

同源盒基因调控先天缺牙的研究进展

张伟杰¹ 刘向晖² 杨玉娥²

1. 滨州医学院 烟台 264000;

2. 青岛大学附属青岛市口腔医院儿童口腔科 青岛 266001

[摘要] 同源盒基因是一个进化上高度保守的含有同源结构域的转录因子，其编码的转录调节因子在器官发生上起着重要的调控作用。该家族中的多个亚家族不仅参与了牙胚的分化过程，而且常由于其异常的表达导致先天缺牙的发生。随着分子遗传学、基因工程和人类基因组计划在先天缺牙疾病上的不断深入探索，同源盒基因突变类型及表达模式的研究正成为先天缺牙疾病的主要研究方向。本文通过对近年来文献回顾，对同源盒基因的研究进展、与先天缺牙相关同源盒基因的表达模式和分子机制以及同源盒基因在先天缺牙临床诊疗中的应用前景进行综述。

[关键词] 同源盒基因；先天缺牙；非综合征性先天缺牙；牙齿发育；基因突变；牙组织再生工程；配对盒基因9；肌节同源异型盒基因1

[中图分类号] R781.9 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024046



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Recent advances in regulation of congenitally absent teeth by homeobox genes

Zhang Weijie¹, Liu Xianghui², Yang Yu'e²

1. Binzhou Medical University, Yantai 264000, China; 2. Dept. of Pediatric Dentistry, Qingdao Stomatological Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266001, China

Supported by: Qingdao Key Health Discipline Development Fund (2022–2024); Qingdao Clinical Research Center for Oral Diseases Fund (2021–2024)

Correspondence: Yang Yu'e, Email: kqyangyue1994@126.com

[Abstract] The homeobox gene is an evolutionarily conserved transcription factor containing homologous domain, and its encoded transcription regulatory factor plays an important role in organogenesis. Several subfamilies of the homeobox gene family are involved in the development of the maxillofacial region in vertebrates, and their abnormal expression is closely related to the occurrence of congenitally missing teeth. With the development of molecular genetics, genetic engineering, and human genome project, the study of newly discovered homeobox genes, mutation types, and expression patterns is becoming the main research direction of congenitally missing teeth diseases. This study reviews the literature on the latest research progress of homeobox genes in recent years, the expression patterns and molecular mechanisms of homeobox genes related to congenitally missing teeth, and the application prospect of homologous box gene in the clinical diagnosis and treatment of congenital missing teeth.

[Key words] homeobox gene; congenitally missing teeth; nonsyndromic tooth agenesis; tooth development; gene mutation; dental tissue regeneration engineering; paired box 9; muscle segment homeobox gene 1

[收稿日期] 2023-08-23; **[修回日期]** 2024-01-23

[基金项目] 青岛市医疗卫生重点学科建设项目（2022–2024）；青岛市口腔疾病临床医学研究中心项目（2021–2024）

[作者简介] 张伟杰，医师，硕士，Email: 1379292653@qq.com

[通信作者] 杨玉娥，主任医师，硕士，Email: kqyangyue1994@126.com

先天缺牙（congenitally missing teeth, CMT）是儿童牙病中常见的牙齿数目发育异常，根据缺失牙齿数目可分为个别牙先天缺失、多数牙先天缺失以及先天无牙症。缺牙1~5颗（不包括第三磨牙）的患病率为3%~10%，而缺牙6颗或6颗以上（不包括第三磨牙）的发病率为0.1%~0.5%^[1]。恒

牙列中所有牙齿都有先天缺失的可能,除第三磨牙外,最常缺失的牙齿是上颌侧切牙,其次是下颌中切牙及上颌第二前磨牙^[2]。先天缺牙的病因尚未明确,遗传、环境、物理、化学、生物因素均会影响牙齿发育,而遗传因素被认为是影响牙齿先天缺失的主要因素^[3]。

