

· 综 述 ·

# 牙源性干细胞在组织工程中的研究与应用

李林峰<sup>1</sup> 综述; 李 健<sup>2\*</sup> 审校

(1. 华北理工大学 河北 唐山 063000; 2. 厦门大学附属翔安医院口腔科 福建 厦门 361000)

**[摘要]** 随着组织工程学的发展,关于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的研究也逐步深入,而对于这些细胞的特性及其潜能的研究已成为当下一大热门。牙源性干细胞(dental stem cells, DSCs)是具有自我更新能力和多向分化潜能的一类 MSCs 群体,目前主要有牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)、脱落乳牙干细胞(stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth, SHEDs)、根尖乳头干细胞(stem cells of apical papilla, SCAPs)、牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)和牙囊前体细胞(dental follicle progenitor cells, DFPCs)。本综述将重点介绍各种 DSCs 的研究现状及其在组织工程学中的应用。

**[关键词]** 间充质干细胞; 牙源性干细胞; 组织工程; 再生医学

**[中图分类号]** Q813 R78 **[文献标识码]** A **doi:** 10.3969/j.issn.1003-1634.2019.03.014

组织工程的目的是通过取代或再生人体细胞、组织或器官来恢复机体的正常功能<sup>[1]</sup>,这种具有划时代意义的治疗方式为再生医学的发展提供了无限的可能。组织工程学所需材料主要是 3 个基本元素,即干细胞、相关诱导因子或生长因子以及引导细胞生长的支架<sup>[2,3]</sup>。干细胞自身具有独特的能力,能够自我更新并在不同刺激的影响下分化为具有不同功能的细胞<sup>[4,5]</sup>。干细胞主要有 4 种来源,即胚胎组织、胎儿组织、成体组织和分化的体细胞,它们在基因重组后被称为诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。虽然成体干细胞(adult stem cells, ASCs)比其他三种干细胞类型的分化效力更低,即只能分化成有限数量的特定细胞类型,但是这些细胞易于获得,具有定位性,可控性强,避免了胚胎干细胞(embryonic

stem cells, ESCs)分化时的突变效应,同时不涉及伦理学等问题<sup>[6]</sup>。MSCs 具有分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞,甚至非中胚层组织,如内胚层的能力<sup>[7]</sup>。这些多潜能特征导致了众多学者对不同组织中 MSCs 或类 MSCs 样细胞的积极搜索,最终导致包括牙齿在内的身体许多器官中发现了各种细胞。

DSCs 是由牙齿相关组织中分离得到, Gronthos 等<sup>[8]</sup>于 2000 年首次分离得到 DCCs。随后,几位学者相继在脱落乳牙的牙髓<sup>[9]</sup>、牙周膜<sup>[10]</sup>、根尖乳头<sup>[11]</sup>以及智齿的牙囊<sup>[12]</sup>中分离得到了类 MSCs 样细胞。这些细胞易于获得,并拥有很强的多功能性,从而奠定了它们在组织工程学中的地位。近年来, DPSCs 和 SHED 已被应用于组织工程学中的自体干细胞治疗,并且在口面部、神经、角膜、心血管、肝、糖尿病、肾、肌营养不良和自身免疫等方面表现出非常突出的作用<sup>[13]</sup>。

\*通信作者: 李 健, E-mail: lijianimplant@163.com

- [3] Hu DY, Yin W, Feng Y, et al. A clinical investigation of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate on primary root caries [J]. J Clin Dent, 2010, 24(1): 46-54.
- [4] Souza MLR, Cury JA, Zhang YP, et al. Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing fluoride alone in the management of primary root caries [J]. J Dent, 2010, 38(9): 35-41.
- [5] Cummins D. Dental caries: A disease which remains a public health concern in the 21st Century-The exploration of a breakthrough technology for caries prevention [J]. J Clin Dent, 2010, 24(1): 1-14.
- [6] Cummins D. The development and validation of a new technology, based upon 1.5% arginine, and insoluble calcium compound and fluoride, for everyday use in the prevention and treatment of dental caries [J]. J Dent, 2010, 38(1): 1-10.
- [7] Kleinberg I. A new saliva based anti-caries composition [J]. Dent To-

day, 1999, 18(2): 98-103.

