

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.009

· 综述 ·

# 成纤维细胞生长因子8调控颅面部发育和畸形的研究进展

曹晓玲<sup>1</sup>, 谢静<sup>2</sup>, 周学东<sup>1</sup>

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川成都(610041)

**【摘要】** 成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)是一种分泌型多肽,在多种组织器官的发育中扮演着重要角色。研究发现,FGF8可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调节颅神经嵴细胞的分化,通过调节靶基因的表达影响下颌弓极性的建立以及颅面部的对称性发育。唇腭裂、纤毛病、巨口畸形以及无颌畸形是四种累及颅面部的发育畸形,严重影响患者的生存质量。由基因突变、蛋白构象或表达异常引起的FGF8信号异常与颅面部畸形的发生密切相关,但其中的分子机制和信号通路尚未完全阐明。颅面部发育是由多种信号分子介导的复杂过程,未来需深入探索各种信号分子在颅面部发育和畸形中的作用,为预防和治疗这些颅面部畸形提供新的角度和视野。

**【关键词】** 成纤维生长因子8; 颅面部发育; 颅神经嵴细胞; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路; 颅面部畸形; 唇腭裂; 纤毛病; 巨口畸形; 无颌畸形

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)12-0890-06

**【引用著录格式】** 曹晓玲,谢静,周学东.成纤维细胞生长因子8调控颅面部发育和畸形的研究进展[J].口腔疾病防治,2022,30(12):890-895. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.009.



微信公众号

## Research progress on the regulation of craniofacial development and malformation by fibroblast growth factor 8

CAO Xiaoling<sup>1</sup>, XIE Jing<sup>2</sup>, ZHOU Xuedong<sup>1</sup>. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Xuedong, Email: zhouxu@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494

**【Abstract】** Fibroblast growth factor 8 (FGF8) is a kind of secretory polypeptide that has crucial roles in the development of various tissues and organs. Current studies have found that FGF8 can regulate the differentiation of cranial neural crest cells by activating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and affect the establishment of mandibular arch polarity and the development of craniofacial symmetry by regulating the expression of target genes. Cleft lip with or without cleft palate, ciliopathies, macrostomia and agnathia are four developmental malformations involving the craniofacial region that seriously affect the quality of life of patients. The abnormal FGF8 signal caused by gene mutation, abnormal protein conformation or expression is closely related to the occurrence of craniofacial malformations, but the molecular mechanism and signaling pathway underlying these malformations have not been fully elucidated. Craniofacial development is a complex process mediated by a variety of signaling molecules. In the future, the role of various signaling molecules in craniofacial development and malformations need to be explored to provide a new perspective and vision for the prevention and treatment of these craniofacial malformations.

**【收稿日期】** 2022-06-17; **【修回日期】** 2022-07-17

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(81870754, 81901040); 四川省科技人才计划资助项目(2022JDR0044)

**【作者简介】** 曹晓玲, 硕士, Email: caoxiaoling1209@163.com

**【通信作者】** 周学东, 教授, 博士, Email: zhouxu@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494

**【Key words】** fibroblast growth factor 8; craniofacial development; cranial neural crest cells; mitogen activated protein kinase signal pathway; craniofacial malformation; cleft lip with or without cleft palate; ciliopathies; macrostomia; agnathia

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(12): 890-895.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by grants from the National Science Foundation of China (No.81870754, No. 81901040); Sichuan Science and Technology Talents Program (No. 2022JDRC0044).

