

• 综述 •

RUNX2基因突变导致颅骨锁骨发育不良综合征 牙齿发育异常表型的研究进展

尹铁淞 王菲霏 王越

中国医科大学口腔医学院口腔修复学教研室 沈阳 110000

[摘要] 颅骨锁骨发育不良综合征 (CCD) 是一种罕见的常染色体显性遗传疾病, 多伴有口腔表征, 如乳牙滞留、恒牙阻生和多生牙。RUNX2是与CCD发病相关的基因, 随着高通量测序技术的广泛应用, 越来越多的CCD患者携带的基因突变类型被检测出来。本文围绕CCD患者的牙齿发育异常, 阐述RUNX2基因突变与CCD患者口腔表征之间的联系, 为RUNX2基因突变引起CCD患者牙齿发育异常的发病机制探索提供思路。

[关键词] 颅骨锁骨发育不良综合征; RUNX2基因突变; 牙齿发育异常

[中图分类号] R781.6 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026607



本文链接

OSID码

Progress in the dental developmental abnormality phenotype in cleidocranial dysplasia due to mutations in the RUNX2 gene

Yin Tiesong, Wang Feifei, Wang Yue

Dept. of Prosthodontics, School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110000, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82001032)

Correspondence: Wang Yue, Email: wangyue_1110@yeah.net

[Abstract] Cleidocranial dysplasia is a rare autosomal dominant disorder in which patients tend to have oral manifestations such as retained deciduous teeth, impacted permanent teeth and supernumerary teeth. Currently, RUNX2 is the gene known to be involved in the pathogenesis of CCD, and with the widespread use of high-throughput sequencing technology, more and more types of mutations carried by CCD patients are being discovered. In this paper, we will focus on dental developmental abnormalities in CCD patients, illustrate the association between RUNX2 gene mutations and oral manifestations in CCD patients, and provide new ideas for exploring the pathogenesis of dental developmental abnormalities in CCD patients caused by RUNX2 gene mutations.

[Key words] cleidocranial dysplasia; RUNX2 gene mutation; dental developmental abnormality

颅骨锁骨发育不良综合征 (cleidocranial dysplasia, CCD) 是一种罕见的骨骼和牙齿先天性缺陷疾病, 呈常染色体显性遗传^[1], 具有高度外显性和多种表现型, 1963年由Marie和Sainton首次命名, 因此又被称为Marie-Sainton综合征^[2]。约94%的CCD患者存在牙齿发育异常, 其中最常见的是

多生牙, 也可能出现恒牙列延迟萌出、乳牙滞留等症状^[3]。位于常染色体6p21上的RUNX2基因是CCD的致病基因, 约2/3的CCD患者被检出是RUNX2基因突变所致^[4-5], 其余患者发病原因尚不十分明确。有学者^[6]建议可通过核型分析评估6p21.1中不涉及RUNX2基因拷贝数变化的复杂染色体重排或异位, 或考虑与表观遗传调控有关。

RUNX2基因是编码成骨细胞特异性转录因子的主基因^[7], 在间充质干细胞向成骨细胞谱系分化的过程中发挥重要作用^[8]。本文对CCD患者的牙齿发育异常表型、RUNX2基因突变及二者之间关

[收稿日期] 2025-03-05; **[修回日期]** 2026-02-09

[基金项目] 国家自然科学基金 (82001032)

[第一作者] 尹铁淞, 硕士, Email: yintiesong_1213@163.com

[通信作者] 王越, 副教授, 博士, Email: wangyue_1110@yeah.net

联的研究现状进行综述。

1 CCD的临床表现及诊断

CCD是一种常染色体显性遗传疾病,发病率为1/1 000 000,发病无明显性别差异^[6]。CCD具有特征性的临床表现,包括颅骨骨缝延迟闭合或不闭合、锁骨发育不良或不全、牙齿发育异常等^[3]。此外,CCD患者罹患复发性鼻窦感染、复发性耳部感染进而诱发上呼吸道阻塞或传导性听力损失的风险也会增加,但智力通常正常^[6]。CCD患者的骨骼发育异常,不仅以软骨内成骨方式发育的躯干四肢骨骼受到影响,以膜内成骨方式发育的颅颌面骨也同样会受到影响^[9],其颅面部特征常见额部前突、眶距过宽及面中部发育不足。患者上颌骨常有不同程度的发育不足,导致下颌骨相对上颌骨前突^[10]。影像学检查可见颅骨颅板变薄,囟门和颅缝增宽、延迟闭合或不闭合,出现数量较多的缝间骨,额缝持久存在。CCD患者躯干四肢骨的异常表型通常差异较大,可表现为身材矮小,肩关节活动度增大,髋关节发育不全,耻骨联合间隙增宽,短指/趾等^[11]。锁骨X线检查可见锁骨部分缺损,以外1/3部分缺损较多见,约10%患者锁骨完全缺如,最常见的骨缺损发生在肩峰端,通常为对称性。骨盆改变主要为骨盆狭小,坐骨支和耻骨支局部缺损或骨化迟缓,耻骨联合明显增宽,髌臼变浅,股骨颈发育不良,髌内翻^[12]。

