

paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery [J]. *Anesth Analg*, 2006, 03:1170.

[25] 高枫,肖冰.帕瑞昔布钠对输尿管梗阻后肾功能的保护作用·综述·

用[J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(11):1488.

(收稿日期:2009-06-04 修回日期:2009-08-07)

## 安氏Ⅲ类错殆畸形的致病机制研究

陈允嘉 综述,王豫蓉<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属口腔医院正畸科 400015)

关键词:安氏Ⅲ类错殆畸形;下颌前突;致病机制;遗传因素

中图分类号:R783.5;R363.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)03-0358-03

安氏Ⅲ类错殆畸形是临床较为常见的一种畸形,在我国青少年中发病率为 12.81%<sup>[1]</sup>,主要是上下颌骨发育不协调,多为下颌发育过度,导致前牙反殆,磨牙Ⅲ类咬合关系。这类畸形严重影响患者的口颌系统咀嚼功能以及语言功能,引起颞下颌关节疾患,破坏患者容貌协调,对患者口腔功能、颜面美观和心理健康均有严重的负面影响。目前公认正颌外科结合术前正畸是治疗该疾病的有效方法<sup>[2]</sup>,但手术创伤较大,治疗费用较昂贵,给患者和社会带来相当的经济负担。深入了解安氏Ⅲ类错殆畸形的形成原因,对于有效预防错殆畸形发生、正确诊断已经出现的畸形、合理制定治疗方案以及正确判断预后都具有重要的临床指导意义。本文就安氏Ⅲ类错殆畸形的致病机制研究成果、新技术应用的研究进展作一综述。

在胚胎发育期间,全身的骨架系统通过膜内成骨形成或通过软骨内成骨形成。下颌骨的发生与其他骨架系统有着明显的不同,即其下颌体部是通过膜内成骨形成,而下颌支及髁突是通过软骨内成骨形成。神经脊细胞增殖、分化、迁移至第一鳃弓形成颌突外胚间充质细胞,此细胞进一步分化为下颌骨-软骨前体细胞,通过膜内成骨和软骨内成骨分别形成下颌体和下颌支。

20 世纪初 Weinmann 和 Siche 提出遗传控制理论,认为颅面骨骼的生长大部分是由骨组织本身的遗传因素所致。1962 年 Moss 提出功能基质假说,认为颅面骨骼生长过程中,颌骨的形态、大小变化是功能基质作用的结果。Petrovic 提出颅面伺服系统假说,认为颅面骨骼的生长改建是一个复杂过程,它受局部与全身因素的影响,各种因素相互作用形成一个伺服系统。2001 年,Obwegeser 提出双因素调节假说,认为下颌髁突是下颌生长发育的中心,在生长发育的过程当中存在两种因素的调控,一种是刺激下颌骨长度生长的 L 因素,一种是刺激下颌骨体积生长的 M 因素。

从个体错殆畸形发生机制的角度来说,其病因可以从环境因素和遗传因素来研究。安氏Ⅲ类错殆畸形病因复杂,是多种因素作用的结果。目前,国内外大多数学者认为其受内在的多个微效基因及外在的环境因素共同控制。但总体上,由于研究对象、统计手段的不同及对结果的不同解释,关于安氏Ⅲ类错殆畸形的病因尚无统一的结论<sup>[3]</sup>。

### 1 安氏Ⅲ类错殆畸形致病机制中环境因素的研究

环境因素与颌面部功能密切相关,包括各种全身与局部能

够造成错殆畸形的因素。遗传会产生相似,但对于一个群体而言,环境是变化的、复杂的,某些个体会因为环境作用更相似。

1.1 有研究表明,某些创伤、疾病除会对全身健康和发育有影响外,还会对殆、颌、面的形态、功能的发育带来不良影响而形成安氏Ⅲ类错殆畸形;机体内分泌功能的异常、激素水平失调会直接造成对牙齿及颅面骨骼系统的发育障碍引起安氏Ⅲ类错殆畸形;扁桃体增大导致口腔功能异常则会成为安氏Ⅲ类错殆畸形形成的局部因素<sup>[4]</sup>。国内学者刘来奎等<sup>[5]</sup>对 50 例安氏Ⅲ类错殆畸形患者和 50 例正常殆者作病因问卷调查,将结果用 Logistic 法分析,提取有效病因,研究结果表明长期慢性扁扁桃体炎和经常咬上唇是导致安氏Ⅲ类错殆畸形的危险因素。

