

口颌肌再生纤维化的特异性机制与药物治疗的研究进展

窦金凤 程旭 石冰

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唇腭裂外科 成都 610041

[摘要] 唇腭裂等先天性颌面畸形的患者多伴有口颌肌结构和功能的异常，颌面整复术后，口颌肌通常表现出成肌能力不足和过度纤维化的特点，这极大地限制了患者颌面功能的恢复。口颌肌是具有独特进化及发育特征的骨骼肌亚群，其纤维化的发生与其独特的胚胎发育来源和固有的再生特性有关，其中卫星细胞和成纤维脂肪前体细胞主导的成肌-成纤维失衡是纤维化发生的重要因素。药物治疗或可成为改善口颌肌纤维化的有效途径。本文就口颌肌发育和再生的独特性、肌纤维化发生的细胞学基础，以及美国食品药品监督管理局批准的或正在进行临床试验的对抗骨骼肌纤维化的药物治疗展开综述，为阐明口颌肌再生纤维化的特异性机制和制定更有效的促进口颌肌再生的策略提供思路。

[关键词] 口颌肌再生纤维化；先天性颌面畸形；卫星细胞；成纤维脂肪前体细胞

[中图分类号] R782.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024041



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on mechanism and drug treatment of orofacial muscle regeneration and fibrosis

Dou Jinfeng, Cheng Xu, Shi Bing

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Cleft Lip and Palate Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81974147)

Correspondence: Shi Bing, Email: shibingcn@vip.sina.com

[Abstract] Patients with congenital maxillofacial deformities such as cleft lip and palate are often characterized by the abnormal structure and function of the orofacial muscles. After facial plastic surgeries, orofacial muscles usually exhibit the characteristics of impaired myogenesis and excessive fibrosis, which greatly limits the recovery of orofacial function. Orofacial muscles are skeletal muscle subsets with unique evolutionary and developmental characteristics. The occurrence of orofacial muscle fibrosis is related to its unique embryonic development source and inherent regeneration characteristics. Muscle satellite cell and fibroadipogenic progenitors are the two main cell types in the skeletal muscle tissue that are responsible for the myogenic process and fibrogenic process, respectively. Myogenesis-fibrogenesis imbalance is an important factor in orofacial muscle fibrosis. A variety of antifibrosis drugs are expected to improve skeletal muscle fibrosis effectively. This review focuses on the specificity of orofacial muscle development and regeneration, the cytological basis of orofacial muscle fibrosis, and the treatment of orofacial muscle fibrosis to clarify the unique mechanism of orofacial muscle regeneration and to develop the precise treatment for orofacial muscle regeneration.

[Key words] orofacial muscle regeneration and fibrosis; congenital maxillofacial deformity; satellite cells; fibroadipogenic progenitors

[收稿日期] 2023-09-25; **[修回日期]** 2024-01-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目（81974147）

[作者简介] 窦金凤，硕士，Email: doujinfengkq@163.com

[通信作者] 石冰，教授，博士，Email: shibingcn@vip.sina.com

口颌肌包括咀嚼肌、唇颊部肌、软腭肌、舌骨上肌群和舌肌^[1]。其在呼吸、吞咽、咀嚼、语音

等多项基本生命活动中发挥重要作用,而唇腭裂等先天性颌面畸形患者的口颌肌通常表现出肌肉萎缩和纤维化的特点^[1]。手术治疗是先天性颌面畸形患者的主要治疗手段,颌面整复术后的口颌肌在很大程度上能恢复其原有的功能,但由于手术操作造成的肌肉损伤会触发口颌肌的再生过程,其再生的结果往往表现为成肌能力不足和过度纤维化的特点,这限制了颌面整复术后口颌肌功能的重建与恢复,导致术后仍有10%~40%的患者表现出语音、呼吸及吞咽功能的障碍^[1]。目前,不少先天性颌面畸形患者术后仍存在口腔颌面部形态结构异常与口颌肌功能恢复欠佳的问题,这可能是医者们仅致力于改进术式^[2-3],而未利用口颌肌的生物学特性实现口颌肌再生所致。

近年来的研究表明,口颌肌创伤后的再生规律与四肢躯干肌存在较大差异^[4-6],这迫使医者必须深入认识口颌肌的生物特异性,方可有的放矢地制定相应的治疗策略,提高先天性颌面畸形整复的整体效果。

1 口颌肌纤维化的临床病理表现及其危害

口颌肌纤维化常见于口面裂、颌面外伤等颌面整复术术后的患者。纤维化的口颌肌呈现肌营养不良样改变:肌纤维直径变异度增加、肌纤维间密集的炎症细胞浸润和肌内膜纤维化^[7]。这些口颌肌的形态和结构的改变会导致相应的肌功能障碍。

由于术后口轮匝肌和鼻底肌的纤维化,唇裂术后患者常出现鼻唇部瘢痕和运动异常,这严重影响其颜貌和面部表情,而且会对患者身心健康造成不良影响^[8-9]。腭裂患者术后腭帆提肌、腭帆张肌等肌肉的纤维化会损害腭咽括约肌的功能,导致腭咽闭合功能障碍,形成腭裂语音^[10]。半侧面短小畸形患者咬肌、颞肌、翼内肌、翼外肌等咀嚼肌的发育不全与再生障碍导致患者的面部不对称畸形^[11]。口颌肌纤维化除了造成受累肌群的功能障碍,还会损害颌骨的生长发育。临床研究^[12]发现,与未行硬腭松弛切口的腭裂术后患者相比,行硬腭松弛切口的腭裂术后患者的上颌骨横向发育不足,这表明腭部修复的瘢痕组织会抑制上颌骨的生长。唇裂术后患者的上颌骨较正常同龄人矢状向发育更差,这表明唇部纤维化是限制上颌骨生长的原因之一^[18]。