CCD患者常见的口腔表征包括:乳牙滞留、恒牙阻生、多生牙。多生牙和乳牙滞留好发于前磨牙和尖牙区^[13]。此外,牙列不齐、咬合关系紊乱、牙釉质发育不全也是常见的表现^[14]。CCD患者的滞留乳牙在形态和数量上正常,但常受到严重磨损。患牙牙根的细胞性牙骨质缺失,无细胞牙骨质增加。已萌出恒牙的形态、大小和结构也会受到影响,如牙根弯曲且较短或釉质发育不全,周围可见囊性病变,少数患者可伴发牙瘤和融合牙^[4,15]。此外,CCD患者在曲面体层片上可见下颌骨和颧骨的特征性影像学表现,如下颌升支变窄,前后缘平行,有时喙突与髁状突平行,喙突尖小且常朝向后上,颧弓变薄且严重下弯,有时颧颞缝不连续,下颌骨骨小梁粗糙,牙槽骨致密等^[16]。

CCD的临床表现具有高度变异性。即使是同一家系内的成员也可能存在表型差异^[17],表型谱

可从仅涉及牙齿发育异常的轻症,延伸至具备全谱CCD特征的重症个体。在来自5个家系的8例CCD患者中,4例存在牙齿发育异常表现,4例无牙齿受累;2例呈现出CCD全谱表型,6例仅表现部分临床特征^[7]。另有研究^[18]显示,先证者具有CCD的特征性症状,而先证者的姐姐在无任何与CCD相关的特征的前提下,同样检测出了RUNX-2 mRNA的水平下调。因此,在对CCD进行诊断时应注意其表型的高度差异性。

CCD的诊断需要结合特征性临床表现、影像学检查及遗传学检测。当患者具有典型的临床表现时,结合胸骨锁骨的X线片及曲面体层片等影像学检查通常不难作出诊断。针对部分表型不明显或轻度受累的患者,应进行详细的临床评估,检查患者是否存在轻度的骨骼症状或相应的口腔表征,并需要借助全外显子测序或拷贝数变异分析等基因检测手段作出诊断。CCD高危家庭应产前咨询,进行超声或基因检查等产前诊断^[14]。

2 RUNX2基因型与CCD表型之间的关联

RUNX2基因位于染色体6p21,主要在软骨细胞和成骨细胞中表达,在胸腺、乳腺和某些肿瘤发生的过程中也有表达^[8]。RUNX2基因包含8个外显子,长222.76 kb,编码的蛋白包含多个功能结构域。其中,外显子1编码谷氨酰胺—丙氨酸富集域(glutamine/alanine-rich domain, QA域),外显子2~4编码与DNA结合的Runt结构域(Runt homology domain, RHD域),外显子4~8编码转录激活和抑制结构域^[19-20]。RUNX2基因的转录受P1(远端启动子)和P2(近端启动子)两个启动子的调控^[21]。I型RUNX2异构体(RUNX2-I)由P2启动子驱动转录,起始密码子位于第2外显子,N端起始氨基酸序列为MRIPVD,共编码507个氨基酸组成的蛋白质产物,该蛋白主要表达于胸腺细胞和软骨细胞,而在成骨细胞中表达较弱。II型RUNX2异构体(RUNX2-II)由P1启动子驱动转录,N端起始氨基酸序列为MASNSL,起始密码子位于第1外显子^[3],共编码521个氨基酸组成的蛋白质产物,与骨发育密切相关。该蛋白具有QA域、RHD域、核定位信号(nuclear localization signal, NLS)、脯氨酸/丝氨酸/苏氨酸富集结构域(proline/serine/threonine-rich domain, PTS域)、核基质靶向信号(nuclear matrix-targeting