1.2 口腔不良姿势习惯也是安氏Ⅲ类错殆畸形发生的重要原因。国内学者范红燕等<sup>[6]</sup>认为亲代患有安氏Ⅲ类错殆畸形的青少年,在家庭生活环境以及家庭成员相似的生活习惯的影响下,其模仿口腔不良习惯成为安氏Ⅲ类错殆畸形不可忽视的病因,占不良习惯因素的 67%。陈和平<sup>[7]</sup>认为乳牙反殆,很可能发展为恒牙反殆,因此对乳牙反殆 107 例进行了流行病学、病因的分类和发病机制探讨,研究结果显示,不良习惯导致的乳牙反殆可分为主动不良习惯型,指由患者自身形成的不良习惯,如吮指、咬物、咬上唇、伸舌等;被动不良习惯型,指家长或喂养人加给患儿的不良习惯,如不正确的喂养姿势和方法、高枕、一侧睡习惯等。不良习惯是该疾病发生的重要因素之一。环境因素的影响虽然在安氏Ⅲ类错殆畸形发生发展中不可排除,但越来越多的研究表明遗传因素在其致病机制中所占比重较高<sup>[8]</sup>。

### 2 安氏Ⅲ类错殆畸形致病机制中遗传因素的研究

所谓遗传因素是指精细胞和卵细胞在结合时就已经具有的由遗传基因决定的性状。早在 19 世纪初 Stock 和 Johnson 进行的狗杂交实验就证实面部特征的独立遗传是错殆畸形的主要原因,从而印证了遗传因素在错殆畸形发生中的作用<sup>[4]</sup>。由于受到当时遗传学理论、方法的限制,此后一百多年间并无更多的发现。直到 20 世纪中期,通过人类学测量、X 线头影测量等定量技术,人们对遗传在错殆畸形发病中的作用才有了进一步的认识。遗传性疾病一般分为两种类型,即单基因遗传病和多基因遗传病。前者是指受一对等位基因控制的遗传病。根据致病基因所在染色体的种类,通常又可分为 4 类:(1)常染色体显性遗传病,致病基因为显性并且位于常染色体上,等位

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: rywmin66@yahoo.com.cn.

基因之一突变,杂合状态下即可发病;(2)常染色体隐性遗传病,致病基因为隐性并且位于常染色体上,基因性状是隐性的,即只有纯合子时才显示病状;(3)X 连锁显性遗传病;(4)X 连锁隐性遗传病。该类疾病按孟德尔遗传规律传递。而多基因遗传病是指遗传信息通过两对以上致病基因的累积效应所致的遗传病,该类疾病的易患性是属于数量性状,它们之间的变异是连续的,其作用是累加的,当累积超过一定阈值时,即可出现疾病引起畸形。目前一般观点认为安氏Ⅲ类错殆畸形是一种多基因遗传疾病<sup>[9]</sup>。

**2.1 安氏Ⅲ类错殆畸形表现出明显的家族倾向。**按阈值模型理论,多基因遗传病患者亲属患病情况随着与先证者亲缘关系级数的递增而递减,即一级亲属患病率大于二级亲属患病率,二级亲属患病率大于三级亲属患病率,三级亲属患病率大于一般人群患病率。在多基因遗传病中,用遗传度来表示遗传对易患性所起作用的大小。遗传度越高,说明遗传因素在某病发病中的作用越大。如果遗传度在 60% 以上,表示遗传基础在决定易患性上有重要作用。许多学者曾用家族史调查结合 X 线头影测量来研究安氏Ⅲ类错殆畸形的遗传度,判断其遗传作用,结果显示家族聚集性和遗传背景是安氏Ⅲ类错殆畸形的重要因素。Masayo<sup>[10]</sup>对因下颌前突进行正颌治疗患者家庭 3 代进行研究,对 105 例准备进行和已经做过正颌手术的严重骨性Ⅲ类下颌前突的受试者进行了问卷调查。调查评估每位受试者家庭 3 代人的下颌前突情况,证明了在患者家庭中下颌前突有着聚集率,为分析该病与遗传有关的可能性提供了重要信息。El-Gheriani<sup>[11]</sup>对正在因为下颌前突进行治疗的 37 例患者家庭做了分离分析。通过辅以头颅 X 线片、牙模和用做查证鉴别诊断的摄片,下颌前突可以被作为一种定性的特征改变来研究,研究结果显示,其家族聚集性被归因于多种遗传模型,包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传和多基因遗传。近年来有关双胞胎和三胞胎的研究表明,单卵孪生的个体,其颌面特征有很高的相似性,揭示遗传因素在错殆畸形发生中具有相当的地位<sup>[12]</sup>。有学者对 103 例Ⅲ类错殆畸形患者及其家庭成员进行调查,遗传学的影响十分明显,大约 53.8% 先证者的家庭有不止一位成员显示,Ⅲ类错殆畸形的性状。该调查结果显示Ⅲ类错殆畸形并不是单纯的常染色体显性或隐性遗传,而可能是多基因疾病。国内学者赵红艳等<sup>[13]</sup>、王爽和王小荣<sup>[14]</sup>应用遗传流行病学病例对照的研究方法,通过对安氏Ⅲ类错殆畸形的家庭聚集性、遗传度及遗传方式的研究,提示其具有一定的遗传倾向性,支持本病为多基因遗传模式。Machado 等<sup>[15]</sup>研究了 55 个有下颌前突先证者的家庭(2 562 名个体),收集家族史、照片、牙齿模型,通过分离分析显示安氏Ⅲ类错殆畸形为常染色体显性遗传,由一个主效基因和多因子影响下颌前突的表达。