人类牙列的发生和发育是一个复杂的上皮与间充质相互作用的过程,并且受到多基因调控的生理过程^[4]。这些基因中的一个或几个发生突变,都将可能导致先天缺牙的发生。同源盒(homeobox, HOX)基因是研究中最常见的与牙齿发育相关的基因,它们在迁移的神经嵴细胞中高表达^[5]。PAX、MSX、DLX、LHX、BARX、PITX是参与牙齿发育的HOX基因的关键成员。目前,HOX基因在先天缺牙中扮演的角色以及其在牙组织再生工程领域的应用前景正成为研究者的关注热点。本文概述HOX基因家族的基本结构特点和功能,对与先天缺牙相关HOX基因的表达模式、分子机制以及临床应用前景展开综述。

1 HOX基因家族概述

19世纪,在果腹果蝇中发现了同源异型基因,同源异型基因早期被归类为“选择基因”,其作用是控制细胞生长和分化,20世纪80年代,McGinnis等^[6]在其他种类果蝇中发现了“同源盒”序列,随后,小鼠、脊椎动物、植物中均发现了HOX基因,其含有一个共同的180 bp的序列,称为同源盒,术语“box”指的是交叉同源性仅限于一个短而高度保守的DNA片段^[7]。其中编码60个氨基酸的蛋白结构域称为同源结构域(homeodomain, HD),具有HD的转录因子与一系列靶基因的启动子在此区域结合,从而调节靶基因的表达^[8]。

HOX的基因结构、表达和生物学功能之间存在着一定关联性。HOX基因具有一个显著的特征——空间共线性:基因在染色体上的顺序与它们在胚胎上的表达域顺序一致^[9]。每个家族中这些基因的顺序之间存在相关性,它们的一系列表达模式发生在胚胎前后轴上,因此,脊椎动物中HOX基因家族与胚胎发育密不可分。

HOX基因几乎存在于所有真核生物中,目前,在人类中找到了大约200多种HOX基因,在人类基因组中识别出了11类HOX基因: ANTP、PRD、LIM、POU、HNF、SINE、TALE、CUT、PROS、

ZF和CERS^[10]。来自不同家族的HOX基因之间可以相互配合,对动物头面部发育、上下颌骨形成起着至关重要的作用,而且某些HOX基因的突变缺失甚至可能影响牙齿的胚胎发育,造成牙齿的先天缺失。

2 调控先天缺牙的HOX基因

2.1 配对盒基因(paired box, PAX) 9

PAX9是配对PAX家族成员之一,位于14q12~13,基因长度为1 630 bp,由4个外显子构成,包含1个N-末端DNA结合配对结构域、1个八肽和1个C-末端转录激活结构域,配对结构域具有2个不同的螺旋-转角-螺旋基序,它们与靶基因的特定DNA序列相互作用,该结构域在牙发生的所有阶段的牙间充质形成中起着关键作用^[11]。PAX9在咽囊、四肢和颅面间充质细胞中表达,在小鼠胚胎发育过程中对胸腺、甲状旁腺、四肢、腭和牙齿的发育至关重要^[12]。在牙齿发育的蕾状期、帽状期和钟状期阶段,PAX9一直维持着较高水平的表达,动物模型研究已经证明PAX9-缺陷型基因敲除小鼠,牙齿发育停留在蕾状期,最终导致磨牙缺失^[13]。

2.2 肌节同源盒基因(muscle segment homeobox gene, MSX) 1

MSX1是MSX家族成员之一,位于4p16.1,跨度约4.05 kb,长度为1 713 bp,由两个外显子组成,其中第二个外显子编码高度保守的同源结构域,同源结构域由延伸的N-末端臂和3个 α -螺旋组成,螺旋I和II中的残基被认为在结构稳定性和结合活性中起重要作用,而螺旋III中的残基与N-末端臂中的残基结合对于DNA结合特异性至关重要^[14]。HD在蛋白质稳定性、DNA结合以及与TATA-结合蛋白(TATA-binding protein, TBP)和Dlx家族的相互作用中起重要作用。纯合子MSX1缺陷的小鼠导致唇腭裂的发生、切牙发育不全以及磨牙发育停滞在蕾状期^[15]。MSX1引起牙缺失多数是由于单倍计量不足导致的常染色体显性遗传,也有MSX1常染色体隐性遗传突变的报道^[16]。此外,MSX1突变会导致孤立的卵裂和Witkop综合征。Witkop综合征是由于MSX1外显子2核酸605的杂合位点出现了C-A的无义突变,导致指甲发育不全和牙齿数量异常,后者往往直到恒牙萌出时才能被发现,其中最常缺失的牙位是下颌切牙、

