

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.008

· 综述 ·

转化生长因子- β 在牙齿及颅面骨发育和疾病中作用的研究进展

蔡浪¹, 谢静², 周学东¹

1. 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体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 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, 四川成都(610041)

【摘要】 牙齿及颅面骨发育是一种受遗传严格控制 and 复杂环境影响的高度协调过程, 许多发育相关信号分子的异常调控都可能导致牙发育异常、严重的颅面骨形成障碍和发育畸形。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 在体内广泛表达并参与许多细胞生物学过程, 其在哺乳动物颅面骨生长和牙齿发育过程中表现出复杂的调节作用。在牙发育中, 异常的 TGF- β 信号会导致牙胚形成障碍, 其缺失突变可以直接影响成牙本质细胞分化及釉质形成缺陷。然而, 目前对 TGF- β 的研究主要集中在牙齿发育的早期, 对 TGF- β 相关的牙齿发育尚未进行全面、系统的研究。TGF- β 信号转导主要通过经典的 Smad 依赖性信号通路调节发育相关分子的表达控制牙齿及颅面骨发育, 此外, 非经典的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路也参与了此过程。TGF- β 信号异常可能造成颌骨发育障碍、颞下颌关节发育异常及炎症、腭裂。由于 TGF- β 在颅面骨发育中的具体调控机制尚未完全阐明, 因此其在相关疾病治疗中的具体应用也受到较大限制。本文阐述了 TGF- β 在牙齿、颌骨、颞下颌关节与腭发育及其相关疾病中作用的研究新进展。

【关键词】 转化生长因子- β ; Smad 信号; 牙发育; 釉质; 牙本质; 颌骨; 颞下颌关节; 骨发育; 腭裂

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)12-0884-06

【引用著录格式】 蔡浪, 谢静, 周学东. 转化生长因子- β 在牙齿及颅面骨发育和疾病中作用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(12): 884-889. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.008.

Research progress on the role of transforming growth factor- β in tooth and craniofacial bone development and diseases CAI Lang¹, XIE Jing², ZHOU Xuedong¹.

1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: ZHOU Xuedong, Email: zhouxu@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494

【Abstract】 Dental and craniofacial bone development is a highly coordinated process that is tightly controlled by genetics and influenced by complex environments. The abnormal regulation of many development-related signaling molecules may lead to abnormal tooth development, severe craniofacial bone formation disorders, and developmental deformities. Transforming growth factor- β (TGF- β) is widely expressed *in vivo* and participates in many cellular biological processes, showing complex regulatory roles in mammalian craniofacial bone growth and tooth development. In tooth development, abnormal TGF- β signaling can lead to the failure of tooth germ formation, and its deletion mutation can directly affect odontoblast differentiation and enamel formation defects. However, the current research on TGF- β mainly focuses on the early stage of tooth development, and a comprehensive and systematic study of TGF- β -related tooth development

【收稿日期】 2022-06-16; **【修回日期】** 2022-07-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870754, 81901040); 四川省科技计划项目(2020YJ0227)

【作者简介】 蔡浪, 医师, 硕士研究生, Email: 271553422@qq.com

【通信作者】 周学东, 教授, 博士, Email: zhouxu@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494



微信公众号

is lacking. TGF- β signal transduction mainly controls the development of teeth and craniofacial bone by regulating the expression of development-related molecules *via* the classical Smad-dependent signaling pathway. In addition, the non-classical mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway also participates in this process. Abnormal TGF- β signaling may cause jaw development disorders, temporomandibular joint dysplasia and inflammation, and cleft palate. Because the specific regulatory mechanism of TGF- β in craniofacial bone development has not been fully elucidated, its specific application in the treatment of related diseases is also greatly limited. This paper describes the new research progress of TGF- β in the development of teeth, jaws, temporomandibular joints and palate as well as related diseases.

【Key words】 TGF- β ; Smad signaling; tooth development; enamel; dentin; jaw; temporomandibular joint; bone development; cleft palate

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(12): 884-889.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81870754; No. 81901040); Sichuan Science and Technology Program (No. 2020YJ0227).

