

调控牙本质形成相关信号通路的研究现状

吴印林¹, 曾国晋², 王庆龙², 孙美群¹, 刘玉东¹

(蚌埠医学院基础医学院¹, 口腔医学院², 安徽 蚌埠 233000)

摘要:牙本质是构成牙体的重要硬组织,其形成受到严格的基因遗传调控。掌握这个庞大的基因网络调控系统有利于阐明牙本质发育、再生和修复过程的分子机制,进一步开发牙本质相关疾病的新型研究思路和治疗方式,帮助解决人类的牙齿疾病。针对调控牙本质形成的生长因子、转录因子等信号分子,本综述对于调控牙本质形成的信号通路和基因进行系统总结,以期为牙本质发育研究和疾病治疗提供理论和实验参考。

关键词:信号通路;成牙本质细胞;牙本质

中图分类号:R781.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.035

文章编号:1006-1959(2024)07-168-05

Research Progress of Signaling Pathways on Regulating Dentinogenesis

WU Yin-lin¹, ZENG Guo-jin², WANG Qing-long², SUN Mei-qun¹, LIU Yu-dong¹

(Department of Basic Medicine¹, Department of Stomatology², Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China)

Abstract: Dentin is an important hard tissue of the tooth. Dentinogenesis is strictly under genetic regulation. Mastering this huge network of regulation system is beneficial to elucidate the molecular mechanism of dentin development, regeneration and repair, and further develop novel research ideas and treatment methods for dentin related diseases, which will help to solve some dental diseases. Aiming at the growth factors, transcription factors and other signaling molecules that regulate dentin formation, this review systematically summarizes the signaling pathways and genes that regulate dentin development and provides theoretical and experimental references for dentin development research and disease treatment.

Key words: Signaling pathway; Odontoblast; Dentin

牙本质(dentin)是一种构成牙体组织主体结构的多孔矿化物质,其冠部和根部表面分别由牙釉质(enamel)和牙骨质(cementum)覆盖,内层为含牙髓的牙髓腔,是抵御外部感染因子破坏牙髓(pulp)、保护牙齿的第二道屏障。成牙本质细胞(odontoblast)是牙髓内含有间充质衍生的特殊细胞,它们在整个牙齿形成中负责牙本质的分泌。牙本质的形成过程首先由靠近上皮-间充质界面的牙乳头和内釉上皮中之间无细胞区的未分化间充质细胞增殖分化形成前成牙本质细胞(preodontoblast),然后完全分化为成熟的成牙本质细胞,进一步形成前牙本质(predentin),最终矿化为成熟牙本质^[1,2]。目前报道调控牙本质形成的通路和信号分子研究数据较多,但是系统总结较少,本文对调控成牙本质细胞分化和

牙本质发育的主要信号通路,如 Wnt 信号通路、TGF- β /BMP 信号通路、Dmp-1/Dspp 信号分子、Runx2/Nfic/Osx 信号分子与信号分子的相互关系进行总结,以期治疗牙本质发育、再生和牙本质疾病的研究提供参考。

1 信号通路

1.1 Wnt 通路 Wnt 家族是一组富含半胱氨酸保守序列的分泌型糖蛋白,可以调节胚胎发育、器官发生、细胞增殖、分化、凋亡、衰老,维持干细胞多向分化能力并决定组织极性。根据其传导方式分为经典 Wnt/ β -catenin 信号通路和非经典 Wnt 信号通路。已证明经典 Wnt/ β -catenin 信号通路参与从胚胎到出生后牙齿发育的每一个阶段,伴随牙本质形成的全过程。Bae CH 等^[3]运用转基因小鼠(OC-Cre; Wls^{-/-})特异性破坏 Wntless (细胞中 Wnt 蛋白分泌所必需的伴侣蛋白),使小鼠牙本质减少,成牙本质细胞数量减少, Wnt10、Axin2、 β -catenin、I 型胶原蛋白(Colla-1)、牙本质唾液蛋白(Dsp)和成熟牙本质标记物(Phex)蛋白表达减少,表明成牙本质细胞中 Wnt 活性降低阻碍牙本质的形成。 β -catenin 信号分子作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的核心成分,在牙齿发育中具有关键作用。Zhang R 等^[4]在特异性敲除 β -catenin 小鼠(Oc-Cre; Ctnnb1^{-/-})发现牙本质形成

