

牙髓干细胞在牙槽骨再生中的成骨作用及影响因素

丁成兴¹ 李小兰² 杨明理¹

1. 遵义医科大学基础医学院 遵义 563000;

2. 遵义医科大学口腔医学院 遵义 563000

[摘要] 牙髓干细胞具有自我更新和分化为多种细胞类型的潜力, 可将其移植到牙槽骨缺损区域, 诱导其分化为成骨细胞, 从而促进牙槽骨的再生与重建。本文综述了牙髓干细胞在牙槽骨再生中的成骨能力以及影响其成骨能力的因素, 分析了牙髓干细胞应用于临床所面临的问题, 旨在为牙髓干细胞修复牙槽骨的基础研究和临床应用提供思路。

[关键词] 牙髓干细胞; 牙槽骨; 骨缺损; 骨再生

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026201



本文链接

OSID码

Osteogenic effect and factors that influence dental pulp stem cells in alveolar bone regeneration

Ding Chengxing¹, Li Xiaolan², Yang Mingli¹

1. School of Preclinical Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Supported by: Project of Zunyi Science and Technology Department (Zunyi Science and Technology Cooperation Project HZ [2020]36); Project of Guizhou Province Science and Technology Department (Guizhou Science and Technology Cooperation [2018]5772-043); 2023 Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (gz-wkj2023-520)

Correspondence: Yang Mingli, Email: 63677179@qq.com

[Abstract] Dental pulp stem cells (DPSCs) have potential for self-renewal and differentiation into various cell types. They can be transplanted into the defect area of the alveolar bone to induce their differentiation into osteoblasts, thereby promoting the regeneration and reconstruction of the alveolar bone. This study reviews the osteogenic ability of DPSCs in alveolar bone regeneration and the factors that influence their osteogenic ability. The challenges faced in the clinical application of DPSCs are analyzed to provide insights into the basic research and clinical application of DPSCs for repairing the alveolar bone.

[Key words] dental pulp stem cell; alveolar bone; bone defect; bone regeneration

牙髓干细胞 (dental pulp stem cell, DPSC) 来源于外胚层, 起源于迁移的神经嵴细胞, 能够表达多种间充质干细胞 (mesenchymal stem cell,

MSC) 标志物, 例如CD13、CD29、CD44、CD73等^[1]。DPSC取材方便, 一般从人体的脱落乳牙以及恒磨牙的牙髓组织中提取, 因此不涉及伦理问题, 适于实验研究以及临床应用, 是一种未来可期的组织再生干细胞^[2-3]。近年来, DPSC因其强大的分化能力成为组织工程和再生医学领域的种子细胞^[4]。

与其他牙源性干细胞相比较, DPSC具有诸多优点: 在衰老过程中, DPSC比牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cell, PDLSC) 具有更强的增殖和成骨能力^[5]; Monterubbiansi等^[6]报道,

[收稿日期] 2024-12-04; **[修回日期]** 2025-05-23

[基金项目] 遵义市科技计划项目 (遵市科合HZ字2020-36); 遵义医科大学2018年度学术新苗培养及创新探索专项项目 (黔科合平台人才[2018]5772-043); 2023年度贵州省卫生健康委科学技术基金 (gz-wkj2023-520)

[作者简介] 丁成兴, 学士, Email: 2816105292@qq.com

[通信作者] 杨明理, 副教授, 博士, Email: 63677179@qq.com

DPSC表现出比牙龈间充质干细胞 (gingival mesenchymal stem cell, GMSC) 更强的成骨潜力; 人乳牙牙髓干细胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED) 虽然具有优异的增殖和分化能力, 但它的可用性仅限于特定的时间 (乳牙脱落期间), 极大限制了此类干细胞的临床应用; 牙槽骨骨髓间充质干细胞 (alveolar bone marrow mesenchymal stem cell, ABMSC) 是从牙槽骨中提取, 与从拔牙中提取DPSC相比, 收集ABMSC更具侵入性。

