

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.04.013

· 综述 ·

牙骨质特异性蛋白研究进展

吴玉铭 综述; 骆凯 审校

福建医科大学附属口腔医院牙周科, 福建福州(350002)

【摘要】 牙周病是最常见的口腔疾病之一,也是成人牙齿丧失的主要原因之一。牙周治疗的目的是实现牙周组织的再生,恢复牙周组织的结构与功能。牙骨质是牙周组织的重要组成部分,在牙周再生过程中发挥重要的作用,探索牙骨质的特性、构成及牙骨质形成相关因子在牙周组织再生中的作用,尤其是牙骨质特异性蛋白在牙骨质形成中的作用及其用于牙周组织再生的潜能,成为当前牙周再生研究的热点。本文拟就牙骨质的特性、构成和牙骨质特异性蛋白在牙骨质形成以及促进牙周组织再生过程中的作用进行综述。

【关键词】 牙骨质; 牙骨质特异性蛋白; 牙骨质蛋白1; 牙骨质附着蛋白; 牙周组织再生

【中图分类号】 R780.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)04-0263-05

【引用著录格式】 吴玉铭, 骆凯. 牙骨质特异性蛋白研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(4): 263-267.

The research progress of cementum specific proteins WU Yuming, LUO Kai. Department of Periodontology, Hospital of Stomatology, Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China

Corresponding author: LUO Kai, Email: luokai39@163.com, Tel: 0086-591-83736427

【Abstract】 Periodontal disease is one of the most common oral diseases and a prime reason for adult tooth loss. One of the goals of periodontal therapy is to regenerate and restore the periodontal tissues affected by periodontitis to their original architectural form and function. Cementum is an important component of periodontal tissue that plays a significant role in periodontal tissue regeneration. Explorations of the characteristics and components of cementum and the potential of growth factors related to cementum formation, especially the roles played by cementum-specific proteins and their potential in promoting periodontal regeneration, have become popular in current research. Here, we review the characteristics and components of cementum and the potential roles played by cementum-specific proteins during cementum formation and periodontal regeneration.

【Key words】 Cementum; Cementum-specific protein; Cementum protein 1; Cementum attachment protein; Periodontal regeneration

牙周病是最常见的口腔疾病之一,其主要特征是牙周组织的破坏吸收,最终导致牙齿的松动丧失,严重影响患者的生活质量。当前牙周治疗的目的是实现牙周组织的再生,恢复牙周组织的结构与功能。牙周组织再生包括牙槽骨,牙周膜

以及牙骨质的再生^[1]。随着牙周治疗技术的不断发展和改进,目前临床上可以采用引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)来实现牙周组织的再生。尽管GTR从某种程度上是有效的,但是也存在着一定的问题,如不可预测性,尚不能完全恢复牙周组织原有的结构和功能。

几乎所有与组织修复和再生有关的生物学行为都是由多肽生长因子参与调控的,因此学者们认为生长因子在牙周组织再生中具有重要作用^[2]。近年来随着对牙周组织再生相关的细胞和分子研究所取得的进展,部分研究成果已经转化为促进牙周组织再生的新方法,这些研究中,最重要的是采用生长因子,如:碱性成纤维细胞生长因

【收稿日期】 2017-07-05; **【修回日期】** 2017-10-03

【基金项目】 福建省科技创新联合基金项目(2016Y9023);福建省自然科学基金项目(2017J01522);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2015-ZQN-ZD-28)

【作者简介】 吴玉铭, 硕士研究生在读, Email: wuyuming92@163.com

【通信作者】 骆凯, 主任医师, 博士, Email: luokai39@163.com

子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等^[3-7]。

牙骨质是牙周组织的重要组成部分,在牙周再生过程中发挥重要的作用。在病变牙根表面形成具有Sharpey's纤维附着的新生牙骨质,是牙周组织再生的关键环节。该过程要求在病变的牙根表面,重新选择性聚集源于牙周韧带内或者源于牙槽骨的成牙骨质细胞和成纤维细胞。这些细胞的生长、分化、定向迁移和附着,在时间和空间上都受到特异性调控。随着对于牙骨质的结构、功能和组成的认识逐渐增多,学者们意识到牙骨质在牙周组织再生中具有重要的作用。因此探索牙骨质的特性、构成及牙骨质形成的相关因子在牙周组织再生中的作用,尤其是牙骨质特异性蛋白在牙骨质形成中的作用及其用于牙周组织再生的潜能,成为当前牙周再生研究的热点。