2 口颌肌独特的发育和再生特征与其纤维化密切相关

口颌肌和四肢躯干肌均属于骨骼肌,在进化过程中,四肢躯干肌是进化保守的器官,它们从水生的脊索动物祖先开始就一直存在^[13];而口颌肌是在无脊椎动物向脊椎动物进化的过程中出现的,这与脊椎动物从被动滤食转变为主动捕食相关^[14]。口颌肌在胚胎发育、肌纤维类型、再生能力等方面的特异性表现构成了口颌肌纤维化的基础。

2.1 胚胎发育

四肢躯干肌是侧板中胚层的衍生物,在胚胎发育过程中,侧板中胚层由头部至尾部被分为多个体节,Pax3/Pax7谱系的体节最终形成相应的四肢躯干肌。口颌肌是颅中胚层的衍生物。颅中胚层没有明确的分节特征,是一个离散的发育单元。而颅中胚层又可以分成3种谱系: Mesp1/Pitx2谱系、Mesp1/Isl1谱系和Mesp1/Pax3谱系。除此之外,口颌肌的发育与心脏密切相关^[15-16],二者具有共同的胚胎发育来源——心咽区,因此先天性颌面部畸形多同时伴有先天性心脏畸形^[17]。相对于四肢躯干肌,心脏易于发生纤维化,且其纤维化过程不可逆^[18]。现有研究发现,在心肌缺血再灌注诱导的心肌梗死动物模型中,白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)的表达显著增高,其通过上调TIMP-1的表达诱导心肌中纤维结缔组织的沉积^[19]。口颌肌纤维化的发生与心肌纤维化的发生是否有相似的表现及机制仍需进一步的研究。2022年的一项研究^[20]从肌细胞外结缔组织胚胎发育来源的角度,进一步证实了口颌肌与四肢躯干肌的不同。四肢躯干肌的结缔组织来源于中胚层,而口颌肌则表现出以眼轮匝肌中份为界的背、腹侧肌的差异:腹侧口颌肌的结缔组织全部来源于神经嵴,而背侧口颌肌结缔组织的胚胎发育来源具有神经嵴和中胚层两种组织^[20]。

2.2 肌纤维类型

四肢躯干肌赋予了机体维持姿势与运动的能力,而口颌肌则承担了面部表情、食物摄取、发音等生理功能^[14]。相较于四肢躯干肌,口颌肌的功能更加精细复杂,这与其在肌纤维类型、直径、收缩速率上的独特表现有关。根据肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)表达模式的不同,

肌纤维可被分为四种类型：MyHC- I、MyHC- II A、MyHC- II X和MyHC- II B^[21]，这4种肌纤维的收缩速度依次增加，氧化能力与抗疲劳能力依次降低，其中MyHC- I型肌纤维又称为慢肌纤维，MyHC- II A、II X、II B型肌纤维又称为快肌纤维^[22]。肌纤维类型具有可塑性的特点，在受到疾病、损伤、激素变化等因素的刺激下，可发生快/慢肌纤维转变，这种肌纤维类型转变在肌肉再生和治疗中具有重要意义^[23]。

四肢躯干肌中，每根肌纤维只表达一种类型的MyHC，而口颌肌中的肌纤维可同时表达多种MyHC，并且这些混合类型肌纤维更倾向于表达心脏型MyHC、胚胎型MyHC等异质性MyHC^[24]。除肌纤维类型的不同外，在四肢躯干肌中II型

肌纤维的纤维直径比I型肌纤维直径大，而咀嚼肌II型肌纤维的纤维直径比I型肌纤维直径小（图1）。咀嚼肌的I型肌纤维收缩速度慢于四肢躯干肌，而II型肌纤维收缩速度快于四肢躯干肌，即咀嚼肌快慢肌纤维的收缩速率差异远大于四肢躯干肌的收缩速率差异^[25]。四肢躯干肌再生过程中多发生快-慢肌纤维转变，而口颌肌再生过程中可发生慢-快肌纤维转变^[23]。研究^[26]发现，四肢躯干肌损伤后7 d之内只观察到慢肌纤维的再生，这提示慢肌纤维的再生能力强于快肌纤维。独特的快慢肌纤维比例以及再生环境中不同的肌纤维类型转变模式也可能是导致口颌肌纤维化的重要因素。

