

胰岛素样生长因子-1 及其与髁突软骨发育的调控

江莉婷综述 高益鸣审校

(上海交通大学医学院附属瑞金医院口腔科 上海 200025)

[摘要] 出生后的髁突软骨处于复杂的力学微环境中,其生长改建的生物学基础是髁突软骨细胞的增殖和分化。胰岛素样生长因子(IGF)-1 是髁突软骨生长发育过程中重要的生长因子之一。在细胞学水平,IGF-1 受胰岛素样生长因子连接蛋白(IGFBP)调控,通过与其受体的结合、激活来发挥生物学效应,其中包括调控细胞增殖、分化及程序性死亡,加快髁突软骨基质合成,参与髁突软骨细胞内力学信号的转导等。本文就 IGF-1 及其受体,IGFBP 及 IGF-1 调控髁突软骨发育及其机制的研究作一综述。

[关键词] 胰岛素样生长因子; 髁突软骨; 发育; 作用机制

[中图分类号] Q 51 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.022

Insulin-like growth factor-1 and its regulation on the development of mandibular condylar cartilage

Jiang Liting, Gao Yiming. (Dept. of Stomatology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] The postnatal condylar cartilage lives in complex mechanical micro-circumstances, and its growth and modification depends on proliferation and differentiation of condylar chondrocytes. Insulin-like growth factor(IGF)-1 is one of the important growth factors during growth and development in the condylar cartilage. At the cellular level, IGF-1 exerts its biological actions through the binding and activation of IGF-1, and its bioefficacy is modulated by IGF binding proteins(IGFBP). IGF-1 induces variety cellular responses, including cell proliferation, differentiation, and apoptosis, promoting matrix synthesis and taking part in intercellular signal mechanotransduction. The article reviews IGF-1 and its receptor, IGFBP and its role and mechanism on the development of postnatal mandibular condylar cartilage.

[Key words] insulin-like growth factor; condylar cartilage; development; role and mechanism

颞下颌关节应力敏感区的髁突软骨是下颌骨发育重要的调节位点,具有响应力学刺激并发生改建的能力^[1]。下颌骨髁突的生长改建不仅受全身激素的控制,而且受胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1 等众多局部因素的影响^[2-3]。IGF-1 是一种对关节软骨有自分泌调节作用的生长因子,在软骨、骨中质量丰富,对调控髁突软骨细胞的增殖活性、Ⅰ型胶原和蛋白聚糖的合成、细胞表型的维持^[4]有着重要的意义,从而影响髁突软骨的生长发育。

1 IGF-1

1957年,Salmon等^[5]发现了一种在体内起促

生长作用,在体外试验中导致软骨细胞硫酸化的因子,他们认为,促生长素(growth hormone, GH)需要这个硫化因子为其效应中介,介导GH的合成代谢作用。1978年,这个硫化因子被正式命名为IGF。此后,有关IGF的结构、基因谱和生物学效应的研究^[6-7]显示,IGF家族由IGF(IGF-1、IGF-2)、IGF受体(IGF-1R、IGF-2R)和IGF结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)组成,胰岛素受体相关蛋白和IGFBP相关蛋白亦参与IGF信号途径。

IGF-1又称为生长介素C,为含70个氨基酸的单链碱性蛋白,由3个双硫键交叉连接而成。成熟的IGF-1结构分为A、B、C、D域,A、B域与胰岛素同源,C域为与IGF-1的主要差别^[8]。人类的igf-1基因高度保守,定位于12号染色体q22~q24.1。igf-1基因有6个外显子^[9],鼠igf-1基因定位在10号染色体中心^[10]。IGF-1在人、

[收稿日期] 2010-12-13; [修回日期] 2011-12-12

[基金项目] 上海市科委医学引导基金资助项目(114119a3500)

[作者简介] 江莉婷(1982—),女,上海人,住院医师,硕士

[通讯作者] 高益鸣, Tel: 021-64370045-601008

牛、猪和羊的氨基酸序列完全相同，鼠有5个氨基酸残基与人类的不同。通过 igf- 基因转录产物的选择性剪接使得 igf- 基因的转录、翻译和翻译后的剪接加工具有多种形式，从而可产生不同的生物学效应。

