

## • 综述 •

## 牙源性间充质干细胞外泌体在牙髓再生中的作用机制

陆慧 郑焯新 赵玮

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院儿童口腔科 广东省口腔医学重点实验室 广州 510055

**[摘要]** 牙髓再生是一种基于组织工程治疗牙髓坏死的新策略，应用种子细胞结合支架和生长因子，实现牙本质、血管和神经的新生。外泌体是一类直径约为30~150 nm的细胞外囊泡，在调控细胞间信息和物质传递中发挥重要作用。2016年以来，牙源性间充质干细胞分泌的外泌体因其在牙髓组织再生领域展现出的巨大潜力而备受瞩目。本文介绍了牙源性间充质干细胞来源外泌体的种类和培养环境，并对牙源性间充质干细胞外泌体调控细胞成牙本质向分化、血管生成、神经再生和成骨向分化的作用和机制作一综述。

**[关键词]** 外泌体；牙髓再生；牙源性间充质干细胞

**[中图分类号]** R781.3 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024064



开放科学（资源服务）  
标识码（OSID）

**Effects and mechanism of exosomes derived from dental mesenchymal stem cells on dental pulp regeneration**

Lu Hui, Zheng Yexin, Zhao Wei

Dept. of Pediatric Dentistry, Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University & Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2023A1515012554)

Correspondence: Zhao Wei, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn

**[Abstract]** Pulp regeneration is a new strategy for pulp necrosis treatment based on tissue engineering. Seed cells combined with scaffolds and growth factors are used to regenerate dentin, blood vessels, and nerves. As extracellular vesicles with a diameter of approximately 30~150 nm, exosomes play an important role in the transmission of regulatory information between cells. In recent years, exosomes derived from dental mesenchymal stem cells have attracted attention because of their great potential in pulp regeneration. In this article, the species and culture environment of exosomes derived from dental mesenchymal stem cells were introduced. The effect and mechanism of exosomes derived from dental mesenchymal stem cells in regulating odontogenic differentiation, angiogenesis, nerve regeneration, and osteoblastic differentiation were also reviewed.

**[Key words]** exosome; pulp regeneration; dental mesenchymal stem cells

组织工程被视为解决牙髓再生修复的重要途径。传统的组织工程涉及种子细胞、支架材料及生物活性因子等的有机结合，其中干细胞作为种子细胞是组织工程的核心成分。然而，干细胞治疗面临免疫排斥、医学伦理争议和安全问题，是制约其直接应用于临床的重要因素。2013年以来，

干细胞旁分泌的外泌体被认为是细胞间通讯的重要介质，发挥与干细胞相似的组织修复作用。与干细胞不同，外泌体可长期储存和运输，且无自身复制能力，具备较低的成瘤和病原体转移风险<sup>[1]</sup>，具有广阔的应用前景。

2016年以来，牙源性间充质干细胞来源的外泌体由于在牙髓组织再生领域展现出的巨大潜力而备受学者关注<sup>[2-3]</sup>。本文就外泌体在牙髓再生中的研究现状进行回顾，总结不同来源外泌体的应用特点，重点讨论了牙源性间充质干细胞来源的外泌体影响牙本质分化、血管新生和神经修复的

[收稿日期] 2023-10-26; [修回日期] 2024-02-26

[基金项目] 广东省自然科学基金 (2023A1515012554)