1 牙骨质的分类及构成

1.1 牙骨质的分类

牙骨质可被定义为覆盖于牙根表面、将牙齿通过牙周韧带纤维附着于牙槽骨的矿化组织^[8]。牙骨质分类较为复杂,根据形成的时序可分为原发性和继发性牙骨质;根据组织中有无细胞可分为有细胞牙骨质和无细胞牙骨质。近年来采用光镜和电镜观察,根据牙骨质中细胞分布和纤维来源,可将牙骨质分为5种类型:无细胞无纤维牙骨质,无细胞外源性纤维牙骨质,有细胞固有纤维牙骨质,无细胞固有纤维牙骨质,有细胞混合性分层牙骨质^[9]。

1.2 牙骨质的构成

牙骨质由无机物和有机物构成,有机物主要包括胶原和非胶原蛋白。最主要的胶原为I型胶原,也有少许III型和VII型胶原,其主要功能是维持牙骨质的结构与形态,为矿化晶体提供生长模板。牙骨质中还有许多的非胶原蛋白,如蛋白多糖、骨桥蛋白(ostepontin, OPN)、骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)、骨钙素(osteocalcin, OCN)^[9]等,这些蛋白与牙骨质矿化相关。

牙骨质中OPN和BSP的主要作用是充填间隙,这些间隙是胶原在矿化沉积过程中穿越整个

胶原纤维网,朝矿化样组织聚集和凝聚结合时形成的。这些蛋白的主要作用是调控羟基磷灰石的晶体成核与生长。OPN和BSP均呈酸性,OPN含有多聚天冬氨酸,BSP含有2个多聚谷氨酸结构域,这些重复序列可以将钙结合到矿化表面。OPN存在于成熟牙齿的牙周韧带中,可由与无细胞牙骨质有关的细胞表达,也可由牙骨质细胞表达。BSP在无细胞牙骨质形成中起着重要作用。BSP和OPN通过调节羟基磷灰石成核、促进细胞黏附和细胞聚集、加强细胞因子表达、启动信号转导等作用来参与调控骨的改建并促进牙根表面的矿化^[10-11]。BSP和OPN在成牙骨质细胞祖细胞向成牙骨质细胞分化的过程中,都起到了一定的作用。

2 牙骨质特异性蛋白

每种矿化组织都有其自身的特异性分子,这种特异性分子在其他组织中没有(如牙釉质中的釉原蛋白、牙本质中的牙本质涎磷蛋白),这些特异性分子可以被认作是这些组织的标志物。随着检测技术越来越敏感,人们发现这些特异性分子在其他组织中也有表达,但是浓度相当低,所以依然可以被认为是特异性标志物。部分从牙骨质中分离提取出来的蛋白被认为是牙骨质的特异性蛋白^[12]。这些牙骨质特异性蛋白包括:牙骨质来源生长因子(cementum derived growth factor, CGF)、牙骨质附着蛋白(cementum attachment protein, CAP)以及牙骨质蛋白1(cementum protein1, CEMPI)。

2.1 牙骨质来源生长因子

1987年Miki等^[13]首先报导了人牙齿的牙骨质中存在促有丝分裂活性因子。之后,Nakae等^[14]从牛牙齿的牙骨质中分离提取出促有丝分裂的因子并确定了其特征,该因子在牙槽骨中没有,被命名为牙骨质来源生长因子。CGF可与表皮生长因子协同作用,诱导许多与有丝分裂有关的信号通路。学者们认为CGF可能通过促进邻近结构中的祖细胞向牙本质基质迁移和生长,并参与了祖细胞向成牙骨质细胞的分化过程,进而参与牙骨质的形成。CGF的促有丝分裂活性与一种相对分子质量为14 000的蛋白有关,该蛋白与IGF-1表现出一定同源性的。虽然CGF的活性受IGF-1及IGF-1受体抗体的抑制,但是典型的IGF-1与CGF之间存在着一定的差异,因此可以认为CGF是一种类IGF-1的分子^[15]。牙骨质中CGF及其他生长因子的存在表明:牙骨质具有调控周围组织代谢和转化的

