

II型牙本质发育不全的诊疗策略和基因突变研究进展

周 凯, 叶佳倩, 管 叶*

杭州医学院存济口腔医学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

摘 要

II型牙本质发育不全(DGI-II)是以牙本质发育异常为主要特征的常染色体显性遗传病。由于未能成熟地在分子机制上阐明遗传性牙本质异常发生的病因以及建立特定基因突变与临床表型的关系, DGI-II仍主要以Shields提出的临床表现和放射学特点为基础的分型, 但其缺乏明显的遗传学病因界限。因此从分子水平构建一个更加科学而系统的分类体系尤为重要, 也能为临床工作人员判断疾病类型及做出诊疗决策提供帮助。口腔数字化技术和粘接技术的变革为DGI-II提供了新的诊疗思路, 而近年来对DGI-II致病基因研究的进一步认识, II型牙本质发育不全的诊疗思路成为当下的热点。本文就近年来关于DGI-II的诊疗策略和基因突变研究作一综述。

关键词

II型牙本质发育不全, 诊疗策略, 基因突变

Advances in Treatment Strategy and Gene Mutation Study of Dentinogenesis Imperfecta Type II

Kai Zhou, Jiaqian Ye, Ye Guan*

Cunji College of Stomatology, Hangzhou Medical College, Hangzhou Zhejiang

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 20th, 2023

Abstract

Dentinogenesis imperfecta type II (DGI-II) is an autosomal dominant inherited disorder of dentin development. Due to the failure to completely elucidate the etiology of DGI-II in terms of molecular

*通讯作者。

mechanisms and to establish the relationship between specific genetic mutations and clinical phenotypes, DGI-II is still mainly typed based on the clinical manifestations and radiological features proposed by Shields, but it lacks clear genetic etiological boundaries. Therefore, it is especially important to construct a more scientific and systematic classification system from the molecular level, which can also help clinical staff to determine the type of disease and make treatment decisions. The progress in dental digital technology and adhesive technology have provided new treatment ideas for DGI-II, with the further understanding of DGI-II's gene mutation, diagnostic and treatment ideas for DGI-II have become a hot topic nowadays. This article reviews the diagnostic and therapeutic strategies and gene mutation research on DGI-II in recent years.

Keywords

Dentinogenesis Imperfecta Type II, Therapy Strategies, Gene Mutation

Copyright © 2023 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

牙本质发育不全(dentinogenesis imperfecta, DGI)是一种发生在常染色体的显性遗传病,存在3个亚型即DGI-I、DGI-II和DGI-III。其中II型牙本质发育不全又称为遗传性乳光牙本质,发病率约1:6000~1:8000 [1],以牙齿乳白色半透明样改变、牙本质结构异常、球形牙冠和髓腔钙化为主要临床表现[2]。研究证明牙本质涎磷蛋白(dentin sialophosphoprotein, DSPP)是DGI-II的致病基因,目前已检测到与DGI-II相关的50余个DSPP突变位点。II型牙本质发育不全的治疗原则是早诊断、早治疗,重建患者口腔美学和咀嚼功能。病理类型和临床表现的多样性和治疗介入时期的不同大大增加了DGI-II的诊疗难度。为了给临床工作者提供更可靠的疾病诊断和治疗依据,本文就II型牙本质发育不全的诊疗策略和基因突变研究作一综述。

2. 牙本质发育不全的分型

1973年Shields [3]等根据患者的临床表现和影像学特征把遗传性牙本质发育异常分成牙本质发育不全和牙本质发育不良(dentin dysplasia, DD)两大类,其中牙本质发育不全分为I型、II型和III型;牙本质发育不良分为I型和II型。然而Shields的分类难以完全适用于临床诊断,一是因为没有从分子机制上阐明遗传性牙本质异常发生的病因,无法解释潜在的成骨不全病变和其他表现为牙本质发育异常的综合征[4] [5];二是因为一些病例报告描述的临床症状同属于DGI不同亚型,临床表现不足以确定是否为两种病理或同一病理的差异表达[6] [7] [8]。后来,为了简化临床诊断,Muriel [6]等人将牙本质涎磷蛋白基因突变所引起的牙本质异常统称为DGI,根据致病基因变异所产生的表型提出了DGI的新分类:轻度的牙本质发育不全(Shields分类中的DD-II),中度的牙本质发育不全(Shields分类中的DGI-II)和重度的牙本质发育不全(Shields分类中的DGI-III),而DGI-I因为致病基因不同则不在该分类中。由于目前关于基因突变的研究不能完全解释所有的临床表型,编码区的治病突变和临床表现无法一一匹配,所以未能构建出一个科学而全面的分类系统来指导临床诊疗[4] [5] [9]。