在适当条件下, DPSC可诱导分化为成骨细胞、肌细胞、神经细胞、角膜上皮细胞等, 可应用于骨组织、牙本质、神经组织、肌肉等组织的修复重建^[7-11]。其中, 将DPSC应用于骨组织再生和修复的研究已进入临床阶段, 其中包括牙槽骨缺损的修复^[12-18]。DPSC在炎症和外伤导致的牙槽骨缺损修复中发挥了重要作用, 本文将对DPSC在牙槽骨再生领域的应用潜力, 以及在牙槽骨缺损修复中成骨能力的影响因素进行综述, 以期对DPSC修复牙槽骨的基础研究和临床应用提供理论依据和实践指导。

1 DPSC在牙槽骨再生领域的应用潜力

目前研究表明, DPSC可以分化为成骨细胞, 表达典型的成骨相关蛋白, 如碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN), 进一步再生骨组织, 具有较强的成骨能力^[19]。在兔牙槽颌骨缺损模型中, DPSC组出现一些新的骨组织, 骨缺损周围有许多成骨细胞, 这表明DPSC具有分化为成骨细胞的能力, 促进牙槽骨缺损的修复和再生^[20]。一项针对DPSC与骨缺损重建的系统回顾和Meta分析^[21]结果显示: 与对照组相比, DPSC组中基于新骨面积和骨体积的骨再生对骨组织再生的有利影响具有统计学意义, 表明DPSC显著促进骨组织复合体的再生。

牙周病是牙齿脱落的主要原因之一, 并与氧化应激和慢性炎症有着密切关系, 大多数治疗方案都不能使丧失的组织再生, 而使用DPSC可能是牙周骨组织再生的一种替代方法。在一项包括22名患有牙周病成年人 (55~64岁) 的试验性研究^[22]中, 经DPSC治疗6个月后, 牙周骨组织的临床改善和再生明显, 这表明DPSC可能是治疗牙周病导

致的骨缺损的有效方法。

除此之外, 来源于病患的DPSC也具有成骨能力。巴比隆-勒菲弗综合征 (Papillon-Lefèvre syndrome, PLS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 伴有基牙和恒牙的过早脱落。对PLS的相关研究^[23]发现, PLS来源的DPSC能正常分化为成脂、成骨、成软骨和成牙髓细胞类型, 且其增殖率与从健康年轻对照组分离的DPSC相似。这表明, PLS来源的DPSC可作为PLS患者的自体干细胞来源, 用于PLS患者的牙槽骨缺损修复。唇腭裂是常见的先天性口腔面部畸形, 一般通过自体髂骨移植关闭齿槽裂缺损。一项研究^[24]探索了DPSC对唇腭裂牙槽骨缺损的治疗潜力后发现, 经SHED处理后的缺损在移植后8周骨再生增强, 并伴血管生成, 说明SHED可以非侵入性地再生骨组织, 对重建唇腭裂患者的牙槽突裂具有一定疗效。

由此可见, DPSC不仅可以分化为成骨细胞, 表达成骨相关蛋白促进牙槽骨缺损的修复和再生, 也为遗传性疾病导致的牙槽骨缺损带来了修复希望。

2 DPSC在牙槽骨缺损修复中成骨分化的机制及影响因素

在牙槽骨缺损修复过程中, DPSC的成骨分化能力发挥了关键作用。DPSC的成骨分化涉及多个细胞信号转导途径, 同时受到多种外在因素的影响。

2.1 细胞外因子

不同生长因子对DPSC成骨能力调节作用各异。在兔下颌骨前牙区种植修复实验^[25]中, 相较于DPSC组, 转化生长因子- β 3 (transforming growth factor- β 3, TGF- β 3) 和DPSC混合种植组在种植体周围有更高密度的骨小梁, 成骨细胞活跃, 伴有新骨形成, 并观察到大量骨细胞和新血管, 表明TGF- β 3具有增强DPSC向成骨细胞转化的潜力, 可促进种植体周围骨骼的整合。一项旨在阐明TGF- β 对DPSCs成骨和增殖影响的Meta分析^[26]也表明, TGF- β 能促进DPSC增殖和成骨分化。上皮调节蛋白 (epiregulin, EREG) 能够增强牙髓的牙本质形成潜能。重组人上皮调节蛋白 (recombinant human EREG, rhEREG) 通过上调p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 和细胞外信号调节激酶1/2