[作者简介] 陆慧, 医师, 博士, Email: luhui7@mail2.sysu.edu.cn

[通信作者] 赵玮, 教授, 博士, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn

作用机制, 以期为后续研究提供参考。

## 1 外泌体与细胞外囊泡的定义和生物学特性

外泌体 (exosome) 是细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的一种, 为核内体来源, 是由细胞通过“内吞-融合-释放”过程分泌的膜性囊泡样小体, 直径为30~150 nm<sup>[4]</sup>。除了外泌体, EVs还包括微囊泡 (microvesicles) 和凋亡小体 (apoptotic bodies), 为质膜来源。按尺寸大小, EVs分为小于200 nm的小EVs (small EVs, sEVs) 和大于200 nm的中/大EVs (medium/large EVs, m/IEVs)<sup>[5]</sup>。外泌体属于小EVs, 故在部分外文文献中亦表述为sEV或EV。2018年, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会外泌体技术专家委员会发布国内外泌体专家共识《外泌体研究、转化和临床应用专家共识》<sup>[6]</sup>。2021年, 由中国研究型医院学会细胞外囊泡研究与应用专业委员会 (Chinese Society for Extracellular Vesicles, Chinese Research Hospital Association, CRHA-CSEV) 牵头制定的《人间充质干细胞来源的小细胞外囊泡》(T/CRHA 001-2021) 和《人多能干细胞来源的小细胞外囊泡》(T/CRHA 002-2021) 2项团体标准发布, 为干细胞来源的外泌体/小细胞外囊泡的规范研究奠定了基础。2024年2月, 国际细胞外囊泡学会 (The International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) 在发布的官方指南《Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches》<sup>[7]</sup>中, 更新了对外泌体和细胞外囊泡命名的建议: 当不能明确其发生途径时, 避免使用“外泌体”等名称, 推荐使用通用术语“EVs”来保证其可拓展性。本综述根据国内惯例和延续已发表文献的表述, 使用“外泌体”一词; 同时亦参照外文原文表述, 适时使用“EVs”或“sEV”。

外泌体携带蛋白质、脂类、遗传物质如RNA等多种生物活性分子, 在细胞间通讯和物质转运中扮演关键角色。目前研究显示, 外泌体含有多种不同功能的蛋白质, 如参与细胞穿透、侵袭和融合的四次跨膜蛋白, 与抗原结合和呈递相关的热休克蛋白, 参与外泌体释放的多泡体形成蛋白, 以及负责膜转运和融合的蛋白质。外泌体还携带不同形式的RNA, 包括微小RNA (miRNA)、长链非编码RNA (lncRNA)、与piwi蛋白相互作用

的RNA (piRNA)、信使RNA (mRNA)、转运RNA (tRNA)、小核RNA (snRNA) 和小核仁RNA (snoRNA) 等<sup>[3]</sup>。这些生物活性物质使得外泌体在促进组织修复与再生、调节免疫应答、以及携带药物进行靶向递送等方面均发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。外泌体对受体细胞的影响一般涉及2个过程: 第1步为内吞作用介导的信号传导, 第2步为外泌体“货物”介导的基因表达和细胞命运控制<sup>[10]</sup>。其中, 受体细胞对外泌体的选择性摄入主要由受体-配体相互作用、直接质膜融合和受体细胞的吞噬作用3种方式调节<sup>[11]</sup>。通过以上过程, 外泌体将组织特异性的蛋白和RNA运输至受体细胞, 参与对受体细胞增殖、凋亡、迁移和分化等重要生理活动的调控。

## 2 参与牙髓再生的外泌体来源和提取环境

外泌体的功能高度依赖于其细胞来源及细胞的生理状态<sup>[10]</sup>。参与牙髓再生的外泌体通常从牙源性间充质干细胞中提取, 常见的细胞来源包括牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs)<sup>[12]</sup>、人脱落乳牙牙髓干细胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED)<sup>[13]</sup>和根尖牙乳头来源的干细胞 (stem cells from apical papilla, SCAP)<sup>[14]</sup>。SCAP对于牙髓和根方牙本质的正常发育至关重要, 故其来源的外泌体常用于研究生理或病理状态下对DPSCs的影响, 但受限于取材难度大, 人源SCAP外泌体的研究还比较有限。此外, 牙发育期上皮结构Hertwig's上皮根鞘 (Hertwig's epithelial root sheath, HERS) 细胞来源的外泌体亦引发个别学者关注, 其对牙髓细胞生物学行为的影响和潜在机制得到较为深入的研究<sup>[15]</sup>。

外泌体通常从细胞培养上清中收集, 应用差速离心、密度梯度分离、免疫磁珠、超滤或试剂盒等方法富集外泌体。通过改变细胞培养环境, 预先诱导细胞分化, 其分泌的外泌体将具备诱导干细胞向特定方向分化的潜力<sup>[10,16-17]</sup>。在氧化应激、缺氧或炎症状态下, 细胞产生的外泌体趋于拥有恢复细胞内稳态的治疗作用<sup>[18-20]</sup>。此外, 2021年以来, 亦有少数学者从干细胞三维培养聚集体<sup>[21-22]</sup>或直接从牙髓组织中提取外泌体<sup>[23]</sup>。Wu等<sup>[22]</sup>的研究显示, 提取自SHED聚合体的外泌体的产量约为普通细胞来源外泌体的3倍, 且在促进细胞增殖、迁移与血管形成方面具有更好的效应。研究者将这

