

- 2021,15(4):269-272.
- [5]刘含若,白玮玲,夏子尧,等. lncRNA BANCER在晶体上皮细胞上皮-间质转化,增殖、凋亡及自噬的作用[J].现代生物医学进展, 2020,20(17):3243-3247,3216.
- [6]杨晓静,孟玮,徐宏俊,等. 长链非编码BANCER通过激活Wnt/ β -catenin信号通路调控黑色素瘤细胞迁移和侵袭行为[J].中国免疫学杂志, 2018,34(1):50-54,59.
- [7]Zhang Y, Chen Y, Zhang L, et al. lncRNA CLRN1-AS1 reduces adhesion ability of human trophoblasts via CXCL10/CXCL11[J]. Placenta, 2023,7(140):47-59.
- [8]王晨超. 趋化因子CXCL11/I-TAC和CCL22/MDC在病理性瘢痕中的表达[D].沈阳:中国医科大学,2008.
- [9]唐玉婷,贺茜,万瑀,等. 紫草素调控MicroRNA-382-5p抑制人增生性瘢痕成纤维细胞纤维化[J]. 中国组织工程研究, 2023,27(35):5642-5648.
- [10]Venugopal H, Hanna A, Humeres C, et al. Properties and functions of fibroblasts and myofibroblasts in myocardial infarction[J]. Cells, 2022,11(9):1386.
- [11]马松林,徐丹,王剑,等. 长链非编码RNABANCER在胃癌细胞中的表达变化及对AGS细胞增殖、迁移能力的影响[J].山东医药, 2018,58(23):36-38.
- [12]周晟. miR-21调节NF- κ B信号通路对瘢痕成纤维细胞增殖及凋亡的影响[J].浙江实用医学, 2020,25(6):442-445.
- [13]李鹏程,向雪宝,何楠,等. MIF通过调控ERK/MAPK及TGF- β_1 /Smads通路影响瘢痕成纤维细胞活力和凋亡[J].中国病理生理杂志, 2021,37(6):1067-1075.
- [14]Richtig G, Ehall B, Richtig E, et al. Function and clinical implications of long non-coding RNAs in melanoma[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(4):715.
- [15]林宇静. 细胞周期调控系统CyclinD1-CDK4/CDK6-p21在皮肤病理性瘢痕和瘢痕癌中的作用[D].贵州:遵义医学院, 2013.
- [16]He T, Bai X, Jing J, et al. Notch signal deficiency alleviates hypertrophic scar formation after wound healing through the inhibition of inflammation[J]. Arch Biochem Biophys, 2020,682:108286.
- [17]Dong Y, Lv D, Zhao Z, et al. Lycorine inhibits hypertrophic scar formation by inducing ROS-mediated apoptosis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022,10:892015.
- [18]Li L, Han W, Chen Y, et al. MiR-3613-3p inhibits hypertrophic scar formation by down-regulating arginine and glutamate-rich 1[J]. Mol Cell Biochem, 2021,476(2):1025-1036.
- [19]苏江维,余慧,杜坤,等. Notch1表达下调抑制病理性瘢痕成纤维细胞增殖并诱导其凋亡[J].基础医学与临床, 2020,40(3):328-333.
- [20]Cai B, Zheng Y, Ma S, et al. BANCER contributes to the growth and invasion of melanoma by functioning as a competing endogenous RNA to upregulate Notch2 expression by sponging miR204[J]. Int J Oncol, 2017,51(6):1941-1951.

[收稿日期]2024-01-11

本文引用格式: 孙伟晶,韩德志,李世杰,等. BANCER在增生性瘢痕中的表达及其作用机制[J].中国美容医学,2025,34(6):1-6.

· 论 著 ·

低强度脉冲超声联合BMP9修饰的BMSCs对大鼠牙槽骨缺损修复效果的研究

林利荣, 李振兴

(石家庄医学高等专科学校 河北 石家庄 050000)

[摘要]目的: 探讨低强度脉冲超声(Low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)联合骨形成蛋白9(Bone morphogenetic protein 9, BMP9)修饰的骨髓间充质干细胞(Bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)对牙槽骨缺损的修复作用。方法: 在大鼠上颌第一磨牙近中区造成牙周骨缺损构建牙槽骨缺损大鼠模型, 将45只大鼠随机平均分为5组, 每组9只, 即正常组、对照组、超声治疗组、细胞治疗组、联合治疗组。通过CT扫描评价大鼠牙槽骨再生, 通过HE染色、Masson染色和免疫组织化学染色观察大鼠骨缺损修复程度。利用生物发光成像在体内追踪BMSCs。结果: 微型CT结果显示, 与对照组相比, 超声治疗组, 细胞治疗组, 联合治疗组促进了更多的新骨形成、BV、Tb.N增加、Tb.Sp降低, 其中联合治疗组的新骨形成率明显增加($P < 0.05$); HE染色和Masson染色结果显示, 在三组治疗组中, 均可以观察到结缔组织、新血管形成和钙沉积物, 联合治疗组中更明显; 免疫组化染色结果显示, 在三组治疗组中, 联合治疗组COL-I和骨桥蛋白表达增高更明显。生物发光显像显示LIPUS联合BMP9修饰的BMSCs组的荧光信号明显多于其他组, 有较多的BMSCs定植于牙槽骨缺损区。结论: LIPUS联合BMP9修饰的BMSCs可以促进牙槽骨再生, 对牙槽骨缺损修复的效果更好。

