

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.02.002

· 专家论坛 ·

# 牙髓根尖周病的治疗新方法:再生牙髓病学之路

杨懋彬<sup>1</sup>, 曾倩<sup>2</sup>

1. Regenerative Health Research Laboratory, Department of Endodontology, Kornberg School of Dentistry, Temple University, USA Philadelphia (19140); 2. 中山大学附属口腔医院牙体牙髓病科·光华口腔医学院·广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)



**【作者简介】** 杨懋彬,男,2003年毕业于四川大学华西口腔医学院。2009年获美国康涅狄格大学牙医学院口腔生物医学博士(PhD)。2012年获美国康涅狄格大学牙医学院口腔医学硕士(MDS)和牙体牙髓专科医生证书(Endodontic Certificate)。现任美国天普大学牙学院牙体牙髓科主任,牙体牙髓科住院医师培训主任,美国天普大学牙学院再生医学实验室主任,博士生导师。是美国牙体牙髓学专业委员会(ABE)认证的专科医生(Diplomate),并拥有美国多州口腔执业医师执照。主要从事牙髓病的基础和临床研究,尤其在再生性牙髓病学和生物工程方面有深入研究。曾担任美国牙体牙髓学会(AAE)科研委员会专业委员,牙髓再生专项科研基金评审委员会委员。已发表论文和大会摘要50余篇,拥有美国专利1项。2010年获美国牙体牙髓学会(AAE)John and Joyce Ingle Fellow奖,2013年获美国牙体牙髓学会(AAE)Endodontic Educator Fellowship Award。

**【摘要】** 为促进牙髓牙本质复合体的再生,学者们将组织工程学技术应用于牙髓治疗中,并提出了再生牙髓病学的概念。作为口腔医学的新兴学科,再生牙髓病学运用牙源性干细胞、生物支架以及生长因子等因素促进牙根继续发育和牙髓组织再生。临床上,牙髓再生技术已应用于治疗年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎,越来越多的病例报道或研究结果显示牙髓再生的可能性,牙髓再生治疗将成为口腔医生治疗牙髓病的新选择。本文就再生牙髓病学的现状和发展进行总结分析。

**【关键词】** 再生牙髓病学; 牙髓牙本质复合体; 牙源性干细胞; 生物支架; 生长因子

**【中图分类号】** R781.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)02-074-06

**【引用著录格式】** 杨懋彬,曾倩. 牙髓根尖周病的治疗新方法:再生牙髓病学之路[J].口腔疾病防治,2017,25(2):74-79.

**New treatment modality for pulpitis and apical periodontitis: pathway of regenerative endodontics** YANG Mao-bin<sup>1</sup>, ZENG Qian<sup>2</sup>. 1. Regenerative Health Research Laboratory, Department of Endodontology, Kornberg School of Dentistry, Temple University, Philadelphia 19140, USA; 2. Department of Operative Dentistry and Endodontics, Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: YANG Mao-bin, Email: myang@temple.edu, Tel: 001-215-707-5789

**【Abstract】** Tissue engineering has been applied to induce pulp-dentin complex regeneration, and proposed the concept of regenerative endodontics. As a new subject in stomatology, regenerative endodontics promotes root development

**【收稿日期】** 2016-11-22; **【修回日期】** 2016-12-06

**【基金项目】** American Association of Endodontists (AAE) Foundation Research Grant (2014-270495)

**【通讯作者】** 杨懋彬,教授,博士, Email: myang@temple.edu

and pulp regeneration with the combination of dental stem cells, biomaterial scaffolds and growth factors. Clinically, pulp regenerative technique has been used to treat necrosis and periapical periodontitis of immature permanent teeth. Numerous case reports and studies have proved the possibility of pulp regeneration, and regenerative endodontics will become a potential new treatment alternative of dental pulp diseases for dental clinician. In the present paper, we will summarize and analyze the current process and prospective of regenerative endodontics.

