

# 甲状旁腺素及其相关蛋白对正畸牙根吸收后修复相关细胞的作用

刘林<sup>1</sup> 王生瑜<sup>2</sup>综述 袁小平<sup>1</sup>审校

(1. 泸州医学院附属口腔医院正畸科 泸州 646000;

2. 甘肃中医学院附属医院口腔中心 兰州 730000)

[摘要] 牙根吸收作为正畸治疗中不可避免的并发症已被越来越多的正畸医生所关注。正畸牙根吸收和修复机制复杂,近年来,学者们对甲状旁腺素及其相关蛋白(PTH和PTHrP)应用于牙根的吸收和修复进行了研究。本文就 PTH 和 PTHrP 的基本作用,PTH 和 PTHrP 对牙骨质细胞的作用、对牙槽骨细胞的作用、对牙周膜细胞的作用等研究进展作一综述。

[关键词] 甲状旁腺素; 甲状旁腺素相关蛋白; 牙根吸收; 牙根修复; 细胞

[中图分类号] Q 51 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.026

**Effects of parathyroid hormone and parathyroid hormone related protein in the related cells of tooth repair** Liu Lin<sup>1</sup>, Wang Shengyu<sup>2</sup>, Yuan Xiaoping<sup>1</sup>. (1. Dept. of Orthodontics, The Affiliated Hospital of Stomatology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Stomatology, The Affiliated Hospital of Gansu Chinese Medical College, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] As the unavoidable concurrent disease in orthodontic treatment, root resorption has captured the attention of orthodontists. The parathyroid hormone(PTH) and parathyroid hormone related protein(PTHrP) have been used in orthodontic treatment by scholars in order to find the mechanism of tooth resorption and tooth repair which are complicated. This paper reviews the basic effect of PTH and PTHrP, also summarizes the mechanism of PTH and PTHrP affect the cementoblast, alveolar bone cells and periodontal ligament cells.

[Key words] parathyroid hormone; parathyroid hormone related protein; root resorption; root repair; cell

正畸力在促使牙移动的过程中,会不可避免地诱发不同程度的牙根吸收。目前,临床上对正畸力引起的牙根吸收尚无有效的预防措施,而如何减少牙根吸收或者促进牙根吸收后的牙根修复是每一位正畸医生期待解决的问题。牙根修复是从骨吸收陷窝邻近的正常牙周组织开始形成新的牙骨质和牙周膜,以修复被破坏的组织部分<sup>[1]</sup>。吸收后的牙根修复相关的细胞包括成牙骨质细胞(cementoblast, CB)、成骨细胞(osteoblast, OB)、牙周膜成纤维细胞(periodontal ligament fibroblast, PDLF)和间充质干细胞。本文就甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)和甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)的基

本作用及其对牙骨质、牙槽骨和牙周膜三部分细胞的作用及其机制作一综述。

## 1 PTH 和 PTHrP 的基本作用

PTH 是生物体内调节钙和磷代谢的一种重要因子,由甲状旁腺主细胞分泌。PTH 具有的明显的成骨作用,主要在于其 N 端活性片段保留了全部的成骨活性,因此,对 PTH 的结构研究主要集中于其 N 端。PTHrP 是从一种与高钙血症相关的恶性肿瘤组织中分离出的具有全身作用的体液因子,由于其与 PTH 在编码基因、分子结构和受体功能上有诸多相似之处,故称为 PTHrP。PTH 和 PTHrP 除具有调节钙和磷代谢的功能外,还可以有效地促进 OB 或未成熟的成骨样细胞增生<sup>[2]</sup>。在口腔医学领域,PTH 和 PTHrP 的作用有:1)促进成牙本质细胞分化,促进牙齿发育;2)抑制牙周炎性的牙槽骨吸收<sup>[3]</sup>;3)促进髌突软骨细胞增殖。

[收稿日期] 2011-05-13; [修回日期] 2012-02-03

[基金项目] 四川省教育厅基金资助项目(11ZA237)

