

# 原发性牙齿萌出障碍动物模型构建的研究现状

乔 婧<sup>1</sup>, 孔卫东<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学口腔医学院, 广东 广州

<sup>2</sup>暨南大学附属第一医院口腔科, 广东 广州

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

## 摘 要

原发性牙齿萌出障碍(Primary Failure of Eruption, PFE)是一类导致牙列开HE的罕见病, 临床只出现局部症状, 无全身表现, 主要与牙齿萌出机制异常有关。PFE是一种常染色体显性遗传病, 甲状旁腺激素受体1 (Parathyroid Hormone Receptor 1, PTH1R)基因突变是其主要病因, 多位学者以不同方式敲除PTH1R基因并构建出几种PFE小鼠动物模型作为研究之用, 本文就有关PFE动物模型建模方法、建模思路、特点、局限性以及研究结果进行综合, 为PFE致病机制研究提供参考。

## 关键词

原发性牙齿萌出障碍(PFE), 甲状旁腺激素受体1, 动物模型, PTHrP-PTH1R信号通路

# Research Status on the Establishment of Animal Models for Primary Failure of Tooth Eruption

Jing Qiao<sup>1</sup>, Weidong Kong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

## Abstract

Primary failure of eruption (PFE) is a rare disorder leading to an anterior open bite, characterized by localized clinical symptoms without systemic manifestations, primarily associated with abnormal

\*通讯作者。

tooth eruption mechanisms. As an autosomal dominant genetic disease, the main etiology of PFE is mutation in the parathyroid hormone receptor 1 (PTH1R) gene. Several researchers have developed various PFE mouse models by knocking out the PTH1R gene using different approaches. This review comprehensively summarizes the modeling methods, strategies, features, limitations, and research outcomes of existing PFE animal models, aiming to provide a reference for investigating the pathogenic mechanisms of PFE.

## Keywords

Primary Failure of Eruption (PFE), Parathyroid Hormone Receptor 1 (PTH1R), Animal Models, PTHrP-PTH1R Signaling Pathway

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Profit 于 1981 年提出原发性牙齿萌出障碍(PFE)这一概念, 定义为“萌出道畅通且没有固连的牙齿, 由于牙齿萌出机制紊乱导致其部分或全部不能萌出, 从而造成局部开 HE” [1]。回顾相关文献[1]-[5], 可将 PFE 临床表现归纳为: 1) 可累及恒牙和乳牙, 第一磨牙最为常见, 患牙远中牙齿会出现不同程度的受累; 2) 可累及单侧或双侧, 单侧多见; 3) 患牙冠向萌出道无明显障碍; 4) 仅有局部症状, 无明显全身变化; 5) 家族聚集性, 有学者发现 85% PFE 患者有家族史; 6) 正畸治疗无法将患牙调至合理位置, 甚至会导致患牙发生固连。

研究发现 PTH1R 基因位点突变是 PFE 致病的重要原因[6]-[11]。PTH1R 基因位于染色体 3P22-22.1 上, 在骨骼、肾脏、牙源性间充质等器官组织中均有表达[12], 是牙根形成和牙齿萌出的关键因子。其编码的是甲状旁腺激素受体 1 (PTH1R)或称甲状旁腺激素相关蛋白受体(Parathyroid Hormone-Related Protein Receptor, PPR), 是一种 B 类 G 蛋白偶联受体[13]。PTH1R 的配体是甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)和甲状旁腺激素相关蛋白(Parathyroid Hormone-Related Protein, PTHrP)。PTHrP 是一种局部作用的自分泌/旁分泌配体, 牙齿发育过程中 PTHrP 在牙囊间充质细胞中有大量表达, 参与细胞增殖、分化、上皮-间充质转化等过程[14]。受体和配体结合可激活第二信使信号系统: 腺苷酸环化酶/蛋白激酶 A 通路和磷脂酶 C/蛋白激酶 C 通路[15]。PTHrP-PTH1R 信号通路可能单独与其他主要信号通路如 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、Hedgehog 信号通路、TGF- $\beta$ /BMP 信号通路相互作用来促进牙齿萌出和牙根形成。

为进一步了解 PFE 与 PTH1R 基因之间的关系, 多位学者以不同方式敲除 PTH1R 基因的方法建立 PFE 动物模型, 目的是以此来尝试阐明 PFE 发病机制。本文就有关 PFE 动物模型建立方法、建模思路、特点、局限性以及研究结果进行介绍, 目的为 PFE 致病机制研究提供参考。

