

牙颌干细胞与免疫细胞的交互调控作用

高雪钰^{1,2} 刘玉红¹ 赵彦涛^{3,4} 闫钧¹

1. 空军军医大学空军第九八六医院口腔科 西安 710032;

2. 齐鲁医药学院口腔医学院 淄博 255300;

3. 中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部 北京 100048;

4. 北京市骨科植入医疗器械工程技术研究中心 北京 100048

[摘要] 牙颌干细胞容易获得,技术和伦理的制约问题较少,且具有更强的增殖能力和更稳定的形态。免疫细胞在体内分布广泛,可以和牙颌干细胞相互调控,这有利于组织稳态和炎症性疾病的治疗,进一步研究其相互调控机制,具有重要的临床意义。牙颌干细胞和免疫细胞的交互调控作用可以控制牙颌干细胞的生物学行为,调节局部炎症微环境,合理的应用可以促进组织再生和炎症的治疗。但牙颌干细胞和免疫细胞的交互调控机制大部分尚未明确,已发现的机制缺少临床试验佐证,在应用于临床治疗前还需进一步探索。本文归纳总结牙颌干细胞与免疫细胞之间的相互调控作用和机制,以期在临床应用中提供参考。

[关键词] 间充质干细胞; 颌系统; 免疫细胞; 免疫调节; 组织再生

[中图分类号] Q26 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025050



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Interactive regulation of dental stem cells and immune cells

Gao Xueyu^{1,2}, Liu Yuhong¹, Zhao Yantao^{3,4}, Yan Jun¹

1. Dept. of Stomatology, Xijing 986 Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. School of Stomatology, Qilu Medical University, Zibo 255300, China; 3. Senior Department of Orthopedics, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 4. Beijing Engineering Research Center of Orthopedics Implants, Beijing 100048, China

Supported by: Key R&D Program of Shaanxi Province (2023-YBSF-426)

Correspondence: Yan Jun, Email: 2113124856@qq.com

[Abstract] Dental stem cells are easy to obtain with few technical and ethical constraints and have strong proliferative ability and stable morphology. Immune cells are widely distributed in the body and can regulate dental stem cells, which is beneficial for the treatment of tissue homeostasis and inflammatory diseases. Further research on their mutual regulatory mechanisms has important clinical significance. The interaction between dental stem cells and immune cells can control the biological behavior of dental stem cells, regulate the local inflammatory microenvironment, and promote tissue regeneration and inflammation treatment. However, the mechanism underlying the interaction regulation between dental stem cells and immune cells is largely unclear, and the discovered mechanisms lack clinical experimental evidence. Further exploration is needed before applying these cells to clinical treatment. This article summarizes the mutual regulatory effects and mechanisms between dental stem cells and immune cells to provide reference for their clinical applications.

[Key words] mesenchymal stem cell; stomatognathic system; immune cell; immunoregulation; tissue regeneration

[收稿日期] 2024-04-07; **[修回日期]** 2024-10-28

[基金项目] 陕西省重点研发计划(2023-YBSF-426)

[作者简介] 高雪钰, 学士, Email: 2685102496@qq.com

[通信作者] 闫钧, 副主任医师, 博士, Email: 2113124856@qq.com

间充质干细胞是具有自我更新和多向分化潜能的一群异质性祖细胞,与免疫细胞之间相互作用非常广泛,其通过造血产生免疫细胞,在再生等过程中两者产生相互作用。除了再生过程外,广泛的体外和体内研究表明,间充质干细胞对多

种固有免疫和适应性免疫有很强的调节作用。牙颌干细胞是一种特殊的间充质干细胞,其来源于颌面部的软硬组织,易获取,具有免疫调控能力,已成为组织再生中一种有前途的干细胞资源。牙颌干细胞分为牙源性间充质干细胞和颌骨来源的间充质干细胞两种,二者作为组织再生和疾病治疗的细胞来源受到越来越多的关注。免疫系统在组织修复和再生过程中发挥着关键作用,组织损伤过程中的免疫反应决定愈合的速度与疗效,免疫细胞可以使间充质干细胞进入损伤部位,促进伤口愈合和组织再生。因此,进一步研究不同牙颌干细胞与各种免疫细胞的相互调节机制,在组织再生和疾病治疗过程中至关重要。

1 牙髓干细胞

2000年,人们从第三磨牙牙髓中分离出牙髓干细胞,牙髓干细胞是间充质干细胞的一种,具有分化为多种细胞系的能力,能够调节免疫反应,具有较低的免疫原性和较强的增殖能力。与普通的免疫抑制剂相比,牙髓干细胞不会引起强烈的免疫反应,安全性更高,在缓解免疫排斥和治疗免疫系统疾病上有更好的效果。

在自身免疫性疾病的治疗中,牙髓干细胞能显著促进炎症组织愈合,这证明了牙髓干细胞能够调节免疫反应^[1]。牙髓干细胞对吞噬细胞存在一定的抑制作用, Lee等^[2]研究了牙髓干细胞对巨噬细胞功能的免疫调节作用和机制,发现牙髓干细胞能通过吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)抑制巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,为其在先天性免疫调节和病损组织修复提供了相关生理背景。通过进一步研究牙髓干细胞的免疫调控机制,李金超等^[3]证实了牙髓干细胞是通过Toll样受体信号通路促进巨噬细胞向M2型极化; Shen等^[4]证明了牙髓干细胞能通过分泌微小RNA-1246使巨噬细胞从M1型转化为M2型。牙髓干细胞促进巨噬细胞极化的方式并不唯一,牙髓干细胞还可以通过释放凋亡小体来促进M2型巨噬细胞极化^[5]。谭旭等^[6]经实验发现,缺氧条件下的牙髓干细胞外泌体能够通过激活STAT3信号通路,抑制核因子(nuclear factor, NF)- κ B信号通路,来促进巨噬细胞向M2型极化。Liu等^[7]证明了活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以诱导M1型巨噬细胞极化,

