

# 骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子在牙周组织再生中的应用\*\*

何世海<sup>1</sup>, 陈乔尔<sup>1,2</sup>

## Application of osteoprotegerin and basic fibroblast growth factor in periodontal regeneration

He Shi-hai<sup>1</sup>, Chen Qiao-er<sup>1,2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Combination of osteoprotegerin and basic fibroblast growth factor can improve periodontal regeneration applying tissue engineering and gene therapy.

**OBJECTIVE:** To summarize theoretical basis for applying osteoprotegerin and basic fibroblast growth factor to improve periodontal regeneration.

**METHODS:** Relevant articles in PubMed (1996-2009) and CNKI (1999-2009) were searched by computer with the key words of "osteoprotegerin, basic fibroblast growth factor, tissue engineering, gene therapy, periodontal regeneration". Articles addressing originality identification, reliability, general analysis, and high correlation were included. Exclusive criteria: repetitive and obsolescent articles. A total of 29 articles were reserved for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** How to obtain periodontal regeneration and to form new attachment is constantly hot spot in oral medicine research. Osteoprotegerin is a key factor in preventing osteoclasts differentiation and promoting bone formation. Basic fibroblast growth factor has extensive effects on embryo development, vascularization, bone restoration, cellular proliferation, and so on. Tissue engineering and gene therapy motivated the studies of periodontal regeneration progress. The selection of osteoprotegerin and basic fibroblast growth factor might be a method of treating periodontal diseases.

He SH, Chen QE. Application of osteoprotegerin and basic fibroblast growth factor in periodontal regeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2): 339-342. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 利用组织工程和基因治疗技术, 联合应用骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子可以促进牙周组织修复再生, 是治疗重症牙周病的新方法。

**目的:** 探讨联合应用骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子以促进牙周组织修复再生的理论依据。

**方法:** 应用计算机检索 PubMed 数据库(1996/2009)和中国知网数据库(1999/2009), 分别以“osteoprotegerin, basic fibroblast growth factor, tissue engineering, gene therapy, periodontal regeneration”和“骨保护素、碱性成纤维细胞生长因子、组织工程、基因治疗、牙周组织修复再生”为检索词, 通过阅读标题和摘要进行初筛, 排除较陈旧和重复研究文献, 保留符合纳入标准的文献 29 篇。

**结果与结论:** 使牙槽骨、牙周膜和牙骨质获得再生, 形成牙周新附着一直是口腔医学研究的热点。骨保护素是一种能阻止破骨细胞分化、促进骨形成的关键因子。碱性成纤维细胞生长因子在胚胎发育, 血管生成, 骨的形成和修复, 促进细胞增生等有广泛的作用。2 者都可促进牙周组织的修复和再生。组织工程技术和基因治疗技术的出现显著促进了牙周组织修复再生研究的发展, 有选择地复合这 2 种生长因子促进牙周支持组织的再生和修复可成为治疗牙周病的一种新方法。

**关键词:** 骨保护素; 碱性成纤维细胞生长因子; 牙周组织修复再生; 基因治疗; 组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.037

何世海, 陈乔尔. 骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子在牙周组织再生中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):339-342. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

牙周病是指发生在牙支持组织(牙龈、牙周膜、牙槽骨、牙骨质)的慢性非特异性感染性疾病, 是引起成年人牙缺失的主要原因。牙周病易造成牙周附着丧失和牙槽骨缺损, 理想的牙周病治疗不仅要消除致病因素, 控制疾病发展, 而且要使被病变破坏的牙周组织恢复原有结构和功能, 使牙槽骨、牙周膜和牙骨质获得再生。

牙周病的基础治疗、牙周手术(翻瓣、植骨等)和药物治疗对于消除致病因素, 促使炎症减轻有一定疗效, 但难以恢复牙槽嵴的正常高度, 形成新的牙周附着。引导牙周组织再生技术在

