

牙周特异性蛋白在牙周组织再生中作用的研究进展*

李春望¹ 袁 梦¹ 王雅雯¹ 李 毅^{1**} 石光环^{2**}

¹吉林大学口腔医院, 长春 130022; ²吉林大学第一医院乐群院区, 长春 130031

[摘要] 牙周组织作为人体高度分化的软硬组织复合体, 在维持牙齿生理功能方面发挥着不可替代的作用。牙周组织中许多蛋白维持其正常生理功能, 其中部分特异性蛋白在牙周组织的发育、稳态维持及改建过程中起着关键的调控作用。本文系统综述了这些特异性蛋白的最新研究进展, 旨在为牙周病的靶向治疗和牙周组织再生修复提供坚实的理论基础和实践指导。

[关键词] 牙周组织; 牙周组织再生; 特异性蛋白; 牙周疾病; 牙周治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.021

Functional mechanisms of periodontium specific proteins in periodontal tissue regeneration

Li Chunwang¹, Yuan Meng¹, Wang Yawen¹, Li Yi^{1**}, Shi Guanghuan^{2**}

¹Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130022; ²Lequn Hospital, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130031

** Corresponding author: Li Yi, email: lyi99@jlu.edu.cn; Shi Guanghuan, email: 82829828@qq.com

[Abstract] Periodontal tissue comprises a complex arrangement of soft and hard tissues essential for the physiological function of teeth. Numerous proteins in periodontal tissue are essential for maintaining its normal physiological function, while certain specific proteins are crucial for the homeostatic equilibrium and the development and remodeling of periodontal tissue. The identification of these particular proteins establishes a solid theoretical and practical foundation for addressing periodontal tissue diseases in the elderly and for the regeneration of periodontal tissue. This article examines the current research status of these specific proteins.

[Key words] Periodontium; Regeneration of periodontal tissue; Specific proteins; Periodontal diseases; Periodontal therapy

牙周组织是人体高度特异的软硬组织复合体, 是维持牙齿生理功能的重要结构, 包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质^[1]。牙周组织中的特异性蛋白在牙周组织发育, 维持牙周组织生理性改建与功能中具有重要意义, 与牙周病的治疗密切相关。本文拟就牙周组织的构成和各组织中的特异性蛋白在牙周组织形成以及促进牙周组织再生过程中的作用进行综述。

1 牙周组织的构成

1.1 牙骨质

牙骨质是覆盖在牙齿根部的矿化组织, 是由钙化的 Sharpey 胶原纤维、胶原蛋白、糖胺聚糖、蛋白聚糖和无机羟基磷灰石组成的细胞外基质。牙骨质通过牙周膜的胶原纤维将牙齿附着在牙槽骨上, 按其结构分为: 中间牙骨质, 无细胞牙骨质和细胞牙骨质, 主要功能是充当牙周膜 Sharpey 纤维附着的解剖结构部位^[2]。骨质质的组成与骨骼和牙本质一样, 主要有有机成分是胶原蛋白^[3]。其中 I 型胶原蛋白为主, 占比达 90%, 它在生物矿化中起结构支撑作用, 为羟基磷灰石提供成核位点, 最终形成纤维内磷灰石晶体^[4]。此外, 牙骨质中还含有少量覆盖胶原原纤维的 III 型胶原蛋白, 以及

羧化和硫酸化的糖胺聚糖^[5]。

1.2 牙周膜

牙周膜 (Periodontal ligament, PDL) 是介于牙齿根部和牙槽窝内壁之间的软结缔组织, 其一侧牢固地锚定在牙齿的牙骨质上, 另一侧则固定在颌骨的牙槽骨上, 充当缓冲, 以保护牙齿和牙槽骨免受与咀嚼相关的高作用力造成的损坏。此外, PDL 与牙龈一起形成了对来自口腔的病原体的保护屏障^[6]。快速重塑是 PDL 的独特特征, 其原因是牙周膜基质蛋白具有极高的更新和重塑率, 远高于牙龈、皮肤和骨骼, 该特性与牙周组织的适应性有关^[7]。人牙周膜细胞 (Human periodontal ligament cells, hPDLs) 是 PDL 的主要细胞成分, 在伤口愈合过程中可以分化成牙骨质成形细胞、成骨细胞和牙龈成纤维细胞。PDL 中存在多种间充质干细胞, 通过增殖和分化在伤口愈合和牙周组织再生中具有重要作用^[8-9]。hPDLs 具有干细胞的特性, 可以多向分化, 这一特殊性决定了 hPDLs 是一种具有再生牙周附着结构能力的细胞, 是目前牙周组织工程的种子细胞, 同时需要骨组织支架及生长因子辅助其发挥再生能力^[10]。

收稿日期: 2025-01-07 修回日期: 2025-02-24 录用日期: 2025-02-24

* 吉林省财政厅医疗卫生人才建设项目 (jcsz2023481-1)

