

炎症牙髓干细胞：起步研究与未来发展

赵华翔¹, 赵珊梅², 辛欣¹, 张博¹, 马宁虎¹, 李沐嘉¹, 张梦琦¹, 李昂³ (西安交通大学口腔医院, 陕西省西安市 710004; 西安交通大学口腔医院, ²牙周黏膜科, ³中心实验室, 陕西省西安市 710004)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 目前牙齿再生作为口腔组织工程的研究目标, 合理的选择种子细胞是关键。现阶段种子细胞多选用牙源性干细胞, 包括人的健康牙周膜、牙髓组织及根尖周组织等, 这些组织多取自智齿和正畸牙, 存在供体与供牙来源有限的弊端, 在一定程度上造成了治疗和研究的局限性。当前牙髓治疗中最常用的方法是根管治疗, 其中关键一步是拔除炎症或坏死的牙髓, 拔除的牙髓是否可以作为口腔组织工程的种子细胞成为研究的关注点。

2 文章增加的新信息: 炎症牙髓干细胞的研究尚处于起步阶段, 培养条件和动物模型的建立正处于探究阶段, 扩增能力和多向分化能力研究结果尚有争议, 而在免疫特性、亚群研究和临床应用等方面研究较少。

3 临床应用的意义: 一些学者从恒牙和脱落的乳牙牙髓中分离出牙髓干细胞并研究其特性后发现, 牙髓干细胞能够形成牙本质样组织, 在体外和体内实验中形成骨组织。通过移植组织工程复合物进入免疫抑制的大鼠皮下组织能产生异位牙本质, 这为牙再生带来了希望, 能成功用于组织工程。近年来, 又从炎症牙髓组织中分离出炎症牙髓干细胞。炎症牙髓干细胞在体外是具有组织再生潜能的细胞。从临床应用上说, 炎症牙髓干细胞可能会作为牙髓和牙本质再生的细胞资源。

关键词:

干细胞; 培养; 炎症牙髓干细胞; 表面标志; 多向分化能力; 扩增能力; 研究进展

主题词:

干细胞; 牙髓; 牙髓炎; 综述

基金资助:

西安交通大学本科生科研训练与实践创新基金资助(2013289)

摘要

背景: 炎症牙髓干细胞是近年来新发现的一类牙髓干细胞, 目前尚无对其研究进展的系统评价。

目的: 系统评价炎症牙髓干细胞的研究进展。

方法: 以“(Pulpitis OR Inflam* Dental Pulp* OR Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis)AND Stem Cell*/(牙髓炎 OR 炎症牙髓 OR 不可逆性牙髓炎)AND 干细胞”为检索词检索 PubMed、Web of Science、CNKI、WanFang 及 VIP 数据库(时间: 建库至 2014 年 2 月), 同时手检纳入研究的参考文献。对研究结果进行定性分析, 进行炎症牙髓干细胞研究进展的全面总结。

结果与结论: 共纳入 11 篇文献进行研究, 全面阐述炎症牙髓干细胞的研究历史、材料来源、细胞培养、表面标志、扩增能力、多向分化能力、动物模型及临床应用前景的研究进展。炎症牙髓干细胞研究尚处于起步, 培养条件和动物模型的建立正处于探究阶段, 扩增能力和多向分化能力研究结果尚有争议, 而在免疫特性、亚群研究和临床应用方面研究较少。

赵华翔, 赵珊梅, 辛欣, 张博, 马宁虎, 李沐嘉, 张梦琦, 李昂. 炎症牙髓干细胞: 起步研究与未来发展[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(23):3756-3761.

Inflamed dental pulp stem cells: initial research and future development

Zhao Hua-xiang¹, Zhao Shan-mei², Xin Xin¹, Zhang Bo¹, Ma Ning-hu¹, Li Mu-jia¹, Zhang Meng-qi¹, Li Ang³ (¹Xi'an Jiaotong University Hospital of Stomatology, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ²Department of Periodontology, Xi'an Jiaotong University Hospital of Stomatology, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ³the Central Laboratory of Xi'an Jiaotong University Hospital of Stomatology, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Inflamed dental pulp stem cells are a new kind of dental pulp stem cells, and there is no systematic review on the cells by now.

OBJECTIVE: To systematically review the research progress in inflamed dental pulp stem cells.

