

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.046

牙周膜成骨分化研究进展 *

马静雯 宋 萌[△] 潘劲松[△] 吴建楠 孟冉冉

(上海交通大学附属第一人民医院口腔科 上海 200080)

摘要: 牙周膜是位于牙根与牙槽骨之间的结缔组织,具有自我更新和多向分化的能力。无论是在正畸治疗还是在牙周组织修复及再生过程中,牙周膜的成骨分化都是必不可少的。近年来,许多国内外学者致力于研究影响牙周膜成骨分化的因素,包括机械力,细胞因子,药物等,这些因素可以单独作用于牙周膜,也可以联合使用加快牙周膜成骨分化,可以为临床上加快牙齿移动和修复牙周组织缺损提供更多新的思路。现就影响牙周膜成骨分化的诸多因素及其主要机制作一综述。

关键词: 牙周膜;成骨分化;影响因素;MAPKs 通路

中图分类号: R78 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)01-181-04

Research Progress of Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament*

MA Jing-wen, SONG Meng[△], PAN Jin-song[△], WU Jian-nan, MENG Ran-ran

(Department of Stomatology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT: The periodontal ligament is the connective tissue between the tooth root and alveolar bone and has the ability of self-renewal and multi-directional differentiation. Osteogenic differentiation of periodontal membrane is indispensable in both orthodontics and periodontium repair and regeneration. Recently, many scholars are dedicated to study the factors influencing osteogenic differentiation of periodontal ligament, such as mechanical force, cytokines and drugs, and so on. And these factors can not only be used in the periodontal ligament solely, but also be used in combination with speeding up osteogenic differentiation of periodontal ligament, which can provide more new ways for accelerating tooth movement and repairing periodontal defects. Now, we reviewed the factors that affect the osteogenic differentiation of periodontal ligament and its main mechanisms in this paper.

Key words: Periodontal ligament; Osteogenic differentiation; Factors; MAPKs pathway

Chinese Library Classification(CLC): R78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-181-04

前言

牙周膜(periodontal ligament, PDL)是位于牙根与牙槽骨之间的结缔组织,牙周膜细胞是一类由不同功能的成熟细胞和未分化间充质细胞组成的异质细胞群,具有自我更新能力和多向分化潜能^[1]。

正常情况下,牙周膜细胞通过增殖和分化使其本身及与其相连的牙骨质和牙槽骨处于不断更新和改建的状态,维持自身状态的稳定。在受到外界刺激和病理状态下,通过牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)的不断增殖和分化使组织再生^[2,3],参与邻近牙槽骨和牙骨质的改建及修复再生,因此牙周膜在维持牙周组织动态平衡以及牙周组织再生中起重要的作用^[4-6],而牙周膜的成骨分化尤为重要。许多因素都可以影响牙周膜的成骨分化。

1 影响牙周膜成骨分化的因素

1.1 机械力

在正常口腔环境中,牙周膜受到咬合力的作用,维持牙周组织的动态平衡;在正畸治疗中,牙周膜感受外界机械力刺激,将机械刺激传到牙槽骨,介导牙周组织重建。

已有研究证明在正畸牙齿移动过程中,循环拉伸应力能够提高人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, hPDLs)成骨基因和蛋白碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、分泌性焦磷酸蛋白(secreted phosphoprotein 1, SPP1)、转录因子 Sp7(transcription factor Sp7, SP7)和 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor-2, Runx2)表达^[7-9]。Tao Shen^[10]等也通过对人牙周膜干细胞施加循环牵张力 6 h、12 h、24 h 后,与未加力细胞相比,ALP、骨钙素(Osteocalcin, OCN)、Runx2 的 mRNA 和蛋白水平都显著增高,显然循环牵张力能够促进人牙周膜干细胞的成骨分化。Lu Li^[11]等为了研究在生理咬合状态下循环拉伸应力对牙周膜细胞的成骨作用及机制,用 10 % 的循环拉伸应力代替生理性咬合力作用于细胞 12 h、24 h、48 h 后,Runx2、SPP1 的 mRNA 和蛋白水平分别在 12 h、24 h 达到高峰,SP7 蛋白在 12 h、24 h、48 h 呈现较高的表达水平,但 SP7 mRNA 含量

