DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230308

细胞外基质蛋白对先天性牙发育畸形的影响及机制

杨昊清[1]，范志朋[1,2]*

（1.首都医科大学附属北京口腔医院，北京 100050；
2.中国医学科学院，北京 100730）

【摘要】先天性牙发育畸形是指在胚胎发育期间或出生后，牙齿形态或结构异常的一类牙齿疾病。这类畸形可能会对牙齿的生长、咀嚼功能和美观等方面产生影响，严重的还可能影响患者的口腔健康和生活质量。先天性牙发育畸形病因及致病机制复杂，影响牙齿发育的多种因素都可能导致牙发育畸形。细胞外基质蛋白是一类存在于牙齿的细胞外基质中的蛋白质，对牙齿的生长、发育和维持牙齿的健康具有重要作用。本文对细胞外基质蛋白在先天性牙发育畸形中的作用及影响机制进行阐述，为深入理解先天性牙发育畸形的病因、致病机制及防治提供依据。

【关键词】细胞外基质蛋白；先天性牙发育畸形；分类；机制

中图分类号：Q254，R78　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）03-0047-10

The effects and mechanisms of extracellular matrix proteins on congenital tooth malformation

Yang Haoqing[1], Fan Zhipeng[1,2]*

(1. Beijing Stomatological Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China;
2. Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【**Abstract**】Congenital tooth developmental anomalies refer to a type of tooth disease where the shape or structure of the teeth is abnormal during embryonic development or after birth. Such anomalies may affect the growth, chewing function, and aesthetics of the teeth, and in severe cases, may also affect the oral health and quality of life of patients. The etiology and pathogenesis of congenital tooth developmental anomalies are complex, and various factors that affect tooth development may lead to these anomalies. Extracellular matrix proteins are a type of protein present in the extracellular matrix of teeth that play an important role in tooth growth, development, and maintenance of tooth health. This article elaborates the role and impact mechanism of extracellular matrix proteins in congenital tooth developmental anomalies, providing a basis for a better understanding of the etiology, pathogenesis, prevention, and treatment of congenital tooth developmental anomalies.

【**Keywords**】Extracellular matrix protein; Congenital tooth malformation; Classification; Mechanism

收稿日期：2023-07-25；**修回日期**：2023-08-21

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2019-12M-5-031）

通信作者：范志朋（1972-），男，天津人，博士生导师，主要从事口腔颌面组织再生和分子机制研究。E-mail: zpfan@ccmu.edu.cn

先天性牙发育畸形是指因遗传因素、环境因素或两者的复合影响，在牙齿发育过程中导致牙齿数量、形态、大小、位置等方面的异常。先天性牙发育畸形可能在胎儿时期、出生后的婴儿期或幼儿期就已经发生，但可能也在儿童或成年人时期被发现。它可以是一种孤立性的情况，也可以与其他先天性畸形和疾病相关联。对先天性牙发育畸形的确诊通常需要进行口腔检查、X光检查、牙模制作等方法。治疗策略会因个体情况而异，包括拔牙、矫正器矫正、义齿等多种方式。在某些情况下，手术干预也是必要的。定期的口腔保健和预防措施能够一定程度上预防和减轻先天性牙发育畸形的发生。先天性牙发育畸形的病因和机制十分复杂，多种影响牙齿发育的因素都可能导致牙发育异常的发生。因此，对其病因和发病机制需要深入研究，为防治提供理论支持。

细胞外基质蛋白是一类存在于牙齿的细胞外基质中的蛋白质，对牙齿的生长、发育和维持牙齿的健康具有重要作用。构成生物体的大多数组织是由嵌入细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM）中的活细胞组成的，ECM可定义为包围细胞的非细胞基质[1]。牙体组织ECM由90%胶原和10%非胶原蛋白组成。其中胶原为羟基磷灰石（Hydroxyapatite，HA）板状晶体（Platelike Crystalline）的沉积提供支架，功能性ECM则被认为能控制晶体沉积的启动和生长[2]。研究表明，牙体组织ECM蛋白在牙齿发育中扮演着重要角色。它们不仅为牙齿提供支持，还参与了牙齿的形态和结构的形成。然而，当ECM蛋白的表达或功能异常时，就会导致先天性牙发育畸形。ECM蛋白在先天性牙发育畸形中的作用机制已经引起了研究者们的广泛关注。目前的研究表明，ECM蛋白通过多种途径参与牙齿发育过程，包括调控细胞分化、增殖、迁移等，从而影响牙齿形态和数量[3]。本文将从先天性牙发育畸形的分类、牙体组织ECM组成及其蛋白的分类、对先天性牙发育畸形的影响以及在先天性牙发育畸形的治疗中的应用这几方面进行阐述。

1 先天性牙发育畸形的分类

先天性牙发育畸形是指在牙齿发育过程中出现的异常情况，根据畸形的发生部位和形态特征，先天性牙发育畸形可分为以下几类：（1）牙齿数目异常（如少牙，无牙以及多生牙）。（2）牙齿结构畸形，其中分为牙釉质畸形（如釉质形成不全、釉质矿化不全）；牙本质畸形（如牙本质形成缺陷、牙本质结构不良）；牙骨质（如牙骨质过度增生、牙骨质发育不全）。（3）牙齿萌出与脱落异常。（4）牙周膜畸形：指牙周膜发育畸形（如牙槽突过度生长、牙槽骨变形等）。（5）牙合畸形：指上下颌骨错位或牙齿错位（如牙列拥挤、反颌、开颌等）。（6）牙源性囊肿：指由牙齿发育异常而导致的囊性病变（如牙源性囊肿、角化囊肿等）。在这些先天性牙发育畸形中，牙齿结构的畸形和牙周膜的畸形都与ECM蛋白功能的正常发挥密切相关，ECM蛋白的异常表达会引起牙体组织形态、大小、位置等方面的异常[3,4]。此外，牙源性囊肿也与基质蛋白相关，这些囊肿通常由于牙齿发育异常，导致牙齿周围的囊性病变形成，其中可能涉及到基质蛋白在囊壁形成和维护中的作用[5]。因此，ECM蛋白对于牙齿发育和形态的正常发挥具有重要作用，其异常可能导致各种牙发育畸形的发生。