3. II型牙本质发育不全的发病机制

3.1. II型牙本质发育不全的致病基因

DGI-II属于常染色体显性遗传,几乎完全外显,并拥有低频率新生突变和高表达性[10]。通过基因测

序和连锁分析, Xiao [11]等于 2001 年首次证明牙本质涎磷蛋白是 DGI-II 的致病基因。DSPP 是一种细胞外基质非胶原蛋白, 位于 4q21.3, 被确定是 DGI-II、DGI-III 和 DD-II 的共同致病基因。在生物矿化过程中, DSPP 被水解为牙本质涎蛋白(dentin sialoprotein, DSP)和牙本质磷蛋白(dentin phosphoprotein, DPP)是其发挥生物功能的重要激活步骤[12]。DSPP 具有 5 个外显子和 4 个内含子, 外显子 1 是非编码区, 外显子 2~4 编码 DSP 的 N 端, 外显子 5 编码 DSP 的 C 端和全部 DPP [13]。体外研究表明, DSP 可促进人牙髓细胞分化为牙本质细胞样细胞。DSP 还表达在牙骨质、牙槽骨和牙周膜, 提示其参与了牙周组织的形成[13] [14]。DPP 包含大量丝氨酸 - 丝氨酸 - 天冬氨酸的重复序列, 其中部分丝氨酸被磷酸化, 与钙离子有很高的亲和力, 能促成羟基磷灰石的成核。DPP 还能聚集胶原纤维于矿化晶体前沿, 为两者提供界面连接, 对羟基磷灰石的生长起着调控作用。

3.2. II 型牙本质发育不全相关致病基因突变

目前, 在不同人群中已发现 50 余个 DSPP 基因突变[15], 其中与 DGI-II 相关的突变位点达 30 多个[16]。依据 DSPP 基因突变位点的不同, 编码区突变可以分为信号肽编码区突变、DSP 编码区突变和 DPP 编码区突变[16]。其中 DSP 编码区的突变类型主要是错义突变、剪切点突变和无义突变, DPP 编码区主要为移码突变[17]。随着研究的深入, 有的患者具有相应的临床症状却在编码区无法检测到致病性突变[9] [18]; 有的患者 DNA 测序结果显示存在致病突变, 但无典型的乳光牙本质特征[19]。即使一个家系中的不同个体存在相同的突变位点, 二者的临床表现也存在差异[15], 推测是因为除了基因的决定作用外, 仍存在其他因素影响牙齿发育。因此在临床工作中继续扩大 DGI-II 患者的突变频谱, 逐步建立基因突变和临床表型之间的关系非常重要。

4. II 型牙本质发育不全的诊断和治疗

4.1. II 型牙本质发育不全的诊断策略

段小红教授提出口腔遗传性疾病的研究策略为正确诊断、明确候选基因以及确定基因变异的位置[20]。通过详细的临床和影像学检查、家族史及遗传咨询等可对 DGI-II 做出正确诊断[21]。家族史可以采用先证者查证法调查患者家族成员并收集详细的临床症状来绘制家系图, 以此判断该病与遗传的关系及推测其他家庭成员患病概率[22]。此外, 为了诊断的精确性可以使用基因检测技术来寻找致病基因, 待确定后进行 PCR 扩增和测序, 将最终的序列与数据库比对, 找寻基因突变的位点[20]。如牙釉质发育不全的钙化不全型、先天性红细胞生成性卟啉症、药物导致的牙齿变色、维生素 D 依赖性佝偻病和抗维生素 D 佝偻病等, 应当结合以上方法对这些病症进行鉴别诊断。

4.2. 各牙列时期 DGI-II 的治疗

4.2.1. 乳牙列 DGI-II 的治疗

临床针对个体情况建议采用不同的修复方式。乳前牙可用复合树脂充填或透明冠修复, 乳磨牙选择预成冠或全瓷冠来防止进一步磨耗[23]。若全口磨耗至龈缘, 可选用覆盖义齿恢复全口牙的颌间垂直距离, 重建口腔的咀嚼和美学功能[24]。也可选择固定 - 活动义齿联合修复, 通过可摘式过渡修复体来避免一次性恢复垂直高度的风险[25]。另外, 对于有严重根周感染或放射透光的乳牙, 在考虑拔除前应评估后续牙列发育所需的间隙, 齐龈或龈下根折的牙齿通常也需拔除。

4.2.2. 替牙期 DGI-II 的治疗

此期预防牙齿早期脱落是首要干预目标, 这可避免牙槽骨吸收和颌骨发育不良的风险, 简化未来恒牙的修复治疗难度。年轻恒牙建胎后, 可用复合树脂封闭胎面, 减少咬合发生的磨耗[26]。后牙可用不

