ROS和RNS在生物医学中的应用具备高度选择性,它们既可以破坏细菌细胞膜和细胞器,导致细菌死亡,还能选择性地与细胞作用,发生一系列生物分子反应,从而帮助组织修复与再生,这是因为细菌和细胞的表面体积比、代谢率和生长周期存在差异,生物组织灭菌需要的CAP剂量远小于能造成细胞或组织损伤的剂量<sup>[4]</sup>。此外,由于CAP中含有大量电子、离子、分子和自由基等活性粒子,能使材料表面发生各种物理和化学反应,从而优化材料表面性能,提高生物材料的细胞与组织相容性。

## 2 CAP在组织再生的应用潜力

组织再生是指生物组织受损后,通过急性反应和免疫调节以及细胞的增殖和分化等生理过程形成新的组织,是最复杂的生物现象之一。组织的创伤修复大致经历了炎症期、增殖期和组织重塑期3个阶段<sup>[5]</sup>;在炎症阶段,血液中的中性粒细胞等免疫细胞迁移到损伤部位,清除异物和坏死

组织,防止感染;在增殖期,出现毛细血管新生和成纤维细胞的增殖,形成肉芽组织;在组织重塑期,经过细胞增生和基质沉积,伤处组织可以初步修复,形成瘢痕组织、骨痂等。已有动物实验及临床研究<sup>[6-8]</sup>表明:CAP具有优异的抗菌、抗炎和促进血管生成的能力,有力地调节了组织受损初期的炎性缺氧微环境,并促进皮肤创面的再上皮化,它可能参与创伤修复各个阶段,为创伤部位组织再生奠定了基础。

组织工程是再生医学领域的重要领域,CAP已被证明对干细胞具有调节作用。有研究<sup>[9-10]</sup>发现,CAP可以促进脂肪源性干细胞的增殖,该细胞具有多向分化的潜能,可调节免疫,减少炎症反应,可能在再生治疗方面提供一定的临床效用。CAP还被发现可以促进骨髓干细胞和造血干细胞的增殖,以及诱导人多能干细胞的分化<sup>[11-12]</sup>。此外有研究表明,CAP对骨组织工程支架材料具有表面修饰作用<sup>[13]</sup>,有助于人骨髓间充质干细胞、人脂肪间充质干细胞的增殖和成骨分化<sup>[14-15]</sup>,以及促使间充质干细胞向软骨样细胞分化<sup>[16]</sup>。综上,CAP可以诱导干细胞的增殖和分化,且对组织工程支架材料有表面改性作用,能用于再生医学。

## 3 CAP促进口腔组织再生修复

### 3.1 CAP辅助牙周病的治疗

牙周组织包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质,牙周病是一种由菌斑生物膜引起牙周组织进行性破坏的炎性病理改变,若不及时干预,会造成牙齿的松动甚至脱落,CAP则可以有效地破坏口腔中多种菌斑生物膜<sup>[17]</sup>。牙龈卟啉单胞菌是一种常见的牙周致病菌,CAP被证明能够显著抑制浮游培养和生物膜中的牙龈卟啉单胞菌的生长,同时对牙龈上皮细胞和成纤维细胞没有遗传毒性<sup>[18]</sup>。Lima等<sup>[19]</sup>发现,应用CAP 5 min,能抑制双菌种生物膜(牙龈卟啉单胞菌和戈登链球菌)的生长,由于双菌种生物被膜更厚,这体现出CAP具有优异的抗菌能力,为其在牙周病的治疗奠定基础。