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)、Wnt(wingless/integrated)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和HH(hedgehog)等多种信号分子调控着胚胎发育<sup>[1-3]</sup>。FGFs大多为分泌型蛋白,包含至少22个家族成员<sup>[4]</sup>。成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)最初是由Tanaka等<sup>[5]</sup>于1992年从小鼠乳腺癌细胞系SC-3中分离出的一种多肽,因其可介导SC-3细胞的雄激素依赖性生长,又称为雄激素诱导生长因子(androgen-induced growth factor, AIGF)。FGF8在胚胎发育过程中广泛表达,FGF8失活的小鼠在原肠胚形成时期就因致命缺陷而死亡<sup>[6]</sup>。在肢体发育过程中,顶端外胚层嵴来源的FGF8与间质内的成纤维细胞生长因子10(fibroblast growth factor 10, FGF10)相互诱导促进肢体的增殖和生长<sup>[7]</sup>。表达于中后脑交界区的FGF8可分别组织中脑、后脑内视顶盖和小脑的发育,前神经嵴内FGF8表达改变则可以影响新皮层区域的边界位置<sup>[8]</sup>。FGF8在人类乳腺癌、前列腺癌及卵巢癌中均有表达,并可促进癌细胞的增殖和肿瘤的生长<sup>[4]</sup>。遗传或环境因素异常导致颅面部畸形的发生,严重影响患者的身心健康和生存质量。本文对FGF8在颅面部发育和畸形中的作用进行综述,旨在能够进一步理解FGF8在颅面部生理病理中的作用,为预防和治疗颅面部畸形提供新的思路或策略。

## 1 FGF8

FGFs是分泌型小分子多肽,包含一个由120个氨基酸组成的保守核心<sup>[9]</sup>。根据结构同源性和进化关系,FGFs划分为六个亚家族<sup>[1]</sup>。FGF8、FGF17、FGF18之间有60%相同的氨基酸序列<sup>[10]</sup>,同属FGF8亚家族。FGF8的氨基酸序列在人和小鼠之间高度保守,具有98%的同源性<sup>[10]</sup>。人FGF8基因位于染色体10q24段,是由233个氨基酸组成、分子量为26 kDa的蛋白<sup>[11]</sup>。FGF8共有8种亚

型(FGF8a-h),是FGFs中亚型最多的一个因子。在人FGF8亚型中,FGF8b是最主要的表达形式。

FGFs通过结合并激活由4种基因编码的高亲和力和酪氨酸激酶受体发挥其功能多效性<sup>[1]</sup>。FGF8可与细胞表面4种成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)<sup>[12]</sup>结合,随后激活细胞内信号转导通路发挥作用<sup>[13]</sup>。

## 2 FGF8在发育中的表达和作用

### 2.1 FGF8在颅面部的表达

上下颌骨是由颅神经嵴细胞(cranial neural crest cells, CNCC)分化而来<sup>[14]</sup>。在胚胎发育早期阶段,颅神经嵴细胞从后脑迁出并沿着背-腹轴移动<sup>[14]</sup>,最终到达咽部形成七对咽弓。第一咽弓形成后不久,其内的间充质细胞凝集并逐渐分化形成颅面部的大部分组织结构。

在小鼠胚胎第9.5天(E9.5),FGF8表达定位于每个咽囊的内胚层和所有咽沟的表面外胚层<sup>[15]</sup>。FGF8在面部外胚层的表达与前脑头侧的表达邻近且连续,在胚胎发育后期其仅局限于嗅窝,随后出现在嗅上皮<sup>[16]</sup>。FGF8还存在于第一咽弓来源的上下颌突的表面外胚层中<sup>[16]</sup>,这些外胚层斑块被认为提供了诱导牙齿开始形成所需的信号<sup>[17]</sup>。在鸡胚中,FGF8存在于咽弓外胚层和咽囊内胚层<sup>[18]</sup>。

### 2.2 FGF8对颅神经嵴细胞的影响

颅神经嵴细胞在颅面部发育和再生中起着重要作用,它们是具有自我更新和多向分化能力的干细胞,能够分化形成各种类型的组织。上皮来源的FGF8可诱导邻近间充质细胞内成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)的表达,间接影响FGF2与FGFR结合,调节神经嵴细胞的迁移<sup>[19]</sup>。FGF8与颅神经嵴细胞表面的FGFR结合后,激活胞内丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,影响颅神经

