

小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白家族在硬组织发育中的调控作用

徐思为 李蕙 刘磊

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创伤与整形外科 成都 610041

[摘要] 硬组织发育是生物机体发育过程中的重要组成部分，小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白家族在硬组织发育过程中发挥重要的调控作用，如：促进干细胞的成牙本质分化或成骨分化，调控成牙本质细胞或成骨细胞的基因表达等。编码小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白家族的基因发生突变可引起硬组织矿化异常，导致如低血磷性佝偻病、牙本质发育不全等多种疾病。近年来，学者们对该蛋白家族在硬组织发育中的调控作用开展了深入研究，揭示了该蛋白家族的主要分子调控机制，加深了对其作用及机制的认知。因此，本文对小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白家族在生物硬组织发育中的调控作用及其机制的研究进展进行总结和综述。

[关键词] 小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白家族；硬组织；生物矿化

[中图分类号] R394.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024057



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Role of the small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein family in regulating hard tissue development

Xu Siwei, Li Hui, Liu Lei

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

Supported by: Youth Science Fund Projects of National Natural Science Foundation of China (82100961)

Correspondence: Liu Lei, Email: drliulei@163.com

[Abstract] The development of hard tissue is a crucial aspect of organismic development. The small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein family plays a pivotal role in regulating hard tissue development, including promoting the differentiation of stem cells into odontoblasts or osteoblasts and regulating the gene expression of these cells. Research showed that mutations in the genes encoding this protein family can lead to abnormal mineralization of hard tissue, resulting in diseases such as hypophosphatemic rickets and dentinogenesis imperfecta. In recent years, scholars have conducted in-depth research on this protein family involved in hard tissue development. These studies have revealed the main molecular regulatory mechanism of the protein family and deepened our understanding of its role and mechanism. This review summarizes the role and the associated molecular regulatory mechanisms of the small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein family in regulating hard tissue development.

[Key words] small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein family; hard tissue; biomineralization

[收稿日期] 2023-12-04; **[修回日期]** 2024-03-15

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金 (82100961)

[作者简介] 徐思为, 医师, 硕士, Email: drxusiwei@foxmail.com

[通信作者] 刘磊, 教授, 博士, Email: drliulei@163.com

硬组织是指生物体内通过生物矿化而形成的组织，是介于无机物和有机物之间的特殊物质，主要包括牙齿和骨。硬组织在人体中扮演着重要的角色，对维持人体的正常生理功能和形态具有重要意义，其中牙齿具有咀嚼、辅助发音和保持

面部外形等重要作用，而骨具有支撑身体、保护内部器官和参与造血等重要作用。硬组织的发育是生物机体发育过程中的重要组成部分。明确硬组织发育的分子调控机制对探究牙本质发育不良、牙本质发育不全、低血磷性佝偻病、骨质疏松症、肿瘤相关性低磷性骨软化症等疾病的发病机制、早期筛查与诊疗策略的制定都具有重要的参考价值。小整联蛋白结合配体N端联结糖蛋白 (small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein, SIBLING) 家族是主要存在于骨和牙本质的细胞外基质中的一种非胶原蛋白，在硬组织的发育、矿化和稳态维持中发挥着重要作用^[1]，其编码基因发生突变或缺失会导致生物硬组织发育和矿化异常^[2-5]。研究^[6]发现：SIBLING蛋白家族的某些成员也存在于肾、乳腺、涎腺等软组织中，在软组织发育和修复、免疫调节、细胞信号传导等方面发挥调控作用，但总体来看，目前对其在软组织中的具体作用机制和功能的认识还不够系统，对该蛋白家族成员的研究主要集中在硬组织。随着基因编辑技术的飞速发展，近年来学者们对该蛋白家族在硬组织发育中的调控作用尤其是具体分子调控机制开展了大量研究，获得了丰富的研究成果，揭示了该蛋白家族的主要分子调控机制。有鉴于此，本文对SIBLING蛋白家族在硬组织发育中调控作用的研究进展作一系统性总结和综述。

1 SIBLING 蛋白家族的组成和结构

关于SIBLING蛋白家族的组成，存在不同的观念。近年来，多数学者^[7-8]认为SIBLING蛋白家族成员包括以下5个成员：牙本质涎磷蛋白 (dentin sialophosphoprotein, DSPP)、牙本质基质蛋白1 (dentin matrix protein 1, DMP1)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨涎蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 和基质细胞外磷酸糖蛋白 (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)。

