

基础研究 DOI: 10.11699/cyxh20130909

## 三七、黄连、骨碎补凝胶对牙周骨缺损再生疗效的实验研究

左 燕<sup>1</sup>, 刘国良<sup>1</sup>, 钟晓波<sup>1</sup>, 黄孝庆<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属口腔医院牙体牙髓科、重庆市口腔疾病与生物医学研究中心, 重庆 400015;

2. 重庆医科大学附属口腔医院牙周黏膜科, 重庆 400015)

**【摘要】目的:**探讨三黄补凝胶对实验性大鼠牙周骨开窗缺损牙周再生修复的作用。**方法:**选取 SD 雄性大鼠 36 只制备下颌骨磨牙区的牙周骨开窗缺损模型, 将其配对分组为含三七总皂苷、小檗碱、骨碎补柚皮苷 3 种中药的壳聚糖凝胶组和不含中药的壳聚糖凝胶组以及空白对照组。分别于术后 14 d ( $n=18$ ) 和 28 d ( $n=18$ ) 处死大鼠, 取术区组织, HE 染色, 显微镜下观察新生骨形成的情况。**结果:**术后 14 d 和 28 d 载药凝胶组新生牙槽骨面积明显大于空白凝胶组和空白对照组且均有统计学差异 ( $P=0.000$ ); 空白凝胶组新生牙槽骨面积大于空白对照组, 差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。**结论:**三黄补凝胶能促进牙槽骨的生长, 有利于牙周组织的再生修复。

**【关键词】**三七总皂苷; 小檗碱; 骨碎补柚皮苷; 牙周骨开窗**【中国图书分类法分类号】**R781.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-12-20Study of the chitosan thermosensitive hydrogel loading *Drynaria Rhizome*, *Coptis chinensis* and *Panax notoginseng* in experimental regeneration of periodontal defectZUO Yan<sup>1</sup>, LIU Guoliang<sup>1</sup>, ZHONG Xiaobo<sup>1</sup>, HUANG Xiaoqing<sup>2</sup>

(1. Department of Endodontics, the Affiliated Hospital of Stomatology, Chongqing Medical University;

Chongqing Research Center for Oral Diseases and Biomedical Science; 2. Department of Periodontology, the Affiliated Hospital of Stomatology, Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To discuss the effect of the chitosan thermosensitive hydrogel loading *Drynaria Rhizome*, *Coptis chinensis* and *Panax notoginseng* (sanhuangbu) on the repair of periodontal defects. **Methods:** Totally 36 male SD rats were enrolled and periodontal fenestration model in mandibular molar area was prepared. Then all rats were divided into three groups in matched pair: group filled with chitosan thermosensitive hydrogel loading sanhuangbu (hydrogel and medicine group), group filled with nothing or filled only with

作者介绍: 左 燕, Email: 1215131810@qq.com,

研究方向: 牙周病学。

通信作者: 刘国良, Email: lgl\_cq@sina.com。

基金项目: 重庆市卫生局科研资助项目 (编号: 2006-B-47)。

pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(8): 967-973.

[2] Soane L, Li Dai W, Fiskum G, et al. Sulforaphane protects immature hippocampal neurons against death caused by exposure to hemin or to oxygen and glucose deprivation[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(6): 1355-1363.

[3] 吴雪梅, 巫静娴, 喻姗姗, 等. 莱菔硫烷对神经元氧糖剥夺/复氧损伤的保护作用[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(18): 1907-1911.

Wu X M, Wu J X, Yu S S, et al. Protective effect of sulforaphane on oxygen glucose deprivation (OGD)/reoxygenation injury[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2011, 33(18): 1907-1911.

[4] 李 澜, 喻姗姗, 李玲玉, 等. 莱菔硫烷对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(4): 301-304.

Li L, Yu S S, Li L Y, et al. Protective effect and mechanism research of sulforaphane on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2012, 29(4): 301-304.

nal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2012, 29(4): 301-304.

[5] Longa E Z, Weinstein P R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.

[6] Chen B, Liao W Q, Xu N, et al. Adiponectin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory action[J]. *Brain Res*, 2009, 1273(4): 129-137.

