

[文章编号] 1000-1182(2009)05-0469-04

· 专家论坛 ·

## 发育期根端复合体是牙根牙周发育的生长调控中心

金岩 徐琳

(第四军医大学口腔医学院 口腔组织病理学教研室, 陕西 西安 710032)

**[摘要]** 首次强调了哺乳动物牙根发育过程中根端组织的完整性, 并首次提出了发育期根端复合体(DAC)的概念, 这个概念的提出是基于牙根与牙周组织发育的同步性、二者之间结构及功能上的整体性以及发育期牙根根端组织各种细胞成分间密切相关的相关性。文中详细论述了DAC的组织学、细胞学特性及其形成牙根和牙周组织的能力, 证明了DAC是成体环境中具有“胚胎性”特征的组织, 作为牙根和牙周组织共同发育的生长和调控中心持续存在于牙根发育的整个过程中。DAC包含形成牙根和牙周组织所必需的所有的干细胞和成牙的微环境, 在体内、外均表现出极强的发育能力以及再生牙根和牙周组织的能力, 有望成为牙根和牙周组织工程优秀的种子细胞来源。

**[关键词]** 牙根发育; 牙周再生; 组织工程

**[中图分类号]** R 321 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2009.05.001

**Developing apical complex is the growth regulating center of tooth root and periodontium development** JIN Yan, XU Lin. (Dept. of Oral Histology and Pathology, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**[Abstract]** The manuscript for the first time put emphasis on the integral characteristics of apical region of mammalian developing tooth root, which we preliminarily proposed as developing apical complex(DAC) by deducing from the fact that this region features distinctive signatures for a structurally and functionally integral entity and leads the simultaneous formation of tooth root and periodontium. In this article, the histological and cellular characteristics and developmental capability of DAC were evaluated. And it was proved that DAC featured a unique “embryonic” characteristic, which not only provides a proper root/periodontal microenvironment, but also contains stem/progenitor cells capable of differentiation into multiple tooth root- and periodontium-forming cells. The sustainable development ability of DAC qualifies it as the growth center of tooth root and as a promising candidate source of cells for tooth root and periodontal regeneration.

**[Key words]** root development; periodontal regeneration; tissue engineering

人体身高的增长依赖于长骨骨骺端的生长, 骨骺端作为长骨的生长中心, 持续存在于人体内, 直至青春期后, 干骺端融合, 生长发育即停止<sup>[1]</sup>。与骨骼生长类似, 哺乳动物牙根发育也是一个长期的过程。在人类, 牙根发育持续至牙齿萌出后的3~5年<sup>[2-3]</sup>。在这个过程中, 牙根与牙周组织的发育同步进行<sup>[4]</sup>, 都依赖于发育期牙根根端组织不断的增殖并分化<sup>[5]</sup>, 从而形成一个牙根-牙周复合体样的功能单位, 使牙齿被锚定在颌骨上而行使功能。如临床上应用的根尖诱导成形术, 当去除受损的年轻恒牙的坏死牙髓组织后, 其根端组织能够继续形成牙

根, 使根尖孔闭合<sup>[6]</sup>。这一点也预示了发育期牙根的根端组织所具有的巨大的继续发育潜力。故推测, 发育期牙根的根端组织可能作为牙根和牙周组织发育的生长和调控中心, 长期存在于发育期牙根的根端。由于牙根和牙周组织在结构和发育上的复杂性和特殊性, 需多种细胞和组织类型参与并涉及一系列级联的信号现象<sup>[3,7]</sup>, 故目前对牙根和牙周组织发育的机制还不清楚, 对于发育期根端组织的研究可能有助于探讨牙根和牙周组织共同发育的机制。