* 基金项目:国家自然科学基金项目(11172177);上海交通大学医工交叉基金项目(YG2010MS07)

作者简介:马静雯(1991-),硕士研究生,电话:15000052660, E-mail: majingwen0101@126.com

[△] 通讯作者:宋萌,教授,电话:13386259556, E-mail: smgjzh160@sohu.com

潘劲松,副主任医师,电话:13311986317, E-mail: pip0003@163.com

(收稿日期:2016-03-10 接受日期:2016-03-30)

降低,这与 Tang N 和 Zhao Y^[12]等人的研究结果不一致,10% 的循环拉伸应力可能影响 SP7 mRNA 的稳定性,而且不同的调控机制也会影响 mRNA 和蛋白表达,导致 mRNA 和蛋白水平不一致。

除了机械牵张应变,机械震荡也影响牙周膜的成骨分化。Zhang CX^[13]等用低强度高频机械震荡(low-magnitude high-frequency (LMHF) mechanical vibration)(量级:0.3 g,频率:10-180 Hz)刺激 PDLSC,每 24 h 刺激 30 分钟,结果显示 ALP 活性逐渐增加,在 50 Hz 达到顶峰,之后降低;在频率为 40 Hz、50 Hz、60 Hz、90 Hz、120 Hz 时,OCN 表达水平显著高于对照组,而当频率为 10 Hz、20 Hz、30 Hz、150 Hz、180 Hz 时,低于对照组,在 50 Hz 时表达最多,说明频率过大或过小都不能有效地刺激 OCN 的表达;Runx2、Osterix(Osx)、I 型胶原蛋白(Collagen type I,Col-I)mRNA 在 50 Hz 表达最高,相应的蛋白水平与 mRNA 变化相一致;在机械震荡强度为 50 Hz 时,ALP 活性、成骨相关基因 OCN、Runx2、Osx 和 Col-I 都表达最高,由此可见,适宜的机械震荡强度很重要,而且低强度高频机械震荡刺激 PDLSCs 有望为牙周组织工程提供一个可行的途径。

1.2 细胞因子

细胞因子在牙周组织再生过程中发挥着重要作用,研究表明,细胞因子能刺激牙周缺损区细胞再聚集,这既能促进组织细胞生长发育的正向调节,又有抑制组织细胞生长的负向调节,共同参与组织细胞的增殖、分化和基质代谢,从而明显促进牙周组织的再生和修复^[14]。

1.2.1 BMP 骨形成蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)属于转化生长因子- β 家族,是多功能分化因子。Hakki SS^[15]等用 BMP-2、-6、-7 处理人牙周膜干细胞后,经 RT-PCR 检测,I 型胶原,骨唾液蛋白以及成骨转录因子 Runx2 表达水平都升高。但是,与 BMP-2 和 BMP-7 相比,BMP-6 对人牙周膜干细胞的矿化作用更强,虽然不是每个基因都显示出突出的优越性,但关键的成骨分化转录因子 Runx2 显著升高,而且 BMP-6 对 Col-I mRNA 表达的作用也更大。还有研究证实 BMP-9 也可以促进 PDLSCs 的骨形成^[16]。

1.2.2 VEGF 和 FGF-2 Lee JH^[17]等分别用血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-2,FGF-2)以及两者混合处理 PDLSCs 7 天,VEGF 增加 ALP 活性及 Runx2 mRNA 水平,但 ALP 基因表达没有变化;FGF-2 降低 ALP 活性及 Runx2 水平,并且抑制 VEGF 对 ALP 活性的诱导作用,无论哪种处理方式,I 型胶原的表达都减弱。VEGF、FGF-2 以及两者混合作用细胞 14 天后,茜素红染色结果显示,VEGF 轻微增强钙化结节形成,而无论是否存在 VEGF、FGF-2 都完全阻滞结节形成。但是在 AN SF^[18]的试验中,FGF-2 处理组与未处理组 ALP 的活性没有显著差别,这可能与 FGF-2 的浓度和其他实验条件有关。

