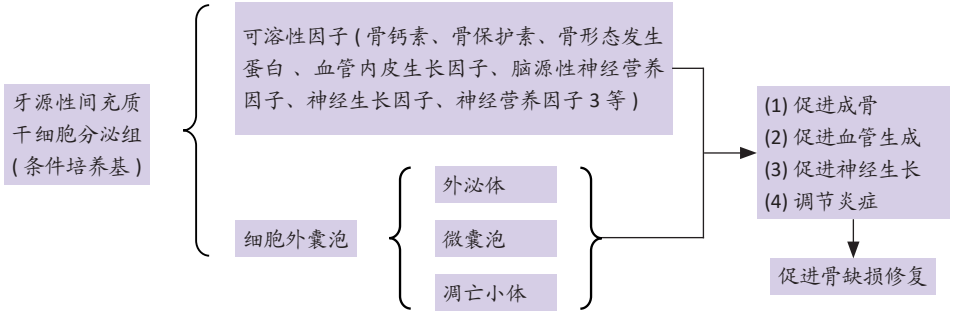
牙源性间充质干细胞分泌生物活性物质用于骨修复的治疗潜力

张钊伟，陈欧子乐，白明茹，汪成林

https://doi.org/10.12307/2025.571
采用日期：2025-01-17
修回日期：2025-02-13
在线日期：2025-02-24
中图分类号：
R459.9；R363；R329.2
文章编号：
2095-4344(2026)01-00163-12
文献标识码：A

文章快速阅读： 牙源性间充质干细胞分泌组促进骨缺损修复



文题释义：

分泌组： 是细胞分泌或从细胞表面脱落到细胞外环境中的分子，也称为条件培养基，包括可溶性成分(蛋白质、核酸、脂质)和细胞外囊泡，可以在组织修复和再生中发挥重要作用。

细胞外囊泡： 由不同类型的细胞分泌的纳米级脂质双层膜颗粒，携带来自亲本细胞的生物分子，包含蛋白质、脂质、miRNA和细胞因子等，是细胞间信号传导生物信息的重要递质。

摘要

背景： 牙源性间充质干细胞由于具备较强的增殖能力、成骨分化能力与免疫调节特性，是骨组织修复的理想干细胞来源。但一些干细胞的异体应用仍存在潜在的致癌作用和免疫排斥风险。近年来许多研究关注到牙源性间充质干细胞分泌的生物活性物质介导的旁分泌效应可促进骨组织修复，其中包括可溶性因子和细胞外囊泡。

目的： 综述牙源性间充质干细胞通过旁分泌作用修复骨缺损的研究进展。

方法： 以“牙源性间充质干细胞，旁分泌，成骨，条件培养基，细胞外囊泡；dental mesenchymal stem cell，paracrine，osteogenesis，conditioned medium，extracellular vesicle”为检索词，检索中国知网、PubMed、Elsevier ScienceDirect数据库2019–2024年发表的相关文献，最终纳入104篇文献进行综述。

结果与结论： ①牙源性间充质干细胞条件培养基中含有多种有益于骨修复的生物活性因子，不仅通过骨钙素、骨桥蛋白、骨形态发生蛋白、牙本质涎磷蛋白等促进骨形成的调节因子对骨组织修复直接发挥促进作用，还通过神经营养因子、血管内皮生长因子、免疫调节与抗炎因子对骨组织修复间接发挥促进作用；②牙源性间充质干细胞衍生细胞外囊泡除包被有牙源性条件培养基中的一些细胞因子，还含有各种miRNA，通过促进成骨、促进血管形成、调节免疫细胞以及炎症控制等对骨修复发挥促进作用，还能通过各种组织工程的方式搭载于各种支架材料中实现缓释或控释，以发挥更好的效果。

关键词： 牙源性间充质干细胞；旁分泌；成骨；分泌组；条件培养基；外泌体；骨组织修复；工程化干细胞

Therapeutic potential of bioactive substances secreted by dental mesenchymal stem cells for bone repair

Zhang Zhaowei, Chen Ouzile, Bai Mingru, Wang Chenglin

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Zhang Zhaowei, Master candidate, State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Corresponding author: Wang Chenglin, MD, Associate professor, State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Dental mesenchymal stem cells are considered a promising source for bone tissue repair due to their high proliferation potential, osteogenic differentiation capacity, and immunomodulatory properties. However, some allogeneic applications of stem cells still have potential carcinogenic effects and immune rejection risks. Recently, studies have highlighted the paracrine effects mediated by secretions from dental mesenchymal stem cells in bone tissue repair. These secretions include the soluble factors and extracellular vesicles.

口腔疾病防治全国重点实验室，国家口腔医学中心，国家口腔疾病临床医学研究中心，四川大学华西口腔医学院，四川省成都市 610041

第一作者： 张钊伟，男，1998 年生，四川省西昌市人，汉族，四川大学华西口腔医学院在读硕士，主要从事牙源性干细胞改善颅颌面部骨缺损的研究。

通讯作者： 汪成林，博士，副教授，口腔疾病防治全国重点实验室，国家口腔医学中心，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病科，四川省成都市 610041

https://orcid.org/0000-0002-9314-3232 (张钊伟)

基金资助： 四川省自然科学基金项目 (2024NSFSC0551)，项目负责人：汪成林；四川大学华西口腔医院临床研究项目 (LCYJ2029-18)，项目参与人：汪成林；国家自然科学基金项目 (82470962)，项目负责人：白明茹

引用本文： 张钊伟，陈欧子乐，白明茹，汪成林 . 牙源性间充质干细胞分泌生物活性物质用于骨修复的治疗潜力 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):163-174.

OBJECTIVE: To review the research progress of dental mesenchymal stem cells in repairing bone defects through paracrine effects.
METHODS: Using search terms "dental mesenchymal stem cell, paracrine, osteogenesis, conditioned medium, extracellular vesicle" in Chinese and English, relevant literature published between 2019 and 2024 was retrieved from databases including CNKI, PubMed, and Elsevier ScienceDirect. A total of 104 studies were ultimately selected for this review.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) Dental mesenchymal stem cells-conditioned medium contains multiple bioactive factors beneficial for bone repair. These factors directly promote bone formation through regulatory agents such as osteocalcin, osteopontin, bone morphogenetic protein, and dentin sialophosphoprotein. They also play an indirect promoting role in bone tissue repair through neurotrophic factors, vascular endothelial growth factor, and immunomodulatory and anti-inflammatory agents. (2) Dental derived mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles not only contain some cytokines from dental conditioned medium, but also various miRNAs, which promote bone repair by directly promoting osteogenesis, angiogenesis, regulating immune cells, and inflammation control. These extracellular vesicles can be engineered within different scaffold materials to achieve controlled or sustained release, enhancing therapeutic efficacy.
Key words: dental mesenchymal stem cell; paracrine; osteogenesis; secretome; conditioned medium; exosome; bone tissue repair; engineered stem cell

Funding: *Sichuan Natural Science Foundation Project, No. 2024NSFSC0551 (to WCL); Clinical Research Project of West China Hospital of Stomatology of Sichuan University, No. LCYJ2029-18 (to WCL); National Natural Science Foundation Project, No. 82470962 (to BMR)*
How to cite this article: *ZHANG ZW, CHEN OZL, BAI MR, WANG CL. Therapeutic potential of bioactive substances secreted by dental mesenchymal stem cells for bone repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):163-174.*

0 引言 Introduction

牙源性干细胞具有典型的间充质干细胞特征，有多种来源，如牙髓干细胞、脱落乳牙干细胞、根尖干细胞、牙周韧带干细胞和牙囊祖细胞[1]。牙源性间充质干细胞可以很容易地从拔除的智齿或因正畸需要拔除的牙齿中获得[2]，相对于骨髓来源间充质干细胞，牙源性间充质干细胞获得方式的侵入性较小。此外，牙髓干细胞和脱落乳牙干细胞的增殖率高于骨髓间充质干细胞[3]。牙源性间充质干细胞还通过分泌细胞因子和免疫受体，抑制同种异体移植相关的T细胞同种异体反应，表现出免疫调节特性[4]。牙髓干细胞可被诱导分化为多种细胞，例如神经细胞、成骨细胞和骨细胞、肌细胞[5-8]，这种多向分化潜能有利于在组织修复再生中的应用[9]。牙髓干细胞具有较强的成骨分化能力，可以分化为成骨细胞前体再分化为功能性成骨细胞并产生细胞外矿化基质[10]，可在体内产生纤维骨组织[11]。已经有许多基于牙源性间充质干细胞开展的骨缺损相关的临床前实验[12]。牙源性间充质干细胞被认为是有前途的骨组织再生干细胞来源。

干细胞在病变部位直接使用仍然存在诸多问题，例如，细胞处理成本高昂、一些干细胞有潜在致癌作用、一些干细胞植入后不能长期存活等。近年来，大量研究关注到牙源性间充质干细胞分泌组介导的旁分泌效应在骨损伤修复中的作用。牙源性间充质干细胞分泌组包括各种可溶性生物活性分子和细胞外囊泡等。许多关键的生物分子，如细胞因子、趋化因子、酶和营养因子，可以诱导细胞迁移、增殖、免疫调节和组织再生；而细胞外囊泡由脂质双层包围的膜包被囊泡组成，内含有脂质、蛋白质或miRNA等生物活性成分，通过胞吐－胞吞作用从产生细胞转移到邻近或远处的靶细胞[13]。与基于干细胞的直接疗法相比，干细胞分泌组的优势包括易于保存、灭菌、长时间储存后不会失去活性；可使用细胞系进行大量生产；无需进行侵入性操作；能够节省时间和成本；潜在的致癌作用更低、不会引起自身免疫反应[14]。许多学者认为，干细胞分泌组作为即用型生物制品，可能比干细胞具有更大的潜力[15-16]。外泌体是一类直径范围在30–150 nm，通过多囊泡体释放的来自细胞内部的细胞外囊泡，越来越多的证据表明，与其他细胞相比，干细胞会产生大量的外泌体，干细胞的再生作用主要通过干细胞分泌的外泌体介导[17]。相比于条件培养基，外泌体存在着一些优势，例如囊泡结构有利于保护治疗相关分子(蛋白质和核酸)免于降解，可通过生物工程或化学工程策略设计改造，可增加治疗的局部浓度并最大限度减少不良反应等，在组织工程领域具有较高的研究价值[18]。在这篇综述中重点总结了牙源性间充质干细胞的条件培养基(Dental-CM)和外泌体(Dental-Exo)具有的骨保护和骨再生潜力。

