

生长因子在口腔种植中的应用

王宗耀, 刘雁鸣*

浙江大学医学院附属第二医院口腔外科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月21日

摘要

口腔种植术是指通过植入人工种植体来替代缺失的牙齿, 以恢复牙列的功能与美观。种植成功的关键在于种植体与周围组织相互作用的复杂过程, 包括炎症、血管形成、骨结合、软组织愈合等等。近年来, 生长因子作为一类能够调控细胞增殖、分化和组织修复的蛋白质, 在口腔种植领域受到了广泛的关注。本文就对生长因子在口腔种植中的应用做一综述, 探讨其种类、作用机制、具体应用以及发展方向等多方面内容。

关键词

生长因子, 口腔种植, 骨结合

Application of Growth Factors in Oral Implantology

Zongyao Wang, Yanming Liu*

Oral and Maxillofacial Surgery, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 21st, 2024

Abstract

Oral implantology, a sophisticated field dedicated to the restoration of missing teeth through the integration of artificial implants, plays a pivotal role in reinstating both the functional and aesthetic aspects of the dentition. The intricate success of implantation hinges upon the nuanced interactions occurring between the implant and the surrounding tissues. These interactions encompass multifaceted processes, such as inflammation, vascularization, bone bonding, and soft tissue healing, among others. In recent years, growth factors, recognized as proteins capable of orchestrating cellular proliferation, differentiation, and tissue repair, have garnered substantial atten-

*通讯作者。

tion within the realm of oral implantology. This paper presents a comprehensive review of the application of growth factors in oral implantology, delving into their diverse species, intricate mechanisms of action, specific applications, and the unfolding trajectory of their development.

Keywords

Growth Factors, Oral Implantology, Osseointegration

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

口腔种植术作为一种常见的口腔修复技术, 在临床上有着广泛的需求。然而很多牙齿缺失的患者存在骨量不足、牙周疾病等挑战, 妨碍了种植技术的应用。近年来受益于生物医学的发展, 生长因子的应用成为了口腔种植领域的热点之一[1]。生长因子是调节细胞存活、增殖、分化和迁移的蛋白质, 在促进组织再生中起重要作用[2], 为口腔种植手术提供了新的解决方案。本文旨在阐述生长因子在口腔种植中的应用, 为今后的研究和创新提供参考。

2. 生长因子的种类和作用机制

生长因子是一类多功能的蛋白质, 通过与特定的细胞表面受体结合, 激活细胞内信号传导通路, 从而调控细胞的增殖、分化和组织修复。在口腔种植中常见的生长因子有表皮生长因子(EGF) [3]、成纤维细胞生长因子(FGF) [4]、骨形态发生蛋白 2 (BMP-2) [5]、血小板衍生生长因子(PDGF) [6]、血管内皮生长因子(VEGF) [7]、富生长因子血浆(PRGF) [8]等等。

2.1. 表皮生长因子(EGF)

表皮生长因子是一种单链多肽, 最早被发现时与表皮细胞的增殖和修复相关。在口腔种植中, EGF 通过结合其受体(EGFR)激活多种信号通路, 包括 Ras/Raf/MAPK、PI3K/Akt 等, 从而促进上皮细胞的增殖和修复, 促进牙龈与种植体的附着和软组织的愈合[9]。EGF 还可通过抑制炎症因子的释放, 减轻术后炎症反应, 有助于创面愈合。相关研究显示, 种植体周围龈沟液中 EGF 的低水平与种植体周围黏膜炎和黏膜封闭的缺失有关[10]。

2.2. 成纤维细胞生长因子(FGF)

成纤维细胞生长因子是一组多样的蛋白质家族, 对细胞增殖、分化和血管生成等过程起关键作用[11]。在口腔种植中, FGF 通过与其受体激活下游信号通路, 推动成骨细胞和成纤维细胞的增殖和分化, 促进骨组织和软组织的愈合[12]。此外, FGF 是一种强烈的血管生成促进因子, 能够刺激新血管的形成, 改善手术区域的血液灌注, 提供充足的氧气和营养物质, 促进愈合过程[13]。FGF21 还在对抗炎症和组织损伤中起到重要作用[14]。

2.3. 血小板衍生生长因子(PDGF)