1.2.3 IGF-1 研究发现,胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor 1,IGF-1)是促进牙周组织再生强有力的生长因子。Yan Yu^[19]等用含 100 ng/mL IGF-1 的成骨培养基培养 PDLSCs,与未处理组相比,ALP 活性显著提高,茜素红染色显示明显的矿化结节,在培养 21 天后,钙浓度比对照组显著升高。无论是在基础培养基还是成骨培养基中,只要含有 IGF-1,

Runx2、Osx、OCN 的 mRNA 和蛋白水平都显著增高,而且与 BMP-7 联合使用时,ALP 活性、I 型胶原及 Runx2 的 mRNA 表达都增强^[20];但与 BMP-4 联合使用能协同促进人牙周膜成纤维细胞增殖,但增强 ALP 活性和促进细胞分泌 I 型胶原的能力并没有比单独作用强^[21]。

1.2.4 EREG 表皮生长因子(Epiregulin,EREG)具有促进牙周膜干细胞成骨分化的潜能。曹钰^[22]等通过 Luciferase shRNA (Lucsh)和 EREG shRNA(EREGsh)逆转录病毒转染牙周膜干细胞,敲除 EREG 将 PDLCS-Lucsh 和 PDLCS-EREGsh 设为对照组和实验组,作成骨诱导,发现 EREG 基因敲除后,ALP 活性明显降低,茜素红染色及钙离子定量分析结果显示牙周膜干细胞的体外矿化能力明显减弱,Osx、Runx2、骨涎蛋白(bone sialoprotein,BSP)、OCN 与对照组相比表达明显降低,表明 EREG 基因敲除后,牙周膜干细胞体外成骨分化能力明显减弱。而且用成骨诱导培养基+100 ng/mL 人重组 EREG 蛋白培养牙周膜干细胞,单独成骨诱导培养基组作为对照,发现 PDLCS ALP 活性,矿化能力明显增强,表明过表达 EREG 促进牙周膜干细胞体外成骨分化。因此,EREG 可作为候选的细胞因子用于牙周组织工程技术再生牙周组织。

1.3 药物

1.3.1 地塞米松 Kim^[23]等分别用含 0、1、10、100、1000 nM 地塞米松的培养基培养细胞,结果证明地塞米松能够增加 ALP 活性,ALP、Runx2、OCN、Osx mRNA 表达增加,并且与浓度相关。当浓度为 100 nM 时,ALP、Runx2 最高;1000 nM 时,OCN、Osx 最高,矿化结节形成增多,但是当浓度为 1 nM 时,没有出现矿化结节。在 Hayami T^[24]等的研究中,地塞米松的浓度在 10-500 nM 之间变化时,地塞米松以浓度依赖性增加 ALP 活性,在将近 500 nM 时,ALP 活性达到平台。

1.3.2 雌激素 夏冰^[25]等用含有不同浓度雌激素的培养基培养牙周膜干细胞,结果显示当雌激素浓度小于 10^{-6} mol/L 时,雌激素促进人牙周膜干细胞成骨分化过程中成骨相关基因的表达,并且呈剂量依赖性;当浓度大于 10^{-6} mol/L 时,雌激素浓度的增加并未促进成骨相关基因的表达。植物类雌激素,比如,0.01 mg/L 的淫羊藿苷可以促进人牙周膜细胞向成骨方向分化,促进成骨基因 ALP、I 型胶原、OCN 的表达^[26]。雌激素的替代药物葛根素在适当的浓度作用下也可有效地促进 hPDLSCs 向成骨细胞分化^[27]。

1.3.3 辛伐他汀 Zhao BJ^[28]等分别用 0.01、0.1、1、10 μ M 辛伐他汀培养基培养牙周膜干细胞,证明当辛伐他汀浓度低于 1 μ M 时,无论在体内还是体外,都能够刺激 hPDLSCs 的成骨分化。