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 由第一作者在2024–11–02进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索2000–2024年发表的相关文献，重点检索2020–2024年的文献，以及年代久远的经典文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed、Elsevier Science-Direct数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“牙源性间充质干细胞，旁分泌，成骨，条件培养基，细胞外囊泡”；英文检索词为“dental stem cell，paracrine，osteogenesis，conditioned medium extracellular vesicle”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、述评、经验交流及荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以PubMed数据库为例，检索策略见**图1**。

```
#1 dental stem cell [Title/Abstract]
#2 paracrine [Title/Abstract]
#3 osteogenesis [Title/Abstract]
#4 conditioned medium [Title/Abstract]
#5 extracellular vesicle [Title/Abstract]
#6 #2 OR #3 OR #4
#7 #1 AND #6 AND #5
```

图1 | PubMed数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 初步检索到文献671篇。

1.2 **入选标准** 文章内容与综述目的密切相关；实验学方法、数据、结果可靠；同一领域选择近期发表在权威期刊上的文章。

1.3 **质量评估和数据的提取** 通过阅读文献标题、摘要、简介及正文等部分，排除与该文研究目的相关度不高、内容陈旧的文献，最终纳入104篇符合相关标准的文献进行综述，其中中文文献2篇，英文文献102篇。文献检索流程见**图2**。

2 结果 Results

2.1 牙源性间充质干细胞分泌组及细胞外囊泡发展的重要事件

见**图3**[19-30]。

2.2 牙源性间充质干细胞条件培养基对骨组织修复的作用

2.2.1 牙源性间充质干细胞条件培养基中促进骨形成的生物活性物质对骨组织修复的作用 近来有研究表明，牙源性间充质

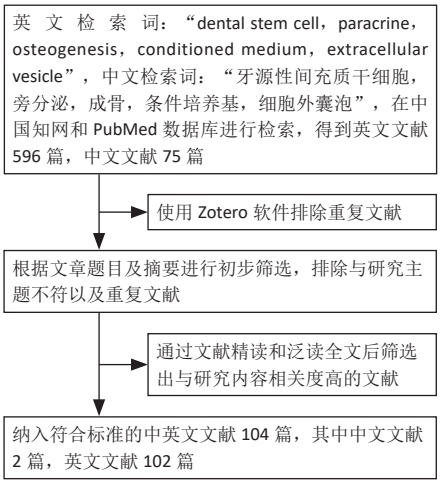


图 2 | 文献筛选流程图

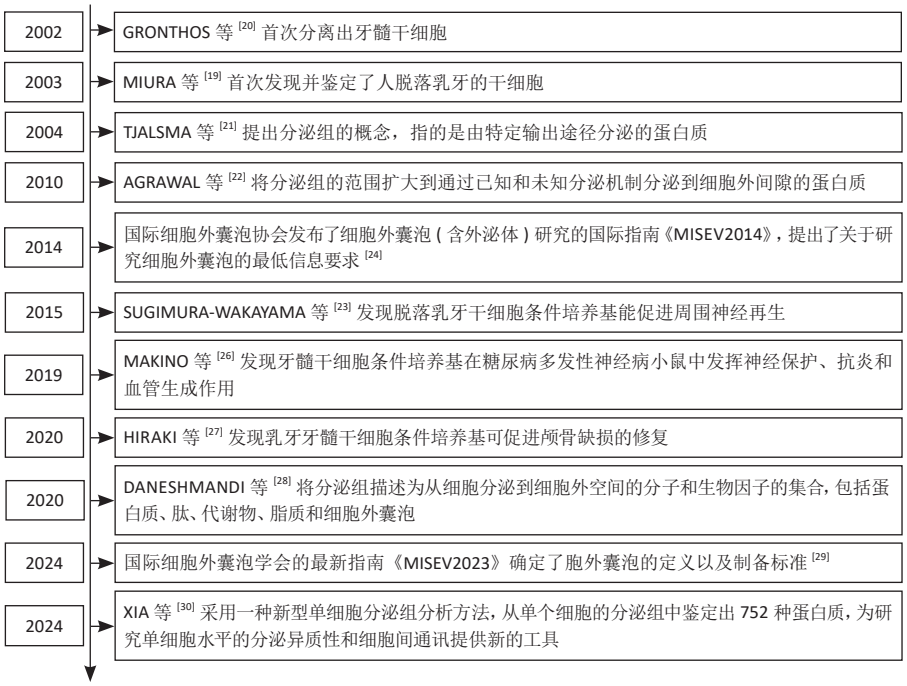


图 3 | 牙源性间充质干细胞分泌组发展的重要事件

干细胞条件培养基中含有多种促进成骨的因子，如骨钙素、骨桥蛋白、骨形态发生蛋白和牙本质涎磷蛋白等。牙源性间充质干细胞条件培养基的直接促成骨作用可能是这些因子共同作用的结果。HIRAKI 等[27] 利用 Luminex 系统分析了脱落乳牙干细胞条件培养基中 20种组织再生因子，结果显示骨保护素、骨桥蛋白、骨形态发生蛋白 2 和骨形态发生蛋白 4 含量丰富，将含脱落乳牙干细胞条件培养基的去端肽胶原置入小鼠颅骨缺损处，发现其能促进颅骨缺损修复。BAR 等[31] 实验显示牙髓干细胞表达Ⅰ型胶原、骨钙素、骨桥蛋白、牙本质涎磷蛋白和骨唾液蛋白，且成骨诱导分化后的牙髓干细胞中这些基因表达及蛋白分泌水平更高。KOH 等[32] 通过体外实验发现牙髓干细胞条件培养基能促进脐带间充质干细胞成骨向分化。KUNIMATSU 等[33] 在体外实验中用脱落乳牙干细胞条件培养基培养骨髓间充质干细胞和 MC3T3-E1 细胞 (成骨细胞前体细胞)，可加速细胞生长并增强碱性磷酸酶、骨钙素和 Runt 相关转录因子 2 等成骨分化标志物的 mRNA 表达，提示脱落乳牙干细胞条件培养基可促进这些成骨谱系细胞成骨向分化。KAMINOGO 等[34] 在小鼠药物相关性颌骨坏死体内模型中应用牙髓干细胞条件培养基治疗，发现牙槽窝周围组织中成骨相关分子 (如成骨细胞特异性转录因子 Osterix、Runt 相关转录因子 2、骨形态发生蛋白 2 和碱性磷酸酶) 的表达增强，牙槽窝内编织骨形成增多；同时，在药物相关性颌骨坏死模型中受到抑制的 Wnt 信号分子表达得到了改善，如 Wnt10b，这可能是牙髓干细胞条件培养基促进药物相关性颌骨坏死成骨的分子机制之一。NOVELLO 等[35] 评估牙周韧带干细胞条件培养基对成骨细胞的影响，将牙周韧带干细胞条件培养基添加到 Saos-2 细胞 (人成骨肉瘤细胞) 中，发现 Saos-2 细胞增殖能力增强，且一些成骨细胞分化标志物 (Ⅰ型胶原、Runt 相关转录因子 2) 的表达增加。

除了对成骨的直接作用，牙源性间充质干细胞条件培养基还含有破骨细胞的抑制因子，如骨保护素，间接对成骨或骨修复产生有利作用。骨保护素是公认的破骨细胞抑制剂，能够抑制破骨细胞分化。一项研究表明，重组骨保护素通过降低 RAW264.7 细胞中破骨细胞分化标志物活化 T- 细胞核因子 1、组织蛋白酶 K、抗酒石酸酸性磷酸酶、核因子 κB 受体激活因子和基质金属蛋白酶 9 的表达，抑制破骨细胞分化[36]。ISHIKAWA 等[37] 发现，脱落乳牙干细胞条件培养基中骨保护素的含量是骨髓间充质干细胞条件培养基的 2.8 倍，能更有效地抑制体外破骨细胞生成。一项体外实验发现，大鼠牙髓干细胞条件培养基可抑制破骨细胞前体向破骨细胞的分化[38]。KANJI 等[36] 研究进一步发现，在体外非接触系统共培养时，牙髓干细胞会通过分泌骨保护素并使骨髓细胞中的蛋白激酶 B 信号失活来抑制破骨细胞分化。

除了以上广泛研究的条件培养基中利于骨修复的生物活性物质，一项研究还对牙髓干细胞条件培养基进行了 40 个细胞因子的抗体阵列测试，共有 34 个因子高于检测阈值，除了以上提到的细胞因子，还包括一些对骨修复具有促进作用的营养 / 生长因子，如神经营养因子 3、肝细胞生长因子 7、成纤维细胞生长因子 4、胰岛素样生长因子 1 等[39]。牙源性间充质干细胞条件培养基中具有多种生物活性物质，并且体外内证据支持具有促骨修复的作用，但并没有证据表明某种因子的突出效果，而可能是多种因子累积的效应，具体的作用机制也尚待进一步研究。

2.2.2 牙源性间充质干细胞条件培养基中血管内皮生长因子对骨组织修复的作用 大量研究认为，骨血管系统在骨重塑中起着重要作用，血管功能和灌注的下降会导致骨体积、骨密度、成骨细胞活性降低。血管内皮生长因子能促进骨缺损局部的血管生成，对成骨细胞的趋化和分化具有促进作用[40]。牙髓干细胞条件培养基中有高含量的血管内皮生长因子，因此可能促进骨缺损区域的血管生长进而促进骨修复。

KUSHIRO 等[41]提供了牙源性间充质干细胞条件培养基和血管内皮生长因子关系的证据，通过 ELISA 测定发现了牙髓干细胞条件培养基含有高含量的血管内皮生长因子 (601±50.46) pg/mL，在药物性相关颌骨坏死大鼠拔牙窝内置入含牙髓干细胞条件培养基的明胶海绵，拔牙创的范围减小，骨密度增高，免疫组化显示拔牙窝内存在许多血管内皮生长因子阳性细胞。BUSS 等[42]将牙髓干细胞条件培养基冷冻并冻干，置入大鼠颅骨缺损处，观察到缺损中心的骨形成较快，免疫组化染色显示血管内皮生长因子表达增加，这表明牙髓干细胞条件培养基的促成骨作用可能与血管内皮生长因子有关。BURGER 等[43]去除脱落乳牙干细胞条件培养基中的血管内皮生长因子，发现促进人脐静脉内皮细胞增殖和血管生成的作用消失，且重组血管内皮生长因子能改善小鼠临界大小的原位颅骨缺损中早期血管浸润、骨祖细胞存活和分化以及骨修复，表明血管内皮生长因子是脱落乳牙干细胞条件培养基中有助于血管生成的主要成分。也有研究发现，骨形态发生蛋白与血管内皮生长因子之间存在协同作用，可以促进骨细胞存活、骨形成和矿化[44]。有研究表明脱落乳牙干细胞条件培养基中血管内皮生长因子在骨组织再生中有潜在益处[45]，可能是直接影响促成骨信号分子，也可能是通过促进血管生成进而发挥促成骨的间接作用。

