

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.021

综 述

牙髓干细胞移植修复脊髓损伤的研究进展

孙云凯,陶云,谢鸿儒综述 张钦审校

基金项目: 运城市 2023 年科技计划项目基础研究(YCKJ-2023033)

作者单位: 044000 山西运城,山西医科大学附属运城市中心医院/神经医学运城市重点实验室

通信作者: 张钦, E-mail: zhangqin19762@126.com



【摘 要】 脊髓损伤(SCI)是一种普遍存在的严重的神经系统疾病,通常会导致损伤平面以下脊髓运动和感觉功能障碍,给患者和社会医疗资源带来沉重的经济负担。目前由于 SCI 的病理生理机制研究尚不明确,损伤的神经组织难以修复和再生,传统治疗方案对于 SCI 的恢复效果非常有限。近年来,干细胞疗法作为一种有前景的治疗方式引发广泛关注。牙髓干细胞(DPSCs)具有易于获得、便于微创提取和强大的神经源性分化能力等特点,是 SCI 修复的理想细胞来源。已有研究表明,DPSCs 可分化为神经细胞,促进动物模型中的 SCI 修复。文章对 DPSCs 及 DPSCs 治疗 SCI 的作用机制进行了综述,着重探讨了 DPSCs 在 SCI 修复中的潜在应用,包括干细胞注射、联合组织工程支架移植、联合外泌体治疗等一系列有前景的治疗方式,以期为临床治疗 SCI 提供理论依据。

【关键词】 脊髓损伤;牙髓干细胞;干细胞移植;组织工程支架;外泌体

【中图分类号】 R741.05 【文献标识码】 A

Research progress of dental pulp stem cell transplantation for the treatment of spinal cord injury Sun Yunkai, Tao Yun, Xie Hongru, Zhang Qin. Yuncheng Key Laboratory of Neuromedicine, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Shanxi, Yuncheng 044000, China

Funding program: 2023 Science and Technology Plan Project of Yuncheng City- Basic Research(YCKJ-2023033)

Corresponding author: Zhang Qin, E-mail: zhangqin19762@126.com

【Abstract】 Spinal cord injury (SCI) is a prevalent and serious neurological disorder that usually results in motor and sensory dysfunction below the plane of injury, placing a heavy burden on patients and the healthcare system. Currently, due to the lack of clarity in the study of the pathophysiological mechanisms of SCI and the difficulty in repairing and regenerating damaged neural tissues, the effectiveness of conventional treatment options for recovery after spinal cord injury is very limited. In recent years, stem cell therapy has attracted widespread attention as a promising therapeutic avenue. Dental pulp stem cells (DPSCs) are an ideal cell source for SCI repair due to their easy accessibility, ease of minimally invasive extraction, and strong neurogenic differentiation ability. It has been shown that DPSCs can differentiate into neural cells to promote SCI repair in animal models. The article provides an overview of DPSCs and the mechanism of action of DPSCs in the treatment of SCI, and focuses on a series of promising therapeutic modalities such as stem cell injection, combined tissue engineering scaffold transplantation, and combined exosome therapy in the repair of SCI, with the aim of providing a theoretical basis for the clinical treatment of SCI.

【Key words】 Spinal cord injury; Dental pulp stem cells; Stem cell transplantation; Scaffold for tissue engineering; Exosomes

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的神经系统疾病,其典型特征是损伤平面以下出现不可逆的运动与感觉功能障碍^[1]。从病理机制上分类,SCI 主要包括原发性损伤与继发性损伤 2 个阶段:前者通常由高空坠落、运动意外、暴力冲击或交通创伤等外部机械力作用直接引发;后者则表现为原发性损伤后,局部组织相继出现的氧化应激反应、谷氨酸兴奋性毒性累积、神经细胞凋亡、炎症级联激活、神经胶质瘢痕形成以及轴突生长抑制等一系列分子层面的病理过程。继发性损伤具