CAP可以调节宿主的炎症反应。Kleinedam等<sup>[20]</sup>在体外研究了CAP对牙周膜细胞再生能力的影响,发现CAP处理后,细胞中一些关键的炎症、基质、增殖基因表达量增加,而凋亡基因则下调,其中炎症基因包括:肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tu-

mor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、环氧合酶2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、基质金属蛋白酶1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、白细胞介素 (interleukin, IL) -1 $\beta$ 、IL-6和IL-8, 这增强了牙周膜细胞的增殖和迁移能力, 从而促进体外伤口愈合。然而, Eggers等<sup>[21]</sup>的体外研究表明: CAP促进伤口愈合是由于其抗炎作用, 能下调牙龈成纤维细胞和牙龈角质形成细胞中促炎因子的表达, 如TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 等。Kusakçı-Seker等<sup>[22]</sup>通过结扎构建实验性大鼠牙周炎模型, 进行CAP治疗, 组织学检查结果表明, CAP可以通过抑制大鼠的牙周炎症反应来增强牙周骨重塑。CAP对牙周炎症的调节作用似乎存在不一致的意见, 这可能是由于研究者使用仪器型号或功率的不同, CAP也可能针对组织再生的不同炎症阶段进行调节, 维持促炎和抗炎状态之间的平衡, 因此, 未来的研究需要阐明具体的炎症调节机制。

抑制牙槽骨破坏是牙周炎治疗的主要目标之一。有研究表明, CAP在牙骨质和牙槽骨重塑方面具有潜在作用, 它通过增加碱性磷酸酶、骨钙素、骨连接素和骨桥蛋白的表达以及矿化结节的形成, 来促进牙周膜细胞向成骨细胞分化<sup>[23]</sup>, 以及增强成牙骨质细胞的增殖和矿化<sup>[24]</sup>。同时, CAP可以通过增加细胞内ROS以及激活抗氧化酶来促进人牙周膜干细胞的成骨分化<sup>[25]</sup>。研究者<sup>[26]</sup>将CAP应用于实验性大鼠牙周炎模型, 测量牙槽骨水平变化后发现, CAP通过减少破骨细胞浸润和促进成骨细胞分化等机制, 增强了牙周骨的重塑。

在牙周病的临床治疗中, 由于牙周组织结构复杂, 牙周治疗器械存在局限性, 而CAP作为电离的气体, 可将活性物质扩散到一些狭窄的区域, 与传统牙周非手术治疗产生协同作用<sup>[27]</sup>。Zhang等<sup>[28]</sup>将CAP辅助牙周刮治和根面平整的方法用于治疗大鼠牙周炎, 结果发现实验组骨丧失量最少, 临床附着丧失也减小。Küçük等<sup>[29]</sup>设计了一项临床研究, 纳入25名全身健康的牙周炎患者, 分别或同时进行牙周非手术治疗和CAP治疗, 在治疗后第3个月采集分析患者的牙周临床资料, 发现牙周非手术治疗联合CAP的试验组的菌斑数量减少、探诊出血下降并且临床附着水平增加。以上研究证明, CAP可以辅助提高传统牙周治疗的疗效, 这与前述基础研究<sup>[27]</sup>的结论一致, 表明CAP通过抗菌、减轻炎症和组织重塑3种机制促进牙周组织再生, 对牙周病具有潜在的治疗作用。

### 3.2 CAP促进种植体周围组织愈合

种植牙可以恢复缺失牙的美观和功能, 是最接近天然牙的一种修复方式。种植体周围炎是以菌斑生物膜为始动因素的种植体周围黏膜炎症, 随后种植体逐渐失去支持骨, 导致种植手术失败, 其病程的发展速度往往要快于牙周炎<sup>[30]</sup>。

