

牙槽骨再生治疗中生长因子应用的研究进展

曾菲菲, 余婷婷, 杨玉婷, 孙伟莲*

浙江大学医学院附属第二医院牙周病专科, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

牙槽骨吸收是牙周炎致牙齿脱落的核心病理环节, 其功能性再生是临床治疗的重点。传统骨再生技术效果常受限于宿主自我修复能力。生长因子疗法通过精准调控细胞行为与局部微环境, 为牙槽骨再生提供了新策略。本文系统综述了骨形态发生蛋白、血小板衍生生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等关键生长因子的作用机制及其在牙槽骨再生中的应用。从体外实验、动物实验和临床试验三个层面, 分析了单一因子、复合因子及与载体结合等应用方式的疗效与局限, 并对已上市产品的临床证据进行评述。同时, 本文详细讨论了生长因子的控释技术机制及其优劣, 比较了不同生长因子的临床特性, 以增强临床指导价值。最后探讨了当前疗法在浓度优化、递送系统及安全性等方面面临的挑战, 提出多因子协同、智能材料开发及个性化治疗等未来方向, 以期对相关研究和临床转化提供参考。

关键词

牙槽骨再生, 生长因子, 作用机制, 递送系统, 临床应用

Research Progress on the Application of Growth Factors in Alveolar Bone Regeneration Therapy

Feifei Zeng, Tingting Yu, Yuting Yang, Weilian Sun*

Department of Periodontology, The Second Affiliated Hospital of School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

Abstract

Alveolar bone resorption is the core pathological link leading to tooth loss in periodontitis, and its

*通讯作者。

文章引用: 曾菲菲, 余婷婷, 杨玉婷, 孙伟莲. 牙槽骨再生治疗中生长因子应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1066-1076. DOI: 10.12677/acm.2026.162487

functional regeneration is the focus of clinical treatment. The effectiveness of traditional bone regeneration techniques is often limited by the host's self-repair capabilities. Growth factor therapy provides a new approach for alveolar bone regeneration by precisely regulating cell behavior and the local microenvironment. This article systematically reviews the mechanisms of action of key growth factors such as bone morphogenetic protein, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor-2, as well as their applications in alveolar bone regeneration. From the perspectives of *in vitro* experiments, animal experiments, and clinical trials, the efficacy and limitations of single factors, composite factors, and applications combined with carriers are analyzed, and the clinical evidence of marketed products is reviewed. Furthermore, the specific mechanisms of growth factor controlled-release technologies and their pros and cons are discussed in detail. A comparison of the clinical characteristics of different growth factors is provided to enhance clinical guidance. Finally, the challenges faced by current therapies in terms of concentration optimization, delivery systems, and safety are discussed, and future directions such as multi-factor synergism, smart material development, and personalized treatment are proposed, with the aim of providing a reference for related research and clinical translation.

Keywords

Alveolar Bone Regeneration, Growth Factors, Mechanism of Action, Delivery System, Clinical Application

Copyright © 2026 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. 引言

牙周炎是一种以牙周支持组织破坏为特征的慢性炎症性疾病，其中进行性牙槽骨吸收是导致牙齿脱落的直接原因[1][2]。全球范围内，重度牙周炎患者数量庞大，给公共卫生系统带来沉重负担[3]-[6]。传统牙周治疗旨在控制炎症、阻止疾病进展，但对于已丧失的牙槽骨，其促进功能性再生的能力有限。引导性组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)及骨移植等传统再生手段，效果受缺损形态、空间维持及材料性能等多因素制约[7]-[9]。因此，发展能够主动调控再生过程的新型治疗策略至关重要。

随着再生医学的发展，基于生长因子的疗法因其能直接干预细胞生物学过程而备受关注。生长因子是一类内源性信号蛋白，在骨发育、稳态维持及损伤修复中扮演核心角色[10]-[14]。外源性补充特定生长因子，可模拟并增强内源性修复信号，有效促进牙槽骨再生。本文旨在围绕生长因子在牙槽骨再生中的关键作用，通过梳理现有实验与临床证据，系统综述其作用机制、应用现状及面临挑战，以为相关研究提供参考。以下将首先对牙槽骨再生中关键生长因子的作用机制进行详细阐述。

2. 牙槽骨再生中关键的生长因子及其作用机制

牙槽骨再生是一个复杂的生物学过程，远非单纯的组织填充，而是一场在精细信号调控下，由多种细胞协同参与、分阶段有序推进的修复级联反应。通常可将这一过程划分为几个在时间上相互重叠、功能上紧密衔接的阶段：损伤初期以水肿形成和局部炎症反应为起点，随后进入修复细胞的募集与快速增殖阶段，进而过渡到新骨基质的形成与矿化阶段，最终通过骨改建与塑形实现新生骨组织的结构优化和功能适应。在这一动态进程中，各类生长因子依循特定的时空节律被释放、激活并作用于相应的靶细胞，完成组织的有序再生。

2.1. 转化生长因子- β 超家族

该超家族是调控细胞生长、分化、凋亡和细胞外基质合成最重要的一类细胞因子，在骨骼发育与修复中作用尤为突出。其中，骨形态发生蛋白亚家族和经典的转化生长因子- β 亚家族是牙槽骨再生的核心调控者。