进一步实验发现,牙髓干细胞分泌的外泌体能够通过抑制ROS-有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)-NF- κ B P65信号通路的激活减少巨噬细胞M1极化,从而减弱炎症反应并减少神经损伤。牙髓干细胞具有低免疫原性,是促进受损组织再生的理想候选者,同种异体移植后,其可以通过刺激T淋巴细胞释放转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 来抑制急性同种异体免疫反应^[8]。Ahmadi等^[9]证实牙髓干细胞在体外能有效抑制细胞毒性T淋巴细胞的增殖和活化,并发现它们携带高水平外核苷酸酶CD73,其能将促炎的三磷酸腺苷转化为抑制炎症的腺苷,有效抑制免疫反应。同时,免疫细胞也可以调控牙髓干细胞,早期实验^[10]发现,自然杀伤细胞能通过分泌CD16诱导牙髓干细胞凋亡。巨噬细胞是牙髓干细胞活化和修复牙本质所必需的,可以通过Wnt/ β -catenin信号传导激活牙髓干细胞和促进抗炎巨噬细胞反应,在促进修复牙本质方面具有双重作用^[11]。Zhou等^[12]研究了不同表型的巨噬细胞对牙髓干细胞的作用,发现M2型巨噬细胞可以促进牙髓干细胞的增殖、迁移和成骨分化,而M1型巨噬细胞则会抑制上述作用,因此,促进吞噬细胞从M1型向M2型转化是通过功能愈合实现组织再生的潜在途径。综上,牙髓干细胞是最有前途的干细胞来源之一,与骨髓干细胞相比,牙髓干细胞是骨缺损修复的更好来源^[13],这为牙髓干细胞用于骨组织再生治疗提供了可能。其具有较强的免疫调节能力和较低的免疫原性,能够与免疫细胞及其分泌物相互调控,为治疗免疫系统疾病和免疫排斥提供了新的思路,但相关研究及作用机制还需要体内实验进一步佐证。

2 牙周膜干细胞

牙周膜干细胞于2005年被分离出,可在无异种培养基中扩增,保留了与多向分化相关的形态学特征和标记。牙周膜干细胞是间充质干细胞的可靠来源,其产生的牙周膜样结构比骨髓间充质干细胞产生的结构更类似于天然牙周组织。其参与正畸治疗和慢性牙周炎过程中牙周膜和牙槽骨的再生,能够通过平衡牙周膜组织的炎症和再生来维持组织稳态^[14]。

研究^[15]显示,牙周膜干细胞能够调节免疫细胞的活性,其对B细胞表现出双向调节作用,牙周

膜干细胞可以通过程序性细胞死亡蛋白 (programmed cell death protein, PD) -1 抑制B细胞增殖、分化和迁移, 但也可以通过分泌白细胞介素 (interleukin, IL) -6来增加B细胞的活力。牙周膜干细胞可以抑制炎症反应, 高浓度的骨形态发生蛋白-2会导致人单核细胞释放炎症因子, 从而引发炎症, 而牙周膜干细胞分泌的TNF- α 诱导基因6蛋白能够通过有丝分裂原活化蛋白激酶途径抑制炎症反应^[16]。进一步研究^[17]牙周膜干细胞在T细胞免疫反应中的免疫调节机制, 牙周膜干细胞显著降低树突细胞上非经典主要组织相容性复合物糖蛋白CD1b的水平, 从而抑制T细胞增殖。中性粒细胞是先天免疫的关键组成部分, 牙周膜干细胞可以促进中性粒细胞增殖, 并且能够通过IL-6抑制中性粒细胞凋亡^[18]。牙周膜干细胞能够改变免疫微环境, 炎症和组织再生过程伴随着巨噬细胞M1/M2型极化的转变, 以适应细胞外信号, Liu等^[19]研究发现, 牙周膜干细胞可通过提高IL-4和IL-13表达, 诱导巨噬细胞由M1型向M2型极化, 在组织修复早期巨噬细胞的M2型极化有助于干细胞在移植后组织的再生。自然杀伤细胞是与控制肿瘤和病毒感染有关的先天性淋巴细胞, 赵辛等^[20]证实了牙周膜干细胞能够通过分泌转TGF- β 等细胞因子, 对自然杀伤细胞起到免疫抑制作用。牙周膜干细胞能够抑制CD3⁺T细胞的功能, 当牙周膜干细胞与CD3⁺T细胞比例为1:20时, 牙周膜干细胞产生的抑制效果最强^[21]。炎症环境中牙周膜干细胞的免疫抑制作用会发生改变, Singhana-nadgit等^[22]使用干扰素 (interferon, IFN) - γ 调节牙周膜干细胞, 结果显示牙周膜干细胞抑制T淋巴细胞活力并引导T淋巴细胞向辅助性T (T helper, Th) 细胞分化, 从而增强免疫抑制。

牙周病是一种细菌引起的退行性牙周组织疾病, 其特征是牙周膜干细胞的功能受损, 涉及多种免疫反应, 其中免疫细胞可以通过分泌IL-17激活MAPK, 从而抑制牙周膜干细胞的增殖和迁移, 并降低其成骨分化的能力^[23]。中性粒细胞能够抵御病原体入侵机体, 维持内环境的稳定, 在免疫反应中发挥关键作用, 研究^[24]发现, 中性粒细胞可以抑制牙周膜干细胞的增殖, 但不影响牙周膜干细胞其他的生物学特性。组织再生可能会伴随慢性炎症, CD3⁺T细胞是适应性免疫的主要效应细胞, 在炎症微环境中牙周膜干细胞的增殖能力增强, 但CD3⁺T细胞能够通过经典Wnt5通路降低