基金项目:1.安徽省教育厅科学研究项目(编号:KJ2021A0817);2.安徽省研究生学术创新项目(编号:2022xsx126);3.安徽省大学生创新创业项目(编号:S202010367058)

作者简介:吴印林(1999.6-),男,重庆人,硕士研究生,主要从事牙齿发育相关研究

通讯作者:刘玉东(1987.1-),男,安徽滁州人,博士,讲师,主要从事组织和器官发育与再生相关研究

障碍,伴随前成牙本质细胞的增殖缓慢,根间成牙本质细胞不分化,成牙本质细胞标记基因 Col1a-1、Dsp α 、骨钙素(Oc)表达减少。相反,在特异性稳定表达 β -catenin 小鼠观察到牙本质大量形成,牙本质层增宽,Col1a-1、Dsp α 和前牙本质标记基因 Biglycan 和 PC-1 表达增加。可见,在牙本质发育过程中 β -catenin 调节牙本质形成。

在急性牙本质创伤的小鼠模型中,利用 Wnt3a 蛋白的脂质体强化牙髓中 Wnt 信号可以刺激基质分泌,增加修复性牙本质的形成,强化牙髓修复反应^[1]。Zaugg LK 等^[5]在牙髓暴露的小鼠模型中发现,利用小分子 GSK3 抑制剂刺激经典 Wnt/ β -catenin 信号活性可以显著增加损伤处修复性牙本质形成,达对照组的数倍。可见,为了保护牙髓,Wnt 反应性牙髓细胞迅速分化为成牙本质细胞,分泌基质,形成新牙本质,表明经典 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导修复性牙本质产生。

非经典 Wnt 信号通路通过非经典 Wnt 配体,如 Wnt5a 和 Wnt11,触发 β -catenin 非依赖性途径。Ma Y 等^[6]研究表明,Wnt5a 或 Ror2 突变小鼠从胚胎期开始就表现出牙齿发育迟缓,牙本质形成明显减少,成牙本质细胞分化延迟,表明非经典 Wnt 信号通路参与调控牙本质发育和成牙本质细胞的分化。总之,经典和非经典 Wnt 信号通路调控牙本质形成,Wnt 和 β -catenin 诱导牙本质层增厚,刺激修复性牙本质的产生。

1.2 TGF- β /BMP 信号通路 转化生长因子 β (TGF- β) 是一种信号调节因子,其受体存在体内所有的细胞中,可在单核细胞、上皮细胞、间充质细胞和神经元细胞中诱导细胞增殖、分化和凋亡。目前已经证明 TGF- β 具有 3 种同种型(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3),在体外培养的牙髓细胞中显示 TGF- β 1 增加牙髓细胞矿化能力和 ALP 活性,上调 Dsp α 、Colla-1、骨形成蛋白(Opn)表达;同时 Yu S 等^[7]在牙尖乳头干细胞体外培养中显示 TGF- β 2 增加 Dsp α 和 Dmp-1 的表达,TGF- β 1 增强骨唾液酸蛋白(Bsp)的表达,由此可见 TGF- β 1 和 TGF- β 2 可诱导干细胞向成牙本质细胞分化。此外,特异性敲除转化生长因子- β 受体 2(TGF 信号通路的编码跨膜受体)小鼠(Osx-Cre;Tgf-br2^{-/-})牙齿发育存在明显缺陷,组织矿化程度低^[8,9]。特异性敲除 Tgf-br2 小鼠(Ocn-Cre;Tgfb2^{-/-})的根间牙本质形成减少,成牙本

