

富血小板凝胶与拔牙窝新骨形成和骨量保持***

王承勇, 卢 萌, 林 海, 陈伟辉

Effect of platelet-rich gel on new bone formation and bone maintenance following tooth extraction

Wang Cheng-yong, Lu Meng, Lin Hai, Chen Wei-hu

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Wang Cheng-yong★, Master, Physician, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
yulong5270@yahoo.com.cn

Correspondence to: Chen Wei-hui, Doctor, Master's supervisor, Associate professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 31070838; the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry*

Received: 2011-03-25
Accepted: 2011-05-01

Abstract

BACKGROUND: Whether platelet-rich plasma can promote bone tissue regeneration or not is controversial.
OBJECTIVE: To explore the effect of platelet-rich plasma (PRP)/platelet-rich gel (PRG) on bone healing after tooth extraction by an animal model of denervation.
METHODS: The premolars of both sides were extracted from Beagle dogs, then a filling socket with PRP or PRG was introduced. The Beagle dogs were sacrificed at 2, 4, 8, 12 weeks. X-ray, CT scan, hematoxylin-eosin staining were used to detect the effect of PRP or PRG on the new bone formation and maintenance after tooth extraction.
RESULTS AND CONCLUSION: CT scan convinced that compared with group PRP and control, group PRG had more new bone at 2, 4, 8 weeks. While, histological analysis showed that only at 2, 4 weeks, group PRG had the advantage of osteogenesis. At all time points, group PRG showed the least difference of buccal-lingual height. At 12 weeks, the difference of buccal and lingual height in group PRG was still 2mm. PRG had the ability to promote early phase healing of extraction sockets. PRG showed the limited efficiency in bone maintenance when used exclusively after extraction.

Wang CY, Lu M, Lin H, Chen WH. Effect of platelet-rich gel on new bone formation and bone maintenance following tooth extraction. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(25):4638-4642.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 富血小板血浆能否促进骨组织的修复再生存在一定的争议。
目的: 研究富血小板血浆/凝胶对拔牙窝骨愈合过程中新骨形成和骨量保持的可能调节作用, 探讨富血小板血浆/凝胶与骨愈合的相互关系。
方法: 通过拔牙建立Beagle犬拔牙窝骨缺损模型, 同期在拔牙窝导入富血小板血浆或富血小板凝胶, 并设计对照组。术后2, 4, 8, 12周分别进行大体观察、放射影像学检查、三维CT平扫+重建、组织学检查拔牙窝颊舌侧牙槽嵴高度差、CT值以及新生骨面积。
结果与结论: 与富血小板血浆组和对照组比较, 影像学结果表明富血小板凝胶组在第2, 4, 8周新骨形成的面积最大($P < 0.01$); 组织学结果表明富血小板凝胶组在第2, 4周新骨形成面积最大($P < 0.05$); 在所有时间点上富血小板凝胶组颊舌侧牙槽嵴高度差值最小($P < 0.05$)。在第12周, 富血小板凝胶组颊舌侧牙槽嵴高度仍有2 mm差值。提示, 富血小板凝胶具有促进牙槽窝早期愈合的能力, 但其单独使用时促进牙槽窝骨量保持的效能有限。
关键词: 富血小板血浆; 富血小板凝胶; 拔牙窝; 骨愈合; 放射影像学
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.25.019

王承勇, 卢萌, 林海, 陈伟辉. 富血小板凝胶与拔牙窝新骨形成和骨量保持[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(25):4638-4642. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

牙齿拔除术后牙槽嵴因失去功能性刺激及其他因素, 呈现进行性萎缩, 形成临床种植中常见的骨量不足等问题, 直接影响牙种植的效果。当前, 为了预防拔牙窝牙槽嵴萎缩、骨量减少, 保存骨组织的质和量, 研究并探索了一系列的新技术和新材料。在出现骨吸收前即拔牙同期采用拔牙窝牙槽嵴位点保存技术是比较理想的阻断和减少骨吸收的方法。国内外许多学者通过使用bio-oss^[1-2]、bio-oss胶原^[3]、复方骨形成蛋白生物复合物^[4]、自体骨髓移植或硫酸钙等充填物填充于骨缺损区^[5-6], 取得了较好的成骨及牙槽