(extracellular signal-regulated kinase 1/2, Erk1/2)的磷酸化水平增强了DPSC的牙本质形成^[27]。另外,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)也参与了DPSC成骨能力调节。弹性蛋白微纤维界面定位蛋白-1(elastin microfibril interface-located protein-1, EMILIN-1)作为一种新的ECM糖蛋白,用小干扰RNA敲低人牙髓干细胞(human dental pulp stem cell, hDPSC)中的EMILIN-1,或外源添加重组人EMILIN-1蛋白(recombinant human EMILIN-1, rhEMILIN-1)后发现,敲低EMILIN-1会降低hDPSC的成骨/成牙分化与增殖,而添加rhEMILIN-1则会明显提升成骨/成牙分化与增殖,表明EMILIN-1对hDPSC的成骨分化至关重要^[28]。

然而,有的细胞外因子却抑制DPSC的成骨分化。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)能促进DPSC增殖,并上调胚胎干细胞标记物表达,但抑制DPSC的成骨分化,提示bFGF可能参与调控DPSC的细胞命运决策机制^[29]。干扰素(interferon, IFN)- γ 是一种二聚化的可溶性细胞因子,对免疫反应至关重要,也参与了DPSC成骨能力的调节。低浓度(0.5 ng/mL)的IFN- γ 能促进DPSC的增殖和迁移,但是抑制其成骨分化^[30]。

由此可见,在利用DPSC进行牙槽骨缺损修复的过程中需要选择合适的细胞外因子类型和作用剂量来促进DPSC的成骨分化。

2.2 信号转导通路

在DPSC促进牙槽骨的修复和再生过程中,促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体B2(erythropoietin producing hepatocyte kinase receptor ligand B2, EphrinB2)、鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)、无翼型MMTV整合位点家族(wingless-type MMTV integration site family, Wnt)、Notch等多个信号转导通路被激活,参与调控细胞增殖、分化,从而影响DPSC的成骨分化能力。

EphrinB2、Wnt信号转导通路的激活有利于DPSC的成骨分化。EphrinB2的表达量在hDPSC向成骨细胞分化的过程中增加,同时EphrinB2的磷酸化水平升高,这表明EphrinB2信号通路激活促进了hDPSC的成骨分化^[31]。炎症牙髓干细胞(inflammatory dental pulp stem cell, iDPSC)中Wnt4下调,其成骨能力低于DPSC。实验^[32]表明,恢复Wnt4表达可提高iDPSC的成骨潜力,预示Wnt4表达恢复的iDPSC可能是未来临床用于牙槽骨再生

的潜在种子细胞。

S1P信号转导通路对DPSC成骨分化具有抑制作用。研究^[33]发现,S1P/S1P受体(Sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)介导的细胞信号在DPSC成骨分化中也发挥着作用;经S1P处理的DPSC向成骨细胞的分化率较低,同时成骨相关基因的表达和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的活化也降低;S1PR1/2/3的激活均能显著下调成骨基因的表达并抑制AKT的活性,从而导致DPSC的成骨能力减弱;AKT激活剂则能完全消除S1P介导的成骨标志物的下调,并解除S1P在成骨过程中的抑制效应。

Notch信号也参与了DPSC成骨分化的调控。DPSC能表达较高水平的NOTCH3、NOTCH4、Delta样缺口配体1,且牙髓细胞和组织均显示出Notch相关基因表达谱。因此,Notch信号通路也是调控DPSC行为和命运决策的重要机制之一^[34]。

此外,其他多条信号通路也影响了DPSC的成骨分化。例如,微小RNA(microRNA, miRNA)可能通过Wnt信号转导通路参与DPSC的成骨分化调控。研究^[35]发现,miR-140-5p在牙骨质细胞分化的DPSC中表达量减少,同时Wnt1和 β -catenin的表达量增加,而miR-140-5p抑制剂能促进DPSC的牙骨质分化;因此,miR-140-5p可能是调控DPSC分化的一个潜在分子靶点,可用于牙骨质缺损的治疗。分选蛋白1通过JNK/JUN信号通路参与了hDPSC的成牙骨质细胞分化^[36]。转录因子GATA结合蛋白4(GATA binding protein, GATA4)通过激活其潜在作用靶点IGFBP3的转录活性来抑制hDPSC成牙骨质细胞分化^[37]。

