Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2022, 12(10), 9456-9460
Published Online October 2022 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2022.12101368

Hans汉斯

脱矿牙本质基质作为rhBMP-2载体的研究进展

张　迪[1]，达尔亚·俄尼木拜[1]，古丽努尔·阿吾提[1,2*]

[1]新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)牙周病科，新疆　乌鲁木齐
[2]新疆维吾尔自治区口腔医学研究所，新疆　乌鲁木齐

收稿日期：2022年9月19日；录用日期：2022年10月11日；发布日期：2022年10月21日

摘　要

骨形态发生蛋白-2 (bone morphogentic protein-2, BMP-2)是转化生长因子-*β*家族的成员，可促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞和软骨细胞。脱矿牙本质基质(demineralized dentin matrix, DDM)是由牙本质经过粉碎、脱矿、灭菌等处理后制得，具有良好的骨诱导性、骨传导性和生物相容性等特性，是一种颇有前景的骨移植材料。DDM不仅是一种骨移植材料，也可作为重组人骨形态发生蛋白-2 (recombinant human bone morphogentic protein-2, rhBMP-2)的合适载体。DDM与rhBMP-2有着较好的亲和力，并能够缓释rhBMP-2。此外，外源性的rhBMP-2和DDM中内源性BMP具有协同效应，可产生更多的新骨。DDM用作rhBMP-2载体时，rhBMP-2的浓度可降低为0.2 mg/mL。

关键词

脱矿牙本质基质，骨移植材料，骨诱导，骨传导，重组人骨形态发生蛋白-2

Research Progress of Demineralized Dentin Matrix as rhBMP-2 Carrier

Di Zhang[1], Daerya·Enimubai[1], Gulinuer·Awuti[1,2*]

[1]Department of Periodontics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (The Affiliated Stomatology Hospital of Xinjiang Medical University), Urumqi Xinjiang
[2]Institution of Stomatology of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2022; accepted: Oct. 11th, 2022; published: Oct. 21st, 2022

Abstract

Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) is a transforming growth factor-*β* family member. It can promote bone marrow mesenchymal stem cells to differentiate into osteoblasts and chondrocytes.

*通讯作者。

文章引用: 张迪, 达尔亚·俄尼木拜, 古丽努尔·阿吾提. 脱矿牙本质基质作为rhBMP-2载体的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9456-9460. DOI: 10.12677/acm.2022.12101368

Demineralized dentin matrix (DDM) is prepared from dentin after grinding, demineralization, sterilization, etc. It has good osteoinductive, osteoconductive, biocompatibility, and is a promising bone graft material. DDM is not only a bone graft material, but also a suitable carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). DDM has good affinity with rhBMP-2 and can slowly release rhBMP-2. In addition, exogenous rhBMP-2 and endogenous BMP in DDM have synergistic effects, which can produce more new bones. When DDM is used as rhBMP-2 carrier, the concentration of rhBMP-2 can be reduced to 0.2 mg/mL.

Keywords

Demineralized Dentin Matrix, Bone Graft Material, Osteoinductive, Osteoconductive, Recombinant Human Bone Morphogentic Protein-2

1. 引言

当今时代，牙周炎仍是一个重大的世界性的公共卫生问题，可造成牙槽骨的吸收[1]。牙拔除后，由于失去了生理刺激，剩余牙槽嵴将不可避免地发生萎缩[2]。缺失的牙齿通常使用口腔修复的方法进行治疗，近年来，口腔种植技术发展迅速，成为了口腔修复的首选方案[3]。然而，骨量不足时会影响种植效果[4]。目前对骨缺损修复的常规方法主要是植入骨移植材料。自体骨具有骨生成、骨诱导和骨传导能力，是一种理想的骨移植材料，但常需二次手术，收集的骨量有限，新骨还未来得及形成，自体骨已有较多的吸收。同种异体骨移植具有骨诱导能力，但面临病毒感染的风险。异种骨以及生物活性玻璃、羟基磷灰石等非骨移植材料仅具有骨传导性，缺乏骨诱导性[5] [6]。

当使用缺乏骨诱导性的骨移植材料时，可以添加具有骨诱导作用的生长因子以增强成骨效果。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)属于转化生长因子-β家族的成员，可促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞和软骨细胞[7]。1991 年，成功地从人类牙本质基质中分离出 BMP。尽管人类牙本质衍生 BMP 不同于人类骨衍生 BMP，但两种类型的 BMP 在体内表现出相同的作用[8]。迄今为止，已经鉴定出 15 种 BMP，其中 BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-6 和 BMP-7 可诱导骨形成[9]。