嵴保存效果, 但这些方法的费用较高或对患者创伤较大。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是一种自体血浆浓缩物, 富含多种生长因子。PRP在激活剂的作用下形成富血小板凝胶(platelet-rich gel, PRG), 并释放生长因子, 具有明确的促进骨组织及软组织修复再生的作用^[7-11]。本实验拟将PRG/PRP应用于Beagle犬拔牙窝模型, 观察牙槽嵴吸收变化以及拔牙窝骨愈合等情况, 探讨PRG对拔牙窝骨缺损区新骨形成和骨量保持的可能调节作用。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2008-07/2010-03在解放军南京军区福州总医院比较医学科完成。

材料: Beagle犬8只, 八九月龄, 9~10 kg, 雄性, 购于成都达硕生物科技有限公司, 许可证号: SCXK(川)2008-24。动物圈养于解放军南京军区福州总医院比较医学科。实验过程中对动物处置符合科学技术部发布的关于善待实验动物的指导性意见^[12]。

实验材料和仪器:

实验材料和仪器	来源
台式低速自动平衡离心机	湘智离心机仪器有限公司, 长沙
凝血酶受体激动剂肽 6 (thrombin receptor agonist peptide, TRAP)	Sigma 公司, 美国
螺旋 CT 机	西门子公司, 德国
DM 2500 徕卡生物显微镜 (带摄影系统)	Leica 公司, 德国

方法:

实验操作: 拔除8只Beagle犬双侧下颌4颗前磨牙, 构建正常牙缺失所致的骨缺损模型。选取所有第二、三、四前磨牙远中根拔牙窝, 并将其随机分为3组, 分别植入PRP、PRG(PRP+TRAP)或不植入任何材料的对照组。PRP和PRG的制备见文献^[24]。拔牙窝内填充的PRG、PRP高度平齐于颊舌侧骨板顶端, 见图1。待充填物完全凝固后严密缝合口内切口。术后连续肌注青霉素钠3 d, 每日 20×10^4 U/kg用以预防感染; 动物进软食, 以减少机械性创伤。



Figure 1 Extraction sockets that filled with PRG or PRP, and the non-filled sockets were used as control group

图1 拔牙窝内填充 PRG 和 PRP 及不填充任何材料的对照组

标本制备: 术后2, 4, 8, 12周通过内固定法(经颈总动脉灌注40 g/L多聚甲醛)分别处死2只动物, 截取含拔牙窝的下颌骨标本, 标本截取后, 继续使用40 g/L多聚甲醛固定1周。

主要观察指标:

放射影像学检测拔牙窝骨愈合情况: 螺旋CT平扫+三维重建构建牙槽窝愈合的三维模型(参数: 层距1.0 mm, 层厚1.0 mm, 扫描电压120 kV, 电流70 mAs: ①在冠状位平扫片内测

量拔牙窝骨缺损区的CT值, 取每个牙槽窝平扫片中间的3张作为测量的对象, CT值求和后取平均值作为此拔牙窝的CT值。②拔牙窝中心顺牙根长轴做一直线(CC)分开颊舌侧部分, 再分别从颊侧牙槽嵴和舌侧牙槽嵴做一直线与CC垂直, 测量这两条直线间的垂直距离作为颊舌侧牙槽嵴的高度差(ΔH), 颊侧位于冠方为正值, 位于根方时为负值。

组织学观察: 以拔牙窝为单位片切颌骨标本, 置于脱钙液中脱钙, 以针刺无阻力为标准, 流水冲洗24 h, 梯度乙醇-正丁醇脱水, 梯度浸蜡, 石蜡包埋, 制备5 μm 的连续切片, 切片时, 刀片与牙体长轴垂直, 颊舌向连续切片。苏木精-伊红染色, 通过低、高倍镜观察拔牙窝的整体结构和细微变化。组织学观察局部骨小梁数量、大小及排列情况、骨细胞情况。包括: ①新生骨定量分析, 在每组各个时间点抽取标本中间的连续3张组织学切片, 在显微镜100倍视野下, 评估新骨形成情况, 将图像采集入计算机图像分析系统中, 每张切片观察5个视野, 计算每个视野下新生骨组织面积占整张图像面积的比率, 以此结果进行统计学分析。②颊舌侧牙槽嵴高度差的测量, 以相对稳定的舌侧牙槽嵴作为参照标准, 沿拔牙窝中心顺牙根长轴做一直线(CC)分开颊舌侧部分, 再分别从颊侧牙槽嵴顶(BA)和舌侧牙槽嵴顶(LA)做一直线与CC垂直, 测量这2条直线间的垂直距离作为颊舌侧牙槽嵴的高度差(ΔH), 颊侧位于冠方为正值, 位于根方时为负值。

