

# 牙本质基质在组织再生中的应用

朱甜 郭维华

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院儿童口腔科, 成都 610041

**[摘要]** 组织器官病变严重影响到人们的生活质量, 组织器官缺损可能威胁人们的生命, 组织、器官缺损的修复和功能重建是现代医学面临的挑战。组织工程为再生组织器官带来希望。组织工程支架为细胞的生长、增殖和分化提供了微环境, 而且影响着形成组织的大小和形态。牙本质基质作为一种天然的生物活性支架, 具有良好的生物相容性, 在组织工程中得到广泛的应用, 成为研究热点。学者们以牙本质基质为支架, 开展了包括牙根、牙周、牙髓、骨等软硬组织缺损修复的研究, 取得了一系列重要进展。本文对牙本质生物学特性、牙本质基质在组织再生中的应用等进行综述, 为临床应用牙本质基质进行组织再生提供参考。

**[关键词]** 牙本质基质; 组织工程; 牙再生; 骨再生

**[中图分类号]** Q 78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.01.018

**Dentin matrix in tissue regeneration: a progress report** Zhu Tian, Guo Weihua. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: Key Research and Development Project of Science and Technology Department in Sichuan Province (2017-SZ0031). Correspondence: Guo Weihua, E-mail: guoweihua943019@163.com.

**[Abstract]** Lesions on tissues and organs critically affect quality of life, due to severe tissue defects that are threatening. Tissue repair and functional reconstruction are concurrent challenges in modern medicine. Tissue engineering brings hope for tissue and organ regeneration. Scaffolds provide a microenvironment for cell growth, proliferation and differentiation. Moreover, scaffolds influence the size and morphology of regenerated tissues. Dentin matrix, which is a natural bioactive and biocompatible scaffold, has become a research hotspot in recent years and has been widely used in tissue engineering. Studies on the use of dentin matrix as scaffolds have made a series of important progress in tooth root, periodontal, dental pulp and bone regeneration. This review demonstrates the biological characteristics of dentin matrix as bioactive scaffolds, describes the application of dentin matrix in tissue regeneration and provides a theoretical basis for the use of a dentin matrix in clinical applications.

**[Key words]** dentin matrix; tissue engineering; tooth regeneration; bone regeneration

组织器官病变严重影响到人们的生活质量, 大型组织器官缺损威胁人们的生命。组织工程将工程学和生命科学原理应用于生物替代物的研究, 运用种子细胞、支架和生长因子构建类似于人类自身的组织器官<sup>[1]</sup>, 移植回宿主缺损或缺失的组织器官部位, 形成接近正常组织的新组织, 恢复缺损的外形或部分功能, 达到再生缺损组织和器官的目的。目

前, 组织工程技术研究已经在皮肤<sup>[2-3]</sup>、肝脏<sup>[4]</sup>、肾脏<sup>[5-6]</sup>等组织器官的研究中取得一定的成果。

支架材料作为细胞的载体, 为细胞的生长、增殖、分化提供了一个微环境, 而且影响着形成组织的大小和形态。理想的用于组织再生的支架应与周围组织相匹配, 具有一定的机械强度和良好的生物相容性<sup>[7]</sup>, 且生物支架需要具备一定的三维结构, 从而为组织再生提供生长空间<sup>[8]</sup>。目前, 合成的聚合物、天然的聚合物和细胞外基质等多种支架用于牙再生<sup>[9]</sup>以及骨再生<sup>[10-11]</sup>的研究。细胞外基质是围绕在细胞表面和细胞周围的复杂的网络结构, 支持