SIBLING蛋白家族成员几乎没有基因序列同源性，但都具有以下特征：1) 均含有一段RGD序列 (精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸, Arg-Gly-Asp)，其通过与细胞表面整合素结合来促进细胞黏附和细胞信号传递^[7]；2) 编码基因均位于人染色体4q21和小鼠染色体5q上375 kb的区域；3) 编码基因均显示相似的外显子结构；4) 主要分布于牙本质和骨组织的细胞外基质中。所有家族成员都经历了

类似的翻译后修饰，如磷酸化和糖基化，其功能与翻译后修饰的程度密切相关。

此外，Rowe^[8]的研究发现：SIBLING蛋白家族成员均含有一段在各物种间高度保守的酸性丝氨酸、天冬氨酸富集序列 (acidic serine- and aspartate-rich motif, ASARM)，即ASARM肽。该序列通过与X连锁磷酸盐调节基因 (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X-chromosome, PHEX) 的编码蛋白 (即PHEX酶) 结合，调节成纤维细胞生长因子23 (fibroblast growth factor-23, FGF23) 水平进而参与调节矿化。不同家族成员降解后产生的ASARM肽对硬组织的矿化调控作用不同，MEPE和OPN降解后产生的ASARM肽抑制矿化，而DMP1和DSPP降解后产生的ASARM肽可能促进矿化。SIBLING蛋白家族的这些共同特征提示该家族在机体硬组织生长发育中起重要作用。

2 SIBLING 蛋白家族成员在硬组织发育中的调控作用

2.1 DSPP

DSPP主要分布于牙本质中，在骨组织、肺、肾、唾液腺等器官中也有少量分布，目前的研究^[9]表明其主要对牙发育发挥调控作用。研究^[10]表明，生长发育过程中缺乏DSPP将会导致牙本质发育不良 (dentin dysplasia, DD) 和牙本质发育不全 (dentinogenesis imperfecta, DGI) 等以牙本质形成异常为特征的牙体硬组织疾病。

DSPP需要被特定蛋白酶水解为牙本质磷蛋白 (dentin phosphoprotein, DPP) 和牙本质涎蛋白 (dentin sialoprotein, DSP) 后才能在生物体内发挥对硬组织矿化的调控作用。DPP含有丝氨酸和天冬氨酸形成的特殊氨基酸序列，是钙离子的高结合位点，此部位发挥诱导羟磷灰石晶体成核的作用。DPP与细胞外基质中的I型胶原结合后还可以调控羟磷灰石晶体的生长和成熟。陈栋等^[11]的研究证实：在体外条件下游离DPP抑制羟磷灰石晶体形成，但结合到人工支持物表面后低浓度时促进羟磷灰石晶体形成，高浓度时抑制晶体形成和生长，提示DPP对硬组织矿化发挥双重调控作用，其与I型胶原结合后形成一种新的三维结构，可更好地结合钙离子和磷酸盐进而促进羟磷灰石晶体形成；随矿化的进行高浓度DPP与生长的晶

体结合,抑制晶体形成进而影响晶体的大小、形状。DPP同样可作为信号分子,通过与整合素 $\alpha 5\beta 3$ 结合激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路上调牙发育相关基因表达和相关细胞分化:DPP的RGD序列磷酸化黏着斑激酶,磷酸化后的黏着斑激酶激活细胞外调节蛋白激酶,使其易位进入细胞核,激活转录因子Elk-1和下游基因的表达;或通过丝氨酸-天冬氨酸重复序列激活CaMKII-Smad1/5/8信号通路,促进细胞分化和细胞外基质矿化^[12]。近来有研究^[13]发现:DPP还可通过激活骨髓干细胞中的核转录因子- κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号通路,促进其成牙向分化。此外,还有研究^[14]发现:分泌DMP1和DSP但不分泌DPP的成牙本质细胞形成的牙本质不含牙本质小管,提示DPP在牙本质小管形成的复杂调控过程中发挥作用,但具体机制仍待进一步的研究。