潜能;牙骨质可作为诱导生长分子的储存库;③牙骨质特异性蛋白可能在促进牙周膜再生过程中起到了一定作用。有关CGF在牙周组织再生中的具体作用机制目前尚未阐明,有待深入研究。

2.2 牙骨质附着蛋白

除了CGF之外,人和牛的牙骨质都含有一些细胞附着介质。这种生物活性与一种相对分子质量为55-kDa的蛋白质组分有关,该蛋白被命名为牙骨质附着蛋白。通过对CAP氨基酸序列的进一步分析显示其包含4个Gly-X-Y重复的序列,该结果表明其具有胶原的典型特征。CAP单克隆抗体染色显示CAP仅定位于牙骨质,表明CAP可能是唯一表达于牙骨质中的胶原性附着蛋白^[16],但Tsiligkrou等^[17]发现在人外周性骨化纤维瘤(peripheral ossifying fibroma, POF)的基质细胞中也有CAP的表达。

牙骨质已被证明含有独特的生长因子,在牙骨质形成过程中参与细胞的募集和分化。Valdés等^[18]利用人CAP的单克隆抗体在牙骨质化纤维瘤衍生的λ-ZAP表达文库中进行筛选,分离出一种1435 bp的基因,该基因编码一个140个氨基酸的多肽,其N端的125个氨基酸与蛋白酪氨酸磷酸酶样A(protein tyrosine phosphatase-like A, PTPLA)N端125个氨基酸相同,是PTPLA的选择性剪接体,被命名为PTPLA-CAP。hrPTPLA-CAP的二级结构含有43.2%的α-螺旋,8.9%的β-折叠,2%的β-转角和45.9%的无规卷曲^[19]。hrPTPLA-CAP可与CAP抗体发生交叉反应^[18]。qRT-PCR显示PTPLA在牙周组织各类细胞(如牙龈成纤维细胞、成骨细胞)中广泛表达,但PTPLA-CAP表达仅限于牙骨质细胞及其前体细胞。hrPTPLA-CAP可促进牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblasts, HGFs)附着及羟基磷灰石晶体成核,还可在体内促进新骨形成^[18-19]。

CAP是一种相对分子质量为55 000的胶原蛋白,但是PTPLA-CAP却编码一种相对分子质量为19 000的不含胶原序列的蛋白,且表达局限于牙骨质细胞及其前体细胞。CAP对羟基磷灰石有高亲和力,表明CAP在牙骨质形成过程中起调控作用。CAP可选择性结合牙周韧带细胞(periodontal ligament cells, PDLCs),并使其在牙根表面附着。CAP具有结合PDLCS前体细胞的能力,并且与PDLCS前体细胞中ALP的表达及矿化组织的形成直接相关,CAP对PDLCS的ALP活性有明显正向促进作用,且呈浓度依赖性^[20]。CAP可以选择性地

促进牙周组织中具有成骨表型细胞的黏附及增殖,例如人牙囊细胞(human dental follicle cells, hDFCs)、hPDLCS、HGFs,但CAP对这些细胞的伸展并无显著影响^[21]。CAP是新生牙骨质及牙周再生的趋化因子,并参与牙周新附着的形成。

2.3 牙骨质蛋白1

2006年,Alvarez-Pérez等^[22]从成牙骨质细胞瘤中克隆出一种新的牙骨质蛋白亚型CP-23,并将其命名为CEMP1。CEMP1是一种新近发现的在牙骨质发生过程中特异表达的产物。它是一个相对分子质量为26 000的初始蛋白,是一种不含信号肽的碱性蛋白(IP = 9.73)。人CEMP1基因含有一个外显子,长达1.4 kb,位于16号染色体的短臂上。CEMP1的一级结构是根据人的cDNA序列推导出来的,该互补序列与人们预测的黑猩猩16号染色体上一个含有247个氨基酸的序列有98%的同源性。CEMP1含有大量的脯氨酸(11.3%)、甘氨酸(10.5%)、丙氨酸(10.1%)、丝氨酸(8.9%)、亮氨酸(8.1%)、苏氨酸和精氨酸(各7.7%),少量的色氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸(2.0%)、苯丙氨酸(1.6%),不含酪氨酸^[23]。CEMP1的氨基酸序列表明它可能是一种核蛋白,但不含DNA结合膜体^[12]。CEMP1没有胶原蛋白典型的甘氨酸-X-Y重复,表明CEMP1不是胶原蛋白。