有可逆调控的生物学特性,通过干预这一调节过程来保护残存的神经细胞,已成为当前治疗 SCI 的关键。

近些年来,干细胞疗法已成为一种新型治疗 SCI 的疗法。以往的实验研究表明,在 SCI 动物模型中,干细胞疗法可通过多种机制改善运动和感觉功能,包括细胞群恢复、旁分泌作用和微环境调节等^[2-3]。基于上述特性,干细胞疗法被视作治疗 SCI 最具应用前景的再生医学策略。其中,牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)来源于颅神经嵴^[4],具有多向分化潜能,能够

分泌多种免疫抗炎因子和神经保护生长因子,有助于减轻炎症反应、提供营养支持,并促进神经再生^[5],是 SCI 再生理想的细胞来源。文章就 DPSCs 在 SCI 修复与再生的应用及研究进展进行综述。

1 DPSCs 概述

DPSCs 最早于 2000 年首次由 Gronthos 等^[6]从牙髓中提取。由于 DPSCs 起源于颅神经嵴,因此与其他来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)(如骨髓、脂肪组织、外周血和脐带血)相比,DPSCs 在神经修复方面具有更明显的优势。因为它们易于获取,具有良好的增殖能力、神经源性分化能力和神经营养能力,并且无伦理学争议,因此非常适合用于组织工程研究和基因治疗^[7]。

目前各种研究均表明 DPSCs 在神经源性分化方面具有巨大潜力。由于牙髓的结构类似于神经血管组织,因此 DPSCs 比其他间充质干细胞具有更强的生成神经细胞和血管细胞的能力^[8-9]。研究表明,与其他 MSCs 相比,DPSCs 表达的神经营养生长因子水平更高,其中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对神经细胞分化有重要作用^[10]。DPSCs 还分泌一些抗炎细胞因子,包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和吡啶胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)。IDO 能够抑制 T 细胞的活化,具有一定的免疫抑制特性^[11]。此外,DPSCs 还显著表达一些神经标志物,包括胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)、 β -III 微管蛋白(tubulin beta 3 class III Gene, TUBB3)和微管相关蛋白-2(microtubule-associated protein 2, MAP-2)^[12-14]。

2 DPSCs 治疗 SCI 的作用机制

2.1 替代、填充作用 Darvishi 等^[15]研究证实,在体外环境下 DPSCs 可以经多步诱导,先被诱导分化成神经球、神经干细胞,再经多种神经营养因子作用分化为运动神经元样细胞(motor neuron like cells, MNLCs)。同时实验在体外将 DPSCs 与成年大鼠脊髓切片共培养,免疫染色和 Hoechst 测定表明 DPSCs 能够在脊髓切片的前外侧区和边缘区迁移、增殖和整合。这一结果表明 DPSCs 具备分化为神经元样细胞的潜能,可通过取代受损神经组织、填充损伤后形成的囊性缺损区域,为改善损伤局部神经功能提供结构基础。

2.2 神经营养支持功能 牙髓干细胞条件培养基(dental pulp stem cell- cell medium, DPSC-CM)可产生多种神经营养因子,包括 NGF、BDNF、胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经营养蛋白 3(neurotrophin-3, NT-3)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等,这些细胞因子的高表达状态可通过促进损伤局部神经轴突再生及血管重建,介导组织修复过程^[16-17]。

2.3 炎症反应调控作用 在 SCI 的病理进程中,异常激活的炎症反应扮演关键角色,因此抑制过度炎症反应成为 SCI 治疗的重要靶点。DPSCs 在此发挥了独特作用,它能够促使体内促炎

巨噬细胞 M1 型向抑炎巨噬细胞 M2 型转化,同时降低促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)的表达水平^[18]。

2.4 促进轴突再生 促进轴突再生、重建神经通路是 SCI 恢复过程的一个重要环节。研究表明,与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)相比,与 DPSCs 共培养的神经元的轴突具有长度更长、能形成广泛的轴突网络并能与神经元建立紧密联系的特点,这从侧面说明 DPSCs 具有良好的促进 SCI 恢复的潜力^[19]。