IGF- 的来源有二：一是肝脏，约占 IGF 总质量分数的 90%，IGF- 由肝细胞合成后进入血液循环与 IGFBP 结合，通过内分泌方式输送到组织局部发挥作用^[11]；二是包括髌突软骨在内的许多组织自身产生的 IGF，通过自分泌或旁分泌方式在该组织中发挥作用。

研究^[12-13]显示，新生儿和发育期鼠髌突软骨中均存在 IGF- 及其受体，参与髌突软骨内环境稳态的控制。igf- mRNA 主要分布于髌突软骨分化程度和增殖活性较高的未分化间充质层^[12]。IGF- 受体表达于髌突软骨全层，但主要表达于未分化的间充质细胞层(前成软骨细胞层)和成软骨细胞浅层^[14]。上述研究提示，igf- mRNA 翻译的 IGF- 蛋白通过自分泌或旁分泌方式与细胞膜上的特异性 IGF- 受体结合，发挥其生物学效应^[15]。相对于长骨发育而言，局部合成的 IGF- 蛋白对出生后的髌突软骨发育更为重要^[16]。

2 IGF- 受体

IGF- 通过细胞膜受体发挥促细胞增殖、分化和生存效应，IGF 受体分为 IGF- 受体和 IGF- 受体。

IGF- 受体结构与胰岛素受体相似，是受体酪氨酸激酶中的一员，含胞外的配基结合位点(α 亚单位)和胞内酪氨酸激酶区(β 亚单位)^[8]， β 亚单位可以提供多种信号蛋白复合体的连接位点，从而介导其不同的生物学活性。当 IGF- 受体 α 亚单位与 IGF- 结合后，引起自身磷酸化，通过胰岛素受体底物-1 启动胞内多级信号转导通路，包括磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI₃K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)和促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号级联通路^[17-18]，从而引起细胞的增殖和分化，并通过调控 B 细胞淋巴瘤/白血病蛋白(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)、Bad(Bcl-2 associated death)等转录因子介导细胞生存。

在出生后，当 IGF- 与其受体结合并发挥生物效应时，IGF- 有潜在的启动自身信号转导通路作用。IGF- 受体不仅存在于细胞膜上，而且

也存在于内质网和高尔基体等结构中的特异性结合位点。IGF- 及其受体影响着髌突发育的进程^[19]，其中包括髌突软骨的正常发育^[20]和髌突增生等病理状态。

3 IGFBP

IGFBP 包括 IGFBP-1~6，分为保守的 N 末端和 C 末端以及非保守的 L 区。N 端是 IGFBP 同源性最高的区域，为与 IGF 结合的主要区域；C 端是 IGFBP 家族具有 IGF 依赖和独立于 IGF 作用的主要功能区；L 区特异性高，常包含翻译后调控的位点。IGFBP 的各个区域相互协调，保持了与 IGF 的高亲和力^[8]。

IGFBP 对 IGF- 的主要作用如下。其一，作为血液中的运输蛋白与 IGF- B 结构域的 N 端和螺旋区结合形成复合物，转运 IGF- 进入组织；而 IGFBP 酶使 IGFBP 失效，从而释放 IGF- 与其受体结合。其二，调控血清中 IGF- 的质量。IGFBP 与 IGF- 结合得越多，游离的 IGF- 质量越少，从而阻止 IGF- 与其膜受体的结合，抑制其生物活性。Götz 等^[21]通过不同时期成年鼠颞下颌关节的免疫组织化学试验发现，IGF 及其受体和 IGFBP 在髌突具有代谢活性和生物力学特性的前斜面和后斜面均有表达，其中，IGFBP 可能抑制 IGF 的代谢活性。其三，IGFBP 还有延长 IGF- 半衰期，增强其效应的作用^[22]，但具体机制有待进一步的证明。