2 牙体组织的ECM分类

牙体组织是由多种细胞和ECM蛋白构成的复杂结构。牙体组织ECM主要由胶原蛋白和非胶原蛋白组成。根据其所在位置ECM可以被分为以下几类：

（1）牙本质基质（Dentin Matrix）[4]：牙本质基质是牙体中含量最丰富的一类蛋白质。主要成分为I型胶原蛋白，占牙本质干重的90%以上。此外还含有少量Ⅴ型、ⅩⅢ型和Ⅳ型胶原蛋白。牙本质基质中还含有一些蛋白多糖，如硫酸软骨素和透明质酸等。牙本质基质对于牙体的形态稳定和机械性能的维持有着重要的作用。（2）牙釉质基质（Enamel Matrix）[4,6]：牙釉质基质是牙体中最硬的组织，主要成分是高度矿化的羟基磷灰石晶体。此外还含有少量的胶原蛋白、磷脂、糖蛋白等。牙釉质基质对于牙釉质的硬度和耐磨性有着重要的作用。（3）牙骨质基质（Cementum Matrix）[7]：牙骨质基质是牙周组织中一类主要的ECM蛋白，主要由I型和Ⅲ型胶原蛋白、蛋白多糖和非胶原蛋白等组成。牙骨质基质对于支持和连接根尖和牙槽骨，以及形成新的牙周组织有着重要的作用。

总之，牙体组织ECM在牙体组织的形态维持、机械性能、硬度和耐磨性等方面都有着重要的作用。不同的牙体组织ECM的组成和比例存在差异，这也是牙体组织在不同功能和结构方面的差异所在（见表1）。

表1 牙体组织ECM分类、组成及病理表现

ECM来源	ECM蛋白组成	功能	病理表现
牙本质基质	Ⅰ型胶原蛋白，Ⅴ型、ⅩⅢ型和Ⅳ型胶原蛋白，蛋白多糖，如硫酸软骨素和透明质酸，SIBLING家族等	牙本质矿化，维持牙体形态稳定和机械性能	牙本质形成缺陷、牙本质结构不良
牙釉质基质	胶原蛋白、糖蛋白、BMP、MMP等	引导釉质晶体生长，粘合晶体和釉柱	釉质形成不全、釉质矿化不全
牙骨质基质	Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白、蛋白多糖和非胶原蛋白OPN、BSP等	支持和连接根尖和牙槽骨，形成新的牙周组织	牙骨质过度增生、牙骨质发育不全、牙周膜发育畸形

3 ECM蛋白的分类及功能

牙体组织的ECM蛋白主要有小整合素结合配体N连接的糖蛋白SIBLING家族：牙本质涎磷蛋白（Dentin Sialophosphoprotein，DSPP），牙本质基质蛋白1（Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1，DMP1），骨涎蛋白（Bone Sialoprotein，BSP），骨桥蛋白（Osteopontin，OPN）和细胞外基质磷酸糖蛋白（Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein，MEPE），以及细胞因子和降解酶：骨形态发生蛋白家族（Bone Morphogenetic Protein，BMP），转化生长因子（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）和基质金属蛋白酶（Matrix Metalloproteinase，MMP）。ECM蛋白的异常表达或功能先天性牙发育畸形发生的其中一个重要因素。下面我们将探讨不同的ECM蛋白对牙发育的影响（见表2）。

表2 ECM蛋白分类及对牙发育畸形的影响

SIBLINGs（小整合素结合配体）					生长因子		酶
DMP1	DSPP	BSP	OPN	MEPE	BMP	TGF-β	MMP
牙发育不全症 成人软骨发育不全症 骨形成不全症（家族性成人软骨发育不全症和X连锁隐性遗传性成人软骨发育不全症）	牙本质发育不良（Ⅱ型） 牙本质生成不全症（Ⅱ型和Ⅲ型） 牙齿形态异常	骨发育不良症Ⅳ型 低磷酸酶症 牙本质发育不全症Ⅰ型 牙本质发育不良症Ⅰ型 釉质发育不全症 牙釉质低矿化 牙周膜畸形	牙本质发育不全 牙本质发育过度 牙釉质发育不全 低磷酸盐性佝偻病	牙釉质形成不全症 牙本质发育不良症 磷血症性佝偻病	牙槽嵴发育不全症 牙釉质发育不全症 软骨发育不全症	牙本质发育不全症（Ⅱ型） 牙骨质发育不全 釉质发育不全症 牛牙症 颅骨锁骨发育不良症 颅面畸形，骨骼异常，智力低下综合征 牙周病	牙釉质形成不全 牙本质发育不良 牙本质生成不全症 巨牙症 牙周病

3.1 SIBLING家族

一类存在于骨和牙本质ECM的非胶原蛋白，具有以下特征：全部位于人染色体4q21区域；有相似的外显子结构；通过Arg-Gly-Asp（RGD）基序调节羟基磷灰石晶体的形成[8-10]；主要在骨和牙本质中表达，并在类骨形成和随后的矿化过程中分泌到ECM中。其成员包括DMP1、DSPP、BSP、OPN、MEPE，这五种蛋白在牙齿发育过程中起着重要的发育调控作用。

3.1.1 DMP1

DMP1是一种酸性磷酸化非胶原蛋白，存在于牙本质的ECM中。它参与牙本质形成和矿化过程，并在牙齿中调控磷酸钙晶体的形成和生长。DMP1突变可能导致牙本质形成不全、牙本质结构异常、牙齿矿化不足、牙釉质形成不良等牙齿畸形[11,12]。DMP1能在蛋白水解酶的作用下水解为两个具有活