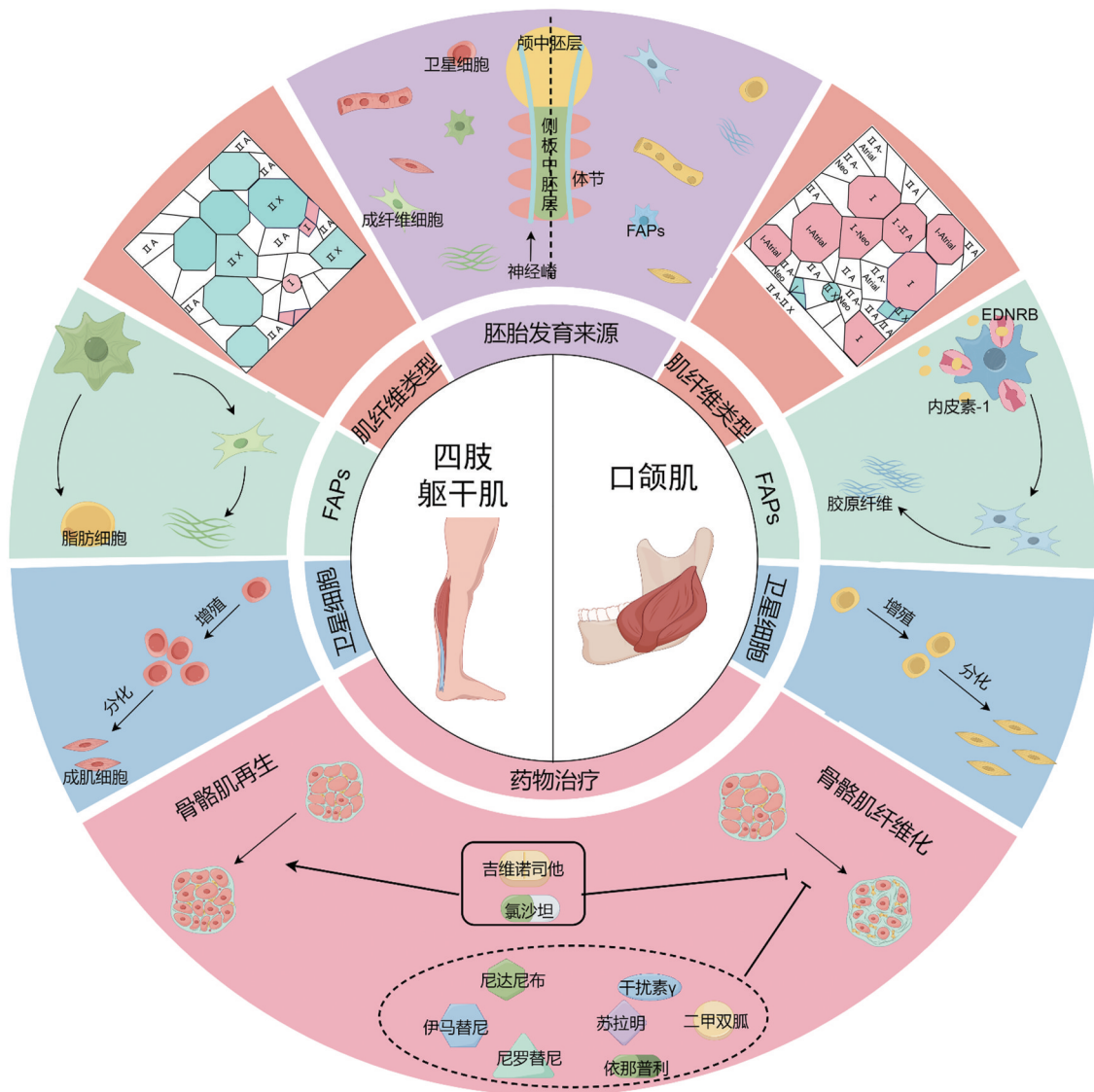


图 1 口颌肌再生纤维化的特异性机制与药物治疗

Fig 1 Mechanism and drug treatment of orofacial muscle regeneration and fibrosis

2.3 再生能力

骨骼肌是全身除肝脏外再生能力最强的器官,体外移植实验中,一根肌纤维可再生出上百根具有同样形态和功能的肌纤维,因而,骨骼肌在遭受轻中度损伤刺激后可实现完全再生,恢复原有的肌功能^[4,27]。而口颌肌在损伤后的再生能力低下:肌纤维不能再生完全,肌肉组织发生纤维化。在小鼠冰冻或挤压损伤12 d后,胫骨前肌已恢复为正常的肌肉结构,而咬肌仍然存在大面积损伤,几乎没有再生的肌纤维;在伤后45 d,咬肌的再生反应仍低于伤后30 d时的胫骨前肌^[4]。心脏毒素诱导的咬肌损伤需要40周才能再生完全^[5]。由此可见,口颌肌的再生速度显著慢于四肢躯干肌^[4-6]。

3 口颌肌纤维化的细胞学基础

骨骼肌损伤后的再生过程需成纤维脂肪前体细胞(fibro/adipogenic progenitor cells, FAPs)、卫星细胞、巨噬细胞、调节性T细胞、内皮细胞、血管周细胞等细胞协调进行^[28]。其中FAPs是间充质来源干细胞,具有多向分化能力,能够进行成纤维细胞分化,产生细胞外基质;卫星细胞是成肌系前体细胞,可分化为肌纤维^[28]。当成肌-成纤维保持平衡时,细胞外基质可以为成肌细胞的分化提供一个适合的环境,并充当再生肌纤维的支架。而当成肌-成纤维失衡时,细胞外基质的过度沉积则会导致骨骼肌纤维化的发生^[29]。免疫细胞和血管相关细胞则在骨骼肌再生的不同阶段,通过与FAPs和卫星细胞的交互作用,参与成肌-成纤维平衡,影响骨骼肌再生。

口颌肌的再生过程同样有FAPs、卫星细胞、巨噬细胞等细胞的参与。由于炎症反应、组织破坏与组织修复重建过程同时存在,上述细胞自身或细胞间相互作用出现异常,最终导致肌纤维不能有效再生,被过度增生的纤维结缔组织所取代,这就是口颌肌纤维化的发生过程。