2.2.3 牙源性间充质干细胞条件培养基中神经营养因子对骨组织修复的作用 牙源性间充质干细胞起源于神经嵴，神经嵴是源自外胚层的细胞群，与产生周围神经系统各种细胞的细胞群相同，因此与其他间充质干细胞相比，它们能够分泌更多的神经营养因子。神经营养因子是一类对神经细胞起营养作用的分泌蛋白，能够促进神经细胞生长、保护神经细胞、促进神经元存活等，主要成分包括脑源性神经营养因子、神经生长因子、神经营养因子 3 等。近年来许多研究表明，神经营养因子与骨修复密切相关，不仅能直接促进骨髓间充质干细胞成骨，还能通过调节骨组织的神经支配与促血管生成对骨修复产生间接的有利影响。

脑源性神经营养因子已被证明可以显著上调成骨细胞分化标志物[46]。脑源性神经营养因子及其特异性受体酪氨酸激酶受体 B 在促进骨骼细胞分化方面起着重要作用，表明它们在骨形成和骨重塑中具有潜在的调节功能。一项研究发现，脑源性神经营养因子 (100 ng/mL) 可促进接种到 β- 磷酸三钙支架上的骨髓间充质干细胞的成神经和成骨作用。脑源性神经营养因子与酪氨酸激酶受体 B 结合导致下游细胞外调节蛋白激酶 1/2 的磷酸化，并诱导成骨细胞分化的主转录因子的表达，如 Runt 相关转录因子 2 和 Osterix[47]。有研究发现，周围神经损伤能激活脑源性神经营养因子产生，导致牙槽骨的硬化性变化。在大鼠下牙槽神经损伤模型中，牙槽骨表面的外源性脑源性神经营养因子有助于下牙槽神经损伤的修复和下颌皮质截骨术后的新骨形成[46]。还有研究探讨了脑源性神经营养因子在骨骺软骨中的潜在作用，发现脑源性神经营养因子在增殖区的表达比在肥大区的表达更稳定，而在矿化软骨中几乎是阴性的[48]，这进一步表明脑源性神经营养因子有利于骨再生和骨缺损修复[47]。

神经生长因子在股骨发育过程中表达于初级骨化中心附近的软骨周细胞。酪氨酸激酶受体 A 是高亲和力的神经生长因子受体，富集于成熟骨的骨膜和骨内膜表面。有研究发现，神经生长因子 - 酪氨酸激酶受体 A 信号通过调节骨祖细胞和血管形成来指导发育中股骨的神经支配。在长时间骨折愈合过程中，神经生长因子反应性酪氨酸激酶受体 A 阳性感觉神经纤维受到积极支配，促进骨软骨祖细胞扩增[49]。

神经营养因子 3 及酪氨酸激酶受体 C 也与骨修复密切相关，在骨损伤部位高表达[50]。神经营养因子 3 处理后的骨髓间充质干细胞具有更高的增殖能力，并通过细胞外调节蛋白激酶 1/2 和蛋白激酶 B 磷酸化上调成骨细胞分化相关基因。神经营养因子 3 还能在脂多糖诱导的炎症下保护骨髓间充质干细胞免受炎症损伤和凋亡[51]。此外，神经营养因子 3 可诱导大鼠原代骨髓间充质干细胞中血管内皮生长因子的表达[52]。在损伤修复过程中，神经营养因子 3 和酪氨酸激酶受体 C 在成骨细胞和骨髓间充质干细胞等骨修复细胞中表达，加速了骨折愈合过程。因此，神经营养因子 3- 酪氨酸激酶受体 C 信号通过促进血管生成和成骨来促进骨骼修复和骨折愈合[43，45]。

一项体外研究采用干细胞共培养、定量 RT-PCR 分析芯片、ELISA 等方法比较了牙髓干细胞、骨髓间充质干细胞和脂肪间充质干细胞的神经营养活性，结果显示，与骨髓间充质干细胞 / 脂肪间充质干细胞相比，牙髓干细胞分泌的神经营养因子包括神经生长因子、脑源性神经营养因子等多种生长因子水平高 3−10 倍[53]。AHMED 等[54]的体外实验表明，牙髓干细胞表达高水平的神经营养因子 mRNA 和蛋白质，牙髓干细胞条件培养基刺激神经元细胞的神经突形成和延伸，添加神经营养因子受体阻断剂能消除这些效果。在体内实验中，牙髓干细胞使受损面神经延伸更大的轴突并恢复更好的功能。与之相似，SULTAN 等[55]采用 ELISA 方法在牙髓干细胞条件培养基中检测到高含量的神经生长因子、神经营养因子 3 和脑源性神经营养因子 (分别为 191.6，161.1，85.5 pg/mL)，促进了三叉神经节神经元细胞的存活和再生。还有一项研究应用多重 ELISA 抗体阵列分析牙髓干细胞条件培养基中的活性成分，发现胰岛素样生长因子 1 的水平最高，占总蛋白的 42.64%。胰岛素样生长因子 1 是一种重要的生长因子，具有多种作用，包括免疫调节、促进骨骼肌肉生长、调节代谢、维护神经系统功能等。在体内实验中，胰岛素样生长因子 1 能部分缓解大鼠动脉瘤性蛛网膜下腔出血引起的神经炎症[56]。相较于其他来源的间充质干细胞，牙源性间充质干细胞条件培养基中的神经营养因子含量更高，这些因子不仅在神经细胞修复中表现出重要作用，同时也通过调控骨组织中的神经 - 骨信号传递机制，促进成骨细胞活化与分化。

2.2.4 牙源性间充质干细胞条件培养基中抗炎因子及免疫调节作用对骨组织修复的作用 骨愈合是一个复杂的过程，大致可分为 3 个部分重叠的阶段：炎症期、修复期和重塑期[57]。最终骨愈合的质量在很大程度上取决于初始炎症阶段，因此抗炎因子及对免疫细胞的调节作用对于骨愈合十分重要。有研究显示，牙髓干细胞条

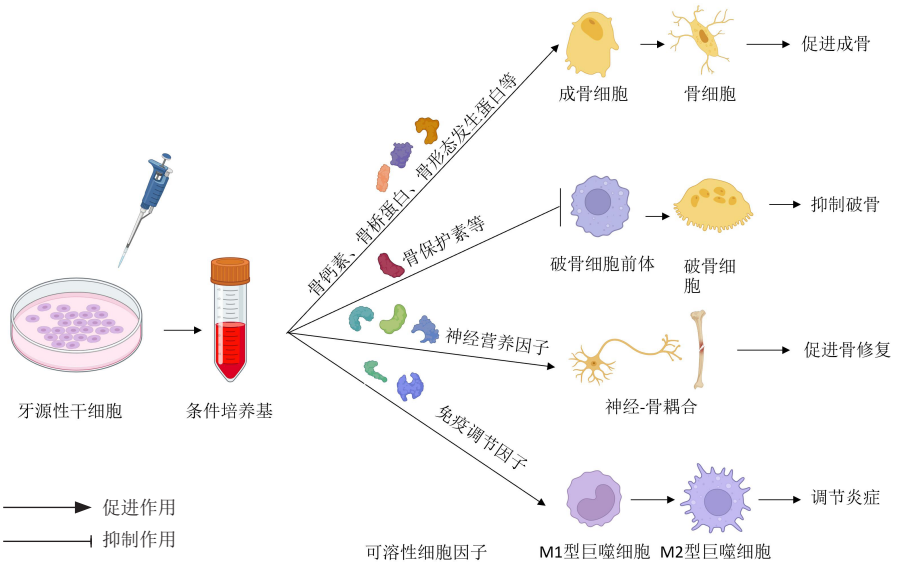
件培养基比骨髓间充质干细胞条件培养基含有更多的抗炎细胞因子[58-60]，例如白细胞介素 10，高 34 倍；白细胞介素 13，高 63 倍；转化生长因子 β1，高 7 倍。在 XIA 等[30]的体外实验中，脱落乳牙干细胞条件培养基可诱导 M0 型巨噬细胞向 M2 型极化，并分泌更多的分泌型卷曲相关蛋白 1，且脱落乳牙干细胞条件培养基在小鼠颞下颌关节炎模型中发挥显著的骨再生活性。MAEDA 等[61]发现小鼠腹腔注射脱落乳牙干细胞条件培养基可预防卵巢切除术引起的骨质疏松，进一步通过流式细胞术分析腹腔内巨噬细胞的组成，发现脱落乳牙干细胞条件培养基促进 M2 巨噬细胞活化，而使用白细胞介素 4 中和抗体抑制 M2 巨噬细胞的功能后，小鼠骨质减少。

综上所述，牙源性间充质干细胞条件培养基在骨修复中展现出诸多优势，见**表 1**。与其他来源的干细胞相比，牙源性干细胞来源条件培养基不仅在促进成骨和抑制破骨方面表现突出，而且在抗炎和血管生成能力方面具备更强的适应性。尽管这些研究主要基于体外和动物实验，但它们共同揭示了牙源性干细胞来源条件培养基在组织再生医学中的潜力。

牙源性间充质干细胞条件培养基中的可溶性因子对骨组织修复的作用，见**图 4**。

表 1 | 牙源性间充质干细胞条件培养基在骨组织修复中的应用

第一作者	培养基来源	体内模型	疾病	载体	治疗效果
KUNIMATSU[33]	人脱落乳牙干细胞	BALB/c 裸鼠	颅骨缺损	胶原	缺损处的成熟骨形成和血管生成增强
KAMINOGO[34]	牙髓干细胞	C57BL/6 小鼠	药物相关性颌骨坏死	去端胶原	硬组织形成改善，骨密度和骨体积分数增加
KUSHIRO[41]	牙髓干细胞	Wistar 大鼠	药物相关性颌骨坏死	去端胶原	空骨陷窝数量减少，拔牙窝内存在许多血管内皮生长因子阳性细胞
BUSS[42]	牙髓干细胞	Wistar 大鼠	颅骨缺损	Bio-Oss 骨替代材料 + Bio-Gide 胶原膜	缺损处骨形成增加，血管内皮生长因子的染色更强
XIA[30]	人脱落乳牙干细胞	C57BL/6 小鼠	颞下颌关节炎	无 (静脉注射条件培养基)	颞下颌关节滑膜中 M2 巨噬细胞的数量增加，骨软骨界面较光滑，软骨下骨小梁丢失缓解
MAEDA[61]	人脱落乳牙干细胞	C3H/HeJ 小鼠	卵巢切除诱导的骨质疏松	无 (腹腔注射条件培养基)	腹膜腔中 M2 巨噬细胞增加，外周血中干扰素 γ 和白细胞介素 17 浓度降低，骨质流失缓解



