

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0241

细胞因子介导多能干细胞向唾液腺定向分化的研究进展

程泰琦, 颜兴✉

(首都医科大学附属北京友谊医院口腔科, 北京 100050)

【摘要】 现阶段肿瘤、放射治疗等均可导致唾液腺生理和功能性损伤, 且严重影响患者生理心理健康, 唾液腺损伤修复仍是临床治疗的难点。细胞因子介导下的干细胞定向分化组织再生工程为唾液腺损伤修复提供新的治疗靶点。胚胎干细胞 (ESC) 和诱导性多能干细胞 (iPSC) 具有多向分化和自我更新潜能, 在唾液腺组织再生修复过程中发挥至关重要的作用。文章基于细胞因子介导下 ESC/iPSC 向经典三胚层分化的研究, 综述了细胞因子介导干细胞向唾液腺定向分化的研究进展及应用前景。

【关键词】 细胞因子; 多能干细胞; 定向分化; 唾液腺再生

Research progress of cytokine mediated pluripotent stem cells into salivary gland differentiation

CHENG Taiqi, YAN Xing✉

(Department of Stomatology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Corresponding author: YAN Xing, E-mail: happytooth@yeah.net

【Abstract】 Currently, tumor and radiotherapy can result in physiological and functional damage to the salivary glands, significantly impacting the physiological and psychological well-being of patients. The repair of salivary gland injuries remains a challenging aspect of clinical treatment. Tissue regeneration engineering through cytokine-mediated stem cell directed differentiation offers a novel therapeutic approach for addressing salivary gland injuries. Embryonic stem cells (ESC) and induced pluripotent stem cells (iPSC), with their potential for multidirectional differentiation and self-renewal, play a crucial role in regenerating and repairing salivary gland tissue. Building upon studies on classical tridermal differentiation of ESC/iPSC mediated by cytokines, this paper provides an extensive review on the research progress and future prospects of utilizing cytokine-mediated stem cell differentiation for salivary gland regeneration.

【Key words】 Cytokine; Pluripotent stem cell; Directed differentiation; Regeneration of salivary glands

干燥综合征或头颈部恶性肿瘤的放射治疗导致的唾液腺不可逆性损伤往往造成唾液分泌功能障碍, 进一步影响口腔健康乃至全身健康^[14]。唾液是由三对大唾液腺和数百个小唾液腺分泌产生的、具有多种物理化学性质的无色无味稀薄液体, 其不仅在咀嚼、吞咽、保护口咽黏膜、促进发音等方面发挥作用, 而且在维持口腔微生物群稳态方面扮演着重要的角色^[5]。自身免疫疾病或放射治疗导致的唾液分泌功能减弱, 降低了口腔自洁、牙齿组织再矿化、对酸性微环境缓冲及抗菌等能

力, 这些因素均会导致龋齿快速进展和牙齿硬组织丧失, 致使龋齿发病概率大幅增加^[6]。此外, 患者还会出现口腔黏膜疼痛、味觉异常、口臭、咀嚼吞咽和言语困难等临床表现, 同时也增加了口腔及其他部位感染发生的概率^[5, 7]。因此, 关注唾液腺的保护以及唾液分泌质量有助于促进机体局部及全身的健康, 对于保护机体功能以及系统健康至关重要。

针对原发性和自发性的唾液分泌功能丧失, 目前临床治疗一般以药物促进唾液分泌以及唾液

收稿日期: 2024-06-19

基金项目: 国家自然科学基金 (81873718)

作者简介: 程泰琦, 博士研究生, 研究方向: 干细胞和唾液腺再生相关研究、口腔颌面外科及影像学数字化分析等, E-mail: 122020010671@mail.cmu.edu.cn; 颜兴, 通信作者, 教授, 博士生导师, 研究方向: 干细胞和唾液腺再生、口腔颌面外科疾病诊疗等, E-mail: happytooth@yeah.net