种植体基台周围的软组织封闭对于种植的成功至关重要, 但其弱于牙周屏障, 容易受到细菌侵袭。CAP具备显著的杀菌活性, 可以抑制种植体表面金黄色葡萄球菌等病原菌的生长以及牙龈卟啉单胞菌、变异链球菌或普氏菌生物膜的形成, 同时不会对种植体周围的牙龈上皮组织造成破坏<sup>[31-33]</sup>。此外, CAP处理种植体基台表面的效果优于传统的消毒剂, Matthes等<sup>[34]</sup>发现, CAP对种植体基台表面的成纤维细胞覆盖没有明显的影响, 而葡萄糖酸氯己定和奥替尼啶2种消毒剂则会阻碍细胞在基台表面的覆盖, 这归因于CAP的表面改性作用。CAP可以提高钛和氧化锆种植体的表面张力和润湿性, 进而改善种植体表面的牙槽骨成骨细胞和牙龈成纤维细胞形态, 增强口腔软组织附着<sup>[35]</sup>。Zheng等<sup>[36]</sup>将CAP预处理的钛和氧化锆基牙置于大鼠种植部位, 发现基牙周围上皮组织的形成时间较对照组缩短。随后, Canullo等<sup>[37]</sup>设计一项临床观察性研究, 采用CAP预处理的基台进行种植修复, 3个月后观察到种植体周围的生物膜和炎症被显著抑制, 并且种植体周围软组织封闭良好。因此CAP在种植体周围软组织封闭方面具有潜在的应用价值, 不仅能防止种植体周围病变的发生, 还能给患者提供了更好的美学效果。

种植体表面的骨整合对于牙种植体的成功非常重要。应用CAP有利于种植体表面的骨整合<sup>[35]</sup>。Zheng等<sup>[38]</sup>认为, CAP可能通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, PKB) 信号通路, 增强钛种植体表面的成骨潜能。Jang等<sup>[39]</sup>在6只犬的上下颌骨种植体中使用CAP治疗, 发现种植体表面的骨体积以及骨与种植体的接触面积, 在初始阶段会较对照组增加, 表明CAP有助于植入物周围骨组织的愈合和提高种植体的初始稳定性。Long等<sup>[40]</sup>通过动物实验比较了CAP功能化钛种植体与市售的亲水种植体SLActive™的骨整合能力, 发现两者的骨整合效果相当。因此, 在植入前对口腔种植体生物材料进行CAP处理, 是一种潜在的增强种植体愈合的表面修饰方法, 可能促进种植体

周围组织再生。

### 3.3 CAP加速口腔黏膜的创伤修复

在上皮或黏膜组织的创伤修复中,成纤维细胞起着重要作用。Liu等<sup>[41]</sup>证明了CAP可通过适当提高细胞内ROS水平激活核转录因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B信号通路,诱导小鼠创面周围成纤维细胞增殖,促进创面愈合。Eggers等<sup>[42]</sup>用CAP处理牙龈组织30 s后,对组织进行苏木精-伊红染色和免疫组化分析,结果表明,CAP促进了牙龈结缔组织中成纤维细胞和基层中角质形成细胞的增殖相关蛋白的表达增加,他们推测口腔手术后应用CAP 30 s,能有效促进口内伤口愈合和组织再生。在临床上,在牙龈和腭部进行组织移植术或组织活检时,由于组织类型及所处区域特殊,伤口对位缝合困难,常采取裸露创面或碘仿反包扎的方式处理创面,术后自然愈合缓慢。一些研究者进行了临床研究来验证CAP对口腔手术后黏膜组织创伤修复的影响,Pekbağrıyanık等<sup>[43]</sup>随机对照临床研究纳入40例游离龈移植患者,于术后即刻、3 d、7 d在腭部供区应用CAP,术后2个月每周观察创面变化后发现,CAP治疗加速了伤口愈合过程并增加了腭供体部位的再上皮化,缩短了口腔术后的恢复时间。一般来说,临床上创面自然愈合的平均时间为7 d,Ibáñez-Mancera等<sup>[44]</sup>在10例患者牙龈和腭部活检后的伤口中应用CAP,组织再生平均时间缩短为4 d,且无术后感染和疼痛,口腔功能几乎立即恢复。另有研究者<sup>[45]</sup>将15例双侧对称性牙龈增生的患者纳入临床研究,行牙龈切除术和牙龈成形术,并对一侧的手术区进行CAP照射,在随访期间观察到CAP处理后的创面愈合加速、再上皮化形成。由此可见,CAP是一种安全可靠的促进口腔内伤口愈合和黏膜组织再生的治疗方法。

