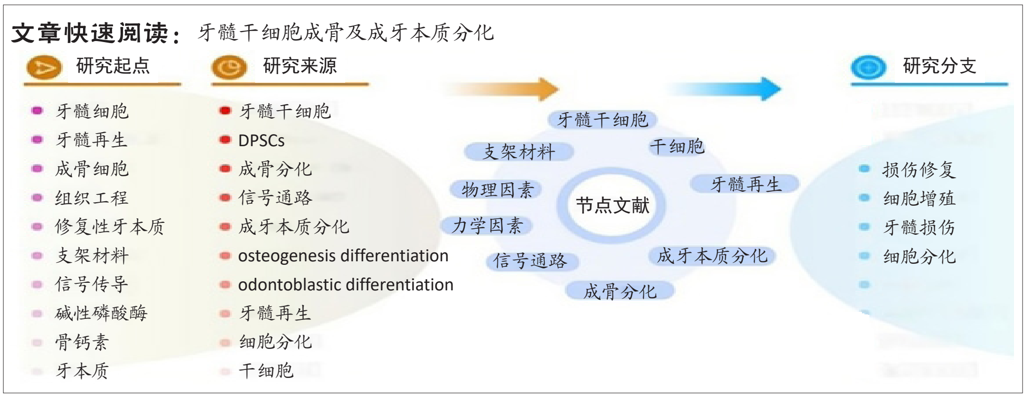
中国组织工程研究
Chinese Journal of Tissue Engineering Research www.CJTER.com

影响牙髓干细胞成骨及成牙本质分化的相关物理因素及作用机制

孙玉婷，吴家媛，张 剑

https://doi.org/10.12307/2024.743
投稿日期：2023-09-27
采用日期：2023-12-01
修回日期：2023-12-20
在线日期：2024-01-09
中图分类号：
R459.9；R363；R364
文章编号：
2095-4344(2025)07-01531-10
文献标识码：A



文题释义：
牙髓干细胞分化：牙髓干细胞是一种来源于乳牙或恒牙牙髓组织内的间充质干细胞，具有自我更新、多向分化及高度增殖能力等潜能，在特定条件下可以促进其成骨/成牙本质向分化，为骨组织再生及牙髓再生等提供了良好的支持。
信号通路：多细胞生物接受外界刺激(包括物理因素、化学因素及生物因素)时，通过细胞表面或胞内受体接受外界信号，经过系统级联传递机制，完成细胞外信号到细胞内信号的传导，进而引起细胞的应答反应及相关基因的表达，调控机体的生命活动。

摘要
背景：牙髓干细胞是口腔颌面部组织工程中极具应用潜力的干细胞之一，较骨髓间充质干细胞具有采集方便、伦理问题少以及增殖分化潜能高等优势。目前，除了生物化学等因素外，物理刺激对于牙髓干细胞的成骨/成牙本质分化也起着关键性的作用。
目的：综述影响牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的相关物理因素以及可能涉及的信号传导通路作用机制，寻找影响其分化的最佳诱导条件。
方法：检索PubMed和中国知网数据库，以“牙髓干细胞，成骨分化，成牙本质分化，低氧，机械力，激光，磁场，微重力”为中文检索词，以“dental pulp stem cells (DPSCs)，osteogenesis differentiation，odontoblastic differentiation，hypoxia，mechanical force，laser therapy，magnetic fields，microgravity”为英文检索词，选取与影响牙髓干细胞成骨/成牙本质分化相关物理因素有关的79篇文献进行综述。
结果与结论：①微环境中直接或间接的物理信号在调控牙髓干细胞定向分化方面展现出了广阔的应用前景。低氧、力学刺激(动静水压力、机械牵张力及剪切力等)、激光、微重力和磁场等相关物理因素对牙髓干细胞的影响以促进成骨/成牙本质分化为主，因口颌系统拥有复杂的力学环境，力学刺激是细胞环境改变的关键物理因素，同时也是组织工程的一个前沿领域，深入探讨牙髓干细胞对力学环境的响应为口腔疾病的诊断及治疗提供新思路。②因该领域比较“年轻”，相关因素涉及的设备参数尚未统一，相关结果存在不一致性，未能达成共识，之后应进一步探索及优化相关物理因素的最佳诱导参数及作用条件。③支架材料作为组织工程的三要素之一，在牙髓干细胞成骨/成牙本质分化方面也起到了促进作用，同时也推动了材料学的发展及临床技术的进步。④其中涉及到的信号通路有Notch，Wnt，MAPK等，关于物理刺激如何调控牙髓干细胞行为的相关生物学基础尚未明确，未来将进一步探究其具体作用机制，为物理因素影响下的牙髓再生及骨组织工程提供新思路。
关键词：牙髓干细胞；成骨分化；成牙本质分化；物理因素；力学因素；信号通路；干细胞；组织工程

Physical factors and action mechanisms affecting osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells

Sun Yuting, Wu Jiayuan, Zhang Jian
School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Sun Yuting, Master candidate, School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Corresponding author: Zhang Jian, Associate professor, Master's supervisor, School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract
BACKGROUND: Dental pulp stem cells are one of the stem cells with great potential in oral and maxillofacial tissue engineering. Compared with mesenchymal stem cells, dental pulp stem cells have the advantages of convenient collection, less ethical problems and higher potential of proliferation and differentiation.

遵义医科大学口腔医学院，贵州省遵义市 563000
第一作者：孙玉婷，女，1997 年生，山东省淄博市人，汉族，遵义医科大学在读硕士，主要从事牙体牙髓病学方面的研究。
通讯作者：张剑，副教授，硕士生导师，遵义医科大学口腔医学院，贵州省遵义市 563000
https://orcid.org/0009-0001-1785-0381 (孙玉婷)；https://orcid.org/0000-0002-9480-3167 (张剑)
基金资助：贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwjkj2020-1-163)，项目负责人：吴家媛；遵义医科大学附属口腔医院口腔感染性与恶性疾病的病因与防治创新团队项目 [遵义市科合 HZ 字 (2020)293 号]，项目负责人：吴家媛；贵州省科技计划项目 (黔科合基础 -ZK[2022]- 一般 638)，项目负责人：吴家媛
引用本文：孙玉婷，吴家媛，张剑 . 影响牙髓干细胞成骨及成牙本质分化的相关物理因素及作用机制 [J]. 中国组织工程研究，2025，29(7):1531-1540.

Currently, except for biochemical factors, physical stimulation also plays a critical role in the osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells.
OBJECTIVE: To review the relevant physical factors and the possible signaling pathway affecting the osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells to find the optimal induction conditions affecting their differentiation.
METHODS: PubMed and CNKI databases were searched for relevant articles using "dental pulp stem cells (DPSCs), osteogenesis differentiation, odontoblastic differentiation, hypoxia, mechanical force, laser therapy, magnetic fields, microgravity" as English and Chinese search terms. Seventy-nine articles regarding physical factors affecting osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells were selected for the review.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) Direct or indirect physical signals in the microenvironment have shown broad application prospects in regulating the directed differentiation of stem cells. Many related physical factors, for example, hypoxia, mechanical stimulation (dynamic hydrostatic pressure, mechanical tension, shear force, etc.), laser, microgravity, and magnetic field, have positive influences on the osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells. Owing to the complex mechanical environment of stomatognathic system, mechanical stimulation is a key physical factor in changing cellular environment and is also a frontier in tissue engineering. It will provide new ideas for investigating the response of dental pulp stem cells to the mechanical environment in the diagnosis and treatment of oral diseases. (2) Because this field is relatively "young", the parameters of equipment have not been unified and the relevant results are not consistent. The optimal induction parameters and conditions of related physical factors should be further explored and optimized. (3) Scaffold material, one of the three elements of tissue engineering, plays a role in promoting the osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells, and promotes the development of materials science and clinical technology. (4) The signaling pathways involve Notch, Wnt, MAPK, etc. The biological basis of regulating the behavior of dental pulp stem cells is not clear. The specific mechanism will be further explored in the future to provide new ideas for dental pulp regeneration and bone tissue engineering under the influence of physical factors.
Key words: dental pulp stem cell; osteogenic differentiation; odontogenic differentiation; physical factor; mechanical factor; signaling pathway; stem cell; tissue engineering

Funding: *Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission, No. gzwjkj2020-1-163 (to WJY); Oral Infectious and Malignant Disease Etiology and Prevention Innovation Team Project of Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical University, No. Zunyi Kehe HZ(2020)293 (to WJY); Science and Technology Program of Guizhou Province, No. ZK[2022]-Normal638 (to WJY)*
How to cite this article: *SUN YT, WU JY, ZHANG J. Physical factors and action mechanisms affecting osteogenic/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(7):1531-1540.*

0 引言 Introduction

干细胞是一类具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的种子细胞，调控干细胞的定向分化是目前组织工程领域的研究热点之一，生物、化学以及物理因素等均会对其产生影响，相比于其他两方面因素，物理因素易于实现局域化刺激、并且具有更高的安全性和较低的毒性，已成为调控干细胞命运的有力手段[1]。

