



颌骨修复重建的分子调控机制研究进展*

杜信眉, 谢静, 邹玲[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓科(成都 610041)

【摘要】 临床上常见因外伤、肿瘤及炎症等导致的颌骨损伤。由于颌骨独特的生物力学特性和生理功能,如何精确有效地修复重建颌骨并恢复其功能和美观是口腔颌面外科领域的一项重要挑战。颌骨损伤后的自然修复过程,包括血肿形成、炎症反应、骨化以及骨重塑等阶段。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial-derived growth factor, VEGF)等生长因子在促进颌骨骨再生中发挥着重要的作用。细胞因子如白细胞介素和肿瘤坏死因子在调节炎症反应和骨修复中具有双重作用。近年来,分子生物学研究在颌骨修复重建领域中已经取得了显著进展。组织工程技术在颌骨修复中有着重要的应用,包括干细胞疗法、生物活性支架和生长因子递送系统。但这些治疗手段所涉及的复杂的颌骨修复重建分子调控机制尚不清晰,有待进一步研究。未来的研究方向将集中在精确控制这些分子过程,以及开发更高效的组合治疗策略,以促进颌骨的有效和功能性重建。本综述旨在探讨颌骨修复重建的分子调控机制及其治疗策略的最新进展,为颌骨修复重建的机制提供分子层面的理解。

【关键词】 骨重建 骨形态发生蛋白 转化生长因子- β 血管内皮生长因子 组织工程 综述

Advances in Molecular Regulatory Mechanisms of Jaw Repair and Reconstruction DU Xinmei, XIE Jing, ZOU Ling[△].
State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zouling@scu.edu.cn

【Abstract】 Jawbone injuries resulting from trauma, diseases, and surgical resections are commonly seen in clinical practice, necessitating precise and effective strategies for repair and reconstruction to restore both function and aesthetics. The precise and effective repair and the reconstruction of jawbone injuries pose a significant challenge in the field of oral and maxillofacial surgery, owing to the unique biomechanical characteristics and physiological functions of the jawbone. The natural repair process following jawbone injuries involves stages such as hematoma formation, inflammatory response, ossification, and bone remodeling. Bone morphogenetic proteins (BMPs), transforming growth factor beta (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), and other growth factors play crucial roles in promoting jawbone regeneration. Cytokines such as interleukins and tumor necrosis factor play dual roles in regulating inflammatory response and bone repair. In recent years, significant progress in molecular biology research has been made in the field of jawbone repair and reconstruction. Tissue engineering technologies, including stem cell therapy, bioactive scaffolds, and growth factor delivery systems, have found important applications in jawbone repair. However, the intricate molecular regulatory mechanisms involved in the complex jawbone repair and reconstruction methods are not fully understood and still require further research. Future research directions will be focused on the precise control of these molecular processes and the development of more efficient combination therapeutic strategies to promote the effective and functional reconstruction of the jawbone. This review aims to examine the latest findings on the molecular regulatory mechanisms of the repair and reconstruction of jawbone injuries and the therapeutic strategies. The conclusions drawn in this article provide a molecular-level understanding of the repair of jawbone injuries and highlight potential directions for future research.

【Key words】 Bone remodeling Bone morphogenetic proteins Transforming growth factor beta
Vascular endothelial growth factor Tissue engineering Review

颌骨缺损包括由肿瘤、外伤和炎症等造成的后天性颌骨缺损及由半侧颜面萎缩等先天性颌骨发育畸形缺损

等,不仅导致患者容貌变化,还会造成包括咀嚼、吞咽及呼吸功能障碍,对患者的生活质量及心理健康产生严重的影响。由于颌骨自我修复能力有限,目前临床上大多采用自体骨、异体骨、异种骨、人工合成替代品移植等骨移植技术修复缺损。自体骨是最佳的供体来源,但存在

* 国家自然科学基金项目(No.81870754)资助

[△] 通信作者, E-mail: zouling@scu.edu.cn

出版日期: 2024-01-20

来源有限、塑形困难、造成供区缺损、术后无法估测骨吸收量等问题;异体骨、异种骨和人工骨则有植骨存活率低、免疫排斥、传播疾病等缺陷。因此如何有效促进骨损伤的生物学重建是口腔临床亟待解决的难点问题。