1.4 炎症微环境

聂嘉^[29]等通过对正常及炎症微环境下的牙周膜干细胞进行成骨诱导,结果显示正常组织来源 PDLSCs(healthy PDLSCs, H-PDLSCs)和炎症组织来源 PDLSCs(periodontitis PDLSCs, P-PDLSCs)中 Runx2 的表达水平均显著升高,但 P-PDLSCs 的 ALP 表达水平比 H-PDLSCs 低,而且茜素红染色显示 H-PDLSCs 形成的矿化结节数量多于 P-PDLSCs,说明炎症微环境可以影响干细胞的骨向分化。Jing Zhang^[30]等用肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 处理 PDLSCs,发现

TNF- α 抑制 ALP 活性和 BSP、Runx2 mRNA 表达。Hirohito Kato^[31]等证实牙龈卟啉单胞菌脂多糖抑制 PDLSCs 的成骨分化和矿化,并且诱导促炎因子产生。Li CH^[32]等也证实脂多糖抑制 hPDLSCs 的成骨。

1.5 低氧

Wu YK^[33]等分别在低氧环境(2 % O₂)和正常氧环境(20 % O₂)中培养 PDLSCs,按不同的时间点(1、3、6、12、24 h)分为五组,结果证明低氧环境能够刺激 Runx2、SP7 mRNA 和蛋白表达,并且增加矿化结节形成和 ALP 活性。然而 Thanaphum Osathanon^[34]等在用二氯化钴(50 或 100 μ M)模拟的低氧环境中培养 HPDL7 天,ALP、OCN、Runx2 等成骨标记都表达受到抑制。董家辰^[35]等在用 200 及 400 μ M 二氯化钴模拟的低氧环境中,ALP、Runx2、I 型胶原的表达也受到抑制,并且呈剂量依赖性。虽然都是低氧环境,但二氯化钴是化学试剂,是通过钴离子与细胞内 Fe²⁺ 置换,稳定低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)模拟低氧,因此在二氯化钴模拟的实验中,通过 HIF-1 α 独立通路的低氧信号转导就不会发生^[34],这可能是造成差异的原因。

1.6 物理方法

1.6.1 低强度激光照射 Jyun-Yi Wu^[36]等为了验证低强度激光照射(low-power laser irradiation, LPLI)对 hPDLSCs 的成骨分化的作用,分别用 2 J·cm⁻² 和 4 J·cm⁻² 剂量的 LPLI 处理细胞,结果证明 LPLI 可以诱导成骨基因,如 BMP2、OCN、Runx2、ALP 的表达,增强 hPDLSCs 的成骨分化,说明 LPLI 可以用来增强牙周组织再生,为临床上促进牙周组织再生提供可行的方案。

1.6.2 低强度脉波超声 Bo Hu^[37]等分别用 30 mW/cm²、60 mW/cm²、90 mW/cm² 强度的低强度脉波超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)刺激牙周膜干细胞 10 min/d、20 min/d、30 min/d,结果发现 90 mW/cm² 强度的 LIPUS 刺激 20 min/d,对牙周膜干细胞的作用最大,ALP 活性显著增高,Runx2 mRNA 表达增加;而且与 BMP-2 联合作用成骨分化能力更强^[38]。

1.7 其他

1.7.1 牙根发育情况 束丽红^[39]等证明了根尖孔未闭合牙的 hPDLSCs 的成骨能力高于根尖孔完全闭合牙的牙周膜干细胞,可能牙齿的不同发育阶段的微环境影响其成骨。

1.7.2 烟碱 吴琴艳^[40]分别用 10⁻³、10⁻⁵、10⁻⁷ mol/L 的烟碱刺激 hPDLSCs 后,与对照组相比,ALP 的表达都减弱,浓度为 10⁻³ mol/L 时表达最弱,OCN 和 ALP 基因表达也减弱,烟碱的负向效应可以被烟碱拮抗剂 α -银环蛇毒素(α -bungarotxin, α -BTX)拮抗,与 Zhou ZF 等的研究结果一致^[41]。

2 主要参与牙周膜成骨分化的通路

在机械转导中,最重要的激酶是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs),因为大多数机械信号是通过这些激酶的激活传到细胞核的^[40,41],而且 MAPK 通路与 CTS 诱导的 hPDLSCs 成骨分化有关^[11]。而且许多细胞因子也通过 MAPK 通路诱导 hPDLSCs 的成骨分化。