**【Key words】** Regenerative endodontics; Pulp-dentin complex; Dental stem cells; Biomaterial scaffold; Growth factors

从恒牙开始萌出到牙根发育完成,通常需要2~3年。在此期间若出现龋病、创伤或畸形中央尖等导致牙髓感染坏死,牙根将停止发育。年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎是临床的一个治疗难点。在此类病例中,患根管壁薄、根尖孔敞开,因此不能有效地进行根管预备及根管充填,而且由于牙颈部及牙根的脆弱,也面临牙折的风险。对于年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎,传统的治疗方法包括根尖诱导成形术和根尖屏障术,即通过氢氧化钙的反复封药或使用矿物三氧化物凝聚体(mineral trioxide aggregate, MTA)人工制造根尖屏障,以达到完成根管充填的目的。然而这两种方法均不能促进牙髓再生和牙根的继续发育。近年来,学者们提出再生牙髓病学的概念,这是牙体牙髓病学领域内的一种全新观点和治疗方案。过去10年内大量的成功病例报道证明了再生牙髓病学技术促进牙髓再生和牙根继续发育的有效性。

## 1 再生牙髓病学的出现

最早的根管内引导组织再生概念出现在20世纪60年代。Östby<sup>[1]</sup>发现在根管治疗过程中,根管消毒后引导根尖血液进入根管,然后充填根管(欠填),结果发现根管内有了新的组织形成,而组织学证明新生的组织是牙周纤维组织,而非真正的牙髓组织。2001年,laway等<sup>[2]</sup>报道1例年轻恒牙根尖周炎的病例,发现经过根管内彻底消毒,然后充填冠方,患牙仍能继续发育。然而值得注意的是,该病例中患牙牙髓并非完全坏死,根管内还有残留的活髓,可能参与了牙髓再生过程。2004年,Banchs等<sup>[3]</sup>针对牙髓坏死的年轻恒牙病例,改进了临床治疗方案,即在第一次治疗中,尽量不进行根管预备,而是采用连续根管冲洗及混合抗生素糊剂进行根管消毒。复诊时,应用根管锉刺激根尖出血至釉牙骨质界,并采用MTA、玻璃离子或复合

树脂实行冠方封闭。该病例2年随访发现牙根继续发育,根尖封闭形成,并且牙髓电活力测试为阳性。研究者将这种临床治疗方案定义为“牙髓血运重建术”。继此病例报道之后,“牙髓血运重建术”开始逐渐用于治疗年轻恒牙牙髓坏死及根尖周炎,且陆续有大量病例报告显示采用牙髓血运重建术后,牙根继续发育,根尖逐渐封闭。在某些病例中,患牙出现了牙髓活力<sup>[4-8]</sup>。然而,随后有学者提出经“牙髓血运重建术”治疗后患牙髓腔中的新生组织未包含血管神经组织,并不是真正意义上的“血运重建”,反而更像修复过程,故对“牙髓血运重建术”的术语使用提出意见<sup>[9]</sup>。2012年,美国牙髓病学会提出“再生牙髓病学(regenerative endodontics)”,将上述操作命名为“牙髓再生治疗”,并提出了相应的临床操作标准<sup>[10]</sup>。

近年,为促进真正牙髓牙本质复合体的再生,组织工程技术已逐渐被应用于牙髓再生治疗。有报道显示组织工程技术对实现牙髓组织再生具有重要作用。研究表明体内和体外的组织工程设计可以诱导牙髓样组织的再生<sup>[11]</sup>。Huang等<sup>[12]</sup>发现移植人牙髓干细胞至人为扩大根尖孔的根管内,能促进牙髓牙本质复合体的形成。也有学者从牙髓中提取CD31(-)/CD146(-)侧群细胞,并移植至含损伤牙髓的动物模型,发现促血管生成因子的表达增强,提示在组织工程技术协助下牙髓组织血管再生的潜在可能<sup>[13]</sup>。随着组织工程技术在牙髓再生治疗领域的应用日益成熟,“再生牙髓病学”作为牙体牙髓病学领域的新兴学科逐渐为学者们认识和接受。

## 2 再生牙髓病学的现状及待解决的问题

循证医学中关于科学证据的分级从低到高主要包括病例报道、病例序列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照试验和随机对照临床试验。牙髓再生医学的科学证据现阶段还主要停留

在病例序列研究的水平上。对于任何一种新治疗方法的出现,最重要的一个问题是:与传统的治疗方案相比,新的治疗方法是否能提供更高的治疗成功率。作为年轻恒牙牙髓坏死的最新治疗方法,牙髓再生治疗同样面临着与传统根尖诱导成形术的比较问题。然而由于样本量的限制和试验设计不一致,两者间的治疗成功率比较尚未有结论,仅有部分低样本量的临床研究发现牙髓再生治疗较根尖诱导成形术的治疗成功率高<sup>[14-18]</sup>。为此,大样本的随机对照临床试验证据相当重要。据了解,近年美国和中国多所院校或研究机构投入大量的经费到牙髓再生治疗的临床研究中,这将为牙髓再生治疗的临床应用提供随机对照临床试验的高水平证据。