METHODS: A computer-based online search in PubMed, Web of Science, CNKI, WanFang and VIP databases was performed for related articles published from the establishment of the databases to February 2014. The keywords were “(pulpitis or inflam* dental pulp* or human dental pulp with irreversible pulpitis) and stem cell*” in English and Chinese, respectively. Hand searching was also done to obtain further information or papers about the studies. The results were qualitatively analyzed to comprehensively summarize the progress in the research of

赵华翔, 男, 1991 年生, 安徽省合肥市人, 汉族, 主要从事口腔医学相关研究。

通讯作者: 李昂, 教授, 主任研究员, 博士生导师, 西安交通大学口腔医院中心实验室, 陕西省西安市 710004

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.
2014.23.025
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)23-03756-06

稿件接受: 2014-05-04

Zhao Hua-xiang, Xi'an Jiaotong University Hospital of Stomatology, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Li Ang, Professor, Chief investigator, Doctoral supervisor, the Central Laboratory of Xi'an Jiaotong University Hospital of Stomatology, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Accepted: 2014-05-04

inflamed dental pulp stem cells.

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 11 papers were involved in result analysis that comprehensively review the research progress in inflamed dental pulp stem cells at the following aspects: the research of history, material origin, cell culture, cell-surface markers, proliferation ability, multi-directional differentiation potential, animal models and clinical use. Researches of inflamed dental pulp stem cells are still in the initial stage, and cultivating conditions and the establishment of animal models are still in the exploratory phase. Controversies still exist in the capacity of proliferation and multi-directional differentiation of the inflamed dental pulp stem cells. And fewer studies have been done in the characteristics of immunity, subpopulation and clinical use of the inflamed dental pulp stem cells.

Subject headings: stem cells; dental pulp; pulpitis; review

Funding: the Scientific Research Training and Practical Innovation Project for Postgraduate of Xi'an Jiaotong University, No.2013289

Zhao HX, Zhao SM, Xin X, Zhang B, Ma NH, Li MJ, Zhang MQ, Li A. Inflamed dental pulp stem cells: initial research and future development. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(23):3756-3761.

0 引言 Introduction

干细胞是一类具有自我更新、多向分化能力及免疫调节作用的细胞^[1]。牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)是指从牙髓中分离的一种具有干细胞性质的细胞。牙髓干细胞作为一种可以替代骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成体干细胞(adult stem cells, ACS)^[2-3], 因其特有的生物学性能和潜在的生物学价值, 成为干细胞相关研究领域的热点, 越来越受到当今研究者的重视。学者们不仅就牙髓干细胞的基础研究^[2,4], 而且就其临床应用做了大量的研究工作^[5-9]。近年来, 炎症牙髓干细胞(dental pulp stem cells-inflamed pulps, DPSC-IPs)被成功分离并进行相关研究之后^[10], 更是因其材料来源广泛、伦理学限制较少、利用废弃医疗资源等优点越来越引人注目, 因此全面地了解国内外对于炎症牙髓干细胞的研究进展是很有必要的。

Nakashima等、d'Aquino等及Telles等学者对于牙髓干细胞已经进行了相关综述^[7,11-12], 但是目前对于炎症牙髓干细胞的研究综述尚无报道。炎症牙髓中干细胞的存在情况如何? 炎症牙髓干细胞的生物学性能和正常牙髓干细胞(dental pulp stem cells-normal pulps, DPSC-NPs)相比有什么异同之处? 炎症牙髓干细胞的研究热点有哪些? 炎症牙髓干细胞未来的可能研究方向有哪些? 本文拟通过循证医学的方法系统评价近年来国内外对于炎症牙髓干细胞这一课题的研究进展, 总结分析炎症牙髓干细胞的研究历史、材料来源、细胞培养、表面标志、扩增能力、多向分化能力、动物模型及临床应用前景等方面背景知识, 并就此课题做一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 检索策略 根据循证医学文献检索策略^[13], 利用电子计算机检索英文数据库——PubMed(Medline)、Web of Science; 中文数据库——中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)及维普期刊资源整合服务平台(VIP), 并检索会议及学位论文等灰色

