

自噬调节牙萌出骨改建机制研究进展

邓 晴 秦 晗

南京医科大学连云港临床医学院口腔科, 江苏连云港 222002

[摘要] 骨改建的动态平衡是牙齿正常萌出的基础, 调节骨代谢的信号通路可以通过多种细胞因子交互作用, 进而精密调节这一复杂的级联过程。自噬是细胞进行自我保护的一种重要机制, 近年来研究提示骨改建与细胞自噬间关系密切, 但具体作用机制尚不明确。本文从主要骨代谢信号通路自噬在牙萌出通道形成过程中相互作用的可能机制进行述评, 旨在为牙萌出过程中分子调节机制和牙槽骨动态平衡生物学性能的研究提供更全面认识。

[关键词] 牙萌出; 骨改建; 信号通路; 自噬

[中图分类号] R34

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2024)01(c)-0051-04

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.03.09

Research progress on mechanism of autophagy regulating bone remodeling of tooth eruption

DENG Qing QIN Han

Department of Stomatology, Lianyungang Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Jiangsu Province, Lianyungang 222002, China

[Abstract] The dynamic balance of bone remodeling is the basis of normal tooth eruption. The signaling pathway regulating bone metabolism can precisely regulate this complex cascade process through the interaction of various cytokines. Autophagy is an important mechanism of cell self-protection. Recent studies have suggested a close relationship between bone remodeling and autophagy, but the specific mechanism of action is still unclear. This article reviews the possible mechanisms of the interaction between major bone metabolic signaling pathways and autophagy in the formation of tooth eruption channels, aiming to provide a more comprehensive understanding of the molecular regulatory mechanisms, and biological properties of alveolar bone homeostasis during tooth eruption.

[Key words] Tooth eruption; Bone remodeling; Signaling pathway; Autophagy

牙萌出是发育中的牙胚在牙冠形成后向咬合平面移动达功能位置的复杂过程, 对牙列和颌面部正常发育至关重要。在牙萌出时牙胚冠破骨细胞分化参与牙萌出通道形成, 同时牙槽窝底分化出成骨细胞产生新生骨质作为推动牙萌出的动力, 这一成骨细胞和破骨细胞作用协调构建骨改建的动态平衡是确保牙正常萌出关键^[1]。自噬是真核生物细胞内高度保守的物质降解过程, 其通过降解胞质内细胞器、蛋白质和大分子物质随后对分解代谢产物进行能量物质再循环, 维持细胞的生存和正常生命活动^[2]。自噬与破骨细胞、成骨细胞和骨细胞介导的骨重建密切相关, 可通过与调节骨改建信号通路相互作用参与骨改建^[3-6]。Pieles

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81500893)。

[作者简介] 邓晴(1999.10-), 女, 南京医科大学连云港临床医学院 2022 级口腔医学专业在读硕士研究生; 研究方向: 牙萌出骨改建机制。

[通讯作者] 秦晗(1977.6-), 女, 硕士, 主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 牙萌出骨改建机制。

等^[7]研究发现, 在牙萌出过程中自噬激活可促进成骨细胞分化, 提示自噬参与了牙萌出骨改建过程, 具体机制不明。本文将调节牙萌出骨改建的主要信号通路 Notch 信号通路、Wnt 信号通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/骨形态发生蛋白信号通路、Hedgehog 信号通路、NF- κ B 受体激活蛋白配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)/NF- κ B 受体激活蛋白 (receptor activator of NF- κ B, RANK)/护骨因子 (osteoprotegerin, OPG) 信号通路与自噬的联系作一综述, 以期对靶向自噬治疗骨改建异常造成牙萌出障碍提供治疗新方法和参考依据。

1 自噬通过 Notch 信号通路参与骨改建

Notch 信号通路经 Notch1-4 受体和配体结合在骨改建中发挥多种功能, 包括成骨细胞分化和矿化、破骨细胞募集和细胞融合及成骨细胞或破骨前体细胞增殖^[8]。在牙萌出过程的成骨分化期间, Notch 信号被激活。Rao 等^[9]通过体外动物实验发现, 在高糖高脂

饮食喂养下构建的 2 型糖尿病小鼠模型中成骨细胞自噬下降,导致 Notch 信号传导下调抑制成骨,造成糖尿病骨质疏松。该研究提示自噬与 Notch 信号通路在成骨分化调节呈正相关,由此推测在牙萌出时自噬与 Notch 信号协同促进成骨。Yoshida 等^[10]敲除小鼠成骨细胞自噬负调节基因 RUBCN/Rubicon 基因得到自噬特异性上调的成骨细胞标本,发现成骨细胞自噬上调可加速 Notch 胞内结构域的降解,从而激活 Notch 信号通路传导促进成骨细胞分化。此外,该研究进一步提出调节自噬改变 Notch 信号传导促进成骨分化的药物可用于治疗与年龄相关的骨质疏松和骨折。在牙萌出过程中,通过靶向自噬促进 Notch 胞内结构域降解活化 Notch 信号通路传导而诱导成骨细胞分化,可作为因成骨分化异常造成动力不足的牙萌出障碍的治疗方法。