嗜细胞的分化。在 FGF8 过表达的小鼠胚胎中,其上下颌突虽形状可辨,但组成细胞缺乏分化<sup>[20]</sup>,仍为间充质细胞状态,并缺乏正常的成骨及成软骨分子标记物。体外实验表明:FGF8 通过上调神经嵴效应和标记基因:Sox9(SRY-box transcription factor 9)和 Cdh6(Cadherin6)维持颅神经嵴细胞的祖细胞状态和多向分化潜能。FGF8 延长颅神经嵴细胞存活时间<sup>[21]</sup>,促进其增殖的作用可以被 FGFR 抑制剂:SU5402 特异性阻断。

### 2.3 FGF8 对颅面部对称性发育的影响

利用 ace ti282a 突变建立 FGF8 失活斑马鱼模型,77% 右侧咽弓数目缺失明显,咽骨数目从少数缺失到完全缺失不等,28% 咽骨数目呈明显不对称性,大部分为右侧缺失,FGF8 信号中断导致咽弓分割不规则以及对应的咽骨发育缺陷<sup>[19]</sup>,柯弗氏泡(Kupffer's vesicle, KV)的存在与否决定了咽部骨骼是否不对称发育。

FGF8 在成体斑马鱼的上下颌、颅缝及鳃盖中均有表达,FGF8 失活的成体斑马鱼下颌联合处明显偏离中线,额间缝和矢状缝同样偏离颅中缝,28% 的鳃盖大小左右不对称,并且普遍出现左侧偏倚,即左侧大于右侧<sup>[22]</sup>。在鸡胚中,FGF8 通过抑制 pitx2 (paired like homeodomain 2) 和促进 cSnR (chick snail-related gene) 的表达调节右侧机体的发育<sup>[23]</sup>。FGF8 在胚胎发育过程中表达下调会影响咽弓及其衍生器官的发育,更重要的是,颅面部的对称性也受到不同程度的影响,说明 FGF8 在颅面部左右对称的模式形成中起着关键作用<sup>[23]</sup>。

### 2.4 FGF8 对下颌弓极性的影响

FGF8 与脊椎动物头-尾极性模式有关<sup>[23]</sup>。脊椎动物下颌弓的头端外胚间充质细胞分化为牙源性细胞,尾侧细胞分化为成骨细胞。Grigoriou 等<sup>[24]</sup>发现与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和 Shh(sonic Hedgehog)信号不同,外胚层来源的 FGF8 可以诱导小鼠胚胎第 10.5 天(E10.5)间充质中 Lhx6/7(LIM homeobox domain 6/7)的表达。Gsc(goosecoid)是正常情况下可以在 E10.5 小鼠胚胎的下颌弓尾端间充质中检测到的一种同源异形盒基因<sup>[25]</sup>。FGF8 不仅诱导下颌弓头端间质内 Lhx6/7 的表达,还可以抑制尾端 Gsc 的表达<sup>[14]</sup>,FGF8 对 Gsc 的抑制作用依赖于其对 Lhx6/7 的诱导<sup>[25]</sup>,因此,下颌弓上皮来源的 FGF8 通过诱导头端间质内 Lhx6/7 的表达以及继发的对尾端间质 Gsc 的抑制作用,调节下颌弓的头-尾极性<sup>[25]</sup>。

## 3 FGF8 在颅面部发育畸形中的作用

颅面部的生长发育受到遗传、环境等多种因素的影响。唇腭裂、纤毛病、巨口畸形以及无颌畸形等颅面部发育缺陷可以单独出现,也可作为某一综合征在颅面部的表征。这些颅面部畸形不仅影响患者的美观和发音,严重者甚至造成患儿早夭。FGF8 作为表达于颅面部外胚层的一个重要的生长因子,与颅面部畸形的发生有着密切的关系。

