

## 根尖牙乳头干细胞成骨分化的研究进展

钱石兵<sup>1)</sup>, 史会萍<sup>1)</sup>, 李艳秋<sup>2)</sup>, 杨镕羽<sup>3)</sup>, 段开文<sup>2)</sup>

(1)曲靖医学高等专科学校口腔学院, 云南 曲靖 655100; 2)昆明市延安医院口腔科, 云南 昆明 650051; 3)大理大学口腔学院, 云南 大理 671003)

[摘要] 根尖牙乳头干细胞(stem cells from apical papilla, SCAP)具有很强的多系分化潜能, 其中成骨分化可以应用于骨组织再生, 为口腔颌骨缺损治疗提供新思路。成骨分化是个复杂的网络调控过程, 诸如各种细胞因子、表观遗传物质、各种信号分子和信号通路等内源性物质均可产生不同程度的影响。这些因素相互作用可以促进 SCAP 的增殖、迁移和成骨分化, 但其在 SCAP 成骨分化的不同进程中的具体机制和内在联系各不相同。对近年来有关促进 SCAP 成骨分化的各种因素及其可能的调控机制研究文献进行综述, 以期为其进一步的应用研究提供新信息。

[关键词] 根尖牙乳头干细胞; 成骨分化; 细胞因子; 表观遗传; 信号通路

[中图分类号] R78 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)09-0168-06

## Research Progress on Osteogenic Differentiation of Apical Papilla Stem Cells

QIAN Shibing<sup>1)</sup>, SHI Huiping<sup>1)</sup>, LI Yanqiu<sup>2)</sup>, YANG Rongyu<sup>3)</sup>, DUAN Kaiwen<sup>2)</sup>

(1) School of Stomatology, Qujing Medical College, Qujing Yunnan 655100;  
2) Dept. of Stomatology, The Affiliated Yan'an Hospital, Kunming Yunnan 650051;  
3) School of Stomatology, Dali University, Dali Yunnan 671003, China)

[Abstract] Stem cells from apical papilla (SCAP) have a strong multi-line differentiation potential, in which osteogenic differentiation can be applied to bone tissue regeneration, providing a new idea for the treatment of oral jaw defects. Osteogenic differentiation is a complex network regulation process, and endogenous substances such as various cytokines, epigenetic material, various signaling molecules and signaling pathways can have different degrees of influence. The interaction of these factors can promote the proliferation, migration and osteogenic differentiation of SCAP, but the specific mechanisms and internal links in different processes of osteogenic differentiation of SCAP are different. In this paper, the factors that promote osteogenic differentiation of SCAP and their possible regulatory mechanisms were reviewed to provide new information for further application research.

[Key words] Apical papilla stem cells; Osteogenic differentiation; Cytokines; Epigenetic inheritance; Signal path

临床中存在大量因为根尖疾病、牙周疾病以及其他骨性疾病导致颌骨缺损的患者, 严重影响患者生理和心理健康。目前常规的治疗方法并不能恢复原本组织的生理功能, 因此骨再生一直是

口腔再生医学研究的热点。细胞是组织工程的关键要素, 牙源性的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是一种稳定可靠的组织再生资源, 目前已经被分离和鉴定的人类牙源性干细胞很多

[收稿日期] 2023-12-05

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81160135); 云南省生物医药重大科技专项基金(202102AA100007); 云南省教育厅科学研究基金教师类项目(2024J1609)

[作者简介] 钱石兵(1996~), 男, 云南曲靖人, 医学硕士, 助教, 主要从事牙周病和口腔黏膜疾病的防治工作。

[通信作者] 段开文, E-mail: kwduan@aliyun.com

种, 包括牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSC)、根尖乳头干细胞(stem cells from apical papilla, SCAP)、脱落乳牙干细胞(stem cells from human exfoliated decidulous teeth, SHED)和牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSC)<sup>[1]</sup>。其中 SCAP 是最早由 Sonoyama 等<sup>[2]</sup>从根尖孔未闭合的牙齿中分离出来的一组具有干细胞特性的细胞群, 大量证据表明 SCAP 能够分化成各种谱系的细胞, 如成骨细胞、牙源性细胞、神经源性细胞、脂肪细胞和软骨细胞等<sup>[3]</sup>, 研究表明 SCAP 比 PDLSC 和 DPSC 表现出明显更高的增殖率和矿化潜力<sup>[4-5]</sup>, 被认为是成骨分化优良的种子干细胞, 近年来备受关注。本文主要就对 SCAP 成骨分化影响的相关因素研究进展进行综述, 以期临床提供有价值的信息。