种效应归结于聚合物中细胞外基质的作用,因其可模拟细胞天然微环境中的机械、化学与生物学特性,故聚合物产生外泌体的生物学效应得到增强。Chen等<sup>[23]</sup>省却了细胞培养步骤,从猪牙髓组织的浸提液中提取外泌体(pulp tissue derived-exosomes, DPT-Exos),并证明DPT-Exos与常规DPSCs外泌体相比,具有更好的促进SCAP增殖、迁移和分化的作用。然而,由于DPT-Exos是牙髓天然环境中多种细胞外泌体的集合,发挥关键作用的是何种成分,仍有待进一步探究。

### 3 牙源性间充质干细胞外泌体影响牙髓再生的作用和机制研究

牙髓再生被定义为牙根结构、牙本质和牙髓—牙本质复合体的再生,包括血运网络的重建、神经元形成和牙本质沉积<sup>[24]</sup>。2013年以来,基于干细胞的牙髓再生研究已获得较大进展。干细胞联合支架植入根管内,可形成具有成牙本质细胞的牙髓样组织<sup>[25-26]</sup>,且部分报道<sup>[27]</sup>显示新生组织拥有血管和神经结构,具备与天然牙髓相似的形态和功能。随着越来越多的学者认识到外泌体是细胞传递信息和物质的重要介质,牙源性间充质干细胞分泌的外泌体在牙髓再生中的作用受到重视。学者<sup>[28]</sup>将这些外泌体促进牙髓再生修复的能力归功于它们能调节细胞增殖、迁移和分化,并具有促进血管生成和保护神经的特性,而这些特性被认为是外泌体携带的蛋白和RNA联合作用的结果<sup>[10]</sup>。

#### 3.1 参与成牙本质向分化

诱导细胞成牙本质向分化,形成新的牙本质沉积,从而促进牙髓根尖周病患牙的牙根延长和根管壁增厚,是牙髓再生修复的首要目标。现有研究表明,牙源性间充质干细胞来源的外泌体在一定程度上对细胞的增殖、迁移和成牙本质向分化均有促进作用。2016年,Huang等<sup>[10]</sup>发现DPSCs外泌体可被DPSCs和骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)以剂量依赖的方式内吞,并触发P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,引起磷酸化P38的表达增加,上调骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)2和BMP9的表达水平,促进细胞成牙本质向分化。研究者还发现,经成牙本质向分化诱导的细胞产

生的外泌体与普通外泌体相比,可更有效地诱导干细胞分化,推测这种差异是由于外泌体携带的miRNA和蛋白成分的不同导致。Hu等<sup>[19]</sup>通过微小RNA测序比较上述两种外泌体上microRNA的表达差异,发现miR-5100、miR-27a-5p、miR-652-3p、miR-1260a、miR-1260b、miR-370-3p和let-7f-1-3p等7种microRNA在经成牙诱导的DPSCs分泌的外泌体中表达上调;经验证,miR-27a-5p能负向调控潜在转化生长因子 $\beta$ 1结合蛋白1(latent transforming growth factor  $\beta$ 1-binding protein 1, LT-BP1),激活TGF $\beta$ 1/smads通路促进DPSCs的成牙本质向分化。田卫东团队<sup>[23]</sup>应用猪牙构建体内“细胞归巢”模型,证实牙髓组织外泌体可招募SCAP,更广泛地再生牙髓样结缔组织。Guo等<sup>[21]</sup>证明脱细胞牙基质提供的微环境,可促进SHED聚合体外泌体的分泌,在脱细胞牙基质和SHED聚合体共培养条件下产生的外泌体,能显著提高SHED的成牙本质相关蛋白如牙本质涎磷蛋白(dentin sialophosphoprotein, DSPP)和牙本质基质蛋白4(dentin matrix protein 4, DMP4)的表达水平,有利于牙本质形成。