文献数据库, 检索时限为各数据库建库至2014年2月。检索采用医学主题词(medical subject headings, MeSH)与自由词相结合的方式, 英文检索词为: Pulpitis(Inflam* Dental Pulp*、Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis)、Stem Cell*, 中文检索词为: 牙髓炎(炎症牙髓、不可逆性牙髓炎)、干细胞。所有的检索策略通过多次检索后确定, 检索词及具体检索方法根据具体数据库进行调整, 同时追溯已检索到的参考文献以提高检索查全率。通过网络下载、高校文献传递及联系原作者等方式获取摘要及全文。以PubMed为例, 检索式为: (Pulpitis OR Inflam* Dental Pulp* OR Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis) AND Stem Cell*, 具体检索策略见图1。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①文章所述内容与炎症牙髓干细胞密切相关, 包含基础与临床研究。②同一领域选取近期或者权威杂志发表者。

排除标准: ①单纯论述牙髓干细胞, 未涉及炎症牙髓干细胞的文献。②重复类文献。③综述类文献。

1.3 文献筛选、质量评价与统计学分析 将初次检索得到的文献导入EndNote X6文献管理软件(Thomson Corporation, Stamford)进行汇总。文献初次筛选由2位研究者(赵华翔、张博)根据纳入与排除标准独立评价文题和摘要, 排除重复及明显不相关文献, 对分歧难以确定是否纳入的文献, 加入第3位研究者(辛欣)独立评价文题和摘要后协商确定, 所有的评价者均有良好的英文阅读能力与相关生物学及口腔医学背景知识。在获得全文后, 按照初次筛选的方法阅读全文后进行筛选, 最终确定纳入的研究。基于循证医学的原理, 根据实验类型、研究材料、实验方法、检测标准和实验结果比较, 制定文献质量评估方法。

由于本文评价的是炎症牙髓干细胞的研究进展, 存在研究异质性, 故不进行不同实验之间的比较。因文献检测结果未使用统一标准, 故本次评价未进行不同实验间的统计学分析。