性的功能片段：57 kDa（C-DMPl）和37 kDa（N-DMPl）。C-DMP1蛋白主要在矿化的牙本质中存在表达，而N-DMP1蛋白表达主要位于非矿化的前期牙本质。大量实验表明，DMP1及其水解功能片段能结合钙并启动羟基磷灰石的成核从而在牙本质形成与矿化中发挥作用[13]。除了在基质矿化中的作用外，DMP1还可以在发育的几个阶段同时充当细胞内和细胞外信号分子，影响成牙本质细胞的分化。由于DMP1具有功能性核定位信号（Nuclear Localization Signal，NLS），因此可实现蛋白质的细胞核内转运[14]。在细胞核中，DMP1可与DSPP启动子结合并通过控制DSPP表达影响前成牙本质细胞的牙向分化[15]。在细胞外，MMP-2对DMP1行蛋白质水解所产生的C-DMPl能调控间叶干细胞的成牙本质分化[16]。此外，胞外DMP1通过细胞表面受体GRP78内吞[17]，从而触发钙介导的信号传导，导致干细胞成牙分化[18]。此外，DMP1可锚定于ECM中通过激活细胞表面整合素α5β3从而激活MAPK通路最终促进ECM-骨细胞信号传导机制[19]。总之，从调节间充质干细胞的谱系特异性分化到晶态羟基磷灰石的成核，DMP1可以在牙体组织发育及矿化的各个阶段发挥多种作用。

临床上，DMP1基因突变可以导致多种与牙齿相关的遗传性疾病，包括以下几种：（1）DMP1型牙发育不全症：主要特征为牙釉质和牙本质发育异常，导致牙齿易受损，出现龋齿和牙齿脱落等症状。（2）DMP1型成人软骨发育不全症：包括家族性成人软骨发育不全症和X连锁隐性遗传性成人软骨发育不全症，主要特征为低磷血症、低钙血症、软骨发育不全和牙釉质发育异常等。（3）骨形成不全症：是一种遗传性骨代谢疾病，主要特征为骨质脆弱易骨折、畸形和身高矮小等，部分患者伴有牙齿发育异常，如牙釉质发育不良和牙齿松动等。

3.1.2 DSPP

DSPP基因突变是导致牙发育畸形的常见原因之一。它是一种由牙本质和牙髓细胞分泌的磷酸化糖蛋白，在牙本质的形成和矿化过程中发挥重要作用。经过蛋白水解活化过程后能形成牙本质涎蛋白（Dentin Sialoprotein, DSP）和牙本质磷蛋白（Dentin Phosphoprotein，DPP）[20]。其中DPP主要由成牙本质细胞表达，是牙本质基质中表达最丰富的非胶原蛋白。DPP在基质中的主要功能是引发羟基磷灰石晶体的成核[21-24]。研究显示，DPP具有信号传导功能，可以启动间充质干细胞谱系特异性成牙分化[25]。ECM中的DPP可以介导细胞黏附并启动整合素介导的信号传导[26,27]。此外，DPP还可以启动钙和钙调蛋白依赖性信号传导，以促进前体间充质细胞的成牙分化[28]。动物实验检测了野生型以及DSPP-KO C57BL/6老鼠出生后1-3个月期间牙齿的变化，结果发现DSPP的缺失导致牙发育畸形[29]。此外，DSPP的缺失也会导致牙齿形态异常，如形成过多的小形态的牙本质（小牙症）或过少的牙本质（大牙症）。以上表明，DPP是一种多功能蛋白，在基质矿化和信号传导中具有重要的作用。

临床上DSPP的突变可能导致以下牙发育畸形：（1）遗传性牙本质发育不良（Ⅱ型）：患者的牙本质发育异常，牙齿变薄、易折断、易龋齿，并可能出现牙龈炎、牙齿移位等症状。（2）遗传性牙本质生成不全症（Ⅱ型和Ⅲ型）：患者的牙本质矿化异常，导致牙齿易碎、变色、形态异常，易引起牙齿感染和疼痛。（3）牙齿形态异常：DSPP基因突变可能导致牙齿形态异常，如畸形牙、锥形畸形牙和小牙等。综上，DSPP基因突变会导致多种牙发育畸形，特别是与牙本质和牙齿矿化有关的畸形。

3.1.3 BSP

BSP是牙本质、牙骨质和钙化软骨等结缔组织矿化过程中的主要非胶原蛋白。BSP参与调控牙齿中羟基磷灰石晶体的形成。近年来，通过转基因小鼠，BSP基因在牙发育与再生中表达和调节以及组织工程方面取得了新的发现。BSP蛋白羧基末端附近的RGD序列是由αvβ3整合素受体识别的细胞附着位点[30,31]，其可促进细胞信号转导，细胞附着和迁移。作为SIBLING家族的成员，在矿化中起到关键作用，氨基末端的聚谷氨酸区域介导BSP与羟基磷灰石的结合它含有对钙和羟基磷灰石等矿化物有高亲和力的蛋白结构[32]。

BSP敲除小鼠病理表现为无细胞牙骨质缺乏症，并且牙骨质沉积矿化程度较低。可见牙周韧带脱离和牙周组织破坏[33,34]，随着年龄的增长敲除小鼠表现出广泛的根和牙槽骨吸收[35]。随后机制研究发现，BSP和ECM中的无机焦磷酸盐（Inorganic Pyrophosphatase，PPi）协同作用，能够导致牙骨质的正常发育[36]。这些结果表明，BSP在无细胞牙骨质的形成中起重要作用，可能参与了根部表面矿化的启动。由于BSP对牙骨质的完整性很重要，因此对于牙周功能至关重要。BSP的过度表达可以导致牙齿颜色变黄，形态也可能受到影响。

临床上BSP基因突变可导致几种牙齿畸形，包

括：（1）骨发育不良症Ⅳ型：骨代谢异常疾病伴发口腔方面的症状，如牙齿形态异常、牙本质发育不良等。（2）低磷酸酶症：骨代谢异常疾病，在口腔方面，该病可能导致牙齿形态异常、牙本质发育不良等。（3）牙本质发育不全症Ⅰ型：主要表现为牙齿本质形态异常、易脱落等。BSP基因突变是主要致病因素。（4）牙本质发育不良症Ⅰ型：表现为牙齿颜色异常、牙齿形态异常等。（5）釉质发育不全症：影响牙釉质，导致牙齿变薄、变脆，容易碎裂或断裂。（6）牙釉质低矿化：BSP基因的突变也会导致牙釉质低矿化，这意味着牙釉质没有正常矿化。这会导致牙齿脆弱，容易腐烂。（7）牙周膜畸形：BSP也参与牙周膜的形成和修复，其突变可能会导致牙周膜发育不良，从而影响牙齿的固定和保持。