GRONTHOS 等[2]于 2000 年通过类比骨髓基质干细胞的生物学特性首次提出了牙髓干细胞的概念，它较人体其他间充质干细胞更具优势，可以从拔掉的牙齿中获取，伦理问题较少，具有较低的免疫原性以及高度增殖能力，在长时间冷冻保存后仍保持干细胞的特性，通过不同的细胞因子的诱导可分化为不同的细胞系类型。随着再生医学技术的发展，牙髓干细胞除了在牙本质、牙髓以及骨组织的再生治疗等方面具有广阔的应用前景外，对糖尿病及心脏病等各种系统性疾病也提供了新的细胞来源，是生命科学领域的研究热点之一。相关物理信号，如低氧、力、光、磁和微重力等，具有可调节性、安全性高、易于精准调控及成本低等特点，在近些年来已成为干细胞分化调控的有吸引力的候选者，这些信号通常直接或间接依赖于支架材料应用于细胞。

文章主要就相关物理因素对牙髓干细胞成骨/成牙本质向分化的影响及其可能的作用机制展开讨论，以期为临床牙髓再生以及骨组织工程等提供新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2023 年 9 月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 2000-01-01/2023-09-01。

1.1.3 检索数据库 中国知网和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索途径 采用主题词和关键词检索。

1.1.5 检索词 以"dental pulp stem cells (DPSCs)，osteogenesis differentiation，odontoblastic differentiation，hypoxia，mechanical force，laser therapy，magnetic fields，microgravity"为英文检索词，以"牙髓干细胞，成骨分化，成牙本质分化，低氧，机械力，激光，磁场，微重力"为中文检索词进行检索。

1.1.6 检索文献类型 研究原著、荟萃分析和综述。

1.1.7 手工检索情况 无。

1.1.8 检索策略 以 PubMed 数据库的检索策略为例，见**图 1**。

#1 dental pulp stem cells [Title/Abstract]
#2 osteogenesis differentiation [Title/Abstract]
#3 odontoblastic differentiation [Title/Abstract]
#4 hypoxia [Title/Abstract]
#5 mechanical force [Title/Abstract]
#6 laser therapy [Title/Abstract]
#7 magnetic fields [Title/Abstract]
#8 microgravity [Title/Abstract]
#9 #1 AND #2
#10 #1 AND #3
#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND #2
#12 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 AND #3

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.9 检索文献量 共检索到文献 1 272 篇，其中 PubMed 数据库 1 201 篇，中国知网数据库 71 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 研究内容与物理因素影响牙髓干细胞成骨、成牙本质向分化密切相关，论点可靠。

1.2.2 排除标准 与该研究内容无关及重复性研究。

1.3 文献质量评估及数据的提取 按照相关中英文检索词进行初检，通过阅读标题及摘要，排除重复性研究及论点论据不可靠的文献，通读全文后，最终纳入 79 篇中英文文献 (PubMed 数据库 69 篇，中国知网数据库 10 篇) 进行综述。文献筛选流程图，见**图 2**。

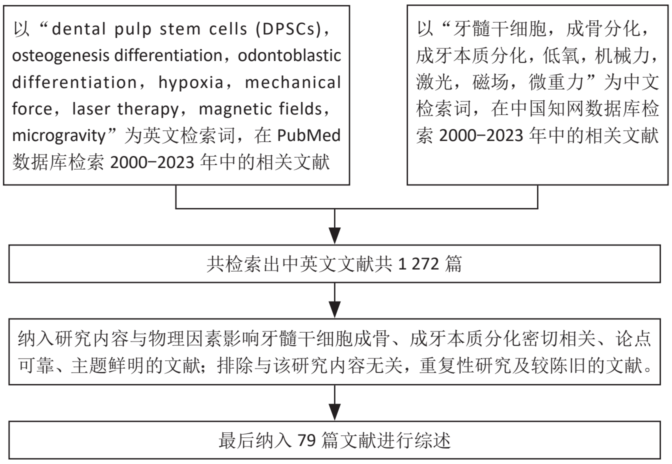


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 牙髓干细胞临床研究进展 牙髓干细胞研究在近些年来发展迅速，其在适宜的条件下可以分化为不同类型的细胞类型，包括骨、软骨、脂肪、心肌和神经等多种组织细胞，不仅可应用于牙髓组织再生、颌面骨缺损修复等口腔领域，同时在心血管疾病、神经系统疾病及糖尿病等疾病的治疗中也提供了细胞来源，牙髓干细胞一直是再生医学领域研究的热点和重点。

牙髓干细胞研究的应用进展见图 3。

2.2 影响牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化的相关物理因素及作用机制

2.2.1 低氧 氧浓度是细胞培养的关键环境因素，不同氧张力下细胞有不同的细胞表型以及增殖分化潜能。细胞正常的生理功能需要 ATP 提供能量，在有氧和无氧条件下分别通过氧化磷酸化和糖酵解产生 ATP，在低氧状态时，细胞代谢转向无氧糖酵解产生 ATP。正常情况下空气中的氧浓度约为 21%，人体细胞微环境中氧浓度要低于空气中的氧浓度，不同组织细胞生理活动的需氧量不一致，人类胚胎早期接触的氧浓度为 1%–9%，说明低氧对生物体的发育存在着重要意义，牙髓干细胞是一种特殊的间充质干细胞，牙髓是位于髓腔内的疏松结缔组织，因其被坚硬的牙本质包围，氧气只能通过根管内的脉管系统到达牙髓组织，因此使细胞长期处于一个低氧状态[13]。建立细胞低氧模型是从细胞及分子水平研究相关疾病的重要方法，通过降低培养环境的氧分压造成细胞缺氧是物理性缺氧法，而化学性缺氧法则是加入氰化物及氧化钴等某些化学物质，因其对细胞可能有损伤作用且增加了混杂因素，所以慎重使用，物理性缺氧法更接近于牙髓细胞本身的缺氧状态，所以也是目前常用的低氧培养方法。低氧对牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化的影响文献研究不够全面且存在一定争议，不同的氧体积分数以及处理时间等均会对结果产生影响，但以促进牙髓干细胞分化为主，关于氧浓度设定为多少才是影响牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化的最佳条件目前尚无定论。

低氧环境对牙髓干细胞生物学特性的影响涉及多因子多通路，其中低氧诱导因子 1α 是介导细胞对缺氧微环境适应的关键转录因子，可调控细胞生长、增殖、分化及迁移等过程，常氧下 (体积分数 21%O_2) 也有表达，但是低氧诱导因子 1α 中的 402 位和 564 位的脯氨酸残基被脯氨酰羟化酶羟化后与肿瘤抑制蛋白结合发生泛素化形成肿瘤抑制蛋白复合物，最终被蛋白酶水解，同时低氧诱导因子 1α 抑制因子抑制了低氧诱导因子 1α 的 803 位的天冬酰胺残基，阻止了 803 位点与 CBP 和 p300 的结合，从而降低了低氧诱导因子 1α 的活性。而在缺氧环境下 α 亚基不能发生羟基化，不能通过泛素化途径降解，细胞内低氧诱导因子 1α 蛋白水平升高，与低氧诱导因子 1β 形成异二聚体转移至细胞核内，结合缺氧反应元件 HRE 激活靶基因转录，调节机体适应低氧环境[14]。目前已有研究初步证实了低氧诱导因子 1α 在牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化中的促进 / 抑制作用，可能部分依赖于 Wnt/β-catenin 及 Notch 等信号通路[15-16]。除此之外，SHI 等[17]通过生信分析识别和定位缺氧条件下牙髓干细胞的核心调节因子，结果提示 STL 基因参与了牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化能力的正向调控。研究报道低氧预处理可以改变牙髓干细胞小细胞囊泡的 miRNA 表达谱，富集并传递 MiR-210-3p，靶向结合核转录因子 κB 下游基因，诱导巨噬细胞 M2 向极化以及抑制破骨细胞形成的能力均增强，可以促进组织修复及炎症性骨吸收的损伤，为骨修复再生的生物治疗提供了实验依据。随着细胞培养技术的不断发展，未来有必要进一步研究低氧状态下牙髓干细胞