图注：牙源性间充质干细胞条件培养基中含有各种可溶性细胞因子，可以促进成骨、抑制破骨、促进神经－骨耦合与调节炎症反应，对骨修复发挥有利作用。

图 4 | 牙源性间充质干细胞条件培养基中的可溶性因子对骨组织修复的作用

2.3 牙源性间充质干细胞衍生外泌体对骨组织修复的作用

2.3.1 牙源性间充质干细胞衍生外泌体对骨组织修复的作用 近年来有研究表明，牙源性间充质干细胞衍生外泌体中除了含有促成骨的细胞因子，还含有能促进成骨的 miRNA，能通过靶向结合对应 mRNA，增强成骨相关信号传导，例如牙髓干细胞来源外泌体中 Hsa-miR-29c-5p 能上调经典 Wnt 信号通路[62]、Hsa-miR-378a-5p 能上调骨形态发生蛋白信号通路[63]、Hsa-miR-10b-5p 能上调转化生长因子 β/SMAD2 信号通路等[64]，对骨组织修复发挥有利作用。此外，牙源性间充质干细胞衍生外泌体还能抑制破骨细胞的活化，对成骨发挥间接作用。

LEE 等[65]的体外实验中，牙髓干细胞衍生外泌体能显著促进颌骨骨髓源性干细胞的 Runt 相关转录因子 2、碱性磷酸酶、骨钙素等成骨基因的表达，其在体外诱导的促成骨作用与骨形态发生蛋白 2 诱导的促成骨作用相当；将牙髓干细胞衍生外泌体搭载在胶原膜上植入大鼠下颌骨缺损模型中，表现出相对快速的伤口愈合和缺损处新骨密度的增加。FU 等[66]在小鼠膝关节炎模型的关节内注射牙髓干细胞来源外泌体，发现有效促进了异常的软骨下骨重塑，抑制了骨硬化和骨赘的发生，缓解了软骨退化和滑膜炎症，其机制与外泌体抑制瞬时感受器电位香草酸受体 4 调节的破骨细胞活化有关。WEI 等[67]的体外实验发现在不影响骨髓间充质干细胞增殖的情况下，脱落乳牙干细胞衍生外泌体轻度抑制骨髓间充质干细胞凋亡，显著增加骨髓间充质干细胞的成骨关键转录因子 Runt 相关转录因子 2 和 p-Smad5、碱性磷酸酶的活性；注射脱落乳牙干细胞衍生外泌体对小鼠牙周炎骨流失的恢复程度与脱落乳牙干细胞近似，低剂量的脱落乳牙干细胞衍生外泌体能抑制炎性细胞因子白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的表达。GUO 等[68]从脱落乳牙干细胞中分离出外泌体，研究其对脱落乳牙干细胞成骨分化的影响，并将外泌体与牙髓干细胞一起混入透明质酸后植入颅骨缺损模型中，结果显示外泌体在体外促进牙髓干细胞的成骨分化，外泌体与牙髓干细胞混合后促进颅骨缺损修复。进一步研究作用机制，发现外泌体中含有线粒体转录因子 A mRNA，通过转移线粒体转录因子 A mRNA 增加牙髓干细胞中线粒体转录因子 A 的表达，激活线粒体有氧代谢来加强牙髓干细胞的骨再生。

牙源性间充质干细胞衍生外泌体内含有多种促成骨的生物活性物质和 miRNA，可靶向运输到靶细胞，调节靶细胞的转录、翻译和分泌，从而发挥促成骨作用。WANG 等 [69] 用成骨诱导培养基培养牙髓干细胞，并分离得到外泌体，外泌体中有较高含量的骨钙素、骨唾液蛋白 2 和 Runt 相关转录因子 2，能促进骨髓间充质干细胞迁移和成骨分化，促进皮下异位成骨模型的矿化和血管生成，且在大鼠股骨髁部缺损模型中促进骨形成。相较于牙源性间充质干细胞条件培养基，外泌体的独特之处还在于其中含有多种 miRNA，这些 miRNA 能够进入靶细胞中，调节靶细胞的基因表达。最近许多研究发现，牙源性间充质干细胞衍生外泌体含有多种促进成骨的 miRNA，对成骨发挥有利作用。ZHANG 等 [70] 将牙髓干细胞成骨诱导后分泌的外泌体进行 RNA 测序，发现成骨诱导能上调成骨相关 miRNA(Hsa-miR-29c-5p、Hsa-miR-378a-5p、Hsa-miR-10b-5p 和 Hsa-miR-9-3p)，并下调抗成骨相关 miRNA(Hsa-miR-31-3p、Hsa-miR-221-3p、Hsa-miR-183-5p 和 Hsa-miR-503-5p)，将外泌体搭载阳极氧化的钛支架植入大鼠颅骨缺损模型中，实现了比未搭载外泌体的钛支架更强的骨再生效果。QU 等 [71] 对牙周韧带细胞施加拉伸负荷后，提取外泌体并与成骨细胞共培养，通过免疫荧光和碱性磷酸酶染色发现拉伸诱导的牙周韧带细胞外泌体可被成骨细胞吸收并促进成骨细胞成骨分化，Western blot 检测发现 Runt 相关转录因子 2、骨形态发生蛋白 2 蛋白表达水平增加。同时，通过对外泌体 microRNA 测序发现，拉伸诱导的牙周韧带干细胞外泌体中 miR-181d-5p 显著上调。而转染 miR-181d-5p 的成骨细胞中成骨相关因子水平和碱性磷酸酶染色程度也升高，但是缺乏体内实验的验证。XIE 等 [72] 分离来自成骨诱导不同时间点的牙髓干细胞外泌体，并针对环状 RNA 表达谱进行测序，发现 circLPAR1 表达增加，且与成骨分化程度相吻合。同时，牙髓干细胞衍生外泌体对受体同型牙髓干细胞具有促成骨作用。进一步研究作用机制，发现 circLPAR1 可以与 hsa-miR-31 结合，消除 hsa-miR-31 对成骨的抑制作用，从而促进受体同型牙髓干细胞的成骨分化。LU 等 [73] 体外实验发现牙周韧带干细胞衍生外泌体通过 miR-31-5p/ 内皮型一氧化氮合成酶信号通路抑制破骨细胞生成。在患有实验性牙周炎的小鼠中，牙周韧带干细胞衍生外泌体减少了牙槽骨破坏和牙槽骨表面破骨细胞的数量。WANG 等 [74] 用脱落乳牙干细胞外泌体处理牙周韧带细胞，发现脱落乳牙干细胞外泌体可以改善牙周韧带细胞增殖、迁移、细胞周期、细胞凋亡和成骨分化。此外，对外泌体中的 miRNA 测序分析显示，脱落乳牙干细胞外泌体中 miR-7-1-3p、miR-147b、miR-152-5p、miR-3152-3p 和 miR-4657 高表达，miR-3622a-3p 和 miR-582-3p 低表达。GO 分析显示 MAPK9、PARP6 和 Smad7 等潜在靶基因可能受这些 miRNA 调节，然后修饰相应的调节信号通路，如 MAPK 和 Wnt 信号通路，导致细胞存活、增殖、凋亡和分化的改变。然而，脱落乳牙干细胞外泌体中 MAPK9、PARP6 和 Smad7 等靶基因的作用仍然是基于微阵列结果分析和以往文献分析的假设，仍有待进一步探索。

牙源性间充质干细胞衍生外泌体除了能不经改造直接发挥作用，还可以通过组织工程的方式包埋入其他药物或搭载新型生物材料，提高骨 / 牙再生效果。LIU 等 [75] 将外泌体包埋辛伐他汀，注射到大鼠正畸牙移动模型的牙槽骨，阻止正畸牙移动后的复发。通过提取正畸牙附近总 RNA 和蛋白，发现骨相关基因 (Runt 相关转录因子 2 和碱性磷酸酶) 和蛋白 (Runt 相关转录因子 2、碱性磷酸酶、Osterix 和Ⅰ型胶原) 的表达水平升高。SWANSON 等 [76] 设计了一个聚乳酸 – 羟基乙酸共聚物和聚乙二醇三嵌段共聚物微球，使其中搭载的牙髓干细胞外泌体受控释放，结果显示牙髓干细胞外泌体促进了骨髓间充质干细胞的成骨分化，且在小鼠颅骨缺损模型中加速骨愈合，其机制可能与骨髓间充质干细胞中 Erk 通路的激活有关。该研究团队另设计了一种聚乳酸 – 羟基乙酸共聚物基三嵌段共聚物载体，通过观察荧光染料的释放情况，发现该载体能实现牙髓干细胞衍生外泌体在 8–12 周的缓释，且洗脱出的牙髓干细胞衍生外泌体在扫描电镜下观察仍保持其特有的球形、大小和膜完整性，通过纳米颗粒跟踪分析外泌体洗脱液以确定释放量与颗粒数的函数关系，发现从外泌体洗脱液中提取的 RNA 量与外泌体颗粒数非常匹配，这说明该载体使牙髓干细胞衍生外泌体在 8–12 周的释放过程中保持生物活性，在大鼠磨牙牙髓暴露模型中可诱导牙髓干细胞迁移并分化为成牙细胞，分泌形成牙本质桥并防止牙髓坏死 [77]。LIU 等 [78] 的体外实验发现，脱落乳牙干细胞衍生外泌体可部分逆转糖皮质激素对骨髓间充质干细胞活力和成骨分化的抑制作用；转录组测序分析显示，脱落乳牙干细胞衍生外泌体调控的差异表达 mRNA 主要富集于细胞凋亡通路、PI3K-Akt 信号通路、Hippo 信号通路和 p53 信号通路等。脱落乳牙干细胞外泌体逆转了地塞米松诱导的肝细胞生长因子和整合素 β8 表达上调以及肝配蛋白 A1 表达下调，且进一步促进地塞米松诱导的白细胞介素 7 表达下调。

