[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.10.010

·综述·

全脱位再植牙牙周组织再生的研究进展

高娟[1]，　左文[1]，　王璇[1,2]

1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)儿牙预防科，新疆维吾尔自治区　乌鲁木齐(830000)；
2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所，新疆维吾尔自治区　乌鲁木齐(830000)

【摘要】　全脱位牙是牙外伤中最严重的一种，目前临床首选的治疗方法是牙再植术。由于患牙通常不能及时就诊，导致牙根表面牙周膜坏死，牙再植成功率大大降低。如何利用种子细胞、相关调节因子以及支架材料的应用促进牙周组织再生，提高再植牙的牙周膜愈合，实现全脱位牙成功再植是当下急需解决的难题。牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells，PDLSCs)表达干细胞标记物，具有多细胞分化潜能，在牙周组织再生修复方面有重要的应用价值；成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2，FGF-2)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor，bFGF)、溶血磷脂酸(lysobisphosphatidic acids，LPA)等相关调节因子对牙周组织再生具有促进作用。种子细胞结合支架材料，能更好地促进牙周组织再生，修复牙周组织缺损。目前研究已经表明PDLSCs等种子细胞具有牙周组织再生潜能，在牙周炎与牙周骨缺损的实验动物模型中也有了广泛的研究，但是在全脱位再植牙的应用中报道较少且机制尚不明确，本文就全脱位再植牙牙周组织再生的研究进展作一综述，以期将牙周组织再生的研究应用于全脱位牙再植中，实现全脱位再植牙的牙周膜愈合，为今后的临床工作提供理论依据。

【关键词】　牙外伤；　全脱位牙；　牙再植；　牙周膜愈合；　牙周组织再生；　种子细胞；　牙周膜干细胞；牙髓干细胞；　相关调节因子；　成纤维细胞生长因子-2；　溶血磷脂酸；　支架材料

【中图分类号】　R78　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　2096-1456(2020)10-0668-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】　高娟，左文，王璇. 全脱位再植牙牙周组织再生的研究进展[J]. 口腔疾病防治，2020，28(10)：668-672.

Research progress on periodontal regeneration of replanted teeth after complete avulsion

GAO Juan[1], ZUO Wen[1], WANG Xuan[1,2]. 1. Department of Pediatric Dentistry and Oral Protection, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Affiliated Stomatological Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institution of Stomatology, Urumqi 830000, China

Corresponding author: WANG Xuan, Email: wangjieqiu126@sina.com, Tel: 86-991-4366895

【Abstract】　Complete avulsion of teeth are one of the most serious traumatic dental injuries. The preferred treatment is tooth replantation. When teeth usually cannot be treated in time, the periodontal membrane on the root surface becomes necrotic , and the success rate of replantation is greatly reduced. How to use seed cells, growth factors and scaffold materials to promote periodontal tissue regeneration, improve periodontal membrane healing of replanted teeth, and achieve successful replantation of completely dislocated teeth is an urgent problem. Periodontal ligament stem cells (PDLSCs) express stem cell markers, have the potential to undergo multicellular differentiation and have important application value in periodontal tissue regeneration and repair. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2), basic fibroblast growth factor (bFGF), lysobisphosphatidic acids (LPA) and other related regulatory factors promote periodontal tissue regeneration. Seed cells combined with scaffold materials can promote periodontal tissue regeneration and repair periodontal tissue defects. At present, studies have shown that PDLSCs and other seed cells have the potential for periodontal tissue

【收稿日期】2019-10-27；　**【修回日期】**2020-03-01

【基金项目】国家自然科学基金项目(81760190)

【作者简介】高娟，医师，硕士研究生在读，Email：572827269@qq.com

【通信作者】王璇，副主任医师，博士，Email：wangjieqiu126@sina.com，Tel：86-991-4366895

regeneration and have been widely studied in experimental animal models of periodontitis and bone defects. However, there are few reports on the application of replanted teeth after complete avulsion, and its mechanism is not clear. In this paper, the research progress of periodontal tissue regeneration after total dislocation replantation is reviewed. We expect to apply periodontal tissue regeneration research to the replantation of fully dislocated teeth to achieve periodontal membrane healing of fully dislocated replanted teeth to provide a theoretical basis for future clinical work.