## 2. PTH1R 基因全敲除的小鼠 PFE 动物模型

为研究 PTH1R 和 PTHrP 在早期骨发育中的功能作用以及其与 Ihh (Indian Hedgehog, 印度刺猬因子) 在软骨细胞分化上的相互关系, Beate 等[16]在小鼠上采用敲除 PTH1R 基因的方式来构建动物模型。建模方式基于同源重组原理, 在小鼠胚胎干细胞中进行基因打靶敲除 PTH1R 基因的外显子 E2 (编码 PTH1R 受体的大部分), 得到杂合敲除小鼠, 再将杂合子小鼠进行杂交, 从而获得 PTH1R 纯合敲除小鼠(简称为: PTH1R<sup>-/-</sup>)。从实验结果上看, 大多数 PTH1R<sup>-/-</sup>小鼠在妊娠中期死亡, 死亡原因不清楚。为了延长纯合子

小鼠的生存时间, Beate 等将 C57BL/6-129/SvJ 品系的 PTH1R<sup>+/-</sup>子一代小鼠分别与亲代不同品系杂合子小鼠(包括 C57BL/6-129/SvJ、MF-1 和 Black Swiss 等品系)进行回交, 发现仅与 Black Swiss 系小鼠回交才可延长 PTH1R<sup>-/-</sup>胚胎的生存时间, 但得到的 PTH1R<sup>-/-</sup>小鼠生存时间并不长, 大都于出生后几分钟内死亡。

通过对上述与 Black Swiss 系小鼠回交得到的 PTH1R<sup>-/-</sup>小鼠骨骼进行实验, Beate 等发现与野生型小鼠比较, PTH1R<sup>-/-</sup>小鼠出现软骨细胞增殖减少、过早分化凋亡和矿化加速的表现, 导致生长板发育障碍和软骨内骨形成异常, 整个骨骼明显缩小, 与 PTHrP<sup>-/-</sup>小鼠[17]表型类似, 表明 PTH1R 介导了 PTHrP 对软骨细胞分化的延迟作用。随后, Beate 等对比了 PTHrP、重组 Shh (Sonic hedgehog, 音刺猬因子)及空白对照下分别培养下的 PTH1R<sup>-/-</sup>小鼠和正常小鼠胚胎的下肢, 结果发现 PTHrP 或 Shh 可以抑制正常小鼠下肢中软骨细胞向肥大成熟的软骨细胞的分化, 但 PTHrP 或 Shh 对 PTHrP<sup>-/-</sup>小鼠下肢的软骨细胞无明显作用, 表明 PTH1R 是 Ihh/PTHrP 通路的靶点, 从而得出结论: Ihh 通过刺激软骨膜产生 PTHrP, 后者与软骨膜上的 PTH1R 受体结合, 从而延迟生长板上软骨细胞的分化。

### 3. PTH1R 条件性敲除小鼠 PFE 动物模型

#### 3.1. Osx-PTH1R cKO 小鼠

Osterix (成骨细胞特异性转录因子, Osx)主要在牙齿发育过程中的成牙本质细胞、牙囊细胞和牙槽骨成骨细胞表达[18], 参与调控牙骨质形成[19]。为了解牙源性间充质祖细胞中 PTH1R-PTHrP 信号在牙根形成和牙齿萌出过程中的作用, Ono 等[20]采用 cre/loxP 重组酶系统条件性敲除阳性表达 Osx (简称 Osx<sup>+</sup>)的牙源性间充质祖细胞的 PTH1R。Cre/loxP 系统是近年来基因编辑最常用的工具之一, 可以实现组织细胞的特异性基因编辑, 本研究中 Osx<sup>+</sup>细胞中的 cre 重组酶表达后可以特异性识别 PTH1R 基因中的 loxP 位点, 切除位点间的 DNA 片段, 实现 PTH1R 在 Osx<sup>+</sup>细胞中的条件性敲除。参考文献[21], 其方法是将构建的 Osx-cre::GFP 小鼠[22] (Osx<sup>+</sup>细胞中表达 cre::GFP 融合蛋白, GFP: 一种绿色荧光信号)与 PTH1R 基因外显子 E1 两侧修饰有 loxP 靶位点的纯合子小鼠[23] (简称: PTH1R flox 小鼠)交配繁殖, 得到 PTH1R 杂合敲除小鼠(Osx-cre::GFP; PTH1R<sup>fl/fl</sup>小鼠), 再将其与 PTH1R flox 小鼠杂交, 从而得到 PTH1R 纯合敲除小鼠(Osx-cre::GFP; PTH1R<sup>fl/fl</sup>)。

