

# 人牙髓干细胞与骨髓间充质干细胞基因表达谱分析

高小丽，王左敏，程茜（首都医科大学附属北京朝阳医院口腔科，北京 100024）

**【摘要】目的** 探究牙髓干细胞（dental pulp stem cells, DPSCs）作为组织工程种子细胞的分子遗传学优势和临床应用潜能。**方法** 从基因表达综合数据库（Gene Expression Onibus, GEO）中下载包含 DPSCs 与骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs）的基因表达微阵列数据集 GSE217636。使用 R 软件中的“limma”包筛选 DPSCs 与 BM-MSCs 的差异表达基因；对 DPSCs 高表达差异基因进行基因本体论（Gene Ontology, GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）途径富集分析；建立蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络，筛选关键差异基因；最后结合文献筛选 DPSCs 表达谱中归一化值大于 4 的各组织细胞特征性 mRNA。**结果** 与 BM-MSCs 相比，DPSCs 显著高表达肺部发育相关基因膜金属内肽酶（membrane metallo endopeptidase, MME）以及抗氧化相关的基因硫氧还蛋白（thioredoxin, TXN）；DPSCs 高表达差异基因的功能主要富集在细胞增殖以及蛋白质、脂质、核酸代谢上。**结论** DPSCs 与 BM-MSCs 相比在分子遗传学上存在优势，DPSCs 可能是潜在的组织工程理想种子细胞。

**【关键词】** 牙髓干细胞；骨髓间充质干细胞；基因表达谱

## Analysis of gene expression profiles of human dental pulp stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells

Gao Xiaoli, Wang Zuomin, Chen Qian (Department of Stomatology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100024, China)

Corresponding author: Chen Qian, E-mail: chengqianyy@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the molecular genetic advantages and clinical application potential of dental pulp stem cell (DPSCs) as tissue engineering seed cells. **Methods** Download DPSCs and Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) from GEO database gene expression microarray dataset GSE217636 of BM-MSCs. The differentially expressed genes of DPSCs and BM-MSCs were screened using the “limma” package in R software. The high-expression differential genes of DPSCs were analyzed through Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) approaches. The Protein-protein interaction (PPI) network was established to screen key differential genes. Finally, according to the literature, the characteristic mRNA of each tissue with normalized value greater than 4 in the expression profile of DPSCs was screened. **Results** Compared with BM-MSCs, DPSCs significantly expressed Membrane metallo endopeptidase (MME) which was related to lung development and Thioredoxin (TXN) which was related to antioxidant. The functions of highly expressed differential genes in DPSCs are mainly concentrated in cell proliferation and metabolism of proteins, lipids and nucleic acids. **Conclusions** DPSCs have molecular genetic advantages over BM-MSCs, and DPSCs may be potential seed cells for tissue engineering.

**【Key words】** Dental pulp stem cells; Bone marrow mesenchymal stem cells; Gene expression profile

**Fund Program:** The Golden Seed Research Fund of Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University (CYJZ202319); Beijing Natural Science Foundation Haidian Original Innovation Joint Fund (L232104)

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的未分化细胞，不同组织来源的干细胞其免疫表型和形态学没有明显差异，但其增殖能力和分化潜能有所不同。2000 年，Gronthos 等<sup>[1]</sup>采用酶消化法成功分离出牙髓干细胞（dental pulp stem cells, DPSCs），相对于传统骨髓间充质干细胞

（bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs），DPSCs 具有更强的增殖活力，可在体外长期低温储存，不丧失其多向分化潜能，且来源广泛、易培养、无道德伦理学问题。近年来，利用 MSCs 作为递送载体的细胞疗法已被应用于治疗糖尿病<sup>[2]</sup>、神经疾病<sup>[3]</sup>、肺部疾病<sup>[4]</sup>以及骨和软骨

基金项目：首都医科大学附属北京朝阳医院金种子科研基金（CYJZ202319）；北京市自然科学基金海淀原始创新联合基金（L232104）

通信作者：程茜 E-mail: chengqianyy@163.com

疾病<sup>[5]</sup>等。

基因芯片是近几年兴起的一项高新技术，与传统方法一次只能研究某个基因的表达情况不同，利用基因芯片高通量的特性，可以在很短时间内同时观测成千上万个基因在不同状态下的表达水平（基因表达谱），通过对数据进行筛选和聚类，发现基因表达谱与功能之间可能存在的联系，大大提高对相关基因研究的效率。

本研究拟采用基因表达综合数据库（gene expression omnibus, GEO）中的 DPSCs 与 BM-MSCs 的基因表达谱比较二者在基因水平上的差异，利用生物信息学技术分析差异基因表达、功能富集，并结合文献报道探究 DPSCs 中多组织细胞系特征性 mRNA 的表达，探讨 DPSCs 作为组织工程种子细胞的分子遗传学优势。