成牙骨质细胞瘤来源的细胞和PDLCS均可表达CEMP1,但在成骨细胞和HGF中没有CEMP1表达^[24]。CEMP1表达仅限于成牙骨质细胞及其前体细胞,不在人体其他任何组织表达,提示CEMP1作为一种组织特异性蛋白,可能是成牙骨质细胞的一个标志物,是牙骨质形成及矿化的局部调控因子。研究证实,人重组CEMP1(rhCEMP1)可促进羟基磷灰石有序晶体的形成,促进牙骨质形成。Chen等^[25]发现rhCEMP1可影响羟基磷灰石晶体成核和生长。在较低的rhCEMP1浓度(0~50 μg/mL)下,其矿化形成较少,仅发现少量羟基磷灰石晶体;使用较高的rhCEMP1浓度(100 μg/mL),则可见针状羟基磷灰石晶体形成。上述结果提示增加rhCEMP1的浓度可在体外促进羟基磷灰石有序晶体的形成。

Carmona-Rodríguez等^[26]将含CEMP1基因的载体转入HGF,结果在表达CEMP1的HGF中检测出了矿化细胞特有的钙化结节,同时也检测出了羟基磷灰石,其Ca/P接近于生物型磷灰石。与正常的HGF相比,HGF/CEMP1细胞显示出细胞增殖能力

提高、矿化结节的形成增加、ALP活性增加,以及OCN、OPN、BSP, Runx2/Cbfa1和CAP等在基因和蛋白水平的表达提高。Bermúdez等^[27]通过比较细胞的基因表达谱来研究在非矿化培养基中,CEMP1的表达对HGF基因序列的影响,结果发现CEMP1可导致HGF细胞的转化。研究结果表明,CEMP1参与多种细胞基因表达、细胞生长发育、细胞周期以及细胞凋亡的调节。其他学者研究还发现CEMP1可从mRNA水平和蛋白水平增加PDLCs中CAP的表达^[24],但CEMP1调控PDLCs中CAP表达的机制尚不清楚。PDLCs中CEMP1的过度表达下调了PDLCs标志物的表达,增加了成牙骨质细胞标志物的表达,表明CEMP1可以调控PDLCs或牙周膜中的祖细胞,促进其向成牙骨质表型分化^[12]。人牙周膜来源的细胞结合牙骨质蛋白的能力可直接影响其形成矿化组织的能力。CEMP1可诱导矿化,抑制CEMP1的功能,矿化将减少。在成牙骨质细胞瘤来源的细胞中,抑制CEMP1的活性,可降低ALP活性,减少BSP和OPN的表达。这些研究表明CEMP1可以通过调控细胞分化和基因表达来改变细胞表型,从非矿化细胞转变为矿化细胞,从而促使细胞分化并产生与牙骨质相类似的细胞外基质矿化产物。Chen等^[28]体外制备rhCEMP1、ACP、PCL、COL支架,并使其持续释放rhCEMP1长达4周。将支架与PDLCs体外共培养后发现rhCEMP1缓释支架可抑制PDLCs增殖,上调PDLCs成牙骨质细胞标志物的表达,如CEMP1和CAP,下调成骨细胞标志物的表达,如OCN和OPN。将细胞支架复合物植入大鼠极限骨缺损内,8周后组织学分析显示有牙骨质样组织形成。该结果提示控释rhCEMP1可促进牙骨质的再生。

上述结果显示CEMP1是一种特殊的蛋白,具有多种性能,可促进细胞矿化、分化和成熟,诱导牙骨质的形成,可成为促进牙周组织发生、再生、修复的关键性成分。此外,CEMP1可能调控牙周韧带中的间充质干细胞并诱导其向不同途径分化。这些性能为CEMP1应用于牙周组织再生,提供了可能性。

3 牙骨质中的釉质相关蛋白

釉质相关蛋白不在除牙齿外的人体其他组织表达。据报道人成牙骨质细胞不仅表达釉原蛋白,还可以表达其他釉质相关蛋白^[12]。牙骨质中的釉质相关蛋白可与CEMP1协同促进成牙骨质细