Lu Li^[11]等研究在生理咬合状态下循环拉伸应力对牙周膜细胞的成骨作用及机制,用 10 % 的循环拉伸应力代替生理性咬合力作用于细胞 12 h、24 h、48 h 后,磷酸化细胞外调节蛋白

激酶(Phosphorylation extracellular regulated protein kinases 1/2, p-ERK1/2)升高,但是磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(Phosphorylation c-Jun N-terminal kinase, p-JNK)、p-P38、pERK5 没有影响,用 10 mM ERK1/2 MAPK 抑制剂 U0126 处理后,显著抑制 p-ERK1/2 表达的增加。

Guo Ye^[16]等用 BMP-9 处理牙周膜干细胞后,不仅成骨基因表达增加,而且 Western Blot 结果显示 p-p38 和 p-ERK1/2 蛋白含量也增加,p38 抑制剂降低 BMP-9 诱导的 PDLSCs 成骨分化,ERK1/2 抑制剂增强 BMP-9 诱导的 PDLSCs 成骨分化。说明在 BMP-9 促进 PDLSCs 成骨分化通路中,p38 和 ERK1/2 是其中一部分,P38 和 ERK1/2 通路共同决定 BMP-9 促进 PDLSCs 的成骨过程,并且 P38 和 ERK1/2 在 BMP-9 诱导的 PDLSCs 成骨分化中发挥着相反的作用。然而 Yan Yu^[19]等用含 100 ng/mL IGF-1 的成骨培养基培养 PDLSCs,p-ERK1/2 和 p-JNK 水平与对照组相比都上调,但 p-P38 水平没有受影响。

3 应用与展望

本文综述了多个因素对牙周膜成骨分化的影响,不同处理方式细胞的成骨相关基因表达也会不同,机械力(牵张力、循环拉伸应力)、细胞因子(BMP、VEGF、IGF-1、EREG)、药物(地塞米松、雌激素、辛伐他汀)、物理方法(LPLI、LIPUS)都能促进牙周膜的成骨分化,炎性微环境、烟碱抑制其成骨分化,细胞因子 FGF-2 对牙周膜的成骨作用仍需要进一步研究确认,在二氯化钴模拟的低氧环境与 2 % O₂ 的低氧环境中,成骨基因的表达有明显差异,可能与二氯化钴对 HIF-1 α 的作用有关;并且各细胞因子之间也会对牙周膜的成骨分化存在相互影响,但其他因素之间及其与细胞因子之间的相互作用研究尚少,仍需要进一步研究。

在正畸治疗中,受张力侧牵张成骨,受压力侧骨吸收,可以通过促进牙周膜的成骨作用加快正畸移动速度,减少患者治疗时间及痛苦。各种诱导牙周膜成骨分化的方法也可以为临床上牙周组织再生及修复提供更多可供选择的方案。

参考文献(References)

- [1] Gould TR, Melcher AH, Brunette DM. Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding [J]. J Periodont Res, 1980, 15(1): 20-42
- [2] McCulloch CA. Origins and functions of cells essential for periodontal repair: the role of fibroblasts in tissue homeostasis[J]. Oral Dis, 1995, 1(4): 271-278
- [3] McCulloch CA, Barghava U, Melcher AH. Cell death and the regulation of populations of cells in the periodontal ligament[J]. Cell Tissue Res, 1989, 255(1): 129-138
- [4] Morishita M, Yamamura T, Bachchu MA, et al. The effects of oestrogen on osteocalcin production by human periodontal ligament cells [J]. Arch Oral Biol, 1998, 43(4): 329-333
- [5] Nojima N, Kobayashi M, Shionome M, et al. Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligament have the phenotypes of osteoblasts [J]. J Periodont Res, 1990, 25(3): 179-185
- [6] Somerman MJ, Archer SY, Imm GR. Comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro [J]. J Dent Res, 1988, 67(1): 66-70