颅面骨发育包括膜内成骨和软骨内成骨两种方式,在遗传和其它各种因素的协同作用下,一部分颅面骨骼发育的祖细胞发生凝聚并分化为成骨细胞,参与膜内成骨;另一部分则分化为软骨细胞,进行软骨内成骨^[1]。颅神经嵴细胞从神经管迁移到颅骨的前部,通过膜内成骨形成了颅骨、面部、下颌和上颌的前部,而中胚层来源的细胞通过软骨内成骨形成颅骨后部^[2]。调控颅面生长的复杂分子机制导致脊椎动物头颅大小和形态的差异,颅面骨骼的发育则受到各种信号转导蛋白和生长因子相互作用的影响^[2]。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 包含 TGF- β 1、TGF- β 2 及 TGF- β 3 三种亚型^[3]。作为一种分泌型活性蛋白,TGF- β 在软骨及骨形成中是必不可少的,任何影响 TGF- β 信号的因素都可能导致颌骨发育异常^[4]。此外,TGF- β 与颞下颌关节骨关节炎 (temporomandibular joint osteoarthritis, TMJ-OA) 发生发展高度相关并可能成为特殊的治疗靶点^[5-6]。TGF- β 信号异常也和腭突融合障碍导致的腭裂有关^[7-8]。

牙的发育是上皮和间充质有序相互作用的复杂过程,包括牙胚的发生、组织的形成和牙齿萌出,牙胚由局部增生的牙板上皮及其下方的间充质组成,在牙胚发育晚期,牙本质、牙釉质等牙齿组织开始有序形成^[9]。TGF- β 几乎参与牙发育的所有阶段^[10-11]。异常的 TGF- β 信号直接导致早期牙胚发育障碍^[12-13]。此外,TGF- β 基因敲除会阻碍成牙本质细胞分化从而导致严重的牙本质形成缺陷^[14]。而 TGF- β 在釉质发育早期和成熟期都有着持续调控的作用^[12,15]。

1 典型的 TGF- β 信号

1978年,De Larco 等分离出一种能使细胞表型发生转化的细胞因子,并命名为“肉瘤生长因子”,1982年,Anzano 等发现这种“肉瘤生长因子”是一种特殊活性蛋白,并首次将其命名为 TGF- β ^[3]。TGF- β 有着典型且保守的信号通路,其细胞信号转导在配体、受体、Smad 以及转录水平等不同层面受到精细的调控^[16]。典型的 TGF- β 受体包括胞膜上的 TGF- β I 型受体 (type I TGF- β receptors, T β RI) 和 TGF- β II 型受体 (type II TGF- β receptors, T β R II), TGF- β 首先与 T β R II 形成同源二聚体并发生构象调整,在招募到两个单位的 T β RI 后, T β R II 立即磷酸化 T β RI 胞膜结构域中的丝氨酸残基从而激活 T β RI, T β RI 接下来继续磷酸化下游信号转导蛋白 Smad2 和 Smad3^[17]。这组 Smad 蛋白称为受体调节的 Smads (receptor-regulated Smads, R-Smads), 这些 R-Smads 与共同的辅助型 Smad 蛋白 (common Smad, Co-Smad) Smad4 形成三聚体复合物后入核调控各种基因表达,而 Smad6 和 Smad7 可以抑制 R-Smads 的磷酸化,所以被称为抑制性 Smads (inhibitory Smads, I-Smads)^[18]。

2 TGF- β 信号与牙发育异常

2.1 TGF- β 信号与牙本质形成

牙本质由间充质细胞在牙发育中形成,TGF- β 参与了牙发育中的上皮-间充质相互作用并在不同阶段有不同的表达模式^[9,14,19-20]。早期研究发现,TGF- β 1 主要通过调控成牙本质细胞的终末分化从而影响牙本质矿化^[14]。作为典型 TGF- β 信号的共激活因子,Smad4 依赖的 TGF- β 信号通过调节前成