2 自噬通过 Wnt 信号通路参与骨改建

Wnt 信号通路对骨髓间充质干细胞向成骨细胞系细胞的分化必不可少,且 Wnt 信号通路可抑制破骨细胞分化^[11]。在牙萌出时,Wnt 信号通路的激活可调节牙槽窝底成骨细胞分化形成新骨。包佳琦^[12]以 TNF- α 模拟炎症微环境培养抑制成骨细胞自噬活性,通过对自噬及成骨各项检测指标分析发现,成骨细胞自噬抑制可下调 Wnt 信号通路传导抑制成骨分化,使用自噬诱导剂后该抑制作用减弱。由此可得,自噬与 Wnt 信号通路在牙萌出成骨分化调控呈正相关。当 Wnt 信号下调可诱导破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞,参与牙萌出通道形成。Chen 等^[13]在体外使用脂多糖对前体成骨细胞进行培养,发现脂多糖可激活前破骨细胞自噬活性,下调 Wnt 信号通路,促进前破骨细胞分化为破骨细胞,提示自噬可负向调控 Wnt 信号参与牙萌出破骨细胞分化。牙萌出需成骨细胞与破骨细胞作用协调,Wnt/ β -catenin 信号过强或过弱均影响牙萌出^[14-15]。自噬诱导剂可促进成骨分化用于牙槽骨丢失的治疗,而自噬抑制剂适用于治疗因破骨细胞能力增强而造成牙槽骨丢失的选择,揭示调节自噬可成为潜在的用于成骨细胞与破骨细胞作用失衡造成牙萌出障碍的治疗方法。

3 自噬通过 TGF- β /骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路参与骨改建

TGF- β 信号通路超家族成员由成骨细胞和其他骨细胞产生,大量存在于骨基质中;BMP 是细胞外多功能信号传导细胞因子和 TGF- β 超家族的成员,这些多效性生长因子可刺激骨细胞增殖、早期分化、成

骨细胞谱系定型在促进骨形成和重塑中至关重要^[16]。在牙萌出过程中,TGF- β 信号传导对成骨分化非常重要。Zhang 等^[17]研究表明,2 型糖尿病相关性骨质疏松的病因为胰岛素可上调 TGF- β 信号通路抑制自噬和促进过早衰老阻碍骨髓间充质干细胞成骨。而 Wan 等^[18]则证明了激活自噬可以抑制 TGF- β 1 在成骨细胞中的过度表达所引起的骨关节炎发展,从而减轻骨关节炎的症状。以上研究结果提示,自噬与 TGF- β 信号通路可在骨改建中相互调控。BMP 作为重要的骨形成促进蛋白,在牙萌出时可与 TGF- β 信号传导相互作用参与成骨分化调控。BMP9 是一种强效骨诱导性 BMP,Zhao 等^[19]研究发现,BMP9 可有效上调多个自噬相关基因在骨髓间充质干细胞中的表达,而使用自噬抑制剂氯喹时该现象则显著抑制,说明 BMP 信号通路可协调自噬促进成骨分化。王雅雯等^[20]发现,低氧能激活成骨细胞自噬活性,上调 TGF- β 和 BMP2 表达,从而促进成骨细胞分化,利于种植体骨结合,提示自噬可正调控 TGF- β /BMP 信号通路促进牙萌出时成骨分化。由此可见通过加强成骨细胞自噬,上调 TGF- β /BMP 信号促进成骨分化,可用于治疗因骨量生成不足而导致的牙萌出障碍。