3.1 FAPs

FAPs是一种间充质细胞群,具有成纤维向和成脂向分化的能力,但不具备成肌向分化的能力^[28],是形成骨骼肌细胞外基质的主要细胞。FAPs除具有分泌细胞外基质维持肌纤维三维结构的功能之外,还可通过旁分泌作用促进卫星细胞成肌。骨骼肌损伤早期FAPs和卫星细胞数量变化的动力学曲线的高度一致性,提示二者间具有密

切的细胞间通讯作用^[30-31]。研究发现眼咽型肌营养不良症(oculopharyngeal muscular dystrophy, OPMD)患者的咽肌肌纤维会分泌内皮素-1,它与FAPs过度表达的内皮素受体B(endothelin receptor type B, EDNRB)结合,使FAPs分泌的细胞外基质增加,促进OPDM患者咽肌纤维化^[32](图1)。

四肢躯干肌内的FAPs来源于侧板中胚层衍生的体节,而口颌肌内的FAPs来源于外胚层衍生的神经嵴^[33](图1)。动物实验发现,在生长发育过程中,口颌肌FAPs的组成会发生变化^[33]。新生小鼠口颌肌中的FAPs完全来源于神经嵴,在5周龄时,小鼠口颌肌中来源于神经嵴的FAPs比例降至70%,成年时则降至20%~30%^[33]。在notexin诱导的小鼠咬肌再生模型中,来源于神经嵴的FAPs是导致咬肌纤维化的主要FAPs群体^[34],这提示来源于神经嵴的FAPs与口颌肌纤维化有关。

3.2 卫星细胞

正常情况下位于基膜与基底膜的干细胞龕中的卫星细胞保持静止状态,当骨骼肌发生损伤后,卫星细胞被激活,发生不对称分裂^[35-36]。这些细胞一部分保持其干细胞特性以维持卫星细胞库,另一部分分化为成肌细胞以修复损伤的骨骼肌^[35-36]。研究^[37]发现,咬肌每根肌纤维的平均卫星细胞数约为2.4个,而比目鱼肌约为18.4个。且单肌纤维培养及单纯卫星细胞体外培养^[37]均发现,咬肌卫星细胞在培养3 d后仍处于增殖状态,而比目鱼肌卫星细胞已进入分化状态。由此可见,四肢躯干肌卫星细胞数量更多,能够有效分化,而口颌肌卫星细胞更少,且分化能力更差^[6,37]。口颌肌卫星细胞的成肌能力不能与神经嵴来源的FAPs的成纤维能力相抗衡,这构成了口颌肌更易发生纤维化的重要细胞学基础。

3.3 免疫细胞

骨骼肌纤维化的发生与免疫炎症反应关系密切,其中巨噬细胞是调控骨骼肌再生与纤维化的关键细胞^[38]。经典激活的巨噬细胞(促炎型巨噬细胞)通过抑制成纤维细胞从而减少胶原生成,刺激成肌细胞增殖,而替代激活的巨噬细胞(抗炎型巨噬细胞)则增加胶原生成,促进成肌细胞分化融合形成肌纤维^[38]。骨骼肌损伤后,促炎型巨噬细胞表达肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α),其对FAPs的凋亡具有驱动作用。而抗炎型巨噬细胞则表达转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 1,其不仅可以促多

种细胞转化为肌成纤维细胞,而且可以拮抗TNF- α 驱动FAPs凋亡的作用^[39]。此外,调节性T细胞分泌的IL-10可以促使促炎型巨噬细胞向抗炎型巨噬细胞转变^[40-42],这种调节作用是骨骼肌炎症和修复转换的关键。口颌肌的纤维化是否与巨噬细胞等免疫细胞的异常调控作用有关,仍有待进一步探索。

3.4 血管相关细胞

血管由构成管腔的内皮细胞及覆盖其表面的血管周细胞构成,它们在骨骼肌再生中也发挥重要的调控作用。血管周细胞是一种紧紧围绕在内皮细胞周围的间充质细胞。老年小鼠骨骼肌损伤后纤维化的发生与一型血管周细胞密切相关^[43]。在器官纤维化的研究中,内皮-间充质转化可能是重要的调控机制^[44]。现有研究发现,四肢躯干肌中的内皮细胞在免疫失调时可发生内皮-间充质转化,最终导致骨骼肌纤维化的发生^[45-46]。而与四肢躯干肌相比,口腔颌面部血运丰富,内皮细胞与血管周细胞等血管相关细胞在口颌肌纤维化中的调控作用尚需更多的研究证实。

4 口颌肌纤维化的治疗

目前,骨骼肌纤维化尚无确切的治疗方法。骨骼肌纤维化的发生机制涉及复杂的信号转导和分子级联反应,目前比较明确的信号分子包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等。目前,药物治疗四肢躯干肌纤维化的机制多集中在对以上分子的调控上。鉴于口颌肌独特的再生表现,口颌肌纤维化的治疗方法有待在此基础上进行更深入的探索 (图1)。

4.1 干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)

