

# 牙周膜干细胞巢与牙周组织再生

孙静综述 李纾审校

(山东大学口腔医院牙周科; 山东省口腔生物医学重点实验室 济南 250012)

**[摘要]** 牙周膜干细胞巢是牙周膜干细胞周围的微环境, 由干细胞周围的支持细胞、黏附分子和基质组成, 其在牙周组织的发育、牙周病的发生与发展以及牙周组织再生等方面具有重要的作用。本文将从影响巢结构稳定的因素及其在牙周组织再生中的作用等方面作一综述。

**[关键词]** 干细胞巢; 牙周膜干细胞; 牙周组织再生

**[中图分类号]** R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.04.026

**Periodontal ligament stem cell niche and periodontal tissue regeneration** Sun Jing, Li Shu. (Dept. of Periodontics, Hospital of Stomatology, Shandong University, Jinan 250012, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jinan 250012, China)

**[Abstract]** Periodontal ligament stem cell niche is the micro-environment surrounding of the periodontal stem cells, containing the supporting cells of stem cells, adhesion molecules and matrix composition. It is maybe more reasonable to make the periodontal stem cells and their niche to be a whole functional subject during physiologic and pathologic processes. We will review the factors that related to periodontal ligament stem cell niche especially in the process of periodontal tissue regeneration.

**[Key words]** stem cell niche; periodontal ligament stem cell; periodontal tissue regeneration

现在研究较为清楚的干细胞巢有: 生殖系干细胞巢、造血干细胞巢、肠上皮干细胞巢、毛囊表皮干细胞巢和神经干细胞巢等<sup>[1]</sup>。但对牙周膜干细胞巢(periodontal ligament stem cell niche, PDLSCN)的研究尚少。本文就干细胞巢在牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cell, PDLSC)分化中的可能作用、牙周组织特定微环境改变对PDLSCN的影响及其对牙周组织再生的影响作一综述。

## 1 干细胞和干细胞巢

干细胞是一类具有广泛增殖能力和多向分化潜能的细胞, 在机体生长、维持机体稳定和组织再生过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。干细胞具有2个基本性质: 1)自我更新能力, 能通过分裂维持自身群体的稳定; 2)分化能力, 在一定条件下能分化产生具有特定功能的分化细胞<sup>[2]</sup>。在动物的早期发育过程中, 干细胞能够通过对称分裂增加细胞

的数量; 随着动物发育的进行, 干细胞通过非对称性的分裂同时进行自我更新和形成不同分化类型的祖细胞<sup>[1]</sup>。干细胞自我更新能力在体内表现为可增殖形成组织并维持自身数量<sup>[3]</sup>, 目前研究发现, 机体内干细胞自我更新能力的维持可能主要依赖于干细胞巢的存在。

干细胞巢是自然条件下干细胞周围的微环境, 包括与干细胞直接相邻的支持细胞、黏附分子和基质等, 该支持细胞是位于特殊位置维持干细胞的一群细胞。不同干细胞巢的结构不同, 不同的细胞类型可以提供不同的微环境。在哺乳动物中, 微环境可提供不对称的结构。因此干细胞不对称分裂后, 一个子代细胞留在巢中保持有干细胞的特性, 而另一个子代细胞离开巢发生增殖和分化, 最终成为功能性细胞。干细胞巢与干细胞间存在一种黏附机制。比如DE-钙黏着蛋白介导的黏连对于生殖系干细胞与体干细胞都是必不可少的, N-钙黏蛋白对于骨髓中的成骨细胞是必不可少的<sup>[1]</sup>。干细胞巢还能产生一些信号分子控制干细胞行为。可以控制干细胞行为的信号分子或信号通路包括Wnt信号通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路、Hedgehog

[收稿日期] 2010-08-12; [修回日期] 2011-01-26

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(ZR2010HM050)

[作者简介] 孙静(1986—), 女, 山东人, 硕士

[通讯作者] 李纾, Tel: 0531-88382769

信号通路、Notch 信号通路等。其中 BMP 信号通路和 Wnt 信号通路为哺乳动物和果蝇中的共同信号途径，控制着干细胞的自我更新和分化<sup>[4]</sup>。

## 2 PDLSCN 在 PDLSC 分化中的可能作用

PDLSCN 即正常自然的条件下存在于牙周组织中，PDLSC 周围的微环境。包括与 PDLSC 相毗邻的细胞，黏附分子和基质等(图1)。PDLSC 是牙周组织中的成体干细胞，是具有高度增殖、自我更新能力和多分化潜能的细胞，能够发挥生理性细胞更新和修复组织损伤的作用<sup>[5-6]</sup>。PDLSCN 为 PDLSC 提供了一个隐蔽的场所，使之保持稳定、原始的状态。当受到分化信号的刺激时，干细胞才会脱离静止状态，发挥出它的潜能<sup>[7]</sup>。