## 1 细胞因子与 SCAP 成骨分化

### 1.1 TGF- $\beta$

转化生长因子- $\beta$  1(transforming growth factor- $\beta$  1, TGF- $\beta$  1)能促进 SCAP 生长和胶原合成, 浓度为 0.1 ~ 1 ng/mL 时上调碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性, 大于 5 ng/mL 时则下调。同时刺激 ERK1/2 和 Smad2 磷酸化, 激活 ALK5/Smad2 和 MEK/ERK 信号通路, 影响 SCAP 的增殖、胶原合成和分化。U0126(MEK/ERK 抑制剂)和 SB431542(ALK5/Smad2 抑制剂)可有效抑制 TGF- $\beta$  1 对 SCAP 的诱导<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$  2 主要促进 SCAP 的成牙本质分化, 减弱 SCAP 成骨分化, 但 TGF- $\beta$  2 被发现在 SCAP 成骨分化过程中表达显著上调, 在早期抑制骨涎蛋白的表达, 敲除后增加了骨钙素(osteocalcin, OCN)和 RUNX2 的表达, 而敲除 TGF- $\beta$  1 具有相反的效果, 说明 TGF- $\beta$  1 和 TGF- $\beta$  2 可能保持一种动态平衡影响 SCAP 成骨分化<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 骨形态发生蛋白

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是调节成骨分化最关键的因子之一。BMP2 上调 ALP 和 OCN 表达, 促进 SCAP 成骨矿化<sup>[9]</sup>。Foxc2 是 BMP2 调控的转录因子, 第 4 天和第 8 天过表达 Foxc2 显著促进了 SCAP 的增殖, 8 d 后则显著抑制其增殖。另外, Foxc2 和 BMP2 可协同促进并上调 SCAP 成骨相关基因和蛋白表达<sup>[10]</sup>。BMP2 和血管内皮生长因子共转染 SCAP 后抑制增殖, 但 ALP、OCN 的表达水平和矿化结节的数量显著升高<sup>[11]</sup>。另外, 转录因子早期生长反应基

因 1 过表达上调 DLX3 和 BMP2 表达增强 SCAP 成骨<sup>[12]</sup>。BMP9 能刺激 SCAP 在体内分化为骨和软骨细胞, 显著上调 RUNX2、SOX9、PPAR  $\gamma$  2 并增强 ALP 活性和 SCAP 的基质矿化<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  作为一种炎症因子可抑制 BMP9 对 SCAP 的诱导, 但高水平 BMP9 可部分逆转其抑制作用<sup>[14]</sup>。Wnt3A 和 BMP9 可协同增强 ALP 活性, 体内实验证明 BMP9 和 Wnt3A 比 BMP9 诱导的 SCAP 表现出更成熟和高度矿化的骨小梁<sup>[15]</sup>。GREM1 是 BMP 的拮抗剂, 在 mRNA 水平上下调 BMP2、BMP6、BMP7 从而促进 SCAP 成骨分化, 抑制 SCAP 增殖和衰老<sup>[16]</sup>。

### 1.3 其他细胞因子

胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)主要包括 IGF-1 和 IGF-2, 是一类多功能细胞增殖调控因子。IGF-1 促进 SCAP 增殖和成骨, ALP、RUNX2、OCN、OSX 的蛋白表达显著上调, 在体内实验中 IGF-1 更倾向促进 SCAP 分化为成骨细胞<sup>[17]</sup>。MicroRNA let-7 家族是 MSC 分化的关键调控因子, hsa-let-7b 在 SCAP 成骨分化过程中表达明显下调<sup>[18]</sup>。IGF-1/IGF-1R/hsa-let-7c 轴通过调控 JNK 和 p38 MAPK 信号通路来控制 IGF-1 对 SCAP 成骨的作用, 低表达 hsa-let-7c 可显著促进 SCAP 矿化, JNK 和 p38 MAPK 信号通路被激活; 过表达则相反<sup>[19]</sup>。

细胞因子是分泌或膜呈现的分子, 介导广泛的细胞功能, 包括发育、分化、生长和生存。在调节细胞因子的作用方面, 使用的策略非常广泛, 这一领域正在迅速扩大, 有很大潜力为一系列疾病创造改进的治疗方法。

