

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.51.001 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

陈珊, 杨军英, 张盛炎, 任静, 周倩冰. 辛伐他汀凝胶对II度根分叉牙槽骨缺损再生的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(51):9501-9506.

## 辛伐他汀凝胶对II度根分叉牙槽骨缺损再生的影响\*★

陈珊, 杨军英, 张盛炎, 任静, 周倩冰

**文章亮点:** 发现局部应用辛伐他汀/甲基纤维素凝胶可以刺激根分叉区牙槽骨缺损后的骨再生, 适宜剂量为 0.01 g。

**关键词:** 辛伐他汀/甲基纤维素凝胶; II度根分叉缺损; 牙周骨组织再生; 新生骨; 小型猪

### 摘要

**背景:** 研究表明他汀类药物具有刺激骨新生的作用。

**目的:** 观察辛伐他汀/甲基纤维素凝胶对小型猪根分叉区牙槽骨缺损后骨再生的影响。

**方法:** 制备小型猪上下颌两侧第三、四前磨牙II度根分叉牙槽骨缺损模型, 随机分为5组: 低、中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组于人工根分叉缺损处分别注射 0.01, 0.03, 0.044 g/mL 辛伐他汀/甲基纤维素凝胶 50  $\mu$ L, 对照组于人工根分叉缺损处注射甲基纤维素凝胶 50  $\mu$ L, 1次/周, 连续8周; 空白对照组不作任何处理。

**结果与结论:** 与对照组和空白对照组比较, 低、中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组根分叉区牙槽骨高度明显修复 ( $P < 0.001$ ), 新生牙槽骨几乎充满根分叉区, 可见骨小梁成网状结构及成熟的哈佛氏系统, 其中低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组新生骨成熟度较中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组高, 且炎症细胞浸润较少。对照组与空白对照组未见明显新生骨, 仅见少量新生骨。表明局部应用辛伐他汀/甲基纤维素凝胶可刺激根分叉区牙槽骨缺损后的骨再生, 适宜剂量是 0.01 g/mL。

中山大学附属第一医院口腔科, 广东省广州市 510080

陈珊★, 女, 1983年生, 江苏省响水县人, 汉族, 2010年中山大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事牙体牙髓病及牙周病方面的研究。  
chenshan00001@163.com

通讯作者: 杨军英, 硕士, 副教授, 中山大学附属第一医院口腔科, 广东省广州市 510080  
aliceyang2006@126.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 2095-4344  
(2012)51-09501-06

收稿日期: 2012-03-31  
修回日期: 2012-05-11  
(20120229028/GW-C)

### Effects of simvastatin gel on bone regeneration following grade II furcation of alveolar defects

Chen Shan, Yang Jun-ying, Zhang Sheng-yan, Ren Jing, Zhou Qian-bing

### Abstract

**BACKGROUND:** Studies have shown that statins can stimulate the bone regeneration.

**ONJECTIVE:** To investigate the effects of simvastatin/methylcellulose gel on bone regeneration after grade II furcation of alveolar defects in miniature pigs.

**METHODS:** Grade II furcation of alveolar defects model were produced in 32 teeth (the third and fourth premolars) of miniature pigs. The 32 experimental teeth were divided into five groups: the low-, middle- and high-dose simvastatin/methylcellulose gel groups were injected with 0.01, 0.03 and 0.044 g/mL simvastatin/methylcellulose gel 50  $\mu$ L into the furcation sites; the control group was injected with 50  $\mu$ L simvastatin/methylcellulose gel into the furcation sites once a week and lasted for 8 weeks; the blank control group had no treatment.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Compared with the control group and blank control group, the height of the alveolar bone in the furcation sites of low-, middle- and high-dose simvastatin/methylcellulose gel groups were increased ( $P < 0.001$ ), and the furcation sites were filled with the new alveolar bone, the trabecular was in the network structure and the mature Harvard's system. The maturity of the new alveolar bone in the low-dose simvastatin/methylcellulose gel group was higher than that in the middle- and high-dose simvastatin/methylcellulose gel groups with less inflammatory cell infiltration. Little new alveolar bone could be seen in the control group and blank control group. Local application of simvastatin/methylcellulose gel can stimulate the regeneration of alveolar bone in furcation defect sites and the best dose of simvastatin/methylcellulose gel is 0.01 g/mL.