质细胞分化受阻,出现异位成骨^[10]。以上研究足以表明 TGF- β 是一种调控牙本质发育和成牙本质细胞分化的重要信号分子。

TGF- β /BMP 信号通路是调控牙本质形成的重要通路,破坏该通路可以使成牙本质细胞分化受阻,牙本质形成减少,矿化延迟,并与 Wnt 信号通路相互诱导共同调节根间牙本质发育。Jani P 等^[11]研究表明特异性敲除 Bmp2 和 Bmp4 小鼠牙本质明显减少,前牙本质层增宽,Dsp α 、Dmp-1、Bsp 表达减少。特异性过表达 Bmp 拮抗剂 gremlin 观察到小鼠牙本质变薄,在牙髓细胞体外培养中显示 gremlin 抑制 Bmp4 介导 Dsp α 的表达,表明抑制 Bmp 信号分子阻碍牙本质正常发育,Bmp 与受体相互作用通过经典 Smad(BMP 配体、受体和 Smads)和非经典 Smad 信号通路(MAPK)调节下游基因表达^[12]。有学者^[13]特异性敲除 Bmpr1a 导致小鼠牙本质变薄,Osx 和 Dsp α 表达降低,而恢复 Smad 活性挽救敲除小鼠的牙本质异常发育。特异性敲除 Smad4(TGF- β /Bmp 信号通路的关键细胞内介质)导致小鼠牙本质变薄,出现异位骨样结构^[14],此外,Kim TH 等^[15]分别在 Dsp α 、Oc、Colla1 启动子下特异性敲除 Smad4 发现 3 种敲除小鼠的牙本质层均变薄,成牙本质细胞中 Dsp α 、Oc、Colla-1 表达降低,表明经典 BMP-Smad 信号通路参与调节牙本质发育,牙本质发育依赖经典 Smad 信号的 TGF- β /BMP 信号通路传导。特异性敲除 p38MAPK 小鼠成牙本质细胞分化受损,牙尖发育异常^[16],在牙本质修复过程中,激活 p38MAPK 信号通路可增强成牙本质细胞分化和修复性牙本质的形成^[17],可见依赖于 MAPK 信号的非经典 TGF- β /BMP 信号通路也调节牙本质形成,TGF- β /Bmp 信号通路对于依赖于上皮-间充质相互作用的牙齿发育至关重要。Yang J 等^[18]研究表明,Bmp-2 可刺激牙髓细胞 β -catenin 表达,增加 TOP flash 值,使用 DKK1 阻断经典 Wnt 信号后,Bmp-2 仍然增加 TOP flash 值,促进细胞分化,可见在牙髓细胞分化过程中 Bmp-2 可激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路。上调间充质 Wnt/ β -catenin 信号破坏 Axin2 和 Runx2 之间的平衡,可激活 Bmp、Wnt、Runx2、Bmp-4 和 Smad4 途径诱导成牙本质细胞分化,调节牙本质发育^[19],所以机体不仅可以通过直接抑制牙源性基因,还可以通过诱导牙上皮细胞中 Wnt 和 Bmp 拮抗剂来抑制基因的表达调控导致牙本质的异常发育。

Zhang R 等^[10]特异性破坏 TGF- β 导致小鼠牙齿 Wnt 信号上调, Wnt6、Wnt10a、Tcf-1 和 Axin2 表达增加, 特异性敲除 2 型转化生长因子- β 受体失活的小鼠 Wntless (Ocn-Cre; Tgfb β 2 $^{-/-}$; Wls $^{-/-}$) 或特异性过表达 Wnt 拮抗剂 Dkk1 (Ocn-Cre; Tgfb β 2 $^{-/-}$; ROSA26Dkk1) 致使 Wnt 信号传导被抑制, 发现根间 β -catenin、Colla-1 和 Ocn 表达下降、Dspp 不表达、成牙本质细胞分化严重受阻, 表明 TGF- β 信号分子与 Wnt 信号分子协同调节根间成牙本质细胞分化, 保证 β -catenin 以及下游基因表达的完整性。