## 1 资料与方法

### 1.1 微阵列数据下载与处理

从 GEO 数据库（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>）中以“牙髓干细胞”“骨髓间充质干细胞”为关键词，筛选并下载基于 GPL6244 平台（Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array）的数据集 GSE217636，其包含了健康男性受试者的牙髓干细胞与骨髓间充质干细胞基因表达谱。将下载的数据集依据平台提供的注释文件进行注释。为了尽量降低技术上的可变性，使用 R 语言中的“normalizeBetweenArrays”函数对原始表达矩阵进行了规一化处理，最终得到了标准化的基因表达矩阵文件。

### 1.2 主成分分析

主成分分析是一种对数据进行旋转变换的统计学方法，它可以在一个较低维度的子空间中尽可能地表示原有数据的性质<sup>[6]</sup>。为了评估不同干细胞基因表达谱的差异，本研究将基因表达矩阵文件上传在线分析软件“悟空”平台（<https://www.omicsolution.com/wkomics/main/>）进行主成分分析。

### 1.3 差异基因的筛选

R 语言中的“limma”软件包可用于差异基因的筛选<sup>[7]</sup>。利用 limma 包中的“lmFit”函数筛选 DPSCs 与 BM-MSCs 中差异表达的 mRNA。为降低假阳性率，采用 Benjamini-Hochberg 法对 P 值进

行校正，基因表达的差异倍数用差异倍数（Fold-change, FC）来表示。本研究设定的差异基因的筛选标准为：校正后 P 值  $<0.05$  且  $|\log FC| \geq 2$ 。“ggplot2”和“pheatmap”软件包用于绘制出差异常基因的火山图和热图。

### 1.4 差异基因富集分析

目前常用的基因功能分析数据库有基因本体论（Gene Ontology, GO）数据库和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）数据库<sup>[8-9]</sup>。其中 GO 富集分析是从 3 个层面描述基因的生物过程（biological process, BP）、分子功能（molecular function, MF）和细胞组分（cellular component, CC）；KEGG 通路富集分析常常应用于差异表达基因的功能注释，了解差异表达基因的相关功能与作用通路。利用 R 语言中的“clusterProfiler”软件包分别对筛选出的 DPSCs 高表达差异基因进行 GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析。分析结果以条形图和气泡图的方式展示。以校正后的 P 值  $<0.05$  为阈值。

### 1.5 蛋白与蛋白互作网络构建与关键基因筛选

将前 100 位差异表达基因上传至 STRING 数据库（<https://string-db.org/>）建立蛋白与蛋白互作（protein-protein interaction, PPI）网络。然后将结果导入 Cytoscape v. 3.8.2 可视化，节点代表不同蛋白，边代表不同蛋白之间的相互关系网络。最后通过 CytoHubba 插件计算每个蛋白质节点的连接度并按照降序排列，以排序前 10 的基因作为 DPSCs 区别 BM-MSCs 的关键基因。

### 1.6 多组织细胞特征性 mRNA 的表达

结合文献探索 DPSCs 中多组织细胞（骨组织、肌肉组织、神经组织、造血支持基质、上皮）中特征性 mRNA 的表达<sup>[10-12]</sup>，纳入标准为基因的归一化值  $>4$ 。

### 1.7 qRT-PCR 验证关键差异基因

DPSCs 与 BM-MSCs 的来源及培养方法如前所述<sup>[13]</sup>。使用动物 RNA 抽提试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司）提取总 RNA，通过 HiScript II RT SuperMixforqPCR (+ gDNA wiper)（南京诺唯赞生物科技股份有限公司）将总 RNA 反转录成 cDNA，使用 7500 荧光定量 PCR 仪（美

国 Applied Biosystems 公司) 进行 qRT-PCR。引物序列如下: GAPDH, 5'-AGAAGGTGGT-GAACGAGCATT-3' (正向), 5'-CGAAGGTG-GAAGAGTGGAGTTG-3' (反向); MME, 5'-AGAAGAACACAGCGATGGACTCC-3' (正向), 5'-CATAGAGTGCATTCATTGTCACA-3' (反向); TXN, 5'-GTGAAGCAGATCGAGAG-CAAG-3' (正向), 5'-CGTGGCTGAGAAGT-CAACTACTA-3' (反向)。

## 2 结果

### 2.1 主成分分析结果

首先为了评估干细胞类型之间差异, 进行了主成分分析。如图 1 所示, 可以看出两种干细胞明显分开, 每种干细胞的 4 个独立样本聚集在一起, BM-MSCs 的样本之间差距更小 (红色圆形平面), 而 DPSCs 的样本之间则更发散 (蓝色平面)。