锈钢冠修复, 前牙可根据临床牙冠长度行直接树脂充填或透明冠修复。设计可移动功能空间矫治器有利于维持牙弓长度, 恢复颌间垂直距离和咀嚼功能, 使恒牙萌出位置正常, 并能解决恒牙萌出顺序异常的问题[27]。

4.2.3. 恒牙列期 DGI-II 的治疗

从青少年建胎至颌骨完全发育完成之前, 术者可参照混合牙列期的治疗方法进行过渡性治疗, 在患者颌面部最终发育完全后进行个体化的永久性修复[26] [28]。髓腔狭窄情况决定了患牙修复前是否需要根管治疗, 髓腔完全堵塞之前进行根管治疗是较理想的方案, 若根管完全闭锁, 患牙可进行桩冠修复, 若后期发生根尖周炎症, 则进行根尖手术。当患牙无修复价值时, 可在评估后行种植义齿治疗[27] [28] [29]。传统认为 II 型牙本质发育不全导致牙本质本身结构改变, 会影响混合层的形成, 从而影响粘接强度。而有临床报道证明了牙本质粘接技术的可行性[29] [30] [31], 其相较于传统全冠牙体预备量少, 对于存在牙体硬组织大量磨损患者而言是一种微创的修复方式。

5. 结果

虽然目前对于 DGI-II 相关 DSPP 基因突变的类型和定位检测技术已经较为成熟, 如何建立特定突变与临床特征的相关性, 以此从分子机制上完善牙本质缺陷的分类标准仍是需要攻克的难题。对于疾病的治疗修复, 临床上应发挥多学科联合的优势, 结合患者自身的病史、年龄、意愿等多因素制定个性化治疗方案, 而继续从分子水平研究 DGI-II 的病理机制, 有助于为患者提供新的预防方法和诊疗思路。

基金项目

国际合作技术研发与示范推广项目(2021C04013)。

参考文献

- [1] Witkop, C.J. (1957) Hereditary Defects in Enamel and Dentin. *Acta Genetica et Statistica Medica*, **7**, 236-239. <https://doi.org/10.1159/000150974>
- [2] Lee, S.K., Lee, K.E., Song, S.J., *et al.* (2013) A DSPP Mutation Causing Dentinogenesis Imperfecta and Characterization of the Mutational Effect. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 948181. <https://doi.org/10.1155/2013/948181>
- [3] Shields, E.D., Bixler, D. and El-Kafrawy, A.M. (1973) A Proposed Classification for Heritable Human Dentine Defects with a Description of a New Entity. *Archives of Oral Biology*, **18**, 543-553. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(73\)90075-7](https://doi.org/10.1016/0003-9969(73)90075-7)
- [4] Barron, M.J., McDonnell, S.T., Mackie, I. and Dixon, M.J. (2008) Hereditary Dentine Disorders: Dentinogenesis Imperfecta and Dentine Dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **3**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-31>
- [5] Kim, J.W. and Simmer, J.P. (2007) Hereditary Dentin Defects. *Journal of Dental Research*, **86**, 392-399. <https://doi.org/10.1177/154405910708600502>
- [6] de La Dure-Molla, M., Philippe Fournier, B. and Berdal, A. (2015) Isolated Dentinogenesis Imperfecta and Dentin Dysplasia: Revision of the Classification. *European Journal of Human Genetics*, **23**, 445-451. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.159>
- [7] Liang, T., Hu, Y., Zhang, H., *et al.* (2021) Mouse *Dspp* Frameshift Model of Human Dentinogenesis Imperfecta. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 20653. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00219-4>
- [8] Papagiannis, A., Fanourakis, G., Mitsea, A., *et al.* (2021) Orthodontic Treatment of a Patient with Dentin Dysplasia Type I and Bilateral Maxillary Canine Impaction: Case Presentation and a Family-Based Genetic Analysis. *Children*, **8**, Article 519. <https://doi.org/10.3390/children8060519>
- [9] Song, Y.L., Wang, C.N., Fan, M.W., Su, B. and Bian, Z. (2008) Dentin Phosphoprotein Frameshift Mutations in Hereditary Dentin Disorders and Their Variation Patterns in Normal Human Population. *Journal of Medical Genetics*, **45**, 457-464. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056911>