### 3.1 唇腭裂

唇腭裂是人类常见的一种出生缺陷,唇裂伴或不伴腭裂的发生率约为一千分之一<sup>[26]</sup>,仅腭裂的发生率约为唇裂发生率的一半<sup>[27]</sup>。尽管有些唇腭裂是某一综合征的表征之一,但大多数的唇腭裂是单独发生的一种非综合征性疾病<sup>[28-29]</sup>。人胚胎第 4~7 周或小鼠胚胎第 8.5~12.5 天(E8.5-E12.5)是面部形态发生关键阶段<sup>[30]</sup>。

Tfap2a (transcription factor AP-2 alpha) 是编码转录因子 AP-2 $\alpha$  的基因,与综合征或非综合征性唇腭裂均有关系。利用 Tfap2a 突变可以建立双侧完全唇腭裂的小鼠模型<sup>[31]</sup>。几何形态测量表明,唇腭裂小鼠的鼻窝和上颌突形态异常,与正常的面部突起向中线汇聚的生长趋势相反,唇腭裂小鼠的面部突起向外侧凸出,以致突起之间不能正常融合,导致唇腭裂的发生<sup>[31]</sup>。基因集合富集分析显示唇腭裂小鼠面部 FGF8 表达上调,下调 FGF8 基因表达可以通过代偿性改变来减轻唇腭裂病理表现<sup>[31]</sup>。

编码转录因子 T-box 的基因, Tbx22(T-box transcription factor 22) 在腭部发育中同样起着重要作用<sup>[32]</sup>。Tbx22 突变可导致包括舌系带过短以及黏膜下腭裂等一系列疾病<sup>[29,33]</sup>。高达 4% 的非综合征性腭裂可检测到 Tbx22 突变<sup>[34]</sup>。在鸡胚发育早期,FGF8 在嗅板及周围的外胚层中高表达,有趣的是,在这些区域对应的间充质中,可检测到 Tbx22 的表达。Fuchs 等<sup>[35]</sup>证实 FGF8 可诱导早期面部胚胎间充质中 Tbx22 的表达,该作用可被 FGFR 抑制剂 SU5402 阻断。DNA 测序发现一位双侧唇腭裂患者被鉴定为 FGF8 突变,结构分析表明这种突变导致 FGF8 蛋白空间构象改变,以致功能丧失<sup>[19]</sup>。以上研究说明 FGF8 在唇腭裂发生中起着重要作用,然而 FGF8 是如何通过影响以上两种基因的表达进而导致唇腭裂发生的相关机制以及 FGF8 功能丧失后其下游通路与唇腭裂之间的关系还需进一步探索。

### 3.2 纤毛病

纤毛病是以颅面部畸形为特征的一类人类疾病,其中的一个典型表现是高腭弓<sup>[12]</sup>,具体表现为腭部有一个明显的中间沟,但腭部的完整性没有被破坏。高腭弓常继发牙齿畸形,包括牙齿拥挤和出生后牙龈肿胀<sup>[36]</sup>。Tabler等<sup>[36]</sup>通过Fuz(fuzzy)突变小鼠构建了高腭弓模型,在所有突变小鼠中,腭部均表现为典型的倒V型改变,其上颌突明显增大,在第一鳃弓和第二鳃弓处有过量的颅神经嵴细胞分布。这说明高腭弓不是由上颌发育不全所引起,而与过量的颅神经嵴细胞和明显增大的上颌突有关。与在四肢形成过程中,Fuz突变导致Gli3家族锌指结构3(gli3 family zinc finger 3, Gli3)蛋白水解异常相似,Gli3作为颅神经嵴细胞向第一鳃弓定向迁移的一个关键蛋白<sup>[37]</sup>,它的表达在Fuz突变小鼠中也发生改变<sup>[36]</sup>。FGF8在正常情况下存在于中后脑边界、额鼻突以及上下颌突的外胚层上皮中,在高腭弓小鼠中,FGF8在以上区域的表达均发生了扩展,包括中后脑区域的前扩展以及上下颌突的中侧扩展<sup>[36]</sup>。FGFs信号转导的关键转录靶点:Erm1和Pea3同样出现明显上调,其mRNA在中脑周围显著扩张<sup>[36]</sup>。通过Fuz<sup>-/-</sup>;Fgf8 lacZ/+使FGF8基因表达减半后,上颌突增生得到明显改善,腭部宽度恢复到正常水平<sup>[36]</sup>。FGFs信号的异常增加是Fuz突变小鼠颅面异常的基础。