### 1 发育期根端复合体(developing apical complex, DAC)概念的提出

牙根形成启动了牙周组织的发育, 牙根和牙周组织作为一个功能性的复合体, 其组织结构和发育

[收稿日期] 2008-11-26; [修回日期] 2009-06-06

[作者简介] 金岩(1963—), 男, 河北人, 教授, 博士

[通讯作者] 金岩, Tel: 029-84776471

过程密不可分<sup>[4]</sup>。在牙胚发育早期,牙囊包绕成釉器与牙乳头,牙囊与牙乳头在细胞密度、大小及其排列上均存在差异,因而在牙囊与牙乳头间存在明确的组织学界限。而在牙根发育阶段,特别是牙齿萌出后,牙囊仅居于发育期牙根根端,与牙乳头相连,这两种组织间完全失去了牙胚发育早期所存在的组织学分界,在组织学上似乎成为一个整体。

从结构上看,发育期牙根的根端组织包含3种成分,即Hertwig上皮根鞘(Hertwig's epithelial root sheath, HERS)、牙乳头和牙囊<sup>[8-10]</sup>。虽然发育期牙根的根端组织细胞在构成上具有异质性的特征,但是考虑到牙根、牙周组织在发育上的同步性以及二者功能上的完整性,存在于这3种成分间的相互作用及各自的功能对于建立结构完整的牙根-牙周复合体是必须的。因此发育期牙根的根端组织似乎成为一个发育上的复合体,这个复合体由多种相互作用、密切相关的细胞类型所构成,其功能已经不同于牙胚发育早期的牙乳头或牙囊组织,而是作为一个功能性的整体发挥作用。因此,将其命名为DAC。

## 2 DAC的组织学特征

SD大鼠磨牙的DAC组织呈现出典型的细胞浓聚现象,特别是邻近上皮根鞘的间充质细胞,细胞密度明显大于其上方的牙髓细胞,并且在DAC中包含较多的具有高增殖活性的基质细胞抗原(stromal cell antigen, STRO)-1阳性的未分化间充质前体/干细胞。细胞浓聚是器官形态发生的必要步骤,通过细胞浓聚,细胞-细胞、细胞-基质间相互作用,并由此在前体细胞内及细胞间产生级联信号分子,促进前体细胞的分化,引起器官的形态发生<sup>[11]</sup>。调节牙根及牙周组织发育的信号分子,如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、同源异型盒基因家族Msx和Shh、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)以及生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)均定位于发育期的根端组织,即DAC中<sup>[12-15]</sup>。因此, DAC可能通过细胞-细胞及细胞-基质间的相互作用并由此产生的信号分子使DAC中牙根和牙周组织形成细胞的前体细胞分化,从而促成牙根和牙周组织的形态发生。

## 3 DAC细胞的分离、培养和生物学特性

DAC是一个异质的细胞群,包括3种成分,分别为牙乳头、牙囊和HERS。以往对于牙乳头和牙囊的研究多取自牙胚发育早期的牙乳头和牙囊<sup>[16-18]</sup>,因为在牙胚发育早期,牙囊包绕成釉器与牙乳头,牙囊与牙乳头间有明确的组织分界,很容易被机械

分离<sup>[17-18]</sup>。在牙齿萌出的研究中,牙囊组织多取材于冠方牙囊,而根部牙囊因与牙乳头相连,二者间没有明确的界限,难以机械分离这两种组织。基于牙根-牙周复合体结构和功能的完整性、DAC中各成分间的相互作用以及各自的功能的密切相关,将DAC作为一个整体进行研究可能更有利于探讨牙根和牙周组织共同发育的机制。牙根发育期SD大鼠磨牙的根尖孔呈喇叭口状, DAC作为一个疏松的结缔组织结构膨出发育中的根尖孔,因此,发育中的根尖孔可以作为机械分离DAC及其上方牙髓组织的标志,自硬组织边缘机械分离根端组织可获得完整的DAC。原代培养的DAC细胞包含典型的上皮样细胞和间充质样细胞。间充质样细胞接种后迅速贴壁,伸展后呈长梭形或三角形。上皮样细胞呈多角形,细胞连接紧密,聚集在一起呈克隆样生长,细胞排列成铺路石样。间充质样细胞分散在上皮样细胞团周围,使上皮样细胞呈“岛”样分布。

