

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.03.020

综 述

脱落乳牙牙髓干细胞在神经系统疾病的应用及研究进展

周绍兰综述 梁燕,袁媛园审校

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwlkj2021-1-353); 贵州医科大学附属口腔医院学科项目(KQYY-2021-2)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属口腔医院牙体牙髓病科

通信作者: 梁燕, E-mail: 519573688@qq.com

【摘要】 神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变为主要特征的疾病, 目前在全球范围内频发, 尚无有效的治疗措施。乳牙牙髓干细胞来源于脱落乳牙的牙髓, 起源于神经嵴, 具有高度的成神经潜能, 可治疗多种神经系统疾病。文章就脱落乳牙牙髓干细胞(SHEDs)在神经系统疾病组织修复与再生中的应用及研究进展做一综述。

【关键词】 神经系统疾病; 脱落乳牙牙髓干细胞; 牙源性干细胞; 组织修复; 神经再生

【中图分类号】 R741.05 **【文献标识码】** A

Application and research progress of deciduous tooth pulp stem cells in nervous system diseases Zhou Shaolan, Liang Yan, Yuan Yuanyuan. Guizhou Medical University School of Stomatology, Guizhou Province, Guiyang 550004, China
Corresponding author: Liang Yan, E-mail: 519573688@qq.com

Funding program: Guizhou Provincial Health Commission Science and Technology Fund Project (gzwlkj2021-1-353)

【Abstract】 Neurodegenerative diseases are a kind of diseases characterized by neurodegenerative diseases. At present, they occur frequently all over the world, and there is no effective treatment. Pulp stem cells of deciduous teeth are derived from the pulp of deciduous teeth and from the neural crest. They have high neurogenic potential and can be used to treat a variety of nervous system diseases. This article reviews the application and research progress of deciduous tooth pulp stem cells (SHEDs) in tissue repair and regeneration of nervous system diseases.

【Key words】 Nervous system disease; Dental stem cell; Tissue repair; Nerve regeneration

神经系统疾病包括中枢神经系统疾病和周围神经系统疾病, 如脊髓损伤、阿尔茨海默病、帕金森病、面神经损伤等, 给患者和家庭、社会造成很大的心理负担和经济压力。临床上多采用药物治疗与康复训练相结合的治疗方法, 但疗效欠佳。细胞移植为治疗神经损伤提供了一条可靠的途径, 神经干细胞曾被认为是理想的细胞来源, 但在临床上难以大量获得, 而人类胚胎干细胞受限于伦理问题, 骨髓间充质干细胞的获取则需要患者承受额外的手术。脱落乳牙牙髓干细胞(stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHEDs)是一种成体干细胞, 来源于胚胎神经嵴, 与神经组织同源, 具有高度的成神经潜能, 为神经再生提供了新的选项^[1], 与其他组织来源的间充质干细胞相比, SHEDs的增殖能力和多向分化能力更强, 且具有获取容易、取材创伤小和免疫排斥反应低等优势, 是组织再生的理想干细胞源之一。本文就脱落乳牙牙髓干细胞在神经系统疾病组织修复与再生的应用及研究进展进行综述。

1 SHEDs 概述

2000年, Gronthos等^[2]首次从牙髓中分离提取出牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSCs)。研究表明DPSCs具有向骨、软骨、脂肪、神经和内皮细胞分化的潜能^[3]。2003年, Miura等^[4]首次从儿童脱落乳牙中分离出一批干细胞, 并将其命名为

脱落乳牙牙髓干细胞。这些细胞不仅具有高增殖能力, 还是多能间充质干细胞, 不仅能分化成牙髓相关细胞, 还能分化为成骨细胞、脂肪细胞、神经样细胞和内皮细胞等其他类型的细胞, 并且发现其在非神经诱导下可表达巢蛋白(Nestin)、微管蛋白(β -III tubulin)等神经标志物, 推测这可能与牙髓来源于神经嵴有关。SHEDs在神经特异性诱导条件下培养, 不仅表达神经干细胞特异性标志物, 同时还表达早期和晚期神经元及神经胶质细胞标志物^[5]。且SHEDs较DPSCs表现出更高的增殖活性及更强的分化能力^[6-7]。此外, SHEDs还具有良好的免疫调节特性。