Chen S, Yang JY, Zhang SY, Ren J, Zhou QB. Effects of simvastatin gel on bone regeneration following grade II furcation of alveolar defects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(51): 9501-9506.

Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Chen Shan ★, Master, Physician, Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China  
chenshan00001@163.com

Corresponding author: Yang Jun-ying, Master, Associate professor, Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China  
chenshan00001@163.com

Supported by: Science and Technology Planning Project of Guangdong Province, No. 2009B060700042\*

Received: 2012-03-31  
Accepted: 2012-05-11

## 0 引言

根分叉病变是慢性牙周炎发展到较重程度后, 病变累及多根牙的根分叉区, 导致骨吸收后造成骨缺损。然而, 目前临床最常用的修复根分叉牙槽骨缺损方法需要进行二次手术, 并且价格昂贵, 可能引起免疫反应, 从而限制了他们的使用<sup>[1-2]</sup>。如果能够有一种药物可以上调必需的自体生长因子, 以刺激骨骼生长, 那么将是修复骨缺损最理想的方法。有研究表明他汀类药物具有刺激骨新生的作用<sup>[3-5]</sup>, 但关于辛伐他汀局部应用的诸多临床及实验研究未能得出一致结论, 目前尚少见辛伐他汀对牙周骨再生作用的报道, 因此, 本实验利用小型猪建立根分叉牙周骨组织缺损的动物模型, 局部应用不同剂量辛伐他汀/甲基纤维素凝胶, 采用大体观察及组织病理学技术评价其对牙周骨组织再生的作用。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 于2009年6至12月在中山大学动物实验中心, 中山大学生物化学实验室和中山大学医学统计教研室完成。

**材料:**

辛伐汀凝胶对II度根分叉牙槽骨缺损再生影响实验用主要原料及仪器:

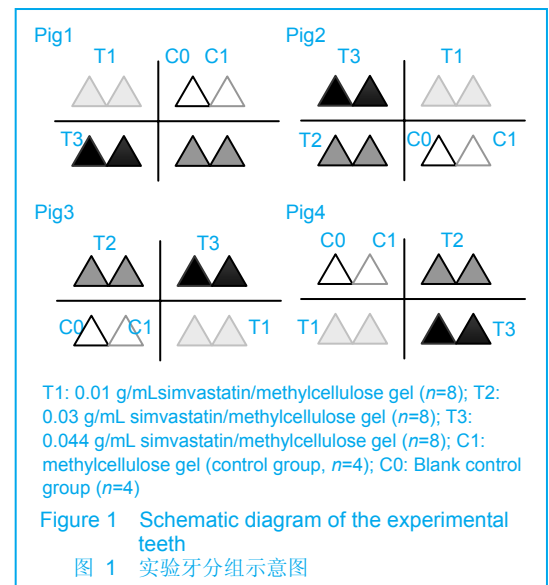
原料及仪器	来源
甲基纤维素	广州市齐云生物科技有限公司
辛伐他汀原料药	广州南新制药有限公司
切片机	莱卡 S450
显微镜	奥林巴斯 BX51 研究级显微镜

**实验动物:** 13月龄健康雄性小型猪4只, 普通级, 体质量28.5-31.5 kg, 购自广东温氏公司实验动物中心, 动物合格证号: SYXK(粤)2007-0081。实验使用实验动物已通过中山大学附属第一医院伦理委员会批准(伦审[2010]11号)。实验对动物的处理方法符合中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》<sup>[6]</sup>。

## 实验方法:

**辛伐他汀凝胶的制备:** 参考Stein及Thlyin等<sup>[4-5]</sup>的方法: 将4.0%甲基纤维素(4 000 cps)溶解到三蒸水中制备成甲基纤维素凝胶, 冷却至室温后作为辛伐他汀的载体。将辛伐他汀溶解于无水乙醇(50 g : 1 mL), 然后加入到甲基纤维素凝胶中, 使辛伐他汀的终浓度达到实验所需浓度(0.044 g/mL), 磁力搅拌器搅拌均匀, 4 °C冷藏备用。