IGF- 可刺激软骨增殖区和肥大软骨细胞区 IGFBP 蛋白的表达^[23]，而在出生后的髌突软骨中，IGFBP-3 在未分化层、成软骨细胞层和软骨细胞层有表达^[14]；因此，在不同软骨细胞层的定位提示，从髌突软骨细胞的增殖到分化，IGFBP 都起着一定的作用。也有学者^[24]发现，IGFBP 仅表达于髌突软骨肥大区的一些细胞质，尤其是接近软骨的边缘区域，即不同区域的软骨细胞活性不同。

IGF- 和 IGFBP 在髌突软骨受到生理或病理性的机械力刺激时，都具有特殊的意义。在早期阶段，IGF- 高表达而 IGFBP 低表达，此后，IGFBP 的表达迅速增加，而 IGF- 的表达增加相对缓慢^[24]。IGF- 和 IGFBP 系统质量的变化对髌突软骨改建有着重要的作用，而且当 igfbp-3 mRNA 表达被抑制后，髌突软骨中 IGF- 的蛋白水平也发生下调。

4 IGF- 对髌突软骨发育的调控

在脊椎动物中, GH/IGF 内分泌轴可调节机体的生长发育^[6-7, 23]。在髌突软骨, IGF- 不仅促进细胞的生长、增殖和分化, 调节其生长发育, 而且还与其抑制程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)有关^[14, 24]。

4.1 对髌突软骨细胞增殖的作用

IGF- 是体内重要的生长因子和促有丝分裂原, 是细胞从 G₀/G₁ 期向 S 期及 G₂/M 期(有丝分裂期)转变所必需的因子, 因此, 无论是内源性还是外源性 IGF- , 对髌突软骨的增殖、分化皆起着重要的作用^[25-27]。有丝分裂活性不仅存在于未分化的细胞层, 还存在于钙化层已分化的成软骨细胞之中^[3], 而增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是细胞增殖活性的标志物, 主要定位于髌突成软骨细胞层和肥大软骨细胞层的细胞核^[13]。当软骨细胞的有丝分裂增强, PCNA 阳性细胞也会增加, IGF- 和 IGF- R 与其表达有一定的关系。

在健康的鼠髌突软骨中, 表达 PCNA 的细胞与表达 IGF- 的细胞分布一致, 而在给予鼠佩戴下颌推进装置后, 其细胞增殖和髌突软骨改建增强, 表现为 PCNA 与 IGF- 的表达均有所增强^[13]。Suzuki 等^[25]在 15 周龄 SD 鼠髌突软骨腔局部注射 IGF- 后发现, 鼠髌突软骨厚度增加, 髌突骨性生长, 推测软骨细胞在外源性细胞因子 IGF- 的作用下, 可能加快了其 mRNA 的转录和各种蛋白质的翻译合成等进程, 以此促进细胞的增殖。由于软骨细胞的增殖活性增加, 故即使髌突发育已经完成仍会刺激髌突继续发育。

IGF 的经典转导通路有二: 一是激活 PI₃K 及其下游的丝氨酸 PKB 组成的信号转导通路^[28], 这是细胞的生存信号通路; 二是通过非 PI₃K 途径, 即 MAPK 途径。MAPK 主要有 3 个成员: 1) 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)_{1/2}或 p42/p44, 参与成熟软骨细胞或培养软骨细胞中胶原合成的调控^[26]; 2) c-Jun N 末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)_{1/2/3}; 3) p38MAPK。相对于 ERK 途径而言, JNK 途径和 p38MAPK 途径对于软骨细胞增殖和分化的调控作用尚不清楚。

在不同的细胞中, IGF- 介导的信号路径有所不同。Kiepe 等^[23]通过体外培养鼠髌突软骨细胞试

验发现, IGF- 通过 IGFBP-3 和 IGFBP-5 来调控其自身的活性, IGFBP-3 的表达依赖于 ERK_{1/2}、MAPK 和 PI₃K 途径, 而 IGFBP-5 的表达仅依赖于 PI₃K 途径; 然而, 上述这些只是 IGF- 信号网络的一部分, 在髌突软骨内, IGF 受 IGFBP 的调控及其在细胞内信号转导的机制有待进一步的研究。