signal, NMTS)、阻遏结构域 (Runx inhibition domain) 和 VWRPY 结构域等功能结构域^[22]。Runt 结构域包含 128 个氨基酸^[3,23], 能够介导 RUNX 与 DNA 和 CBFB 的结合。CBFB 是增强 Runx2 与 DNA 亲和力的辅助因子, Runx2 通过结合位点控制许多骨和牙齿相关基因的转录, 以诱导特定的成骨基因的表达^[24]。除了 RHD 域以外, 其他结构域对成骨也很重要, 例如 PTS 域能够防止 RUNX2 和 CBFB 形成异二聚体, 核定位信号区域可以引导蛋白质在细胞核内的聚集等^[25]。转化生长因子信号转导蛋白 2 (signal transducers of transforming growth factor β , Smad2) 与 Runx2 相互作用以增强其转录活性^[26], Runx2 羧基端的突变会导致 SMAD 相互作用及 Runx2 转录活性的改变, 缺乏 Runx2 羧基端的小鼠会表现出 CCD 样的表型^[27]。

约 70% 的 CCD 患者存在 RUNX2 基因的错义、无义、缺失和插入突变, 其中最常见的是错义和无义突变, 其次是基因的小片段或大片段缺失^[18]。可能致病的错义突变大多数发生在 Runt 结构域^[27], 而缺失突变大多覆盖多个结构域。RUNX2 基因的错义突变可能阻碍 RUNX2 与 DNA 的结合, 而无义突变则可能影响截短蛋白的生物合成^[3,17]。迄今为止已有超过 200 种 RUNX2 基因突变在 CCD 患者中报道, 其中 10%~13% 的病例存在微缺失; 约 10% 的 CCD 病例可能是由影响 RUNX2 基因的染色体重排引起的^[18]。但仍有 10%~30% 的 CCD 患者基因突变位点不明, 这提示了基因突变的位点异质性^[7]。

CCD 患者的临床表征不仅由 RUNX2 基因突变决定, 还由表观遗传因素、拷贝数变异和环境因素等非遗传因素共同决定。CCD 患者的表型类型与突变类型无明显关系, 与 RUNX2 基因突变位点相关^[3]。突变发生于 Runt 结构域的患者相较于发生于非 Runt 结构域的患者, 会出现更多数量的多生牙和阻生牙^[28]; 发生多生牙和面中部发育不良的患者 Runt 结构域的突变率 (89.74%, 97.87%) 显著高于非 Runt 结构域 (63.64%, 77.78%)^[29]。CCD 患者的基因型与表型之间的相关性较弱, 在对 CCD 患者的基因突变类型进行检测时, 遗传学检测是必不可少的。

3 RUNX2 基因突变与牙齿发育异常的表征

RUNX2 基因突变患者的牙齿发育异常通常出

现在恒牙列, 而乳牙发育相对正常, 牙齿发育异常常见多生牙、恒牙阻生和乳牙滞留。最常见的阻生牙是尖牙, 其次是前磨牙。去除阻生因素后, 阻生牙自发萌出的发生率在上颌和下颌切牙中最高, 下颌尖牙和前磨牙中最低^[13]。

目前有 60 篇文献明确报道了中国 CCD 患者的牙齿发育异常表型, 除 2 例未提及症状的患者之外, 共统计 105 例患者。其中, 男性患者 47 例, 女性患者 55 例, 未明确提及性别者 3 例。本研究基于上述资料绘制了 RUNX2 蛋白结构域箱式图 (参考转录本: NM_001024630.4), 并将文献中明确报道的基因突变位点标注于对应的蛋白结构域 (图 1)。在 105 例患者中, 多生牙的发生率为 82/105 (78.10%), 恒牙阻生的发生率为 100/105 (95.24%), 乳牙滞留的发生率为 78/105 (74.29%)。

105 例患者中, 明确提及突变类型及突变位点的共 87 例, 其中错义突变 36 例, 移码突变 24 例, 无义突变 13 例, 涉及多个碱基的突变 14 例。除去未提及临床表现的 2 例及染色质突变的 1 例, 对余下 84 例进行分析 (表 1), 其中 40 例发生于 Runt 结构域, 44 例发生于非 Runt 结构域。突变发生于 Runt 结构域的患者出现多生牙的比例 (85.00%) 高于非 Runt 结构域的患者 (72.73%), 但差异并无统计学意义 ($P>0.05$)。

部分病例仅描述患者有多颗阻生牙, 未明确区分其是阻生恒牙还是阻生多生牙, 还有部分病例未描述患者的乳牙滞留症状。因此, 出现多生牙和乳牙滞留的 CCD 患者数量可能会被低估, 这为验证突变发生于不同结构域的患者间多生牙的数量是否存在差异造成了阻碍。