1.3 DMP-1/DSPP 信号分子 牙本质唾液磷蛋白 (Dspp) 是一种由成牙本质细胞高度表达的非胶原性细胞外基质蛋白。有研究显示^[20,21], Dspp 突变小鼠牙本质变薄, 牙本质小管生长缓慢, Dspp、Bmp2、Wnt 表达受阻, 表明 Dspp 突变破坏牙本质发育的分子协调框架。Lim D 等^[20] 利用转基因构建体 (BAC-Dspp) 在 Dspp 敲除背景下直接产生分别含 5% 和 25% PP (DSPP 前体蛋白的裂解产物) 的两个 BAC-DSPP 转基因小鼠, 观察到含 25% PP 小鼠可以完全恢复牙本质异常, 但含 5% PP 小鼠只能部分恢复牙本质异常, 表明 Dspp 分子以剂量依赖方式调节牙本质形成, 并且通过介导其他基因或被其他基因介导来调控牙本质。

牙本质基质蛋白 (Dmp-1) 是一种在牙本质细胞中表达的负责分泌基质的非胶原蛋白。Dmp-1 缺失小鼠 (Dmp-1 $^{-/-}$) 牙本质减少, 前牙本质层增厚, Dspp 表达下降。根据 Dmp-1 $^{-/-}$ 小鼠的牙齿异常表型与 Dspp $^{-/-}$ 小鼠相似度, 并且 Dspp 在 Dmp-1 $^{-/-}$ 小鼠中表达降低, 推测 Dspp 在牙本质形成过程中受到 Dmp-1 的调节。Jani PH 等^[22] 利用 Dmp-1 $^{-/-}$ 小鼠与 Colla1 启动子驱动正常 Dspp 小鼠杂交, 产生 Dmp-1 敲除背景下表达 Dspp 转基因小鼠, 发现杂交后的小鼠挽救了牙齿的异常表型, 表明 Dspp 是 Dmp-1 在牙本质形成中的下游效应分子, 且直接调控牙本质发育。

从以上研究可知, DMP-1/DSPP 信号分子是调控牙本质发育的关键蛋白, Wnt 和 TGF- β /BMP 信号通路可通过控制 Dmp-1 和 Dspp 直接调控牙本质。当这两个分子表达障碍时, 牙本质表现为生长缓慢, 厚度减少, 伴随前牙本质层增厚。

1.4 Nfic 信号分子 核因子 I (Nfi) 家族由一组与特定 DNA 序列结合的蛋白质组成, 包括 Nfi-a、Nfi-b、

Nfi-c 和 Nfi-x 四个成员, 主要在成牙本质细胞和前成牙本质细胞中表达。Lee HK 等^[23] 研究表明 Nfic 敲除小鼠 (Nfic $^{-/-}$) 根间牙本质变薄, 牙根形成早期成牙本质细胞分化受阻, 根间 Dmp-1 和 Dspp 蛋白不表达, 可见 Nfic 敲除严重影响小鼠根间牙本质发育和成牙本质细胞分化, Nfic 通过介导 Dmp-1 和 Dspp 促进成牙本质细胞分化。在成牙本质细胞中过表达 Nfic 促进细胞矿化能力, 增加 Klf4 (调节上皮-间充质转化的 Klf 家族之一) 和 Dspp 基因和蛋白表达, 相反运用 siRNA 敲低 Nfic 导致 Klf4 启动子活性降低, Lee HK 等^[23] 进一步研究发现 Nfic 直接与 Klf4 启动子结合, 通过增强成牙本质细胞 Klf4 转录促进 Dmp-1 和 Dspp 的表达, 可见 Nfic-Klf4-Dmp-1-Dspp 信号通路是一条控制成牙本质细胞分化的通路。

Nfic 和 TGF- β 1 信号相互作用共同调节牙本质发育的稳态系统, 研究表明 Nfic 信号中断导致小鼠根间牙本质发育异常, TGF- β 1 表达升高, TGF- β 1 降低成牙本质细胞 Nfic 和牙本质形成相关基因的表达。特异性敲除 Smad4 小鼠牙齿中 Nfic 表达也下降; 进一步研究表明 Nfic 可通过刺激 Dspp 调节人类根尖牙乳头干细胞 (hSCAPs) 分化, 敲除 hSCAPs 的 Nfic 可显著抑制 Dspp 表达, 经 TGF- β 1 处理的 hSCAPs, Nfic 表达显著上调^[24], 说明在牙本质发育和分化发育过程中 Nfic 信号与 TGF- β 1 信号相互作用介导 Dspp 信号调节牙本质。