- [7] Tang N, Zhao ZH, Zhang LK, et al. Up-regulated osteogenic transcription factors during early response of human periodontal ligament stem cells to cyclic tensile strain[J]. Arch Med Sci, 2012, 8(3): 422-430
- [8] Wescott DC, Pinkerton MN, Gaffey BJ, et al. Osteogenic gene expression by human periodontal ligament cells under cyclic tension [J]. J Dent Res, 2007, 86(12): 1212-1216
- [9] Cho JH, Lee SK, Lee JW, et al. The role of heme oxygenase-1 in mechanical stress- and lipopolysaccharide-induced osteogenic differentiation in human periodontal ligament cells[J]. Angle Orthod, 2010, 80(4): 552-559
- [10] Shen T, Qiu L, Chang H, et al. Cyclic tension promotes osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7872-7880
- [11] Li L, Han M, Li S, et al. Cyclic tensile stress during physiological occlusal force enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells via ERK1/2-Elk1 MAPK pathway [J]. DNA Cell Biol, 2013, 32(9): 488-497
- [12] Zhao Y, Wang C, Li S, et al. Expression of Osterix in mechanical stress-induced osteogenic differentiation of periodontal ligament cells in vitro[J]. Eur J Oral Sci, 2008, 116(3): 199-206
- [13] Zhang C, Li J, Zhang L, et al. Effects of mechanical vibration on proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(10): 1395-1407
- [14] Howell TH, Martuscelli G, Oringer J. Polypeptide growth factors for periodontal regeneration[J]. Curr Opin Periodontol, 1996, 3: 149-156
- [15] Hakki SS, Bozkurt B, Kakki EE, et al. Bone morphogenetic protein-2, -6, and -7 differently regulate osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2014, 102(1): 119-130
- [16] Ye G, Li C, Xiang X, et al. Bone morphogenetic protein-9 induces PDLSCs osteogenic differentiation through the ERK and p38 signal pathways[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(10): 1065-1072
- [17] Lee JH, Um S, Jang JH, et al. Effects of VEGF and FGF-2 on proliferation and differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. Cell Tissue Res, 2012, 48(3): 475-484
- [18] An S, Huang X, Gao Y, et al. FGF-2 induces the proliferation of human periodontal ligament cells and modulates their osteoblastic phenotype by affecting Runx2 expression in the presence and absence of osteogenic inducers[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(3): 705-711
- [19] Yu Y, Mu J, Fan Z, et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via ERK and JNK MAPK pathways [J]. Histochem Cell Biol, 2012, 137(4): 513-525
- [20] Yang L, Zhang Y, Dong R, et al. Effects of adenoviral-mediated co-expression of bone morphogenetic protein-7 and insulin-like growth factor-1 on human periodontal ligament cells [J]. J Periodontal Res, 2010, 45(4): 532-540
- [21] 万贤凤, 兰泽栋, 缪耀强, 等. rhBMP-4 与 rhIGF-1 联合应用对人牙周膜成纤维细胞增殖及分化能力的影响 [J]. 实用口腔医学杂志, 2008, 24(6): 842-845