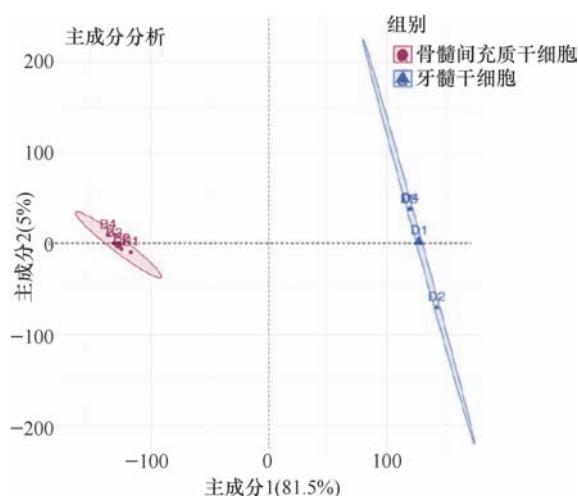


图 1 通过主成分分析分析不同干细胞类型之间的差异

注: B1, B2, B3, B4 为 4 个骨髓间充质干细胞样本; D1, D2, D3, D4 为 4 个骨髓间充质干细胞样本。

### 2.2 差异与重叠基因

韦恩图展示了 BM-MSCs 与 DPSCs 的重叠与差异基因 (图 2), 结果可以看出 2 种干细胞均表达的基因数为 14 932, 占所有注释基因的 74.7%。此外, 在所有注释基因中, DPSCs 特有表达的基因有 2 417 个; BM-MSCs 特有表达基因有 362 个。

### 2.3 关键差异基因筛选

将  $|\log FC| \geq 2$ , 调整  $P < 0.05$  作为差异基因的筛选条件。DPSCs 与 BM-MSCs 之间共有 1 993 个差异表达的基因, 其中 DPSCs 高表达的基因有

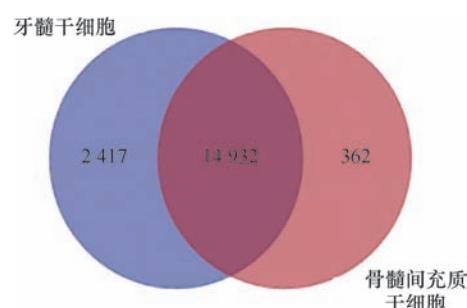


图 2 DPSCs 与 BM-MSCs 基因表达的差异和重叠

注: 紫色区域为牙髓干细胞特有表达的基因数, 粉色区域为骨髓间充质干细胞特有表达基因数, 中间暗红色区域为 2 种干细胞均表达的基因数。

1 993 个, BM-MSCs 高表达的基因有 63 个。火山图及热图如图 3 及图 4 所示。表 1 展示了 DPSCs 与 BM-MSCs 差异表达前 19 位基因, 包括 MME、SNORD28、SNORD13、TXN、SNORD41、B2M、IL1R1、HSP90AA1、SNORD13P3、SNORD76、SNORD33、C1S、TNFRSF11B、LPAR1、SNORD44、GLIPR1、RPS24、SNORD5、SNORD116-14。

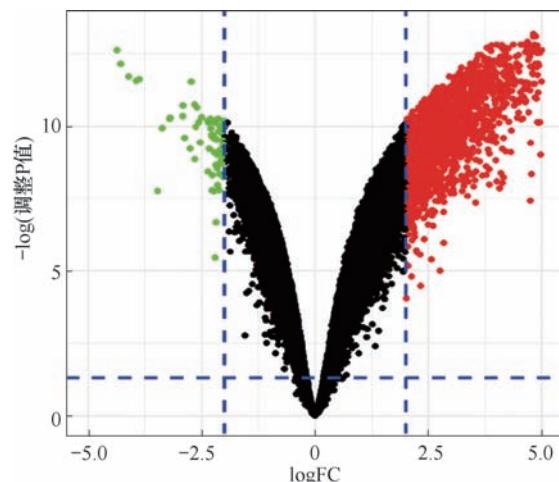


图 3 DPSCs 与 BM-MSCs 差异基因火山图

注: 红点为牙髓干细胞高表达基因, 绿点为骨髓间充质干细胞高表达基因。

### 2.4 差异表达基因的 GO 功能富集分析

利用 R 语言中的 cluster Profiler 包, 从分子功能、细胞组成、生物过程 3 个方面对 DPSCs 高表达差异表达基因进行富集分析。GO 富集结果表明, 差异基因在生物过程方面主要富集在核糖体生物合成、核糖核蛋白复合物生物合成、rRNA 合成、rRNA 代谢过程、细胞质翻译; 在细胞组成方面主要富集在核糖体亚基、核糖体、焦点黏附、细胞基质连接、胞质核糖体; 在分子功能方面主

要富集在核糖体的结构成分、钙黏蛋白结合、未折叠蛋白结合、蛋白质折叠伴侣(图5)。

## 2.5 差异表达基因的KEGG富集分析

对DPSCs高表达的差异基因进行KEGG富集

分析,结果发现DPSCs高表达的差异基因主要富集在核糖体,铁死亡,内质网蛋白质加工,脂肪酸代谢,溶酶体,不饱和脂肪酸的生物合成,类固醇生物合成,其他聚糖降解等通路(图6)。

