

釉基质蛋白在口腔医学领域中的应用进展

项陈洋¹综述 张凌琳^{2,3} 李伟²审校

(1. 宁波口腔医院儿童口腔科 宁波 315010; 2. 口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学;
3. 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041)

[摘要] 釉基质蛋白(EMP)是牙胚发育过程中由上皮根鞘分泌的一组蛋白质,具有促进牙骨质形成、牙周膜细胞增殖和骨诱导的能力。本文就 EMP 的生物学功能、应用疗效和临床应用安全性等研究进展作一综述。

[关键词] 釉基质蛋白; 牙周组织再生; 应用研究

[中图分类号] Q 51 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.06.017

Application progress of enamel matrix protein in the area of stomatology Xiang Chenyang¹, Zhang Linglin^{2,3}, Li Wei². (1. Dept. of Pediatric Dentistry, Ningbo Stomatological Hospital, Ningbo 315010, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Enamel matrix proteins(EMP) are the proteins secreted by epithelial root sheath during the process of teeth development. It can promote the regeneration of cementum, the proliferation of periodontal ligament cells and the induction of bone. Starting from the biological function of EMP, this review will introduce the application progress of EMP in the area of stomatology.

[Key words] enamel matrix protein; periodontal tissue regeneration; application study

釉基质蛋白(enamel matrix protein, EMP)是牙胚发育过程中由上皮根鞘分泌的一组蛋白质,主要包括牙釉蛋白和非牙釉蛋白以及一些蛋白酶类和血清蛋白。其中,牙釉蛋白占其质量分数的 90%,是 EMP 中促进牙周组织再生的主要活性成分。已知非牙釉蛋白有釉丛蛋白、釉鞘蛋白、釉蛋白和牙本质涎磷蛋白等,其质量分数虽然不足分泌阶段 EMP 质量分数的 10%,但却在信号传导和矿化晶体成核过程中起着重要的作用。

1 釉基质蛋白的生物学功能

牙周炎涉及牙槽骨、牙周膜和牙骨质等牙周支持组织的破坏,常常导致牙丧失。1997 年人们就发现,EMP 除了在釉质形成中发挥作用外,在牙周组织再生中也发挥了重要的作用。研究^[1-2]显示,牙周手术后应用 EMP 可以促进牙周组织再生,即 EMP 具有促进牙骨质形成、牙周膜细胞增殖和骨诱导的能力。

釉基质衍生物(enamel matrix derivative, EMD)的生物学作用是通过刺激局部生长因子分泌和细胞因子表达而发挥的,如转化生长因子 β_1 、血小板性衍生生长因子、白细胞介素 6 和胰岛素样生长因子等。EMD 可明显促进人牙周膜细胞产生胰岛素样生长因子和转化生长因子 β_1 的转录和表达^[3]。

EMP 除了对组织愈合、骨形成和牙根吸收有积极的作用外,还可用于根管、种植和创伤等治疗方面^[4]。此外,EMP 还可用于直接盖髓术^[5]和促进釉质再矿化^[6-7]。

2 釉基质蛋白的应用

EMP 主要以牙釉蛋白的形式在临床牙周病治疗、牙种植和牙再植修复中得到应用。EMD 的主要活性成分是牙釉蛋白,至今尚未从 EMD 中分离出其他的活性成分。提纯的牙釉蛋白应用时产生的效果与完整的 EMD 一样^[4]。

2.1 牙釉蛋白的获得

由于牙胚中牙釉蛋白的质量较丰富,因此牙釉蛋白常直接由牙胚提取。在 20 世纪 70 年代就

[收稿日期] 2012-01-20; [修回日期] 2012-06-08

[作者简介] 项陈洋(1987—),女,浙江人,硕士

[通讯作者] 李伟, Tel: 028-61153331

有研究者从牛牙胚中提取出牙釉蛋白并研究其性质,而后又有研究者分别用 Tris法、生理盐水法、乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)法和乙酸法提取牙釉蛋白并进行比较,结果发现 EDTA 法提取的蛋白质的相对分子质量为 6.7×10^4 , 乙酸法提取的蛋白质的相对分子质量在 3.0×10^4 以下,符合牙釉蛋白的性质;而 Tris 法和生理盐水法只得到很微弱的蛋白质条带。