代用品为主。唾液激动剂（盐酸匹罗卡品、西维美林等）可以短暂快速地增加唾液的分泌^[8]，但其作用效果取决于剩余腺体的功能，对于功能严重破坏的腺体没有明显改善作用。有研究显示，高压氧治疗^[8]、针灸治疗^[9]和电刺激治疗^[10]等也可以增加唾液腺腺体分泌功能，缓解口干症状。由此可见，目前的治疗主要集中于对症治疗，仍无有效的方法改善已经受到损伤的腺体功能，尤其对于腺体实质细胞（腺泡、导管细胞）完全被破坏的患者。尽管对症治疗或唾液激动药物的使用能够在一定程度上改善患者口干症状，但不可逆性的腺体组织损伤限制了其治疗效果，基于多种干细胞的组织再生治疗已成为最具潜力且更加有效的治疗方法^[11-13]。充足的种子干细胞是保障干细胞治疗成功的基本条件^[14]。胚胎干细胞^[15]（embryonic stem cell, ESC）和诱导性多能干细胞^[16]（induced pluripotent stem cell, iPSC）作为分化潜能最为丰富的两种干细胞，在定向分化及组织再生研究中已得到广泛应用。此外，随着干细胞治疗和组织工程技术的快速发展，细胞因子介导下 ESC/iPSC 向成体细胞的定向诱导分化已成为目前研究的热点内容。本文基于 ESC/iPSC 向经典三胚层分化的研究，综述了 ESC/iPSC 向唾液腺定向分化的研究进展，为临床治疗唾液腺再生修复提供理论基础。

1 胚胎干细胞和诱导性多能干细胞

从 20 世纪 90 年代末科学家首次分离出人类 ESC 开始^[15]，人类再生医学和发育生物学领域的研究取得了全新的突破。如今，研究者们通过哺乳动物原始性腺的分离培养^[17]，不断优化培养方案，可以获得可持续稳定培养的单倍体胚胎干细胞用于定向诱导分化研究^[18]。尽管人类对于 ESC 的研究工作引起很大的社会伦理学争议，但基于 ESC 的细胞治疗的多项临床试验研究仍在进行中，特别是在脊髓损伤、视网膜黄斑变性、I 型糖尿病、心力衰竭等方面已取得实质性进展^[19]。在 ESC 研究中的细胞获取及伦理相关问题迟迟不能解决时，2006 年，日本科学家山中伸弥教授将 Oct3/4、Sox2、Klf4 和 c-Myc 4 种基因通过病毒载体转入成纤维细胞中，首次获得了类似胚胎干细胞样的细胞克隆，即 iPSC^[16]。iPSC 与 ESC 类似，具有无限自我更新的能力和三个胚层分化的多向分化潜能。由于 iPSC 来源于分化成熟的体细胞，从而避免了

从胚胎或原始性腺中获取 ESC 的伦理问题。目前，iPSC 技术已广泛应用于再生医学、疾病建模、药物筛选及临床治疗等多个领域，已成为生命科学领域一种重要的研究工具^[13]。

2 细胞因子诱导应用于三胚层分化

ESC/iPSC 应用于细胞治疗中的异质性和不可控制的成瘤性一直是其实现临床转化的难题^[20]，因此，通过诱导分化 ESC/iPSC 形成特定组织的单能干细胞或特定体细胞的研究得到广泛关注。转录因子的介入使得 ESC/iPSC 定向分化具有更高的诱导效率，但基因修饰过程中存在的可能基因组和表观遗传条件改变等问题限制了其在临床中的应用；而在特定细胞因子和小分子化合物作用下进行的定向诱导分化，可以更加安全有效地获得所需体细胞类型。为了充分利用 ESC/iPSC 细胞来源的优势，设计出可重复且高效的分化方案来形成目标细胞类型是目前研究的终极目标。目前，通过诱导 ESC/iPSC 定向分化，在体外培养中可形成其来源的经典三胚层分化细胞：心肌细胞^[21]、神经元细胞^[22]、肝细胞^[23]等，并且已形成了较为成熟的系统性诱导分化方法。视黄酸（retinoic acid, RA）、音猬因子、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）是目前最常用的促神经分化细胞因子和小分子化合物^[22]；以激活素 A、FGF2 和骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）等细胞因子为基本要素的心肌细胞分化方案已经较为成熟^[21]；肝细胞样细胞的基本诱导方法一般需在激活素 A 和 Wnt3 信号传导作用下诱导形成定向内胚层细胞，并进一步在 BMP 和 FGF 作用下诱导为肝祖细胞，最后在肝细胞生长因子、制瘤素 M、地塞米松等作用下诱导形成肝细胞^[23]。由此可见，细胞因子介导下的 ESC/iPSC 成体细胞定向分化研究已在多个领域得到广泛应用。