此外,复发性口腔溃疡是常见的口腔黏膜疾病之一,Ibáñez-Mancera等<sup>[46]</sup>对30名复发性口腔溃疡患者使用2次CAP治疗,患者的疼痛感觉及溃疡炎症显著减轻,大约3 d后就出现溃疡面的组织再生。因此CAP还可能是治疗口腔溃疡的一个有效的替代方案。

### 3.4 CAP促进牙髓组织再生

CAP的抗菌能力可用于根管内感染的控制。Haghighi等<sup>[47]</sup>认为CAP可以作为乳磨牙根管消毒的辅助手段,比光动力疗法或二极管激光更能有效清除粪肠球菌,并且与2.5%次氯酸钠冲洗的效果

相当;Arguello-Sánchez等<sup>[48]</sup>设计了一种CAP反应器,通过调节长度与弯曲度来适配根管形态,达到了抑制根管中粪肠球菌生物膜的效果。

CAP的表面改性作用可以改善牙本质表面的润湿性,有助于细胞黏附<sup>[49]</sup>,且不会影响人牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)的活力<sup>[50]</sup>。DPSC具有高度增殖、多向分化的潜能,是牙髓再生的最佳“种子”细胞<sup>[51]</sup>。Yoo等<sup>[52]</sup>取新鲜的人离体单根牙制成牙本质片,用CAP处理后,观察到人DPSC的黏附、扩散和牙本质小管穿透力均有所提高。研究<sup>[53]</sup>发现,外源性一氧化氮能提高大鼠DPSC的碱性磷酸酶活性、牙本质样矿化组织形成和成牙本质细胞特异性基因表达,进而分化为成熟的成牙本质细胞,CAP可以为牙髓组织提供一氧化氮,有望成为牙髓治疗的新方法。以上体外研究表明:CAP具有促进牙髓-牙本质再生的潜力,可能用于牙髓再生手术。然而,尚无CAP应用于牙髓再生的动物实验或临床研究,未来需要深入研究并探讨CAP促进牙髓组织再生的实际效果与具体机制。

### 3.5 CAP促进颌面骨组织再生的潜力

口腔颌面外科术后的骨再生是一个长期的过程,适当的CAP照射可提高碱性磷酸酶的活性,促进矿化,刺激前成骨细胞向成骨细胞分化,这一过程展现了CAP促进骨再生的潜力<sup>[54]</sup>。Eggers等<sup>[55]</sup>探讨了CAP对人成骨样细胞的影响,发现CAP处理后,细胞活性增强,且成骨相关基因和蛋白分子的表达显著增加。Hartwig等<sup>[56]</sup>招募了6名有颌颌面外科手术史并存在伤口愈合障碍的患者,在常规伤口护理的基础上使用CAP治疗,所有伤口均未出现感染、炎症或不良反应,最终完全愈合。由此可见,CAP可能是实现硬组织缺损再生的潜在方法,为复杂的颌颌面手术伤口提供可靠、保守的治疗选择,但仍需大量研究证实其有效性。

## 4 小结与展望

本文综述了CAP在牙周组织和种植体周围组织修复、口腔黏膜组织愈合、牙髓组织再生和颌面骨组织再生等多个领域的最新应用进展。CAP的抗菌、抗炎、表面改性和组织再生特性,使其成为一种极具潜力的口腔治疗辅助手段。同时作为医疗设备,CAP的安全性至关重要,必须确保其在治疗过程中不会对健康细胞或组织造成损害。

目前, 经过严格的多步骤检测和短期术后临床随访, 应用于临床实践的等离子体设备尚未发现明显的不良反应<sup>[2,57]</sup>。未来仍需开展更多的长期临床研究, 进一步优化CAP设备的操作技术和参数设置, 以确保其在口腔软硬组织再生方面的最佳应用效果。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

