

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.008

· 综述 ·

# Axin2 阳性细胞在牙周组织发育与再生中的作用

时彬冕, 谢旭东, 王骏

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙周病科, 四川 成都(610041)

**【摘要】** WNT 信号通路作为进化中高度保守的信号通路, 在牙周组织生长发育和损伤修复中发挥重要调控作用。Axin 相关蛋白 Axin2 作为 WNT 信号通路的直接效应分子, 可对 WNT 效应细胞进行良好标记。研究显示, 牙周组织内 Axin2 阳性(Axin2<sup>+</sup>)细胞具有自我更新、复制及多向分化潜能。本文对 Axin2<sup>+</sup>细胞在牙周组织发育过程中的时空分布, 以及 Axin2<sup>+</sup>细胞在牙周组织发育、再生和组织改建中的作用及其调控机制研究进展作一综述, 以期期为牙周组织再生提供新的思路。现有研究表明, Axin2<sup>+</sup>细胞是牙周组织发育的重要干细胞来源, Axin2<sup>+</sup>细胞在拔牙窝愈合、种植体骨整合、牙周组织改建和结合上皮再生中均发挥重要作用。Axin2<sup>+</sup>细胞的功能受到经典 WNT 信号通路的正向调控。然而, 其他信号通路对 Axin2<sup>+</sup>细胞的调控机制仍有待阐明。

**【关键词】** WNT 信号通路; Axin2; 牙周组织; 发育; 再生; 干细胞; 稳态; 细胞谱系示踪

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)06-0433-05

**【引用著录格式】** 时彬冕, 谢旭东, 王骏. Axin2 阳性细胞在牙周组织发育与再生中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(6): 433-437. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.008.

**The role of Axin2<sup>+</sup> cells in periodontal tissue development and regeneration** SHI Binmian, XIE Xudong, WANG Jun. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China  
Corresponding authors: WANG Jun, Email: junwang@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503547; XIE Xudong, Email: xudongxie1001@sina.com, Tel: 86-18200315981

**【Abstract】** As a highly conserved signal pathway in evolution, the WNT signaling pathway plays an essential role in periodontium growth, development and injury repair. The Axin-associated protein Axin2 is a direct effector molecule of the WNT signaling pathway and labels WNT-responsive cells well. Studies have shown that Axin2-positive (Axin2<sup>+</sup>) cells in the periodontium have the potential for self-renewal, replication and multidirectional differentiation. This article reviews the temporal and spatial distribution of Axin2<sup>+</sup> cells in periodontal tissue development and the role and regulatory mechanism of Axin2<sup>+</sup> cells in periodontal tissue development, regeneration and tissue remodeling to provide new ideas for periodontal tissue regeneration. The literature review showed that Axin2<sup>+</sup> cells were the main cell source of periodontium development, and Axin2<sup>+</sup> cells played essential roles in tooth extraction socket healing, implant osseointegration, periodontal tissue remodeling and junctional epithelium regeneration. The function of Axin2<sup>+</sup> cells was positively regulated by the canonical WNT signaling pathway. However, the regulatory mechanisms of other signaling pathways on Axin2<sup>+</sup> cells remain to be elucidated.

**【Key words】** WNT signaling pathway; Axin2; periodontal tissues; development; regeneration; stem cell; homeostasis; cell lineage tracing

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(6): 433-437.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (82071127, 81700980).

**【收稿日期】** 2021-12-01; **【修回日期】** 2021-12-31

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(82071127, 81700980)

**【作者简介】** 时彬冕, 医师, 学士, Email: 1270457059@qq.com

**【通信作者】** 王骏, 副教授, 博士, Email: junwang@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503547; 共同通信作者, 谢旭东, 助理研究员, 博士, Email: xudongxie1001@sina.com, Tel: 86-18200315981