Ono 等[20]将实验分为以下三组小鼠: PTH1R<sup>fl/fl</sup> (对照组), Osx-cre::GFP; PTH1R<sup>fl/fl</sup> (Osx-PTH1R cHet; 杂合敲除组)和 Osx-cre::GFP; PTH1R<sup>fl/fl</sup> (Osx-PTH1R cKO; 纯合敲除组)。但大多数 PTH1R 纯合敲除小鼠在断奶后出现不明原因死亡。结果表现为: 三组小鼠从出生至第 25 天这段时间的体重表现为对照组、杂合敲除组和纯合敲除组小鼠体重呈现递减方式。对照组和杂合敲除组小鼠磨牙正常萌出, 纯合敲除组小鼠磨牙出现萌出障碍, 表现为 PFE 表型。出生后不同时间点的 HE 染色分析发现, 杂合敲除组小鼠磨牙上皮根鞘周围的间充质祖细胞增殖减少、牙根缩短、牙周膜变薄且排列紊乱和牙骨质不规则。纯合敲除组小鼠磨牙上皮根鞘周围的牙源性间充质细胞出现增殖明显缺陷、牙根明显缩短、牙周膜消失、牙骨质与牙槽骨分界不清, 有粘连的表现。以上结果说明 PTH1R 缺失会影响牙囊间充质祖细胞功能, 也影响牙根与牙周组织形成以及牙齿萌出过程。Periostin (POSTN, 牙周膜特异蛋白)免疫荧光染色发现对照组小鼠磨牙牙周膜中出现强烈的免疫荧光, 杂合敲除组小鼠磨牙的免疫荧光染色强度和范围均较对照组减小, 而纯合敲除组小鼠牙齿中几乎未观察到 Periostin 染色, 表明牙囊间充质祖细胞中的 PTH1R 会影响牙周膜细胞表达 Periostin, 从而影响牙周膜细胞分化及代谢。抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRAP)染色结果为: 牙根形成和牙齿萌出前后三组小鼠磨牙周围的 TRAP<sup>+</sup>细胞的数目和分布均无显著差异。

Ono 等还采用他莫昔芬诱导的 creER-loxP 重组酶系统进行细胞谱系追踪实验, 探讨 PTH1R 信号缺失对 Osx<sup>+</sup>牙囊间充质祖细胞的影响。creER-loxP 系统除可以组织特异性敲除基因外, 还可以通过他莫昔

芬的给药时间控制 cre 重组酶介导的识别切割作用。方法是构建 *Osx-creER* 小鼠、*R26R-tomato* 报告小鼠和 *PTH1R flox* 小鼠, 通过杂交技术获得三重转基因小鼠(*Osx-creER; R26R-tomato; PTH1R<sup>fl/fl</sup>*)。本研究是在小鼠出生后第 3 天注射他莫昔芬, 时空性敲除 *PTH1R*。实验分为 *Osx-PTH1R WT* (野生型, 对照组)和 *Osx-PTH1R tcKO* (条件性纯合敲除组)小鼠, HE 染色下发现纯合敲除组小鼠磨牙正常萌出, 但牙根较对照组稍短, 切片观察发现其牙骨质较对照组的明显增厚, 且出现大量嵌入基质的牙骨质细胞。同时, 纯合敲除组小鼠磨牙上皮根鞘周围的牙囊间充质祖细胞也出现增殖减少的趋势。为进一步探索 PFE 机制, Ono 进行流式细胞术和 qPCR, 发现纯合敲除组 *Osx<sup>+</sup>* 细胞中 *PTH1R* 和 *Nfic* (Nuclear Factor I/C, 核因子 I/C)表达下调, 而 *osteopontin* (*Opn*, 骨钙素, 一种位于骨、牙骨质、牙本质中的非胶原蛋白)表达上调。综上, *PTH1R* 缺陷的 *Osx<sup>+</sup>* 牙根形成祖细胞向成牙骨质细胞分化加速, 伴 *Nfic* 表达上调, 导致正常形成无细胞牙骨质的牙根表面出现细胞牙骨质。