[作者简介] 刘林(1983—),男,四川人,住院医师,硕士

[通讯作者] 袁小平, Tel: 13708280246

此外在软组织方面, PTH 和 PTHrP 还可能与涎腺的形态结构及功能有关。

在牙周组织细胞中, PTH 和 PTHrP 除能诱导牙周细胞的分化、增殖和程序性死亡外, 还能调控硬组织改建、重塑的重要因子骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)和核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)<sup>[4]</sup>。RANKL 表现为与其受体核因子- $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)结合后可激活破骨细胞的分化、增殖, 抑制破骨细胞程序性死亡。OPG 可竞争性地抑制 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞的分化、增殖, 诱导成熟的破骨细胞程序性死亡。

## 2 PTH 和 PTHrP 对 CB 的作用

CB 分布于邻近牙骨质的牙周膜中, 平铺于牙根面上, 在牙骨质形成时近似立方状。在吸收后的牙根修复时, CB 主要表达与矿化相关的蛋白质, 如骨钙蛋白和骨涎蛋白等, 分泌基质形成钙化结节, 形成牙骨质; 因此, CB 是决定这一环节的基础细胞。Tenorio 等<sup>[5]</sup>认为, CB 与牙槽骨细胞具有相同的性质, 而且对 PTH 的敏感度也相近。Ouyang 等<sup>[6]</sup>在对 PTHrP 作用于永生鼠类细胞群中提取的含有 CB 的亚克隆体, 被猴病毒(simian virus, SV)40T 抗原永生化的 CD1 型鼠下颌第一磨牙牙根表面的 SV-CB 和牙周膜细胞, 钙代谢调节剂标志的转基因小鼠 CB 等三个细胞群的研究中发现, CB 可以表达 PTHrP 受体 mRNA; 而且, PTHrP 在环腺苷酸循环充当递质起促进作用, CB 在形成过程中可与 PTHrP 结合, PTHrP 对其形成有重要的调节作用。Kitahara 等<sup>[7]</sup>发现, 在 pth 基因缺陷的小鼠牙周组织中缺少 PTH 和 PTHrP, 小鼠表现出牙骨质与牙槽骨的粘连和牙萌出障碍。他们认为, PTH 和 PTHrP 作用于 CB 并通过细胞内矿化相关基因的表达, 来影响参与牙骨质的形成过程并使细胞沉积矿化至生理需要, 以利于牙根的修复。Boabaid 等<sup>[8]</sup>认为在乳恒牙的替换, PTHrP 通过 CB 影响 OPG/RANK 系统的平衡, 以此促进破骨细胞生成、乳牙根吸收和恒牙萌出。原癌基因(junB)是 PTHrP 作用于 CB 关键的调控因子, 最终调控着 CB 的增殖和活性<sup>[9]</sup>。

## 3 PTH 和 PTHrP 对牙槽骨细胞的作用

牙槽骨 OB 的鉴定, 主要根据 OB 的特异性分

泌蛋白, 例如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、骨钙蛋白、I 型胶原蛋白以及 OB 体外矿化的功能特征。其功能主要表现为合成和分泌骨基质, 产生独特的矿化结节, 促成基质矿化形成骨组织。OB 还参与调节破骨细胞性骨吸收, 例如大剂量、持续地给予 OB 一定的 PTH, 可促进骨吸收; 间歇地给予 OB 小剂量的 PTH, 则促进骨形成<sup>[10]</sup>。Locklin 等<sup>[11]</sup>发现: 用 PTH 刺激 C57BL/6 小鼠来源的骨髓细胞间隙以及连续 4 d 刺激其骨髓细胞, 间隙刺激组 OB 分化核心结合因子- $\alpha_1$ 、AKP、I 型胶原蛋白增加, 连续组则见大量破骨细胞; 胰岛素样生长因子-1 虽然在间隙刺激前后没有明显的增加, 但仍明显高于连续组; 而且, 连续刺激组 RANKL 增加, OPG 降低, RANKL 与 OPG 的比值是间隙刺激组的 25 倍。他们还发现, 给予间隙 PTH, 不但具有直接刺激 OB 分化增殖的作用, 还可间接地通过增加骨内胰岛素样生长因子-1 的 mRNA 的质量分数来促进 OB 分化。