[关键词]低强度脉冲超声(LIPUS); 骨形成蛋白9(BMP9); 骨髓间充质干细胞(BMSCs); 牙槽骨修复; 联合作用

[中图分类号]R781.42 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)06-0006-05

通信作者: 李振兴, 主治医师; 主要研究方向为口腔医学。E-mail: 317206988@qq.com

第一作者: 林利荣, 主治医师; 主要研究方向为口腔医学。E-mail: leaudeau08@21cn.com

Study on the Repair Effect of LIPUS Combined with BMP9 Modified BMSCs on Alveolar Bone Defects in Rats

LIN Lirong, LI Zhenxing

(Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

Abstract: Objective Exploring the repair effect of LIPUS combined with Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) modified Bone marrow derived mesenchymal stem cells (BMSCs) on alveolar bone defects. **Methods** A rat model of alveolar bone defect was constructed by creating periodontal bone defects in the mesial area of the first maxillary molar in rats. 45 rats were randomly divided into 5 groups, with 9 rats in each group, namely the normal group, control group, beyond treatment group, cell therapy group, combination therapy group. Eight weeks after surgery, the rats were euthanized and samples were collected. Evaluate alveolar bone regeneration in rats using CT, and the degree of bone defect repair was observed using HE staining, Masson staining, and immunohistochemical staining. BMSCs were tracked in vivo using bioluminescence imaging. **Results** The micro CT results showed that compared with the control group, the treatment group, cell therapy group, and combination therapy group promoted more new bone formation, BV, and Tb N increases, Tb Sp decreased, with a significant increase in new bone formation rate in the combination treatment group ($P < 0.05$). The results of HE staining and Masson staining showed that in all three treatment groups, connective tissue, neovascularization, and calcium deposition were observed, with a more pronounced effect in the combination treatment group. The immunohistochemical staining results showed that among the three treatment groups, the combined treatment group had a more significant increase in COL-I and osteopontin expression. Bioluminescence imaging showed that the fluorescence signal of the LIPUS combined with BMP9 modified BMSCs group was significantly higher than that of the other groups, and more BMSCs were implanted in the alveolar bone defect area. **Conclusion** Lipus combined with BMP9 modified BMSCs can promote alveolar bone regeneration and have a better effect on repairing alveolar bone defects.

Key words: low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS); bone morphogenetic protein 9 (BMP9); bone marrow derived mesenchymal stem cells (bmscs); alveolar bone repair; combined effect

牙周炎是人类最常见的口腔疾病之一，牙槽骨再生是牙周炎治疗中的关键问题^[1]。骨髓间充质干细胞（BMSCs）是维持骨代谢的主要细胞。BMSCs表现出多系分化能力，包括软骨细胞和成骨细胞，其可通过迁移到骨损伤部位对骨缺损进行修复^[2]。目前BMSCs已广泛应用于组织修复和再生医学^[3-4]。基于BMSCs的治疗，在促进牙槽骨和牙周组织再生方面是有效和安全的^[5-7]。骨形态发生蛋白（BMPs）在骨骼发育和骨形成过程中，具有介导促进间充质BMSCs向成骨细胞分化的作用^[8]。骨形成蛋白9（BMP9）是BMPs家族成员之一，在促进成骨分化和骨形成方面发挥着重要作用^[9]。BMP9作为最有效的成骨因子之一，是一种很有前途的骨组织工程细胞因子^[10]。

低强度脉冲超声（LIPUS）是一种非侵入性治疗性超声，已被美国食品药品监督管理局（Food and drug administration, FDA）批准用于治疗骨折愈合和骨不连^[11]。LIPUS治疗可促进新牙槽骨的形成，加速牙周组织的重建^[12-13]。当LIPUS与基于BMSCs的治疗相结合时，促进骨髓损伤的更好的功能恢复^[14-15]。研究发现LIPUS可以增强骨折愈合过程中BMSCs的归巢^[16]。近年来，已有研究报道通过诱导BMSCs归巢进而参与组织的修复和再生^[17-18]。然而，目前关于LIPUS对BMSCs归巢到牙周组织损伤部位的影响尚未阐明。本研究在大鼠体内建立了牙槽骨缺损模型，通过BMSCs静脉