### 3.3 巨口畸形

巨口畸形是以口角连接处异常增大为特征的一种疾病,发病率约1:80 000~1:300 000<sup>[38]</sup>,男性患者更为多见<sup>[39]</sup>。可表现为单侧畸形,也可表现为双侧口角同时受累,其中左侧巨口畸形更为常见<sup>[40]</sup>。巨口畸形的严重程度可从仅累及口角连接处的软组织到广泛的皮肤、肌肉和骨骼缺损<sup>[40]</sup>。胚胎第4~9周,来源于第一鳃弓的上下颌突由远端向中线方向融合,进而发育为面部软组织、神经和肌肉等<sup>[38]</sup>。Wilhem His等于1892年提出上下颌突融合异常是巨口畸形的直接原因<sup>[40]</sup>。研究发现,FGF8存在于第一鳃弓的近端外胚层<sup>[41]</sup>,并且参与第一鳃弓间充质细胞的迁移、分化和存活<sup>[19]</sup>。第一鳃弓外胚层中FGF8的下调可抑制神经嵴间充质干细胞的增殖,促进其凋亡<sup>[40]</sup>。鸡胚中Cre介导的FGF8失活导致第一鳃弓发育不良<sup>[25]</sup>。面部突起的融合涉及突起间的接触、边缘上皮细胞的凋亡以及上皮间充质转化<sup>[42]</sup>。各种生长因子的时空表达在面突融合中是必不可少的。

FGF8作为第一鳃弓近端特异性表达的一个生长因子,其表达的改变又会影响间充质细胞的增殖、存活以及第一鳃弓的发育。因此,FGF8可能是巨口畸形上下颌突异常融合的一个重要致病因素。

### 3.4 无颌畸形

无颌畸形是一种非常罕见的颅面部畸形,7万名新生儿中约有一例<sup>[43]</sup>,其特征是下颌骨发育不全,伴发症状包括外耳的腹侧错位、小口畸形、舌发育不全或失语<sup>[44]</sup>。由于严重的气道功能障碍,无颌畸形的患儿在出生后不久便会夭折<sup>[44]</sup>。

类似于肢体的发育,第一鳃弓来源的下颌骨的发育同样受到间充质和外胚层所分泌的信号分子的调控。FGF8和骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)是由第一鳃弓所对应外胚层上皮分泌的两种信号分子,他们的表达区域呈现互补性<sup>[45]</sup>,即FGF8的表达局限于下颌近端的外胚层<sup>[25]</sup>,BMP4则存在于下颌远端外胚层中<sup>[46]</sup>。小鼠胚胎发育早期,组织特异性失活下颌弓上皮内的FGF8导致下颌近端结构完全缺失<sup>[25]</sup>,BMP4拮抗剂Chordin和Noggin同样参与小鼠下颌骨的发育<sup>[6]</sup>,他们的缺失会导致小鼠下颌骨发育不全。除FGF8和BMP4表达异常对下颌骨发育的影响外,他们还可直接影响第一鳃弓间充质细胞的生理状态,FGF8可调节间充质细胞的存活和迁移<sup>[21]</sup>,局部激活BMP4信号促进第一鳃弓来源间充质细胞的增殖<sup>[47]</sup>。Barx1(BARX1 home box 1)作为在小鼠面部原基呈离散型表达的一个基因<sup>[45]</sup>,参与面部模式形成、骨骼、肌肉及舌的发育<sup>[48]</sup>。用SU5402抑制FGF8的表达,Barx1的表达也会随之显著降低,在BMP4诱导的连颌畸形中,Barx1在上下颌突近端表达异常升高<sup>[45]</sup>。以上FGF8和BMP4对下颌发生、间充质细胞和面部发育相关基因的调控,表明这两个信号分子可能共同介导了无颌畸形的发生。