【Key words】 traumatic dental injuries; completely avulsion teeth; tooth replantation; periodontal healing; periodontal ligament regeneration; stem cells; periodontal ligament stem cells; related regulatory factors; fibroblast growth factor-2; lysobisphosphatidic acids; scaffolds
J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(10): 668-672.

牙外伤是儿童继龋病后就诊口腔科的第二大主诉疾病，也是临床工作的重点和难点之一，其中全脱位牙（completely avulsion teeth，CAT）被认为是最严重的一种。CAT是指牙齿受到外力撞击时完全脱出牙槽窝，牙周膜韧带撕裂、牙髓组织丧失血供以及牙骨质、牙槽骨造成损伤[1]。CAT多见于7～14岁的儿童，上颌中切牙最为好发[2]。目前，对于CAT临床首选的治疗方法是牙再植术（tooth replantation，TR），该术可恢复牙周膜的血供和营养支持，促进牙周膜再生，从而实现全脱位牙再植成功。然而，TR受多种因素影响，如患牙是否即刻再植、患牙脱离牙槽窝的时间、患牙保存媒介、牙根发育程度等，把握不当均会导致会导致牙根表面牙周膜坏死，TR成功率大大降低[3-4]。CAT再植失败会导致患牙缺失，不仅影响患儿口腔颌面部的生长发育与咀嚼功能，而且影响其发音与美观，对患儿的心理健康发展造成极大的影响。

近年来，关于慢性牙周炎再生牙周组织的研究越来越多，相对于慢性牙周炎的骨质缺损和菌群复杂性而言，TR是CAT处于急性创伤期的对症处理，以期实现理想的牙周膜愈合。因此，再生或重建牙周膜是实现CAT牙周膜愈合的必要条件。能否利用现有的牙周组织再生技术，提高TR的成功率，减少CAT对患儿产生的不利影响，是目前国内外学者共同探讨的难题。本文就全脱位再植牙牙周组织再生的研究进展作一综述。

1　种子细胞

1.1　牙周膜干细胞（periodontal ligament stem cells，PDLSCs）

牙周膜（periodontal ligament，PDL）是围绕牙根并连接牙根与牙槽骨的致密结缔组织。牙周膜细胞（periodontal ligament cells，PDLs）包括成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞以及未分化的间充质细胞。其中最常见的是成纤维细胞，其主要功能是合成胶原、吞噬经酶的水解而降解的旧胶原纤维，并具有牙周组织再生修复作用。Seo等[5]2004年首次提出PDLSCs的概念，并发现PDLSCs具有再生潜能。该研究通过克隆筛选和磁珠分离的方法获得成体干细胞克隆株，发现PDLSCs表达间充质干细胞标记物Stro-1和CD146/MUC18。该实验将PDLSCs移植到免疫缺陷的大鼠体内，实验表明PDLSCs可向成牙骨质细胞、脂肪细胞、胶原形成细胞等方向分化，且具有发育成牙骨质-牙周膜样结构的潜能，在牙周组织修复方面有重要的应用价值。Iwasaki等[6]在体外扩增过程中发现随着传代次数增加，PDLSCs的形态由纺锤体向扁平变宽，且PDLSCs表现出多种肌成纤维细胞的特征，包括广泛的应力纤维形成、收缩活性和肌成纤维细胞标记物的表达，表明PDLSCs在体外扩增过程中自发分化向成纤维细胞，为临床提供PDLSCs培养条件的重要信息。另外，有研究者在PDLSCs包裹牙齿再植构建的模型中，将新的牙周膜纤维垂直插入新形成的骨组织，牙本质表面观察到新的鞘层形成，与对照组相比牙周组织愈合率较高。有研究探讨了自体PDLSCs在治疗小型猪牙周炎中的作用，该实验研究将自体PDLSCs与HA/TCP组合移植到实验性诱发的小型猪牙周炎骨缺损中，结果显示PDLSCs介导组中牙槽骨的高度恢复到大约正常水平，而对照组的骨再生非常有限或没有，表明PDLSCs能够再生牙周组织。