DSP是DSPP裂解产生的另一种细胞外基质蛋白,含NH₂末端片段。DSP主要作为牙本质形成初始阶段的信号分子通过多个信号通路调控相关细胞分化和诱导矿化。一方面,DSP通过与整合素 $\beta 6$ 结合形成复合物,激活p-p38-pErk-Smad1/5/8信号通路正反馈上调DSPP表达并促进成牙本质细胞基因表达以及增殖和分化;另一方面,DSP通过与闭锁蛋白(occludin, OcIn)的胞外环2相互作用,激活OcIn-FAK信号通路调节细胞内的活性诱导牙源性干细胞或内源性骨髓干细胞的成牙向分化、迁移,并分泌细胞外基质为牙本质形成提供条件^[12]。

近年来,对DSPP的研究多集中在对其上游调控分子和信号调控通路的研究。DSPP的表达同样受多个信号通路的调控。Wang等^[15]发现:转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)表达下调后,Smad2/3信号通路的激活明显减弱,DSPP表达显著下调,并出现牙本质形成障碍和干细胞成牙向分化受抑制,提示DSPP对牙发育的作用受到TGF- $\beta 1$ -Smad2/3信号通路的调控。NF- κB 信号通路参与调节细胞生长、凋亡和分化等多种生物进程,Shan等^[16]发现:抑制NF- κB 通路可显著降低DSPP的表达水平,而激活NF- κB 通路后DSPP呈现出高水平表达,提示NF- κB 信号通路同样参与调控DSPP的表达,进而影响干细胞成牙向分化。既往研究表明Wnt蛋白和信号通路对牙发育至关重要,近来的研究^[17]提示,虽然DSPP不

直接参与激活Wnt信号通路,但DSPP的表达可能与Wnt信号通路的活性相关,共同参与调控牙本质形成。此外,研究^[18-20]发现:多种上游调控分子如周期蛋白2、消退素E1、转录因子B-box等,可以通过调控DSPP的表达影响干细胞成牙向分化。

过去认为DSPP特异性地表达于牙齿,主要在牙发育中发挥作用,但近年来的研究^[5,21-22]表明DSPP缺乏也可导致骨组织矿化异常,出现骨发育不良、骨质疏松等症状,提示DSPP在骨组织发育中同样发挥调控作用,但其具体机制仍需进一步的研究。

2.2 DMP1

DMP1最初从大鼠前牙中被分离出来,在牙本质中高表达,曾被认为是牙本质特异性蛋白,但随后发现其在骨组织中的表达水平远高于在牙本质的表达,在牙和骨组织的发育中均发挥重要调控作用^[23]。

全长DMP1不能促进羟磷灰石晶体成核,但其裂解产生57 kd的C端片段是DMP1发挥生物学功能的活性肽段,可以直接与钙离子结合促进羟磷灰石晶体成核,进而促进硬组织矿化^[23]。除直接促进晶体成核的作用外,DMP1也被认为是在牙发育各阶段调控成牙本质细胞分化、牙本质小管系统形成的重要调控分子^[7]。

近年来,对DMP1在硬组织发育中调控作用的研究多围绕其在常染色体隐性低血磷性佝偻病(autosomal recessive hypophosphatemic rickets, ARHR)发生发展中的作用展开。有研究发现:FGF23高表达会抑制成骨细胞分化,进而导致骨组织发育、矿化障碍。DMP1可以通过抑制FGF23在成骨细胞中的表达,促进其向骨细胞的分化和基因表达。具体来说,DMP1的C端片段通过ASARM肽与PHEX酶结合,通过RGD序列和整合素 $\alpha v\beta 3$ 结合,抑制骨细胞膜上成纤维细胞生长因子受体1的激活进而抑制Ca²⁺-CaN-NFAT信号通路的激活,降低FGF23的表达水平以促进成骨细胞正常分化和骨组织生物矿化^[24]。因此,DMP1基因功能丧失将增强FGF23转录水平,DMP1缺失导致硬组织发育、矿化障碍,FGF23高表达也会导致骨组织发育、矿化障碍并会引起血磷水平下降,进而引发以骨骼和牙齿矿化不良为主要临床表型的ARHR^[25]。基于对ARHR发病机制的研究,有学者提出可以通过补充外源性DMP1降低FGF23水平以改善肾性骨营养不良(renal osteodystrophy,

ROD)。ROD是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常见且严重的并发症之一,包括骨软化症、骨生成不良、骨质疏松症等。CKD患者早期即出现FGF23水平的升高,这是CKD患者常出现骨代谢异常,引起ROD的重要原因^[23]。Dussold等^[26]发现:通过敲入基因或药物补充DMP1的CKD小鼠FGF23水平降低,骨细胞凋亡减少,骨细胞网络保存良好,骨量和骨密度得以纠正,提示DMP1在改善ROD中具有潜在作用。