总之，BSP突变可能会影响牙齿的本质和釉质形成、牙周膜发育等方面，从而导致多种牙发育畸形。

3.1.4 OPN

OPN又称分泌磷蛋白1（Secreted Phosphoprotein 1，SPP1），是一种34 kDA蛋白，OPN作为一种高度磷酸化的唾液蛋白，存在于牙齿的ECM中[37]。OPN能够结合钙离子导致基质矿化，并且是羟基磷灰石成核的关键调节剂[38]。OPN可通过影响羟磷灰石晶体的形状和大小来影响破骨细胞的附着并促进基质矿化[8,39,40]。

OPN除了在基质矿化中起直接作用外，还具有信号传导功能。OPN中的RGD域与α4β1整合素结合，从而促进整合素介导的成骨细胞附着的能力[41]。有研究表明，在小鼠牙间充质细胞（Rat Dental Mesenchymal Cells，rDMCs）中添加TGF-β1与BMP4能显著增加OPN的表达进而加速rDMCs的成牙本质分化[42]。某些促成牙分化的转录因子如Bobby Sox Homology转录因子，在DPSCs中过表达后能引起OPN的表达升高从而导致干细胞的成牙分化[43]。OPN在不同类型的细胞中具有多种功能。对于矿化组织，OPN在不同阶段既促进和抑制羟基磷灰石的成核，又协同利用其RGD基序和蛋白水解片段来发挥其信号传导功能，以促进破骨细胞或成骨细胞的活动。也有研究表明，OPN的过度表达则可能导致牙本质过度矿化而影响牙齿的正常生长发育[44,45]。

临床上OPN基因突变会导致多种牙发育异常，包括：（1）牙本质发育不全（Ⅱ、Ⅲ型）：OPN基因突变的患者导致牙本质发育不全的发生，使得牙齿容易脆弱易碎，容易出现龋齿和牙髓炎。（2）牙本质发育过度：研究表明，OPN基因突变可以导致牙本质发育不良Ⅰ型（Dentin Dysplasia Type Ⅰ，DD-Ⅰ）的发生。DD-Ⅰ也是一种常染色体显性遗传性牙发育异常，患者的牙本质过厚，可能导致牙齿变形和色素沉积。（3）牙釉质发育不全：研究表明，OPN基因的突变导致患者的牙釉质薄弱，容易磨损、龋齿和变色。（4）低磷酸盐性佝偻病：OPN基因突变可以导致低磷酸盐性佝偻病，从而导致牙齿的形态和结构异常。

3.1.5 MEPE

MEPE是由MacDougall等[46]首次证实在牙本质形成过程中表达并与牙齿硬组织发育相关。MEPE的活性取决于其裂解状态和磷酸化。最近的工作确定了ASARM肽是MEPE的功能片段，这种ASARM肽在整个构建蛋白中高度保守[47]。在此，Salmon等[48,49]调查了ASARM肽在成牙分化以及基质矿化中的效果。他们将分离出来的SHEDs定值于3D胶原支架并且进行成牙分化的诱导。采用人MEPE序列合成的ASARM肽培养细胞。体外实验中，磷酸化的ASARM肽抑制SHED的分化，而且没有矿化结节产生以及MEPE高表达。体内试验中，磷酸化的ASARM肽移植入老鼠磨牙牙髓损伤模型中，修复损伤的牙体组织以及矿化并增加了MEPE的免疫荧光染色。最终，证明了MEPE的活性片段，ASARM肽在MEPE表达升高的过程中会抑制成牙分化和基质矿化。MEPE敲除老鼠模型显示出牙本质细胞数量增加以及矿化能力加强，即MEPE是矿化分化的抑制物[50]。有趣的是，Wei等[51]发现MEPE和DSPP对于DPCs具有相似的矿化调控型，即MEPE在牙发育中的矿化起到重要作用。临床上MEPE基因突变同样可以导致多种牙发育畸形，如牙釉质形成不全症、牙本质发育不良症。此外，MEPE基因突变还可导致低磷血症性佝偻病，这是一种罕见的代谢性疾病，特征是血清磷酸盐浓度降低和骨骼异常，包括牙齿中的磷酸钙沉积不足。

3.2 细胞因子及降解酶

细胞因子及降解酶广泛存在于ECM中。研究表明，细胞因子及降解酶参与了牙齿发育过程中基质重塑和细胞迁移等重要生物学过程。他们的异常表达或功能可能导致牙齿发育异常，如牙齿基质重塑不良，牙齿的形态和稳定不良。此外，细胞因子及降解酶的异常表达还可能导致牙齿发育不良和龋

齿等疾病的发生。

3.2.1 BMP家族

BMP属于转化生长因子β超家族，共有20多种BMP家族成员。BMPs在牙齿萌发、牙本质生成和牙本质再生中发挥重要作用。在牙齿起始阶段早期，BMP2、BMP4和BMP7的表达可在牙齿上皮中检测到，它们在诱导牙齿形成的上皮与间充质相互作用中起着重要作用[52]。牙釉质发育方面BMP2，BMP4和BMP7都能诱导成釉细胞蛋白表达，从而促进牙釉质的生成[53]。此外，BMP2，BMP3，BMP4和BMP7在牙根中表达[54]，敲除BMP2会影响牙根和牙周膜的形成[55]，敲除BMP4会导致Msx1和Pax9的表达降低，从而抑制了下颌磨牙萌发[56]。BMP2的基因敲除小鼠模型表明，在缺失BMP2的情况下小鼠的牙本质及其牙釉质发育阻滞[57]。混合有重组BMP4蛋白的分化培养基能够促进干细胞向成釉细胞[58]或者成牙本质细胞分化。重组人BMP7在壳聚糖作为支架材料的培养体系中依然能促进种子细胞的成牙分化能力[59]。另有BMP9和BMP11，他们都可以诱导修复或者是再生牙本质的形成[60-62]。