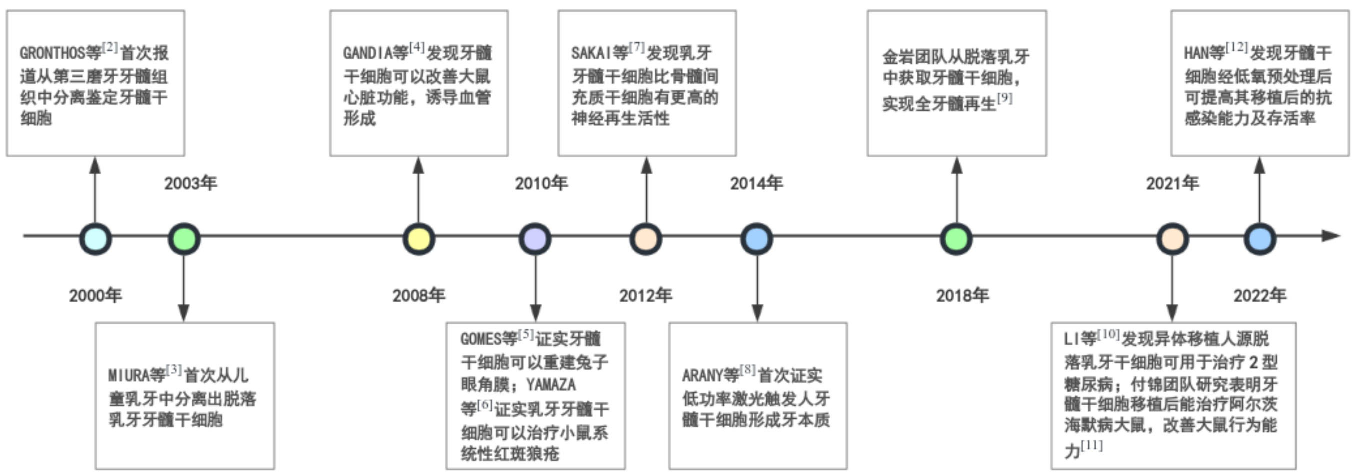


图 3 | 牙髓干细胞的研究时间线图

成骨/成牙本质分化的具体机制，为牙髓损伤下的修复再生提供理论依据及技术手段。

文章总结了低氧对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化影响的研究进展[16-21]，见表1。

表1 | 低氧对牙髓干细胞(DPSCs)成骨/成牙本质分化的影响

研究者/发表年份	细胞类型	研究内容	研究结果	研究意义
BELLAH 等[18] 2016	DPSCs	不同氧浓度(20%、5%、3%)对DPSCs生物学行为的影响	5%氧浓度下细胞形态更好，干细胞标记物(CXCR4及G-CSFR)表达更快，增殖和迁移能力更强	5%氧浓度可能是促进DPSCs生长和维持干细胞特性的理想条件
YAN 等[19] 2016	DPSCs	3%低氧预处理对DPSCs增殖分化的影响及潜在机制	3%氧浓度下细胞存活率更高，成骨分化相关基因(BMP2，OCN及RUNX2)mRNA表达增强，激活了DPSCs中AKT1和IκBα(NF-κB抑制剂)的磷酸化，增强CXCR4表达和SDF-1对骨形成的影响	3%低氧预处理DPSCs可以提高细胞存活率及成骨分化，有望治疗感染引起的骨缺损
SHI 等[17] 2019	DPSCs	3%低氧条件下培养DPSCs对其增殖及成骨/成牙本质分化的影响	3%低氧条件下，DPSCs增殖能力增强成骨/成牙本质分化相关基因(ALP，OCN及DSPP)表达下调，lncRNA参与了DPSCs成骨/成牙本质向分化能力的正向调控	体外缺氧可增强DPSCs的增殖能力，减弱其成骨/成牙本质分化潜能
ANNA 等[20] 2020	DPSCs	3D低氧条件培养对DPSCs体外增殖分化的影响	2%氧浓度下培养DPSCs，7 d后Runx2 mRNA表达增高，14 d后表达持续升高	2%低氧预处理可能有利于体外环境下DPSCs的成骨分化并存在长期诱导
RYAN 等[21] 2021	DPSCs	2%低氧条件下补体成分C5a在DPSCs分化中的作用	C5a受体抑制牙源性分化基因DMP1，OCN，RUNX2及DSPP降低，低氧状态下可逆转	C5a和氧浓度是牙髓炎症过程中控制DPSCs牙源性分化的关键初始信号
SHION 等[16] 2022	DPSCs	低氧和低氧诱导因子1α对DPSCs成骨/成牙本质分化的影响	1%氧浓度下DPSCs成骨/成牙本质分化相关基因(ALP，OCN及RUNX2)mRNA表达增高，低氧诱导因子1α通过增强BCL9的表达激活Wnt/β-catenin信号通路，诱导DPSCs成骨/成牙本质分化	低氧诱导的DPSCs成骨/成牙本质分化部分依赖于Wnt/β-catenin信号通路，其中BCL9是低氧诱导因子1α和Wnt/β-catenin信号通路之间的关键中介，为牙髓组织矿化机制提供新见解

表注：CXCR4为趋化因子受体4；G-CSFR为粒细胞集落刺激因子受体；BMP2为骨形态发生蛋白2；OCN为骨钙素；RUNX2为runt相关转录因子2；AKT1为蛋白激酶b；IκBα为NF-κB抑制剂；NF-κB为核转录因子κB；SDF-1为基质细胞衍生因子1；ALP为碱性磷酸酶；BCL9为b细胞淋巴瘤9；Wnt/β-catenin为Wnt经典信号通路途径；DSPP为牙本质涎磷蛋白；lncRNA为长链非编码RNA；C5a为补体分子；DMP1为牙本质基质蛋白1。

2.2.2 力学刺激 细胞力学是组织工程学的一个重要组成部分，血液流动、肌肉收缩及心脏跳动等重要的生命活动都属于力学微环境的范畴。细胞外部的力学信号如剪切、拉伸、压缩和流体静压等均能够影响干细胞的增殖、自我更新和分化[22]。牙齿作为咀嚼器官，咀嚼过程中的机械力以及正畸过程中的矫治力等可通过牙釉质、牙本质传给髓腔内的牙髓组织，细胞处于三维动态的微环境中，成纤维细胞作为牙髓组织中的主要细胞类型，其未分化的状态为牙髓干细胞，牙髓干细胞受到颌骨运动及咬合力的机械作用，机械刺激通过受体激活细胞内的信号传导，探讨力学刺激对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的影响在正畸治疗以及骨缺损修复等方面具有重要意义，但是目前关于力学加载仪器以及加载时间顺序等方面未达成共识，关于力学刺激对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的研究较少，且结果存在不一致性。

机械刺激被细胞膜上的受体感知并转化为生物化学信号，这个过程是力学信号的传导过程，包括机械力在细胞骨架与蛋白分子链的传递及转导为生化因子信号激活转录子与转录调节子两条线。研究表明，细胞外基质是由氨基聚糖与蛋白聚糖等连续张力构件与胶原蛋白等不连续压缩构件等组成的张拉整体，不仅能为组织提供力学支持，其弹性和刚度还会影响细胞的增殖、分化及迁移等生物学特性。整合素是细胞膜上介导细胞与细胞外基质连接的力学感受蛋白，由α亚基(18种)和β亚基(8种)的不同组合而组成，主要包括胞外结构域、胞质结构域、跨膜结构域3个部分，细胞基于整合素的黏附力等与细胞外基质结合时，肌动蛋白收缩产生牵引力，通过不同程度的整合素和蛋白多糖聚集及相关离子通路及转录因子活性感测基质刚度的变化，改变细胞力学的传导而影响细胞的功能[23-24]。有学者研发了一种材料和培养系统来修改及测量细胞保留机械感累积效应的程度，揭示了机械力通过纤连蛋白的RGD黏附基序(细胞外基质的代表)对干细胞产生影响，为调控干细胞的力学感知提供了新途径[25]。

黏着斑是将细胞骨架与细胞外基质连接在一起的结构，可以将细胞外的力转导到胞内，Piezo蛋白作为一种离子通路，可以感知拉伸力、剪切力及渗透压等力学刺激，通过开放钙离子通道调节其下游通路，除此之外机械力还可以传递到细胞核，染色质结构变形后调节转录位点，启动基因的表达。接受力学刺激后细胞内部发生一系列变化，启动相关信号通路，如黏着斑激酶可以通过破坏整合素氨基端结构域和中央激酶结构域之间的自抑制分子内相互作用而激活，激活后与Src家族激酶形成复合体继续调节MAPK，Rho激酶和Wnt/β-catenin等下游信号通路[26]。关于力学刺激对牙髓干细胞的机制研究大多较为表浅且未能达成共识，MIYASHITA等[27]发现机械压应力可通过MAPK通路中的ERK1/2和p38信号通路诱导牙髓干细胞的成牙本质分化，同时骨形态发生蛋白7和Wnt10a等特异性标记物的表达也上调。此外，HATA等[28]发现单轴机械拉伸应力可以通过PI3K/Akt和ERK等信号通路抑制牙髓干细胞的成骨分化能力。SHIBUTANI等[29]发现咬合刺激影响了牙髓内微血管的形态，从而刺激牙髓牙本质复合体内部的机械感受器引起牙髓内压力的变化，进而导致牙髓功能的减退。未来可以考虑在特定的细胞外基质中培养牙髓干细胞或者在特定的力学刺激下培养或者诱导牙髓干细胞的发育，为压力刺激所致牙髓损伤修复的应用提供新的思路。

文章总结了力学刺激对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化影响的研究进展[27-28, 30-34]，见表2。