- [8] Marquis RE, Bender GR, Murray DR, et al. Arginine deiminase system and bacterial adaptation to acid environments [J]. Appl Environ Microbiol, 1987, 53(1): 198-200.
- [9] Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries [J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 193(1): 1-6.
- [10] Imfeld T, Birkhed D, Lingstrom P. Effect of urea in sugar-free chewing gums on pH recovery in human dental plaque evaluated with three different methods [J]. Caries Res, 1995, 29(3): 172-180.
- [11] Corby P, Klaczany G, Wolff M, et al. The effects of a new dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride on plaque metabolism *in vivo* [J]. J Clin Dent, 2010, 24(1): 25-37.
- [12] Featherstone JD. Caries prevention and reversal based on the caries balance [J]. Pediatr Dent, 2006, 28(2): 128-132.

收稿日期: 2018-12-04

## 1 牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)

### 1.1 来源及特征

DPSCs 是来自 DSCs 的第一种类型,首次是由人的智齿牙髓组织经过酶消化法分离得到,这些多潜能细胞具有典型的成纤维细胞样形态<sup>[8]</sup>。经鉴定,这些细胞即使在广泛的传代培养后仍可保持较高的增殖率。尽管目前尚无特异的生物标记物可用于 DPSCs 的鉴定,但这些细胞可表达多种标志物,包括间充质细胞和骨髓干细胞标志物,如 STRO-1 和 CD146,以及胚胎干细胞(ESC)标志物 Oct4 等。目前,DPSCs 的候选标志物包括 STRO-1、CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、CD146、CD166,以及 CD271<sup>[14]</sup>。

### 1.2 组织工程中的应用

一些学者利用各种诱导分化培养基培养 DPSCs,并显示其成牙本质、成骨、成脂肪、神经、软骨和肌源性的分化潜能<sup>[15-17]</sup>。Zhang 等<sup>[18]</sup>用神经分化培养基处理体外培养的 DPSCs 细胞,14 d 后利用 Western Blot 和 RT-qPCR 分析神经分化相关基因及蛋白标志物。相比对照组,DPSC/壳聚糖支架组中的细胞有较高的细胞活力和神经分化趋势,相关基因 BDNF、GDNF、b-NGF 和 NT-3 水平显著升高。将 DPSCs 与壳聚糖支架复合体移植到脊髓损伤的大鼠模型中,可显著恢复其后肢运动功能。Bounaki 等<sup>[19]</sup>利用壳聚糖/藻酸盐(CH/ALG)支架附着并培养 DPSCs,诱导其向纤维软骨样组织分化,在培养 3 周后纤维软骨标志物(COLI、COL X、SOX9、COM、ACAN)的基因表达显著增加,4~8 周后进行组织学观察和免疫化学染色,可观察到支架上有丰富的纤维软骨组织形成,为颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)类疾病的再生治疗提供了广阔的前景。早期的体内实验中,研究者们将人 DPSCs 与羟基磷灰石/磷酸三钙(HA/TCP)粉末联合移植到裸鼠体内。6 周后,DPSCs 在 HA/TCP 颗粒表面产生了牙本质样组织,该组织包含高度有序的沉积状胶原基质,垂直于成牙本质细胞层。这层细胞表达牙本质特异性蛋白,即牙本质涎磷酸蛋白(DSPP),并在新形成的牙本质内以管状结构延伸。胶原基质类似于原生牙本质的结构,具有有序的垂直纤维,而不是一般由无组织的基质组成的修复性牙本质结构<sup>[8]</sup>。Itoh 等<sup>[20]</sup>将 DPSCs 组成的无支架三维细胞结构充填至人牙的根管中,并将此根管植入裸鼠体内,植入后的根管在 6 周后形成具有丰富血管的浆状组织。组织学分析显示,移植的 DPSCs 在与牙本质接触的部位分化为成牙本质细胞样的矿化细胞。同时,在再生组织的中心发现了 CD31 表达阳性的内皮细胞,表明三维 DPSCs 构建体在人的无髓根管内具有活跃的自组织能力。

2 脱落乳牙干细胞(stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth, SHEDs)

### 2.1 来源及特征

SHED 由脱落乳牙的牙髓中分离得到,具有高度自我增殖能力<sup>[9]</sup>;其分离方式与 DPSCs 的分离类似,形态也呈成纤维样细胞样。与 DPSCs 相比除了组织来源不同外,SHEDs 经分离培养后不是以单个细胞的形式生长,而是成簇生长,逐渐形成若干个集落并且具有更高的增殖速率<sup>[8]</sup>。SHED 表达早期 MSC 标记 STRO-1 和 CD146<sup>[9]</sup>,通过对 SHED 的鉴定进行进一步的研究,