## 2 信号分子与 SCAP 成骨分化

信号分子是指生物体内的某些化学分子, 其主要是用来在细胞间和细胞内传递信息, 如激素和神经递质等, 它们的唯一功能是同细胞受体结合, 传递细胞信息。

激素是由细胞合成和释放, 是人体信息传递的“第一信使”。17-雌二醇是一类雌激素物质, 可激活 MAPK 信号通路, 上调 p-P38 和 p-JNK 蛋白水平<sup>[20]</sup>。雌激素受体作为一种常见的调节细胞增殖和分化的细胞核受体, 与激素结合形成复合物, 过表达激活 ERK 和 JNK MAPK 通路促进 SCAP 成骨<sup>[21]</sup>。10<sup>-8</sup> mol/L 的甲状旁腺激素是诱导 SCAP 成骨分化的最佳浓度, 并通过 JNK 和 P38 MAPK 通路调控<sup>[22]</sup>。

环磷酸腺苷(cyclic adenosine phosphate, cAMP)是生命信息传递的“第二信使”。将 cAMP 装载在 SCAP 中形成 LBL-cAMP-SCAP 复合体,不仅对细胞增殖和活力无显著影响,而且 cAMP 可持续释放上调成骨相关基因 mRNA 和蛋白水平,增强 cAMP 反应元件结合蛋白磷酸化水平促进 SCAP 成骨<sup>[23-24]</sup>。在 cAMP 激活剂和 TGF- $\beta$  1 抑制剂共同作用下, cAMP 信号通路通过抑制 Smad3 和 ERK 磷酸化,干扰 TGF- $\beta$  1 信号通路,从而促进 SCAP 成骨<sup>[25]</sup>。基质衍生因子-1 $\alpha$  是一种趋化因子信号分子,与跨膜受体 CXCR4 趋化因子受体-4 结合可促进 SCAP 迁移,但将其阻断后激活 Smad 和 ERK 通路可抑制 BMP2 对 SCAP 的诱导<sup>[26]</sup>。

细胞通过识别各种信号并与受体结合,产生特异性的胞内信号分子,进一步产生有调控的级联反应,改变胞内某些代谢过程,适应细胞代谢、增殖、生长、分化、凋亡等复杂生命活动的需要。尽管这可能是研究中最为困难的部分之一,但在研究的深度将产生深远的影响。

### 3 表观遗传与 SCAP 成骨分化

表观遗传由多种机制调控,对机体生理活动具有重要意义,其中非编码 RNA 调控和组蛋白修饰在 SCAP 成骨分化中研究较多。

#### 3.1 非编码 RNA 调控对 SCAPs 成骨分化的影响

非编码 RNA 按照大小可分为短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA。microRNAs 是一类短链、非编码的内源性 RNA,决定着组织和细胞的功能特异性。

miR-497-5p 通过 Smad 信号通路靶向作用 Smad 蛋白 E3 泛素连接酶 2 从而负向调控 SCAP 成骨分化<sup>[27]</sup>。miR-141-3p 同样负向调控,沉默后促进 SCAP 成骨分化和增殖并延缓衰老<sup>[28]</sup>。circRNAs 已知在各种细胞分化过程中发挥关键的调节功能, circ-ZNF236 是一个高度稳定的共价闭环结构,可通过上调 LGR4 的表达激活自噬从而正向调控 SCAPs 成骨分化过程<sup>[29]</sup>。

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在转录和转录后水平上发挥着转录调控、干细胞增殖和分化等功能。lncRNA-H19 参与促进细胞生长、侵袭、迁移、上皮-间质转化、转移和凋亡。过表达 H19 促进 SCAP 成骨分化,另外, H19 竞争性地与 miR-141 结合,阻止了 SPAG9 在 microRNA 介导下的降解,并显著提高 p38 和 JNK