### 3.2. OC-PTH1R cKO 小鼠; Dmp1-PTH1R cKO 小鼠

基于上文提到的 *Osx-PTH1R cKO* 小鼠出现明显牙根缩短, Ono 等[20]通过 OC (Osteocalcin; 骨钙素)-cre 和 *Dmp1* (Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1, 牙本质基质蛋白 1)-cre 来探究牙根形成过程中 *PTH1R* 在已分化的矿化细胞中的特异性作用, 通过对以下三组进行 HE 染色分析: *PTH1R<sup>fl/fl</sup>* (对照组)、*OC-cre; PTH1R<sup>fl/fl</sup>* (*OC-PTH1R cKO*)和 *Dmp1-cre; PTH1R<sup>fl/fl</sup>* (*Dmp1-PTH1R cKO*), 结果表明已分化基质产生细胞的 *PTH1R* 对牙根形成并非必需, 但可能对成牙骨质细胞有直接影响。Ono 等利用 *Col1a1-caPTH1R* 转基因(在 *Col1<sup>+</sup>* 细胞中激活 *PTH1R*)小鼠来研究激活已分化基质产生细胞的 *PTH1R* 是否能够挽救 *Osx-PTH1R cKO* 小鼠的牙根截断表型, 结果发现: 在已分化产生基质细胞中, 组成性激活 *PTH1R* 可挽救 *Osx-PTH1R cKO* 小鼠的牙冠表型, 但不能挽救其牙根截断表型。实验表明在 *Osx<sup>+</sup>* 祖细胞分化为 *Col1<sup>+</sup>* 细胞之前, *PTH1R* 信号对启动牙根形成至关重要。

### 3.3. *Osx-HDAC4 cKO* 小鼠

HDAC (Histone Deacetylase, 组蛋白去乙酰化酶)被认为可能是 *PTH1R-Gs $\alpha$ -CAMP-PKA* 通路下游的候选调节因子。[24] [25]研究[26]指出: HDAC4 主要通过抑制 *Mef2c* (Myocyte Enhancer Factor 2C, 肌细胞特异性增强因子 2C)和 *Runx2* (Runt-Related Transcription Factor 2, Runt 相关转录因子 2)两者表达来抑制软骨内成骨, 影响骨折愈合。Takahashi 等[27]通过 RNA 原位杂交技术发现: *PTH1R* 条件性敲除小鼠磨牙牙囊细胞中 *Mef2c* 明显上调。同时, Ono 等[20]通过流式细胞学发现 HDAC4 和 HDAC5 在 *Osx<sup>+</sup>* 牙周膜细胞和成牙骨质细胞中也出现表达。以上实验均提示, 在牙根形成中 HDAC4 和 *PTH1R* 可能存在协同作用。

为了探讨在牙源性间充质祖细胞中的 *PTH1R* 信号传导和牙根形成过程中 HDAC4 是否有参与作用, Ono 等[20]将 *PTH1R<sup>+/-</sup>* 小鼠和 *HDAC4<sup>+/-</sup>* 小鼠进行杂交, 得到: *PTH1R<sup>+/+</sup>*, *HDAC4<sup>+/+</sup>* (WT), *PTH1R<sup>+/-</sup>*; *HDAC4<sup>+/+</sup>* (*PTH1R-Het*), *PTH1R<sup>+/+</sup>*; *HDAC4<sup>+/-</sup>* (*HDAC4-Het*)和 *PTH1R<sup>+/-</sup>*; *HDAC4<sup>+/-</sup>* (*DHet*) 4 组小鼠, HE 染色对比发现: *PTH1R-Het* 和 *HDAC4-Het* 小鼠磨牙牙骨质增厚, *DHet* 小鼠牙骨质明显增厚, 且排列紊乱, 偶出现牙骨质细胞嵌入基质中, 与 *Osx-PTH1R cKO* 小鼠牙骨质表型类似, 提示 HDAC4 很可能与 *PTH1R* 在牙根形成过程中存在协同效应。随后, Ono 等建立了 *HDAC4<sup>-/-</sup>* 小鼠和 *Osx-HDAC4 cKO* 小鼠, 通过 HE 染色发现: 两种小鼠均出现以上相似的牙骨质表型和牙根缩短, 细胞增殖实验发现 HDAC4 的敲除会导致牙囊间充质细胞出现增殖减少趋势。HDAC4 敲除一定程度上可以模拟 *PTH1R* 缺失导致的牙根截断和牙骨质表型, 说明 HDAC4 可能是牙根形成祖细胞中 *PTH1R* 信号下游的调节分子, 并推测小鼠中 HDAC5 可能补偿了 HDAC4 的缺失。