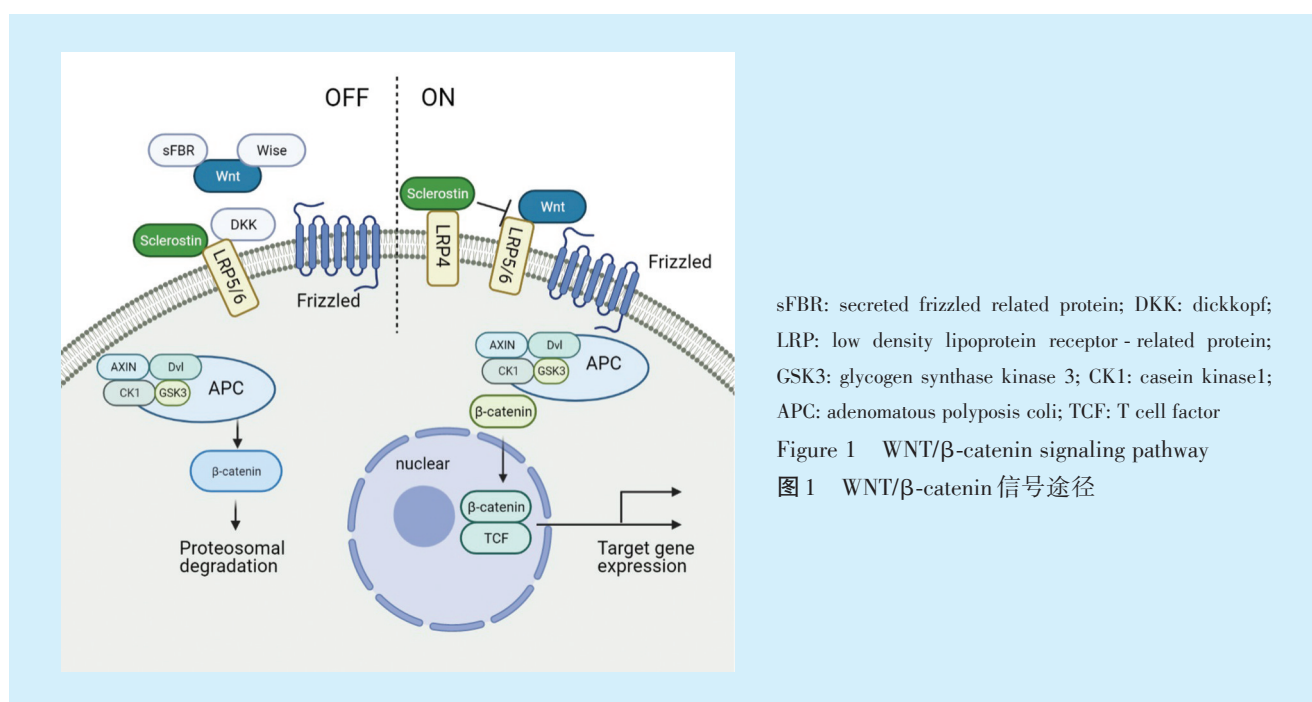
微信公众号

牙周炎是由菌斑生物膜引起的牙周支持组织慢性感染性疾病,可表现为牙龈红肿、出血、牙槽骨吸收、牙齿松动移位、甚至脱落。牙周炎治疗的目的是消除炎症,并最终实现牙周组织的修复和再生<sup>[1-2]</sup>。目前,牙周组织发育的细胞来源和调控机制尚不明确,阻碍了理想牙周组织再生的实现。因此,探究牙周组织内特定细胞亚群的作用有助于为牙周组织再生治疗新方法的探索提供理论依据。近年来, Axin2<sup>+</sup>细胞已被证实在多种组织器官的发育中发挥重要作用,是重要的前体细胞和干细胞来源。本文将对 Axin2<sup>+</sup>细胞在牙周组织发育、再生和组织改建中的作用研究所取得的进展作一综述。