Wan Xian-feng, Lan Ze-dong, Miu Yao-qiang, et al. Effect of combined application of rhBMP-4 and rhIGF-1 fibroblasts on the proliferation and differentiation of human periodontal ligament [J]. Practical Journal of oral medicine, 2008, 24(6): 842-845
- [22] 曹钰, 杜鹏, 范志朋. 表皮生长因子 Epregrulin 促进牙周膜干细胞成骨分化[J]. 北京口腔医学, 2013, 21(3): 125-128
Cao Jue, Du Juan, Fan Zhi-peng. Epidermal Growth Factor Epregrulin enhances the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. Beijing Journal of Stomatology, 2013, 21(3): 125-128
- [23] Kim SM, Kim YG, Park JW, et al. The effects of dexamethasone on the apoptosis and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells[J]. J Periodontal Implant Sci, 2013, 43(4): 168-176
- [24] Hayami T, Zhang Q, Kapila Y, et al. Dexamethasone's enhancement of osteoblastic markers in human periodontal ligament cells is associated with inhibition of collagenase expression [J]. Bone, 2007, 40(1): 93-104
- [25] 夏冰. 不同浓度雌激素对人源性牙周膜干细胞成骨分化能力的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(12): 974-977
Xia Bing. Different concentrations of anthropogenic effect the osteogenic differentiation ability of human periodontal ligament stem cells [J]. Zhejiang combine traditional Chinese and western medicine magazine, 2013, 23(12): 974-977
- [26] 丁茜, 张凤秋, 马玉实. 淫羊藿苷对人牙周膜干细胞骨向分化基因表达的影响[J]. 北京大学学报, 2013, 45(6): 975-978
Ding qian, Zhang Feng-qiu, Ma Yu-shi. Icariin influences the osteogenic differentiation genes expression of human periodontal ligament stem cells [J]. Journal of Peking University, 2013, 45(6): 975-978
- [27] 吴琳琳, 王彦, 郑雅心, 等. 葛根素对人牙周膜干细胞成骨分化的作用[J]. 中国美容医学, 2013, 22(10): 1067-1071
Wu Lin-lin, Wang Yan, Zheng Ya-xin, et al. Puerarin on the effects of the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. Chinese beauty medicine, 2013, 22(10): 1067-1071
- [28] Zhao BJ, Liu YH. Simvastatin induces the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(5): 583-592
- [29] 聂嘉, 张博, 顾斌, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶在炎症微环境作用下对牙周膜干细胞成骨分化的影响[J]. 中国医学科学院报, 2015, 37(1): 1-7
Nie Jia, Zhang Bo, Gu Bin, et al. Effect of p38 mitogen activated protein kinase in the inflammatory microenvironment of periodontal ligament stem cells differentiating into osteoblasts [J]. Chinese Academy of Medical Sciences, 2015, 37(1): 1-7
- [30] Zhang J, Li ZG, Si YM, et al. The difference on the osteogenic differentiation between periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells under inflammatory microenviroments [J]. Differentiation, 2014, 88(4-5): 97-105
- [31] Kato H, Taguchi Y, Tominaga K, et al. Porphyromonas gingivalis LPS inhibits osteoblastic differentiation and promotes pro-inflammatory cytokine production in human periodontal ligament stem cells[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(2): 167-175
- [32] Li C, Li B, Dong Z, et al. Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor κ B pathway [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2014, 5(3): 67

