

·活髓保存专栏·综述·

机械信号调控牙髓干细胞分化:研究进展与活髓保存应用展望

张凡夫¹ 郑源¹ 陆君卓^{1,2} 张凌琳¹

¹口腔疾病防治全国重点实验室,国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,四川大学华西口腔医院牙体牙髓科,成都 610041; ²四川大学华西口腔医院锦江门诊部,成都 610041

通信作者:张凌琳,Email:zhll_sc@163.com

【摘要】 机械转导(mechanotransduction)是指细胞通过机械感受器感知微环境中的机械信号,并将其转化为细胞内生化信号,进而调控细胞行为的生物学过程。在活髓保存治疗中,牙髓干细胞(DPSC)的定向分化是牙髓-牙本质复合体再生的关键环节。近年研究表明,微环境中的机械信号可通过机械转导机制显著调控 DPSC 的成牙本质向分化。本文系统阐述了 DPSC 的力学生物学基础及机械信号对 DPSC 行为的调控作用,分析了目前盖髓材料的机械信号特性,并总结了基于机械信号调控 DPSC 分化设计的生物活性材料在促进牙髓-牙本质复合体功能性再生中的应用前景。为未来研究实现结构-功能一体化的活髓保存提供新策略。

【关键词】 机械转导; 牙髓干细胞; 活髓保存; 牙本质再生

基金项目:国家自然科学基金(82501139);四川省自然科学基金(2024NSFSC0544)

引用著录格式:张凡夫,郑源,陆君卓,等.机械信号调控牙髓干细胞分化:研究进展与活髓保存应用展望[JOL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2026,20(2):110-118.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.02.005

Mechanical signal regulation of dental pulp stem cell differentiation: Research progress and application prospects in vital pulp preservation

Zhang Fanfu¹, Zheng Yuan¹, Lu Junzhuo^{1,2}, Zhang Linglin¹

¹State Key Laboratory of Oral Diseases, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdou 610041, China; ²Jinjiang Outpatient Clinic, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdou 610041, China
Corresponding author: Zhang Linglin, Email: zhll_sc@163.com

【Abstract】 Mechanotransduction is a biological process through which cells perceive mechanical signals from the microenvironment via mechanoreceptors and convert them into intracellular biochemical signals to regulate cellular behavior. In vital pulp preservation therapy, the directional differentiation of dental pulp stem cells (DPSCs) is a critical step for the

regeneration of the pulp-dentin complex. Recent studies have shown that mechanical signals in the microenvironment can significantly regulate the odontogenic differentiation of DPSCs through mechanotransduction mechanisms. This article systematically elucidates the perception and transduction mechanisms of mechanical signals, analyzes the regulatory effects of these signals on the behavior of DPSCs, and summarizes the current deficiencies of pulp capping materials in active regulation, as well as the application prospects of bioactive materials designed based on mechanical signal regulation for promoting the functional regeneration of the pulp-dentin complex. Future research should focus on constructing material systems that integrate mechanical and biochemical regulation, shifting the design of pulp capping materials from passive coverage to active mechanical guidance, thereby providing new strategies for achieving structurally and functionally integrated vital pulp preservation.

【Key words】 Mechanotransduction; Dental pulp stem cells; Vital pulp preservation; Dentin regeneration

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82501139); Natural Science Foundation of Sichuan Province (2024NSFSC0544)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.02.005

活髓保存治疗(vital pulp therapy, VPT)是临床上通过去除感染源并以生物活性材料覆盖暴露牙髓,从而维护牙髓活力与功能的一系列治疗技术,是一种基于牙髓组织固有修复与再生潜能理念发展起来的生物学治疗策略。目前,临床上 VPT 的关键技术主要包括盖髓术(间接盖髓术、直接盖髓术)和牙髓切断术。从临床操作角度看,这些技术遵循一个共同的逻辑:首先尽可能去除感染组织,阻断细菌的进一步侵袭,为牙髓的修复创造无菌或低菌的生物学环境;随后依据牙髓暴露范围与炎症程度,选择性地保存仍有活力的牙髓组织,并以生物相容性材料覆盖创面,以促进牙髓、牙本质再生。因此,在控制感染的基础上,治疗的成功进一步取决于能否有效诱导受损牙髓组织再生,其关键环节是促进再生性牙本质桥的形成,以实现牙髓-牙本质复合体的功能性愈合^[1]。

该复合体在解剖与功能上密不可分:成牙本质细胞作为牙髓外周的功能细胞,其突起伸入牙本质小管,共同承担牙齿的感觉、防御与修复功能^[2]。因此,理想的VPT不仅依赖于严格的感染控制与创面封闭,更需要为牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)创造适宜的微环境,引导其向成牙本质细胞定向分化,并促进血管化与神经支配的恢复,最终重建具有生理功能的牙髓-牙本质界面^[3]。在感染控制这一临床前提得以满足后,如何精准调控DPSC的成牙本质向分化,成为决定VPT长期疗效的核心科学问题。

DPSC作为牙髓组织内固有的间充质干细胞,具有多向分化潜能、较强增殖能力及低免疫原性,是VPT中实现牙髓再生的细胞基础^[4]。研究表明,干细胞的命运由内在基因程序与外在微环境信号共同决定,其中微环境所提供的机械信号、生物化学信号起着关键导向作用^[5-6]。机械信号按物理性质与作用形式分为静态力学特性与动态力学载荷^[7]。静态力学特性指细胞所处微环境的固有物理属性,不随时间变化或变化极缓慢,是细胞所处微环境的基础力学背景。细胞通过长期接触感知这类信号,进而调整自身形态和功能^[8]。典型的静态力学特性包括细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或生物活性材料的刚度与弹性、基质拓扑结构等。动态力学载荷指随时间变化的外力或内应力,包括拉伸载荷(tension)、压缩载荷(compression)及流体静压力(hydrostatic pressure)等^[9]。传统研究多聚焦于生长因子、趋化因子等生化信号的影响^[10]。近年来,随着机械转导(mechanotransduction)机制的深入揭示,微环境中的机械信号被证实能够通过细胞的机械感受器感知,并转化为细胞内生化信号,直接或间接调控干细胞的分化方向与组织再生结局^[11]。这一认知推动了生物材料设计从“被动支撑”向“主动调控”的思路转变。

值得注意的是,生理状态的牙髓微环境本身就富含动态而多样的机械信号。从发育、萌出到功能行使,牙髓持续受到来自牙本质壁的约束力、咀嚼循环载荷及正畸相关应力等机械刺激^[12]。因此,DPSC对机械信号高度敏感,其增殖、迁移与成牙