下颌第二磨牙和上颌尖牙^[17]。

2.3 垂体同源盒 (pituitary homeobox, PITX) 2

PITX2是PITX家族的成员之一,定位于4q25~q2。PITX2包含同源结构域和C-末端OAR结构域,它们可以各自独立地与转录因子相互作用以调节其转录活性,而且OAR结构域与N端结合后还可抑制DNA的结合,对口腔颌面部的发育、牙齿的形成至关重要^[18]。PITX2选择性地在下颌、下肢以及牙齿中表达,在胚胎发育早期,是牙齿发育的第一个转录标记,在所有牙冠形态发生过程中的上皮细胞中持续表达,调控上皮信号中心和牙胚的形成^[19]。研究^[20]发现将小鼠PITX2基因敲除之后,下颌骨及上颌牙齿发育受到影响,牙胚发育停止于蕾状期。PITX2突变引起的Axenfeld-Rieger综合征(Axenfeld-Rieger syndrome, ARS)表现出极其罕见的上颌中切牙的缺失。ARS综合征是指双眼虹膜和小梁网的先天性发育异常,可伴有全身发育异常,最常见的是颅面口腔发育异常、眼房畸形和脐带异常,其导致的先天缺牙常见于上颌中切牙和上颌第二前磨牙^[21]。

3 HOX基因调控先天缺牙分子机制探讨

3.1 HOX基因突变与先天缺牙

PAX9基因已知突变近50个,可分为错义突变、无义突变、移码突变等,其中起始密码子突变有4个:c.3G>A、c.1A>G、c.2T>G和c.2T>A,这些PAX9起始密码子突变可引起单倍剂量不足,产生严重的牙齿发育不全^[11]。PAX9突变发生在单核苷酸替换的范围内,可能通过以下途径发挥作用:1)缺乏结构域而丧失功能;2)突变的RNA或蛋白质不稳定;3)产生新的蛋白质,获得新的功能;4)干扰了PAX9等位基因的功能^[22]。同时研究发现人类对PAX9突变数量敏感,突变越多,牙齿发育不全的情况越严重。编码区和非编码区的突变涉及外显子1、2、3和4;外显子2是包含成对结构域的高度保守区域,显示出最多的突变。Sarkar等^[23]报道了一对双胞胎,由于外显子2的8个核苷酸的缺失,导致C-末端DNA结合结构域破坏,造成恒牙缺失。

MSX1基因的缺失下调了下游基因BMP4和转录因子LEF的表达,通过Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路来抑制成牙本质细胞分化,最终影响牙齿发育和唇腭裂的形成^[24]。迄今为止,

与非综合征性牙齿发育不全相关的MSX1变异,大多数是错义突变和移码突变。错义突变常发生在第二前磨牙和第三磨牙,研究发现MSX1同源结构域内的第31位的精氨酸被脯氨酸取代后,导致第二前磨牙先天缺失^[18],然而移码突变往往导致更严重的非综合征性先天缺牙。MSX1基因c.469+5G>杂合突变是严重非综合征型先天缺牙的致病突变。此外,c.119C>G的纯合性改变和c.348C>T的杂合性改变也可能是非综合征型先天缺牙患者发病的原因^[25]。

Intarak等^[26]在非综合征性先天缺牙患者家庭中发现了新的TIPX2突变,c.573_574delCA(p.L193QfsX5),这种无义突变会影响PITX2蛋白的C末端的OAR结构域,从而导致蛋白功能障碍并影响牙齿发育。在2022年的一项研究报道中,中国学者^[27]在一个非综合征先天缺牙家系中发现了PITX2新发杂合错义移码突变(p.I59fs),在一个中国ARS家系中发现了新的杂合剪接突变(c.390+1G>A)^[28]。

PAX9和MSX1基因突变导致先天缺牙早于TIPX2被发现,因此PAX9和MSX1的研究报道较TIPX2多,基因突变类型较丰富。未来的研究不仅需要继续探索新的基因突变类型,更应该对相关基因的表达水平和调节机制进行探索,通过深入了解HOX基因在先天缺牙发生过程中的调节网络为临床先天缺牙提供新的治疗靶点。