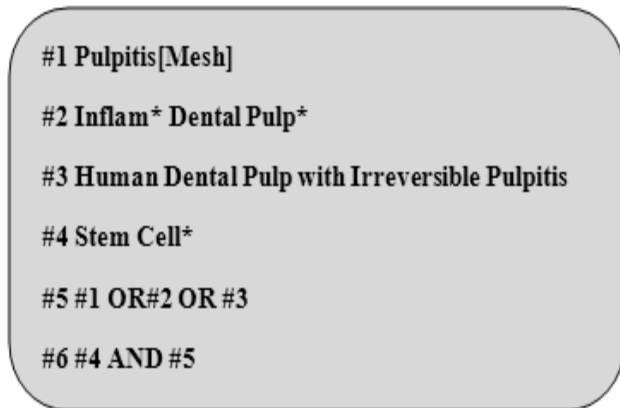


图1 炎症牙髓干细胞研究进展检索策略

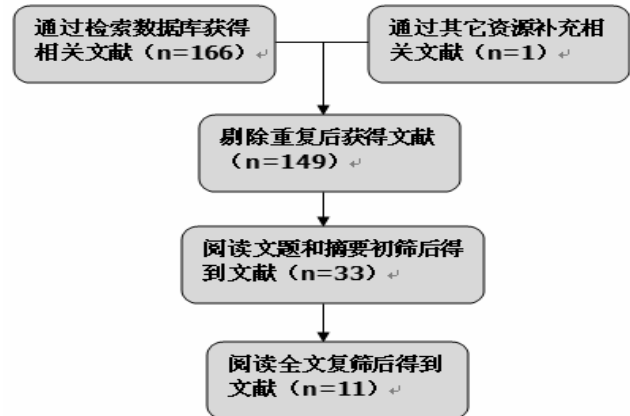


图2 炎症牙髓干细胞文献筛选流程及结果

表1 炎症牙髓干细胞研究进展纳入文献

作者	文题	来源	发表时间
Huang AH, <i>et al</i>	Isolation and Characterization of Human Dental Pulp Stem/Stromal Cells From Nonextracted Crown-fractured Teeth Requiring Root Canal Therapy	Journal of Endodontics	2009
Alongi DJ, <i>et al</i>	Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential	Regenerative Medicine	2010
Tandon S, <i>et al</i>	Dental pulp stem cells from primary and permanent teeth: quality analysis	The Journal of Clinical Pediatric Dentistry	2010
Wang Z, <i>et al</i>	Putative Stem Cells in Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis: An Exploratory Study	Journal of Endodontics	2010
Saha R, <i>et al</i>	Dental pulp stem cells from primary teeth quality analysis: laboratory procedures	The Journal of Clinical Pediatric Dentistry	2011
Pereira LO, <i>et al</i>	Laser irradiation did not increase the proliferation or the differentiation of stem cells from normal and inflamed dental pulp	Archives of Oral Biology	2012
Pereira LO, <i>et al</i>	Comparison of stem cell properties of cells isolated from normal and inflamed dental pulps	International Endodontic Journal	2012
Wang J, <i>et al</i>	Identification and characterization of side population cells from adult human dental pulp after ischemic culture	Journal of Endodontics	2012
赵珊梅	人炎症及正常牙髓干细胞生物学性能的比较研究	西安交通大学	2012
Wang Y, <i>et al</i>	Mineral trioxide aggregate enhances the odonto/osteogenic capacity of stem cells from inflammatory dental pulps via NF-kappaB pathway	Oral Dis	2013
Kim J, <i>et al</i>	Treatment of FGF-2 on stem cells from inflamed dental pulp tissue from human deciduous teeth	Oral Dis	2014

表2 炎症牙髓干细胞表面标志物表达

作者	阳性表达表面标志物	阴性表达表面标志物
Huang 等	CD29, CD90, CD105	CD14, CD34, CD45
Alongi 等	STRO-1, CD90, CD105, CD146	-
Tandon 等	CD73, CD90, CD166	CD34, CD45
Wang 等	STOR-1	-
Saha 等	CD73, CD90, CD166	CD34, CD45
Pereira 等	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD166	CD14, CD31, CD34, CD45, CD133, HLA-DR
赵珊梅	STRO-1, CD146, CD34, CD45	-
Kim 等	STRO-1, CD146, CD44, CD90	CD14, CD45

2 结果 Results

2.1 纳入研究的文献基本情况 初检得到文献167篇, 其中英文文献131篇, 中文文献36篇。经3位研究者(赵华翔、张博及辛欣)逐层筛选后, 最终纳入11篇文献进

行评价^[10, 14-23], 文献筛选流程和结果见图2, 纳入研究的文献见表1。

2.2 炎症牙髓干细胞的研究历史 2008年, Jiang等^[24]报道了炎症牙髓组织比正常牙髓组织表达更多的SDF-1/CXCR4, 而SDF-1/CXCR4作为一种趋化因子, 在一些造血干/祖细胞表面表达, 并且促进骨髓基质干细胞的分化^[25-26], 这些提示了在炎症牙髓组织中也许存在着间充质干细胞。Huang等^[14]于2009年从冠折露髓4 d的上颌恒切牙中分离并提取出了具有干细胞性质的细胞群落, 并且首次应用拔髓提取而非传统的劈牙提取的方法成功分离出牙髓干细胞, 这为今后从不可逆性牙髓炎的牙齿中提取牙髓奠定了技术基础。2010年, Alongi等^[10]和Wang等^[16]分别从临床诊断为不可逆性牙髓炎的恒牙牙髓中分离出干细胞; 同年, Tandon等^[15]从炎症乳牙牙髓中成功分离出了具有干细胞性质的细胞群落并进行了相关生物性能测试。其后, Saha等^[17]详细描述了从炎症牙髓组织中提取分离

干细胞的实验操作细节; Saha等^[17]、Pereira等^[19]及赵珊梅^[21]分别进行了炎症牙髓干细胞与正常牙髓干细胞的生物学性能比较(包括自我扩增能力及多向分化能力)。Pereira等^[18]、Wang等^[22]和Kim等^[23]在2012至2014年间探究了低强度激光(low-level laser therapy, LLLT)、矿物三氧化物(mineral trioxide aggregate, MTA)及成纤维生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)对于炎症牙髓干细胞的扩增和多向分化能力的影响; 而Wang等^[20]尝试从遭受缺血刺激后的牙髓干细胞中分离出侧群细胞(side population, SP)并进行生物学性能的分析。值得一提的是, 在建立炎症牙髓干细胞动物模型方面, Wang等^[22]于2013年利用人工暴露髓腔的方法成功建立了炎症牙髓干细胞的SD大鼠模型(Sprague-Dawley rats), 并用于随后的实验研究。