牙周膜干细胞免疫调节能力, 因此抑制Wnt5通路为慢性炎症的治疗提供了新思路^[25]。巨噬细胞分泌的炎性蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP) 1 α 对牙周膜干细胞的调控作用与其质量浓度有关, 10 mg/L MIP1 α 可以促进人牙周膜干细胞活化, 而100 mg/L MIP1 α 会抑制牙周膜干细胞活性, 加快牙周膜干细胞凋亡^[26]。不同表型的巨噬细胞对牙周膜干细胞具有不同的调控作用, M1型巨噬细胞通过Wnt、IL-17和TNF信号通路促进牙周膜干细胞的免疫调控能力, M2型巨噬细胞通过激活TGF- β 和磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B信号通路促进牙周膜干细胞的矿化能力^[27], 这为促进牙周组织再生提供了良好的理论基础。

静息状态下牙周膜干细胞的免疫调节活性通常较低, 其免疫调节活性在很大程度上取决于局部微环境, 牙周膜干细胞和免疫细胞之间的相互作用是调节免疫反应和维持牙周组织稳态的关键。不同的炎性细胞因子激活不同的信号通路, 影响牙周膜干细胞的免疫调节作用, 相关机制的作用还需进一步进行体内实验证实。

3 根尖牙乳头干细胞

2006年, 人们分离出根尖牙乳头干细胞, 其主要来源于未成熟的恒牙根尖组织, 是间充质干细胞的一种, 具有多向分化能力。与牙髓干细胞和牙周膜干细胞相比, 根尖牙乳头干细胞的增殖能力更强。根尖牙乳头干细胞是形成根尖部牙本质的主要细胞来源, 在根尖发育过程中发挥关键作用; 其亦具有低免疫原性, 能够和免疫细胞相互调控, 进而调节免疫微环境, 促进组织再生。

与其他牙源性干细胞相比, 免疫反应中根尖牙乳头干细胞会诱导免疫细胞分泌高水平的促炎细胞因子, 反作用于根尖牙乳头干细胞的成骨分化, 不利于组织再生^[28]。根尖牙乳头干细胞是根管治疗期间组织再生的最重要的细胞来源之一, 其可以在体外促进促炎性T细胞向调节性T (regulatory T, Treg) 细胞转化, 根管治疗后, Treg细胞在根管再生组织周围富集, 为根尖牙乳头干细胞的分化提供了适宜的免疫微环境^[29]。根尖牙乳头干细胞对免疫细胞的调节与其旁分泌机制有关, 来源于根尖牙乳头干细胞的外泌体能够抑制IL-6的分泌, 从而抑制T细胞向Th17细胞分化^[30]。进一步研究根尖牙乳头干细胞的作用机制发现, 来源

于根尖牙乳头干细胞的外泌体能够促进T细胞向Treg细胞转化,从而有效减轻炎症反应^[31]。

Miron等^[32]的研究结果表明,巨噬细胞产生的TNF- α 能够抑制根尖牙乳头干细胞的活力、增殖率和矿化能力,减少根尖牙乳头干细胞分泌骨膜蛋白,诱导促炎细胞因子和基质金属蛋白酶的分泌,导致组织破坏,不利于炎症治疗。Li等^[33]分析了根尖牙乳头干细胞和巨噬细胞的相互作用,炎症早期促炎细胞因子和炎症介质增加,磷酸化信号转导子和转录激活子(phospho-signal transducer and activator of transcription, pSTAT) 6/pSTAT1比例升高,根尖牙乳头干细胞促进巨噬细胞极化;在抗炎环境中, pSTAT6/pSTAT1比例相等,炎症介质的分泌增加,巨噬细胞选择性极化,促进根尖牙乳头干细胞分化。

根尖牙乳头干细胞具有较强的分化能力,并且免疫原性低,有助于组织的再生和修复。对其免疫特性的研究,可以为根尖牙乳头干细胞用于免疫疾病的治疗、自体或异体移植等临床实践提供实验依据,但确切机制尚不清楚,在根尖牙乳头干细胞应用于临床之前,仍有一些挑战需要解决。根尖牙乳头干细胞与免疫细胞的相互调节效果不如其他牙源性间充质干细胞,且是一种异质性细胞群,细胞异质性的原因仍然未知,因此需要进一步的研究。

4 牙龈间充质干细胞

牙龈间充质干细胞可以从牙龈结缔组织中分离得到,其不仅具有干细胞共有的特性,而且表现出优秀的抗炎和免疫调节作用。牙龈间充质干细胞可以多向分化,且具有较强的增殖能力,通过分泌各种具有免疫抑制和抗炎功能的生物活性因子,对先天免疫细胞和适应性免疫细胞具有较强的免疫调节作用,为调节免疫排斥和治疗自身免疫性疾病提供了临床选择。

牙龈间充质干细胞具有治疗免疫性疾病的潜力,其治疗炎症是通过抑制炎症细胞、降低促炎细胞因子表达,提高抗炎细胞因子表达,来抑制局部炎症反应^[34]。牙龈间充质干细胞对T细胞的增殖及其向Th1和Th17细胞分化具有抑制作用,并通过CD39/CD73信号增加Th细胞的含量,对炎症有显著的治疗作用^[35]。牙龈间充质干细胞还可以通过Fas配体/Fas通路诱导T细胞凋亡,恢复T细胞亚群的平衡,从而缓解免疫耐受和炎症反应^[36]。

