

牙囊在牙齿萌出中的作用及其机制研究进展

霍艺洁^{1,2}, 陈学鹏^{1,2}, 胡济安^{2,3}

¹浙江大学医学院附属口腔医院正畸科, 浙江 杭州

²浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江 杭州

³浙江大学医学院附属口腔医院病理科, 浙江 杭州

Email: 365796122@qq.com, cxp1979@zju.edu.cn, hja@zju.edu.cn

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月21日; 发布日期: 2020年12月28日

摘要

牙齿萌出是高度复杂的生理过程, 由牙槽骨、牙囊、及多种细胞和因子共同调控, 其中牙囊通过一系列复杂的分子机制参与调控牙槽骨的吸收与形成, 是牙齿萌出必要的条件。文章主要对牙囊在牙齿萌出中的作用和机制的研究现状作一综述, 目前, 对调节牙齿萌出的各种分子信号通路之间的关系较不明确, 有待进一步研究。

关键词

牙囊, 牙齿萌出, 破骨, 成骨

Progress on the Effect of Dental Follicle on Tooth Eruption and Its Mechanism

Yijie Huo^{1,2}, Xuepeng Chen^{1,2}, Jian Hu^{2,3}

¹Department of Orthodontics, The Affiliated Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

²Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Hangzhou Zhejiang

³Department of Pathology, The Affiliated Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Email: 365796122@qq.com, cxp1979@zju.edu.cn, hja@zju.edu.cn

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 21st, 2020; published: Dec. 28th, 2020

Abstract

Tooth eruption is a highly complex physiological process, which is regulated by alveolar bone,

文章引用: 霍艺洁, 陈学鹏, 胡济安. 牙囊在牙齿萌出中的作用及其机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 3188-3193. DOI: 10.12677/acm.2020.1012477

dental follicle, and a variety of cells and factors. Dental follicle participates in the regulation of alveolar bone absorption and formation through a series of complex molecular mechanisms, which is a necessary condition for tooth eruption. In this paper, the role and mechanism of dental follicles in tooth eruption are reviewed. At present, the relationship between various molecular signaling pathways regulating tooth eruption is not clear and needs further study.

Keywords

Dental Follicle, Tooth Eruption, Osteoclast, Osteogenesis

Copyright © 2020 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

牙齿的萌出是指牙齿从颌骨内向口腔方向运动，穿破颌骨与口腔粘膜，进而与对颌牙相接触而达到功能位置的一个复杂的过程[1]。该过程涉及到牙体组织及周围的牙槽骨。牙齿萌出过程可分为五部分：萌出前运动、骨内萌出、黏膜穿透、咬合前和咬合后萌出[2]，萌出前牙胚在牙槽突内发生三维方向迁移伴随体积的增加，牙根形成 2/3 时牙齿通过萌出道到达咬合平面，咬合建立后，周围牙周组织和骨组织改建，直到根尖部完全形成。咬合面的不断磨耗由牙的轻微冠向移动补偿。

牙齿萌出对于正常牙列和面型的发育有着极其重要的作用。研究支持，牙囊是萌出过程中重要的因素，同时有研究显示神经分布在牙齿萌出中扮演了特殊的角色[3]。此外，牙齿周围的骨组织和全身生长情况也有一定的相关性[3]，本文主要对牙囊调控牙齿萌出的作用和机制进行论述。

2. 牙囊在牙齿萌出中的作用

牙囊(dental follicle, DF)是发育中的牙齿成釉器和牙乳头周围的一层疏松结缔组织，主要由来源于外胚间叶细胞的牙囊细胞组成。牙囊细胞拥有多向分化的潜能。在牙根形成及萌出的过程中，牙囊细胞向不同方向分化为成牙骨质细胞、成纤维细胞和成骨细胞，分别形成牙骨质、牙周膜和固有牙槽骨[4]。大量研究表明，牙囊在协调牙齿萌出过程中发挥了重要作用。

