

验中,经干扰素(interferon, IFN)- γ 刺激后,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的表达上调,从而抑制外周血单核细胞的增殖。

此外,牙周膜干细胞能显著调节T细胞免疫。牙周膜干细胞通过前列腺素(prostaglandin, PG)E₂途径及Fas/FasL途径(静压力作用下),诱导大鼠T细胞失活或凋亡^[12-13]。某些细胞因子亦能增强牙周膜干细胞的免疫抑制作用,但IFN- γ 或肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 均不影响牙周膜干细胞抑制T细胞增殖的能力^[14]。然而,有研究^[15]表明,健康的牙周膜干细胞与炎症牙周膜干细胞对T细胞的免疫调节作用有所不同,炎症牙周膜干细胞能显著减少对T细胞的抑制作用。与外周血单核细胞共培养后,牙周膜干细胞能显著减少CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞的数量及降低白细胞介素(interleukin, IL)-10的分泌,其抑制辅助性T细胞17分化及IL-17产生的作用也明显弱于健康牙周膜干细胞。

在小型猪牙周炎模型治疗中,使用同种异体牙周膜干细胞能有效抑制动物的体液免疫。当人牙周膜干细胞与B细胞共培养时,能抑制B细胞的增殖、分化和迁移,并降低B细胞共刺激分子的表达。但这种抑制作用并不会使B细胞发生凋亡,人牙周膜干细胞可分泌IL-6,增加B细胞的活性,抑制其凋亡。同时证明了人牙周膜干细胞抑制B细胞增殖、分化的主要机制是经程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)/PD-1配体信号通路发生的^[16]。

2 牙髓干细胞的免疫调节作用

Gronthos等^[2]在恒牙牙髓中首次发现了牙髓干细胞并为其命名,发现其具备自我更新能力和多向分化潜能,被移植到裸鼠体内后能产生牙髓-牙本质样复合物。

Wada等^[8]发现,经有丝分裂原或同种异体混合淋巴细胞反应刺激后,牙髓干细胞能抑制外周血单核细胞的增殖;此外,间充质类干细胞的免疫抑制作用可能与来源于活化的外周血单核细胞信号分子所介导的可溶性因子有关,牙髓干细胞主要通过分泌TGF- β 来抑制外周血单核细胞的增

殖。此外,牙髓干细胞还能调节许多细胞因子的产生,能上调IL-10,下调IL-2、IL-4、IL-17和IFN- γ 的产生,而对IL-6的产生无影响^[17]。其他研究^[18]发现,广泛分布于多种细胞表面及免疫系统的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)也起到了关键作用,能通过上调TGF- β 和IL-6的表达来启动牙髓干细胞的免疫抑制作用。

研究^[17]表明牙髓干细胞能使调节性T细胞显著增加,辅助性T17细胞显著减少。牙髓干细胞还能抑制经有丝分裂原、植物血凝素诱导后的初始T淋巴细胞的增殖、分化,该作用与剂量及某些细胞因子有关。当加入IFN- γ 或TNF- α 后,会增强牙髓干细胞的免疫调节能力,能增强其对T细胞的抑制作用;若减少牙髓干细胞的数量,这种抑制作用减弱^[14]。研究^[19]表明,在诱导T细胞凋亡过程中,牙髓干细胞能通过Fas/FasL通路诱导活化的T细胞凋亡,体外实验中通过小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)敲除牙髓干细胞的FasL基因后,能减少T细胞凋亡。同时,牙髓干细胞的增殖率和多向分化潜能也受到FasL表达水平的影响。此外,牙髓干细胞经过诱导能够分化成为成牙本质细胞,通过移植进入免疫缺陷的大鼠皮下组织,能产生异位牙本质,在牙再生领域有着重要的应用前景^[20]。

3 根尖乳头干细胞的免疫调节作用

Sonoyama等^[3]从人未成熟恒牙牙乳头中分离得到一种间充质干细胞样细胞,即根尖乳头干细胞。它具有较强的增殖能力,能表达高水平抗细胞凋亡蛋白及维持人端粒末端转移酶的活性,可以调控细胞的增殖;具有低免疫原性,且能显著抑制T细胞增殖,但这种抑制作用不依赖细胞凋亡途径实现^[4]。此外,有研究^[21]表明,一些细胞因子也参与了根尖乳头干细胞介导的免疫抑制作用,且在牙齿的发育过程中起到重要作用。在体外将TNF- α 和IL-1 β 与根尖乳头干细胞长期共培养后,TNF- α 和IL-1 β 能抑制根尖乳头干细胞中成骨相关基因的表达及牙釉质的矿化作用;TNF- α 和IL-1 β 与根尖乳头干细胞短期共培养后,反而能诱导根尖乳头干细胞的增殖和釉质矿化^[22]。研究^[23]显示,根尖乳头干细胞的增殖与表皮调节素(epiregulin)有关,人类重组表皮调节素可以通过活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated extra-

cellular signal regulated kinase, MEK) /细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated kinase, Erk) 信号通路和c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路促进根尖乳头干细胞的增殖。