18185-18190

- [20] Pawlak V, Kerr JND. Dopamine Receptor Activation Is Required for Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(10): 2435-2446
- [21] Beck H, Yaari Y. Plasticity of intrinsic neuronal properties in CNS disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(5): 357-369
- [22] Yaari Y, Beck H. PYRAMIDAL CELLS | Intrinsic Plasticity of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells and its Relevance to Epileptic Discharge and Epileptogenesis [A]. Philip A. Schwartzkroin. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research* [C]. Oxford:Academic Press, 2009, 1272-1277
- [23] Benardo L, Prince D. Dopamine action on hippocampal pyramidal cells[J]. *J. Neurosci*, 1982, 2(4): 415-423
- [24] Stanzione P, Calabresi P, Mercuri N, et al. Dopamine modulates CA1 hippocampal neurons by elevating the threshold for spike generation: An in vitro study[J]. *Neuroscience*, 1984, 13(4): 1105-1116
- [25] Kröner S, Rosenkranz JA, Grace AA, et al. Dopamine Modulates Excitability of Basolateral Amygdala Neurons In Vitro [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 93(3): 1598-1610
- [26] Pietro NCD, Seamans JK. Dopamine and Serotonin Interactively Modulate Prefrontal Cortex Neurons In Vitro[J]. *Biological Psychiatry*, 2011, 69(12): 1204-1211
- [27] Onn SP, Fienberg AA, Grace AA. Dopamine Modulation of Membrane Excitability in Striatal Spiny Neurons is Altered in DARPP-32 Knockout Mice[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 306(3): 870-879
- [28] Rosenkranz JA, Johnston D. Dopaminergic Regulation of Neuronal Excitability through Modulation of Ih in Layer V Entorhinal Cortex [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(12): 3229-3244
- [29] Han P, Nakanishi ST, Tran MA, et al. Dopaminergic Modulation of Spinal Neuronal Excitability [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(48): 13192-13204
- [30] Gruhn M, Guckenheimer J, Land B, et al. Dopamine Modulation of Two Delayed Rectifier Potassium Currents in a Small Neural Network[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 94(4): 2888-2900
- [31] Perez MF, White FJ, Hu XT. Dopamine D2 Receptor Modulation of K⁺ Channel Activity Regulates Excitability of Nucleus Accumbens Neurons at Different Membrane Potentials[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2006, 96(5): 2217-2228
- [32] Armano S, Rossi P, Taglietti V, et al. Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability at the Mossy Fiber-Granule Cell Synapse of Rat Cerebellum [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20 (14): 5208-5216
- [33] Pettorossi VE, Dieni CV, Scarduzio M, et al. Long-term potentiation of synaptic response and intrinsic excitability in neurons of the rat medial vestibular nuclei[J]. *Neuroscience*, 2011, 187(0): 1-14
- [34] Cudmore RH, Turrigiano GG. Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in LV Visual Cortical Neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(1): 341-348
- [35] Chen L, Bohanick JD, Nishihara M, et al. Dopamine D1/5 Receptor-Mediated Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in Rat Prefrontal Cortical Neurons: Ca²⁺-Dependent Intracellular Signaling [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2007, 97(3): 2448-2464
- [36] Wei C, Liu Y, Yang M, et al. Dopamine Inhibits High-Frequency Stimulation-Induced Long-Term Potentiation of Intrinsic Excitability in CA1 Hippocampal Pyramidal Neurons[J]. *Neurosignals*, 2013, 21: 150-159
- (上接第 184 页)
- [33] Wu Y, Yang Y, Yang P, et al. The osteogenic differentiation of PDLSCs is mediated through MEK/ERK and p38 MAPK signalling under hypoxia[J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(10): 1357-1368
- [34] Osathanon T, Vivatbutsiri P, Sukarawan W, et al. Cobalt chloride supplementation induces stem-cell marker expression and inhibits osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(1): 29-36
- [35] 董家臣, 宋忠臣, 束蓉, 等. 低氧对牙周膜成纤维细胞增殖和成骨分化的影响[J]. *上海口腔医学*, 2014, 23(4): 397-401
Dong Jia-chen, Song Zhong-chen, Shu Rong, et al. Effects of hypoxia on the proliferation and osteogenic differentiation of periodontal fibroblasts[J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2014, 23(4): 397-401
- [36] Wu JY, Chen CH, Yeh LY, et al. Low-power laser irradiation promotes the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells via cyclic adenosine monophosphate [J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(2): 85-91
- [37] Hu B, Zhang Y, Zhou J, et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation Facilitates Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Cells[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e95168
- [38] 刘俊, 胡波, 蒋欣益, 等. 低强度脉冲超声波联合成骨形成蛋白 2 促进牙周膜细胞的成骨分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19 (11): 1668-1672
Liu Jun, Hu Bo, Jiang Xin-yi, et al. Low-intensity Pulsed Ultrasound combined with bone morphogenetic protein 2 promotes osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells [J]. *Research on Chinese organization engineering*, 2015, 19(11): 1668-1672
- [39] 束丽红, 曹灵, 闫明, 等. 不同发育阶段的人牙周膜干细胞增殖能力和成牙 / 成骨能力的比较研究 [J]. *口腔生物医学*, 2013, 4(2): 65-69
Su Li-hong, Cao Ling, Yan Ming, et al. Comparative study on proliferation of human periodontal ligament stem cells in different developmental stages and the ability to become a tooth [J]. *Oral biomedicine*, 2013, 4(2): 65-69
- [40] 吴琴艳. 烟碱抑制人牙周膜干细胞成骨能力的研究 [J]. *广东牙病防治*, 2015, 23(7): 346-349
Wu Qin-yan. Study on nicotine inhibits human periodontal ligament stem cells into osteogenic ability [J]. *Guangdong dental disease prevention and treatment*, 2015, 23(7): 346-349
- [41] Zhou Z, Li B, Dong Z, et al. Nicotine deteriorates the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through alpha7 nicotinic acetylcholine receptor regulating Wnt pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83102
- [42] Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, et al. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349(1): 1-5
- [43] Whitmarsh AJ, Davis RJ. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways[J]. *J Mol Med (Berl)*, 1996, 74(10): 589-607