## 4 小结和展望

FGF8作为机体发育必不可少的一种生长因子,参与四肢和脑组织的发育,调节激素类癌症的发生、发展和转归,还与颅面部发育和畸形密切相关。胚胎发育时期,FGF8在颅面部内外胚层均有所表达,调节颅神经嵴细胞的增殖、迁移和分化,影响颅面部左右对称模式和头尾极性模式的形成。同其他成纤维细胞家族成员一样,FGF8信号异常与一系列颅面部疾病相关,但其中的分子机

制尚未完全明确,未来还需更多的研究以阐明FGF8表达异常导致颅面部畸形的作用靶点和相关信号转导途径,为预防和治疗颅面部畸形提供新的思路和见解。

**【Author contributions】** Cao XL wrote the article. Xie J, Zhou XD revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 181. doi: 10.1038/s41392-020-00222-7.
- [2] Zhou C, Cui Y, Yang Y, et al. Runx1 protects against the pathological progression of osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 50. doi: 10.1038/s41413-021-00173-x.
- [3] Chen H, Li J, Zhang D, et al. Role of the fibroblast growth factor 19 in the skeletal system[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118804. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118804.
- [4] Hao Y, Xiao Y, Liao X, et al. FGF8 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 6. doi: 10.1038/s41368-021-00111-x.
- [5] Tanaka A, Miyamoto K, Minamino N, et al. Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(19): 8928-8932. doi: 10.1073/pnas.89.19.8928.
- [6] Xu J, Wang L, Huang Z, et al. Exogenous FGF8 signaling in osteocytes leads to mandibular hypoplasia in mice[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(3): 590-596. doi: 10.1111/odi.13262.
- [7] Royle SR, Tabin CJ, Young JJ. Limb positioning and initiation: an evolutionary context of pattern and formation[J]. *Dev Dyn*, 2021, 250(9): 1264-1279. doi: 10.1002/dvdy.308.
- [8] Sato T, Kikkawa T, Saito T, et al. Organizing activity of Fgf8 on the anterior telencephalon[J]. *Dev Growth Differ*, 2017, 59(9): 701-712. doi: 10.1111/dgd.12411.
- [9] Xie Y, Zinkle A, Chen L, et al. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(10): 547-564. doi: 10.1038/s41584-020-0469-2.
- [10] Estienne A, Price CA. The fibroblast growth factor 8 family in the female reproductive tract[J]. *Reproduction*, 2018, 155(1): 53-62. doi: 10.1530/REP-17-0542.
- [11] Mattila MM, Härkönen PL. Role of fibroblast growth factor 8 in growth and progression of hormonal cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18(3/4): 257-266. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.04.010.
- [12] Hao Y, Tang S, Yuan Y, et al. Roles of FGF8 subfamily in embryogenesis and oral-maxillofacial diseases (review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 797-806. doi: 10.3892/ijo.2019.4677.
- [13] Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factors in skeletal development[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, 133: 195-234. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.11.020.
- [14] Yuan Y, Chai Y. Regulatory mechanisms of jaw bone and tooth development[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, 133: 91-118. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.013.