[7] Ridder D A, Schwaninger M. NF- $\kappa$ B signaling in cerebral ischemia[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 995-1006.

[8] Clark I A, Allela L M, Vissel B, et al. The roles of TNF in brain dysfunction and disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(3): 519-548.

[9] Suzuki S, Tanaka K, Nagata E, et al. Cerebral neurons express interleukin-6 after transient forebrain ischemia in gerbils[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 262(2): 117-120.

(责任编辑: 冉明会)

chitosan thermosensitive hydrogel(blank hydrogel group)and blank control group. In each group, animals were sacrificed on 14 d( $n=18$ ) and 28 d( $n=18$ ) postoperatively and the mandibles were processed for histological examination by HE staining. **Results:** Area of new alveolar bone was extremely lager in hydrogel and medicine group than in blank hydrogel group and blank control group on 14 d and 28 d postoperatively with statistical differences( $P=0.000$ ). Area of new alveolar bone was extremely lager in blank hydrogel group than in blank control group with statistical differences( $P=0.000$ ). **Conclusion:** Chitosan thermosensitive hydrogel loading sanhuangbu can effectively promote the periodontal tissue regeneration.

**[Key words]** total saponins of *Panax notoginseng*; berberine; *Drynaria fortunei* naringin; periodontal fenestration

牙周病是口腔的常见病与多发病,不仅导致牙龈出血、牙周溢脓、牙齿松动甚至牙齿脱落,严重影响咀嚼和消化功能;同时它还是心血管疾病、糖尿病、新生儿早产的高危因素<sup>[1-3]</sup>。牙周病治疗的关键是消除炎症,促使破坏的牙周组织再生,恢复牙齿的正常功能。

近年来,牙周袋内局部用药特别是应用中草药越来越引起人们的注意。大量研究表明<sup>[4-8]</sup>,骨碎补能有效地促进骨的形成;黄连对多种牙周致病菌有抑制作用;三七具有促进骨折愈合和抗炎镇痛的作用。目前在牙周局部应用中药的研究中,主要集中在单味中药的药理作用,尚未见有将多种中药有效成分联合用于牙周局部以促进牙周骨组织缺损再生与修复的报道。本研究利用骨碎补、三七、黄连 3 种中药的有效成分,自制三黄补壳聚糖温敏凝胶,观察对实验性大鼠牙周骨开窗缺损牙周再生修复的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

三七总皂苷、小檗碱、骨碎补柚皮苷(四川省食品药品检验所),壳聚糖、 $\beta$ -甘油磷酸钠(Sigma-Aldrich 公司,美国)。

### 1.2 三黄补凝胶的制备

参考文献<sup>[9]</sup>制备方法和消毒方法。将 0.4 g 壳聚糖加入到 17 ml 浓度为 0.1 mol/L 的乙酸溶液中,常温下,持续搅拌 2 h,此时壳聚糖的浓度为 2.35%,121 °C 高压蒸汽灭菌 10 min。然后将 1.64 g  $\beta$ -甘油磷酸钠溶解于 3 ml 的蒸馏水中,并用 0.22  $\mu$ m 滤器过滤除菌,此时  $\beta$ -甘油磷酸钠溶液的浓度为 55%。将 2 种溶液置于 0 °C 冰浴 15 min,然后在冰浴中将  $\beta$ -甘油磷酸钠逐滴加入壳聚糖溶液中,并持续搅拌 10 min。获得壳聚糖和  $\beta$ -甘油磷酸钠的最终浓度分别为 2% 和 8.2%,溶液的 pH 值为 7.0。将获得的溶液平分 2 份,各 10 ml,其中一份按 1:2:3 的比例依次加入三七总皂苷、小檗碱、骨碎补柚皮苷,并搅拌均匀,将两部分溶液分别装入 20 个 1.5 ml 离心管中,每管 0.5 ml 溶液,密封,4 °C 下保存备用。

### 1.3 方法

1.3.1 实验分组 选择健康、雄性 SD 大鼠 36 只,体质量为 250~300 g(重庆医科大学动物实验中心),随机分为 3 组( $n=12$ ),分别为载药凝胶组、空白凝胶组和空白对照组。