2.1.1. 骨形态发生蛋白

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)，尤其是 BMP-2、BMP-4 和 BMP-7，被公认为最强效的“骨诱导”因子。它们最初从骨基质中提取发现，不仅能诱导异位成骨，更是生理性骨修复的关键启动子[15]-[17]。BMPs 主要由骨细胞、成骨细胞、血小板以及活化的炎症细胞(如巨噬细胞)产生和分泌。在损伤早期，从血凝块和脱矿骨基质中释放的 BMPs，作为强效的趋化剂，募集间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和成骨前体细胞至损伤部位。其核心作用机制是通过与细胞膜上的特异性 I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合，形成受体复合物，进而激活细胞内经典的 Smad 依赖信号通路(Smad1/5/8)。磷酸化的 Smad 蛋白与通用的 Smad4 结合，形成转录复合物转位入核，直接结合到下游靶基因的启动子区域，启动包括 Runt 相关转录因子 2 (RUNT-related transcription factor 2, Runx2)、Osterix (Sp7)在内的一系列成骨关键转录因子的表达[18] [19]。Runx2 被喻为成骨分化的“主开关”，可进一步调控碱性磷酸酶、I 型胶原、骨钙素、骨桥蛋白等成骨分化标志基因的表达，从而驱动 MSCs 不可逆地向成骨细胞系分化，并促进骨基质的合成、分泌与后续矿化。此外，BMPs 亦可激活如 p38、ERK、JNK 等 MAPK 通路。这些非 Smad 通路与 Smad 通路存在交叉对话，共同精细调控成骨分化的进程[20]。

2.1.2. 转化生长因子- β

转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是此亚家族在骨再生中研究最广泛的成员，它大量储存于血小板 α 颗粒和骨基质中，在组织损伤后立即释放。与 BMPs 强诱导分化的作用不同，TGF- β 1 更像是一个“增殖与基质调控”因子。它通过结合转化生长因子 β 受体 I 和转化生长因子 β 受体 II，主要激活 Smad2/3 通路。该通路更强地促进 MSCs、成骨前体细胞、成纤维细胞和牙周膜细胞的增殖与迁移，为后续的成骨分化积累足够的细胞“原料” [19]。同时，TGF- β 1 能强力刺激 I 型胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的合成，为细胞附着和后续矿化提供丰富的支架。它还能上调组织金属蛋白酶抑制剂的表达，抑制基质金属蛋白酶的活性，从而稳定新形成的 ECM，防止其过早降解[21]。

2.2. 血小板衍生生长因子家族

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是创伤愈合过程中最早释放的生长因子之一，主要来源于血小板 α 颗粒，此外活化的巨噬细胞、内皮细胞、成骨细胞也能产生[22]-[24]。PDGF 有五种同源二聚体亚型(AA, AB, BB, CC, DD)，其中以 PDGF-BB 的生物学活性最强、研究最为深入[25]。PDGF-BB 被称为“能力因子”，其核心作用是为组织修复“奠基”。它与靶细胞(如 MSCs、成骨前体细胞、成纤维细胞、血管周细胞)表面的血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)结合，引发受体二聚化与自磷酸化，进而募集并激活下游多种信号通路，主要包括磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)通路和 Ras/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)通路[24] [26]。

2.3. 成纤维细胞生长因子家族

碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-2, FGF-2)在早期修复阶段作用突出。它广泛存在于基底膜和多种细胞的 ECM 中，通过与硫酸肝素蛋白聚糖结合储存，在组织损伤时被释放或酶解释放[27]。

FGF-2 通过结合细胞膜上的成纤维细胞生长因子受体, 激活下游多条信号通路, 其中 Ras/MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 通路是其发挥生物效应的主要媒介[27]。值得注意的是, 其作用具有浓度和时序依赖性, 持续高浓度可能抑制成骨分化[28], 提示其应用需精准调控。

2.4. 其他生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是迄今为止发现的最特异、最强的血管生成因子。骨再生是高度血管依赖的过程, 新生血管不仅输送氧气、养分和激素, 还带来循环中的干细胞和生长因子。VEGF 通过结合血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), 激活 ERK、PI3K/Akt 等通路, 强力促进内皮细胞增殖、迁移、存活和血管通透性增加, 主导新生血管的形成[29]。近年研究还发现, 成骨细胞及其前体细胞也表达 VEGFR, VEGF 可直接作用于这些细胞, 通过自分泌/旁分泌方式促进其迁移、存活和一定程度的分化, 揭示了其在骨再生中超越血管生成的多效性作用[28]。

釉基质衍生物(enamel matrix derivative, EMD)是从猪牙胚中提取的富含釉原蛋白、釉蛋白等釉基质蛋白的混合物。其作用机制独特且复杂, 被认为是创造了一个有利于牙周组织再生的“指导性微环境”[30]。EMD 能吸附于牙根表面, 选择性促进牙周膜细胞的附着、铺展和增殖, 同时延缓结合上皮的根向迁移, 为牙周组织再生赢得空间和时间[31]。它能调控多种内源性生长因子(如 TGF- β 、BMP-2、FGF-2)及其受体的表达, 影响 ECM 的组成。此外, EMD 还具有抗炎和免疫调节特性[30], 能降低促炎因子(如白介素 1 β 、 α 肿瘤坏死因子)水平, 调节核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素比例, 抑制破骨细胞活性, 从而创造一个低炎症、促修复的局部环境[15] [32]。

细胞学实验已反复证实, 来源于牙周膜、牙龈甚至骨髓的 MSCs, 在上述生长因子的定向诱导下, 能够通过激活上述核心信号通路, 成功分化为功能性的成骨细胞, 合成具有生物活性的骨基质, 这构成了生长因子促进牙槽骨再生的直接细胞学基础。