### 3.4. PTHrP-PTH1R cKO 小鼠

基于他莫昔芬诱导的 creER-loxp 系统的时空特异性, 为探讨 PTH1R 在阳性表达 PTHrP 的牙囊间充质祖细胞中细胞分化的作用及 PFE 发病机制, Takahashi 等[14]采用 PTHrP-creER 和 PTH1R-floxed 等位基因在牙根形成时(出生后第 3 天, P3)条件性敲除 PTHrP<sup>+</sup>细胞中的 PTH1R, 同时使用 R26R-tdTomato 报告基因追踪 PTH1R 缺陷的牙囊(dental follicle, DF)间充质祖细胞的命运。

Takahashi 将小鼠分为以下几组: PTH1R<sup>fl/fl</sup>; R26R<sup>tdTomato/+</sup> (对照组), PTHrP-creER; PTH1R<sup>fl/+</sup>; R26R<sup>tdTomato/+</sup> (DF-PTH1R cHet, 杂合敲除组)和 PTHrP-creER; PTH1R<sup>fl/fl</sup>; R26R<sup>tdTomato/+</sup> (DF-PTH1R cKO, 纯合敲除组), 分别于 P3 注射他莫昔芬, 进行时空性敲除 PTH1R。从大体观察、CT、三维建模、HE 染色、免疫荧光染色和细胞谱系追踪实验等观察牙齿萌出情况、组织细胞的结构变化及牙囊间充质祖细胞命运的异常转变, 结果表现为: 对照组和杂合敲除组小鼠磨牙正常萌出, 而纯合敲除组小鼠第一磨牙大部分出现萌出障碍以及牙根明显缩短和弯曲, 表现为 PFE 的特征性表现, HE 染色排除了牙根-牙槽骨粘连导致萌出障碍这一可能性; Periostin 免疫荧光染色发现纯合敲除组磨牙仅少数牙周膜细胞表达 Periostin; 抗酒石酸酸性磷酸酶染色结果与上述 Ono 研究的结果一致; 细胞谱系追踪实验发现, 在牙根形成和牙齿萌出过程中, 对照组和杂合敲除组小鼠磨牙的 PTHrP<sup>+</sup>牙囊细胞会分化为无细胞牙骨质上的成牙骨质细胞、牙周膜细胞和成骨细胞, 而纯合敲除组小鼠磨牙的 PTHrP<sup>+</sup>牙囊间充质祖细胞几乎未分化为无细胞牙骨质的成牙骨质细胞、牙周膜细胞和成骨细胞, 相反, 过早分化为成牙骨质样细胞, 从而在牙根表面异位形成细胞牙骨质。

为解析以上现象出现的原因, 在分子水平上, Takahashi 等[14]通过 RNA 测序分析了 PTH1R 缺失下牙囊间充质祖细胞的基因表达情况, 发现 Mef2c 和几个编码矿化调节因子的基因如 Dmp1 表达上调, 表明 PTH1R 缺失可加快牙囊间充质祖细胞向成骨细胞/成牙骨质细胞分化。进一步的生信分析显示 Mef2c 可能是 PTH1R 缺陷导致牙囊间充质祖细胞加速分化为成骨细胞/成牙骨质细胞这一病理过程的关键因子。Takahashi 通过流式细胞分析发现 DF-PTH1R cKO 磨牙的牙囊细胞中 CD200 (又称 OX2, 一种 I 型跨膜糖蛋白)表达明显上调, 因而 Takahashi 等分析了正常牙囊细胞分化过程中 CD200 的表达情况, 发现在牙齿萌出和牙根形成过程中, PTHrP<sup>+</sup>牙囊细胞会分化为 CD200<sup>high</sup> 的成牙骨质细胞和成骨细胞以及 CD200<sup>low</sup> 的牙周膜细胞。

综上, PTHrP-PTH1R 信号通过抑制 Mef2c 表达来抑制 CD200 和其他骨/牙骨质基质蛋白的过早上调, 从而阻止牙囊间充质祖细胞过早分化为成牙骨质细胞而形成细胞牙骨质, 维持正常细胞分化和牙周附着的正常形成。

### 3.5. Prx1-PTH1R cKO 小鼠

Prx1 (Paried Related Homeobox 1, 配对相关同源盒基因 1)是一种间充质干细胞的特异性标志物[27], 在胚胎肢芽和颅颌面发育中高度表达[28]。Cui 等[29]通过细胞谱系追踪发现 Prx1<sup>+</sup>祖细胞位于切牙周围和磨牙基部的牙槽骨骨髓, 切牙的牙囊和牙髓也存在。采用 Prx1-cre; PTH1R<sup>fl/fl</sup> 系统条件性敲除 PTH1R 来研究牙萌出过程中 PTH1R 在牙源性间充质组织中的作用。实验成功构建了原发性牙齿萌出障碍模型并初步探索了 PFE 的发病机制, 但不足之处是, Cui 等构建的小鼠萌出障碍主要发生于前牙, 并不能完全反映人类 PFE 的临床特征, 后者主要发生于后牙。其次, 小鼠切牙会一直持续萌出, 其萌出情况与人类牙齿萌出大不相同。