1.3.2 动物模型的建立 以 10%的水合氯醛(0.35 ml/100 g)行腹腔麻醉,备皮,常规消毒铺巾后于左侧下颌骨下缘做 2 cm 的切口,分离软组织,暴露下颌骨骨面,在生理盐水的冲洗冷却下,用低速手机小心去除大鼠下颌第 1、2 磨牙的颊侧骨壁,缺损上缘位于牙槽嵴顶下 1 mm,近中缘距下颌骨近中边缘 1 mm,宽度为 1.5 mm,深度为 1 mm(去除牙槽骨、牙周膜、牙骨质、牙本质表层),长度为 3 mm。明胶海绵充分止血后,根据随机分组原则相应的注射载药凝胶、空白凝胶和不作处理,牵拉肌肉复位静置 8 min,待凝胶凝固后,进行复位缝合,术后肌注抗生素 3 d。

### 1.4 标本的采集及处理

1.4.1 标本采集 术后 14~28 d 颈椎脱臼法处死 SD 大鼠,快速分离软组织,取出左侧下颌骨,立即浸入体积分数为 4% 的多聚甲醛中,固定 48 h,乙二胺四乙酸脱钙,脱水包埋,沿于牙齿长轴平行的方向,颊舌向连续切片,切片厚度为 5  $\mu$ m,HE 染色,观察载药凝胶组、空白凝胶组及空白对照组缺损区内骨组织的再生情况。

1.4.2 图像采集分析及统计学分析 选取每个组织块的 5 张 HE 切片,显微数码照相系统拍摄下组织切片图像,利用 IPP 软件进行测量,计算 14 d 和 28 d 后牙周骨缺损区内新生牙槽骨的面积。然后用 SPSS 18.0 软件包进行单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织学观察

术后 14 d。空白对照组:未见新生牙槽骨或见少量新生牙槽骨、牙骨质形成,且有大量的炎症细胞浸润。空白凝胶组:缺损区内可见新生骨岛,新生骨岛周围可见成排的成骨细胞,缺损区内可见新生毛细血管,有较多的炎症细胞浸润。载药凝胶组:缺损区内可见大量新生牙槽骨,呈指状或长条状,不规则,新生骨组织内可见大量新生的毛细血管,炎症细胞浸润较轻。见图 1。

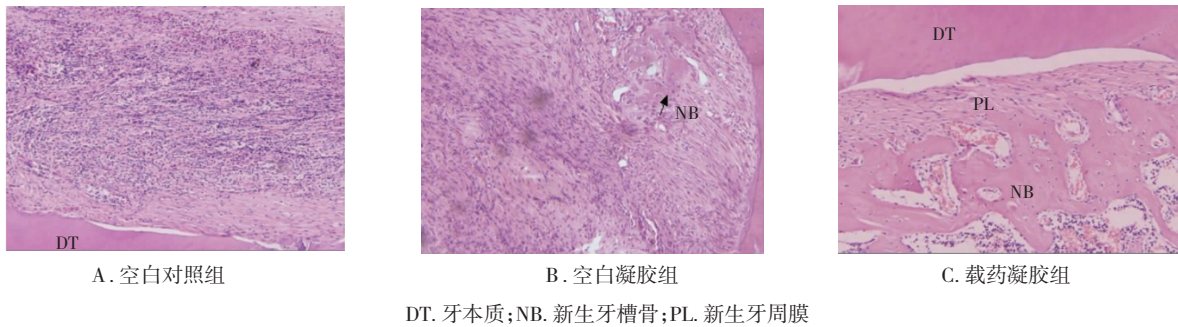


图 1 术后 14 d 各组牙周组织再生情况 ( HE, 100 × )

Fig.1 Histological image of the periodontal regeneration on 14 d postoperatively in three groups ( HE, 100 × )