3. 生长因子应用的研究证据与方式

生长因子从实验室发现到临床应用, 需要经历严谨而漫长的科学验证过程。其有效性和安全性的证据链通常遵循从简单到复杂、从体外到体内的逻辑层次: 体外细胞实验揭示其基本的生物学效应和分子机制; 动物体内实验在更接近人体的复杂环境中验证其促进组织再生的可行性、有效性和初步安全性; 最终通过严格设计的临床试验, 在患者身上确认其治疗价值、最佳方案和风险获益比。与此同时, 为了克服生长因子自身理化性质的局限(如半衰期短、易降解、非特异性扩散), 研究者们开发了多种应用方式和递送系统, 旨在实现生长因子在靶部位的可控、长效和高效释放。

3.1. 体外实验证据

将 PDGF-BB 或 FGF-2 与牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)共培养, 可显著提升细胞增殖与迁移能力[24] [25] [28]。BMP-2 处理则能明确上调碱性磷酸酶活性、Runx2 及骨钙素表达, 促进矿化结节形成, 证实其强成骨诱导性[15] [16]。研究还利用特异性抑制剂等手段, 验证了 PI3K/Akt、Smad 等关键通路在介导这些效应中的作用。

3.2. 动物实验证据

动物模型(如大鼠、比格犬的牙周骨缺损模型)提供了体内疗效证据(见表 1)。局部应用重组人 PDGF-BB (recombinant human platelet-derived growth factor-BB, rhPDGF-BB)能有效促进新牙骨质、牙周膜及牙槽骨的再生[24] [33]。rhBMP-2 虽成骨能力强, 但在动物实验中亦观察到可能引起牙根固连或异位骨化的风

险[34]。为优化疗效,研究多将生长因子与载体结合。例如,将 FGF-2 负载于去蛋白牛骨矿物上,利用其协同作用获得更佳的骨再生效果[35]。采用壳聚糖-胶原支架实现 BMP-2 与 FGF-2 的序贯释放,模拟自然愈合进程,其再生效果优于单因子或同时释放组[21]。基于智能水凝胶或 3D 打印技术的递送系统,为实现生长因子的时空可控释放展示了巨大潜力[36]。

3.3. 临床试验证据

3.3.1. 初步临床疗效观察

临床研究首先证实了外源性补充生长因子对牙周再生的促进作用。例如,一项对 32 例牙周炎患者的研究显示,在彻底清创后,实验组在骨缺损处植入富含自体生长因子(PDGF, TGF- β , VEGF 等)的 CGF 与骨移植材料的混合物,对照组仅植入骨移植材料。术后 6 个月通过锥形束 CT (cone beam computer tomography, CBCT)评估发现,CGF 组牙槽骨高度平均增加达 5.70 mm,骨缺损充填率高达 87%,显著优于对照组[37]。这直接证明了通过提高局部生长因子浓度,可以显著增强牙槽骨的再生能力。

3.3.2. 已上市产品的临床评价

部分生长因子产品已通过严格的监管审批,在全球范围内应用于临床,积累了丰富的循证医学证据。

Emdogain[®] (主要活性成分为 EMD): 多项随机对照试验证实,其辅助治疗牙周骨内缺损能显著增加临床附着获得和放射学骨填充[38] [39]。例如,一项随机临床试验发现,对于深度 ≥ 3 mm 的牙周骨内缺损,EMD 辅助治疗在临床附着水平增加和探诊深度减少方面显著优于对照组[39]。另一项系统综述也表明,EMD 与引导性组织再生术在增加临床附着水平方面效果相当[40]。

GEM 21S[®] (含 rhPDGF-BB 与 β -磷酸三钙): 一项大型多中心研究表明,该产品治疗牙周骨缺损 6 个月后,临床附着增益和骨填充率显著优于单纯使用 β -磷酸三钙的对照组[41]。近期的一项荟萃分析进一步证实,rhPDGF-BB 治疗可显著改善临床附着水平、探诊深度和放射学骨填充[33]。

Regroth[®] (含 rhFGF-2): 在日本获批用于牙周再生,荟萃分析显示,0.3%浓度的 rhFGF-2 与骨替代物联合应用可有效促进牙周组织再生,并可显著改善牙周缺损的骨填充率,特别是在需要大量骨再生的严重缺损中[42] [43]。

浓缩生长因子(concentrated growth factor, CGF): 作为自体来源的多因子制剂,临床研究显示其可增强牙周骨再生,减少牙周骨内缺损深度[10] [43] [44],与 Bio-Oss 等骨移植材料联合使用时效果更佳[45]。

其他产品如 Infuse[®] Bone Graft (含高剂量 rhBMP-2)在口腔领域(如拔牙位点保存、牙槽嵴增量)有超适应症应用。临床研究显示其能显著促进新骨形成,但术后肿胀、疼痛等炎症反应发生率较高,且成本高昂,限制了其常规使用[46]。

当前临床应用仍以单一因子为主,其疗效受患者个体差异、缺损条件及操作技术影响。未来需要通过更多设计严谨、随访周期长的临床研究,进一步明确不同生长因子的最佳应用方案和长期安全性。

4. 生长因子控释技术

生长因子的长效、稳定与靶向释放是提升其临床疗效与安全性的关键环节。目前常用的控释技术包括物理包埋、化学键合与亲和力吸附等,各自具有不同的技术特点与应用局限[12]。

物理包埋是指将生长因子包封于生物材料基质或微球内,常用载体包括胶原、明胶、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、各类水凝胶及纳米颗粒等[12] [48]-[52]。该策略依赖于材料的降解、扩散及孔隙结构实现因子释放,具有操作简便、载体选择多样、对生长因子活性影响较小等优势。然而,该方法易出现早期突释现象,释放动力学难以精准调控,长期释放稳定性亦面临挑战[12] [49] [52]。