有研究者将乙酸法提取的主要成分是牙釉蛋白的 EMP 和 EDTA 法提取的主要成分是非牙釉蛋白的 EMP 以及牙釉蛋白提纯物分别用于猴子的人工牙周缺损处,8 周后应用乙酸法提取的 EMP 和应用牙釉蛋白提纯物的部位无细胞性牙骨质几乎完全再生,且与牙本质连接紧密并有胶原纤维伸入新生牙槽骨;而应用 EDTA 法提取的 EMP 部位,新生牙骨质非常少,牙槽骨的形成也很少,与空白对照组结果相似。这说明乙酸法获得的 EMP 和牙釉蛋白提纯物具有促进牙周组织再生的能力,而 EDTA 法获得的 EMP 却几乎没有促进牙周组织再生的能力。

束蓉等^[8]用改进的乙酸法提取了猪牙胚的牙釉蛋白并行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,结果显示其主要分子条带的相对分子质量为 2.0×10^4 、 1.3×10^4 和 5×10^4 , 印迹膜测序法鉴定其相对分子质量为 2.0×10^4 和 5×10^4 的牙釉蛋白片段的 N 端的 10 个氨基酸,表明提取物是典型的牙釉蛋白。

在牙釉蛋白基因研究的基础上利用生物技术,已经能够人工重组牙釉蛋白,如重组大鼠的牙釉蛋白 M179 和 rM166。殷春一^[9]在人牙釉蛋白的真核表达方面也作了有益的尝试。

2.2 牙釉蛋白应用的载体

应用载体的目的在于使生物活性物质滞留于局部,免除其过早流失或被体液中的酶降解而失去其生物学作用,同时也便于操作。对于牙釉蛋白,基于其本身的性质,国外研究者认为它合适的载体是丙二醇藻酸盐(propylene glycol alginate, PGA)。PGA 是高黏性和酸性溶液,易溶解牙釉蛋白,用到手术区后,牙釉蛋白可逐渐沉积到牙根面上。研究显示,PGA 可在 2 d 内完全降解,但沉积并吸附到牙根面的牙釉蛋白却可以保留 2 周以上,从而发挥其生物学作用。束蓉等^[10]采用壳多糖作为牙釉蛋白载体,在动物试验中也取得了良好的效果。

2.3 牙釉蛋白的应用方法

瑞典的 Biora 公司研发的名为 EMP 的猪源性 EMP 药物于 1996 年获得美国食品与药品管理署认证。该 EMP 系猪源性牙釉蛋白与 PGA 的复合物,临床应用时的操作类似于翻瓣术,只是在根面处理结束后通过注射装置在根面涂抹 EMP,然后常规缝合软组织瓣,常规术后维护。Lekovic 等^[11]将牙釉蛋白与植骨术联合应用于牙周组织再生,后来还将牙釉蛋白、植骨术和引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)联合应用,结果都取得了显著的疗效。

3 釉基质蛋白的疗效

3.1 在牙周组织再生中的作用

牙周病治疗的最终目的是使牙周组织获得再生并形成新的附着,包括牙槽骨、牙骨质和牙周膜的再生。EMP 对与牙周组织再生有关的牙周膜细胞、成骨细胞、成牙骨质细胞和骨髓基质细胞有不同的作用,进而可促进牙周组织再生^[12-15]。用 EMP 治疗牙周骨下袋可以促进牙周组织再生,即牙骨质、牙周膜和牙槽骨的再生,从而使探诊深度降低,临床附着获得,且疗效可维持 10 年之久^[1]。Haze 等^[16]用犬建立试验动物牙周炎模型发现,重组人牙釉蛋白可以促进间充质干细胞的增殖并分化成牙骨质、牙周膜和牙槽骨,从而导致牙周支持组织再生。