由于 BMP 只能从人类或动物的骨骼或牙齿中提取，而骨骼或牙齿中 BMP 的含量较少，故难以满足临床需求。随着基因工程的发展，使得通过基因重组技术大规模生产重组人骨形态发生蛋白-2 (recombinant human bone morphogentic protein-2, rhBMP-2)成为可能[7]。

2. rhBMP-2 载体的性能要求

rhBMP-2 由于是液体的原因，很难在局部位置保留足够的时间，而且高度可溶，难以充分发挥骨诱导能力，需要一种能够容纳并充分释放它们的载体。rhBMP-2 载体应满足若干要求：能够保证缺损区域在足够长的时间里保持一定浓度的 rhBMP-2，以允许新骨形成；rhBMP-2 与其载体之间具有良好的亲和力，使 rhBMP-2 缓慢持续释放；易于灭菌、良好的机械稳定性、生物相容性、生物降解性，无免疫原性；具有足够的孔隙率，允许细胞和血管进入；保持 rhBMP-2 的生物活性[7] [8]。

已研究了一些可能合适的 rhBMP-2 的载体。例如，脱蛋白牛骨、磷酸钙，但它们只能部分满足 rhBMP-2 载体所需的性能要求[10]。脱钙骨基质是通过对同种异体骨的脱矿处理而获得，其含有胶原蛋白和包括

BMP 在内的生长因子，但存在免疫原性和疾病传播风险，也并非合适的载体材料。对于颌面部商用rhBMP-2，唯一批准的载体是可吸收胶原海绵(absorbable collagen sponge, ACS)。2007 年，美国食品和药物管理局批准了 ACS 作为浓度为 1.5 mg/mL 的 rhBMP-2 的载体。然而，ACS 不具有骨传导性，机械性能差，有限的控释能力，在植入后的第二天便释放了大量的 rhBMP-2，并且使用了超生理剂量的 rhBMP-2，可导致面部水肿、异位骨形成等并发症[8]。

3. 脱矿牙本质基质作为有效的 rhBMP-2 载体

脱矿牙本质基质(demineralized dentin matrix, DDM)是一种有效的 rhBMP-2 载体，其具有良好的机械稳定性、生物相容性、生物降解性、孔隙率，与 rhBMP-2 的亲和力，可灭菌，有着较高的释放率和较低的释放速度。已有多项研究证明了 DDM 用作 rhBMP-2 载体的安全性和有效性[7] [8] [11] [12]。此外，DDM 用作 rhBMP-2 载体时，rhBMP-2 的浓度可降低为 0.2 mg/mL，比 ACS 用作载体时，浓度降低了约 7 倍[13]。

DDM 是将牙根部的牙本质粉碎成颗粒，将牙本质颗粒进行脱水、脱脂、脱矿、冻干、灭菌等一系列处理后制得[8]。一项动物研究表明，100~300 μm 的牙本质颗粒与 rhBMP-2 结合的成骨效果优于 1000~2000 μm 的牙本质颗粒与 rhBMP-2 结合，小颗粒可提供更多的表面积，从而增强了骨诱导作用[12]。

牙本质内无细胞、无血管，免疫原性极低。脱矿去除了牙本质的免疫原性。脱矿可使牙本质小管变宽，小管可容纳 rhBMP-2 溶液，小管内微孔结构的存在增加了表面接触面积，有利于 rhBMP-2 与 DDM 的结合及缓慢释放。脱矿去除了牙本质中大部分的无机物，剩余的无机物足以保持 DDM 的机械性能，大部分 I 型胶原蛋白和包含 BMP 在内的多种生长因子保留了下来[8] [10] [11] [14]。DDM 自身就具有骨传导性和骨诱导性，是一种性能良好的骨移植材料[15] [16]。DDM 已成功应用于位点保存术[17] [18]，即刻种植术[19]，牙槽嵴增宽术[20] [21]，上颌窦提升术[22]，较大囊肿导致的骨缺损的修复[23]，根分叉病变的植骨治疗[24]。下颌第三磨牙拔除后下颌第二磨牙远中常会出现骨缺损、牙周袋等问题[25] [26]，在下颌第二磨牙远中植入 DDM 可有效预防牙周袋的形成[27]。

