

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.10.012

· 综述 ·

碱性成纤维细胞生长因子与牙周组织再生的研究进展

张佩佩, 李红艳, 田悦, 陈慧珊, 林泓兵, 申玉芹
吉林大学口腔医院牙周病科, 吉林 长春(130021)

【摘要】 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)通过改善牙周炎症状态,促进牙周相关干细胞的迁移、增殖,促进血管、牙周膜样组织生成以及在调节骨/牙骨质的形成等方面表现出优越的生物学功能,在牙齿发育、修复和再生中起重要作用。bFGF能够与种子细胞和支架材料联合应用于牙周组织再生,并在多项实验研究中获得验证。然而,bFGF作为药物单独应用于临床治疗的应用方式需要进一步研究。

【关键词】 碱性成纤维细胞生长因子; 炎症控制; 迁移; 增殖; 血管生成; 牙周膜样组织; 成骨/成牙骨质; 牙周组织再生; 牙周病

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)10-0757-04

【引用著录格式】 张佩佩,李红艳,田悦,等.碱性成纤维细胞生长因子与牙周组织再生的研究进展[J].口腔疾病防治,2022,30(10):757-760. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.10.012.

Research progress on basic fibroblast growth factor in promoting periodontal tissue regeneration ZHANG Peipei, LI Hongyan, TIAN Yue, CHEN Huishan, LIN Hongbing, SHEN Yuqin. Department of Endodontics, School and Hospital of Periodontology, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: SHEN Yuqin, Email: shenyq@jlu.edu.cn, Tel: 86-13756691607

【Abstract】 Basic fibroblast growth factor (bFGF) exhibits superior biological functions by improving periodontal inflammation, promoting the migration and proliferation of periodontal-related stem cells, promoting the formation of blood vessels and periodontal ligament-like tissue, and regulating the formation of bone/cementum. It plays an important role in tooth development, repair and regeneration. bFGF can be combined with seed cells and scaffold materials for periodontal tissue regeneration, which has been verified in a number of experimental studies. However, the application of bFGF alone as a drug in clinical treatment requires further research.

【Key words】 basic fibroblast growth factor; inflammation control; migration; proliferation; angiogenesis; periodontal ligament-like tissue; osteogenesis/cementum; periodontal tissue regeneration; periodontal disease

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(10): 757-760.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from the Science and Technology Development Program of Jilin Province (No.20200403093SF), Science and Technology Project of Jilin Provincial Department of Finance (No. JCSZ2020304-9) and Undergraduate Teaching Reform Research Project of Jilin University(No.2021XZC110).

牙周病是菌斑微生物引起的牙周组织炎症性、破坏性疾病,是牙齿松动、脱落的主要原因^[1-2]。牙周治疗的最终目标是实现牙周组织再

生,包括牙龈、牙周膜、牙骨质和牙槽骨的再生,其中最关键的是实现牙骨质-牙周膜-牙槽骨复合体原位再生^[3]。组织再生的三要素是:种子细胞、支

【收稿日期】 2021-08-16; **【修回日期】** 2021-10-15

【基金项目】 吉林省科技发展计划项目(20200403093SF);吉林省财政厅科技项目(JCSZ2020304-9);吉林大学本科教学改革研究项目(2021XZC110)

【作者简介】 张佩佩,硕士研究生,Email: zhangpp19@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 申玉芹,主任医师,博士,Email: shenyq@jlu.edu.cn, Tel: 86-13756691607

架材料和生长因子。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是最早发现的成纤维细胞生长因子,由 Armelin 于 1973 年在垂体提取物中发现^[4]。bFGF 又称作 FGF-2,属于 FGF1 亚家族。作为一种信号分泌蛋白,bFGF 几乎所有组织中都有表达。bFGF 与细胞膜上的酪氨酸激酶 FGF 受体(fibroblast growth factor receptors, FGFR)结合产生生物学活性,促进细胞黏附、增殖、分化,在伤口愈合,损伤修复和组织再生中发挥多种生物学作用^[5-6]。

作为组织再生三大因素之一,近年来大量研究将 bFGF 应用于牙周组织再生。牙周组织再生是一个复杂的过程,涉及感染和炎症的控制、干/祖细胞的募集、细胞增殖和分化的调控以及新组织的形成等多方面^[7]。bFGF 通过改善炎症状态,调节细胞生长、迁移、分化,促进血管生成和组织修复,在牙周组织再生中发挥重要作用^[8]。本文就 bFGF 促进牙周组织再生的相关机制及其应用作一综述,为其临床应用提供参考。