Nfic 调节牙本质发育的重要信号分子, 可与 TGF- β 共同调控牙齿发育, 破坏 Nfic 基因可使 Dmp-1 和 Dspp 表达下降, 成牙本质细胞分化受阻, 最终导致牙本质变薄, 牙齿发育障碍。

1.5 Runx2 信号分子 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 通过调节成牙本质细胞分化调控牙本质形成。相关研究显示^[25,26], Runx2 敲除小鼠 (Runx2 $^{-/-}$) 成牙本质细胞数量减少, 分化受损, 牙齿发育停滞在萌芽阶段。在 Colla-1 或 Dspp 启动子控制下过表达 Runx2 观察到小鼠牙本质异常变化, 前牙本质层杂乱无序, 出现骨基质样结构, 随着鼠龄的增加成牙本质细胞高柱状结构改变愈发严重, 到晚期 Dspp 表达下降, 但早期 Dspp 表达上升^[27], 可见 Runx2 即抑制成牙本质细胞的分化, 也促进未成熟的成牙本质细胞 Dspp 转录, 表明不同时期的成牙本质细胞 Runx2 对其影响不同, Runx2 过表达可诱导成牙本质细胞转骨分

化,阻碍牙本质发育。

研究显示^[27],Runx2 过表达诱导前成牙本质细胞中 Dspp 蛋白表达,降低成熟成牙本质细胞中 Dspp 蛋白的表达,Dspp 异常扰乱成牙本质细胞分化,打破 Runx2 信号在牙本质的正常调控系统。在牙髓细胞牙源性分化过程中显示 TGF- β 和 Runx2 表达上升,敲除 β -catenin 分化受阻,Runx2 蛋白表达减少, β -catenin 与 Runx2 启动子的结合减少。相反,利用 LiCl 诱导 β -catenin 后,Runx2 蛋白表达增多^[28],表明 β -catenin 可通过激活 Runx2 增加 Dspp 表达,增强成牙本质细胞分化。有报道显示^[26],Runx2 敲除导致部分 Wnt 抑制剂下调和成牙本质细胞部位典型 Wnt 信号的上调,推测可能与不同的发育阶段有关。

综上,Runx2 分子通过影响成牙本质细胞分化和阻碍下游基因的表达,调控牙本质形成,Runx2 过表达可诱导成牙本质细胞过度转骨分化,敲低 Runx2 表达导致成牙本质细胞数量减少,分化受阻。

1.6 Osx 信号分子

Osterix(Osx,一种含锌指的转录因子)作为 Runx2 和 Nfic 信号的下游作用分子^[33],参与调节成牙本质细胞分化和细胞间信号传导。有学者^[29,30]特异性敲除 Osx 的小鼠(Colla-1-Cre;Osx^{-/-}或 OC-Cre;Osx^{-/-})显示牙本质发育不全,成牙本质细胞分化受阻,Colla-1、Oc、Dspp、Dmp-1 不表达,表明 Osx 信号调控牙本质发育和成牙本质细胞分化。Nfic^{-/-}小鼠牙根中 Osx 表达减少,Nfic 表达质粒在成牙本质细胞中瞬时转染显示 Osx 表达依赖性增加^[29],在 Osx 敲除小鼠中 Runx2 正常表达,而在 Runx2 敲除小鼠的骨骼中 Osx 表达下降,足以说明 Osx 是 Runx2 和 Nfic 的关键下游分子之一,有理由推测 Runx2 和 Nfic 信号分子通过 Osx 介导调控牙本质发育,相关机制还待进一步研究。