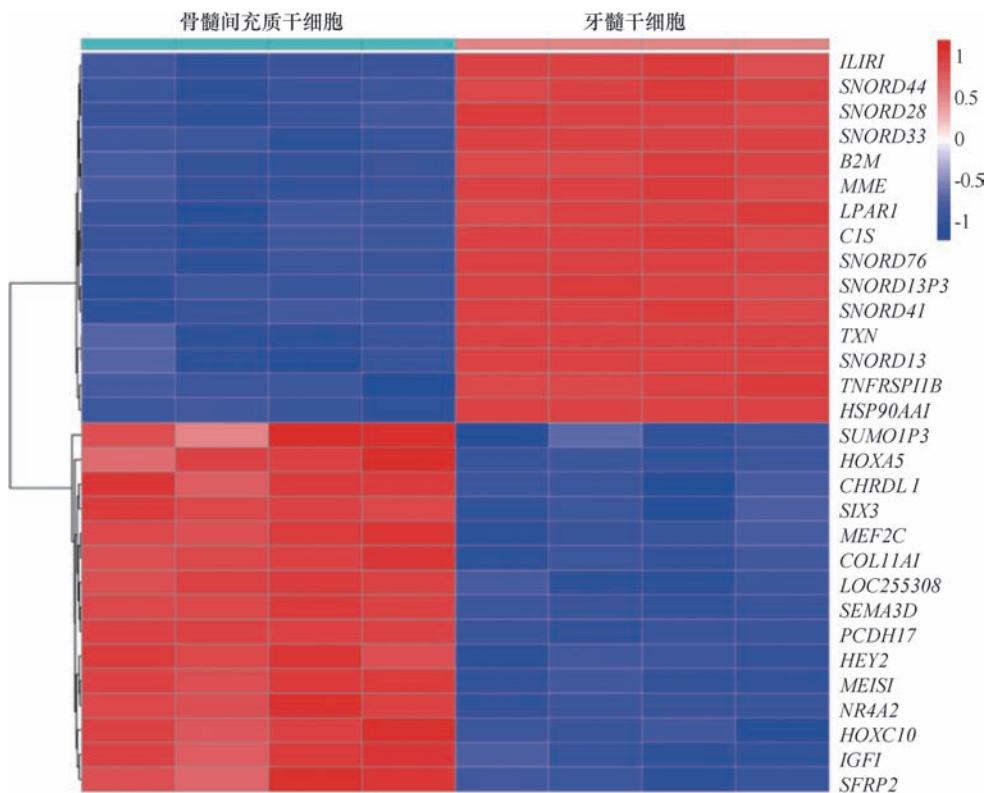


图4 DPSCs与BM-MSCs差异基因热图

表1 DPSCs与BM-MSCs差异表达前19位基因

基因名	log FC	P值	调整P值
MME	7.22	6.22E-16	1.99E-13
SNORD28	7.13	2.16E-17	6.15E-14
SNORD13	7.13	7.98E-14	5.17E-12
TXN	6.92	1.15E-13	6.58E-12
SNORD41	6.89	5.15E-17	6.43E-14
B2M	6.88	4.27E-16	1.63E-13
IL1R1	6.77	1.33E-16	9.54E-14
HSP90AA1	6.65	1.42E-16	9.54E-14
SNORD13P3	6.63	2.13E-17	6.15E-14
SNORD76	6.44	1.53E-17	6.15E-14
SNORD33	6.38	1.40E-16	9.54E-14
C1S	6.35	2.02E-16	1.19E-13
TNFRSF11B	6.35	1.69E-13	8.89E-12
LPAR1	6.31	8.81E-16	2.39E-13
SNORD44	6.17	1.43E-16	9.54E-14
GLIPR1	6.16	5.86E-17	6.51E-14
RPS24	6.03	3.38E-14	2.85E-12
SNORD5	6.02	3.16E-17	6.43E-14
SNORD116-14	6.00	3.99E-15	6.59E-13