牙龈间充质干细胞能够抑制免疫反应, Huang等^[37]发现其在体外能有效抑制外周血单个核细胞和T细胞的增殖,并且证明了牙龈间充质干细胞能通过CD39/CD73/腺苷和IDO信号抑制人外周血单个核细胞启动的异种反应。牙龈间充质干细胞能够通过调节CD206和IL-10的表达,减少TNF- α 的产生,从而抑制M1型巨噬细胞的活化,促进巨噬细胞向M2型转变,进而降低炎症反应^[38-39]。牙龈间充质干细胞还可以促进Treg细胞向Th细胞转化,并稳定Foxp3的表达;与骨髓间充质干细胞相比,牙龈间充质干细胞具有更强的免疫调控能力^[40]。活体成像研究^[41]表明,牙龈间充质干细胞可以进入骨髓衰竭的炎症部位,因此,牙龈间充质干细胞可以通过调节Th细胞和Treg细胞的平衡来减弱T细胞引起的骨髓衰竭。张楷等^[42]通过实验发现,牙龈间充质干细胞通过TGF- β 信号通路抑制B细胞的活化及其功能,进而抑制B细胞介导的免疫反应。细胞特异性治疗和细胞因子靶向治疗在系统性红斑狼疮中表现不佳,但牙龈间充质干细胞可以通过直接抑制B细胞的活化、增殖和分化,限制自身抗体和蛋白尿的分泌,降低浆细胞的数量,从而缓解狼疮肾炎的症状^[43]。进一步的实验逐步发现牙龈间充质干细胞对T细胞调节的部分机制, Zhao等^[44]观察到牙龈间充质干细胞可以通过下调IL-1 β 和TNF- α 和上调IL-10来抑制T细胞的功能,从而促进MC3T3-E1细胞的成骨分化。

巨噬细胞可以分泌TNF- α ,实验^[45]证明高浓度的TNF- α 通过促进牙龈间充质干细胞分泌促炎因子以降低其自身生理活性,从而抑制其组织再生和免疫调节能力。Toll样受体存在于巨噬细胞和树突状细胞,在再生过程中,牙龈间充质干细胞可以通过Toll样受体与炎症微环境相互作用^[46], Mekhemar等^[47]发现, Toll样受体的表达能够提高牙龈间充质干细胞的分化能力。

牙龈间充质干细胞正在成为一种新的间充质细胞系,并能通过维持Th细胞和Treg细胞之间的平衡来控制甚至治疗自身免疫性疾病。牙龈间充质干细胞在各种免疫和炎症相关疾病中表现出免疫调节和抗炎作用,但其与免疫细胞相互调节的机制还需进一步完善,相关理论还需大量基础实验验证。

5 牙囊干细胞

牙囊干细胞具有间充质干细胞特性,具有多

向分化潜能。其存在于牙胚牙囊组织中的干细胞，来源于神经嵴，是牙周组织的直接前体细胞，在牙齿发育后期可形成牙周膜、牙骨质和牙槽骨。牙囊干细胞在炎症性疾病和自身免疫性疾病的治疗中发挥了积极作用，因此，其不仅可以作为组织再生的良好种子源，而且可以为自身免疫性疾病提供新的治疗策略。

牙囊干细胞在维持干细胞良好的微环境和免疫调节方面发挥着独特的作用。牙囊干细胞能够调节巨噬细胞的转化，Chen等^[48]通过进一步研究确定，牙囊干细胞通过上调TGF- β 3和血小板反应蛋白-1表达，促进巨噬细胞向M2型极化。炎症环境中牙囊干细胞能够调节中性粒细胞活性，牙龈卟啉单胞菌感染的牙囊干细胞经氨基末端激酶和细胞外调节蛋白激酶通路延长中性粒细胞的存活时间并增强其迁移能力，造成中性粒细胞失衡，从而导致炎症持续时间增长^[49]。哮喘是一种慢性炎症性疾病，其炎症反应具有CD4⁺T细胞向Th2细胞极化，Genç等^[50]研究发现，牙囊干细胞抑制过敏原诱导CD4⁺T细胞向Th2细胞极化，有利于Th1细胞反应，并减弱抗原呈递细胞的共刺激活性，从而缓解炎症反应。有实验^[51-52]进一步研究了牙囊干细胞和免疫细胞及免疫因子之间的相互作用后发现，炎症环境中牙囊干细胞通过增加表达FoxP3的CD4⁺CD25⁺T调节细胞的数量来抑制CD4⁺T淋巴细胞的增殖，并抑制淋巴细胞凋亡，IFN- γ 刺激能增加牙囊干细胞的抑制作用；此外，牙囊干细胞减少了TNF- α 的分泌，并促进IL-10的分泌。进一步探索牙囊干细胞对T细胞的免疫调节机制发现，牙囊干细胞可以诱导Treg细胞增加，从而降低患者的炎症免疫反应^[53]。Topcu Sarica等^[54]通过实验证明，牙囊干细胞能通过降低TNF- α 水平和增加Treg细胞比例来抑制组织炎症反应。牙囊干细胞能显著降低T细胞中Fas、Fas配体和TNF受体II的表达，增加初始T细胞数量，同时减少记忆T细胞，降低炎症细胞因子水平，并提高Treg细胞的比例^[55]。Genç等^[56]经过研究发现，牙囊干细胞具有调节干燥综合征中Th1、Th17和Treg细胞平衡的潜力，从而改善腺功能障碍。

免疫细胞调控牙囊干细胞的相关研究较少，但在治疗自身免疫性疾病、过敏性疾病和炎症性疾病方面，牙囊干细胞具有先天优势，与其他牙颌干细胞相比，牙囊干细胞的细胞增殖率更高、集落形成能力更强且抗炎效果更好。尽管目前关于牙囊干细胞和免疫细胞的相互作用的研究仍然

局限于动物实验，且分离纯化有一定难度，但随着对其功能机制的不断研究和探索，牙囊干细胞在不久的将来有望用于临床治疗。

6 其他牙源性间充质干细胞

除了上述几种牙颌干细胞外，还有一些口腔颌面部干细胞也能与免疫细胞相互调控。

脱落乳牙牙髓干细胞来源于胚胎神经嵴，为外胚层间充质干细胞，从儿童乳牙中分离得到，实质是牙髓干细胞的一种。脱落乳牙牙髓干细胞及其衍生物因其取材方便、易保存、免疫排斥反应小等优点，在治疗免疫性疾病中得到了广泛的应用。Dai等^[57]通过实验发现，脱落乳牙牙髓干细胞可以通过调节T细胞比例纠正CD4⁺T细胞免疫失衡。脱落乳牙牙髓干细胞的免疫调节机制也得到初步探索，脱落乳牙牙髓干细胞通过可溶性PD-配体1/PD-1途径促进Treg细胞转化并抑制Th细胞功能，从而缓解炎症症状^[58]。研究^[59]证明，T细胞也能够调节脱落乳牙牙髓干细胞，T细胞可以通过产生IFN- γ 刺激脱落乳牙牙髓干细胞，降低其免疫原性并增强其免疫调节能力，这有利于调控脱落乳牙牙髓干细胞参与的免疫反应，为其进一步应用于炎症治疗提供了途径。脱落乳牙牙髓干细胞及其衍生物不仅表现出干细胞的基本特征，而且能与免疫细胞相互调控，在抑制免疫排斥和治疗炎症方面具有巨大的潜力。