Chambrone 等^[12]将 10 位志愿者的 38 处牙周骨下袋随机分成 2 组,试验组在进行翻瓣术后局部应用 EMP,而对照组只进行翻瓣术。经过 2 年的随访发现,与对照组相比较,试验组探诊深度明显降低,临床附着水平也发生了明显的改善。

Al-Hezaimi 等^[17]在 5 只成年母犬的上颌尖牙以及第二、第四前磨牙造成颊侧牙周组织骨缺损,试验组的 15 个缺损区应用 EMD 处理,而对照组的 15 个缺损区则不应用 EMD 处理。4 个月后发现,试验组有矿化牙骨质形成并覆盖在原有的牙骨质上,且新形成的牙骨质中存在着牙骨质基质陷窝和胶原纤维束,而对照组则没有任何牙骨质形成。另有研究^[18]发现,在骨缺损修复的早期阶段中存在 EMP 的表达和分泌。

Khedmat 等^[19]证实,EMP 可明显促进人牙周膜成纤维细胞的分裂和增殖,且作用效果呈剂量依赖性。此外还有研究^[16-20]证实,EMP 可促进牙周膜干细胞和骨髓基质干细胞增殖和分化,可提高

干细胞总蛋白质的合成、碱性磷酸酶的活性和矿化结节的形成,且作用效果呈时间和质量浓度依赖性。对于牙周骨下袋除了应用 EMD 外, GTR 和骨移植也可促进牙周再生。与 GTR 相比较,应用 EMD 后牙龈退缩较明显,但其余作用效果与 GTR 相似^[21]。

3.2 在牙回植中的作用

外伤脱落牙回植后成功的关键是牙周膜再附着,因此,促进延迟回植牙残存的有活性的牙周膜细胞更有效地在根面上附着、增殖和分化既是防止根吸收十分重要的措施,也是牙回植研究的重点。

Ninomiya 等^[22]将一名 16 岁女孩的一颗牙根未发育完成的倒置阻生的右上颌前磨牙拔出后,于根面应用 EMD 将其移植到正确的位置上。术后随访 6 个月,经临床和放射线检查发现,移植牙的牙根继续生长、牙周膜形成和牙髓保持活力,且无任何根吸收或骨性粘连。他们认为,EMD 促进了根的生长并预防了骨性粘连的发生。Caglar 等^[23]将一名 9 岁女孩因外伤脱落的右上颌中切牙和侧切牙进行回植前先用 EMD 处理牙根表面和牙槽窝,在回植 1、2、6 和 12 个月后观察其水平、垂直叩诊表现和根尖周影像,结果其临床和影像显示回植牙不但恢复稳固,且无牙根吸收的迹象。Barrett 等^[24]在对 25 颗外伤脱落的上颌恒切牙(22 颗中切牙和 3 颗侧切牙)进行回植时,先应用 EMD 对牙根面进行处理,经过 32 个月后发现,所有回植牙均未发生炎症性牙根吸收,也无感染迹象。

3.3 在牙种植中的作用

种植修复成功的关键在于种植体与周围骨组织形成骨结合,即在负重种植体与周围生存骨组织间建立紧密无间隙的结合方式。Craig 等^[25]为了解 EMD 对骨-种植体界面的影响,建立了种植体创伤愈合动物模型,经过 8 周的组织学观察分析最终认为,EMD 对种植体周围骨有诱导作用并可促进骨-种植体界面的骨结合。

为了研究 EMD 能否促进种植体表面成骨细胞的黏附、增殖和分化, Miron 等^[26]在一部分光滑或粗糙种植体表面应用 EMD,而其余种植体表面不应用 EMD。结果发现,不论种植体表面光滑与否,应用 EMD 后,皆可大大地促进种植体表面成骨细胞的增殖和分化,且其碱性磷酸酶活性也大大提高。