临床上BMP家族基因突变同样可以导致多种牙发育畸形如：（1）牙槽嵴发育不全症：BMP4和BMP7的缺失会导致牙胚的发育受到抑制，进而导致牙齿缺失。（2）牙釉质发育不全症：BMPs蛋白质参与牙釉质的形成过程，BMPs的过度表达或缺失表达导致牙齿形状不规则、牙齿不对称、牙齿大小不同等。（3）软骨发育不全症：由于BMPs在颌骨的发育中具有重要作用，软骨的异常发育会间接的导致牙发育的异常。

3.2.2 TGF-β

TGF-β是一种分泌蛋白质，被认为是多功能生长因子，是颅面发育以及牙齿形成过程中的重要调节因子[63,64]。有研究人员利用原位杂交技术针对小鼠的牙齿发育模型中TGF-β1的mRNA进行了检测，结果发现，最初TGF-β1在帽期的牙上皮和间充质中表达，随后在成釉细胞和成牙本质细胞中也表达，并且在成牙本质细胞中持续表达[65,66]。随后，利用基因敲除小鼠进一步研究TGF-β1的功能，结果发现TGF-β1条件性基因敲除小鼠的下颌磨牙和门牙釉质有严重的磨损情况且密度较低，电镜观察显示釉柱细长，并且可见未被降解的釉质基质蛋白[67]。

对过表达TGF-β2转基因小鼠的牙本质观察发现，其牙本质的硬组织沉积率增加，这表明TGF-β2可能刺激了矿化基质的合成和沉积[68]。有趣的是，有的课题组发现了相反的结论，雄性TGF-β2过表达小鼠中牙本质的弹性模量显著降低且伴有釉质发育不全[69]。但是，有课题组研究发现，外源性TGF-β2能够诱导牙胚高表达成牙相关基因如*Dspp*的高表达[70]。

TGF-β3主要在帽期和钟期的星状网和钟期表达，对牙的发育起调节作用。外源性的TGF-β3能促进牙源性干细胞的矿化，机制研究表明，这种促进作用可能是通过激活MAPK信号通路实现的[71]，并且TGF-β3还可以通过上调牙源性干细胞中骨钙蛋白（Osteocalcin，OCN）和Ⅰ型胶原（Collagen Ⅰ，COLI）的表达来诱导矿化，并可诱导牙源性干细胞向成牙本质细胞分化[72]。综上，TGF-βs在牙齿形成过程中表达，外源性TGF-β可能通过作用于成牙本质细胞而增加修复性牙本质的形成。

临床上TGF-βs基因突变导致多种牙发育畸形如：（1）牙本质发育不全症（Ⅱ型）：TGF的缺乏可能会影响牙齿的形态，导致牙冠变短、牙根变形等。（2）牙骨质发育不全：TGF与牙骨质的合成和调控密切相关，TGF的缺乏可能会导致牙齿的骨质发育不全，影响牙齿的牢固程度。（3）釉质发育不全症：牙釉质形成不良，牙齿表面光滑度差，易受磨损和龋齿。（4）牛牙症：牙齿根部延长，牙本质相对缩短，使得牙齿形态类似牛的臼齿。（5）颅骨锁骨发育不良症：遗传性骨发育畸形病，口腔表现为牙齿形态异常。（6）颅面畸形，骨骼异常，智力低下综合征：表现出牙齿发育不良、面部畸形、骨骼畸形和智力障碍等多种症状。（7）牙周病：TGF的缺乏可能会导致牙周病的发生，影响牙齿支持组织。

3.2.3 MMP

MMP是一类能够降解几乎所有ECM蛋白的内肽酶，包括其天然和变性形式的不同胶原蛋白，如果它们发生突变可能会影响牙齿的发育和形态。研究表明，在牙本质和前期牙本质中存在许多MMP家族成员，这些在牙本质形成和矿化过程中起到了关键作用[73,74]。牙本质的主要有机成分是Ⅰ型胶原。牙本质ECM可能因蛋白水解降解而受损，这种降解发生在胶原酶（MMP1，MMP8，MMP13）和明胶酶（MMP2，MMP9）的存在下[75,76]。此外，牙本质发生不全的特征是牙本质中存在大量的Ⅲ型胶原[77,78]。而MMP-1和MMP-8的作用即是降解Ⅲ型胶原，保证牙本质的正常状态[79]。在龋病病程中，

当MMP20从牙本质中释放后，牙本质才发生脱矿或脱矿有机基质的降解，这表明MMP20可能参与了牙本质形成过程中的有机基质组织[80]。

临床上MMPs的突变可能会导致下列牙齿发育畸形：（1）牙釉质形成不全：一些亚型与MMPs基因的突变有关。（2）牙本质发育不良：MMP-2、MMP-3和MMP-9等MMPs参与牙本质的形成和再生过程，它们的突变可能会导致牙本质的发育不良。（3）牙本质生成不全症：与MMP2和MMP20基因的突变有关。（4）巨牙症：MMPs的突变可能导致牙齿过大。（5）牙周病：MMPs在牙周组织的ECM降解过程中也扮演着重要角色，它们的突变可能会导致牙周病的发生。

4 ECM蛋白在先天性牙发育畸形治疗中的应用

ECM蛋白的异常表达是导致先天性牙发育畸形的一个重要因素，因此，研究ECM蛋白在先天性牙发育畸形治疗中的应用具有重要的临床意义。依据牙齿发育的时空特点，进行恰当的干预是先天性牙发育畸形治疗的重点及难点。目前，研究人员的策略多集中在恒牙牙胚钟状期，利用基因工程技术改变ECM蛋白的表达和结构，以调节牙齿的生长和分化。这些方法可分为三种：其一，基因治疗。通过转染相关发生蛋白基因来提高其在牙齿形成过程中的表达，从而参与牙齿的发育过程，包括牙齿基质细胞的增殖和分化、牙齿的形态和结构的形成等。其二，改变糖蛋白结构来提高其在牙齿中的生物学活性。糖蛋白是ECM蛋白中的一类重要成分，其结构和修饰状态对牙齿的发育起着重要的调节作用。在牙发育阶段，研究人员可以通过改变糖蛋白的结构和修饰状态，提高其在牙齿中的生物学活性，从而促进牙齿的正常发育，达到治疗先天性牙发育畸形的目的。此外，目前还有一些研究尝试使用直接补充人工合成的ECM蛋白来修复牙齿组织的损伤。这些人工合成的ECM蛋白可以提供支架和信号，促进牙齿细胞的定向增殖和分化，从而帮助恢复受损的牙齿组织。