近年来,对DMP1的研究还集中于其对干细胞分化的调控作用。经糖基化修饰后的DMP1的N端片段被命名为DMP1-PG, Xue等^[27]发现:DMP1-PG通过BMP-Smad信号通路调控骨髓干细胞向长骨缺损区前移、成骨向分化,从而实现缺损处骨组织的再生和修复。DMP1-PG同样具有促进颅骨缺损修复的作用^[28]。这提示DMP1-PG在骨缺损的修复这一临床难题的解决中具有潜在价值。此外,研究提示DMP1对不同干细胞成骨分化的调控作用不完全相同。Zhang等^[29]研究了DMP1对骨髓干细胞成骨向分化的调控作用,发现DMP1是骨髓干细胞成骨向分化的抑制因子。而Merkel等^[30]的研究发现:DMP1与特定受体结合后被运输至牙周膜干细胞核内发挥促进该细胞成骨向分化的作用。Ahmad等^[31]的研究同样提示了DMP1促进牙周膜干细胞成骨向分化。

综上所述,DMP1通过直接促进晶体成核、调节FGF23表达、调控干细胞分化等方式发挥调控硬组织发育的作用,DMP1的缺乏可能导致硬组织的发育异常,进而导致ARHR等严重硬组织疾病。

2.3 OPN

OPN是一种高度磷酸化的糖蛋白,在人体多种组织中表达,在骨组织中由成骨细胞和破骨细胞合成、分泌^[32]。

OPN在调控骨组织矿化上具有3个主要功能:调节破骨细胞功能、介导骨细胞黏附和调节基质矿化^[32]。在硬组织吸收过程中,OPN识别膜受体整合素 $\alpha v \beta 3$,通过激活PI3K/PKC α -PKC δ 信号通路促进前体细胞向破骨细胞分化、前移,通过PI3K/PKC α -PKC δ /RhoA1-Rac1信号通路,促进成熟破骨细胞迁移并发挥骨吸收功能。此外,OPN还可以通过磷脂酶C γ 激活PKC α /RhoA1-Rac1信号通路调控破骨细胞的黏附和扩散,同时被激活的磷脂酶C γ 释放钙离子,增加细胞质内钙浓度,通过钙信号转导介导活化T-细胞核因子1去磷酸化并转运

至细胞核内,发挥转录调控作用延长破骨细胞寿命^[33]。在硬组织形成过程中,OPN通过聚集在矿化基质中增加骨细胞之间、成骨细胞与破骨细胞之间的黏附^[33]。此外,OPN可与含碳酸钙的羟磷灰石紧密结合,形成物理屏障抑制硬组织中的晶体形成^[32]。

综上所述,OPN在抑制骨组织过度矿化上具有重要意义,OPN异常表达与异位钙化、骨质疏松症的发生有密切关系^[33-34]。

有研究发现:OPN在骨组织细胞外基质中胶原形成中也发挥重要作用。骨骼中有机成分的大部分为胶原,Depalle等^[35]发现:OPN基因敲除小鼠骨细胞外基质中胶原纤维水平明显降低、胶原纤维结构严重紊乱、矿物质含量降低,提示OPN在矿化前胶原纤维的形成过程中发挥重要作用,OPN缺乏所致的胶原纤维含量和结构异常可能导致骨组织生长发育异常。

OPN在牙发育中也有一定的调控作用。Foster等^[36]通过对OPN基因敲除小鼠的研究发现:OPN表达量的下降促进细胞牙骨质的形成,增加了牙本质、牙骨质和牙槽骨的矿物密度,抑制牙髓和牙周膜的形成,但对无细胞牙骨质的形成没有影响,提示OPN在调节牙周组织矿化方面具有重要作用,作用位点可能是细胞牙骨质和牙周膜-骨的交界处。以上研究结果提示OPN在调控牙和骨组织正常发育中均具有重要作用。