4.2 对软骨基质的作用

Visnapuu 等^[16]发现在鼠髌突软骨中, 细胞增殖、型胶原 mRNA 表达以及部分 igf- mRNA 表达于鼠髌突软骨的同一区域, 从而证实 IGF- 可促进型胶原 mRNA 表达、成熟软骨细胞的增殖和分化, 刺激软骨基质合成。

4.3 维持软骨细胞表型的稳定

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可降解所有的胞外基质成分^[29], IGF- 可阻止组织中 MMP 的表达, 减少胶原降解, 从而稳定软骨细胞表型。

4.4 抗髌突软骨的 PCD 作用

Matsuda 等^[30]认为, PCD 主要集中于出生后的髌突软骨细胞增殖层、肥大软骨细胞层, 软骨的 PCD 可能与颞下颌关节腔形成和软骨改建有关。Götz 等^[22]发现, 髌突软骨内 IGF- 表达下调引起的 PCD 可能与一些病理状态有关, 如骨关节炎和颞下颌关节功能紊乱, 在髌突软骨的未分化间充质细胞层, 对 igf- mRNA 的抑制可引起 PCD。此外, 在鼠髌突软骨的体外培养中, 阻滞内源性 IGF- 的作用, 可引起细胞核固缩^[10]; 然而, 迄今尚无有关 igf- 基因敲除对髌突软骨生长改建效应影响的研究报道。

目前, 有三条细胞信号转导通路介导了 IGF- 在关节软骨的抗 PCD 作用。一条通路是一氧化氮依赖途径, 即通过 PI₃K-PKB^[14]通路和半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶-3 的激活发挥作用, 其中半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶-3 是髌突 PCD 中的关键酶。一条通路涉及 MAPK 的活化。另一条通路是 14-3-3 蛋白, 在 IGF-1 介导的抗 PCD 途径中也起着一定的作用^[31]。这三条信号转导通路最终都使 Bcl-2 家族的调节因子 Bad 发生磷酸化反应, 髌突 PCD 由 bcl-2 和 bax 基因调控。当 bax 基因表达强而 bcl-2 基因表达弱时, 发生 PCD; 相反, bcl-2 基因表达强而 bax 基因表达弱时, 细胞保持增殖、存活的能力。Matsuda 等^[30]发现在出生后的早期阶段, IGF- 使抑 PCD 基因 bcl-2 表达升高, 细胞分化增殖; 而在后期的发育阶段,

IGF- 则抑制了促 PCD 基因 bax、bad 的表达。在髌突软骨中，IGF- 介导 PCD 的信号途径还有待进一步的研究。

5 IGF- 在髌突软骨力学信号转导中的作用

髌突软骨处于颞下颌关节生物力学环境中，当细胞接受到力学信号后，通过膜结合受体与其周围环境进行信号交换，并通过上调、下调各种基因表达^[32]对力学信号作出响应，将力学信号传递至细胞核并最终产生生物学效应，需要各条信号转导通路协调工作。

IGF- 在通过生物信号的转导激活 PI₃K 和 MARK 等途径中，需要整联蛋白的参与^[14]。整联蛋白是一类重要的由 α 、 β 亚基组成的异二聚体跨膜受体，其胞外区提供细胞外基质蛋白连接位点，而胞内区与信号分子和细胞骨架蛋白连接，共同介导信号转导。

在人的关节软骨，整联蛋白- α_5 亚基的阻滞，会引起 IGF- 生存效应消失，即两者间有一定的联系^[33]。在成骨细胞中，诸如 $\alpha_v\beta_3$ 和 β_1 亚基等部分整联蛋白可与 IGF 受体形成复合体，且两者间的通讯作用在骨组织对机械负荷应答能力方面格外重要，破坏这种通讯作用会阻滞 IGF 信号通路而导致骨丧失^[34]。在髌突软骨中，整联蛋白与 IGF- 信号途径间可能存在同样的相互作用^[35]。

综上所述，IGF- 及其受体通过复杂的信号转导途径调控髌突软骨细胞的增殖分化并抑制 PCD，在颞下颌关节生理和病理状态都起着重要的作用。IGF- 用于临床的最新研究，如软骨修复和基因治疗，为人们理解下颌骨发育性疾病、骨关节炎等开启了一扇新的视窗。随着对 IGF- 及其受体以及 IGFBP 等功能和作用机制的进一步研究，人们对髌突软骨响应力学刺激发生改建的机制将更加清晰，最终可为指导临床功能性调控提供依据。