**实验分组:** 以每只小型猪上下颌两侧第3, 4前磨牙为实验牙, 共32颗实验牙, 随机分为5组。分组详见示意图1。



**根分叉牙槽骨缺损模型的制作:** 所有实验动物经耳后肌肉垂直注射3%戊巴比妥溶液(1 mL/kg)麻醉, 10-15 min后麻醉起效。将实验动物固定于动物手术台, 垫肩, 牵出舌头。消毒、铺巾后, 以小型猪上下颌两侧第3, 4前磨牙(P3、P4)为实验牙在小型猪手术区牙, 龈注射含1 : 100 000肾上腺素的阿替卡因注射液1 mL。以手术牙为中心, 前后延伸1个牙位, 在上下颌第二前磨牙颊侧牙龈乳头近中和第一磨牙颊侧牙龈乳头远中做垂直切口, 用牙龈分离器翻开龈瓣, 充分显露手术牙颊侧的牙槽骨。用骨凿去除实验牙颊侧牙槽骨暴露根分叉区, 在牙龈向及颊舌向分别去除根分叉区内的牙槽骨5 mm, 制备成II度根分叉区牙槽骨缺损模型, 做根面平整, 体积分数3%双氧水及生理盐水冲洗, 后颊侧牙龈复位, 用盐水棉球在颊侧轻压, 使黏骨膜瓣与骨面紧密贴合, 轻压, 使

黏骨膜瓣与骨面紧密贴合, 用4#缝线间断缝合龈瓣, 见图2。



Figure 2 Preparation and suturing of furcation alveolar defect models (left inferior P3/P4)  
图2 根分叉牙槽骨缺损模型制备及缝合(左下P3、P4)

建模成功的标准是在根分叉区内有骨缺损但尚未相通, 用牙周探针可从水平方向不同深度进入分叉区内。建模后不使用抗生素, 待动物麻醉苏醒后半流食喂养1周后常规喂养, 建模后1周拆线, 饲养8周<sup>[4-5, 7]</sup>。

**药物注射及标本采集:** 空白对照组不做任何干预处理。其余组按实验分组在人工根分叉缺损处注入相应凝胶, 从造模后开始, 1次/周, 50  $\mu$ L/次, 注射后轻压组织瓣, 使其与骨面紧密贴合。建模8周后处死动物。大体观察后, 以各实验牙为中心对硬组织制备牙及牙周组织块, 以体积分数10%甲醛溶液固定, 以备组织形态学观察。

**组织学观察:** 标本固定后脱水, 将骨组织块包埋、固化, 用莱卡S450切片机, 沿牙龈向冠状面4  $\mu$ m厚不脱钙连续切片, 进行苏木精-伊红染色, 采用光镜进行组织学观察。

**大体观察指标:** 采用游标卡尺测量: 实验前缺损高: 自釉牙骨质界至根方切迹底间距离; 新生牙槽骨高度: 自根方切迹至新生牙槽骨冠方顶间距离。大体测量指标详见示意图3。

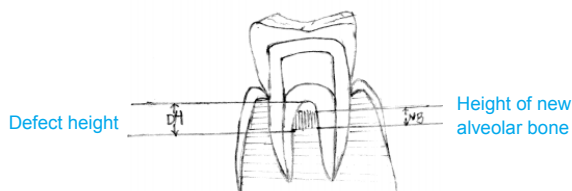


Figure 3 Schematic diagram of indicators for histological measurement  
图3 大体测量指标示意图