发现这些细胞表达胚胎干细胞标记物如 Oct4、Nanog 和阶段特异性胚胎抗原 SSEA-3、SSEA-4 以及肿瘤识别抗原 TRA-1-60 与 TRA-1-81<sup>[21,22]</sup>。此外,SHED 对 NG2、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(SMA)、血小板衍生生长因子受体  $\beta$ (PDGFR- $\beta$ ) 和 CD146 等周细胞标志物呈阳性<sup>[23]</sup>。

### 2.2 组织工程中的应用

SHEDs 在不同诱导环境下表现出成骨、成脂肪、成神经等多项分化潜能,利用神经诱导培养基培养时,它们形成多个细胞质突起,并表达不同的神经元和胶质细胞标志物。将 SHEDs 移植到裸鼠体内,可形成对牙本质涎磷酸蛋白抗体具有免疫活性的牙本质样组织,而未形成牙髓牙本质复合体,表现出与牙髓干细胞不同的牙源性分化潜能<sup>[9]</sup>。Yasser 等<sup>[24]</sup>发现经分离并第一次传代后的 SHEDs 拥有与人自然脱落牙牙髓内的干细胞群具有相同且均一的形态,诱导其成骨分化,两周后可观察到茜素红染色呈阳性的散在结节状结构。Huang 等<sup>[25]</sup>利用含有二价金属磷酸盐的壳聚糖支架培养 SHEDs,这些二价金属离子可逐渐从支架释放到培养基中,并持续诱导其向成骨细胞分化,结果表明,二价金属磷酸盐能显著提高其向成骨细胞分化。SHEDs 还具有向神经细胞分化的能力,在动态培养时,这些细胞在壳聚糖导管中聚集成神经球状簇,能有效表达神经干细胞标记物如 nestin、早期神经细胞标记物  $\beta$  III、微管蛋白等神经分化相关基因,表明 SHEDs 可能在神经疾病的细胞治疗中具备一定的潜力<sup>[26]</sup>。Kim 等<sup>[23]</sup>用含有或不含人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的基质与 SHEDs 移植到裸鼠体内,可观察到单独移植 HUVECs 或单独移植 SHEDs 都没有生成足够的红细胞形成血管样结构。然而,当 SHEDs 和 HUVECs 同时移植时,小鼠体内形成了广泛的血管样结构,且新生血管样结构与宿主循环系统之间形成吻合,表明 SHEDs 和 HUVECs 在体内血管新生过程中共同发挥着作用。Nicola 等<sup>[27]</sup>进行了 SHEDs 移植结合跑步训练对脊髓损伤大鼠治疗效果的实验,单独 SHEDs 移植或 SHEDs 移植结合跑步机训练均可促进脊髓大鼠运动功能的恢复,显示出 SHEDs 具有一定神经保护作用,表明 SHED 移植可能作为一种有效针对脊髓损伤病变的干细胞治疗方法。

## 3 根尖乳头干细胞(stem cells of apical papilla, SCAPs)

### 3.1 来源及特征

在牙齿发育的过程中,牙乳头发育成牙髓,进而促进牙根的发育并附着于已发育的根尖部位。根尖乳头中可分离到一种具有自我复制能力的干细胞集落,形态上呈现成纤维细胞样,称之为 SCAP<sup>[11]</sup>,它们表现出比 DPSCs 更高的增殖率。SCAP 表达早期的间充质表面标志物 STRO-1 和 CD146,此外还表达有可能是 SCAP 群体的特异性标记物,即 CD24<sup>[28]</sup>。

### 3.2 组织工程中的应用

SCAPs 具有多向分化潜力,当在适当的诱导培养基中,这些细胞显示出具有成骨、脂肪、软骨和神经源性分化的能力。Bakopoulou 等<sup>[29]</sup>利用诱导培养基体外培养 DPSCs、SCAPs,比较两种细胞的成骨或牙源性分化潜能。结果两种类型的间充质干细胞都显示出活跃的细胞迁移、组织生成和矿化潜能,产生三维