釉细胞分泌 copine-7 蛋白,而 copine-7 通过上皮-间充质相互作用介导成牙本质细胞分化^[10]。核因子 I-C (nuclear factor I-C, NFI-C) 是另一种促成牙本质细胞增殖和分化的关键蛋白,而 NFI-C 胞质表达水平受 TGF- β 典型信号通路的负调控^[21]。Zhang 等^[22] 则发现 TGF- β 1 通过激活 Smad3 信号抑制根尖牙乳头干细胞的成牙本质分化。研究表明, TGF- β 1 促进了小鼠原代牙乳头细胞中成牙本质标志物上调,而在永生小鼠牙乳头细胞系中则起相反的作用,这种差异是由与 Smad2 核易位有关的输入蛋白-7 决定的^[11]。这可能有助于解释 TGF- β 对不同细胞具有不同的成牙本质分化潜能。

2.2 TGF- β 信号与牙釉质形成

牙釉质由上皮细胞形成,正常的 TGF- β 信号对于釉质形成是必不可少的^[23]。TGF- β 前体通常与潜伏的 TGF- β 结合蛋白 (latent-transforming growth factor beta-binding protein, Ltp) 形成潜在复合物, Ltp 主要与 TGF- β 的分泌和激活有关^[4],而 TGF- β 激活激酶 1 (TGF-beta activated kinase 1, Tak1) 不仅是 TGF- β 的下游信号分子,还是 MAPK 通路的上游激酶^[24]。研究显示, Ltp-3 突变小鼠的牙釉质发育不全^[25],而成釉细胞中 Tak1 的过表达也导致了小鼠牙齿釉质发育缺陷^[18]。此外, Smad7 敲除小鼠导致牙胚中 Smad2/Smad3 信号过度激活从而严重损害牙上皮细胞增殖能力,最终导致牙齿大小显著减少^[26]。釉质形成早期, TGF- β 通过典型途径共激活因子 Smad4 调节上皮-间充质相互作用, Smad4 条件性敲除小鼠中观察到了杂乱无章和发育不全的成釉细胞^[12]。糖原合成酶激酶-3 则通过激活典型的 TGF- β 信号通路间接调控成釉细胞分化^[27],此外, TGF- β 1 还通过 MARK 通路中的细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 信号激活 achaete-scute 家族 bHLH 转录因子 5 (achaete-scute family bHLH transcription factor 5, Acs15) 的转录, Acs15 是一种有利于釉质形成的转录因子^[23]。在釉质发育成熟期, TGF- β 以亚型特异性的方式调节成釉细胞结构相关的基因表达、矿物离子转运、细胞凋亡等^[15]。

3 TGF- β 信号在颌骨、颞下颌关节发育及其相关疾病中的作用

3.1 TGF- β 配体异常与颌骨及颞下颌关节发育和疾病

下颌骨生长和重塑除了在颞下颌关节髁状突

处发生软骨内成骨外,主要与膜内成骨有关,而髁状突纤维软骨在细胞组成、细胞外基质成分和胚胎起源等方面与长骨关节透明软骨不同^[28]。Ltp 主要与 TGF- β 的分泌和激活有关, Ltp1 敲除的斑马鱼会出现明显的下颌骨缺陷,并影响到颌骨软骨和周围肌肉^[4]。而 Ltp3 的基因突变会导致上颌骨发育不全以及下颌前突畸形^[29]。

间歇性缺氧可以直接造成生长中的大鼠牙颌面发生形态学改变,其中,下调的 TGF- β 和 Y 染色体性别决定区-盒转录因子 9 将髁状突纤维软骨细胞的增殖和成熟转向肥大分化和骨化,最终造成下颌骨及软骨的发育不良^[28]。TMJ-OA 主要表现为细胞外基质丢失和髁状突软骨退化, TMJ-OA 髁状突软骨中 TGF- β 1 表达升高,而软骨下骨中过表达 TGF- β 1 会导致髁状突软骨退化^[5]。然而在白细胞介素诱导的 TMJ-OA 细胞中,增加的新型非编码 RNA miR-140-5p 可直接靶向 Smad3 从而降低 TGF- β 3 的表达^[6]。一项直接注射 TGF- β 的治疗性研究表明, TGF- β 对早期 TMJ-OA 关节软骨具有保护作用,而对晚期 TMJ-OA 关节软骨无明显益处^[30]。基于 TGF- β 在维持软骨稳态中的重要作用,近年来,一些学者对以 TGF- β 作为刺激因子的软骨组织工程进行了大量研究^[31]。