**组织学观察指标:** 镜下观察新生骨小梁及哈弗氏系统、成骨细胞、骨细胞。用奥林巴斯BX51研究级显微镜, 在10 $\times$ 10倍数下取5个细胞最密集区, 在10 $\times$ 40倍数下数10个高倍视野中的细胞绝对数。

**主要观察指标:** 各组有无新生骨长入及新生骨高度。

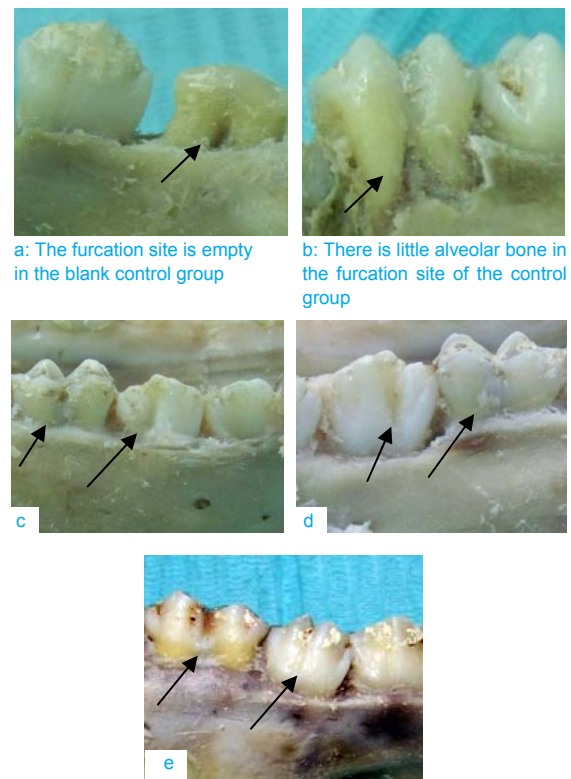
**统计学分析:** 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用SPSS 10.0统计学软件进行数据分析, 采用单因素随机对照设计的方差分析法比较各实验组组织学测量结果是否存在统计学差异, 各实验组之间两两比较采用SNK检验( $q$ 检验), 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 实验动物数量分析** 4只小型猪32颗牙均进入结果分析。

**2.2 动物一般情况** 建模8周处死动物之前, 动物健康状况良好。一般观察可见实验牙位均未见明显软垢, 牙龈无充血肿胀, 无探诊出血, 牙齿无明显松动。

**2.3 大体观察结果** 8周后去除软组织和黏骨膜暴露颌骨, 可见空白对照组根分叉区空虚, 见图4a, 基本无新生骨组织长入; 甲基纤维素凝胶组可见少量牙槽骨长入。见图4b, 空白对照组与甲基纤维素凝胶组均可见大量血管以及纤维结缔组织; 低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组新生骨基本长满缺损区域, 与周围骨组织无明显分界, 见图4c-e。



c-e: Alveolar bone fills the furcation site in the low-, middle- and high-dose simvastatin/methylcellulose gel groups

Figure 4 Growth of the new alveolar bone in the furcation site of each group  
图4 各组牙周缺损区新生骨生长情况

**骨缺损及新生牙槽骨高度:** 实验前5组缺损高度差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组新生牙槽骨高度两两相比差异均无显著性意义( $P=0.865$ ,  $P=0.553$ ,  $P=0.671$ ); 空白对照组及甲基纤维素凝胶组与低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组新生牙槽骨高度相比差异有非常显著性意义( $P < 0.001$ ), 空白对照组与甲基纤维素凝胶组相比差异无显著性意义( $P=0.810$ ), 见表1。

表 1 各组牙周组织的组织学测量结果  
Table 1 Histological measurements of periodontal tissue for each group ( $\bar{x} \pm s$ , mm)

Group	DH	NB	% NB from DH
Blank Control	5.18±0.19	1.18±0.36	22.54±6.28
Methylcellulose gel	5.15±0.10	1.23±0.62	23.72±2.18
Low-dose simvastatin/ methylcellulose gel	5.13±0.10	4.85±0.16 <sup>ab</sup>	94.66±2.18 <sup>ab</sup>
Middle-dose simvastatin/ methylcellulose gel	5.09±0.15	4.82±0.23 <sup>ab</sup>	94.86±4.18 <sup>ab</sup>
High-dose simvastatin/ methylcellulose gel	5.10±0.14	4.76±0.17 <sup>ab</sup>	93.44±3.97 <sup>ab</sup>

DH: defect height; NB: new bone height. % NB from DH: the percentage of new bone height relative to the defect height. <sup>a</sup> $P < 0.001$ , vs. control group; <sup>b</sup> $P < 0.001$ , vs. methylcellulose gel group.