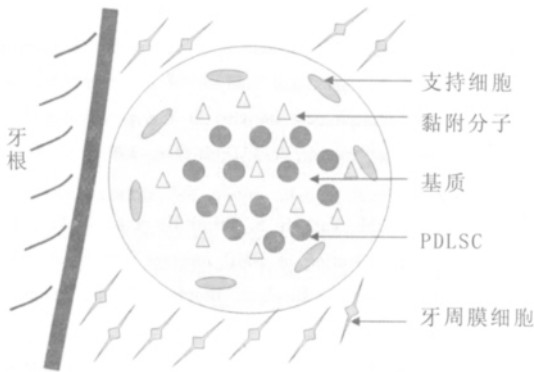


图 1 PDLSCN 模式图

Fig 1 The mode chart of PDLSCN

传统观念认为，PDLSCN/细胞外基质是 PDLSC 的一个无功能性支架结构，只是为干细胞提供一个微小的环境。但最近研究表明，其基质中含有许多活性蛋白分子或称为巢特异性的标志。生物活性因子在促进细胞增殖、细胞外基质形成及新骨形成上具有较大潜力<sup>[8]</sup>，而且它们可能对干细胞的分化起着重要的调控作用<sup>[9]</sup>。比如在牙周组织局部微环境存在的牙周膜相关蛋白-1(periodontal ligament associated protein-1, PLAP-1)可能就是一种组成 PDLSCN 特异性的分子，调控着 PDLSC 或具有分化潜能的前体细胞的分化功能。PLAP-1 既可以稳定牙周组织结构，又可作为重要的负性调节因子抑制 PDLSC 的分化。然而，若在病理条件下，PDLSCN 受到干扰，PLAP-1 与生长因子间的负反馈调节平衡被打破，PLAP-1 对干细胞分化的抑制作用就可能成为骨创伤难以愈合的原因之一，特别是在牙周组织的炎症状态下，很可能是难以实现牙周组织真正再生性修复的原因之一<sup>[10]</sup>。Notch 信号通路常被认为与多种

组织的干细胞分化有关，而且它参与维持 PDLSC 的未分化状态<sup>[11]</sup>，由此推测其可能也是 PDLSCN 的作用成分之一。

## 3 牙周组织特定微环境改变对 PDLSCN 的影响

以往对 PDLSC 在牙周组织再生中所起作用的研究常常是以独立的细胞作为研究对象，随着干细胞巢概念的引入，在进行牙周组织的发育、牙周病的发生发展以及牙周组织的再生过程等方面的研究时，发现以 PDLSC 及其巢结构为功能单位可能更为合理有效。

研究表明，在牙周组织发生病变时，其特定微环境亦会发生很大改变，严重影响 PDLSCN 的结构与功能，使 PDLSC 所处的微小环境受到干扰，打破了它们平静的状态，使之出现分化，而这种不正常的干扰会导致其不能沿着正常发育的轨迹生长，下面将从 2 方面来介绍。

### 3.1 炎症与免疫因素对 PDLSCN 的影响

近年研究表明，导致牙周炎外界因素较为多样，除了菌斑生物膜中含有复杂的细菌构成，一些病毒也会参与牙周病的发生发展过程，患者全身的状态在一定条件下也与牙周炎发生发展相关<sup>[12]</sup>。牙周炎的进展伴随着牙周支持组织的逐渐丧失，继而导致牙齿最终脱落，这些病理性变化与患病宿主的免疫反应变化有关。McArthur 等<sup>[13]</sup>研究显示，细菌侵入的牙龈沟液中血清抗体水平增高。然而这些机体免疫反应一方面起着清除感染物质的保护性作用，另一方面也通过多种炎症因子和细胞毒性作用改变着牙周组织的微环境，产生对牙周组织的破坏性作用，造成了胶原纤维降解、牙槽骨吸收等病理性变化。细菌等外界刺激使炎症因子在牙周微环境的局部产生，活化了 T、B 淋巴细胞及巨噬细胞，进而产生破坏作用，导致牙周组织调节系统失衡，最终造成牙周膜和牙槽骨的破坏。

另一方面，因牙周微环境改变而影响了其相应的巢结构，PDLSC 的多向分化潜能受到影响，从而导致牙周组织再生能力丧失或下降，可能是牙周病难以治愈的一个重要方面。有研究表明，炎症环境虽可突破 PDLSCN，促进 PDLSC 的增殖活动，但同时又抑制它们向牙周特定细胞的分化能力。比如，在细胞内毒素的作用下，PDLSC 可作为免疫辅助细胞参与牙周组织的免疫反应，但 PDLSC 在分化成免疫辅助细胞的同时，也会丧失

其多向分化的潜能<sup>[14]</sup>。

现有的牙周炎治疗手段大多是集中于清除致病菌和消除炎症状态, 未从根本上解决如何恢复炎症侵袭后的牙周组织的特定微环境, 从而使PDLSCN和PDLSC这个整体恢复正常功能, 实现牙周组织再生的问题。