发育期来源的组织较成体组织具有更高的增殖活性<sup>[19-20]</sup>。相对而言,胚胎性组织的特征是增殖和分化,旺盛的增殖能力是胚胎性组织的特征之一。作为发育期组织来源的DAC细胞在体内、外均显示了极强的增殖能力,并且包含较多的未分化间充质前体/干细胞<sup>[21-26]</sup>。最近, Sonoyama等<sup>[20, 27]</sup>已经从人和猪的DAC组织中分离出具有高发育潜能的间充质干细胞——根尖牙乳头干细胞(stem cells from apical papilla, SCAP),体外研究证明SCAP较成体牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)具有更高的增殖能力,并且在体内移植中显示出更强的牙本质再生能力。SCAP的发现进一步提示DAC作为成体组织中“胚胎性”的组织而存在, DAC所处的是一个更为“年轻”的微环境中,能提供更多的因素以维持细胞的未分化状态以及持续的自我增殖能力。而这些因素显然不存在于已经分化的成体组织中,如成体的牙髓组织。这正好解释了在牙根和牙周组织共同发育的这一长期过程中, DAC细胞之所以能够持续增殖并不断形成牙根和牙周组织,可能与其“胚胎性”的特征以及与之相适应的微环境有关。

此外, DAC细胞还具有显著地向矿化形成细胞自发分化的能力,这种能力较成体的牙髓细胞更高。同时DAC高表达所有牙根、牙周组织形成细胞,如成牙本质细胞、成牙骨质/成骨细胞的标志基因和蛋白,提示DAC细胞具有向各种牙根、牙周组织形成细胞分化的能力。

## 4 DAC的成牙能力

利用组织工程方法构建生物活性牙齿是治疗各

种原因导致的牙齿缺失的理想方法。近年来,组织工程牙冠的构建已取得较大进展<sup>[28-29]</sup>。由于牙根和牙周组织发育机制非常复杂,涉及上皮根鞘细胞、牙乳头细胞、牙囊细胞、成牙本质细胞、成牙骨质细胞、牙周膜细胞、成骨细胞等多种细胞,且这些细胞的分化机制尚不清楚;因此,目前的研究中都没有明确的牙根和牙周组织形成,牙齿组织工程的研究热点仍集中在牙根和牙周组织的构建方面。

在异位的环境中(近交系SD大鼠肾被膜下),无论完整的DAC组织或是离散的DAC细胞与陶瓷化牛骨支架复合后均能准确地重现有序的牙根和牙周组织形态发生,分化成为功能性的牙根、牙周组织形成细胞,并形成结构完整的牙根-牙周复合体结构。DAC之所以能够在异位的环境中继续发育并分化,与其自身独特的性质有关。

首先,DAC细胞中异质的细胞成分以及在异质的成分间,特别是上皮与间充质细胞间存在的相互作用促成了牙根-牙周组织的形态发生。DAC细胞中包含上皮和间充质两种细胞类型。有关分子信号的研究表明,DAC中存在多种上皮-间充质相互作用的信号分子,提示DAC中存在上皮-间充质间的相互作用,而这种相互作用产生的信号分子可能对于牙根和牙周组织发育是必需的,同时也提示牙根和牙周组织的形态发生类似于牙冠,可能是通过上皮-间充质相互作用而调控的。

其次,DAC是一种具有“胚胎性”特征的组织。DAC中包含大量具有高增殖能力的STRO-1阳性的未分化间充质前体/干细胞,除SCAP外,DAC中可能还包含其他类型的间充质前体/干细胞,甚至是上皮干细胞,而这些前体/干细胞的定向分化可能也促进了牙根和牙周组织正确的形态发生。