3 细胞因子诱导应用于唾液腺定向分化

干细胞治疗是指利用活细胞来恢复或再生组织器官功能，目前有多种方法可以保护唾液腺损伤或提高唾液腺组织的再生能力。多能干细胞（pluripotent stem cell, PSC）及其衍生细胞以及这些细胞的旁分泌产物的免疫调节和组织再生作用

已有广泛研究,其治疗效果也在一些临床前研究中得到证实,但其潜在作用机制目前仍不清楚^[11]。因此,获取足量且有效的唾液腺种子细胞成为干细胞治疗发挥作用的关键,并且有望成为修复唾液腺组织损伤及解决唾液腺功能障碍的最佳方式之一^[11]。唾液腺组织是由浆液性/黏液性腺泡细胞和肌上皮细胞组成的分泌系统以及闰管、横纹管和排泄管组成的导管系统共同形成的复杂但有序的分支结构体系。如今研究者们根据唾液腺发育过程中的细胞间信号分子调控作用,不断探索干细胞体外诱导分化形成功能性唾液腺的全新方法。

3.1 诱导形成唾液腺干细胞

利用谱系追踪技术可以从成熟唾液腺组织的导管中分离出表达 c-Kit、K14、CD49f 和 CD44 等干细胞标记物的唾液腺干细胞(salivary gland stem cell, SGSC)^[24]。通过对唾液腺再生过程中基因通路的研究,结合组织工程学,可诱导 iPSC 分化为 SGSC,可能成为唾液腺组织再生的有效方式,进一步实现唾液腺损伤的治疗^[25]。结合三胚层经典成体细胞分化方法,可以发现,ESC/iPSC 的体外定向诱导分化全都基于体内胚胎发育的基本模式和过程。已有研究证实利用间充质干细胞与脱细胞腺体的外基质环境结合可转分化形成唾液腺上皮细胞谱系^[26],但考虑到原代组织和细胞获取难度以及临床应用可行性,利用 PSC 直接开发形成唾液腺类器官的研究仍在持续进行^[27]。2023 年,Zhang 等^[28]报道了一种利用胚状体作为中间途径,通过 RA 促进唾液腺初始分化,随后通过小分子化合物激活 Wnt 信号传导,从而诱导人 ESC 和人 iPSC 生成 SGSC 的有效方法。尽管胚状体的中间态存在诱导不确定性等问题,但以上研究表明,小分子化合物和细胞因子的组合应用已逐渐渗入 PSC 成唾液腺的诱导分化过程中,可稳定调节基因表达和表观遗传修饰,控制分化进程,在唾液腺再生研究中已取得突破性进展。

3.2 诱导形成功能性唾液腺

唾液腺细胞的二维(2-dimensional, 2D)培养已广泛应用于细胞分化、增殖等体外研究,但基于唾液腺的复杂三维(3-dimensional, 3D)结构,2D 培养的传统方法不能复制体内细胞与细胞或细胞与细胞外基质间的相互作用,限制了对细胞间调控分化以及代谢等方面的研究^[29-30]。通过将 PSC 诱导分化为唾液腺细胞,再将该种细胞生成的唾液腺类器官应用于唾液腺疾病的治疗,这种基于

PSC 衍生的工程化唾液腺类器官移植方案已得到广泛研究。此外,利用体外 3D 成熟培养模型进行的体内移植,可降低异质性因素并预测成瘤风险^[31]。3D 细胞培养技术的出现有望成为替代 2D 细胞培养技术的另一种有广阔前景的生物医学研究方法。