2 SHEDs用于中枢神经系统疾病组织修复与再生

中枢神经系统控制着人体感觉和运动, 损伤后会导致严重的神经系统疾病, 可导致疼痛、认知或运动功能损伤, 严重影响患者日常生活。

2.1 脊髓损伤 脊髓损伤是一种严重致残性疾病, 可导致运动和感觉功能部分或全部丧失, 神经功能的评价对脊髓损伤的治疗和预后都尤其重要^[8]。其病理生理学变化包括急性期和慢性期及一系列破坏性事件, 如缺血、氧化应激、炎症反应、凋亡途径和运动障碍等^[9-10]。常规的治疗策略主要是针对克服神经退行性变化和减少继发性神经损伤, 无法恢复已损伤的神经

及功能,所以目前研究人员致力于开发神经保护和神经再生疗法,以促进神经恢复和改善预后。SHEDs 移植可抑制脊髓损伤大鼠早期炎症反应,对神经细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞的凋亡起到抑制作用,促进神经纤维和髓鞘的保存。并可通过旁分泌机制直接抑制多种 AGI 信号,使横断轴突再生。此外,还可通过分化为神经细胞等进行细胞替换,促进脊髓损伤动物神经功能恢复^[11]。Nicola 等^[12]研究发现,在脊髓损伤大鼠术后 1 h 进行 SHEDs 移植会干扰促凋亡因子和抗凋亡因子之间的平衡,减少早期神经细胞凋亡,这有利于脊髓腹角处更多运动神经细胞存活。并且这种神经细胞存活可持续至病变后 6 周,有助于组织和运动神经细胞的保存和后肢功能恢复。同时,SHEDs 还可以减少星形胶质细胞增殖,阻断 T 淋巴细胞浸入脊髓实质,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促凋亡因子的表达水平,使脊髓组织中的线粒体组成蛋白保持正常水平。此外,SHEDs 移植可防止神经细胞兴奋性氨基酸转运蛋白 3 和神经细胞一氧化氮合酶过度表达,具有保护脊髓神经损伤的作用。有研究将 SHEDs 聚合体联合 SHEDs 悬液用于大鼠全横断脊髓损伤模型,结果发现大鼠后肢功能明显恢复,免疫荧光染色显示,髓鞘及神经纤维修复再生^[13]。应用 Basso Beattie Bresnahan 运动自评量表对 SHEDs 及人脐带间充质干细胞神经再生能力进行评估,结果发现 SHEDs 组具有更高的评分,表明 SHEDs 神经修复能力比脐带间充质干细胞更强^[14]。SHEDs 除了通过细胞移植参与神经组织再生及功能恢复外,还可以通过构建 SHEDs 分泌组参与^[15]。SHEDs 分泌组含有多种具有抗炎和抗凋亡活性及神经保护和血管生成作用的因子,将 SHEDs 分泌组施用于大鼠损伤脊髓可诱导其功能恢复^[16]。SHEDs 分泌组还显示出抗炎活性,能降低促炎细胞因子水平,并具有免疫调节作用。有学者对 SHEDs 分泌组中存在的可溶性因子进行了表征,共鉴定出 79 种蛋白质,其中一些已知参与神经再生过程,具有抗凋亡、抗炎和轴突延长特性,特别是 SHEDs 分泌的 MCP-1 和 ED-Siglec-9 可能参与 M2 样巨噬细胞分化修复脊髓损伤^[17]。MCP-1 是一种趋化因子,可将免疫细胞募集到炎症反应组织中,Siglecs 是唾液酸结合 I 型跨膜免疫球蛋白样凝集素的大家族,可调控各种类型免疫细胞中的免疫信号传导。MCP-1/ED-Siglec-9 诱导的 M2 骨髓巨噬细胞抑制了神经元的凋亡,也增加了与神经保护和修复相关的各种因子,包括血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、脑源性神经生长因子和成纤维细胞生长因子^[18-20]。MCP-1/ED-Siglec-9 对神经细胞的保护和修复发挥多方面的作用。因此,SHEDs 可通过营养因子改变小胶质细胞的极性带来多方面的神经细胞保护及修复。

2.2 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是当今世界面临的最严重的神经退行性疾病之一,临床上以记忆力减退、情绪改变、执行功能障碍、认知障碍及人格改变和行为损害等全面性痴呆表现为特征。AD 病理变化复杂,包括细胞内神经原纤维缠结和大脑中不溶性 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 肽沉积等,这两种病理变化都会导致突触和神经细胞的丧失,从而导致脑萎缩。研究发现,从 SHEDs 衍生的无