与人类 CCD 患者相比, Runx2^{+/-}小鼠未表现出明显的如阻生牙或多生牙的牙齿表型。物种之间出现明显差异的原因是牙列数量的不同, 人类有乳牙列和恒牙列, 而小鼠只有一个牙列, 其可能相当于人类的乳牙列^[30]。研究^[31]报道, 在 Runx2^{-/-}小鼠的 E14 阶段可以观察到上颌磨牙腭侧存在额外的牙蕾, 这表示小鼠可能具有发育出第二牙列的潜能, 其可能对应着人类 CCD 患者多生牙形成的部位。在 CCD 患者中多生牙数量有时非常多, 学者^[4,32]认为这代表着人类潜在的第三个牙列, 而这种发展趋势在某种程度上受到 RUNX2 基因等的调控。

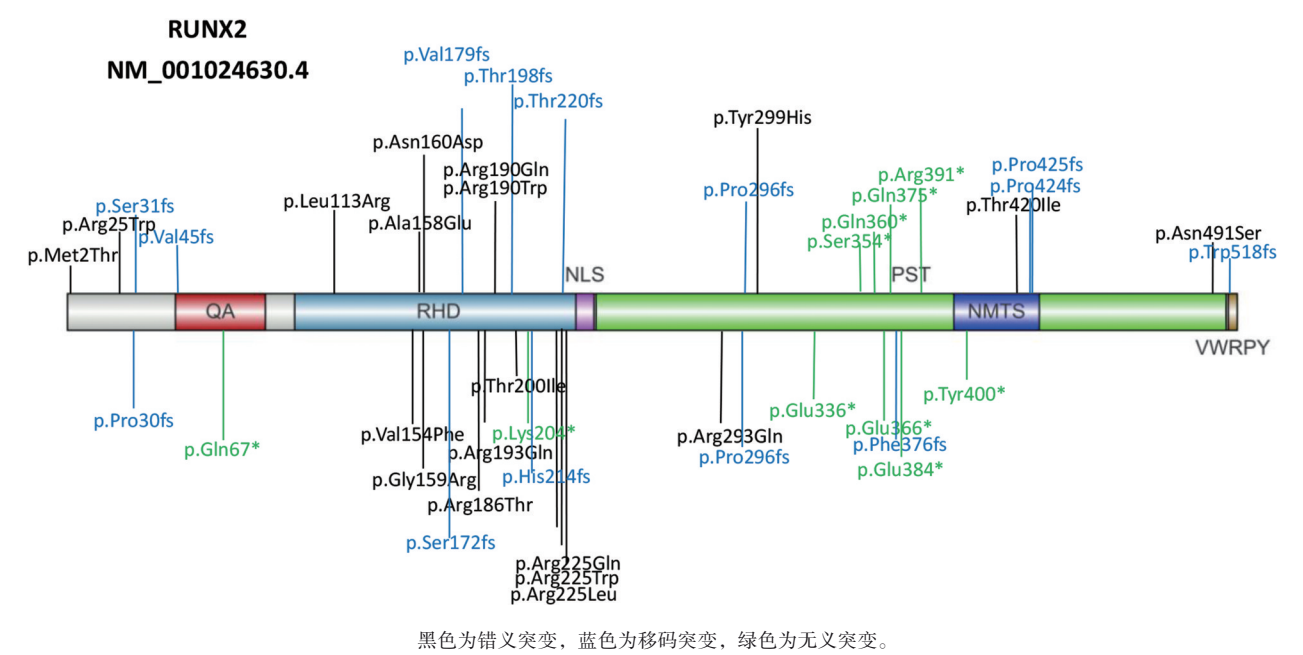


图 1 中国 CCD 患者 RUNX2 蛋白结构箱式图 (NM_001024630.4) 及突变点

Fig 1 Schematic of the RUNX2 protein (NM_001024630.4) and reported mutations in Chinese patients with CCD

表 1 突变位置对中国 CCD 患者口腔表征影响的比较

Tab 1 Comparison of effects of mutation locations on oral manifestations of Chinese patients with CCD

突变位置	例数	口腔表征 (例/比例)		
		多生牙	恒牙阻生	乳牙滞留
Runt结构域	40	34/85.00%	37/92.50%	32/80.00%
非Runt结构域	44	32/72.73%	43/97.73%	29/65.91%