的磷酸化水平<sup>[30]</sup>。

#### 3.2 组蛋白修饰对 SCAP 成骨的影响

组蛋白修饰主要由组蛋白甲基转移酶和去甲基化酶控制,组蛋白去甲基化酶家族调控着 MSC 的分化。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine-specific histone demethylase 1, KDM1A)可能与 2-氧戊二酸 5-双加氧酶 2 结合形成蛋白复合物在骨分化的不同阶段发挥不同的作用,最终导致对 SCAP 骨分化的抑制,下调 KDM1A 反而促进<sup>[31]</sup>。KDM2A 和 KDM2B 是进化保守且普遍表达的包含 JmjC 结构域的组蛋白去甲基化酶家族成员。KDM2A 通过 p15 和 p27 的位点调节 SCAP 增殖,沉默 KDM2A 增加 p15 和 p27 位点的组蛋白 H3 赖氨酸 4 的三甲基化(trimethylation of histone H3 lysine 4, H3K4Me3),分化的 SCAP 的 H3K4Me3 表达量比未分化的 SCAP 增加了 2 倍<sup>[32-33]</sup>。SNRNP200 作为 KDM2A 的共结合因子,缺失导致 ALP、RUNX2、BSP 表达明显降低。敲除 SNRNP200 通过阻断 G2/M 和 S 期进而抑制 SCAP 的增殖,并上调 p21 和 p53,下调 CDK1、CyclinB、CyclinE 和 CDK2,抑制骨分化潜能<sup>[34]</sup>。KDM3B 促进 SCAP 表达 RUNX2、OSX 和 OCN, Toll 样受体和 JAK-STAT 信号通路可能参与其中<sup>[35]</sup>。

表观遗传机制在组织发育、维护和修复过程中介导了特殊细胞表型的获得。SCAP 增殖和分化依赖于表观遗传 DNA 和组蛋白修饰,以及其他“标记”基因组的结构结合蛋白,探寻相关的表观遗传机制可能是一种新的治疗靶点。

### 4 HOX 和 DLX 基因与 SCAP 成骨分化

近年来的研究发现 HOX 基因作为高度保守的同型超级家族的子集,编码几种作用作为转录因子的序列特异性 DNA 结合蛋白,参与调控 MSC 骨分化和形成。HOXA5 缺失上调 SCAP 中 p16 INK4A 和 p18 INK4C 表达并下调 Cyclin A 将细胞周期进展阻滞在 S 期,从而抑制成骨分化和细胞增殖<sup>[36]</sup>。HOXB7 通过上调 RUNX2,促进 SCAP 成骨分化,过表达可进一步增强<sup>[37]</sup>。HOXC8 和 HOXC10 均负向调控 SCAP, HOXC8 通过直接结合 KDM1A 的启动子增强 KDM1A 的转录,二者也抑制了 SCAP 的迁移和趋化能力<sup>[38-39]</sup>。

DLX2 和 DLX5 基因在牙源性 MSC 中高度表达, KDM4B 可通过上调 DLX2 和 DLX5 促进成骨。BMP4 诱导 DLX2、DLX5 和 KDM4B 上调,三者均通过正反馈机制相互调节<sup>[40]</sup>。另外, DLX5 和

HOXC8 通过直接结合 LncRNA 启动子形成蛋白复合物负向调控 LncRNA LINC01013, 增强 SCAP 向软骨分化<sup>[41]</sup>。

新型转录抑制因子 ZHX2 属于锌指和 HOX 家族, 广泛存在于各种组织细胞核内。过表达 ZHX2 可上调成骨相关基因表达并抑制 SCAP 的增殖, 抑制 ZHX2 则效果相反<sup>[42]</sup>。过表达转录因子 Nuclear factor I-C 促进 SCAP 增殖和矿化结节形成, 上调 ALP 和 OCN 蛋白水平; 敲除则作用相反<sup>[43]</sup>。

HOX 和 DLX 基因是脊椎动物颅面结构调控的关键转录因子, 如果缺失可能导致严重后果, 若能探寻其在 SCAP 成骨分化过程中的机制, 则可以对 SCAP 进行改造修饰用以疾病的治疗。