2.3 炎症牙髓干细胞的来源与培养条件 迄今为止, 研究者们已经成功从外伤露髓的恒切牙, 临床诊断为不可逆性牙髓炎的非智齿恒磨牙、恒侧切牙、恒前磨牙以及人工制造的露髓动物模型中提取并分离得到了干细胞群落^[10, 14-22]。在不同的培养条件是否对炎症牙髓干细胞的培养存在影响这一问题上, 学者们进行了诸多探究——Pereira等^[18]发现低强度激光对炎症牙髓干细胞的扩增和分化能力并无明显影响。Wang等^[22]发现低浓度(0.002-0.2 g/L)的矿物三氧化物对于炎症牙髓干细胞的扩增能力与对照组无差异, 而高浓度的矿物三氧化物(>2 g/mL)则会减弱炎症牙髓干细胞的扩增能力。Kim等^[23]证实经过成纤维生长因子2处理后的炎症牙髓干细胞在扩增能力上强于未经过成纤维生长因子2处理组; 同时, 他们发现在体外实验中, 成纤维生长因子2抑制了细胞的成骨-成牙本质能力, 却增强了细胞的成软骨能力, 然而在成脂肪能力方面, 各组实验数据并不统一; 在体内组织工程植入物实验中, 成纤维生长因子2使得炎症牙髓干细胞形成矿化组织的能力要远远强于未经过处理的对照组。

2.4 炎症牙髓干细胞的提取、初代培养及细胞扩增率 受临床操作、材料来源等条件的限制, 不同于提取正常牙髓干细胞时所采用的拔牙后劈开提取完整牙髓的方法^[2-3, 27], 大部分炎症牙髓干细胞的提取都需要采用口内直接拔髓的技术^[10, 14], 这直接导致了原代培养材料来源容易受细菌污染。Alongi等^[10]报道了经过抗生素处理的炎症牙髓干细胞的原代培养成功率(80%)显著高于未经过抗生素处理组的成功率(30%), 作者前期的实验结果也证实了这一点^[21]。因此, 多种防止细菌污染的措施被应用到口内直接拔髓及原代培养操作过程中, 包括患者在接受拔髓操作前使用洗必泰抗菌液漱口^[15, 17]、拔髓时使用橡皮障隔离^[15, 17, 21]、多种联合抗生素培养等^[16-17, 21]。在细胞原代培养的成功率上, 学者们报道差别较大, Huang等、Alongi等及Pereira

等^[10, 14, 18]原代培养成功率超过80%, 但Saha等^[17]却认为从炎症牙髓中提取干细胞是一项技术敏感性工作^[17]。原代培养单克隆形成被认为是成功分离干细胞的一项重要特征^[10], 在Wang等^[16]和课题组前期的实验当中^[21], 炎症牙髓细胞形成单克隆数/率显著小于正常牙髓组, 而在Huang等^[14]和Pereira等^[19]的实验当中, 炎症牙髓组织和正常牙髓组织之间并没有显著性差异。造成实验数据不统一的可能原因, 一方面也许是炎症牙髓干细胞和正常牙髓干细胞之间可能存在的本身生物学性能的差异, 另一方面牙髓干细胞供者与供牙的年龄、牙龄、机体状况等不同也是造成差异的潜在倚因素。在细胞扩增率检测实验当中, 不同的检测方法被研究者所采用, Alongi等^[10]、Wang等^[16]、Pereira等^[18]及Kim等^[23]发现炎症牙髓干细胞的扩增率低于正常牙髓组; 而在另一项实验中, Pereira等^[19]又得出了炎症牙髓组和正常牙髓组没有显著性差异的结论; 相反的是, Huang等^[14]发现从第3代到第7代培养当中, 炎症牙髓干细胞的扩增率均要高于对应代数的正常牙髓干细胞组。