本质向分化均受到机械微环境的精密调控^[13]。在VPT背景下,盖髓材料所形成的界面微环境,其携带的机械信号(如弹性模量、表面形貌)可直接影响DPSC的命运与牙本质桥的再生质量^[14]。因此,深入理解机械信号调控DPSC分化的机制,并据此设计具有仿生机械性能的盖髓材料,对于提高VPT可预测性、实现牙髓-牙本质复合体的功能性再生具有重要意义。

基于上述背景,本文系统阐述了DPSC的力学生物学基础及机械信号对DPSC行为的调控作用,分析了目前盖髓材料的机械信号特性,并总结了基于机械信号调控DPSC分化设计的生物活性盖髓材料在促进牙髓-牙本质复合体功能性再生中的应用前景,旨在为该领域的发展提供新思路与理论依据(图1)。

一、牙髓干细胞的力学生物学基础

机械信号被位于细胞膜表面的特异性机械感受器识别并接收后,通过胞内一系列信号转导分子的级联反应,将外部机械刺激转化为细胞内可识别的生物化学信号,这一过程被称为机械转导。转导后的信号可进一步通过转录因子激活或抑制特定基因的表达,从而在转录水平上实现对细胞功能的调控。DPSC对机械信号的感知主要依赖两类分子:机械敏感离子通道(mechanosensitive ion channel, MSIC)和整合素(integrins)。Piezo家族是目前公认的能被机械力直接激活的离子通道,当细胞膜张力或基质刚度发生变化时即刻开放,引发快速的钙内流,将机械信号迅速转化为化学信号。Piezo1/2通道在成牙本质细胞层及DPSC中高表达^[15],直接响应膜张力变化介导钙离子内流,激活下游细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, Erk)1/2及Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)信号通路^[16]。而瞬态受体电位通道(transient receptor potential channel, TRP)通道家族成员参与牙本质形成、矿化等过程^[17]。瞬态受体电位香草酸亚型4通道(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)能感应基质刚度等机械刺激,介导Ca²⁺内流并激活下游信号^[18]。有研究报道,TRPV4的异常激活可通过钙信号-线粒体功能轴影响分化结局,且TRPV4通道的功能状态影响DPSC向神

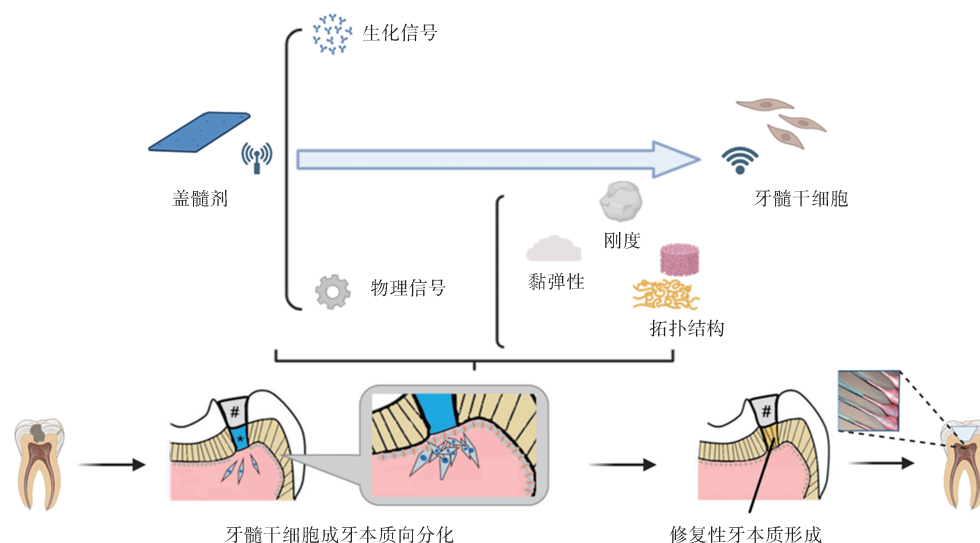


图1 微环境中机械信号调控牙髓干细胞成牙本质向分化为活髓保存提供新策略

经元的定向分化^[19]。整合素通过胞外域识别ECM成分,胞内域连接细胞骨架。当受到机械力作用时,整合素可传导力信号并激活下游黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)等通路^[20],进而为Rho家族GTP酶(Rho GTPases)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)等下游信号分子的激活提供平台^[21],显著增强DPSC的牙源性分化^[22]。

DPSC通过上述机械传感器感知到外界刺激后,机械信号转导分子(signal transducers)负责将传感器接收的初始信号进行级联放大与传递,其定位于细胞骨架、细胞质及细胞核等不同区间,最终调控特定的基因表达程序。目前,FAK、Rho GTP酶和YAP/转录共激活因子PDZ结合基序(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif,TAZ)等已被公认为核心的机械信号转导分子。具体而言,有研究报道在致密培养条件下(1×10^5 细胞/ cm^2),DPSC中FAK和磷酸肌酐胺3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)蛋白的磷酸化被促进,导致DPSC的硬组织向分化增强^[23];Rho GTP酶家族成员则参与更广泛的分化调控:Rho激酶抑制剂会诱导DPSC分化为神经元细胞^[24],而DPSC的成牙本质细胞向分化可能受Rho/Rho激酶(Rho-associated kinase,ROCK)信号通路介导的Runx2相关转录因子2(runx-related transcription factor 2,RUNX2)下调调控^[25];此外,YAP/TAZ的活性受基质刚度和细胞铺展状态的精密调节。在高刚度基质或细胞铺展良好时,RhoA介导的肌动蛋白收缩抑制大肿瘤抑制激酶1/2(large tumor suppressor kinase 1/2,LATS1/2),促进YAP/TAZ去磷酸化并入核,与TEA结构域转录因子(TEA domain transcription factor,TEAD)等结合,驱动增殖及成骨相关基因表达^[26]。相反,在柔软基质或高细胞密度条件下,YAP/TAZ被滞留在胞质而失活。已有研究证实基于透明质酸的凝胶可通过激活YAP/TAZ通路促进DPSC成骨分化^[27]。上述机械传感器与转导分子构成了材料力学参数转化为细胞生物学响应的桥梁,为盖髓材料的仿生设计提供了明确的分子靶点。

二、盖髓剂的机械性能调控牙髓干细胞分化的机制

在VPT中,引导DPSC向成牙本质细胞定向分化并形成功能性修复性牙本质是决定治疗成功的关键生物学过程。盖髓材料与牙髓基质的机械特性,包括刚度、黏弹性与表面拓扑结构等持续为DPSC提供机械信号,共同构成了牙髓内的机械微环境。DPSC能够感知并响应其所在微环境中的多种机械信号,进而调控其增殖、分化与基质合成等行为,直接影响牙髓、牙本质的修复质量与速度。