## 1 WNT 信号通路和 Axin2

WNT 信号通路是生物体进化过程中高度保守的一条信号通路<sup>[3]</sup>,其在早期胚胎发育和组织损伤修复中发挥重要作用。WNT/ $\beta$ -catenin 途径是 WNT 信号通路的经典途径。该途径是由 WNT 蛋白与 Frizzled (Frz) 7 次跨膜蛋白受体家族以及共受体脂蛋白受体相关蛋白 (lipoprotein receptor-related protein, LRP) 结合而启动<sup>[4]</sup>。WNT 蛋白与 Frz 受体的结合激活胞质内的蓬乱蛋白 (dishvelled, DVL), 继而切断  $\beta$ -catenin 蛋白的降解途径,使得  $\beta$ -catenin 蛋白在胞质中积累并转移至细胞核,然后通过 T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 的相互作用调节靶基因的表达<sup>[4]</sup>(图 1)。

Axin 相关蛋白 Axin2 是经典 WNT 途径中转录



因子  $\beta$ -catenin 负调控的关键因子<sup>[5]</sup>。Axin2 作为一种支架蛋白,能与腺瘤样息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)、 $\beta$ -catenin 蛋白、酪蛋白激酶 1 $\alpha$  (casein kinase1 $\alpha$ , CK1 $\alpha$ ) 和糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase3, GSK3) 共同构成  $\beta$ -catenin 蛋白降解复合体,诱导  $\beta$ -catenin 蛋白磷酸化,从而致使  $\beta$ -catenin 蛋白被泛素-蛋白酶体系降解<sup>[6]</sup>。由于 Axin2 是 WNT 信号通路的直接效应基因, Axin2<sup>+</sup> 细胞直接受到 WNT 信号的调控,因此表达 Axin2 的细胞被视为 WNT 效应细胞。研究证实, Axin2<sup>+</sup> 细胞是多种组织发育的重要干细胞或前体细胞来源<sup>[7-10]</sup>。

## 2 Axin2<sup>+</sup>细胞在牙周组织中的时空分布特点

牙周膜由不同的细胞群构成,包含成牙骨质细胞、牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs)、成纤维细胞、Malassez 上皮剩余、成骨细胞等<sup>[11-12]</sup>。其中 PDLSCs 是一种来源于牙周膜的间充质干细胞,是牙周组织再生中最为可靠的种子细胞<sup>[13-15]</sup>。然而,在很长一段时间内,关于 PDLSCs 的研究主要集中于体外细胞实验,对于 PDLSCs 在生物体内的作用鲜有报道。

随着基因工程技术的快速发展,使得细胞谱系示踪技术 (cell lineage tracing) 成为研究体内环境下特定细胞在生长发育和组织损伤修复中作用的

重要手段。目前,该技术主要通过将特定启动子驱动的 Cre 工具小鼠和报告基因小鼠联合使用。Cre 重组酶能够介导基因序列特异性重组,完成基因的靶向切除和倒位<sup>[16]</sup>。由于该修饰为 DNA 水平上的剪切,可垂直传递到子代细胞,继而可实现对特定类型细胞的动态追踪<sup>[17]</sup>。

*Axin2<sup>lacZ/+</sup>* 报告基因小鼠被广泛用于标记体内 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞的分布<sup>[18-20]</sup>。Rooker 等<sup>[21]</sup>通过 X-gal 染色发现, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在小鼠切牙牙周膜中呈梯度分布,其中牙骨质牙周膜交界处数量最多,至牙周膜牙槽骨表面其数量逐步递减。而且, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞的数量与细胞增殖活性呈正相关,与分化程度呈负相关,提示牙周膜内 WNT 信号活性可能在干细胞增殖和分化调控中发挥着重要作用。

Yuan 等<sup>[22]</sup>研究发现,在 *Axin2<sup>lacZ/+</sup>* 小鼠磨牙牙周膜中也存在大量 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞。细胞谱系示踪结果显示,随着小鼠发育成熟(出生后 45 ~ 125 d),牙槽骨周围牙周膜内 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞及其子代细胞的数量和分布位置几乎不发生改变,表明该细胞群在生理状态下处于慢周期(slow cycling)和休眠状态。而另一项研究发现,小鼠磨牙牙骨质周围的 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞随着牙骨质的发育(出生后 28 ~ 56 d)不断减少<sup>[23]</sup>。以上研究表明, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在牙周组织不同部位的分布和数量变化存在一定差异,推测 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在不同牙周组织中发挥的作用不尽相同,具体调控机制仍待进一步的研究证实<sup>[22]</sup>。