与DPSCs外泌体和SHED聚合体外泌体相似,SCAP外泌体具有驱动细胞成牙本质向分化的作用。Zhuang等<sup>[29]</sup>将SCAP外泌体联合BMMSCs填入牙根段后植入裸鼠皮下12周,可见牙髓样组织形成和新生牙本质沉积;体外实验发现SCAP外泌体可提高BMMSCs成牙向分化标志物DSPP的表达水平,但对碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和Runx转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)的表达无明显影响,推测SCAP外泌体可能主要促进BMMSCs的DSPP分泌而非分化。Yang等<sup>[30]</sup>在小鼠患根尖周炎的切牙牙乳头组织中发现了高表达的EVs标记物CD63,推测EVs可能参与炎症状态下牙乳头的分化。由于观察到在SCAP中过表达转录因子核因子I/C(nuclear factor I/C, NFIC)可挽救脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激产生的成牙分化抑制作用,作者构建了载NFIC的EVs,经裸鼠皮下移植实验证明其能更有效地提高DMP-1的表达并促进矿化物沉积。

以上系列研究显示,牙源性间充质干细胞来源的外泌体对细胞的成牙本质向分化的促进作用,可能是通过外泌体携带的miRNA和蛋白调节多条信号通路(如Wnt/ $\beta$ -catenin、p38/MAPK、TGF $\beta$ /

smads) 实现的。然而, 不同培养条件或培养体系对外泌体所载“货物”的影响, 目前尚缺乏系统研究; 对于外泌体组织或细胞来源的选择, 仍缺乏分子机制层面的依据。除外miRNA和蛋白, 外泌体是否还通过lncRNA、mRNA或其他遗传物质影响细胞的成牙本质向分化, 有待进一步探索。

### 3.2 参与血管生成

血管生成是牙髓-牙本质复合体再生和发育的基础。在牙根发育接近完成的牙齿中, 由于根尖孔小, 血管长入受到限制, 常导致植入物的营养和供氧不足。因此, 充足的血供是牙髓再生中需要攻克的难题。目前研究认为, 外泌体主要通过保持内皮细胞的活性、提高细胞增殖和迁移能力来促进血管生成<sup>[31]</sup>。DPSCs外泌体可提高人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的增殖和迁移能力, 效果呈浓度依赖性<sup>[32]</sup>。同时, DPSCs外泌体还能促进HUVECs成管, 上调血管生成相关基因如血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、激酶插入区受体 (kinase insert domain receptor, KDR)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9)、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1)、成纤维细胞生长因子2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 的表达, 并触发p38/MAPK和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路<sup>[33-34]</sup>。Wu等<sup>[22]</sup>证实, SHED聚合体分泌的外泌体能更明显地促进SHED的内皮分化和HUVECs血管生成; 该外泌体中表达上调的miR-26a, 可通过转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/SMAD2/3信号传导, 参与对血管生成的调控。Liu等<sup>[35]</sup>发现, SCAP外泌体可将细胞分裂周期蛋白42 (cell division cycle 42, Cdc42) 转移至内皮细胞, 促进内皮细胞的骨架重组和迁移, 从而在小鼠腭部牙龈缺损模型中发挥促进早期血管化、改善软组织再生的作用。与上述结果相矛盾的是, Liu等<sup>[36]</sup>的研究显示, SHED外泌体能抑制HUVECs血管生成相关因子如VEGFA、MMP-9和血管生成素1 (angiopoietin 1, ANGPT1) 的表达, 并显著减少口腔鳞状细胞癌裸鼠异位种植模型中的微血管形成。经miRNA测序, 作者发现SHED外泌体上富集miR-100-5p和miR-1246, 推测该抑制作用与miR-100-5p和miR-1246分别经哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin,

mTOR)/低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 途径和血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 途径下调血管生成关键因子VEGFA的表达有关。

系列研究表明, 炎症、缺氧等环境下, 细胞产生的外泌体具备更强的诱导血管生成潜能<sup>[18-19,37-38]</sup>, 该作用涉及HIF-1、Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素肝细胞激酶受体 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor, Eph)/膜结合配体 (Eph receptor-interacting proteins, ephrin) 和Notch等信号通路。来自牙周炎牙齿的DPSCs-EV在刺激内皮细胞增殖、迁移和血管形成方面具有更大的潜力, 提高血管生成相关基因/蛋白表达的能力显著高于来自健康牙齿的DPSCs-EV<sup>[37]</sup>。经LPS刺激产生的DPSCs外泌体中, miR-146a-5p、miR-2110和miR-200b-3p的表达上调, 可能涉及HIF-1和TLR信号通路<sup>[18]</sup>。低氧环境下, 牙髓干细胞产生的外泌体也可增强HUVECs的血管形成能力。Liu等<sup>[38]</sup>经miRNA测序, 发现低氧诱导的SHED外泌体可能通过let-7f-5p/Argonaute1/VEGF和miR-210-3p/ephrinA3信号轴调控血管生成。Li等<sup>[19]</sup>通过液相二级质谱 (liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 分析发现, 相比于普通外泌体, 低氧环境下产生的DPSCs外泌体有79种蛋白表达存在显著差异, 其中表达上调的赖氨酰氧化酶样蛋白2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 参与了低氧外泌体介导的血管再生。此外, 在过表达HIF-1 $\alpha$ 的DPSCs外泌体上, miR-15、miR-16、miR-17、miR-31和miR-126等10种miRNA表达上调, 推测HIF-1 $\alpha$ 通过增加外泌体上Notch信号通路的唯一配体——Jagged1的包装, 激活Notch信号通路, 促进血管生成<sup>[39]</sup>。