3.2 HOX基因参与牙齿形成的信号联级机制

HOX基因家族与胚胎发育息息相关,在牙齿形成过程中,某些蛋白质(如生长因子等)与靶细胞表面受体相互作用可以启动信号级联机制靶向作用于HOX基因,造成牙齿发育停滞甚至牙齿缺失。

FGFs、WNT(牙板形成的激活因子)和BMPs(牙板形成的抑制因子)是启动牙胚发育形成的内源性信号^[29]。在胚胎发育早期,BMP4和FGF8参与了早期口腔上皮信号的组成,然后激活下路间充质的成牙信号。研究^[30]发现MSX1缺失,导致下游BMP4、LEF1和DLX2的下调,使得MSX1基因突变小鼠的牙齿发育停滞,此外BMP4的下调也会对上皮中LEF1和DLX2的下调产生一定影响。IRX3在成牙本质细胞增殖和分化过程中部分通过调节WNT5a促进成牙本质细胞增殖和分化^[31]。

PAX9负责BMP4的表达,并进一步调控MSX1

的表达。有研究者^[32]在一个中国非综合征性先天缺牙家庭中发现一种新的PAX9移码突变(c.49151-0delGCCCT-ATCACGGCGGGGCC, p. P165Qfs*145)导致激活BMP4启动子转录活性的能力显著降低。已有研究^[33]表明MSX1和PAX9在牙齿形成蕾状期到帽状期的转变过程中相互作用。PAX9和MSX1基因在非综合征型先天性无牙颌患者中可能具有协同作用,然而在严重先天缺牙患者中,PAX9的作用可能大于MSX1^[34]。PITX2在小鼠牙齿发育期间特异性表达于上皮中,负责牙齿发育的启动,通过激活FGF8下调BMP4,导致小鼠牙釉质矿化严重不足^[30]。

4 HOX基因作为先天缺牙治疗靶点

先天缺牙是临床中常见的牙齿发育异常,不仅影响患儿咀嚼、发音、美观,甚至对心理健康产生一定影响。由于遗传性发育缺陷的不可逆性以及人们对先天缺牙病因机制认识的局限性,目前还没有针对病因的预防治疗手段^[35]。近年来,先天缺牙相关基因在牙齿发育缺陷和口腔疾病发生中的作用日益受到密切关注,随着分子生物学的不断发展,人们通过靶向治疗技术更好地了解了先天缺牙相关基因和牙齿发育不全之间的表型相关性^[36],未来通过对牙齿发育不全背后的基因网络尝试更加深入地分析,将有助于探索先天缺牙临床诊疗新方案。

4.1 HOX基因作为生物标志物

生物标志物可以预测治疗反应,识别可能从临床试验中受益的潜在个体,并监测治疗反应。基因组和功能生物标志物的发现导致了精准医学的发展,使研究人员和临床医生能够为患者量身定制治疗方案^[37]。HOX蛋白的关联作用(控制细胞的位置身份)被用于在不同组织和解剖部位选择指定的合适的干细胞群,进而在再生医学中更有效地利用干细胞。Zheng等^[38]在一项研究中发现HOX转录的反义RNA-HOTAIR不仅可以促进HOX基因表达调控,而且还可以作为一种生物标志物识别癌症分子亚型。Picchi等^[39]在一项研究报道了使用HOX和HOX家族的TALE亚家族作为标志物来识别人类不同基质细胞群的可能性。因此,由于HOX基因家族图谱的特异性,可以通过标记HOX基因亚家族选择最合适的细胞群以进行特定组织的再生和修复。

4.2 HOX基因和干细胞靶向治疗

近20年来,人们成功从牙髓、牙周膜、牙囊和脱落的乳牙中提取出牙源性间充质干细胞,其分化潜力好、免疫原性低而且具有组织再生的特点^[40]。在牙组织再生医学领域,人们正尝试通过靶向治疗技术人工调控HOX基因的表达水平从而促进特定组织的再生与修复。已有研究^[41-42]证明HOX基因中MSX和DLX的表达对于促进牙源性间充质干细胞增殖起着重要的作用。