1 bFGF 促进牙周组织再生的机制

1.1 bFGF 能够降低炎症因子水平,减轻炎症反应

牙周组织再生成功的一个关键因素是组织中炎症反应的快速消退,为新组织形成创造健康稳定的环境。bFGF 可以触发多种细胞内信号通路调节炎症反应,包括丝裂原活化蛋白激酶、磷酸肌醇 3-激酶和磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)信号通路。在 CD40 介导的牙周炎模型中,bFGF 通过非典型 NF- κ B2 信号通路和 PLC 信号通路抑制 CD40 信号转导,导致 IL-6 和 TNF- α 减少,从而抑制实验性牙周炎的发生发展^[9]。以上研究结果提示,bFGF 能够降低牙周组织炎症因子水平,改变牙周炎症状态,促进牙周组织再生。

1.2 bFGF 调节牙周组织再生细胞的迁移、增殖和分化

bFGF 促进参与牙周组织再生细胞的迁移和增殖。参与牙周组织再生的细胞有牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)、成牙骨质细胞、成骨细胞等,其中最为理想的种子细胞就是 PDLSCs,因为其具有成骨、成纤维、成牙骨质三项分化潜能。体外研究发现 bFGF 具有促进 PDLSCs 的增殖和迁移的能力^[10]。Murakami 等^[11]研究发现 bFGF 处理过的脱蛋白牛骨矿物质(deproteinized bovine bone mineral, DBBM)表面会附着大量有片状伪足样突起的牙周膜细胞,提示 bFGF 能够促进

牙周膜细胞在 DBBM 上的早期黏附和扩散,增强细胞增殖功能。牙周膜细胞的定向迁移和快速增殖,为其优先占据根面提供保障,是实现牙周新附着的第一步。而且 bFGF 能够促进成牙骨质细胞的生长、增殖,增加 Stro-1 阳性细胞数量,从而促进牙骨质再生^[12]。E11/podoplanin 在成骨细胞向骨细胞转化的早期阶段至关重要;bFGF 通过增加 E11 的表达促进骨细胞生成^[13]。因此,在牙周缺损早期应用 bFGF,可以促进牙周组织再生相关细胞的迁移、增殖,为牙周组织再生奠定基础。

bFGF 具有维持干细胞分化潜能的作用。用 bFGF 预处理骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs),在成骨诱导早期 bFGF 在 mRNA 水平抑制 BMMSCs 的成骨分化,中期促进 BMMSCs 的成骨分化,后期维持其成骨分化表型^[14]。Hidaka 等^[15]发现 bFGF 在不影响 PDLSCs 干性的情况下,上调了 Stro-1(+)/CD146(+)的 PDLSCs 的增殖能力,而当 bFGF 作用消失后,PDLSCs 开始分化出新生牙周组织。以上均提示 bFGF 能够维持干细胞分化潜能。bFGF 在一定程度上抑制 PDLSCs 早期成骨分化,优于募集,那么与其他促进成骨分化的细胞因子如 BMP-2 序贯应用,更有利于成骨^[16]。除了促进成骨分化以外,研究发现 bFGF 还能够促进 hPDLSCs 成纤维化,促进其向牙周膜样组织分化,与支架材料联合应用于比格犬牙齿撕脱模型中,能够有效促进牙周膜样组织生成并减少根面吸收^[17-18]。牙周膜再生是牙周组织再生的关键,它不仅可以将牙根和牙槽骨紧密连接起来,还可以通过丰富的血管网络为二者提供足够的营养。bFGF 的早期应用为牙周组织再生募集了足量的功能性干细胞,并促进干细胞特向分化,形成牙周膜样组织及骨样组织,为实现牙周组织再生提供了保障。

1.3 bFGF 通过调节血管生成来促进新骨形成

牙周组织结构复杂,在修复过程中,血管生成是牙骨质、牙槽骨、牙周膜再生的重要基础。在比格犬牙槽骨缺损模型上局部应用 0.3% bFGF 治疗,治疗区血管数目明显增加,并且显著促进缺损区新骨形成^[19]。此外,bFGF 以剂量依赖方式诱导小鼠牙周膜细胞系表达血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A);VEGF-A 不仅具有促进血管生成的作用,还能与 bFGF 联合应用,诱导血管生成^[20]。在糖尿病大鼠的牙周缺损模型中,bFGF 主要是通过促进细胞增殖和调节血管生成来促进新骨形成^[21]。bFGF 通过调节血管

生成,保证病损区域有充足的血供,为形成新骨创建了有利条件。

2 bFGF在牙周组织再生中的应用

2.1 bFGF与支架材料联合应用促进牙周组织再生

与支架材料联合应用能够实现bFGF的有效传递和释放,从而促进牙周组织再生。支架材料不仅能够作为生长因子的有效载体,实现其在时间、空间上的有序释放,还能够维持缺损区域的空间,保障血凝块稳定地形成、成熟和改建。常用的支架材料有聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)和胶原膜。