在牙髓再生中, 血运的重建与牙髓细胞的正常分化关系密切。现有的研究表明, 外泌体对血管再生和细胞成牙本质向分化的促进作用较为明确, 并可能存在信号通路网络的交联。然而, 外泌体在共培养环境下如何被不同细胞 (如DPSCs和HUVECs) 精确识别内吞, 以及外泌体是否在复杂的调控网络中对不同细胞发挥一致的正向作用, 目前尚存在诸多研究空白。随着类器官和外泌体标记技术的不断进步, 有望在未来更加深入地理解外泌体调控组织内多种细胞间通讯的机制。

### 3.3 参与神经修复

神经修复和再生是牙髓行使正常功能的关键。牙源性间充质干细胞起源于胚胎期迁移的神经嵴细胞,与其他来源(如骨髓、脂肪)的间充质干细胞相比,具有更好的亲神经特性<sup>[40-41]</sup>。继承亲本细胞的亲神经特性,牙源性间充质干细胞来源的EVs具有明显与神经发生相关的转录组特征<sup>[42]</sup>。研究<sup>[43]</sup>发现,SHED外泌体可抑制6-羟基多巴胺诱导的神经元凋亡,发挥神经保护的作用。但遗憾的是,目前外泌体在牙髓神经再生方面的研究尚处于起步阶段,相关的报道极少且涉及的机制研究非常有限。Chen等<sup>[23]</sup>将包载了SCAP的胶原支架,联合负载了牙髓组织外泌体的牙基质植入猪牙根管,埋入裸鼠皮下2个月后,可观察到在新形成的牙髓样组织中神经元标志物髓鞘碱性蛋白101(myelin basic protein 101, MBP101)和神经丝蛋白-200(neurofilament-200, NF200)的阳性表达,并发现类似于神经细胞的树突状细胞。Zhang等<sup>[15]</sup>的研究显示,HERS来源的外泌体在体外能提高SCAP神经元标志物巢蛋白(Nestin)和NF200的表达水平,体内模型形成的牙髓样组织中亦可见MBP101和NF200的表达,说明HERS来源的外泌体具有促进细胞神经分化的能力,推测该作用与Wnt/ $\beta$ -catenin通路的激活有关。尽管目前已明确牙源性间充质干细胞来源外泌体和HERS外泌体可促进神经元标志蛋白的表达,但新生组织中是否形成神经元和神经纤维,以及这些神经组织能否发挥感觉功能,仍有待进一步验证。

### 3.4 参与成骨向分化

在牙髓修复与再生的过程中,伴随着根尖周骨组织的愈合。以往的研究主要集中于探索DPSCs和SHED来源外泌体对动物颅骨<sup>[44-45]</sup>、下颌骨<sup>[46]</sup>和牙周骨<sup>[34,47]</sup>缺损的治疗效果,在根尖周病变中对根尖周骨质修复的研究尚未见报道。牙髓干细胞外泌体可通过联合外源性细胞<sup>[44]</sup>(如BMMSCs、DPSCs或DPLSCs等)移植或招募内源性细胞<sup>[34,45-46,48]</sup>,使新骨形成增多、密度增加,从而加速骨愈合。亦有研究<sup>[47]</sup>表明,牙髓细胞系产生的外泌体可抑制破骨细胞形成,有利于骨缺损修复。牙源性间充质干细胞外泌体促进细胞成骨向分化的机制研究较为深入,涉及lncRNA<sup>[49]</sup>、cirRNA<sup>[17]</sup>、miRNA<sup>[17,49-50]</sup>、端粒酶活性<sup>[51]</sup>和线粒体氧化磷酸化<sup>[44]</sup>等方面,并与AMPK<sup>[34]</sup>、TLR<sup>[49]</sup>、Wnt/ $\beta$ -catenin<sup>[52]</sup>和BMP/Smad<sup>[48,52]</sup>信号通路的激活相关。由于牙源性