PDGF 是由血小板和其他细胞产生的一组蛋白质[15], 在软硬组织损伤后凝血过程中从血小板中释放

出来, 释放后会与 PDGF β 受体结合, 从而促进骨组织形成相关细胞的有丝分裂和趋化反应[16]。PDGF 家族由 5 个同型二聚体(AA、AB、BB、CC 和 DD)组成。PDGF-bb 是骨组织中活性最高的 PDGF, 在血管生成、成骨和间充质发生中发挥重要作用[17], 被 FDA 批准用于牙周骨缺损的修复[6]和糖尿病引起的慢性足溃疡的治疗[18]。在口腔种植中, PDGF 通过与其受体的结合, 激活 Ras-MAPK、PI3K、BMP-Smad1/5/8-Runx2/Osterix 等多条信号通路[12] [19], 促进骨细胞的增殖和骨基质的沉积, 从而加速种植体周围骨组织的愈合和再生[20]。

2.4. 骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)

BMP 是一类与骨形成和修复密切相关的生长因子, 其中被应用最多的是 BMP-2 蛋白。BMP-2 是促进 MSCs 成骨分化并诱导骨形成的重要生长因子[21], 重组人 BMP-2 (rhBMP-2)已广泛应用于骨再生领域[22]。在口腔种植中, BMP-2 通过与其受体结合, 激活 BMP-2/Smads 信号通路, 直接参与骨细胞的分化和骨基质的合成[23]。BMP-2 不仅促进新骨的形成, 还调控骨吸收的平衡, 对于种植体与周围骨组织的结合至关重要[24]。

2.5. 血管内皮生长因子(VEGF)

在骨整合与再生过程中, 血管生成是核心因素之一。VEGF 是促进血管生成最重要的因子之一[25]。在口腔种植手术中, 通过引入 VEGF, 可以刺激植入区域的血管生成, 促使新的血管形成, 从而改善植入区域的血液灌注。生成的血管可以提供氧气并携带成骨祖细胞促进骨形成[7]、减轻植入区域的缺血缺氧状态, 防止组织坏死和植入体的失效, 以及加速术后的软组织愈合。

2.6. 富生长因子血浆(PRGF)

富含生长因子的血浆(Platelet-Rich Growth Factor, PRGF)是一种含有超生理浓度血小板的自体全血衍生物, 属于富血小板血浆(PRP)的一种衍生物[26]。PRGF 通过富集患者血液中的血小板和生长因子, 创造一种富含生物活性物质的血浆, 在促进血管生成、细胞迁移、增殖、分化、蛋白质沉积等方面具有重要功能[27]。富含生长因子的血浆(PRGF)在口腔种植中通过促进血管生成、刺激细胞增殖和分化、抗炎和抗感染作用、提高软组织愈合速度以及优化骨结合力和植入体的稳定性等多方面作用, 为口腔种植手术提供了一种生物学活性的支持, 目前部分的研究显示 PRGF 的应用有助于提高种植手术的成功率和植入体的长期稳定[28]。

2.7. 作用机制

种植体与骨组织的骨结合以及种植体周围缺失骨组织的再生是保证种植体成功的重要因素。在骨整合和骨再生过程中, 生长因子将合适的细胞招募到骨缺损区, 刺激骨形成。首先是炎症期, 血小板分泌 PDGF 等细胞因子诱导相应细胞趋化和增殖, 促进创面愈合。随后, IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子诱导炎症细胞向创面迁移。在骨修复再生过程中, 血管生成早于骨组织形成, VEGF 和 PDGFs 在其中起着重要作用[20] [29]。成骨祖细胞和成骨相关生长因子可通过新生血管进入缺损区。随后, 在 BMP-2、Wnt 等成骨因子的作用下, 成骨祖细胞分化为成骨细胞并矿化形成骨组织[30]。在口腔种植中, 生长因子调节周围组织的细胞行为, 促进细胞的黏附与增殖, 抑制过度的炎症, 促进骨再生与骨结合过程。

3. 生长因子在口腔种植中的具体应用

口腔种植手术的成功依赖于有效的组织愈合和骨组织再生, 而生长因子的应用在这一过程中发挥着重要的作用。下面将详细探讨生长因子在口腔种植中的具体应用:

3.1. 选择合适的递送方式

生长因子与生物材料的协同应用是口腔种植手术中的关键策略之一。通过将生长因子与合适的生物材料相结合,可以创造出更为有利的微环境,促进愈合、提高骨结合力,并增强口腔种植手术的成功率。在选择生物材料时,需要考虑其与生长因子的相容性和可调控性。载体材料可以是生物可降解的材料,如明胶、明胶-羟基磷灰石复合材料等,也可以是人工合成的聚合物[31]。生长因子与载体的结合形式通常有吸附、共价结合、融合等多种方式,其中吸附方式适用于生物材料表面的改性。特别在种植体表面引入含生长因子涂层可有效改善骨整合过程[32]。适当的生物材料表面改性可以提高成纤维细胞和骨细胞的亲和性,促进其在种植区域的定居和增殖。在选择与设计时要特别注意保护生长因子不受外部环境的干扰,确保其在植入区域的长时间活性。同时需考虑生长因子与生物材料结合后的生长因子释放速度,生长因子的缓释有助于实现细胞的持续生物学响应,促进骨细胞增殖、分化和基质合成,从而增强骨结合力。生长因子与生物材料的协同应用还有助于调控骨基质合成。骨基质是骨组织的重要组成部分,其合成受到生长因子的直接影响。通过生长因子的引导,激活骨基质合成相关的信号通路,而与之结合的生物材料可以提供合适的支架,促进骨基质的有序沉积。除了生物材料,近年来随着基因工程的发展,一些研究人员尝试利用基因传递的方法来递送生长因子,也起到不错的效果。

3.2. 促进骨组织再生

生长因子,尤其是 PDGF 和 BMP-2,被广泛研究和应用于促进骨组织再生。PDGF 通过激活骨细胞的增殖和基质合成,刺激骨形成的关键过程。在种植体周围引入 PDGF,可加速骨细胞的增殖和新骨的形成,提高种植体与周围骨组织的结合力。目前有许多研究显示 PDGF 的应用可增强种植的效果。Chiantella 将 rhPDGF-BB 与脱蛋白牛异种植物颗粒混合,并覆盖具有相同生长因子的猪胶原膜,以提高上颌前牙槽嵴的水平。术后两年软组织愈合良好,种植体周围再生骨组织稳定[33]。Kao RT 采用 rhPDGF-BB + β -TCP 治疗晚期牙槽骨缺损(≥ 4 mm)患者 25 例,随访 5 年。临床和影像学结果显示骨缺损区骨再生良好,说明 rhPDGF-BB + β -TCP 治疗牙周缺损的安全性[34]。PDGF 基因传递也用于种植体周围的骨再生。Chang PC 比较了使用腺病毒载体携带 PDGF-B 基因(Ad-PDGF-B)和直接使用 rhPDGF-BB 对牙种植体拔牙槽缺损修复的影响,结果显示两者都能促进种植体周围骨缺损形成新骨,且高剂量 Ad-PDGF-B 效果更好[35]。

BMP-2 是直接参与骨形成的生长因子,它在种植区域的应用可促使干细胞向成骨细胞分化,促进骨基质的沉积。然而,目前的研究表明,当 BMP 通路被过度激活或抑制时,会对成骨产生不利影响[36] [37],在传递生长因子的过程中,需要避免生长因子的爆发性释放。高剂量 BMP-2 可引起许多不良反应,如炎症、骨过度生长、破骨细胞活化导致骨吸收、癌症等[38]。一些研究表明 BMP-2 的单次爆发并不能促进骨再生[39]。因此,确定合适的生长因子输送浓度是至关重要的。目前研究表明,人体 BMP2 最低有效浓度设定为 1.5 mg/mL (总剂量为 4.2~12 mg),这是目前临床批准使用的浓度[40]。目前许多研究显示 BMP-2 在种植中的应用可以有效增强种植效果。Teng F 等人将 BMP-2 沉积在磷酸钙(CaP)涂层上,然后将其涂于脱蛋白牛骨(DBB)植骨材料上,使 BMP-2 能够缓慢稳定地释放。体外实验和组织学证实该材料可以增加牙槽骨的垂直增量[41]。张勇等通过阳极氧化法在钛种植体表面建立了 rhBMP-2 缓释体系,可促进体内骨形成[42]。一些研究人员还使用基因传递方法来增强骨骼再生。通过将人 BMP-2 的互补 DNA (cDNA)释放到骨缺损部位, BMP-2 可以在该部位产生。这种方法可以减少 BMP-2 的释放,增加 BMP-2 的释放时间[43]。Kolk A 等比较了 rhBMP-2 和生长因子编码共聚物保护的基因载体(pBMP-2)在大鼠下颌骨临界尺寸缺损(CSD)中的骨再生效果,结果表明,pBMP-2 诱导的骨再生速度较慢但较稳定,而 rhBMP-2 诱导的骨再生速度较快但不够。因此,基因传递可能更接近生理性成骨[44]。