在牙齿修复过程中,发育信号的再现会产生信号通知作用,导致干细胞的招募、迁移和分化。特别是HOX基因(MSX、DLX、PITX和PAX9)会作为大量不同的分子,如生长因子、细胞因子和黏附分子等参与其复杂的相互作用过程。Nagano等^[43]报道了Wnt/ β -catenin调控通路参与了小鼠上皮细胞的分化而且通过Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP) 1-转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 信号传导促进牙胚发育。而且,在根尖牙乳头干细胞诱导成骨的体外研究^[44]中发现了BMP4信号通路增强DLX2的调控。另有研究^[45]表明MSX1基因缺失可能通过下调ALP、OC、MMP-2蛋白水平,从而引起相关信号通路途径异常。

HOX基因可以通过对靶基因进行精准调控来实现微环境的改变,在体外,研究者们可以通过小分子干扰技术人工上调或下调HOX基因的表达水平,进而对疾病进行靶向治疗。Wang等^[46]发现通过下调HOX基因家族中的非编码RNA——HOXA11-AS,可以显著抑制口腔鳞状细胞癌的转移能力。Li等^[47]发现LncRNA HOTAIR可以靶向结合miR-326,上调LncRNA HOTAIR表达之后,通过降低miR-326促进口腔鳞状细胞癌的侵袭和转移。因此,HOX基因正逐步成为人类疾病基因治疗的靶点。

HOX基因联合牙源性间充质干细胞治疗技术可能在未来临床上对于先天缺牙基因靶向治疗有着重要的意义。随着技术的进步,HOX基因治疗技术的利用可能会革命性地改变牙组织再生医学的未来。

5 总结与展望

HOX基因作为多种转录因子的调控元件,参与多种机制和信号通路的调控,因此,HOX基因

在先天缺牙中扮演着重要角色,有望成为先天缺牙基因治疗的新靶点。近年来,对先天牙缺失的研究热点集中在HOX基因突变类型上,然而HOX基因家族中存在大量的功能冗余,单个基因的突变分析还无法证明HOX基因对牙齿发育的完全控制。随着人类基因组学时代的到来,未来,研究者应通过更加深入地研究这些复杂基因的功能特性,探究HOX基因家族之间及与其他转录因子间的相关性,进一步明确在牙齿发育过程中HOX基因的功能多样性,使得从基因遗传角度阐释牙再生、骨再生成为可能,为临床先天缺牙提供更好的诊疗思路和治疗前景。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