注射，下颌骨暴露于LIPUS治疗，探究BMP9修饰的BMSCs联合 LIPUS治疗对牙槽骨缺损的修复效果和作用机制，为临床上应用BMSCs修复牙槽骨缺损提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物：45只6周龄雄性[体重（180±20）g]Sprague Dawley大鼠购自南通大禹生物技术有限公司（China）[许可证号：SYXK（苏）2022-0009]。本研究经石家庄医学高等专科学校动物伦理委员会批准（批准号：20220014）。

1.2 细胞培养：处死两个月大的大鼠以获得胫骨^[17]。然后用PBS洗涤胫骨，冲洗出骨髓，然后悬浮于含有10%胎牛血清（FBS；Hyclone）、100 U/ml青霉素和100 mg/ml链霉素（Hyclone）。第3~5代BMSCs用于以下研究。

1.3 Ad-BMP9转染及形态学观察：取铺满瓶底的第3代BMSCs，倒掉原培养液，PBS清洗两遍倒掉，加入1 ml 0.25%胰酶，37℃下消化约1 min，镜下观察大部分细胞缩小变圆，即可加入3 ml培养基终止消化，巴氏管吹打细胞，使细胞完全脱落，将细胞悬液转移至离心管内，1000 r/min，离心3 min，倒掉上清液，加入培养基3 ml，吹打细胞制悬，将细胞悬液转移至T-25培养瓶内，补足培养基至4.5 ml，镜下观察细胞80%~90%已伸展贴壁时，加入Ad-BMP9病毒原液5 μ l，轻轻振荡混匀，37℃，5%CO₂孵箱中培养，8 h后更换新鲜成骨诱导培养基，

对照组加入Ad-GFP 5 μ l, 空白对照组加入5 μ l PBS。分别在24 h、48 h镜下观察荧光表达情况, 连续培养7 d。每日在倒置相差显微镜下观察细胞形态和状态, 并记录。

1.4 BMSCs的分化

1.4.1 成脂分化: 将补充有10%FBS、1 mM地塞米松、10 mM胰岛素、200 mM吡哆美辛和0.5 mM IBMX (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 用作诱导介质。每3 d更新培养基, 持续1周。然后将细胞用油红O (Solarbio, Beijing, China) 染色并进行显微镜检查。

1.4.2 成骨分化: 将补充有10%FBS、50 μ g/ml抗坏血酸 (Sigma, St. Louis, MO, USA)、100 nM地塞米松 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 和5 mM L-甘油磷酸盐 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 用于诱导细胞分化。每3天更换培养基。3周后, 将细胞用茜素红 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 染色。

1.5 细胞标记: 为了在体内追踪BMSCs, 用荧光素酶和EGFP蛋白标记BMSCs (将 1×10^5 个BMSCs接种于24孔培养板中)。用5 μ /ml聚凝胺转染pLenti-CMV-EGFP-连接子-Luc-PGK-Puro慢病毒 (购自0BiO technology, Shanghai, China) 24 h, 并通过嘌呤霉素选择。然后使用倒置荧光显微镜 (Olympus, Japan) 检测转染。

1.6 模型构建和干预方法: 大鼠腹腔注射35 mg/kg戊巴比妥钠麻醉。在无菌环境下, 在上颌第一磨牙的近中区域上手术创建牙周骨缺损^[12-13]。具体操作如下: ①在上颌第一磨牙的近中区域和龈沟上制作缓解切口, 并且用骨膜分离器分离骨膜。②在盐水冲洗下通过手钻以低速 (≤ 1500 rpm) 去除骨组织。③在形成临界尺寸的缺损 (4 mm \times 5 mm \times 1 mm) 后, 在生理盐水洗涤后, 应用胶原屏障膜 (Bio-Gide®, Geist-lich, Beijing, China) 来填充这些缺损。④替换皮瓣并使用可吸收缝线闭合伤口。

将大鼠随机分成五组 ($n=9$)。①正常组: 正常无缺损; ②对照组: 注射磷酸盐缓冲盐水 (PBS); ③超声治疗组: LIPUS治疗; ④细胞治疗组: 注射Ad-BMP9-BMSCs; ⑤联合治疗组: 注射Ad-BMP9-BMSCs并LIPUS联合治疗。