通过对DPSC成骨分化过程中不同信号通路的深入探究,将为个性化牙槽骨修复提供更多参考依据,使分子干预DPSC的成骨分化成为可能。

2.3 DPSC介导的旁分泌

微环境在控制间充质干细胞介导的骨缺损修复中起着关键作用。在病理微环境条件下,内源性干细胞的存活和功能受损,表现为自我更新能力下降和分化潜能紊乱,导致牙周组织再生能力下降^[38]。

近年来不断有证据表明,DPSC通过释放生物活性分子介导的旁分泌作用,改善组织微环境,促进细胞间的交互作用,从而增强内源性细胞的归巢和组织再生。DPSC释放的生物活性因子种类繁多,包括各种趋化因子、细胞因子、白细胞介

素、生长因子等，具有抗凋亡、抗炎、血管生成调节以及化学吸引和免疫调节等特性^[39]。这些生物因子可以直接释放到周围的微环境中，也可以通过细胞外囊泡的形式发挥作用。根据细胞外囊泡的大小、组成和来源，可将其分为外泌体、微囊泡和凋亡小体3类^[40]。其中，外泌体因其促进细胞交互作用的巨大潜力而备受关注。外泌体中含有许多参与细胞生物调控的蛋白质和核酸（如miRNA、长链非编码RNA、环状RNA、DNA），并且可以不借助特定受体的表达，将其内容物直接运送到细胞中发挥作用，从而介导细胞间通讯促进组织再生。Ganesh等^[41]发现DPSC释放的外泌体能促进内源性干细胞的增殖、迁移，同时促进血管生成。相较于恒磨牙来源的DPSC，来源于人脱落乳牙的DPSC释放的外泌体能增强间充质干细胞的增殖能力，可将其用于促进骨再生^[42]。Shimizu等^[43]证实，DPSC来源的外泌体促进hDPSC和小鼠成骨细胞的迁移，并且能有效减轻牙周炎引起的骨质流失。

外泌体易于获取，注入体内时保持相对稳定，通过转移多种分泌因子，能够安全地对组织微环境发挥作用。因此，将DPSC释放的外泌体应用到临床将成为牙槽骨缺损修复的一个重要方向。

2.4 支架辅助结构

牙槽骨是支撑和固定牙齿的重要组织，受到外部刺激或疾病的影响，会导致牙槽骨损伤。传统的牙槽骨修复方法包括移植骨块或单纯使用人工材料，但存在一定的局限性和风险。比如：移植骨块与周围组织的结合情况，人工材料的生物相容性和稳定性。DPSC在修复牙槽骨损伤领域具有较大潜力，而支架辅助结构可以为干细胞的生长和分化提供支撑和内在环境，同时保护干细胞免受外界环境的干扰。因此，将DPSC或生长因子与支架辅助结构联合使用可以更好地促进牙槽骨的再生和修复。

研究^[44]发现，多种支架结构有利于DPSC的成骨分化。含有 β -磷酸三钙的酪氨酸衍生聚碳酸酯聚合物支架（tyrosine-derived polycarbonate polymer scaffolds containing β -tricalcium phosphate, TyrPCs/ β -TCP）具有高度多孔性，由相互连接的大孔和微孔组成，以促进整个构建体中的细胞浸润和附着。将hDPSC和人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cell, HUVEC）种植于E1001(1k)/ β -TCP支架，并将其植入兔下颌骨缺

损模型中。结果发现，与无细胞E1001(1k)/ β -TCP构建体相比，在hDPSC/HUVEC种植构建体中观察到更健壮和均匀的骨形成，这表明hDPSC/HUVEC有助于增强骨形成，将其联合应用于E1001(1k)/ β -TCP支架可能是一种潜在的临床疗法。借助计算机断层扫描图像，通过3D打印创建骨缺损模具，填充纤维蛋白胶和DPSC，也是一种良好的支架辅助结构。在小鼠实验^[45]中，无DPSC和填充DPSC纤维蛋白胶的支架都增加了骨组织体积和血管形成，但在小鼠体内植入DPSC纤维蛋白胶填充支架的骨重塑过程更为显著。在一项研究^[18]中，患者因拔除第三磨牙而出现明显的骨丢失（牙槽骨高度丢失超过7 mm，无牙壁），将DPSC植入I型胶原蛋白的海绵支架上，干预6个月后，其损伤区域的垂直修复最佳，并完全修复牙周组织直至第二磨牙，1年后骨再生仍明显。手术后3年，再生组织是完全致密的骨，能赋予下颌骨更多的稳定性。此外，不规则形状的受损骨骼的愈合和修复是个性化再生医学的挑战性问题。利用工程电吹支架可较好地解决该问题。用电喷方法生成由聚己内酯和生物活性玻璃纳米颗粒组成的生物活性纳米复合支架，其宏观结构表现为高间距的纤维状网络结构，可形成不同形状，并具有空间填充能力。来自牙髓的多潜能干细胞能有效渗入支架网络，在数小时内固定在纤维表面，并在数周内活跃增殖，刺激其分化为成骨细胞。将这些细胞/支架构建物植入拔牙后的不规则牙槽骨缺损处，可与缺损部位相吻合，并刺激早期新骨形成^[46]。因此，电吹生物活性纤维支架与DPSC的构建物可作为未来个性化骨组织工程的潜在三维平台。