统计学分析: 由第一作者进行统计学分析, 分析软件采用SPSS 13.0, 各组各时间点数据采用方差分析法了解组间差异性, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。实验数据以数据和图表表示, 测定值以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 8只Beagle犬均进入结果分析。填充材料后第1天, 实验动物开始少量进软食, 厌活动。术后3 d, 进食量开始逐渐恢复正常, 但以软食为主, 活动也逐渐恢复正常, 创口愈合良好, 无感染, 无死亡。

2.2 拔牙窝骨愈合的情况

影像学大体表现: 拔牙后2周, 3组拔牙窝清晰可见, 硬骨板清晰、连续, 可见牙槽间隔; 拔牙后4周, 3组拔牙窝尚清晰, 硬骨板消失, 与拔牙窝的界限不清, 牙槽间隔消失; 拔牙后8

福建医科大学附
属协和医院口腔
颌面外科, 福建省
福州市 350001

王承勇, 男, 1980年生, 福建省福清市人, 汉族, 2003年福建医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事口腔种植修复方面的研究。
yulong5270@
yahoo.com.cn

通讯作者: 陈伟
辉, 博士, 硕士生
导师, 主任, 副教授, 福建医科大学
附属协和医院口腔
颌面外科, 福建省
福州市 350001

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2011)25-04638-05

收稿日期: 2011-03-25
修回日期: 2011-05-01
(20110325008/D-W)

周, 3组尚可见模糊的拔牙窝影像; 拔牙后12周, 3组拔牙窝密度与邻近骨密度几乎等同。

CT三维重建评价骨愈合情况: 拔牙窝骨缺损区CT值在2, 4, 8周, 3组拔牙窝骨缺损区CT值比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$), PRG组CT值最高; 在第12周时, 3组拔牙窝骨缺损区CT值比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 不同时间点3组拔牙窝骨缺损区CT值
Table 1 CT value of three groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, HU)

Time (wk)	Control group	PRP group	PRG group
2	471.092±26.018 ^a	531.992±12.745 ^a	614.350±36.818 ^a
4	1 033.758±16.030 ^a	1 129.225±53.443 ^a	1 312.350±111.085 ^a
8	1 310.767±30.360 ^a	1 440.392±94.955 ^a	1 484.258±49.661 ^a
12	1 506.600±128.126	1 510.558±95.808	1 509.467±107.592

^a $P < 0.05$, comparison among three groups

颊舌侧牙槽嵴的高度差: 在第2, 4周, 3组拔牙窝颊舌侧牙槽嵴高度差值差异有显著性意义($P < 0.05$), PRG组颊舌侧高度差值最小, PRP组其次, 对照组最大; 在第8, 12周时, PRG组与其他2组相比, 牙槽嵴的高度差值差异有显著性意义($P < 0.05$), PRG组的高度差值仍然最小, 而对照组和PRP组的颊舌侧牙槽嵴高度差值差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表2。

表2 不同时间点3组拔牙窝骨缺损区颊舌侧牙槽嵴高度差值
Table 2 The difference value of height between buccal and lingual alveolar ridge among three groups at different time points from CT image ($\bar{x} \pm s$, mm)

Time (wk)	Control group	PRP group	PRG group
2	-1.23±0.14 ^a	-1.12±0.12 ^a	-0.98±0.14 ^a
4	-2.14±0.13 ^a	-2.03±0.05 ^a	-1.81±0.17 ^a
8	-2.30±0.13	-2.24±0.14	-2.06±0.15 ^b
12	-2.35±0.15	-2.28±0.13	-2.14±0.16 ^b

^a $P < 0.05$, vs. each group; ^b $P < 0.05$, vs. control group and PRP group

2.3 填充材料后牙窝组织学评价

术后2周: PRG组拔牙窝内可见充满大量成纤维细胞, 毛细血管生长活跃, 纤维组织少, 其中可见少量的成骨细胞, 在成骨细胞聚集区有类骨样组织和少量骨组织形成, 染色较正常骨为浅, 形成块状或团状, 高倍镜下新生类骨质周围可见成骨细胞呈单层紧密排列。PRP组类骨样组织和骨组织稍少, 而对照组缺损区细胞成分相对较少, 毛细血管相对较疏散, 纤维组织较丰富, 纤维组织成骨现象不如其他2组, 新生类骨质少见, 见图2。