1. 基质刚度:刚度是材料抵抗弹性变形的能力,通常用弹性模量量化。在生理状态下,不同组织,如牙本质与牙髓具有显著差异的刚度,为驻留的细胞提供独特的力学微环境。细胞通过整合素-黏附斑等结构感知基质刚度变化,并调整自身的骨架张力与信号转导,从而决定细胞行为^[28]。目前学者普遍认为,干细胞倾向于向其周围组织刚度相近的谱系分化^[29],这一规律在DPSC中亦得到印证。据报道,天然牙本质的杨氏模量介于约5.5 MPa至100 GPa,而牙髓组织约为 (5.5 ± 2.8) kPa^[30]。研究显示,相较于其他刚度较低的基

质,在刚度模拟矿化前期牙本质(约1.4 kPa)基质上培养的DPSC,其成牙/成骨相关标志物表达上调,并能形成更有序的矿化结构,此过程可能与Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路的激活有关^[31]。而在模拟天然牙髓的较低刚度(约0.89 kPa)基质上,DPSC则更倾向于形成血管样网络或软组织^[32],相关促血管生成因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF);血管生成素(angiopoietin,ANG)等表达升高^[33]。以上研究表明,通过精确设计盖髓材料的刚度,可引导DPSC向成牙本质细胞或血管内皮细胞等特定谱系分化,以匹配VPT对牙髓内多种组织的再生需求。

2. 基质黏弹性:黏弹性是生物材料兼具弹性(形变可恢复)与黏性(形变随时间发展)的力学特性,其核心行为之一是应力松弛,即在恒定应变下,应力随时间衰减^[34]。黏弹性通过影响细胞-基质间相互作用的时间与强度,调控细胞骨架重组与机械信号转导。研究表明,具有特定应力松弛行为的黏弹性基质能更有效地促进DPSC的成牙/成骨分化。例如,在应力松弛速率与天然骨组织ECM相匹配的改性明胶水凝胶上,DPSC表现出增强的矿化能力^[35]。其机制在于,黏弹性基质允许细胞施加的力引发基质的弛豫,从而稳定黏着斑并延长力信号的持续时间,有效激活下游成骨分化通路(如RUNX2)^[36]。此外,材料的可降解性动态改变其黏弹性,对于可降解基质,降解速率与组织生成速率相匹配被发现与直接关联^[37]。已有多项研究表明,降解速率与组织再生速率相匹配的水凝胶可模拟天然牙髓ECM更新过程,能更优地支持DPSC的成牙本质向分化及组织形成^[37-38]。综上所述,VPT中盖髓剂的固化/降解时间与DPSC的细胞行为时间节点的匹配程度也应在材料设计工作中得到重视。

3. 表面拓扑结构:表面拓扑结构指基质在微观或纳米尺度上的拓扑结构,包括纤维形态、孔洞和微图案等,它通过物理约束直接塑造细胞形态、铺展面积及骨架排列,进而影响机械信号感知与细胞命运^[39]。目前的研究表明,模拟天然ECM的纳米纤维结构已被证实能有效增强DPSC的附着、铺展及成牙本质向分化潜能^[37,40-41]。表面微孔或特定图案可通过控制细胞形态和黏着斑分布,激活YAP/ β -catenin等机械敏感转录程序,从而驱动DPSC向成牙本质细胞分化^[42-43];而抑制YAP则会削弱此效应^[44]。此外,具有适宜孔径的多孔基质还能促进DPSC的神经向分化,增加神经营养因子的分泌,此过程可能与Wnt/ β -catenin信号通路激活有关^[45]。这提示,通过设计盖髓材料表面拓扑结构,可调控DPSC的多向分化潜能,助力构建包含血管、神经的复杂牙髓组织。

三、现有盖髓材料的机械信号特性分析

目前,临床常用的盖髓材料主要分为氢氧化钙类、硅酸钙类及树脂改良型硅酸钙类。氢氧化钙材料操作简便,但其溶解度高,长期可形成间隙,且诱导生成的修复性牙本质结构多孔,不利于形成长期稳定的封闭^[46]。矿物三氧化物凝聚体(mineral trioxide aggregate,MTA)作为经典硅酸钙材料,具有优良的封闭性和强度,其缓慢凝固特性有助于减少收缩;然而,它存在凝固时间长、可能引发牙冠变色以及其氧化铋成分在酸性

环境中释放影响生物相容性等问题^[47]。Biodentine作为一种新型硅酸钙材料,以良好的生物相容性、易操作性和持续抗菌性能被广泛应用,但其边缘封闭性能仍有不足,存在微渗漏风险^[48]。相比之下,光固化树脂基材料TheraCal LC在即刻封闭性和减少微渗漏方面表现更佳。但是,TheraCal LC对DPSC表现出一定细胞毒性,并抑制细胞迁移;其在生物活性、抗炎及促进成牙/成骨分化方面的效能也普遍被认为不及Biodentine^[49]。

现有盖髓材料的设计主要围绕抗菌性、封闭性和基本生物相容性展开,其机械性能往往由化学组成直接决定,呈现出固定且均一的特点,缺乏针对细胞行为的主动调控能力(表1)。从力学适配角度看,硅酸钙类刚性盖髓材料与天然牙髓组织之间存在显著的刚度梯度差异,可能引发界面处应力异常集中,干扰正常修复进程^[50]。在降解行为方面,氢氧化钙类材料降解速度过快,而MTA及树脂基材料则降解缓慢或不可降解,难以与牙髓组织的动态再生过程实现协调匹配^[51]。此外,现有材料的表面形貌多源于制备工艺的被动结

果,并未作为引导细胞响应的主动设计参数加以利用。值得关注的是,关于上述盖髓材料的黏弹性特征及其对DPSC分化的调控作用,目前研究尚属空白。黏弹性作为影响细胞机械转导的关键参数,其缺失可能是导致现有材料力学适配性不足的重要原因之一。总体而言,当前盖髓材料的研发与评价体系仍侧重于化学活性与物理封闭性能,尚未系统性地将机械信号对DPSC分化的关键调控作用纳入设计考量。

四、基于机械信号设计盖髓材料的新策略

在VPT中,盖髓材料的核心功能不仅是物理屏障和抗菌,更在于为下方DPSC提供一个能够引导其定向修复的仿生微环境。通过材料设计精准赋予盖髓剂特定的机械信号,可主动调控DPSC的生物学行为,从而优化修复性牙本质的形成质量。目前采用机械信号调控理念转化为材料设计策略的前沿研究大致可分为三类,分别从加载单一机械信号、加载多重机械信号以及设计机械-生化信号协同材料来优化牙髓-牙本质复合体修复效果(表2)。