3.4 在直接盖髓术中的应用

Olsson 等^[5]先用小球钻对 9 对因正畸需要将拔除的对侧前磨牙开髓并去除很表浅的一部分牙髓组织,而后将其分成 2 组,一组给予 EMD,使之与牙髓组织接触,另一组则给予氢氧化钙。之后随访和记录患者主诉,由另一位对试验过程不知情的医生检查其疼痛或不适的程度。12 周后,拔牙并在光学显微镜下观察其牙髓炎症和硬组织的形成情况,再用兔抗 EMD 多克隆抗体行免疫组织化学检查。结果尤其在前 6 周时,应用 EMD 者较少出现术后症状,在暴露的牙本质表面和临近的牙髓组织上有新的硬组织形成,在新的硬组织形成的地方存在着 EMD,但却不能与应用氢氧化钙者一样形成硬组织桥,因而多数牙存在着牙髓炎症。

3.5 对龋病进展的影响

釉质表面存在着磷酸钙盐的沉淀-溶解平衡,即在脱矿和再矿化的频繁交替过程中,若再矿化强于脱矿,则龋病有愈合的可能^[24]。Chen 等^[27]模拟釉质矿化过程,利用 EMP 控制合成了在化学组成上和晶体尺寸上都与天然釉质非常相似的纳米棒状羟磷灰石。

王志伟等^[6]发现在 37 °C 恒温水浴并添加牙 EMP 的凝胶体系中,釉质缺损表面可见到羟磷灰石晶体生长,晶体表现出了良好的结晶度,组成上为含少量三氧化碳取代的羟磷灰石晶体,而未经处理的釉质在模拟体液中并没有再矿化的迹象。这就证明,EMP 对羟磷灰石晶体的成核和生长有重要的模板作用,可诱导釉质再矿化。此外,王志伟等^[7]将 EMP 吸附到釉质表面使之形成蛋白膜并将其浸泡于模拟体液中,30 d 后用石英晶体微天平技术检测,结果羟磷灰石晶体在釉质表面成核、生长和聚集,从而同样证明 EMP 对釉质矿化起重要的作用。

4 临床应用的安全性

对于牙周病和牙周组织创伤来说,治疗后的组织再生是非常重要的;而局部炎症反应伴随着局部细胞因子的产生,明显影响着组织的再生。近年来一些用于促进软硬组织再生的具有低免疫原性的产品被开发出来,而 EMD 就是其中之一。有研究显示,在体外,EMD 不会改变细胞或体液免疫反应。Nikolopoulos 等^[28]将 EMD 应用于 10 位患者,1 年后这些患者的细胞免疫和体液免疫均

未发生明显的改变,也未发现任何有意义的淋巴细胞转变。这些结果提示在人体内应用 EMD,至少 1 年内是具有免疫安全性的。

Hagenaars 等^[29]将 22 位需行牙周手术的牙周病患者分为 2 组,对照组仅行改良 Widman 翻瓣术,而试验组除行改良 Widman 翻瓣术外,还在黏膜骨膜瓣下及暴露的根面上行 EMD 处理。在术后即刻以及 1、4 和 8 周后对患者进行临床检查,且所有患者在术后 7 d 均填写 1 张问卷以评价术后主观症状。结果除手术 1 周后试验组牙龈肿胀更明显外,其余与对照组间无差别;对照组术后第 1 天出血更多,其余亦与试验组间无明显差别。

5 展望

众多研究证实,EMP 可促进牙周组织再生,且 EMP 在促进牙周膜成纤维细胞增殖的同时可有效抑制上皮细胞的增殖,诱导形成新的牙骨质和牙槽骨。因其低免疫原性,EMP 在牙周病和牙创伤等治疗方面具有广阔的临床应用前景。商品化的 EMP 在临床上也得到了一定的使用。上述研究为应用组织工程技术治疗牙周组织缺损提供了有力的支持,但 EMP 成分较复杂,这些成分间的相互作用以及影响有关细胞的迁移、附着和分化等生物学活动的机制仍不清楚,EMP 如何通过功能基因调控这些活动的机制也有待于进一步的研究。

6 参考文献

[1] Anton S, Alice K, Asta M, et al. Ten-year results after treatment of intrabony defects with an enamel protein derivative(Emdogain)[J]. PERIO, 2008, 5(1) :45-50.

[2] Chambrone D, Pasin IM, Chambrone L, et al. Treatment of infrabony defects with or without enamel matrix proteins : A 24-month follow-up randomized pilot study[J]. Quintessence Int, 2010, 41(2) :125-134.