4 自噬通过 Hedgehog 信号通路参与骨改建

在 Hedgehog 信号通路中,Hedgehog 蛋白作为配体蛋白启动信号通路。Patched 蛋白是信号通路靶细胞细胞膜表面的直接受体,Smoothened 蛋白是信号通路靶细胞上的信号转换器,负责胞内信号;Gli 蛋白作为胞内信号分子是转录效应器,负责启动效应细胞内靶基因的转录。Patched 蛋白通过抑制 Smoothened 蛋白活性影响 Gli 蛋白的转录,负调节 Hedgehog 信号,而 Smoothened 蛋白激活可诱导 Gli 蛋白转录,促进 Hedgehog 信号传导^[21]。在牙萌出过程中,Hedgehog 信号参与成骨细胞分化的调控影响骨改建,该信号传导抑制牙囊干细胞成骨分化^[22]。自噬和 Hedgehog 信号通路是调节成骨分化的两个重要因素,姚义兴^[23]研究发现自噬与 Hedgehog 信号通路之间存在着相互调控作用,揭示了自噬与 Hedgehog 信号通路可在牙萌出骨改建中相互调节。Hu 等^[24]使用斑马鱼动物模型对自噬与 Hedgehog 信号通路之间调控成骨分化的机制进行了探究,发现使用药物抑制 Hedgehog 信号通路可促进自噬活动,而敲除 Hedgehog 负调节因子 Patched 蛋白可激活 Smoothened 蛋白,诱导 Gli 蛋白转录,促进 Hedgehog 信号传导则抑制自噬,然而自噬的改变对 Hedgehog 信号并无影响。该结果提示

Hedgehog 信号可通过负调节自噬作用于牙萌出成骨分化,且 Hedgehog 信号是成骨细胞自噬的上游调控信号。综上所述,调节自噬不影响 Hedgehog 信号通路介导的成骨分化,但使用药物调节 Hedgehog 信号通路活性反向调节成骨细胞自噬活性,从而调节牙萌出过程中成骨分化不失为因成骨异常导致牙萌出障碍可行的方法。

5 自噬通过 RANKL/RANK/OPG 信号通路参与骨改建

RANKL/RANK/OPG 信号传导轴通过调节成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用影响骨重建,RANKL和 OPG 之间的平衡决定了骨吸收率^[25]。在牙萌出过程中,RANKL/RANK/OPG 信号通路是成骨细胞系细胞实现对破骨细胞分化调控的重要信号。当 RANKL/OPG 比值下降,破骨细胞分化受抑制。Tong 等^[26]研究表明,自噬可提高 OPG 的表达,从而降低 RANKL/OPG 比值,抑制破骨细胞的分化与骨吸收;当 RANKL/OPG 比值升高,则可诱导破骨细胞分化。Li 等^[27]发现,压力作用下激活自噬,可通过提高 RANKL/OPG 比值促进破骨细胞分化。因此,在牙萌出时自噬可通过 RANKL/RANK/OPG 信号通路参与破骨分化的调控,确保牙萌出通道的形成。Qin 等^[28]研究发现,调节成骨细胞自噬可影响 RANKL/OPG 比值,造成 RANKL/RANK/OPG 信号通路传导异常,打破牙萌出过程成骨细胞与破骨细胞功能的平衡,并推测这可能是导致牙萌出障碍的原因,该项研究提示通过调节自噬将 RANKL/OPG 比值稳定在适当水平利于牙萌出。使用自噬调节剂调节 RANKL/OPG 比值用于干预骨改建已有相关报道,Chen 等^[29]研究表明,正畸力诱导下牙槽骨组织受压侧存在显著的自噬,3-甲基腺嘌呤可通过上调 RANKL/OPG 比值促进破骨细胞分化而使骨密度下降;而雷帕霉素则可下调 RANKL/OPG 比值使骨密度下降。综上,调节自噬确可用于破骨细胞分化抑制,牙萌出通道未能形成造成的牙萌出障碍的治疗。

6 总结与展望

自噬在牙萌出过程中可通过调节成骨细胞、破骨细胞分化与功能,以及成骨细胞与破骨细胞作用的动态平衡,在牙萌出骨改建过程发挥重要作用。自噬异常导致牙萌出骨代谢的紊乱,往往造成牙萌出障碍。关于牙萌出障碍的临床治疗方法主要是牵引及正畸,但目前靶向自噬作为许多骨代谢异常疾病的新药已被考虑用于临床治疗^[30]。因此,调节自噬用于骨代谢异常导致牙萌出障碍,可作为一种潜在的治疗方法。本文总结并推测自噬参与牙萌出骨改建的机制,