## 5 参考文献

- [1] Sakudo A, Yagyu Y, Onodera T. Disinfection and sterilization using plasma technology: fundamentals and future perspectives for biological applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5216.
- [2] Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, et al. Plasma medicine: applications of cold atmospheric pressure plasma in dermatology[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3873928.
- [3] Zarkovic N. Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 767.
- [4] Laroussi M. Cold plasma in medicine and healthcare: the new frontier in low temperature plasma applications[J]. *Front Phys*, 2020, 8: 74.
- [5] Gaharwar AK, Singh I, Khademhosseini A. Engineered biomaterials for *in situ* tissue regeneration [J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(9): 686-705.
- [6] Matzkeit N, Schulz L, Schleusser S, et al. Cold atmospheric plasma improves cutaneous microcirculation in standardized acute wounds: results of a controlled, prospective cohort study[J]. *Microvasc Res*, 2021, 138: 104211.
- [7] Moelleken M, Jockenhöfer F, Wiegand C, et al. Pilotstudie zum einfluss von kaltem atmosphärischem plasma auf bakterielle kontamination und heilungstendenz chronischer wunden[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18(10): 1094-1102.
- [8] Zhang JP, Guo L, Chen QL, et al. Effects and mechanisms of cold atmospheric plasma on skin wound healing of rats[J]. *Contrib Plasma Phys*, 2019, 59(1): 92-101.
- [9] Park J, Lee H, Lee HJ, et al. Non-thermal atmospheric pressure plasma efficiently promotes the proliferation of adipose tissue-derived stem cells by activating NO-response pathways[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39298.
- [10] Kokai LE, Marra K, Rubin JP. Adipose stem cells: biology and clinical applications for tissue repair and regeneration[J]. *Transl Res*, 2014, 163(4): 399-408.
- [11] Park J, Lee H, Lee HJ, et al. Non-thermal atmospheric pressure plasma is an excellent tool to activate proliferation in various mesoderm-derived human adult stem cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 374-384.
- [12] Kobayashi M, Tomoda K, Morihara H, et al. Non-thermal atmospheric-pressure plasma potentiates mesodermal differentiation of human induced pluripotent stem cells[J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12009.
- [13] Bhattacharjee B, Bezbaruah R, Rynjah D, et al. Cold atmospheric plasma: a noteworthy approach in medical science[J]. *Sciphar*, 2023, 2(2): 46-76.
- [14] Przekora A, Audemar M, Pawlat J, et al. Positive effect of cold atmospheric nitrogen plasma on the behavior of mesenchymal stem cells cultured on a bone scaffold containing iron oxide-loaded silica nanoparticles catalyst[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4738.
- [15] Wang M, Cheng XQ, Zhu W, et al. Design of biomimetic and bioactive cold plasma-modified nanostructured scaffolds for enhanced osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(5/6): 1060-1071.
- [16] Alemi PS, Atyabi SA, Sharifi F, et al. Synergistic effect of pressure cold atmospheric plasma and carboxymethyl chitosan to mesenchymal stem cell differentiation on PCL/CMC nanofibers for cartilage tissue engineering[J]. *Polym Adv Technol*, 2019, 30(6): 1356-1364.
- [17] Preissner S, Poehlmann AC, Schubert A, et al. *Ex vivo* study comparing three cold atmospheric plasma (CAP) sources for biofilm removal on microstructured titanium[J]. *Plasma Med*, 2019, 9(1): 1-13.
- [18] de Moraes Gouvêa Lima G, Carta CFL, Borges AC, et al. Cold atmospheric pressure plasma is effective against *P. gingivalis* (HW24D-1) mature biofilms and non-genotoxic to oral cells[J]. *Appl Sci*, 2022, 12(14): 7247.