有实验证明牙颌干细胞也具有免疫调节能力。牙颌干细胞具有神经保护能力，其通过旁分泌机制改善神经毒剂的作用，Yalvaç等^[60]的实验首次揭示了牙颌干细胞分泌的外泌体可以和免疫细胞相互作用，调控炎症微环境。总的来说，牙颌干细胞在缓解免疫排斥和治疗免疫性疾病上具有一定价值，但有关免疫细胞对牙颌干细胞调控的研究相对较少，且它们和免疫细胞之间相互调控机制尚不明确，缺少基础实验佐证，想要应用于临床还需进一步研究。

7 颌骨来源的间充质干细胞

通过分析不同谱系来源间充质干细胞的基因表达发现，颌骨来源的间充质干细胞比股骨来源的间充质干细胞具有更高的细胞外基质生成潜力，但其对骨髓中其他细胞，尤其是免疫细胞的调节

能力较低^[61]。颌骨来源的间充质干细胞主要为颌骨骨髓间充质干细胞和颌骨骨膜间充质干细胞2种,其易于获取、创伤小、免疫原性低,在颌颌面缺损修复、牙周组织再生、提高种植后成功率等方面具有广阔的应用前景。

颌骨骨髓间充质干细胞是存在于上颌和下颌骨的成体干细胞,其增殖和成骨分化潜能明显强于长骨骨髓间充质干细胞。颌骨和长骨骨髓间充质干细胞之间的基因表达非常相似,但颌骨骨髓间充质干细胞表达有利于骨再生的基因比长骨骨髓间充质干细胞更为明显^[62]。由Pu等^[63]的实验可知,巨噬细胞可以通过分泌IL-8促进人颌骨骨髓间充质干细胞的成骨分化。Cao等^[64]将颌骨骨间充质干细胞与不同类型的免疫细胞共培养,结果显示颌骨间充质干细胞对单核细胞活化、T细胞活化和增殖表现出类免疫抑制作用,并且能促进巨噬细胞向M2型极化,增强其吞噬能力。

颌骨骨膜间充质干细胞具有较强的成骨潜能,

是研究骨再生中非常有前途的干细胞来源,能有效抑制巨噬细胞向M1型极化。未经治疗和成骨诱导的颌骨骨膜间充质干细胞能够通过旁分泌抑制人单核细胞白血病来源的M1/M2巨噬细胞增殖,可以将巨噬细胞极化从M1型转变为M2型。经成骨诱导的颌骨骨膜间充质干细胞分泌组能够通过破坏簇的形成和下调共刺激表面标记物来抑制树突状细胞的表型成熟,并且上调IL-10和IDO、下调共刺激分子CD80/86和促炎分子IL-12 p40来抑制树突状细胞的免疫功能。

颌骨来源的间充质干细胞具有较强的增殖能力和多向分化潜能,与免疫细胞之间的相互调控为颌骨来源的间充质干细胞在再生医学中的应用提供了理论支持。近些年的实验在研究颌骨来源的间充质干细胞的旁分泌作用取得了突破,作用机制的完善优化了使用该来源间充质细胞在骨再生中的策略。

牙颌干细胞与免疫细胞的相互调控和免疫学特征见表1。

表 1 牙颌干细胞与免疫细胞的相互调控和免疫学特征

Tab 1 Mutual regulation and immunological characteristics of dental and maxillary stem cells and immune cells

细胞种类	与免疫细胞的相互调控	免疫学特征
牙源性间充质干细胞	1) 抑制吞噬细胞,刺激T细胞释放TGF-β抑制免疫反应,抑制细胞毒性T细胞的增殖和活化; 2) 自然杀伤细胞能诱导骨髓干细胞凋亡,吞噬细胞可以调控骨髓干细胞的增殖和分化	具有较强的免疫调节能力和较低的免疫原性,与普通的免疫抑制剂相比安全性更高
牙周膜干细胞	1) 可双向调节B细胞,抑制T细胞的增殖,促进中性粒细胞增殖,抑制中性粒细胞凋亡,可诱导巨噬细胞向M2型极化,抑制自然杀伤细胞,抑制CD3 ⁺ T细胞的功能,抑制T细胞活力并引导T细胞向Th分化,增强免疫抑制; 2) 中性粒细胞可抑制牙周膜干细胞增殖,CD3 ⁺ T细胞可降低牙周膜干细胞的免疫调节能力	静息状态下牙周膜干细胞的免疫调节活性通常较低
根尖牙乳头干细胞	1) 可促进促炎性T细胞向Treg细胞转化,抑制Th17分化,促进巨噬细胞极化; 2) 巨噬细胞可抑制根尖牙乳头干细胞的增殖和分化,在抗炎环境中,巨噬细胞选择性极化可促进根尖牙乳头干细胞分化	具有低免疫原性,能够调节免疫微环境,促进组织再生,与免疫细胞的相互调节效果不如其他牙源性间充质干细胞
牙龈间充质干细胞	1) 抑制T细胞增殖和功能,调节T细胞分化,诱导T细胞凋亡,促进Treg细胞向Th细胞转化,抑制外周血单个核细胞增殖,抑制M1型巨噬细胞活化,促进巨噬细胞向M2型转变,抑制B细胞的活化和功能; 2) 巨噬细胞可抑制牙龈间充质干细胞的组织再生和免疫调节能力,巨噬细胞和树突状细胞能够提高牙龈间充质干细胞的分化能力	对先天免疫细胞和适应性免疫细胞具有较强的免疫调节作用
牙囊干细胞	促进巨噬细胞向M2型极化,能够调节中性粒细胞活性,抑制淋巴细胞凋亡,可以调节各种T细胞的比例	分离纯化具有一定难度,在治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病中发挥积极作用
脱落乳牙骨髓干细胞	1) 可以调节各种T细胞的比例; 2) T细胞可降低脱落乳牙骨髓干细胞的免疫原性并增强其免疫调节能力	实质是骨髓干细胞的一种,免疫排斥反应小
牙胚干细胞	外泌体可以和免疫细胞相互作用	具有神经保护能力
颌骨来源间充质干细胞	颌骨骨髓间充质干细胞 巨噬细胞可促进颌骨骨髓间充质干细胞的成骨分化 颌骨骨膜间充质干细胞 抑制巨噬细胞向M1型极化,抑制巨噬细胞增殖,可将巨噬细胞从M1型转变为M2型,抑制树突状细胞的免疫功能	与其他来源的间充质干细胞相比,对免疫细胞的调节能力较低