1.2　牙髓干细胞（dental pulp stem cells，DPSCs）

DPSCs是从牙髓组织分离出的一类间充质干细胞，具有自我更新、多向分化潜能和免疫调节功能[7]，可以生成血管、神经以及牙齿软硬组织（包括牙本质、牙髓复合体、牙槽骨等）[8]。Jin等[9]在DPSCs和脂肪间充质干细胞骨再生能力对比实验中表明：DPSCs具有较强的集落形成能力、增殖能力、

迁移能力和血管生成潜能。有研究者分离提取DPSCs后，发现DPSCs形态特征类似于骨髓间充质干细胞且阳性表达增值相关细胞因子如CD105、CD90、CD70，将DPSCs回输到有免疫缺陷的小鼠或兔体内时，实验组可形成牙本质-牙髓样复合体，以上实验结果均验证了DPSCs具有再生能力。

2　相关调节因子

2.1　成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor-2，FGF-2）

FGF-2是促进伤口愈合和再生的关键细胞因子，研究表明FGF-2二聚体具有体外活性，可增加创面的肉芽组织和血管密度，改善伤口愈合过程中肉芽组织的形成，促进伤口愈合[9]。Sang-Joun等[10]在建立的犬牙齿全脱位动物模型中，使用FGF-2溶液（30 μg/0.1 mL）处理后再植，术后4周和8周处死动物进行组织学和组织形态学观察，结果显示：在损伤的牙根表面使用FGF-2可以促进犬牙齿置换后的牙骨质形成，表明FGF-2有效地促进了损伤的牙周膜和牙骨质的再生。目前研究表明，3～5 ng/mL的FGF-2可以促进牙周膜成纤维细胞生长。FGF-2与骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）对骨/骨形成分化的影响相反，并完全抑制BMP-2和BMP-4诱导的矿化，提示FGF-2作为BMPs的拮抗剂起主导作用，维持了PDLSCs早期韧带分化的潜能。

碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）具有促进干细胞增殖和迁移的潜能，对多种细胞的增殖、迁移和分化具有重要的调节作用。FGF可以剂量依赖性地调节PDLSCs的增殖，高浓度的bFGF可以显著抑制细胞碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）活性。Kang等[11]证明了bFGF和BMP-2的顺序应用可以增加ALP活性，促进矿物质沉积，上调与成骨相关基因和蛋白质表达，增强PDLSCs的成骨能力。Xu等[12]在基质细胞衍生因子-1（stromal cell derived factor-1，SDF-1）和bFGF组合促进骨髓干细胞（bone marrow stem cells，BMSCs）介导的牙周膜再生的实验中，设置了CAT直接植入牙槽窝组，BMSCs与支架材料材料结合植入牙槽窝组，以及将带有犬BMSCs的牙齿放入含有SDF-1和bFGF（以空白培养基为对照）的溶液中放置3～4 d，然后合并牙齿用支架材料将其植入牙槽窝组，micro CT三维图像显示SDF-1/bFGF组的牙周膜间隙更明显，牙周膜愈合率最高，根吸收率最低，表明SDF-1和bFGF结合促进CAT再植牙牙周膜再生。

2.2　溶血磷脂酸（lysobisphosphatidic acids，LPA）

LPA是人体内存在的血清生长因子，是一种衍生自磷脂的信号分子，可促进细胞增殖、分化、迁移，具有促/抗炎、促/抗凋亡的作用，对牙周韧带有一定调节作用[13]。Kim等[14]研究表明10 μmol/L LPA可以促进PDLSCs增殖，增强PDLSCs的存活率。有研究表明LPA通过控制细胞粘附、迁移和分化来增强细胞修复能力。该研究还表明LPA通过加速损伤组织的修复，将DPSCs从缺血诱导的凋亡中置换出来，证明LPA可以促进DPSCs增殖。另外，亦有报道表明LPA通过调控牙龈成纤维细胞相关基因调节牙周组织炎症，促进伤口愈合[15]。