表1 现有盖髓材料的机械特性分析

材料	弹性模量	黏弹性	降解行为	主要力学缺陷
MTA	3~8 GPa	低(近似弹性固体,应力松弛不明显)	几乎不降解	刚度过高,黏弹性不足
Biodentine	2~6 GPa	低(水化产物刚性结构)	缓慢降解	界面刚度突变
TheraCal LC	1~3 GPa	中等(树脂基质提供一定黏弹性)	不降解	拓扑结构抑制细胞迁移
氢氧化钙	低,不稳定	低(力学耗散能力差)	过快降解	力学强度不足

注:MTA为矿物三氧化物凝聚体。

表2 负载机械信号的新型盖髓材料设计

文献	材料描述	实验结果
Han等 ^[52]	浓度为3和10 mg/mL甲基丙烯化的I型牛胶原蛋白与冷胶原蛋白聚合同心注射入牙切片	低刚度胶原水凝胶诱导DPSC的内皮分化,而高刚度对应物则促进DPSC的齿形/骨生成分化
Ma等 ^[53]	GelMA与PEGDA化学交联,激光消融工艺形成三维管状微岛	使DPSC极化并提升成牙本质向分化能力
Haeri等 ^[54]	微管状(直径约20 μm)PMMA支架	高密度微管支架显著增强了DPSC的成牙分化
Ha等 ^[55]	GelMA水凝胶通过光刻微图化,生成60和120 μm的微沟槽和脊纹	细胞表现出拉长形态,增殖率及成牙本质向分化水平提升
Zhou等 ^[56]	数字光处理3D生物打印GelMA-葡聚糖(Dextran)水包水乳液混合DPSC	显著增强了DPSC的成牙分化
Du等 ^[57]	12%及20%的PLGA支架真空下结合	在封闭侧的DPSC的核内YAP定位增加,促进了成牙分化
Tan等 ^[58]	人第三磨牙牙髓去细胞化细胞外基质	硬组织生成基因和血管母细胞基因表达增加,体内实验形成牙髓样组织
Yuan等 ^[59]	猪牙髓去细胞化细胞外基质溶解于酸性胃蛋白酶溶液中形成dECM水凝胶	体外实验促进细胞迁移和血管生成方面优于GelMA水凝胶,体内实验形成牙髓状组织
Elnawam等 ^[60]	牛牙髓去细胞化细胞外基质,胰蛋白酶处理后与透明质酸凝胶联合制备dECM水凝胶	水凝胶保留了ECM的结构、胶原蛋白和蛋白质含量,相较于天然ECM具有更高的降解率,并释放与牙本质-牙髓再生相关生长因子
Nurdin等 ^[61]	白硅酸盐水泥树脂基材料+纳米SiO ₂	促进DPSC附着与矿化能力,降低细菌存活率
Li等 ^[62]	丹酚酸B+GelMA光交联水凝胶	促进DPSC成牙分化,抑制IL-1β、IL-6和TNF-α释放
Gui等 ^[63]	釉基质蛋白衍生物+GelMA	促进DPSC增殖与矿化,抑制CCL2-MMP3介导的炎症
Liu等 ^[64]	抗坏血酸和聚乙烯甲胺热液法制备碳点	增强DPSC的ECM分泌,从而增强ECM上的细胞黏附力,并增强DPSC的骨生成/牙源分化能力
Di等 ^[65]	筛选PDGFRβ+DPSC亚群封装于GelMA水凝胶	增强DPSC的ECM分泌,体内形成牙髓样组织

注:dECM为脱细胞基质;GelMA为甲基丙烯酸明胶;ECM为细胞外基质;DPSC为牙髓干细胞;PEGDA为聚乙二醇二丙烯酸酯;PMMA为聚甲基丙烯酸甲酯;PLGA为乳酸-共乙醇酸;YAP为Yes相关蛋白;SiO₂为二氧化硅;IL-1β为白细胞介素1β;IL-6为白细胞介素6;TNF-α为肿瘤坏死因子α;PDGFRβ为血小板衍生生长因子受体β。

1. 加载单一机械信号: 此类材料通过改变单一的机械性能调控 DPSC 行为, 是最基础的设计策略。

(1) 刚度调控型: 天然牙髓-牙本质复合体从髓腔中心到牙本质壁存在明显的刚度梯度。在盖髓材料中构建类似的力学梯度, 有望在空间上引导 DPSC 的差异化命运, 以同时满足不同区域的修复需求。如前文所述, 刚度的不同会引导 DPSC 向成牙本质向分化或内皮分化, 设计具有梯度刚度的生物活性材料可能可改善组织再生过程中血供不足的问题。Han 等^[52]使用浓度为 3 mg/mL (Ⅲ型胶原蛋白) 和 10 mg/mL (X 型胶原蛋白) 的胶原水凝胶制备了具有可调刚度的水凝胶, 通过同心注射使髓腔外围为刚度较高 (8 142 Pa) 的基质, 而髓腔中心为低刚度 (735 Pa) 的基质, 为 VPT 提供了同时支持血管生成和成牙分化的理想微环境。

(2) 拓扑结构调控型: 盖髓材料与牙髓接触表面的拓扑结构, 是引导 DPSC 空间排列、极化及分化的重要物理线索。盖髓材料的表面拓扑结构并不直接对细胞施加外力, 而是通过提供特定的几何约束, 物理性地限定 DPSC 的黏附面积与铺展形态。这种由外而内的空间限制会引导细胞骨架进行重组, 并重新分布黏着斑的位置与数量, 进而在细胞内部诱发区域性的张力变化, 从而使 DPSC 的生物学行为受到调控, 如前文所述。天然牙本质的形态特征之一是平行排列的牙本质小管, 其中每个小管中都包含 1 个成牙本质细胞的突起延长部分^[66], 这个细胞形成突起并延长的过程被称为极化, 而 DPSC 的极化与分化和矿化密切相关^[67]。Ma 等^[53]通过制备纳米纤维微图案明胶微岛, 并进行了独特的激光烧蚀过程以形成 3D 管状微岛, 以模仿天然牙本质小管结构。在管状微岛化平台上培养的 DPSC, 其在生长过程中伸入小管中, 而细胞主体则呈球形排列在微岛表面, 展现出与体内成牙本质细胞相似的极性特征, 并显示出更明显的成牙本质细胞分化。同时, 另有其他研究通过控制模拟牙本质小管结构的密度^[54]及对齐度^[55]也提高了 DPSC 的成牙本质向分化能力。