总的来说，牙体组织ECM蛋白在先天性牙发育畸形的发生和发展中起着重要作用。对其作用机制的深入研究不仅有助于深入了解牙齿的发育过程，也为先天性牙发育畸形的治疗提供了新的思路和方法。未来，我们可以进一步探究基于ECM蛋白的治疗方法的有效性和安全性，为先天性牙发育畸形的临床治疗提供更为可靠的依据。

参考文献

[1] FRANTZ C, STEWART K M, WEAVER V M. The extracellular matrix at a glance[J]. Journal of Cell Science, 2010, 123(24): 4195-4200.

[2] 高岩, 孙宏晨, 李江 . 口腔组织病理学[M]. 人民卫生出版社, 2020.

[3] BOSSHARDT D D, STADLINGER B, TERHEYDEN H. Cell-to-cell communication-periodontal regeneration[J]. Clinical Oral Implants Research, 2015, 26(3): 229-239.

[4] MORADIAN-OLDAK J, GEORGE A. Biomineralization of enamel and dentin mediated by matrix proteins[J]. Journal of Dental Research, 2021, 100(10): 1020-1029.

[5] DIATTA M, GADJI M, TAMBA B, et al. Genetic and molecular abnormalities in benign maxillomandibular odontogenic cysts and tumours: a review of the literature [J]. Advances in Oral and Maxillofacial Surgery, 2021, 3: 100128.

[6] LACRUZ R S, HABELITZ S, WRIGHT J T, et al. Dental enamel formation and implications for oral health and disease[J]. Physiological Reviews, 2017, 97(3): 939-993.

[7] MCKEE M D, HOAC B, ADDISON W N, et al. Extracellular matrix mineralization in periodontal tissues: noncollagenous matrix proteins, enzymes, and relationship to hypophosphatasia and x-linked hypophosphatemia[J]. Periodontology 2000, 2013, 63(1): 102-122.

[8] ZHANG R T, XIE L, WU H, et al. Alginate / laponite hydrogel microspheres co-encapsulating dental pulp stem cells and vegf for endodontic regeneration[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 113: 305-316.

[9] LIU M M, LI W T, XIA X M, et al. Dentine sialophosphoprotein signal in dentineogenesis and dentine regeneration [J]. European Cells & Materials, 2021, 42: 43-62.

[10] NAGASAKI K, CHAVEZ M B, NAGASAKI A, et al. The bone sialoprotein RGD domain modulates and maintains periodontal development[J]. Journal of Dental Research, 2022, 101(10):1238-1247.

[11] KUMAR N, BOATWRIGHT J L, BRENTON Z W, et al. Development and characterization of a sorghum multi-parent advanced generation intercross (MAGIC) population for capturing diversity among seed parent gene pool[J]. G3 Genes|Genomes|Genetics, 2023, 13(4): jkad037.

[12] GIL-BONA A, BIDLACK F B. Tooth enamel and its dynamic protein matrix[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(12): 4458.

[13] MACHLA F, SOKOLOVA V, PLATANIA V, et al. Tissue engineering at the dentin-pulp interface using human treated dentin scaffolds conditioned with DMP1 or BMP2 plasmid DNA-carrying calcium phosphate nanoparticles [J]. Acta Biomaterialia, 2023, 159: 156-172.

[14] NARAYANAN K, RAMACHANDRAN A, HAO J, et al. Dual functional roles of dentin matrix protein 1: implications in biomineralization and gene transcription by activation of intracellular Ca^{2+} store[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(19): 17500-17508.

[15] NARAYANAN K, GAJJERAMAN S, RAMACHANDRAN A, et al. Dentin matrix protein 1 regulates dentin sialophosphoprotein gene transcription during early odontoblast differentiation[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2006, 281(28): 19064-19071.

[16] RETANA-LOBO C, GUERREIRO-TANOMARU J M, TANOMARU-FILHO M, et al. Non-collagenous dentin protein binding sites control mineral formation during the biomineralisation process in radicular dentin[J]. Materials, 2020, 13(5): 1053.

[17] MERKEL A, CHEN Y, VILLANI C, et al. GRP78 promotes the osteogenic and angiogenic response in periodontal ligament stem cells[J]. European Cells & Materials, 2023, 45: 14-30.

[18] MERKEL A, CHEN Y, GEORGE A. Endocytic trafficking of DMP1 and GRP78 complex facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells [J]. Frontiers in Physiology, 2019, 10: 1175.

[19] WU H, TENG P N, JAYARAMAN T, et al. Dentin matrix protein 1 (DMP1) signals via cell surface integrin[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(34): 29462-29469.

[20] LIU M M, LI W T, XIA X M, et al. Dentine sialophosphoprotein signal in dentineogenesis and dentine regeneration [J]. European Cells & Materials, 2021, 42: 43-62.

[21] ZHANG H, XIE X H, LIU P H, et al. Transgenic expression of dentin phosphoprotein (DPP) partially rescued the dentin defects of dspp-null mice[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195854.

[22] GEORGE A, HAO J. Role of phosphophoryn in dentin mineralization[J]. Cells, Tissues, Organs, 2005, 181(3-4): 232-240.

[23] WAN C Y, YUAN G H, LUO D S, et al. The dentin sialoprotein (DSP) domain regulates dental mesenchymal cell differentiation through a novel surface receptor[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 29666.

[24] RITCHIE H. The functional significance of dentin sialoprotein-phosphophoryn and dentin sialoprotein[J]. International Journal of Oral Science, 2018, 10(4): 31.