## 2.6 蛋白质互作网络

从STRING数据库下载了由前100位差异基因编码蛋白组成的PPI网络,包括61个节点和

121条边。经Cytoscape软件进行可视化分析,结果如图7所示,均为DPSCs高表达基因。利用CytoHubba插件得到排序前十的关键差异基因编

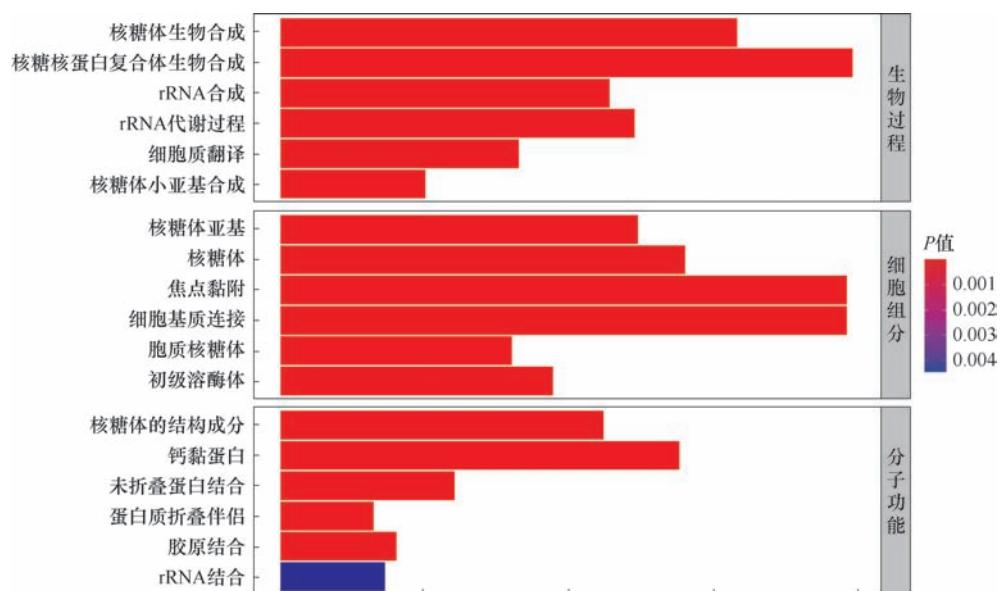


图 5 DPSCs 高表达差异基因的 GO 功能富集分析图

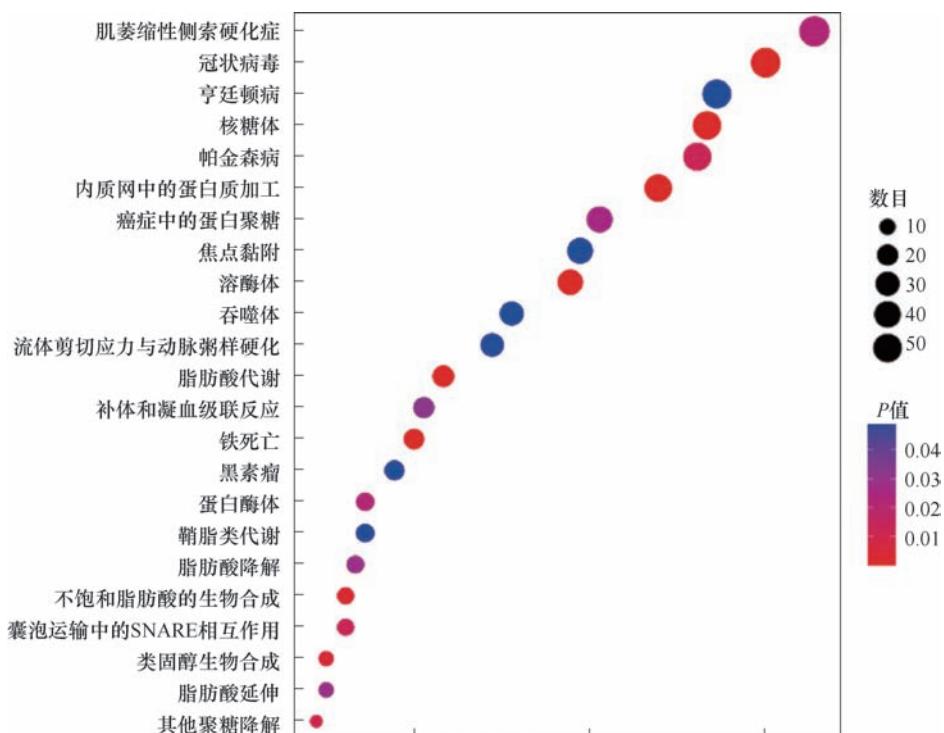


图 6 DPSCs 高表达差异基因的 KEGG 富集分析图

码蛋白为：HSP90AA1、ANXA5、CANX、CD9、TFRC、TXN、PDIA6、NT5E、CD59、B2M（图 8）。

## 2.7 牙髓干细胞表达的各类组织细胞的特征性基因

根据文献筛选 DPSCs 基因表达谱中多种类型组织细胞特征性 mRNA 的表达<sup>[10-12]</sup>，结果发现 DPSCs 表达多种类型组织细胞的特征性 mRNA，包括骨组织、肌肉组织、神经组织、造血支持基质、上

皮或内皮（表 2）。

## 2.8 qRT-PCR 验证关键差异基因

对膜金属内肽酶（membrane metallo endopeptidase, MME）以及硫氧还蛋白（thioredoxin, TXN）进行 qRT-PCR 实验验证，结果显示，牙髓干细胞中 MME 和 TXN 的 mRNA 表达量均显著高于骨髓间充质干细胞 ( $P < 0.05$ )（图 9）。