血清条件培养基 (CM) 对小鼠 AD 样模型的治疗效果显著^[21], SHED-CM 包含至少 48 种蛋白质,发现其中 14 种蛋白表现出可能有利于 AD 治疗的功能特性,包括一些参与炎症反应抑制、神经保护、凋亡抑制、轴突伸长、小胶质调节和血管生成的蛋白,如脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 支持神经元的生存和可塑性,并参与学习和记忆形成; MMP-9 降低 AD 小鼠的致病性 A β 寡聚物水平,并恢复这些小鼠的突触功能和认知缺陷。SHED-CM 治疗还可将与 AD 相关的促炎脑环境转变为抗炎脑环境,改善与小鼠 AD 相关的认知缺陷。

2.3 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) PD 是继阿尔茨海默病之后全球第二大常见的神经退行性疾病,影响着全球数百万人。其是由黑质致密部多巴胺能神经元变性和死亡引起,目前尚无有效治疗神经性病变的方法。研究表明,SHEDs 具有促进 PD 模型功能恢复的作用,来源于 SHEDs 的胞外囊泡可有效地逆转 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型的步态障碍,并使酪氨酸羟化酶 (TH) 在黑质和纹状体中的表达正常化^[22]。SHED-CM 可显著改善鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型的症状,同时纹状体中酪氨酸羟化酶量增加,并降低了黑质和纹状体中的 α -突触核蛋白水平,该研究还发现,受 SHED-CM 影响的基因生物学过程主要涉及神经发育和神经再生,其可能通过调节胆碱能突触、钙信号通路、5-羟色胺能突触和轴突引导来改善 PD 症状^[23]。Fujii 等^[24]将 SHEDs 诱导分化为黑质纹状体多巴胺能神经元样细胞,然后将 SHEDs 移植到 PD 大鼠模型中后发现其行为障碍和 TH 阳性细胞数量明显改善,同时发现 SHEDs 对内源性神经元有保护作用。在另一项研究中,体外诱导分化后的 SHEDs 移植也显著恢复了 PD 小鼠模型的运动障碍。值得注意的是,研究人员在神经诱导中期向培养基中添加小分子 CHIR99021,它可以抑制 GSK3 β 激活的细胞的 Wnt 信号通路,从而增加黑质纹状体多巴胺能神经元祖细胞的产生。为了解治疗机制,该研究还发现 SHEDs 分泌大量 IL-6、GDNF、BDNF、VEGF 等细胞因子,从侧面证明了其免疫调节作用^[25]。

2.4 视网膜损伤 视网膜是一个复杂结构,由感光细胞、双极细胞和视网膜神经节细胞组成,与光感受器丢失相关的视网膜变性会导致视力障碍,甚至无法治愈的失明,影响数百万人。人类视网膜神经元自我修复或再生能力有限,特别是光感受器 (视杆细胞和视锥细胞),它们是连接到视神经的末端感觉神经元。干细胞疗法是目前治疗的前瞻性策略,间充质干细胞在恢复视网膜功能方面的修活性包括 2 种机制:一种是基于神经分化的细胞置换,另一种是其旁分泌作用,具有有益作用,如视神经保护、免疫调节、抗凋亡、抗炎和血管生成调节等^[26]。Li 等^[27]将 SHEDs 移植到视网膜变性小鼠模型的视网膜下,发现其成功分化为光感受器样细胞,呈现神经元样形态,并表达与视网膜前体、光感受器前体和成熟光感受器相关的特异性基因和蛋白质,并且来自于 SHEDs 的光感受器细胞是具有谷氨酸受体和活性电压门控 Ca²⁺ 通道的功能神经元, Ca²⁺ 活动在神经功能中扮演着至关重要的角色,包括神经突起伸长的调节、突触传递和可塑性及细胞存活等。该研究组后续研究表明,SHEDs 增强视网膜神经纤维层的电活动,对视网膜光感受器层

损伤的修复有明显促进作用, 主要与乳牙牙髓干细胞的抗凋亡活性有关^[28]。因此认为乳牙牙髓干细胞是治疗视网膜变性非常有前途的干细胞来源。

3 SHEDs 用于周围神经系统疾病组织修复与再生

周围神经损伤通常是由于外伤、感染、代谢、遗传原因或接触化学品等引起的, 可导致感觉障碍、瘫痪和残疾, 严重影响人们的日常生活, 周围神经损伤患病率很高, 但目前还没有令人满意的治疗方法。