颌骨修复是一个复杂的生物学过程,包括血肿形成及炎症反应、骨形成和骨重塑等多个阶段,涉及多种细胞类型、生长因子、信号分子和基质蛋白的相互作用。在这一过程中,成骨细胞、成纤维细胞以及免疫细胞等多种细胞类型发挥重要作用。生长因子如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)和血管内皮生长因子(vascular endothelial-derived growth factor, VEGF)等在这一过程中起到关键调节作用。本综述将分析其协同作用机制及最新治疗应用以促进颌骨的有效修复和再生。

1 颌骨损伤修复的分子学机制

如前所述,颌骨的损伤修复受到多方面因素的调节,包括能够促进骨再生和骨重塑的多类细胞因子及其构建的信号通路网络等。生长因子就是其中最重要的一类调节因子,能够刺激细胞增殖并在培养细胞和体内细胞中作为主要生长调节的一类重要多肽^[1]。既往研究报道了重组生长因子单独或与其他生长因子、生物材料联合用于不同口腔组织的再生,包括下颌或上颌骨、唾液腺、神经、牙质-牙髓复合物和牙周组织^[2]。在骨愈合的整个过程中,生长因子如BMPs、TGF- β 和VEGF等发挥着关键的作用。这些生长因子调控了细胞的分化、增殖和基质合成,促进了愈合过程的进行^[3]。

1.1 血肿形成及炎症反应阶段

当颌骨遭受损伤时,损伤区域的血管会迅速扩张,导致局部炎症反应。在这一过程中,炎症介质如炎症因子(如肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β)和趋化因子(如IL-8)被释放,这些因子有助于清除死亡细胞和组织碎片并吸引白细胞(尤其是中性粒细胞)和其他免疫细胞进入损伤区域^[4]。同时,凝血机制被激活,形成血栓,为后续的修复提供临时的支架。创面的初始愈合反应受信号分子(即生长因子和细胞因子)调控,如血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子、TGF- β 和成纤维细胞生长因子,它们在高度有序的时间和空间序列中相互作用,启动细胞迁移、分化和增殖^[5]。这些生长因子在骨愈合的早期阶段作为有丝分裂和血管生成信号。一旦被激活,生长因子通过配体与受体的相互作用引发一系列事件,包括信号转导、基因转录、mRNA导向的蛋白质生物合成和翻译后蛋白的分

泌^[6]。ASPARUHOVA等^[7]在兔模型中评估了牙槽窝愈合事件中生长因子的表达并观察到成纤维细胞生长因子-2在早期时间点呈较高水平,然后回落到较低水平;而VEGF水平在愈合期间基本保持不变;且在牙槽窝愈合的头几天血小板衍生生长因子- α 水平升高;TGF- β 1在早期时间点呈小幅度升高;当成骨细胞前体积累并开始增殖时,BMP2的表达增加。RUNYAN等^[8]开展了人类拔牙窝的建模和重塑,并评估了BMP7在牙槽窝愈合过程中的表达。结果表明,BMP7在早期和中期愈合阶段增加,骨建模和重塑活性增加,导致临时基质编织骨沉积。总之,生长因子的多种活动通常具有重叠的作用^[8]。

为了支持新生的组织,血管生成至关重要。血小板释放的VEGF刺激多种细胞类型的增殖和分化,在血管生成和血管形成过程中至关重要,有助于运输提取伤口愈合过程中必需的营养物质和氧气^[9]。自体血小板浓缩物用于促进牙槽窝愈合也被广泛报道^[9]。研究发现,VEGF能够激活两种不同的酪氨酸激酶受体,即VEGF受体(VEGFR)-1(也称为Flt-1)和VEGFR-2(也称为Flk-2)。这些受体在内皮细胞中激活诱导磷酸化并导致不同信号的转导,促进了诸如内皮细胞迁移、增殖和血管生成增强等过程^[10]。间充质祖细胞、成骨细胞、破骨细胞和它们的单核细胞前体也表达VEGFR,并对VEGF增强的细胞募集、分化、活性和/或存活做出反应^[11]。