最后,DAC处于一个更为“年轻”的微环境中,这种微环境包括细胞、细胞外基质、微血管系统、细胞因子、信号分子、细胞表面分子以及细胞间相互作用等因素,类似于干细胞“龕”的结构<sup>[30]</sup>。如DAC呈现出的细胞浓聚现象有利于广泛的细胞-细胞、细胞-基质间的相互作用,从而在这个微环境中产生更多的信号分子及成分促进细胞间的交通。而由信号分子及细胞外基质介导的细胞间的交通被认为在牙齿形态发生的时间、空间调节上起关键作用<sup>[31-33]</sup>。此外,Tsukada等<sup>[34]</sup>发现在牙根延伸过程中,根端组织中持续存在大量血管网,丰富的血液供应可能提供更多的原始细胞和营养物质。

## 5 DAC中HERS作用的探讨

牙齿发育是一个连续的过程,其发育过程中各

个阶段都受到上皮-间充质相互作用的调控<sup>[35-38]</sup>。由于HERS在牙根发育中是暂时性的结构,仅由两层上皮细胞构成,细胞数量少,且被外胚间充质细胞包绕,故从牙根中单独分离HERS细胞相当困难。迄今为止,关于HERS细胞分离培养的报道还很少,因此,HERS在牙根和牙周组织发育中的具体作用还不太清楚。一些研究发现,在牙根发育过程中HERS在根尖末端始终未断裂<sup>[9,39]</sup>。另外的研究也证实,HERS甚至是Malassez上皮剩余(epithelial rests of Malassez,ERM)中均存在丰富的神经分布<sup>[40]</sup>。对于DAC的研究也表明,在牙根发育的整个过程中,HERS在牙本质根尖末端和上皮隔的部位始终保持完整性,并且存在增殖,提示HERS仍然作为一个有活性的组织存在于DAC中的可能性。因而推测DAC中可能存在上皮-间充质的相互作用,从而促进DAC中牙根和牙周组织前体细胞的分化。

先前的研究将原代DAC细胞进行差别消化培养,获得了纯化的上皮细胞(HERS细胞)和间充质细胞,包含HERS的DAC细胞形成了形态良好的牙根和牙周组织样结构,包括牙本质、牙骨质、牙周膜和骨样组织。而不包含HERS细胞的DAC仅形成了没有牙本质小管结构的骨样牙本质和无规则排列的纤维样组织。提示HERS在牙根和牙周组织发育中起重要作用,DAC作为一个功能性的整体在牙根和牙周组织共同发育中起作用,DAC中每种细胞成分对于牙根-牙周复合体的形成都是必需的。

## 6 DAC作为诱导条件诱导成牙的相关研究

DAC不仅是牙根和牙周组织发育的生长控制中心,也是牙根和牙周组织发育的干细胞龕,为牙根和牙周组织的发育持续不断地提供相应的干细胞以及必备的微环境。

将DAC细胞培养后收集培养液制备成DAC条件培养液,观察DAC条件培养液对牙囊细胞增殖分化的影响。结果显示,经DAC条件培养液诱导后,牙囊细胞增殖受到抑制,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)活性增强,表达矿化组织形成细胞和牙周膜成纤维细胞的相关蛋白,在牙本质载体中生成大量的骨样组织和纤维组织,免疫组化确定矿化组织为骨组织<sup>[41]</sup>。结果揭示在DAC条件培养液中含有多种与牙根和牙周组织发育相关的生物活性因子,DAC细胞条件培养液可以诱导牙囊细胞向成骨细胞、成纤维细胞分化。将DAC条件培养液作用于牙周膜干细胞,同样可以诱导牙周膜干细胞向成牙骨质细胞谱系和成骨细胞谱系分化,并且可在体内异位形成牙周膜牙骨质复合体样结构以及骨样结构。



## 7 展望

笔者提出了DAC的概念,并证实DAC是成体组织中存在的“胚胎性”的组织,它不仅包含所有的牙根和牙周组织形成细胞的前体细胞,同时也为细胞的增殖、分化提供适宜的局部微环境,而有利于建立结构完整的功能性的牙根-牙周复合体。