3.1 面神经损伤 面神经含运动、感觉和副交感神经纤维^[29], 面神经损伤会造成患者功能上和心理上的障碍。研究发现, 未成熟牙髓干细胞可以给神经细胞存活和内源性细胞向损伤部位迁移提供良好的微环境, 促进大鼠面神经的再生^[30]。干细胞分泌广泛的营养和免疫调节因子, 可以作为无血清条件培养基收集, 将 SHEDs 的无血清培养基浸入胶原蛋白海绵中, 置入大鼠面神经横断形成的神经间隙中可恢复神经功能^[31]。Sasaki 等^[32]通过神经附着程度来评估使用神经导管和牙髓干细胞治疗大鼠面神经损伤的疗效, 术后 5 d 发现含牙髓干细胞的神经导管连接的面神经修复速度明显快于对照组, 牙髓细胞能形成血管和髓鞘组织, 有助于正常神经的再生, 并且术后 2 个月仍能观察到来自于牙髓干细胞的再生神经。有学者将含有 SHEDs 的聚乙醇酸管自体移植到接受神经切断术的大鼠面神经损伤区, 发现其复合肌肉动作电位振幅和平均轴突直径显著高于对照组, 说明其对神经切断后功能和形态学的修复均有帮助^[33]。此外, SHEDs 还可诱导局部新血管生成和分化为支持细胞, 如 Schwann 细胞, 参与轴突和髓鞘碎片的吞噬作用、新形成的轴突纤维的髓鞘化及产生神经营养因子, 有助于神经元存活及促进轴突再生。

3.2 坐骨神经损伤 坐骨神经是最容易受伤的周围神经之一, 其损伤后破坏了神经系统与远端器官之间的连接, 导致远端器官萎缩或完全残疾。静脉给予 SHEDs 条件培养基可以改善小鼠部分坐骨神经结扎术所诱导的超敏反应, 使 M2 巨噬细胞在受伤的坐骨神经和同侧 L4/L5 背根神经节中募集, 抑制脊髓中的小胶质细胞活化^[34]。Okawa 等^[35]将人牙髓来源细胞移植入坐骨神经挤压损伤大鼠模型中, 发现手术后 14 d 胫骨与前肌重量的比例较对照组更高, 表现出更好的运动功能, 组织学分析显示细胞移植后坐骨神经的空间间隙面积更小, 液泡很少。有研究将牙髓干细胞联合神经导管移植用于修复大鼠坐骨神经缺损, 12 周后组织学上显示再生神经元、Schwann 细胞等神经组织和有髓神经纤维, 且大鼠坐骨神经功能得到恢复, 并且几乎所有缺损部位新形成的神经组织均由外源性牙髓干细胞直接分化而来^[36]。

4 小结与展望

SHEDs 起源于神经嵴, 相比其他的间充质干细胞来说具有更强的神经方向分化能力, 且 SHEDs 是从脱落乳牙中获得, 具有无痛采集和侵入性小等方面优势, 许多体内和体外研究表明 SHEDs 可通过细胞替代、旁分泌作用、免疫调节等机制介导神经的修复与再生。然而目前 SHEDs 相关研究结果主要来源于动物实验, 实际应用于临床还面临着很多的困难和挑战。细胞

治疗从基础研究、临床研究到神经系统疾病治疗的转化并非一蹴而就, 随着科学技术和生物材料的进一步发展, 基于 SHEDs 优秀的干细胞性能和临床应用价值, SHEDs 治疗神经系统疾病将具有更加广阔的前景。