2.4 BSP

BSP主要分布于骨、牙骨质和牙本质等硬组织中,由成骨细胞、破骨细胞等骨相关细胞合成,与OPN一样呈现出高度磷酸化^[37]。

BSP是成骨分化的标志物之一,在骨和牙骨质形成过程中BSP具有启动羟磷灰石晶体形成的能力,且与细胞外基质中I型胶原的形成密切相关^[7,38]。但研究发现:BSP可促进破骨细胞分化、附着,提示BSP在骨吸收中同样发挥重要作用。与SIBLING蛋白家族其他成员相似,BSP可以通过RGD序列结合细胞膜表面膜受体整合素 $\alpha v \beta 3$,从而调控细胞分化、迁移、跨膜信号传导等一系列生物学过程。骨吸收是由一个包括激素、趋化因子、细胞因子等参与的复杂分子网络控制。在骨吸收过程中,NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL)是连接骨骼系统和上述免疫系统的关键分子^[39]。而BSP可以促使破骨细胞生成活化T细胞

核因子-2,并与破骨细胞表面的整合素 $\alpha\beta3$ 和RANKL结合,通过激活受体核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-kappa B, RANK)下游的信号通路,增强RANKL促进破骨细胞分化能力;与破骨细胞表面RANK结合,促进破骨细胞黏附、分化并发挥骨吸收作用^[40]。当BSP通过RANKL诱导破骨细胞活化后,细胞内钙离子水平升高,激活CaN-NFAT信号通路维持成骨细胞与破骨细胞间的活性平衡^[40]。因此,BSP在硬组织的形成、吸收和改建中均具有重要作用。

近年来的研究同样提示BSP在牙和骨组织发育中具有双向调节作用。Chen等^[41]发现:分离提纯的BSP具有诱导成骨细胞分化,促进新骨沉积的作用。Vijaykumar等^[42]证实:在牙根发育过程中,缺乏BSP导致牙根部无细胞牙骨质的形成减少,牙骨质矿化不良。Hoz等^[43]发现:BSP缺乏小鼠出现牙槽骨破坏、牙周膜纤维排列紊乱等牙周炎症状。但Maalouf等^[44]发现:敲除BSP基因之后导致骨形成减少的同时骨吸收也减少。此外,Mo等^[45]发现:骨质疏松患者体内BSP表达水平明显上调。Cirano等^[46]发现:侵袭性牙周炎患者同样会出现体内BSP表达水平的明显上调。以上研究结果证实:BSP表达水平过低或过高均会引起硬组织病变。

2.5 MEPE

MEPE是SIBLING蛋白家族中最后一个被发现的成员,在成骨细胞和骨细胞中高表达,在成釉细胞、成牙本质细胞和牙髓组织中也有表达^[6,47]。

MEPE对硬组织的发育同样具有双向调控作用,因为其不同结构域对硬组织矿化的调节作用不同。MEPE的一个重要结构域——ASARM肽可直接与羟磷灰石晶体结合抑制矿化,但经翻译后磷酸化修饰是其发挥抑制矿化功能的必要条件^[47]。Christensen等^[48]的研究发现:分泌型激酶Fam20C是对ASARM肽进行磷酸化修饰的主要激酶,在硬组织中Fam20C与MEPE共表达,使MEPE的ASARM肽结构域上的9个丝氨酸残基磷酸化。MEPE的另一个结构域AC-100具有促进矿化的作用。AC-100含有RGD序列,可通过与细胞膜表面整合素受体结合,激活下游信号分子黏着斑激酶和胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK),促进干细胞增殖、分化,并促进钙化点形成^[47]。

研究提示MEPE异常表达与多种疾病的发生有

关。肿瘤相关性低磷性骨软化症和X-连锁低血磷性佝偻病的发生与MEPE的表达异常升高有关,患者由于PHEX编码基因突变,导致防止MEPE被水解为ASARM肽的PHEX蛋白表达量降低,MEPE失去保护大量降解为ASARM肽,导致硬组织矿化受抑制,进而出现佝偻病牙齿和骨骼表型^[49]。还有研究^[50]发现:MEPE的ASARM肽段区域发生突变与耳硬化症的发生有关。

此外,Gullard等^[51]发现:MEPE基因敲除小鼠前牙本质和釉质厚度增加,其他SIBLING蛋白家族成员表达量降低,提示MEPE在牙的发育中同样发挥重要调控作用。

3 SIBLING 蛋白家族成员间的相互作用

研究表明,在调控硬组织发育过程中SIBLING蛋白家族成员之间存在相互作用。

DSPP是牙本质的主要成分之一,对牙齿的形成和矿化至关重要。DMP1则在骨和牙齿中都有表达,对骨和牙齿的矿化有促进作用。多项研究^[52-54]证实:当干细胞成牙向分化、牙本质矿化上调时,DSPP和DMP1表达同时增强,提示DSPP和DMP1在牙本质形成过程中有协同作用,共同促进牙本质的矿化。