3 SCI 的 DPSCs 移植治疗

目前,多项动物实验研究显示,DPSCs 移植对 SCI 修复具有促进作用。尽管 DPSCs 移植治疗 SCI 的临床研究仍处于早期探索阶段,相关临床试验以 I/II 期为主,但其安全性和有效性已得到初步证实,这为 SCI 的治疗带来了一定的希望。目前已有的 DPSCs 移植策略包括以下 3 种:干细胞注射治疗、联合组织工程支架移植、牙髓干细胞源性外泌体(dental pulp stem cells-exosome, DPSCs-Exo)治疗。

3.1 干细胞注射治疗 干细胞注射治疗是指通过局部注射、鞘内注射或静脉注射等方法将干细胞注射到损伤部位。被注射的干细胞进入目标区域后,可通过自分泌或旁分泌的途径,在损伤部位释放神经营养因子和抑炎因子,促进神经再生、血管再生和血-脊髓屏障的恢复,实现损伤部位的重建再生和组织修复^[20]。在一项涉及与其他来源的间充质干细胞治疗 SCI 的横向比较研究中,DPSCs 在被注射到受损部位后,可以通过抑制细胞凋亡和促进轴突生长来实现对神经元的保护^[21]。在 SCI 发生后,通常会在损伤局部形成缺血缺氧的微环境,不利于神经恢复和轴突再生,通过腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体将碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)导入 DPSCs 并进行干细胞注射治疗,成功改善了损伤局部缺氧环境,促进了 SCI 后神经元的修复^[22]。

此外,除 DPSCs 外,其他牙科干细胞(dental stem cells, DSCs)尤其是脱落乳牙牙髓干细胞(stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHEDs)在干细胞注射治疗中都能通过抑制炎症反应、促进轴突再生、减少出血和分化为成熟神经元和少突胶质细胞等机制来促进 SCI 的修复^[23],通过 Basso Beattie Bresnahan 运动自评量表,对 SHEDs 与人脐带间充质干细胞的神经再生能力展开评估,结果显示,相较于人脐带间充质干细胞,SHEDs 在神经修复能力上表现更为出色^[24]。

3.2 联合组织工程支架移植 组织工程支架移植治疗相较于单纯干细胞注射治疗具有明显的优势,主要体现在细胞生存与分化和治疗效果两个方面。

在细胞生存与分化方面,组织工程支架具有以下优势:(1)提供更适宜的环境,SCI 发生后,干细胞会受到局部有害微环境的影响。而生物支架能为干细胞提供适宜的生存、生长和分化环境。例如,水凝胶可以包裹和保护 DPSCs,使其免受有害环境影响。(2)控制细胞移植和分化的方向。生物支架可以使被运送的干细胞更准确地向受损神经部位定向迁移,并精准分化为所需神经元,例如与无壳聚糖支架的对照组相比,壳聚糖支架

与 DPSCs 结合时能显著提高细胞活力并促进神经分化,为干细胞的分化提供了更有利的条件。

不仅如此,组织工程支架移植也拥有更好的治疗效果,具体表现为促进神经再生、抑制炎症反应和改善组织修复。而单纯干细胞移植促进神经再生的效果相对有限。

3.2.1 水凝胶生物支架移植:SCI 会导致细胞损伤产物释放、引发炎症反应、血—脊髓屏障受损、神经递质失衡和细胞外基质改变,多种因素综合形成毒性微环境,影响损伤修复和功能恢复。

SCI 常伴随着 Zn^{2+} 的丢失,这是造成谷氨酸兴奋性毒性和局部神经元和移植干细胞死亡的重要原因。沸石咪唑框架-8 (zeolitic imidazolate frameworks-8, ZIF-8) 通常被用作药物和基因的递送载体,可在酸性环境中持续释放 Zn^{2+} 。Zhou 等^[25] 将 ZIF-8 引入 DPSCs,装入甲基丙烯酸化水凝胶 (gelatin methacryloyl, GelMA) 中,并原位注射到 SCI 大鼠的损伤部位。研究发现,大鼠运动功能明显改善,DPSCs 分化的神经样细胞的轴突数量和轴突长度显著增加,且 ZIF-8-DPSCs 具有良好的生物相容性。