## 5 信号通路 with SCAP 成骨分化

经典 Wnt/ catenin 信号通路已被证明促进 SCAP 的增殖和成骨分化。WIF1 和分泌卷曲相关蛋白 2 (secreted frizzled related protein 2, SFRP2) 是一种 Wnt 抑制剂, 过表达 WIF1 可增强体外 ALP 活性和矿化, 增强 SCAP 中 OSX 的表达<sup>[44]</sup>。SFRP2 通过增强磷酸化和降低  $\beta$ -catenin 的表达来抑制典型 Wnt 信号通路进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路靶基因, 并且 Wnt 信号通路的靶基因 AXIN2 和 MMP7 也被 SFRP2 下调。SFRP2 可以与局部存在的 Wnt 配体结合, 改变细胞内 Wnt 信号的平衡, 从而拮抗 SCAP 中典型的 Wnt 通路<sup>[45]</sup>。炎症和缺氧条件下, 过表达 SFRP2 可增强骨分化能力并促进 KDM2A 的表达, 最终促进 SCAP 分泌更多功能性细胞因子, 提高迁移、趋化和成骨能力<sup>[46]</sup>。G 蛋白偶联受体 4 基因下调后阻断 Wnt/ catenin 信号通路抑制 SCAP 的增殖、迁移和成骨分化, 沉默后可降低 RUNX2、OSX 和 OCN 的表达<sup>[47]</sup>。2.5  $\mu$ g/mL 浓度的抗菌肽 LL-37 也可通过激活 AKT/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 SCAP 的迁移和成骨分化<sup>[48]</sup>。

Shh 信号通路是调节细胞分化和成骨的主要信号通路。Shh 信号通路的关键下游转录因子和标记物 GLI1 表达上调, SCAP 成骨受到抑制, 而 BMP 信号可下调 GLI1 和 SMO, 逆转 SCAP 成骨分化<sup>[49]</sup>。ERK 和 p38 MAPK 通路在 SCAP 成骨分化中研究颇多。脂多糖 (lipolysaccharide, LPS) 是一种内毒素, 0.1  $\mu$ g/mL LPS 促进 SCAP 增殖, ALP、RUNX2 和 BSP 表达升高。5  $\mu$ g/mL LPS 抑制 SCAP

成骨分化, 降低 RUNX2 和 ALP 表达。LPS 增强 p-ERK 和 p-p38 的表达, 抑制 ERK 和 p38 MAPK 通路可显著抑制细胞分化<sup>[50]</sup>。

信号通路在基础研究中的作用不言而喻, 目前已经研究发现 Wnt/ catenin 等经典信号通路在 SCAP 成骨分化中的重要性, 但还有一些潜在的信号通路尚未被研究, 通过调节信号通路耦合其他信号分子可能不失为一种有价值的方向。

## 6 小结

综上所述, 能够调控 SCAP 成骨分化的物质和机制不止于此, 诸如云南白药和黄连素等中药, 氢氧化钙、MTA 和 iRoot BP 等口腔材料以及光源性物质和机械应力等均能对 SCAP 成骨分化产生积极的影响。目前, 大多数研究都是单一因素介导单一信号通路机制, 并未深入探索更复杂调控网络, 而且其对 SCAP 成骨的具体影响并未做定量比较, 难以判断其效果强弱。未来研究可以具体到单个因素, 分析其上下游基因和蛋白的变化, 研究它们之间的协同关系, 明确其调控轴。这将有助于临床工作者确定促进 SCAP 成骨分化的最佳的单个或多个因素, 为 SCAP 在口腔再生医学中的应用提供进一步的指导。

### [参考文献]

- [1] Morszeck C. Dental stem cells for tooth regeneration: how far have we come and where next?[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(6): 527-537.
- [2] Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine[J]. *PLoS One*, 2006, 1(1): e79-86.
- [3] Liu Q, Gao Y, He J. Stem cells from the apical papilla (SCAPs): past, present, prospects, and challenges[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 2047-2059.
- [4] Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, et al. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP) [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(7): 709-721.
- [5] Chen K, Xiong H, Huang Y, et al. Comparative analysis of in vitro periodontal characteristics of stem cells from apical papilla (SCAP) and periodontal ligament stem cells (PDLSCs) [J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(8): 997-1006.