富生长因子血浆(Plasma Rich in Growth Factors, PRGF)作为富血小板血浆(PRP)中最具代表性的衍生物, 也被许多学者用于种植手术中[45]。一些研究表明, PRGF 在牙槽嵴增强、拔牙后牙槽窝保存、上颌窦底增强等方面有积极的应用, 并对于减轻种植术后的炎症肿胀有良好的效果[27]。然而, 目前的一些研究对 PRP 及其相关衍生物对种植体周围骨整合的积极作用表示怀疑。如 Attia S 等研究了 PRP 联合上颌窦提升 11.3~15.1 年后种植体的成活率, 结果显示 PRP 的使用没有积极作用[46]。Huang Y 等人将 PRP 和血小板-贫血浆(PPP)放入种植体部位, 并使用高分辨率显微 CT 评估种植体的初始和第二阶段稳定性。结果显示, PRP 组、PPP 组和对照组具有相似的种植体初期和二期稳定性[47]。因此, PRP 及其衍生物对骨增强和植入成功的影响尚无定论。

3.3. 促进血管生成及改善软组织愈合

血管生成是种植体骨结合过程中不可或缺的一环。VEGF、PDGF 等生长因子通过促进内皮细胞的增殖和血管生成, 增加了周围骨组织的血供, 为种植体提供充足的氧和营养。良好的血管供应有助于促进新骨的形成和维持正常骨组织的生理状态。部分特殊的患者(如口腔恶性肿瘤放疗患者、双磷酸盐药物服用患者、单抗类药物使用患者等)的颌骨局部的微血管条件较差, 进而影响种植体的骨整合过程[48]。因此通过生长因子促进局部血管生成可能有助于在这类患者中增加种植成功率。Huang B 等学者的研究显示 BMP-2 和 VEGF165 组合使用增加了受放射骨中的种植体周围的骨形成并提高了种植体的稳定性[49]。将成骨生长因子与成血管生长因子共同递送被证明可协同促进骨再生[50]。Jiang J 等将 BMP-2 组、VEGF 组、BMP-2 + VEGF 组大鼠间充质干细胞慢病毒转染 8 周后, 接种于 β -TCP 支架上培养 14 天。结果显示 BMP-2 + VEGF 组细胞 ALP 活性更高, 增殖能力更好, 显示 BMP-2 和 VEGF 的协同成骨潜力[51]。Schorn L 等在猪下颌骨应用胶原载体 + rhBMP-2 + VEGF 促进种植体周围垂直骨形成, 效果优于单独使用 BMP-2 [52]。

虽然血管生成早于骨再生, 但过早使用 VEGF 不利于骨形成。Kim HY 等人开发了一种生长因子递送系统, 通过不同的释放方式(快速、连续、延迟/连续)研究了 VEGF 释放对骨再生的影响。结果表明, 过早释放 VEGF 更有利于破骨细胞的生成, 而不是成骨细胞的生成, 因而不利于骨再生[53]。因此通过将成骨生长因子与成血管生长因子以一种合适的时间依赖性顺序释放可能是一种有前途的组合方式。

EGF 和 FGF 等生长因子对于口腔软组织的愈合同样具有重要作用。EGF 通过刺激上皮细胞的增殖和迁移, 加速口腔黏膜的修复。在种植手术中, EGF 的应用可帮助形成健康的口腔黏膜, 减少感染风险, 降低软组织并发症的发生率。Pansani TN 等学者研究了浸渍有表皮生长因子(EGF)的钛(Ti)表面对牙龈成纤维细胞的影响, 结果显示 EGF 刺激了牙龈成纤维细胞的粘附和代谢, 进而可改善种植体周围的生物学封闭[3]。