Table 1. Research on growth factors for alveolar bone regeneration: data from animal experiments and clinical trials
表 1. 生长因子用于牙槽骨再生的研究：动物实验和临床试验数据

生长因子	研究类型	模型/病例类型	治疗效果
rhPDGF-BB	动物实验	比格犬牙周缺损模型	促进新牙骨质、PDL 和牙槽骨形成，显著减少 PD 和 CAL [33]
	动物实验	大鼠牙再植模型	显著减少牙骨质-骨粘连；修复功能性 PDL 胶原纤维；21 天后 PDL 机械强度恢复至正常牙的 76% [24]
	临床试验	多中心 RCT (180 例骨内缺损)	6 个月时临床附着增益(2.6 mm)和骨填充(57%)显著优于对照组(β -TCP 单独使用) [41]
	临床试验	Meta 分析	显著改善 CAL、减少 PD、减少牙龈退缩(REC)、增加放射学骨填充(rBF)和线性骨增益(rLBG) [33]
rhFGF-2	动物实验	比格犬 1 壁骨内缺损模型	rhFGF-2 与 DBBM 联合使用组新附着长度、新生骨面积显著增加；而 rhFGF-2 单独使用组因缺乏空间维持能力，出现牙龈塌陷，再生效果较差[35]
	临床试验	Meta 分析	rhFGF-2 与骨替代物组合使用可显著改善牙周缺损的骨填充率，特别是在需要大量骨再生的严重缺损中；0.3%的 rhFGF-2 是临床应用中的推荐浓度[42]
FGF-2	动物实验	比格犬 1 壁骨内缺损模型	FGF-2 与 CO ₃ Ap 联合使用，显著促进了牙槽骨、PDL 和骨质的再生，且 FGF-2 加速了 CO ₃ Ap 被新骨替代的过程，并有助于维持缺陷部位相邻的现有骨[47]
rhBMP-2	动物实验	比格犬牙周缺损模型	诱导牙槽骨再生和种植体骨结合，但存在牙根固连风险[34]
	临床试验	人类水平/垂直牙槽嵴增量	与自体骨移植相比，新骨形成更活跃(血管丰富，未成熟骨为主)，但术后肿胀更常见[46]
EMD	临床试验	RCT (46 例)	对于深度 ≥ 3 mm 的牙周骨内缺损，无翻瓣手术结合 EMD 治疗，在 CAL 增加(3.9 ± 1.1 mm vs. 3.0 ± 1.2 mm)、PD 减少(4.0 ± 0.7 mm vs. 3.3 ± 1.4 mm)、放射学骨填充方面(3.0 ± 1.0 mm vs. 1.8 ± 1.5 mm)显著优于对照组[30]
	临床试验	Meta 分析	EMD 改善 CAL 和 PD 方面均优于单纯翻瓣术和 GTR；在 EMD 中添加骨替代物(如 DBBM)可进一步提高 CAL 增益和 PD 减少[40]
	临床试验	Meta 分析	改善 CAL、PD、REC，增加 rBF 和 rLBG，但效果略逊于 rhPDGF-BB [33]

注：rhPDGF-BB：重组人血小板衍生生长因子 BB；rhFGF-2：重组人碱性成纤维细胞生长因子；rhBMP-2：重组人骨形成蛋白 2；RCT：随机对照试验；REC：牙龈退缩；rBF：增加放射学骨填充；rLBG：线性骨增益； β -TCP： β -磷酸三钙；CO₃Ap：碳酸盐磷灰石；DBBM：去蛋白牛骨矿物。

化学键合策略通过共价键将生长因子直接偶联至载体表面或内部，例如将 BMP-2 的衍生肽通过静电吸附和微环境响应性释放策略化学修饰在蜂窝状二氧化锰纳米酶表面，并整合入复合水凝胶中，实现了生长因子的可控释放、增强骨缺损微环境动态调控及协同成骨，避免了传统 BMP-2 的爆发释放与副作用 [53]。此类方法能显著延长生长因子在局部的滞留时间，释放过程更为稳定可控。但其局限在于化学反应可能影响生长因子的空间构象与生物活性，制备工艺相对复杂，且因释放多依赖化学键断裂，其动力学模式与生理性释放需求之间可能存在差距 [12] [53]。

亲和力吸附则是利用生物分子间的特异性相互作用实现生长因子的负载。如利用羟基磷灰石纳米颗粒

粒对 BMP-2 的离子吸附和特异性生物亲和力, 达到延缓释放和时序释放的效果, 提高了 BMP-2 在局部的有效浓度和稳定性[52]。然而, 亲和系统的构建较为复杂, 载药效率可能受限, 且相互作用强度需精细调控, 以避免因子过度束缚而影响释放。

5. 生长因子应用的并发症与禁忌证

尽管生长因子疗法前景广阔, 但其临床应用仍需审慎对待。严格把握适应证、警惕潜在并发症与识别禁忌人群, 是实现安全有效治疗的关键。

该疗法可能伴随一定的术后并发症。术后炎症反应较为常见, 尤其是在使用高剂量 rhBMP-2 时, 部分患者可能出现局部显著肿胀、疼痛甚至血肿形成[14][52][54]。其次, 异位骨化现象也与 BMPs 的应用, 特别是高剂量使用相关[34][52]。在牙周再生治疗中, 生长因子的应用可能干扰牙周韧带的正常愈合过程, 进而引发牙根固连[12][34]。尽管重组人源化生长因子的免疫原性较低, 个别患者仍可能出现过敏或免疫排斥反应[54]。