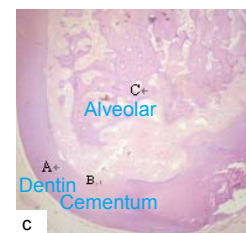
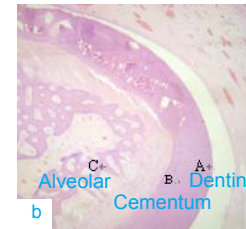
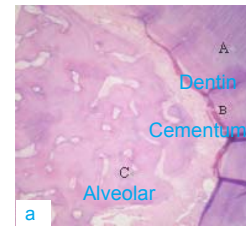
## 2.4 组织形态学观察结果

**组织学观察:** 对牙及牙周组织块不脱钙用苏木精-伊红染色法染色, 光镜下进行组织学观察可见: 低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组实验牙的新生牙槽骨几乎充满根分叉区, 可见骨小梁成网状结构及成熟的哈佛氏系统, 见图5a-c。空白对照组、甲基纤维素凝胶组未见明显新生骨, 见图5d, e。

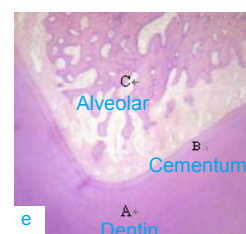
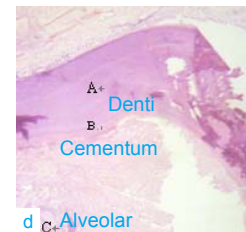
低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组可见较成熟的纤维组织及增生的血管、大量成骨细胞、骨细胞和极少数破骨细胞, 其中低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组见大量成熟的纤维组织, 见图6。

空白对照组、甲基纤维素凝胶组可见增生血管及少量成骨细胞, 未见破骨细胞。

**细胞计数结果:** 成骨细胞以及骨细胞计数, 空白对照组与甲基纤维素凝胶组比较差异无显著性意义( $P=0.276$ ,  $P=0.787$ ), 与低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组之间比较差异均有非常显著性意义( $P < 0.001$ )。中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组之间比较差异无显著性意义( $P=0.784$ ,  $P=1.000$ ), 两组与低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组比较差异均有非常显著性意义( $P < 0.001$ ), 见图7。



a-c: Furcation of the low-, middle- and high-dose simvastatin/methylcellulose gel groups



d-e: Furcation of the blank control and control group

Figure 5 Histological measurements of periodontal tissue in each group (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 100$ )

图 5 各组牙周组织组织学观察结果(苏木精-伊红染色,  $\times 100$ )

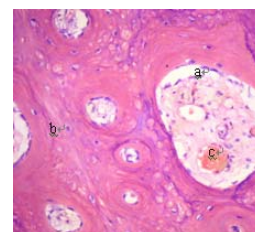
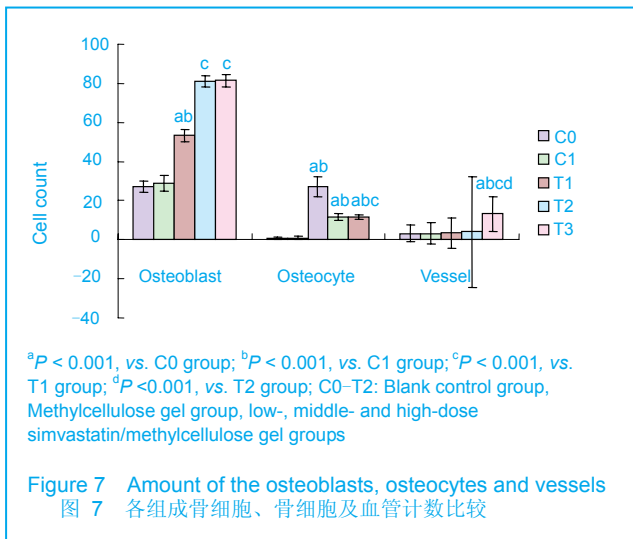


Figure 6 A large amount of osteoblasts (a), osteocytes (b) and vessels (c) in the low-dose methylcellulose gel group (Hematoxylin-eosin staining,  $\times 400$ )

图 6 低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组可见较成熟的纤维组织及大量成骨细胞(a)、骨细胞(b)、增生的血管(c)(苏木精-伊红染色,  $\times 400$ )