2.2.3 激光 自医疗激光治疗应用兴起以来，已被证明可以减轻疼痛、炎症、异常免疫反应以及促进组织愈合和再生，因其方向性好、操作简单和创伤小等特性在口腔临床中的应用也日益广泛，如牙齿修复、正畸、龋病、黏膜病以及牙周治疗等方面[35]。低强度激光治疗通过低能量、

表 2 丨力学刺激对牙髓干细胞 (DPSCs) 成骨 / 成牙本质分化的影响

研究者 / 发表年份	细胞类型	加载力学类型	实验方法	实验结果
YU 等 [30] 2009	DPSCs	动态静水压力	0，1.5，2.5，3.8 MPa 的 0.5 Hz 动态静水压力加压 1，2，3，4 h	动态静水压力促进了 DPSCs 早期体外矿化，增强了体内硬组织再生对 BMP2 刺激的反应性
CAI 等 [31] 2011	DPSCs	单轴循环拉伸应力	四点弯曲机械加载装置，2 000 με，1 Hz，单轴循环拉伸 6 h	单轴循环拉伸应力作用下 DPSCs 成骨 / 成牙本质分化相关基因 (DSPP，BSP，OCN，ALP)mRNA 表达降低，
HATA 等 [28] 2013	DPSCs	单轴拉伸应力	将 DPSCs 植入拉伸室 (2.0 cm×2.0 cm)，附着腔底 72 h 后，单轴拉伸 110% 峰对峰，0.167 Hz	单轴拉伸应力促进了 DPSCs 增殖，抑制了 OCN，OPN 等成骨分化相关基因表达，增加了 AKT、ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化
MIYASHITA 等 [27] 2017	DPSCs	机械压缩力	细胞密度 $4.0×10^5$ /cm^2，压缩量值 19.6 kPa，加载时间 9 h	机械压缩力促进了 DPSCs 中 DSPP 和 enamelysin 等成牙本质分化相关基因表达，BMP7、Wnt10a 表达上调，MAPK 磷酸化水平增强
肖敏等 [32] 2015	DPSCs	机械压应力	170 g，210 g，250 g 周期性机械压应力刺激 DPSCs，30 min/d	3 种大小的机械压应力刺激均抑制 DPSCs 的增殖，ALP 活性下降，矿化结节形成减少，抑制作用与力的大小呈正相关
YANG 等 [33] 2017	DPSCs	单轴循环压缩应力	四点弯曲机械加载装置，低密度循环单轴压应力 (2 000 μstrain，0.5 Hz) 作用 1.5，3，6，12，24 h	单轴循环压缩应力作用下 DPSCs 增殖能力增强、成骨 / 成牙本质分化相关基因 ALP、DSPP 等的 mRNA 表达增加
李峻青等 [34] 2021	DPSCs	流体静水压力	30，60，90，120，150 kPa 静水压力加压，1 h/d	流体静水压力可以促进 DPSCs 增殖，成骨 / 成牙本质相关基因 (DSPP、OCN 等) mRNA 表达降低

表注：DPSCs 为牙髓干细胞；BMP2 为骨形态发生蛋白 2；DSPP 为牙本质涎磷蛋白；BSP 为骨涎蛋白；OCN 为骨钙素；ALP 为碱性磷酸酶；OPN 为骨桥蛋白；AKT 为蛋白激酶 b；ERK 为细胞外调节蛋白激酶；p38 MAPK 为 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路；enamelysin 为基质金属蛋白酶；BMP7 为骨形态发生蛋白 7；Wnt10a 为一种参与 β-catenin 的经典信号通路。

短脉宽、窄光谱的特定方式来调节生物活性，ARANY 等 [8] 首次证实了低功率激光可激活体内干细胞再生组织的能力，利用低功率的激光处理牙髓组织，戴上临时冠后观察 12 周，高分辨率 X 射线成像和显微镜下观察到激光治疗下牙本质的形成增多，具体分子机制为激光以一种剂量依赖性的方式首先诱导了活性氧簇，通过特定的蛋氨酸残基激活潜伏的转化生长因子 β1 复合物，促使干细胞分化为牙本质。这一研究成果为之后的牙髓再生及骨修复方面奠定了科学基础。近几年来大多数研究表明低强度激光照射治疗对牙髓干细胞的增殖和牙源性分化起着积极作用，发光二极管作为一种新型光源，也可以通过电光转换产生类似激光作用的细胞生物效应进而影响干细胞的增殖分化，然而，还有一些研究呈现相反的结果，牙髓干细胞对不同类型激光照射的反应主要取决于照射的参数、所使用的波长、功率和能量密度等，激光治疗诱导各类型细胞增殖分化所需的参数设置仍待探究。

低强度激光治疗也称为光生物调节，是应用光子在非热作用下产生光化学效应，可以与植物的光合作用过程相比较，在植物的光合作用中，光子被细胞的光感受器吸收并引发化学变化。线粒体是细胞中的“化学工厂”，通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷，低强度激光能够光解离细胞色素 C 氧化酶中的一氧化氮，增加线粒体的膜电位，加速三磷酸腺苷的形成。低强度激光能够通过增加活性氧和减少活性氮使细胞整体氧化还原电位向更强的氧化方向转移，改变转录因子水平，激活多种信号传导通路，影响细胞的增殖、分化、凋亡等生物学特性 [36]。发光二极管红光可以刺激电子传递链中细胞色素 C 氧化酶的铜 / 血红素铁中心，使活性氧和三磷酸腺苷的生成增多，有研究发现 4 J/cm^2 的发光二极管红光促进炎症环境下牙髓干细胞成骨 / 成牙本质向分化，其作用机制可能为通过上调 ERK1/2、JNK、ERK5 等 MAPK 的亚信号通路减少炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的释放 [37]。TRPV1 是一种 Ca^{2+} 离子通道，JIAQI 等 [38] 研究发现蓝色发光二极管照射可以增加 TRPV1 的活性和细胞内 Ca^{2+} 水平，此外经选择性 TRPV1 抑制剂预处理后能够消除蓝色发光二极管的成骨分化作用，TRPV1/Ca^{2+} 可能是蓝光发光二极管诱导的成骨过程中重要的信号通路。激光治疗操作简单、成本低廉、临床转化障碍低，作为一种有前途的无毒治疗手段，为口腔颌面部组织再生中的应用提供了可能，但仍需补充相关研究确定其最佳照射剂量和功率输出。

文章总结了激光对牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化影响的研究进展 [37-43]，见**表 3**。

表 3 丨激光对牙髓干细胞 (DPSCs) 成骨 / 成牙本质分化的影响

研究者 / 发表年份	细胞类型	光源	激光强度	研究结果
ZACCARA 等 [39] 2015	DPSCs	InGaAIP 二极管激光	30 mW，0.5 J/cm^2，1.0 J/cm^2，660 nm	1 J/cm^2 能量密度下促进 DPSCs 增殖，对 DPSCs 活力无显著影响
ANNA 等 [40] 2017	DPSCs	低强度激光	140 mW，2 J，4 J/cm^2，660 nm	低强度激光下 DPSCs 成骨 / 成牙本质相关基因 (ALP，RUNX2 及 BMP2)mRNA 表达增多
PINHEIRO[41] 2018	DPSCs	InGaAIP 红色激光	20 mW，660 nm，5 J，10 J，20 J	InGaAlp 红色激光可以促进 DPSCs 的成骨分化潜能
BIDAR 等 [42] 2021	DPSCs	Ga-Al-As 半导体激光	200 mW，10.5 J/cm^2，810 nm	10.5 J/cm^2 能量密度下促进 DPSCs 增殖，但 ALP 活性降低
AMID 等 [43] 2022	DPSCs	Ga-Al-As 半导体激光	250 mW，808 nm，3 J/cm^2，12 s，5 J/cm^2，20 s	96 h 后 DPSCs 增殖达最大值，3 J/cm^2 下增殖率最高，28 d 后 ALP 及 OCN 等成骨相关基因 mRNA 表达增多
JIAQI 等 [38] 2022	DPSCs	LED 蓝色激光	2，4，6，8，10 J/cm^2，456 nm	随着能量密度的增加 DPSCs 成骨分化水平先升后降，在 6 J/cm^2 时达到最高水平
刘源等 [37] 2023	DPSCs	LED 红色激光	2，4，6，8，10 J/cm^2，66.7 mW/cm^2	LED 红色激光促进炎症环境下 DPSCs 成骨 / 成牙本质分化

表注：ALP 为碱性磷酸酶；InGaAIP 为磷化铝镓铟；Ga-Al-As 为镓铝砷；RUNX2 为 runt 相关转录因子 2；BMP2 为骨形态发生蛋白 2；OCN 为骨钙素；LED 为发光二极管。

2.2.4 *磁场* 地球上的一切生物体一直暴露于各种类型的磁场环境中，磁场分为静磁场和动磁场，磁场作用于人体主要是通过磁力线穿透人体作用于细胞产生感应电流，其效应主要通过控制强度、频率和暴露时间来调节，影响各种细胞的迁移、增殖和分化，被广泛应用于相关疾病的物理疗法，如高血压、糖尿病等。当组织发生炎症或损伤时，炎症损伤相关部位会优先吸引移植入人体的外源性间充质干细胞归巢，进而发挥治疗作用 [44]。于是，相关学者对此展开了大量研究，如基因改造、磁引导技术、