- [10] Gulati, N., Juneja, S., Singh, A. and Singh, I. (2019) A Histological Continuum between Dentinogenesis Imperfecta and Dentin Dysplasia: A Case Report with Literature Review. *Indian Journal of Dental Research*, **30**, 643-646. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_318_18
- [11] Xiao, S., Yu, C., Chou, X., *et al.* (2001) Dentinogenesis Imperfecta 1 with or without Progressive Hearing Loss Is Associated with Distinct Mutations in DSPP. *Nature Genetics*, **27**, 201-204. <https://doi.org/10.1038/84848>
- [12] Yamakoshi, Y. and Simmer, J.P. (2018) Structural Features, Processing Mechanism and Gene Splice Variants of Dentin Sialophosphoprotein. *Japanese Dental Science Review*, **54**, 183-196. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.03.006>
- [13] Ritchie, H. (2018) The Functional Significance of Dentin Sialoprotein-Phosphophoryn and Dentin Sialoprotein. *International Journal of Oral Science*, **10**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0035-9>
- [14] Jing, Z., Chen, Z. and Jiang, Y. (2021) Effects of DSPP Gene Mutations on Periodontal Tissues. *Global Medical Genetics*, **8**, 90-94. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726416>
- [15] 杨梅, 贾杰, 宋亚玲. 牙本质发育不全表型分析及突变筛查[J]. 口腔生物医学, 2017, 8(1): 11-15.
- [16] 陈聚秀, 黄正蔚. II型牙本质发育不全患者 DSPP 基因突变的研究进展[J]. 口腔生物医学, 2021, 12(1): 66-70.
- [17] 吴常伟, 董红. 遗传性牙本质发育不全 II 型牙本质涎磷蛋白基因多态性分析[J]. 医学信息, 2021, 34(24): 1-4.
- [18] 李芳, 刘洋, 刘浩辰, 等. 乳光牙本质患者的基因变异分析及患牙的组织学观察[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(4): 666-671.
- [19] 李强, 黄昕, 李晓聪, 等. 一例非典型 II 型牙本质发育不全患者的临床表型及患牙超微结构分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 736-740.
- [20] 段小红. 口腔遗传性疾病系列讲座(四)口腔单基因遗传病与罕见病的遗传研究策略[J]. 中华口腔医学杂志, 2015, 50(7): 442-444.
- [21] 杜志娟. II 型牙本质发育不全伴先天缺牙 1 例[J]. 现代口腔医学杂志, 2021, 35(2): 137-138.
- [22] 王费阳, 王宁祥, 赵甜, 等. 一个遗传性牙本质发育不全 II 型家系的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(9): 1016-1020.
- [23] Finucane, D. (2019) Restorative Treatment of Primary Teeth: An Evidence-Based Narrative Review. *Australian Dental Journal*, **64**, S22-S36. <https://doi.org/10.1111/adj.12682>
- [24] Alrashdi, M., Schoener, J., Contreras, C.I. and Chen, S. (2020) Full Mouth Rehabilitation of Two Siblings with Dentinogenesis Imperfecta Type II Using Different Treatment Modalities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 7029. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197029>
- [25] 魏煦, 杨芸, 韩薇, 等. 1 例遗传性牙本质发育不全 II 型患者咬合重建治疗的临床体会[J]. 实用口腔医学杂志, 2015, 31(4): 589-591.
- [26] Soliman, S., Meyer-Marcotty, P., Hahn, B., *et al.* (2018) Treatment of an Adolescent Patient with Dentinogenesis Imperfecta Using Indirect Composite Restorations—A Case Report and Literature Review. *The Journal of Adhesive Dentistry*, **20**, 345-354.
- [27] Kaur, R., Karadwal, A., Sharma, D. and Sandhu, M.K. (2021) Dentinogenesis Imperfecta Type II: Diagnosis, Functional and Esthetic Rehabilitation in Mixed Dentition. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **25**, S76-S80. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_172_20
- [28] 章逸洲, 金晓婷, 李明星, 等. 牙本质发育不全的研究进展与治疗策略[J]. 口腔材料器械杂志, 2021, 30(3): 166-170.
- [29] Campanella, V., Di Taranto, V., Libonati, A., *et al.* (2018) Indirect Adhesive Rehabilitation by Cementation under Pressure of a Case of Dentinogenesis Imperfecta Type II: Follow-Up after 13 Years. *European Archives of Paediatric Dentistry*, **19**, 303-306.
- [30] Rios, D., Vieira, A.L., Tenuta, L.M., *et al.* (2005) Osteogenesis Imperfecta and Dentinogenesis Imperfecta: Associated Disorders. *Quintessence International*, **36**, 695-701.
- [31] Bencharit, S., Border, M.B., Mack, C.R., *et al.* (2014) Full-Mouth Rehabilitation for a Patient with Dentinogenesis Imperfecta: A Clinical Report. *Journal of Oral Implantology*, **40**, 593-600. <https://doi.org/10.1563/AID-JOI-D-12-00217>