2.3.2 牙源性间充质干细胞衍生外泌体中的成血管因子对骨组织修复的作用 有研究显示，除了利于成骨的细胞因子，牙源性间充质干细胞衍生外泌体中还含有许多促血管生成的因子 [79]，如肝细胞生长因子、血管内皮生长因子，对骨修复发挥间接有利作用。肝细胞生长因子是一种可调节多种细胞生长、运动和形态发生的多功能因子，有体内实验显示，血管内皮生长因子和肝细胞生长因子对血管生成具有协同作用 [80]，除了具有促进血管内皮细胞增生和新生血管形成的作用外 [81]，也被报道有促成骨分化的作用。PARK 等 [82] 的体外实验表明，肝细胞生长因子能促进脂肪来源干细胞的成骨分化。虽然血管内皮生长因子对成骨的促进作用更多的被认为是通过促进血管系统生长来实现的 [83]，但是牙髓干细胞衍生外泌体的促成骨作用也可能是通过肝细胞生长因子和血管内皮生长因子实现血管生成和成骨的耦合，从而促进骨再生。例如，HU 等 [84] 研究发现，成骨细胞来源的血管内皮生长因子可耦合血管生成和成骨，调节骨修复过程中的成骨细胞分化和骨形成。也有研究显示，肝细胞生长因子可通过促进脂肪来源干细胞分泌血管内皮生长因子，促进骨形成 [85]。

还有许多研究显示，将牙源性干细胞进行脂多糖或缺氧刺激后，其分泌的外泌

体中促血管生成因子的含量增加。也有研究将外泌体与生物材料连用，实现更强的血管生成和成骨作用。HUANG 等[86]的体外实验发现，脂多糖刺激后牙髓干细胞分泌的外泌体与正常牙髓干细胞分泌的外泌体相比，促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和血管形成的能力更强。将这两种外泌体中的 miRNA 测序后进行 GO 分析和 KEGG 分析，发现脂多糖刺激组中有 10 个血管形成相关 miRNA 发生变化，其中血管内皮生长因子 mRNA 表达水平显著高于正常对照组。GAO 等[87]发现低氧环境诱导了脱落乳牙干细胞外泌体的释放增加，通过蛋白质组学分析和高通量测序比较了常氧和缺氧条件下产生的脱落乳牙干细胞外泌体，证明缺氧诱导的脱落乳牙干细胞能释放更多的外泌体，对缺氧诱导的脱落乳牙干细胞外泌体中的高通量 RNA 测序并进行 KEGG 分析，发现血管内皮生长因子信号通路显著上调，表现出更强的细胞募集和血管生成潜力。体外实验显示脱落乳牙干细胞外泌体可调节人脐静脉内皮细胞的血管生成潜力，而将脱落乳牙干细胞外泌体搭载一种缓释材料后能促进大鼠颅骨缺损的修复。HAN 等[88]设计了一种双药程序释放水凝胶，能先后释放血管内皮生长因子和牙髓干细胞衍生外泌体，促进人脐血管内皮细胞的血管生成，并增强前成骨细胞的成骨分化；此外，将这种水凝胶体内移植到颅骨缺损中可促进骨形成。BRUNELLO 等[89]的体外实验发现来自老年供体和年轻供体的牙髓干细胞衍生外泌体都能增加间充质干细胞旁分泌物的产生，与从老年供体获得的牙髓干细胞衍生外泌体相比，来自年轻供体的牙髓干细胞衍生外泌体诱导了更多的血管生成因子的产生，特别是血管内皮生长因子和肝细胞生长因子。ZHA 等[90]用外泌体封装血管内皮生长因子基因来构建基因激活的工程外泌体，发现其作为基因载体能够可控释放血管内皮生长因子基因以重塑血管系统，有效诱导血管化骨再生。

2.3.3 牙源性间充质干细胞衍生外泌体通过调节免疫炎症对骨组织修复的作用 许多实验表明在炎症免疫细胞对颅颌面骨组织的修复有影响。牙源性间充质干细胞衍生外泌体能通过促进巨噬细胞向 M2 表型极化，从而抑制炎症反应，调节骨组织再生。QIAO 等[91]发现牙髓干细胞衍生外泌体在体外不仅促进牙周韧带干细胞的增殖、迁移和成骨，还通过抑制脂多糖刺激的牙周韧带干细胞中白细胞介素 6/Janus 激酶 2(Janus kinase 2，JAK2)/ 信号转导和转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3) 信号通路来发挥抗炎作用。此外，牙髓干细胞衍生外泌体可以将巨噬细胞从 M1 表型极化为 M2 表型。在体内，牙髓干细胞衍生外泌体可以有效减少实验性牙周炎大鼠牙槽骨流失，促进牙周上皮愈合。一项研究通过在透明质酸水凝胶内掺入铜离子 (Cu^{2+}) 和脱落乳牙干细胞衍生外泌体 (Shed-Cu-HA) 来开发一种用于牙周袋注射的新型药物，发现其可以增强人牙周膜干细胞的细胞活力和细胞增殖能力，并能上调成骨分化相关基因和蛋白的表达，进一步研究发现该药物通过白细胞介素 6/JAK2/STAT3 通路抑制巨噬细胞炎症反应。小鼠牙周炎模型的实验结果表明，Shed-Cu-HA 有效降低了牙龈组织中炎性细胞浸润和细菌感染的程度，并促进了牙周骨组织的再生[92]。BAI 等[93]研究了牙周韧带干细胞衍生外泌体对破骨细胞分化的影响，通过检测 CD86、白细胞介素 6 等 M1 型巨噬细胞标志物，CD206 和精氨酸酶 1 等 M2 型巨噬细胞标志物评估巨噬细胞极化方向，结果显示牙周韧带干细胞衍生外泌体促进破骨细胞分化和 M2 巨噬细胞极化，但抑制 M1 巨噬细胞极化，进一步研究发现，M1 巨噬细胞抑制破骨细胞分化，而 M2 巨噬细胞促进破骨细胞分化，牙周韧带干细胞衍生外泌体通过抑制 M1 和促进 M2 巨噬细胞极化来促进破骨细胞分化。

还有实验表明，牙源性间充质干细胞衍生外泌体能够促进巨噬细胞向 M1 表型极化，然而这可能是在实验模型未处于炎症状态时发生。ZHAO 等[94]收集压缩力刺激的牙周韧带成纤维细胞分泌的外泌体，发现外泌体显著诱导 THP-1 巨噬细胞的 M1 极化，用外泌体分泌抑制剂 GW4869 处理则消除了这种诱导效应。Western blot 分析显示压缩力刺激组外泌体中 Yes 相关蛋白含量升高，用外泌体处理的 THP-1 巨噬细胞中 Yes 相关蛋白靶基因上调，当用 Yes 相关蛋白抑制剂维替泊芬处理 THP-1 巨噬细胞时，Yes 相关蛋白靶基因的表达和 M1 极化显著下调。这些结果表明，压缩力刺激下牙周韧带成纤维细胞分泌的外泌体促进了 THP-1 巨噬细胞的 M1 极化。外泌体中 Yes 相关蛋白水平升高可能是这种反应的关键因素。

还有实验表明，处于正常和炎症状态下的牙源性间充质干细胞衍生外泌体的内容物成分存在不同，发挥的免疫炎症微环境调控作用也不同。戴振宁等[95]分别从正常牙和慢性牙周炎患牙的牙周膜组织中提取牙周韧带干细胞衍生外泌体，通过蛋白质谱检测 2 种外泌体的蛋白组分，发现牙周炎组富集的差异表达蛋白主要与破骨细胞分化的肿瘤坏死因子信号通路、核转录因子 κB 信号通路相关；ELISA 实验证实了牙周炎组外泌体中高表达肿瘤坏死因子 α、核因子 κB 受体活化因子配体、白细胞介素 1α，低表达转化生长因子 β1、骨形态发生蛋白 2。经牙周炎组外泌体处理后的 RAW264.7 细胞，破骨细胞分化相关基因及蛋白的表达水平升高。这些结果显示，慢性牙周炎的病理性骨吸收可能由炎性牙周韧带干细胞衍生外泌体中的核因子 κB 受体活化因子配体和肿瘤坏死因子 α 促进破骨细胞分化引起。

牙源性间充质干细胞来源外泌体在骨组织修复中的应用及机制，见**表 2** 和**图 5**。牙源性间充质干细胞分泌的生物活性物质促进骨组织修复的示意图，见**图 6**。

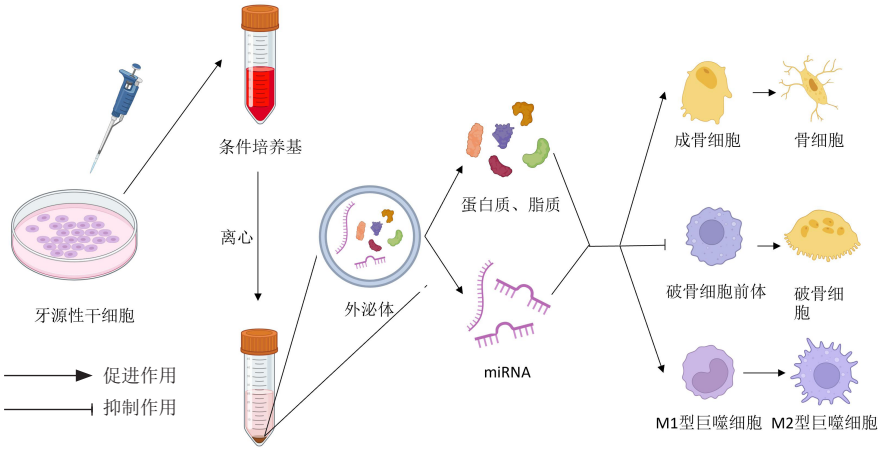
3 讨论 Discussion

3.1 **既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题** 近年来，研究者们发现牙源性间充质干细胞是一种相对安全、再生能力强且易于获取的干细胞，这为细胞治疗和组织工程提供了丰富的细胞来源。然而，牙源性间充质干细胞在病变部位的直接使用存在诸多问题。最近多种研究表明，间充质干细胞分泌组介导的旁分泌效应在组织损伤修复中发挥重要作用。牙源性间充质干细胞条件培养基中富含多种生长因子和细胞因子，如骨形态发生蛋白 7、骨保护素等，这些因子能够直接促进成骨并抑制破骨细胞的生成。牙源性间充质干细胞条件培养基中的血管内皮生长因子和抗炎因