3.4. 减轻术后炎症反应及应用于种植体周围炎

炎症反应是种植体骨结合过程中常见的一种生理反应。适度的炎症有助于清除创伤区域的病原体和细胞碎片, 但过度的炎症可能对骨结合产生负面影响。生长因子的应用可以调控炎症反应, 抑制过度的炎症介质释放, 减轻组织炎症, 有助于维持适度的炎症水平, 促进愈合, 特别在治疗种植体周围炎方面有积极的意义。Froum SJ 等学者通过对比是否含有 PDGF 的无机骨与生物膜对 170 颗受种植体周围炎影响的种植体进行 GBR 手术, 并进行了 2 至 10 年的随访研究, 结果显示含有 PDGF 的方式对于种植体周围炎的骨再生有更好的效果[54]。

4. 生长因子在口腔种植的临床应用前景

随着生物医学领域的不断发展以及目前口腔种植需求的愈发增长, 生长因子在口腔种植领域的临床

应用前景愈发广阔。生长因子的研究不仅丰富了口腔种植手术的技术手段, 更为临床实践带来了前所未有的机遇。

4.1. 促进更快及更稳定的愈合过程

生长因子在口腔种植领域的临床应用将有望缩短牙种植术后的愈合时间。通过调控细胞增殖、分化和基质合成等生物学过程, 生长因子能够促使植入物周围组织更快地完成愈合, 减少手术后的不适感, 缩短种植到修复之间的时间。

4.2. 优化种植体骨结合

生长因子在口腔种植中的应用有望进一步优化种植体的骨结合过程。通过引导骨细胞的增殖和骨基质的形成, 生长因子能够促使新骨组织更牢固地与植入物结合, 减少植入体松动和脱落的风险, 提高种植成功率与生存率。

4.3. 预防并发症的发生

生长因子的应用有望降低口腔种植术后的并发症发生率。例如, 通过减轻术后炎症反应和提高软组织愈合速度, 生长因子可以减少感染、肿胀和疼痛等并发症的风险, 为患者提供更为安全的手术体验。

4.4. 拓展种植对象的范围

生长因子的应用可能拓展口腔种植的对象范围。对于骨质疏松、牙周疾病、颌面部恶性肿瘤放疗患者、双磷酸盐使用者等种植高风险患者, 生长因子的合理使用有望提高种植手术成功率, 使得更多患者能够受益于口腔种植技术。

4.5. 推动口腔医学与生物技术的融合

生长因子的广泛应用将推动口腔医学与生物技术的深度融合。随着生物材料工程、基因编辑和细胞治疗等技术的进步, 口腔种植领域将迎来更多创新性治疗方案, 从而进一步提高口腔医学的科技含量和治疗水平。

5. 结论

综上所述, 目前许多研究已经显示出生长因子在优化种植体-骨结合、促进骨组织再生、减轻种植体周围炎等多个方面的优势, 但是尚需进一步的研究以获得最佳的生长因子组合。生长因子与生物材料的协同应用强化了种植技术与生物技术的紧密结合, 为口腔种植学的发展提供了新的契机。随着研究的不断深入, 我们有理由相信生长因子的应用将进一步提高口腔种植手术的成功率与种植体的存活率、拓展种植治疗的对象范围, 为广大患者带来更加安全、有效的口腔修复方案。

参考文献

- [1] Zhao, R., Yang, R., Cooper, P.R., *et al.* (2021) Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*, **26**, Article No. 3007. <https://doi.org/10.3390/molecules26103007>
- [2] Oliveira, E.R., Nie, L., Podstawczyk, D., *et al.* (2021) Advances in Growth Factor Delivery for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 903. <https://doi.org/10.3390/ijms22020903>
- [3] Pansani, T.N., Basso, F.G., Souza, I., *et al.* (2019) Characterization of Titanium Surface Coated with Epidermal Growth Factor and Its Effect on Human Gingival Fibroblasts. *Archives of Oral Biology*, **102**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.025>
- [4] Nagayasu-Tanaka, T., Nozaki, T., Miki, K., *et al.* (2017) FGF-2 Promotes Initial Osseointegration and Enhances Sta-