术后静脉注射 1×10^6 个EGFP-Luc标记的BMSCs或 PBS。在静脉注射后第1天、第3天、1周、4周追踪BMSCs。

1.7 LIPUS治疗: LIPUS装置由国家超声医学工程研究中心 (重庆医科大学重庆分校) 设计制造。将超声探头与牙周缺损区域进行固定和接触。将建模区域暴露于LIPUS (200- μ s爆发正弦波, 频率为1.5 MHz, 脉冲重复频率为1.0 kHz, 强度为30 mW/cm²)。BMSCs/LIPUS组动物缺损区用LIPUS处理2周, 每天20 min。对照组和骨髓间充质干细胞组动物缺损面积处理方法相同, LIPUS装置关闭。

1.8 CT扫描: 8周后在CO₂室中处死大鼠。解剖下颌骨并使用CT扫描仪 (vivaCT 40, Scanco Medical AG, Bassersdorf, Switzerland) 扫描。使用以下扫描仪设置进行扫描: X射线源电压70 kV, 电流114 μ A, 功率8 W, 体素

尺寸19 μ m。使用Scanco Medical分析软件生成三维重建。使用Scanco Medical分析软件在定向的样品中进行骨密度测量。牙冠的第一, 第二, 第三磨牙是可见的轴向平面。在定向之后, 选择235~1 000的阈值作为用于分析的感兴趣区域。分析从分叉首次出现的切片开始, 向顶部进行。记录各组的骨体积 (BV)、组织体积 (TV)、骨小梁厚度 (Tb. Th)、骨小梁数量 (Tb. N) 和骨小梁间隔 (Tb. Sp) 值并取平均值 (对于所有CT分析, $n=9$)。

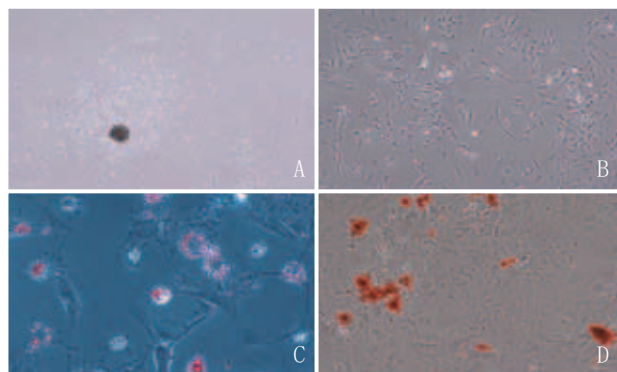
1.9 组织学和免疫组织化学染色: 样本在4%的多聚甲醛中固定48 h, 并在石蜡包埋和切片前使用10%的EDTA进行脱矿。切片 (5 μ m) 然后脱蜡和脱水使用二甲苯和乙醇。苏木精-伊红 (H&E) 染色和马松松染色按照生产厂家的说明书 (Solarbio, Beijing, China) 进行。这些切片在BX41显微镜下成像 (日本奥林巴斯)。用抗骨桥蛋白抗体和抗胶原 I (Abcam, Cambridge, UK) 抗体进行免疫组织化学染色。然后使用DAB试剂盒 (ZSGB-BIO, 北京, 中国) 检测抗体并用苏木精复染。使用BX41显微镜 (Olympus, Japan) 获得图像。

1.10 生物发光成像: 将大鼠麻醉并在成像前用D-荧光素IP注射。在第1、3、7和28天使用IVIS Lumina Series III系统 (Perkin Elmer, Waltham, USA) 对大鼠成像。

1.11 统计学分析: 采用SPSS 24.0统计软件进行统计学分析。所有实验重复至少三次, 结果表示为 ($\bar{x} \pm s$)。通过Student's *t* 检验或单因素ANOVA分析数据, 并通过GraphPad Prism 7.0软件进行统计学显著性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

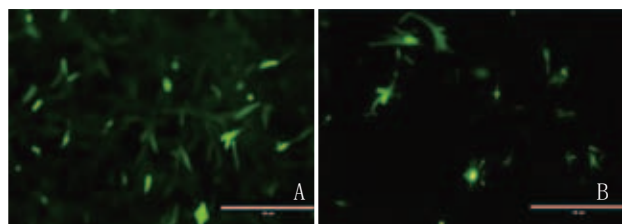
2.1 BMSCs的形态学表征: 48 h后将原代BMSCs附着于培养皿 (见图1A)。第3代BMSCs显示出均匀的成纤维细胞样形态 (见图1B)。在成脂诱导中观察到脂滴, 这些脂滴对于油红O染色是阳性的 (见图1C)。在成骨分化培养基中培养后形成矿化结节。在诱导的BMSCs中观察到茜素红的阳性染色 (见图1D)。