**[收稿日期]** 2018-02-15; **[修回日期]** 2018-07-08

**[基金项目]** 四川省科学技术厅重点研发项目 (2017SZ0031)

**[作者简介]** 朱甜, 硕士, E-mail: 459331518@qq.com

**[通信作者]** 郭维华, 教授, 博士, E-mail: guoweihua943019@163.com

细胞的黏附、增殖、迁移<sup>[12-13]</sup>,并促进细胞形成具有特定形态和功能的组织器官<sup>[14]</sup>,相对其他支架材料,具有更好的生物相容性。脊椎动物的细胞外基质主要由纤维蛋白胶原和弹性蛋白组成,其中纤维蛋白胶原使组织具有对抗塑形变形的拉伸强度<sup>[15]</sup>,弹性蛋白使组织具有延伸性,从而承受机械压力<sup>[16]</sup>。牙本质基质是来源于牙本质的一种细胞外基质,将新鲜离体牙磨除牙冠后,去掉剩余部分软组织、牙骨质及修复性牙本质,经过梯度脱矿处理后获得,具有良好的生物相容性<sup>[17]</sup>。作为生物支架材料,牙本质基质能为种子细胞提供三维的生长空间,并能够模拟细胞赖以生存的细胞外基质,有助于细胞黏附和增殖,从而影响组织的形成<sup>[18]</sup>。目前,学者们认为,牙本质基质具有多种优势,在牙再生和骨再生中具有广阔的应用前景。

## 1 牙本质基质的特性及其优势

牙本质由牙本质小管和细胞间质构成,是构成牙主体的硬组织,主要功能是保护牙髓和支持其表面的釉质。成熟的牙本质含有70%羟磷灰石、18%的胶原成分、2%的非胶原蛋白和10%的水<sup>[19]</sup>。作为生物活性支架,牙本质基质在牙再生和骨再生的研究中,具有明显的优势。

牙本质基质中含有丰富的类似于骨基质的生长因子<sup>[20]</sup>。蛋白质组学相关研究<sup>[21]</sup>显示,牙本质基质中,含有丰富的胶原蛋白、非胶原蛋白和生长因子,有147种蛋白因子。另外,牙本质基质蛋白(dentin matrix protein, DMP)-1、DMP-4、牙本质涎蛋白(dentin sialoprotein, DSP)、牙本质磷酸蛋白(dentin-phosphoproteins, DPP)等是牙本质细胞和骨细胞外基质中发现的非胶原蛋白<sup>[22]</sup>。Gericke等<sup>[23]</sup>发现,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-1与羟磷灰石的矿化有关,不同形式的DMP-1共同控制着矿化的过程。Hao等<sup>[24]</sup>研究表明,DMP-4可使间充质前体细胞分化为成牙本质细胞,原位杂交实验显示,在牙发育过程中,BMP-4在成牙本质细胞中高表达,说明DMP-4在牙发育过程中控制着牙本质细胞的活动。在大鼠门牙形成过程中,DSP在有机质矿化的过程中持续表达<sup>[25]</sup>,与牙本质矿化密切相关。DMP-1是一种酸性蛋白质,主要存在于矿化前沿和未分化前成牙本质细胞的细胞核中。DPP是主要的非胶原蛋白,在矿化前沿大量存在,并且可能用于调节羟磷灰石晶体的尺寸。DPP在成牙本质细胞细胞核中定位,提示其在成牙本质细胞分化过程中具有信号传导功能。DSP主要定位于管周牙本质

的牙本质小管中。DMP-1、DPP、DSP在牙本质形成过程中的协同作用不可或缺,与牙本质的矿化密切相关<sup>[26]</sup>。

作为生物活性支架,细胞外基质的活性保存是一个大的挑战。研究<sup>[27]</sup>表明,冷冻处理长达6个月的牙本质基质,依然具有良好的生物活性,在生物牙根再生中,与新鲜牙本质基一样可再生出牙髓-牙本质组织。说明牙本质基质是一种非常稳定的脱细胞基质。

以上研究均表明,牙本质基质作为组织工程支架,除了为细胞黏附提供支持外,相对其他用于牙再生和骨再生的支架,牙本质基质还含有牙本质基质蛋白、转化生长因子等活性因子,从而为种子细胞提供一个良好的再生微环境,在促进种子细胞成骨、成牙分化中具有其他非活性支架无法比拟的优势;另外,相比其他细胞外基质,牙本质基质性质稳定,可以实现长时间保存。

## 2 牙本质基质与牙再生

牙齿作为口腔内重要的器官,具有咀嚼、语言和美观的功能。由于牙体牙髓疾病、外伤等原因常导致牙齿缺失<sup>[28]</sup>,并影响人们的生活质量,从而为人们的生活带来不便。人恒牙缺失后无法再生<sup>[29]</sup>,目前,金属种植体是牙缺失修复的最佳选择,但是金属修复体与骨之间缺少缓冲咀嚼压力的牙周膜<sup>[30]</sup>,且其功能与美观均无法与自身的牙齿相媲美。寻找合适的具有生物活性的种植体替代物修复缺失牙齿,是牙组织工程的重要目标。在生物牙根再生领域,牙本质基质扮演着重要角色。