4 RUNX2 基因突变与牙齿发育异常相关的分子机制

4.1 RUNX2 基因调控牙齿发育相关基因的表达

RUNX2 基因特异性调节骨和牙齿发育相关基因的转录和表达, 包括骨钙素 (osteocalcin, OCN)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、I 型胶原 (collagen I, Col I)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨唾液酸蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 和成釉细胞蛋白 (ameloblastin, AMBN) 等^[24], 其中 ALP 和 OCN 分别被认为是牙本质形成早期和晚期的标志物。RUNX2 突变会导致 ALP 蛋白活性和矿化结节的形成显著降低, ALP、OCN 和牙本质涎磷蛋白 (dentin sialophosphoprotein, DSPP) 的 mRNA 表达下调, 但对 Col I 的表达无明显影响^[31]。完全敲除小鼠的 Runx2 基因后,

Runx2^{-/-}小鼠的软骨发育正常, 但骨形成完全中止, 弱表达 ALP, 但不表达 OPN 和 OCN^[33-34], 其早期牙齿发育也表现出功能障碍, 牙胚发育停滞在帽状期和钟状期早期, 无成牙本质细胞分化或牙本质形成^[23]; 而 Runx2^{+/-}小鼠表现出类似 CCD 的特征, 如囟门开放等^[27]。

RUNX2 基因通过调控 RANKL/RANK/OPG 信号通路, 在破骨细胞和破牙细胞分化中发挥重要作用^[35-36]。成骨细胞核因子 κB 受体活化因子配体 (nuclear factor kappa B receptor activator ligand, RANKL) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的比值在决定成骨细胞和破骨细胞之间的局部平衡中起着关键作用^[36]。牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) 通过 Runx2 上调 RANKL 和下调 OPG 促进破骨细胞分化, 导致牙根吸收增强, 乳牙生理性脱落。CCD 患者来源的 PDLSCs 与恒牙相似, 低表达 Runx2 和 RANKL, 高表达 OPG, 诱导活性破骨细胞分化的能力降低。Runx2^{-/-}小鼠由于 RANKL 表达减少而缺乏破骨细胞, 这可能是导致乳牙滞留的原因之一^[37]。

关于恒牙阻生的机制也有相关的研究。RUNX2 突变通过 ERK 信号通路延缓牙囊细胞 (dental follicle cells, DFCs) 衰老, 可能是导致 CCD 患者恒牙萌出延迟的原因之一^[38]。Nell 样分子 1 (Nell-like molecule type 1, Nell-1) 在 DFCs 中呈高丰度表达, 在成骨细胞分化、骨形成和骨再生过程中

发挥关键调控作用。Runx2靶向Nell-1基因直接调控其表达水平,在牙齿萌出过程中,Runx2/Nell-1轴可能是DFCs中的关键调控通路^[39]。此外,Shh信号可以促进牙源性上皮细胞增殖并调控牙胚发育早期的上皮出芽,尤其在舌侧牙源性上皮的生长中发挥重要作用。Runx2是小鼠下颌磨牙Shh信号通路表达过程中所必需的,Runx2^{-/-}小鼠磨牙细胞增殖能力显著降低与Shh信号的缺失有关。Runx2可以抑制小鼠中表达Shh信号的替换牙牙蕾的形成^[40]。

4.2 RUNX2调控牙本质发育

牙本质是一种构成牙体组织主体结构的多孔矿化组织,由成牙本质细胞分泌形成前牙本质,最终矿化为成熟牙本质^[41]。参与调控成牙本质细胞分化和牙本质发育的主要有Wnt信号通路、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路、牙本质基质蛋白 (dentin matrix protein, DMP) 1/DSPP 信号分子、Runx2/Nfic/Osx 信号分子等^[42]。

Runx2通过调节成牙本质细胞分化和调控下游基因的表达,从而调控牙本质形成^[43]。Runx2在小鼠牙齿发育早期的成牙本质细胞中表达上调,在牙齿发育后期的成牙本质细胞中表达下调,这表明Runx2在牙本质形成和牙齿相关基因表达中发挥双重作用^[44]。Runx2促进未成熟的成牙本质细胞的DSPP转录,但在成熟的成牙本质细胞中下调DSPP转录,表明Runx2对不同时期成牙本质细胞的影响不同^[45]。Runx2的过表达可能在细胞分化后诱导成牙本质细胞向成骨细胞分化,从而阻碍牙本质的发育。此外, β -连环蛋白 (catenin beta 1, β -catenin) 可通过激活Runx2增加DSPP表达,增强成牙本质细胞分化^[46];敲除Runx2会导致部分Wnt抑制剂下调和成牙本质细胞部位Wnt信号上调^[47]。关于RUNX2突变与牙齿数量的关系,间充质Wnt/ β -catenin信号是牙齿形成的主要负调控因子,限制牙齿的数量。RUNX2基因突变后,由于缺乏RUNX2对AXIN2和其他Wnt抑制剂(如DRAPC1)的抑制,导致间充质Wnt信号传导减弱,可能与多生牙的发育有关^[48]。