[25] CHEN Y, PETHÖ A, GANAPATHY A, et al. DPP promotes odontogenic differentiation of dpscs through NF-κB signaling[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 22076.

[26] EAPEN A, RAMACHANDRAN A, GEORGE A. Dentin phosphoprotein (DPP) activates integrin-mediated anchorage - dependent signals in undifferentiated mesenchymal cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287 (8): 5211-5224.

[27] HASSAN T, QIU Y, HASAN M R, et al. Effects of dentin phosphophoryn-derived rgd peptides on the differentiation and mineralization of human dental pulp stem cells in vitro[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2781.

[28] EAPEN A, KULKARNI R, RAVINDRAN S, et al. Dentin phosphophoryn activates smad protein signaling through Ca^{2+}- calmodulin-dependent protein kinase II in undifferentiated mesenchymal cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(12): 8585-8595.

[29] GUO S L, LIM D, DONG Z H, et al. Dentin sialophosphoprotein: a regulatory protein for dental pulp stem cell identity and fate[J]. Stem Cells and Development, 2014, 23(23): 2883-2894.

[30] OLDBERG A, FRANZÉN A, HEINEGÅRD D, et al. Identification of a bone sialoprotein receptor in osteosarcoma cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1988, 263(36): 19433-19436.

[31] NAGASAKI K, GAVRILOVA O, HAJISHENGALLIS G, et al. Does the RGD region of certain proteins affect metabolic activity? [J]. Frontiers in Dental Medicine, 2022, 3: 974862.

[32] BOULEFTOUR W, JUIGNET L, BOUET G, et al. The role of the sibling, bone sialoprotein in skeletal biology-contribution of mouse experimental genetics[J]. Matrix Biology, 2016, 52-54: 60-77.

[33] FOSTER B L, AO M, WILLOUGHBY C, et al. Mineralization defects in cementum and craniofacial bone from loss of bone sialoprotein[J]. Bone, 2015, 78: 150-164.

[34] SOENJAYA Y, FOSTER B L, NOCITI F H, et al. Mechanical forces exacerbate periodontal defects in BSP-null mice[J]. Journal of Dental Research, 2015, 94(9): 1276-1285.

[35] FOSTER B L, SOENJAYA Y, NOCITI F H, et al. Deficiency in acellular cementum and periodontal attachment in bsp null mice[J]. Journal of Dental Research, 2013, 92(2): 166-172.

[36] AO M, CHAVEZ M B, CHU E Y, et al. Overlapping functions of bone sialoprotein and pyrophosphate regulators

in directing cementogenesis[J]. Bone, 2017, 105: 134-147.

[37] SODEK J, GANSS B, MCKEE M D. Osteopontin[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2000, 11(3): 279-303.

[38] DUMAN E, ŞAHIN KEHRIBAR E, AHAN R E, et al. Biomineralization of calcium phosphate crystals controlled by protein-protein interactions[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2019, 5(9): 4750-4763.

[39] POUNDARIK A A, BOSKEY A, GUNDBERG C, et al. Biomolecular regulation, composition and nanoarchitecture of bone mineral[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 1191.

[40] DEPALLE B, MCGILVERY C M, NOBAKHTI S, et al. Osteopontin regulates type I collagen fibril formation in bone tissue[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 120: 194-202.

[41] FORSPRECHER J, WANG Z, GOLDBERG H A, et al. Transglutaminase-mediated oligomerization promotes osteoblast adhesive properties of osteopontin and bone sialoprotein [J]. Cell Adhesion & Migration, 2011, 5(1): 65-72.

[42] YIM J, CHO H, RABKIN S W. Gene expression and gene associations during the development of heart failure with preserved ejection fraction in the dahl salt sensitive model of hypertension[J]. Clinical and Experimental Hypertension , 2018, 40(2): 155-166.

[43] CHOI Y A, SEOL M Y, SHIN H I, et al. Bobby sox homology regulates odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells / progenitors[J]. Cell Communication and Signaling, 2014, 12: 35.

[44] BOUKPESSI T, HOAC B, COYAC B R, et al. Osteopontin and the dento-osseous pathobiology of x-linked hypophosphatemia[J]. Bone, 2017(95): 151-161.

[45] MOHAMED F F, HOAC B, PHANRUNGSUWAN A, et al. Contributions of increased osteopontin and hypophosphatemia to dentoalveolar defects in osteomalacic hyp mice[J]. Bone, 2023(176): 116886.

[46] MACDOUGALL M, SIMMONS D, GU T T, et al. MEPE / of45, a new dentin / bone matrix protein and candidate gene for dentin diseases mapping to chromosome 4q21[J]. Connective Tissue Research, 2002, 43(2-3): 320-330.

[47] MINAMIZAKI T, SAKURAI K, HAYASHI I, et al. Active sites of human mepe-asarm regulating bone matrix mineralization[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2020, 517: 110931.

[48] SALMON B, BARDET C, COYAC B R, et al. Abnormal osteopontin and matrix extracellular phosphoglycoprotein localization, and odontoblast differentiation, in x-linked hypophosphatemic teeth[J]. Connective Tissue Research, 2014, 55(Suppl 1): 79-82.

[49] SALMON B, BARDET C, KHADDAM M, et al. MEPE-derived asarm peptide inhibits odontogenic differentiation of dental pulp stem cells and impairs mineralization in tooth models of x-linked hypophosphatemia[J]. PloS One, 2013, 8(2): e56749.

[50] GULLARD A, GLUHAK-HEINRICH J, PAPAGERAKIS S, et al. MEPE localization in the craniofacial complex and function in tooth dentin formation[J]. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2016, 64(4): 224-236.

[51] WEI X, LING J Q, WU L P, et al. Expression of mineralization markers in dental pulp cells[J]. Journal of Endodontics, 2007, 33(6): 703-708.

[52] GRAF D, MALIK Z, HAYANO S, et al. Common mechanisms in development and disease: BMP signaling in craniofacial development[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2016, 27: 129-139.