### 2.1 同种牙本质基质与牙再生

牙本质基质是来源于牙本质的脱细胞支架,其组成成分与结构和牙本质基本一致,作为生物支架广泛应用于牙再生研究。Guo等<sup>[31]</sup>将鼠的牙本质基质复合牙囊细胞植入成年大鼠大网膜下,2周后发现,植入的牙本质基质表面有新生牙本质形成,4周后,再生的牙本质变得更厚更成熟,矿化结节更多,且新生的牙本质与植入的牙本质基质高度一致。将人牙本质基质与牙囊细胞复合植入裸鼠体内,8周后观察到牙本质再生,包括牙本质小管、前期牙本质和球形矿化结节和极化的成牙本质细胞<sup>[17,27]</sup>。Na等<sup>[32]</sup>将牙本质基质与牙乳头干细胞复合体植入裸鼠背部,6周后发现,髓腔中充满牙髓样组织、血管样组织,支架材料表面沉积有连续的牙本质样组织。牙本质基质具有良好的再生牙本质的潜能,并且能促进牙髓组织再生。

牙本质基质的生物活性使其在牙周组织再生中亦获得成功。Yang等<sup>[33]</sup>将牙本质基质与牙囊干细胞复合体植入裸鼠背部, 8周后行组织学检测, 在牙周微环境侧, 能够观察到新形成的牙骨质结构和骨细胞, 并有牙周膜样结构插入其中, 其间可见血管的形成; 在牙本质-牙髓微环境侧可见新生牙本质的形成和大量的血管、纤维以及神经节样结构。Ji等<sup>[34]</sup>利用牙本质基质和富血小板纤维植入犬新鲜拔牙窝, 3个月后, 观察到定向排列的牙周膜样组织。Luo等<sup>[35]</sup>将牙本质基质与牙囊细胞复合体植入拔除下颌第二前磨牙1个月后的猪牙槽窝, 3个月后, 植入区愈合良好, 对植入后的生物牙根进行桩冠修复。修复后的冠完成咬合重建, 并能行使咀嚼功能, 3个月后, 发现人造冠表面有明显的磨损, 并有牙结石堆积, 组织学结果显示牙本质基质外侧有牙骨质形成, 髓腔内可见到牙本质、牙髓组织, 且牙髓腔和牙周组织中可见到丰富的血管。表明牙本质基质再生生物牙根效果较稳定, 有望替代无生物活性的金属种植体, 为人类牙缺失修复做出贡献。

## 2.2 异种牙本质基质与牙再生

组织工程研究的最终目的是产品应用于临床<sup>[36]</sup>, 但是从人身上获取足够的脱细胞支架并不现实, 异种移植物的研究应运而生<sup>[37-38]</sup>。猪的器官理化性质与人类<sup>[39]</sup>, 广泛应用于组织工程研究。

Li等<sup>[40]</sup>将猪的牙本质基质植入鼠皮下, 观察到植入早期的M1型巨噬细胞浸润及后期M2型巨噬细胞的增强表达。猪的牙本质基质植入猕猴颌骨6个月后, 观察到伴有巨噬细胞极化的牙周韧带样纤维和成纤维细胞及血管样结构, 说明猪来源的牙本质基质能初步实现异种植入转化。Sun等<sup>[41]</sup>将猪来源的牙本质基质和猕猴来源的牙囊细胞复合体植入猕猴颌骨, 发现免疫反应诱导的过度破骨细胞发生在异种植中起关键作用, 破骨细胞引起支架吸收, 在抗氧化剂叔丁基氢醌处理的植入组, 植入后第1、4、12周显示骨溶解明显减少, 植入的牙本质基质表面连贯, 无明显吸收陷窝。抗氧化剂的使用, 抑制破骨, 促进成骨。说明异种来源的牙本质基质有望与药物联用, 解决免疫排斥问题, 为异种牙本质基质应用于临床提供依据。

## 3 牙本质基质与骨再生

牙本质基质主要由无机矿化成分和有机成分胶原组成, 同时牙本质基质中含有多种生长因子, 是良好的骨移植替代材料。研究<sup>[42]</sup>表明, 部分脱矿的牙本质基质植入小鼠颅骨缺损部位, 8周后牙本质基