术后4周: PRG拔牙窝内中下段可见大量新生的骨组织和血管, 上段仍有少量纤维组织; 纤维组织和新生骨组织交界处仍可见成骨细胞生长活跃, 中下段则成骨细胞数量减少, 可见少量层板状骨; PRP组缺损区成骨现

象也较明显, 但视野中小梁状新生骨相对少些, 新生血管密度也较小; 对照组新生骨相对更少, 顶部纤维结缔组织量多, 见图3。

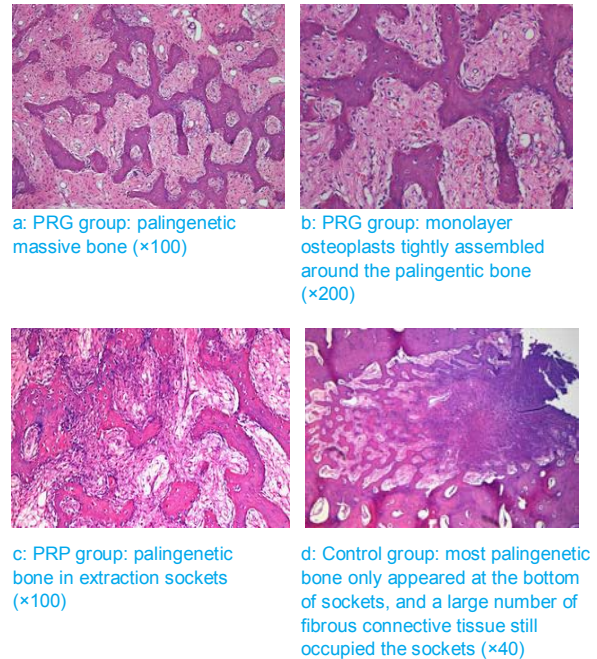


Figure 2 Histological image of different experimental groups at 2 wk after operation (Hematoxylin-eosin staining)

图2 填充材料后2周各组组织学表现 (苏木精-伊红染色)

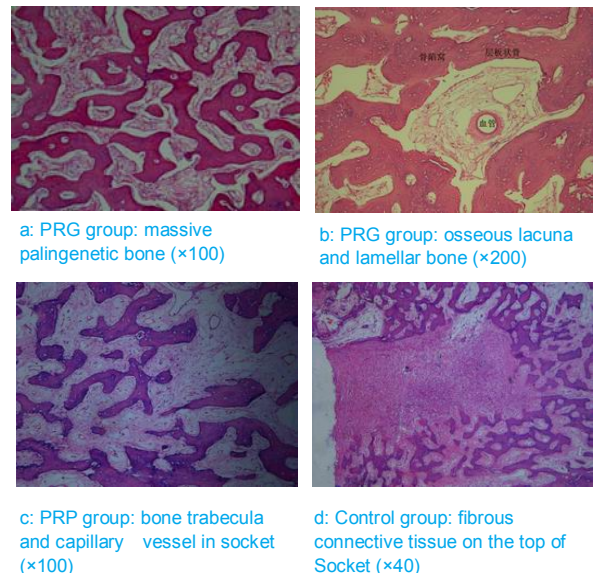


Figure 3 Histological image of different experimental groups at 4 wk after operation (Hematoxylin-eosin staining)

图3 填充材料后4周各组组织学表现 (苏木精-伊红染色)