### 3 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在牙周组织发育中的作用

基于 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在牙周组织发育中的时空分布特点,大量研究对这一细胞亚群的作用作了进一步分析。研究表明, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞是牙周组织发育重要细胞来源<sup>[24-25]</sup>。

作为牙体组织与牙周组织之间的桥梁,牙骨质与其他牙齿成分不同,其形成较晚,并经历终生沉积<sup>[26]</sup>。WNT 信号通路在牙骨质形成过程中的调控作用得到了相关研究的证实。一方面, WNT 蛋白可直接参与调控牙囊干细胞成牙骨质向的分化<sup>[27]</sup>。另一方面, WNT 信号可通过与其它信号通路的协同作用调控牙骨质发育。Silvério 等<sup>[28]</sup>研究发现, WNT3a 可通过对骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP 2) 的抑制作用,诱导牙囊细胞(小鼠 SVF-4 细胞)向成牙骨质细胞或成骨细胞的分化。以上研究为 WNT 信号通路参与牙骨质发育调控提供了重要理论依据,但尚缺乏体

内动物实验的进一步证实。

Xie 等<sup>[23]</sup>通过 *Axin2<sup>lacZ/+</sup>* 报告基因小鼠和 X-gal 染色发现,小鼠出生后 28 ~ 84 d,磨牙牙骨质周围的 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞不断减少。随后通过构建 *Axin2<sup>CreERT2/+</sup>*、*R26R<sup>tdTomato/+</sup>* 的转基因小鼠模型,对牙骨质发育过程中 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞进行动态追踪。研究证明, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞可分化为成牙骨质细胞和牙骨质细胞,是含细胞和无细胞牙骨质形成的主要祖细胞来源。选择性细胞消融试验显示, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞的功能障碍会导致小鼠严重的牙骨质发育不良,表现为含细胞牙骨质面积和无细胞牙骨质厚度的显著减少。另一方面,持续性激活 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞中的  $\beta$ -catenin 蛋白则可导致牙骨质过度增生,表明 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞形成牙骨质的过程受到 WNT 信号通路的正向调控。

在其他牙周组织发育中, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞的作用也逐渐得到证实。结合上皮是牙周组织的重要防御屏障,同时也是牙周炎的始发部位。研究结合上皮的发育调控机制可为重建功能性牙周组织提供重要参考。Yuan 等<sup>[29]</sup>研究发现,结合上皮起源于 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞,其子代细胞有助于结合上皮附着于根面。而牙周膜内位于牙槽骨周围的 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞生理状态下长期处于静止状态,推测该细胞群可能有助于维持牙槽骨的稳态<sup>[22]</sup>。

## 4 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在牙周组织再生和改建中的作用

### 4.1 牙槽窝愈合

Trubiani 等<sup>[30]</sup>研究发现,外源性加强或抑制 WNT 信号通路可以调节 frizzled-9 阳性(frizzled-9<sup>+</sup>) 的 WNT 效应细胞的增殖和分化。脂质体 WNT3a (L-WNT3a) 可以通过放大内源性 WNT 信号,激活 frizzled-9<sup>+</sup> 细胞中成骨蛋白的表达从而加速拔牙窝愈合。

Yuan 等<sup>[22]</sup>研究发现, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞是牙槽窝愈合的主要细胞来源。拔牙所导致的损伤刺激可使得牙周膜内原本处于静止状态的 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞激活,激活的 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞迅速增殖并从牙周膜迁移至拔牙窝,逐渐分化为成骨细胞和骨细胞,参与拔牙窝骨组织的愈合<sup>[31]</sup>。随后, *Axin2*<sup>+</sup> 细胞在拔牙窝软组织愈合中的作用也得到了证实。Yuan 等<sup>[29]</sup>在另一项研究中发现,拔牙后 24 h 内结合上皮中 *Axin2*<sup>+</sup> 细胞开始增殖,并逐渐分化成熟为牙龈上皮细胞,参与拔牙窝上皮的愈合。拔牙后 2 周,新形成的上皮组织已经表现出牙龈上皮的特征,包括表面角质化和多层结构。