- [15] Crossley PH, Martin GR. The mouse Fgf8 gene encodes a family of polypeptides and is expressed in regions that direct outgrowth and patterning in the developing embryo[J]. *Development*, 1995, 121(2): 439-451. doi: 10.1242/dev.121.2.439.
- [16] Reynolds K, Zhang S, Sun B, et al. Genetics and signaling mechanisms of orofacial clefts[J]. *Birth Defects Res*, 2020, 112(19): 1588-1634. doi: 10.1002/bdr2.1754.
- [17] Kimura M, Saito A, Onodera S, et al. The concurrent stimulation of Wnt and FGF8 signaling induce differentiation of dental mesenchymal cells into odontoblast-like cells[J]. *Med Mol Morphol*, 2022, 55(1): 8-19. doi: 10.1007/s00795-021-00297-3.
- [18] Wall NA, Hogan BL. Expression of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), fibroblast growth factor-8 (FGF-8) and sonic hedgehog (SHH) during branchial arch development in the chick[J]. *Mech Dev*, 1995, 53(3): 383-392. doi: 10.1016/0925-4773(95)00453-x.
- [19] Gebuijs IE, Raterman ST, Metz JR, et al. Fgf8a mutation affects craniofacial development and skeletal gene expression in zebrafish larvae[J]. *Biol Open*, 2019, 8(9): 039834. doi: 10.1242/bio.039834.
- [20] Dash S, Trainor PA. The development, patterning and evolution of neural crest cell differentiation into cartilage and bone[J]. *Bone*, 2020, 137: 115409. doi: 10.1016/j.bone.2020.115409.
- [21] Da Costa MC, Trentin AG, Calloni GW. FGF8 and shh promote the survival and maintenance of multipotent neural crest progenitors[J]. *Mech Dev*, 2018, 154: 251-258. doi: 10.1016/j.mod.2018.07.012.
- [22] Zbasnik N, Dolan K, Buczkowski S, et al. Fgf8 dosage regulates jaw shape and symmetry through pharyngeal-cardiac tissue relationships[J]. *Dev Dyn*, 2022. doi: 10.1002/dvdy.501.
- [23] Kumar V, Goutam RS, Park S, et al. Functional roles of FGF signaling in early development of vertebrate embryos[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2148. doi: 10.3390/cells10082148.
- [24] Grigoriou M, Tucker AS, Sharpe PT, et al. Expression and regulation of Lhx6 and Lhx7, a novel subfamily of LIM homeodomain encoding genes, suggests a role in mammalian head development[J]. *Development*, 1998, 125(11): 2063-2074. doi: 10.1242/dev.125.11.2063.
- [25] Xu J, Liu H, Lan Y, et al. Hedgehog signaling patterns the oral-aboral axis of the mandibular arch[J]. *Elife*, 2019, 8: e40315. doi: 10.7554/eLife.40315.
- [26] 宋少华, 莫水学. 唇腭裂患者序列治疗中的正畸治疗[J]. *国际口腔医学杂志*, 2019, 46(6): 740-744. doi: 10.7518/gjkq.2019074. Song SH, Mo SX. Orthodontic treatment in sequential treatment of cleft lip and palate[J]. *Int J Stomatol*, 2019, 46(6): 740-744. doi: 10.7518/gjkq.2019074.
- [27] Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft lip and palate[J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(4): 661-678. doi: 10.1016/j.clp.2018.07.006.