[3] Okubo K, Kobayashi M, Takiguchi T, et al. Participation of endogenous IGF- and TGF-beta 1 with enamel matrix derivative-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells[J]. J Periodontal Res, 2003, 38(1) :1-9.

[4] Lyngstadaas SP, Wohlfahrt JC, Brookes SJ, et al. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications[J]. Orthod Craniofac Res, 2009, 12(3) 243-253.

[5] Olsson H, Davies JR, Holst KE, et al. Dental pulp capping : Effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps[J]. Int Endod J, 2005, 38(3) :186-194.

[6] 王志伟, 赵月萍, 周长忍, 等. 牙釉基质蛋白诱导牙釉质的再矿化研究[J]. 四川大学学报 :医学版, 2008, 39(4) :

579-582.

[7] 王志伟, 赵月萍, 周长忍, 等. 石英晶体微天平技术研究牙釉基质蛋白对牙釉质仿生矿化的诱导作用[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5) 966-969.

[8] 束蓉, 李超伦, 刘正, 等. 猪釉基质蛋白的提取及 N 末端氨基酸序列分析[J]. 口腔医学纵横, 1999, 15(2) 67-68.

[9] 殷春一. 人釉原蛋白真核表达载体 pCDNA2.1-AMG, Psec Taq2A AMG 的构建及其在哺乳动物细胞系中表达的研究[D]. 成都 : 四川大学, 2001.

[10] 束蓉, 张颀, 刘正. 釉基质蛋白诱导牙周组织再生的量效实验研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2000, 10(1) : 1-3.

[11] Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, et al. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans[J]. J Periodontol, 2001, 72(5) 583-589.

[12] Cattaneo V, Rota C, Silvestri M, et al. Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts : Proliferation, morphology and root surface colonization[J]. J Periodontal Res, 2003, 38(6) 568-574.

[13] He J, Jiang J, Safavi KE, et al. Emdogain promotes osteoblast proliferation and differentiation and stimulates osteoprotegerin expression[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004, 97(2) 239-245.

[14] 束蓉, 刘正, 葛琳华. 猪釉基质蛋白对 MC3T32-E1 成骨细胞增殖分化的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2000, 18(4) 226-228.

[15] 董广英, 吴织芬, 王勤涛, 等. 胰岛素和转化生长因子-β 对牙周膜细胞碱性磷酸酶活性和总蛋白含量的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(3) :146-148.

[16] Haze A, Taylor AL, Haegewald S, et al. Regeneration of bone and periodontal ligament induced by recombinant amelogenin after periodontitis[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(6) :1110-1124.

[17] Al-Hezaimi K, Al-Askar M, Al-Rasheed A. Characteristics of newly-formed cementum following Emdogain application[J]. Int J Oral Sci, 2011, 3(1) 21-26.

[18] Tamburstuen MV, Reseland JE, Spahr A, et al. Ameloblastin expression and putative autoregulation in mesenchymal cells suggest a role in early bone formation and repair[J]. Bone, 2011, 48(2) 406-413.

[19] Khedmat S, Seyedabadi M, Ghahremani MH, et al. Cyclooxygenase 2 plays a role in Emdogain-induced proliferation[J]. J Periodontal Res, 2011, 46(1) 67-73.

[20] Song ZC, Shu R, Zhang XL. Cellular responses and expression profiling of human bone marrow stromal cells stimulated with enamel matrix proteins *in vitro*[J]. Cell Prolif, 2010, 43(1) 84-94.