为了尽量减轻毒性微环境对 DPSCs 的影响,研究人员设计了一种具有剪切稀化、清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 能力的水凝胶,与 DPSCs 结合后可抑制铁死亡、调节铁代谢、减少脂质过氧化、促进神经元存活和运动功能恢复,此外,这种生物复合材料还可以调节兴奋性突触和抑制性突触的比例,有效减少肌肉痉挛并促进 SCI 的恢复^[26]。SCI 后的炎症反应也参与了毒性微环境的形成。能否有效抑制炎症反应,是决定干细胞移植效果好坏的关键因素。以往的研究表明,bFGF 可通过抑制 NF- κ B 通路减少促炎因子的表达,从而减轻炎症反应^[27]。研究人员设计了含有 bFGF 和 DPSCs 的肝素基水凝胶 (heparin, Hep),它可以阻止小胶质细胞激活并减少促炎细胞因子的释放,减轻损伤局部的炎症反应,从而实现更好的神经修复^[28]。藻酸盐水凝胶具有良好的生物相容性和非免疫原性,已广泛用于组织工程和细胞移植。研究人员设计了藻酸盐水凝胶、DPSCs 和成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF21) 的组合,研究其对脊髓半切损伤 (hemisection of spinal cord injury, HSCI) 的修复作用。研究发现,这种水凝胶复合体具有抑制神经细胞凋亡,促进细胞自噬,促进轴突与功能性血管再生,抑制胶质瘢痕形成,从而有效促进小鼠脊髓半切术后的恢复^[29]。

3.2.2 聚乳酸—羟基乙酸 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 生物支架移植:除了积极应对 SCI 后局部毒性微环境对移植干细胞的影响,研究人员还希望从改善局部微环境中的血管密度和神经营养因子供给方面入手,加快神经元恢复速度,促进 SCI 神经修复。PLGA 作为一种生物可降解的高分子聚合物,具备优异的生物相容性、无毒性及良好的成囊与成膜能力,被应用于 DPSCs 移植治疗 SCI。

Wen 等^[30] 的研究团队在 PLGA 支架上预先构建血管网络,并嵌入 DPSCs,这种支架具有旁分泌介导的血管生成和神经再生潜能。并将这种支架移植入大鼠完全脊髓横断模型中,结果

显示,与其他组相比,在 8 周后预血管化支架组有更多大鼠实现感觉恢复,且在轴突再生、髓鞘沉积、血管形成、脊髓微观结构恢复等方面表现更优。通过 micro-CT 成像和分析,发现预血管化支架植入后脊髓病变处血管总体积和密度显著增加,尤其是在感觉束区域,这与行为恢复相关,表明预血管化 DPSC 支架有修复 SCI 的潜力。

3.2.3 壳聚糖生物支架移植:壳聚糖是一种从螃蟹等甲壳类动物外骨骼中提取的生物聚合物,由于其具有良好的生物相容性和无免疫原性,并能促进细胞黏附、增殖和分化,因此已经成为各种组织工程应用的理想材料。

以往的一项研究表明,与无壳聚糖支架的对照组相比,DPSC/壳聚糖支架组细胞 BDNF、GDNF、NGF 和 NT-3 的水平明显升高,这说明壳聚糖支架具有促进 DPSCs 神经分化的功能^[31]。另一项研究发现,DPSCs 不仅可以分泌细胞生长因子促进 SCI 的恢复。细胞生长因子还可以反过来促进 DPSCs 的神经分化。Zheng 等^[32] 的研究表明,与对照组相比,DPSCs/壳聚糖支架与 bFGF 联合治疗组的 GFAP 和 TUBB3 水平明显升高,这说明 bFGF-壳聚糖支架对 DPSCs 的神经分化有协同刺激作用,DPSCs/壳聚糖支架联合 bFGF 移植具有改善 SCI 神经元恢复的潜力。