OPN可以通过与DMP1的相互作用,调节成牙本质细胞的分化过程。Saito等^[55]的研究证实:DMP1与OPN均为调节成牙本质细胞分化的底物和信号分子,在OPN缺乏的情况下机体会通过上调DMP1表达补偿OPN对成牙本质细胞分化的调节作用,但二者之间相互作用的机制尚不清楚。

以上研究证实:SIBLING蛋白家族成员之间在调控硬组织发育中的确存在相互作用,但其相互作用的具体分子机制以及除上述DSPP、DMP1、OPN外的SIBLING蛋白家族其他成员间的相互作用仍待进一步的研究。

4 总结与展望

对于SIBLING蛋白家族的研究均提示该蛋白家族成员在生物硬组织的发育调控中发挥着重要的作用,并揭示了其主要分子作用机制。具体来说,SIBLING蛋白家族成员主要通过以下3种方式调控硬组织发育:1)作为信号分子,通过信号传导通路调控干细胞的成牙向或成骨向分化和成牙

或成骨相关细胞的基因表达；2）与细胞表面受体结合，以促进成牙或成骨相关细胞之间的黏附和迁移；3）与钙离子和其他矿化相关分子相互作用，调控细胞外基质胶原纤维矿化和晶体生长。然而，迄今仍有许多细节性问题有待进一步的研究和解决，如：消退素E1、转录因子B-box等上游分子调控DSPP的具体机制、糖基化修饰DMP1的N端片段调控颅骨缺损修复的信号通路、DMP1对骨髓干细胞和牙周膜干细胞成骨分化的调控网络、MEPE对破骨细胞分化和功能的影响、DMP1与OPN在成牙本质细胞分化调节中相互作用的信号传导通路等。随着进一步的研究，相信这些问题将逐步被解决，人们对SIBLING蛋白家族在生物硬组织发育中的调控作用及机制将被全面揭示，为该蛋白家族编码基因缺陷所致疾病的临床诊疗提供新思路。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] 侯超, 李纾. 小整联蛋白结合配体N-连接糖蛋白家族成员在牙发育中的作用[J]. 国际口腔医学杂志, 2011, 38(4): 412-415.
Hou C, Li S. Role of small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein family in tooth development [J]. *Int J Stomatol*, 2011, 38(4): 412-415.
- [2] Li H, Jing Y, Zhang R, et al. Hypophosphatemic rickets accelerate chondrogenesis and cell trans-differentiation from TMJ chondrocytes into bone cells via a sharp increase in β -catenin[J]. *Bone*, 2020, 131: 115151.
- [3] Ni XL, Li X, Zhang Q, et al. Clinical characteristics and bone features of autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 1 in three Chinese families: report of five Chinese cases and review of the literature[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(6): 636-648.
- [4] Liang T, Zhang H, Xu Q, et al. Mutant dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta [J]. *J Dent Res*, 2019, 98(8): 912-919.
- [5] Liu QL, Ma N, Zhu QL, et al. Dentin sialophosphoprotein deletion leads to femoral head cartilage attenuation and subchondral bone ill-mineralization [J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(10): 703-718.
- [6] Vancea A, Serban O, Fodor D. Relationship between osteopontin and bone mineral density[J]. *Acta Endocrinol*, 2021, 17(4): 509-516.
- [7] Nikoloudaki G. Functions of matricellular proteins in dental tissues and their emerging roles in orofacial tissue development, maintenance, and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6626.
- [8] Rowe PS. The chicken or the egg: PHEX, FGF23 and SIBLINGs unscrambled[J]. *Cell Biochem Funct*, 2012, 30(5): 355-375.
- [9] Ritchie H. The functional significance of dentin sialoprotein-phosphoprotein and dentin sialoprotein[J]. *Int J Oral Sci*, 2018, 10(4): 31.
- [10] Shi C, Ma N, Zhang W, et al. Haploinsufficiency of *Dspp* gene causes dentin dysplasia type II in mice [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 593626.
- [11] 陈栋, 王莹莹, 李晓聪, 等. 牙本质涎磷蛋白、I型胶原蛋白在 *vps4b* 基因敲除鼠磨牙牙胚发育中的时空表达[J]. 华西口腔医学杂志, 2019, 37(3): 248-252.
Chen D, Wang YY, Li XC, et al. Spatio-temporal expression of dentin sialophosphoprotein and collagen I during molar tooth germ development in *vps4b* knockout mouse[J]. *West China J Stomatol*, 2019, 37(3): 248-252.
- [12] Liu MM, Li WT, Xia XM, et al. Dentine sialophosphoprotein signal in dentineogenesis and dentine regeneration[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 42: 43-62.
- [13] Chen YH, Pethö A, Ganapathy A, et al. DPP promotes odontogenic differentiation of DPSCs through NF- κ B signaling[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22076.
- [14] Korkmaz Y, Imhof T, Kämmerer PW, et al. The colocalizations of pulp neural stem cells markers with dentin matrix protein-1, dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein in human denticle (pulp stone) lining cells[J]. *Anat Anz Off Organ Anat Gesell*, 2022, 239: 151815.
- [15] Wang J, McVicar A, Chen YL, et al. *Atp6i* deficient mouse model uncovers transforming growth factor- β 1/Smad2/3 as a key signaling pathway regulating odontoblast differentiation and tooth root formation [J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 35.
- [16] Shan PF, Wang XL, Zhang YY, et al. P75 neurotrophin receptor positively regulates the odontogenic/osteogenic differentiation of ectomesenchymal