** 通信作者: 李 毅, 电子邮箱 lyi99@jlu.edu.cn; 石光环, 电子邮箱 82829828@qq.com

1.3 牙龈

牙龈是粉红色的角质化黏膜,环绕并保护牙齿,是一种特殊的上皮组织,通过称为交界上皮细胞的特殊细胞包围牙齿。这种交界上皮位于牙龈沟的底部,是机械创伤和微生物损伤的屏障。牙龈上皮在牙周组织感染性炎症的先天免疫反应中起着至关重要的作用。除了保护功能,牙龈还负责口腔中的感觉和微量营养素的吸收^[11]。

2 牙周组织中的特异性蛋白及对牙周组织再生的作用

2.1 牙骨质特异性蛋白

不同的矿化组织包含任何其他组织中不存在的特定分子,这些分子即被视为这些组织的标志物,随着检测技术敏感性的提高,虽然这些分子也在其他组织中表达,但浓度要低得多,因此仍然被视为该组织的特异性标志物^[12]。牙骨质特异性蛋白是部分从牙骨质中分离提取出来的蛋白,包括牙骨质来源生长因子、牙骨质附着蛋白以及牙骨质蛋白1。

2.1.1 牙骨质来源生长因子 1987年的研究发现了人牙齿有丝分裂活性可能更集中存在于与牙骨质比较邻近的牙本质^[13]。1991年,通过对牛牙的研究,分离提取出牙骨质与其他钙化组织类似的成分,包含有丝分裂因子,并首次命名为牙骨质来源生长因子(Cementum derived growth factor, CGF)。CGF可能通过促进邻近结构中的祖细胞向牙本质基质迁移和生长,并参与了祖细胞向成牙骨质细胞的分化过程,进而参与牙骨质的形成^[14]。CGF在牙骨质的矿化基质中被分离出来,有研究使用静止的人牙龈成纤维细胞作为靶细胞,分别用CGF处理,以及用CGF加表皮生长因子和其他生长因子处理,比较后发现,CGF的刺激模式与其他生长因子不同,CGF不依赖于受体酪氨酸磷酸化的信号传递机制,可能是调节牙骨质和邻近结缔组织形成和再生的重要路径^[15]。

2.1.2 牙骨质附着蛋白 牙骨质附着蛋白(Cementum attachment protein, CAP)是一种常见的牙骨质标志蛋白^[16]。CAP单克隆抗体染色显示CAP仅定位于牙骨质,表明CAP可能是唯一表达于牙骨质中的胶原性附着蛋白^[17]。有研究发现,人外周性骨化纤维瘤的基质细胞中也有CAP的表达,推测为病变中存在的细胞,可能是未定型的、未分化的前体细胞,倾向于定型到牙骨质母细胞谱系从而表达CAP^[18]。CAP可以选择性地促进牙周组织中具有成骨表型细胞的黏附及增殖,例如hP-DLSCs、人牙囊细胞(Human dental follicle cells, hDFCs)、人牙龈成纤维细胞(Human gingival fibroblasts, HGFs),但对这些细胞的伸展并无显著影响^[19]。CAP是新生牙骨质及牙周再生的趋化因子,并参与牙周新附着的形成。

2.1.3 牙骨质蛋白1 牙骨质蛋白1(Cementum

protein 1, CEMP1)是从成牙骨质细胞瘤中克隆出的一种新的牙骨质蛋白亚型CP-23^[20]。是一种不含信号肽的碱性蛋白,相对分子质量为26 000。其氨基酸序列表明它可能是一种核蛋白,但不含DNA结合模体^[21]。成牙骨质细胞瘤来源的细胞和hP-DLSCs均可表达CEMP1,但在成骨细胞和HGF中没有CEMP1表达^[22]。CEMP1可以在体外促进HGF的成骨细胞和(或)牙骨质母细胞分化,诱导矿化结节形成和钙沉积,证实人重组CEMP1可促进羟基磷灰石有序晶体的形成,促进牙骨质形成^[23]。人重组CEMP1可影响羟基磷灰石晶体成核和生长,增加人重组CEMP1的浓度,可在体外促进羟基磷灰石有序晶体的形成^[24]。牙骨质蛋白1衍生肽4(Cementum protein 1-derived peptide 4, CEMP1-p4)通过激活 β -连环蛋白信号,作用在人口腔黏膜干细胞(Human oral mucosa stem cells, HOMSCs),促使其成骨分化^[25]。大鼠开窗模型证明了合成肽牙骨质蛋白1衍生肽1(Cementum protein 1-derived peptide 1, CEMP1-p1)促进牙周再生^[21]。经CEMP1转染的HGF表达CAP的mRNA,提示CEMP1促进矿化及牙骨质形成的机制与促进CAP的表达有关。