在牙本质发育过程中 Bmp-2 敲除会导致小鼠 Osx 表达下降,Osx 敲除会导致 Dspp 表达下降,Osx 过表达会增强 Dspp 启动子活性,从而上调 Dspp 表达,促进成牙本质细胞分化^[30,31],可见 Bmp-2 通过 Osx 介导 Dspp 表达,调节牙本质分泌。Lee MH 等^[32]利用放线菌酮实验表明 Bmp-2 诱导 Osx 表达过程中需要新的蛋白质介导,Dlx5 敲除后,Osx 表达下降,可见 Dlx5 可减弱 Bmp-2 对 Osx 的诱导作用,Bmp-2 信号分子先与细胞膜受体相互作用诱导 Dlx5 表达,然后 Dlx5 诱导 Osx 表达;进入细胞核并

与 Dspp 启动子中的靶位点结合;然后刺激 Dspp 转录调节牙本质相关蛋白表达,可见 Bmp-2-Dlx5-Osx-Dspp 信号通路是一条参与调控牙本质形成的通路。

Osx 分子是参与调控牙本质形成的重要信号分子,可介导相关信号通路的下游基因或直接作为下游基因控制牙本质发育,破坏 Osx 分子导致成牙本质细胞分化障碍,牙本质发育不全。

2 总结

成牙本质细胞分化和牙本质形成是一个多维度的阶段性过程,由多条信号通路共同介导,各个信号分子彼此调控、相互作用,构成一个基因信号调控网络,例如 Wnt 信号通路可诱导牙本质形成增厚,刺激修复性牙本质的产生;破坏 TGF- β /BMP 信号通路导致成牙本质细胞分化受阻,牙本质形成减少,矿化延迟;Dmp-1 和 Dspp 分子以剂量依赖方式调节牙本质形成,并作为 Wnt 和 TGF- β /BMP 信号通路下游基因直接调控牙本质发育;Bmp、Runx2 和 Nfic 信号分子通过 Osx 介导 Dmp-1/Dspp 调控牙本质发育,破坏以上信号的表达均可导致牙本质发育异常。希望未来可以通过进一步的研究,将调控牙本质形成的信号网络不断地扩大完善,并逐渐深入到牙齿的再生机制的研究,也希望本文可以为分子机制和疾病治疗提供准确的理论依据和新的研究思路。

参考文献:

- [1]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.
- [2]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.
- [3]Bae CH,Kim TH,Ko SO,et al.Wntless regulates dentin apposition and root elongation in the mandibular molar [J].J Dent Res,2015,94(3):439-445.
- [4]Zhang R,Yang G,Wu X,et al.Disruption of Wnt/ β -catenin signaling in odontoblasts and cementoblasts arrests tooth root development in postnatal mouse teeth [J].Int J Biol Sci,2013,9(3):228-236.
- [5]Zaugg LK,Banu A,Walther AR,et al.Translation Approach for Dentine Regeneration Using GSK-3 Antagonists[J].J Dent Res,2020,99(5):544-551.
- [6]Ma Y,Jing J,Feng J,et al.Ror2-mediated non-canonical Wnt signaling regulates Cdc42 and cell proliferation during tooth root development[J].Development,2021,148(2):dev196360.