1.2 骨形成及骨重塑阶段

骨建模和重塑是颌骨缺损后愈合过程的重要阶段。人类的骨重塑可能需要几个月的时间,并且在个体之间表现出很大的差异^[12]。成骨细胞和破骨细胞之间的协调作用负责颌骨组织重塑。其中破骨细胞通过分泌溶酶体酶,如酸性磷酸酶和蛋白酶K来吸收老旧或损伤的骨组织^[12]。在最近的一项研究中,RAILLARD等^[13]检测了36例患者在上颌骨损伤愈合16周后从上颌骨后窝处取出的活检组织。检测结果显示,60%~65%的组织体积由板层骨和骨髓组成。另外有研究显示,拔牙几周后,在颊壁和舌壁的嵴周围以及牙槽窝的内外(束骨)部分可以发现破骨细胞。骨建模在颊壁和舌壁上同样进行,但由于舌骨通常比颊骨壁宽,因此在薄颊板上的建模导致比宽舌壁上更大的垂直骨损失。此外,骨建模比骨重塑发生得更早,约三分之二的建模过程发生在愈合的前3个月^[14]。总之,在牙槽窝愈合过程中,建模和重塑过程会导致无牙部位的定性和定量变化,最终导致牙槽嵴尺寸减小^[14]。

BMPs是TGF- β 超家族的成员,在骨形成及骨重塑阶段发挥重要作用,目前研究最多的是BMP-2、BMP-3、BMP-4和BMP-7^[15]。BMP-2与BMP受体(BMP receptor,

BMP α)结合,参与调控*Runx2*基因表达,导致成骨活性^[16]。然而,BMP-2的使用与严重水肿、异位骨形成、骨形成延迟以及可能增加癌症风险相关,可能与化合物过量或突发性释放、负载载体等有关^[17]。因此,研究者们正致力于研发小剂量和受控的给药系统以避免与过量副作用相关的初始高释放。在临床中,BMPs被用于治疗开放性骨折、骨折延迟愈合和脊柱融合^[18]。在动物实验中,BMPs也被用于治疗关节软骨缺损和椎间盘退变^[18]。在这些情况下,BMPs可诱导间充质细胞成骨或成软骨。未来的研究应进一步阐明BMPs调控成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞的机制,有助于拓展BMPs在骨折愈合和软骨/骨修复领域的应用。

Wnt信号通路也是一个调控骨形成的重要通路。典型的Wnt通路参与成人骨稳态,而非典型的Wnt通路参与骨形成和成骨细胞分化^[19]。骨代谢紊乱可能与WNT10A突变有关,放射学随访证实的部分牙槽骨吸收可能是骨代谢异常的结果^[20]。关于骨缺损的分子基础,Wnt蛋白也参与破骨细胞发生和神经嵴细胞分化的调节^[21]。Wnt通路通过刺激骨干和祖细胞在成人骨修复和愈合中发挥核心作用^[22]。即使是Wnt信号通路的细微改变似乎也会影响骨再生和成骨细胞调节^[22]。

2 颌骨缺损修复的最新治疗策略

2.1 新型牙源性干细胞的潜力

干细胞作为正常细胞存在于胚胎和成体组织中,可以自我更新并具有一定的分化潜能。口腔组织是干细胞的丰富来源,因此近年来干细胞和组织工程治疗在口腔医学领域受到了广泛关注^[23]。

目前一些关于牙组织来源干细胞(dental stem cells, DSCs)的研究涉及骨再生^[24]。根据其来源(即牙髓、牙囊、牙龈组织和牙周韧带)不同,DSCs的骨化能力不同,且生物材料支架对DSCs的骨化能力也有影响^[25]。例如,被精氨酸甘氨酸-天冬氨酸三肽包裹的牙周韧带起源的DSCs有较强的修复骨缺损的能力^[26]。牙髓来源的DSCs具有很高的新生血管潜力,且因其可分化为成骨细胞,具有增强骨修复的能力^[27]。在骨组织工程中,人牙髓或脱落乳牙来源的DSCs常用胶原海绵膜(用于修复人下颌骨缺损)和羟基磷灰石/磷酸三钙陶瓷颗粒作为支架^[28]。TANIKAWA等^[29]成功地用羟基磷灰石-胶原海绵支架通过DSCs重建唇腭裂患者的骨并填充牙槽缺损。PARK等^[30]研究发现,在致密胶原凝胶支架中植入的DSCs比无细胞支架对颅骨和面部的愈合过程有更好的促进作用。FERRAROTTI等^[31]采用胶原海绵植入DSCs治