间充质干细胞外泌体具有招募内源性干细胞、促进细胞迁移、提高细胞成骨活性和抑制破骨细胞形成的作用,应用牙源性间充质干细胞外泌体修复牙髓坏死伴严重根尖周骨质破坏的病例,可能是一种有效的治疗策略。在修复较大区域的骨缺损时,外泌体通常与支架联合应用,不同的支架类型和成分对外泌体释放和功能的影响亦值得未来研究关注。

## 4 小结与展望

目前,牙源性间充质干细胞来源外泌体对牙髓再生的机制研究,主要集中在其携带的非编码RNA和蛋白,通过调控细胞内的多条信号通路,影响细胞的增殖、凋亡、迁移和分化行为。然而,外泌体如何对靶细胞的膜信号分子进行特异性识别和膜融合,以及细胞内信号通路上下游元件间的具体调控机制,仍有待深入探索。值得一提的是,除了牙源性间充质干细胞外泌体、SHED聚合体或牙髓组织外泌体外,HERS来源外泌体作为影响牙源性间充质干细胞分化的重要介质,亦有望为基于外泌体的牙髓再生策略提供新的选择。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 5 参考文献

- [1] Ivica A, Zehnder M, Weber FE. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in regenerative endodontics[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 233-244.
- [2] 陈彦, 杨雪婷, 马悦, 等. 基于外泌体的牙髓再生策略[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(7): 709-714.  
Chen Y, Yang XT, Ma Y, et al. Exosomes-based strategies for dental pulp regeneration[J]. *Chin J Stomatol*, 2021, 56(7):709-714.
- [3] Lai HB, Li JQ, Kou XX, et al. Extracellular vesicles for dental pulp and periodontal regeneration[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 282.
- [4] Marote A, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, et al. MSCs-derived exosomes: cell-secreted nanovesicles with regenerative potential[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 231.
- [5] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018

- (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会外泌体技术专家委员会. 外泌体研究、转化和临床应用专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(6): 321-325. Committee of Exosome Society of Tumor Markers, Chinese Anti-Cancer Association. Consensus statement on exosomes in translational research and clinical practice[J]. *Transl Med J*, 2018, 7(6): 321-325.
- [7] Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2): e12404.
- [8] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [9] Jing H, He XM, Zheng JH. Exosomes and regenerative medicine: state of the art and perspectives[J]. *Transl Res*, 2018, 196: 1-16.
- [10] Huang CC, Narayanan R, Alapati S, et al. Exosomes as biomimetic tools for stem cell differentiation: applications in dental pulp tissue regeneration[J]. *Biomaterials*, 2016, 111: 103-115.
- [11] Liu S, Wu X, Chandra S, et al. Extracellular vesicles: emerging tools as therapeutic agent carriers[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3822-3842.
- [12] Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13625-13630.
- [13] Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth[J]. *PNAS*, 2003, 100(10): 5807-5812.
- [14] Cantore S, Ballini A, de Vito D, et al. Characterization of human apical papilla-derived stem cells[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4): 901-910.
- [15] Zhang SC, Yang Y, Jia SX, et al. Exosome-like vesicles derived from Hertwig's epithelial root sheath cells promote the regeneration of dentin-pulp tissue [J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5914-5931.
- [16] Hu XL, Zhong YQ, Kong YY, et al. Lineage-specific exosomes promote the odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells (DPSCs) through TGFβ1/smads signaling pathway via transfer of microRNAs[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 170.
- [17] Xie LK, Guan Z, Zhang MZ, et al. Exosomal circLPAR1 promoted osteogenic differentiation of homotypic dental pulp stem cells by competitively binding to hsa-miR-31[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6319395.
- [18] Huang XY, Qiu W, Pan YH, et al. Exosomes from LPS-stimulated hDPSCs activated the angiogenic potential of HUVECs *in vitro*[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 6685307.
- [19] Li BY, Xian XH, Lin XW, et al. Hypoxia alters the proteome profile and enhances the angiogenic potential of dental pulp stem cell-derived exosomes[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 575.
- [20] Tian J, Chen WY, Xiong YH, et al. Small extracellular vesicles derived from hypoxic preconditioned dental pulp stem cells ameliorate inflammatory osteolysis by modulating macrophage polarization and osteoclastogenesis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 326-342.
- [21] Guo H, Li B, Wu ML, et al. Odontogenesis-related developmental microenvironment facilitates deciduous dental pulp stem cell aggregates to revitalize an avulsed tooth[J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121223.
- [22] Wu ML, Liu XM, Li ZH, et al. SHED aggregate exosomes shuttled miR-26a promote angiogenesis in pulp regeneration via TGF-β/SMAD2/3 signalling [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(7): e13074.
- [23] Chen Y, Ma Y, Yang XT, et al. The application of pulp tissue derived-exosomes in pulp regeneration: a novel cell-homing approach[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 465-476.
- [24] 陈婷, 李心竹, 徐稳安. 外泌体和细胞因子促进牙髓血管生成的作用与调控机制[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(14): 2263-2270. Chen T, Li XZ, Xu WA. Role of angiogenesis in dental pulp regeneration: exosomes and angiogenic factors[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(14): 2263-2270.
- [25] Rosa V, Zhang Z, Grande RH, et al. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals[J].