矿化结构。这些结构逐渐表达分化标志物,包括 DSPP、BSP、OCN、ALP,具有向成骨及牙源性分化的特征。同时,SCAPs 显示出较高的增殖率和矿化潜能,这对于其在骨组织及牙组织工程中的应用可能具有重要意义。Julie 等<sup>[30]</sup>将 SCAPs 暴露于缺氧环境下培养,结果显示缺氧环境对 SCAPs 的增殖没有影响,但能够诱导成骨分化特异基因、神经元分化相关基因与血管生成因子表达上调,尤其可以通过诱导 SCAPs 分化增加血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 持续生成。此外,缺氧还通过上调神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、血管内皮生长因子 B (vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 以及相关神经元标志物的表达来增强 SCAPs 在分化外源性因素情况下的神经元分化。由此表明,SCAPs 可能凭借其强大的神经源性分化潜能用于神经退行性疾病干细胞治疗。Zhang 等<sup>[31]</sup>从小鼠顶端乳突组织中分离的永生化的根尖乳突干细胞 (iSCAPs),并证明 Wnt3 A 能有效地诱导 iSCAPs 中的早期成骨标志物碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP),当 Wnt3 A 和 BMP9 增强彼此诱导 iSCAPs 中 ALP 活性的能力时,沉默  $\beta$ -连环素 ( $\beta$ -catenin) 能显著减少 BMP9 诱导的成骨/牙源性分化。提示  $\beta$ -连环素可能在 BMP9 诱导的成骨信号转导中起重要作用,并且 BMP9 和 Wnt3 A 可能在诱导 iSCAPs 的成骨/成牙本质分化中起协同作用。Huang 等<sup>[28]</sup>将 SCAPs 附着于适当载体基质上并移植到裸鼠的中后,可观察到成牙本质细胞样细胞的存在,最终形成了典型的牙本质牙髓样结构。

#### 4 牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs)

##### 4.1 来源及特征

牙周膜 (periodontal ligament, PDL) 在牙槽窝中支持着牙齿,有助于牙槽窝的营养、稳定和修复。PDL 内含有不同类型的细胞,并可分化为成牙骨质细胞和成骨细胞<sup>[32]</sup>。PDLSCs 可由人阻生第三磨牙的 PDL 中分离而得,其分离方法与 DPSCs 及 SHEDs 类似<sup>[33]</sup>,PDLSCs 呈现成纤维细胞样形态,具有高度自我复制能力,与骨髓间充质干细胞相比,这些细胞增殖率高,更容易得到较大数目的细胞。PDLSCs 可表达 STRO-1、CD146 和肌腱特异转录因子等标志物,且与 DPSCs 和骨髓间充质干细胞相比,PDLSCs 的硬化因子表达水平更高<sup>[10]</sup>。

##### 4.2 组织工程中的应用

在一定的培养条件下,PDLSCs 能够分化为成牙骨质细胞、脂肪细胞和胶原形成细胞。将其移植到裸鼠体内时,PDLSCs 表现出生成牙骨质/PDL 样结构的能力,这种结构类似 PDL 中的 Sharpey 纤维附着在牙齿的牙骨质上,并有助于牙周组织修复<sup>[10]</sup>。Xie 等<sup>[34]</sup>将 PDLSCs 接种于石墨烯 (2 DGp)、三维石墨烯支架 (3DGp) 并分别在成骨及普通培养基中培养,结果显示无论使用何种培养基,成骨相关基因和蛋白 (COL I、RUNX2、OCN) 均上调,表明石墨烯物理性质或许可控制 PDLSCs 的成骨分化。Cha 等<sup>[35]</sup>利用牙源性/牙骨质源性培养基将 DPSCs 和 PDLSCs 预培养后,将其移植到裸鼠的皮下。结果显示预分化 PDLSCs 移植体相比未分化移植体产生更多的硬组织并表

达更高的 ALP 活性,预诱导 PDLSCs 移植体在体内形成了更接近牙骨质/PDL 复合物的组织,并通过 POSTN、CP23 和 Col XII 等相关因子的高表达水平得到证实。Zhao 等<sup>[36]</sup>利用犬 PDLSCs 和富含血小板的纤维蛋白 (platelet-rich fibrin, PRF) 构建细胞片段并利用其再植撕脱的牙齿,结果与其他试验组相比,PDLSCs/PRF 组牙周愈合更为有效,PDL 样组织再生良好,强直和炎症明显减少。人牙周膜干细胞 (human periodontal ligament stem cells, hPDLSCs) 起源于神经嵴,适合于诱导形成神经细胞,Trubiani 等<sup>[37]</sup>对比未分化 hPDLSCs 以及经碱性成纤维细胞生长因子诱导神经分化的 hPDLSCs 后发现,hPDLSCs 可自发表达神经干细胞标志物巢蛋白 (nestin)。在这些细胞中,神经诱导过程将重新排列细胞骨架,形成神经球,并表达较高水平的 nestin 和酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase),表明这些细胞可能在神经变性疾病干细胞治疗中的存在潜在用途。