SGSC 或唾液腺原始芽的形成被认为是成熟功能性唾液腺形成的重要中间阶段。研究者通过 3D 培养人下颌下腺干细胞形成唾液腺三维类器官,在 FGF10 进一步诱导下,与唾液腺间充质细胞组合移植获得具有唾液分泌功能的成熟唾液腺^[24]。Zhang 等^[32]在另一项研究中利用 BMP4(前 3 天)、RA(第 4~6 天)、FGF10(第 6~10 天)分时段处理小鼠胚胎干细胞后可形成 ESC 衍生的唾液腺基板,经小鼠肾囊移植后可形成唾液腺导管结构(横纹管和排泄管)。如今,有研究者首次描述了一种经过验证的临床级人唾液腺类器官衍生细胞疗法生产工艺,以患者活检取得的自体腺体组织为基础,诱导形成可临床应用的 SGSC,并可形成唾液腺类器官^[33]。在唾液腺组织结构形成以及谱系定形的过程中,Sox 转录因子是腺泡细胞谱系的主要调节因子,而 FGF 通过驱动上皮增殖进而重塑腺体形成最终分支结构^[34]。2018 年,Tanaka 等^[35]通过两种转录因子(Sox9 和 Foxc1)的特定组合,首次利用小鼠胚胎干细胞衍生的口腔外胚层细胞分化为具有成熟唾液腺分泌功能的功能性唾液腺。2022 年,该团队又利用改良的三维培养系统,通过利用细胞因子和小分子化合物,在无需 Sox9 或 Foxc1 基因转导下,成功诱导人 iPSC 生成功能性唾液腺类器官,并且确认了严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)在该唾液腺类器官中的感染和复制,重现 SARS-CoV-2 感染唾液腺的体外模型^[36]。

目前研究认为,腮腺在胚胎第 6 周开始发育,起源于上、下颌突分叉处的外胚层上皮,而下颌下腺在胚胎第 6 周末开始发育,可能起源于颌舌沟舌下肉阜处内胚层上皮,舌下腺在第 7~8 周开始发育,起源于颌舌沟近外侧的内胚层上皮。已有研究证实唾液腺在组织结构甚至转录因子表达模式上都与内胚层来源的肝脏组织类似^[37],然而截至目前,仍没有内胚层来源诱导形成功能性唾液腺的更进一步研究成果。因此,基于唾液腺发育中的潜在多胚层来源优势,唾液腺在组织再生中的研究相比其他组织器官将具有更大的潜力。

4 结语与展望

目前有关唾液腺再生的细胞因子诱导方案尚处于起步阶段,仍有其本身的不足,在较长的诱导周期里频繁更换不同培养基会大量损失类唾液腺细胞聚集体的数量,尚不能满足应用于临床治疗的需求。随着组织工程技术的快速发展,ESC/iPSC 参与下的组织再生研究已取得重大突破。形成具有完备分泌功能的唾液腺是需要包括腺泡、导管和肌上皮细胞等在内的多种类型细胞共同参与并发挥作用,基于 ESC/iPSC 衍生的多种细胞类型的类器官诱导方案能够有效解决这一难题。除此之外,获取具备完整功能的唾液腺同样需要遗传学、生物学、材料学、组织工程学等多个领域的共同努力。结合发育生物学的基本研究方向,我们有理由相信,在特定细胞因子介导下、ESC/iPSC 参与下的 3D 唾液腺再生研究或许能够建立集程序性、稳定性和高效性于一体的全新再生策略,为下一代唾液腺组织工程和再生医学的研究提供全新方向。