IFN- γ 是一种炎性细胞因子,可以在抗纤维化治疗中发挥重要作用^[47]。目前,IFN- γ 已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于肝脏纤维化的治疗^[47]。在骨骼肌损伤后,IFN- γ 可以由CD8⁺T细胞产生,这种内源性的IFN- γ 对于骨骼肌再生至关重要^[48]。研究发现,阻断IFN- γ 的表达可加剧心脏毒素损伤后骨骼肌炎症和纤维化的严重程度^[49]。IFN- γ 可以通过上调Smad7的表达、抑制Smad3磷酸化来扰乱TGF-

β 信号通路,减少细胞外基质的合成^[50]。在小鼠骨骼肌撕裂伤后1周和2周,外源性给予250单位IFN- γ 可以减小骨骼肌纤维化的面积并改善骨骼肌功能^[47]。

4.2 二甲双胍

二甲双胍是治疗2型糖尿病的一线药物^[51]。2型糖尿病患者常发生骨骼肌功能受损和骨骼肌退化,在服用二甲双胍的患者中发现其骨骼肌中FAPs数量下降,骨骼肌功能改善^[52]。在高脂饮食诱导的肥胖大鼠的肌肉萎缩模型中,采用二甲双胍以320 mg/d的剂量治疗4周可减轻肌肉萎缩,同时可以抑制肥胖大鼠肌肉中纤维化组织的增加^[53]。

4.3 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 阻滞剂

在RAS中,血管紧张素 I 通过血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 转化为血管紧张素 II^[54]。研究^[55]发现血管紧张素 II 与多种组织的纤维化有关。在营养不良的骨骼肌中,RAS被激活并通过调节骨骼肌细胞中的TGF- β 和CTGF活性显著促进骨骼肌纤维化^[56-57]。

氯沙坦是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂,是FDA批准的一种抗高血压药物^[57]。在四氯化碳所诱导的小鼠骨骼肌损伤模型中,以3 mg/d的剂量给予氯沙坦15周,纤维化面积减少,肌纤维再生增加^[58]。这与氯沙坦可以阻断TGF- β 的促纤维化作用有关^[58-59]。此外,氯沙坦可以抑制CTGF诱导的胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化,从而阻断CTGF的促纤维化作用^[60]。在一项临床试验^[61]中发现,氯沙坦治疗显著改善了患有心肌病的杜氏肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者的心脏功能,但该研究未对骨骼肌纤维化的情况进行分析。

依那普利是一种ACE抑制剂,是FDA批准的一种抗高血压药物^[54]。每天给予mdx小鼠5 mg/kg依那普利可以减少骨骼肌纤维化面积,提高骨骼肌力量^[62]。不同于氯沙坦阻断TGF- β 的促纤维化作用,依那普利则是阻断了CTGF的促纤维化作用^[62]。目前,临床试验已初步验证了依那普利在DMD患者中应用的安全性,其有效性还在进一步探索中^[63]。

4.4 酪氨酸激酶抑制剂

伊马替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂,目前用于治疗慢性粒细胞白血病、胃肠道间质瘤和其他几种恶性肿瘤^[64]。尼罗替尼是第二代酪氨酸激

酶抑制剂,在临床上已被FDA批准用于治疗对伊马替尼耐药或不耐药的慢性髓系白血病^[65],在阿尔茨海默病和帕金森病中也具有一定的效果^[66]。尼达尼布是一种强效的酪氨酸激酶胞内抑制剂,最初用于治疗癌症,并在2014年10月获得FDA批准,用于治疗特发性肺纤维化^[67-68]。上述3种酪氨酸激酶抑制剂都靶向作用于成纤维细胞生长因子受体、血小板源性生长因子受体以及血管内皮生长因子受体。伊马替尼与尼达尼布通过阻断血小板源性生长因子/血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor/platelet-derived growth factor receptor α , PDGF/PDGFR α) 信号通路,抑制FAPs的增殖,从而抑制骨骼肌纤维化^[69-70]。研究^[71]发现,伊马替尼在DBA/2-mdx小鼠模型中可抑制PDGF-AA诱导的FAPs增殖和纤维化标志物的表达,且不影响卫星细胞的增殖。体外研究^[72]发现,尼达尼布可以降低人成纤维细胞的增殖、迁移和纤维化标志物的表达。在猪的第三腓骨肌极限缺损的模型中,以300 mg/d的剂量给予尼达尼布30 d,骨骼肌的纤维化程度显著降低^[73]。尼罗替尼除了可以通过阻断PDGF/PDGFR α 信号通路外,还可以通过阻断TGF- β 信号通路发挥抗纤维化作用。在mdx小鼠模型中,尼罗替尼可阻断由TGF- β 1诱导的p38激酶的活化并且恢复由TNF- α 诱导FAPs细胞凋亡^[74]。

苏拉明是一种酪氨酸激酶抑制剂,是FDA批准的一种抗寄生虫和抗肿瘤药物,可以在多种疾病中发挥疗效^[75]。在动物研究^[76]中发现,苏拉明可在减轻撕裂伤所致的骨骼肌纤维化的同时改善其功能,并且,苏拉明的抗纤维化作用呈现出剂量依赖性^[77]。在小鼠腓肠肌撕裂后第0、7和14天分别给予2.5 mg苏拉明,撕裂腓肠肌的纤维化面积较未治疗组降低了约50%。在mdx小鼠中,苏拉明可以减轻膈肌和四肢躯干肌的纤维化,并防止疾病后期运动引起的功能性肌肉损失。这是由于苏拉明可竞争性结合TGF- β ,从而减轻TGF- β 对成纤维细胞的刺激作用,有效减少成纤维细胞增殖^[76,78]。除阻断TGF- β 的作用外,苏拉明还可降低受损骨骼肌中肌肉生长抑制素的表达,增加卵泡抑制素的表达和促进血管生成^[79]。