Misiorowski<sup>[12]</sup>认为, 小剂量的 PTH 增加骨组织的新陈代谢, 可能缘于其对 OB 的作用较破骨细胞的作用强, 进而促进了新骨的形成。即小剂量的 PTH 对 OB 的调节机制可能为: 1) 抑制 OB 程序性死亡; 2) 促进 OB 的分化和增殖; 3) 调节 OB 的自分泌与旁分泌。现已证实<sup>[13]</sup>, PTH 活化腺苷酸环化酶(参与活化蛋白激酶 A 信号转导通路)和磷脂酶 C(参与活化蛋白激酶 C 信号转导通路), 而且都是通过 G-蛋白偶联受体结合完成的。Berry 等<sup>[9]</sup>还认为, PTHrP 在 OB 细胞核内是通过转录因子激活蛋白-1 作为信号通路起作用的。黄生高等<sup>[14]</sup>在以 RT-PCR 检测 0、0.01、0.1、1 nmol·L<sup>-1</sup> 的 PTHrP 作用于人成骨样细胞及牵张力作用下 PTHrP 对人成骨样细胞增殖的影响时发现: 随着 PTHrP 浓度的增加, 其促 MG-63 细胞增殖的作用增强; 牵张力可明显地影响人成骨样细胞 pthrp mRNA 的表达, PTHrP 在牵张力环境下较单独牵张力具有更强地促 MG-63 增殖效应, 牵张力作用环境下的 PTHrP 可能通过 c-fos 信号传导途径影响 OB 的增殖。这就提示在正畸治疗时, 一定范围内的矫治力配合注射小剂量的 PTH 或 PTHrP, 可能有利于牙槽骨的修复改建。

## 4 PTH 和 PTHrP 对牙周膜细胞的作用

### 4.1 PDLF

PDLF 是牙周膜中数量最多和功能最重要的

细胞, 不仅参与胶原蛋白的合成与吸收, 还与基质的形成有关。PDLF 不仅在牙周再生的再附着过程中具有重要作用, 还可分化为 OB 和 CB, 具有矿化能力。这与其存在异质性和有多向分化潜能有关。在牙周组织重塑过程中, PDLF 的优先迁移及增殖是牙周组织再生成功的首要条件。Jäger 等<sup>[15]</sup>对牙根吸收后早期修复的细胞内外影响因素的研究中发现: 在早期牙根的修复中, 具有 PDLF 表型的细胞起着主导作用, 而 OB 表型细胞的作用则较小; 包括 PTH 在内的多种细胞因子, 均可通过不同的生物学机制调控 PDLF。李茵等<sup>[16]</sup>在运用微点阵分析评估和即时 PCR 对持续 24 h 施加及未施加生物力时发现, 施加生物力后, 人 PDLF 的炎性相关递质如白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、6、8 以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、 $\beta$ , 干扰素- $\gamma$  mRNA 的表达明显高于对照组。即持续的生物力(如正畸矫治力)可通过调控炎性递质的表达来影响 PDLF 的重塑。Lossdörfer 等<sup>[17]</sup>对牙周膜细胞间歇性地施加 PTH 刺激, 时间分别为 0、1、3、6、24 h, 48 h 为一个周期, 连续三个周期。半定量 PCR 和免疫测定显示: PDLF 的合成增加, AKP 活性增强, 然而钙调蛋白、OPG 在转录及翻译水平的量均下降; 且在牙周膜细胞合成的前期, PTH 减少牙周膜细胞的增殖, 但其可增加牙周膜细胞的分化及促进 OPG 的表达。他们认为, PTH 对 RANKL 几乎没有影响。该结果与 PTH 作用于成骨样细胞 MG-63 相近, 因此推测 PTH 不仅对牙周膜内环境的稳定起着调控作用, 也可对牙根修复起一定的调节作用。