该疗法在部分人群中使用时需格外谨慎。有活动性恶性肿瘤或具有相关病史, 尤其是骨肿瘤及颌面部肿瘤的患者, 应尽量避免使用, 以防生长因子刺激残留肿瘤细胞的增殖[54]; 未控制的全身性疾病也会影响治疗安全与效果, 例如血糖控制不佳的糖尿病患者, 其高糖环境与血管病变可能显著增加感染与愈合不良的风险[55]; 此外, 吸烟会通过收缩血管、抑制成骨细胞功能而严重影响骨再生效果, 强烈建议患者在治疗前戒烟[55]。由于缺乏充分的安全性数据, 孕妇及哺乳期妇女应避免使用。对产品任何成分存在已知过敏史者亦不适用[14]。

因此, 在临床应用生长因子疗法前, 必须进行系统、全面的全身与局部评估, 与患者充分沟通治疗的潜在风险与预期获益, 并在此基础上制定真正个体化的治疗方案。

为便于临床决策, 从成骨能力、软组织愈合能力、血管化能力及主要适应证等方面, 对临床应用较广泛的 BMP-2、PDGF-BB、FGF-2 进行了横向对比(见表 2)。

Table 2. Comparison of clinical characteristics of different growth factors
表 2. 不同生长因子的临床特性对比

生长因子	成骨能力	血管化能力	主要适应证	主要风险/局限
BMP-2	强。强效骨诱导因子, 可直接诱导 MSCs 向成骨细胞分化, 促进新骨形成。但过量可能导致异位骨化。	中等。可通过上调 VEGF 等因子表达间接促进血管化, 但其本身并非强效血管生成因子。	大范围骨缺损重建: 如牙槽嵴严重垂直/水平骨增量。适用于需要快速、大量新骨形成的场景。	异位骨化、牙根固连、术后水肿/炎症反应明显、成本高昂。浓度控制要求高。
PDGF-BB	中等。主要通过促进成骨前体细胞和间充质细胞的增殖与迁移, 为骨再生创造条件, 骨诱导能力弱于 BMP-2。	强。能直接促进血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖迁移, 稳定新生血管, 是骨再生中血管形成的重要参与者。	牙周组织综合再生: 尤其适用于牙周骨内缺损、根分叉病变、种植体周围炎骨缺损。强调牙骨质、牙周膜、牙槽骨的协同再生。	单独成骨效果有限, 常需与骨移植材料联用。长期安全性数据仍需更多积累。
FGF-2	浓度依赖。低浓度促进细胞增殖和血管化, 为成骨创造条件; 高浓度或持续作用可能反而抑制成骨分化。	强。是有效的血管生成因子, 能直接刺激内皮细胞增殖和血管新生, 为再生组织提供血供。	促进愈合与血管化: 用于牙周骨缺损(常与骨替代材料联用)、软组织创伤愈合、拔牙位点保存早期阶段。尤其适合血供不佳或软组织条件较差的部位。	浓度与时机窗口窄, 持续高浓度抑制成骨。空间维持能力差, 需配合屏障膜或支架使用。

6. 总结与展望

生长因子通过精确调控细胞增殖、迁移、分化、血管生成及免疫微环境，在牙槽骨再生中发挥着关键作用。从基础机制研究到产品临床转化，以 EMD、PDGF-BB、FGF-2、BMP-2 等为代表的生长因子，其有效性与部分安全性已得到较多研究支持。然而，生长因子疗法的临床转化仍面临若干重要挑战。

首先，应用方案尚缺乏精准化与标准化。单一生长因子的最佳作用浓度、给药时机与疗程尚未形成共识，治疗效果易受患者个体差异与骨缺损特征影响。尤为重要的是，不同生长因子间存在复杂的协同、拮抗或时序依赖效应，如何构建能够模拟自然骨愈合过程的多因子序贯释放体系，是实现再生效果最大化的重要科学问题。其次，递送系统的控释能力有待提升。生长因子作为生物大分子，在体内易被降解和清除，而传统载体材料往往存在初期暴释、后期释放不足的问题。发展具有环境响应特性的新型载体，如智能水凝胶、纳米微粒或生物 3D 打印支架，以实现生长因子的长效、稳定与靶向递送，是提升其疗效与安全性的关键。再者，长期安全性与疗效证据仍需完善。部分生长因子(如高剂量 rhBMP-2)在应用中可能伴随术后肿胀、异位骨化等不良反应，其长期生物安全性及组织整合效果需通过更多设计严谨、随访周期更长的临床研究加以验证，并需建立系统化的疗效评价体系。

展望未来，应重点解决以下问题。一方面，应深入解析多种生长因子在牙槽骨再生中的协同作用机制，探索其组合使用的最佳模式与时空顺序，发展具有协同增强效应的“多因子疗法”。另一方面，需融合材料学、工程学与生物学方法，着力开发新一代智能型生物活性支架与可控释放系统。同时，应积极推进转化医学研究，通过开展多中心、大样本的长期临床观察，系统评估生长因子单独或与干细胞、小分子药物等联合应用的安全性及有效性。此外，结合组学技术与生物信息学分析，寻找可用于指导个体化治疗的生物标志物，推动牙槽骨再生向精准医疗模式发展。

综上所述，生长因子在牙槽骨再生中具有重要应用价值，但其全面走向临床仍需要在作用机制、递送系统、临床评价等方面持续深化研究。通过跨学科协作与技术创新，有望逐步突破现有瓶颈，进一步提升牙槽骨再生治疗的可靠性、安全性与个性化水平。