3.2.4 藻酸盐—胶原蛋白微胶囊:干细胞疗法在组织修复和再生医学中具有良好前景,但存在需要使用免疫抑制剂、难以控制细胞终末命运等问题。为克服这些问题,研究人员利用定制微流体装置将 DPSCs 封装在藻酸盐—胶原蛋白微胶囊中。结果显示,DPSCs 在微胶囊中可存活 21 d,释放后仍可保留多能性和神经元分化等特性。在 SCI 模型中,微胶囊能有效保留移植的干细胞,移植后细胞可存活 10 d 并原位表达神经标志物^[33]。

由此可见,组织工程支架移植在细胞生存分化及整体治疗效果上显著优于单纯干细胞注射。水凝胶生物支架可改善 SCI 后的毒性微环境并减轻炎症反应等;PLGA 生物支架通过预构建血管网络提升局部血管密度和神经营养因子供给,促进神经元恢复;壳聚糖支架能促进干细胞神经分化且与生长因子具有协同作用;藻酸盐—胶原蛋白微胶囊可以有效延长干细胞生存时间,这些成果为 SCI 治疗开拓了新的思路,有望推动临床治疗取得突破,改善患者预后。

3.3 联合 DPSCs-Exo 移植 近年来,外泌体在 SCI 治疗领域的关注度持续提升。作为细胞分泌的纳米级囊泡 (直径 40 ~ 120 nm),外泌体的组成成分包含多种功能性蛋白,如参与信号转导的蛋白分子、维持细胞形态的骨架蛋白以及具有促修复作用的生长因子等^[34-36]。与干细胞疗法相比,干细胞来源的外泌体在临床应用中展现出独特优势:其不仅保留了干细胞的核心生物学功能特性,且因直径微小,能够有效避免微血管堵塞风险;由于缺乏自主增殖能力,在应用过程中导致肿瘤发生的风险显著降低;此外,外泌体具备良好的血—脊髓屏障穿透能力和高效的膜转运特性,使其在 SCI 治疗中呈现出更高的应用潜力^[37]。此外与脊髓类似,DPSCs 也起源于神经嵴。因此,DPSCs-Exo 可能具有治疗 SCI 的潜力。

在 SCI 的继发性损伤过程中,ROS 可驱动炎症反应和免疫反应,通过诱导 M1 巨噬细胞极化,促进细胞炎症因子的进一步分泌^[38-39]。Liu 等^[40]的研究发现,DPSCs-Exo 可通过抑制 ROS-MAPK-NF κ B P65 信号通路的激活,减少巨噬细胞 M1 极化,打破 ROS 与 M1 巨噬细胞极化之间的循环,从而减轻炎症反应并减少神经损伤。这一研究表明,DPSCs-Exo 具有治疗 SCI 的潜力,可能是一种潜在的治疗药物。

4 小结与展望

DPSCs 移植为 SCI 的治疗开拓了新的方向。近年来,DPSCs 的干细胞注射治疗、联合组织工程支架移植治疗以及联合外泌体治疗等应用已成为该领域的研究热点。大量动物实验已充分证实了这些治疗方法的可行性,为后续的临床转化提供了一定的理论依据。

DPSCs 移植在实际应用中仍面临一系列挑战。在细胞制备环节,DPSCs 分离、筛选方法等方面仍需要提升效率。DPSCs 移植后的安全性问题也不容忽视,例如潜在的致癌性、感染的风险以及异位迁移现象等都给临床应用带来了较大的不确定性。如何精确调控 DPSCs 的定向分化,使其能够在损伤部位发挥预期的修复功能,同时降低免疫排斥反应,消除肿瘤发生的潜在隐患,是当前亟待解决的问题。