注: A. 大鼠BMSCs原代培养; B. 第3代BMSCs; C. BMSCs细胞诱导成脂分化后油红O染色; D. BMSCs细胞诱导成骨分化后茜素红染色

图1 大鼠BMSCs的形态学表征

2.2 细胞标记：转染后，在嘌呤霉素选择前后，在BMSCs中均观察到绿色荧光（见图2）。



注：A. 嘌呤霉素选择前（200×）；B. 嘌呤霉素选择后（200×）

图2 BMSCs荧光标记

2.3 BMSCs体内标记：结果显示，在正常组、对照组和LIPUS超声治疗组中4周内均未观察到生物发光信号（见图3）。在细胞治疗组和联合治疗组中，在第1天和第3天在下颌骨、心脏或肺处检测到生物发光信号，其中信号在心脏或肺区域较为强烈。在第1周和第4周，联合治疗组在下颌骨检测到周信号，其他组中未显示信号。

2.4 微型CT分析：显微CT图像显示，与对照组相比，超声治疗组、细胞治疗组、联合治疗组促进了更多的新骨形成（见图4A）。与对照组相比，超声治疗组、细胞治疗组、联合治疗

组BV、Tb.N增加，其中联合治疗组增加显著（ $P < 0.05$ ），见图B~C。与对照组相比，超声治疗组、细胞治疗组和联合治疗组的Tb.Sp降低（ $P < 0.05$ ），见图4D。Tb.N和Tb.Sp指标表明联合治疗组新骨形成和成熟较早。TV指数和Tb.Th指数各组之间无显著差异（见图4E~F）。

2.5 LIPUS联合BMP9修饰BMSCs在牙槽骨再生的作用：HE染色显示牙周缺损组缺损区边缘有少量新生骨形成，中心区以纤维连接组织为主。在超声治疗组和细胞治疗组中，可以观察到一些结缔组织、新血管形成和少量的钙沉积物。在联合治疗组中，可以看到更多的结缔组织、新血管形成和钙沉积物，有利于后续牙槽骨再生。Masson染色的结果更能反映骨成熟度，并且结果与HE染色一致。术后8周，超声治疗组和细胞治疗组缺损区可见新生骨组织和钙沉积物，但少于联合治疗组。免疫组化染色结果显示，超声治疗组、细胞治疗组和联合治疗组骨缺损区均可见骨桥蛋白（OPN）阳性细胞，主要分布于新骨和类骨质形成区。COL-1的免疫组织化学染色显示出类似的趋势。见图5。