DAC具有很高的体外增殖和分化能力,并且在临床上极易获得(正畸拔除阻生智齿),使DAC有望成为组织工程构建结构复杂的、功能性的牙根-牙周复合结构的种子细胞。然而DAC作为一种杂化的前体细胞群,其中每一种细胞的生物学特性及各自的功能将有待于进一步研究。此外对DAC中其他间充质干细胞,甚至是上皮干细胞的筛选及鉴定对于组织工程牙根、牙周组织构建都是十分有意义的。

## [参考文献]

- [1] Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate[J]. *Nature*, 2003, 423(6937) :332-336.
- [2] MacNeil RL, Somerman MJ. Molecular factors regulating development and regeneration of cementum[J]. *J Periodontal Res*, 1993, 28(6 Pt 2) :550-559.
- [3] Foster BL, Popowics TE, Fong HK, et al. Advances in defining regulators of cementum development and periodontal regeneration [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2007, 78 :47-126.
- [4] Zeichner-David M. Regeneration of periodontal tissues : Cementogenesis revisited[J]. *Periodontol* 2000, 2006, 41 :196-217.
- [5] Thomas HF. Root formation[J]. *Int J Dev Biol*, 1995, 39(1) :231-237.
- [6] Rafter M. Apexification : A review[J]. *Dent Traumatol*, 2005, 21 (1) :1-8.
- [7] Wright T. The molecular control of and clinical variations in root formation[J]. *Cells Tissues Organs*, 2007, 186(1) :86-93.
- [8] Ten Cate AR. The role of epithelium in the development, structure and function of the tissues of tooth support[J]. *Oral Dis*, 1996, 2(1) :55-62.
- [9] Luan X, Ito Y, Diekwisch TG. Evolution and development of Hertwig's epithelial root sheath[J]. *Dev Dyn*, 2006, 235(5) :1167-1180.
- [10] Alatl I, Lundmark C, Hammarström L. The localization of epithelial root sheath cells during cementum formation in rat molars[J]. *J Periodontal Res*, 1996, 31(6) :433-440.
- [11] Bang OS, Kim EJ, Chung JG, et al. Association of focal adhesion kinase with fibronectin and paxillin is required for precartilage condensation of chick mesenchymal cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3) :522-529.
- [12] Yamashiro T, Tummers M, Thesleff I. Expression of bone morphogenetic proteins and Msx genes during root formation[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(3) :172-176.
- [13] Khan M, Seppala M, Zoupa M, et al. Hedgehog pathway gene expression during early development of the molar tooth root in the mouse[J]. *Gene Expr Patterns*, 2007, 7(3) :239-243.
- [14] Madan AK, Kramer B. Immunolocalization of fibroblast growth factor-2(FGF-2) in the developing root and supporting structures of the murine tooth[J]. *J Mol Histol*, 2005, 36(3) :171-178.
- [15] Gao J, Symons AL, Bartold PM. Expression of transforming growth factor-beta receptors types and within various cells in the rat periodontium[J]. *J Periodontal Res*, 1999, 34(2) :113-122.
- [16] Yoshikawa DK, Kollar EJ. Recombination experiments on the odontogenic roles of mouse dental papilla and dental sac tissues in ocular grafts[J]. *Arch Oral Biol*, 1981, 26(4) :303-307.
- [17] Thomas HF, Kollar EJ. Differentiation of odontoblasts in grafted recombinants of murine epithelial root sheath and dental mesenchyme[J]. *Arch Oral Biol*, 1989, 34(1) :27-35.
- [18] MacNeil RL, Thomas HF. Development of the murine periodontium. . Role of the epithelial root sheath in formation of the periodontal attachment[J]. *J Periodontol*, 1993, 64(4) :285-291.
- [19] Thisse C, Zon LI. Organogenesis-heart and blood formation from the zebrafish point of view[J]. *Science*, 2002, 295(5554) :457-462.
- [20] Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine[J]. *PLoS ONE*, 2006, 1 :e79.
- [21] Zhang YD, Chen Z, Song YQ, et al. Making a tooth : Growth factors, transcription factors, and stem cells[J]. *Cell Res*, 2005, 15(5) :301-316.
- [22] Fehrer C, Lepperdinger G. Mesenchymal stem cell aging[J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(12) :926-930.
- [23] Kikuchi H, Suzuki K, Sakai N, et al. Odontoblasts induced from mesenchymal cells of murine dental papillae in three-dimensional cell culture[J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 317(2) :173-185.
- [24] Gronthos S, Brahimi J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells[J]. *J Dent Res*, 2002, 81(8) :531-535.
- [25] Nakashima M, Mizunuma K, Murakami T, et al. Induction of dental pulp stem cell differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11(Gdf11)[J]. *Gene Ther*, 2002, 9(12) :814-818.
- [26] Batouli S, Miura M, Brahimi J, et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(12) :976-981.
- [27] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth : A pilot study[J]. *J Endod*, 2008, 34(2) :166-171.
- [28] Young CS, Terada S, Vacanti JP, et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds[J]. *J Dent Res*, 2002, 81(10) :995-1000.
- [29] Duailibi MT, Duailibi SE, Young CS, et al. Bioengineered teeth from cultured rat tooth bud cells[J]. *J Dent Res*, 2004, 83(7) :523-528.
- [30] Ohshima H, Nakasone N, Hashimoto E, et al. The eternal tooth germ is formed at the apical end of continuously growing teeth [J]. *Arch Oral Biol*, 2005, 50(2) :153-157.

