

# 牙源性间充质干细胞外泌体促进口腔组织再生的研究进展

杨筠 荆璇 王思 刘瑞瑞

**【摘要】** 干细胞来源的外泌体因具有易获取、“无细胞治疗”介导特性以及较强的促进组织修复与再生潜力而成为近年的研究热点。本文就牙源性间充质干细胞来源的外泌体应用于口腔组织再生方面的研究进展进行综述, 包含其促进牙髓牙本质、牙周组织再生等功能。牙源性间充质干细胞外泌体有望克服干细胞临床应用的局限, 为未来治疗相关口腔疾病提供新的解决思路。

**【关键词】** 牙源性间充质干细胞; 外泌体; 组织再生; 炎症

**【中图分类号】** R780.2 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.20049/j.bjkqyx.1006-673X.2024.05.013

牙源性间充质干细胞起源于神经嵴, 具有自我更新、多向分化和免疫调节特性, 其通过旁分泌途径释放的外泌体具有促进牙髓牙本质再生、利于牙槽骨再生、促进颞下颌关节修复等作用, 为口腔相关疾病的治疗提供了新思路。

## 外泌体概述

外泌体是由磷脂双分子层包裹蛋白质、DNA、环状 RNA 等物质形成的盘状细胞外囊泡<sup>[1]</sup>, 直径约 30~150 nm, 并含有丰富的膜蛋白, 如四次穿膜蛋白、整合素、糖蛋白、黏附蛋白等<sup>[2]</sup>。

外泌体通过出芽-融合-胞吐的方式被释放到细胞外后<sup>[1,2]</sup>, 主要通过以下几种途径介导细胞间信息交流<sup>[3]</sup>: ①外泌体膜蛋白被靶细胞表面特异性受体识别; ②膜蛋白被胞外蛋白酶分解, 形成的可溶性配体与受体结合; ③外泌体膜与靶细胞膜融合, 将内容物释放进靶细胞; ④外泌体被靶细胞内吞。外泌体将信息传递给受损组织和细胞, 促进近远端靶细胞的迁移、增殖和分化, 发挥类似间充质干细胞的作用, 实现组织再生和缺损修复。

外泌体具有载药能力优异、免疫原性低、生物相容性高、结构稳定等优势, 加之纳米尺寸便于其顺利通过屏障膜<sup>[4]</sup>。相较于传统的干细胞移植, 外泌体相关的“无细胞治疗”在介导有效胞间通讯、

增加特异性、降低免疫原性和降低临床应用成本<sup>[4]</sup>方面, 是具有广泛应用前景的组织修复及疾病治疗工具。

基于外泌体直径及免疫表型, 常见的提取方法有超速离心法、密度梯度离心法等<sup>[5]</sup>, 但这些分离法存在效率低、纯度低、异质性高的缺陷。近年, 研究者们通过组合几种分离方法、使用超吸收性聚合物珠粒等方式有效提高了外泌体分离纯度及产量<sup>[6,7]</sup>, 但仍存在技术敏感度高、成本高的不足。外泌体作为一种重要的生物信息载体, 进一步提升其分离质控技术有利于满足临床广泛的应用需求。

## 牙源性间充质干细胞外泌体

依据干细胞来源, 牙源性间充质干细胞外泌体分为牙髓间充质干细胞外泌体 (dental pulp stem cell-exosomes, DPSC-Exos)、脱落乳牙间充质干细胞外泌体 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth-exosomes, SHED-Exos)、牙周膜干细胞外泌体 (periodontal ligament stem cells-exosomes, PDLSC-Exos)、牙龈间充质干细胞外泌体 (gingival mesenchymal stem cell-exosomes, GMSC-Exos)、根尖乳头间充质干细胞外泌体 (stem cells from the apical papilla-exosomes, SCAP-Exos) 和牙囊祖细胞外泌体 (dental follicle progenitor cell-exosomes, DFPC-Exos)<sup>[4]</sup>。不同细胞来源的外泌体生物学特性既存在相似性, 也具有差异性, 总结见表 1。