3 讨论

在牙周炎中，细菌诱导的炎症总是导致牙槽骨破坏。

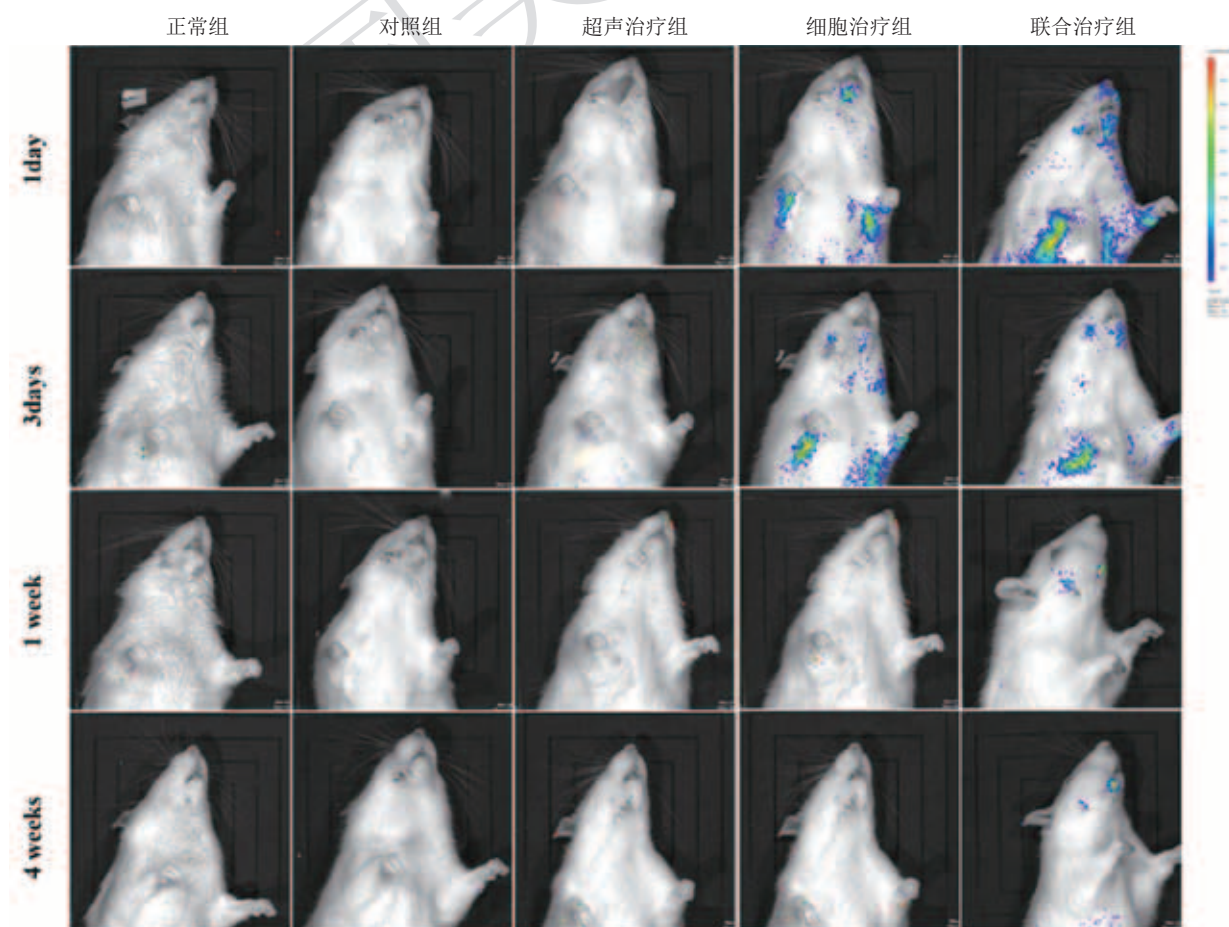
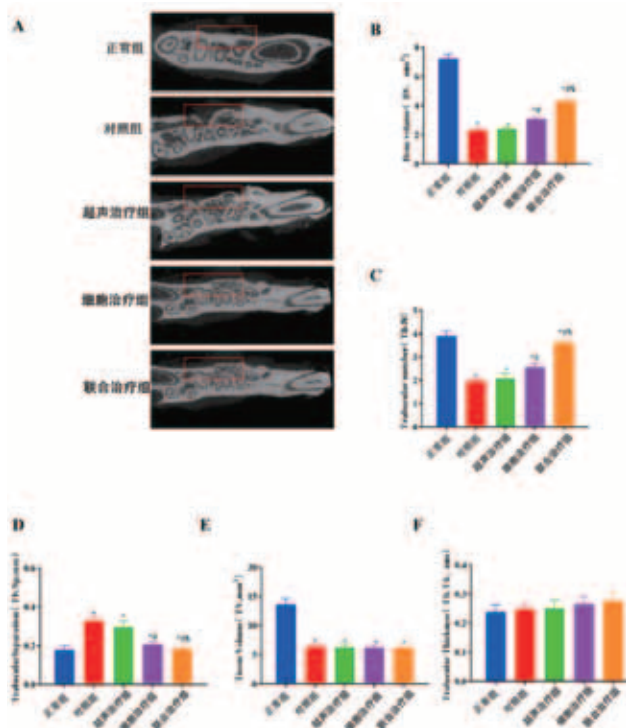


图3 大鼠BMSCs注射和 LIPUS 治疗后的生物发光成像



注: A. 五组的CT图像, 红色框表示缺陷区域; B~F. 检测BV、Tb.N、Tb.Sp、TV和Tb.Th指数; *表示与正常组比较, $P < 0.05$; #表示与对照组比较, $P < 0.05$; §表示与细胞治疗组比较, $P < 0.05$

图4 下颌骨的显微CT分析

目前临床上已采用了多种再生治疗策略, 如骨移植、引导组织再生和引导骨再生。然而, 再生是有限的和不可预测的。基于细胞的治疗, 特别是BMSCs的治疗, 可增加新生

骨量、促进血管新生, 加快骨质修复, 已被报道在促进牙槽骨和牙周组织再生方面是有效和安全的^[19-20]。有研究表明, BMP9具有促进BMSCs分化的功效^[21-22]。裘吉雨等^[23]研究发现, Ad-BMP9能促进牙周膜细胞早、晚期成骨分化能力。正如本研究的结果所显示的, 经BMP9诱导后BMSCs能够分化成脂肪细胞和成骨细胞, 这表明了它们在骨修复和再生方面的潜力。LIPUS已广泛应用于骨折治疗、牙周病治疗、种植体周围炎等的治疗^[24-25]。Azuma Y等^[26]报道, 在手术后连续接受LIPUS治疗17~24 d的骨骼中, 骨折部位的骨桥形成更广泛。此外, 与未处理的骨骼相比, LIPUS处理的骨骼的硬度显著增加。Konno M等^[27]报道说, 在骨损伤后的早期, LIPUS治疗可有效加速骨愈合。体内实验发现, LIPUS辐照后, 钙盐沉积加快、新骨成熟时间缩短且机械强度增加^[28]。有研究表明, LIPUS可能通过机械效应增强基于BMSCs的骨再生, 促进BMSCs的成骨分化^[29]。有实验证明LIPUS可促进BMSCs细胞归巢至骨折部位^[30]。本研究结果表明, 相比LIPUS和Ad-BMP9-BMSCs单独治疗, 联合治疗组生成更多的新骨且新骨形成和成熟较早, 更有利于增强骨形成。生物发光成像结果显示, 联合治疗组出现更高的生物发光信号, 且在1周之后, 只有联合治疗组在下颌骨检测到生物发光信号, 初步预测LIPUS可以促进BMSCs向牙周缺损区归巢。