- J Dent Res, 2013, 92(11): 970-975.
- [26] 李佩, 林凌, 赵玮. 乳牙牙髓干细胞在口腔组织再生修复中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(4): 483-488.
- Li P, Lin L, Zhao W. Research progress on the stem cells from human exfoliated deciduous teeth in the regeneration and repair of oral tissue[J]. Int J Stomatol, 2022, 49(4): 483-488.
- [27] Xuan K, Li B, Guo H, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(455): eaaf3227.
- [28] Yu S, Chen H, Gao B. Potential therapeutic effects of exosomes in regenerative endodontics[J]. Arch Oral Biol, 2020, 120: 104946.
- [29] Zhuang XY, Ji LL, Jiang H, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla promote dentine-pulp complex regeneration by inducing specific dentinogenesis[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 5816723.
- [30] Yang S, Liu Q, Chen S, et al. Extracellular vesicles delivering nuclear factor I/C for hard tissue engineering: treatment of apical periodontitis and dentin regeneration[J]. J Tissue Eng, 2022, 13: 20417314-221084095.
- [31] Ribeiro MF, Zhu HY, Millard RW, et al. Exosomes function in pro- and anti-angiogenesis[J]. Curr Angiogenes, 2013, 2(1): 54-59.
- [32] 柳鑫, 肖燕, 江川, 等. 牙髓干细胞来源外泌体诱导内皮细胞血管生成能力的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(4): 187-196.
- Liu X, Xiao Y, Jiang C, et al. Exosomes from dental pulp stem cells enhance the angiogenesis of endothelial cells[J]. China J Conserv Dent, 2018, 28(4): 187-196.
- [33] Xian XH, Gong QM, Li C, et al. Exosomes with highly angiogenic potential for possible use in pulp regeneration[J]. J Endod, 2018, 44(5): 751-758.
- [34] Wu JY, Chen LL, Wang RF, et al. Exosomes secreted by stem cells from human exfoliated deciduous teeth promote alveolar bone defect repair through the regulation of angiogenesis and osteogenesis[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(7): 3561-3571.
- [35] Liu Y, Zhuang XY, Yu S, et al. Exosomes derived from stem cells from apical papilla promote craniofacial soft tissue regeneration by enhancing Cdc42-mediated vascularization[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 76.
- [36] Liu PP, Zhang Q, Mi J, et al. Exosomes derived from stem cells of human deciduous exfoliated teeth inhibit angiogenesis *in vivo* and *in vitro* via the transfer of miR-100-5p and miR-1246[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 89.
- [37] Zhou H, Li X, Yin Y, et al. The proangiogenic effects of extracellular vesicles secreted by dental pulp stem cells derived from periodontally compromised teeth[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 110.
- [38] Liu PP, Qin LH, Liu C, et al. Exosomes derived from hypoxia-conditioned stem cells of human deciduous exfoliated teeth enhance angiogenesis via the transfer of let-7f-5p and miR-210-3p[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 879877.
- [39] Gonzalez-King H, García NA, Ontoria-Oviedo I, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  potentiates jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Stem Cells, 2017, 35(7): 1747-1759.
- [40] Stanko P, Altanerova U, Jakubecova J, et al. Dental mesenchymal stem/stromal cells and their exosomes[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 8973613.
- [41] Nuti N, Corallo C, Chan BM, et al. Multipotent differentiation of human dental pulp stem cells: a literature review[J]. Stem Cell Rev Rep, 2016, 12(5): 511-523.
- [42] Terunuma A, Yoshioka Y, Sekine T, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells of dental pulp and adipose tissue display distinct transcriptomic characteristics suggestive of potential therapeutic targets[J]. J Stem Cells Regen Med, 2021, 17(2): 56-60.
- [43] Jarmalavičiūtė A, Tunaitis V, Pivoraitė U, et al. Exosomes from dental pulp stem cells rescue human dopaminergic neurons from 6-hydroxy-dopamine-induced apoptosis[J]. Cytotherapy, 2015, 17(7): 932-939.
- [44] Guo J, Zhou F, Liu Z, et al. Exosome-shuttled mitochondrial transcription factor A mRNA promotes

