

# 成牙骨质细胞的研究进展

吴卫锋综述 郭淑娟 吴亚菲审校

(四川大学华西口腔医院牙周科 成都 610041)

**[摘要]** 牙骨质再生在牙周组织再生中起着重要作用。本文回顾了有关成牙骨质细胞的相关研究,对成牙骨质细胞的来源、功能以及骨形成蛋白、釉基质衍生物、牙骨质蛋白-1 和牙本质非胶原蛋白对成牙骨质细胞增殖、分化和矿化的影响作一综述。

**[关键词]** 成牙骨质细胞; 来源; 细胞功能; 影响因素

**[中图分类号]** Q 25 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.01.026

**Research progress on cementoblast** WU Wei-feng, GUO Shu-juan, WU Ya-fei. (Dept. of Periodontics, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** Cementum regeneration plays an important role in periodontal tissue regeneration. This paper reviewed the scholarly cementoblast cell researches, explained the source and function of cementoblasts, the influence of bone morphogenetic protein, enamel matrix derivative, cementum protein-1, and dentin non-collagen protein on cementoblasts cell proliferation, differentiation and mineralization.

**[Key words]** cementoblast; source; cell function; impact factor

牙周病是口腔内最常见的细菌感染性疾病,破坏牙齿支持组织,导致牙齿的松动、脱落。牙周组织包括了牙龈、牙槽骨、牙周膜和牙骨质。牙骨质是包绕在牙根表面的一薄层骨样组织,它借助牙周膜纤维将牙齿与牙槽骨紧密相接。牙骨质的再生对牙周组织的再生有着重要意义,因此对成牙骨质细胞的来源、增殖、分化和矿化进行研究,探索成牙骨质细胞在牙周组织再生中的作用具有重要意义。

## 1 成牙骨质细胞的来源

目前,关于牙骨质的来源存在着 2 种观点:传统观点认为成牙骨质细胞来源于间充质干细胞,由牙囊细胞穿过根鞘上皮后,进入牙根牙本质表面,并分化为成牙骨质细胞。另一种观点<sup>[1-3]</sup>认为早期成牙骨质细胞直接来源于上皮根鞘(epithelial root sheath, ERS)。

### 1.1 传统观点

传统观点认为成牙骨质细胞就是由牙囊细胞分化而来的。研究<sup>[4-6]</sup>证实:应用骨形成蛋白(bone

morphogenetic protein, BMP)、釉基质衍生物(enamel matrix derivatives, EMD)和牙本质非胶原蛋白(dentin non-collagenous protein, dNCP)等诱导牙囊细胞可以形成成牙骨质细胞表型。Handa等<sup>[7]</sup>将牙囊细胞植入重度免疫缺陷小鼠背部培养后,发现牙囊细胞可分化出成纤维细胞和成牙骨质细胞表型。培养 4 周,牙囊细胞在羟磷灰石结节周围和韧带样纤维组织的对接区域生成牙骨质样矿化组织。Kémoun等<sup>[4]</sup>也应用 BMP 诱导牙囊细胞形成成牙骨质细胞表型的实验证明:成牙骨质细胞可以由牙囊细胞分化而成。牙囊细胞受到 BMP 诱导可以表达牙骨质附着蛋白(cementum attachment protein, CAP)和牙骨质蛋白(cementum protein, CEMP)-23 等成牙骨质细胞的标志蛋白。

### 1.2 ERS

ERS 是牙根发育中决定性的结构,是牙冠发育完成后成釉器内釉、外釉上皮在颈环处增生,向未来根尖孔方向生长,形成 2 层上皮的鞘。于西佼等<sup>[8]</sup>利用细胞角蛋白 14 标记 ERS 细胞,追踪其断裂后的结局发现:ERS 细胞的凋亡可能会为成牙骨质细胞分化提供骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等矿化相关蛋白,部分 ERS 细胞可能直接参与早期牙骨质的形成。在牙根部成牙骨质细胞中检测到 *Dlx-2* 基因的表达,*Dlx-2* 同源异性蛋

**[收稿日期]** 2010-01-13; **[修回日期]** 2010-08-25

**[基金项目]** 四川省科技支撑计划基金资助项目(2008SZ0183)

**[作者简介]** 吴卫锋(1983—),男,江苏人,硕士

**[通讯作者]** 吴亚菲, Tel: 028-61153002

白转录因子在早期牙发育时起调控作用。在牙根形成过程中可以从牙根部上皮组织内检测到 *Dlx-2* 的存在，而在牙乳头和牙囊中却检测不到，因此认为 ERS 可以通过上皮-间充质转化来参与牙骨质的形成，由此证明成牙骨质细胞具有上皮源性。而 Yamamoto 等<sup>[9]</sup>检测了牙骨质形成过程中 ERS 和牙囊细胞中角蛋白、波形蛋白和 *Runx2* 的表达后得出：角蛋白作为上皮细胞的标记物只能在 ERS 中检测出来，而波形蛋白和 *Runx2* 作为间充质的标记物也仅能在牙囊细胞中检测到，ERS 不表达。ERS 不能进行上皮-间充质转化形成成牙骨质细胞，成牙骨质细胞可能由牙囊细胞分化而来。还有部分学者<sup>[10]</sup>认为：ERS 仅在牙根发育阶段分泌某些蛋白和信号分子参与牙骨质的形成。目前关于成牙骨质细胞的来源尚无定论，还需进一步地研究证实。