水凝胶支架等，有效地克服了干细胞治疗中靶向率低的难点，其中磁引导技术即用磁性颗粒标记干细胞，之后利用磁场吸引至损伤部位，经低剂量磁性纳米粒子与静磁场预处理后间充质干细胞产生的外泌体，可以通过外泌体中 miR-1260a 靶向 HDAC7 和 COL4A2 增强成骨和血管生成能力[45]，磁场与电场相互依存、相互联系形成电磁场，脉冲电磁场是一种高能非电离辐射，产生的感应电流直接作用于细胞膜，从而对细胞表面产生电化作用，脉冲电磁场可以刺激种植体在早期愈合中的稳定性[46]。许多研究表明磁场对牙髓干细胞的成骨 / 成牙本质向分化有促进作用，磁场技术为骨组织工程提供了一种新的技术方法，但是由于窗口效应，磁场强度、暴露时间等相关磁场参数范围仍需进一步观察。

磁场技术在生物医学领域极具应用潜力，磁场的作用机制可能与生物膜有关，目前的相关作用机制表明磁场可通过影响相关离子浓度及多种信号通路调控干细胞的生物学功能。磁现象的本质是电荷运动，人体体液是电解质溶液，属于导体，磁力线切割导体产生感应电流，在交变磁场作用下 Na^+、Cl^-、K^+ 等活动加强，改变膜电位，细胞膜的通透性增加，促进了细胞内外物质交换。WU 等[47]研究发现静磁场通过调控 MAPK 信号通路中的 ERK 和 JNK 蛋白磷酸化介导间充质干细胞的增殖，且 T 型钙离子通道是响应磁场信号的重要感应器。还有研究提出锌离子和 2- APB 敏感通路作为新的候选机制参与到磁场与干细胞的相互作用且锌离子也成为该领域的焦点[48]。静磁场可以通过影响牙髓干细胞的细胞膜激活胞内钙离子，激活 p38 MAPK 信号通路，重组细胞骨架，促进牙髓干细胞细胞增殖[49-50]，还可以使细胞外信号 ERK1/2 活性增加，使成骨相关转录因子的 mRNA 表达加快，促进牙髓干细胞的成骨分化[51]。ZHENG 等[52]研究表明转录共激活因子 YAP/TAZ 参与了牙髓干细胞的成骨 / 成牙本质向分化，同时肌动蛋白可能参与了 YAP/TAZ 的核定位。磁场可几乎无衰减地进入组织到达细胞特定部位，利用先进技术将磁场作用机制的研究引入干细胞领域，可以有效促进磁场在疾病治疗中的应用。

文章总结了磁场对牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化影响的研究进展[50-56]，见**表 4**。

2.2.5 微重力 地球上存在的许多物理现象都与重力因素相关，生命体在太空环境中受到的重力水平为地球表面的百万分之一，在微重力环境下能观察到许多地球上不可能出现的物理现象。过去 20 年，再生医学以及空间站技术迅速发展，航空作业以及持续微重力环境可以影响干细胞的自我更新以及多向分化的能力，在疾病建模、生物制造以及干细胞衍生产品等方面均崭露头角[57]。近些年来，各项太空实验正有序开展，由于太空实验的局限性，许多学者通过在地面模拟微重力等方式以探讨微重力对干细胞增殖分化的影响。不同于地面培养，微重力环境为细胞提供了更接近体内的三维培养空间，使细胞更接近体内的环境，目前主要有两条技术路线，一是采用飞船、空间站等进行实际空间科学实验，二是通过物理仿真手段等进行地面模拟实验。LI 等[58]在模拟微重力下诱导间

表 4 | 磁场对牙髓干细胞 (DPSCs) 成骨 / 成牙本质分化的影响

研究者 / 发表年份	细胞类型	磁场参数	研究结果
HSU 等[51] 2010	DPCs	290 mT 静磁场	静磁场诱导 3 h 后，细胞外信号 ERK1/2 活性增加，成骨相关转录因子的 mRNA 表达加快，促进牙髓细胞的成骨分化
ZHENG 等[52] 2018	DPSCs	1，2，4 mT 静磁场	1 mT 静磁场有效促进了 DPSCs 增殖和成骨 / 成牙本质分化
麦麦提依明等[53] 2019	DPSCs	15 mT 静磁场	静磁场作用促进了 DPSCs 增殖，在 TGF-β3 基础上上调了部分成骨相关指标的表达
LEW 等[50] 2019	DPSCs	0.4 T 静磁场	0.4 T 静磁场通过激活 p38MAPK 信号通路，促进 DPSCs 增殖、迁移和成牙本质分化
夏阳等[54] 2020	DPSCs	(35±5) mT 静磁场	ALP 活性增强，矿化物形成增多，静磁场连续曝磁促进 DPSCs 成骨分化
SAMIEI 等[55] 2020	DPSCs	0.5，1 mT 极低频电磁场，20 min，40 min，7 d	0.5，1 mT 极低频电磁场均能够提高 DPSCs 的增殖率及存活率
LIM 等[56] 2021	DPSCs	脉冲电磁场，10 mT，40，60，70，150 Hz	70 Hz 脉冲电磁场作用 DPSCs 15 min，ALP、RUNX2、DSPP、DMP-1 等成牙本质相关基因 mRNA 表达增加

表注：ERK1/2 为细胞外信号调节激酶 1/2；TGF-β3 为转化生长因子 β3；p38 MAPK 为 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路；ALP 为碱性磷酸酶；RUNX2 为 runt 相关转录因子 2；DSPP 为牙本质涎磷蛋白；DMP1 为牙本质基质蛋白 1。

充质干细胞成骨和成脂分化，通过 RNA 测序分析成骨分化过程中转录组的表达，结果发现大部分富集的差异表达基因与细胞周期和分裂相关，模拟微重力在成骨早期可抑制间充质干细胞的增殖，但在中期可促进其成骨分化和成脂分化。MAYER-WAGNER 等[59]发现模拟微重力可抑制间充质干细胞的成骨潜能，但是与低频电磁场联合作用时可逆转被抑制的成骨潜能。牙髓干细胞作为一种有前途的间充质干细胞，探究微重力作用下牙髓干细胞生物学行为的改变，为牙组织工程提供了思路和线索。动态培养能够更加准确地模拟细胞在体内的生长环境及细胞间相互作用，许多结果表明微重力在牙髓干细胞的分化等方面起着重要作用但结果尚未统一，且尚有许多关键问题未得到解决，需要进行更多的研究以创建更适宜的微重力环境，推进微重力在临床上的应用。

关于模拟微重力下影响牙髓干细胞分化的机制研究方面目前尚处于探索阶段，有研究发现在微重力环境下，包括胶原家族成员、碱性磷酸酶及 RUNT 相关转录因子 2 等 10 个成骨特异性基因的表达减少，脂肪因子及瘦素等 4 个成脂特异性基因的表达增加，推测空间微重力可能通过骨形态发生蛋白 2/SMAD 信号通路和整合素 /FAK/ERK 通路降低 RUNT 相关转录因子 2 的表达和活性，进而影响 G_1 期的细胞周期进展来抑制干细胞成骨向分化，p38 MAPK 活性的增加和 AKT 活性的降低可能同步导致成脂相关信号通路的激活[60-61]。Rho A-Rho 激酶信号通路已被证明参与多种以肌动蛋白为基础的生物学过程，如细胞骨架的重排等，牛玉梅等[62]进一步发现在模拟微重力下 Rho A 蛋白表达水平下调，Rho 激酶的表达降低，成骨 / 成牙本质相关基因的 mRNA 表达减少，提示模拟微重力可能通过调控 Rho A-Rho 激酶信号通路抑制牙髓干细胞的矿化。另外也有研究表明，模拟微重力条件下干细胞的分化与能量代谢也存在潜在的关系，LIU 等[63]研究表明模拟微重力下能量传感器 Sirt1 表达下调，抑制氧化磷酸

化，抑制间充质干细胞的成骨分化；利用Sirt1的激活剂白藜芦醇上调Sirt1的表达后，氧化磷酸化及干细胞的成骨分化均得以恢复。微重力可以通过多种重要的信号通路来调控干细胞的分化，在太空微重力下进行干细胞的研究潜力巨大，能否利用微重力开展大规模的组织工程的构建也是当前的热点问题，有必要进一步阐明空间微重力下影响干细胞分化的具体作用机制，为牙髓干细胞分化提供新的实验模型，为再生医学的发展提供独特的技术路径。

文章总结了微重力对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化影响的研究进展[62，64-67]，见表5。