- bility of Implants with Low Primary Stability. *Clinical Oral Implants Research*, **28**, 291-297. <https://doi.org/10.1111/clr.12797>
- [5] Agrawal, V. and Sinha, M. (2017) A Review on Carrier Systems for Bone Morphogenetic Protein-2. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **105**, 904-925. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33599>
- [6] Nevins, M., Giannobile, W.V., McGuire, M.K., et al. (2005) Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*, **76**, 2205-2215. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.12.2205>
- [7] Hankenson, K.D., Gagne, K. and Shaughnessy, M. (2015) Extracellular Signaling Molecules to Promote Fracture Healing and Bone Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **94**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.008>
- [8] Alsousou, J., Ali, A., Willett, K., et al. (2013) The Role of Platelet-Rich Plasma in Tissue Regeneration. *Platelets*, **24**, 173-182. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.684730>
- [9] Lange, K., Herold, M., Scheideler, L., et al. (2004) Investigation of Initial Pellicle Formation on Modified Titanium Dioxide (TiO₂) Surfaces by Reflectometric Interference Spectroscopy (RIfS) in a Model System. *Dental Materials*, **20**, 814-822. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2003.10.010>
- [10] Schoichet, J.J., Mourao, C., Fonseca, E.M., et al. (2021) Epidermal Growth Factor Is Associated with Loss of Mucosae Sealing and Peri-Implant Mucositis: A Pilot Study. *Healthcare (Basel)*, **9**, Article No. 1277. <https://doi.org/10.3390/healthcare9101277>
- [11] Turner, N. and Grose, R. (2010) Fibroblast Growth Factor Signalling: From Development to Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 116-129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>
- [12] Majidinia, M., Sadeghpour, A. and Yousefi, B. (2018) The Roles of Signaling Pathways in Bone Repair and Regeneration. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2937-2948. <https://doi.org/10.1002/jcp.26042>
- [13] Tonnesen, M.G., Feng, X. and Clark, R.A. (2000) Angiogenesis in Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, **5**, 40-46. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>
- [14] Luo, Y., Ye, S., Chen, X., et al. (2017) Rush to the Fire: FGF21 Extinguishes Metabolic Stress, Metaflammation and Tissue Damage. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **38**, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.08.001>
- [15] Cecerska-Heryc, E., Goszka, M., Serwin, N., et al. (2022) Applications of the Regenerative Capacity of Platelets in Modern Medicine. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **64**, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>
- [16] Ronnstrand, L. and Heldin, C.H. (2001) Mechanisms of Platelet-Derived Growth Factor-Induced Chemotaxis. *International Journal of Cancer*, **91**, 757-762. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::AID-IJC1136>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1136>3.0.CO;2-J)
- [17] Caplan, A.I. and Correa, D. (2011) PDGF in Bone Formation and Regeneration: New Insights into a Novel Mechanism Involving MSCs. *Journal of Orthopaedic Research*, **29**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1002/jor.21462>
- [18] Margolis, D.J., Bartus, C., Hoffstad, O., et al. (2005) Effectiveness of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor for the Treatment of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, **13**, 531-536. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2005.00074.x>
- [19] Andrae, J., Gallini, R. and Betsholtz, C. (2008) Role of Platelet-Derived Growth Factors in Physiology and Medicine. *Genes & Development*, **22**, 1276-1312. <https://doi.org/10.1101/gad.1653708>
- [20] Kaigler, D., Avila, G., Wisner-Lynch, L., et al. (2011) Platelet-Derived Growth Factor Applications in Periodontal and Peri-Implant Bone Regeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **11**, 375-385. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.554814>
- [21] Gillman, C.E. and Jayasuriya, A.C. (2021) FDA-Approved Bone Grafts and Bone Graft Substitute Devices in Bone Regeneration. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, **130**, Article ID: 112466. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112466>
- [22] Kowalczewski, C.J. and Saul, J.M. (2018) Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00513>
- [23] Spagnoli, D.B. and Marx, R.E. (2011) Dental Implants and the Use of RhBMP-2. *Dental Clinics of North America*, **55**, 883-907. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.07.014>
- [24] Kim, R.Y., Oh, J.H., Lee, B.S., et al. (2014) The Effect of Dose on RhBMP-2 Signaling, Delivered via Collagen Sponge, on Osteoclast Activation and *in Vivo* Bone Resorption. *Biomaterials*, **35**, 1869-1881. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.029>
- [25] Yang, Y.Q., Tan, Y.Y., Wong, R., et al. (2012) The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Ossification. *International Journal of Oral Science*, **4**, 64-68. <https://doi.org/10.1038/ijos.2012.33>
- [26] Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., et al. (2016) Growth Factor and Pro-Inflammatory Cytokine Contents in