4. rhBMP-2 与 DDM 的协同作用

外源性的 rhBMP-2 和 DDM 中内源性 BMP 具有协同效应。rhBMP-2/DDM 植入后的释放情况：第一阶段，释放吸附在 DDM 表面的 rhBMP-2；第二阶段，释放包埋在 DDM 内部的 rhBMP-2；第三阶段，rhBMP-2 的释放促进了 DDM 的骨重塑，使 DDM 中内源性 BMP 的释放增强[13] [28]。有动物实验表明，含有 rhBMP-2 的 DDM 是自体骨移植的可行替代方案[7]。在一项随机对照试验中，评估了 rhBMP-2 结合 DDM 在位点保存术的疗效，并与单独使用 DDM 进行比较，结果显示 rhBMP-2 结合 DDM 组有更多的新骨形成[10]。Um 等[29]建立兔子颅骨缺损模型，评估比较了 rhBMP-2 结合 DDM 与单独使用 DDM 的成骨效果，分别在术后 1 周、2 周、4 周行组织学检测，结果显示 DDM 组新骨形成率分别为 12.52%、16.59%和 24.94%，DDM/rhBMP-2 组分别为 17.17%、21.77%和 47.99%，在这三个时间点两组之间新骨形成率的差异均有统计学意义。

5. 展望

综上所述，DDM 具有良好的骨诱导性、骨传导性、机械稳定性、生物相容性、生物降解性等特性，可容纳并缓释 rhBMP-2，可作为 rhBMP-2 的合适载体，此外，rhBMP-2 的添加也增强了 DDM 的成骨能力。但现有的研究样本量较少，随访期较短，需要更多高质量的随机对照试验。

参考文献

[1] Chen, M.X., Zhong, Y.J., Dong, Q.Q., *et al*. (2021) Global, Regional, and National Burden of Severe Periodontitis,

1990-2019: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Clinical Periodontology*, **48**, 1165-1188. https://doi.org/10.1111/jcpe.13506

[2] 刘欢, 王宁, 仲维剑, 等. 部分脱矿自体牙本质颗粒联合 PRF 在拔牙位点保存中的应用 1 例[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(1): 90-91.

[3] Wu, D., Zhou, L., Lin, J., *et al*. (2019) Immediate Implant Placement in Anterior Teeth with Grafting Material of Autogenous Tooth Bone vs Xenogenic Bone. *BMC Oral Health*, **19**, Article No. 266. https://doi.org/10.1186/s12903-019-0970-7

[4] Jo, S.H., Kim, Y.K. and Choi, Y.H. (2018) Histological Evaluation of the Healing Process of Various Bone Graft Materials after Engraftment into the Human Body. *Materials* (*Basel*), **11**, Article No. 714. https://doi.org/10.3390/ma11050714

[5] Korsch, M. and Peichl, M. (2021) Retrospective Study: Lateral Ridge Augmentation Using Autogenous Dentin: Tooth-Shell Technique vs. Bone-Shell Technique. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 3174. https://doi.org/10.3390/ijerph18063174

[6] Zhang, S., Li, X., Qi, Y., *et al*. (2021) Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **18**, 327-341. https://doi.org/10.1007/s13770-021-00333-4

[7] Kim, S.Y., Kim, Y.K., Park, Y.H., *et al*. (2017) Evaluation of the Healing Potential of Demineralized Dentin Matrix Fixed with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Bone Grafts. *Materials* (*Basel*), **10**, Article No. 1049. https://doi.org/10.3390/ma10091049

[8] Um, I.W. (2018) Demineralized Dentin Matrix (DDM) as a Carrier for Recombinant Human Bone Morphogenetic Proteins (rhBMP-2). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1077**, 487-499. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0947-2_26

[9] Kim, B.J., Kim, S.K. and Lee, J.H. (2021) Bone Regeneration of Demineralized Dentin Matrix with Platelet-Rich Fibrin and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 on the Bone Defects in Rabbit Calvaria. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, **43**, Article No. 34. https://doi.org/10.1186/s40902-021-00320-8

[10] Jung, G.-U., Jeon, T.-H., Kang, M.-H., *et al*. (2018) Volumetric, Radiographic, and Histologic Analyses of Demineralized Dentin Matrix Combined with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Ridge Preservation: A Prospective Randomized Controlled Trial in Comparison with Xenograft. *Applied Sciences*, **8**, Article No. 1288. https://doi.org/10.3390/app8081288

[11] Um, I.-W., Jun, S.-H., Yun, P.-Y., *et al*. (2017) Histological Comparison of Autogenous and Allogenic Demineralized Dentin Matrix Loaded with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Alveolar Bone Repair: A Preliminary Report. *Journal of Hard Tissue Biology*, **26**, 417-424. https://doi.org/10.2485/jhtb.26.417

[12] Wadhwa, P., Lee, J.H., Zhao, B.C., *et al*. (2021) Microcomputed Tomography and Histological Study of Bone Regeneration Using Tooth Biomaterial with BMP-2 in Rabbit Calvarial Defects. *Scanning*, **2021**, Article ID: 6690221. https://doi.org/10.1155/2021/6690221

[13] Um, I.W., Kim, Y.K., Park, J.C., *et al*. (2019) Clinical Application of Autogenous Demineralized Dentin Matrix Loaded with Recombinant Human Bone Morphogenetic-2 for Socket Preservation: A Case Series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, **21**, 4-10. https://doi.org/10.1111/cid.12710

