

釉质基质蛋白及其衍生物在口腔多学科中应用综述

王泰棋 姚月 戚孟春 (通讯作者)

华北理工大学口腔医学院 唐山 063210

【摘要】：本文综述讨论了牙釉质基质蛋白 (EMP) 和其衍生物 (EMD) 在口腔领域的作用与证据。总体来看, EMD 可促进获得牙周附着和减小牙周袋深, 并且其与牙周组织再生还存在着一定的联系。机制上看, EMD 兼具促血管生成、促成纤维细胞/成骨相关分化与早期炎症控制等相关效应。在牙体牙髓与正畸根吸收和种植软组织管理等场景中 EMD 亦显示出协同或潜在应用价值。综合来看, EMD 在口腔中多学科领域有着不错的可发展前景。

【关键词】：釉基质蛋白; Emdogain; 再生; 根吸收

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.073

釉基质蛋白 (EMP) 是一类在牙胚发育过程中由上皮根鞘分泌的蛋白质, 主要包括釉原蛋白 (amelogenin, Am)、釉丛蛋白、釉鞘蛋白及一些非牙釉蛋白成分。特别是釉原蛋白, 占 EMP 总蛋白含量的 90%, 已被证实是促进牙周组织再生的关键活性成分^{[1][2]}。虽然其他非牙釉蛋白在 EMP 中的比例较低, 但它们在矿化晶体成核及信号传导过程中起着重要作用^[3]。EMP 最早由 Lindskog 在 1982 年发现, 并首次观察到其在牙根表面的沉积, 进而提出其可能在牙骨质形成过程中发挥作用^[4]。随后, Slavkin 等通过动物实验确认了这一假设, 证明 EMP 是由上皮根鞘细胞分泌的, 并与牙骨质形成存在密切的联系^[5]。基于这一发现, EMP 及其衍生物釉基质蛋白衍生物 (EMD) 逐渐成为牙科再生医学的重要研究对象。EMD 是从动物牙胚, 特别是猪牙胚中提取的 EMP 混合物, 经过载体处理后开发成可用于临床的生物制剂, 如瑞典 Biora 公司生产的 Emdogain®, 该产品已广泛应用于治疗牙周组织缺损, 如垂直骨缺损、根分叉病变和牙龈退缩等^{[6][7]}。EMD 通过其主要成分釉原蛋白的作用, 能够促进牙周膜、牙槽骨及牙龈附着组织的再生, 展示出显著的临床疗效^[8]。

除了在牙周组织再生之外, EMP 及其衍生物分别在牙髓再生、牙根吸收及创伤愈合等领域的潜力也受到广泛的关注。随着研究的不断深入, EMP 的临床应用领域和应用技术预计也将继续扩展, 尤其是在牙齿再生和创伤愈合的研究与治疗中发挥更大的作用。

1 牙体牙髓上的应用

1.1 盖髓剂的辅助

Dev Veer Vikram Singh^[9]等研究了用氢氧化钙 (CH)、三氧化矿物质聚集体 (MTA)、Biodentine (BD) 和 Emdogain (EMD) 作为盖髓剂进行部分活髓术保存术的效果。研究者找到了年龄在 15 至 45 岁之间的患者, 他们的临床诊断为可逆性牙髓炎。这 110 颗恒牙为磨牙和正常的根尖周组织, 并将其随机分配到 CH、MTA、BD 和 EMD 这四组中。在牙髓暴露后, 切除 2 毫米表面炎症的冠部牙髓组织, 并放置四组相应的盖牙材料。其中 EMD 组做法较为特殊: EMD (30 mg/mL, 小滴量

涂覆暴露创面约 1 min), 随后在 EMD 上覆 MTA 以封盖稳定。其余组各自只用对应材料覆盖。在 1、3、6 和 12 个月时进行评估。结果表明 Emdogain 部分活髓切断术后的术后疼痛和抗炎药物摄入量与其他三种封盖剂相比存在显著差异。四种封盖剂的临床和放射学性能均未观察到差异。EMD 在下垫, 上用 MTA 封顶能显著降低早期术后痛与用药量, 可作为部分活髓切断的有效且患者友好型盖髓的选择。