#### 4.2 种植体的骨整合

临床数据显示,拔牙后即刻种植也可获得良好骨整合,但是其中具体的生物学机制尚不清楚<sup>[32]</sup>。Yuan等<sup>[33]</sup>利用 *Axin2<sup>CreERT2/+</sup>*、*R26R<sup>mTmG/+</sup>* 转基因小鼠探究了 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞在种植体骨整合中的作用。该研究通过拔除上颌磨牙后对拔牙窝进行选择性预备,去除拔牙窝腭侧壁的牙周膜组织,而保留颊侧牙周膜,造成种植体植入后两种截然不同的种植体与牙周组织结合界面。研究结果发现,拔牙窝颊侧牙周膜内存在着部分 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞群,这些细胞表现出较强的增殖活性。种植体颊侧由于保留了牙周膜组织,使得牙周膜内残留的 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞可以直接参与骨形成和种植体骨整合。局部注射 L-WNT3a 可使 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞的数量增加,进而显著提高种植体的骨整合<sup>[33]</sup>。以上研究结果表明牙周膜内 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞在种植体骨整合中发挥重要作用,拔牙术中保留健康的牙周膜组织对于获得良好的种植治疗效果具有重要意义。

#### 4.3 牙周组织改建

咬合应力通常首先作用于牙周膜,然后传递到相邻的牙槽骨。在健康小鼠牙槽骨中,破骨细胞和成骨细胞的比例处于动态平衡,从而维持牙槽骨的相对稳定。当牙列受到超负荷时,牙槽骨中抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)活性可显著升高,成骨活性和破骨活性的动态平衡被打破,进而导致骨吸收。已有文献指出,WNT信号通路是调节牙周膜和牙槽骨对机械应力适应性反应的关键信号通路<sup>[33-34]</sup>。Xu等<sup>[35]</sup>研究发现,超负荷的咬合应力不仅可以导致牙周膜间隙增宽,牙周膜细胞数量和密度增加,还可加速牙槽骨的改建。一方面过重的咬合力可导致骨吸收,另一方面骨合成代谢也被激活,导致牙槽骨矿物质沉积速度加快,牙槽骨密度增加。进一步的研究发现,在咬合应力导致的牙周组织改建过程中,*Axin2<sup>+</sup>* 细胞发挥重要的调节作用。过度的咬合应力可使得牙周膜中的 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞及其子代细胞大量增殖,其增殖活性在超负荷刺激 14 d 达到最高值,之后随着时间的推移,牙周膜中 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞数量逐渐减少并恢复正常值。在牙槽骨中也发现了类似的适应性反应。在完整牙列中,*Axin2<sup>+</sup>* 细胞位于牙槽骨表面的血管间隙中。受到过度的咬合应力刺激后,牙槽骨中 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞被激活并分泌 I 型胶原蛋白,导致胶原沉积增加,进而形成更厚、更致密的牙槽骨来适应新的超负荷状态<sup>[35]</sup>。

#### 4.4 结合上皮再生

如前所述,结合上皮内 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞参与拔牙窝软组织的愈合过程。进一步研究发现,部分切除小鼠磨牙腭侧牙龈(包括结合上皮和周围口腔上皮)14 d 后,结合上皮获得了完全的再生。细胞谱系示踪结果显示,残余结合上皮和周围口腔上皮内的 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞参与了结合上皮的再生过程<sup>[29]</sup>。