2. 加载多重机械信号: 此类材料在同一体系中整合 2 种或以上的力学参数, 通过多维度机械信号协同调控 DPSC 命运, 效果通常优于单一信号。

(1) 微观基质刚度结合拓扑结构调控型: Zhou 等^[56]利用甲基丙烯酸酯化明胶 (gelatin methacryloyl, GelMA)-葡聚糖乳液体系统构建了多孔水凝胶, 其宏观压缩刚度 (50% 应变时 <39.8 kPa) 显著低于块状 GelMA (72.5 kPa), 但因交联密度相同, 细胞在微观尺度上感知的基质刚度与对照组一致, 并提升了 DPSC 的成牙本质分化能力。这种设计在提供恰当的机械刺激调控 DPSC 分化的同时保证了材料在植入或承受生理压力 (如咀嚼力) 时, 能维持预设的 3D 形状, 不会坍塌或碎裂。

(2) 力学约束结合拓扑结构型: 为模拟牙髓腔内的自然分区以实现仿生修复, 有研究者制备了具有开放侧和封闭侧的双层膜样聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA], 其中开放侧的孔隙和粗糙度明显大于封闭侧, 同时两侧细胞所受的力学约束具有差异。开放侧允许

DPSC 穿过通道进入支架内部, 而封闭侧则促使细胞在其表面增殖, 在封闭侧的 DPSC 的核内 YAP 定位增加, 促进了成牙分化, 而在开放侧未观察到这种情况从而在同一材料上分别引导硬组织屏障形成与牙髓软组织活力维持, 为 VPT 同步实现高质量修复性牙本质桥与健康牙髓组织保留提供了创新思路^[57]。

3. 机械-生化信号协同: 此类材料在提供力学调控的同时, 整合了生长因子、抗炎药物或抗菌成分等生化信号, 实现双重驱动, 是目前最接近临床复杂需求的设计策略。

(1) 机械信号结合生长因子释放: 脱细胞基质 (decellularized extracellular matrix, dECM) 及其衍生物来源于组织或细胞, 保留了与组织再生相关的刚度、黏弹性及结构^[68], 能向 DPSC 提供最接近生理的机械与生化信号组合。多项研究表明, 脱细胞牙髓基质及其衍生的水凝胶不仅具有良好的可注射性, 能适应不规则髓腔形态, 其弹性模量与黏弹性亦与天然牙髓相似, 可有效促进 DPSC 的增殖、成牙本质向分化与血管生成^[58-59]。如 Elnawam 等^[60]使用脱细胞牛牙髓和透明质酸制备的水凝胶支架具有较高的降解速率 (28 d 降解率约 55.65%) 和较大的纤维直径 [$(0.13 \pm 0.05) \mu\text{m}$], 接近牙髓组织中的胶原纤维直径。根据多个文献的报道, 牙髓来源的 dECM 本身能够保留并释放包括转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)^[69] 在内的多种生长因子, 这些因子在促进 DPSC 的成牙本质向分化、血管生成中发挥重要作用。然而, dECM 材料的力学强度、降解速率的可控性及其临床标准化制备仍是当前挑战^[70]。

(2) 机械信号结合抗炎/抗菌功能: 深龋环境下, 微生物及其毒素会激活局部免疫反应, 若炎症持续存在, 将导致微血管损伤、组织坏死, 并抑制 DPSC 的成牙本质分化能力。理想的盖髓材料不仅应具备适宜的力学微环境, 更需主动调控炎症微环境——通过抑制细菌活性、降低白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等促炎因子的表达, 为 DPSC 创造有利于增殖与分化的免疫生态位。Nurdin 等^[61]通过将白硅酸盐水泥树脂基材料与纳米 SiO₂ 结合, 在提升抗压强度、降低弯曲强度的同时可释放具有生物活性的 Ca²⁺, 促进了 DPSC 的附着和矿化能力, 并降低了细菌的存活率。Li 等^[62]合成了丹酚酸 B/GelMA 复合水凝胶, 表现出多孔的微观结构、生物降解性, 不仅增强了 DPSC 的成牙本质分化及矿化水平, 同时降低了 DPSC 与脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 共培养时的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达水平。Gui 等^[63]开发了一种釉质基质衍生物——釉基质蛋白衍生物甲基丙烯酸酯明胶 (EMD-Gel) 复合支架, 具有多孔结构并持续释放釉原蛋白, 促进了 DPSC 的成牙本质分化并激活 Wnt/ β -catenin 通路, 抑制了趋化因子配体 2-基质金属蛋白酶 3 (chemokine ligand 2-matrix metalloproteinase 3, CCL2-MMP3) 介导的炎症。

(3) 机械信号结合促 ECM 分泌的功能性材料: 此类材料

通过生化信号诱导 DPSC 自身分泌功能性 ECM, 间接增强细胞对力学信号的响应。例如, 纳米碳点(carbon dots, CDots) 可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调 DPSC 的整合素 $\beta 1$ 、I 型胶原等 ECM 蛋白表达, 从而自我构建一个更利于黏附、铺展及机械信号传导的微环境, 间接增强成牙分化^[64]。Di 等^[65]通过筛选血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFR β) 阳性 DPSC 亚群, 具有 ECM 分泌量高的特点, 封装于 GelMA 水凝胶后植入小鼠皮下, 显著提升了包括纤连蛋白(fibronectin, FN)、层黏连蛋白 $\alpha 4$ 亚基(laminin subunit alpha 4, LAMA4)、I 型胶原蛋白 A2 链等 ECM 蛋白的分泌, 并形成富含 ECM 的血管化牙髓样组织。

综上所述, 基于现有研究, 可以总结目前关于 VPT 新一代盖髓材料的开发共识与方向: 当前策略已实现从单纯利用盖髓剂的抑菌及消炎效应到进一步利用盖髓剂机械特性的转变, 但仍有其局限性。其一, 需从静态模拟转向动态响应, 因为天然牙髓组织修复过程中炎症水肿、基质重塑与矿化阶段的力学需求迥异, 未来材料应具备时空调控力学信号的能力。目前, 已有 Li 等^[71]通过构建含铈的压电生物膜实现咀嚼力与电势的转化, 从而实时调控 DPSC 分化。其二, 应超越力学与生化信号的简单叠加, 深入探索二者的协同作用, 尤其需要进一步揭示力学与生化信号在调控 DPSC 分化过程中信号通路的交叉重叠与协同交互机制。具体而言, 力学信号主要通过细胞骨架张力调控 YAP/TAZ 的核转位^[72], 而生化信号则通过各自的受体激活下游转录因子。这两类信号最终汇聚于相同的核内转录复合物, 协同调控成牙相关基因的表达。研究表明, 基质的刚度变化可改变生长因子受体的聚集状态及内吞动力学, 从而影响细胞对恒定浓度生化因子的响应阈值^[73]。反之, 生化信号也可通过重塑细胞骨架结构, 间接改变细胞对力学微环境的感知能力^[74]。未来上述方向的突破将机械性能调控真正转化为可预期、可重复的牙本质修复临床策略。