2.3　釉基质蛋白（enamel matrix protein，EMPs）

EMPs是由上皮根鞘分泌的一种可以调控牙齿矿化的细胞外基质蛋白，研究表明，EMPs可以促进牙周组织再生、降低牙根吸收率[16]。有研究者用含有不同质量浓度EMPs的无血清培养液培养hPDLSCs，结果显示低于100 mg/L EMPs可以促进hPDLSCs的增殖和细胞活性，当EMPs浓度高于100 mg/L时则表现为抑制作用。而在PDLSCs体外创伤愈合模型中，100 mg/L EMPs实验组创缘完全关闭，优于其他质量浓度实验组和对照组，表明EMPs可以促进牙周组织再生。研究表明，Ⅰ型胶原蛋白（collagen Ⅰ，Col-Ⅰ）和基质金属蛋白酶-1（matrix metalloproteinase-1，MMP-1）与牙周膜的再生和重塑有关，Zou等[17]将100 μg/mL的EMPs和50 kPa的机械刺激相结合可显著刺激牙周膜成纤维细胞的增殖并提高Col-Ⅰ和MMP-1的表达水平，表明EMPs在牙周组织再生中具有重要作用。

2.4　白介素-6（interleukin-6，IL-6）

IL-6是宿主受到若干刺激时产生的多效细胞因子，传递防御信号，刺激急性期反应、免疫反应，调节多种细胞的增殖、分化，参与神经内分泌和免疫系统的稳态调节，在宿主免疫防御中起着非常重要的作用[18]。Liu等[19]将B细胞与hPDLSCs或hBMSCs共培养，发现上清液中IL-6的浓度均高于这3种细胞各自单独培养的浓度。当培养液中IL-6浓度为0、50、100和200 ng/ml时，用抗IL-6抗体中和IL-6后对B细胞增殖无显著影响，而添加抗IL-6单克隆抗体后，凋亡B细胞的百分比以浓度依赖性的方式显著增加，表明hPDLSCs可能通过IL-6抑

制B细胞凋亡。PD-1是在活化的T细胞中发现的抑制共刺激分子，参与机体免疫应答和外周耐受的调节。该实验使用针对PD-1，PD-L1和PD-L2的单克隆抗体进行了封闭实验，证明了PDLSCs通过体外的PD-1和PD-L1相互作用抑制了B细胞的增殖。B细胞的活化受T细胞的影响，而T细胞受hPDLSCs抑制，异体PDLSC移植的动物缺乏体液免疫排斥反应。因此，抑制B细胞功能与抑制T细胞活化相结合，进一步支持了异体PDLSCs的使用可能是牙齿再生和牙周膜重建的一种新方法。

2.5　调节性T细胞（regulatory cells，Tregs）

甘露糖是一种C-2葡萄糖的表聚物，目前已发现D-甘露糖的T细胞调节功能，D-甘露糖通过促进转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号传导来刺激Tregs分化[20-21]。Guo等[21]将经葡萄糖或甘露糖预处理的PDLSCs与T细胞共培养，发现甘露糖预处理的PDLSCs（M-PDLSCs）比葡萄糖预处理的PDLSCs（G-hPDLSCs）对T细胞增殖的抑制能力更强。与此同时，该研究在T细胞+M-hpdlscs共培养体系中发现了更多的$Foxp3^+$ T细胞，Foxp3是Tregs最重要的分子标记物，$Foxp3^+$ T细胞与Treg正相关，表明M-hPDLSCs诱导更多的T细胞分化为Tregs。该研究组筛选了不同的细胞因子发现：T细胞+M-hPDLSC共培养体系中IL-6明显较低，故将T细胞+G-hPDLSCs/T+MhPDLSC混合细胞回植裸鼠体内，结果表明D-甘露糖通过抑制hPDLSCs中的IL-6诱导产生更多的Tregs。IL-6在调节Treg/Th17平衡中起着非常重要的作用。Tregs介导免疫耐受，Th17介导炎症反应，二者相互拮抗，保持机体免疫动态平衡。此外，Treg被激活之后，可以抑制B细胞，杀伤细胞以及其他免疫细胞。当机体处于感染状态时，Treg通过调节杀伤病原体的T细胞和引起过度炎症反应的T细胞之间的平衡发挥作用，该研究发现了d-甘露糖和IL-6在hPDLSC免疫调节中的新功能，为PDLSCs再生牙周组织提供新的可能。