牙周组织再生、形成新的牙周附着方面虽然取得了一定的进展, 但在恢复牙周组织的生理结构和功能上还远未达到所期望的目标。

目前, 利用组织工程和基因治疗技术以及两者相结合促进牙周组织修复再生已成为牙周领域的研究热点。基因治疗是指借助载体, 将外源功能基因定向导入靶细胞(如牙周膜细胞), 以达到治疗疾病目的的生物医学技术。然而, 联合应用不同的治疗基因可产生比单基因更有效的作用, 于同一载体上同时表达多个外源基因有广泛的应用价值, 体外及临床实验发现, 多种生长因子能明显促进牙周支持组织的再生和修复, 选择2种及2种以上生长因子治疗重度牙周病和牙周组织缺损, 将是未来研究的重点。

<sup>1</sup>Stomatology Hospital, College of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China; <sup>2</sup>Anhui Provincial Laboratory of Oral Disease Research, Hefei 230032, Anhui Province, China

He Shi-hai★, Studying for master's degree, Attending physician, Stomatology Hospital, College of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China. heshihai1970@sina.com

Correspondence to: Chen Qiao-er, Professor, Chief physician, Master's supervisor, Stomatology Hospital, College of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China; Anhui Provincial Laboratory of Oral Disease Research, Hefei 230032, Anhui Province, China. chqe0111@163.com

Supported by: the Science and Technology Plan for Society Development of Changzhou City, No. CS20092023\*

Received:2010-09-02 Accepted:2010-10-09

<sup>1</sup> 安徽医科大学口腔医学院附属口腔医院, 安徽省合肥市 230032;  
<sup>2</sup> 安徽省口腔疾病研究省级实验室, 安徽省合肥市 230032

何世海★, 男, 1970年生, 河北省承德市人, 汉族, 安徽医科大学口腔医学院在读硕士, 主治医师, 主要从事口腔颌面肿瘤和口腔组织病理方面的研究。  
heshihai1970@sina.com

通讯作者: 陈乔尔, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安徽医科大学口腔医学院附属口腔医院, 安徽省合肥市 230032; 安徽省口腔疾病研究省级实验室, 安徽省合肥市 230032  
chqe0111@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2011)02-00339-04

收稿日期: 2010-09-02  
修回日期: 2010-10-09  
(20100902013/YH-Z)

本文总结了骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)在牙周组织修复再生中的应用, 阐述同时应用骨保护素和碱性成纤维细胞生长因子促进牙周组织修复再生的理论基础, 进而为临床治疗老年人牙周病和广泛性牙周骨缺损提供新方法。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者于2009-09/2010-03应用计算机检索Pubmed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)1996/2009相关文章, 检索词为“osteoprotegerin, basic fibroblast growth factor, tissue engineering; gene therapy, periodontal regeneration”, 限定文献语言种类为English。同时计算机检索中国CNKI学术总库(<http://www.cnki.net/>)、维普中文科技期刊数据库(<http://www.cqvip.com/>)1999/2009相关文章, 检索词为“骨保护素、碱性成纤维细胞生长因子、组织工程、基因治疗、牙周组织修复再生”, 限定文献语言种类为中文。初检索文献605篇, 包括英文386篇, 中文219篇。

**1.2 入选标准** ①纳入标准: 具有原创性, 论点论据可靠, 分析全面, 观点明确, 内容与本综述密切相关的文献。②排除标准: 与综述目的无关, 观点较模糊以及陈旧和重复研究文献。

**1.3 数据提取** 由2名评价员分别仔细阅读所获文献的文题、摘要和全文, 以确定符合纳入标准的文献。对每一篇符合纳入标准的文献筛选和质量评价由第一作者独立进行, 如有疑问, 则与第二作者讨论决定。

## 2 结果

**2.1 纳入文献的基本情况** 按上述纳入和排除标准, 共保留29篇文献做进一步分析, 其中英文25篇, 中文4篇。其中有11篇文献探讨了骨保护素的来源、组成、功能结构、作用机制及其在牙周组织修复再生中应用<sup>[1-11]</sup>; 6篇文献探讨了碱性成纤维细胞生长因子的来源、组成、功能结构、作用机制及其在牙周组织修复再生中应用<sup>[12-17]</sup>; 4篇文献探讨了通过组织工程技术进行牙周组织重建再生的方法及生长因子所起的作用<sup>[18-21]</sup>; 8篇文献探讨了联合应用2种生长因子促进牙周组织修复再生的基因治疗方法<sup>[22-29]</sup>。