生物打印技术是以所需三维模型为基础，将活细胞和生物材料混合制造人工支架、医疗辅具等生物医疗产品的快速成型技术，是一种革命性的工程构造制造技术。近期的一项研究^[12]应用该技术，使用低浓度的甲基丙烯酸明胶水凝胶将EphrinB2过表达的DPSC打印成三维结构，在EphrinB2过表达的DPSC中成骨标志物明显上调，产生了更多的矿化结节，结果表明，结合基因修饰的生物3D打印技术是构建牙槽骨再生所需生物支架的一种极具潜力的方法。

因此，开发优越的支架辅助结构对利用DPSC成骨分化修复牙槽骨缺损至关重要，可以实现良好的生物相容性和个性化修复目标，具有重要的研究及应用价值。

2.5 外源化合物

通过选用合适的化合物,可以显著改善DPSC修复牙槽骨的效果,并进一步指导DPSC修复牙槽骨疗法的改进,提高牙槽骨缺损修复的成功率,为患者提供更好的治疗方案。如2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷(2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside, THSG)可促进大鼠牙槽骨缺损的骨形成,不仅改善了新形成的骨质量,而且提高了新骨数量,这揭示了THSG可增强DPSC成骨分化和促进骨再生,可为基于细胞的牙槽骨再生治疗提供替代选择^[47]。研究^[48]表明,浓度≤100 μg/mL的阿司匹林对DPSC无毒,在植入后8、12周的大鼠颅骨缺损模型中,阿司匹林能明显促进骨形成,增强DPSC的成骨潜能。

此外,一些中药有效成分在促进DPSC修复牙槽骨中也起到一定作用。黄芩是一味传统中药,被广泛用于治疗发热、上呼吸道感染等疾病。药理研究表明,黄芩的有效成分黄芩苷具有抗菌、消炎和镇痛作用。黄芩苷可通过抑制核转录因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)和Wnt/β-catenin通路促进从炎症牙髓中分离出来的iDPSC的成骨分化,明显提高iDPSC的碱性磷酸酶活性和钙化结节的形成,并使iDPSC中钙化/骨化标志物上调^[49]。柚皮苷是柑橘类水果中天然存在的一种黄酮,可促进hDPSC中牙本质酸性磷蛋白-1和牙本质唾液磷蛋白的表达,通过调节成骨相关蛋白和hDPSC的迁移能力促进hDPSC的成骨/牙本质分化^[50]。

DPSC参与成骨分化的机制及影响因素见图1。

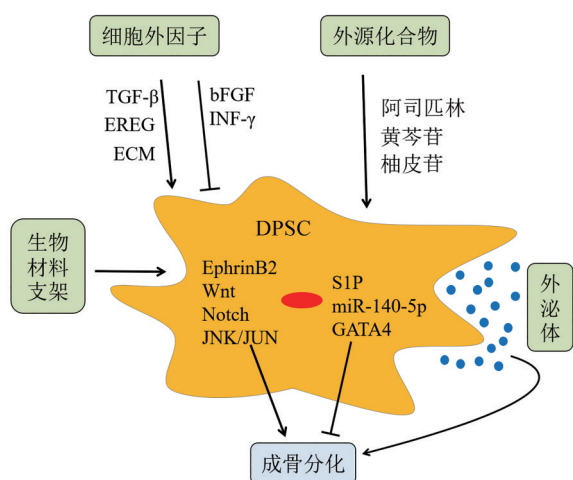


图1 DPSC参与成骨分化的机制及影响因素

Fig 1 Mechanisms and the relevant influencing factors of DPSCs in osteogenic differentiation