6 参考文献

- [1] Khalaf K, Miskelly J, Voge E, et al. Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthod*, 2014, 41(4): 299-316.
- [2] Albu CC, Pavlovici RC, Imre M, et al. Research algorithm for the detection of genetic patterns and phenotypic variety of non-syndromic dental agenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2021, 62(1): 53-62.
- [3] Kurosaka H, Itoh S, Morita C, et al. Development of dentition: from initiation to occlusion and related diseases[J]. *J Oral Biosci*, 2022, 64(2): 159-164.
- [4] Khan MI, Ahmed N, Neela PK, et al. The human genetics of dental anomalies[J]. *Glob Med Genet*, 2022, 9(2): 76-81.
- [5] Gopinathan G, Zhang XM, Luan XH, et al. Changes in Hox gene chromatin organization during odontogenic lineage specification[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(1): 198.
- [6] McGinnis W, Garber RL, Wirz J, et al. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans[J]. *Cell*, 1984, 37(2): 403-408.
- [7] Akin ZN, Nazarali AJ. Hox genes and their candidate downstream targets in the developing central nervous system[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2005, 25(3/4): 697-741.
- [8] Jiménez-Mejía G, Montalvo-Méndez R, Hernández-Bautista C, et al. Trimeric complexes of Antp-TBP with TFIIIE β or Exd modulate transcriptional activity[J]. *Hereditas*, 2022, 159(1): 23.
- [9] Gaunt SJ. Hox cluster genes and collinearities throughout the tree of animal life[J]. *Int J Dev Biol*, 2018, 62(11/12): 673-683.
- [10] Bürglin TR, Affolter M. Homeodomain proteins: an update[J]. *Chromosoma*, 2016, 125(3): 497-521.
- [11] Fauzi NH, Ardini YD, Zainuddin Z, et al. A review on non-syndromic tooth agenesis associated with PAX9 mutations[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2018, 54(1): 30-36.
- [12] Koskinen S, Keski-Filppula R, Alapulli H, et al. Familial oligodontia and regional odontodysplasia associated with a PAX9 initiation codon mutation[J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(11): 4107-4111.
- [13] Fournier BP, Bruneau MH, Toupenay S, et al. Patterns of dental agenesis highlight the nature of the causative mutated genes[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(12): 1306-1316.
- [14] Alappat S, Zhang ZY, Chen YP. Msx homeobox gene family and craniofacial development[J]. *Cell Res*, 2003, 13(6): 429-442.
- [15] Wang Y, Kong H, Mues G, et al. Msx1 mutations: how do they cause tooth agenesis[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(3): 311-316.
- [16] Zhang XX, Wong SW, Han D, et al. Simultaneous occurrence of an autosomal dominant inherited MSX1 mutation and an X-linked recessive inherited EDA mutation in one Chinese family with non-syndromic oligodontia[J]. *Chin J Dent Res*, 2015, 18(4): 229-234.
- [17] Liang J, von den Hoff J, Lange J, et al. MSX1 mutations and associated disease phenotypes: genotype-phenotype relations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(12): 1663-1670.
- [18] Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, et al. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry[J]. *J Dent Res*, 2008, 87(7): 617-623.
- [19] Yang Y, Zhu JX, Chiba YT, et al. Enamel defects of Axenfeld-Rieger syndrome and the role of PITX2 in its pathogenesis[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(8): 3654-3664.
- [20] Tran TQ, Kioussi C. Pitx genes in development and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(11): 4921-4938.

- [21] Arte S, Pöyhönen M, Myllymäki E, et al. Craniofacial and dental features of Axenfeld-Rieger syndrome patients with PITX2 mutations[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2023, 26(3): 320-330.
- [22] Lan R, Wu YQ, Dai QG, et al. Gene mutations and chromosomal abnormalities in syndromes with tooth agenesis[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(6): 2401-2408.
- [23] Sarkar T, Ranjan P, Kanathur S, et al. An *in vitro* and computational validation of a novel loss-of-functional mutation in PAX9 associated with nonsyndromic tooth agenesis[J]. *Mol Genet Genomics*, 2023, 298(1): 183-199.
- [24] Feng XY, Wu XS, Wang JS, et al. Homeobox protein MSX-1 inhibits expression of bone morphogenetic protein 2, bone morphogenetic protein 4, and lymphoid enhancer-binding factor 1 via Wnt/ β -catenin signaling to prevent differentiation of dental mesenchymal cells during the late bell stage[J]. *Eur J Oral Sci*, 2018, 126(1): 1-12.
- [25] Zheng JL, Yu M, Liu HC, et al. Novel MSX1 variants identified in families with nonsyndromic oligodontia[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 2.
- [26] Intarak N, Theerapanon T, Ittiwut C, et al. A novel PITX2 mutation in non-syndromic orodontal anomalies[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(4): 611-618.
- [27] 张亲, 林师仪, 张婷婷, 等. PITX2 突变导致非综合征型先天缺牙的遗传研究[J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(7): 628-631.
- Zhang Q, Lin SY, Zhang TT, et al. Genetic study of PITX2 mutation leading to non-syndromic tooth agenesis[J]. *J Oral Sci Res*, 2022, 38(7): 628-631.
- [28] Zhang F, Zhang LS, He L, et al. A PITX2 splice-site mutation in a family with Axenfeld-Rieger syndrome leads to decreased expression of nuclear PITX2 protein[J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(4): 1503-1511.
- [29] Fujimori S, Novak H, Weissenböck M, et al. Wnt/ β -catenin signaling in the dental mesenchyme regulates incisor development by regulating Bmp4[J]. *Dev Biol*, 2010, 348(1): 97-106.
- [30] Chen Y, Wang Z, Lin C, et al. Activated epithelial FGF8 signaling induces fused supernumerary incisors[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(4): 458-464.
- [31] Narwidina A, Miyazaki A, Iwata K, et al. Iroquois homeobox 3 regulates odontoblast proliferation and differentiation mediated by Wnt5a expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 650: 47-54.
- [32] Sun RQ, Li SY, Xia B, et al. Detection of novel variant and functional study in a Chinese family with nonsyndromic oligodontia[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(5): 2177-2187.
- [33] Nakatomi M, Wang XP, Key D, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis[J]. *Dev Biol*, 2010, 340(2): 438-449.
- [34] Intarak N, Tongchairati K, Termteerapornpimol K, et al. Tooth agenesis patterns and variants in PAX9: a systematic review[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2023, 59: 129-137.
- [35] Punj A, Yih J, Rogoff GS. Interdisciplinary management of nonsyndromic tooth agenesis in the digital age[J]. *J Am Dent Assoc*, 2021, 152(4): 318-328.
- [36] Tavajohi-Kermani H, Kapur R, Sciote JJ. Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2002, 122(1): 39-47.
- [37] Tsai CY, Liao JB, Lee YC, et al. HOXC8 mediates osteopontin expression in gastric cancer cells[J]. *J Cancer*, 2023, 14(13): 2552-2561.
- [38] Zheng MM, Wu LF, Xiao RY, et al. Integrated analysis of coexpression and a tumor-specific ceRNA network revealed a potential prognostic biomarker in breast cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(4): 949-964.
- [39] Picchi J, Trombi L, Spugnese L, et al. HOX and TALE signatures specify human stromal stem cell populations from different sources[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(4): 879-889.
- [40] Song WP, Jin LY, Zhu MD, et al. Clinical trials using dental stem cells: 2022 update[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(3): 31-51.
- [41] Yang HQ, Fan J, Cao YY, et al. Distal-less homeobox 5 promotes the osteo-/dentinogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla by activating histone demethylase KDM4B through a positive feedback mechanism[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 221-230.
- [42] Viale-Bouroncle S, Klingelhöffer C, Ettl T, et al. A protein kinase A (PKA)/ β -catenin pathway sustains