**2.2 骨保护素** 1997年, Simonet等<sup>[1]</sup>发现一种

能阻止破骨细胞分化, 促进骨形成的关键因子骨保护素及其配体破骨细胞分化因子(OPGL或RANKL), 阐明了破骨细胞发育、分化及骨吸收-重建的分子机制。破骨细胞增殖、分化、成熟的信号传导途径有2个: 主要途径是RANKL/RANK/NF- $\kappa$ B通路; 次要途径是IL-1, TNF- $\alpha$ 等炎症因子的非RANKL/RANK依赖途径, 2个途径之间有着密切联系; 骨保护素在破骨细胞的发生、分化发育过程中起核心作用, 骨保护素可作为诱饵受体与RANKL结合, 从而达到抑制破骨细胞成熟与激活作用<sup>[2-3]</sup>。

骨保护素为肿瘤坏死因子受体超家族成员, 属于一种可溶性糖蛋白, 是RANKL的天然诱饵受体, 主要由成骨细胞-基质细胞表达。RANKL则是TNF配体超家族成员, 是成骨细胞分泌的膜蛋白, 它能与位于破骨细胞表面唯一的受体——核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)结合, 通过一系列酶促级联反应引起破骨细胞的活化。由于骨保护素能竞争性地与RANKL结合, 阻断RANK与RANKL间的相互作用, 从而抑制破骨细胞的形成和活化, OPG/RANKL/RANK成为了破骨细胞活化的分子基础, OPG/RANKL比例的变化影响着破骨细胞的形成和活化, 许多因素正是通过调节这一对因子而发挥作用的。

有学者研究发现, 牙周膜成纤维细胞可表达骨保护素和RANKL, 揭示了牙周膜成纤维细胞也可以通过OPG/RANKL系统来调节牙槽骨代谢, 牙周病患者的龈沟液检查发现, RANKL表达增加, 骨保护素表达下降, 2者的比值明显高于健康人群<sup>[4-7]</sup>。Liu等<sup>[8]</sup>对进展期和稳定期牙周炎的牙龈与正常牙龈进行比较发现, 进展期牙周炎的牙龈RANKL mRNA表达最强, 而OPG mRNA在牙周炎进展期和稳定期牙龈中的量均比正常牙龈低, 认为RANKL和骨保护素的表达强弱与牙槽骨破坏速度有直接关系。Wada等<sup>[9]</sup>将人牙周韧带成纤维细胞上清液加入鼠骨髓细胞培养基后, 破骨细胞样细胞的生成受到了抑制, 而骨保护素单克隆抗体则阻止了这种抑制作用, 提示了人牙周韧带成纤维细胞能分泌骨保护素, 骨保护素具有抑制破骨前体细胞分化和破骨细胞成熟的作用。Jin等<sup>[10]</sup>将人OPG-Fc皮下注射到患牙周炎鼠体内后第3~6周, 鼠的牙槽骨量明显增多, 证实了骨保护素治疗牙周病的疗效。可见, OPG/RANKL在牙周组织中的表达受多种因素的影响, 比如牙周致病菌(如牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、

索氏密螺旋体<sup>[11]</sup>)和机械刺激因素(如细胞因子; 激素; 免疫应答)等。

**2.3 bFGF** Hoftman等<sup>[12]</sup>早在1940年就从垂体和脑组织提取物中发现一种能够促进成纤维细胞生长的物质, 1974年该物质被分离纯化, 因其等电点呈碱性(pH=9.6)而被命名为碱性成纤维细胞生长因子。bFGF是一种肝素联合多肽类生长因子, 由154个氨基酸组成, 在促进血管生成、创伤愈合、骨骼修复、神经营养与修复、眼晶体再生以及胚胎的发育与分化等方面均有生物学作用。