3　支架材料的应用

支架材料通常作为细胞的载体，为细胞的生长、增殖、分化提供一个良好的微环境。理想的支架材料应满足：生物相容性，生物降解性和类似于细胞自然环境的三维结构。目前支架材料广泛应用于牙周组织再生，为细胞黏附和增殖提供了三维生长空间[22]。

3.1　自体生物材料

有研究者分离犬PDLSCs，并将牙根作为携带PDLSCs的支架，根据是否涂布纤维连接蛋白和（或）磷酸钙表面涂层分组，研究表明：纤维连接蛋白和（或）磷酸钙增加了PDLSCs在牙根表面的黏附，可以促进PDLSCs黏附在牙根表面产生新的牙周附着体。

富血小板纤维蛋白（platelet-rich fibrin，PRF）是一种富含细胞因子和生长因子的自体生物材料。Yang等[23]在犬CAT再植时采用富血小板血浆（platelet-rich plasma，PRP）浸泡，表明PRP的应用可以减轻牙固连，增加牙周膜样和牙骨质样组织的形成。Du等[24]在大鼠牙周组织骨缺损模型中，设置黏骨膜瓣覆盖缺损的对照组，PRF组和PRF/阿司匹林复合物实验组进行研究，结果表明：PRF/阿司匹林复合物可为增强间充质干细胞的黏附和生存能力提供适宜的理化微环境，并在移植早期通过抗炎药物保护间充质干细胞不受宿主免疫系统的影响。PRF和PRF/阿司匹林复合物均能促进大鼠牙周组织再生，但PRF/阿司匹林复合物的作用比PRF更明显，为促进牙周组织再生提供了新的理论依据，为CAT再植提供了新的思路。

3.2　人工合成材料

3.2.1　纳米支架材料　HydroMatrix（HydM）是近年来开发用于细胞培养的新型可注射肽纳米纤维水凝胶。Nagy等[25]将PDLSCs接种在未涂布或涂有HydM的表面上，生长阻抗测定和细胞活力测定都表明PDLSCs能够在HydM上粘附和增殖；ALP活性和von Kossa染色证明PDLSCs可以在HydM凝胶上黏附、迁移、存活、增殖和分化成骨，表明HydM是PDLSCs再生应用可利用的材料。有学者将培养的PDLSCs诱导成骨并附着在双相磷酸钙支架上，然后将附着有PDLSCs的支架材料移植到犬体内。结果显示：附着有PDLSCs的支架材料可促进新生骨形成和新生胶原纤维以直角插入邻近牙骨质和骨，且再生组织有丰富的血管生成，表明PDLSCs结合支架材料是牙周组织再生方法中非常有应用前景的方法。

3.2.2　Bio-Oss颗粒　有研究者构建犬牙周炎骨缺损模型，对照组植入Bio-Oss颗粒，而实验组则植入等量的载有P3DPSCs的Bio-Oss颗粒，结果表明：两组均有新牙骨质，牙周膜和骨组织的形成，实验组再生牙骨质比对照组的厚，覆盖了较大的根部表面，而对照组骨质较少且分散，表明DPSCs结合生

物材料能够再生牙周组织修复牙周缺损。

4　展　望

目前国内外研究已经证明多种种子细胞可以再生牙周组织，而相关调节因子和支架材料的应用可以促进种子细胞再生牙周组织。将现有的牙周组织再生技术运用在CAT再植中，促进牙根周围及牙槽窝中的牙周组织再生，从而实现CAT成功再植，为临床工作提供理论指导。

参考文献

[1] Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, et al. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. I. Fractures and luxations of permanent teeth[J]. Endod Topics, 2006, 14(1): 102-110. [2]

[2] Bratteberg M, Thelen DS, Klock KS, et al. Traumatic dental injuries-prevalence and severity among 16-year-old pupils in western Norway[J]. Dent Traumatol, 2018, 34(3): 144-150.

[3] Hegde R, Agrawal G. Prevalence of traumatic dental injuries to the permanent anterior teeth among 9-to 14-year-old schoolchildren of Navi Mumbai(Kharghar-Belapur region), India[J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2017, 10(2): 177-182.