总的来说, 牙源性间充质干细胞外泌体均携带多种生物活性分子, 通过细胞间通讯、信号转导、免疫反应调节和表观遗传重编程等方式, 在组织修

基金项目: 陕西省自然科学基金重点项目 (2022JZ-56)

作者单位: 710004 西安 陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 西安交通大学口腔医院口腔修复科 (杨筠、刘瑞瑞); 山西医科大学口腔医学院 (荆璇); 重庆医科大学附属口腔医院 (王思)

通信作者: 刘瑞瑞, E-mail: xinzi1984.6@163.com, 电话: 029-87215675

表 1 不同来源的牙源性间充质干细胞外泌体的生物学特性

| 外泌体来源      | 生物学特性   | 机制                                                              |
|------------|---------|-----------------------------------------------------------------|
| DPSC-Exos  | ①促成骨    | 抑制破骨细胞活化 <sup>[8]</sup> , 上调成骨基因表达 <sup>[9]</sup>               |
|            | ②免疫调节   | 调控巨噬细胞表型转换 <sup>[10]</sup>                                      |
|            | ③促进皮肤愈合 | 上调内皮细胞迁移、增殖和毛细血管形成能力 <sup>[11]</sup>                            |
| SHED-Exos  | ①促成骨    | 促进 BMSCs 趋化 <sup>[12]</sup> , 激活线粒体有氧代谢 <sup>[13]</sup> , 增强骨再生 |
|            | ②促血管生成  | 上调血管生成相关基因表达 <sup>[14]</sup>                                    |
|            | ③抗炎     | 抑制急性炎症部位蛋白酶活性 <sup>[15]</sup>                                   |
|            | ④神经保护   | 保护多巴胺能神经元 <sup>[16]</sup> , 改变小胶质细胞极化 <sup>[17]</sup>           |
|            | ⑤抗衰老    | 调节组蛋白甲基化并抑制 NF- $\kappa$ B, 缓解老化肌腱干/祖细胞的衰老表型 <sup>[18]</sup>    |
| PDLSC-Exos | ①促血管生成  | 上调血管特异性标志物的表达 <sup>[19]</sup>                                   |
|            | ②免疫调节   | 调控巨噬细胞和 T 细胞分化 <sup>[20, 21]</sup>                              |
|            | ③促成骨    | 提升成骨细胞的增殖、迁移和抗凋亡能力, 促进骨再生 <sup>[22]</sup>                       |
| GMSC-Exos  | ①抗炎     | 抑制炎症信号通路 <sup>[23]</sup> , 调控巨噬细胞表型转换 <sup>[24]</sup>           |
|            | ②促进皮肤愈合 | 增强再上皮化、胶原沉积和血管生成 <sup>[25]</sup>                                |
|            | ③神经保护   | 减少视网膜细胞凋亡 <sup>[26]</sup> , 促进施万细胞增殖 <sup>[27]</sup>            |
| SCAP-Exos  | ①免疫调节   | 驱动 Treg 细胞转化 <sup>[28]</sup>                                    |
|            | ②促血管生成  | 促进内皮细胞迁移 <sup>[29]</sup>                                        |

复和再生方面显示出巨大的潜力。

### 促进牙体牙髓组织再生

促进牙髓和牙本质再生一直是口腔牙体牙髓病变预防与治疗领域的重要研究课题。近年来多项研究表明, 牙源性间充质干细胞外泌体或许是实现这一目标的途径之一。

#### 1. 促进牙髓牙本质再生

组织损伤时局部微环境改变, 受炎症因子、趋化因子等影响, 干细胞发生定向迁移是组织再生的先决条件。牙源性干细胞释放外泌体, 其成分如 cAMP、整合素、纤连蛋白等可促进细胞趋化<sup>[30]</sup>、调节细胞迁移速度<sup>[31]</sup>, 加速损伤修复。DPSC-Exos 中包含的长链非编码序列 lncRNA Ankrd26 还通过 miR150/TLR4 信号促进干细胞的迁移和牙髓修复<sup>[32]</sup>。