1.2 牙髓血运重建

牙髓血运重建^[10]是指在充分根管消毒并尽量保留根尖乳头区干细胞的前提下, 轻度刺激根尖出血, 使富含生长因子的血凝块充满根管, 作为天然三维支架; 随后使根尖周干细胞进入管腔并分化为成骨细胞、牙髓样细胞与牙本质样细胞, 营造有利于细胞增殖与分化的微环境, 最终重建牙髓组织并推动未完成根继续发育。目前普遍认为, 血运重建的机制与牙髓干细胞 (dental pulp stem cell, DPSC) 的作用密切相关, 其中根尖乳头干细胞 (stem cells from apical papilla, SCAP) 被认为是关键的作用细胞^[11]。Ji-Young Yune^[12]等探讨了 Emdogain 凝胶与 DPSC 联合应用时, 配合三氧化矿物质聚集体 (MTA) 和水硬硅酸钙水泥的成骨和牙本质形成潜力。研究发现, Emdogain 的额外加入提高了细胞活力, 提高了牙本质形成的标志物的增加, 并提高了成骨基因的表达。Elham Khoshbin^[13]等人讨论了钙水泥 (Calcium-Enriched Mixture Cement, CEMC) 和 Emdogain 在人类根尖牙髓干细胞 (SCAP) 增殖和分化中的影响, 比较了这两种材料及其组合 (CEM/EMD) 对 SCAP 的影响。研究发现, CEM 水泥、EMD 以及两者联合使用均能显著促进 SCAP 的增殖和成牙本质/成骨分化, 尤其是 CEM/ Emdogain 组合, 其效果显著高于单独使用 CEM 水泥或 EMD。这两项细胞实验说明 Emdogain 与其他材料联合应用于牙髓血运重建, 有可能更好地提高牙髓血运重建治疗的效果。

Neidy S Corredor Gerber^[14]报道的一例以细胞外基质蛋白 (EMP) 为支架的牙髓血运重建治疗有外伤史和慢性根尖周炎史的根尖未成熟的上颌侧切牙的病例, 并追踪六年。在 3 个月和 72 个月时, 临床和影像学分析表明所提出的技术在短期和

长期取得了成功。Karime Tavares Lima da Silva^[15]等同样报道了与牙髓血运重建相关的三个病例，且三位患者都为年轻恒牙根尖未闭合。所有患者均按照相同的治疗方案进行治疗，使用EMD作为支架，并结合矿物三氧化物聚集体（MTA）进行治疗。治疗包括两次就诊，第一次进行根管清理和预备，第二次则通过诱导出血、应用EMD并覆盖MTA进行根尖封闭和治疗。研究表明，EMD作为再生牙髓治疗中的支架可能具有显著的临床应用价值。24个月的随访结果显示，所有病例均有良好的临床和X线结果，包括根尖闭合、根壁增厚、根长延长等。

此病例系列表明，Emdogain作为再生牙髓治疗中的支架材料，能够有效促进牙髓组织的再生，特别是在根尖闭合、根壁增厚和根长延长方面具有显著效果。但可能需要进一步进行Emdogain的大量临床实验和与其他牙髓再生治疗中的支架做对比实验，才能进一步确定其作用。