表 2 | 牙源性间充质干细胞来源外泌体在骨组织修复中的应用

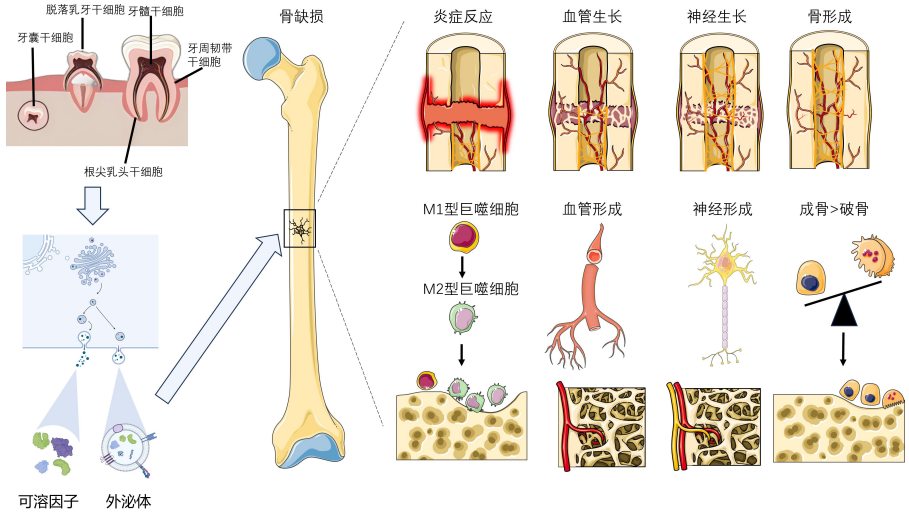
第一作者	外泌体来源	体内模型	疾病	载体	治疗效果
FU[66]	牙髓干细胞	C57BL/6 小鼠	膝关节炎	无 (溶于 PBS 注射于膝关节内)	改善异常软骨下骨重塑，抑制骨硬化和骨赘的发生
WEI[67]	人脱落乳牙干细胞	CD-1 小鼠	牙周炎	无 (溶于 PBS 注射于牙周炎处)	脱落乳牙干细胞外泌体对骨流失的恢复程度与原始干细胞相当
GUO[68]	人脱落乳牙干细胞	C57BL/6 小鼠	颅骨缺损	透明质酸	新骨形成增加和胶原蛋白沉积增加
WANG[69]	牙髓干细胞	SD 大鼠	股骨缺损	甲基丙烯酸酯 / 聚乙二醇水凝胶	愈伤组织和皮质骨更多，骨密度和骨体积分数增加
ZHANG[70]	牙髓干细胞	SD 大鼠	颅骨缺损	阳极氧化钛支架	更多的新骨、血管和胶原蛋白生成
LIU[75]	牙周韧带干细胞	SD 大鼠	正畸牙移动	无 (溶于生理盐水注射于正畸牙处)	抑制正畸牙移动的复发
SWANSON[76]	牙髓干细胞	C57BL/6 小鼠	颅骨缺损	PLGA 和 PEG 三嵌段共聚物微球	骨愈合加速，矿化骨体积增加
HAN[88]	牙髓干细胞	SD 大鼠	颅骨缺损	PLGA-PEG-PLGA 水凝胶微球	骨再生、血管形成能力增强

表注：PLGA 为聚乳酸－羟基乙酸共聚物，PEG 为聚乙二醇。



图注：牙源性间充质干细胞来源条件培养基中存在的外泌体可以通过超速离心的方法获得，其中含有的活性蛋白质和脂质以及 miRNA，可以促进成骨、抑制破骨，以及促进巨噬细胞向 M2 型极化，对骨修复发挥有利作用。

图 5 | 牙源性间充质干细胞来源外泌体对骨组织修复的作用机制



图注：牙源性间充质干细胞 (包括牙髓干细胞、脱落乳牙干细胞、根尖干细胞、牙周韧带干细胞和牙囊祖细胞等) 分泌的生物活性物质 (包括可溶因子和外泌体)，可以在多个方面加速骨缺损修复，包括调节炎症反应、促进血管新生、促进神经再支配以及促进成骨和抑制破骨。

图 6 | 牙源性间充质干细胞分泌的生物活性物质促进骨组织修复的示意图

子对骨组织再生有重要间接促进作用。值得一提的是，牙源性间充质干细胞起源于神经嵴，能够分泌高水平的神经营养因子 (如脑源性神经营养因子、神经生长因子、神经营养因子 3 等)，这些因子不仅在神经损伤修复中表现出色，还被发现能够促进成骨和骨修复。牙源性间充质干细胞衍生外泌体作为细胞间通讯的重要载体，也被证明含有促进成骨、血管生成和抗炎的因子。通过组织工程手段，将牙源性间充质干细胞衍生外泌体与生物材料结合，能够实现药物的控释和骨缺损的高效修复。

然而，目前的研究还存在一些有待进一步改进的地方。比如尽管牙源性间充质干细胞衍生外泌体存在多种优点，但也存在着诸多限制，例如与纯合成药物相比，确保批次间的一致性较难，细胞培养条件，包括细胞代数、细胞密度和产物获取的频率，都可能影响外泌体中有效成分的含量。因此，需要在实验室阶段探索出最适合的条件，并且设计出一系列的工艺以控制异质性并增加有效成分。另外，与其他具有生物活性的成分一样，外泌体必须在适当的条件下储存。有研究发现储存外泌体的条件可影响生物利用率 [96]。通常建议在 −80 ℃下储存，但此条件的储存成本高昂。为解决这一问题，有研究将外泌体进行冷冻干燥，或使用一些缓冲剂、抗氧化剂以增强外泌体的稳定性 [96]。外泌体的低产量也是限制其临床应用的原因之一，因此，当务之急是探索一种策略，在保持生物学特性的同时提高外泌体的产量。挤出是大量生产细胞外囊泡模拟物的一种潜在方法。挤出纳米囊泡是来源于活细胞的尺寸均匀的纳米囊泡，通过使用挤出装置让它们穿过聚碳酸酯滤膜而产生 [97]。有实验使用来自牙囊干细胞的挤出纳米囊泡，其产量比细胞外囊泡高出近 40 倍。体外实验表明，挤出纳米囊泡的促迁移、增殖与成骨潜力与细胞外囊泡相当。在大鼠牙周炎模型中，挤出纳米囊泡也表现出与细胞外囊泡相似的牙周再生潜力 [98]。因此，后续还可以基于现有研究成果，开发更高效的产出方式，优化治疗策略，以提高外泌体在骨再生治疗中的应用潜力。

此外，牙源性间充质干细胞条件培养基的功能可能也受到细胞来源的影响。一项研究发现，牙髓干细胞条件培养基中与成牙细胞分化、促炎和抗炎细胞因子相关的 23 种细胞因子的表达较高，而与增殖相关的 3 种细胞因子在根尖干细胞条件培养基和牙囊干细胞条件培养基较高，这提示不同来源条件培养基的功能可能存在一些差异[99]。年龄、疾病也可能对牙源性间充质干细胞条件培养基的成分造成影响。与老年受试者获得的牙髓干细胞相比，脱落乳牙干细胞和年轻牙髓干细胞的条件培养基中含有更多的生长因子和较低的促炎细胞因子水平[100]。在缺氧环境下，牙髓干细胞分泌的抗炎细胞因子如趋化因子 2、干扰素 γ 诱导蛋白 10 和转化生长因子 β 水平升高，干扰素 γ 和白细胞介素 4，6，10 的分泌减少，而炎症状态下的组织微环境常常处于缺氧状态，这说明病理环境也可能对牙源性间充质干细胞条件培养基的成分造成影响[101]。

另外，工程化细胞外囊泡也是一种有潜力的方向。工程化细胞外囊泡是经过生物工程技术处理的天然外泌体，载药效率、靶向能力和缓释能力显著提高[18]。工程化细胞外囊泡通常在大小或形状上与天然细胞外囊泡没有显著差异，但是内容物可因治疗需要而改变。例如，可以用化学或物理因素直接处理亲本细胞，改变细胞外囊泡内容物的成分，以更适应治疗疾病的需要；或者将某些细胞自身不能合成的药物通过基因工程和化学修饰封装在细胞外囊泡的内部或表面，以达到更好的治疗效果。 此外，工程化细胞外囊泡还可以与金属纳米颗粒和石墨烯等纳米材料结合，以提高药物递送效率，从而扩大了现有药物的应用范围。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前大部分综述仅从牙源性间充质干细胞在口腔疾病中的应用进行阐述，比如利用牙源性间充质干细胞的多向分化能力，将牙源性间充质干细胞诱导分化后直接应用于疾病模型中，如心血管疾病、肝病、糖尿病、眼科疾病、牙周病等[102]；或者牙源性间充质干细胞的分泌因子在全身各种疾病中的作用[103]，也有综述更关注于牙源性间充质干细胞的神经源性特性，总结牙源性间充质干细胞分泌组在神经系统疾病中的作用[104]，但间充质干细胞作用机制复杂，应用方面较多，通过旁分泌作用参与骨修复进展的具体机制论述尚不全面。文章就牙源性间充质干细胞通过旁分泌作用对成骨及骨缺损修复等方面的影响进行阐述，归纳总结牙源性间充质干细胞通过旁分泌作用治疗骨缺损相关疾病的作用及机制，并对这一新方向的优势及局限性进行评价，以便其他研究者能够迅速了解该领域。

3.3 综述的局限性 该综述主要阐述了牙源性间充质干细胞通过旁分泌作用对骨缺损修复的研究进展，但牙源性间充质干细胞条件培养基中包含了多种生长因子和细胞因子，这些因子之间的相互作用及对骨修复的功能影响复杂，尚无明确证据显示某种因子的突出作用。

现有研究结论是体外实验的结果，这往往不能完全反映体内复杂环境，因此其生理效应需要更多体内实验模型来验证。此外，尽管许多研究在实验室取得了显著进展，但将这些研究成果转化为临床应用仍面临诸多挑战，包括细胞培养标准化、长期安全性和有效性评估、分泌物提取的质与量等。当前研究中使用的疾病模型多为啮齿类动物，其骨修复机制可能与人类存在差异，因此需要更多适用于人类疾病模型的研究。

3.4 综述的重要意义 骨缺损带来的一系列个人和社会负担已成为困扰国际社会的公共卫生难题，以牙源性间充质干细胞分泌组为媒介的骨组织工程移植物为解决这一难题带来了新的希望。针对这一新技术，文章聚焦于以牙源性间充质干细胞通过旁分泌产生的各种生物活性物质，通过总结潜在治疗机制，同时总结了具有代表性的几种递送载体，对下一步牙源性间充质干细胞分泌组介导的骨修复过程具有指导意义。

作者贡献： 张钊伟、白明茹负责综述构思设计，陈欧子乐负责文章写作校对，张钊伟、陈欧子乐参与文献收集、分析总结，白明茹、汪成林负责项目指导。

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。

开放获取声明： 这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让： 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

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] BAKKAR M, LIU Y, FANG D, et al. A Simplified and Systematic Method to Isolate, Culture, and Characterize Multiple Types of Human Dental Stem Cells from a Single Tooth. Methods Mol Biol. 2017;1553:191-207.

[2] CHALISSERRY EP, NAM SY, PARK SH, et al. Therapeutic potential of dental stem cells. J Tissue Eng. 2017;8:2041731417702531.