表5丨微重力对牙髓干细胞(DPSCs)成骨/成牙本质分化的影响

研究者/发表年份	细胞类型	研究方法	研究结果
张锋等[64] 2007	牙髓间充质细胞	搭载长征2号飞船进入空间环境，17 d后返回地面，继续培养传代，观察细胞骨架的改变	实验组细胞骨架发生明显变化，局部微丝解聚
费晓磊等[65] 2013	DPSCs	将DPSCs接种于PLGA支架，24 h后模拟微重力环境和普通环境下进行矿化诱导	模拟微重力环境下ALP活性明显降低，矿化结节形成较少，模拟微重力环境抑制DPSCs在PLGA支架上的矿化
牛玉梅等[62] 2016	DPSCs	将DPSCs接种于PLGA支架，模拟微重力环境下进行成骨诱导	模拟微重力下，RhoA蛋白表达水平下调，Rho激酶的表达受到抑制，降低DPSCs矿化能力
HE等[66] 2016	DPSCs	旋转细胞培养系统下模拟微重力，研究其对PLGA支架上DPSCs增殖、黏附、迁移和细胞骨架的影响	SMG可能通过整合素介导的方式调控PLGA支架中DPSCs的行为，从而提高DPSCs的扩展性和支架黏附性
LI等[67] 2017	DPSCs	将DPSCs接种于PLGA支架，模拟微重力环境下进行成骨诱导，将细胞–PLGA复合物植入裸鼠背部皮下4周观察对其增殖分化的影响	模拟微重力环境下可以促进DPSCs在体内的增殖及牙源性分化

表注：ALP为碱性磷酸酶；PLGA为聚乳酸–羟基乙酸共聚物；Rho激酶属于丝氨酸–苏氨酸家族，是细胞骨架和细胞黏附动力学的关键调控因子。

2.3　其他影响因素及相关信号通路　除了以上物理因素外，作为组织工程三要素之一的支架材料也是近些年来的研究热点之一。物理因素通常可以直接作用于细胞，也可以借助相关材料构建的微环境而施加，支架材料与干细胞是“土壤”与“种子”之间的关系，理想的支架材料并不局限于作为细胞的传递载体，而是能够直接影响干细胞的生物学特性，如细胞的增殖、迁移和分化[68]。单一支架材料的亲水性/疏水性、基底刚度、拓扑结构等等多种因素均会影响细胞的行为，四面体DNA纳米结构是一种通过DNA折纸技术形成的具有四面体三维立体结构的DNA纳米材料，具有天然的生物相容性及结构稳定性，ZHOU等[69]研究表明，四面体DNA纳米结构作为一种新型的3D DNA纳米材料，无需其他转染试剂的辅助即可进入牙髓干细胞，通过激活驱动经典的Notch信号通路上调成骨/成牙本质分化相关基因(如碱性磷酸酶和骨钙素等)mRNA和蛋白的表达，显著促进牙髓干细胞的增殖和成骨/成牙本质分化。羟基磷灰石是骨骼和牙齿的主要无机成分，羟基磷灰石支架具有良好的生物相容性及骨传导性，与人体骨的相似性高，ALSHEMARY等[70]研究发现斜发沸石–纳米羟基磷灰石支架可显著提高细胞的碱性磷酸酶活性，在此支架上培养的牙髓干细胞的增殖和成骨分化潜能增强。CHANG等[71]研究结果表明，纳米纤维结构、管状尺寸和微岛面积对牙髓干细胞极化起着关键作用，其中微岛的几何形状的影响可以忽略不计，而重力可以加速极化过程。这些结果为设计用于管状牙本质再生的新型生物激发材料提供了思路。单一的支架材料难以满足骨组织工程对支架材料的要求，研究发现对不同支架材料进行复合有协同作用，可以促进发挥其更优性能，促进骨结合及增强骨结合的潜能，在促进组织修复以及治疗骨缺损方面有广阔的应用前景[72-73]。

牙髓干细胞的成骨/成牙本质分化涉及多种信号通路的参与，这些信号通路直接或间接地影响成骨/成牙本质相关转录因子的表达进而影响其分化。除了前文相关物理因素中提到的Notch，Wnt及MAPK等主要信号通路外，还有多种其他信号途径的参与，Hedgehog (hh)信号通路在进化上高度保守，是动物发育过程中的关键调控因子之一，在组织器官的形成以及干细胞的自我更新及分化等方面扮演着重要的角色[74]，该信号通路主要包括3个成员，分别是Sonic Hedgehog(shh)，Indian Hedgehog (ihh)和Desert Hedgehog (dhh)，其中shh表达相对广泛，与牙齿以及下颌骨的发育密切相关。hh蛋白与其跨膜受体Patched 1结合，解除了对7次跨膜蛋白的抑制，进而激活转录因子Gli家族，介导细胞中hh靶基因的转录[74-75]。有研究证实shh信号通路可以通过上调成骨细胞骨钙素、碱性磷酸酶、Ⅰ型胶原等相关因子的表达参与成骨细胞分化[75]。MA等[76]发现在激活shh信号通路后，人牙髓干细胞的增殖显著增加，成骨/成牙本质分化相关基因的表达也显著增加，首次揭示了shh信号通路在人牙髓干细胞增殖和成骨/成牙本质细胞分化中发挥积极作用。基于这一发现，可以进一步研究有效诱导因素作用下shh信号通路调控牙髓干细胞的具体分子机制，以推动牙髓再生领域的发展。不同信号之间可能存在串扰现象，KORNSUTH-ISOPON等[77]发现Notch通路和非经典Wnt信号通路在人牙髓干细胞成骨/成牙本质分化过程中存在串扰现象，Notch信号通路可激活人牙髓干细胞的成骨/成牙本质分化，促进Wnt2B和Wnt5A的表达，提示Wnt信号通路可能参与Notch通路诱导的成骨/成牙本质分化，但需要进一步的研究来证实。ZHONG等[78]研究表明在炎症条件下，Wnt4可能通过影响JNK信号通路，参与诱导牙髓干细胞成牙/成骨分化的过程。另外还有研究表明EVL通过激活JNK信号通路促进牙髓干细胞的成骨/成牙本质分化，体现在碱性磷酸酶活性、矿化结节形成以及成骨/成牙本质分化相关基因的表达增多[79]。通路的串扰现象提示了细胞内部信号调控的多样性，随着人们对机制的深入研究，越来越多的串扰现象被发现，为牙髓再生提供了一个新的靶点。

3　讨论　Discussion

3.1　既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题　牙髓干细胞取材方便、伦理问题少，具有强大的增殖能力以及多向分化潜能，为牙髓再生以及骨组织工程领域提供了良好的细胞来源。以往的研究主要集中于生物化学因素

对其增殖分化能力的影响，近些年来随着研究的深入，许多学者发现直接或间接的物理刺激可以促进或抑制牙髓干细胞的增殖或分化，较生物化学因素具有靶向率高、毒副反应小并能实现精确控制等特点。但是关于牙髓干细胞如何感知物理刺激，力学、磁场及激光等相关物理信号又是通过哪种通路传递到细胞核内进而调控靶基因的转录目前尚不完全清楚，具体的分子机制仍未完全阐明，关于物理刺激的相关参数也未统一。无论是因创伤或不恰当的正畸力引发的牙髓炎症或坏死，还是激光在牙本质过敏及根管治疗中的应用，都体现出物理刺激在临床应用中的广泛性，未来应深入系统地研究物理刺激作用于牙髓干细胞的潜在机制，寻找其潜在靶点，为进一步优化临床治疗提供理论依据。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 不同的物理因素诱导牙髓干细胞的增殖分化等方面已取得重要的进展，但尚未有学者专门针对物理因素对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的影响展开论述，此篇综述主要就低氧、力学、磁场、微重力及激光等相关物理因素对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的影响分别展开论述，总结其适宜刺激条件及涉及的相关信号通路，为后期的研究提供创新思路。

3.3 综述的局限性 虽然大量的学者探索物理因素对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化能力的影响，但对于其具体调节机制仍不明确，某些实验结果等尚存在争议，由于实验室条件、设备以及细胞来源不同，相关物理因素参数设置尚未形成统一标准。该综述所涉及的文献有些存在样本量较小或是实验设备参数未完全统一等问题，且涉猎的范围较局限，主要针对的是物理刺激对牙髓干细胞的成骨/成牙本质分化等方面，具体作用机制仍待进一步明确。

3.4 综述的重要意义 文章综述了诱导牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的物理因素的适宜参数设置和具体作用机制，以及相关物理因素间的协同作用和信号通路间的串扰现象，为物理因素刺激下的牙髓再生以及骨组织工程中的应用提供新策略和新思路，以便更好地将物理疗法应用于临床实践。