术后8周: 3组缺损处几乎被新生骨组织充填, 仅存少许纤维组织; 侧壁可见骨小梁形成, 层板状骨堆积明显, 仍可见少量成骨细胞, 血管密度降低, 见图4。

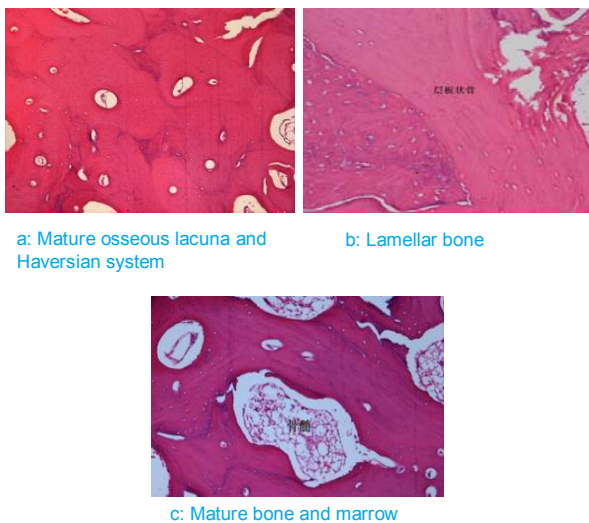


Figure 4 Histological image at 8 wk after operation (Hematoxylin-eosin staining, $\times 400$)

图4 填充材料后8周组织学表现 (苏木精-伊红染色, $\times 400$)

新生骨量分析: 在第2, 4周, 3组新生骨面积比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$), PRG组新生骨最多, PRP组其次, 对照组最少; 在第8、12周, 3组新生骨面积比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表3。

表3 不同时间点3组新生骨的面积较
Table 3 The area of paligenetic bone of three experimental groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, %)

Time (wk)	Control group	PRP group	PRG group
2	14.20 $\pm$ 1.37 ^a	15.62 $\pm$ 1.29 ^a	16.97 $\pm$ 1.47 ^a
4	44.83 $\pm$ 3.53 ^a	47.77 $\pm$ 3.79 ^a	51.85 $\pm$ 3.08 ^a
8	68.84 $\pm$ 3.68	69.71 $\pm$ 3.77	71.77 $\pm$ 3.62
12	90.71 $\pm$ 4.38	91.28 $\pm$ 4.44	92.18 $\pm$ 4.55

^a $P < 0.05$, vs. each group

颊舌侧牙槽嵴的高度差值: 在第2, 4周, 3组颊舌侧牙槽嵴高度差值比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$), PRG组差值最小, PRP组其次, 对照组最大; 在第8、12周时, PRG组与其他2组相比, 牙槽嵴的高度差值差异有显著性意义($P < 0.05$), PRG组的高度差值仍然最小, 而对照组和PRP组的颊舌侧牙槽嵴高度差值差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表4。

表4 不同时间点3组拔牙窝骨缺损区颊舌侧牙槽嵴高度差值
Table 4 The difference value of height between buccal and lingual alveolar ridge among three groups at different time points from histological image ($\bar{x} \pm s$, mm)

Time (wk)	Control group	PRP group	PRG group
2	-1.23 $\pm$ 0.21 ^a	-1.19 $\pm$ 0.28 ^a	-0.97 $\pm$ 0.21 ^{ab}
4	-2.21 $\pm$ 0.13 ^a	-2.07 $\pm$ 0.13 ^a	-1.85 $\pm$ 0.14 ^{ab}
8	-2.29 $\pm$ 0.23	-2.24 $\pm$ 0.23	-1.98 $\pm$ 0.24 ^b
12	-2.38 $\pm$ 0.13	-2.30 $\pm$ 0.14	-2.17 $\pm$ 0.12 ^b

^a $P < 0.05$, vs. each group; ^b $P < 0.05$, vs. control group and PRP group

3 讨论

PRP是自体源性、浓缩含血小板的血浆, 是全血经分离而得到的血小板浓缩物, 加入激活剂后形成PRG^[13], 应用时可单独或联合多种生物材料注入组织缺损处诱导组织生长。PRP作用的发挥有赖于其浓缩血小板被激活后 α 颗粒释放出高浓度的各类生长因子及纤维蛋白原所形成的纤维网状支架^[14], 这些因子包括血小板衍生生长因子、转化生长因子 β_1 , β_2 、血管内皮细胞生长因子、白细胞介素1、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板激活因子等^[15-17], 是诱导组织生长所不可或缺的成分, 它们在刺激成骨细胞的增殖, 抑制破骨细胞的形成和骨吸收, 诱导新生血管生成, 刺激组织细胞的分裂和增殖, 促进纤维组织生成的过程中起着不可或缺的作用。