基金项目

浙江省科技厅“尖兵领雁 + X”科技计划项目(2025C02103); 浙江省自然科学基金(LQN26H140004)。

参考文献

- [1] Nuñez, J., Vignoletti, F., Caffesse, R.G. and Sanz, M. (2019) Cellular Therapy in Periodontal Regeneration. *Periodontology* 2000, **79**, 107-116. <https://doi.org/10.1111/prd.12250>
- [2] Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S. and Johnson, N.W. (2005) Periodontal Diseases. *The Lancet*, **366**, 1809-1820. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67728-8)
- [3] Peres, M.A., Macpherson, L.M.D., Weyant, R.J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M.R., et al. (2019) Oral Diseases: A Global Public Health Challenge. *The Lancet*, **394**, 249-260. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31146-8)
- [4] Chen, M.X., Zhong, Y.J., Dong, Q.Q., Wong, H.M. and Wen, Y.F. (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>
- [5] Kassebaum, N.J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C.J.L. and Marcenes, W. (2014) Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-Regression. *Journal of Dental Research*, **93**, 1045-1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- [6] Bernabe, E., Marcenes, W., Hernandez, C.R., Bailey, J., Abreu, L.G., Alipour, V., et al. (2020) Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *Journal of Dental Research*, **99**, 362-373. <https://doi.org/10.1177/0022034520908533>
- [7] Kwon, T., Lamster, I.B. and Levin, L. (2021) Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, **71**, 462-476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

- [8] Smiley, C.J., Tracy, S.L., Abt, E., Michalowicz, B.S., John, M.T., Gunsolley, J., *et al.* (2015) Evidence-Based Clinical Practice Guideline on the Nonsurgical Treatment of Chronic Periodontitis by Means of Scaling and Root Planing with or without Adjuncts. *The Journal of the American Dental Association*, **146**, 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.026>
- [9] Suvan, J., Leira, Y., Moreno Sancho, F.M., Graziani, F., Derks, J. and Tomasi, C. (2020) Subgingival Instrumentation for Treatment of Periodontitis. A Systematic Review. *Journal of Clinical Periodontology*, **47**, 155-175. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13245>
- [10] Mijiritsky, E., Assaf, H.D., Peleg, O., Shacham, M., Cerroni, L. and Mangani, L. (2021) Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation—A Narrative Review. *Biology*, **10**, Article 317. <https://doi.org/10.3390/biology10040317>
- [11] Lin, Z., Rios, H.F. and Cochran, D.L. (2015) Emerging Regenerative Approaches for Periodontal Reconstruction: A Systematic Review from the AAP Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, **86**, S134-S152. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130689>
- [12] Chen, F., Shelton, R.M., Jin, Y. and Chapple, I.L.C. (2009) Localized Delivery of Growth Factors for Periodontal Tissue Regeneration: Role, Strategies, and Perspectives. *Medicinal Research Reviews*, **29**, 472-513. <https://doi.org/10.1002/med.20144>
- [13] Tavelli, L., Barootchi, S., Rasperini, G. and Giannobile, W.V. (2022) Clinical and Patient-Reported Outcomes of Tissue Engineering Strategies for Periodontal and Peri-Implant Reconstruction. *Periodontology 2000*, **91**, 217-269. <https://doi.org/10.1111/prd.12446>
- [14] Galarraga-Vinueza, M.E., Barootchi, S., Nevins, M.L., Nevins, M., Miron, R.J. and Tavelli, L. (2023) Twenty-Five Years of Recombinant Human Growth Factors RhPDGF-BB and RhBMP-2 in Oral Hard and Soft Tissue Regeneration. *Periodontology 2000*, **94**, 483-509. <https://doi.org/10.1111/prd.12522>
- [15] Liu, Y., Guo, L., Li, X., Liu, S., Du, J., Xu, J., *et al.* (2022) Challenges and Tissue Engineering Strategies of Periodontal-Guided Tissue Regeneration. *Tissue Engineering Part C: Methods*, **28**, 405-419. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2022.0106>
- [16] Pranathi, V., Koduganti, R.R., Muthyala, S., Kanchanapally, S.P., Muthyala, N. and Shingade, V. (2024) Evaluation of Biomaterials in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus*, **16**, e75618. <https://doi.org/10.7759/cureus.75618>
- [17] Wang, X., Zeng, J., Gan, D., Ling, K., He, M., Li, J., *et al.* (2024) Recent Strategies and Advances in Hydrogel-Based Delivery Platforms for Bone Regeneration. *Nano-Micro Letters*, **17**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1007/s40820-024-01557-4>
- [18] Ding, T., Kang, W., Li, J., Yu, L. and Ge, S. (2021) An *in Situ* Tissue Engineering Scaffold with Growth Factors Combining Angiogenesis and Osteoimmunomodulatory Functions for Advanced Periodontal Bone Regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, Article No. 247. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00992-4>
- [19] Nakashima, M. and Reddi, A.H. (2003) The Application of Bone Morphogenetic Proteins to Dental Tissue Engineering. *Nature Biotechnology*, **21**, 1025-1032. <https://doi.org/10.1038/nbt864>
- [20] Kiryk, J., Michalak, M., Majchrzak, Z., Laszczyńska, M., Kiryk, S., Szotek, S., *et al.* (2025) Functionalization Strategies of Chitosan-Based Scaffolds with Growth Factors for Bone Regeneration: A Systematic Review. *Marine Drugs*, **23**, Article 396. <https://doi.org/10.3390/md23100396>
- [21] Yin, J., Qiu, S., Shi, B., Xu, X., Zhao, Y., Gao, J., *et al.* (2018) Controlled Release of FGF-2 and BMP-2 in Tissue Engineered Periosteum Promotes Bone Repair in Rats. *Biomedical Materials*, **13**, Article 025001. <https://doi.org/10.1088/1748-605x/aa93c0>
- [22] Jin, Y., Ding, L., Ding, Z., Fu, Y., Song, Y., Jing, Y., *et al.* (2020) Tensile Force-Induced PDGF-Bb/PDGFRβ Signals in Periodontal Ligament Fibroblasts Activate JAK2/STAT3 for Orthodontic Tooth Movement. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 11269. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68068-1>
- [23] Hollinger, J.O., Hart, C.E., Hirsch, S.N., Lynch, S. and Friedlaender, G.E. (2008) Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: Biology and Clinical Applications. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **90**, 48-54. <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.01231>
- [24] Komatsu, K., Ideno, H., Shibata, T., Nakashima, K. and Nifuji, A. (2022) Platelet-Derived Growth Factor-BB Regenerates Functional Periodontal Ligament in the Tooth Replantation. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3223. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06865-6>
- [25] Alvarez, C., Suliman, S., Almarhoumi, R., Vega, M.E., Rojas, C., Monasterio, G., *et al.* (2020) Regulatory T Cell Phenotype and Anti-Osteoclastogenic Function in Experimental Periodontitis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 19018. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76038-w>
- [26] Ma, Q., Jiang, N., Liang, S., Chen, F., Fang, L., Wang, X., *et al.* (2020) Functionalization of a Clustered TiO₂ Nanotubular