为靶向自噬作为临床治疗牙萌出障碍提供理论依据。目前自噬在牙萌出骨改建机制中的研究还不够全面和深入,期待未来有更多研究将自噬与牙萌出骨改建联系起来,将自噬调节剂用于骨改建失衡所致的牙萌出异常治疗中。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Jain P, Rathee M. Anatomy, Head and Neck, Tooth Eruption [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [2] Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 222-256.
- [3] Guo YF, Su T, Yang M, et al. The role of autophagy in bone homeostasis [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6): 4152-4173.
- [4] Shi Y, Wang S, Zhang W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells facilitate diabetic wound healing through the restoration of epidermal cell autophagy via the HIF-1 α /TGF- β 1/SMAD pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 314.
- [5] Wang LT, Lin MH, Liu KY, et al. WLS/wntless is essential in controlling dendritic cell homeostasis via a WNT signaling-independent mechanism [J]. Autophagy, 2021, 17(12): 4202-4217.
- [6] Chen J, Yan J, Li S, et al. Atorvastatin inhibited TNF- α induced matrix degradation in rat nucleus pulposus cells by suppressing NLRP3 inflammasome activity and inducing autophagy through NF- κ B signaling [J]. Cell Cycle, 2021, 20(20): 2160-2173.
- [7] Pielas O, Hartmann M, Morscheck C. AMP-activated protein kinase and the down-stream activated process of autophagy regulate the osteogenic differentiation of human dental follicle cells [J]. Arch Oral Biol, 2021, 122: 104951.
- [8] Ballhause TM, Jiang S, Baranowsky A, et al. Relevance of Notch Signaling for Bone Metabolism and Regeneration [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1325.
- [9] Rao P, Lou F, Luo D, et al. Decreased autophagy impairs osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells via Notch signaling in diabetic osteoporosis mice [J]. Cell Signal, 2021, 87: 110138.
- [10] Yoshida G, Kawabata T, Takamatsu H, et al. Degradation of the NOTCH intracellular domain by elevated autophagy in osteoblasts promotes osteoblast differentiation and alleviates osteoporosis [J]. Autophagy, 2022, 18(10): 2323-2332.
- [11] Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The Regulation of

- Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5525.
- [12] 包佳琦. 1. TNF- α 介导自噬经 Wnt 通路调控成骨细胞分化 2. 重度牙周病变磨牙拔除后行牙槽嵴保存术的病例报告[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [13] Chen L, Yang Y, Bao J, *et al.* Autophagy negative-regulating Wnt signaling enhanced inflammatory osteoclastogenesis from Pre-OCs *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110093.
- [14] Wu Y, Yuan X, Perez KC, *et al.* Aberrantly elevated Wnt signaling is responsible for cementum overgrowth and dental ankylosis [J]. *Bone*, 2019, 122: 176–183.
- [15] Tokavanich N, Wein MN, English JD, *et al.* The Role of Wnt Signaling in Postnatal Tooth Root Development [J]. *Front Dent Med*, 2021, 2: 769134.
- [16] Bal Z, Kushioka J, Kodama J, *et al.* BMP and TGF β use and release in bone regeneration [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50 (S I -2): 1707–1722.
- [17] 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.
- [18] Wan Y, Lv Y, Li L, *et al.* 15-Lipoxygenase-1 in osteoblasts promotes TGF- β 1 expression *via* inhibiting autophagy in human osteoarthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109548.
- [19] Zhao X, Huang B, Wang H, *et al.* A functional autophagy pathway is essential for BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4233–4250.
- [20] 王雅雯, 陈灼庚, 程亚楠, 等. 低氧条件下自噬激活对成骨细胞分化的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(8): 1524–1527.
- [21] Ingham PW. Hedgehog signaling [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2022, 149: 1–58.
- [22] Morsczeck C, Reck A, Beck HC. The hedgehog-signaling pathway is repressed during the osteogenic differentiation of dental follicle cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428(1/2): 79–86.
- [23] 姚义兴. Hedgehog 信号通路与细胞自噬的相互调控作用[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [24] Hu Z, Chen B, Zhao Q. Hedgehog signaling regulates osteoblast differentiation in zebrafish larvae through modulation of autophagy [J]. *Biol Open*, 2019, 8(5): bio040840.
- [25] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, *et al.* Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 19–26.
- [26] Tong X, Gu J, Song R, *et al.* Osteoprotegerin inhibit osteoclast differentiation and bone resorption by enhancing autophagy *via* AMP K/mTOR/p70S6K signaling pathway *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1630–1642.
- [27] Li W, Zhao J, Sun W, *et al.* Osteocytes promote osteoclastogenesis *via* autophagy-mediated RANKL secretion under mechanical compressive force [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 694: 108594.
- [28] Qin H, Cai J. Effect of Runx2 silencing on autophagy and RANKL expression in osteoblasts [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 95: 74–78.
- [29] Chen L, Mo S, Hua Y. Compressive force-induced autophagy in periodontal ligament cells downregulates osteoclastogenesis during tooth movement [J]. *J Periodontol*, 2019, 90(10): 1170–1181.
- [30] Trojani MC, Santucci-Darmanin S, Breuil V, *et al.* Autophagy and bone diseases [J]. *Joint Bone Spine*, 2022, 89(3): 105301.

(收稿日期: 2023-05-08)