3.1 PRG与拔牙窝骨愈合 PRG在体内促进成骨的能力已得到了多项国内外研究的证实^[18-23], 实验结果也显示PRG在早期有明显的促成骨作用。

既往的研究已证实通过二次离心的方法制备的PRP中血小板计数为全血的4.94倍, PRP被激活为PRG后能释放出体内所需的高浓度的生长因子(如血小板衍生生长因子和转化生长因子 β 等), 而且研究证实TRAP作为激活剂比传统的凝血酶+氯化钙更有利于生长因子的高浓度释放^[24]。本实验采用同样的方法制备PRG, 影像学和组织学观察发现, 相比PRP和空白组, PRG组更能促进早期的拔牙窝愈合(2, 4, 8周成骨面积更大), 分析其原因, 这可能与PRG早期加快生长因子和纤维蛋白原释放有关: 经PRG释放的生长因子中包含有多种促进骨再生和血管再生的成分, 这些成分的存在有利于早期细胞的增殖和血供的形成。本研究发现, 在第2、4周, PRG组中包含更多的成骨前体细胞和成骨细胞, 成骨面积较大; 另外, 其它的一些研究也证实, 经PRP释放的纤维蛋白原能够转化为不可吸收的纤维而有效的刺激成骨细胞内胶原的合成, 促进骨组织的再生^[25]; 而且其纤维蛋白网状结构具有天然的孔隙结构, 可以为成骨细胞提供良好生长的微环境, 促进成骨细胞的增殖分化, 可以为血管修复时的内皮细胞提供早期临时性支架。除此之外, 本研究还发现, PRG在后期(第12周)的骨组织修复效应中所起的作用并不明显, 这与Dallari、Gerard等^[26-27]的研究结果相识, 分析其原因, 可能与生长因子在体内逐步代谢失活有关。另外, 本研究还发现, 在第8周, 组织学观察实验组和对照组新骨面积无显著性差异, 但CT观察存在显著性差异, 这可能与切片的方向和CT平扫的方向不一致有关系或者因为PRG组矿化度较高所致。

3.2 PRG与拔牙窝骨量保存 牙齿拔除后不可避免会造成骨量的丢失, 主要是牙槽嵴高度的损失^[28-29]。而牙槽骨高度的保持, 有利于拔牙后各种修复的实施和美学

的重建。因此, 寻找一种既能促进拔牙早期愈合, 又能减少牙槽骨吸收的拔牙窝充填材料, 是未来口腔颌面外科研究的一个新方向。本实验使用PRG作为拔牙窝充填材料, 通过观察颊舌侧牙槽骨高度差值来了解PRG抑制拔牙窝骨吸收中的作用。研究结果证实, 相比对照组, PRG组更有利于拔牙窝的骨量保存, 分析其原因可能是PRG诱导成骨性细胞生长能力优于对照组, 组织学分析显示对照组内上皮样和结缔组织样细胞生长迅速, 而PRG组内则包含大量的成骨细胞和成骨前体细胞。本实验还发现, 尽管PRG能够在一定程度上抑制牙槽骨的吸收, 但在第12周, 颊舌侧的骨吸收差值仍有2 mm, 因此认为单纯使用PRG促进牙槽窝骨量保存的效能有限, 可能还需要和其他一些骨移植材料混合使用^[30], 才能达到更好的效能。

拔牙窝骨愈合的前3个月, 拔牙窝的形态改建比较明显, 在早期吸收最快的时候, 依靠拔牙窝内填充材料保持牙槽嵴的形态是可行的, PRG的植入减轻了牙槽嵴吸收的程度, 有利于拔牙窝骨量的保存, 并在早期促进拔牙窝的骨愈合。由于机体内环境的复杂性, PRG的生物学效应的发挥受到多种因素的影响, 而且PRG促进组织再生的生物学机制及各种生长因子相互之间的作用目前尚不明确, 仍有待深入研究。