4.5 吉维诺司他 (Givinostat, 又称ITF2357)

吉维诺司他是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂。在动物研究^[80-81]中发现,吉维诺司他显著降低了mdx和更严重的D2-mdx小鼠模型的几种骨骼肌的

纤维化。一项分为两部分的II期临床试验(NCT01761292)^[82]发现,吉维诺司他增加了DMD患者的肌肉组织的比例,减少了纤维化组织、坏死组织和脂肪组织的数量。此外,吉维诺司他在DMD患者中的安全性和有效性也在3期临床试验中得到了验证(NCT02851797)^[83]。

5 总结与展望

口颌肌是生物进化过程中出现的骨骼肌新形态,它具有不同于四肢躯干肌的胚胎发育来源,也具有独特的再生表现。FAPs是产生细胞外基质以维持正常肌纤维结构的重要细胞,同时也是造成纤维化的主要效应细胞,神经嵴来源的口颌肌FAPs和中胚层来源的四肢躯干肌FAPs在调控各自肌肉再生过程中发挥关键作用。现有研究证实,在皮肤与黏膜的再生过程中,外胚层来源的细胞具有更强的纤维化倾向。而口颌肌之所以比四肢躯干肌更易发生纤维化,是否与其神经嵴来源的FAPs有关?神经嵴来源FAPs的固有特性,以及其与卫星细胞或其他间质细胞(如巨噬细胞、内皮细胞等)相互作用模式的改变,是否会导致口颌肌纤维化?这些相关问题仍需更深入的研究。综上所述,只有进一步明确口颌肌再生纤维化的特异性表现及其调控机制,方能制定出有效的促进口颌肌再生的策略,进而筛选出口颌肌纤维化的治疗方法,最终进一步提升颌面整复术的手术效果。

致谢:感谢Figdraw (www.figdraw.com) 在图案绘制方面给予的帮助。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

6 参考文献

- [1] Rosero Salazar DH, Carvajal Monroy PL, Wagener FADTG, et al. Orofacial muscles: embryonic development and regeneration after injury[J]. J Dent Res, 2020, 99(2): 125-132.
- [2] Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft lip and palate[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(4): 661-678.
- [3] Vyas T, Gupta P, Kumar S, et al. Cleft of lip and palate: a review[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(6): 2621-2625.
- [4] Pavlath GK, Thaloor D, Rando TA, et al. Heteroge-

- neity among muscle precursor cells in adult skeletal muscles with differing regenerative capacities[J]. *Dev Dyn*, 1998, 212(4): 495-508.
- [5] Yoshioka K, Kitajima Y, Seko D, et al. The body region specificity in murine models of muscle regeneration and atrophy[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(1): e13553.
- [6] Cheng X, Huang YX, Liu YM, et al. Head muscle fibro-adipogenic progenitors account for the tilted regeneration towards fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 589: 131-138.
- [7] Lazzeri D, Viacava P, Pollina LE, et al. Dystrophic-like alterations characterize orbicularis oris and palatopharyngeal muscles in patients affected by cleft lip and palate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2008, 45(6): 587-591.
- [8] Li Y, Shi B, Song QG, et al. Effects of lip repair on maxillary growth and facial soft tissue development in patients with a complete unilateral cleft of lip, alveolus and palate[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2006, 34(6): 355-361.
- [9] Kapp-Simon KA. Psychological issues in cleft lip and palate[J]. *Clin Plast Surg*, 2004, 31(2): 347-352.
- [10] von den Hoff JW, Carvajal Monroy PL, Ongkosuwito EM, et al. Muscle fibrosis in the soft palate: delivery of cells, growth factors and anti-fibrotics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 60-76.
- [11] Heude E, Rivals I, Couly G, et al. Masticatory muscle defects in hemifacial microsomia: a new embryological concept[J]. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A(8): 1991-1995.
- [12] Farber SJ, Maliha SG, Gonchar MN, et al. Effect on facial growth of the management of cleft lip and palate[J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 83(6): e72-e76.
- [13] Sefton EM, Kardon G. Connecting muscle development, birth defects, and evolution: an essential role for muscle connective tissue[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, 132: 137-176.
- [14] Schubert FR, Singh AJ, Afoyalan O, et al. To roll the eyes and snap a bite-function, development and evolution of craniofacial muscles[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 91: 31-44.
- [15] Diogo R, Kelly RG, Christiaen L, et al. A new heart for a new head in vertebrate cardiopharyngeal evolution[J]. *Nature*, 2015, 520(7548): 466-473.
- [16] Tzahor E, Evans SM. Pharyngeal mesoderm development during embryogenesis: implications for both heart and head myogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(2): 196-202.
- [17] Harel I, Maezawa Y, Avraham R, et al. Pharyngeal mesoderm regulatory network controls cardiac and head muscle morphogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(46): 18839-18844.
- [18] Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 177-191.
- [19] Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury[J]. *J Immunol*, 2000, 165(5): 2798-2808.
- [20] Grimaldi A, Comai G, Mella S, et al. Identification of bipotent progenitors that give rise to myogenic and connective tissues in mouse[J]. *Elife*, 2022, 11: e70235.
- [21] Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(4): 1447-1531.
- [22] Sciote JJ, Horton MJ, Rowleson AM, et al. Specialized cranial muscles: how different are they from limb and abdominal muscles[J]. *Cells Tissues Organs*, 2003, 174(1/2): 73-86.
- [23] Cheng X, Huang HY, Luo XY, et al. Wnt7a induces satellite cell expansion, myofiber hyperplasia and hypertrophy in rat craniofacial muscle[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10613.
- [24] Isola G, Anastasi GP, Matarese G, et al. Functional and molecular outcomes of the human masticatory muscles[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(8): 1428-1441.
- [25] Buvinic S, Balanta-Melo J, Kupczik K, et al. Muscle-bone crosstalk in the masticatory system: from biomechanical to molecular interactions[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 606947.
- [26] Sharma GR, Kumar V, Kanojia RK, et al. Fast and slow myosin as markers of muscle regeneration in mangled extremities: a pilot study[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019, 29(7): 1539-1547.
- [27] Mann CJ, Perdiguero E, Kharraz Y, et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle

- [J]. *Skelet Muscle*, 2011, 1(1): 21.
- [28] Wosczyzna MN, Rando TA. A muscle stem cell support group: coordinated cellular responses in muscle regeneration[J]. *Dev Cell*, 2018, 46(2): 135-143.
- [29] Mahdy MAA. Skeletal muscle fibrosis: an overview [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(3): 575-588.
- [30] Molina T, Fabre P, Dumont NA. Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration and diseases[J]. *Open Biol*, 2021, 11(12): 210-110.
- [31] Forcina L, Miano C, Scicchitano BM, et al. Signals from the niche: insights into the role of IGF-1 and IL-6 in modulating skeletal muscle fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 232.
- [32] Bensalah M, Muraine L, Boulinguez A, et al. A negative feedback loop between fibroadipogenic progenitors and muscle fibres involving endothelin promotes human muscle fibrosis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1771-1784.
- [33] Lemos DR, Paylor B, Chang C, et al. Functionally convergent white adipogenic progenitors of different lineages participate in a diffused system supporting tissue regeneration[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(6): 1152-1162.
- [34] Paylor B, Joe AW, Rossi FM, et al. *In vivo* characterization of neural crest-derived fibro/adipogenic progenitor cells as a likely cellular substrate for craniofacial fibrofatty infiltrating disorders[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(1): 148-151.
- [35] Feige P, Brun CE, Ritso M, et al. Orienting muscle stem cells for regeneration in homeostasis, aging, and disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 653-664.
- [36] Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(3): 204-226.
- [37] Ono Y, Boldrin L, Knopp P, et al. Muscle satellite cells are a functionally heterogeneous population in both somite-derived and branchiomeric muscles[J]. *Dev Biol*, 2010, 337(1): 29-41.
- [38] Panci G, Chazaud B. Inflammation during post-injury skeletal muscle regeneration[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 119: 32-38.
- [39] Tidball JG, Wehling-Henricks M. Shifts in macrophage cytokine production drive muscle fibrosis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 665-666.
- [40] Wu JH, Ren BW, Wang DC, et al. Regulatory T cells in skeletal muscle repair and regeneration: recent insights[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 680.
- [41] Chen ZY, Lan HQ, Liao ZH, et al. Regulatory T cells-centered regulatory networks of skeletal muscle inflammation and regeneration[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 112.
- [42] Gama JFG, Romualdo RD, de Assis ML, et al. Role of regulatory T cells in skeletal muscle regeneration: a systematic review[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 817.
- [43] Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, et al. Type-1 pericytes participate in fibrous tissue deposition in aged skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(11): C1098-C1113.
- [44] Sun XT, Nkenkor B, Mastikhina O, et al. Endothelium-mediated contributions to fibrosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 78-86.
- [45] Iavarone F, Guardiola O, Scagliola A, et al. Cripto shapes macrophage plasticity and restricts EndMT in injured and diseased skeletal muscle[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4): e49075.
- [46] Zordan P, Rigamonti E, Freudenberg K, et al. Macrophages commit postnatal endothelium-derived progenitors to angiogenesis and restrict endothelial to mesenchymal transition during muscle regeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(1): e1031.
- [47] Foster W, Li Y, Usas A, et al. Gamma interferon as an antifibrosis agent in skeletal muscle[J]. *J Orthop Res*, 2003, 21(5): 798-804.
- [48] Zhang CC, Cheng NX, Qiao BK, et al. Age-related decline of interferon-gamma responses in macrophage impairs satellite cell proliferation and regeneration[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(5): 1291-1305.
- [49] Zhuang SZ, Russell A, Guo YF, et al. IFN- γ blockade after genetic inhibition of PD-1 aggravates skeletal muscle damage and impairs skeletal muscle regeneration[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 27.
- [50] Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor-beta/SMAD signalling by the