2 在牙周组织的应用

2.1 牙周手术治疗的辅助治疗

釉基质蛋白作为牙周手术治疗后的辅助治疗手段，在恢复附着丧失以及减少探针深度上有着一定的效果，并在一定程度上，改善了骨缺损。

M Silvestri^[16]等比较3种不同外科手术治疗骨下缺损的疗效：使用Widman改良皮瓣和牙釉质基质衍生物、不可吸收膜的引导组织再生。研究者在牙周基础治疗后，牙釉质基质衍生物与聚四氟乙烯不可吸收膜组采用相同的切口与全厚瓣设计，而对照组采用Widman改良皮瓣进行牙周手术。结果发现Widman改良皮瓣手术相比，Emdogain（牙釉质基质衍生物）和聚四氟乙烯不可吸收膜组治疗在一年后的附着丧失的减少和探针深度的表现中显示出显著更好的结果。并且Emdogain组的牙龈退缩率更少。Camargo PM^[17]研究了评估单独牙周开放式翻瓣手术，对比手术后使用牙釉质基质蛋白与多孔牛骨矿物质在治疗人类骨内缺损方面的有效性。在牙周基础治疗后筛选了仍需要牙周手术治疗的病历，及24对骨内缺损进行牙周手术治疗，采用唇侧切口翻瓣设计，并在6个月后重新进入。实验组在牙周手术治疗后，缺损区域用釉基质蛋白处理并移植孔牛骨矿物质。对照组仅用做牙周手术治疗。研究中评估的主要结果是牙周袋深度、临床附着水平和缺损骨填充的变化。这项研究的结果表明，牙周手术后六个月将釉基质蛋白和多孔牛骨矿物结合作为治疗骨内缺陷的再生技术在统计学和临床上比单纯的牙周翻瓣术获得更有利的结果。

骨替代材料是否应用EMD联用？骨替代材料的主要作用为、为凝血块提供支架并提升其稳定性；支撑并维持再生空间，帮助EMP发挥促牙周组织再生的生物学效应，同时避免创面塌陷。林智恺^[18]等学者总结认为当PD>6mm且骨内缺损深度≥3mm时，宜采用含EMP的再生术式。若缺损壁较为完整（如

三壁缺损、环形缺损），单用EMP通常即可；若为开口性缺损（仅一壁或两壁），更推荐EMP+骨替代材料的联合方案。釉基质蛋白在牙周组织的应用。

2.2 牙周软组织

EMD除了在上述牙体牙髓的应用外，其在牙周软组织愈合上有一定功效。Jan L Wennström^[19]等在牙周基础治疗时，应用了安慰剂与EMD作为对比，分析了临床手段评估牙釉质基质蛋白对牙周基础治疗产生的软组织伤口愈合的影响效果。把牙周袋闭合、牙周袋探查后无出血、牙龈炎症迹象和视觉模拟量表对治疗后不适程度进行评分这四种方式作为评定指标。结果发现EMD更占优势，他的局部应用于牙周袋可促进牙周软组织伤口的早期愈合。这种优势可能与EMD可增强PDL与牙龈成纤维细胞的ALP活性并促使其释放TGF-β1相关^[20]。此外，EMD的促血管生成作用同样不容忽视。Stephen K.Harrel^[21]等人采用鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）体内模型证实，EMD能上调VEGF表达并增强与血管生成相关的细胞反应。由此推断，EMD的促血管效应很可能是其加速牙周软组织早期愈合的机制之一。

3 种植相关

3.1 辅助治疗种植体周围炎

EMD已被证明可以促进牙周组织再生、修复受损的骨组织并抑制进一步的骨吸收。由于牙周炎与种植体周围炎部分相似机理，EMD投入到越来越多的种植体周围炎的研究中。近期研究证实^[22]，组合的在手术干预期间用EMD治疗种植体周围炎，三年种植体存活率为100%，五年存活率为85%。手术期间辅助使用EMD与种植体存活率呈正相关；然而，有必要通过更多样品的研究进行进一步验证。另一项研究为EMD在种植体周围炎手术治疗中的应用的病例表明，在外科手术过程中使用EMD与受种植体周围炎影响的种植体的显著高存活率相关。此外，术后探针深度有统计学意义的改善，伴随着BOP（Bleeding on Probing）的降低^[23]。

3.2 检测种植体周围炎

种植体周围炎的进展比牙龈炎更快并且范围也更大^[24]。因此，在检测种植体周围疾病的早期迹象对于防止病情恶化至关重要^[25]。然而与牙龈组织相比，种植体周围组织不太可能出现明显的炎症迹象^[26]。Naomichi Yaita^[27]等^[27]用两种人源内皮细胞做体外实验：围种植黏膜来源内皮细胞（ARMEC）和牙周膜来源内皮细胞（PDLEC）。给这两种细胞加上P.gingivalis的脂多糖（LPS）（1μg/mL）模拟感染，在此基础上加或不加EMD，来观察白介素-8（interleukin-8:IL-8），粘附分子（intercellular adhesion molecule-1:ICAM-1），紧密连接蛋白基因（zonula occludens-1:ZO-1 and Occludin）和跨内皮电阻（transendothelial electrical resistance: TEER）的变化情况。结果发现，EMD与