4 牙龈干细胞的免疫调节作用

Zhang等^[5]从人类牙龈中分离出牙龈干细胞, 并证实其具有集落生成、自我更新和多向分化的能力, 还具有免疫调节和抗炎能力。

牙龈干细胞通过分泌可溶性因子和与细胞直接接触抑制外周血单核细胞, 在IFN- γ 作用下, 牙龈干细胞的抑制作用更为明显。牙龈干细胞和外周血单核细胞共培养实验提示外周血单核细胞通过分泌IFN- γ 促进牙龈干细胞释放IDO、IL-10。目前的研究表明, 来源于药物诱导增生的牙龈干细胞与来源于正常牙龈的牙龈干细胞一样, 通过上调辅助性T细胞对外周血单核细胞的增殖发挥免疫抑制作用。此外, 牙龈干细胞还具有良好的抗炎功能, 将其注射到结肠炎模型小鼠中能产生修复作用。有研究^[24]表明, 牙龈干细胞与巨噬细胞共培养后能促使巨噬细胞向抗炎的M2表型分化, 增强细胞吞噬活性。

Su等^[25]在后续研究中又报道了牙龈干细胞治疗接触性超敏反应的重要应用, 牙龈干细胞通过减少树突状细胞、CD8⁺ T细胞、辅助性T17细胞、肥大细胞等分泌的致敏物质来缓解接触性皮炎的相关症状, 该过程主要依赖PGE₂途径介导。

5 脱落乳牙干细胞的免疫调节作用

Miura等^[6]从脱落乳牙的冠髓中首次分离出脱落乳牙干细胞, 并证实其具有高度的增殖能力和多向分化潜能, 能分化成成骨细胞、脂肪细胞和神经元等。随后, Yamaza等^[9]又进一步证实了脱落乳牙干细胞有显著的免疫调节作用, 相较于骨髓间充质干细胞更能显著抑制IL-17的表达。一些研究^[9,26]也相继表明, 脱落乳牙干细胞能有效抑制辅助性T17细胞的活性和IL-17的分泌, 在介导治疗免疫性疾病的小鼠实验中有明显效果; 其对淋巴细胞 (主要是T细胞) 具有抑制作用。体外共培养实验发现, 脱落乳牙干细胞不仅能抑制T细胞的增殖, 还能增加CD4⁺ Foxp3⁺调节性T细胞的比

例。此外, 一些可溶性因子也参与了脱落乳牙干细胞的免疫调节作用, 发现共培养后促炎因子IL-2、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 等的表达明显下调, 抗炎因子IL-10的表达则明显增多^[27]。

脱落乳牙干细胞还能诱导调节单核细胞来源的树突状细胞moDC的免疫表型。当脱落乳牙干细胞与moDC共培养后, 能使moDC的BDCA-1和CD11c的表达更低, 并且能下调成熟树突状细胞CD40、CD80、CD83和CD86的表达水平。体外研究^[27]证实, 加入脱落乳牙干细胞共培养的moDC诱导外周血淋巴细胞后, 能增加调节性T细胞比例。

牙源性干细胞表现出较强的免疫调节作用和修复功能, 可作为多种慢性炎症性疾病、免疫疾病及组织再生工程的种子细胞。相对于骨髓或其他来源的间充质干细胞, 牙源性干细胞更易获得且损伤较小, 具有较强增殖能力和多向分化潜能。对于牙源性干细胞的免疫调节作用机制还有待更深入的研究, 这将有助于以干细胞为基础的再生医学和免疫治疗新方法的发展。

6 参考文献

- [1] Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament[J]. *Lancet*, 2004, 364(9429): 149-155.
- [2] Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13625-13630.
- [3] Sonoyama W, Liu Y, Fang D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine[J]. *PLoS One*, 2006, 1:e79.
- [4] Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study [J]. *J Endod*, 2008, 34(2):166-171.
- [5] Zhang Q, Shi S, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(12):7787-7798.
- [6] Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth[J]. *Proc*