#### 5 牙囊前体细胞 (dental follicle progenitor cells, DFPCs)

##### 5.1 来源及特征

牙囊 (dental follicle, DF) 起源于外胚间充质细胞,包裹着尚未发育完成的牙齿。DF 在向牙周膜分化的过程中控制破骨细胞生成和成骨过程,进而形成牙周膜,这表明 DF 存在着干细胞并最终导致牙周膜的生成<sup>[38]</sup>。DFPCs 存在于 DF 中,可由人第三磨牙牙囊中分离得到,这些细胞呈成纤维细胞样,表达干细胞标记 Notch-1 和 nestin<sup>[39]</sup>。

##### 5.2 组织工程中的应用

体外培养研究表明,DFPCs 具有成骨、脂肪和神经分化的多向分化潜能。DFPCs 在 BMP-2、BMP-7 和釉质基质衍生物 (EMD) 的刺激下显示出分化和表达牙骨质附着蛋白和牙骨质蛋白-23 等成牙骨质细胞标志物的潜能<sup>[40]</sup>。Morszeck 等<sup>[41]</sup>以地塞米松或胰岛素为基础将牙囊细胞分化为含有矿化灶的膜样结构,分析矿化组织可发现骨和牙骨质样结构。RT-PCR 分析可见成骨细胞相关基因骨钙素 (OCN)、骨形态发生蛋白 (BMP-2) 的表达,均有增加。比较 DFPCs 与骨髓间充质干细胞成骨分化过程,发现 *dlx-3*、*Dlx-5*、*Runx2*、*Msx-2* 等相关基因表达出现差异,表明二者成骨机制可能存在差异<sup>[42]</sup>。Kérou 等<sup>[43]</sup>比较 DFPCs 和 SHEDs 的体外神经分化时,DFPCs 表达出了不同的神经细胞标志物,表明其可能具有想不同神经细胞分化的潜能。Ernst 等<sup>[44]</sup>分离小鼠牙囊前体细胞 (mDFPCs) 并诱导其分化,检测 mDFPCs 中神经细胞标志物的表达,并与小鼠视网膜干细胞 (mRPC) 进行比较。发现分化的 mDFPCs 与分化的 mRPCs 相似,二者皆能形成具有神经突起的神经元样细胞,表明 DFPCs 可能为神经退行性疾病干细胞治疗提供新的方向。

#### 6 小结

干细胞自我更新、多向分化、组织修复等能力成为细胞治疗的中坚力量后,一直都备受科研者的重视和青睐,近年来干细胞家族的 MSCs 更是成为组织工程领域中名重一时的话题。但近期有学者指出,对于“MSCs”的定义可能存在不严谨的问题,来自不同组织的不同细胞群,实际上在基因表达和分化能力上是存在显著差异的,但均被归类为 MSCs。这将导致学术界相关领域的研究出现混乱,甚至涉及社会及某些商业活动的发展,因此

学者们呼吁为“MSCs”正名,进一步明确其定义<sup>[45]</sup>。

DMCs 作为 MSCs 的一类,具有较高的自我更新能力和多向分化潜能,相比其他类型的 MSC,DMCs 具有来源广泛易于获得,且增殖速率较高等优势。凭借其优势,DMCs 可能为各种干细胞治疗提供新的研究方向,使它不仅在口腔科医学中对牙齿的再生和保存极其重要,而且在组织工程等众多医学领域中,其地位也在显著提升。DMCs 的研究具有广阔前景,需要进一步的研究来证明这些干细胞具有强大的再生能力以及在各种疾病中的再生能力,包括其免疫调节能力已成为组织工程研究中的一大热门,如利用 SHEDs 的旁分泌作用,可能使类风湿关节炎的症状有所缓解<sup>[46]</sup>, DPSCs 促进巨噬细胞向抗炎表型分化,抑制坐骨神经炎症,改善糖尿病多发性神经病变<sup>[47]</sup>,这可能为自体免疫性疾病的治疗提供新的思路。相信在不就得将来,随着组织工程学的发展与干细胞研究的深入,DMCs 终将为干细胞治疗开辟新的领域,在再生医学中起到至关重要的作用。