质表面有成骨细胞附着, 新骨形成。将牙本质基质植入鼠牙槽窝也可以见到类似现象<sup>[43]</sup>。在绵羊髂骨极限缺损模型中, 牙本质基质植入后2个月可发现有新骨形成, 且新骨与支架之间结合良好<sup>[44]</sup>。说明自体牙本质基质具有良好的生物相容性, 能诱导形成新骨, 并与周围骨质完美融合。在新西兰兔下颌骨和胫骨的再生研究中, 植入后3个月, 胫骨缺损处未见明显炎症, 且缺损基本由新生骨代替<sup>[45]</sup>。但是下颌骨植入处效果不佳, 可能是由于下颌骨处肌肉运动多, 植入的牙本质基质发生移动。将牙本质基质用钛钉固定到下颌骨骨缺损处, 3个月后, 在植入物周围可见到新骨形成, 6个月后缺损完全被新骨替代<sup>[46]</sup>。说明牙本质基质可诱导骨形成, 作为良好的骨再生支架, 在骨再生的过程中, 需要稳定的环境。

牙本质基质同样作为骨替代材料, 用于人牙槽骨再生中。研究<sup>[47]</sup>表明, 将自体牙本质基质植入拔除第三磨牙的牙槽窝内, 90 d后, 实验组伤口愈合良好, 牙槽窝形成的新骨与周围骨组织骨密度相似, 与空白组比较, 移植组牙槽窝骨修复速度快, 说明牙本质基质能促进新骨形成。将牙本质基质粉末和Biooss粉末分别植入拔牙2~4周后的拔牙窝, 3个月后检测2组植入处骨垂直高度无明显差异, 植入种植体6个月后进行种植体稳定性评估, 结果发现, 2组愈合均良好, 种植体稳定性无明显差异。牙本质基质用于拔牙后牙槽窝植骨, 起初可观察到X线阻射, 说明牙本质基质并没有完全脱矿。牙本质基质还用于上颌窦提升, 全景显示牙槽嵴顶垂直高度增加, 至少维持1年以上<sup>[48]</sup>, 说明牙本质基质是一种高效、安全、合理的骨替代物。

## 4 牙本质基质在其他方面的应用

牙本质基质也用于盖髓剂的研究。Chen等<sup>[49]</sup>发现, 由牙本质基质粉末和浸提液制备的牙本质糊剂作为盖髓剂, 在小型猪模型中取得与氢氧化钙类似的效果, 组织学分析, 牙本质基质处理的牙髓组织血管扩张较氢氧化钙少。牙本质基质有可能作为盖髓剂的替代物, 应用于临床。Smith等<sup>[50]</sup>研究发现, 牙本质基质提取物对变异链球菌、血链球菌和粪肠球菌等3种与牙体疾病有关的微生物具有抗菌活性, 说明牙本质基质提取物可能有助于保护牙体组织, 在牙体疾病的发展过程中起到防御作用。

综上所述, 牙本质基质是一种具有生物活性的天然脱细胞支架, 具有良好的生物相容性, 在同种牙根再生的研究中, 能在皮下和牙槽骨环境中, 表



现出良好的再生牙髓-牙本质样结构、牙周-牙骨质样结构的功能。动物体内利用牙本质基质再生的生物牙根上可进行咬合重建,并能行使咀嚼功能。牙本质基质作为种植体修复缺失牙齿应用于临床指日可待。同时,牙本质基质 also 具有良好的成骨诱导能力,在骨组织再生中,可实现极限缺损的重建修复,自体牙本质基质粉末已应用于人颌骨再生。但异种牙本质基质在组织再生的研究还有待发展。进一步了解异种牙本质基质免疫机制,可为组织工程提供理论依据。