五、结语

本文系统阐述了微环境中机械信号调控 DPSC 分化在 VPT 中的关键作用及转化潜力。通过剖析不同机械信号对 DPSC 行为的调控机制, 进一步论证了基于机械信号设计的仿生盖髓材料在促进修复性牙本质功能化重建方面的重要意义。当前临床盖髓材料多聚焦于化学封闭和抗菌功能, 尚未有效整合力学调控机制, 这制约了修复质量的进一步提升。而将机械信号调控理念转化为临床可及的盖髓技术, 仍面临若干技术瓶颈。例如, 梯度支架的递送是当前一大技术挑战: 成熟恒牙颌面解剖面积约 20 ~ 80 mm², 如何将具有预设刚度梯度的支架通过狭窄的颌面洞植入髓室顶且不破坏其微结构, 直接决定了力学设计能否在体内实现对 DPSC 的调控。预制成型支架在递送过程中存在结构损伤风险, 而破坏牙体组织的不规则解剖形态也增加了可注射化策略精准递送的难度。

针对这一挑战, 研究者正从多条技术路径寻求突破。细

胞引导的自组装策略利用 DPSC 分泌的细胞外基质动态重构具有生理梯度的牙髓样组织, 已在活髓保存研究中取得初步进展, 其优势在于无需预设梯度, 而是由细胞自主构建力学微环境。其他领域的探索也为活髓保存提供了技术借鉴: 微流控辅助递送可在注射过程中实现动态梯度形成^[75]; 外场响应梯度诱导通过声^[76]或磁^[77]等方法引导响应性元素定向分布; 原位成型梯度水凝胶及分级递送与组装策略在材料学领域展现出潜力, 但有待在活髓保存模型中进一步验证。

综上, 从“被动覆盖”到“主动引导”的转变, 不仅需要材料设计的创新, 更需要对递送路径及临床可操作性的系统考量。机械信号调控 DPSC 分化的材料体系若能突破上述技术难题, 将有望为实现结构-功能一体化的活髓保存提供切实可行的路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Duncan HF. Present status and future directions - Vital pulp treatment and pulp preservation strategies [J]. Int Endod J, 2022, 55(Suppl 3):497-511. DOI: 10.1111/iej.13688.
- [2] Machla F, Angelopoulos I, Epple M, et al. Biomolecule-mediated therapeutics of the dentin-pulp complex: A systematic review [J]. Biomolecules, 2022, 12(2):285. DOI: 10.3390/biom12020285.
- [3] Tziafas D. Characterization of odontoblast-like cell phenotype and reparative dentin formation *in vivo*: A comprehensive literature review [J]. J Endod, 2019, 45(3):241-249. DOI: 10.1016/j.joen.2018.12.002.
- [4] Stefańska K, Volponi AA, Kulus M, et al. Dental pulp stem cells: A basic research and future application in regenerative medicine [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178:116990. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116990.
- [5] Hicks MR, Pyle AD. The emergence of the stem cell niche [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(2):112-123. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.07.003.
- [6] Dong Y, Jin G, Hong Y, et al. Engineering the cell microenvironment using novel photoresponsive hydrogels [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(15):12374-12389. DOI: 10.1021/acsami.7b17751.
- [7] Gault BT, von Essen M, Hytönen VP. The mechanical cell: The role of force dependencies in synchronising protein interaction networks [J]. J Cell Sci, 2022, 135(22):jcs.259769. DOI: 10.1242/jcs.259769.
- [8] Chantachotikul P, Liu S, Furukawa K, et al. AP2A1 modulates cell states between senescence and rejuvenation [J]. Cell Signal, 2025, 127:111616. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111616.
- [9] Bouzignac R, Suzanne M. Mechanics of force transmission in epithelia: From cell-to-cell propagation to nuclear response [J]. Semin Cell Dev Biol, 2025, 175:103662. DOI: 10.1016/j.semedb.2025.103662.
- [10] Gomez-Salinerio JM, Redmond D, Rafii S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity [J]. Nat Rev Mol