利益冲突声明:本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] NEGRINI S, EMMI G, GRECO M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease[J]. Clin Exp Med, 2022, 22(1): 9-25. DOI: 10.1007/s10238-021-00728-6.
- [2] 陈桂芳,贾丽丹,肖伟,等.儿童原发性干燥综合征二例报道[J].遵义医科大学学报,2022,45(2):242-246.DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0036.
- [3] CHEN G F, JIA L D, XIAO W, et al. Two cases of primary sjogren's syndrome in children[J]. J Zunyi Med Univ, 2022, 45(2): 242-246.DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0036.
- [4] JENSEN S B, VISSINK A, LIMESAND K H, et al. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2019, 2019(53): lgz016. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgz016.
- [5] VIDIASRATRI A R, HANINDRIYO L, HARTANTO C M. Charting the future of oral health: a bibliometric exploration of quality-of-life research in dentistry[J]. Int J Environ Res Public Health, 2024, 21(3): 249. DOI: 10.3390/ijerph21030249.
- [6] SHANG Y F, SHEN Y Y, ZHANG M C, et al. Progress in salivary glands: endocrine glands with immune functions[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1061235. DOI: 10.3389/fendo.2023.1061235.
- [7] PORCHERI C, MITSIADES T A. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands[J]. Cells, 2019, 8(9): 976. DOI: 10.3390/cells8090976.
- [8] CHIBLY A M, AURE M H, PATEL V N, et al. Salivary gland function, development, and regeneration[J]. Physiol Rev, 2022, 102(3): 1495-1552. DOI: 10.1152/physrev.00015.2021.
- [9] LI Y, LI X, PANG R, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of radiotherapy-induced xerostomia: a review[J]. J Oncol, 2022, 2022: 7802334. DOI: 10.1155/2022/7802334.
- [10] HUBNER J, DORFLER J, FREUDING M, et al. Methodological review: summary of findings for acupuncture as treatment for cancer therapy-induced xerostomia[J]. In Vivo, 2022, 36(6): 2579-2597. DOI: 10.21873/invivo.12993.
- [11] FEDELE S, AL-HAMAD A, MERCADANTE V, et al. Long-term effectiveness of a novel intra-oral electro-stimulator for the treatment of dry mouth in patients with Sjogren's syndrome: a randomised sham-controlled feasibility study (LEONIDAS-1)[J]. J Oral Pathol Med, 2023, 52(7): 619-627. DOI: 10.1111/jop.13452.
- [12] SONG W, LIU H, SU Y, et al. Current developments and opportunities of pluripotent stem cells-based therapies for salivary gland hypofunction[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1346996. DOI: 10.3389/fcell.2024.1346996.
- [13] PHAN T V, OO Y, AHMED K, et al. Salivary gland regeneration: from salivary gland stem cells to three-dimensional bioprinting[J]. SLAS Technol, 2023, 28(3): 199-209. DOI: 10.1016/j.slast.2023.03.004.
- [14] ABOUL-SOUD M A M, ALZAHIRANI A J, MAHMOUD A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) -roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening[J]. Cells, 2021, 10(9): 2319. DOI: 10.3390/cells10092319.
- [15] 吴梅青,陈英华,刘燕晔,等.67名健康儿童供者造血干细胞动员及采集效果分析[J].新医学,2023,54(7):487-491. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.006.
- [16] WU M Q, CHEN Y H, LIU Y Y, et al. Analysis of effect of hematopoietic stem cell mobilization and collection in 67 healthy pediatric donors[J]. J New Med, 2023, 54(7): 487-491. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.006.
- [17] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science, 1998, 282(5391): 1145-1147. DOI: 10.1126/science.282.5391.1145.
- [18] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 126(4): 663-676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
- [19] LEEB M, WUTZ A. Derivation of haploid embryonic stem cells from mouse embryos[J]. Nature, 2011, 479(7371): 131-134. DOI: 10.1038/nature10448.
- [20] ELLING U, WOODS M, FORMENT J V, et al. Derivation and maintenance of mouse haploid embryonic stem cells[J]. Nat Protoc, 2019, 14(7): 1991-2014. DOI: 10.1038/s41596-019-0169-z.