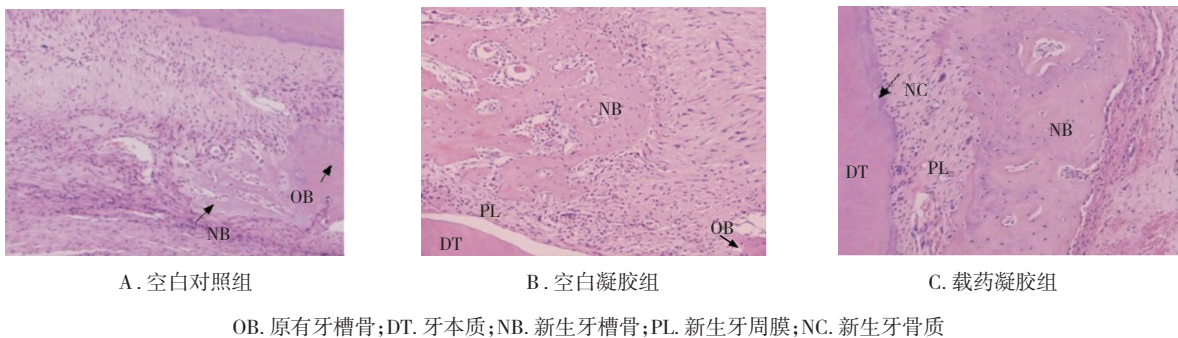


图 2 术后 28 d 各组牙周组织再生情况 ( HE, 100 × )

Fig.1 Histological image of the periodontal regeneration on 28 d postoperatively in three groups ( HE, 100 × )

术后 28 d。空白对照组:缺损边缘可见骨小梁结构,缺损区内可见散在的骨样组织,束状胶原纤维向骨样组织聚集,可见炎症细胞浸润。空白凝胶组:缺损区内可见大量新生牙槽骨,呈筛网状,有少量新生牙骨质形成。载药凝胶组:新生牙槽骨和牙骨质再生量增大,牙槽骨内可见有明显中央和板层状骨的渐趋成熟的哈弗系统,新生牙槽骨和牙骨质之间牙周膜纤维呈规则束状斜形排列,结合紧密,没有新生牙骨质的根面,牙周膜纤维较疏松。见图 2。

2.2 组织学测量结果

术后 14 d 载药凝胶组新生牙槽骨的面积明显高于空白凝胶组和空白对照组 ( $P=0.000$ ),空白凝胶组新生牙槽骨面积大于空白对照组,差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。术后 28 d 新生牙槽骨的面积较术后 14 d 明显增加 ( $P=0.000$ ),载药凝胶组明显高于其他 2 组 ( $P=0.000$ ),空白凝胶组较空白对照组新生牙槽骨面积高,差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。见表 1。

表 1 术后各组新生牙槽骨的面积 ( mm<sup>2</sup>,  $\bar{x} \pm s$  )

Tab.1 Area of new alveolar bone after surgery in each group ( mm<sup>2</sup>,  $\bar{x} \pm s$  )

组别	14 d	28 d	统计量值	P 值
空白对照组	0.041 ± 0.021	0.166 ± 0.027	$t=17.598$	0.000
空白凝胶组	0.072 ± 0.013	0.237 ± 0.039	$t=19.542$	0.000
载药凝胶组	0.159 ± 0.029	0.381 ± 0.047	$t=21.781$	0.000
F、P 值	$F=239.060, P=0.000$		$F=248.434$	0.000

3 讨论

近年来,国内外学者在中药应用于牙周病防治方面进行了大量研究,发现了许多具有抑菌杀菌、促进牙周组织再生作用的中草药<sup>[10]</sup>。骨碎补是中医骨伤科方剂中常用的主药,具有促进骨折愈合、强骨补肾的功效<sup>[11]</sup>。陈莉丽等<sup>[12]</sup>研究证实骨碎补水提液对大鼠的实验性牙槽骨吸收有明显的抑制作用,同时能够促进牙槽骨的再生。骨碎补中有效成分主要为一种黄酮类化合物-柚皮苷。骨碎补柚皮苷具有促进牙周韧带细胞增值和分化的功能<sup>[13-14]</sup>。黄连或其有效成分小檗碱具有广谱抗致病微生物的作用,对牙周致病菌的生长有强的抑制作用,同时有抗炎解毒和调节免疫力的功能<sup>[6-7,15-16]</sup>。吴益华等<sup>[17]</sup>利用黄连药膜辅助治疗慢性牙周炎,可显著提高牙周炎的治疗效果。三七自古以来就是临床治疗创伤及骨折的最常用药物,它具有活血化瘀、提高免疫力、镇静镇痛以及抗炎和抗氧化的作用<sup>[18]</sup>。三七总皂苷是三七的主要药理活性成分,秉承了“活血化瘀”的功效。