干细胞治疗向临床应用转化,是一个充满挑战且长期的过程。因兼具干细胞多向分化潜能及独特生物学特性,DPSCs 在 SCI 治疗方面拥有更为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury [J]. Neurol Clin, 2021, 39(2): 471-488. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.02.004.
- [2] Bonaventura G, Incontro S, Iemmolo R, et al. Dental mesenchymal stem cells and neuro-regeneration; A focus on spinal cord injury [J]. Cell Tissue Res, 2020, 379(3): 421-428. DOI: 10.1007/s00441-019-03109-4.
- [3] Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders [J]. Adv Sci, 2021, 8(7): 2002944. DOI: 10.1002/advs.202002944.
- [4] 周绍兰, 梁燕, 袁媛园. 脱落乳牙髓干细胞在神经系统疾病的应用及研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(3): 324-327 DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.020.
- [5] 席花蕾, 薛冰, 徐婉秋, 等. 牙髓干细胞神经向分化及神经标记物的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(1): 91-98.
- [6] Gronthos S, Mankani M, Brahmi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97(25): 13625-13630. DOI: 10.1073/pnas.240309797.
- [7] Jiang W, Wang D, Alraies A, et al. Wnt-GSK3 β / β -catenin regulates the differentiation of dental pulp stem cells into bladder smooth muscle cells [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 1-13. DOI: 10.1155/2019/8907570.
- [8] Fu J, Li X, Jin F, et al. The potential roles of dental pulp stem cells in peripheral nerve regeneration [J]. Front Neurol, 2023, 13: 1098857. DOI: 10.3389/fneur.2022.1098857.
- [9] Luzuriaga J, Irurzun J, Irastorza I, et al. Vasculogenesis from human dental pulp stem cells grown in Matrigel with fully defined serum-free culture media [J]. Biomedicines, 2020, 8(11): 483. DOI: 10.3390/biomedicines8110483.
- [10] Luzuriaga J, Pineda JR, Irastorza I, et al. BDNF and NT3 reprogram human ectomesenchymal dental pulp stem cells to neurogenic and gliogenic neural crest progenitors cultured in serum-free medium [J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(6): 1361-1380. DOI: 10.33594/0000000096.
- [11] Kwack KH, Lee JM, Park SH, et al. Human dental pulp stem cells suppress alloantigen-induced immunity by stimulating T cells to release transforming growth factor beta [J]. J Endod, 2017, 43(1): 100-108. DOI: 10.1016/j.joen.2016.09.005.
- [12] Király M, Porcsalmy B, Pataki A, et al. Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons [J]. Neurochem Int, 2009, 55(5): 323-332. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.03.017.
- [13] Feng X, Xing J, Feng G, et al. Age-dependent impaired neurogenic differentiation capacity of dental stem cells is associated with Wnt/ β -catenin signaling [J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(8): 1023-1031. DOI: 10.1007/s10571-013-9965-0.
- [14] Bhandi S, Alkahtani A, Reda R, et al. Parathyroid hormone secretion and receptor expression determine the age-related degree of osteogenic differentiation in dental pulp stem cells [J]. J Pers Med, 2021, 11(5): 349. DOI: 10.3390/jpm11050349.
- [15] Darvishi M, Hamidabadi HG, Bojnordi MN, et al. Differentiation of human dental pulp stem cells into functional motor neurons; In vitro and ex vivo study [J]. Tissue Cell, 2021, 72: 101542. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101542.
- [16] Matsumura-Kawashima M, Ogata K, Moriyama M, et al. Secreted factors from dental pulp stem cells improve Sjogren's syndrome via regulatory T cell-mediated immunosuppression [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 182. DOI: 10.1186/s13287-021-02236-6.
- [17] Bousnaki M, Bakopoulou A, Pich A, et al. Mapping the secretome of dental pulp stem cells under variable microenvironmental conditions [J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(4): 1372-1407. DOI: 10.1007/s12015-021-10255-2.
- [18] Jonavice U, Tunaitis V, Kriauciūnaite K, et al. Extracellular vesicles can act as a potent immunomodulators of human microglial cells [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(2): 309-318. DOI: 10.1002/term.2810.
- [19] Pagella P, Miran S, Neto E, et al. Human dental pulp stem cells exhibit enhanced properties in comparison to human bone marrow stem cells on neurite outgrowth [J]. FASEB J, 2020, 34(4): 5499-5511. DOI: 10.1096/fj.201902482R.
- [20] Lv B, Zhang X, Yuan J, et al. Biomaterial-supported MSC transplantation enhances cell-cell communication for spinal cord injury [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 36. DOI: 10.1186/s13287-020-02090-y.
- [21] Mukhamedshina Y, Shulman I, Ogurcov S, et al. Mesenchymal stem cell therapy for spinal cord contusion; A comparative study on small and large animal models [J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 811. DOI: 10.3390/biom9120811.