- Platelet-Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factors (PRGF), Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF), and Concentrated Growth Factors (CGF). *International Journal of Implant Dentistry*, **2**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4>
- [27] Solakoglu, O., Heydecke, G., Amiri, N., *et al.* (2020) The Use of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in Guided Tissue Regeneration and Guided Bone Regeneration. A Review of Histological, Immunohistochemical, Histomorphometrical, Radiological and Clinical Results in Humans. *Annals of Anatomy*, **231**, Article ID: 151528. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151528>
- [28] Anitua, E., Orive, G., Pla, R., *et al.* (2009) The Effects of PRGF on Bone Regeneration and on Titanium Implant Osseointegration in Goats: A Histologic and Histomorphometric Study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **91**, 158-165. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32217>
- [29] Zavan, B., Ferroni, L., Gardin, C., *et al.* (2017) Release of VEGF from Dental Implant Improves Osteogenetic Process: Preliminary *In Vitro* Tests. *Materials (Basel)*, **10**, Article No. 1052. <https://doi.org/10.3390/ma10091052>
- [30] Park, S.Y., Kim, K.H., Kim, S., *et al.* (2019) BMP-2 Gene Delivery-Based Bone Regeneration in Dentistry. *Pharmaceutics*, **11**, Article No. 393. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080393>
- [31] Larsson, L., Decker, A.M., Nibali, L., *et al.* (2016) Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Journal of Dental Research*, **95**, 255-266. <https://doi.org/10.1177/0022034515618887>
- [32] Inchingolo, A.M., Malcangi, G., Ferrante, L., *et al.* (2023) Surface Coatings of Dental Implants: A Review. *Journal of Functional Biomaterials*, **14**, Article No. 287. <https://doi.org/10.3390/jfb14050287>
- [33] Chiantella, G.C. (2016) Horizontal Guided Bone Regeneration in the Esthetic Area with RhPDGF-BB and Anorganic Bovine Bone Graft: A Case Report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **36**, E9-E15. <https://doi.org/10.11607/prd.2242>
- [34] Kao, R.T. and Lynch, S.E. (2011) Stability of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor-BB-Regenerated Periodontal Defects: Sixty-Month Clinical and Radiographic Observations. *Clinical Advances in Periodontics*, **1**, 132-141. <https://doi.org/10.1902/cap.2011.110038>
- [35] Chang, P.C., Seol, Y.J., Cirelli, J.A., *et al.* (2010) PDGF-B Gene Therapy Accelerates Bone Engineering and Oral Implant Osseointegration. *Gene Therapy*, **17**, 95-104. <https://doi.org/10.1038/gt.2009.117>
- [36] Nantavisai, S., Pisitkun, T., Osathanon, T., *et al.* (2020) Systems Biology Analysis of Osteogenic Differentiation Behavior by Canine Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow and Dental Pulp. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20703. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77656-0>
- [37] Beederman, M., Lamplot, J.D., Nan, G., *et al.* (2013) BMP Signaling in Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Bone Formation. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, **6**, 32-52. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.68A1004>
- [38] Stiel, N., Hissnauer, T.N., Rupprecht, M., *et al.* (2016) Evaluation of Complications Associated with Off-Label Use of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (RhBMP-2) in Pediatric Orthopaedics. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **27**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5800-8>
- [39] Kim, S.J., Shin, H.S. and Shin, S.W. (2010) Effect of Bone Block Graft with RhBMP-2 on Vertical Bone Augmentation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **39**, 883-888. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.05.004>
- [40] Shen, J., James, A.W., Zhang, X., *et al.* (2016) Novel Wnt Regulator NEL-Like Molecule-1 Antagonizes Adipogenesis and Augments Osteogenesis Induced by Bone Morphogenetic Protein 2. *The American Journal of Pathology*, **186**, 419-434. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.011>
- [41] Teng, F., Wei, L., Yu, D., *et al.* (2020) Vertical Bone Augmentation with Simultaneous Implantation Using Deproteinized Bovine Bone Block Functionalized with a Slow Delivery of BMP-2. *Clinical Oral Implants Research*, **31**, 215-228. <https://doi.org/10.1111/clr.13558>
- [42] Zhang, Y., Hu, L., Lin, M., *et al.* (2021) RhBMP-2-Loaded PLGA/Titanium Nanotube Delivery System Synergistically Enhances Osseointegration. *ACS Omega*, **6**, 16364-16372. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00851>
- [43] Virk, M.S., Conduah, A., Park, S.H., *et al.* (2008) Influence of Short-Term Adenoviral Vector and Prolonged Lentiviral Vector Mediated Bone Morphogenetic Protein-2 Expression on the Quality of Bone Repair in a Rat Femoral Defect Model. *Bone*, **42**, 921-931. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.216>
- [44] Kolk, A., Boskov, M., Haidari, S., *et al.* (2019) Comparative Analysis of Bone Regeneration Behavior Using Recombinant Human BMP-2 versus Plasmid DNA of BMP-2. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **107**, 163-173. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36545>
- [45] Kawase, T. (2015) Platelet-Rich Plasma and Its Derivatives as Promising Bioactive Materials for Regenerative Medicine: Basic Principles and Concepts Underlying Recent Advances. *Odontology*, **103**, 126-135. <https://doi.org/10.1007/s10266-015-0209-2>