4 参考文献

- [1] Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14(2):137-143.
- [2] Araújo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20(5):433-440.
- [3] Araújo M, Linder E, Wennström J, et al. The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2008;28(2):123-135.
- [4] Sun J, Xie FQ, Li P, et al. Shiyong Kouqiang Yixue Zazhi. 2008; 24(6):801-805.
孙健, 谢富强, 李平. 复方骨形成蛋白生物复合物预防剩余牙槽嵴吸收实验[J]. 实用口腔医学杂志, 2008, 24(6):801-805.
- [5] Pelegre AA, da Costa CE, Correa ME, et al. Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(5): 535-542.
- [6] Aime M, Romano F, Griga FB, et al. Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24(5):902-909.
- [7] Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, et al. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res.* 2002;37(4):300-306.
- [8] Torres J, Tresguerres IF, Clemente C, et al. Influence of platelet-rich plasma on bone regeneration. A histomorphometric study in rabbit calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(4):563-568.
- [9] Rai B, Oest ME, Dupont KM, et al. Combination of platelet-rich plasma with polycaprolactone-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair. *J Biomed Mater Res A.* 2007;81(4):888-899.
- [10] Pradeep AR, Shetty SK, Garg G, et al. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and Peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol.* 2009;80(1):62-71.
- [11] Torigoe I, Sotome S, Tsuchiya A, et al. Bone regeneration with autologous plasma, bone marrow stromal cells, and porous beta-tricalcium phosphate in nonhuman primates. *Tissue Eng Part A.* 2009;15(7):1489-1499.
- [12] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance suggestion of caring laboratory animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见 [Online]. 2006-09-30.

- [13] Landesberg R, Roy M, Glickman R. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(3):297-300.
- [14] Garg AK, Gargene D, Peace I. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update.* 2000;11(6):41-44.
- [15] Fennis JP, Stoelinga PJ, and Jansen JA. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(3):281-286.
- [16] Yol S, Tekin A, Yilmaz H, et al. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res.* 2008;146(2):190-194.
- [17] Kajikawa Y, Monihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-Rich Plasma Enhances the Initial Mobilization of Circulation-Derived Cells for Tendon Healing. *J Cell Physiol.* 2008;215(3):837-845.
- [18] Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294-1299.
- [19] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-646.
- [20] Zhang Y, Lin Y. *Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi.* 2004;39(4): 269-272.
张宇, 林野. 富血小板血浆促进口腔种植骨再生的临床应用研究[J]. 中华口腔医学杂志. 2004, 39(4):269-272.
- [21] Lobl JK, Carbone LD. Emergency management of cocaine intoxication. Counteracting the effects of today's 'favorite drug'. *Postgrad Med.* 1992;91(1):161-166.
- [22] Belli E, Longo B, Balestra FM. Autogenous platelet-rich plasma in combination with bovine-derived hydroxyapatite xenograft for treatment of a cystic lesion of the jaw. *J Craniofac Surg.* 2005; 16(6): 978-980.
- [23] Steigmann M, Garg AK. A comparative study of bilateral sinus lifts performed with platelet-rich plasma alone versus alloplastic graft material reconstituted with blood. *Implant Dent.* 2005;14(3):261-266.
- [24] Lu M, Chen WH, Wang CY, et al. *Zhongguo Zhongzhixue Zazhi.* 2008;13(3):1-5.
卢萌, 陈伟辉, 王承勇, 等. 不同离心方法制备富血小板血浆对血小板浓度及其活性的影响[J]. 中国种植学杂志, 2008, 13(3):1-5.
- [25] Kawase T, Okuda W, Wolff LF, et al. Platelet-rich-Plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol.* 2003; 74(6): 858-864.
- [26] Dallari D, Fini M, Stagni C, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. *J Orthop Res.* 2006;24(5):877-888.
- [27] Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, et al. Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(3):443-451.
- [28] Blahout RM, Hienz S, Solar P, et al. Quantification of bone resorption in the interforaminal region of the atrophic mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(4):609-615.
- [29] Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al. Bone healing changes and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23(4):313-323.
- [30] Roldan JC, Jepesen S, Miller J, et al. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs bone morphogenetic protein-7. *Bone.* 2004; 34(1):80-90.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 国家自然科学基金项目(批准号: 31070838), 课题名称: 交感神经系统信号在生理咬合力调节骨改建的作用机制。国家教育部留学回国人员科研启动基金: 影响富血小板血浆活性相关因素分析及其对颅骨细胞粘附、迁移及体外矿化的调节作用。

作者贡献: 第一作者进行实验设计, 第一、二、三作者进行实施, 第一作者进行实验评估, 资料收集为第一、二、三作者, 第一作者成文, 第四作者审核, 第一、四作者对文章负责。

致谢: 感谢南京军区福州总医院比较医学科、福建医科大学附属协和医院以及口腔医院中心实验室、福建医科大学牙颌面畸形防治研究室、福建医科大学病理科、协和医院 CT 室等各位老师、同事在实验研究过程中给予的帮助、指导。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。