此外, 牙源性间充质干细胞外泌体可以促进牙本质再生。DPSC-Exos 能提高成牙本质基因和牙源性分化所需基因的表达, 促进反应性牙本质桥生成和牙髓样组织的再生<sup>[33]</sup>。SCAP-Exos 也可以诱导成牙本质细胞极性排列, 促进 BMSCs 生成牙本质涎磷蛋白, 并在局部形成矿化结节<sup>[34]</sup>。因此, 牙源性间充质干细胞外泌体有望达到治疗牙体牙髓病变的目的。

#### 2. 促进牙髓血运重建

牙髓具有营养、感觉、修复、防御等重要功能, 由于被无让性的牙本质包裹, 缺乏侧支循环血液, 血管再生对牙体牙髓的营养供给和疾病防御意义重大。

研究者将 DPSC-Exos/ 胶原膜复合物植入根管内并移植到动物模型皮下, 发现新生的牙髓样组织中 TGF- $\beta$ 、BMP2、Runx2、PDGF 表达升高, 推测可能归因于外泌体促进牙髓血管生成、调节细胞增殖、迁移和分化以及保护神经等作用<sup>[35]</sup>。DPSC-Exos 可提高内皮细胞增殖活性, 上调内皮细胞周期蛋白 Cylin D1 和 p-Rb 的表达, 并与内皮细胞增殖迁移能力、成管腔数量及周长相关<sup>[36]</sup>。SHED-Exos 也被证实可以促进 KDR、SDF-1 等血管生成基因的表达<sup>[37]</sup>。这提示牙源性间充质干细胞外泌体具有牙髓血运重建的潜力。

### 促进牙周组织再生

牙周炎是临床上成年人失牙的主要原因, 常伴随牙周袋形成、牙槽骨吸收的病理表现。而研究表明牙源性间充质干细胞外泌体具有减轻牙周组织炎症、促进牙槽骨、牙龈再生的潜能, 可能成为治疗牙周病的潜在疗法。

#### 1. 抑制牙周炎症

GMSC-Exos 可以调控 NF- $\kappa$ B 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径, 抑制 PDLSCs 的炎症反应, 促进其成骨

分化<sup>[23,38]</sup>。

研究证实牙源性间充质干细胞外泌体可通过调控炎症细胞特性(T细胞和巨噬细胞),抑制局部炎症水平。如Th细胞亚群参与牙周炎的免疫应答,并与IL-17、IFN- $\gamma$ 等促炎因子的产生密切相关<sup>[39]</sup>。DPSC-Exos抑制CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th17,同时促进其极化为Treg细胞,减少促炎因子IL-17和TNF- $\alpha$ 的分泌,并增加抗炎因子IL-10和TGF- $\beta$ 的释放<sup>[40]</sup>。PDLSC-Exos中携带的miR-155-5p也可调节CD4<sup>+</sup>T细胞中去乙酰化酶1的表达,缓解Th17/Treg失衡造成的牙周局部炎症<sup>[21]</sup>。此外,GMSC-Exos、DPSC-Exos均可以促进巨噬细胞从促炎表型转化为抗炎表型,减轻局部炎症水平<sup>[24,41]</sup>。

## 2. 促进牙槽骨再生

牙源性间充质干细胞外泌体促进牙槽骨再生的机制体现在两个方面:一方面,减少牙槽骨吸收,如给牙周炎小鼠局部注射GMSC-Exos后,可显著减少抗酒石酸酸性磷酸酶阳性破骨细胞的数量和牙槽骨吸收程度<sup>[20]</sup>;DPSCs-Exos也可抑制破骨细胞形成,同时刺激人牙髓细胞和小鼠成骨细胞的迁移,有效减轻牙周炎引起的骨质流失<sup>[42]</sup>。另一方面,外泌体携带的物质有效促进了牙槽骨新生,如SHED-Exos携带的Wnt3a和BMP2可提高碱性磷酸酶活性、上调Runx2、OPN和OCN等促成骨基因,促进PDLSCs的成骨分化<sup>[43]</sup>;负载于聚乙二醇/DNA杂化水凝胶的SCAP-Exos也可以通过高表达的miRNA-126-5p和miRNA-150-5p,促进糖尿病大鼠下颌骨缺损处的血管化骨再生<sup>[44]</sup>。