#### 4.2 牙周膜间充质干细胞

牙周膜间充质干细胞(periodontal ligament mesenchymal stem cell, PDLSC)是牙周膜中另一重要的细胞, 间充质干细胞是牙周膜中新生细胞的来源。PDLSC 可分化为牙骨质、牙槽骨和牙周膜样组织。用发育中的根尖部牙胚条件培养基提供的生物学信号, 可诱导 PDLSC 向成牙骨质样细胞分化, 形成牙骨质<sup>[18]</sup>。Casado-Diaz 等<sup>[19]</sup>通过同剂量不同片段的 PTHrP 作用于间充质干细胞发现, PTHrP-1~36 有促进成骨和抑制成脂肪作用, 而 PTHrP-107~139 则正好相反, 有促进成脂肪和抑制成骨作用。这也充分证实了, PTH 和 PTHrP 的 N 端片段具有成骨性。PTH 和 PTHrP 对间充质干细胞的作用同样与剂量及作用时间有关: 间歇

性给药有利于骨髓间充质干细胞的增殖, 然而连续大剂量给药则抑制骨髓间充质干细胞向 OB 方向分化。在颌骨发育过程中, PTHrP 可以刺激间充质干细胞向 OB 分化, 其在膜内骨化期间可改变从间充质干细胞发育来的 OB 的分化和增殖<sup>[20]</sup>。Lossdörfer 等<sup>[21]</sup>发现, PTH 可诱导 PDLSC 形成 OB, 且其对低年龄组的诱导作用更强, 随着年龄的增大, 其形成 OB 的作用逐渐减弱。

#### 5 展望

PTH 和 PTHrP 对牙根吸收后修复还存在着以下问题: 1) 现多为 PTH 和 PTHrP 对与体内具有相同表型特征的体外单一细胞系研究; 2) PTH 和 PTHrP 的双向调节机制, PTH 和 PTHrP 对牙根修复细胞的最适剂量还有待研究; 3) PTH 和 PTHrP 对牙根吸收和修复的机制还不清楚。这些问题的解决将有助于 PTH 和 PTHrP 应用于正畸牙根吸收后的修复。

#### 6 参考文献

- [1] Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A systematic literature review[J]. Angle Orthod, 2003, 73(1): 86-92.
- [2] Chan C, Koh AJ, Dana NS, et al. Impact of the mitogen-activated protein kinase pathway on parathyroid hormone-related protein actions in osteoblasts[J]. J Biol Chem, 2004, 279(28): 29121-29129.
- [3] Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, et al. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss[J]. Dent Res, 2003, 82(10): 791-795.
- [4] Lossdörfer S, Yildiz F, Götz W, et al. Anabolic effect of intermittent PTH(1-34) on the local microenvironment during the late phase of periodontal repair in a rat model of tooth root resorption[J]. Clin Oral Invest, 2010, 14(1): 89-98.
- [5] Tenorio D, Hughes FJ. An immunohistochemical investigation of the expression of parathyroid hormone receptors in rat cementoblasts[J]. Arch Oral Biol, 1996, 41(3): 299-305.
- [6] Ouyang H, McCauley LK, Berry JE, et al. Parathyroid hormone-related protein regulates extracellular matrix gene expression in cementoblasts and inhibits cementoblast-mediated mineralization *in vitro*[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(11): 2140-2153.
- [7] Kitahara Y, Suda N, Kuroda T, et al. Disturbed tooth-development in parathyroid hormone-related protein(PTHrP)-gene knockout mice[J]. Bone, 2002, 30(1): 48-56.
- [8] Boabaid F, Berry JE, Koh AJ, et al. The role of parath-