### [参 考 文 献]

- [1] Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine [J]. Regen Med, 2008, 3(1): 1-5.
- [2] Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action [J]. J Endodont, 2007, 33(4): 377-390.
- [3] Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics [J]. J Endodont, 2005, 31(10): 711-718.
- [4] Iii WW, Teixeira F, Levin L, et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste [J]. J Endodont, 2005, 31(6): 439-443.
- [5] Takasato Minoru, Little Melissa H. Making a Kidney Organoid Using the Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1597: 195-206.
- [6] Lucie Bacakova, Jana Zarubova, Martina Travnickova, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells—a review [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(4): 1111-1126.
- [7] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [J]. Nature, 2002, 418(6893): 41-49.
- [8] Gronthos S, Mankani M, Brahim J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo* [J]. P Natl Acad Sci USA, 2000, 97(25): 13625-13630.
- [9] Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth [J]. P Natl Acad Sci USA, 2003, 100(10): 5807-5812.
- [10] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament [J]. Lancet, 2004, 364(9429): 149-155.
- [11] Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine [J]. Plos One, 2006, 1(1): e79.
- [12] Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth [J]. Matrix Biol, 2005, 24(2): 155-165.
- [13] Botelho J, Cavacas MA, Machado V, et al. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine [J]. Ann Med, 2017, 49(8): 1-8.
- [14] Kawashima N. Characterisation of dental pulp stem cells: a new horizon for tissue regeneration? [J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(11): 1439-1458.
- [15] Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells [J]. J Dent Res, 2003, 81(8): 531-535.
- [16] Zhang W, Walboomers XF, Shi S, et al. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation [J]. Tissue Eng Part A, 2006, 12(10): 2813-2823.
- [17] Laino G, D'Aquino R, Graziano A, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB) [J]. J Bone Miner Res, 2010, 20(8): 1394-1402.
- [18] Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy [J]. Cell Tissue Res, 2016, 366(1): 1-14.
- [19] Bousnaki M, Bakopoulou A, Papadogianni D, et al. Fibro/chondrogenic differentiation of dental stem cells into chitosan/alginate scaffolds towards temporomandibular joint disc regeneration [J]. J Mater Sci-Mater M, 2018, 29(7): 97.
- [20] Itoh Y, Sasaki JI, Hashimoto M, et al. Pulp regeneration by 3-dimensional dental pulp stem cell constructs [J]. J Dent Res, 2018, 97(10): 1137-1143.
- [21] Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, et al. Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers [J]. Cells Tissues Organs, 2006, 184(3-4): 105-116.
- [22] Gould TR, Melcher AH, Brunette D M. Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding [J]. J Periodontal Res, 2010, 15(1): 20-42.
- [23] Kim Ji-Hye, Kim Gee-Hye, Kim Jae-Won, et al. *In vivo* angiogenic capacity of stem cells from human exfoliated deciduous teeth with human umbilical vein endothelial cells [J]. Mol Cells, 2016, 39(11): 790-796.
- [24] Yasser S, Nagy N, Marei MK. *In vitro* characterization of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) [J]. MJMS, 2012, 5(4): 389-396.
- [25] Huang TY, Su WT, Chen PH. Comparing the effects of chitosan scaffolds containing various divalent metal phosphates on osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth [J]. Biol Trace Elem Res, 2018(9): 1-11.
- [26] Su WT, Shih YA, Ko CS. Effect of chitosan conduit under a dynamic culture on the proliferation and neural differentiation of human exfoliated deciduous teeth stem cells [J]. J Tissue Eng Regen, 2016, 10(6): 507-517.
- [27] Nicola FC, Rodrigues LP, Crestani T, et al. Human dental pulp stem cells transplantation combined with treadmill training in rats after traumatic spinal cord injury [J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(9):