- [28] Vyas T, Gupta P, Kumar S, et al. Cleft of lip and palate: a review [J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(6): 2621-2625. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_472\_20.
- [29] Khan MI, Cs P, Srinath NM. Genetic factors in nonsyndromic orofacial clefts[J]. *Glob Med Genet*, 2020, 7(4): 101-108. doi: 10.1055/s-0041-1722951.
- [30] Ji Y, Garland MA, Sun B, et al. Cellular and developmental basis of orofacial clefts[J]. *Birth Defects Res*, 2020, 112(19): 1558-1587. doi: 10.1002/bdr2.1768.
- [31] Green RM, Feng W, Phang T, et al. Tfp2a-dependent changes in mouse facial morphology result in clefting that can be ameliorated by a reduction in Fgf8 gene dosage[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(1): 31-43. doi: 10.1242/dmm.017616.
- [32] Nasreddine G, El Hajj J, Ghassibe-Sabbagh M. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787: 108373. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108373.
- [33] Martinelli M, Palmieri A, Carinci F, et al. Non-syndromic cleft palate: an overview on human genetic and environmental risk factors [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 592271. doi: 10.3389/fcell.2020.592271.
- [34] Dai J, Xu C, Wang G, et al. Novel TBX22 mutations in Chinese nonsyndromic cleft lip/palate families[J]. *J Genet*, 2018, 97(2): 411-417. doi: 10.1007/s12041-018-0938-4.
- [35] Fuchs A, Inthal A, Herrmann D, et al. Regulation of Tbx22 during facial and palatal development[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(11): 2860-2874. doi: 10.1002/dvdy.22421.
- [36] Tabler JM, Barrell WB, Szabo-Rogers HL, et al. Fuz mutant mice reveal shared mechanisms between ciliopathies and FGF-related syndromes[J]. *Dev Cell*, 2013, 25(6): 623-635. doi: 10.1016/j.devcel.2013.05.021.
- [37] Niewiadomski P, Niedziolka SM, Markiewicz LA, et al. Gli proteins: regulation in development and cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 147. doi: 10.3390/cells8020147.
- [38] Huby M, Neiva-Vaz C, Rougier G, et al. Commissuroplasty for macrostomia: surgical technique and long-term aesthetic and functional results assessment[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2022, 123(3): 329-336. doi: 10.1016/j.jormas.2021.06.018.
- [39] Raveendran JA, Chao JW, Rogers GF, et al. The "double" tessier 7 cleft: an unusual presentation of a transverse facial cleft[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2018, 55(6): 903-907. doi: 10.1597/16-157.
- [40] Buonocore S, Broer PN, Walker ME, et al. Macrostomia: a spectrum of deformity[J]. *Ann Plast Surg*, 2014, 72(3): 363-368. doi: 10.1097/SAP.0b013e31826aefdf.
- [41] Abe M, Cox TC, Firulli AB, et al. GATA3 is essential for separating patterning domains during facial morphogenesis[J]. *Development*, 2021, 148(17): dev199534. doi: 10.1242/dev.199534.
- [42] Hammond NL, Dixon MJ. Revisiting the embryogenesis of lip and palate development[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(5): 1306-1326. doi: 10.1111/odi.14174.
- [43] Ji X, Zhao Y, Xia Y, et al. Agnathia-otocephaly complex diagnosed by prenatal ultrasound: a case report[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(8): 2131-2135. doi: 10.21037/tp-21-235.
- [44] Dubucs C, Chassaing N, Sergi C, et al. Re-focusing on agnathia-otocephaly complex[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(3): 1353-1362. doi: 10.1007/s00784-020-03443-w.
- [45] Tak HJ, Park TJ, Piao Z, et al. Separate development of the maxilla and mandible is controlled by regional signaling of the maxillo-mandibular junction during avian development[J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(1): 28-40. doi: 10.1002/dvdy.24465.
- [46] Shimomura T, Kawakami M, Tatsumi K, et al. The role of the Wnt signaling pathway in upper jaw development of chick embryo[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2019, 52(1): 19-26. doi: 10.1267/ahc.18038.
- [47] Xu J, Chen M, Yan Y, et al. The effects of altered BMP4 signaling in first branchial-arch-derived murine embryonic orofacial tissues [J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 40. doi: 10.1038/s41368-021-00142-4.
- [48] Vucic S, Dharmo B, Jaddoe V, et al. Dental development and craniofacial morphology in school-age children[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2019, 156(2): 229-237. doi: 10.1016/j.ajodo.2018.09.014.

(编辑 张琳)



官网