3.2 TGF- β 受体异常与颌骨及颞下颌关节发育和疾病

在哺乳动物胚胎发育中, T β R I 和 T β R II 对骨的形成作用非常重要,早期条件性敲除 T β R II 基因的小鼠牙槽骨量和骨矿物质密度显著降低^[32]。小鼠神经嵴细胞中 T β R II 的条件性失活会导致严重的颅面骨形成缺陷,而神经嵴细胞中 T β R I 的缺失会导致牙发育迟滞、早期下颌骨形态缺陷和关键形态基因表达异常^[8]。除了在颅面骨发育和形成中的作用, TGF- β 受体异常也影响相关疾病的发生发展。在糖尿病患者中,骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨分化和自噬水平降低,衰老表型增加,同时还检测到了增强的 TGF- β 1 表达^[33]。而在糖尿病动物模型中,抑制 T β R II 信号传导能增强 BMSCs 的成骨分化和自噬、延缓 BMSCs 的衰老并促进下颌骨缺损的愈合^[33]。

3.3 Smad 蛋白家族异常与颌骨及颞下颌关节发育和疾病

Smad 蛋白是 TGF- β 信号通路最重要的核心蛋白之一,依据结构不同主要分成 R-Smads、Co-

Smads和I-Smads 3个亚家族^[3]。Smad蛋白表达在髁状突软骨发育期间具有空间和时间的特异性^[34]。外显子测序表明下颌骨发育不良、小颌与Smad3的变异有关^[35]。Smad3缺失则会导致髁状突退化,表现出TMJ-OA样表型^[36]。而在TMJ-OA模型中,增加的miR-140-5p可以干扰Smad3的表达^[6]。此外,过表达TGF- β 1可激活Smad2通路并诱导血管内皮生长因子的分泌,这有助于颌骨的形成^[37]。然而在电压门控氯化物通道7基因敲除的斑马鱼中,Smad2信号增强,最终导致颅面骨缺损和各种牙齿畸形^[38]。

4 TGF- β 信号与腭部发育异常和疾病

正常腭突主要由被一层薄薄的上皮细胞包裹的间充质组成,在腭突融合中,腭中线接缝处的腭突内侧边缘上皮(medial edge epithelial, MEE)细胞发生迁移、上皮-间充质转化和程序性细胞死亡,最终从接缝中消失^[8]。腭裂通常是由于腭突融合失败引起,而腭突则由神经嵴细胞迁移分化形成^[39]。Tak1是Smad非依赖性信号在腭发育中的调节因子,在神经嵴细胞中,Tak1缺失突变影响了MAPK通路从而导致腭裂^[24],此外,T β R II的缺失导致TGF- β 2和受体表达水平升高,T β R I、T β R II以及Tak1的单倍剂量不足能够挽救T β R II突变小鼠引起的腭裂缺陷^[40]。

新近研究证实,TGF- β 除了调节腭突融合相关基因表达外^[41],各种与TGF- β 信号间接作用的小分子蛋白也影响腭的发育^[7,42]。TGF- β 3诱导的MEE细胞凋亡是腭突融合所必需的^[43],其下游信号分子Smad2的过表达可增MEE细胞凋亡从而拯救TGF- β 3缺失突变导致的小鼠腭裂^[13]。小鼠胚胎腭间充质(mouse embryonic palatal mesenchyme, MEPM)细胞对腭突发育也至关重要^[44]。在全反式维甲酸诱导的小鼠腭裂中,Smad2与长链非编码RNA母体表达基因3的直接作用抑制了Smad2信号传导和MEPM细胞增殖^[44]。2,3,7,8-四氯二苯并二恶英诱导的TGF- β 启动子甲基化也影响Smad信号传导从而抑制MEPM细胞增殖,最终导致腭裂的发生^[45]。托吡酯则可以增加MEPM细胞中TGF- β 1及Smad2的表达,孕期使用托吡酯显著增加新生儿患口颌裂的风险^[46]。