胞的分化和牙骨质的形成,该类蛋白包括釉原蛋白,成釉蛋白,釉蛋白,釉丛蛋白等。Fong等^[29]在覆盖于根面非矿化的罩牙本质表层的上皮细胞中发现了成釉蛋白的表达。釉基质蛋白(enamel matrix proteins, EMPs)是一组以釉原蛋白为优势的蛋白,具有促进牙骨质再生的作用。EMPs在一定浓度范围内能促进hPDLCs增殖及CEMP1、CAP、I型胶原(COL-1)、OCN及Runx2基因的表达,还可促进骨涎蛋白和骨桥蛋白的表达,提高牙周组织的再生能力,提示EMPs可能通过促进细胞增殖和牙骨质相关蛋白的表达促进牙骨质的再生^[30-31]。EMPs可诱导人牙髓细胞中BSP基因和蛋白水平的增长,还可促进大鼠BMSCs和脂肪源性干细胞成骨分化^[32]。EMPs可以增加成牙骨质细胞中OPN、BSP、OPG的表达,减少成牙骨质细胞中OCN的表达。进一步研究发现,CEMP1可诱导PDLCs中釉原蛋白的表达。通过表达釉原蛋白,CEMP1可能促进PDLCs向成骨细胞/成牙骨质细胞分化^[33-34]。

上述研究表明表明釉质相关蛋白在成牙骨质细胞的分化和牙骨质形成过程中与CEMP1具有协同作用。这些研究为探讨牙骨质的形成过程提供了新的研究方法,并指出这些蛋白在维持牙周稳态平衡和牙周结构修复、再生过程中的作用,为牙周组织再生的研究提供了新思路。

4 展 望

牙骨质是牙周组织结构的重要组成部分,在牙周组织再生中发挥重要作用。对牙骨质生物学的认知是探讨牙周膜功能,阐明牙周组织病理问题的关键,也是研究牙周组织修复与再生治疗方法的关键。当前在细胞和分子水平对牙骨质特异性蛋白特性和功能的认识取得了一些成果,但仍然还有许多未知有待深入研究。

参考文献

- [1] Bassir SH, Wisitrasameewong W, Raanan J, et al. Potential for stem cell-based periodontal therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(1): 50-61.
- [2] Stavropoulos A, Wikesjö UM. Growth and differentiation factors for periodontal regeneration: a review on factors with clinical testing[J]. *J Periodontol Res*, 2012, 47(5): 545-553.
- [3] Fernandes G, Wang C, Yuan X, et al. Combination of controlled release platelet-rich plasma alginate beads and bone morphogenetic protein-2 genetically modified mesenchymal stem cells for bone regeneration[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(4): 470-480.