4.3 RUNX2突变影响干细胞的分化和矿化能力

RUNX2突变降低了CCD患者牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)分化和矿化的能力,这可能是导致患者牙齿发育异常的原因之一^[35]。从CCD患者的骨髓和牙髓中分离的间充质

干细胞的增殖能力、成骨潜能与正常人相比降低。在1例RUNX2 c.1096G>T,p.E366*无义突变的研究中,从患者的恒牙中提取DPSCs,与健康人的DPSCs进行对照研究,结果表明,与RUNX2^{+/+} DPSCs相比,RUNX2^{+/-} DPSCs阻碍了细胞周期从G1期向S期的进展,其增殖能力和钙化潜能降低。对CCD患者的牙齿进行元素分析,发现钙和磷显著减少,相应牙齿的牙本质呈现不充分的矿化,推测分化潜能较差的RUNX2^{+/-} DPSCs可能与CCD牙本质发育不良有关^[23]。

RUNX2突变能够降低原代DFCs向成骨细胞分化的能力,进而损害牙齿萌出过程中骨改建的调控^[49]。RUNX2^{+/-} DFCs下调成骨细胞特异性基因的表达,导致成骨能力降低,干扰骨形成导致牙萌出动力不足^[50],同时通过RANK/RANKL/OPG信号通路干扰牙齿萌出过程中的骨改建活动^[51]。烟酰胺通过增强Runx2的蛋白水平和翻译后的反式激活活性,刺激成骨细胞分化,调节破骨细胞生成因子的表达^[52],改善Runx2^{-/-}小鼠牙齿的延迟萌出^[53]。

综上,牙齿发育异常是CCD患者常见的临床表现之一,对CCD诊断具有重要的意义。RUNX2基因突变与CCD患者牙齿发育异常的表型具有密切的关联,其致病机制具有重要的临床和遗传学意义。CCD患者牙齿发育异常的致病机制较为复杂,目前尚不十分明确,有待进一步探究。立足于CCD患者常见的RUNX2基因突变,探索突变下游的分子机制与CCD患者牙齿发育异常表型之间的联系,可以为CCD患者牙齿发育异常表型提供新的理论依据,是具有潜力的研究方向。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] 王莹,吴华,张晓霞,等.家族性锁骨颅骨发育不全的基因突变检测[J].中华口腔医学杂志,2005,40(6):459-462.
Wang Y, Wu H, Zhang XX, et al. Gene mutation detection in a cleidocranial dysplasia family[J]. Chin J Stomatol, 2005, 40(6): 459-462.
- [2] 董昭樱,郑洁,蔡春泉,等.颅骨锁骨发育不良综合征和RUNX2的研究进展[J].生物医学工程与临床,2021,25(6):785-788.
Dong ZY, Zheng J, Cai CQ. Research progress for