## 3. 促进牙龈组织再生

口腔伤口的愈合速度快于其他部位,牙龈组织的恢复速度大约是皮肤的两倍,原因之一可能是GMSCs通过旁分泌途径分泌的外泌体参与胞间通讯和信息传递,对细胞外基质的再上皮化、沉积和重塑具有积极作用<sup>[34,45]</sup>。GMSCs通过Fas/Fap-1/Cav-1级联,表达具有高水平IL-1受体拮抗剂的外泌体,可加速牙龈伤口愈合<sup>[46]</sup>。另有研究表明,SCAP-Exos通过Cdc42依赖性细胞骨架重组增加内皮细胞迁移和血管生成能力,促进牙龈组织再生<sup>[29]</sup>。

## 牙源性间充质干细胞外泌体的其他效应

除了在促进牙髓、牙本质、牙槽骨再生,抑制牙周炎症等方面的效应之外,牙源性间充质干细胞

外泌体还可以促进舌重建、颞下颌关节再生等。

研究者将去细胞的小肠黏膜下-细胞外基质与GMSCs或其衍生外泌体联合移植在大鼠的舌缺损处,发现能够促进舌乳头重建、味蕾再生以及神经支配,该研究为舌癌患者术后的舌重建提供了新的思路<sup>[47]</sup>。

研究发现外泌体可减轻颞下颌关节骨关节炎小鼠早期的疼痛程度,降低炎症水平,随后细胞持续增殖,基质再生,软骨下骨结构逐渐改善,证明了外泌体介导的无细胞疗法在治疗颞下颌关节疼痛及炎症的潜在疗效<sup>[48]</sup>。追其原因,可能为SHED-Exos携带的miRNA-100有效降低了mTOR表达水平,减轻髌突软骨细胞IL-6、IL-8以及MMP1、MMP3等蛋白酶的表达<sup>[49]</sup>,提示SHED-Exos的抗炎性能可能为颞下颌关节炎症疾病治疗提供新线索。

综上所述,牙源性间充质干细胞外泌体具有促进牙本质再生、牙髓血运重建、牙周组织再生、颞下颌关节稳定等效应,为口腔疾病新疗法提供越来越多的可能性,在未来有广阔的临床应用前景。尽管牙源性间充质干细胞外泌体在技术、机制、应用等方面都需要进一步探索,但其仍然是一种很有前景的干细胞替代物,在促进口腔组织再生方面显示出巨大的潜力。

## 参 考 文 献

- 1 Fang Y, Ni J, Wang YS, et al. Exosomes as biomarkers and therapeutic delivery for autoimmune diseases: opportunities and challenges[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(3):103260.
- 2 高方园, 焦丰龙, 张养军, 等. 外泌体分离技术及其临床应用研究进展[J]. 色谱, 2019, 37(10):1071-1083.
- 3 Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- 4 Mai Z, Chen H, Ye Y, et al. Translational and clinical applications of dental stem cell-derived exosomes[J]. Front Genet, 2021, 12:750990.
- 5 Zhang Y, Bi J, Huang J, et al. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 6917-6934.
- 6 Park SH, Lee EK, Yim J, et al. Exosomes: nomenclature, isolation, and biological roles in liver diseases[J]. Biomol Ther (Seoul), 2023, 31(3): 253-263.
- 7 Yang HC, Ham YM, Kim JA, et al. Single-step equipment-free extracellular vesicle concentration using super absorbent polymer beads[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(4): e12074.
- 8 Fu Y, Cui S, Zhou Y, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes alleviate mice knee osteoarthritis by inhibiting TRPV4-mediated osteoclast activation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4926.
- 9 Lee AE, Choi JG, Shi SH, et al. DPSC-derived extracellular vesicles promote rat jawbone regeneration. J Dent Res, 2023, 102(3): 313-321.
- 10 Zheng J, Kong Y, Hu X, et al. MicroRNA-enriched small extracellular vesicles possess odonto-immunomodulatory properties for modulating the immune response of macrophages and promoting odontogenesis[J].