the BMP2/DLX3-induced osteogenic differentiation in dental follicle cells (DFCs)[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3): 598-605.

[43] Nagano R, Fujii S, Hasegawa K, et al. Wnt signaling promotes tooth germ development through YAP1-TGF-β signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 630: 64-70.

[44] Qu BB, Liu OS, Fang XD, et al. Distal-less homeobox 2 promotes the osteogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(1): 133-143.

[45] 周勇, 朱明会, 黄旭瑶, 等. 探讨 MSX1 基因缺失导致的牙发育异常的机制及可能的信号通路[J]. *临床口腔医学杂志*, 2021, 37(12): 716-719.
Zhou Y, Zhu MH, Huang XY, et al. To explore the mechanism and possible signal pathways of abnormal tooth development caused by MSX1 gene deletion[J]. *J Clin Stomatol*, 2021, 37(12): 716-719.

[46] Wang X, Liu W, Wang PY, et al. RNA interference of long noncoding RNA HOTAIR suppresses autophagy and promotes apoptosis and sensitivity to cisplatin in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(10): 930-937.

[47] Li BJ, Lv YJ, Zhang C, et al. lncRNA HOXA11-AS maintains the stemness of oral squamous cell carcinoma stem cells and reduces the radiosensitivity by targeting miR-518a-3p/PDK1[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(3): 216-225.

(本文编辑 吴爱华)

《数字引导式显微修复学》出版发行

书籍名称：数字引导式显微修复学

主编：于海洋

出版社：人民卫生出版社

出版时间：2023年12月

内容简介：本书共4个章节，主要包括：显微口腔历史、口腔显微器械、显微修复临床技术和显微修复工艺技术。内容涵盖了新兴的边缘学科，并介绍了国内外显微修复文献资源和相关知识。本书力求达到帮助和指导口腔医生在口腔临床工作中对于显微治疗方法的思考、选择和操作实施的目的，以呈现出一本代表我国显微修复领域较高水准的完整、规范和科学客观的高级参考书，进一步推动和促进显微修复事业的深入发展。