3 DPSC应用于牙槽骨缺损的临床研究

研究^[51]发现,DPSC具有高成骨分化潜能,能够在体外和体内条件下有效分化为成骨细胞,在骨诱导培养基和三维支架材料中表现出良好的成骨能力,在动物模型中促进骨缺损部位的骨再生。这些临床前试验结果表明,DPSC在骨再生领域具有广阔的应用前景。

近年来,研究者开始尝试将DPSC应用于牙槽骨缺损的临床试验。Giuliani等^[18]将DPSC接种在胶原蛋白支架上,再移植到人牙槽骨缺损部位3年后,发现再生的牙槽骨比对照组的骨密度更高,可以提高对机械、药物等因素的抵抗力。Aimetti等^[52]和Ferrarotti等^[53]采用自体DPSC移植治疗慢性牙周炎导致的牙周骨缺损患者,1年后发现干细胞移植后骨缺损填充明显增多。此外,将乳牙来源的DPSC与生物材料结合,填充到唇腭裂患者的牙槽骨缺损部位,所有患者均发生了渐进性牙槽骨修复^[54]。一项针对牙周组织干细胞疗法的Meta分析^[55]表明,与传统的无细胞治疗相比,DPSC疗法在牙周探诊深度、骨缺损深度和矿化骨的组织形态方面均有显著改善。

现有临床试验结果显示,将DPSC疗法应用于牙槽骨缺损可实现较好的骨修复,具有良好的可行性和安全性,显著提升了DPSC的临床应用潜力。不过,目前相关的临床试验报道仍较少,基于干细胞移植的牙槽骨再生治疗仍处于早期阶段。

4 结论与展望

目前,DPSC对牙槽骨损伤的修复作用已得到基础和临床数据支持,将DPSC与其他细胞或化合物联合应用,可以在牙槽骨修复中取得很好的效果。DPSC来源广泛,易于获取,成本较低并具有强大的再生能力,因而在牙槽骨再生领域具有广泛的研究价值和应用前景。不过,目前利用DPSC进行牙槽骨的再生与修复仍存在问题,如DPSC的提取、扩增、分化技术仍需优化和规范。同时,DPSC的应用存在不稳定性,在移植过程中可能会引发免疫排斥反应,需要进一步研究和优化免疫调节策略。DPSC修复牙槽骨缺损的过程中,辅助支架材料的选择也是一个问题,在天然材料与人工材料的选择仍存在一些争议。总之,DPSC

作为一种有成骨潜力的细胞源,在牙槽骨修复领域具有广阔的临床应用前景。随着研究的深入和技术的发展,DPSC在牙槽骨修复领域的应用将为患者提供更好的治疗选择,并推动干细胞再生领域的进一步发展。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: biological characteristics and therapeutic applications[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(4): 445-464.
- [2] 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 U S A*, 2000, 97(25): 13625-13630.
- [3] Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(10): 5807-5812.
- [4] 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.
- [5] Ma LS, Hu JC, Cao Y, et al. Maintained properties of aged dental pulp stem cells for superior periodontal tissue regeneration[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 793-806.
- [6] Monterubbianesi R, Bencun M, Pagella P, et al. A comparative *in vitro* study of the osteogenic and adipogenic potential of human dental pulp stem cells, gingival fibroblasts and foreskin fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1761.
- [7] Wang JF, He PB, Tian Q, et al. Genetic modification of miR-34a enhances efficacy of transplanted human dental pulp stem cells after ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 2029-2036.
- [8] Carvalho S, Santos JI, Moreira L, et al. Neurological disease modeling using pluripotent and multipotent stem cells: a key step towards understanding and treating mucopolysaccharidoses[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(4): 1234.
- [9] Zhang YH, Zhao WH, Jia LY, et al. The application of stem cells in tissue engineering for the regeneration of periodontal defects in randomized controlled trial: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2022, 22(2): 101713.
- [10] Li AN, Sasaki JI, Abe GL, et al. Vascularization of a bone organoid using dental pulp stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023: 5367887.
- [11] Zhang RT, Xie L, Wu H, et al. Alginate/laponite hydrogel microspheres co-encapsulating dental pulp stem cells and VEGF for endodontic regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 305-316.
- [12] Wang W, Zhu YR, Li JJ, et al. Bioprinting EphrinB2-modified dental pulp stem cells with enhanced osteogenic capacity for alveolar bone engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2023, 29(7/8): 244-255.
- [13] 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.
- [14] Shang L, Shao J, Ge S. Immunomodulatory functions of oral mesenchymal stem cells: novel force for tissue regeneration and disease therapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(3): 539-552.
- [15] Çolpak HA, Gönen ZB, Özdamar S, et al. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration procedure and dental pulp derived mesenchymal stem cells with simultaneous dental implant placement: a histologic study in a sheep model[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2019, 120(3): 216-223.
- [16] 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.
- [17] D'Aquino R, de Rosa A, Lanza V, et al. Human mandible bone defect repair by the grafting of dental pulp stem/progenitor cells and collagen sponge bio complexes[J]. *Eur Cell Mater*, 2009, 18: 75-83.
- [18] Giuliani A, Manescu A, Langer M, et al. Three years after transplants in human mandibles, histological and in-line holotomography revealed that stem cells regenerated a compact rather than a spongy bone: biological and clinical implications[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(4): 316-324.