- [7]Yu S,Li J,Zhao Y,et al.Comparative Secretome Analysis of Mesenchymal Stem Cells From Dental Apical Papilla and Bone Marrow During Early Odonto/Osteogenic Differentiation: Potential Role of Transforming Growth Factor- β 2[J].Front Physiol,2020,11:41.
- [8]Stanwick M,Barkley C,Serra R,et al.Tgfr2 in Dental Pulp Cells Guides Neurite Outgrowth in Developing Teeth[J].Front Cell Dev Biol,2022,10:834815.
- [9]Snider TN,Louie KW,Zuzo G,et al.Quantification of three-dimensional morphology of craniofacial mineralized tissue defects in Tgfr2/Osx-Cre mice[J].Oral Sci Int,2021,18(3):193-202.
- [10]Zhang R,Lin J,Liu Y,et al.Transforming Growth Factor- β Signaling Regulates Tooth Root Dentinogenesis by Cooperation With Wnt Signaling[J].Front Cell Dev Biol,2021,9:687099.
- [11]Jani P,Liu C,Zhang H,et al.The role of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in mouse dentinogenesis [J].Arch Oral Biol,2018,90:33-39.
- [12]Liu M,Goldman G,MacDougall M,et al.BMP Signaling Pathway in Dentin Development and Diseases [J].Cells,2022,11(14):2216.
- [13]Omi M,Kulkarni AK,Raichur A,et al.BMP-Smad Signaling Regulates Postnatal Crown Dentinogenesis in Mouse Molar[J].JBMR Plus,2019,4(2):e10249.
- [14]Yun CY,Choi H,You YJ,et al.Requirement of Smad4-mediated signaling in odontoblast differentiation and dentin matrix formation[J].Anat Cell Biol,2016,49(3):199-205.
- [15]Kim TH,Bae CH,Lee JY,et al.Temporospatial requirement of Smad4 in dentin formation [J].Biochem Biophys Res Commun,2015,459(4):706-712.
- [16]Greenblatt MB,Kim JM,Oh H,et al.p38 α MAPK is required for tooth morphogenesis and enamel secretion [J].J Biol Chem,2015,290(1):284-295.
- [17]Cui D,Xiao J,Zhou Y,et al.Epiregulin enhances odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via activating MAPK signalling pathway[J].Cell Prolif,2019,52(6):e12680.
- [18]Yang J,Ye L,Hui TQ,et al.Bone morphogenetic protein 2-induced human dental pulp cell differentiation involves p38 mitogen-activated protein kinase-activated canonical WNT pathway[J].Int J Oral Sci,2015,7(2):95-102.
- [19]Zhou N,Li N,Liu J,et al.Persistent Wnt/ β -catenin signaling in mouse epithelium induces the ectopic Dspp expression in cheek mesenchyme[J].Organogenesis,2019,15(1):1-12.
- [20]Lim D,Wu KC,Lee A,et al.DSPP dosage affects tooth development and dentin mineralization [J].PLoS One,2021,16(5):e0250429.
- [21]Liang T,Hu Y,Zhang H,et al.Mouse Dspp frameshift model of human dentinogenesis imperfecta [J].Sci Rep,2021,11(1):20653.
- [22]Jani PH,Gibson MP,Liu C,et al.Transgenic expression of Dspp partially rescued the long bone defects of Dmp1-null mice[J].Matrix Biol,2016,52-54:95-112.
- [23]Lee HK,Lee DS,Park SJ,et al.Nuclear factor I-C (NFIC) regulates dentin sialophosphoprotein (DSPP) and E-cadherin via control of Krüppel-like factor 4 (KLF4) during dentinogenesis [J].J Biol Chem,2014,289(41):28225-28236.
- [24]Gao S,Zhao YM,Ge LH.Nuclear factor I-C expression pattern in developing teeth and its important role in odontogenic differentiation of human molar stem cells from the apical papilla [J].Eur J Oral Sci,2014,122(6):382-390.
- [25]Mishima S,Takahashi K,Kiso H,et al.Local application of Usag-1 siRNA can promote tooth regeneration in Runx2-deficient mice[J].Sci Rep,2021,11(1):13674.
- [26]Wen Q,Jing J,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.
- [27]Li S,Kong H,Yao N,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.
- [28]Han N,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.
- [29]Zhang H,Jiang Y,Qin C,et al.Essential role of osterix for tooth root but not crown dentin formation[J].J Bone Miner Res,2015,30(4):742-746.
- [30]Bae JM,Clarke JC,Rashid H,et al.Specificity Protein 7 Is Required for Proliferation and Differentiation of Ameloblasts and Odontoblasts[J].J Bone Miner Res,2018,33(6):1126-1140.
- [31]Yang G,Yuan G,MacDougall M,et al.BMP-2 induced Dspp transcription is mediated by Dlx3/Osx signaling pathway in odontoblasts[J].Sci Rep,2017,7(1):10775.
- [32]Lee MH,Kwon TG,Park HS,et al.BMP-2-induced Osterix expression is mediated by Dlx5 but is independent of Runx2[J].Biochem Biophys Res Commun,2003,309(3):689-694.

收稿日期:2023-03-22;修回日期:2023-05-08

编辑/王萌