- [19] Lima GMG, Borges AC, Nishime TMC, et al. Cold atmospheric plasma jet as a possible adjuvant therapy for periodontal disease[J]. *Molecules*, 2021, 26(18): 5590.
- [20] Kleineidam B, Nokhbehsaim M, Deschner J, et al. Effect of cold plasma on periodontal wound healing—an *in vitro* study[J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(4): 1941-1950.
- [21] Eggers B, Stope MB, Marciniak J, et al. Modulation of inflammatory responses by a non-invasive physical plasma jet during gingival wound healing[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2740.
- [22] Kusakcı-Seker B, Ozdemir H, Karadeniz-Saygili S. Evaluation of the protective effects of non-thermal atmospheric plasma on alveolar bone loss in experimental periodontitis[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(12): 6949-6959.
- [23] Choi BB, Choi JH, Kang TH, et al. Enhancement of osteoblast differentiation using No-ozone cold plasma on human periodontal ligament cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1542.
- [24] Eggers B, Marciniak J, Deschner J, et al. Cold atmospheric plasma promotes regeneration-associated cell functions of murine cementoblasts *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5280.
- [25] Li Y, Liu YJ, Wang SB, et al. Non-thermal bio-compatible plasma induces osteogenic differentiation of human mesenchymal stem/stromal cells with ROS-induced activation of MAPK[J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 36652-36663.
- [26] Özdemir H, Seker B, Saygili S. Preventive effect of atmospheric cold plasma on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2019, 30(S19): 212.
- [27] Liu ZX, Du XJ, Xu LY, et al. The therapeutic perspective of cold atmospheric plasma in periodontal disease[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(3): 938-948.
- [28] Zhang YX, Xiong Y, Xie P, et al. Non-thermal plasma reduces periodontitis-induced alveolar bone loss in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2040-2046.
- [29] Küçük D, Savran L, Ercan UK, et al. Evaluation of efficacy of non-thermal atmospheric pressure plasma in treatment of periodontitis: a randomized controlled clinical trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(9): 3133-3145.
- [30] 宋应亮, 张思佳. 对种植体周围炎的认识与预防[J]. *华西口腔医学杂志*, 2020, 38(5): 479-483.  
Song YL, Zhang SJ. Insights into peri-implantitis and its prevention[J]. *West China J Stomatol*, 2020, 38(5): 479-483.
- [31] Yang Y, Zheng M, Yang Y, et al. Inhibition of bacterial growth on zirconia abutment with a helium cold atmospheric plasma jet treatment[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(4): 1465-1477.
- [32] Alqutaibi AY, Aljohani A, Alduri A, et al. The effectiveness of cold atmospheric plasma (CAP) on bacterial reduction in dental implants: a systematic review[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1528.
- [33] Carreiro AFP, Delben JA, Guedes S, et al. Low-temperature plasma on peri-implant-related biofilm and gingival tissue[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(5): 507-515.
- [34] Matthes R, Jablonowski L, Holtfreter B, et al. Fibroblast growth on zirconia ceramic and titanium disks after application with cold atmospheric pressure plasma devices or with antiseptics[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2019, 34(4): 809-818.
- [35] Wagner G, Eggers B, Duddeck D, et al. Influence of cold atmospheric plasma on dental implant materials—an *in vitro* analysis[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3): 2949-2963.
- [36] Zheng Z, Ao XG, Xie P, et al. Nonthermal plasma brush treatment on titanium and zirconia to improve periabutment epithelium formation[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(11): 5039-5047.
- [37] Canullo L, Rakic M, Corvino E, et al. Effect of argon plasma pre-treatment of healing abutments on peri-implant microbiome and soft tissue integration: a proof-of-concept randomized study[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 27.
- [38] Zheng Z, He YJ, Long L, et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in promoting osteogenesis on titanium implant surfaces modified with novel non-thermal atmospheric plasma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 975840.
- [39] Jang MH, Park YB, Kwon JS, et al. Osseointegration of plasma jet treated titanium implant surface in