**2.2 利用流行病学调查方法,评价其家庭聚集性、遗传度,仅能够对安氏Ⅲ类错殆畸形遗传模式作出猜测判断,分子生物学、遗传学、组织工程学的飞速发展提供了从分子水平研究遗传病致病机制的新方法。**

国内学者周征和罗颂椒<sup>[16]</sup>应用原位杂交技术研究大鼠下颌功能前伸后髁突软骨中内源性胰岛素样生长因子(IGF-1) mRNA 的表达变化。首次在下颌髁突软骨细胞中发现有 IGF-1 mRNA 表达。研究表明,作为下颌骨生长中心的髁突的软骨细胞中不仅存在着 IGF-1 mRNA 表达,而且其强弱与前伸下颌所引起的髁突软骨细胞增生和改建有关,提示 IGF-1 可能与下颌骨生长发育相关。2008 年日本东京医科大学 Yokota<sup>[17]</sup>

通过细胞体外培养与 RT-PCR 技术,同样证实 IGF-1 可以调节髁突软骨细胞的生存,下颌髁突软骨未分化的间质细胞需要 IGF-1 才能存活。有研究证明,FGFR1、FGFR2 基因突变可能导致上颌发育不足及下颌前突畸形的 Pfeiffer 综合征、Apert 综合征和 Crouzon 综合征;PTC 基因突变可能引起下颌前突畸形的基底细胞痣综合征(Basal cell nevus syndrome)<sup>[18]</sup>。周晶等<sup>[19]</sup>对我国汉族人生长激素受体基因(GHR)单核苷酸多态性(SNP)进行分析,认为其可能与骨性安氏Ⅲ类错殆畸形相关。王豫蓉等<sup>[20]</sup>研究 GHR 的 SNP 在下颌前突与下颌正常人群中分布,实验结果提示 GHR 的 SNP 在下颌正常与下颌前突人群中分布可能存在差异。

Yamaguchi 等<sup>[21]</sup>从 42 个家庭中选择了 90 例下颌前突患者同胞,其中 40 例来自韩国,50 例来自日本。应用 GENE-HUNTER-PLUS 和 SIBPAL 两种非参数连锁分析,检测到染色体 1p36、6q25、19p13.2 与下颌前突连锁差异有统计学意义。这种连锁的最好证据是检测到 D1S234(最大 Zlr=2.51, P=0.0012)。此外,还检测到 D6S305(最大 Zlr=2.23, P=0.025)和 D19S884(最大 Zlr=1.93, P=0.0089)。该研究识别的敏感基因连锁区域为下颌前突分子机制的研究奠定了基础。Frazier-Bowers 等<sup>[22]</sup>利用连锁分析技术,分析 4 个Ⅲ类错殆畸形的西班牙家庭,认为其Ⅲ类的表现型与染色体 5 个区域(1p22.1、3q26.2、11q22、12q13.13 和 12q23)有相关性,在 12q23 区域中,可疑基因包括 IGF1、HOXC 和 COL2A1。Cho 等<sup>[23]</sup>从代表成骨细胞活跃的顶骨以及代表骨细胞活跃的骨缝骨质分离总 RNA,并使用包含 22 690 探针的微阵列芯片(Affymetrix),全面分析了它们的基因表达。这些基因当中有一些是已知与骨相关的,如维生素 D 受体、骨涎蛋白、骨钙素、MMP13 等。还有一些基因从前并没有发现其与骨发育的相关性,包括 BMP 和 FGF 家族中的大多数基因以及 Runx 和 Dlx 家族的基因。杜娟等<sup>[24]</sup>利用基因芯片技术探讨 Smoothened(Smo)基因在小鼠胚胎颌面部正常发育中的表达,认为 Smo 基因可能参与颌面部的生长发育。以上研究提示这些基因可能参与下颌骨的生长发育。