疗慢性牙周炎伴深部骨内缺损患者,可显著改善患者牙周状况。

近年来,DSCs介导的治疗干预受到了广泛的关注,并在治疗疾病,特别是传统方法无法治愈的疾病方面取得了重大进展。未来重点研究方向是发掘生物材料和生物分子的创新组合,以增强干细胞提供新的治疗方法的能力。干细胞在牙科领域的研究有其自身的挑战和风险,需要进一步地探索。

2.2 新型生物材料作为支架和载体的作用

三维微环境中的细胞展示了细胞-细胞和细胞-基质相互作用维持正常细胞行为的能力。但目前的细胞培养板将细胞限制在二维水平,阻止了细胞之间必要的自由相互作用,另一方面,将发育的细胞从培养板中分离出来,失去了大量的细胞-基质相互作用,导致存活率较低,体内移植效果差^[32]。因此有必要开发3D系统,为细胞生长创造更自然的环境^[33]。生物材料是制造支架的重要组成部分之一。合适的支架可以通过改善干细胞的增殖、分化、黏附和迁移能力来提高干细胞修复和再生受损器官的能力^[34]。组织生物工程通过将支架与不同的干细胞相结合,在再生受损组织方面取得了令人鼓舞的成果^[35]。

用于骨再生工程的材料不仅要具有生物相容性,交换气体和营养物质的能力(即保护细胞免受免疫系统入侵和外部压力的能力)^[36],合适的孔隙大小^[37]、稳定性^[38]、电导率^[39],还要具有调节其与细胞的相互作用和与宿主组织的整合^[40]的能力。将具有生长和分化因子的生物活性支架植入相关组织后,可诱导驻留干细胞并促进其增殖和分化^[41]。多种形态因子/生长因子作为环境因素,显著影响植入支架的干细胞的行为,为再生治疗的成功提供关键助力^[42]。如用BMPs、唾液蛋白、纤维连接蛋白和骨桥蛋白等蛋白预处理的生物材料,可以改善干细胞的行为。它们通过增加干细胞的黏附、分化、增殖和迁移来促进其功能,最终促进新组织的形成^[43]。例如可以通过补充成骨成分,如骨髓抽液或通过添加成骨诱导成分,如BMPs、rhBMP-2、rhBMP-7从周围组织积极招募祖细胞,引导干细胞归巢并增强缺陷部位的细胞分化来引入^[44]。

纳米技术在再生工程领域的应用,为成功的细胞传递和组织再生提供了控制生化和机械微环境的手段^[45]。纳米材料是由特征尺寸在1~100 nm之间的材料组成,与活组织的特征尺寸相当。SUBBIAH等^[46]强调了纳米材料在骨再生方面的潜在优势,因为它们模仿了天然骨的纳米结构分层自组装。纳米技术在骨再生方面的主要应用包括:结合纳米材料获得具有优异机械、生物或电学性能的复合材料;纳米级表面修饰,改善细胞黏附和功能;可

降解替代品的产生(如纳米陶瓷);改变和利用纳米形貌特征改善成骨细胞功能;利用纳米给药促进愈合和功能恢复。纳米材料的优异特性被用于骨组织工程的一个例子是使用纳米晶磷酸钙,与微米级的磷酸钙相比,它可以更快地增强骨细胞功能^[47]。在另一组研究中,DU等^[48]成功地将自组装的两亲性纳米纤维应用于骨再生。他们发现,通过肝素结合域将BMP-2与超分子纳米纤维结合后,BMP-2的功效被放大了数量级,这表明纳米技术在骨再生工程中的巨大潜力。纳米技术作为再生工程的三大重要组成部分之一,将革命性地改变骨再生生物材料的范式,并为下一代骨替代移植带来希望^[49]。

3 小结与展望

颌骨损伤修复重建的分子机制是一个不断发展的领域。未来的研究将通过生物学、材料科学、工程学、基因编辑技术等多学科的合作,继续探索分子生物学在颌骨损伤修复中的应用。一方面,未来将进一步探索目前已经发现的这些关键细胞因子在颌骨损伤修复过程中的作用机制、相互关系,从而为临床治疗提供更精确的靶点,同时也将继续寻找新的生物标志物和信号通路,以更好地了解颌骨损伤修复的分子机制。另一方面,干细胞和组织工程治疗的发展也将在颌骨损伤修复中扮演重要角色。未来重点研究方向是发掘生物材料和生物分子的创新组合,以增强干细胞提供新的治疗方法的能力。此外,纳米技术在生物活性材料的应用,可以为颌骨损伤修复提供更好的支架和载体,促进骨组织的再生和修复。未来将进一步优化这些材料的性能和特性,使其更适用于颌骨损伤修复的临床应用。