### 5 总结与展望

综上所述,*Axin2<sup>+</sup>* 细胞在牙周组织的发育、再生和改建中发挥重要作用,深入探究 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞的调控机制对于牙周组织再生治疗新方法的探索具有重要的指导意义。然而,目前相关研究仍局限于经典 WNT 途径的调控作用,非经典 WNT 途径对于牙周组织的影响尚不清楚。同时,其它信号通路(如 Hedgehog 和 Notch 信号通路等)对 *Axin2<sup>+</sup>* 细胞的调控以及与 WNT 信号通路的相互作用研究尚有待开展。另一方面,目前大多研究只是停留在小鼠模型甚至是体外细胞实验,缺乏大动物体内研究数据的支撑,一定程度上限制了相关成果的临床转化,这为今后的研究指明了方向。

**【Author contributions】** Shi BM collected the references and wrote the article. Xie XD, Wang J revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

#### 参考文献

- [1] Carvalho CV, Saraiva L, Bauer F, et al. Orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2018, 153(4): 550-557. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.08.018.
- [2] Fischer RG, Lira JR, Retamal-Valdes B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: treatment of periodontitis[J]. Braz Oral Res, 2020, 34(suppl1): e026. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026.
- [3] Steinhart Z, Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis[J]. Development, 2018, 145(11): dev146589. doi: 10.1242/dev.146589.
- [4] Tamura M, Nemoto E. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2016, 52(4): 75-83. doi: 10.1016/j.jid-sr.2016.04.001.
- [5] Huraskin D, Eiber N, Reichel M, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling via *Axin2* is required for myogenesis and, together with YAP/Taz and Tead1, active in Ila/Ilx muscle fibers[J]. Development, 2016, 143(17): 3128-3142. doi: 10.1242/dev.139907.
- [6] Bernkopf DB, Brückner M, Hadjihannas MV, et al. An aggregon in conductin/*axin2* regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and holds potential for cancer therapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4251. doi: 10.1038/s41467-019-12203-8.
- [7] Sun T, Pikirolek M, Orsini V, et al. AXIN2(+) pericentral hepatocytes have limited contributions to liver homeostasis and regenera-