其他累及腭部的先天性发育畸形也与TGF- β 信号异常有关。Loeys-Dietz综合征(Loeys-Dietz syndrome, LDS)是一种全身广泛受累的常染色体显

性遗传结缔组织病,典型表现为主动脉瘤和动脉迂曲、眼距过宽以及悬雍垂裂或腭裂等^[47]。TGF- β 信号相关基因的突变被认为是LDS发病最重要的遗传因素,患者T β R II的突变首先被证实为LDS的遗传病因^[47]。在各种疾病模型中,TGF- β 2、TGF- β 3、Smad2和Smad3基因突变均可造成LDS样表型^[16]。

5 结 语

牙齿及颅面骨发育的调控机制尚不清楚,是目前研究的热点。TGF- β 在牙、颌骨、颞下颌关节与腭发育及其相关疾病中发挥着关键作用。TGF- β 参与牙胚发育,尤其与牙釉质及牙本质的形成密切相关。近年来,许多与牙发育相关的关键信号分子被发现,而这些分子被证实与TGF- β 信号之间存在相互作用。此外,TGF- β 的缺失突变以及作用于该信号的异常因素都可能造成颌骨及颞下颌关节发育异常。异常的TGF- β 信号被认为与TMJ-OA发生发展高度相关,然而具体作用机制还没有被完全阐明。事实上,TGF- β 信号在传统骨关节炎中的机制已经进行了大量研究,在未来,随着研究的深入,其在TMJ-OA中的具体机制可能被阐明。TGF- β 信号在腭突发育不同阶段的异常调控都可能导致腭裂的发生。近年来,以TGF- β 作为刺激因子的软骨组织工程取得了一定成效。因此,需加强对TGF- β 信号在调控牙及颅面骨发育机制中的研究,以期对相关疾病的治疗提供新靶点。

【Author contributions】 Cai L wrote the article. Xie J, Zhou XD revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Manlove AE, Romeo G, Venugopalan SR. Craniofacial growth: current theories and influence on management[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2020, 32(2): 167-175. doi: 10.1016/j.coms.2020.01.007.
- [2] Kindberg AA, Bush JO. Cellular organization and boundary formation in craniofacial development[J]. *Genesis*, 2019, 57(1): e23271. doi: 10.1002/dvg.23271.
- [3] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5): a021873. doi: 10.1101/csh-perspect.a021873.
- [4] Xiong Y, Sun R, Li J, et al. Latent TGF- β binding protein-1 plays an important role in craniofacial development[J]. *J Appl Oral Sci*, 2020, 28: e20200262. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0262.