6 参考文献

[1] Meikle MC. Remodeling the dentofacial skeleton: The biological basis of orthodontics and dentofacial orthopedics[J]. J Dent Res, 2007, 86(1): 12-24.
 [2] 李唐新, 焦岩涛, 王大章, 等. 生长因子对人髌突软骨细胞 α_1 、 α_2 型前胶原基因表达的调控研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2000, 18(1): 12-15.
 [3] 刘来奎, 江宏兵, 殷新民, 等. 甲状旁腺相关蛋白对鼠髌突软骨细胞增殖和分化的调控[J]. 华西口腔医学杂

志, 2006, 24(3): 206-209.
 [4] Meng Q, Long X, Deng M, et al. The expressions of IGF-1, BMP-2 and TGF- β 1 in cartilage of condylar hyperplasia[J]. J Oral Rehabil, 2011, 38(1): 34-40.
 [5] Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*[J]. J Lab Clin Med, 1957, 49(6): 825-836.
 [6] Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth[J]. N Engl J Med, 2003, 349(23): 2184-2186.
 [7] Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton[J]. Endocr Rev, 2008, 29(5): 535-559.
 [8] Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors(IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation[J]. Gen Comp Endocrinol, 2010, 167(3): 344-351.
 [9] Smith PJ, Spurrell EL, Coakley J, et al. An exonic splicing enhancer in human IGF- pre-mRNA mediates recognition of alternative exon 5 by the serine-arginine protein splicing factor-2/alternative splicing factor[J]. Endocrinology, 2002, 143(1): 146-154.
 [10] Taylor BA, Grieco D. Localization of the gene encoding insulin-like growth factor on mouse chromosome 10[J]. Cytogenet Cell Genet, 1991, 56(1): 57-58.
 [11] Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor- [J]. Endocr Rev, 2009, 30(5): 494-535.
 [12] Maor G, Laron Z, Eshet R, et al. The early postnatal development of the murine mandibular condyle is regulated by endogenous insulin-like growth factor- [J]. J Endocrinol, 1993, 137(1): 21-26.
 [13] Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors and in the mandibular condylar cartilage of young rats [J]. Arch Oral Biol, 2003, 48(9): 635-642.
 [14] Yokota T, Shimokawa H, Shibata S, et al. Insulin-like growth factor regulates apoptosis in condylar cartilage [J]. J Dent Res, 2008, 87(2): 159-163.
 [15] Xue F, Wong RW, Rabie AB. Genes, genetics, and Class malocclusion[J]. Orthod Craniofac Res, 2010, 13(2): 69-74.
 [16] Visnapuu V, Peltomäki T, Rönning O, et al. Distribution of insulin-like growth factor- mRNA in the mandibular condyle and rib cartilage of the rat during growth[J]. Arch Oral Biol, 2002, 47(11): 791-798.
 [17] Beattie J, McIntosh L, van der Walle CF. Cross-talk between the insulin-like growth factor(IGF) axis and membrane integrins to regulate cell physiology [J]. J Cell Physiol, 2010, 224(3): 605-611.
 [18] Duan C, Xu Q. Roles of insulin-like growth factor(IGF) binding proteins in regulating IGF actions[J]. Gen Comp