- tion[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 97-107.e6. doi: 10.1016/j.stem.2019.10.011.
- [8] Syed SM, Kumar M, Ghosh A, et al. Endometrial Axin2(+) cells drive epithelial homeostasis, regeneration, and cancer following oncogenic transformation[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(1): 64-80.e13. doi: 10.1016/j.stem.2019.11.012.
- [9] Li Y, Jin K, Van Pelt GW, et al. c-Myb enhances breast cancer invasion and metastasis through the Wnt/ $\beta$ -Catenin/Axin2 pathway [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3364-3375. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2302.
- [10] Wang B, Zhao LD, Fish M, et al. Self-renewing diploid Axin2(+) cells fuel homeostatic renewal of the liver[J]. *Nature*, 2015, 524(7564): 180. doi: 10.1038/nature14863.
- [11] Hyun SY, Lee JH, Kang KJ, et al. Effect of FGF-2, TGF- $\beta$ -1, and BMPs on teno/ligamentogenesis and osteo/cementogenesis of human periodontal ligament stem cells[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(8): 550-557. doi: 10.14348/molcells.2017.0019.
- [12] Onizuka S, Iwata T. Application of periodontal ligament-derived multipotent mesenchymal stromal cell sheets for periodontal regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2796. doi: 10.3390/ijms20112796.
- [13] Tomokiyo A, Wada N, Maeda H. Periodontal ligament stem cells: regenerative potency in periodontium[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(15): 974-985. doi: 10.1089/scd.2019.0031.
- [14] Trubiani O, Pizzicannella J, Caputi S, et al. Periodontal ligament stem cells: current knowledge and future perspectives[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(15): 995-1003. doi: 10.1089/scd.2019.0025.
- [15] Nagata M, Iwasaki K, Akazawa K, et al. Conditioned medium from periodontal ligament stem cells enhances periodontal regeneration [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(9/10): 367-377. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0274.
- [16] McLellan M, Rosenthal NA, Pinto AR. Cre-loxP-mediated recombination: general principles and experimental considerations[J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2017, 7(1): 1-12. doi: 10.1002/cpmo.22.
- [17] Burgess DJ. Tracing cell-lineage histories[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(6): 327. doi: 10.1038/s41576-018-0015-0.
- [18] Li ZJ, Yuan XE, Arioka M, et al. Pro-osteogenic effects of WNT in a mouse model of bone formation around femoral implants[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(2): 240-251. doi: 10.1007/s00223-020-00757-5.
- [19] Yuan X, Xu Q, Zhang X, et al. Wnt-responsive stem cell fates in the oral mucosa[J]. *iScience*, 2019, 21(21): 84-94. doi: 10.1016/j.isci.2019.10.016.
- [20] 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. doi: 10.1177/0022034518763151.
- [21] Rooker SM, Liu B, Helms JA. Role of Wnt signaling in the biology of the periodontium[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(1): 140-147. doi: 10.1002/dvdy.22003.
- [22] Yuan X, Pei X, Zhao Y, et al. A Wnt-Responsive PDL population effectuates extraction socket healing[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(7): 803-809. doi: 10.1177/0022034518755719.
- [23] Xie X, Wang J, Wang K, et al. Axin2(+)-mesenchymal PDL cells, instead of K14(+) epithelial cells, play a key role in rapid cementum growth[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(11): 1262-1270. doi: 10.1177/0022034519871021.
- [24] Hlouskova A, Bielik P, Bonczek O, et al. Mutations in AXIN2 gene as a risk factor for tooth agenesis and cancer: a review[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2017, 38(3): 131-137.
- [25] Yu M, Wong SW, Han D, et al. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(3): 646-651. doi: 10.1111/odi.12931.
- [26] Gupta P, Kaur H, Shankari GM, et al. Human age estimation from tooth cementum and dentin[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(4): ZC07-ZC10. doi: 10.7860/JCDR/2014/7275.4221.
- [27] 包幸福, 倪宇昕, 李莹, 等. Wnt5a在小鼠牙骨质发育中的表达特点及其对成牙骨质细胞分化的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, 44(3): 461-465, 693. doi: 10.13481/j.1671-587x.20180301.
- Bao XF, Ni YX, Li X, et al. Expression characteristics of Wnt5a in different periods of cementum development and its effect on differentiation of cementoblasts of mice[J]. *J Jilin Univ (Med Ed)*, 2018, 44(3): 461-465. doi: 10.13481/j.1671-587x.20180301.
- [28] Silvério KG, Davidson KC, James RG, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway regulates bone morphogenetic protein (BMP2)-mediated differentiation of dental follicle cells[J]. *J Periodontol Res*, 2012, 47(3): 309-319. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01433.x.
- [29] Yuan X, Chen J, Van Brunt LA, et al. Formation and regeneration of a Wnt-responsive junctional epithelium[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(12): 1476-1484. doi: 10.1111/jcpe.13371.
- [30] Trubiani O, Zalzal SF, Paganelli R, et al. Expression profile of the embryonic markers nanog, OCT-4, SSEA-1, SSEA-4, and frizzled-9 receptor in human periodontal ligament mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225(1): 123-131. doi: 10.1002/jcp.22203.
- [31] Yang S, Ma K, Geng Z, et al. Oriented cell division: new roles in guiding skin wound repair and regeneration[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(6): e00280. doi: 10.1042/BSR20150225.
- [32] Buser D, Chappuis V, Belser UC, et al. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late?[J]. *Periodontol 2000*, 2017, 73(1): 84-102. doi: 10.1111/prd.12170.
- [33] Yuan X, Pei X, Zhao Y, et al. Biomechanics of immediate postextraction implant osseointegration[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(9): 987-994. doi: 10.1177/0022034518765757.
- [34] Wu Y, Yuan X, Perez KC, et al. Aberrantly elevated Wnt signaling is responsible for cementum overgrowth and dental ankylosis [J]. *Bone*, 2019, 122: 176-183. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.023.
- [35] Xu Q, Yuan X, Zhang X, et al. Mechanoadaptive responses in the periodontium are coordinated by Wnt[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(6): 689-697. doi: 10.1177/0022034519839438.

(编辑 张琳)



官网