[21] Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, et al. Enamel matrix derivative(Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. A Cochrane systematic re-

- [14] 符义富, 傅尧, 李兵, 等. 用 16S rRNA 序列分析技术检测龈下菌斑中致病菌[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(1): 40-42.
- [15] Kim HS, Song SK, Yoo SY, et al. Development of strain-specific PCR primers based on a DNA probe Fu12 for the identification of *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586T[J]. J Microbiol, 2005, 43(4): 331-336.
- [16] Kuritza AP, Getty CE, Shaughnessy P, et al. DNA probes for identification of clinically important *Bacteroides* species[J]. J Clin Microbiol, 1986, 23(2): 343-349.
- [17] Suchett-Kaye G, Morrier JJ, Barsotti O. Clinical usefulness of microbiological diagnostic tools in the management of periodontal disease[J]. Res Microbiol, 2001, 152(7): 631-639.
- [18] 钟晓波, 黄定明, 丁一. 聚合酶链反应在牙周病原微生物检测中的应用[J]. 国外医学口腔医学分册, 2003, 30(2): 110-112.
- [19] Haake SK, Wang X. Cloning and expression of FomA, the major outer-membrane protein gene from *Fusobacterium nucleatum* T18[J]. Arch Oral Biol, 1997, 42(1): 19-24.
- [20] Bolstad AI, Jensen HB. Complete sequence of omp1, the structural gene encoding the 40-kDa outer membrane protein of *Fusobacterium nucleatum* strain Fev1[J]. Gene, 1993, 132(1): 107-112.
- [21] Lyons SR, Griffen AL, Leys EJ. Quantitative real-time PCR for *Porphyromonas gingivalis* and total bacteria[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(6): 2362-2365.
- [22] Gomes BP, Jacinto RC, Pinheiro ET, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* in endodontic lesions detected by culture and by PCR[J]. Oral Microbiol Immunol, 2005, 20(4): 211-215.
- [23] Verner C, Lemaitre P, Daniel A, et al. Carpegen real-time polymerase chain reaction vs. anaerobic culture for periodontal pathogen identification[J]. Oral Microbiol Immunol, 2006, 21(6): 341-346.
- [24] Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Periodontal pathogens: A quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2005, 45(2): 191-199.
- [25] Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(6): 427-433.
- [26] Jervøe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, et al. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(7): 778-783.
- [27] 张明珠, 李超伦, 姜云涛, 等. 口腔常见微生物不同定量分析方法的比较[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27(2): 152-155.
- [28] Keller PM, Rampini SK, Bloemberg GV. Detection of a mixed infection in a culture-negative brain abscess by broad-spectrum bacterial 16S rRNA gene PCR[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6): 2250-2252.
- [29] 闫福华, 郑瑜谦. 口腔螺旋菌与牙周炎[J]. 口腔医学研究, 2008, 24(2): 121-123.

(本文编辑 刘世平)

(上接第 769 页)

- view[J]. Eur J Oral Implantol, 2009, 2(4): 247-266.
- [22] Ninomiya M, Kamata N, Fujimoto R, et al. Application of enamel matrix derivative in autotransplantation of an impacted maxillary premolar: A case report[J]. J Periodontol, 2002, 73(3): 346-351.
- [23] Caglar E, Tanboga I, Süsal S. Treatment of avulsed teeth with Emdogain—a case report[J]. Dent Traumatol, 2005, 21(1): 51-53.
- [24] Barrett EJ, Kenny DJ, Tenenbaum HC, et al. Replantation of permanent incisors in children using Emdogain[J]. Dent Traumatol, 2005, 21(5): 269-275.
- [25] Craig RG, Kamer AR, Kallur SP, et al. Effects of periodontal cell grafts and enamel matrix proteins on the implant-connective tissue interface: A pilot study in the minipig[J]. J Oral Implantol, 2006, 32(5): 228-236.
- [26] Miron RJ, Oates CJ, Molenberg A, et al. The effect of enamel matrix proteins on the spreading, proliferation and differentiation of osteoblasts cultured on titanium surfaces[J]. Biomaterials, 2010, 31(3): 449-460.
- [27] Chen H, Clarkson BH, Sun K, et al. Self-assembly of synthetic hydroxyapatite nanorods into an enamel prism-like structure[J]. J Colloid Interface Sci, 2005, 288(1): 97-103.
- [28] Nikolopoulos S, Peteinaki E, Castanas E. Immunologic effects of emdogain in humans: One-year results[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2002, 22(3): 269-277.
- [29] Hagenars S, Louwse PH, Timmerman MF, et al. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain application[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(10): 850-856.

(本文编辑 刘世平)