### [参考文献]

- [1] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering[J]. Science, 1993, 260(5110): 920-926.
- [2] Zulkifli FH, Hussain FSJ, Zeyohannes SS, et al. A facile synthesis method of hydroxyethyl cellulose-silver nanoparticle scaffolds for skin tissue engineering applications[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 79: 151-160.
- [3] 钱李科, 钱明元. 猪脱细胞真皮与人表皮干细胞构建组织工程皮肤修复全层皮肤缺损[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(2): 227-231.  
Qian LK, Qian MY. Treatment outcomes of human epidermal stem cells/porcine acellular dermal tissue-engineered skin in the repair of full-thickness skin defects[J]. Clin J Tissue Eng Res, 2017, 21(2): 227-231.
- [4] Chang SH, Huang HH, Kang PL, et al. *In vitro* and *in vivo* study of the application of volvox spheres to co-culture vehicles in liver tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2017, 63: 261-273.
- [5] Wang PC, Takezawa T. Reconstruction of renal glomerular tissue using collagen vitrigel scaffold[J]. J Biosci Bioeng, 2005, 99(6): 529-540.
- [6] 高群, 刘宇娜, 吴杰, 等. 用MDCK细胞为种子细胞体外构建组织工程化肾小管片层的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(6): 664-668.  
Gao Q, Liu YN, Wu J, et al. Reconstruction of tissue-engineered renal tubules using MDCK cells[J]. Med J Chin PLA, 2008, 33(6): 664-668.
- [7] Hashemi-Beni B, Khoroushi M, Foroughi MR, et al. Tissue engineering: dentin-pulp complex regeneration approaches (A review)[J]. Tissue Cell, 2017, 49(5): 552-564.
- [8] Liu Y, Lim J, Teoh SH. Review: development of clinically relevant scaffolds for vascularised bone tissue engineering [J]. Biotechnol Adv, 2013, 31(5): 688-705.
- [9] Yang KC, Wang CH, Chang HH, et al. Fibrin glue mixed with platelet-rich fibrin as a scaffold seeded with dental bud cells for tooth regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2012, 6(10): 777-785.
- [10] Li J, Baker BA, Mou X, et al. Biopolymer/calcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering[J]. Adv Healthc Mater, 2014, 3(4): 469-484.
- [11] 杨琳, 管晓燕, 陈黎明, 等. 智能水凝胶在骨类硬组织再生和修复中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(3): 430-434.  
Yang L, Guan XY, Chen LM, et al. Application of intelligent hydrogels in bone regeneration and repair[J]. J Tissue Eng Res, 2016, 20(3): 430-434.
- [12] Kim SH, Turnbull J, Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor[J]. J Endocrinol, 2011, 209(2): 139-151.
- [13] Aitken KJ, Bägli DJ. The bladder extracellular matrix. Part II: architecture, development and disease[J]. Nat Rev Urol, 2009, 6(11): 596-611.
- [14] Kozel BA, Rongish BJ, Czirok A, et al. Elastic fiber formation: a dynamic view of extracellular matrix assembly using timer reporters[J]. J Cell Physiol, 2006, 207(1): 87-96.
- [15] Gosline J, Lillie M, Carrington E, et al. Elastic proteins: biological roles and mechanical properties[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2002, 357(1418): 121-132.
- [16] Rauscher S, Pomès R. Structural disorder and protein elasticity[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 725: 159-183.
- [17] Li R, Guo W, Yang B, et al. Human treated dentin matrix as a natural scaffold for complete human dentin tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2011, 32(20): 4525-4538.
- [18] Zhang J, Hu ZQ, Turner NJ, et al. Perfusion-decellularized skeletal muscle as a three-dimensional scaffold with a vascular network template[J]. Biomaterials, 2016, 89: 114-126.
- [19] Um IW, Kim YK, Mitsugi M. Demineralized dentin matrix scaffolds for alveolar bone engineering[J]. J Indian Prosthodont Soc, 2017, 17(2): 120-127.
- [20] Tabatabaei FS, Tatari S, Samadi R, et al. Surface characterization and biological properties of regular dentin, demineralized dentin, and deproteinized dentin[J]. J Mater Sci Mater Med, 2016, 27(11): 164.
- [21] Chun SY, Lee HJ, Choi YA, et al. Analysis of the soluble human tooth proteome and its ability to induce dentin/tooth regeneration[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17(1/2): 181-191.
- [22] Ravindran S, George A. Dentin matrix proteins in bone tissue engineering[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 881: 129-142.
- [23] Gericke A, Qin C, Sun Y, et al. Different forms of DMP1