中医认为,牙周病是肝肾亏虚、气血不足所致,与五脏六腑、气血风热关系密切。骨碎补味苦,归肾、肝经,黄连味苦,归胃、肝经,三七微苦,归肝经,根



据其药性,具有相辅配对的理论基础。同时,根据中医作用互补理论,从促进牙周组织再生修复、抑制炎症反应、抗菌等多方面发挥治疗效果,3种中药相辅相成,联合作用。

壳聚糖温敏系统是一种使用方便,有望在多个领域应用的优异载药系统,近年来受到高度关注<sup>[19-21]</sup>。其主要成分是天然高分子材料壳聚糖,壳聚糖具有良好的生物相容性和生物可降解性,同时具有抑菌性、促进伤口愈合、组织再生等优良特性<sup>[22-26]</sup>。

实验性牙周缺损模型的建立有2种方式:外科手术造成的急性缺损和由菌斑、牙石等各种因素诱导的慢性缺损。由于慢性缺损与牙周炎的自然病变较为接近,因此理论上讲,采用该类模型有利于牙周再生的评估和观察。但是,由于慢性缺损的建立需要较长的时间,影响因素较多,很难保证各实验个体和实验部位具有相同水平的病变。有学者研究结果表明,慢性缺损中,修复的水平较低,且不同动物间差异较大:急性缺损中,牙周组织修复程度较高,数值相对稳定<sup>[27]</sup>。由此可见,采用慢性缺损模型评价牙周再生存在一定的局限性,故本实验采用外科手术造成急性缺损的实验模型。因术后4周为骨快速生长期,且经大量研究表明<sup>[28-29]</sup>,术后14d和28d牙周骨开窗缺损牙周再生的组织学观察取得了较好的结果,故本实验选择14d和28d作为组织学观察的周期。

本实验将载药壳聚糖温敏凝胶应用于牙周骨缺损部位,组织学观察发现,术后14d载药凝胶组炎症较空白凝胶组和空白对照组明显减轻,术后28d已无明显的炎症表现,减少了细菌及其产生的酶、毒素以及代谢产物对牙周组织的破坏,提示载药凝胶组具有抑菌抗炎的作用,为牙周组织的再生修复提供了良好的环境。本实验空白凝胶组的炎症较空白对照组轻,表明壳聚糖温敏凝胶系统有一定的抗炎抑菌的作用。

牙周治疗的目的是重建牙周支持组织。本实验的结果显示术后14d和28d载药凝胶组新生牙槽骨的面积均显著高于空白凝胶组和空白对照组,这充分说明了加载三黄补的壳聚糖温敏凝胶具有促进牙槽骨再生的作用。空白凝胶组新生牙槽骨面积大于空白对照组,提示壳聚糖温敏凝胶有促进牙周组织再生修复的作用。

本实验采用的加载了三黄补的壳聚糖温敏凝胶制作简单,使用方便,简化了手术操作的同时具

有促进牙槽骨再生和抑菌抗炎的作用。且在室温时能够保持液态,当温度升至体温(37℃)时,转变为凝胶,它易于塑形、固位,因此可以通过注射的方式放置在需要的部位。牙周炎导致的牙槽骨吸收多不规则,溶液状态的载药壳聚糖温敏凝胶可以充盈在各个角落,当其固化后,可以提供空间维持,起到引导性组织再生的作用,同时对药物具有缓释的功能。由于壳聚糖温敏凝胶的可降解性,且无毒副作用,因此无须二次手术取出植入的材料,减低了患者的痛苦,易于得到患者的认可,值得在临床上推广。

本实验结果是基于外科手术造成的急性牙周骨开窗缺损,与临床实际牙周炎造成的骨缺损情况有很大差别,为证实加载三黄补的壳聚糖温敏凝胶促进牙周组织再生的效果,还须进一步在其他牙周组织缺损模型中考察其效果。