2.5 炎症牙髓干细胞的表面标志 国际细胞治疗学会指出间充质干细胞的一个重要特征就是阳性表达间充质表面标志物^[28], 阴性表达造血源性表面标志物。免疫组织化学、流式细胞术分析、免疫荧光等技术被应用于炎症牙髓干细胞的表面标志物的鉴定和与正常牙髓干细胞的比较, 具体结果见表2^[10, 14-17, 19, 21-23]。在与正常牙髓来源的干细胞阳性表面标志物表达强度的比较上, Alongi等^[10]观察到炎症牙髓干细胞比正常牙髓干细胞表达更强的STRO-1, CD90, CD105, CD146阳性表达, Kim等^[23]观察到了正常牙髓干细胞组较炎症牙髓干细胞组表达更强的STRO-1, Pereira等^[19]、赵珊梅^[21]及Wang等^[16]则报告了炎症牙髓干细胞和正常牙髓干细胞拥有相当的表面标志物阳性表达强度。

2.6 炎症牙髓干细胞的多向分化能力 纳入的文献都研究了炎症牙髓干细胞的多向分化能力^[10, 14-23], 包括体外诱导后组织学观察、体外诱导后RT-PCR检测多向分化基因产物及体内组织工程植入物诱导实验。研究者们都认为炎症牙髓干细胞具有向成牙本质-成骨质分化^[10, 14-23]、成脂肪^[10, 14-15, 17, 19-21, 23]、成软骨^[14-15, 17, 19, 21, 23]、成神经^[10, 20]、成血管等方向发展的潜力^[20]。Alongi等^[10]和课题组前期的研究^[21]发现炎症牙髓干细胞的多向分化能力弱于正常牙髓干细胞, Tandon等^[15]和Kim等^[23]观察到炎症牙髓干细胞成牙本质-骨质、成软骨能力弱于正常牙髓组, 然而在成脂肪能力上炎症牙髓组比正常牙髓组强或结果不统一。而Wang等^[16]和Pereira等^[19]则认为炎症牙髓干细胞和正常牙髓干细胞之间没有差异。在纳入的研究中, 涉及成神经和成血管的诱导分化仅有Alongi等^[10]和Wang等^[20]进行过相关实验研究, 考虑到牙髓组织中以血管和神经为主的解

剖和组织结构^[2, 29], 这也许是今后炎症牙髓干细胞多向分化诱导的研究方向之一。

2.7 炎症牙髓干细胞的免疫特征与亚群 干细胞是一类具有免疫调节功能的细胞^[1, 30-31], 因其潜在的免疫抑制作用, 干细胞在免疫治疗方面有着不可替代的重要地位^[32], 因而探究干细胞的免疫特征显得尤为重要。Dokic等^[33]、Li等^[34]和Vasandan等^[35]探究了牙源性干细胞的免疫性质, 然而, 在本次纳入的对炎症牙髓干细胞的研究文献中, 没有发现有任何学者对炎症牙髓干细胞的免疫性质进行研究^[10, 14-23]。干细胞又是一类具有多种亚群的祖细胞^[36], 因此分离和鉴别亚群是干细胞的研究方向之一, 在这方面的研究工作中, Yang等^[36]于2012年成功的从正常和炎症牙髓干细胞中分离出侧群细胞。

2.8 炎症牙髓干细胞的动物模型与临床应用前景 Wang等^[22]于2013年利用高速手机磨除SD大鼠的一侧切牙牙冠并在体外暴露72 h, 成功建立炎症牙髓的啮齿类动物模型, 同时在随后的实验中从这批动物模型中成功分离出了炎症牙髓干细胞并进行相关实验研究。动物模型成功建立使得炎症牙髓干细胞的获取不再拘泥于从患有不可逆性牙髓炎的临床患者口腔中提取牙髓, 使得炎症牙髓干细胞的研究材料来源更加的广泛。同时, 避免了因为供者与供牙的年龄、牙龄、机体状况等因素所造成的可能实验偏倚。然而不同于啮齿类动物牙齿不断生长的特性, 人体的恒牙是终身不换的, 因此二者牙髓干细胞之间的生物学特性是否相同值得商榷。人炎症牙髓干细胞与动物炎症牙髓干细胞之间的差异性即动物模型的转换性仍需要进一步的论证, 更大型的哺乳类动物(如小型猪)的炎症牙髓干细胞模型的建立仍然是今后研究工作中需要进行的。