- Cell Biol, 2025, 26(6): 476-495. DOI: 10.1038/s41580-024-00825-w.
- [11] Lobel GP, Jiang Y, Simon MC. Tumor microenvironmental nutrients, cellular responses, and cancer [J]. Cell Chem Biol, 2023, 30(9): 1015-1032. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.08.011.
 - [12] Aldowish AF, Alsubaie MN, Alabdulrazzaq SS, et al. Occlusion and its role in the long-term success of dental restorations: A literature review [J]. Cureus, 2024, 16(11): e73195. DOI: 10.7759/cureus.73195.
 - [13] Castroflorio T, Parrini S, Rossini G. Aligner biomechanics: Where we are now and where we are heading for [J]. J World Fed Orthod, 2024, 13(2): 57-64. DOI: 10.1016/j.ejwf.2023.12.005.
 - [14] Sharma R, Durga K, Wadhwa H. Vital pulp therapy for traumatic pulpal exposure in permanent teeth: A path to healing? Insights from existing systematic reviews [J]. Dent Traumatol, 2026, 42(2): 244-257. DOI: 10.1111/edt.70016.
 - [15] Wang X, Dong S, Dong Q, et al. Piezo1 promotes odontogenic differentiation of dental pulp stem cells under stress conditions [J]. Int Dent J, 2025, 75(3): 1885-1896. DOI: 10.1016/j.identj.2025.01.018.
 - [16] Gao Q, Cooper PR, Walmsley AD, et al. Role of piezo channels in ultrasound-stimulated dental stem cells [J]. J Endod, 2017, 43(7): 1130-1136. DOI: 10.1016/j.joen.2017.02.022.
 - [17] Chalazias A, Plemmenos G, Evangeliou E, et al. The pivotal role of transient receptor potential channels in oral physiology [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(8): 1408-1425. DOI: 10.2174/0929867328666210806113132.
 - [18] Cox CD, Poole K, Martinac B. Re-evaluating TRP channel mechanosensitivity [J]. Trends Biochem Sci, 2024, 49(8): 693-702. DOI: 10.1016/j.tibs.2024.05.004.
 - [19] Sun X, Kato H, Sato H, et al. Impaired neurite development and mitochondrial dysfunction associated with calcium accumulation in dopaminergic neurons differentiated from the dental pulp stem cells of a patient with metatropic dysplasia [J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 26: 100968. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.100968.
 - [20] Sun Z, Guo SS, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction [J]. J Cell Biol, 2016, 215(4): 445-456. DOI: 10.1083/jcb.201609037.
 - [21] Yadav T, Gau D, Roy P. Mitochondria-actin cytoskeleton crosstalk in cell migration [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(5): 2387-2403. DOI: 10.1002/jcp.30729.
 - [22] Li X, Xia Y, Wang Z, et al. Three-dimensional matrix stiffness-based stem cell soil: Tri-phase biomechanical structure promoted human dental pulp stem cells to achieve pulpodentin regeneration [J]. Mater Today Bio, 2025, 31: 101591. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101591.
 - [23] Noda S, Kawashima N, Yamamoto M, et al. Effect of cell culture density on dental pulp-derived mesenchymal stem cells with reference to osteogenic differentiation [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5430. DOI: 10.1038/s41598-019-41741-w.
 - [24] Srikawnawan W, Songsaad A, Gonmanee T, et al. Rho kinase inhibitor induced human dental pulp stem cells to differentiate into neurons [J]. Life Sci, 2022, 300: 120566. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120566.
 - [25] Modaresifar K, Ganjian M, Díaz-payno PJ, et al. Mechanotransduction in high aspect ratio nanostructured meta-biomaterials: The role of cell adhesion, contractility, and transcriptional factors [J]. Mater Today Bio, 2022, 16: 100448. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100448.
 - [26] Pocaterra A, Romani P, Dupont S. YAP/TAZ functions and their regulation at a glance [J]. J Cell Sci, 2020, 133(2): jcs230425. DOI: 10.1242/jcs.230425.
 - [27] La Noce M, Stellavato A, Vassallo V, et al. Hyaluronan-based gel promotes human dental pulp stem cells bone differentiation by activating YAP/TAZ pathway [J]. Cells, 2021, 10(11): 2899. DOI: 10.3390/cells10112899.
 - [28] Patwardhan S, Mahadik P, Shetty O, et al. ECM stiffness-tuned exosomes drive breast cancer motility through thrombospondin-1 [J]. Biomaterials, 2021, 279: 121185. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121185.
 - [29] Kong Y, Duan J, Liu F, et al. Regulation of stem cell fate using nanostructure-mediated physical signals [J]. Chem Soc Rev, 2021, 50(22): 12828-12872. DOI: 10.1039/d1cs00572c.
 - [30] Bryniarska-Kubiak N, Basta-Kaim A, Kubiak A. Mechanobiology of dental pulp cells [J]. Cells, 2024, 13(5): 375. DOI: 10.3390/cells13050375.
 - [31] Yan Y, Gong Y, Liang X, et al. Decoding β -catenin associated protein-protein interactions: Emerging cancer therapeutic opportunities [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, 1880(1): 189232. DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189232.
 - [32] Pankajakshan D, Voytik-Harbin SL, Nor JE, et al. Injectable highly tunable oligomeric collagen matrices for dental tissue regeneration [J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3(2): 859-868. DOI: 10.1021/acsabm.9b00944.
 - [33] Gross T, Dieterle MP, Vach K, et al. Biomechanical modulation of dental pulp stem cell (DPSC) properties for soft tissue engineering [J]. Bioengineering (Basel), 2023, 10(3): 323. DOI: 10.3390/bioengineering10030323.
 - [34] Wu DT, Jeffreys N, Diba M, et al. Viscoelastic biomaterials for tissue regeneration [J]. Tissue Eng Part C Methods, 2022, 28(7): 289-300. DOI: 10.1089/ten.TEC.2022.0040.
 - [35] Parmentier L, D'Haese S, Duquesne J, et al. 2D fibrillar osteoid niche mimicry through inclusion of visco-elastic and topographical cues in gelatin-based networks [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 254(Pt 1): 127619. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127619.
 - [36] Zhong L, Zhao J, Huang L, et al. Runx2 activates hepatic stellate cells to promote liver fibrosis via transcriptionally regulating Itgav expression [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(7): e1316. DOI: 10.1002/ctm2.1316.
 - [37] Huang Q, Zou Y, Arno MC, et al. Hydrogel scaffolds for differentiation of adipose-derived stem cells [J]. Chem Soc Rev, 2017, 46(20): 6255-6275. DOI: 10.1039/c6cs00052e.