- play distinct roles in mineralization[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(4): 355-359.
- [24] Hao J, Narayanan K, Muni T, et al. Dentin matrix protein 4, a novel secretory calcium-binding protein that modulates odontoblast differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(21): 15357-15365.
- [25] Hao J, Zou B, Narayanan K, et al. Differential expression patterns of the dentin matrix proteins during mineralized tissue formation[J]. *Bone*, 2004, 34(6): 921-932.
- [26] Hao J, Ramachandran A, George A. Temporal and spatial localization of the dentin matrix proteins during dentin biomineralization[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(3): 227-237.
- [27] Jiao L, Xie L, Yang B, et al. Cryopreserved dentin matrix as a scaffold material for dentin-pulp tissue regeneration[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(18): 4929-4939.
- [28] Cooper LF. The current and future treatment of edentulism [J]. *J Prosthodont*, 2009, 18(2): 116-122.
- [29] Jernvall J, Thesleff I. Tooth shape formation and tooth renewal: evolving with the same signals[J]. *Development*, 2012, 139 (19): 3487-3497.
- [30] Filiatrault J, Desrosiers J. Coping strategies used by seniors going through the normal aging process: does fear of falling matter[J]. *Gerontology*, 2011, 57(3): 228-236.
- [31] Guo W, He Y, Zhang X, et al. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(35): 6708-6723.
- [32] 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*, 2016, 10(3): 261-270.
- [33] Yang B, Chen G, Li J, et al. Tooth root regeneration using dental follicle cell sheets in combination with a dentin matrix-based scaffold[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(8): 2449-2461.
- [34] Ji B, Sheng L, Chen G, et al. The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentin matrix for tooth root regeneration by cell homing[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(1/2): 26-34.
- [35] Luo X, Yang B, Sheng L, et al. CAD based design sensitivity analysis and shape optimization of scaffolds for bio-root regeneration in swine[J]. *Biomaterials*, 2015, 57: 59-72.
- [36] Nerem RM, Sambanis A. Tissue engineering: from biology to biological substitutes[J]. *Tissue Eng*, 1995, 1(1): 3-13.
- [37] Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction[J]. *Transpl Immunol*, 2004, 12(3/4): 367-377.
- [38] Badylak SF. The extracellular matrix as a biologic scaffold material[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(25): 3587-3593.
- [39] Park KM, Woo HM. Porcine bioengineered scaffolds as new frontiers in regenerative medicine[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(4): 1146-1150.
- [40] Li H, Sun J, Li J, et al. Xenogeneic Bio-Root prompts the constructive process characterized by macrophage phenotype polarization in rodents and nonhuman primates[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(5). doi: 10.1002/adhm.201601112.
- [41] Sun J, Li J, Li H, et al. tBHQ suppresses osteoclastic resorption in xenogeneic-treated dentin matrix-based scaffolds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(18). doi: 10.1002/adhm.201700127.
- [42] Koga T, Minamizato T, Kawai Y, et al. Bone regeneration using dentin matrix depends on the degree of demineralization and particle size[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147235.
- [43] de Oliveira GS, Miziara MN, Silva ER, et al. Enhanced bone formation during healing process of tooth sockets filled with demineralized human dentine matrix[J]. *Aust Dent J*, 2013, 58(3): 326-332.
- [44] Kim YK, Kim SG, Um IW, et al. Bone grafts using autogenous tooth blocks: a case series[J]. *Implant Dent*, 2013, 22 (6): 584-589.
- [45] Andersson L, Ramzi A, Joseph B. Studies on dentin grafts to bone defects in rabbit tibia and mandible, development of an experimental model[J]. *Dent Traumatol*, 2009, 25(1): 78-83.
- [46] Qin X, Raj RM, Liao XF, et al. Using rigidly fixed autogenous tooth graft to repair bone defect: an animal model[J]. *Dent Traumatol*, 2014, 30(5): 380-384.
- [47] Gomes MF, Abreu PP, Morosolli AR, et al. Densitometric analysis of the autogenous demineralized dentin matrix on the dental socket wound healing process in humans[J]. *Braz Oral Res*, 2006, 20(4): 324-330.
- [48] Minamizato T, Koga T, I T, et al. Clinical application of autogenous partially demineralized dentin matrix prepared immediately after extraction for alveolar bone regeneration in implant dentistry: a pilot study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 47(1): 125-132.
- [49] Chen J, Cui C, Qiao X, et al. Treated dentin matrix paste as a novel pulp capping agent for dentin regeneration[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(12): 3428-3436.
- [50] Smith JG, Smith AJ, Shelton RM, et al. Antibacterial activity of dentine and pulp extracellular matrix extracts[J]. *Int Endod J*, 2012, 45(8): 749-755.