PLGA生物相容性好、可生物降解,常用作载体来递送生长因子或基因。负载bFGF的PLGA复合支架能稳定、持续地释放bFGF,促进hPDLSCs黏附、增殖和分化,有利于牙周组织再生^[22]。胶原膜因其良好的生物学性能而被广泛应用于颌面部组织缺损的修复。胶原膜可结合多种生长因子,形成生长因子缓慢释放系统^[6]。研究发现,将bFGF与胶原膜和胶原支架融合制成复合材料应用于大鼠牙槽骨水平骨缺损模型中,可实现bFGF在局部组织中更好保留和释放,促进缺损区骨再生^[23]。

除了PLGA和胶原膜外,学者通过乳液静电纺丝技术制备负载bFGF的水性聚氨酯纤维膜,模仿牙周膜血管化,利用血管化的仿生膜促进牙周组织再生^[24]。通过组织工程技术,将bFGF与生物支架材料合理结合,能够更有效的实现生长因子的可控有序释放,使其在特定部位特定时间发挥生物学作用,优化了bFGF的应用方式。

2.2 bFGF与其他成分协同促进牙周组织再生

大量研究发现,bFGF与其他成分联合应用能更好地促进牙周组织再生。研究表明bFGF早期应用抑制PDLSCs的成骨分化,不利于牙槽骨修复,而磺化壳寡糖可降低bFGF对hPDLSCs成骨分化的抑制作用^[25];序列应用bFGF和BMP-2或者bFGF和转化生长因子- β 1受体抑制剂A83-01联合预处理hPDLSCs,可显著促进细胞增殖,增强干细胞表达,促进后期成骨分化和矿化^[10,16]。将基质细胞衍生因子-1和bFGF及BMMSCs联合应用于比格犬离体牙再植,可显著提高牙周膜愈合率、降低牙根吸收率,同时牙根周围的再生纤维排列更有序,表现为一端斜插在牙根表面,另一端埋入牙槽骨,实现了更为理想的牙周组织再生^[26]。此外,一系

列临床研究发现,将0.3%重组人bFGF与DBBM联合用于牙周病引起的牙槽骨缺损后,患牙缺损区骨密度均明显增加^[27]。

bFGF具有促进细胞增殖和迁移并维持其干性的作用,但早期应用会抑制成骨分化;与其他成分联合应用可以弥补这一不足,增强干细胞的分化特性,促进骨和牙骨质再生,有效提高了其促进牙周组织再生的效果,为bFGF后续的临床应用提供了新的思路。

3 总结与展望

bFGF在控制炎症,促进细胞迁移、增殖,促进胶原、血管、牙周膜样组织生成以及调节骨/牙骨质形成等方面表现出优越的生物学功能;能够与种子细胞和支架材料联合应用于牙周组织再生,并在多种实验研究中获得了成功。虽然国外已有将bFGF用于牙周组织再生的临床应用,但我国尚未有此种方法治疗牙周病的报道。bFGF作为药物单独应用于临床治疗的应用方式需要进一步研究。

【Author contributions】 Zhang PP wrote the article. Tian Y and Chen HS collected the references. Li HY and Lin HB revised the article. Shen YQ reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, et al. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance[J]. *Sci World J*, 2020, 2020: 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.
 - [2] Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 14-25. doi: 10.1111/prd.12296.
 - [3] Liu J, Ruan J, Weir MD, et al. Periodontal bone-ligament-cementum regeneration via scaffolds and stem cells[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 537. doi: 10.3390/cells8060537.
 - [4] Armelin HA. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973, 70(9): 2702-2706. doi: 10.1073/pnas.70.9.2702.
 - [5] Vaseenon S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The possible role of basic fibroblast growth factor in dental pulp[J]. *Arch Oral Biol*, 2020, 109: 104574. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104574.
 - [6] 刘双喜, 徐淑兰, 王彬娉, 等. 碱性成纤维细胞生长因子复合胶原膜对大鼠硬腭软组织缺损区血管化的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(7): 440-444. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.07.006.
- Liu SX, Xu SL, Wang BP, et al. Effects of basic fibroblast growth factor combined with a collagen membrane on soft tissue defects vascularization in the hard palates of rats[J]. *J Prev Treat Stomatol*