### 3 讨论

**3.1 相关知识** 前期实验已经证实小型猪是比较理想的用于建立根分叉II度缺损动物模型的实验动物<sup>[8]</sup>。研究主要目的是探讨局部注射辛伐他汀/甲基纤维素凝胶而非通过外科创伤途径使用辛伐他汀是否可以促进根分叉牙槽骨再生。研究发现由于根分叉区缺损面积有限, 需要考虑凝胶可注入剂量, 实验发现可采用1 mL注射器进行药物注射, 每次注射50  $\mu$ L, 此剂量可以完全注入缺损区且被牙龈覆盖。但与Morris等<sup>[9]</sup>实验结果不同的是, 本实验结果发现低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组可见明显新生骨长入, 空白对照组与甲基纤维素凝胶组见少量新生骨长入, 表明局部注射辛伐他汀/甲基纤维素凝胶可促进根分叉牙槽骨再生, 而且无需造成外科创伤。不同于以往的GTR等外科手术治疗, 采用非手术创伤的局部注射系统可为牙周治疗提供一个更为方便及经济的治疗方法。有研究表明他汀类药物可特异性刺激成骨细胞中骨形态发生蛋白2基因的高表达, 引起细胞自分泌或旁分泌骨形态发生蛋白2增多, 诱导间质干细胞向成骨细胞转化, 增加骨组织的形成, 同时成骨细胞增殖明显<sup>[3, 10-12]</sup>。这可能主要通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶活性促进骨形态发生蛋白2表达, 其后的代谢物甲羟戊酸也将被抑制(而甲羟戊酸可抑制骨形态发生蛋白2基因的启动子), 这样间接启动骨形态发生蛋白2的基因表达。也可能是他汀类药物直接刺激细胞间的黏附因子激活成骨细胞内的骨形态发生蛋白2启动子。这两种作用都可能诱导成骨细胞自分泌和旁分泌的扩大作用, 增加内源性骨形态发生蛋白2表达增加, 刺激骨形成, 这也是现在大多数研究者接受的观

点。本实验两对照组镜下可见少数成骨细胞, 而实验组镜下可见大量成骨细胞及骨细胞。基于这样的事实, 本实验认为辛伐他汀可抑制骨吸收及骨细胞凋亡, 并具有促进成骨细胞增殖和分化的能力。同时镜下低、中及高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组仅可见极少数破骨细胞, 这与Woo等<sup>[13]</sup>、Rogers等<sup>[14]</sup>及Takahashin等<sup>[15]</sup>认为辛伐他汀可诱导破骨细胞凋亡, 阻碍骨骼吸收过程的观点相符。

何种剂量的辛伐他汀用于局部为适宜剂量也是本实验探讨的问题之一。Thylin等<sup>[4]</sup>及Oxlund等<sup>[10]</sup>将高剂量(2.2 mg)辛伐他汀凝胶局部注入鼠颅骨皮下, 骨数量明显增加。Maeda等<sup>[16-18]</sup>发现相对剂量较低的辛伐他汀即可以剂量-时间依赖性的方式增强碱性磷酸酶活性和矿化。Stein等<sup>[5]</sup>将载有0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.2 mg辛伐他汀/甲基纤维素凝胶的聚乳酸膜覆盖于大鼠下颌骨骨面, 发现0.1 mg剂量组骨质面积无明显增加, 0.5 mg剂量的辛伐他汀与2.2 mg剂量骨质面积增加量相似, 但是2.2 mg剂量组炎症反应较大, 因此他认为局部应用辛伐他汀的合适剂量是0.5 mg。本实验选择3种剂量辛伐他汀/甲基纤维素凝胶作为实验浓度, 结果发现3种剂量均有成骨作用, 在新生骨高度指标上3种剂量差异无显著性意义, 但是细胞学指标表明低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组成骨细胞数量少于中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组( $P < 0.001$ ), 而骨细胞明显多于两组, 差异均有显著性意义, 说明低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组新生骨较中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组成熟。术后8周大体观察各组牙龈均无明显红肿, 但是低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组于术后3周牙龈外观即恢复正常, 而中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组牙龈于术后4周恢复正常; 镜下所见低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组炎症细胞明显低于中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组, 中浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶亦明显低于高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组, 差异均有显著性意义。由此本实验认为低浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组成骨效果比中、高浓度辛伐他汀/甲基纤维素凝胶组好且炎症反应较低, 随着辛伐他汀剂量升高炎症反应越重。这与Stein的研究结果相似, 本实验结果显示局部应用辛伐他汀的合适剂量是0.01 g/mL。