### 3.2 低氧状态对PDLSCN的影响

氧是人类机体进行生命活动所必需的物质, 人类在进化过程中形成了精细复杂的氧感受及调节机制, 维持组织于最佳的氧环境。生物体通过氧感受适应不同生存环境和生理状态, 从而保障组织细胞的正常功能<sup>[15]</sup>。牙周组织病变时, 由于牙周袋的加深, 细菌代谢等因素导致了牙周组织微环境处于局部性低氧状态。

氧不但对细胞维持其功能必不可少, 而且还是线粒体ATP合成的重要原料之一。低氧影响着PDLSCN的功能及其生物学特性。Véga等<sup>[16]</sup>研究发现, 低氧能增加鼠皮质星形胶质细胞葡萄糖载体1的数量, 并且葡萄糖载体1对低氧下葡萄糖的摄入有重要调节作用。作为细胞间最初能量来源的氧或者葡萄糖, 调节着PDLSCN及PDLSC这个整体单位的功能和新陈代谢, 它们的减少严重影响了其生存状态。乏氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 是介导哺乳动物和人体细胞的一类低氧适应性反应的核心转录因子, 是非常重要的低氧信号传递因子, 在维持氧的内环境稳定中起着重要的作用。在低氧条件下, HIF-1 $\alpha$ 的降解被抑制, 其蛋白积聚, 结合靶基因的低氧反应元件而启动其下游数百种相关基因的表达。这些基因编码的蛋白, 如促红细胞生成素和血管内皮生长因子在适应急性和慢性低氧环境中起着重要作用, 以增加氧的供应以及向无氧酵解代谢转变<sup>[17]</sup>。Amemiya等<sup>[18]</sup>在低氧条件下也检测到牙髓细胞增殖能力的提高, 并且提出低氧环境中牙髓细胞的线粒体功能与增殖增加了葡萄糖的消耗。因此, 在低氧状态下PDLSCN也许会产生同样类似的情况。也许正因为低氧条件下有此转录因子的表达, 才使得PDLSCN在低氧状态下发生改变, 增殖能力提高, 这可能是PDLSCN对低氧所产生的一种保护性应激反应。

## 4 参考文献

[1] 鞠晓芳, 安铁洙, 滕春波. 干细胞巢研究进展[J]. 生理科学进展, 2007, 38(3): 213-218.

- [2] Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: Stem cells and their niches[J]. Science, 2000, 287(5457): 1427-1430.
- [3] 甄蕾, 刘宏伟. 人牙周膜干细胞体外诱导分化为神经元样细胞的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(1): 71-74.
- [4] Sancho E, Balle E, Clevers H. Signaling pathways in intestinal development and cancer[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2004, 20: 695-723.
- [5] Slack JM. Stem cells in epithelial tissues[J]. Science, 2000, 287(5457): 1431-1433.
- [6] Weissman IL. Stem cells: Units of development, units of regeneration, and units in evolution[J]. Cell, 2000, 100(1): 157-168.
- [7] Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches[J]. Science, 2006, 311(5769): 1880-1885.
- [8] 刘琪, Victor Marino, Mark Bartold. 新型牙周再生细胞传递载体的体外建立[J]. 华西口腔医学杂志, 2006, 24(1): 15-17, 35.
- [9] Groeneveld MC, Everts V, Beertsen W. A quantitative enzyme histochemical analysis of the distribution of alkaline phosphatase activity in the periodontal ligament of the rat incisor[J]. J Dent Res, 1993, 72(9): 1344-1350.
- [10] Tomoeda M, Yamada S, Shirai H, et al. PLAP-1/asperin inhibits activation of BMP receptor via its leucine-rich repeat motif[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 371(2): 191-196.
- [11] Harada H, Kettunen P, Jung HS, et al. Localization of putative stem cells in dental epithelium and their association with Notch and FGF signaling[J]. J Cell Biol, 1999, 147(1): 105-120.
- [12] Marsh PD. Dental plaque: Biological significance of a biofilm and community life-style[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(Suppl 6): 7-15.
- [13] McArthur WP, Clark WB. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases[J]. J Periodontol, 1993, 64(8 Suppl): 807-818.
- [14] 唐亮, 金岩. 影响牙周膜干细胞功能的重要因素[J]. 实用口腔医学杂志, 2009, 25(5): 737-740.
- [15] Semenza GL. Perspectives on oxygen sensing[J]. Cell, 1999, 98(3): 281-284.
- [16] Véga C, R Sachleben L Jr, Gozal D, et al. Differential metabolic adaptation to acute and long-term hypoxia in rat primary cortical astrocytes[J]. J Neurochem, 2006, 97(3): 872-883.
- [17] 唐开亮, 李纾, 王建, 等. 乏氧对人牙周膜细胞增殖和碱性磷酸酶活性表达的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2008, 18(8): 453-455.
- [18] Amemiya K, Kaneko Y, Muramatsu T, et al. Pulp cell responses during hypoxia and reoxygenation *in vitro*[J]. Eur J Oral Sci, 2003, 111(4): 332-338.