8 总结与展望

牙颌干细胞用于治疗炎症性疾病和促进组织再生具有先天性优势，牙颌干细胞中除了根尖牙乳头干细胞和牙髓干细胞需取材于生长发育期的牙齿，其他牙颌干细胞取材较为容易且创伤小。各种免疫细胞在人体中发挥着重要的作用，参与免疫应答，维持机体微环境的稳定。目前的研究揭示了牙颌干细胞和免疫细胞存在相互调控的作用，这种相互作用一方面在很大程度上控制牙颌干细胞的增殖潜力、迁移和归巢、多谱系分化和炎症反应；另一方面调节局部炎症微环境的严重程度，特别是，牙颌干细胞的双向调节方式，包括抗炎和促炎作用，使得它们成为维持炎症平衡的新型天然调节剂。牙颌干细胞与免疫细胞交互调控的效果会受到实验环境、干细胞组织来源和免疫细胞类型等因素的影响。合理地控制各种因素，使牙颌干细胞和免疫细胞之间的相互作用更有利于维持组织稳态和治疗炎症性疾病，进一步为该相互调控作用在临床治疗中应用扫清障碍。

牙颌干细胞和免疫细胞的交互调控作用为组织再生和炎症治疗提供了新的途径，多种调控机制已被广泛研究。根据已有的实验结果，笔者发现牙源性间充质干细胞的免疫调控能力强于颌骨来源的间充质干细胞。在牙源性间充质干细胞中，牙髓干细胞和牙龈间充质干细胞在调节免疫反应和组织再生等方面表现出更为综合的能力；牙周膜干细胞在静息状态下免疫调节活性较低，因此将其应用于牙周病中牙周膜和牙槽骨的再生会更具优势；根尖牙乳头干细胞的增殖能力更强，但与其与免疫细胞的相互调节效果不如其他牙源性间充质干细胞；牙囊干细胞的分离纯化具有一定难度，在实验中会增加难度，不利于其机制的进一步研究。尽管如此，仍然存在人们几乎不知道的分子机制，并且已发现的部分机制理论体系还不够完善，缺少临床试验佐证。因此，对牙颌干细胞与免疫细胞相互调控机制的进一步研究，可以为其应用于临床治疗奠定理论基础。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

9 参考文献

- [1] Hu JC, Cao Y, Xie YL, et al. Periodontal regeneration in swine after cell injection and cell sheet transplantation of human dental pulp stem cells following good manufacturing practice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 130.
- [2] Lee S, Zhang QZ, Karabucak B, et al. DPSCs from inflamed pulp modulate macrophage function via the TNF- α /IDO axis[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(11): 1274-1281.
- [3] 李金超, 江欣, 张华, 等. 牙髓间充质干细胞对巨噬细胞极化的调节作用[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2019, 29(5): 253-259.
Li JC, Jiang X, Zhang H, et al. The regulatory effect of dental pulp stem cells on the polarization of macrophages[J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 29(5): 253-259.
- [4] Shen Z, Kuang S, Zhang Y, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism[J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(4): 1113-1126.
- [5] 官晟凯, 杨晓姗, 窦庚, 等. 牙髓干细胞来源凋亡小体调节巨噬细胞极化及炎症反应[J]. *口腔疾病防治*, 2022, 30(1): 12-19.
Gong SK, Yang XS, Dou G, et al. Dental pulp stem cell? Derived apoptotic bodies regulate macrophage polarization and inflammatory response[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(1): 12-19.
- [6] 谭旭, 梁羽, 梁燕, 等. 缺氧处理牙髓干细胞外泌体诱导 M2 巨噬细胞极化[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(25): 3961-3967.
Tan X, Liang Y, Liang Y, et al. Hypoxia-treated dental pulp stem cell exosomes induce M2 macrophage polarization[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(25): 3961-3967.
- [7] Liu C, Hu F, Jiao G, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF κ B P65 signaling pathway after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 65.
- [8] Kwack KH, Lee JM, Park SH, et al. Human dental pulp stem cells suppress alloantigen-induced immunity by stimulating T cells to release transforming growth factor beta[J]. *J Endod*, 2017, 43(1): 100-108.
- [9] Ahmadi P, Yan M, Bauche A, et al. Human dental