现有的研究已经证实了较高的增殖能力与多向分化能力使得牙髓干细胞可以在临床上应用于骨再生、神经再生、牙本质-牙髓再生等再生医学领域^[5-8]; 作为具有免疫调节能力的干细胞使其在免疫系统等全身性疾病有着广泛应用^[9]。虽然纳入的文献都没有涉及炎症牙髓干细胞在临床中应用的研究, 但是作为牙髓干细胞的一种, 它与正常牙髓干细胞一样有着良好的自我更新能力与多向分化潜能(异位成牙本质-成骨质、成脂肪、成软骨、成神经及成血管等), 这些都是炎症牙髓干细胞能够于临床应用的基础。随着研究的进一步深入, 炎症牙髓干细胞在临床中必将有着广阔而光明的应用前景。

3 小结 Conclusions

牙髓干细胞因其取材的方便、无创、特有的生物学性能及较少的伦理学限制逐渐成为再生医学的研究热点。包括美国BioEden公司的“乳牙银行”(Baby

Tooth Cell Bank)、日本名古屋及台湾地区在内的多家牙齿细胞库的建立更是使得牙髓干细胞的研究从实验室研究走向临床应用^[37]。这些临床工作的进行让牙髓再生甚至于牙齿再生不再是遥不可及的梦想。

炎症牙髓干细胞的研究和临床应用使得原本因治疗需要被“废弃”的炎症牙髓组织焕发出了新的价值, 变“废”为“宝”。研究者们从炎症牙髓干细胞的材料来源、细胞培养、表面标志、自我扩增能力、多向分化能力、动物模型及临床应用前景等方面对其进行了探索, 但部分研究结果尚处在争论当中。炎症牙髓干细胞的研究尚处于起步, 培养条件和动物模型的建立正处于探究阶段, 扩增能力和多向分化能力研究结果仍然有争议, 而在免疫特性、亚群研究和临床应用方面研究较少。随着组织工程研究的进展以及牙髓再生治疗的研究深入^[38-39], 相信在未来, 通过设计更为完善的实验以及新的技术的应用, 对于炎症牙髓干细胞的认识会越来越深入, 而炎症牙髓干细胞一定可以在组织工程再生领域及免疫医学领域起到重要作用。

致谢: 感谢西安交通大学、西安交通大学口腔医院及西安交通大学口腔医院牙周粘膜科为本文提供的行政及资金支持, 感谢第二届牙颌颌面干细胞国际学术研讨会(ICDCSC)给予本文的支持。

作者贡献: 构思并设计本综述为赵华翔、李昂及赵珊梅; 资料收集为辛欣、张博及马宁虎; 分析数据为赵华翔、李沐嘉及张梦琦。赵华翔及赵珊梅成文, 赵珊梅及李昂审校, 赵华翔对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 未涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 炎症牙髓干细胞-从临床上诊断为不可逆性牙髓炎的牙髓组织中分离出来的一类成体干细胞。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):726-736.
- [2] Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(25):13625-13630.
- [3] Huang GT, Sonoyama W, Chen J, et al. In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. *Cell Tissue Res*. 2006;324(2):225-236.
- [4] Yan X, Qin H, Qu C, et al. iPS cells reprogrammed from human mesenchymal-like stem/progenitor cells of dental tissue origin. *Stem Cells Dev*. 2010;19(4):469-480.
- [5] 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 biocomplexes. *Eur Cell Mater*. 2009;18:75-83.