LPS 叠加时,会把(IL-8、ICAM-1)的表达提高,同时使 TEER 下降、ZO-1/Occludin 下降。因此从临床角度看,在种植治疗后的复诊随访中将牙釉质基质衍生物(EMD)应用于种植体周围牙龈,可作为在种植体周黏膜建立免疫刺激机制的一种方法。这种方式可能激活免疫反应,并有助于早期发现种植体周黏膜炎。

4 正畸牙根吸收

正畸治疗期间可能会发生不同程度的牙根吸收,这也被称为正畸诱导的牙根吸收在某些情况下,正畸诱导的牙根吸收甚至可能损害正畸治疗的治疗结果^[28]。如何预防正畸带来的牙根吸收成了临床医生的难题。Qin Hu^[29]等在大鼠正畸诱导牙根吸收模型中,研究者在施加 100 g 牵引力 14 天并卸下牵引力后,在病变根周每 3 天行局部注射 EMD (Emdogain),比较与 PBS 对照在 14 天修复期内的差异。Mciro CT 显示,EMD 组的根吸

收腔体体积显著更小、修复量更大;同时 EMD 组牙槽骨的骨小梁厚度和骨体积分数升幅更高,提示牙槽骨微结构重建更积极。组织学见 EMD 组根面光整、PDL 纤维排列更规则;免疫组化显示 BMP-2 与 BSP 表达上调,而 OPG/RANKL 与 TRAP+ 破骨细胞数与对照无差异。结论为:EMD 能增强正畸诱导的牙根吸收的早期修复,其作用或与促骨/促牙骨质形成相关信号(BMP-2、BSP)上调有关。

5 总结与展望

EMD 兼具“促附着—促血管—促愈合”的多重优势,是可复制的口腔再生工具:三壁骨袋型骨缺损以单用为先,一壁骨袋或二壁骨袋则与骨替代材料联用更显优势。未来需通过大量的体内体外实验去证实完善在牙髓再生、正畸并发症和种植软组织维护中的临床路径。

参考文献:

- [1] Menicanin D,Hynes K,Han J,Gronthos S,Bartold PM.Cementum and Periodontal Ligament Regeneration.Adv Exp Med Biol.2015; 881:207-36.
- [2] Slavkin HC,Bessem C,Fincham AG,Bringas P Jr,Santos V,Snead ML,Zeichner-David M.Human and mouse cementum proteins immunologically related to enamel proteins.Biochim Biophys Acta.1989 Apr 25;991(1):12-8.
- [3] Lyngstadaas SP,Wohlfahrt JC,Brookes SJ,Paine ML,Snead ML,Reseland JE.Enamel matrix proteins;old molecules for new applications. Orthod Craniofac Res.2009 Aug;12(3):243-53.
- [4] Koop R,Merheb J,Quirynen M.Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy:a systematic review.J Periodontol.2012 Jun;83(6):707-20.
- [5] KulakauskienėR,Aukštakalnis R,ŠadzevičienėR.Enamel matrix derivate induces periodontal regeneration by activating growth factors:A review.Stomatologija.2020;22(2):49-53.PMID:33245062.
- [6] 王爽,丰培勋,陈悦,等.釉基质蛋白衍生物对人牙周膜干细胞分化、增殖的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(23):3716-3722.
- [7] 温玉洁,冯馨仪,葛颂.釉基质蛋白对牙及牙周组织再生的研究进展[J].2016,26(6):390-391.
- [8] Rathva VJ.Enamel matrix protein derivatives:role in periodontal regeneration.Clin Cosmet Investig Dent.2011 Dec 1;3:79-92.
- [9] Singh DVV,Taneja S,Fatima S.Comparative evaluation of treatment outcome of partial pulpotomy using different agents in permanent teeth-a randomized controlled trial.Clin Oral Investig.2023 Sep;27(9):5171-5180.
- [10] 黄定明,杨懋彬,周学东.牙髓再生治疗的临床操作管理及疗效评价[J].中华口腔医学杂志,2019,54(9):584-590.
- [11] Devillard R,Rémy M,Kalisky J,Bourget JM,Kérourédan O,Siadous R,Bareille R,Amédée-Vilamitjana J,Chassande O,Fricain JC.In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics.Int Endod J.2017 Jan;50(1):48-57.
- [12] Yune JY,Lee D,Kim SY.The Combined Effects of Hydraulic Calcium Silicate Cement and Enamel Matrix Derivative Regarding Osteogenic and Dentinogenic Differentiation on Human Dental Pulp Stem Cells.Materials(Basel).2023 May 26;16(11):4003.
- [13] Khoshbin E,Ghasemi L,Najafi R,Karkehabadi H.Effects of CEM cement and emdogain on proliferation and differentiation of human stem cells from the apical papilla:a comparative in vitro study.Biotechnol Lett.2023 Jan;45(1):69-81.
- [14] Corredor Gerber NS,Coelho BS,Deliberador TM,Junior DR,Baratto-Filho F,Florez FL,Zielak JC,Leonardi DP.Six-Year Follow-Up of Immature Tooth Revascularization With Enamel Matrix Proteins.Compend Contin Educ Dent.2018 Jul/Aug;39(7):e9-e12.PMID:30020797.
- [15] da Silva KTL,Ferreira MC,Grazziotin-Soares R,Dourado LG,de Castro Rizzi Maia C,da Silva GR,Carvalho CN.Regenerative