- [6] Chang H H, Chang M C, Wu I H, et al. Role of ALK5/Smad2/3 and MEK1/ERK signaling in transforming growth factor beta 1-modulated growth, collagen turnover, and differentiation of stem cells from apical papilla of human tooth[J]. *J Endod*, 2015, 41(8): 1272–1280.
- [7] Li J, Ge L, Zhao Y, et al. TGF-beta2 and TGF-beta1 differentially regulate the odontogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 64(3): 105357.
- [8] Yu S, Li J, Zhao Y, et al. Comparative secretome analysis of mesenchymal stem cells from dental apical papilla and bone marrow during early odonto/osteogenic differentiation: potential role of transforming growth factor-beta2[J]. *Front Physiol*, 2020, 11(3): 41–53.
- [9] Zhang W, Zhang X, Ling J, et al. Proliferation and odontogenic differentiation of BMP2 genetransfected stem cells from human tooth apical papilla: an in vitro study[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(4): 1004–1012.
- [10] Zhang W, Zhang X, Li J, et al. Foxc2 and BMP2 induce osteogenic/odontogenic differentiation and mineralization of human stem cells from apical papilla[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 9(7): 2363917.
- [11] Zhang W, Zhang X, Ling J, et al. Osteo-/odontogenic differentiation of BMP2 and VEGF gene-co-transfected human stem cells from apical papilla[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 3747–3754.
- [12] Press T, Viale-Bouroncle S, Felthaus O, et al. EGR1 supports the osteogenic differentiation of dental stem cells[J]. *Int Endod J*, 2015, 48(2): 185–192.
- [13] Wang J, Zhang H, Zhang W, et al. Bone morphogenetic protein-9 effectively induces osteo/odontoblastic differentiation of the reversibly immortalized stem cells of dental apical papilla[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(12): 1405–1416.
- [14] Wang F, Jiang Y, Huang X, et al. Pro-Inflammatory cytokine TNF-alpha attenuates BMP9-induced osteo/odontoblastic differentiation of the stem cells of dental apical papilla (SCAPs) [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 1725–1735.
- [15] Zhang H, Wang J, Deng F, et al. Canonical Wnt signaling acts synergistically on BMP9-induced osteo/odontoblastic differentiation of stem cells of dental apical papilla (SCAPs) [J]. *Biomaterials*, 2015, 39(1): 145–154.
- [16] Zhu X Y, Diao S, Yang D M, et al. The Mechanism of GR-EM1's effect on osteogenic/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 52(3): 409–415.
- [17] Wang S, Mu J, Fan Z, et al. Insulin-like growth factor 1 can promote the osteogenic differentiation and osteogenesis of stem cells from apical papilla[J]. *Stem Cell Res*, 2012, 8(3): 346–356.
- [18] Wang Y, Pang X, Wu J, et al. MicroRNA hsa-let-7b suppresses the odonto/osteogenic differentiation capacity of stem cells from apical papilla by targeting MMP1 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6545–6554.
- [19] Ma S, Liu G, Jin L, et al. IGF-1/IGF-1R/hsa-let-7c axis regulates the committed differentiation of stem cells from apical papilla [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(11): 36922–36933.
- [20] Cao Y, Xia D S, Qi S R, et al. Epiregulin can promote proliferation of stem cells from the dental apical papilla via MEK/Erk and JNK signalling pathways [J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(4): 447–456.
- [21] Li Y, Yan M, Wang Z, et al. 17beta-estradiol promotes the odonto/osteogenic differentiation of stem cells from apical papilla via mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(6): 125–149.
- [22] Wang Y, Lu Y, Li Z, et al. Oestrogen receptor alpha regulates the odonto/osteogenic differentiation of stem cells from apical papilla via ERK and JNK MAPK pathways [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12485–12494.
- [23] Pang X, Zhuang Y, Li Z, et al. Intermittent administration of parathyroid hormone enhances odonto/osteogenic differentiation of stem cells from the apical papilla via JNK and P38 MAPK pathways [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 11(2): 5128128.
- [24] Zhang J, Zhao I S, Yu O Y, et al. Layer-by-layer self-assembly polyelectrolytes loaded with cyclic adenosine monophosphate enhances the osteo/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109(2): 207–218.
- [25] Su S, Zhu Y, Li S, et al. The transcription factor cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate response element-binding protein enhances the odonto/osteogenic differentiation of stem cells from the apical papilla [J]. *Int Endod J*, 2017, 50(9): 885–894.
- [26] Zhang Y, Yuan L, Meng L, et al. Guanine and nucleotide binding protein 3 promotes odonto/osteogenic differentiation of apical papilla stem cells via JNK and ERK signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 382–392.
- [27] Xiao M, Yao B, Zhang B D, et al. Stromal-derived Factor-1alpha signaling is involved in bone morphogenetic protein-2-induced odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla via the Smad and Erk signaling pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 381(1): 39–49.