于评估在体内氧化锆的时效行为。Papanagiotou等<sup>[10]</sup>对牙科Vita YZ氧化锆材料的时效研究表明,在沸水中保存7 d和在250℃潮湿空气中保存7 d均导致了大量的t→m相变,但是其抗弯强度仍保持在907 MPa和851.5 MPa,与对照组(烧结后状态)827.9 MPa没有明显的下降。Ardlin<sup>[11]</sup>也观察到时效(4%醋酸,80℃,168 h)后材料的强度没有明显衰减。本实验选取了配方和以及未着色的3Y-TZP陶瓷样品在高温高压消毒炉中134℃存放5 h,结果表明着色的3Y-TZP陶瓷和经过时效处理后的相变量已经很大,而强度却没有明显降低,所以即使在时效后材料的强度仍然能够满足牙科临床的需要,但长期临床应用还有待观察。

### [参考文献]

- [1] 黄慧, 张富强, 孙静, 等. 三种稀土氧化物着色剂对氧化钇稳定的四方多晶氧化锆陶瓷性能的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(6) 327-330.  
HUANG Hui, ZHANG Fu-qiang, SUN Jing, et al. Effect of three kinds of rare earth oxides on chromaticity and mechanical properties of zirconia ceramic[J]. Chin J Stomatol, 2006, 41(6) 327-330.
- [2] 王德平, 黄文海. 着色剂Pr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对ZrO<sub>2</sub>陶瓷性能的影响[J]. 建筑材料学报, 1999, 2(4) 329-333.  
WANG De-ping, HUANG Wen-hai. Effect of colouring agent Pr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> addition on properties of zirconia ceramics[J]. J Building Mater, 1999, 2(4) 329-333.
- [3] 伊元夫, 王晨, 田杰谟, 等. 牙科着色氧化钇稳定四方多晶氧化锆陶瓷的制备及颜色性能[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(5) : 556-559.
- YI Yuan-fu, WANG Chen, TIAN Jie-mo, et al. Preparation and chromaticity properties of colored dental 3Y-TZP ceramics[J]. West China J Stomatol, 2008, 26(5) 556-559.
- [4] Lee DY, Kim DJ, Song YS. Chromaticity, hydrothermal stability, and mechanical properties of t-ZrO<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites doped with yttrium, niobium, and ferric oxides[J]. Materials Science Engineering A, 2000, 289(1/2) 1-7.
- [5] Ferrario VF, Sforza C, Zanotti G, et al. Maximal bite forces in healthy young adults are predicted by surface electromyography[J]. J Dent, 2004, 32(6) 451-457.
- [6] Okiyama S, Ikebe K, Nokubi T. Association between masticatory performance and maximal occlusal force in young men[J]. J Oral Rehabil, 2003, 30(3) 278-282.
- [7] Shah K, Holloway JA, Denry IL. Effect of coloring with various metal oxides on the microstructure, color, and flexural strength of 3Y-TZP[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 87B(2) 329-337.
- [8] Chevalier J. What future for zirconia as a biomaterial[J]. Bio-materials, 2006, 27(4) 535-543.
- [9] Chevalier J, Cales B, Drouin JM. Low temperature aging of Y-TZP ceramics[J]. J Am Ceram Soc, 1999, 82(8) 2150-2154.
- [10] Papanagiotou HP, Morgano SM, Giordano RA, et al. *In vitro* evaluation of low-temperature aging effects and finishing procedures on the flexural strength and structural stability of Y-TZP dental ceramics[J]. J Prosthet Dent, 2006, 96(3) 154-164.