研究表明, bFGF不仅能促进牙周膜成纤维细胞的增殖, 刺激细胞外基质的合成, 还可刺激牙周膜新生血管网的形成, 提供牙周膜细胞的血供, 为牙周组织再生创造良好条件<sup>[13]</sup>。bFGF通过刺激成骨细胞基质表达而促进成骨细胞增殖, 成骨细胞也能合成和分泌bFGF。Murakami等<sup>[14]</sup>将bFGF局部应用于II度根分叉病变, 6周后观察结果发现, 应用bFGF侧有牙周韧带生成, 牙骨质沉积及新骨形成。动物实验表明, 用脱钙和外源性bFGF联合修复缺损牙槽骨, 与对照组比较, bFGF组有更多的牙周韧带形成, 新的牙骨质沉积和骨形成, 提示bFGF可以加速牙周的再生, 促进牙周膜冠向生长。此外, bFGF还能促进细胞在生物材料和细胞外基质上的黏附, 增大牙周膜成纤维细胞增殖活性, 更有效修复骨缺损<sup>[15-16]</sup>。大量实验证明, bFGF在成人牙周炎病损组织中的表达显著高于正常组织, 提示bFGF是牙周病组织修复的重要细胞因子, 并且TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 和bFGF可能通过调节牙周膜成纤维细胞的碱性磷酸酶活性和合成纤维连接蛋白, 发挥牙周膜成纤维细胞在牙周组织再生中的作用, 同时bFGF能显著抑制人牙周膜成纤维细胞的胶原酶II, IV表达, 进而促进牙周组织再生<sup>[17]</sup>。

**2.4 牙周组织工程技术** 组织工程技术是近年来兴起并具有广泛应用前景的新兴学科, 它在修复组织缺损和重建器官功能等研究领域已取得了较大进展。牙周组织工程中的基本要素包括: 种子细胞、合适的诱导因子、用于修复缺陷的支架和组织的血管化。

牙周膜干细胞是牙周组织中的成体干细胞, 具有高度的增殖、自我更新能力和多分化潜能, 能增殖分化成牙周组织<sup>[18-19]</sup>, 可作为牙周组织工程的种子细胞构建组织工程牙周膜。Liu等<sup>[20]</sup>从小猪自身拔除的牙体上分离得到牙周膜干细胞并将其植入牙周缺损区, 实验结果显示牙周膜干细胞能较好地重建牙周组织。Trubiani等<sup>[21]</sup>将牙周膜干细胞在三维支架材料上培养, 并向成骨性方面诱导, 4周后发现部分细胞被包裹在矿化基质中, 表明牙周膜干细胞能较有效地向成骨细胞分化。种子细胞的另一类来源是非牙源性干细胞, 如骨髓基质干细胞(BMSCs)、胚胎干细胞(ESCs)等。这类干细胞具有多向分化潜能, 可分化为多种体细胞。

多种生长因子已被证明有较强的促进牙周组织修复功能, 包括骨形成蛋白、bFGF、转化生长因子 $\beta$ 、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、釉基质衍生物等。生长因子是血管形成中最核心的因素之一, 能调控血管的发生与形成。骨保护素作为骨保护因子在牙周炎、乳恒牙替换、正畸性牙移动中的作用日益引起重视。

牙周组织工程是牙周组织重建再生较为理想的方法, 随着对牙周组织工程种子细胞的不断探究, 更加深入了解生长因子在各种调节中所起的作用, 以及更好的仿生支架材料的涌现, 使得牙周组织工程呈现了更广阔的应用前景, 特别是基因技术和纳米材料在牙周组织工程中的应用, 使牙周组织工程各基本要素间联系更加紧密, 并相互促进。然而, 牙周组织工程的不足之处在于其不能主动改变病变牙周组织中的不利因素, 由于各种刺激因素引起了破骨细胞活化, 抑制了牙周组织的成骨能力, 以及细菌毒素等因素抑制了软组织的增殖修复能力。

**2.5 基因治疗** 组织工程技术的基本方法是直接将生长因子添加在细胞或者基质中, 但它同时存在诸多不足, 如生长因子内在的不稳定性; 单一添加生长因子可能并不足以产生生物效应; 使用量较多, 或者需要多次转染才能够达到如期效应等<sup>[22]</sup>。基因工程与组织工程的结合为以上问题的解决提供了新途径。