综上, Ad-BMP9-BMSCs联合LIPUS治疗具有促进牙槽骨再生的作用, 对牙槽骨缺损修复的效果更好, 可能受益于LIPUS增强循环BMSCs归巢至损伤部位有关, 从而支持更有效的LIPUS和基于BMSCs的疗法的临床应用的转化开发。

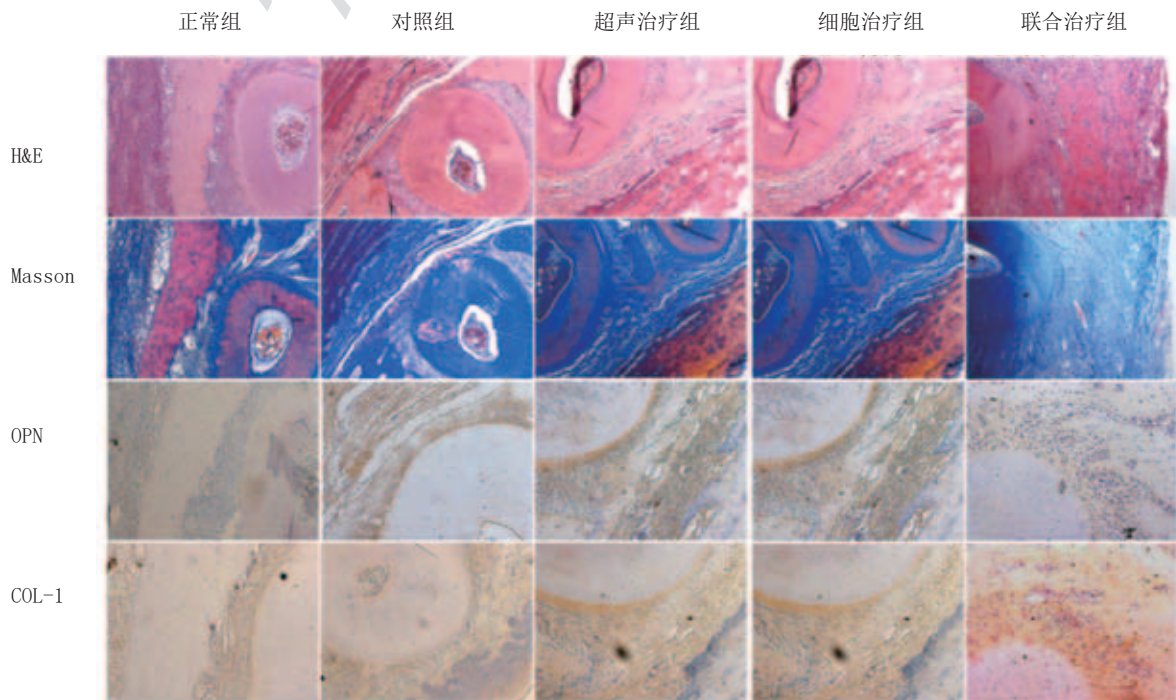


图5 五组切片的组织学和免疫组织化学染色

[参考文献]