## 2 成牙骨质细胞的功能

成牙骨质细胞的功能包括了表达矿化相关蛋白如骨钙素(osteocalcin, OCN)、骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)等，分泌基质形成钙化结节，形成牙骨质<sup>[11]</sup>，表达 CAP 促进牙周膜细胞和牙龈成纤维细胞在牙根表面的黏附<sup>[12-13]</sup>。成牙骨质细胞表达的 OCN、BSP 和 CAP 等在牙骨质形成和纤维黏附过程中起重要作用<sup>[14]</sup>。李岩峰等<sup>[11]</sup>通过体外实验观察到：成牙骨质细胞表达矿化相关蛋白，在钙化条件下持续培养，可重叠生长并分泌骨基质形成钙化灶。BSP 在成牙骨质细胞形成细胞结节后开始不断地进行增殖、分化、分泌矿化基质，形成矿化结节<sup>[15]</sup>。在这一过程中，成牙骨质细胞一直表达 BSP、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 CAP，并具有时序上的变化。研究<sup>[14]</sup>表明：在矿化过程中 BSP 参与了矿化中心的形成，并能诱导牙骨质样结构的矿化。CAP 是成牙骨质细胞特有的标记物，仅可由成牙骨质细胞产生。吕昕等<sup>[12]</sup>研究表明：CAP 虽然是一种具有活性的牙骨质非胶原蛋白，但其活性单一，仅促进成纤维细胞的黏附，而对成纤维细胞的有丝分裂无影响。另有实验<sup>[13]</sup>证明：CAP 能明显促进牙周韧带细胞和牙龈成纤维细胞在牙根表面的黏附及移行。

## 3 影响成牙骨质细胞增殖、分化和矿化的因素

### 3.1 BMP 和 EMD 对成牙骨质细胞的影响

EMD 是釉质发育过程中未矿化釉质中含有的

蛋白成分，研究发现：它还可以由 ERS 内层细胞合成，并参与牙骨质的发生。在人和许多动物的骨组织、牙齿及牙周组织中都有 BMP 的存在，它主要分布在一些具有成骨倾向的细胞中，并参与骨组织、牙齿组织的形成。实验<sup>[4-5]</sup>证明：BMP-2、7 和 EMD 可以刺激牙囊细胞产生成牙骨质细胞的表型。牙囊细胞长时间受到 BMP-2、7 或 EMD 的刺激能提高 ALP 的活性、增加矿化，还能分泌出 CAP 和 CEMP-23。牙囊细胞在受到 BMP-2 影响后还增强了 *Cbfa1*、BSP 和 OCN mRNA 的表达，进一步证实 BMP 和 EMD 可以诱导牙囊细胞向成牙骨质细胞分化。

### 3.2 CEMP-1 对成牙骨质细胞的影响

CEMP-1 能调节成牙骨质细胞活性和诱导不具有成骨特性的细胞向成骨/成牙骨质细胞方向分化<sup>[6]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明：CEMP1 对羟磷灰石具有巨大的亲和力，可以促进磷酸八钙晶核体的形成，为牙骨质的生成提供了矿化核心。人牙龈成纤维细胞转染 CEMP1 后能诱导矿化并能表达骨/牙骨质基质蛋白。转染后的牙龈成纤维细胞具有更高的 ALP 活性和增殖能力，并且还能表达 ALP、BSP、OCN、OPN、CAP 和 *Runx2/Cbfa1* 转录因子。利用 CEMP1 可以诱导不具有成骨特性的细胞向成骨/成牙骨质细胞方向分化，为进一步的研究提供了新的思路。

### 3.3 dNCP 对成牙骨质细胞的影响

dNCP 是牙本质中提取出的混合蛋白，在根面牙本质中可以检测到 dNCP 的存在。在牙骨质生成过程中，牙囊细胞接触根面牙本质并进行分化。牙囊细胞加入 dNCP 培养后可形成成牙骨质细胞系的一些特点，如细胞外形的改变、细胞分化的减少、ALP 活性的提高和基质矿化增加，但是并不能诱导细胞产生牙本质涎蛋白及形成牙本质。这都证明了：dNCP 可以刺激牙囊细胞向成牙骨质细胞分化<sup>[3,17]</sup>，在牙骨质的分化和黏附中可能起着重要的作用，为今后牙骨质在牙根表面的再生提供了有价值的研究思路。