实验分为以下两组: Prx1-cre; tdTomato<sup>fl/+</sup> (对照组)小鼠和 Prx1-cre; PTH1R<sup>fl/fl</sup>; tdTomato<sup>fl/+</sup> (纯合突变组)小鼠。Cui 等[29]从  $\mu$ CT、HE 染色和免疫荧光染色等手段观察牙齿萌出情况以及组织细胞结构的变化, 结果表现为: 突变小鼠出现切牙萌出障碍、磨牙萌出延迟。马松(Masson)染色发现突变切牙牙周膜变

窄, 排列紊乱; Periostin 免疫荧光染色发现突变切牙牙周膜中 Periostin 表达减少并出现异位骨样组织, 而突变磨牙牙周膜无明显异常。与 Takahashi 的实验结果不同的是, 本研究发现对照组和突变组磨牙周围 CD200 的表达无明显差异。特别的是, 本实验通过 HE 染色和  $\mu$ CT 发现: 突变小鼠下颌骨的牙槽骨骨量明显减少, Takavanich 等[30]通过 cre-loxp 重组酶技术构建 PTHrP<sup>+</sup>间充质细胞特异性 PTH1R 条件性敲除小鼠, 其突变小鼠磨牙表现为 PFE 的特征, 也出现根间牙槽骨高度显著降低。进一步, Cui 等[29]采用组织形态测量术、qRT-PCR 和免疫荧光染色等技术发现突变小鼠中的骨形成参数和成骨相关标志物表达明显减小, 结果表明 PTH1R 缺失的间充质祖细胞的成骨分化受到抑制。qRT-PCR 和 TRAP 染色结果发现对照组和突变组小鼠破骨能力无明显差异。

OMSCs (Orofacial Bone-Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells, 颌骨骨髓间充质干细胞)可以分化为成骨、成脂和成软骨的细胞, 具有多向分化潜能。Cui 等[29]体外培养了 OMSCs 来研究 PTH1R 缺失导致牙槽骨骨量减少的分子机制。体外培养的 OMSCs 经成骨诱导后, 通过实验发现突变 OMSCs 的 ALP (Alkaline Phosphatase, 碱性磷酸酶)和茜素红染色强度明显降低以及成骨相关因子表达减少, 表明: 突变小鼠的 OMSCs 的成骨向分化能力减弱。此外, Cui 等[29]通过 qPCR 分析发现: 与对照组相比, BMP/TGF- $\beta$  通路的转录靶点(Tgfb1、Tgfb1 和 BMP1)在突变小鼠中出现下调, 而 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路靶点保持不变, 这提示: 在 OMSCs 的成骨分化中, BMP/TGF- $\beta$  信号和 PTH1R 信号可能存在相互作用。

#### 4. 结语

原发性牙齿萌出障碍是一种表现为牙齿部分或完全不能萌出的罕见疾病, 建立动物模型能有效阐明 PFE 的发病机制。目前 PFE 动物模型的构建还有很大的进步空间, 本文介绍了不同类型的 PTH1R 基因敲除小鼠, 尽管构建的小鼠 PTH1R 缺失与人类 PTH1R 基因突变在形式上存在一定差异, 但也在一定程度上可以作为探索或了解 PFE 可能致病机制的工具。

需指出的是, 小鼠作为模型生物在研究牙齿萌出机制时存在一定的局限性, 尤其是其切牙具有持续生长的特性, 这与人类及大多数哺乳动物的牙列发育模式不同, 可能干扰对 PFE 中牙齿萌出机制的准确解读。相比之下, 猪、犬等大动物的牙列结构更接近人类, 能更真实地模拟萌出表型, 但其模型构建难度较高。