- cleidocranial dysostosis and RUNX2[J]. *Biomed Eng Clin Med*, 2021, 25(6): 785-788.
- [3] Motaei J, Salmaninejad A, Jamali E, et al. Molecular genetics of cleidocranial dysplasia[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2021, 40(5): 442-454.
- [4] D'Alessandro G, Tagariello T, Piana G. Cleidocranial dysplasia: etiology and stomatognathic and craniofacial abnormalities[J]. *Minerva Stomatol*, 2010, 59(3): 117-127.
- [5] Ge J, Guo S, Fu Y, et al. Dental follicle cells participate in tooth eruption via the RUNX2-MiR-31-SAT-B2 loop[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(7): 936-944.
- [6] Machol K, Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial dysplasia spectrum disorder[M]. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
- [7] Beyltjens T, Boudin E, Revencu N, et al. Heterozygous pathogenic variants involving CBFB cause a new skeletal disorder resembling cleidocranial dysplasia[J]. *J Med Genet*, 2023, 60(5): 498-504.
- [8] Yin X, Teng X, Ma T, et al. RUNX2 recruits the NuRD (MTA1)/CRL4B complex to promote breast cancer progression and bone metastasis[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2203-2217.
- [9] Çamtosun E, Akıncı A, Demiral E, et al. A case of cleidocranial dysplasia with a novel mutation and growth velocity gain with growth hormone treatment [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(3): 301-305.
- [10] Ha SW, Jung YJ, Bae HS, et al. Characterization of dental phenotype in patients with cleidocranial dysplasia using longitudinal data[J]. *Angle Orthod*, 2018, 88(4): 416-424.
- [11] Merametdjian L, Prud'Homme T, le Caignec C, et al. Oro-dental phenotype in patients with RUNX2 duplication[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(2): 85-89.
- [12] 邹亚楠, 林聪, 田昭俭. 颅-锁骨发育不全综合征的临床特征及影像表现[J]. *罕见疾病杂志*, 2018, 25(5): 16-18, 89.
- Zou YN, Lin C, Tian ZJ. Clinical and radiologic characteristics of cleidocranial dysplasia[J]. *J Rare Uncommon Dis*, 2018, 25(5): 16-18, 89.
- [13] Guo XY, Duan XH. Genotype-phenotype analysis of selective failure of tooth eruption: a systematic review[J]. *Clin Genet*, 2023, 104(3): 287-297.
- [14] 钱浩亮, 李盛, 江宏兵. 颅骨锁骨发育不全综合征及其牙颌面表征[J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(1): 64-67.
- Qian HL, Li S, Jiang HB. Cleidocranial dysplasia and dentofacial characterization[J]. *Int J Stomatol*, 2018, 45(1): 64-67.
- [15] Lu H, Zeng BH, Yu DS, et al. Complex dental anomalies in a belatedly diagnosed cleidocranial dysplasia patient[J]. *Imaging Sci Dent*, 2015, 45(3): 187-192.
- [16] 张万林, 吴运堂. 颅骨-锁骨发育不全综合征在曲面体层片上的影像特点[J]. *现代口腔医学杂志*, 2002, 16(3): 236-237.
- Zhang WL, Wu YT. Cleidocranial dysplasia: identifying features on panoramic radiography[J]. *J Modern Stomatol*, 2002, 16(3): 236-237.
- [17] Hordyjewska-Kowalczyk E, Sowińska-Seidler A, Olech EM, et al. Functional analysis of novel RUNX2 mutations identified in patients with cleidocranial dysplasia[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(5): 429-438.
- [18] Zhang YL, Duan XH. A novel 90-kbp deletion of RUNX2 associated with cleidocranial dysplasia[J]. *Genes*, 2022, 13(7): 1128.
- [19] Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313-323.
- [20] Kim HJ, Kim WJ, Ryoo HM. Post-translational regulations of transcriptional activity of RUNX2[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(2): 160-167.
- [21] Thaweesapthithak S, Saengsin J, Kamolvisit W, et al. Cleidocranial dysplasia and novel RUNX2 variants: dental, craniofacial, and osseous manifestations[J]. *J Appl Oral Sci*, 2022, 30: e20220028.
- [22] Živković M, Stefanović N, Glišić B, et al. WNT10A and RUNX2 mutations associated with non-syndromic tooth agenesis[J]. *Eur J Oral Sci*, 2022, 130(6): e12896.
- [23] Xuan DY, Sun X, Yan YX, et al. Effect of cleidocranial dysplasia-related novel mutation of RUNX2 on characteristics of dental pulp cells and tooth development[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(6): 1473-1481.
- [24] Chen S, Santos L, Wu YM, et al. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental

- pulp cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2005, 50(2): 227-236.
- [25] Gong L, Odilov B, Han F, et al. Identification a novel de novo RUNX2 frameshift mutation associated with cleidocranial dysplasia[J]. *Genes Genom*, 2022, 44(6): 683-690.
- [26] Zhang YW, Yasui N, Ito K, et al. A RUNX2/PEBP2- α A/CBFA1 mutation displaying impaired transactivation and Smad interaction in cleidocranial dysplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(19): 10549-10554.
- [27] Dalle Carbonare L, Antoniazzi F, Gandini A, et al. Two novel C-Terminus RUNX2 mutations in two cleidocranial dysplasia (CCD) patients impairing p53 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10336.
- [28] Bufalino A, Paranaíba L, Gouvêa AF, et al. Cleidocranial dysplasia: oral features and genetic analysis of 11 patients[J]. *Oral Dis*, 2012, 18(2): 184-190.
- [29] Ma D, Wang XX, Guo J, et al. Identification of a novel mutation of RUNX2 in a family with supernumerary teeth and craniofacial dysplasia by whole-exome sequencing[J]. *Medicine*, 2018, 97(32): e11328.
- [30] Ryoo HM, Wang XP. Control of tooth morphogenesis by Runx2[J]. *Crit Rev Eukar Gene Expr*, 2006, 16(2): 143-154.
- [31] Åberg T, Cavender A, Gaikwad JS, et al. Phenotypic changes in dentition of Runx2 homozygote-null mutant mice[J]. *J Histochem Cytochem*, 2004, 52(1): 131-139.
- [32] Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in cleidocranial dysplasia[J]. *J Oral Pathol Med*, 1990, 19(2): 89-93.
- [33] Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts[J]. *Cell*, 1997, 89(5): 755-764.
- [34] D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J, et al. Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice[J]. *Development*, 1999, 126(13): 2911-2920.
- [35] Yan WJ, Zhang CY, Yang X, et al. Abnormal differentiation of dental pulp cells in cleidocranial dysplasia[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(4): 577-583.
- [36] Sato S, Kimura A, Ozdemir J, et al. The distinct role of the Runx proteins in chondrocyte differentiation and intervertebral disc degeneration: findings in murine models and in human disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(9): 2764-2775.
- [37] Li B, Zhang Y, Wang QC, et al. Periodontal ligament stem cells modulate root resorption of human primary teeth via Runx2 regulating RANKL/OPG system[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20): 2524-2534.
- [38] Ji L, Li J, Liu D, et al. RUNX2 mutation inhibits the cellular senescence of dental follicle cells via ERK signalling pathway[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(3): 1337-1349.
- [39] Zeng L, He H, Sun MJ, et al. Runx2 and Nell-1 in dental follicle progenitor cells regulate bone remodeling and tooth eruption[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13: 486.
- [40] Wang XP, Åberg T, James MJ, et al. Runx2 (Cbfa1) inhibits Shh signaling in the lower but not upper molars of mouse embryos and prevents the budding of putative successional teeth[J]. *J Dent Res*, 2005, 84(2): 138-143.
- [41] Zhao Y, Yuan X, Liu B, et al. Wnt-responsive odontoblasts secrete new dentin after superficial tooth injury[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(9): 1047-1054.
- [42] 吴印林, 曾国晋, 王庆龙, 等. 调控牙本质形成相关信号通路的研究现状[J]. *医学信息*, 2024, 37(7): 168-172.
- Wu YL, Zeng GJ, Wang QL, et al. Research progress of signaling pathways on regulating dentinogenesis[J]. *J Med Inform*, 2024, 37(7): 168-172.
- [43] Hara M, Horibe K, Mori H, et al. The role of canonical Wnt signaling in dentin bridge formation[J]. *J Oral Biosci*, 2021, 63(2): 199-209.
- [44] Liu MM, Goldman G, MacDougall M, et al. BMP signaling pathway in dentin development and diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2216.
- [45] Li ST, Kong H, Yao NH, et al. The role of runt-related transcription factor 2 (Runx2) in the late stage of odontoblast differentiation and dentin formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 410(3): 698-704.
- [46] Han NN, Zheng Y, Li R, et al. β -catenin enhances

- odontoblastic differentiation of dental pulp cells through activation of Runx2[J]. PLoS One, 2014, 9 (2): e88890.
- [47] Wen Q, Jing JJ, Han X, et al. Runx2 regulates mouse tooth root development via activation of WNT inhibitor NOTUM[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35 (11): 2252-2264.
- [48] Järvinen E, Shimomura-Kuroki J, Balic A, et al. Mesenchymal Wnt/ β -catenin signaling limits tooth number[J]. Development, 2018, 145(4): dev158048.
- [49] Liu Y, Sun XY, Zhang XL, et al. RUNX2 mutation impairs osteogenic differentiation of dental follicle cells[J]. Arch Oral Biol, 2019, 97: 156-164.
- [50] Liu Y, Wang YX, Sun XY, et al. RUNX2 mutation reduces osteogenic differentiation of dental follicle cells in cleidocranial dysplasia[J]. Mutagenesis, 2018, 33(3): 203-214.
- [51] Liu Y, Zhang XL, Sun XY, et al. Abnormal bone remodelling activity of dental follicle cells from a cleidocranial dysplasia patient[J]. Oral Dis, 2018, 24 (7): 1270-1281.
- [52] Schröder A, Örs T, Byeon YO, et al. Impact of mechanical strain and nicotinamide on RUNX2-deficient osteoblast mimicking cleidocranial dysplasia [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16581.
- [53] Yoon H, Kim HJ, Shin HR, et al. Nicotinamide improves delayed tooth eruption in Runx2^{+/-} mice[J]. J Dent Res, 2021, 100(4): 423-431.
- (本文编辑 李彩)