- Surface with Platelet Derived Growth Factor-Bb Covalent Modification Enhances Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Biomaterials*, **230**, Article 119650. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119650>
- [27] Murakami, T., Matsugami, D., Yoshida, W., Imamura, K., Bizenjima, T., Seshima, F., *et al.* (2021) Healing of Experimental Periodontal Defects Following Treatment with Fibroblast Growth Factor-2 and Deproteinized Bovine Bone Mineral. *Biomolecules*, **11**, Article 805. <https://doi.org/10.3390/biom11060805>
- [28] Lee, J., Um, S., Jang, J. and Seo, B.M. (2012) Effects of VEGF and FGF-2 on Proliferation and Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Cell and Tissue Research*, **348**, 475-484. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1392-x>
- [29] Ishii, M., Takahashi, M., Murakami, J., Yanagisawa, T. and Nishimura, M. (2019) Vascular Endothelial Growth Factor-C Promotes Human Mesenchymal Stem Cell Migration via an ERK-and FAK-Dependent Mechanism. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **455**, 185-193. <https://doi.org/10.1007/s11010-018-3481-y>
- [30] Aimetti, M., Stasikelyte, M., Mariani, G.M., Cricenti, L., Baima, G. and Romano, F. (2024) The Flapless Approach with and without Enamel Matrix Derivatives for the Treatment of Intra-bony Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, **51**, 1112-1121. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14028>
- [31] Miron, R.J., Sculean, A., Cochran, D.L., Froum, S., Zucchelli, G., Nemcovsky, C., *et al.* (2016) Twenty Years of Enamel Matrix Derivative: The Past, the Present and the Future. *Journal of Clinical Periodontology*, **43**, 668-683. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12546>
- [32] Panahipour, L., Sordi, M.B., Kargarpour, Z. and Gruber, R. (2022) TGF- β Signalling Mediates the Anti-Inflammatory Activity of Enamel Matrix Derivative *in Vitro*. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9778. <https://doi.org/10.3390/ijms23179778>
- [33] Tavelli, L., Chen, C., Barootchi, S. and Kim, D.M. (2022) Efficacy of Biologics for the Treatment of Periodontal Intra-bony Defects: An American Academy of Periodontology Best Evidence Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Periodontology*, **93**, 1803-1826. <https://doi.org/10.1002/jper.22-0120>
- [34] Sigurdsson, T.J., Lee, M.B., Kubota, K., Turek, T.J., Wozney, J.M. and Wikesjö, U.M.E. (1995) Periodontal Repair in Dogs: Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Significantly Enhances Periodontal Regeneration. *Journal of Periodontology*, **66**, 131-138. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.2.131>
- [35] Shirakata, Y., Setoguchi, F., Sena, K., Nakamura, T., Imafuji, T., Shinohara, Y., *et al.* (2022) Comparison of Periodontal Wound Healing/Regeneration by Recombinant Human Fibroblast Growth Factor-2 Combined with β -Tricalcium Phosphate, Carbonate Apatite, or Deproteinized Bovine Bone Mineral in a Canine One-Wall Intra-Bony Defect Model. *Journal of Clinical Periodontology*, **49**, 599-608. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13619>
- [36] Rasperini, G., Pilipchuk, S.P., Flanagan, C.L., Park, C.H., Pagni, G., Hollister, S.J., *et al.* (2015) 3D-Printed Bioresorbable Scaffold for Periodontal Repair. *Journal of Dental Research*, **94**, 153S-157S. <https://doi.org/10.1177/0022034515588303>
- [37] Lei, L., Yu, Y., Han, J., Shi, D., Sun, W., Zhang, D., *et al.* (2019) Quantification of Growth Factors in Advanced Platelet-rich Fibrin and Concentrated Growth Factors and Their Clinical Efficacy as Adjunctive to the GTR Procedure in Periodontal Intra-bony Defects. *Journal of Periodontology*, **91**, 462-472. <https://doi.org/10.1002/jper.19-0290>
- [38] Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Stratul, S., Ramaglia, L., Octavia, V., Salvi, G.E., *et al.* (2021) Healing of Periodontal Suprabony Defects Following Treatment with Open Flap Debridement with or without an Enamel Matrix Derivative: A Randomized Controlled Clinical Study. *Clinical Oral Investigations*, **25**, 1019-1027. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03392-4>
- [39] Tavelli, L., McGuire, M.K., Zucchelli, G., Rasperini, G., Feinberg, S.E., Wang, H., *et al.* (2020) Biologics-Based Regenerative Technologies for Periodontal Soft Tissue Engineering. *Journal of Periodontology*, **91**, 147-154. <https://doi.org/10.1002/jper.19-0352>
- [40] Nibali, L., Koidou, V.P., Nieri, M., Barbato, L., Pagliaro, U. and Cairo, F. (2020) Regenerative Surgery versus Access Flap for the Treatment of Intra-Bony Periodontal Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, **47**, 320-351. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>
- [41] Nevins, M., Giannobile, W.V., McGuire, M.K., Kao, R.T., Mellonig, J.T., Hinrichs, J.E., *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>
- [42] Poulidou, M.M., Fragkioudakis, I., Doufexi, A.E. and Batas, L. (2023) The Role of rhFGF-2 in Periodontal Defect Bone Fill: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Periodontal Research*, **58**, 733-744. <https://doi.org/10.1111/jre.13131>
- [43] Nagayasu-Tanaka, T., Anzai, J., Takedachi, M., Kitamura, M., Harada, T. and Murakami, S. (2023) Effects of Combined Application of Fibroblast Growth Factor (FGF)-2 and Carbonate Apatite for Tissue Regeneration in a Beagle Dog Model of One-Wall Periodontal Defect. *Regenerative Therapy*, **23**, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.04.002>