参考文献

- [1] Abuarqoub D, Aslam N, Almajali B, et al. Neuro-regenerative potential of dental stem cells: A concise review [J]. *Cell Tissue Res* 2020, 382(2): 267-279. DOI: 10.1007/s00441-020-03255-0.
- [2] Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13625-13630. DOI: 10.1073/pnas.240309797.
- [3] Rafiee F, Pourteymourfarid-Fabrizi Z, Mahmoudian-Sani MR, et al. Differentiation of dental pulp stem cells into neuron-like cells [J]. *International Journal of Neuroscience*, 2019, 130(7): 1-10. DOI: 10.1080/00207454.2019.1664518.
- [4] Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10): 5807-5812. DOI: 10.1073/pnas.0937635100.
- [5] 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 Med* 2016, 10(6): 507-517. DOI: 10.1002/term.1783.
- [6] Kunimatsu R, Nakajima K, Awada T, et al. Comparative characterization of stem cells from human exfoliated deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2018, 501(1): 193-198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.213.
- [7] 李彩玉, 郑雷蕾, 张燕, 等. 人脱落乳牙牙髓干细胞与恒牙牙髓干细胞成牙本质分化能力的比较 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2020, 45(6): 678-683. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190102.
- [8] 张军伟, 郝晓宁, 杨晓慧, 等. 磁共振 SWI 技术在急性脊髓损伤中的应用及对神经功能的评价 [J]. *疑难病杂志* 2022, 21(5): 492-496. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.010.
- [9] Han FX, Zhang R, Yang XX, et al. Neuroprotective effect of aldose reductase knockout in a mouse model of spinal cord injury involves NF- κ B pathway [J]. *Experimental Brain Research*, 2022, 240(3): 853-859. DOI: 10.1007/s00221-021-06223-4.
- [10] Anjum A, Yazid M, Daud MF, et al. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(20): 7533. DOI: 10.3390/ijms21207533.
- [11] 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 [J]. *Neuroscience Research* 2014, 78: 16-20. DOI: 10.1016/j.neures.2013.10.010.
- [12] Nicola FDC, Marques MR, Odorec F, et al. Neuroprotective effect of stem cells from human exfoliated deciduous teeth transplanted after traumatic spinal cord injury involves inhibition of early neuronal apoptosis [J]. *Brain Research*, 2017, 1663: 95-105. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.015.
- [13] 刘露, 翟启明, 张青, 等. 脱落乳牙牙髓干细胞治疗大鼠脊髓损伤