- [4] Bartold PM. Group C. initiator paper. periodontal regeneration -- fact or fiction[J]. *J Int Acad Periodontol*, 2015, 17(1 Suppl): 37-49.
- [5] Smith PC, Martínez C, Cáceres M, et al. Research on growth factors in periodontology[J]. *Periodontol* 2000, 2015, 67(1): 234-250.
- [6] Sonmez AB, Castelnovo J. Applications of basic fibroblastic growth factor (FGF - 2, bFGF) in dentistry[J]. *Dent Traumatol*, 2014, 30(2): 107-111.
- [7] Maeda H, Wada N, Tomokiyo A, et al. Prospective potency of TGF- β 1 on maintenance and regeneration of periodontal tissue[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 304(3): 283-367.
- [8] Salmon CR, Tomazela DM, Ruiz KG, et al. Proteomic analysis of human dental cementum and alveolar bone[J]. *J Proteomics*, 2013, 91: 544-555.
- [9] 于世凤. 口腔组织病理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 78-79.
- [10] 曾玉, 袁林, 程峰, 等. OPN、BSP在非埋植型种植体非负荷期种植体周围骨组织改建过程中的表达[J]. *广州医科大学学报*, 2014 (5): 1-4.
- [11] Foster BL, Soenjaya Y, Nociti FH, et al. Deficiency in acellular cementum and periodontal attachment in bsp null mice[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(2): 166-172.
- [12] Arzate H, Zeichner-David M, Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration[J]. *Periodontol*, 2015, 67(1): 211-233.
- [13] Miki Y, Narayanan AS, Page RC. Mitogenic activity of cementum components to gingival fibroblasts[J]. *J Dent Res*, 1987, 66(8): 1399-1403.
- [14] Nakae H, Narayanan AS, Raines E, et al. Isolation and partial characterization of mitogenic factors from cementum[J]. *Biochemistry*, 1991, 30(29): 7047-7052.
- [15] Ikezawa K, Hart CE, Williams DC, et al. Characterization of cementum derived growth factor as an insulin-like growth factor-I like molecule[J]. *Connect Tissue Res*, 1997, 36(4): 309-319.
- [16] Wu D, Ikezawa K, Parker T, et al. Characterization of a collagenous cementum-derived attachment protein[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(5): 686-692.
- [17] Tsiligkrou IA, Tosios KI, Madianos PN, et al. Oxytalan-positive peripheral ossifying fibromas express runt-related transcription factor 2, bone morphogenetic protein -2, and cementum attachment protein. an immunohistochemical study[J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(8): 628-633.
- [18] Valdés De Hoyos A, Hoz-Rodríguez L, Arzate H, et al. Isolation of protein-tyrosine phosphatase-like member-a variant from cementum[J]. *J Dent Res*, 2012, 91(2): 203-209.
- [19] Montoya G, Arenas J, Romo E, et al. Human recombinant cementum attachment protein (hrPTPLa/CAP) promotes hydroxyapatite crystal formation in vitro and bone healing in vivo[J]. *Bone*, 2014, 69: 154-164.
- [20] 李艳君, 吕昕, 肖明振. 牙骨质附着蛋白对牙周膜干细胞增殖及碱性磷酸酶活性的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2014 (6): 658-659.
- [21] 潘文波, 林鹏, 郑文娥, 等. 牙骨质附着蛋白在牙周组织再生中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(13): 3785-3787.
- [22] Alvarez-Pérez MA, Narayanan S, Zeichner-David M, et al. Molecular cloning, expression and immunolocalization of a novel human cementum-derived protein (CP-23)[J]. *Bone*, 2006, 38(3): 409-419.
- [23] 欧伟, 孙卫斌. 牙骨质蛋白1的生物学作用及应用前景[J]. *国际口腔医学杂志*, 2014, 41(2): 209-212.
- [24] Komaki M, Iwasaki K, Arzate H, et al. Cementum protein 1 (CEMP1) induces a cementoblastic phenotype and reduces osteoblastic differentiation in periodontal ligament cells[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 649-657.
- [25] Chen X, Liu Y, Yang J, et al. The synthesis of hydroxyapatite with different crystallinities by controlling the concentration of recombinant CEMP1 for biological application[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 59: 384-389.
- [26] 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.
- [27] Bermúdez M, Imaz - Rosshandler I, Rangel - Escareño C, et al. CEMP1 induces transformation in human gingival fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127286.
- [28] Chen X, Liu Y, Miao L, et al. Controlled release of recombinant human cementum protein 1 from electrospun multiphase scaffold for cementum regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 3145-3158.
- [29] Fong CD, Slaby I, Hammarström L. Amelin: an enamel-related protein, transcribed in the cells of epithelial root sheath[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(7): 892-898.
- [30] 王爽, 丰培勋, 陈悦, 等. 釉基质蛋白衍生物对牙周膜干细胞分化、增殖的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(23): 3716-3722.
- [31] 张凤秋, 孟焕新, 韩劼, 等. 釉基质蛋白对牙周膜细胞生物学影响的体外研究[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(1): 6-10.
- [32] 陈阵, 王霜, 王瑛慧, 等. 釉基质蛋白对牙周膜细胞中骨涎蛋白表达的影响[J]. *中华口腔医学杂志*, 2013, 48(9): 535-538.
- [33] Nuñez J, Sanz-Blasco S, Vignoletti F, et al. Periodontal regeneration following implantation of cementum and periodontal ligament-derived cells[J]. *J Periodontol*, 2012, 47(1): 33-44.
- [34] Hoz L, Romo E, Zeichner-David M, et al. Cementum protein 1 (CEMP1) induces differentiation by human periodontal ligament cells under three-dimensional culture conditions[J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(2): 129-136.

(编辑 罗燕鸿, 韩倩倩)