- [11] Ardlin BI. Transformation-toughened zirconia for dental inlays, crowns and bridges: Chemical stability and effect of low-temperature aging on flexural strength and surface structure[J]. Dent Mater, 2002, 18(8) 590-595.

(本文编辑 汤亚玲)

(上接第472页)

- [31] Smith AJ, Lesot H. Induction and regulation of crown dentinogenesis: Embryonic events as a template for dental tissue repair[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2001, 12(5) 425-437.
- [32] Smith AJ. Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: Growth factors as key mediators[J]. J Dent Educ, 2003, 67(6) 678-689.
- [33] Kiyozumi D, Osada A, Sugimoto N, et al. Identification of a novel cell-adhesive protein spatiotemporally expressed in the basement membrane of mouse developing hair follicle[J]. Exp Cell Res, 2005, 306(1) 9-23.
- [34] Tsukada H, Ishikawa H, Nakamura S, et al. Developmental changes of the vasculature in the periodontal ligament of rat molars: A scanning electron microscopic study of microcorrosion casts[J]. J Periodontal Res, 2000, 35(4) 201-207.
- [35] Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ[J]. Development, 1988, 103 Suppl 155-169.
- [36] MacKenzie A, Ferguson MW, Sharpe PT. Expression patterns of the homeobox gene, Hox-8, in the mouse embryo suggest a role in specifying tooth initiation and shape[J]. Development, 1992, 115(2) 403-420.
- [37] Vainio S, Karavanova I, Jowett A, et al. Identification of BMP-4 as a signal mediating secondary induction between epithelial and mesenchymal tissues during early tooth development[J]. Cell, 1993, 75(1) 45-58.
- [38] Thesleff I, Vaahtokari A, Partanen AM. Regulation of organogenesis. Common molecular mechanisms regulating the development of teeth and other organs[J]. Int J Dev Biol, 1995, 39(1) 35-50.
- [39] Kaneko H, Hashimoto S, Enokiya Y, et al. Cell proliferation and death of Hertwig's epithelial root sheath in the rat[J]. Cell Tissue Res, 1999, 298(1) 95-103.
- [40] Lambrechts I, Creemers J, Van Steenberghe D. Periodontal neural endings intimately relate to epithelial rests of Malassez in humans. A light and electron microscope study[J]. J Anat, 1993, 182(Pt 2) 153-162.
- [41] Wu J, Jin F, Tang L, et al. Dentin non-collagenous proteins (dNCPs) can stimulate dental follicle cells to differentiate into cementoblast lineages[J]. Biol Cell, 2008, 100(5) 291-302.

(本文编辑 王晴)