endodontic procedure using Emdogain:a case series.J Med Case Rep.2025 May 2;19(1):205.

[16] Silvestri M,Ricci G,Rasperini G,Sartori S,Cattaneo V.Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap.A pilot study.J Clin Periodontol.2000 Aug; 27(8):603-10.

[17] Camargo PM,Lekovic V,Weinlaender M,Vasilic N,Kenney EB,Madzarevic M.The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans.J Clin Periodontol.2001 Nov; 28(11):1016-22.

[18] 束蓉,林智恺.釉基质蛋白促进牙周组织再生作用的再认识[J].中华口腔医学杂志,2023,58(7):621-627.

[19] Wennström JL,Lindhe J.Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region.J Clin Periodontol.2002 Jan;29(1):9-14.

[20] Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor beta1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. J Periodontol. 2000 Jan; 71(1): 31-43.

[21] Kauvar AS, Thoma DS, Carnes DL, Cochran DL. In vivo angiogenic activity of enamel matrix derivative. J Periodontol. 2010 Aug; 81(8): 1196-201.

[22] Ished C, Svenson B, Lundberg P, Holmlund A. Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. J Clin Periodontol. 2018 Jun; 45(6): 744-753.

[23] Wilson TG Jr, Harrel SK, Nunn ME. The Use of Enamel Matrix Derivative during Surgical Therapy for Peri-Implantitis: A Case Series. Dent J (Basel). 2023 Dec 30; 12(1): 11.

[24] Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. J Clin Periodontol. 2018 Jun; 45 Suppl 20: S246-S266.

[25] Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. Clin Oral Implants Res. 1992 Sep; 3(3): 99-103.

[26] Romandini M, Lima C, Pedrinaci I, Araoz A, Costanza Soldini M, Sanz M. Clinical signs, symptoms, perceptions, and impact on quality of life in patients suffering from peri-implant diseases: a university-representative cross-sectional study. Clin Oral Implants Res. 2021 Jan; 32(1): 100-111.

[27] Yaita N, Maruyama K, Hiroyasu K, Sato S. Immunogenic effects of enamel matrix derivative on human alveolar ridge mucosa-derived vascular endothelial cells under lipopolysaccharide stimulation. Odontology. 2025 Jan; 113(1): 180-190.

[28] Weltman B, Vig KW, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: a systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010 Apr; 137(4): 462-76; discussion 12A.

[29] Hu Q, Zhou J, Xu X, Dai H. Correction to: Effect of EMD on the orthodontically induced root resorption repair process in rats. J Orofac Orthop. 2022 May; 83(3): 221. English.