2.2 PDL特异性蛋白

牙周膜相关蛋白-1(Periodontal ligament associated protein-1, PLAP-1)是富含亮氨酸的重复蛋白聚糖家族的成员,是牙周组织稳态的关键调节因子,负责调节PDL分化和矿化,以确保牙周膜不骨化并维持牙齿支撑系统的稳态^[26]。PLAP-1的mRNA在PDL中呈特异性和显性表达,其过表达可能通过与骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)受体结合来抑制BMP的作用,从而抑制了PDL分化和矿化,表明PLAP-1构成了BMP-2负反馈机制的一部分^[27]。PLAP-1通过抑制Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号传导在牙周炎病变中具有防御作用,从而有助于牙周炎的治疗^[28]。

根据组织学观察和显微计算机断层扫描(Computed tomography, CT)检查,PLAP-1抑制大鼠牙周缺损修复,新骨的形成和矿化能力不太突出。PLAP-1降低了成骨细胞标志物(主要包括ALP、BSP、Runx2、Osx)和骨钙素(Osteocalcin, OC)标志物的表达水平,抑制了大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化并促进了破骨细胞的活化。促进破骨细胞生成和减少成骨细胞分化,从而抑制修复作用,因此,抑制PLAP-1有利于牙周骨形成和再生,可对骨重建产生积极影响^[29]。

2.3 牙龈特异性蛋白

分泌钙结合磷酸蛋白脯氨酸-谷氨酰胺富集1(Secretory calcium-binding phosphoprotein proline-glutamine rich 1, SCPPPQ1)作为专门的基底层蛋白介导上皮细胞与牙齿的黏附,与阿米洛丁、牙源

性成釉细胞相关蛋白共同参与构建细胞外基质, 具有将上皮细胞附着在矿化表面的独特能力^[30]。SCPPPQ1 是分子量为 9 kDa 的小蛋白, 富含疏水的氨基酸残基, 对牙龈卟啉单胞菌降解具有明显的抵抗力^[31]。可用于维持健康的牙龈封闭并防止细菌的全身传播^[32]。在体外通过实时蛋白质吸附分析、流体剪切装置和伤口愈合测定模型系统, 将 SCPPPQ1 和基质蛋白 LAM332 组装成具有高亲和力吸附羟基磷灰石的蛋白质复合物, 可增强细胞附着和迁移能力, 表明它能够增强牙龈界面的伤口愈合能力。并提出 SCPPPQ1 / LAM332 复合物可用于开发治疗牙龈损伤的药物, 以限制细菌病原体的细胞外基质降解并保持交界上皮的完整性^[33]。

3 展望

现有研究展示了牙周组织中的特异性蛋白在牙周再生方面的不同潜力, 但在细胞和分子水平对于其特性和功能的认识, 以及作用机制方面有待深入研究。未来仍需要大量的生物学、临床研究和进一步的改性研究来推动牙周病研究和治疗创新。