[3] NAKAMURA S, YAMADA Y, KATAGIRI W, et al. Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. J Endod. 2009;35(11):1536-1542.

[4] LIU J, YU F, SUN Y, et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2015;33(3):627-638.

[5] YOUNG F, SLOAN A, SONG B. Dental pulp stem cells and their potential roles in central nervous system regeneration and repair. J Neurosci Res. 2013;91(11):1383-1393.

[6] YAMADA Y, NAKAMURA S, ITO K, et al. Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2013;31(3):572-580.

[7] KIM HJ, CHO YA, LEE YM, et al. PIN1 Suppresses the Hepatic Differentiation of Pulp Stem Cells via Wnt3a. J Dent Res. 2016;95(12):1415-1424.

[8] MEAD B, LOGAN A, BERRY M, et al. Concise Review: Dental Pulp Stem Cells: A Novel Cell Therapy for Retinal and Central Nervous System Repair. Stem Cells. 2017;35(1):61-67.

[9] MORTADA I, MORTADA R. Dental pulp stem cells and osteogenesis: an update. Cytotechnology. 2018;70(5):1479-1486.

[10] TABATABAEI FS, TORSHABI M. In vitro proliferation and osteogenic differentiation of endometrial stem cells and dental pulp stem cells. Cell Tissue Bank. 2017;18(2):239-247.
[11] LAINO G, D'AQUINO R, GRAZIANO A, et al. A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). J Bone Miner Res. 2005;20(8):1394-1402.
[12] MATHEUS HR, ÖZDEMIR ŞD, GUASTALDI FPS. Stem cell-based therapies for temporomandibular joint osteoarthritis and regeneration of cartilage/osteochondral defects: a systematic review of preclinical experiments. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30(9):1174-1185.
[13] EL MOSHY S, RADWAN IA, RADY D, et al. Dental Stem Cell-Derived Secretome/Conditioned Medium: The Future for Regenerative Therapeutic Applications. Stem Cells Int. 2020; 2020:7593402.
[14] BERMUDEZ MA, SENDON-LAGO J, EIRO N, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(2):983-992.
[15] TAN F, LI X, WANG Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):17.
[16] VIZOSO FJ, EIRO N, CID S, et al. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. Int J Mol Sci. 2017;18(9):1852.
[17] BASU J, LUDLOW JW. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(4):489-506.
[18] LIANG Y, DUAN L, LU J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery. Theranostics. 2021;11(7):3183-3195.
[19] 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.
[20] GRONTHOS S, BRAHIM J, LI W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res. 2002;81(8):531-535.
[21] TJALSMA H, ANTELMANN H, JONGBLOED JD, et al. Proteomics of protein secretion by Bacillus subtilis: separating the "secrets" of the secretome. Microbiol Mol Biol Rev. 2004; 68(2):207-233.
[22] AGRAWAL GK, JWA NS, LEBRUN MH, et al. Plant secretome: unlocking secrets of the secreted proteins. Proteomics. 2010; 10(4):799-827.
[23] SUGIMURA-WAKAYAMA Y, KATAGIRI W, OSUGI M, et al. Peripheral Nerve Regeneration by Secretomes of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth. Stem Cells Dev. 2015;24(22):2687-2699.
[24] LÖTVALL J, HILL AF, HOCHBERG F, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. J Extracell Vesicles. 2014;3:26913.
[25] YU S, ZHAO Y, MA Y, et al. Profiling the Secretome of Human Stem Cells from Dental Apical Papilla. Stem Cells Dev. 2016;25(6):499-508.
[26] MAKINO E, NAKAMURA N, MIYABE M, et al. Conditioned media from dental pulp stem cells improved diabetic polyneuropathy through anti-inflammatory, neuroprotective and angiogenic actions: Cell-free regenerative medicine for diabetic polyneuropathy. J Diabetes Investig. 2019;10(5):1199-1208.
[27] HIRAKI T, KUNIMATSU R, NAKAJIMA K, et al. Stem cell-derived conditioned media from human exfoliated deciduous teeth promote bone regeneration. Oral Dis. 2020;26(2):381-390.
[28] DANESHMANDI L, SHAH S, JAFARI T, et al. Emergence of the Stem Cell Secretome in Regenerative Engineering. Trends Biotechnol. 2020;38(12):1373-1384.
[29] WELSH JA, GOBERDHAN DCI, O'DRISCOLL L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. J Extracell Vesicles. 2024;13(2):e12404.
[30] XIA L, KANO F, HASHIMOTO N, et al. Conditioned Medium From Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Alleviates Mouse Osteoarthritis by Inducing sFRP1-Expressing M2 Macrophages. Stem Cells Transl Med. 2024;13(4):399-413.
[31] BAR JK, LIS-NAWARA A, KOWALCZYK T, et al. Osteogenic Potential of Human Dental Pulp Stem Cells (hDPSCs) Growing on Poly L-Lactide-Co-Caprolactone and Hyaluronic Acid (HYAFF-11TM) Scaffolds. Int J Mol Sci. 2023;24(23):16747.
[32] KOH B, AB RAHMAN FH, MATLAN NA, et al. Potential role of dental pulp stem cells conditioned medium for odontoblastic differentiation. Biol Res. 2022;55(1):11.
[33] KUNIMATSU R, HIRAKI T, RIKITAKE K, et al. Effects of Human Deciduous Dental Pulp-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Conditioned Medium on the Metabolism of HUVECs, Osteoblasts, and BMSCs. Cells. 2022; 11(20):3222.
[34] KAMINOGO K, YAMAGUCHI S, CHEN H, et al. Preventive Effects of Dental Pulp Stem Cell-conditioned Media on Anti-RANKL Antibody-Related Osteonecrosis of the Jaw. Calcif Tissue Int. 2024;115(2):185-195.
[35] NOVELLO S, TRICOT-DOLEUX S, NOVELLA A, et al. Influence of Periodontal Ligament Stem Cell-Derived Conditioned Medium on Osteoblasts. Pharmaceutics. 2022;14(4):729.
[36] KANJI S, SARKAR R, PRAMANIK A, et al. Dental pulp-derived stem cells inhibit osteoclast differentiation by secreting osteoprotegerin and deactivating AKT signalling in myeloid cells. J Cell Mol Med. 2021;25(5):2390-2403.
[37] ISHIKAWA J, TAKAHASHI N, MATSUMOTO T, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental rheumatoid arthritis. Bone. 2016;83:210-219.
[38] MORI H, HAMAMURA K, YO S, et al. Conditioned medium from rat dental pulp reduces the number of osteoclasts via attenuation of adhesiveness in osteoclast precursors. J Oral Sci. 2018;60(3): 352-359.
[39] CHOUAIB B, COLLART-DUTILLEUL PY, BLANC-SYLVESTRE N, et al. Identification of secreted factors in dental pulp cell-conditioned medium optimized for neuronal growth. Neurochem Int. 2021;144:104961.
[40] TARKKA T, SIPOLA A, JÄMSÄ T, et al. Adenoviral VEGF-A gene transfer induces angiogenesis and promotes bone formation in healing osseous tissues. J Gene Med. 2003;5(7): 560-566.
[41] KUSHIRO H, TAKAHASHI H, TANAKA A. Effects of the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw by local administration of a dental pulp stem cell-conditioned medium to the rat tooth extraction socket. Odontology. 2021;109(4):836-844.
[42] BUSS LF, DE MARTIN GS, MARTINEZ EF, et al. Conditioned Media from Human Pulp Stem Cell Cultures Improve Bone Regeneration in Rat Calvarial Critical-Size Defects. J Funct Biomater. 2023;14(8):396.
[43] BURGER MG, GROSSO A, BRIQUEZ PS, et al. Robust coupling of angiogenesis and osteogenesis by VEGF-decorated matrices for bone regeneration. Acta Biomater. 2022; 149:111-125.
[44] PENG H, WRIGHT V, USAS A, et al. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. J Clin Invest. 2002; 110(6):751-759.