-
- [46] Attia, S., Narberhaus, C., Schaaf, H., *et al.* (2020) Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Implant Survival and Success Rates. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 391. <https://doi.org/10.3390/jcm9020391>
- [47] Huang, Y., Li, Z., Van Dessel, J., *et al.* (2019) Effect of Platelet-Rich Plasma on Peri-Implant Trabecular Bone Volume and Architecture: A Preclinical Micro-CT Study in Beagle Dogs. *Clinical Oral Implants Research*, **30**, 1190-1199. <https://doi.org/10.1111/clr.13532>
- [48] Al, S.A., Eimar, H., Abdallah, M.N., *et al.* (2015) Anti-VEGFs Hinder Bone Healing and Implant Osseointegration in Rat Tibiae. *Journal of Clinical Periodontology*, **42**, 688-696. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12424>
- [49] Huang, B., Yao, Q., Huang, Y., *et al.* (2018) Combination Use of BMP2 and VEGF165 Promotes Osseointegration and Stability of Titanium Implants in Irradiated Bone. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 8139424. <https://doi.org/10.1155/2018/8139424>
- [50] Luo, T., Zhang, W., Shi, B., *et al.* (2012) Enhanced Bone Regeneration around Dental Implant with Bone Morphogenetic Protein 2 Gene and Vascular Endothelial Growth Factor Protein Delivery. *Clinical Oral Implants Research*, **23**, 467-473. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02164.x>
- [51] Jiang, J., Fan, C.Y. and Zeng, B.F. (2011) Experimental Construction of BMP2 and VEGF Gene Modified Tissue Engineering Bone *in Vitro*. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 1744-1755. <https://doi.org/10.3390/ijms12031744>
- [52] Schorn, L., Sproll, C., Ommerborn, M., *et al.* (2017) Vertical Bone Regeneration Using RhBMP-2 and VEGF. *Head & Face Medicine*, **13**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s13005-017-0146-0>
- [53] Kim, H.Y., Park, J.H., Kim, M.J., *et al.* (2021) The Effects of VEGF-Centered Biomimetic Delivery of Growth Factors on Bone Regeneration. *Biomaterials Science*, **9**, 3675-3691. <https://doi.org/10.1039/D1BM00245G>
- [54] Froum, S.J., Froum, S.H. and Rosen, P.S. (2015) A Regenerative Approach to the Successful Treatment of Peri-Implantitis: A Consecutive Series of 170 Implants in 100 Patients with 2- to 10-Year Follow-Up. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **35**, 857-863. <https://doi.org/10.11607/prd.2571>