- [22] Zhu S, Ying Y, He Y, et al. Hypoxia response element-directed expression of bFGF in dental pulp stem cells improves the hypoxic environment by targeting pericytes in SCI rats[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2452-2466. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.01.024.
- [23] 刘露, 翟启明, 张青, 等. 脱落乳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.
- [24] 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.
- [25] Zhou H, Jing S, Xiong W, et al. Metal-organic framework materials promote neural differentiation of dental pulp stem cells in spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 316. DOI: 10.1186/s12951-023-02001-2.
- [26] Ying Y, Huang Z, Tu Y, et al. A shear-thinning, ROS-scavenging hydrogel combined with dental pulp stem cells promotes spinal cord repair by inhibiting ferroptosis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 274-290. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.09.019.
- [27] Xuan Y, Chi L, Tian H, et al. The activation of the NF- κ B-JNK pathway is independent of the PI3K-Rac1-JNK pathway involved in the bFGF-regulated human fibroblast cell migration[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 82(1): 28-37. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.01.003.
- [28] Albashari A, He Y, Zhang Y, et al. Thermosensitive bFGF-modified hydrogel with dental pulp stem cells on neuroinflammation of spinal cord injury[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(26): 16064-16075. DOI: 10.1021/acsomega.0c01379.
- [29] Zhu S, Ying Y, Wu Q, et al. Alginate self-adhesive hydrogel combined with dental pulp stem cells and FGF21 repairs hemisection spinal cord injury via apoptosis and autophagy mechanisms[J]. *Chem Eng J*, 2021, 426: 130827. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130827.
- [30] Wen X, Jiang W, Li X, et al. Advancements in spinal cord injury repair: insights from dental-derived stem cells[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 683. DOI: 10.3390/biomedicines12030683.
- [31] Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(1): 129-142. DOI: 10.1007/s00441-016-2402-1.
- [32] Zheng K, Feng G, Zhang J, et al. Basic fibroblast growth factor promotes human dental pulp stem cells cultured in 3D porous chitosan scaffolds to neural differentiation[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(7): 625-633. DOI: 10.1080/00207454.2020.1744592.
- [33] Hidalgo San Jose L, Stephens P, Song B, et al. Microfluidic encapsulation supports stem cell viability, proliferation, and neuronal differentiation[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2018, 24(3): 158-170. DOI: 10.1089/ten.TEC.2017.0368.
- [34] Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, et al. Pharmacokinetics of exosomes—an important factor for elucidating the biological roles of exosomes and for the development of exosome-based therapeutics[J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2265-2269. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.030.
- [35] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
- [36] Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 581-593. DOI: 10.1038/nri2567.
- [37] Ji L, Bao L, Gu Z, et al. Comparison of immunomodulatory properties of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells and dental pulp stem cells[J]. *Immunol Res*, 2019, 67(4-5): 432-442. DOI: 10.1007/s12026-019-09088-6.
- [38] Hervera A, De Virgiliis F, Palmisano I, et al. Reactive oxygen species regulate axonal regeneration through the release of exosomal NADPH oxidase 2 complexes into injured axons[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 307-319. DOI: 10.1038/s41556-018-0039-x.
- [39] 刘兰宁, 唐焕珍, 李晓媛. miR-124 所修饰 rDPSCs 来源外泌体对巨噬细胞极化的影响研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(12): 1769-1774. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.12.002.
- [40] Liu C, Hu F, Jiao G, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF κ B P65 signaling pathway after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12951-022-01273-4.

(收稿日期: 2025-02-13)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2025 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃投稿。

投稿邮箱:ynbzz@163.com

投稿系统:https://ynbz.cbpt.cnki.net

联系电话:(0311)85901735