- stem cells via nuclear factor kappa-B signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 11201-11213.
- [17] Li Y, Wu MY, Xing XY, et al. Effect of Wnt10a/ β -catenin signaling pathway on promoting the repair of different types of dentin-pulp injury[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(7): 486-504.
- [18] Ma HZ, Sheng XY, Chen WT, et al. PER2 regulates odontoblastic differentiation of dental papilla cells *in vitro* via intracellular ATP content and reactive oxygen species levels[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16489.
- [19] Chen J, Xu HX, Xia K, et al. Resolvin E1 accelerates pulp repair by regulating inflammation and stimulating dentin regeneration in dental pulp stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 75.
- [20] Ihn HJ, Kim JA, Lim J, et al. Bobby sox homolog regulates tooth root formation through modulation of dentin sialophosphoprotein[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 480-488.
- [21] Figueredo CA, Abdelhay N, Ganatra S, et al. The role of dentin sialophosphoprotein (DSPP) in craniofacial development[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2022, 12(5): 673-678.
- [22] Ye JP, Wang Y, Zhu QL, et al. Primary observation of the role of posttranslational modification of dentin sialophosphoprotein (DSPP) on postnatal development of mandibular condyle in mice[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 125: 105086.
- [23] Martin A, Kentrup D. The role of DMP1 in CKD-MBD[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(5): 500-509.
- [24] Martin A. Bone and heart health in chronic kidney disease: role of dentin matrix protein 1[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(4): 297-303.
- [25] Bastida G, Ramírez F, Exeni G, et al. First report in Argentina of a pathogenic DMP1 variant associated with autosomal recessive hypophosphatemic rickets [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2023, 121(2): e202202682.
- [26] Dussold C, Gerber C, White S, et al. DMP1 prevents osteocyte alterations, FGF23 elevation and left ventricular hypertrophy in mice with chronic kidney disease[J]. *Bone Res*, 2019, 7: 12.
- [27] Xue H, Niu PP, Liu Y, et al. Glycosylation of DMP1 promotes bone reconstruction in long bone defects [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 1125-1130.
- [28] Liu Y, Niu PP, Zhou MQ, et al. The role of proteoglycan form of DMP1 in cranial repair[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 43.
- [29] Zhang SF, Wan HX, Wang P, et al. Extracellular matrix protein DMP1 suppresses osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(4): 968-973.
- [30] Merkel A, Chen YH, George A. Endocytic trafficking of DMP1 and GRP78 complex facilitates osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1175.
- [31] Ahmad AR, Kaewpungsup P, Khorattanakulchai N, et al. Recombinant human dentin matrix protein 1 (hDMP1) expressed in *Nicotiana benthamiana* potentially induces osteogenic differentiation[J]. *Plants (Basel)*, 2019, 8(12): 566.
- [32] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24.
- [33] Si JY, Wang CW, Zhang DH, et al. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919159.
- [34] Bai RJ, Li YS, Zhang FJ. Osteopontin, a bridge links osteoarthritis and osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1012508.
- [35] Depalle B, McGilvery CM, Nobakhti S, et al. Osteopontin regulates type I collagen fibril formation in bone tissue[J]. *Acta Biomater*, 2021, 120: 194-202.
- [36] Foster BL, Ao M, Salmon CR, et al. Osteopontin regulates dentin and alveolar bone development and mineralization[J]. *Bone*, 2018, 107: 196-207.
- [37] Dab S, Abdelhay N, Figueredo CA, et al. Characterization of SIBLING proteins in the mineralized tissues[J]. *Dent J (Basel)*, 2022, 10(8): 144.
- [38] Kriegel A, Schlosser C, Habeck T, et al. Bone sialoprotein immobilized in collagen type I enhances bone regeneration *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Bioprint*, 2022, 8(3): 591.
- [39] Honma M, Ikebuchi Y, Suzuki H. RANKL as a key figure in bridging between the bone and immune system: its physiological functions and potential as a pharmacological target[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 218: 107682.