- Stem Cell Res Ther, 2020,11(1): 517.
- 11 Zhou Z, Zheng J, Lin D, et al. Exosomes derived from dental pulp stem cells accelerate cutaneous wound healing by enhancing angiogenesis via the Cdc42/p38 MAPK pathway[J]. Int J Mol Med, 2022, 50(6):143.
  - 12 Luo L, Avery SJ, Waddington RJ. Exploring a chemotactic role for EVs from progenitor cell populations of human exfoliated deciduous teeth for promoting migration of naïve BMSCs in bone repair process[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 6681771.
  - 13 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[J]. Cell Prolif, 2022, 55(12): e13324.
  - 14 Wu M, Liu X, Li Z, et al. SHED aggregate exosomes shuttled miR-26a promote angiogenesis in pulp regeneration via TGF- $\beta$ /SMAD2/3 signalling[J]. Cell Prolif, 2021, 54(7): e13074.
  - 15 Pivoraitė U, Jarmalavičiūtė A, Tunaitis V, et al. Exosomes from human dental pulp stem cells suppress carrageenan-induced acute inflammation in mice[J]. Inflammation, 2015, 38(5):1933–1941.
  - 16 Jarmalavičiūtė A, Tunaitis V, Pivoraitė U, et al. Exosomes from dental pulp stem cells rescue human dopaminergic neurons from 6-hydroxy-dopamine-induced apoptosis[J]. Cytotherapy, 2015,17(7): 932–939.
  - 17 Li Y, Yang YY, Ren JL, et al. Exosomes secreted by stem cells from human exfoliated deciduous teeth contribute to functional recovery after traumatic brain injury by shifting microglia M1/M2 polarization in rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):198.
  - 18 Jin SS, Wang Y, Wu XL, et al. Young exosome bio-nanoparticles restore aging-impaired tendon stem/progenitor cell function and reparative capacity[J]. Adv Mater, 2023, 35(18): e2211602.
  - 19 Zhang Z, Shuai Y, Zhou F, et al. PDLSCs regulate angiogenesis of periodontal ligaments via VEGF transferred by exosomes in periodontitis[J]. Int J Med Sci, 2020,17(5):558–567.
  - 20 Nakao Y, Fukuda T, Zhang QZ, et al. Exosomes from TNF- $\alpha$ -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss[J]. Acta Biomater, 2021,122: 306–324.
  - 21 Zheng Y, Dong C, Yang JL, et al. Exosomal microRNA-155-5p from PDLSCs regulated Th17/Treg balance by targeting sirtuin-1 in chronic periodontitis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 20662–20674.
  - 22 Liu T, Hu W, Zou X, et al. Human periodontal ligament stem cell-derived exosomes promote bone regeneration by altering microRNA profiles[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 8852307.
  - 23 Sun J, Wang Z, Liu P, et al. Exosomes derived from human gingival mesenchymal stem cells attenuate the inflammatory response in periodontal ligament stem cells[J]. Front Chem, 2022,10: 863364.
  - 24 Wang R, Ji Q, Meng C, et al. Role of gingival mesenchymal stem cell exosomes in macrophage polarization under inflammatory conditions[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81:106030.
  - 25 Liu Z, Yang S, Li X, et al. Local transplantation of GMSC-derived exosomes to promote vascularized diabetic wound healing by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathways[J]. Nanoscale Adv, 2022, 5(3): 916–926.
  - 26 Yu Z, Wen Y, Jiang N, et al. TNF- $\alpha$  stimulation enhances the neuroprotective effects of gingival MSCs derived exosomes in retinal ischemia-reperfusion injury via the MEG3/miR-21a-5p axis[J]. Biomaterials, 2022, 284:121484.
  - 27 Rao F, Zhang D, Fang T, et al. Exosomes from human gingiva-derived mesenchymal stem cells combined with biodegradable chitin conduits promote rat sciatic nerve regeneration[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 2546367.
  - 28 Yu S, Chen X, Liu Y, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla alleviate inflammation in rat pulpitis by upregulating regulatory T cells[J]. Int Endod J, 2022, 55(5): 517–530.