- [19] Hilkens P, Bronckaers A, Ratajczak J, et al. The angiogenic potential of DPSCs and SCAPs in an *in vivo* model of dental pulp regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 2582080.
- [20] Huojia M, Wu ZM, Zhang XL, et al. Effect of dental pulp stem cells (DPSCs) in repairing rabbit alveolar bone defect[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(11): 1703-1708.
- [21] Moeenzade N, Naseri M, Osmani F, et al. Dental pulp stem cells for reconstructing bone defects: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2022, 16(4): 204-220.
- [22] Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E, Ledesma-Martínez E, et al. Dental pulp mesenchymal stem cells as a treatment for periodontal disease in older adults[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8890873.
- [23] Taşlı PN, Tapşın S, Demirel S, et al. Isolation and characterization of dental pulp stem cells from a patient with Papillon-Lefèvre syndrome[J]. *J Endod*, 2013, 39(1): 31-38.
- [24] Hiraki T, Kunimatsu R, Nakajima K, et al. Stem cell-derived conditioned media from human exfoliated deciduous teeth promote bone regeneration[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(2): 381-390.
- [25] 古扎丽努尔·阿巴拜克力, 木合塔尔·霍加, 仵韩, 等. 转化生长因子 $\beta 3$ 联合牙髓干细胞在种植体周围早期骨结合中的作用[J]. *中华口腔医学杂志*, 2018, 53(4): 259-263.
- Ababaikeli·Guzalinuer, Huojia·Muhetaer, Wu H, et al. Experimental study on the transforming growth factor $\beta 3$ combined with dental pulp stem cells in early bone integration of implant[J]. *Chin J Stomatol*, 2018, 53(4): 259-263.
- [26] Gao PF, Liu CJ, Dong H, et al. TGF- β promotes the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 261.
- [27] Cui DX, Xiao JN, Zhou YC, et al. Epiregulin enhances odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via activating MAPK signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12680.
- [28] Deng PM, Huang J, Zhang QX, et al. The role of EMILIN-1 in the osteo/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 203.
- [29] Osathanon T, Nowwarote N, Pavasant P. Basic fibroblast growth factor inhibits mineralization but induces neuronal differentiation by human dental pulp stem cells through a FGFR and PLC γ signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1807-1816.
- [30] He XY, Jiang WK, Luo ZR, et al. IFN- γ regulates human dental pulp stem cells behavior via NF- κ B and MAPK signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40681.
- [31] Wang W, Yuan CY, Geng TY, et al. EphrinB2 overexpression enhances osteogenic differentiation of dental pulp stem cells partially through ephrinB2-mediated reverse signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 40.
- [32] Zhong TY, Gao YN, Qiao H, et al. Elevated osteogenic potential of stem cells from inflammatory dental pulp tissues by Wnt4 overexpression for treating bone defect in rats[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 2962-2969.
- [33] Choi B, Kim JE, Park SO, et al. Sphingosine-1-phosphate hinders the osteogenic differentiation of dental pulp stem cells in association with AKT signaling pathways[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 21.
- [34] Damrongsri D, Nowwarote N, Sonpoung O, et al. Differential expression of Notch related genes in dental pulp stem cells and stem cells isolated from apical papilla[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2021, 11(3): 379-385.
- [35] Lu XH, Chen X, Xing J, et al. miR-140-5p regulates the odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via the Wnt1/ β -catenin signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 226.
- [36] Omagari D, Toriumi T, Tsuda H, et al. Inductive effect of SORT1 on odontoblastic differentiation of human dental pulp-derived stem cells[J]. *Differentiation*, 2023, 133: 88-97.
- [37] Zhang Y, Qiao WW, Ji YT, et al. GATA4 inhibits odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells through targeting IGFBP3[J]. *Arch Oral Biol*, 2023, 154: 105756.
- [38] Zheng CX, Chen J, Liu SY, et al. Stem cell-based bone and dental regeneration: a view of microenvironmental modulation[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(3): 23.