3.5 课题专家组对未来的建议 牙髓干细胞作为一种具有多向分化潜能的细胞，是口腔组织工程中重要的“种子”细胞，其多向分化能力尤其是成骨成牙本质分化潜能的研究是当前的热点问题。在某些因子和条件的刺激下，牙髓干细胞可以向成骨或成牙本质样细胞方向分化，但其从干细胞进一步分化为功能细胞涉及的基因调控、信号通路调控及转录调控等机制尚不清晰。由于牙髓组织处于特殊的解剖环境，物理因素也是影响其分化的重要因素之一，如低氧环境下牙髓干细胞如何耐受及进一步分化、咀嚼过程中牙齿在承担不同力值咬合力过程中牙髓干细胞的命运如何等因素都值得进一步探讨。探讨牙髓干细胞如何感知和识别力学传导，通过哪些信号通路调控分化为成骨或成牙本质细胞，进而形成牙本质不仅对正畸、牙周牙髓联合病变及牙外伤所致的牙髓损伤修复有重要意义，也对组织工程中牙体硬组织的再生有着重要的意义。激光、磁场及微重力等新兴研究领域，从大众普遍看得见的领域扩展到大众看不见摸不着的量子领域，人类生活中不常见但却普遍存在的物理因素为牙髓干细胞的分化提供了新的视角，这些物理因素可以从热能、动能、电磁反应及重力变化直接作用于牙髓干细胞，也可以通过生物效能、离子波或通过特定支架材料间接调控细胞分化。

通过文章的综合分析阐述，课题组了解到尽管目前已有多项国内外研究表明以上各种物理因素对牙髓干细胞的增殖分化存在促进作用，但是由于涉及的设备没有唯一性，参数标准不统一，未能提供规范化的实验步骤及实验方案，其更深层次的基因调控、信号传导及转录因素等多项机制仍未完全阐明，对相关领域缺乏全面透彻的了解，未来需要进一步从分子层面，优化和利用相关设备探索其作用机制。因此，讨论物理因素对牙髓干细胞成骨/成牙本质分化的影响，不仅利于不同学科间的交叉研究，也有利于实现新的突破，提高创新性，对全面认知物理信号调控干细胞的分子生物学机制及潜在治疗靶点等具有十分重要的意义。

致谢： 感谢导师张剑及吴家媛教授在文章撰写中给予的宝贵意见和帮助。

作者贡献： 吴家媛负责构思和设计，孙玉婷收集资料并撰写论文，吴家媛和张剑审校。

利益冲突： 文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

出版规范： 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] KONG Y, DUAN J, LIU F, et al. Regulation of stem cell fate using nanostructure-mediated physical signals. Chem Soc Rev. 2021;50(22):12828-12872.

[2] GRONTHOS S, MANKANI M, BRAHIM 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] MIURA M, GRONTHOS S, ZHAO M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(10):5807-5812.

[4] GANDIA C, ARMINAN A, GARCIA-VERDUGO JM, et al. Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction. Stem Cells. 2008;26(3):638-645.

[5] GOMES JA, GERALDES MB, MELO GB, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of human immature dental pulp stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(3):1408-1414.

[6] YAMAZA T, KENTARO A, CHEN C, et al. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Stem Cell Res Ther. 2010;1(1):5.

[7] SAKAI K, YAMAMOTO A, MATSUBARA K, et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. J Clin Invest. 2012;122(1):80-90.
[8] ARANY PR, CHO A, HUNT TD, et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor-beta1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra69.
[9] XUAN K, LI B, GUO H, et al. Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. Sci Transl Med. 2018;10(455):eaaf3227.
[10] LI W, JIAO X, SONG J, et al. Therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth infusion into patients with type 2 diabetes depends on basal lipid levels and islet function. Stem Cells Transl Med. 2021;10(7):956-967.
[11] ZHANG XM, OUYANG YJ, YU BQ, et al. Therapeutic potential of dental pulp stem cell transplantation in a rat model of Alzheimer's disease. Neural Regen Res. 2021;16(5):893-898.
[12] HAN Y, KOOHI-MOGHADAM M, CHEN Q, et al. HIF-1alpha stabilization boosts pulp regeneration by modulating cell metabolism. J Dent Res. 2022;101(10):1214-1226.
[13] YU CY, BOYD NM, CRINGLE SJ, et al. Oxygen distribution and consumption in rat lower incisor pulp. Arch Oral Biol. 2002;47(7):529-536.
[14] KOYASU S, KOBAYASHI M, GOTO Y, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: two decades of knowledge. Cancer Sci. 2018;109(3):560-571.
[15] 关丽娜 , 杨帆 , 尹东锋 , 等 . 低氧环境下 Notch 信号通路对人牙髓干细胞成牙本质向分化的影响 [J]. 中华口腔医学研究杂志 (电子版),2020,14(4):214-220.
[16] SHION O, NOBUYUKI K, KENTO T, et al. Hypoxia-inducible factor 1α induces osteo/odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells via Wnt/β-catenin transcriptional cofactor BCL9. Scientific Reports. 2022;12(1):682.
[17] SHI R, YANG H, LIN X, et al. Analysis of the characteristics and expression profiles of coding and noncoding RNAs of human dental pulp stem cells in hypoxic conditions. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):89.
[18] BELLAH ANE, MASASHI M, SATORU K, et al. The effects of hypoxia on the stemness properties of human dental pulp stem cells (DPSCs). Scientific reports. 2016;6(1):35476.
[19] YAN W, FANG H, XIN Z, et al. Hypoxic preconditioning enhances dental pulp stem cell therapy for infection-caused bone destruction. Tissue engineering. Part A. 2016;22(19-20):1191-1203.
[20] ANNA L, NATALIA B, ANDRZEJ K, et al. Multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells-impact of 3D and hypoxic environment on osteogenesis in vitro. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6172.
[21] RYAN P, YESSENIA V, RAGHUVARAN N, et al. C5a complement receptor modulates odontogenic dental pulp stem cell differentiation under hypoxia. Connect Tissue Res. 2021;63(4):339-348.
[22] VINING KH, MOONEY DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(12):728-742.
[23] CHAUDHURI O, COOPER-WHITE J, JANMEY PA, et al. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. Nature. 2020;584(7822):535-546.
[24] CHENG B, WAN W, HUANG G, et al. Nanoscale integrin cluster dynamics controls cellular mechanosensing via FAKY397 phosphorylation. Sci Adv. 2020;6(10):x1909.
[25] XIE C, TANG H, LIU G, et al. Molecular mechanism of Epimedium in the treatment of vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking. Front Aging Neurosci. 2022;14:940166.
[26] HU D, DONG Z, LI B, et al. Mechanical force directs proliferation and differentiation of stem cells. Tissue Eng Part B Rev. 2023;29(2):141-150.
[27] MIYASHITA S, AHMED NE, MURAKAMI M, et al. Mechanical forces induce odontoblastic differentiation of mesenchymal stem cells on three-dimensional biomimetic scaffolds. J Tissue Eng Regen Med. 2017;11(2):434-446.
[28] HATA M, NARUSE K, OZAWA S, et al. Mechanical stretch increases the proliferation while inhibiting the osteogenic differentiation in dental pulp stem cells. Tissue Eng Part A. 2013;19(5-6):625-633.
[29] SHIBUTANI N, HOSOMICHI J, ISHIDA Y, et al. Influence of occlusal stimuli on the microvasculature in rat dental pulp. Angle Orthod. 2010;80(2):316-321.
[30] YU V, DAMEK-POPRAWA M, NICOLL SB, et al. Dynamic hydrostatic pressure promotes differentiation of human dental pulp stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009,386(4):661-665.
[31] CAI X, ZHANG Y, YANG X, et al. Uniaxial cyclic tensile stretch inhibits osteogenic and odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. J Tissue Eng Regen Med. 2011;5(5):347-353.
[32] 肖敏 , 陈博 , 李明伟 , 等 . 机械压应力刺激对人牙髓干细胞体外增殖矿化的影响 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志 ,2015,25(4):187-192.
[33] YANG H, SHU YX, WANG LY, et al. Effect of cyclic uniaxial compressive stress on human dental pulp cells in vitro. Connect Tissue Res. 2018;59(3):255-262.
[34] 李峻青 , 何文喜 , 郭倩 , 等 . 流体静水压力对牙髓干细胞成牙 / 成骨分化的影响 [J]. 中国组织工程研究 ,2021,25(31):4976-4980.
[35] FEKRAZAD R, ARANY P. Photobiomodulation therapy in clinical dentistry. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019;37(12):737-738.
[36] COTLER HB, CHOW RT, HAMBLIN MR, et al. The use of low level laser therapy (LLLT) for musculoskeletal pain. MOJ Orthop Rheumatol. 2015;2(5):00068.
[37] 刘源 , 惠以宁 , 姜冰 , 等 .LED 红光上调 MAPK 信号促进炎性环境中人牙髓干细胞成骨 / 成牙本质分化 [J]. 口腔疾病防治 ,2023,31(10):701-711.
[38] JIAQI C, YIMENG S, JIAYING L, et al. Low-level controllable blue LEDs irradiation enhances human dental pulp stem cells osteogenic differentiation via transient receptor potential vanilloid 1. J Photochem Photobiol B. 2022;233:112472.
[39] ZACCARA IM, GINANI F, MOTA-FILHO HG, et al. Effect of low-level laser irradiation on proliferation and viability of human dental pulp stem cells. Lasers Med Sci. 2015;30(9):2259-2264.
[40] ANNA T, ATHINA B, ELEANA K, et al. Odontogenic differentiation and biomineralization potential of dental pulp stem cells inside Mg-based bioceramic scaffolds under low-level laser treatment. Lasers Med Sci. 2017;32(1):201-210.
[41] PINHEIRO C, DE PINHO MC, ARANHA AC, et al. Low power laser therapy: a strategy to promote the osteogenic differentiation of deciduous dental pulp stem cells from cleft lip and palate patients. Tissue Eng Part A. 2018;24(7-8):569-575.
[42] BIDAR M, BAHLAKEH A, MAHMOUDI M, et al. Does the application of GaAlAs laser and platelet-rich plasma induce cell proliferation and increase alkaline phosphatase activity in human dental pulp stem cells? Lasers Med Sci. 2021;36(6):1289-1295.
[43] AMID R, KADKHODAZADEH M, GILVARI SM, et al. Effects of two protocols of low-level laser therapy on the proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells on sandblasted titanium discs: an in vitro study. J Lasers Med Sci. 2022;13:e1.
[44] BELEMA-BEDADA F, UCHIDA S, MARTIRE A, et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. Cell Stem Cell. 2008;2(6):566-575.