**3.2 文章的偏倚或不足** 实验选择了4只小型猪共32颗实验牙作为实验牙, 在经费允许的情况下小型猪数量可以多一些, 并对模型进行长期观察, 与8周观察结果比较, 得出更加完善的数据。实验所用辛伐他汀凝胶的制备材料为甲基纤维素, 甲基纤维素仅是药物的载体, 具有缓释作用, 但与控释膜相比, 药物作用时间相对有限, 因此研究

开发他汀类药物局部应用控释膜,使其可以定位准确而且缓慢持久起效是下一步的研究需要解决的问题。

**3.3 提供临床借鉴的意义** 本实验不仅对牙周病造成的根分叉牙槽骨破坏具有意义,还可用于增加种植体周围骨组织内的骨新生等其他需要增加骨量的临床病例,应用前景十分广阔,具有很好的社会及经济效益。

**致谢:** 感谢广州南新制药有限公司给予辛伐他汀原料药的支持,感谢广州番禺中心医院病理科李晶给予实验病理技术支持。

#### 4 参考文献

- [1] Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, et al. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1):227-265.
- [2] Damien CJ, Christel PS, Benedict JJ, et al. A composite of natural coral, collagen, bone protein and basic fibroblast growth factor tested in a rat subcutaneous model. *Ann Chirurrgiae Gynaecol Suppl.* 2002; 207:117-128.
- [3] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999; 286(5446):1946-1949.
- [4] Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol.* 2002; 73(10):1141-1148.
- [5] Stein D, Lee Y, Schmid MJ, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol.* 2005; 76(11):1861-1870.
- [6] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of 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. 2006-09-30.
- [7] Danesh-Meyer MJ, Pack AR, McMillan MD. A comparison of 2 polytetrafluoroethylene membranes in guided tissue regeneration in sheep. *J Periodontal Res.* 1997; 32(1 Pt 1): 20-30.
- [8] Chen S, Yang JY, Zhang SY, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu.* 2011; 15(33):6127-6130. 陈珊, 杨军英, 张盛炎, 等. 建立小型猪II度根分叉缺损模型的可行性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(33):6127-6130.
- [9] Morris MS, Lee Y, Lavin MT, et al. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol.* 2008; 79(8):1465-1473.
- [10] Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(5):299-304.
- [11] Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res.* 2004; 15(3): 346-350.
- [12] Yoshinari M, Hayakawa T, Matsuzaka K, et al. Oxygen plasma surface modification enhances immobilization of simvastatin acid. *Biomedical Res.* 2006; 27(1):29-36.
- [13] Woo JT, Kasai S, Stern PH, et al. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. *J Bone Res.* 2000; 15(4):650-658.
- [14] Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, et al. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of Dictyostelium discoideum amoebae. *Mol Pharmacol.* 1995; 47(2):398-402.
- [15] Takahashi N, Yamana H, Yoshiki S, et al. Osteoclastlike cell formation and its regulation by osteotropic hormone in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology.* 1988; 122(4): 1373-1382.
- [16] Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280(3):874-877.
- [17] Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology.* 2003; 144(2): 681 - 692.
- [18] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem.* 2004; 92(2):458-471.

#### 来自本文课题的更多信息一

**基金资助:** 广东省科技计划项目 (2009B060700042), 课题名称: 辛伐他汀局部给药缓释剂型的研制及其对牙槽骨重建的作用。

**作者贡献:** 杨军英和陈珊进行实验设计, 实验实施为陈珊和冯磊, 实验评估为张盛炎, 资料收集为张盛炎, 陈珊成文, 杨军英审校, 杨军英对文章负责。

**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。

**伦理要求:** 实验对动物的处理方法符合中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》。

**文章要点:** 首次将不同剂量的辛伐他汀凝胶作用于根分叉牙槽骨缺损区, 观察其促进骨再生的效果。

**关键信息:** 研究表明他汀类药物具有刺激骨新生的作用。

**研究的创新之处与不足:** 证实了辛伐他汀对根分叉牙槽骨再生的促进作用, 为牙槽骨再生性修复的研究提供了新的思路。但药物作用时间相对有限, 因此研究开发他汀类药物局部应用控释膜, 使其可以定位准确而且缓慢持久地起效是下一步的研究需要解决的问题。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。