- [1] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021,21(7):426-440.
- [2] Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999,284(5411):143-147.
- [3] Wang X, Wang C, Gou W, et al. The optimal time to inject bone mesenchymal stem cells for fracture healing in a murine model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9(1):272.
- [4] Liu S, Zhou M, Li J, et al. LIPUS inhibited the expression of inflammatory factors and promoted the osteogenic differentiation capacity of hPDLs by inhibiting the NF-kappaB signaling pathway[J]. *J Periodontal Res*, 2020,55(1):125-140.
- [5] 周勇, 郑树灿, 邵海滨等. 基于TGFβ₁/Smad信号通路在骨髓间充质干细胞修复骨质疏松大鼠牙槽骨缺损的机制研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2023,39(11):643-648.
- [6] Liu L, Guo S, Shi W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote periodontal regeneration[J]. *Tissue Eng Part A*, 2021,27(13):962-976.
- [7] Liu Q, Wen Y, Qiu J, et al. Local SDF-1α application enhances the therapeutic efficacy of BMSCs transplantation in osteoporotic bone healing [J]. *Heliyon*, 2020,6(6):e04347.
- [8] Khorsand B, Elangovan S, Hong L, et al. A comparative study of the bone regenerative effect of chemically modified rna encoding BMP-2 or BMP-9 [J]. *AAPS J*, 2017,19(2):438-446.
- [9] Jiang T, Xia C, Chen X, et al. Melatonin promotes the BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by activating the AMPK/beta-catenin signalling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019,10(1):408.
- [10] Zhu J H, Liao Y P, Li F S, et al. Wnt11 promotes BMP9-induced osteogenic differentiation through BMPs/Smads and p38 MAPK in mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018,119(11):9462-9473.
- [11] Pounder N M, Harrison A J. Low intensity pulsed ultrasound for fracture healing: a review of the clinical evidence and the associated biological mechanism of action [J]. *Ultrasonics*, 2008,48(4):330-338.
- [12] Wang Y, Qiu Y, Li J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes alveolar bone regeneration in a periodontal injury model [J]. *Ultrasonics*, 2018,90:166-72.
- [13] Wang Y, Li J, Qiu Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes periodontal ligament stem cell migration through TWIST1-mediated SDF-1 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2018,42(1):322-330.
- [14] Hormozi Moghaddam Z, Mokhtari-Dizaji M, Nilforoshzadeh M A, et al. Low-intensity ultrasound combined with allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSCs) in radiation-induced skin injury treatment [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):20006.
- [15] Ning G Z, Song W Y, Xu H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulated with low-intensity pulsed ultrasound: Better choice of transplantation treatment for spinal cord injury: Treatment for SCI by LIPUS-BMSCs transplantation [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019,25(4):496-508.
- [16] Wei F Y, Leung K S, Li G, et al. Low intensity pulsed ultrasound enhanced mesenchymal stem cell recruitment through stromal derived factor-1 signaling in fracture healing [J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e106722.
- [17] 刘倩. 促进骨髓间充质干细胞归巢修复骨质疏松大鼠牙槽骨缺损的实验研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [18] Kim K, Lee C H, Mao J, et al. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by cell homing [J]. *J Dent Res*, 89(8):842-847.
- [19] Moreno Sancho F, Leira Y, Orlandi M, et al. Cell-based therapies for alveolar bone and periodontal regeneration: concise review[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019,8(12):1286-95.
- [20] Yan X Z, Yang F, Jansen J A, et al. Cell-based approaches in periodontal regeneration: a systematic review and meta-analysis of periodontal defect models in animal experimental work[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015,21(5):411-426.
- [21] 龙国, 程娇, 蒋练. BMP9介导多种干细胞成骨分化的研究进展[J]. *医学综述*, 2020,26(11):2099-2105.
- [22] 成亚琳, 赵怡心, 张任飞, 等. Wnt/B-atenin通路在FSHB增强BMP9诱导间充质干细胞成骨分化的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(12):1773-1778.
- [23] 裴吉雨. BMP9转染的HPDLCS与HATCP支架复合体促进牙周骨再生的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [24] Carter D R, Fyhrie D P, Whalen R T. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy [J]. *J Biomech*, 1987,20(8):785-794.
- [25] Mayr E, Frankel V, Ruter A. Ultrasound--an alternative healing method for nonunions [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000,120(1-2):1-8.
- [26] Azuma Y, Ito M, Harada Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus [J]. *J Bone Miner Res*, 2001,16(4):671-680.
- [27] Konno M, Asano H, Fujii Y, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on callus formation: A comparative morphological study [J]. *J Tokyo Wom Med Univ*, 2017,87(4):108-116.
- [28] Kristiansen T K, Ryaby J P, McCabe J, et al. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1997,79(7):961-973.
- [29] Elango J, Robinson J, Zhang J, et al. Collagen peptide upregulates osteoblastogenesis from bone marrow mesenchymal stem cells through MAPK-Runx2[J]. *Cells*, 2019,8(5):446.
- [30] Kumagai K, Takeuchi R, Ishikawa H, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates fracture healing by stimulation of recruitment of both local and circulating osteogenic progenitors [J]. *J Orthop Res*, 2012,30(9):1516-1521.

[收稿日期] 2024-04-03

本文引用格式: 林利荣, 李振兴. 低强度脉冲超声联合BMP9修饰的BMSCs对大鼠牙槽骨缺损修复效果的研究[J]. *中国美容医学*, 2025,34(6):6-11.