综上, 现有研究为理解 PFE 奠定了初步基础, 未来需进一步整合小鼠与大动物模型的优势, 进一步推动疾病研究与治疗策略的发展。

#### 参考文献

- [1] Proffit, W.R. and Vig, K.W.L. (1981) Primary Failure of Eruption: A Possible Cause of Posterior Open-Bite. *American Journal of Orthodontics*, **80**, 173-190. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(81\)90217-7](https://doi.org/10.1016/0002-9416(81)90217-7)
- [2] Frazier-Bowers, S.A., Koehler, K.E., Ackerman, J.L. and Proffit, W.R. (2007) Primary Failure of Eruption: Further Characterization of a Rare Eruption Disorder. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **131**, 578.e1-578.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.09.038>
- [3] Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J. and Jung, S. (2018) Primary Failure of Eruption (PFE): A Systematic Review. *Head & Face Medicine*, **14**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13005-018-0163-7>
- [4] Proffit, W. and Frazier-Bowers, S. (2009) Mechanism and Control of Tooth Eruption: Overview and Clinical Implications. *Orthodontics & Craniofacial Research*, **12**, 59-66. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01438.x>
- [5] Sharma, G., Kneafsey, L., Ashley, P. and Noar, J. (2015) Failure of Eruption of Permanent Molars: A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **26**, 91-99. <https://doi.org/10.1111/ipd.12163>
- [6] Decker, E., Stellzig-Eisenhauer, A., Fiebig, B.S., Rau, C., Kress, W., Saar, K., et al. (2008) PTHR1 Loss-of-Function Mutations in Familial, Nonsyndromic Primary Failure of Tooth Eruption. *The American Journal of Human Genetics*, **83**, 781-786. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.006>

- [7] Subramanian, H., Döring, F., Kollert, S., Rukoyatkina, N., Sturm, J., Gambaryan, S., *et al.* (2016) PTH1R Mutants Found in Patients with Primary Failure of Tooth Eruption Disrupt G-Protein Signaling. *PLOS ONE*, **11**, e0167033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167033>
- [8] Jelani, M., Kang, C., Mohamoud, H.S.A., Al-Rehaili, R., Almramhi, M.M., Serafi, R., *et al.* (2016) A Novel Homozygous PTH1R Variant Identified through Whole-Exome Sequencing Further Expands the Clinical Spectrum of Primary Failure of Tooth Eruption in a Consanguineous Saudi Family. *Archives of Oral Biology*, **67**, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.012>
- [9] Hendricks, H.M., Bencharit, S., Seaman, W. and Frazier-Bowers, S.A. (2017) *In Silico* and Functional Evaluation of *Pth1r* Mutations Found in Patients with Primary Failure of Eruption (PFE). *Orthodontics & Craniofacial Research*, **20**, 57-62. <https://doi.org/10.1111/ocr.12160>
- [10] Grippaudo, C., Cafiero, C., D'Apolito, I., Re, A., Genuardi, M., Chiurazzi, P., *et al.* (2019) A Novel Nonsense *Pth1r* Variant Shows Incomplete Penetrance of Primary Failure of Eruption: A Case Report. *BMC Oral Health*, **19**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0944-9>
- [11] Aziz, S., Hermann, N.V., Dunø, M., Risom, L., Daugaard-Jensen, J. and Kreiborg, S. (2019) Primary Failure of Eruption of Teeth in Two Siblings with a Novel Mutation in the PTH1R Gene. *European Archives of Paediatric Dentistry*, **20**, 295-300. <https://doi.org/10.1007/s40368-018-00410-8>
- [12] Tian, J., Smogorzewski, M., Kedes, L. and Massry, S.G. (1993) Parathyroid Hormone-Parathyroid Hormone Related Protein Receptor Messenger RNA Is Present in Many Tissues Besides the Kidney. *American Journal of Nephrology*, **13**, 210-213. <https://doi.org/10.1159/000168620>
- [13] Jiippner, H. (1994) Molecular Cloning and Characterization of a Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Peptide Receptor: A Member of an Ancient Family of G Protein-Coupled Receptors. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **3**, 371-378. <https://doi.org/10.1097/00041552-199407000-00002>
- [14] Takahashi, A., Nagata, M., Gupta, A., Matsushita, Y., Yamaguchi, T., Mizuhashi, K., *et al.* (2018) Autocrine Regulation of Mesenchymal Progenitor Cell Fates Orchestrates Tooth Eruption. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 575-580. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810200115>
- [15] Nagata, M., Ono, N. and Ono, W. (2020) Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *Journal of Dental Research*, **99**, 133-142. <https://doi.org/10.1177/0022034519882692>
- [16] Lanske, B., Karaplis, A.C., Lee, K., Luz, A., Vortkamp, A., Pirro, A., *et al.* (1996) PTH/PTHrP Receptor in Early Development and Indian Hedgehog—Regulated Bone Growth. *Science*, **273**, 663-666. <https://doi.org/10.1126/science.273.5275.663>
- [17] Karaplis, A.C., Luz, A., Glowacki, J., Bronson, R.T., Tybulewicz, V.L., Kronenberg, H.M., *et al.* (1994) Lethal Skeletal Dysplasia from Targeted Disruption of the Parathyroid Hormone-Related Peptide Gene. *Genes & Development*, **8**, 277-289. <https://doi.org/10.1101/gad.8.3.277>
- [18] Chen, S., Gluhak-Heinrich, J., Wang, Y.H., Wu, Y.M., Chuang, H.H., Chen, L., *et al.* (2009) *Runx2*, *Osx*, and *Dspp* in Tooth Development. *Journal of Dental Research*, **88**, 904-909. <https://doi.org/10.1177/0022034509342873>
- [19] Cao, Z., Zhang, H., Zhou, X., Han, X., Ren, Y., Gao, T., *et al.* (2012) Genetic Evidence for the Vital Function of Osterix in Cementogenesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 1080-1092. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1552>
- [20] Ono, W., Sakagami, N., Nishimori, S., Ono, N. and Kronenberg, H.M. (2016) Parathyroid Hormone Receptor Signalling in Osterix-Expressing Mesenchymal Progenitors Is Essential for Tooth Root Formation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11277. <https://doi.org/10.1038/ncomms11277>
- [21] 孔维健, 常宇鑫, 替春芳, 等. 基于 Cre-Loxp 系统条件性基因敲除小鼠的构建及其应用进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(12): 2208-2211.
- [22] Rodda, S.J. and McMahon, A.P. (2006) Distinct Roles for Hedgehog and Canonical Wnt Signaling in Specification, Differentiation and Maintenance of Osteoblast Progenitors. *Development*, **133**, 3231-3244. <https://doi.org/10.1242/dev.02480>
- [23] Kobayashi, T., Chung, U., Schipani, E., Starbuck, M., Karsenty, G., Katagiri, T., *et al.* (2002) PTHrP and Indian Hedgehog Control Differentiation of Growth Plate Chondrocytes at Multiple Steps. *Development*, **129**, 2977-2986. <https://doi.org/10.1242/dev.129.12.2977>
- [24] Shimizu, E., Selvamurugan, N., Westendorf, J.J., Olson, E.N. and Partridge, N.C. (2010) HDAC4 Represses Matrix Metalloproteinase-13 Transcription in Osteoblastic Cells, and Parathyroid Hormone Controls This Repression. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 9616-9626. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.094862>
- [25] Shimizu, E., Nakatani, T., He, Z. and Partridge, N.C. (2014) Parathyroid Hormone Regulates Histone Deacetylase (HDAC) 4 through Protein Kinase A-Mediated Phosphorylation and Dephosphorylation in Osteoblastic Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 21340-21350. <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.550699>