总的来说,颌骨损伤修复的分子生物学研究具有广阔的研究前景。通过深入研究颌骨损伤修复的分子机制,寻找新的生物标志物和信号通路,应用基因编辑技术和生物材料,有望在未来实现更准确、高效的颌骨损伤修复,共同解决颌骨再生医学面临的挑战。

* * *

作者贡献声明 杜信眉负责论文构思、调查研究、研究方法、项目管理 and 初稿写作,谢静和邹玲负责论文构思、经费获取、项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution DU Xinmei is responsible for conceptualization, investigation, methodology, project administration, and writing--original draft. XEI Jing and ZOU Ling are responsible for conceptualization, funding acquisition, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to

the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] LI R, LI D H, ZHANG H Y, *et al.* Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10): 1289–1300. doi: 10.1038/s41401-019-0338-1.
- [2] XIONG Y, LIN Z, BU P, *et al.* A whole-course-repair system based on neurogenesis-angiogenesis crosstalk and macrophage reprogramming promotes diabetic wound healing. *Adv Mater*, 2023, 35(19): e2212300. doi: 10.1002/adma.202212300.
- [3] WEIBLE II M W, LOVELACE M D, MUNDELL H D, *et al.* BMPRII(+) neural precursor cells isolated and characterized from organotypic neurospheres: an *in vitro* model of human fetal spinal cord development. *Neural Regen Res*, 2024, 19(2): 447–457. doi: 10.4103/1673-5374.373669.
- [4] ALDAWOOD Z A, MANCINELLI L, GENG X, *et al.* Expansion of the sagittal suture induces proliferation of skeletal stem cells and sustains endogenous calvarial bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(16): e2120826120. doi: 10.1073/pnas.2120826120.
- [5] ZHOU L, ZHAO S, XING X. Effects of different signaling pathways on odontogenic differentiation of dental pulp stem cells: a review. *Front Physiol*, 2023, 14: 1272764. doi: 10.3389/fphys.2023.1272764.
- [6] STUMBRAS A, KULIESIUS P, JANUZIS G, *et al.* Alveolar ridge preservation after tooth extraction using different bone graft materials and autologous platelet concentrates: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res*, 2019, 10(1): e2. doi: 10.5037/jomr.2019.10102.
- [7] ASPARUHOVA M B, RIEDWYL D, AIZAWA R, *et al.* Local Concentrations of TGF-beta1 and IGF-1 appear determinant in regulating bone regeneration in human postextraction tooth sockets. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8239. doi: 10.3390/ijms24098239.
- [8] RUNYAN C M, GABRICK K S. Biology of bone formation, fracture healing, and distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(5): 1380–1389. doi: 10.1097/SCS.00000000000003625.
- [9] CLARKIN C E, GERSTENFELD L C. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(1): 1–11. doi: 10.1002/cbf.2911.
- [10] KRASILNIKOVA O, YAKIMOVA A, IVANOV S, *et al.* Gene-activated materials in regenerative dentistry: narrative review of technology and study results. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16250. doi: 10.3390/ijms242216250.
- [11] CHEN W, JIN X, WANG T, *et al.* Ginsenoside Rg1 interferes with the progression of diabetic osteoporosis by promoting type H angiogenesis modulating vasculogenic and osteogenic coupling. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1010937. doi: 10.3389/fphar.2022.1010937.
- [12] TROHA K, VOZEL D, ARKO M, *et al.* Autologous platelet and