对于牙髓再生治疗技术,令众多学者感兴趣的另一个问题则是:在牙根继续发育的成功病例中,根管内再生的组织是否是牙髓组织?如果不是牙髓组织,那到底是什么组织?此前动物实验或组织学研究发现,根管内再生的组织是骨组织和类牙骨质等牙周组织,而非真正的牙髓组织<sup>[19]</sup>。基于此发现,目前所谓的牙髓再生技术得到的更像是一个修复(repair)的结果,而非再生(regeneration)的结果。而再生牙髓病学的终极目标是促进新的功能性的牙髓牙本质复合体再生代替坏死牙髓<sup>[20]</sup>。实现这一终极目标不可能一蹴而就。随着技术的不断发展和生物材料的研发,再生牙髓病学在不同阶段应具备不同层次的目标:第一阶段为促进根尖周炎的愈合和牙根的形成;第二阶段则需恢复牙活力,提高治疗成功率;第三阶段实现真正牙髓组织的再生,即形成具有神经及免疫学功能的牙髓牙本质复合体。现阶段,大部分病例中已成功实现根尖周炎的愈合和牙根的形成,部分病例报道显示成功恢复牙髓活力。为达到最终目标,学者们已把组织工程学技术引进牙髓再生领域,以更好地理解再生牙髓病学的生物学基础,同时利用组织工程再生的概念和技术引导组织再生,促进根管内牙髓再生。

### 3 再生牙髓病学的关键因素

作为组织工程的三大因素,干细胞、生物支架及生长因子在再生牙髓病学中具有相当重要的作用。牙源性干细胞是牙髓再生的生物基础,生物支架为干细胞的增殖分化提供了必要的空间与支持,而生长因子则负责调控干细胞的增殖和定向

分化,三者缺一不可。此外,也有学者最近提出,生物微环境可被视为组织工程的第4个因素,在体内环境决定干细胞的最终命运<sup>[21]</sup>。

#### 3.1 牙源性干细胞

近期研究表明,在牙髓再生治疗中大量的干细胞随着根尖血液进入根管系统,这些干细胞可能包含根尖乳头干细胞、骨髓间充质干细胞或牙周韧带干细胞等,从而为牙髓再生治疗提供内源性干细胞<sup>[22-23]</sup>。然而,根尖血液中的干细胞能否完全支持牙髓再生过程尚未明确,这些干细胞的定向分化也需要进一步研究。除却内源性干细胞外,学者们也在体外研究外源性牙源性干细胞在再生牙髓病学中的应用可能。迄今为止,研究者已从牙和口腔组织中成功分离和鉴定出多种牙源性干细胞,其中包括成人牙髓来源的牙髓干细胞、乳牙牙髓组织来源的乳牙干细胞、根尖乳头来源的根尖乳头干细胞、根尖炎症组织干细胞和牙囊干细胞以及牙周组织来源的牙周韧带干细胞等<sup>[24]</sup>。其中根尖乳头干细胞及根尖炎症组织干细胞两种间充质干细胞处于根尖周部位,与牙髓再生最为相关。上述牙源性干细胞已广泛用于牙髓再生的实验研究,但仅限于体外研究。将牙源性干细胞,特别是与牙髓再生最为相关的根尖乳头干细胞及根尖炎症组织干细胞应用于人体研究或临床尚需克服细胞生物学控制的一些难题。

#### 3.2 生物支架

作为干细胞的生长载体,生物支架可支持牙源性干细胞的增殖和分化,同时也可作为生物活性平台,调节干细胞活动及细胞内通信,重现其微环境,即细胞外基质。理想的生物支架需具备以下条件:①良好的物理性状;②可降解且降解时间与组织再生时间大致吻合;③支架形态符合缺损或修复空间的形状;④能支持干细胞增殖和分化;⑤可聚集并能控制生长因子的释放。在牙髓再生治疗中,根尖血或外周血形成的血凝块、聚血小板血浆以及聚血小板纤维蛋白可来源于患者自身,减少不良免疫反应的风险,从而作为生物支架,促进牙髓组织再生<sup>[25-28]</sup>。胶原是目前研究最多的支架材料。将载有牙髓干细胞和牙本质基质蛋白的胶原支架置于牙本质片上的穿孔部位,并移植至免疫缺陷小鼠体内,可明显诱导牙髓样组织生成<sup>[29]</sup>。最近一项研究显示胶原能支持乳牙干细胞的存活和牙本质定向分化,并在完整长度根管内促进牙髓组织再生<sup>[30]</sup>。此外,由于无毒特性,聚乳