基因治疗能够调控多种再生因子的释放时间、分布及浓度, 使其依据不同的组织要求同时表达或按序表达<sup>[23]</sup>。有学者将骨形成蛋白或血小板生长因子等促骨形成基因转染至牙周膜成纤维细胞, 发现被转染的细胞分泌大量细胞因子, 促进了牙周缺损组织的修复<sup>[24-25]</sup>。也有学者以骨保护素为靶点, 应用基因治疗治疗炎症性关节炎、类风湿、骨质疏松等骨疾病, 取得了较好的疗效; 用携带骨保护素编码区基因的重组腺病毒经静脉注射入卵巢切除后的骨质疏松小鼠体内, 注射后4周小鼠的脊椎骨、四肢长骨内破骨细胞的数量明显减少, 骨量较对照组显著增多, 骨保护素的水平可保持18个月<sup>[26]</sup>。bFGF可协助血管内皮生长因子、放大骨形成蛋白的成骨作用, 从而促进骨组织再生和骨缺损修复, 符合骨再生修复的生理过程<sup>[27]</sup>。

骨吸收难以停止和牙周病损组织细胞增殖困难是病损牙周组织难以形成新附着的关键问题。利用双表达重组腺病毒技术, 增加病变牙周组织中骨保护素分泌, 从而抑制RANKL的功能, 阻断破骨细胞增殖、分化与成熟; 同时应用促进细胞增殖的FGF-2, 进而促进牙周组织缺损的修复再生。这种基因治疗牙周病的方法强调了治疗的关键环节, 国内学者作了这方面的初步研究并成功构建了pIRES-opg-fgf表达穿梭载体, 成功获得了一株可共表达2种目的基因的双顺反子复制缺陷型重组腺病毒FGAd/OPG-I-FGF2, 为应用基因工程技术联合组织工程技术治疗牙周病的研究打下基础<sup>[28-29]</sup>。

应用基因治疗作为生长因子的传递模式, 有选择地复合2种及2种以上生长因子以促进牙周支持组织的再生和修复, 是牙周组织工程的新途径。

### 3 讨论

骨保护素是一种能阻止破骨细胞分化、促进骨形成的关键因子。bFGF对血管内皮细胞、成纤维细胞有明显的促增殖作用, 促进血管生成、骨组织的修复。2者都可以促进牙周组织的修复和再生。

利用牙周组织工程和基因治疗技术, 在治疗牙周病时, 既通过手术去除了致病因素, 又利用分子生物学技术促使细胞在分化增殖的同时起到生物发生器的作用, 持续表达骨保护素和bFGF, 并分泌到细胞外, 从而阻断破骨细胞的分化、成熟与激活, 同时促进牙周细胞增殖, 创造一个利于牙周组织缺损修复的环境, 达到修复牙槽骨缺损、形成新附着的目的。但如何保持这些生长因子的综合代谢水平, 并发挥最大促进组织再生作用; 如何将生长因子的致敏性和毒副作用降到最低, 并安全地应用于临床, 还有待于进一步研究。

目前基因治疗技术本身还面临着许多的问题: 基因的定位导入技术还有待改善; 导入基因表达水平的控制需要进一步掌握; 导入基因治疗的载体一般为病毒载体, 存在着安全隐患等。但随着分子生物学、分子遗传学和临床医学的发展, 基因治疗研究的不断深入, 很多难题会得到解决。

### 4 参考文献

[1] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-319.

[2] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2000;15(1):2-12.

[3] Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem*. 2001;276(1):563-568.

[4] Zhang D, Yang YQ, Li XT, et al. The expression of osteoprotegerin and the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in human periodontal ligament cells cultured with and without 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Arch Oral Biol*. 2004;49(1):71-76.

[5] Mogi M, Otagoto J, Ota N, et al. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2004;83(2):166-169.

[6] Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007;34(5):370-376.