由于安氏Ⅲ类错殆畸形为多基因遗传,其致病机制复杂,迄今为止还没有一种学说能全面、深入、彻底地解释这种颌面发育性疾病的真正实质。但是,借助于人类基因组测序结果,结合不断更新的研究技术,有望定位安氏Ⅲ类错殆畸形的致病基因,从而进一步揭示该疾病发生发展的机制。

#### 参考文献:

- [1] 傅民魁,张丁,王邦康,等.中国 25 392 名儿童与青少年错殆畸形患病率的调查[J].中华口腔医学杂志,2002,37(5):371.
- [2] 邓诚,肖水生,王涛,等.下颌前突畸形的外科治疗[J].重庆医学,2003,23(5):529.
- [3] 杨涛,郭秀芹.安氏Ⅲ类 I 分类错殆患者亲子间颌面特征相似性的群体相关分析研究[J].吉林医学,2006,27(5):529.
- [4] 傅民魁.口腔正畸学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2007:31.
- [5] 刘来奎,李晓普.下颌骨发生的研究进展[J].国外医学口腔医学分册,2006,33(2):107.
- [6] 范红燕,范彩霞,陈志喜,等.安氏Ⅲ类错殆成因的探讨[J].湘南学院学报:自然科学版,2005,7(4):31.

- [7] 陈和平. 107 例乳牙反骀的临床病因分析[J]. 重庆医学, 2002, 31(2): 154.
- [8] 徐波, 黄吉娜. 下颌前突一家系[J]. 中华医学遗传杂志, 2006, 23(4): 442.
- [9] 刘来奎, 李晓普, 等. 下颌骨发生的研究进展[J]. 国外医学口腔医学分册, 2006, 33(2): 107.
- [10] Masayo W. Mandibular prognathism in Japanese families ascertained through orthognathically treated patients [J]. *Orthod Dent Orthop*, 2005, 128: 466.
- [11] El-Gheriani AA, Maher BS, El-Gheriani AS, et al. Segregation Analysis of Mandibular Prognathism in Libya[J]. *Dent Res*, 2003, 82(7): 523.
- [12] Jena AK, Duggal R, Mathur VP, et al. Class-III malocclusion: Genetics or environment A twins study[J]. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 2005, 23(1): 27.
- [13] 赵红艳, 王娜, 赵静. 安氏Ⅲ类错骀的遗传流行病学研究[J]. *口腔正畸学*, 2005, 12(3): 120.
- [14] 王爽, 王小荣. 骨性安氏Ⅲ类错骀的遗传度分析[J]. *上海口腔医学*, 2006, 15(3): 269.
- [15] Machado CR, Krieger H, Ferreira R, et al. Major Gene and Multifactorial Inheritance of Mandibular Prognathism[J]. *Am J Med Genet*, 2008, 146(1): 71.
- [16] 周征, 罗颂椒. 大鼠下颌功能前伸后激活胰岛胰岛素样生长因子 1 基因表达[J]. *中华口腔医学杂志*, 1998, 33(6): 369.
- [17] Yokota T. Insulin-like growth factor I regulates apoptosis in condylar cartilage[J]. *Dent Res*, 2008, 87(2): 159.
- [18] 赵计林, 陈扬熙, 吴拓江. 牙齿发育异常及颅面异常综合征致病基因研究的新进展[J]. *中华口腔医学杂志*, 2005, 40(2): 172.
- [19] 周晶, 吕婴, 白玉兴, 等. 106 名中国汉族人生长激素受体基因单核苷酸多态性分析[J]. *中华口腔医学杂志*, 2004, 39: 97.
- [20] 王豫蓉, 余兴华, 戴红卫, 等. 生长激素受体基因单核苷酸多态性在下颌前突与下颌正常人群中的分布比较[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(12): 1522.
- [21] Yamaguchi T, Park SB, Narita A, et al. Genome-wide linkage analysis of mandibular prognathism in Korean and Japanese patients [J]. *Dent Res*, 2005, 84(3): 25.
- [22] Frazier-Bowers S, Rincon-Rodriguez R, Zhou J. Evidence of Linkage in a Hispanic Cohort with a Class III Dentofacial Phenotype[J]. *Dent Res*, 2009, 88(1): 56.
- [23] Cho JY, Lee WB, Kim HJ. Bone-related gene profiles in developing calvaria[J]. *Science / Gene*, 2006, (372): 71.
- [24] 杜娟, 刘淑红, 范文红, 等. Smo 基因在小鼠胚胎颌面部的表达[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2005, 15(1): 13.