- [28] Liu J, Wang X, Song M, et al. MiR-497-5p regulates osteo/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla via the smad signaling pathway by targeting smurf2[J]. *Front Genet*, 2020, 11(10): 582366.
- [29] Li Z, Ge X, Lu J, et al. MiR-141-3p regulates proliferation and senescence of stem cells from apical papilla by targeting YAP[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111562.
- [30] Xiao Y, Chen L, Xu Y, et al. Circ-ZNF236 mediates stem cells from apical papilla differentiation by regulating LGR4-induced autophagy[J]. *Int Endod J*, 2024, 57(4): 431-450.
- [31] Jia Q, Chen X, Jiang W, et al. The regulatory effects of long noncoding RNA-ANCR on dental tissue-derived stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 7(8): 3146805.
- [32] Wang L, Yang H, Lin X, et al. KDM1A regulated the osteo/dentinogenic differentiation process of the stem cells of the apical papilla via binding with PLOD2[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(4): e12459-12467.
- [33] Diao S, Yang D M, Dong R, et al. Enriched trimethylation of lysine 4 of histone H3 of WDR63 enhanced osteogenic differentiation potentials of stem cells from apical papilla[J]. *J Endod*, 2015, 41(2): 205-211.
- [34] Gao R, Dong R, Du J, et al. Depletion of histone demethylase KDM2A inhibited cell proliferation of stem cells from apical papilla by de-repression of p15INK4B and p27Kip1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 379(1-2): 115-122.
- [35] Su X, Yang H, Shi R, et al. Depletion of SNRNP200 inhibits the osteo-/dentinogenic differentiation and cell proliferation potential of stem cells from the apical papilla[J]. *BMC Dev Biol*, 2020, 20(1): 22-32.
- [36] Xu J, Yu B, Hong C, et al. KDM6B epigenetically regulates odontogenic differentiation of dental mesenchymal stem cells[J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(4): 200-205.
- [37] Li W, Lin X, Yang H, et al. Depletion of HOXA5 inhibits the osteogenic differentiation and proliferation potential of stem cells from the apical papilla[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(1): 45-52.
- [38] Gao R T, Zhan L P, Meng C, et al. Homeobox B7 promotes the osteogenic differentiation potential of mesenchymal stem cells by activating RUNX2 and transcript of BSP[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 10459-10470.
- [39] Yang H, Liang Y, Cao Y, et al. Homeobox C8 inhibited the osteo-/dentinogenic differentiation and migration ability of stem cells of the apical papilla via activating KDM1A[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8432-8445.
- [40] Wu Z, Wang J, Dong R, et al. Depletion of MEIS2 inhibits osteogenic differentiation potential of human dental stem cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7220-7230.
- [41] Yang H, Fan J, Cao Y, et al. Distal-less homeobox 5 promotes the osteo-/dentinogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla by activating histone demethylase KDM4B through a positive feedback mechanism[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 221-230.
- [42] Yang H, Cao Y, Zhang J, et al. DLX5 and HOXC8 enhance the chondrogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla via LINC01013[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 271-286.
- [43] Wan F, Gao L, Lu Y, et al. Proliferation and osteo/odontogenic differentiation of stem cells from apical papilla regulated by Zinc fingers and homeoboxes 2: An in vitro study[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(3): 599-605.
- [44] Zhang J, Wang Z, Jiang Y, et al. Nuclear Factor I-C promotes proliferation and differentiation of apical papilla-derived human stem cells in vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 332(2): 259-266.
- [45] Wang H, Cao Y. WIF1 enhanced dentinogenic differentiation in stem cells from apical papilla[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 25-32.
- [46] Jin L, Cao Y, Yu G, et al. SFRP2 enhances the osteogenic differentiation of apical papilla stem cells by antagonizing the canonical WNT pathway[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22(8): 14-27.
- [47] Yang H, Li G, Han N, et al. Secreted frizzled-related protein 2 promotes the osteo/odontogenic differentiation and paracrine potentials of stem cells from apical papilla under inflammation and hypoxia conditions[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12694-12704.
- [48] Zhou M, Guo S, Yuan L, et al. Blockade of LGR4 inhibits proliferation and odonto/osteogenic differentiation of stem cells from apical papillae[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(5-6): 389-401.
- [49] Cheng Q, Zeng K, Kang Q, et al. The antimicrobial peptide LL-37 promotes migration and odonto/osteogenic differentiation of stem cells from the apical papilla through the Akt/Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *J Endod*, 2020, 46(7): 964-972.
- [50] Liu J, Du J, Chen X, et al. The effects of mitogen-activated protein kinase signaling pathways on lipopolysaccharide-mediated osteo/odontogenic differentiation of stem cells from the apical papilla[J]. *J Endod*, 2019, 45(2): 161-167.