[7] Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, et al. The cytolethal distending toxin induces receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Infect Immun*. 2005;73(1):342-351.

[8] Liu D, Xu JK, Figliomeni L, et al. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med*. 2003;11(1):17-21.

[9] Wada N, Maeda H, Tanabe K, et al. Periodontal ligament cells secrete the factor that inhibits osteoclastic differentiation and function: the factor is osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Periodontol Res*. 2001;36(1):56-63.

[10] Jin Q, Cirelli JA, Park CH, et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(7):1300-1308.

[11] Choi BK, Moon SY, Cha JH, et al. Prostaglandin E(2) is a main mediator in receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii*. *J Periodontol*. 2005;76(5):813-820.

[12] Gospodarowicz D. Purification of a fibroblast growth factor from bovine pituitary. *J Biol Chem*. 1975;250(7):2515-20.

[13] Murakami S, Takayama S, Ikezawa K, et al. Regeneration of periodontal tissues by basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res*. 1999;34(7):425-430.

[14] Murakami S, Takayama S, Kitamura M, et al. Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *J Periodontol Res*. 2003;38(1):97-103.

[15] 李春明, 杨春艳, 王鑫, 等. bFGF基因修饰的骨髓基质细胞复合多孔矿化Bio-Oss胶原修复下颌骨缺损的实验研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2008, 24(4):470-474.

[16] Oi Y, Ota M, Yamamoto S, et al. Beta-tricalcium phosphate and basic fibroblast growth factor combination enhances periodontal regeneration in intrabony defects in dogs. *Dent Mater J*. 2009; 28(2):162-169.

[17] 赵征, 金岩, 张广耘, 等. bFGF和rhBMP对牙周膜细胞胶原酶水平的影响[J]. 临床口腔医学杂志, 2005, 21(4):203-206.

[18] Benatti BB, Silvério KG, Casati MZ, et al. Physiological features of periodontal regeneration and approaches for periodontal tissue engineering utilizing periodontal ligament cells. *J Biosci Bioeng*. 2007;103(1):1-6.

[19] Shi S, Bartold PM, Miura M, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*. 2005;8(3):191-199.

[20] Liu Y, Zheng Y, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cells*. 2008;26(4):1065-1073.

[21] Trubiani O, Orsini G, Zini N, et al. Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: a morphological report. *J Biomed Mater Res A*. 2008;87(4):986-993.

[22] Kofron MD, Laurencin CT. Orthopaedic applications of gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2005;5(1):37-61.

[23] Franceschi RT. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy. *J Dent Res*. 2005;84(12):1093-103.

[24] Jin QM, Anusaksathien O, Webb SA, et al. Gene therapy of bone morphogenetic protein for periodontal tissue engineering. *J Periodontol*. 2003;74(2):202-213.

[25] Giannobile WV, Lee CS, Tomala MP, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) gene delivery for application in periodontal tissue engineering. *J Periodontol*. 2001;72(6):815-823.

[26] Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4(3):268-275.

[27] Weickert CS, Kittell DA, Saunders RC, et al. Basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in the human hippocampal formation. *Neuroscience*. 2005;131(1):219-233.

[28] 曹寅, 徐定南, 周福成, 等. 骨保护素和碱性成纤维生长因子pIRES载体的构建及初步鉴定[J]. 口腔医学, 2008, 28(6):309-311.

[29] 张梅, 曹寅, 何金生, 等. 可共表达骨保护素和碱性成纤维生长因子的复制缺陷型重组腺病毒[J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(5): 538-542.

**关于作者:** 何世海构思并设计综述, 进行文章资料收集, 所有作者共同起草成文, 陈乔尔为审校者, 由何世海对文章负责。

**基金资助:** 常州市社会发展科技计划资金资助 (CS20092023), 项目名称“共表达骨保护素和成纤维细胞生长因子重组腺病毒治疗重症牙周病的实验研究”。

**利益冲突:** 课题由常州市口腔医院和安徽医科大学口腔医学院共同合作, 无其他厂家及经济组织的赞助。

**伦理批准:** 本文未涉及与相关伦理道德冲突的内容。