- Endocrinol, 2005, 142(1/2) 44-52.
- [19] Götz W, Lehmann TS, Appel TR, et al. Distribution of insulin-like growth factors in condylar hyperplasia[J]. *Ann Anat*, 2007, 189(4) 347-349.
- [20] Delatte ML, Von den Hoff JW, Nottet SJ, et al. Growth regulation of the rat mandibular condyle and femoral head by transforming growth factor- β 1, fibroblast growth factor-2 and insulin-like growth factor-1[J]. *Eur J Orthod*, 2005, 27(1) 17-26.
- [21] Götz W, Dühr S, Jäger A. Distribution of components of the insulin-like growth factor system in the temporomandibular joint of the aging mouse[J]. *Growth Dev Aging*, 2005, 69(2) 67-79.
- [22] Götz W, Kunert D, Zhang D, et al. Insulin-like growth factor system components in the periodontium during tooth root resorption and early repair processes in the rat[J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(4) 318-327.
- [23] Kiepe D, Ciarmatori S, Hoeflich A, et al. Insulin-like growth factor(IGF)-1 stimulates cell proliferation and induces IGF binding protein(IGFBP)-3 and IGFBP-5 gene expression in cultured growth plate chondrocytes via distinct signaling pathways[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(7) 3096-3104.
- [24] Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Mandibular repositioning modulates IGFBP-3, -4, -5 and -6 expression in the mandibular condylar cartilage of young rats[J]. *Biorheology*, 2006, 43(3/4) 311-321.
- [25] Suzuki S, Itoh K, Ohyama K. Local administration of IGF-1 stimulates the growth of mandibular condyle in mature rats[J]. *J Orthod*, 2004, 31(2) 138-143.
- [26] Schulze-Tanzil G, Mobasheri A, de Souza P, et al. Loss of chondrogenic potential in dedifferentiated chondrocytes correlates with deficient Shc-Erk interaction and apoptosis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(6) 448-458.
- [27] Fuentes MA, Opperman LA, Bellinger LL, et al. Regulation of cell proliferation in rat mandibular condylar cartilage in explant culture by insulin-like growth factor-1 and fibroblast growth factor-2[J]. *Arch Oral Biol*, 2002, 47(9) 643-654.
- [28] Grey A, Chen Q, Xu X, et al. Parallel phosphatidylinositol-3 kinase and p42/44 mitogen-activated protein kinase signaling pathways subserve the mitogenic and antiapoptotic actions of insulin-like growth factor in osteoblastic cells[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(11) 4886-4893.
- [29] Asanbaeva A, Masuda K, Thonar EJ, et al. Regulation of immature cartilage growth by IGF-1, TGF- β 1, BMP-7, and PDGF-AB: Role of metabolic balance between fixed charge and collagen network[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2008, 7(4) 263-276.
- [30] Matsuda S, Mishima K, Yoshimura Y, et al. Apoptosis in the development of the temporomandibular joint[J]. *Anat Embryol(Berl)*, 1997, 196(5) 383-391.
- [31] Brunet A, Kanai F, Stehn J, et al. IGF-1 transits to the nucleus and participates in dynamic nucleocytoplasmic transport[J]. *J Cell Biol*, 2002, 156(5) 817-828.
- [32] Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, et al. Lateral functional shift of the mandible: Part I. Effects on gene expression in condylar cartilage[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2003, 123(2) 160-166.
- [33] Pulai JI, Del Carlo M Jr, Loeser RF. The alpha 5 beta 1 integrin provides matrix survival signals for normal and osteoarthritic human articular chondrocytes *in vitro* [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(6) 1528-1535.
- [34] Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(9) 1237-1246.
- [35] Marques MR, Hajjar D, Franchini KG, et al. Mandibular appliance modulates condylar growth through integrins[J]. *J Dent Res*, 2008, 87(2) 153-158.

(本文编辑 刘世平)

(上接第 359 页)

- 社, 2008 372.
- [14] Cengiz S, Cengiz MI, Saraç YS. Dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease: A case report[J]. *Cases J*, 2009, 2 8018.
- [15] Bartlett DW, Evans DF, Anggiansah A, et al. The role of the esophagus in dental erosion[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000, 89(3) 312-315.
- [16] Eckley CA, Costa HO. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2006, 72(1) 55-60.
- [17] 王亚锋, 法永红, 李志韧. 胃食管反流病和口腔相关疾病的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(5) 429-430.
- [18] Wang GR, Zhang H, Wang ZG, et al. Relationship between dental erosion and respiratory symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease[J]. *J Dent*, 2010, 38(11) 892-898.
- [19] Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(3) 249-256.
- [20] Lazarchik DA, Filler SJ. Effects of gastroesophageal reflux on the oral cavity[J]. *Am J Med*, 1997, 103(5A) 107S-113S.

(本文编辑 王姝)