[14] Um, I.W., Ku, J.K., Kim, Y.K., *et al*. (2020) Histological Review of Demineralized Dentin Matrix as a Carrier of rhBMP-2. *Tissue Engineering Part B*: *Reviews*, **26**, 284-293. https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0291

[15] Um, I.W., Lee, J.K., Kim, J.Y., *et al*. (2021) Allogeneic Dentin Graft: A Review on Its Osteoinductivity and Antigenicity. *Materials* (*Basel*), **14**, Article No. 1713. https://doi.org/10.3390/ma14071713

[16] Li, Y., Zhou, W., Li, P., *et al*. (2022) Comparison of the Osteogenic Effectiveness of an Autogenous Demineralised Dentin Matrix and Bio-Oss® in Bone Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **60**, 868-876. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2022.03.009

[17] Yüceer-Çetiner, E., Özkan, N. and Önger, M.E. (2021) Effect of Autogenous Dentin Graft on New Bone Formation. *Journal of Craniofacial Surgery*, **32**, 1354-1360. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000007403

[18] Elfana, A., El-Kholy, S., Saleh, H.A., *et al*. (2021) Alveolar Ridge Preservation Using Autogenous Whole-Tooth versus Demineralized Dentin Grafts: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Oral Implants Research*, **32**, 539-548. https://doi.org/10.1111/clr.13722

[19] Li, P., Zhu, H. and Huang, D. (2018) Autogenous DDM versus Bio-Oss Granules in GBR for Immediate Implantation in Periodontal Postextraction Sites: A Prospective Clinical Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, **20**, 923-928. https://doi.org/10.1111/cid.12667

[20] Pang, K.M., Um, I.W., Kim, Y.K., *et al*. (2017) Autogenous Demineralized Dentin Matrix from Extracted Tooth for the Augmentation of Alveolar Bone Defect: A Prospective Randomized Clinical Trial in Comparison with Anorganic Bovine Bone. *Clinical Oral Implants Research*, **28**, 809-815. https://doi.org/10.1111/clr.12885

[21] Wang, W., Jiang, Y., Wang, D., *et al*. (2022) Clinical Efficacy of Autogenous Dentin Grafts with Guided Bone Regeneration for Horizontal Ridge Augmentation: A Prospective Observational Study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **51**, 837-843. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.06.012

[22] Umebayashi, M., Ohba, S., Kurogi, T., *et al*. (2020) Full Regeneration of Maxillary Alveolar Bone Using Autogenous Partially Demineralized Dentin Matrix and Particulate Cancellous Bone and Marrow for Implant-Supported Full Arch Rehabilitation. *Journal of Oral Implantology*, **46**, 122-127. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00315

[23] Vares, Y., Binderman, I. and Galyant, K. (2022) Traumatic Mandibular Cyst Defect Grafted with Autologous Dentin and Platelet-Rich Fibrin Composite: A Case Report. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, **42**, 253-259. https://doi.org/10.11607/prd.5215

[24] 吴峥嵘, 左园林, 李朝晖. 自体牙本质颗粒结合富血小板纤维蛋白膜治疗 93 例下颌第一磨牙根分叉病变效果评价[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(2): 213-216.

[25] Li, Z.B., Qu, H.L., Zhou, L.N., *et al*. (2017) Nonimpacted Third Molars Affect the Periodontal Status of Adjacent Teeth: A Cross-Sectional Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **75**, 1344-1350. https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.02.005

[26] Sun, L.J., Qu, H.L., Tian, Y., *et al*. (2020) Impacts of Non-Impacted Third Molar Removal on the Periodontal Condition of Adjacent Second Molars. *Oral Diseases*, **26**, 1010-1019. https://doi.org/10.1111/odi.13314

[27] Mazzucchi, G., Lollobrigida, M., Lamazza, L., *et al*. (2022) Autologous Dentin Graft after Impacted Mandibular Third Molar Extraction to Prevent Periodontal Pocket Formation—A Split-Mouth Pilot Study. *Materials* (*Basel*), **15**, Article No. 1431. https://doi.org/10.3390/ma15041431

[28] Um, I.W., Ku, J.K., Lee, B.K., *et al*. (2019) Postulated Release Profile of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) from Demineralized Dentin Matrix. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, **45**, 123-128. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2019.45.3.123

[29] Um, I.-W., Kim, Y.-K., Jun, S.-H., *et al*. (2018) Demineralized Dentin Matrix as a Carrier of Recombinant Human Bone Morphogenetic Proteins: *In Vivo* Study. *Journal of Hard Tissue Biology*, **27**, 219-226. https://doi.org/10.2485/jhtb.27.219