(收稿日期: 2009-06-29 修回日期: 2009-07-24)

· 综 述 ·

## Nkx2-5 转录因子在心脏发育中的作用

杨 哲 综述, 张 勇 审校

(济南军区总医院心外科 250000)

关键词: Nkx2-5 转录因子; 心脏发育; 相互作用

中图分类号: R339.35; Q344.14

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0360-03

心脏是脊椎动物在胚胎发育过程中第一个形成的器官, 脊椎动物的心脏由多细胞系的特化到管状结构的形成, 最后精确组装为成熟的 4 个心腔结构, 经历了一个复杂的发育过程, 它涉及到多种基因不同时间和不同空间的先后表达与相互作用。研究脊椎动物心肌基因表达的分子调控是了解调节心肌发生的关键。Nkx2-5 是目前研究较多的与心脏发育密切相关的转录因子。

### 1 Nkx2-5 转录因子

最初人们应用果蝇同源结构域(homeodomain, HD)寡核苷酸探针筛查果蝇 cDNA 文库, 克隆出 NK 型同源盒基因, 随后分离出一种与果蝇背侧血管/心脏发育密切相关的果蝇 NK-2 型基因——tinman 基因。当 tinman 基因发生突变时会导导致果蝇心脏形成异常。由于该类基因在进化中的高度保守性, 人们猜测是否在脊椎动物体内也存在着这一类基因并且保留着相似的功能。目前已从脊椎动物鉴定出 6 个结构和功能上与 tinman 基因相关的基因, 即 Nkx2-3、Nkx2-5、Nkx2-6、Nkx2-7、Nkx2-8、Nkx2-9。其中 Nkx2-5/Csx (cardiac specific homeobox) 基因正是影响心脏发育的关键性的转录因子之一<sup>[1]</sup>。1993 年研究人员应用 cDNA 文库筛查、Southern 印迹

杂交、Northern 印迹杂交、RT-PCR 和原位杂交等分子技术分别在两栖类和啮齿类动物体内分离出 Nkx2-5 基因, 并证明其确实与果蝇 tinman 基因高度同源<sup>[2]</sup>。Lyons 等<sup>[3]</sup>报道被破坏 Nkx2-5 基因的小鼠心脏发育异常。Turbay 等<sup>[4]</sup>在成人心脏 cDNA 文库中分离出 Nkx2-5 基因, 进一步将其定位于 5q35。Schott 等<sup>[5]</sup>证实在人类先天性心脏病患者中确实存在 Nkx2-5 基因的突变。

NK-2 编码转录激活因子是 DNA 结合蛋白质, 结合位点位于目的基因的启动子和(或)增强子的共有序列(T<sup>C/T</sup>AAGTG), 它能激活转录。它的同源结构域(60 个氨基酸)的三维结构是由 3 个  $\alpha$ -螺旋组成, 其中螺旋 II 和 III 形成一个螺旋-转角-螺旋的结构, NK-2 同源结构域的 C-末端包含 17 个氨基酸的保守序列, NK-2 特异结构域有一个不变的疏水氨基酸中心簇(VPVLV), 它可能在蛋白质与蛋白质的相互影响中起作用, 如果这个结构域发生突变, 将会影响它在体外结合 DNA 的能力。Nkx2-5 是 NK 型同源盒基因家族 Nkx2 型成员, 是心脏前体细胞分化的最早期标志之一。它主要通过同源盒结构域与目的基因中相应的顺式作用元件(NKE)序列(5'-TNAAGTG-3')结合, 作为转录因子启动下游基因的转录, 在