- [5] Long E, Motwani R, Reece D, et al. The role of TGF- β 1 in osteoarthritis of the temporomandibular joint in two genetic mouse models [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 67: 68-73. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.03.004.
- [6] Li W, Zhao S, Yang H, et al. Potential novel prediction of TMJ-OA: miR-140-5p regulates inflammation through Smad/TGF- β signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 15. doi: 10.3389/fphar.2019.00015.
- [7] Zhang W, Shen Z, Xing Y, et al. MiR-106a-5p modulates apoptosis and metabolomics changes by TGF- β /Smad signaling pathway in cleft palate[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 386(2): 111734. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111734.
- [8] Nakajima A, F Shuler C, Gulka AOD, et al. TGF- β signaling and the epithelial-mesenchymal transition during palatal fusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3638. doi: 10.3390/ijms19113638.
- [9] Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development[J]. *Development*, 2017, 144(3): 374-384. doi: 10.1242/dev.137216.
- [10] Lee YS, Park YH, Seo YM, et al. Tubular dentin formation by TGF- β /BMP signaling in dental epithelial cells[J]. *Oral Dis*, 2022: 14170. doi: 10.1111/odi.14170.
- [11] Zhang Y, Zhang H, Yuan G, et al. Effects of transforming growth factor- β 1 on odontoblastic differentiation in dental papilla cells is determined by IPO7 expression level[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 545: 105-111. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.01.076.
- [12] Machiya A, Tsukamoto S, Ohte S, et al. Smad4-dependent transforming growth factor- β family signaling regulates the differentiation of dental epithelial cells in adult mouse incisors[J]. *Bone*, 2020, 137: 115456. doi: 10.1016/j.bone.2020.115456.
- [13] Almegbel AM, Shuler CF. SMAD2 overexpression rescues the TGF- β 3 null mutant mice cleft palate by increased apoptosis[J]. *Differentiation*, 2020, 111: 60-69. doi: 10.1016/j.diff.2019.10.001.
- [14] Huang XF, Chai Y. TGF- β signalling and tooth development[J]. *Chin J Dent Res*, 2010, 13(1): 7-15.
- [15] Okubo M, Chiba R, Karakida T, et al. Potential function of TGF- β isoforms in maturation-stage ameloblasts[J]. *J Oral Biosci*, 2019, 61(1): 43-54. doi: 10.1016/j.job.2018.12.002.
- [16] Schepers D, Tortora G, Morisaki H, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3[J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(5): 621-634. doi: 10.1002/humu.23407.
- [17] Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling[J]. *Cell Signal*, 2018, 52(52): 112-120. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002.
- [18] Jinping Z, Qing C, Wenying S, et al. Overexpression of constitutively active MAP3K7 in ameloblasts causes enamel defects of mouse teeth[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 84: 169-175. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.09.020.
- [19] Li S, Pan Y. Differential expression of transforming growth factor-beta1, connective tissue growth factor, phosphorylated-SMAD2/3 and phosphorylated-ERK1/2 during mouse tooth development[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(5/6): 347-355. doi: 10.1007/s10735-017-9733-4.
- [20] Li S, Pan Y. Immunolocalization of connective tissue growth factor, transforming growth factor-beta1 and phosphorylated-SMAD2/3 during the postnatal tooth development and formation of junctional epithelium[J]. *Ann Anat*, 2018, 216: 52-59. doi: 10.1016/j.aanat.2017.10.005.
- [21] Xu C, Xie X, Zhao L, et al. The critical role of nuclear factor I-C in tooth development[J]. *Oral Dis*, 2021: 14046. doi: 10.1111/odi.14046.
- [22] Zhang J, Zhang CF, Li QL, et al. Cyclic adenosine monophosphate promotes odonto/osteogenic differentiation of stem cells from the apical papilla *via* suppression of transforming growth factor beta 1 signaling[J]. *J Endod*, 2019, 45(2): 150-155. doi: 10.1016/j.joen.2018.10.008.
- [23] Al TS, Chiba Y, Yoshizaki K, et al. Transcriptional regulation of the basic helix-loop-helix factor AmeloD during tooth development [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7533-7543. doi: 10.1002/jcp.30389.
- [24] Cibi DM, Mia MM, Guna SS, et al. Neural crest-specific deletion of Rbfox2 in mice leads to craniofacial abnormalities including cleft palate[J]. *Elife*, 2019, 8: e45418. doi: 10.7554/eLife.45418.
- [25] Morkmued S, Hemmerle J, Mathieu E, et al. Enamel and dental anomalies in latent-transforming growth factor beta-binding protein 3 mutant mice[J]. *Eur J Oral Sci*, 2017, 125(1): 8-17. doi: 10.1111/eos.12328.
- [26] Liu Z, Chen T, Bai D, et al. Smad7 regulates dental epithelial proliferation during tooth development[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(12): 1376-1385. doi: 10.1177/0022034519872487.
- [27] Yang Y, Li Z, Chen G, et al. GSK3 β regulates ameloblast differentiation *via* Wnt and TGF- β pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5322-5333. doi: 10.1002/jcp.26344.
- [28] Lekvijittada K, Hosomichi J, Maeda H, et al. Intermittent hypoxia inhibits mandibular cartilage growth with reduced TGF- β and SOX9 expressions in neonatal rats[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1140. doi: 10.1038/s41598-020-80303-3.
- [29] Kantaputra P, Guven Y, Kalayci T, et al. Expanding genotypic and phenotypic spectrums of LTBP3 variants in dental anomalies and short stature syndrome[J]. *Clin Genet*, 2022, 102(1): 66-71. doi: 10.1111/cge.14134.
- [30] Man C, Zhu S, Zhang B, et al. Protection of articular cartilage from degeneration by injection of transforming growth factor - beta in temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 108(3): 335-340. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.05.001.
- [31] Ye W, Yang Z, Cao F, et al. Articular cartilage reconstruction with TGF- β 1-simulating self-assembling peptide hydrogel-based composite scaffold[J]. *Acta Biomater*, 2022, 146: 94-106. doi: 10.1016/j.actbio.2022.05.012.
- [32] Xu C, Xie X, Zhao H, et al. TGF-Beta receptor II is critical for osteogenic progenitor cell proliferation and differentiation during postnatal alveolar bone formation[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 721775. doi: 10.3389/fphys.2021.721775.
- [33] Zhang P, Zhang H, Lin J, et al. Insulin impedes osteogenesis of