酸、聚乙醇酸和聚乳酸-羟基乙酸共聚物等合成材料已获美国食品和药品管理局的批准,广泛应用于临床。然而上述材料支架均不能重现细胞所需的生物微环境。为此,学者们开始研究多种新型生物支架材料,如纳米纤维和电纺纳米复合支架等,以模拟细胞外基质的结构和功能<sup>[31-32]</sup>。为达到恢复组织的功能活动,需要重建多层牙组织结构使之成为一个功能性整体,如牙髓牙本质复合体。目前在口腔医学领域,多项研究设计双层或多层生物支架,甚至具有不同孔径的生物材料以诱导牙不同组织结构的修复或再生。笔者课题组设计具有不同孔径的双层聚乙醇酸聚合物作为生物支架,以控制细胞在支架不同层面上的穿透深度和分化情况(相关内容尚未发表)。该支架除了可用于牙周组织再生,还可用于盖髓及牙髓再生的生物支架,促进相关组织再生。然而牙髓再生治疗的生物支架研究仍有较多的问题需要解决,如血凝块、聚血小板血浆、生物合成支架等在根管内的降解速度与组织再生发生时间的关系,对牙源性干细胞的增殖和分化的影响等;而由于受技术及材料的限制,目前尚未研制出理想的生物支架材料。

### 3.3 生长因子

生长因子的应用是牙髓再生治疗成功的重要因素之一。内源性及外源性的生长因子在牙髓再生中的作用研究已有报道。其中内源性生长因子的来源主要有牙本质、根管内血凝块及聚血小板血浆等。在牙齿发育过程中成牙本质细胞分泌大量的生长因子并包埋于牙本质中,如转移性生长因子超级家族、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子以及血管上皮生长因子等<sup>[33-34]</sup>。这些生长因子可以通过根管预备及冲洗释放至根管内,从而对牙源性干细胞的聚集、迁移、增殖和分化等起到重要的作用,促进牙髓再生<sup>[35]</sup>。笔者团队的研究证明,经根管冲洗后,转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )、转化生长因子- $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ )、血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor, VEGF-A)、血管内皮生长因子-D (VEGF-D)等11种生长因子可以从牙本质释放至根管。此外,笔者团队还定量检测经根管冲洗后从牙本质释放至根管的TGF- $\beta 1$ 和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),发现质量分数1.5%次氯酸钠联合质量分数17%乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,

EDTA)可促进TGF- $\beta 1$ 的释放,并在冲洗后第一天达浓度峰值;相反bFGF的释放浓度极低,不受冲洗方案或时间的影响。根管内血凝块和聚血小板血浆内也含有丰富的生长因子,然而,这些生长因子在根管内的释放和对牙髓再生的作用尚未有研究。如何在时间和空间上控制这些释放至根管内的内源性生长因子以提高牙髓再生的成功率目前尚需进一步研究。纳米材料、双层甚至多层生物合成支架或可成为实现时间和空间上控制生长因子释放的手段。

## 4 再生牙髓病学的未来方向

理想的功能性牙髓牙本质复合体应具备内层血管和神经,外层成牙本质细胞沿根管壁排列,分泌基质形成新的牙本质,从而恢复牙活力。对于以细胞为介导的再生牙髓病学,未来的方向首先在于诱导血管生成。目前学者们已采用多种方法尝试重建根管内血运和促进牙髓再生,这将成为再生牙髓病学的未来发展方向。

### 4.1 细胞共培养

细胞共培养体系是建立在异构细胞群之间可建立复杂信号调控关系的猜测上,而这种调控关系可能由细胞直接交互反应或旁分泌调节<sup>[36]</sup>。近年来,多个研究团队尝试通过共同培养牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)和各种类型的细胞,以促进牙髓再生。DPSCs与内皮细胞的共培养增强其成牙本质向分化,这可能由于牙源性上皮细胞释放的骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)和BMP4介导的旁分泌信号通道引起的<sup>[37]</sup>。当与成骨细胞共培养时,DPSCs的成骨相关基因表达上调且矿化增强<sup>[38]</sup>。目前学者逐渐从成血管方面选择细胞类别用于共培养系统,重建人工组织体的血运。内皮祖细胞和微血管内皮细胞等与牙髓干细胞的共培养应进一步研究。