[45] ZHANG R, LIU Y, QI Y, et al. Self-assembled peptide hydrogel scaffolds with VEGF and BMP-2 enhanced in vitro angiogenesis and osteogenesis. Oral Dis. 2022;28(3):723-733.
[46] IDA-YONEMOCHI H, YAMADA Y, YOSHIKAWA H, et al. Locally Produced BDNF Promotes Sclerotic Change in Alveolar Bone after Nerve Injury. PLoS One. 2017;12(1):e0169201.
[47] LIU Q, LEI L, YU T, et al. Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor on the Neurogenesis and Osteogenesis in Bone Engineering. Tissue Eng Part A. 2018;24(15-16):1283-1292.
[48] YAMASHIRO T, FUKUNAGA T, YAMASHITA K, et al. Gene and protein expression of brain-derived neurotrophic factor and TrkB in bone and cartilage. Bone. 2001;28(4):404-409.
[49] LI Z, MEYERS CA, CHANG L, et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves. J Clin Invest. 2019;129(12):5137-5150.
[50] SU YW, CHIM SM, ZHOU L, et al. Osteoblast derived-neurotrophin-3 induces cartilage removal proteases and osteoclast-mediated function at injured growth plate in rats. Bone. 2018;116:232-247.
[51] 谢斌 , 常睿 . 神经营养因子 -3 干预对骨髓间充质干细胞成骨分化及细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 海南医学院学报 ,2018,24(16):1463-1466.
[52] SU YW, CHUNG R, RUAN CS, et al. Neurotrophin-3 Induces BMP-2 and VEGF Activities and Promotes the Bony Repair of Injured Growth Plate Cartilage and Bone in Rats. J Bone Miner Res. 2016;31(6):1258-1274.
[53] MEAD B, LOGAN A, BERRY M, et al. Paracrine-mediated neuroprotection and neuritogenesis of axotomised retinal ganglion cells by human dental pulp stem cells: comparison with human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. PLoS One. 2014;9(10):e109305.
[54] AHMED MN, SHI D, DAILEY MT, et al. Dental Pulp Cell Sheets Enhance Facial Nerve Regeneration via Local Neurotrophic Factor Delivery. Tissue Eng Part A. 2021;27(17-18):1128-1139.
[55] SULTAN N, AMIN LE, ZAHER AR, et al. Neurotrophic effects of dental pulp stem cells on trigeminal neuronal cells. Sci Rep. 2020;10(1):19694.
[56] CHEN TF, CHEN KW, CHIEN Y, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Factors Alleviate Subarachnoid Hemorrhage-Induced Neuroinflammation and Ischemic Neurological Deficits. Int J Mol Sci. 2019;20(15):3747.
[57] CLAES L, RECKNAGEL S, IGNATIUS A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(3):133-143.
[58] BOUSNAKI M, BAKOPOULOU A, PICH A, et al. Mapping the Secretome of Dental Pulp Stem Cells Under Variable Microenvironmental Conditions. Stem Cell Rev Rep. 2022;18(4):1372-1407.
[59] MATSUMURA-KAWASHIMA M, OGATA K, MORIYAMA M, et al. Secreted factors from dental pulp stem cells improve Sjögren's syndrome via regulatory T cell-mediated immunosuppression. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):182.
[60] OGATA K, MATSUMURA-KAWASHIMA M, MORIYAMA M, et al. Dental pulp-derived stem cell-conditioned media attenuates secondary Sjögren's syndrome via suppression of inflammatory cytokines in the submandibular glands. Regen Ther. 2021;16:73-80.
[61] MAEDA A, KIKUIRI T, YOSHIMURA Y, et al. Bone resorption improvement by conditioned medium of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in ovariectomized mice. Exp Ther Med. 2022;23(4):299.
[62] KAPINAS K, KESSLER CB, DELANY AM. miR-29 suppression of osteonectin in osteoblasts: regulation during differentiation and by canonical Wnt signaling. J Cell Biochem. 2009;108(1):216-224.
[63] HUPKES M, SOTOCA AM, HENDRIKS JM, et al. MicroRNA miR-378 promotes BMP2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. BMC Mol Biol. 2014;15:1.
[64] LI H, FAN J, FAN L, et al. MiRNA-10b Reciprocally Stimulates Osteogenesis and Inhibits Adipogenesis Partly through the TGF-β/SMAD2 Signaling Pathway. Aging Dis. 2018;9(6):1058-1073.
[65] LEE AE, CHOI JG, SHI SH, et al. DPSC-Derived Extracellular Vesicles Promote Rat Jawbone Regeneration. J Dent Res. 2023;102(3):313-321.
[66] FU Y, CUI S, ZHOU Y, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Exosomes Alleviate Mice Knee Osteoarthritis by Inhibiting TRPV4-Mediated Osteoclast Activation. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4926.
[67] WEI J, SONG Y, DU Z, et al. Exosomes derived from human exfoliated deciduous teeth ameliorate adult bone loss in mice through promoting osteogenesis. J Mol Histol. 2020;51(4):455-466.
[68] GUO J, ZHOU F, LIU Z, et al. Exosome-shuttled mitochondrial transcription factor A mRNA promotes the osteogenesis of dental pulp stem cells through mitochondrial oxidative phosphorylation activation. Cell Prolif. 2022;55(12):e13324.
[69] WANG L, WEI X, HE X, et al. Osteoinductive Dental Pulp Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Loaded Multifunctional Hydrogel for Bone Regeneration. ACS Nano. 2024;18(12):8777-8797.
[70] ZHANG S, WANG S, CHEN J, et al. Human dental pulp stem cell-derived exosomes decorated titanium scaffolds for promoting bone regeneration. Colloids Surf B Biointerfaces. 2024;235:113775.
[71] QU F, ZHANG YF, WANG YY, et al. Cyclic stretch-induced exosomes from periodontal ligament cells promote osteoblasts osteogenic differentiation via the miR-181d-5p/TNF signaling pathway. Arch Oral Biol. 2024;157:105843.
[72] XIE L, GUAN Z, ZHANG M, et al. Exosomal circLPAR1 Promoted Osteogenic Differentiation of Homotypic Dental Pulp Stem Cells by Competitively Binding to hsa-miR-31. Biomed Res Int. 2020;2020:6319395.
[73] LU J, YU N, LIU Q, et al. Periodontal Ligament Stem Cell Exosomes Key to Regulate Periodontal Regeneration by miR-31-5p in Mice Model. Int J Nanomedicine. 2023;18:5327-5342.
[74] WANG M, LI J, YE Y, et al. SHED-derived exosomes improve the repair capacity and osteogenesis potential of hPDLCs. Oral Dis. 2023;29(4):1692-1705.
[75] LIU X, MUHAMMED FK, LIU Y. Simvastatin encapsulated in exosomes can enhance its inhibition of relapse after orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2022;162(6):881-889.
[76] SWANSON WB, ZHANG Z, XIU K, et al. Scaffolds with controlled release of pro-mineralization exosomes to promote craniofacial bone healing without cell transplantation. Acta Biomater. 2020;118:215-232.
[77] SWANSON WB, GONG T, ZHANG Z, et al. Controlled release of odontogenic exosomes from a biodegradable vehicle mediates dentinogenesis as a novel biomimetic pulp capping therapy. J Control Release. 2020;324:679-694.

[78] LIU F, WANG X, XU J, et al. Preliminary study on the mechanism by which exosomes derived from human exfoliated deciduous teeth improve the proliferation and osteogenic inhibitory effect of glucocorticoid-induced BMSCs. Gene. 2024;923:148575.
[79] GANESH V, SEOL D, GOMEZ-CONTRERAS PC, et al. Exosome-Based Cell Homing and Angiogenic Differentiation for Dental Pulp Regeneration. Int J Mol Sci. 2022;24(1):466.
[80] GOLOCHEIKINE A, TIRIVEEDHI V, ANGASWAMY N, et al. Cooperative signaling for angiogenesis and neovascularization by VEGF and HGF following islet transplantation. Transplantation. 2010;90(7):725-731.
[81] MADONNA R, CEVIK C, NASSER M, et al. Hepatocyte growth factor: molecular biomarker and player in cardioprotection and cardiovascular regeneration. Thromb Haemost. 2012;107(4):656-661.
[82] PARK JS, KIM D, HONG HS. Priming with a Combination of FGF2 and HGF Restores the Impaired Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. Cells. 2022;11(13): 2042.
[83] QIN Q, LEE S, PATEL N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration. Exp Mol Med. 2022;54(11):1844-1849.
[84] HU K, OLSEN BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. J Clin Invest. 2016;126(2):509-526.
[85] PARK JS, KIM DY, HONG HS. FGF2/HGF priming facilitates adipose-derived stem cell-mediated bone formation in osteoporotic defects. Heliyon. 2024;10(2):e24554.
[86] HUANG X, QIU W, PAN Y, et al. Exosomes from LPS-Stimulated hDPSCs Activated the Angiogenic Potential of HUVECs In Vitro. Stem Cells Int. 2021;2021:6685307.
[87] GAO Y, YUAN Z, YUAN X, et al. Bioinspired porous microspheres for sustained hypoxic exosomes release and vascularized bone regeneration. Bioact Mater. 2022;14:377-388.
[88] HAN S, YANG H, NI X, et al. Programmed release of vascular endothelial growth factor and exosome from injectable chitosan nanofibrous microsphere-based PLGA-PEG-PLGA hydrogel for enhanced bone regeneration. Int J Biol Macromol. 2023; 253(Pt 1):126721.
[89] BRUNELLO G, ZANOTTI F, TRENTINI M, et al. Exosomes Derived from Dental Pulp Stem Cells Show Different Angiogenic and Osteogenic Properties in Relation to the Age of the Donor. Pharmaceutics. 2022;14(5):908.
[90] ZHA Y, LI Y, LIN T, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects. Theranostics. 2021;11(1):397-409.
[91] QIAO X, TANG J, DOU L, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Exosomes Regulate Anti-Inflammatory and Osteogenesis in Periodontal Ligament Stem Cells and Promote the Repair of Experimental Periodontitis in Rats. Int J Nanomedicine. 2023;18:4683-4703.
[92] YU Y, LI X, YING Q, et al. Synergistic Effects of Shed-Derived Exosomes, Cu2+, and an Injectable Hyaluronic Acid Hydrogel on Antibacterial, Anti-inflammatory, and Osteogenic Activity for Periodontal Bone Regeneration. ACS Appl Mater Interfaces. 2024;16(26):33053-33069.
[93] BAI X, WANG Y, MA X, et al. Periodontal ligament cells-derived exosomes promote osteoclast differentiation via modulating macrophage polarization. Sci Rep. 2024; 14(1):1465.
[94] ZHAO M, MA Q, ZHAO Z, et al. Periodontal ligament fibroblast-derived exosomes induced by compressive force promote macrophage M1 polarization via Yes-associated protein. Arch Oral Biol. 2021;132:105263.
[95] 戴振宁 , 郑蔚晗 , 利时雨 . 核因子 κB 受体活化因子配体和肿瘤坏死因子 α 经炎性牙周膜干细胞外泌体促进破骨细胞分化 [J]. 华西口腔医学杂志 ,2022,40(4):377-385.
[96] WU JY, LI YJ, HU XB, et al. Preservation of small extracellular vesicles for functional analysis and therapeutic applications: a comparative evaluation of storage conditions. Drug Deliv. 2021;28(1):162-170.
[97] CUI Y, LI Z, GUO Y, et al. Bioinspired Nanovesicles Convert the Skeletal Endothelium-Associated Secretory Phenotype to Treat Osteoporosis. ACS Nano. 2022;16(7):11076-11091.
[98] LIANG L, WANG L, LIAO Z, et al. High-yield nanovesicles extruded from dental follicle stem cells promote the regeneration of periodontal tissues as an alternative of exosomes. J Clin Periodontol. 2024;51(10):1395-1407.
[99] JOO KH, SONG JS, KIM S, et al. Cytokine Expression of Stem Cells Originating from the Apical Complex and Coronal Pulp of Immature Teeth. J Endod. 2018;44(1):87-92.e1.
[100] BHANDI S, AL KHATANI A, ABDULAZIZ SUMAYLI H, et al. Comparative analysis of cytokines and growth factors in the conditioned media of stem cells from the pulp of deciduous, young, and old permanent tooth. Saudi J Biol Sci. 2021;28(6):3559-3565.
[101] BHANDI S, AL KAHTANI A, MASHYAKHY M, et al. Modulation of the Dental Pulp Stem Cell Secretory Profile by Hypoxia Induction Using Cobalt Chloride. J Pers Med. 2021;11(4):247.
[102] YAMADA Y, NAKAMURA-YAMADA S, KUSANO K, et al. Clinical Potential and Current Progress of Dental Pulp Stem Cells for Various Systemic Diseases in Regenerative Medicine: A Concise Review. Int J Mol Sci. 2019;20(5):1132.
[103] OGATA K, MORIYAMA M, MATSUMURA-KAWASHIMA M, et al. The Therapeutic Potential of Secreted Factors from Dental Pulp Stem Cells for Various Diseases. Biomedicines. 2022;10(5):1049.
[104] GUGLIANDOLO A, MAZZON E. Dental Mesenchymal Stem Cell Secretome: An Intriguing Approach for Neuroprotection and Neuroregeneration. Int J Mol Sci. 2021; 23(1):456.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)