  - 29 Liu Y, Zhuang XY, Yu S, et al. Exosomes derived from stem cells from apical papilla promote craniofacial soft tissue regeneration by enhancing Cdc42-mediated vascularization[J]. Stem Cell Res Ther, 2021,12(1):76.
  - 30 Kriebel PW, Majumdar R, Jenkins LM, et al. Extracellular vesicles direct migration by synthesizing and releasing chemotactic signals[J]. J Cell Biol, 2018, 217(8): 2891–2910.
  - 31 Jimenez L, Yu H, McKenzie AJ, et al. Quantitative proteomic analysis of small and large extracellular vesicles (EVs) reveals enrichment of adhesion proteins in small EVs[J]. J Proteome Res, 2019,18(3): 947–959.
  - 32 Li L, Ge J. Exosome-derived lncRNA-Ankrd26 promotes dental pulp restoration by regulating miR-150-TLR4 signaling[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5):152.
  - 33 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]. J Control Release, 2020, 324: 679–694.
  - 34 Zhuang X, Ji L, Jiang H, et al. Exosomes derived from stem cells from the apical papilla promote dentine-pulp complex regeneration by inducing specific dentinogenesis[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 5816723.
  - 35 Yu S, Chen H, Gao B. Potential therapeutic effects of exosomes in regenerative endodontics[J]. Arch Oral Biol, 2020, 120:104946.
  - 36 柳鑫, 肖燕, 江川, 等. 牙髓干细胞来源外泌体诱导内皮细胞血管生成能力的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2018, 28(4):187–196.
  - 37 Wu J, Chen L, Wang R, et al. Exosomes secreted by stem cells from human exfoliated deciduous teeth promote alveolar bone defect repair through the regulation of angiogenesis and osteogenesis[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(7): 3561–3571.
  - 38 Hu Y, Wang Z, Fan C, et al. Human gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes cross-regulate the Wnt/ $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B signalling pathways in the periodontal inflammation microenvironment[J]. J Clin Periodontol, 2023, 50(6):796–806.
  - 39 马赫, 陈瑶, 刘桂红. 牙周炎患者外周血Th1、Th2、Th17表达及与牙龈组织IL-17、IFN- $\gamma$ 水平的相关性研究[J]. 北京口腔医学, 2021, 29(4): 213–217.
  - 40 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.
  - 41 Shen Z, Kuang S, Zhang Y, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism[J]. Bioact Mater, 2020, 5(4):1113–1126.
  - 42 Shimizu Y, Takeda-Kawaguchi T, Kuroda I, et al. Exosomes from dental pulp cells attenuate bone loss in mouse experimental periodontitis[J]. J Periodontol Res, 2022, 57(1):162–172.
  - 43 Wang M, Li J, Ye Y, et al. SHED-derived conditioned exosomes enhance the osteogenic differentiation of PDLSCs via Wnt and BMP signaling in vitro[J]. Differentiation, 2020,111:1–11.
  - 44 Jing X, Wang S, Tang H, et al. Dynamically bioresponsive DNA hydrogel incorporated with dual-functional stem cells from apical papilla-derived exosomes promotes diabetic bone regeneration[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022,14(14):16082–16099.
  - 45 Shi Q, Qian Z, Liu D, et al. GMSC-derived exosomes combined with a chitosan/silk hydrogel sponge accelerates wound healing in a diabetic rat skin defect model[J]. Front Physiol, 2017, 8: 904.
  - 46 Kou X, Xu X, Chen C, et al. The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing[J]. Sci Transl Med, 2018,10(432):eaai8524.
  - 47 Zhang Y, Shi S, Xu Q, et al. SIS-ECM laden with GMSC-derived exosomes promote taste bud regeneration[J]. J Dent Res, 2019, 98(2): 225–233.
  - 48 Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. Biomaterials, 2019, 200: 35–47.
  - 49 Luo P, Jiang C, Ji P, et al. Exosomes of stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an anti-inflammatory agent in temporomandibular joint chondrocytes via miR-100-5p/mTOR[J]. Stem Cell Res Ther, 2019,10(1): 216.

(2023年5月6日收稿)