- extracellular vesicle-rich plasma as therapeutic fluid: a review. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3420. doi: 10.3390/ijms24043420.
- [13] RAILLARD M, DETOTTO C, GREPPER S, *et al.* Anaesthetic and perioperative management of 14 male New Zealand white rabbits for calvarial bone surgery. *Animals (Basel)*, 2019, 9(11): 896. doi: 10.3390/ani9110896.
- [14] MOSADDAD S A, RASOOLZADE B, NAMANLOO R A, *et al.* Stem cells and common biomaterials in dentistry: a review study. *J Mater Sci Mater Med*, 2022, 33(7): 55. doi: 10.1007/s10856-022-06676-1.
- [15] XIAO X, XU Y, MOSCHETTA G A, *et al.* BMP5 contributes to hepcidin regulation and systemic iron homeostasis in mice. *Blood*, 2023, 142(15): 1312–1322. doi: 10.1182/blood.2022019195.
- [16] KINGSLEY D M, BLAND A E, GRUBBER J M, *et al.* The mouse short ear skeletal morphogenesis locus is associated with defects in a bone morphogenetic member of the TGF beta superfamily. *Cell*, 1992, 71(3): 399–410. doi: 10.1016/0092-8674(92)90510-j.
- [17] KURODA R, NIIKURA T, MATSUMOTO T, *et al.* Phase III clinical trial of autologous CD34 + cell transplantation to accelerate fracture nonunion repair. *BMC Med*, 2023, 21(1): 386. doi: 10.1186/s12916-023-03088-y.
- [18] LIN S, MAEKAWA H, MOEINZADEH S, *et al.* An osteoinductive and biodegradable intramedullary implant accelerates bone healing and mitigates complications of bone transport in male rats. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4455. doi: 10.1038/s41467-023-40149-5.
- [19] GLAESER J D, BEHRENS P, STEFANOVIC T, *et al.* Neural crest-derived mesenchymal progenitor cells enhance cranial allograft integration. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(5): 797–809. doi: 10.1002/sctm.20-0364.
- [20] BRUNETTI G, D'AMATO G, CHIARITO M, *et al.* An update on the role of RANKL-RANK/osteoprotegerin and WNT-ss-catenin signaling pathways in pediatric diseases. *World J Pediatr*, 2019, 15(1): 4–11. doi: 10.1007/s12519-018-0198-7.
- [21] OUYANG W, GOH C E, NG W B, *et al.* Genetic/Protein Association of Atopic Dermatitis and Tooth Agenesis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5754. doi: 10.3390/ijms24065754.
- [22] LI C, ZHENG Z, HA P, *et al.* Neural EGFL-like 1, a craniosynostosis-related osteochondrogenic molecule, strikingly associates with neurodevelopmental pathologies. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 227. doi: 10.1186/s13578-023-01174-5.
- [23] MONTERUBBIANESI R, BENCUN M, PAGELLA P, *et al.* A comparative *in vitro* study of the osteogenic and adipogenic potential of human dental pulp stem cells, gingival fibroblasts and foreskin fibroblasts. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1761. doi: 10.1038/s41598-018-37981-x.
- [24] ZHANG Y, XING Y, JIA L, *et al.* An *In Vitro* Comparative study of multisource derived human mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(23): 1634–1645. doi: 10.1089/scd.2018.0119.
- [25] LI Y, BI D, HU Z, *et al.* Hydrogel-forming microneedles with applications in oral diseases management. *Materials (Basel)*, 2023, 16(13): 4805. doi: 10.3390/ma16134805.
- [26] LI P, OU Q, SHI S, *et al.* Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 558–569. doi: 10.1038/s41423-023-00998-y.
- [27] DHIVYA S, KESHAV NARAYAN A, *et al.* Proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells on scaffolds containing chitosan, calcium polyphosphate and pigeonite for bone tissue engineering. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12408. doi: 10.1111/cpr.12408.
- [28] LEYENDECKER JUNIOR A, GOMES PINHEIRO C C, LAZZARETTI FERNANDES T, *et al.* The use of human dental pulp stem cells for *in vivo* bone tissue engineering: a systematic review. *J Tissue Eng*, 2018, 9: 2041731417752766. doi: 10.1177/2041731417752766.
- [29] TANIKAWA D Y S, PINHEIRO C C G, ALMEIDA M C A, *et al.* Deciduous dental pulp stem cells for maxillary alveolar reconstruction in cleft lip and palate patients. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 6234167. doi: 10.1155/2020/6234167.
- [30] PARK H, COLLIGNON A M, LEPRY W C, *et al.* Acellular dense collagen-S53P4 bioactive glass hybrid gel scaffolds form more bone than stem cell delivered constructs. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 120: 111743. doi: 10.1016/j.msec.2020.111743.
- [31] FERRAROTTI F, ROMANO F, GAMBA M N, *et al.* Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(7): 841–850. doi: 10.1111/jcpe.12931.
- [32] ZHAO L, CHEN S, YANG P, *et al.* The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9.
- [33] LUKOMSKA B, STANASZEK L, ZUBA-SURMA E, *et al.* Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9628536. doi: 10.1155/2019/9628536.
- [34] POURAGHAEI SEVARI S, ANSARI S, CHEN C, *et al.* Harnessing dental stem cell immunoregulation using cell-laden biomaterials. *J Dent Res*, 2021, 100(6): 568–575. doi: 10.1177/0022034520985820.
- [35] SEVARI S P, ANSARI S, MOSHAVERINIA A. A narrative overview of utilizing biomaterials to recapitulate the salient regenerative features of dental-derived mesenchymal stem cells. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 22. doi: 10.1038/s41368-021-00126-4.
- [36] EMARA A, SHAH R. Recent update on craniofacial tissue engineering. *J Tissue Eng*, 2021, 12: 20417314211003735. doi: 10.1177/20417314211003735.
- [37] GRANZ C L, GORJI A. Dental stem cells: the role of biomaterials and scaffolds in developing novel therapeutic strategies. *World J Stem Cells*, 2020, 12(9): 897–921. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.897.
- [38] SAHAB NEGAH S, OLIAZADEH P, JAHANBAZI JAHAN-ABAD A, *et al.* Transplantation of human meningioma stem cells loaded on a self-assembling peptide nanoscaffold containing IKVAV improves traumatic brain injury in rats. *Acta Biomater*, 2019, 92: 132–144. doi: 10.1016/j.