- [40] Son A, Kang N, Kang JY, et al. TRPM3/TRPV4 regulates Ca^{2+} -mediated RANKL/NFATc1 expression in osteoblasts[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(4): 207-218.
- [41] Chen ZY, Cheng ZX, Tang ZC, et al. Interleukin-13 reduces bone erosion in rheumatoid arthritis by up-regulating osteoprotegerin expression in fibroblast-like synoviocytes: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(11): 2151-2161.
- [42] Vijaykumar A, Dyrkacz P, Vidovic-Zdrilic I, et al. Expression of BSP-GFPtpz transgene during osteogenesis and reparative dentinogenesis[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(1): 89-97.
- [43] Hoz L, López S, Zeichner-David M, et al. Regeneration of rat periodontium by cementum protein 1-derived peptide[J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(6): 1223-1232.
- [44] Maalouf M, Çinar H, Boulefour W, et al. Deletion of osteopontin or bone sialoprotein induces opposite bone responses to mechanical stimulation in mice [J]. *Bone Rep*, 2022, 17: 101621.
- [45] Mo L, Ma C, Wang ZZ, et al. Integrated bioinformatic analysis of the shared molecular mechanisms between osteoporosis and atherosclerosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 950030.
- [46] Cirano FR, Pimentel SP, Ribeiro FV, et al. Impact of history of periodontitis on gene expression of bone-related factors in young patients[J]. *Braz Oral Res*, 2020, 34: e014.
- [47] Staines KA, MacRae VE, Farquharson C. The importance of the SIBLING family of proteins on skeletal mineralisation and bone remodelling[J]. *J Endocrinol*, 2012, 214(3): 241-255.
- [48] Christensen B, Schytte GN, Scavenius C, et al. FAM20C-mediated phosphorylation of MEPE and its acidic serine- and aspartate-rich motif[J]. *JBMR Plus*, 2020, 4(8): e10378.
- [49] Ozsen A, Furman A, Guran T, et al. Fibroblast growth factor-23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein levels in healthy children and pregnant and puerperal women[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(5): 302-310.
- [50] Schrauwen I, Valgaeren H, Tomas-Roca L, et al. Variants affecting diverse domains of MEPE are associated with two distinct bone disorders, a craniofacial bone defect and otosclerosis[J]. *Genet Med*, 2019, 21(5): 1199-1208.
- [51] Gullard A, Gluhak-Heinrich J, Papagerakis S, et al. MEPE localization in the craniofacial complex and function in tooth dentin formation[J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(4): 224-236.
- [52] Li XF, Wang L, Su Q, et al. Potential roles of bone morphogenetic protein 9 in the odontogenic differentiation of dental pulp cells[J]. *J Endod*, 2021, 47(3): 436-443.
- [53] Yao B, Cheng XG, Mei XH, et al. Profiling long noncoding RNA alterations during the stromal cell-derived factor-1 α -induced odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 137: 105393.
- [54] Liu ZN, Lin YX, Fang XL, et al. Epigallocatechin-3-gallate promotes osteo-/odontogenic differentiation of stem cells from the apical papilla through activating the BMP-smad signaling pathway[J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1580.
- [55] Saito K, Nakatomi M, Ohshima H. Dentin matrix protein 1 compensates for lack of osteopontin in regulating odontoblastlike cell differentiation after tooth injury in mice[J]. *J Endod*, 2020, 46(1): 89-96.

(本文编辑 王姝)