- Dis, 2018, 26(7): 440 - 444. doi: 10.12016/j.issn.2096 - 1456.2018.07.006.
- [7] Liang Y, Luan X, Liu X. Recent advances in periodontal regeneration: a biomaterial perspective[J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(2): 297-308. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.02.012.
- [8] Xie Y, Shen G. Combined effects of fibroblast growth factor 2 and dexamethasone on differentiation of human cementoblasts[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3): 1415-1422.
- [9] Fujihara C, Kanai Y, Masumoto R, et al. Fibroblast growth factor-2 inhibits CD40 - mediated periodontal inflammation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7149-7160. doi: 10.1002/jcp.27469.
- [10] 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 Periodontol Res*, 2019, 54(4): 424-434. doi: 10.1111/jre.12644.
- [11] Murakami T, Matsugami D, Yoshida W, et al. Healing of experimental periodontal defects following treatment with fibroblast growth factor-2 and deproteinized bovine bone mineral[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 805. doi: 10.3390/biom11060805.
- [12] Yu HC, Huang FM, Lee SS, et al. Effects of fibroblast growth factor -2 on cell proliferation of cementoblasts[J]. *J Dent Sci*, 2016, 11(4): 463-467. doi: 10.1016/j.jds.2016.06.007.
- [13] Ikpegbu E, Basta L, Clements DN, et al. FGF-2 promotes osteocyte differentiation through increased E11/podoplanin expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5334 - 5347. doi: 10.1002/jcp.26345.
- [14] Wang R, Liu W, Du M, et al. The differential effect of basic fibroblast growth factor and stromal cell derived factor 1 pretreatment on bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic differentiation potency[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3715 - 3721. doi: 10.3892/mmr.2017.8316.
- [15] Hidaka T, Nagasawa T, Shirai K, et al. FGF-2 induces proliferation of human periodontal ligament cells and maintains differentiation potentials of STRO-1(+)/CD146(+) periodontal ligament cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(6): 830-840. doi: 10.1016/j.archoral-bio.2011.12.003.
- [16] Ding T, Li J, Zhang X, et al. Super-assembled core/shell fibrous frameworks with dual growth factors for in situ cementum-ligament -bone complex regeneration[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(9): 2459 - 2471. doi: 10.1039/d0bm00102c.
- [17] Hyun SY, Lee JH, Kang KJ, et al. Effect of FGF-2, TGF- β -1, and BMPs on teno/ligamentogenesis and osteo/cementogenesis of human periodontal ligament stem cells[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(8): 550-557. doi: 10.14348/molcells.2017.0019.
- [18] Jiang L, Ding Z, Xia S, et al. Poly lactic-co-glycolic acid scaffold loaded with plasmid DNA encoding fibroblast growth factor-2 promotes periodontal ligament regeneration of replanted teeth[J]. *J Periodontol Res*, 2020, 55(4): 488-495. doi: 10.1111/jre.12734.
- [19] Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S, et al. Action mechanism of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the promotion of periodontal regeneration in beagle dogs[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131870. doi: 10.1371/journal.pone.0131870.
- [20] Yanagita M, Kojima Y, Kubota M, et al. Cooperative effects of FGF -2 and VEGF - A in periodontal ligament cells[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(1): 89-95. doi:10.1177/0022034513511640.
- [21] Bizenjima T, Seshima F, Ishizuka Y, et al. Fibroblast growth factor -2 promotes healing of surgically created periodontal defects in rats with early, streptozotocin-induced diabetes via increasing cell proliferation and regulating angiogenesis[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(1): 62-71. doi: 10.1111/jcpe.12324.
- [22] Zhang H, Wang K, Gao T, et al. Controlled release of bFGF loaded into electrospun core-shell fibrous membranes for use in guided tissue regeneration[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(3): 035021. doi: 10.1088/1748-605X/ab7979.
- [23] Nakamura S, Ito T, Okamoto K, et al. Acceleration of bone regeneration of horizontal bone defect in rats using collagen-binding basic fibroblast growth factor combined with collagen scaffolds[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(9): 1043 - 1052. doi: 10.1002/JPER.18 - 0674.
- [24] Zhang C, Wang J, Xie Y, et al. Development of FGF-2-loaded electrospun waterborne polyurethane fibrous membranes for bone regeneration[J]. *Regen Biomater*, 2020, 8(1): rbaa046. doi: 10.1093/rb/rbaa046.
- [25] Li Y, Yu F, Liu Y, et al. Sulfonated chitosan oligosaccharide alleviates the inhibitory effect of basic fibroblast growth factor on osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(7): 975 - 985. doi: 10.1002/JPER.19 - 0273.
- [26] Wang R, Liu W, Du M, et al. The differential effect of basic fibroblast growth factor and stromal cell-derived factor-1 pretreatment on bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic differentiation potency[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3715-3721. doi: 10.3892/mmr.2017.8316.
- [27] Bizenjima T, Irokawa D, Tanaka K, et al. Periodontal regenerative therapy with recombinant human fibroblast growth factor-2 and deproteinized bovine bone mineral in patient with chronic periodontitis: an 18-month follow-up report[J]. *Bull Tokyo Dent Coll*, 2021, 62(2): 107-117. doi: 10.2209/tdcpublish.2020-0034.

(编辑 周春华)



官网