表 2 牙髓干细胞表达的各类组织细胞的代表性基因

组织	基因	基因功能
骨	SPARC	该基因编码的蛋白质是骨中胶原蛋白钙化所必需的，同时也参与细胞外基质合成、促进细胞形变
	COL5A2	该基因编码的V型胶原蛋白存在于含有I型胶原蛋白的组织中，可以调节异形纤维的组装
	COL1A2	该基因编码的胶原蛋白存在于大多数结缔组织中，在骨骼、角膜、真皮和肌腱中含量丰富
	BMP6	广泛调节铁稳态、脂肪、骨骼发育、排卵等生物过程
肌肉	ACTA1	该基因编码的产物属于肌动蛋白家族，是一种高度保守的蛋白质，在细胞的运动、结构和完整性中发挥作用
	LMOD1	该基因在甲状腺、眼肌、骨骼肌和卵巢中表达量最高
	ATP2A2	该基因编码一种位于骨骼肌肌浆的SERCA Ca (2+) -ATP酶
	MYH9	该基因编码一种常规的非肌肉肌球蛋白
	CD81	该基因编码蛋白是一种细胞表面糖蛋白，能促进肌肉细胞融合，并支持肌管的维护
	TAGLN	该基因编码一种肌动蛋白结合蛋白，属于钙调节蛋白家族
造血	MIF	该基因编码一种参与细胞免疫、免疫调节与炎症的因子
	FBLN1	Fibulin 1 是一种分泌的糖蛋白，与纤维细胞外基质结合
	CSF3R	该基因编码的蛋白质是集落刺激因子3的受体，是一种控制粒细胞产生、分化和功能的细胞因子
	COL6A3	该基因编码IV型胶原蛋白的α3链
神经	CD36	该基因编码的蛋白质是血小板表面的第四个主要糖蛋白，在血小板和各种细胞系中作为血栓反应蛋白的受体
	BDNF	该基因编码的蛋白质与其同源受体结合促进了成人大脑中神经元的存活
	CHRN1	该基因编码乙酰胆碱受体的β亚基
	CDH2	该基因编码的蛋白在神经系统的发育以及软骨和骨骼的形成中起着重要作用
上皮	ENO2	该基因编码蛋白质的同工酶出现在成熟神经元和神经元起源的细胞中
	COL4A6	该基因编码IV型胶原蛋白的6个亚基之一，IV型胶原蛋白是基底膜的主要结构成分
	COL4A5	该基因编码IV型胶原蛋白的6个亚基之一，IV型胶原蛋白是基底膜的主要结构成分
	KDR	该基因编码血管内皮生长因子的2个受体之一
	LAMB2	该基因编码的层粘连蛋白是构成基底膜的主要非胶原成分
	LAMB1	该基因编码的层粘连蛋白是构成基底膜的主要非胶原成分
	PROCR	该基因编码蛋白是一种N-糖基化I型膜蛋白
	EDF1	该基因编码的蛋白可调节内皮细胞分化、脂质代谢以及激素诱导的心肌细胞肥大
	VCAM1	该基因编码由内皮细胞表达的细胞表面唾液糖蛋白
	KRT19	这种基因编码的蛋白质是角蛋白家族的一员，负责上皮细胞结构完整性

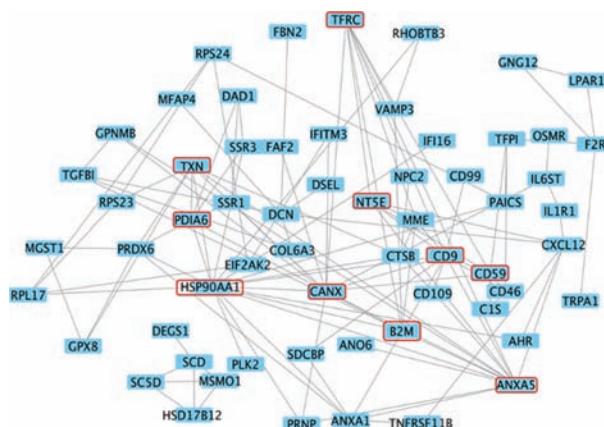


图 7 排名前 100 位差异基因编码蛋白的 PPI 网络图

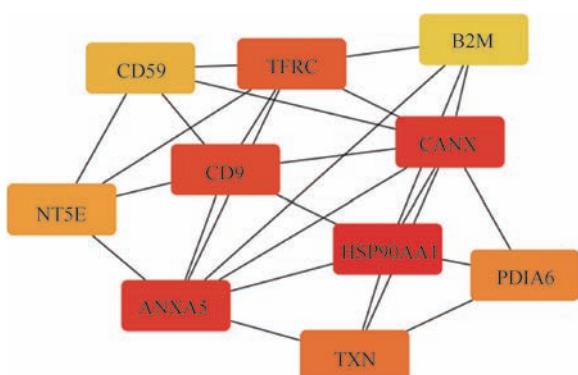


图 8 排名前十的关键差异基因编码蛋白

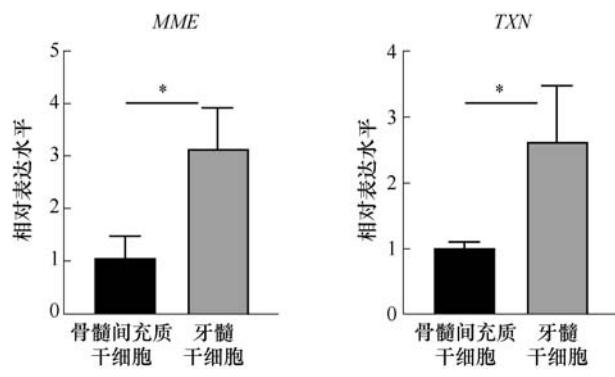


图 9 MME 和 TXN 的相对表达水平

注：MME，膜金属内肽酶；TXN，硫氧还蛋白。

### 3 讨论

自 2000 年 DPSCs 发现以来，其已成为再生治疗中最常讨论的间充质干细胞之一。DPSCs 具有来源广泛、增殖能力强、低免疫原性、获取容易、自体移植方便等特点，不涉及免疫排斥反应和伦理道德问题，克服了胚胎干细胞的两大致命弱点<sup>[14]</sup>。有证据表明，间充质干细胞的起源是其生物学特性和治疗效果的决定因素之一。本部分实验通过从 GEO 数据库中下载 DPSCs 与 BM-MSCs 基因表达芯片，探讨二者在基因表达中的差异，结果发现 DPSCs 与 BM-MSCs 的基因表达谱整体