### 4.2 细胞膜片技术联合无支架技术

传统的组织工程技术在把干细胞转移至目标部位时主要将其与外源性支架材料联合应用。然而支架内细胞迁移不足和细胞滞留是组织工程技术的一个长期问题,而目前的生物支架材料上也未能模拟细胞外基质。近年来,一种“无支架”技术开始应用于再生医学,即“细胞膜片技术”。该技术主要应用温度反应培养皿获取细胞,保留了培养过程中细胞自分泌的细胞外基质及相关的蛋白因子,收集细胞完整的膜状结构,从而提供适

宜的微环境。Na等<sup>[39]</sup>将细胞膜片改善为细胞膜片源性团块并移植至免疫缺陷性小鼠的空根管内,发现根管内形成牙髓样的组织再生。细胞膜片技术是再生牙髓病学的一个研究方向,未来需要更多的动物模型实验评估这种无支架系统的实效性。

#### 4.3 生物工程的进步和运用

再生牙髓病学的进步依赖于生物工程的进一步发展,尤其是在理想的生物支架材料的开发上。可注射型支架系统是将3D组织结构放置于移植部位的有效传送系统。一般来说,传送系统常采用坚硬的结构制造,从而能提供有效的物理支持。随着技术的发展,注射式的聚合物水凝胶可在纳米级上更好地模拟细胞外基质结构,并通过注射针头将相对柔软的3D支架放置于根管系统内<sup>[40]</sup>。目前学者们尝试寻找新的液体状的生物材料作为注射型的支架系统,而这类型的生物材料在进入根管内后可变成固态支架。除此之外,如何更有效地运用生物支架材料控制生长因子的释放和诱导干细胞的分化也继续成为此领域研究的热点。

## 5 结 语

近几年,再生牙髓病学发展迅猛,为实现牙髓再生带来无限的希望。然而就目前的研究成果而言,距离真正的牙髓再生尚需很长的发展历程。组织工程技术已成为再生牙髓病学中一种重要的研究方向。为此,再生牙髓病学的未来研究发展将依靠多个专业领域的协作,不但需要临床医师、生物材料方面的研究员及工程师等在各自领域的成果,还需要他们之间的联合研究,从而促进牙髓再生治疗的进一步发展。

#### 参考文献

- [1] Östby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study[J]. Acta Odontologica Scandinavica, 1961, 19(3/4): 324-353.
- [2] Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract[J]. Dent Traumatol, 2001, 17(4): 185-187.
- [3] Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol[J]. J Endod, 2004, 30(4): 196-200.
- [4] Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case[J]. J Endod, 2012, 38(10): 1428-1434.
- [5] Kim DS, Park HJ, Yeom JH, et al. Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports[J]. Int J Oral Sci, 2012, 4(2): 109-113.
- [6] Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial[J]. J Endod, 2011, 37(4): 562-567.
- [7] Shah N, Logani A, Bhaskar U, et al. Efficacy of revascularization to induce apexification/ apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study[J]. J Endod, 2008, 34(8): 919-925.
- [8] Yang J, Zhao Y, Qin M, et al. Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis[J]. J Endod, 2013, 39(2): 288-292.
- [9] Huang GT, Lin LM. Letter to the editor: comments on the use of the term "revascularization" to describe root regeneration [J]. J Endod, 2008, 34(5): 511-512.
- [10] AAE. Clinical considerations for a regenerative procedure[Z/OL]. (2016-03-20)[2016-11-01]. [http://www.aae.org/uploadedfiles/clinical\\_resources/regenerative\\_endodontics/considerationsregendo7-31-13.pdf](http://www.aae.org/uploadedfiles/clinical_resources/regenerative_endodontics/considerationsregendo7-31-13.pdf).
- [11] Huang GT. Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration: advancement and challenge[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3(2): 788-800.
- [12] Huang GT, Yamaza T, Shea LD, et al. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an *in vivo* model[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(2): 605-615.
- [13] Nakashima M, Iohara K, Sugiyama M. Human dental pulp stem cells with highly angiogenic and neurogenic potential for possible use in pulp regeneration[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(5/6): 435-440.
- [14] Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, et al. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study[J]. J Endod, 2012, 38(10): 1330-1336.
- [15] Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, et al. Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study[J]. J Endod, 2014, 40(8): 1063-1070.
- [16] Kahler B, Mistry S, Moule A, et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases[J]. J Endod, 2014, 40(3): 333-338.
- [17] Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures[J]. J Endod, 2009, 35(10): 1343-1349.
- [18] Saoud TMA, Zaazou A, Nabil A, et al. Clinical and radiographic outcomes of traumatized immature permanent necrotic teeth after revascularization/revitalization therapy[J]. J Endod, 2014, 40(12): 1946-1952.
- [19] Wang X, Thibodeau B, Trope M, et al. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revas-

- cularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis[J]. J Endod, 2010, 36(1): 56-63.
- [20] Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action[J]. J Endod, 2007, 33(4): 377-390.
- [21] Gong T, Heng BC, Lo ECM, et al. Current advance and future prospects of tissue engineering approach to dentin/pulp regenerative therapy[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016(1): 1-13.
- [22] Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ, et al. Delivery of apical mesenchymal stem cells into root canals of mature teeth[J]. J Dent Res, 2015, 94(12): 1653-1659.
- [23] Iace TW, Henry MA, Hargreaves KM, et al. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure[J]. J Endod, 2011, 37(2): 133-138.
- [24] Huang GTJ, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine[J]. J Dent Res, 2009, 88(9): 792-806.
- [25] Torabinejad M, Milan M, Shabahang S, et al. Histologic examination of teeth with necrotic pulps and periapical lesions treated with 2 scaffolds: an animal investigation[J]. J Endod, 2015, 41(6): 846-852.
- [26] Rodríguez - Benítez S, Stambolsky C, Gutiérrez - Pérez JL, et al. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using triantibiotic paste and platelet - rich plasma: a radiographic study[J]. J Endod, 2015, 41(8): 1299-1304.
- [27] Chen YJ, Zhao YH, Zhao YJ, et al. Potential dental pulp revascularization and odonto-/osteogenic capacity of a novel transplant combined with dental pulp stem cells and platelet - rich fibrin[J]. Cell Tissue Res, 2015, 361(2): 439-455.
- [28] Yang JW, Zhang YF, Sun ZY, et al. Dental pulp tissue engineering with bFGF - incorporated silk fibroin scaffolds[J]. J Biomater Appl, 2015, 30(2): 221-229.
- [29] Rebecca S. Prescott, Rajaa A, et al. *In-vivo* generation of dental pulp-like tissue using human pulpal stem cells, a collagen scaffold and dentin matrix protein 1 following subcutaneous transplantation in mice[J]. J Endod, 2008, 34(4): 421-426.
- [30] Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, et al. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals[J]. J Dent Res, 2013, 92(11): 970-975.
- [31] Bottino MC, Yassen GH, Platt JA, et al. A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2015, 9(11): E116-E123.
- [32] Galler KM, Cavender A, Yuwono V, et al. Self-assembling peptide amphiphile nanofibers as a scaffold for dental stem cells[J]. Tissue Eng Part A, 2008, 14(12): 2051-2058.
- [33] Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, et al. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin [J]. J Bone Miner Res, 1990, 5(7): 717-723.
- [34] Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix[J]. Arch Oral Biol, 2000, 45(11): 1013-1016.
- [35] Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin[J]. J Endod, 2015, 41(3): 363-368.
- [36] Costa-Almeida R, Granja PL, Soares R, et al. Cellular strategies to promote vascularisation in tissue engineering applications[J]. Eur Cell Mater, 2014, 28(2): 51-57.
- [37] Arakaki M, Ishikawa M, Nakamura T, et al. Role of epithelial-stem cell interactions during dental cell differentiation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(13): 10590-10601.
- [38] Wang Y, Yao J, Yuan M, et al. Osteoblasts can induce dental pulp stem cells to undergo osteogenic differentiation[J]. Cytotechnology, 2013, 65(2): 223-231.
- [39] Na S, Zhang H, Huang F, et al. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet[J]. J Tissue Eng Regen Med. England, 2016, 10(3): 261-270.
- [40] Trojani C, Weiss P, Michiels JF, et al. Three-dimensional culture and differentiation of human osteogenic cells in an injectable hydroxypropylmethyl - cellulose hydrogel[J]. Biomaterials, 2005, 26(27): 5509-5517.

(编辑 全春天)