- [39] Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental pulp stem cell-derived secretome and its regenerative potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12018.
- [40] Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Mesenchymal stem cell secretome: cell-free therapeutic strategy in regenerative medicine[J]. *Indones Biomed J*, 2019, 11(2): 113-124.
- [41] Ganesh V, Seol D, Gomez-Contreras PC, et al. Exosome-based cell homing and angiogenic differentiation for dental pulp regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 466.
- [42] Brunello G, Zanotti F, Trentini M, et al. Exosomes derived from dental pulp stem cells show different angiogenic and osteogenic properties in relation to the age of the donor[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 908.
- [43] Shimizu Y, Takeda-Kawaguchi T, Kuroda I, et al. Exosomes from dental pulp cells attenuate bone loss in mouse experimental periodontitis[J]. *J Periodontol Res*, 2022, 57(1): 162-172.
- [44] Zhang WB, Saxena S, Fakhrzadeh A, et al. Use of human dental pulp and endothelial cell seeded tyrosine-derived polycarbonate scaffolds for robust *in vivo* alveolar jaw bone regeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 796.
- [45] Erukashvily NI, Dombrovskaya JA, Kotova AV, et al. Fibrin glue implants seeded with dental pulp and periodontal ligament stem cells for the repair of periodontal bone defects: a preclinical study[J]. *Bioengineering*, 2021, 8(6): 75.
- [46] Mandakhbayar N, El-Fiqi A, Dashnyam K, et al. Feasibility of defect tunable bone engineering using electroblown bioactive fibrous scaffolds with dental stem cells[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(3): 1019-1028.
- [47] Lin CY, Kuo PJ, Chin YT, et al. Dental pulp stem cell transplantation with 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside accelerates alveolar bone regeneration in rats[J]. *J Endod*, 2019, 45(4): 435-441.
- [48] Yuan MT, Zhan YB, Hu WP, et al. Aspirin promotes osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1967-1976.
- [49] Li MY, Wang YM, Xue J, et al. Baicalin can enhance odonto/osteogenic differentiation of inflammatory dental pulp stem cells by inhibiting the NF- κ B and β -catenin/Wnt signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(5): 4435-4446.
- [50] Kim Y, Park HJ, Kim MK, et al. Naringenin stimulates osteogenic/odontogenic differentiation and migration of human dental pulp stem cells[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(2): 577-585.
- [51] Mendoza AH, Balzarini D, Alves T, et al. Potential of mesenchymal stem cell sheets on periodontal regeneration: a systematic review of pre-clinical studies[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(7): 958-978.
- [52] Aimetti M, Ferrarotti F, Gamba MN, et al. Regenerative treatment of periodontal intrabony defects using autologous dental pulp stem cells: a 1-year follow-up case series[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2018, 38(1): 51-58.
- [53] Ferrarotti F, Romano F, Gamba MN, et al. Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(7): 841-850.
- [54] Tanikawa DYS, Pinheiro CCG, Almeida MCA, et al. Deciduous dental pulp stem cells for maxillary alveolar reconstruction in cleft lip and palate patients[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 6234167.
- [55] Nguyen-Thi TD, Nguyen-Huynh BH, Vo-Hoang TT, et al. Stem cell therapies for periodontal tissue regeneration: a meta-analysis of clinical trials[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2023, 13(5): 589-597.

(本文编辑 张玉楠)