- pulp cells modulate CD8⁺ T cell proliferation and efficiently degrade extracellular ATP to adenosine *in vitro*[J]. *Cell Immunol*, 2022, 380: 104589.
- [10] Jewett A, Arasteh A, Tseng HC, et al. Strategies to rescue mesenchymal stem cells (MSCs) and dental pulp stem cells (DPSCs) from NK cell mediated cytotoxicity[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9874.
- [11] Neves VCM, Yianni V, Sharpe PT. Macrophage modulation of dental pulp stem cell activity during tertiary dentinogenesis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20216.
- [12] Zhou J, Ou MH, Wei XL, et al. The role of different macrophages-derived conditioned media in dental pulp tissue regeneration[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101944.
- [13] Lyu J, Hashimoto Y, Honda Y, et al. Comparison of osteogenic potentials of dental pulp and bone marrow mesenchymal stem cells using the new cell transplantation platform, cellsaic, in a rat congenital cleft-jaw model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9478.
- [14] Liu JY, Chen B, Bao J, et al. Macrophage polarization in periodontal ligament stem cells enhanced periodontal regeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 320.
- [15] Liu OS, Xu JJ, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cells regulate B lymphocyte function via programmed cell death protein 1[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(7): 1371-1382.
- [16] Um S, Kim HY, Lee JH, et al. TSG-6 secreted by mesenchymal stem cells suppresses immune reactions influenced by BMP-2 through p38 and MEK mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 368(3): 551-561.
- [17] Shin C, Kim M, Han JA, et al. Human periodontal ligament stem cells suppress T-cell proliferation via down-regulation of non-classical major histocompatibility complex-like glycoprotein CD1b on dendritic cells[J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(1): 135-146.
- [18] Wang Q, Ding G, Xu X. Periodontal ligament stem cells regulate apoptosis of neutrophils[J]. *Open Med (Wars)*, 2017, 12: 19-23.
- [19] Liu J, Wang H, Zhang L, et al. Periodontal ligament stem cells promote polarization of M2 macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(6): 1185-1197.
- [20] 赵辛, 杨宽, 王子瑞, 等. 根吸收不同时期乳牙周膜干细胞通过NK细胞进行免疫调节作用的研究[J]. *口腔医学*, 2020, 40(6): 517-520, 575.
- Zhao X, Yang K, Wang ZR, et al. Deciduous periodontal ligament stem cells at different stages of root absorption through natural killer cells for immunomodulation[J]. *West China J Stomatol*, 2020, 40(6): 517-520, 575.
- [21] 刘娜, 李影, 王燕一, 等. TNF- α 刺激下人牙周膜干细胞对CD3⁺T细胞功能的影响[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2021, 22(4): 241-245, 273.
- Liu N, Li Y, Wang YY, et al. The effects of TNF- α stimulation of human periodontal stem cells on CD3⁺T cell function[J]. *Chin J Prosthodont*, 2021, 22(4): 241-245, 273.
- [22] Singhatanadgit W, Kitpakornsanti S, Toso M, et al. IFN γ -primed periodontal ligament cells regulate T-cell responses via IFN γ -inducible mediators and ICAM-1-mediated direct cell contact[J]. *R Soc Open Sci*, 2022, 9(7): 220056.
- [23] Đorđević IO, Kukolj T, Krstić J, et al. The inhibition of periodontal ligament stem cells osteogenic differentiation by IL-17 is mediated via MAPKs[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 71: 92-101.
- [24] 王清. 牙周膜干细胞与中性粒细胞相互影响的研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- Wang Q. Study on the interaction between periodontal ligament stem cells and neutrophils[D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- [25] 李影. 炎症微环境下牙周膜干细胞与CD3⁺T细胞相互作用的机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- Li Y. Mechanism of interaction between periodontal ligament stem cells and CD3⁺T cells in inflammatory microenvironment[D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical School, 2019.
- [26] 王钊鑫, 尼加提·吐尔逊, 代慧娟, 等. 巨噬细胞炎症蛋白1 α 对人牙周膜干细胞生物学行为的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(10): 1521-1527.
- Wang ZX, Nijati-Tursun, Dai HJ, et al. Effect of macrophage inflammatory protein-1 α on the biological behavior of human periodontal ligament stem cells[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(10): 1521-1527.
- [27] Liu G, Zhang L, Zhou X, et al. Inducing the "re-