- BMSCs by inhibiting autophagy and promoting premature senescence *via* the TGF- β 1 pathway[J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(3): 2084-2100. doi: 10.18632/aging.102723.
- [34] Xiao D, Wang R, Hu J, et al. Spatial and temporal expression of Smad signaling members during the development of mandibular condylar cartilage[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4967-4971. doi: 10.3892/etm.2017.5186.
- [35] Meier N, Bruder E, Miny P, et al. Expanding the spectrum of SMAD3-related phenotypes to agnathia-otocephaly[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(4): e1178. doi: 10.1002/mgg3.1178.
- [36] Mori H, Izawa T, Tanaka E. Smad3 deficiency leads to mandibular condyle degradation *via* the sphingosine 1-phosphate (S1P)/S1P3 signaling axis[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10): 2742-2756. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.06.015.
- [37] Ding A, Bian YY, Zhang ZH. SP1/TGF- β 1/SMAD2 pathway is involved in angiogenesis during osteogenesis[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1581-1589. doi: 10.3892/mmr.2020.10965.
- [38] Zhang Y, Ji D, Li L, et al. CIC-7 regulates the pattern and early development of craniofacial bone and tooth[J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1387-1400. doi: 10.7150/thno.29761.
- [39] Roth DM, Bayona F, Baddam P, et al. Craniofacial development: neural crest in molecular embryology[J]. *Head Neck Pathol*, 2021, 15(1): 1-15. doi: 10.1007/s12105-021-01301-z.
- [40] Iwata J, Hacia JG, Suzuki A, et al. Modulation of noncanonical TGF- β signaling prevents cleft palate in *Tgfb2* mutant mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 873-885. doi: 10.1172/JCI61498.
- [41] Liu J, Chanumolu SK, White KM, et al. Transcriptional analysis of cleft palate in TGF β 3 mutant mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14940. doi: 10.1038/s41598-020-71636-0.
- [42] Lei R, Zhang K, Liu K, et al. Transferrin receptor facilitates TGF- β and BMP signaling activation to control craniofacial morphogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2282. doi: 10.1038/cddis.2016.170.
- [43] Ke CY, Mei HH, Wong FH, et al. IRF6 and TAK1 coordinately promote the activation of HIPK2 to stimulate apoptosis during palate fusion[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(593): eaav7666. doi: 10.1126/scisignal.aav7666.
- [44] Liu X, Zhang Y, Shen L, et al. LncRNA Meg3-mediated regulation of the Smad pathway in atRA-induced cleft palate[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 341: 51-58. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.01.017.
- [45] Chen Y, Liu X, Liu X, et al. Correlation between TGF- β 2/3 promoter DNA methylation and Smad signaling during palatal fusion induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246(18): 2019-2028. doi: 10.1177/15353702211012288.
- [46] Rafi SK, Goering JP, Olm-Shipman AJ, et al. Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGF β 1 and SOX9 expression in primary embryonic palatal mesenchyme cells: implications for teratogenicity[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246989. doi: 10.1371/journal.pone.0246989.
- [47] Velchev JD, Van Laer L, Luyckx I, et al. Loeys-Dietz syndrome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1348: 251-264. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_11.

(编辑 张琳)



官网