[45] WU D, CHANG X, TIAN J, et al. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis. J Nanobiotechnol. 2021;19(1):209.
[46] NAYAK BP, DOLKART O, SATWALEKAR P, et al. Effect of the pulsed electromagnetic field (PEMF) on dental implants stability: a randomized controlled clinical trial. Materials (Basel). 2020;13(7): 1667.
[47] WU H, LI C, MASOOD M, et al. Static magnetic fields regulate t-type calcium ion channels and mediate mesenchymal stem cells proliferation. Cells. 2022;11(15):2460.
[48] OZGUN A, GARIPCAN B. Magnetic field-induced Ca(2+) intake by mesenchymal stem cells is mediated by intracellular Zn(2+) and accompanied by a Zn(2+) influx. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2021;1868(9):119062.
[49] LEW WZ, HUANG YC, HUANG KY, et al. Static magnetic fields enhance dental pulp stem cell proliferation by activating the p38 mitogen-activated protein kinase pathway as its putative mechanism. J Tissue Eng Regen Med. 2018;12(1):19-29.
[50] LEW WZ, FENG SW, LIN CT, et al. Use of 0.4-Tesla static magnetic field to promote reparative dentine formation of dental pulp stem cells through activation of p38 MAPK signalling pathway. Int Endod J. 2019;52(1):28-43.
[51] HSU SH, CHANG JC. The static magnetic field accelerates the osteogenic differentiation and mineralization of dental pulp cells. Cytotechnology. 2010;62(2):143-155.
[52] ZHENG L, ZHANG L, CHEN L, et al. Static magnetic field regulates proliferation, migration, differentiation, and YAP/TAZ activation of human dental pulp stem cells. J Tissue Eng Regen Med. 2018;12(10): 2029-2040.
[53] 麦麦提依明 · 哈力克 , 热孜亚 · 艾尼 , 陈晓涛 , 等 . 恒定磁场作用下 TGF-β3 对兔牙髓干细胞成骨分化潜能的体外研究 [J]. 临床口腔医学杂志 ,2019,35(12):719-723.
[54] 夏阳 , 陈慧敏 , 胡姝颖 , 等 . 静磁场连续曝磁对牙髓干细胞增殖和分化的影响 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版),2020,40(2): 191-194.
[55] SAMIEI M, AGHAZADEH Z, ABDOLAHINIA ED, et al. The effect of electromagnetic fields on survival and proliferation rate of dental pulp stem cells. Acta Odontol Scand. 2020;78(7):494-500.
[56] HANMOI L, MYEONGHYUN N, YUMI K, et al. Increasing odontoblast-like differentiation from dental pulp stem cells through increase of β-catenin/p-GSK-3β expression by low-frequency electromagnetic field. Biomedicines. 2021;9(8):1049.
[57] SHARMA A, CLEMENS RA, GARCIA O, et al. Biomanufacturing in low Earth orbit for regenerative medicine. Stem Cell Reports. 2022;17(1):1-13.
[58] LI L, ZHANG C, CHEN JL, et al. Effects of simulated microgravity on the expression profiles of RNA during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Prolif. 2019;52(2):e12539.
[59] MAYER-WAGNER S, HAMMERSCHMID F, BLUM H, et al. Effects of single and combined low frequency electromagnetic fields and simulated microgravity on gene expression of human mesenchymal stem cells during chondrogenesis. Arch Med Sci. 2018;14(3):608-616.
[60] CUI Z, LIANG L, YUANDA J, et al. Space microgravity drives transdifferentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells from osteogenesis to adipogenesis. FASEB J. 2018;32(8): 4444-4458.
[61] 杨典淞 , 潘爽 , 何丽娜 , 等 . 整合素 α6 对模拟微重力下人牙髓干细胞粘附能力的影响 [J]. 口腔医学研究 ,2016,32(4):361-364.
[62] 牛玉梅 , 张巍巍 , 曹涛 , 等 . 模拟微重力影响人牙髓干细胞的矿化能力与 RhoA-Rho 激酶信号通路相关性研究 [J]. 口腔医学 ,2016, 36(5):399-402.
[63] LIU L, CHENG Y, WANG J, et al. Simulated microgravity suppresses osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting oxidative phosphorylation. Int J Mol Sci. 2020;21(24):9747.
[64] 张锋 , 邓旭亮 , 梅芳 , 等 . 空间微重力环境对人牙髓间充质细胞的影响初探 [J]. 科技导报 ,2007,25(2):34-37.
[65] 费晓磊 , 张巍巍 , 李艳萍 , 等 . 模拟微重力对人牙髓干细胞 -PLGA 复合物矿化的影响 [J]. 口腔医学研究 ,2013,29(2):135-137.
[66] HE L, PAN S, LI Y, et al. Increased proliferation and adhesion properties of human dental pulp stem cells in PLGA scaffolds via simulated microgravity. Int Endod J. 2016;49(2):161-173.
[67] LI Y, HE L, PAN S, et al. Three-dimensional simulated microgravity culture improves the proliferation and odontogenic differentiation of dental pulp stem cell in PLGA scaffolds implanted in mice. Mol Med Rep. 2017;15(2):873-878.
[68] TING G, CHIN HB, MAN LEC, et al. Current advance and future prospects of tissue engineering approach to dentin/pulp regenerative therapy. Stem Cells International. 2016;2016:9204574.
[69] ZHOU M, LIU NX, SHI SR, et al. Effect of tetrahedral DNA nanostructures on proliferation and osteo/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells via activation of the notch signaling pathway. Nanomedicine. 2018;14(4):1227-1236.
[70] ALSHEMARY AZ, PAZARÇEVIREN AE, KESKIN D, et al. Porous clinoptilolite-nano biphasic calcium phosphate scaffolds loaded with human dental pulp stem cells for load bearing orthopedic applications. Biomed Mater. 2019;14(5):55010.
[71] CHANG B, MA C, FENG J, et al. Dental pulp stem cell polarization: effects of biophysical factors. J Dent Res. 2021;100(10):1153-1160.
[72] MOHAMMED E, BEHEREI HH, EL-ZAWAHRY M, et al. Osteogenic enhancement of modular ceramic nanocomposites impregnated with human dental pulp stem cells: an approach for bone repair and regenerative medicine. J Genet Eng Biotechnol. 2022;20(1):123.
[73] AZARYAN E, HANAFI-BOJD MY, ALEMZADEH E, et al. Effect of PCL/nHAEA nanocomposite to osteo/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells. BMC Oral Health. 2022;22(1):505.
[74] EJEIAN F, BAHARVAND H, NASR-ESFAHANI M H. Hedgehog signalling is dispensable in the proliferation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Cell Biol Int. 2014;38(4):480-487.
[75] TIAN Y, XU Y, FU Q, et al. Osterix is required for Sonic hedgehog-induced osteoblastic MC3T3-E1 cell differentiation. Cell Biochem Biophys. 2012;64(3):169-176.
[76] MA D, YU H, XU S, et al. Stathmin inhibits proliferation and differentiation of dental pulp stem cells via sonic hedgehog/Gli. J Cell Mol Med. 2018;22(7):3442-3451.
[77] KORNSUTHISOPON C, CHANSAENROJ A, MANOKAWINCHOKE J, et al. Non-canonical Wnt signaling participates in Jagged1-induced osteo/odontogenic differentiation in human dental pulp stem cells. Sci Rep. 2022;12(1):7583.
[78] ZHONG TY, ZHANG ZC, GAO YN, et al. Loss of Wnt4 expression inhibits the odontogenic potential of dental pulp stem cells through JNK signaling in pulpitis. Am J Transl Res. 2019;11(3):1819-1826.
[79] ZENG K, KANG Q, LI Y, et al. EVL promotes osteo-/odontogenic differentiation of dental pulp stem cells via activating JNK signaling pathway. Stem Cells Int. 2023;2023:7585111.

(责任编辑：WJ，ZN，QY，ZM)