- hyroid hormone-related protein in the regulation of osteoclastogenesis by cementoblasts[J]. *Periodontol*, 2004, 75(9) :247-254.
- [9] Berry JE, Ealba EL, Pettway GJ, et al. JunB as a downstream mediator of PTHrP actions in cementoblasts[J]. *Bone Miner Res*, 2006, 21(2) :246-257.
- [10] Ferrari SL, Pierroz DD, Glatt V, et al. Bone response to intermittent parathyroid hormone is altered in mice null for  $\beta$ -Arrestin2[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4) :1854-1862.
- [11] Locklin RM, Khosla S, Turner RT, et al. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone[J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(1) :180-190.
- [12] Misiorowski W. Parathyroid hormone and its analogues—molecular mechanisms of action and efficacy in osteoporosis therapy[J]. *Endokrynol Pol*, 2011, 62(1) :73-78.
- [13] Datta NS, Kolailat R, Fite A, et al. Distinct roles for mitogen-activated protein kinase phosphatase-1(MKP-1) and ERK-MAPK in PTH1R signaling during osteoblast proliferation and differentiation[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(3) :457-466.
- [14] 黄生高, 钟孝欢, 王会欣, 等. 牵张力作用下甲状旁腺激素相关蛋白对人成骨样细胞增殖的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2009, 27(3) :344-347.
- [15] Jäger A, Kunert D, Friesen T. Cellular and extracellular factors in early root resorption repair in the rat[J]. *Eur J Orthod*, 2008, 30(4) :336-345.
- [16] 李茵, 张振庭. 机械压应力条件下人牙周膜成纤维细胞炎症因子表达变化初探[J]. *中华口腔医学杂志*, 2011, 46(2) :94-98.
- [17] Lossdörfer S, Stier S, Götz W, et al. Maturation-state dependent response of human periodontal ligament cells to an intermittent parathyroid hormone exposure *in vitro* [J]. *Periodontol Res*, 2006, 41(1) :62-72.
- [18] Yang ZH, Zhang XJ, Dang NN, et al. Apical tooth germ cell-conditioned medium enhances the differentiation of periodontal ligament stem cells into cementum periodontal ligament-like tissue[J]. *J Periodont Res*, 2009, 44(2) :199-210.
- [19] Casado-Diaz A, Santiago-Mora R, Quesada JM. The N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein affect differently the osteogenic and adipogenic potential of human mesenchymal stem cells[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(2) :87-98.
- [20] 王子露, 孙雯, 周熙超. 鼠源性甲状旁腺激素相关蛋白 1-84 片段的制备及其促进骨形成的作用[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2010, 30(5) :597-601.
- [21] Lossdörfer S, Kraus D, Jäger A. Aging affects the phenotypic characteristics of human periodontal ligament cells and the cellular response to hormonal stimulation *in vitro* [J]. *Periodontol Res*, 2010, 45(6) :764-771.

(本文编辑 刘世平)

(上接第 375 页)

- illofac Implants, 2007, 22(3) :417-422.
- [17] Choukroun JI, Braccini F, Diss A, et al. Influence of platelet-rich fibrin(PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes :A new opportunity in facial lipostucture(Coleman's technique) and tympanoplasty [J]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 2007, 128(1/2) :27-32.
- [18] Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, et al. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin(PRF) and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: Implant surgery, prosthodontics and survival[J]. *Implant Dent*, 2009, 18(3) :220-229.
- [19] Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, et al. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material :A 1-year prospective pilot study with microthreaded implants[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(5) :572-579.
- [20] Nkenke E, Schlegel A, Schultze-Mosgau S, et al. The endoscopically controlled osteotome sinus floor elevation :A preliminary prospective study[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002, 17(4) :557-566.
- [21] Meyer C, Chatelain B, Benarroch M, et al. Massive sinus-lift procedures with beta-tricalcium phosphate :Long-term results[J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2009, 110(2) :69-75.
- [22] Lee HJ, Choi BH, Jung JH, et al. Maxillary sinus floor augmentation using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue with simultaneous implant placement [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103(3) :329-333.
- [23] Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material :A radiologic and histologic study at 6 months[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(12) :2056-2064.
- [24] Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin :An early report on 110 patients[J]. *Implant Dent*, 2010, 19(5) :447-456.
- [25] Dohan DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates :From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin(L-PRF) [J]. *Trends Biotechnol*, 2009, 27(3) :158-167.

(本文编辑 骆筱秋)