- [38] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey PA, et al. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-546. DOI: 10.1038/s41586-020-2612-2.
- [39] Guo W, Yang Z, Liu F, et al. Topography-based implants for bone regeneration: Design, biological mechanism, and therapeutics [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102066. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.102066.
- [40] Rahman SU, Oh JH, Cho YD, et al. Fibrous topography - potentiated canonical wnt signaling directs the odontoblastic differentiation of dental pulp-derived stem cells [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(21): 17526-17541. DOI: 10.1021/acsami.7b19782.
- [41] Wang W, Dang M, Zhang Z, et al. Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP - 2 release [J]. *Acta Biomater*, 2016, 36: 63-72. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.03.015.
- [42] Kuang R, Zhang Z, Jin X, et al. Nanofibrous spongy microspheres enhance odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(13): 1993-2000. DOI: 10.1002/adhm.201500308.
- [43] Kuang R, Zhang Z, Jin X, et al. Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp [J]. *Acta Biomater*, 2016, 33: 225-234. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.01.032.
- [44] Li G, Xu Z, Yang M, et al. Topographic cues of a PLGA scaffold promote odontogenic differentiation of dental pulp stem cells through the YAP/ β -catenin signaling axis [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(3): 1598-1607. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c01497.
- [45] Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: Potential roles for spinal cord injury therapy [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(1): 129-142. DOI: 10.1007/s00441-016-2402-1.
- [46] Silva E, Pinto KP, Riche F, et al. A Meta-analysis of calcium silicate - based cements and calcium hydroxide as promoters of hard tissue bridge formation [J]. *Int Endod J*, 2025, 58(5): 685-714. DOI: 10.1111/iej.14210.
- [47] Coll JA, Dhar V, Chen CY, et al. Primary tooth vital pulp treatment interventions: Systematic review and Meta - analyses [J]. *Pediatr Dent*, 2023, 45(6): 474-546.
- [48] Jasani B, Musale P, Jasani B. Efficacy of Biodentine versus formocresol in pulpotomy of primary teeth: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Quintessence Int*, 2022, 53(8): 698-705. DOI: 10.3290/j.qi.b3240043.
- [49] Argueta-Figueroa L, Jurado CA, Torres-Rosas R, et al. Clinical efficacy of biomimetic bioactive biomaterials for dental pulp capping: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Biomimetics (Basel)*, 2022, 7(4): 211. DOI: 10.3390/biomimetics7040211.
- [50] Alhajj MN, Daud F, Al-Maweri SA, et al. Effects of calcium hydroxide intracanal medicament on push - out bond strength of endodontic sealers: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Esthet Restor Dent*, 2022, 34(8): 1166-1178. DOI: 10.1111/jerd.12974.
- [51] Tang Y, Li X, Yin S. Outcomes of MTA as root - end filling in endodontic surgery: A systematic review [J]. *Quintessence Int*, 2010, 41(7): 557-566. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181dab685.
- [52] Han Y, Xu J, Chopra H, et al. Injectable tissue - specific hydrogel system for pulp - dentin regeneration [J]. *J Dent Res*, 2024, 103(4): 398-408. DOI: 10.1177/00220345241226649.
- [53] Ma C, Chang B, Jing Y, et al. Bio - inspired micropatterned platforms recapitulate 3D physiological morphologies of bone and dentinal cells [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(12): 1801037. DOI: 10.1002/advs.201801037.
- [54] Haeri M, Sagomonyants K, Mina M, et al. Enhanced differentiation of dental pulp cells cultured on microtubular polymer scaffolds *in vitro* [J]. *Regen Eng Transl Med*, 2017, 3(2): 94-105. DOI: 10.1007/s40883-017-0033-z.
- [55] Ha M, Athirasala A, Tahayeri A, et al. Micropatterned hydrogels and cell alignment enhance the odontogenic potential of stem cells from apical papilla *in-vitro* [J]. *Dent Mater*, 2020, 36(1): 88-96. DOI: 10.1016/j.dental.2019.10.013.
- [56] Zhou N, Zhu S, Wei X, et al. 3D - bioprinted hydrogels with instructive niches for dental pulp regeneration [J]. *Int J Bioprinting*, 2024, 10(3): 1790. DOI: 10.36922/ijb.1790.
- [57] Du Y, Montoya C, Orrego S, et al. Topographic cues of a novel bilayered scaffold modulate dental pulp stem cells differentiation by regulating YAP signalling through cytoskeleton adjustments [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12676. DOI: 10.1111/cpr.12676.
- [58] Tan Q, Cao Y, Zheng X, et al. BMP4-regulated human dental pulp stromal cells promote pulp - like tissue regeneration in a decellularized dental pulp matrix scaffold [J]. *Odontology*, 2021, 109(4): 895-903. DOI: 10.1007/s10266-021-00620-5.
- [59] Yuan S, Yang X, Wang X, et al. Injectable xenogeneic dental pulp decellularized extracellular matrix hydrogel promotes functional dental pulp regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17483. DOI: 10.3390/ijms242417483.
- [60] Elnawam H, Thabet A, Mobarak A, et al. Preparation and characterization of bovine dental pulp - derived extracellular matrix hydrogel for regenerative endodontic applications: An *in vitro* study [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 1281. DOI: 10.1186/s12903-024-05004-z.
- [61] Nurdin D, Kesuma A, Ariyani SD, et al. Nanosilica's impact on resin - based pulp capping material incorporating tricalcium silicate from white portland cement [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2026, 114(3): e70060. DOI: 10.1002/jbm.b.70060.
- [62] Li Z, Xu D, Huang X. Salvianolic acid B functionalized injectable GelMA hydrogel for pulpitis in a vital pulp therapy: A dual anti - inflammatory property and enhanced reparative dentinogenesis activity material [J]. *BMC Oral Health*, 2026, 26(1): 490. DOI: 10.1186/s12903-026-07880-z.

- [63] Gui L, Zhan P, Zeng Q, et al. Application and mechanism study of EMD-Gel composite scaffold in dental pulp tissue repair [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1739495. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1739495
- [64] Liu L, Li X, Bu W, et al. Carbon dots enhance extracellular matrix secretion for dentin-pulp complex regeneration through PI3K/Akt/mTOR pathway-mediated activation of autophagy [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100344. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100344.
- [65] Di T, Wang L, Feng C, et al. ECM remodeling by PDGFR β + dental pulp stem cells drives angiogenesis and pulp regeneration via integrin signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 283. DOI:10.1186/s13287-025-04382-7.
- [66] Hammouda DA, Mansour AM, Saeed MA, et al. Stem cell-derived exosomes for dentin-pulp complex regeneration: A mini-review [J]. *Restor Dent Endod*, 2023, 48(2): e20. DOI: 10.5395/rde.2023.48.e20.
- [67] Inada RNH, Silva ECA, Lopes CS, et al. Biocompatibility, bioactivity, porosity, and sealer/dentin interface of bioceramic ready-to-use sealers using a dentin-tube model [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16768. DOI: 10.1038/s41598-024-66616-7.
- [68] Sakthibairami K, Park Y, Kyeong Jo S, et al. Decellularized extracellular matrix (dECM) in tendon regeneration: A comprehensive review [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025: e03676. DOI: 10.1002/adhm.202503676
- [69] Phothichailert S, Nowwarote N, Fournier BPJ, et al. Effects of decellularized extracellular matrix derived from Jagged1-treated human dental pulp stem cells on biological responses of stem cells isolated from apical papilla [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 948812. DOI: 10.3389/fcell.2022.948812.
- [70] Na S, Zhang H, Huang F, et al. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10(3): 261-270. DOI: 10.1002/term.1686.
- [71] Li J, Zhao X, Xia Y, et al. Strontium-containing piezoelectric biofilm promotes dentin tissue regeneration [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(21): e2313419. DOI: 10.1002/adma.202313419.
- [72] Wang H, Wang J, Zhang S, et al. Distinct and overlapping roles of hippo effectors YAP and TAZ during human and mouse hepatocarcinogenesis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(4): 1095-1117. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.11.008.
- [73] Sarker FA, Prior VG, Bax S, et al. Forcing a growth factor response: Tissue-stiffness modulation of integrin signaling and crosstalk with growth factor receptors [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(23): jcs.242461. DOI: 10.1242/jcs.242461.
- [74] Koizumi K, Takano K, Kaneyasu A, et al. RhoD activated by fibroblast growth factor induces cytoneme-like cellular protrusions through mDia3C [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(23): 4647-4661. DOI: 10.1091/mbc.E12-04-0315.
- [75] Cui KW, Engel L, Dundes CE, et al. Spatially controlled stem cell differentiation via morphogen gradients: A comparison of static and dynamic microfluidic platforms [J]. *J Vac Sci Technol A*, 2020, 38(3): 033205. DOI: 10.1116/1.5142012.
- [76] Lu Y, He Y, Xia J, et al. Programmable acoustofluidic engineering for creating gradient biomaterials [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(51): eab0879. DOI: 10.1126/sciadv.aeb0879.
- [77] Han M, Yildiz E, Bozuyuk U, et al. Janus microparticles-based targeted and spatially-controlled piezoelectric neural stimulation via low-intensity focused ultrasound [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2013. DOI: 10.1038/s41467-024-46245-4.

(收稿日期: 2026-01-26)

(本文编辑: 王嫚)