- [19] GOLCHIN A, CHATZIPARASIDOU A, RANJBARVAN P, et al. Embryonic stem cells in clinical trials: current overview of developments and challenges [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1312 : 19-37. DOI: 10.1007/5584_2020_592.
- [20] YAMANAKA S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27 (4) : 523-531. DOI: 10.1016/j.stem.2020.09.014.
- [21] LYRA-LEITE D M, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ Ó, WANG M, et al. A review of protocols for human iPSC culture, cardiac differentiation, subtype-specification, maturation, and direct reprogramming [J]. *STAR Protoc*, 2022, 3 (3) : 101560. DOI: 10.1016/j.xpro.2022.101560.
- [22] DENG T, JOVANOVIĆ V M, TRISTAN C A, et al. Scalable generation of sensory neurons from human pluripotent stem cells [J]. *Stem Cell Rep*, 2023, 18 (4) : 1030-1047. DOI: 10.1016/j.stemcr.2023.03.006.
- [23] TELLES-SILVA K A, PACHECO L, CHIANCA F, et al. iPSC-derived cells for whole liver bioengineering [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12 : 1338762. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1338762.
- [24] SUI Y, ZHANG S, LI Y, et al. Generation of functional salivary gland tissue from human submandibular gland stem/progenitor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 127. DOI: 10.1186/s13287-020-01628-4.
- [25] 李皓缘, 颜兴. 诱导性多潜能干细胞与涎腺再生的研究进展 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2023, 39 (9) : 566-569. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2023.09.013.
- LI H Y, YAN X. Research progress of induced pluripotent stem cells and salivary gland regeneration [J]. *J Clin Stomatol*, 2023, 39 (9) : 566-569. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2023.09.013.
- [26] MARINKOVIC M, TRAN O N, WANG H, et al. Autologous mesenchymal stem cells offer a new paradigm for salivary gland regeneration [J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15 (1) : 18. DOI: 10.1038/s41368-023-00224-5.
- [27] MARINKOVIC M, TRAN O N, WANG H, et al. Extracellular matrix turnover in salivary gland disorders and regenerative therapies: obstacles and opportunities [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2023, 13 (6) : 693-703. DOI: 10.1016/j.jobcr.2023.08.009.
- [28] ZHANG S, SUI Y, ZHANG Y, et al. Derivation of human salivary epithelial progenitors from pluripotent stem cells via activation of RA and Wnt signaling [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19 (2) : 430-442. DOI: 10.1007/s12015-022-10431-y.
- [29] LIN X, SUN L, LU M, et al. Biomimetic gland models with engineered stratagems [J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6 : 0232. DOI: 10.34133/research.0232.
- [30] HAJIABBAS M, D'AGOSTINO C, SIMIŃSKA-STANNY J, et al. Bioengineering in salivary gland regeneration [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29 (1) : 35. DOI: 10.1186/s12929-022-00819-w.
- [31] SATO Y, BANDO H, DI PIAZZA M, et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: the need for global consensus and points to consider [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21 (11) : 1095-1111. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.10.001.
- [32] ZHANG S, SUI Y, YAN S, et al. Retinoic acid and FGF10 promote the differentiation of pluripotent stem cells into salivary gland placodes [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1) : 368. DOI: 10.1186/s13287-022-03033-5.
- [33] ZANTEN J V, JORRITSMA-SMIT A, WESTRA H, et al. Optimization of the production process of clinical-grade human salivary gland organoid-derived cell therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16 (3) : 435. DOI: 10.3390/pharmaceutics16030435.
- [34] ROSE S C, LARSEN M, XIE Y, et al. Salivary gland bioengineering [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 11 (1) : 28. DOI: 10.3390/bioengineering11010028.
- [35] TANAKA J, OGAWA M, HOJO H, et al. Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 4216. DOI: 10.1038/s41467-018-06469-7.
- [36] TANAKA J, SENPUKU H, OGAWA M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived salivary gland organoids model SARS-CoV-2 infection and replication [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24 (11) : 1595-1605. DOI: 10.1038/s41556-022-01007-6.
- [37] PETRAKOVA O S, TERSKIKH V V, CHERNIOGLO E S, et al. Comparative analysis reveals similarities between cultured submandibular salivary gland cells and liver progenitor cells [J]. *Springerplus*, 2014, 3 : 183. DOI: 10.1186/2193-1801-3-183.

(责任编辑: 郑巧兰)