## 参 考 文 献

- [1] Tonetti M S, D' Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(9): 911-920.
- [2] Simpson T C, Needleman I, Wild S H, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes[J]. *Australian Dental Journal*, 2010, 55(4): 472-474.
- [3] Radnai M, Pal A, Novak T, et al. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(3): 280-284.
- [4] 许彦枝, 张东妹, 王晓玲, 等. 双黄补缓释药条对实验性牙周组织再生的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2005, 30(1): 78-81.
- [5] Xu Y Z, Zhang D M, Wang X L, et al. The study of shuanghuangbu delivery device in experimental regeneration of periodontium[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2005, 30(1): 78-81.
- [6] 周铜水, 刘晓东, 周荣汉. 骨碎补对大鼠实验性骨损伤愈合的影响[J]. *中草药*, 1994, 25(5): 249-250.
- [7] Zhou T H, Liu X D, Zhou R H. Effect of Gusuibu on healing of experimental rat bone-injury[J]. *Chinese Herbal Medicine*, 1994, 25(5): 249-250.
- [8] 姜广水, 吴钦贞. 黄连提取物对牙周致病菌的抑制作用[J]. *山东医药*, 2000, 40(18): 41-42.
- [9] Jiang G S, Wu Q Z. Inhibitory effects of extract from coptis root on periodontal pathogens[J]. *Shandong Medical Journal*, 2000, 40(18): 41-42.
- [10] 黄吉燕, 朱聘倬. 三种中药对牙周致病厌氧菌抑制作用的体外实验[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(5): 62-63.
- [11] Huang J Y, Zhu P Z. Inhibitory effects of three herbs on periodontal pathogenic anaerobe in vitro[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2006, 40(5): 62-63.
- [12] 赖洪华, 盛朝辉, 吴定奇, 等. 三七跌打止痛胶囊促进骨折愈合的临床研究[J]. *广西中医学院学报*, 2008, 11(3): 26-27.
- [13] Lai H H, Sheng C H, Wu D Q, et al. Clinical study of entitled notogin-