- e5319.
- [28] Huang GTJ, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: Their biology and role in regenerative medicine [J]. *J Dent Res*, 2009, 88(9): 792-806.
- [29] 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.
- [30] Julie Vanacker, Aiswarya Viswanath, Pauline De Berdt, et al. Hypoxia Modulates the Differentiation Potential of Stem Cells of the Apical Papilla [J]. *J Endodont*, 2014, 40(9): 1410-1418.
- [31] 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(5): 145-154.
- [32] Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2007, 10(3): 149-160.
- [33] Cate A R T. The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit [J]. *Periodontol 2000*, 2010, 13(1): 9-19.
- [34] Xie H, Cao T, Gomes JV, et al. Two and three-dimensional graphene substrates to magnify osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells [J]. *Carbon*, 2015, 93: 266-275.
- [35] Cha Y, Jeon M, Lee H S, et al. Effects of in vitro osteogenic induction on in vivo tissue regeneration by dental pulp and periodontal ligament stem cells [J]. *Journal of Endodontics*, 2015, 41(9): 1462-1468.
- [36] Zhao YH, Zhang M, Liu NX, et al. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(22): 5506-5520.
- [37] Trubiani O, Guarnieri S, Diomedede F, et al. Nuclear translocation of PKC $\alpha$  isoenzyme is involved in neurogenic commitment of human neural crest-derived periodontal ligament stem cells [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(11): 1631-1641.
- [38] Cate A R T. The development of the periodontium—a largely ectomesenchymally derived unit [J]. *Periodontol 2000*, 2010, 13(1): 9-19.
- [39] Morsczeck C, Götz W, Schierholz J, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth [J]. *Matrix Biol*, 2005, 24(2): 155-165.
- [40] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study [J]. *J Endodont*, 2008, 34(2): 166-171.
- [41] Morsczeck C, Moehl C, Götz W, et al. In vitro differentiation of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin [J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29(7): 567-575.
- [42] Morsczeck C. Gene Expression of runx2, Osterix, c-fos, DLX-3, DLX-5, and MSX-2 in Dental Follicle Cells during Osteogenic Differentiation In Vitro [J]. *Calcified Tissue Int*, 2006, 78(2): 98-102.
- [43] Kémoun P, Laurencindalieux S, Rue J, et al. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) *in vitro* [J]. *Cell & Tissue Research*, 2007, 329(2): 283-294.
- [44] Ernst W, Saugspier M, Felthaus O, et al. Comparison of murine dental follicle precursor and retinal progenitor cells after neural differentiation *in vitro* [J]. *Cell Biology International*, 2009, 33(7): 758-764.
- [45] Douglas Sipp, Pamela G. Robey, Leigh Turner. Clear up this stem-cell mess [N]. *Nature, Comment*, 2018, 561(7724): 455-457.
- [46] Ishikawa J, Takahashi N, Matsumoto T, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental rheumatoid arthritis [J]. *Bone*, 2016, 83: 210-219.
- [47] Transplantation of dental pulp stem cells suppressed inflammation in sciatic nerves by promoting macrophage polarization towards anti-inflammation phenotypes and ameliorated diabetic polyneuropathy [J]. *J Diabetes Invest*, 2016, 7(4): 485-496.

收稿日期: 2018-10-16

## • 征订启事 •

### 欢迎订阅 2019 年《临床口腔医学杂志》

《临床口腔医学杂志》创刊于 1985 年,月刊,每月 20 日出版,由中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院附属同济医院,中华医学会武汉分会,中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会主办,面向国内外公开发行的口腔医学学术刊物,被列为中国科技核心期刊、中国期刊全文数据库收录期刊、中国核心期刊数据库收录期刊、国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。本刊以面向临床,为临床口腔医学服务为宗旨,强调理论密切结合临床实际。开辟有基础研究、临床研究、口腔黏膜病研究、口腔护理研究等论著栏目,还有综述、述评、病例报告、病案讨论、流行病学、预防医学、基层临床论坛、书刊评价、新器材、新技术、专题讲座、学术信息等栏目,报道口腔医学各专业领域的研究成果和临床经验总结。

《临床口腔医学杂志》为月刊,每月 20 日出版。每期定价 10.00 元,全年 12 期,共 120.00 元,欢迎广大读者到当地邮局订阅。如果您错过邮局订阅时间,可以随时向本杂志编辑部邮购。

编辑部地址:湖北省武汉市解放大道 1095 号同济医院内(430030);电话 027-69378377; E-mail: lckqyx@tjh.tjmu.edu.cn

国内统一刊号: CN 42-1182/R; 国际标准出版物号: ISSN 1003-1634; 国内总发行: 湖北省邮政报刊发行局,邮发代号: 38-117

《临床口腔医学杂志》编辑部