[4] Hasanuddin S, Reddy JS. Sequelae of delayed replantation of maxillary permanent incisors after avulsion: a case series with 24-month follow-up and clinical review[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2018, 36(4): 410-416.

[5] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament[J]. Lancet, 2004, 364(9429): 149-155.

[6] Iwasaki K, Komaki M, Akazawa K, et al. Spontaneous differentiation of periodontal ligament stem cells into myofibroblast during ex vivo expansion[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 20377-20391.

[7] 叶青松, 王晓燕. 牙源性干细胞储存和临床应用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(1): 15-25.
Ye QS, Wang XY. Research progress of odontogenic stem cell storage and clinical application[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 26(1): 15-25.

[8] Bakopoulou A, About I. Stem cells of dental origin: current research trends and key milestones towards clinical application[J]. Stem Cells Int, 2016(2016): 4209891.

[9] Jin Q, Yuan K, Lin W, et al. Comparative characterization of mesenchymal stem cells from human dental pulp and adipose tissue for bone regeneration potential[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1577-1584.

[10] Sang-Joun Y, Jung-Seok L, Ui-Won J, et al. Effect of fibroblast growth factor on injured periodontal ligament and cementum after tooth replantation in dogs[J]. J Periodontal Implant, 2015, 45(3): 111-119.

[11] Kang W, Liang Q, Du L, et al. Sequential application of bFGF and BMP-2 facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. J Periodontal Res, 2019, 54(4): 424-434.

[12] Xu M, Wei X, Fang J, et al. Combination of SDF-1 and bFGF promotes bone marrow stem cell-mediated periodontal ligament regeneration[J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): BSR20190785.

[13] Aikawa S, Hashimoto T, Kano K, et al. Lysophosphatidic acid as a lipid mediator with multiple biological actions[J]. J Biochem, 2015, 157(2): 81-89.

[14] Kim BC, Song JI, So KH, et al. Effects of lysophosphatidic acid on human periodontal ligament stem cells from teeth extracted from dental patients[J]. J Biomed Res, 2019, 33(2): 122-130.

[15] Cerutis DR, Weston MD, Alnouti Y, et al. A major human oral lysophosphatidic acid species, LPA 18∶1, regulates novel genes in human gingival fibroblasts[J]. J Periodontol, 2015, 86(5): 713-725.

[16] Sugaya T, Tomita M, Motoki Y, et al. Influence of enamel matrix derivative on healing of root surfaces after bonding treatment and intentional replantation of vertically fractured roots[J]. Dent Traumatol, 2016, 32(5): 397-401.

[17] Zou R, Wan W, Li J, et al. Combining enamel matrix proteins with mechanical stimuli potentiates human periodontal ligament fibroblasts proliferation and periodontium remodeling[J]. Histol Histopathol, 2018, 33(8): 825-833.

[18] Narazaki M, Kishimoto T, et al. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3528.

[19] Liu OS, Xu JJ, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cells regulate B lymphocyte function via programmed cell death protein1[J]. Stem Cells, 2013, 31(7): 1371-1382.

[20] Zhang D, Chia C, Jiao X, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology[J]. Nat Med, 2017, 23(9): 1036-1045.

[21] Guo L, Hou Y, Song L, et al. D-mannose enhanced immunomodulation of periodontal ligament stem cells via inhibiting IL-6 secretion[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 7168231.

[22] Hashemi-Beni B, Khoroushi M, Foroughi MR, et al. Tissue engineering:dentin-pulp complex regeneration approaches[J]. Tissue Cell, 2017, 49(5): 552-564.

[23] Yang JM, Yang KI, Lee KH, et al. Effects of platelet-rich plasma on tooth replantation in dogs:a histologic and histomorphometric analysis[J]. J Periodontal Implant Sci, 2018, 48(4): 224-235.

[24] Du J, Mei S, Guo L, et al. Platelet-rich fibrin/aspirin complex promotes alveolar bone regeneration in periodontal defect in rats[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(1): 47-56.

[25] Nagy K, Láng O, Láng J, et al. A novel hydrogel scaffold for periodontal ligament stem cells[J]. Interv Med Appl Sci, 2018, 10(3): 162-170.

（编辑　周春华，钱虹）

官网　公众号