- seng analgesic capsule promoting healing of fracture[J].Journal of Guangxi Traditional Chinese Medical University, 2008, 11(3): 26–27.
- [9] Jarry C, Chaput C, Chenite A, et al. Effects of steam sterilization on thermogelling chitosan-based gels[J]. J Biomed Mater Res, 2001, 58(1): 127–135.
- [10] 罗礼君, 束 蓉. 牙周病的中医药治疗概况和展望[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(9): 534–537.
- Luo L J, Shu R. General situation and prospect of traditional Chinese medicine therapy for periodontal disease[J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2003, 13(9): 534–537.
- [11] 陈 顺, 关延彬. 骨碎补药理作用的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7): 685–687.
- Chen S, Guan Y B. Research progress of pharmacological actions of *Drynaria fortunei*[J]. Herald of Medicine, 2006, 25(7): 685–687.
- [12] 陈莉丽, 唐 琪, 严 杰. 骨碎补提取液对实验性牙槽骨吸收疗效的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(6): 549–553.
- Chen L Q, Tang Q, Yan J. Therapeutic effect of aqueous extract from a traditional Chinese medical herb *Drynaria fortunei* on rat experimental model of alveolar bone resorption[J]. China Journal of Chinese Materia, 2004, 29(6): 549–553.
- [13] 胡其勇, 陈莉丽, 王仁飞. 骨碎补柚皮苷对人牙周韧带细胞增殖和成骨分化潜能的影响[J]. 浙江大学学报, 2010, 39(1): 79–83.
- Hu Q Y, Chen L L, Wang R F. Traditional Chinese medicine *Drynaria fortunei* J. Smith naringin promotes proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells[J]. Journal of Zhejiang University, 2010, 39(1): 79–83.
- [14] 蒋俊强, 丁 一, 李小玉, 等. 骨碎补柚皮苷对人牙周膜细胞增殖、碱性磷酸酶活性影响的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(5): 538–541.
- Jiang J Q, Ding Y, Li X Y, et al. Effects of *Drynaria fortunei* naringin on proliferation, alkaline phosphatase activity of human periodontal ligament cells[J]. West China Journal of Stomatology, 2009, 27(5): 538–541.
- [15] Liu F, Ng T B. Antioxidative and free radical scavenging activities of selected medicinal herbs[J]. Life Sci, 2000, 66(8): 725–735.
- [16] 耿东升, 刘 发, 刘学彬, 等. 硫酸黄连素对免疫系统的影响[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 536–539.
- Geng D S, Liu F, Liu X B, et al. Effects of berberine sulphate on immune system[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 1996, 12(6): 536–539.
- [17] 吴益华, 姜广水, 张世周, 等. 黄连水提取物药膜辅助治疗慢性牙周炎的疗效评价[J]. 上海口腔医学, 2004, 13(4): 252–255.
- Wu Y H, Jiang G S, Zhang S Z, et al. The clinical study on the adjunctive effects of aqueous extract from coptis root for the treatment of chronic periodontitis[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2004, 13(4): 252–255.
- [18] 冯陆冰, 潘西芬, 孙泽玲. 三七的药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2008, 11(10): 1185–1187.
- Feng L B, Pan X F, Sun Z L. Research progress of pharmacological actions of *Notoginseng*[J]. China Pharmacist, 2008, 11(10): 1185–1187.
- [19] Chenite A, Chaput C, Wang D, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ[J]. Biomaterials, 2000, 21(21): 2155–2161.
- [20] Berger J, Reist M, Chenite A, et al. Pseudo-thermosetting chitosan hydrogels for biomedical application[J]. Int J Pharm, 2005, 288(2): 197–206.
- [21] 马志伟, 张勇杰, 吴织芬, 等. 缓释骨形态发生蛋白-2 的壳聚糖温敏凝胶促进牙周组织再生的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(1): 23–26.
- Ma Z W, Zhang Y J, Wu Z F, et al. A study on the effect of the chitosan thermosensitive hydrogel loading recombinant human bone morphogenetic protein-2 on repairing periodontal defects[J]. West China Journal of Stomatology, 2008, 26(1): 23–26.
- [22] Molinaro G, Leroux J C, Damas J, et al. Biocompatibility of thermosensitive chitosan-based hydrogels: an in vivo experimental approach to injectable biomaterials[J]. Biomaterials, 2002, 23(13): 2717–2722.
- [23] Kim I Y, Seo S J, Moon H S, et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications[J]. Biotechnol Adv, 2008, 26(1): 1–21.
- [24] Jumaa M, Furkert F H, Muller B W. A new lipid emulsion formulation with high antimicrobial efficacy using chitosan[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 53(1): 115–123.
- [25] 吉秋霞, 邓 婧, 于新波, 等. 壳聚糖基温敏水凝胶对牙周常见致病菌的抑制作用[J]. 上海口腔医学, 2009, 18(4): 397–400.
- Ji Q X, Deng J, Yu X B, et al. An in vitro evaluation of the antibacterial activity of chitosan-based thermosensitive hydrogel against periodontal pathogens[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2009, 18(4): 397–400.
- [26] Boynuegri D, Ozcan G, Senel S, et al. Clinical and radiographic evaluations of chitosan gel in periodontal intraosseous defects: a pilot study[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 90(1): 461–466.
- [27] Saito E, Saito A, Kawanami M. Favorable healing following space creation in rhBMP-2-induced periodontal regeneration of horizontal circumferential defects in dogs with experimental periodontitis[J]. J Periodontol, 2003, 74(12): 1808–1815.
- [28] 王 建, 刘宗霞, 王 鹏, 等. 细胞外基质磷酸糖蛋白在大鼠牙周组织缺损愈合过程中的表达[J]. 牙体牙髓牙周病学, 2011, 21(5): 259–262.
- Wang J, Liu Z X, Wang P, et al. Expression of matrix extracellular phosphoglycoprotein in periodontal wound healing[J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2011, 21(5): 259–262.
- [29] Huang K K, Shen C, Chiang C Y, et al. Effects of bone morphogenetic protein-6 on periodontal wound healing in a fenestration defect of rats[J]. J Periodontol, 2005, 40(1): 1–10.

(责任编辑: 冉明会)