相近，但存在一些显著的差异，这表明干细胞根据其来源具有不同的特征。

本研究发现 DPSCs 基因表达谱中与肺部发育相关基因 MME、TXN 显著高于 BM-MSCs。DPSCs 基因表达谱中 MME 的表达较 BM-MSCs 显著提高了 14 倍多。MME，也称为 CD10，被认为是干细胞的关键生物标志物<sup>[15]</sup>。Sunday 等<sup>[16]</sup>研究发现 CD10 在气道上皮发育前沿表达，并参与介导胎儿肺部生长调节。King 等<sup>[17]</sup>研究发现 CD10 通过增强内源性 bombesin 样肽调控胎儿肺部生长和成熟。此外，DPSCs 表达谱中 TXN 的表达量也是 BM-MSCs 的近 14 倍。TXN 是一种氧化还原调节蛋白，在调节转录因子活性和抑制细胞凋亡方面起多种作用<sup>[18]</sup>。Suresh 等<sup>[19]</sup>研究发现过表达 TXN-1 的间充质干细胞可促进心肌梗死大鼠促血管生成因子的表达，改善纤维化以及心脏功能。

GO 富集分析结果显示 DPSCs 高表达差异基因主要富集在核糖体生物合成，核糖核蛋白复合物的生物合成，rRNA 加工，rRNA 代谢，细胞质基因翻译等过程。核糖体的生物合成在细胞的生长、增殖过程中占有重要地位，这与王亦菁等<sup>[20]</sup>研究发现 DPSCs 的增殖能力较 BM-MSCs 更强是一致的。干细胞的高度增殖能力对于组织修复和器官再生具有重要意义。细胞通过分裂增殖产生子细胞的过程必须依赖于细胞内蛋白质、脂质、核酸的新生与积累，KEGG 结果也提示核糖体、内质网蛋白质加工、脂肪酸代谢、不饱和脂肪酸的生物合成通路显著富集。大分子物质的合成主要是通过细胞代谢网络实现的，细胞代谢提供了细胞分裂增殖所需的物质基础<sup>[21]</sup>。此外，研究发现间充质干细胞可以通过促进内质网应激来改善博来霉素小鼠肺部纤维化<sup>[22]</sup>；间充质干细胞通过减少肝细胞的线粒体损伤来改善脂质代谢，治疗肝切除术后的肝衰竭<sup>[23]</sup>。综上所述，DPSCs 高表达的基因功能主要表现在细胞增殖以及蛋白质、脂质、核酸代谢上，对于组织修复具有重要意义。

PPI 网络筛选了 HSP90AA1、ANXA5、CANX、CD9、TFRC 等 10 个蛋白编码基因作为 DPSCs 与 BM-MSCs 的关键差异基因。热休克蛋白 90 $\alpha$  [heat shock protein 90kda alpha (cytosol-

ic), class a member 1, HSP90AA1] 不仅在细胞内发挥作用，还被认为是在伤口愈合和炎症中发挥分泌作用的细胞外剂<sup>[24]</sup>。研究发现在大鼠缺血再灌注模型中，过表达 Hsp90aa1 可减弱葡萄糖剥夺诱导的心肌细胞凋亡<sup>[25]</sup>。膜联蛋白 A5 (annexin A5, ANXA5) 通过结合表达磷脂酰丝氨酸的细胞，发挥抗炎，抗凝血和抗凋亡作用，ANXA5 的短期治疗可能通过干扰单核细胞在病变部位的募集与活化来减少动脉粥样硬化的斑块炎症<sup>[26]</sup>。本研究发现 DPSCs 表达多种组织细胞的特征性 mRNA，反映出其高度可塑性和分子功能的异质性，是多种成熟细胞的一种中间分化状态，为 DPSCs 的多向分化潜能提供了 mRNA 水平的分子理论依据，为更好地利用 DPSCs 作为组织工程的种子细胞奠定了坚实的理论基础。近年来，研究发现移植牙髓干细胞在治疗多种系统损伤性疾病中发挥着重要的作用，如脊髓损伤、阿尔茨海默病、糖尿病、眼部疾病、肝病及心肌梗死等疾病；然而，DPSCs 的研究尚处于初级阶段，仍存在着诸多问题，如再生效应的长期稳定性、移植风险、质量控制以及工业化的制备流程，因此需要学者们通过更多的有效临床前和临床研究去探讨 DPSCs 的特性及其治疗机制。

综上所述，本研究结果表明与 BM-MSCs 相比，DPSCs 显著高表达肺部发育相关基因 MME 以及抗氧化相关的基因 TXN；DPSCs 高表达差异基因的功能主要富集在细胞增殖以及蛋白质、脂质、核酸代谢上；因此 DPSCs 作为组织工程种子细胞可能更具有优势，为 DPSCs 用于组织工程奠定了理论基础。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 高小丽，数据分析，论文撰写；王左敏、程茜，研究指导，论文修改

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

## 参考文献

- [1] GRONTHOS S, MANKANI M, BRAHIM 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.
- [2] BAROOTCHI S, TAVELLI L, GIANFILIPPO RD, et al.