- actbio.2019.05.010.
- [39] ZARRINTAJ P, BAKHSHANDEH B, SAEB M R, *et al.* Oligoaniline-based conductive biomaterials for tissue engineering. *Acta Biomater*, 2018, 72: 16–34. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.042.
- [40] LIANG Y, HE J, GUO B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 12687–12722. doi: 10.1021/acsnano.1c04206.
- [41] GALLER K M, WIDBILLER M. Cell-free approaches for dental pulp tissue engineering. *J Endod*, 2020, 46(9S): S143–S149. doi: 10.1016/j.joen.2020.06.034.
- [42] BERTUCCI T B, DAI G. Biomaterial engineering for controlling pluripotent stem cell fate. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 9068203. doi: 10.1155/2018/9068203.
- [43] ZHANG W, YELICK P C. Tooth repair and regeneration: potential of dental stem cells. *Trends Mol Med*, 2021, 27(5): 501–511. doi: 10.1016/j.molmed.2021.02.005.
- [44] ZEMTSOVA E G, KOZLOVA L A, YUDINTCEVA N M, *et al.* Creation of a composite bioactive coating with antibacterial effect promising for bone implantation. *Molecules*, 2023, 28(3): 1416. doi: 10.3390/molecules28031416.
- [45] BONAVENTURA G, INCONTRO S, IEMMOLO R, *et al.* Dental mesenchymal stem cells and neuro-regeneration: a focus on spinal cord injury. *Cell Tissue Res*, 2020, 379(3): 421–428. doi: 10.1007/s00441-019-03109-4.
- [46] SUBBIAH R, CHENG A, RUEHLE M A, *et al.* Effects of controlled dual growth factor delivery on bone regeneration following composite bone-muscle injury. *Acta Biomater*, 2020, 114: 63–75. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.026.
- [47] GONG N, SHEPPARD N C, BILLINGSLEY M M, *et al.* Nanomaterials for T-cell cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(1): 25–36. doi: 10.1038/s41565-020-00822-y.
- [48] DU Q, SUN J, ZHOU Y, *et al.* Fabrication of ACP-CCS-PVA composite membrane for a potential application in guided bone regeneration. *RSC Adv*, 2023, 13(37): 25930–25938. doi: 10.1039/d3ra04498j.
- [49] CHEN Y, YOH H Z, SHOKOUHI A R, *et al.* Role of actin cytoskeleton in cargo delivery mediated by vertically aligned silicon nanotubes. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 406. doi: 10.1186/s12951-022-01618-z.

(2023 – 12 – 20收稿, 2024 – 01 – 04修回)

编辑 余琳



开放获取

Open Access

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*