- velopment state” of periodontal ligament cells via tuning macrophage mediated immune microenvironment[J]. *J Adv Res*, 2024, 60: 233-248.
- [28] Whiting D, Chung WO, Johnson JD, et al. Characterization of the cellular responses of dental mesenchymal stem cells to the immune system[J]. *J Endod*, 2018, 44(7): 1126-1131.
- [29] Liu XM, Liu Y, Yu S, et al. Potential immunomodulatory effects of stem cells from the apical papilla on Treg conversion in tissue regeneration for regenerative endodontic treatment[J]. *Int Endodontic J*, 2019, 52(12): 1758-1767.
- [30] Lin X, Wang H, Wu T, et al. Exosomes derived from stem cells from apical papilla promote angiogenesis via miR-126 under hypoxia[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(8): 3408-3419.
- [31] Yu S, Chen X, Liu Y, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla alleviate inflammation in rat pulpitis by upregulating regulatory T cells[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(5): 517-530.
- [32] Miron PO, Ben Lagha A, Azelmat J, et al. Production of TNF- α by macrophages stimulated with endodontic pathogens and its effect on the biological properties of stem cells of the apical papilla[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(9): 5307-5315.
- [33] Li FC, Hussein H, Magalhaes M, et al. Deciphering stem cell from apical papilla-macrophage choreography using a novel 3-dimensional organoid system [J]. *J Endod*, 2022, 48(8): 1063-1072.e7.
- [34] Jiang CM, Liu J, Zhao JY, et al. Effects of hypoxia on the immunomodulatory properties of human gingiva-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 69-77.
- [35] Chen M, Su W, Lin X, et al. Adoptive transfer of human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of regulatory T cell differentiation[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1181-1193.
- [36] Gu YC, Shi ST. Transplantation of gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 262.
- [37] Huang F, Chen MG, Chen WQ, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells inhibit xenograft-versus-host disease via CD39-CD73-adenosine and IDO signals[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 68.
- [38] Hong RD, Wang ZG, Sui AH, et al. Gingival mesenchymal stem cells attenuate pro-inflammatory macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and modulate lipid metabolism[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 92-98.
- [39] Lu YS, Xu YR, Zhang SP, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease via IL-10 signalling-dependent modulation of immune cells[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90(3): e12751.
- [40] Ni X, Xia Y, Zhou S, et al. Reduction in murine acute GVHD severity by human gingival tissue-derived mesenchymal stem cells via the CD39 pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(1): 13.
- [41] Zhao J, Chen J, Huang F, et al. Human gingiva tissue-derived MSC ameliorates immune-mediated bone marrow failure of aplastic anemia via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells differentiation[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7627-7643.
- [42] 张楷, 陈柯妍, 李凯, 等. 人牙龈间充质干细胞对 B 细胞的作用及机制研究[J]. *器官移植*, 2020, 11(2): 253-258.
- Zhang K, Chen KY, Li K, et al. Effect and mechanism of human gingival mesenchymal stem cell on B cells[J]. *Organ Transplant*, 2020, 11(2): 253-258.
- [43] Dang JL, Xu ZJ, Xu AP, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are therapeutic in lupus nephritis through targeting of CD39-CD73 signaling pathway[J]. *J Autoimmun*, 2020, 113: 102491.
- [44] Zhao J, Liu R, Zhu J, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells promote osteogenic differentiation through their immunosuppressive function [J]. *J Oral Biosci*, 2021: S1349-79(21)00092-X.
- [45] Giacomelli C, Natali L, Nisi M, et al. Negative effects of a high tumour necrosis factor- α concentration on human gingival mesenchymal stem cell trophism: the use of natural compounds as modulatory agents[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 135.
- [46] Mekhemar M, Tölle J, Hassan Y, et al. Thymoquinone-mediated modulation of toll-like receptors and pluripotency factors in gingival mesenchymal stem/

- progenitor cells[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1452.
- [47] Mekhemar M, Tölle J, Dörfer C, et al. TLR3 ligation affects differentiation and stemness properties of gingival mesenchymal stem/progenitor cells[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(8): 991-1005.
- [48] Chen X, Yang B, Tian J, et al. Dental follicle stem cells ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation by secreting TGF- β 3 and TSP-1 to elicit macrophage M2 polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2290-2308.
- [49] Kriebel K, Hieke C, Engelmann R, et al. *Porphyromonas gingivalis* peptidyl arginine deiminase can modulate neutrophil activity via infection of human dental stem cells[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(4): 264-278.
- [50] Genç D, Zibandeh N, Nain E, et al. Dental follicle mesenchymal stem cells down-regulate Th2-mediated immune response in asthmatic patients mononuclear cells[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(6): 663-678.
- [51] Genç D, Zibandeh N, Nain E, et al. IFN- γ stimulation of dental follicle mesenchymal stem cells modulates immune response of CD4⁺ T lymphocytes in Der p1⁺ asthmatic patients *in vitro*[J]. *Allergol Immunopathol*, 2019, 47(5): 467-476.
- [52] Zibandeh N, Genç D, İnanç GN, et al. IFN- γ stimulated dental follicle mesenchymal stem cells regulate activated lymphocyte response in rheumatoid arthritis patients *in vitro*[J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(6): 1779-1788.
- [53] Zibandeh N, Genç D, Duran Y, et al. Human dental follicle mesenchymal stem cells alleviate T cell response in inflamed tissue of Crohn's patients[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(5): 400-409.
- [54] Topcu Sarica L, Zibandeh N, Genç D, et al. Immunomodulatory and tissue-preserving effects of human dental follicle stem cells in a rat cecal ligation and perforation sepsis model[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(5): 397-405.
- [55] Zibandeh N, Genç D, Ozgen Z, et al. Mesenchymal stem cells derived from human dental follicle modulate the aberrant immune response in atopic dermatitis[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(10): 825-840.
- [56] Genç D, Bulut O, Günaydin B, et al. Dental follicle mesenchymal stem cells ameliorated glandular dysfunction in Sjögren's syndrome murine model[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0266137.
- [57] Dai YY, Ni SY, Ma K, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth correct the immune imbalance of allergic rhinitis via Treg cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 39.
- [58] Yang N, Liu X, Chen X, et al. Stem cells from exfoliated deciduous teeth transplantation ameliorates Sjögren's syndrome by secreting soluble PD-L1[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(5): 1043-1055.
- [59] Junior AL, Pinheiro CCG, Tanikawa DYS, et al. Mesenchymal stem cells from human exfoliated deciduous teeth and the orbicularis oris muscle: how do they behave when exposed to a proinflammatory stimulus[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 3670412.
- [60] Yalvaç ME, Yarat A, Mercan D, et al. Characterization of the secretome of human tooth germ stem cells (hTGSCs) reveals neuro-protection by fine-tuning micro-environment[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 32: 122-130.
- [61] 王浩, 周泽楷, 隋秉东, 等. 基于单细胞测序分析颌骨和长骨间充质干细胞特性差异[J]. *中华口腔医学杂志*, 2024, 59(3): 247-254.
Wang H, Zhou ZK, Sui BD, et al. Analysis of the differences in the characteristics of mesenchymal stem cells derived from jaw and long bones based on single-cell RNA-sequencing[J]. *Chin J Stomatol*, 2024, 59(3): 247-254.
- [62] Lloyd B, Tee BC, Headley C, et al. Similarities and differences between porcine mandibular and limb bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 77: 1-11.
- [63] Pu Y, Wang M, Hong Y, et al. Adiponectin promotes human jaw bone marrow mesenchymal stem cell chemotaxis via CXCL1 and CXCL8[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1411-1419.
- [64] Cao C, Tarlé S, Kaigler D. Characterization of the immunomodulatory properties of alveolar bone-derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 102.