- [6] Yamamoto A, Sakai K, Matsubara K, et al. Multifaceted neuro-regenerative activities of human dental pulp stem cells for functional recovery after spinal cord injury. *Neurosci Res.* 2014;78:16-20.
- [7] Nakashima M, Iohara K, Sugiyama M. Human dental pulp stem cells with highly angiogenic and neurogenic potential for possible use in pulp regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(5-6):435-440.
- [8] Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, et al. A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and granulocyte colony-stimulating factor for total pulp regeneration. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(7):521-533.
- [9] Leprince JG, Zeitlin BD, Tolar M, et al. Interactions between immune system and mesenchymal stem cells in dental pulp and periapical tissues. *Int Endod J.* 2012;45(8):689-701.
- [10] Alongi DJ, Yamaza T, Song Y, et al. Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regen Med.* 2010;5(4):617-631.
- [11] Graziano A, d'Aquino R, Laino G, et al. Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem Cell Rev.* 2008;4(1):21-26.
- [12] Telles PD, Machado MA, Sakai VT, et al. Pulp tissue from primary teeth: new source of stem cells. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(3):189-194.
- [13] Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-380.
- [14] Huang AH, Chen YK, Chan AW, et al. Isolation and characterization of human dental pulp stem/stromal cells from nonextracted crown-fractured teeth requiring root canal therapy. *J Endod.* 2009;35(5):673-681.
- [15] Tandon S, Saha R, Rajendran R, et al. Dental pulp stem cells from primary and permanent teeth: quality analysis. *J Clin Pediatr Dent.* 2010;35(1):53-58.
- [16] Wang Z, Pan J, Wright JT, et al. Putative stem cells in human dental pulp with irreversible pulpitis: an exploratory study. *J Endod.* 2010;36(5):820-825.
- [17] Saha R, Tandon S, Rajendran R, et al. Dental pulp stem cells from primary teeth quality analysis: laboratory procedures. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;36(2):167-173.
- [18] Pereira LO, Longo JP, Azevedo RB. Laser irradiation did not increase the proliferation or the differentiation of stem cells from normal and inflamed dental pulp. *Arch Oral Biol.* 2012;57(8):1079-1085.
- [19] Pereira LO, Rubini MR, Silva JR, et al. Comparison of stem cell properties of cells isolated from normal and inflamed dental pulps. *Int Endod J.* 2012;45(12):1080-1090.
- [20] Wang J, Wei X, Ling J, et al. Identification and characterization of side population cells from adult human dental pulp after ischemic culture. *J Endod.* 2012;38(11):1489-1497.
- [21] 赵珊梅. 炎症及正常牙髓干细胞生物学性能的比较研究[D]. 西安:西安交通大学, 2012.
- [22] Wang Y, Yan M, Fan Z, et al. Mineral trioxide aggregate enhances the odonto/osteogenic capacity of stem cells from inflammatory dental pulps via NF- κ B pathway. *Oral Dis.* 2013. [Epub ahead of print]
- [23] Kim J, Park JC, Kim SH, et al. Treatment of FGF-2 on stem cells from inflamed dental pulp tissue from human deciduous teeth. *Oral Dis.* 2014;20(2):191-204.
- [24] Jiang HW, Ling JQ, Gong QM. The expression of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) in inflamed human dental pulp. *J Endod.* 2008;34(11):1351-1354.
- [25] 杨志峰, 杨清玲, 陈昌杰. 趋化因子SDF-1与受体CXCR4的研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1): 58-61.
- [26] 冯柳, 迟路湘. SDF-1促进BMSCs向血管内皮细胞分化[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(10): 951-955.
- [27] Park SH, Hsiao GY, Huang GT. Role of substance P and calcitonin gene-related peptide in the regulation of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression in human dental pulp. *Int Endod J.* 2004;37(3):185-192.
- [28] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317.
- [29] 于世凤. *口腔组织病理学*[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 64-69.
- [30] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005;105(4):1815-1822.
- [31] Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood.* 2007;110(10):3499-3506.
- [32] Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng.* 2010;12:87-117.
- [33] Dokić J, Tomić S, Cerović S, et al. Characterization and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells from periapical lesions. *J Clin Periodontol.* 2012;39(9): 807-816.
- [34] Li Z, Jiang CM, An S, et al. Immunomodulatory properties of dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Oral Dis.* 2014;20(1):25-34.
- [35] Vasandan AB, Shankar SR, Prasad P, et al. Functional differences in mesenchymal stromal cells from human dental pulp and periodontal ligament. *J Cell Mol Med.* 2014;18(2): 344-354.
- [36] Yang R, Liu Y, Kelk P, et al. A subset of IL-17(+) mesenchymal stem cells possesses anti-Candida albicans effect. *Cell Res.* 2013;23(1):107-121.
- [37] 霍永标, 凌均荣. 乳牙牙髓干细胞库的构建及其研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2011, 38(2):188-191.
- [38] Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod.* 2005;31(10):711-718.
- [39] Kinaia BM, Chogle SM, Kinaia AM, et al. Regenerative therapy: a periodontal-endodontic perspective. *Dent Clin North Am.* 2012; 56(3):537-547.