[53] DONG X, SHEN B, RUAN N, et al. Expression patterns of genes critical for bmp signaling pathway in developing human primary tooth germs[J]. Histochemistry and Cell Biology, 2014, 142(6): 657-665.

[54] YAMASHIRO T, TUMMERS M, THESLEFF I. Expression of bone morphogenetic proteins and msx genes during root formation[J]. Journal of Dental Research, 2003, 82 (3): 172-176.

[55] RAKIAN A, YANG W C, GLUHAK-HEINRICH J, et al. Bone morphogenetic protein-2 gene controls tooth root development in coordination with formation of the periodontium[J]. International Journal of Oral Science, 2013, 5(2): 75-84.

[56] JIA S H, ZHOU J, GAO Y, et al. Roles of bmp4 during tooth morphogenesis and sequential tooth formation[J]. Development , 2013, 140(2): 423-432.

[57] YANG W, HARRIS M A, CUI Y, et al. BMP2 is required for odontoblast differentiation and pulp vasculogenesis [J]. Journal of Dental Research, 2012, 91(1): 58-64.

[58] LIU L, LIU Y F, ZHANG J, et al. Ameloblasts serum-free conditioned medium: bone morphogenic protein 4-induced odontogenic differentiation of mouse induced pluripotent stem cells[J]. Journal of Tissue Engineering & Regenerative Medicine, 2016, 10(6): 466-474.

[59] SLOAN A J, RUTHERFORD R B, SMITH A J. Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro[J]. Archives of Oral Biology, 2000, 45 (2): 173-177.

[60] LIU L, CHEN Y, SONG D, et al. BMP9 is a potential therapeutic agent for use in oral and maxillofacial bone tissue engineering[J]. Biochemical Society Transactions, 2020, 48(3): 1269-1285.

[61] YANG X C, HAN G L, PANG X, et al. Chitosan / collagen

scaffold containing bone morphogenetic protein-7 dna supports dental pulp stem cell differentiation in vitro and in vivo[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2020, 108(12): 2519-2526.

[62] WANG J, ZHANG H, ZHANG W, et al. Bone morphogenetic protein-9 effectively induces osteo / odontoblastic differentiation of the reversibly immortalized stem cells of dental apical papilla[J]. Stem Cells and Development, 2014, 23(12): 1405-1416.

[63] CONWAY S J, KAARTINEN V. TGF-β superfamily signaling in the neural crest lineage[J]. Cell Adhesion & Migration, 2011, 5(3): 232-236.

[64] SASSÁ BENEDETE A P, SOBRAL A P V, LIMA D M C, et al. Expression of transforming growth factor-β 1, -β 2, and -β 3 in human developing teeth: immunolocalization according to the odontogenesis phases[J]. Pediatric and Developmental Pathology, 2008, 11(3): 206-212.

[65] AL THAMIN S, CHIBA Y, YOSHIZAKI K, et al. Transcriptional regulation of the basic helix-loop-helix factor amelod during tooth development[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(11): 7533-7543.

[66] LIU X Y, XU C, TIAN Y, et al. RUNX2 contributes to TGF-β1-induced expression of wdr72 in ameloblasts during enamel mineralization[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 118: 109235.

[67] SONG W, WANG Y, CHU Q, et al. Loss of transforming growth factor - β1 in epithelium cells affects enamel formation in mice[J]. Archives of Oral Biology, 2018, 96: 146-154.

[68] DENBESTEN P K, MACHULE D, GALLAGHER R, et al. The effect of TGF-β 2 on dentin apposition and hardness in transgenic mice[J]. Advances in Dental Research, 2001, 15: 39-41.

[69] SAEKI K, HILTON J F, ALLISTON T, et al. Elevated TGF-β 2 signaling in dentin results in sex related enamel defects[J]. Archives of Oral Biology, 2007, 52(9): 814-821.

[70] OKA S, OKA K, XU X, et al. Cell autonomous requirement for tgf-beta signaling during odontoblast differentiation and dentin matrix formation[J]. Mechanisms of Development, 2007, 124(6): 409-415.

[71] LI Y F, QIAO Z F, YU F L, et al. Transforming growth factor - β3 / chitosan sponge (TGF-β3 / CS) facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): E4982.

[72] HUOJIA M, MURAOKA N, YOSHIZAKI K, et al. TGF-β3 induces ectopic mineralization in fetal mouse dental pulp during tooth germ development[J]. Development, Growth & Differentiation, 2005, 47(3): 141-152.

[73] MACIEJCZYK M, PIETRZYKOWSKA A, ZALEWSKA A, et al. The significance of matrix metalloproteinases in oral diseases[J]. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2016, 25(2): 383-390.

[74] BOELEN G J, BOUTE L, D'HOOP J, et al. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry[J]. Clinical Oral Investigations, 2019, 23(7): 2823-2835.

[75] TOLEDANO M, YAMAUTI M, OSORIO E, et al. Zinc-inhibited mmp-mediated collagen degradation after different dentine demineralization procedures[J]. Caries Research, 2012, 46(3): 201-207.

[76] PANAYOTOV I, TERRER E, SALEHI H, et al. In vitro investigation of fluorescence of carious dentin observed with a soprolife® camera[J]. Clinical Oral Investigations, 2013, 17(3): 757-763.

[77] TSUCHIYA S, SIMMER J P, HU J C C, et al. Astacin proteases cleave dentin sialophosphoprotein (dspp) to generate dentin phosphoprotein (dpp)[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(1): 220-228.

[78] TJÄDERHANE L, PALOSAARI H, WAHLGREN J, et al. Human odontoblast culture method: the expression of collagen and matrix metalloproteinases (mmps) [J]. Advances in Dental Research, 2001, 15: 55-58.

[79] DE PIZZOL JÚNIOR J P, SASSO CERRI E, CERRI P S. Matrix metalloproteinase-1 and acid phosphatase in the degradation of the lamina propria of eruptive pathway of rat molars[J]. Cells, 2018, 7(11): 206.

[80] PRAJAPATI S, RUAN Q, MUKHERjEE K, et al. The presence of mmp-20 reinforces biomimetic enamel regrowth[J]. Journal of Dental Research, 2018, 97(1): 84-90.