- Natl Acad Sci USA, 2003, 100(10):5807-5812.
- [7] Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, et al. Stem cells—prospects in dentistry[J]. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2010, 120(10):860-883.
- [8] Wada N, Menicanin D, Shi S, et al. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells[J]. J Cell Physiol, 2009, 219(3):667-676.
- [9] Yamaza T, Kentaro A, Chen C, et al. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth[J]. Stem Cell Res Ther, 2010, 1(1):5.
- [10] Shimono M, Ishikawa T, Ishikawa H, et al. Regulatory mechanisms of periodontal regeneration[J]. Microsc Res Tech, 2003, 60(5):491-502.
- [11] Kim HS, Kim KH, Kim SH, et al. Immunomodulatory effect of canine periodontal ligament stem cells on allogenic and xenogenic peripheral blood mononuclear cells[J]. J Periodontal Implant Sci, 2010, 40(6):265-270.
- [12] Ding G, Liu Y, Wang W, et al. Allogeneic periodontal ligament stem cell therapy for periodontitis in swine[J]. Stem Cells, 2010, 28(10):1829-1838.
- [13] 申琳. 静压力作用下牙周膜干细胞介导大鼠T淋巴细胞凋亡的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015. Shen L. The study of PDLSCs-mediated T cell apoptosis under the static pressure[D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2015.
- [14] Vasandan AB, Shankar SR, Prasad P, et al. Functional differences in mesenchymal stromal cells from human dental pulp and periodontal ligament[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(2):344-354.
- [15] Liu D, Xu J, Liu O, et al. Mesenchymal stem cells derived from inflamed periodontal ligaments exhibit impaired immunomodulation[J]. J Clin Periodontol, 2012, 39(12):1174-1182.
- [16] Liu O, Xu J, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cells regulate B lymphocyte function via programmed cell death protein 1[J]. Stem Cells, 2013, 31(7):1371-1382.
- [17] Ding G, Niu J, Liu Y. Dental pulp stem cells suppress the proliferation of lymphocytes via transforming growth factor- β 1[J]. Hum Cell, 2015, 28(2):81-90.
- [18] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses[J]. Nat Immunol, 2004, 5(10):987-995.
- [19] Zhao Y, Wang L, Jin Y, et al. Fas ligand regulates the immunomodulatory properties of dental pulp stem cells[J]. J Dent Res, 2012, 91(10):948-954.
- [20] 郭俊, 杨建. 人牙根尖乳头干细胞及其在组织工程中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2010, 37(4):464-466. Guo J, Yang J. Research progress on stem cells from the apical papilla and its application in tissue engineering[J]. Int J Stomatol, 2010, 37(4):464-466.
- [21] Ding G, Liu Y, An Y, et al. Suppression of T cell proliferation by root apical papilla stem cells *in vitro* [J]. Cells Tissues Organs, 2010, 191(5):357-364.
- [22] Liu C, Xiong H, Chen K, et al. Long-term exposure to pro-inflammatory cytokines inhibits the osteogenic/dentinogenic differentiation of stem cells from the apical papilla[J]. Int Endod J, 2016, 49(10):950-959.
- [23] Cao Y, Xia DS, Qi SR, et al. Epi-regulin can promote proliferation of stem cells from the dental apical papilla via MEK/Erk and JNK signalling pathways [J]. Cell Prolif, 2013, 46(4):447-456.
- [24] Zhang QZ, Su WR, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of 2 macrophages and enhance cutaneous wound healing[J]. Stem Cells, 2010, 28(10):1856-1868.
- [25] Su WR, Zhang QZ, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E_2 -dependent mechanisms[J]. Stem Cells, 2011, 29(11):1849-1860.
- [26] 宋芳, 邹慧儒. 牙源干细胞在再生医学中的应用 [J]. 国际口腔医学杂志, 2013, 40(2):224-228. Song F, Zhou HR. Application of dental stem cells in tissue regeneration[J]. Int J Stomatol, 2013, 40(2):224-228.
- [27] Yildirim S, Zibandeh N, Genc D, et al. The comparison of the immunologic properties of stem cells isolated from human exfoliated deciduous teeth, dental pulp, and dental follicles[J]. Stem Cells Int, 2016. DOI: 10.1155/2016/4682875.

(本文编辑 胡兴戎)