- [44] Marchetti, E., Mancini, L., Bernardi, S., Bianchi, S., Cristiano, L., Torge, D., *et al.* (2020) Evaluation of Different Autologous Platelet Concentrate Biomaterials: Morphological and Biological Comparisons and Considerations. *Materials*, **13**, Article 2282. <https://doi.org/10.3390/ma13102282>
- [45] Quirynen, M., Siawasch, S., Temmerman, A., Cortellini, S., Dhondt, R., Teughels, W., *et al.* (2023) Do Autologous Platelet Concentrates (APCs) Have a Role in Intra-oral Bone Regeneration? A Critical Review of Clinical Guidelines on Decision-making Process. *Periodontology 2000*, **93**, 254-269. <https://doi.org/10.1111/prd.12526>
- [46] Xu, Y., Qiu, J., Sun, Q., Yan, S., Wang, W., Yang, P., *et al.* (2019) One-Year Results Evaluating the Effects of Concentrated Growth Factors on the Healing of Intra-bony Defects Treated with or without Bone Substitute in Chronic Periodontitis. *Medical Science Monitor*, **25**, 4384-4389. <https://doi.org/10.12659/msm.917025>
- [47] de Freitas, R.M., Susin, C., Spin-Neto, R., Marcantonio, C., Wikesjö, U.M.E., Pereira, L.A.V.D., *et al.* (2013) Horizontal Ridge Augmentation of the Atrophic Anterior Maxilla Using Rbmp-2/ACS or Autogenous Bone Grafts: A Proof-of-Concept Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, **40**, 968-975. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12148>
- [48] Joshi, D., Garg, T., Goyal, A.K. and Rath, G. (2014) Advanced Drug Delivery Approaches against Periodontitis. *Drug Delivery*, **23**, 363-377. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.935531>
- [49] Hou, Y., Li, Y., Yang, A., Lu, X., Han, X., Yang, Z., *et al.* (2025) Revolutionizing Periodontitis Treatment: The Promise of GelMA Hydrogel. *International Journal of Pharmaceutics*, **681**, Article 125850. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125850>
- [50] Yan, S., Wang, D., Zhang, L., Gan, T., Yao, H., Zhu, H., *et al.* (2023) LIPUS-S/B@NPs Regulates the Release of SDF-1 and BMP-2 to Promote Stem Cell Recruitment-Osteogenesis for Periodontal Bone Regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1226426. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1226426>
- [51] Ge, X., Hu, J., Qi, X., Shi, Y., Chen, X., Xiang, Y., *et al.* (2024) An Immunomodulatory Hydrogel Featuring Antibacterial and Reactive Oxygen Species Scavenging Properties for Treating Periodontitis in Diabetes. *Advanced Materials*, **37**, e2412240. <https://doi.org/10.1002/adma.202412240>
- [52] Qiu, P., Ouyang, Y., Liu, S., Dai, J., Wang, R., Zhao, W., *et al.* (2025) Environmental Response Temporal Release Injectable Hydrogel for Controlled Growth Factor Release to Enhance Inflammatory Periodontal Bone Defect Regeneration. *Advanced Materials*, **38**, e12531. <https://doi.org/10.1002/adma.202512531>
- [53] Chen, J., Zhao, Y., Ruan, R., Feng, X., Niu, Z., Pan, L., *et al.* (2025) Bone Morphogenetic Protein-2-Derived Peptide-Conjugated Nanozyme-Integrated Photoenhanced Hybrid Hydrogel for Cascade-Regulated Bone Regeneration. *ACS Nano*, **19**, 14707-14726. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c13690>
- [54] Jung, R.E., Kovacs, M.N., Thoma, D.S. and Hämmerle, C.H.F. (2022) Informative Title: Guided Bone Regeneration with and without Rbmp-2: 17-Year Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Oral Implants Research*, **33**, 302-312. <https://doi.org/10.1111/clr.13889>
- [55] Matsuda, S., Ueda, T., Nakashima, F., Ninomiya, Y., Yasuda, K., Sasaki, S., *et al.* (2024) Predictive Factors of Periodontal Regeneration Outcomes Using rhFGF-2: A Case-Control Study. *Journal of Periodontal Research*, **59**, 679-688. <https://doi.org/10.1111/jre.13259>