参考文献

- [1] Lin C, Yang Y S, Ma H, et al. Engineering a targeted and safe bone anabolic gene therapy to treat osteoporosis in alveolar bone loss[J]. *Mol Ther*, 2024,32(9):3080–3100.
- [2] Huang X, Deng Y, Xiao J, et al. Genetically engineered M2-like macrophage-derived exosomes for *P. gingivalis*-suppressed cementum regeneration: From mechanism to therapy[J]. *Bioact Mater*, 2024,32:473–487.
- [3] Schminke B, Kauffmann P, Brockmeyer P, et al. The proteomes of oral cells change during co-cultivation with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens*[J]. *Biomedicines*, 2023,11(3):700.
- [4] Luo X, Niu J, Su G, et al. Research progress of biomimetic materials in oral medicine[J]. *J Biol Eng*, 2023,17(1):72.
- [5] Miguez P A, Bash E, Musskopf M L, et al. Control of tissue homeostasis by the extracellular matrix: synthetic heparan sulfate as a promising therapeutic for periodontal health and bone regeneration [J]. *Periodontol* 2000, 2024,94(1):510–531.
- [6] Fraser D, Benoit D. Dual peptide-functionalized hydrogels differentially control periodontal cell function and promote tissue regeneration [J]. *Biomater Adv*, 2022, 141:213093.
- [7] Shaikh M S, Shahzad Z, Tash E A, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: current literature and role in periodontal regeneration[J]. *Cells*, 2022,11(7):1168.
- [8] Abdallah A T, Konermann A. Unraveling divergent transcriptomic profiles: a comparative single-cell RNA sequencing study of epithelium, gingiva, and periodontal ligament tissues[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(11):5617.
- [9] Wen S, Zheng X, Yin W, et al. Dental stem cell dynamics in periodontal ligament regeneration: from mechanism to application [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):389.
- [10] Nakamura T, Yamashita M, Ikegami K, et al. Autophagy facilitates type I collagen synthesis in periodontal ligament cells[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):1291.
- [11] Cores Ziskoven P, Nogueira A, Eick S, et al. Apelin counteracts the effects of *Fusobacterium nucleatum* on the migration of periodontal ligament cells in vitro[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(19):10729.
- [12] Sun W, Yang T, Wang C, et al. Mitochondrial ROS participates in *Porphyromonas gingivalis*-induced pyroptosis in cementoblasts[J]. *Heliyon*, 2024,10(9):e30814.
- [13] Cerrito P, Bailey S E, Hu B, et al. Parturitions, menopause and other physiological stressors are recorded in dental cementum microstructure [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):5381.
- [14] de Oliveira B, Maia F, Massimino LC, et al. Use of plant extracts in polymeric scaffolds in the regeneration of mandibular injuries [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4):491.
- [15] Budala D G, Martu M A, Maftai G A, et al. The role of natural compounds in optimizing contemporary dental treatment-current status and future trends [J]. *J Funct Biomater*, 2023,14(5):273.
- [16] Wang J, McVicar A, Chen Y, 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.
- [17] Imber J C, Rocuzzo A, Stähli A, et al. Immunohistochemical evaluation of periodontal regeneration using a porous collagen scaffold [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):10915.
- [18] Shahrabi-Farahani S, Pencarinha D M, Anderson M. SATB2 immunorexpression in peripheral ossifying fibroma and peripheral odontogenic fibroma [J]. 2022,16(2):339–343.
- [19] Montoya G, Arenas J, Romo E, et al. Human recombinant cementum attachment protein (hrPTPLa/CAP) promotes hydroxyapatite crystal formation in vitro and bone healing in vivo [J]. *Bone*, 2014,69:154–164.
- [20] Bousnaki M, Beketova A, Kontonasaki E. A review of in vivo and clinical studies applying scaffolds and cell sheet technology for periodontal ligament regeneration [J]. *Biomolecules*, 2022,12(3):435.
- [21] Hoz L, López S, Zeichner-David M, et al. Regeneration of rat periodontium by cementum protein 1-derived peptide [J]. *J Periodontol Res*, 2021,56(6):1223–1232.
- [22] Yang T, Li Y, Hong Y, et al. The construction of biomimetic cementum through a combination of bioskiving and fluorine-containing biomineralization [J]. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020, 8:341.

- [23] Santonocito S, Ferlito S, Polizzi A, et al. Therapeutic and metagenomic potential of the biomolecular therapies against periodontitis and the oral microbiome: current evidence and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13708.
- [24] Ming P, Rao P, Wu T, et al. Biomimetic design and fabrication of sericin-hydroxyapatite based membranes with osteogenic activity for periodontal tissue regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*[J]. 2022,10: 899293.
- [25] Arroyo R, López S, Romo E, et al. Carboxy-terminal cementum protein 1-derived peptide 4 (cemp1-p4) promotes mineralization through wnt/ β -catenin signaling in human oral mucosa stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4). doi: 10.3390/ijms21041307.
- [26] Kinoshita M, Yamada S, Sasaki J, et al. Mice lacking PLAP-1/asporin show alteration of periodontal ligament structures and acceleration of bone loss in periodontitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(21):15989.
- [27] Sakashita H, Yamada S, Kinoshita M, et al. Mice lacking PLAP-1/asporin counteracts high fat diet-induced metabolic disorder and alveolar bone loss by controlling adipose tissue expansion [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4970.
- [28] Yamaba S, Yamada S, Kajikawa T, et al. PLAP-1/asporin regulates TLR2- and TLR4-induced inflammatory responses[J]. *J Dent Res*, 2015,94(12):1706-1714.
- [29] Yu X, Liu S, Wang W, et al. Periodontal ligament-associated protein-1 delays rat periodontal bone defect repair by regulating osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells and osteoclast activation [J]. *Int J Mol Med*, 2018,41(2):1110-1118.
- [30] Fischer N G, Kobe A C, Dai J, et al. Tapping basement membrane motifs: oral junctional epithelium for surface-mediated soft tissue attachment to prevent failure of percutaneous devices[J]. *Acta Biomater*, 2022,141:70-88.
- [31] Fischer N G, Aparicio C. Junctional epithelium and hemidesmosomes: tape and rivets for solving the "percutaneous device dilemma" in dental and other permanent implants[J]. *Bioact Mater*, 2022,18:178-198.
- [32] Fouillen A, Mary C, Ponce K J, et al. A proline rich protein from the gingival seal around teeth exhibits antimicrobial properties against *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):2353.
- [33] Nouri S, Holcroft J, Caruso L L, et al. An SCPPPQ1/LAM332 protein complex enhances the adhesion and migration of oral epithelial cells: implications for dentogingival regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2022, 147: 209-220.