- interferon-gamma/STAT pathway[J]. *Nature*, 1999, 397(6721): 710-713.
- [51] García-Sáenz M, Lobaton-Ginsberg M, Ferreira-Hermosillo A. Metformin in differentiated thyroid cancer: molecular pathways and its clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 574.
- [52] Farup J, Just J, de Paoli F, et al. Human skeletal muscle CD90⁺ fibro-adipogenic progenitors are associated with muscle degeneration in type 2 diabetic patients[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2201-2214.e11.
- [53] Hasan MM, Shalaby SM, El-Gendy J, et al. Beneficial effects of metformin on muscle atrophy induced by obesity in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5677-5686.
- [54] Muraine L, Bensalah M, Butler-Browne G, et al. Update on anti-fibrotic pharmacotherapies in skeletal muscle disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2023, 68: 102332.
- [55] Morales MG, Vazquez Y, Acuña MJ, et al. Angiotensin II -induced pro-fibrotic effects require p38MAPK activity and transforming growth factor beta 1 expression in skeletal muscle cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 1993-2002.
- [56] Sun GL, Haginoya K, Dai HM, et al. Intramuscular renin-angiotensin system is activated in human muscular dystrophy[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 280(1/2): 40-48.
- [57] Wu LM, Vasilijic S, Sun Y, et al. Losartan prevents tumor-induced hearing loss and augments radiation efficacy in NF₂ schwannoma rodent models[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(602): eabd4816.
- [58] Hwang OK, Park JK, Lee EJ, et al. Therapeutic effect of losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, on CCl₄-induced skeletal muscle injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 227.
- [59] Elbaz M, Yanay N, Aga-Mizrachi S, et al. Losartan, a therapeutic candidate in congenital muscular dystrophy: studies in the dy(2J)/dy(2J) mouse[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 699-708.
- [60] Cabello-Verrugio C, Morales MG, Cabrera D, et al. Angiotensin II receptor type 1 blockade decreases CTGF/CCN₂-mediated damage and fibrosis in normal and dystrophic skeletal muscles[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(4): 752-764.
- [61] Spurney CF, Sali A, Guerron AD, et al. Losartan decreases cardiac muscle fibrosis and improves cardiac function in dystrophin-deficient mdx mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(1): 87-95.
- [62] Morales MG, Cabrera D, Céspedes C, et al. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme decreases skeletal muscle fibrosis in dystrophic mice by a diminution in the expression and activity of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2)[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 353(1): 173-187.
- [63] Dittrich S, Graf E, Trollmann R, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β-blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 105.
- [64] Roskoski R Jr. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 65-83.
- [65] Sacha T, Saglio G. Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9): 953-965.
- [66] Pagan FL, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, et al. Long-term safety and clinical effects of nilotinib in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 740-749.
- [67] Wind S, Schmid U, Freiwald M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of nintedanib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(9): 1131-1147.
- [68] Lamb YN. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 575-586.
- [69] Huang P, Zhao XS, Fields M, et al. Imatinib attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice[J]. *FASEB J*, 2009, 23(8): 2539-2548.
- [70] Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(8): 867-878.
- [71] Ito T, Ogawa R, Uezumi A, et al. Imatinib attenuates severe mouse dystrophy and inhibits proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(4): 349-356.
- [72] Piñol-Jurado P, Suárez-Calvet X, Fernández-Simón

- E, et al. Nintedanib decreases muscle fibrosis and improves muscle function in a murine model of dystrophinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 776.
- [73] Corona BT, Rivera JC, Dalske KA, et al. Pharmacological mitigation of fibrosis in a porcine model of volumetric muscle loss injury[J]. *Tissue Eng Part A*, 2020, 26(11/12): 636-646.
- [74] Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 786-794.
- [75] Liu N, Zhuang SG. Tissue protective and anti-fibrotic actions of suramin: new uses of an old drug[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(2): 137-142.
- [76] Chan YS, Li Y, Foster W, et al. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury[J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(1): 43-51.
- [77] Chan YS, Li Y, Foster W, et al. Antifibrotic effects of suramin in injured skeletal muscle after laceration [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2003, 95(2): 771-780.
- [78] Taniguti AP, Pertille A, Matsumura CY, et al. Prevention of muscle fibrosis and myonecrosis in mdx mice by suramin, a TGF- β 1 blocker[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 43(1): 82-87.
- [79] Nozaki M, Li Y, Zhu JH, et al. Improved muscle healing after contusion injury by the inhibitory effect of suramin on myostatin, a negative regulator of muscle growth[J]. *Am J Sports Med*, 2008, 36(12): 2354-2362.
- [80] Licandro SA, Crippa L, Pomarico R, et al. The pan HDAC inhibitor Givinostat improves muscle function and histological parameters in two Duchenne muscular dystrophy murine models expressing different haplotypes of the LTBP₄ gene[J]. *Skelet Muscle*, 2021, 11(1): 19.
- [81] Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, et al. Preclinical studies in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat[J]. *Mol Med*, 2013, 19(1): 79-87.
- [82] Bettica P, Petrini S, D'Oria V, et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(10): 643-649.
- [83] Fiorentini F, Germani M, del Bene F, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of givinostat[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(4): 229-238.

(本文编辑 吴爱华)

《口腔诊室急救（第8版）》出版发行

书籍名称：口腔诊室急救（第8版）

主编：Stanley F. Malamed

主译：胡开进

出版社：人民卫生出版社

出版时间：2023年12月

内容简介：本书是一本经典的有关口腔急救的教科书。本书一改其他有关急救指导用书以病种分类的传统模式，而是以患者为中心，将临床症状作为分类标准，更贴近临床实用，浅显易懂，旨在通过对口腔治疗中常见的临床症状进行详细总结，使广大口腔临床工作者能够较快地掌握口腔急救的相关知识，具有很强的实用性和指导性。在本书第8版中，有以下部分进行了更新：第4章（意识丧失总论）、第10章（异物误吸和误咽）、第25章（胸痛总论）、第29章（心脏停搏）和第30章（有关儿童急救的问题）。