- an animal model[J]. *Materials*, 2021, 14(8): 1942.
- [40] Long L, Zhang M, Gan SQ, et al. Comparison of early osseointegration of non-thermal atmospheric plasma-functionalized/SLActive titanium implant surfaces in beagle dogs[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 965248.
- [41] Liu JR, Xu GM, Shi XM, et al. Low temperature plasma promoting fibroblast proliferation by activating the NF- $\kappa$ B pathway and increasing cyclinD1 expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11698.
- [42] Eggers B, Stope MB, Marciniak J, et al. Non-invasive physical plasma generated by a medical argon plasma device induces the expression of regenerative factors in human gingival keratinocytes, fibroblasts, and tissue biopsies[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 889.
- [43] Pekbağrıyanık T, Dadas FK, Enhoş Ş. Effects of non-thermal atmospheric pressure plasma on palatal wound healing of free gingival grafts: a randomized controlled clinical trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(11): 6269-6278.
- [44] Ibáñez-Mancera NG, López-Callejas R, Toral-Rizo VH, et al. Cold atmospheric plasma benefits after a biopsy of the gingiva and palate: a case series[J]. *Plasma Med*, 2022, 12(4): 1-9.
- [45] Kusakci-Seker B, Demirayak-Akdemir M. The effect of non-thermal atmospheric pressure plasma application on wound healing after gingivectomy[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(5): 1376-1383.
- [46] Ibáñez-Mancera NG, López-Callejas R, Toral-Rizo VH, et al. Healing of recurrent aphthous stomatitis by non-thermal plasma: pilot study[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1): 167.
- [47] Haghghi L, Azizi A, Vatanpour M, et al. Antibacterial efficacy of cold atmospheric plasma, photodynamic therapy with two photosensitizers, and diode laser on primary mandibular second molar root canals infected with *Enterococcus faecalis*: an *in vitro* study[J]. *Int J Dent*, 2023, 2023: 5514829.
- [48] Arguello-Sánchez R, López-Callejas R, Rodríguez-Méndez BG, et al. Innovative curved-tip reactor for non-thermal plasma and plasma-treated water generation: synergistic impact comparison with sodium hypochlorite in dental root canal disinfection[J]. *Materials*, 2023, 16(22): 7204.
- [49] Strazzi-Sahyon HB, Suzuki TYU, Lima GQ, et al. *In vitro* study on how cold plasma affects dentin surface characteristics[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 123: 104762.
- [50] Mousavi SFP, Ganjovi A, Eskandarizadeh A, et al. Effects of nonthermal atmospheric pressure plasma jet on human dental pulp stem cells[J]. *Plasma Med*, 2021, 11(3): 41-58.
- [51] 毛学理, 施松涛. 牙髓干细胞与牙髓再生[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2022, 16(6): 333-342. Mao XL, Shi ST. Dental pulp stem cells and pulp regeneration[J]. *Chin J Stomatol Res Electron Ed*, 2022, 16(6): 333-342.
- [52] Yoo YJ, Kang MJ, Perinpanayagam H, et al. Non-thermal atmospheric pressure plasma-conditioned root dentin promotes attraction and attachment of primary human dental pulp stem cells in real-time *ex vivo*[J]. *Appl Sci*, 2021, 11(15): 6836.
- [53] Sonoda S, Mei YF, Atsuta I, et al. Exogenous nitric oxide stimulates the odontogenic differentiation of rat dental pulp stem cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3419.
- [54] Tominami K, Kanetaka H, Sasaki S, et al. Cold atmospheric plasma enhances osteoblast differentiation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180507.
- [55] Eggers B, Marciniak J, Memmert S, et al. The beneficial effect of cold atmospheric plasma on parameters of molecules and cell function involved in wound healing in human osteoblast-like cells *in vitro* [J]. *Odontology*, 2020, 108(4): 607-616.
- [56] Hartwig S, Preissner S, Voss JO, et al. The feasibility of cold atmospheric plasma in the treatment of complicated wounds in cranio-maxillo-facial surgery [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(10): 1724-1730.
- [57] Rutkowski R, Daeschlein G, von Woedtke T, et al. Long-term risk assessment for medical application of cold atmospheric pressure plasma[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(4): 210.

( 本文编辑 张玉楠 )