- [26] Nakatani, T., Chen, T., Johnson, J., Westendorf, J.J. and Partridge, N.C. (2018) The Deletion of *Hdac4* in Mouse Osteoblasts Influences Both Catabolic and Anabolic Effects in Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 1362-1375. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3422>
- [27] Logan, M., Martin, J.F., Nagy, A., Lobe, C., Olson, E.N. and Tabin, C.J. (2002) Expression of Cre Recombinase in the Developing Mouse Limb Bud Driven by a *Prx1* Enhancer. *genesis*, **33**, 77-80. <https://doi.org/10.1002/gene.10092>
- [28] Matsubara, T., Suardita, K., Ishii, M., Sugiyama, M., Igarashi, A., Oda, R., *et al.* (2005) Alveolar Bone Marrow as a Cell Source for Regenerative Medicine: Differences between Alveolar and Iliac Bone Marrow Stromal Cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, **20**, 399-409. <https://doi.org/10.1359/jbmr.041117>
- [29] Cui, C., Bi, R., Liu, W., Guan, S., Li, P., Song, D., *et al.* (2020) Role of PTH1R Signaling in Prx1<sup>+</sup> Mesenchymal Progenitors during Eruption. *Journal of Dental Research*, **99**, 1296-1305. <https://doi.org/10.1177/0022034520934732>
- [30] Tokavanich, N., Gupta, A., Nagata, M., Takahashi, A., Matsushita, Y., Yatabe, M., *et al.* (2020) A Three-Dimensional Analysis of Primary Failure of Eruption in Humans and Mice. *Oral Diseases*, **26**, 391-400. <https://doi.org/10.1111/odi.13249>