- al. Acellular dermal matrix for root coverage procedures: 9-year assessment of treated isolated gingival recessions and their adjacent untreated sites [J]. *J Periodontol*, 2021, 92 (2): 254-262.
- [3] TEMPLE S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30 (5): 512-529.
- [4] GLASSBERG MK, CSETE I, SIMONET E, et al. Stem Cell Therapy for COPD: Hope and Exploitation [J]. *Chest*, 2021, 160 (4): 1271-1281.
- [5] JIA Z, ZHANG S, LI W. Harnessing Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for the Regeneration of Degenerative Bone Conditions [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5561-5578.
- [6] 杨文万, 石鹏燕, 张菊芳. 主成分分析在基因表达谱数据分析中的应用 [J]. 包头医学院学报, 2005, 21 (4): 2.
- [7] RITCHIE ME, PHIPSON B, WU D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (7): e47.
- [8] CONSORTIUM GO. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32 (Database issue): D258-D261.
- [9] MINORU K, MIHO F, YOKO S, et al. KEGG: integrating viruses and cellular organisms [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (D1): D545-D551.
- [10] 刘丹丹, 王锐增, 赵东海, 等. 人骨髓间充质干细胞基因表达谱的芯片分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22 (10): 4.
- [11] JIA L, YOUNG MF, POWELL J, et al. Gene expression profile of human bone marrow stromal cells: high-throughput expressed sequence tag sequencing analysis [J]. *Genomics*, 2002, 79 (1): 7-17.
- [12] TREMAIN N, KORKKO J, IBBERSON D, et al. MicroSAGE analysis of 2, 353 expressed genes in a single cell-derived colony of undifferentiated human mesenchymal stem cells reveals mRNAs of multiple cell lineages [J]. *Stem Cells*, 2001, 19 (5): 408-418.
- [13] GAO X, LIU Z, WANG Z. Dental Pulp Stem Cells Ameliorate Elastase-Induced Pulmonary Emphysema by Regulating Inflammation and Oxidative Stress [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 1497-1508.
- [14] 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]. *J Endod*, 2009, 35 (11): 1536-1542.
- [15] FARÍAS VA, LINARES-FERNÁNDEZ J, PEÁLVER JL, et al. Human umbilical cord stromal stem cell express CD10 and exert contractile properties [J]. *Placenta*, 2011, 32 (1): 86-95.
- [16] SUNDAY ME, HUA J, TORDAY JS, et al. CD10/neutral endopeptidase 24. 11 in developing human fetal lung. Patterns of expression and modulation of peptide-mediated proliferation [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90 (6): 2517-2525.
- [17] KING KA, HUA J, TORDAY JS, et al. CD10/neutral endopeptidase 24. 11 regulates fetal lung growth and maturation in utero by potentiating endogenous bombesin-like peptides [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91 (5): 1969-1973.
- [18] BAI L, YAN F, DENG R, et al. Thioredoxin-1 Rescues MPP (+) /MPTP-Induced Ferroptosis by Increasing Glutathione Peroxidase 4 [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58 (7): 3187-3197.
- [19] SURESH SC, SELVARAJU V, THIRUNAVUKKARASU M, et al. Thioredoxin-1 (Trx1) engineered mesenchymal stem cell therapy increased pro-angiogenic factors, reduced fibrosis and improved heart function in the infarcted rat myocardium [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 517-528.
- [20] 王亦菁, 张晓东, 刘映霞, 等. 牙髓干细胞、外胚间充质干细胞生物学特陛比较研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2013, 4: 214-217.
- [21] ZHU J, THOMPSON C B. Metabolic regulation of cell growth and proliferation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (7): 436-450.
- [22] LEE E J, CÁRDENES N, LVAREZ D, et al. Mesenchymal stem cells reduce ER stress via PERK-Nrf2 pathway in an aged mouse model [J]. *Respirology*, 2020, 25 (4): 417-426.
- [23] WANG JL, DING HR, PAN CY, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate lipid metabolism through reducing mitochondrial damage of hepatocytes in the treatment of post-hepatectomy liver failure [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (1): 111.
- [24] ZUEHLKE AD, BEEBE K, NECKERS L, et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene [J]. *Gene*, 2015, 570 (1): 8-16.
- [25] ZHU WS, GUO W, ZHU JN, et al. Hsp90aa1: a novel target gene of miR-1 in cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2015, 6 (10): 24498.
- [26] BURGMAYER M, SCHUTTERS K, WILLEMS B, et al. ANXA5 reduces plaque inflammation of advanced atherosclerotic lesions in apoE mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18 (10): 2117-2124.

收稿日期：2024-11-07

修回日期：2024-12-06

本文编辑：周子一 邹晨双