## 4 小结

综上所述，牙周组织再生是一个非常复杂的过程，受到了多种因素的影响。牙骨质在牙周组织中起着连接牙体组织和牙槽骨的作用，因此，牙骨质的再生在牙周组织再生过程中有着重要的意义。

## 5 参考文献

- [1] Sonoyama W, Seo BM, Yamaza T, et al. Human Hertwig's epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation[J]. J Dent Res, 2007, 86(7):594-599.
- [2] Lézot F, Davideau JL, Thomas B, et al. Epithelial Dlx-2 homeogene expression and cementogenesis[J]. J Histochem Cytochem, 2000, 48(2) 277-284.
- [3] Wu J, Jin F, Tang L, et al. Dentin non-collagenous proteins(dNCPs) can stimulate dental follicle cells to differentiate into cementoblast lineages[J]. Biol Cell, 2008, 100(5) 291-302.
- [4] Kémoun P, Laurencin-Dalcieux S, Rue J, et al. Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) *in vitro*[J]. Cell Tissue Res, 2007, 329(2) 283-294.
- [5] Zhao M, Xiao G, Berry JE, et al. Bone morphogenetic protein 2 induces dental follicle cells to differentiate toward a cementoblast/osteoblast phenotype[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(8) :1441-1451.
- [6] Villarreal-Ramírez E, Moreno A, Mas-Oliva J, et al. Characterization of recombinant human cementum protein 1(hrCEMP1) : Primary role in biomineralization[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 384(1) :49-54.
- [7] Handa K, Saito M, Yamauchi M, et al. Cementum matrix formation *in vivo* by cultured dental follicle cells[J]. Bone, 2002, 31(5) :606-611.
- [8] 于西佼, 李纾, 肖长杰, 等. 上皮根鞘细胞在牙骨质发育中的作用[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2006, 16(10) : 559-562.
- [9] Yamamoto T, Takahashi S. Hertwig's epithelial root sheath cells do not transform into cementoblasts in rat molar cementogenesis[J]. Ann Anat, 2009, 191(6) :547-555.
- [10] 于西佼, 李纾, 杨丕山, 等. 小鼠磨牙上皮根鞘与牙骨质发育的关系[J]. 上海口腔医学, 2007, 16(1) 36-41.
- [11] 李岩峰, 张军, 李梅, 等. 体外培养的SD大鼠类成牙骨质细胞生物学性状初步探讨[J]. 口腔医学研究, 2004, 20(5) :469-472.
- [12] 吕昕, 肖明振, 李艳君, 等. 牙骨质附着蛋白对牙囊细胞增殖的影响[J]. 口腔医学研究, 2008, 24(3) 332-334.
- [13] 洪咏龙, 隋文, 魏建华, 等. 牙骨质基质肽提取物促牙龈成纤维细胞、成骨细胞粘附研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2003, 19(2) :145-147.
- [14] Yamamoto T, Domon T, Takahashi S, et al. Immunolocalization of proteoglycans and bone-related noncollagenous glycoproteins in developing acellular cementum of rat molars[J]. Cell Tissue Res, 2004, 317(3) 299-312.
- [15] 杨军, 侯建霞, 孟焕新. 成牙骨质细胞体外矿化培养相关蛋白的时序性表达[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(10) : 1313-1315.
- [16] Carmona-Rodríguez B, Alvarez-Pérez MA, Narayanan AS, et al. Human Cementum Protein 1 induces expression of bone and cementum proteins by human gingival fibroblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 358(3) : 763-769.
- [17] Kim HS, Lee DS, Lee JH, et al. The effect of odontoblast conditioned media and dentin non-collagenous proteins on the differentiation and mineralization of cementoblasts *in vitro*[J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(1) :71-79.

(本文编辑 李彩)

## 第8次全国颞下颌关节病学及殆学研讨会征文通知

中华口腔医学会颞下颌关节病学及殆学专业委员会拟定于2011年4月在北京举办第8次全国颞下颌关节病学及殆学研讨会暨国家级继续教育项目《颞下颌关节疾病及口颌面疼痛基础与临床新进展》学习班, 同时将进行专委会换届和专委会下设相关学组的成立大会。大会将就本领域的热点问题进行专题讨论, 如颞下颌关节紊乱病的治疗规范、正畸和修复治疗中颞下颌关节问题的应对策略、临床咬合问题的诊断和治疗、口颌面疼痛的鉴别诊断以及相关的基础研究进展等。欢迎从事相关领域基础研究与临床工作的学者来稿参会。

请于2011年1月30日前将您的学术论文(中文摘要600~800字, 书写要求请参阅《中华口腔医学杂志》稿件要求格式)寄至: 北京市复兴路28号解放军总医院口腔科王燕一教授收, 邮政编码: 100853。E-mail: wyy301@hotmail.com, 联系电话: 13717710910。

来稿请您务必注明论文作者的单位、邮政编码、地址、电子邮件和联系电话。