the osteogenesis of dental pulp stem cells through mitochondrial oxidative phosphorylation activation [J]. Cell Prolif, 2022, 55(12): e13324.

[45] Swanson WB, Zhang Z, Xiu KM, et al. Scaffolds with controlled release of pro-mineralization exosomes to promote craniofacial bone healing without cell transplantation[J]. Acta Biomater, 2020, 118: 215-232.

[46] Lee AE, Choi JG, Shi SH, et al. DPSC-derived extracellular vesicles promote rat jawbone regeneration[J]. J Dent Res, 2023, 102(3): 313-321.

[47] Shimizu Y, Takeda-Kawaguchi T, Kuroda I, et al. Exosomes from dental pulp cells attenuate bone loss in mouse experimental periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2022, 57(1): 162-172.

[48] Wei JZ, Song YQ, Du ZH, et al. Exosomes derived from human exfoliated deciduous teeth ameliorate adult bone loss in mice through promoting osteogenesis[J]. J Mol Histol, 2020, 51(4): 455-466.

[49] Li L, Ge JP. Exosome-derived lncRNA-Ankrd26 promotes dental pulp restoration by regulating miR-150-TLR4 signaling[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 152.

[50] Wang MH, Li J, Ye YY, et al. SHED-derived exosomes improve the repair capacity and osteogenesis potential of hPDLCS[J]. Oral Dis, 2023, 29(4): 1692-1705.

[51] Sonoda S, Murata S, Nishida K, et al. Extracellular vesicles from deciduous pulp stem cells recover bone loss by regulating telomerase activity in an osteoporosis mouse model[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 296.

[52] Wang MH, Li J, Ye YY, et al. SHED-derived conditioned exosomes enhance the osteogenic differentiation of PDLSCs via Wnt and BMP signaling *in vitro* [J]. Differentiation, 2020, 111: 1-11.

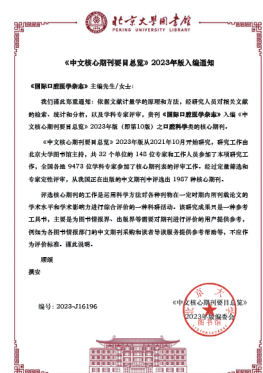
( 本文编辑 王姝 )

## 《国际口腔医学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2023年版（第10版）

2023年12月,《国际口腔医学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2023年版(第10版)之口腔科学类核心期刊,编号:2023-J16196。

《中文核心期刊要目总览》是由北京大学图书馆主持,对中国学术期刊的国内影响力进行定量统计和分析的评价报告,每3年动态评选一次。本次报告统计了被引量、他引量、省部级和国家级基金论文量、Web下载量等项目,并赋予不同的权重,最终统计出期刊排名。《国际口腔医学杂志》在“口腔科学类”近30种刊物中排名前列,入选《中文核心期刊要目总览》2023年版(第10版)。

《国际口腔医学杂志》创刊50余年来一直秉承着为学术服务的理念,不断提升期刊和论文质量,开创新栏目,组稿报道临床新技术、新进展等学术热点问题。此次入选是对本刊办刊质量的认可,也是对本刊的鼓舞和鞭策。本刊将继续秉承严谨、客观、公正的编辑理念,努力提供更优质的学术内容,积极促进口腔医学领域的交流和发展。



《国际口腔医学杂志》编辑部