- 的实验研究[J]. 实用口腔医学杂志 ,2020 ,36(3) : 437-442. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-3733. 2020. 03. 006.
- [14] 刘露 ,翟启明 ,张青 ,等. 间充质干细胞聚合体治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[J]. 神经解剖学杂志 ,2020 ,36(4) : 362-368. DOI: 10. 16557/j. cnki. 1000-7547. 2020. 04. 002.
- [15] Gugliandolo A ,Mazzon E. Dental mesenchymal stem cell secretome: An intriguing approach for neuroprotection and neuroregeneration [J]. Int J Mol Sci ,2021 ,23(1) : 456. DOI: 10. 3390/ijms23010456.
- [16] Asadi-Golshan R ,Razban V ,Mirzaei E ,et al. Sensory and motor behavior evidences supporting the usefulness of conditioned medium from dental pulp-derived stem cells in spinal cord injury in rats [J]. Asian Spine Journal ,2018 ,12(5) : 785-793. DOI: 10. 31616/asj. 2018. 12. 5. 785.
- [17] Asadi-Golshan R ,Razban V ,Mirzaei E ,et al. Efficacy of dental pulp-derived stem cells conditioned medium loaded in collagen hydrogel in spinal cord injury in rats: Stereological evidence [J]. J Chem Neuroanat ,2021 ,116: 101978. DOI: 10. 1016/j. jchemneu. 2021. 101978.
- [18] Matsubara K ,Matsushita Y ,Sakai K ,et al. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 promote recovery after rat spinal cord injury by altering macrophage polarity [J]. J Neurosci ,2015 ,35(6) : 2452-2464. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 4088-14. 2015.
- [19] Ito T ,Ishigami M ,Matsushita Y ,et al. Secreted ectodomain of SIGLEC-9 and MCP-1 synergistically improve acute liver failure in rats by altering macrophage polarity [J]. Sci Rep ,2017 ,7: 44043. DOI: 10. 1038/srep44043.
- [20] Kano F ,Matsubara K ,Ueda M ,et al. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 synergistically regenerate transected rat peripheral nerves by altering macrophage polarity [J]. Stem Cells (Dayton , Ohio) ,2017 ,35(3) : 641-653. DOI: 10. 1002/stem. 2534.
- [21] Mita T ,Furukawa-Hibi Y ,Takeuchi H ,et al. Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Behavioural Brain Research ,2015 ,293: 189-197. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2015. 07. 043.
- [22] Narbutė K ,Pilipenko V ,Pupure J ,et al. Intranasal administration of extracellular vesicles derived from human teeth stem cells improves motor symptoms and normalizes tyrosine hydroxylase expression in the substantia nigra and striatum of the 6-hydroxydopamine-treated rats [J]. Stem Cells Translational Medicine ,2019 ,8(5) : 490-499. DOI: 10. 1002/setm. 18-0162.
- [23] Chen Y ,Lai P ,Chien Y ,et al. Improvement of impaired motor functions by human dental exfoliated deciduous teeth stem cell-derived factors in a rat model of Parkinson's disease [J]. International Journal of Molecular Sciences ,2020 ,21(11) : 3807. DOI: 10. 3390/ijms21113807.
- [24] Fujii H ,Matsubara K ,Sakai K ,et al. Dopaminergic differentiation of stem cells from human deciduous teeth and their therapeutic benefits for Parkinsonian rats [J]. Brain Res ,2015 ,1613: 59-72. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2015. 04. 001.
- [25] Zhang N ,Lu X ,Wu S ,et al. Intrastratial transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth reduces motor defects in Parkinsonian rats [J]. Cytotherapy ,2018 ,20(5) : 670-686. DOI: 10. 1016/j. jcyt. 2018. 02. 371.
- [26] Sanen K ,Martens W ,Georgiou M ,et al. Engineered neural tissue with Schwann cell differentiated human dental pulp stem cells: potential for peripheral nerve repair [J]. J Tissue Eng Regen Med ,2017 ,11(12) : 3362-3372. DOI: 10. 1002/term. 2249.
- [27] Li X ,Xie J ,Zhai Y ,et al. Differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth into retinal photoreceptor-like cells and their sustainability in vivo [J]. Stem Cells Int ,2019 ,2019: 2562981. DOI: 10. 1155/2019/2562981.
- [28] Li XX ,Yuan XJ ,Zhai Y ,et al. Treatment with stem cells from human exfoliated deciduous teeth and their derived conditioned medium improves retinal visual function and delays the degeneration of photoreceptors [J]. Stem Cells Dev ,2019 ,28(22) : 1514-1526. DOI: 10. 1089/scd. 2019. 0158.
- [29] Takezawa K ,Townsend G ,Ghabriel M. The facial nerve: Anatomy and associated disorders for oral health professionals [J]. Odontology ,2018 ,106(2) : 103-116. DOI: 10. 1007/s10266-017-0330-5.
- [30] Saez DM ,Sasaki RT ,Martins DO ,et al. Rat facial nerve regeneration with human immature dental pulp stem cells [J]. Cell Transplant ,2019 ,28(12) : 1573-1584. DOI: 10. 1177/0963689719854446.
- [31] Kano F ,Matsubara K ,Ueda M ,et al. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 synergistically regenerate transected rat peripheral nerves by altering macrophage polarity [J]. Stem Cells ,2017 ,35(3) : 641-653. DOI: 10. 1002/stem. 2534.
- [32] Sasaki R ,Aoki S ,Yamato M ,et al. PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration [J]. J Tissue Eng Regen Med ,2011 ,5(10) : 823-830. DOI: 10. 1002/term. 387.
- [33] Pereira LV ,Bento RF ,Cruz DB ,et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) differentiate in vivo and promote facial nerve regeneration [J]. Cell Transplantation ,2019 ,28(1) : 55-64. DOI: 10. 1177/0963689718809090.
- [34] Liu Y ,Kano F ,Hashimoto N ,et al. Conditioned medium from the stem cells of human exfoliated deciduous teeth ameliorates neuropathic pain in a partial sciatic nerve ligation model [J]. Frontiers in Pharmacology ,2022 ,13: 745020. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 745020.
- [35] Okuwa Y ,Toriumi T ,Nakayama H ,et al. Transplantation effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury [J]. Journal of Oral Science ,2018 ,60(4) : 526-535. DOI: 10. 2334/josnusd. 17-0462.
- [36] Luo L ,He Y ,Jin L ,et al. Application of bioactive hydrogels combined with dental pulp stem cells for the repair of large gap peripheral nerve injuries [J]. Bioactive Materials ,2021 ,6(3) : 638-654. DOI: 10. 1016/j. bioactmat. 2020. 08. 028.

(收稿日期: 2022 - 11 - 03)