Cahill 和 Marks 的开创性研究证实了牙囊对牙齿萌出作用，他们以狗的前磨牙作为实验对象，将未萌出牙的牙囊切除，发现牙齿不能萌出，而保留牙囊完整，用惰性物体代替牙齿，结果惰性物体可以萌出。Larson 等于犬前磨牙牙冠形成后、萌出前 4 周去除牙囊，结果牙齿不能萌出；而将剥离的牙囊重新放回造釉器表面，牙齿即能萌出[5]。以上研究结果说明牙齿的萌出需要牙囊的存在。

牙囊位于牙槽骨和未萌牙齿的釉质器官之间，是调控牙齿萌出的理想位置。在牙齿的骨内萌出阶段，牙囊可以分泌和接收一系列调控因子，以启动并调控牙槽骨的破骨和成骨活动。在牙齿骨上萌出阶段，牙囊的作用可能较小，而生物力学的影响则更为重要。本文主要探讨骨内萌出阶段。

3. 牙齿萌出的机制

在骨内萌出阶段，牙齿的萌出是通过牙槽骨吸收形成萌出通道，以及基部牙槽骨的成骨作用之间的相互协调来实现的[5]。

3.1. 骨吸收

许多实验已经证实, 牙齿萌出需要骨吸收。向大鼠注射双膦酸盐, 帕米膦酸盐, 可以延缓骨吸收, 使磨牙萌出的时间延迟。注射集落刺激因子-1 (CSF-1)则会加快萌出。在破骨细胞缺失或无功能的骨硬化啮齿动物中, 牙齿不会萌出[6]。

牙槽骨超微结构显示牙槽窝冠方的骨吸收的发生在萌出开始之前并持续整个牙齿骨内萌出阶段[6]。在萌出通道形成过程中, 骨吸收作用与牙齿萌出是彼此独立的, Cahill [7]研究发现, 用金属丝固定狗的前磨牙并不会影响萌出通道的形成, 这一观察结果支持了这样一个观点, 即牙齿萌出过程中的骨改建是由基因控制的, 而非来自牙萌出的机械调控。

3.2. 骨形成

在膜型基质金属蛋白酶-1 (membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)基因敲除小鼠的实验中, 小鼠有牙槽骨吸收, 但没有牙槽骨生长, 结果缺乏 MT1-MMP 的小鼠出现牙齿萌出延迟[8]。提示牙槽骨的形成对牙萌出有重要意义。MT1-MMP 通过降解胶原蛋白影响骨的重建[8], 由于缺少 MT1-MMP, 结缔组织骨界面的重建受到影响, 牙槽骨的形成受到抑制, 影响牙齿萌出。

在前述的狗前磨牙暂时阻生实验中, 去除金属线, 牙齿仍能继续萌出, 并且萌出速度较正常组更快, 牙槽窝基部可观察到更多的骨小梁[7], 证明牙齿萌出过程中基部有牙槽骨的形成。对大鼠下颌磨牙牙槽骨的扫描电镜显示, 在骨内萌出阶段, 骨陷窝基部会出现大量的骨生长, 在后期形成根间隔[9]。这种只发生在骨陷窝底部的新骨沉积, 使牙齿只能从冠方途径萌出。

4. 牙囊调控牙齿萌出的机制

牙囊在牙齿萌出中的作用具有空间差异性, Wise 等[10]扫描电镜下观察超微结构, 在狗的第 3 和第 4 下颌前磨牙的骨陷窝中, 存在 3 个不同的区域, 伴随着不同骨代谢活动: 1) 冠部, 由扇状骨组成, 以骨吸收为主; 2) 根部, 由骨小梁组成, 以骨形成为主; 3) 中间的狭窄光滑区域, 代谢不活跃。对于大鼠的研究也表现出相似的形态学特征。Cahill 和 Marks [11]用手术方式分别切除狗前磨牙牙囊的冠半部或根半部, 发现如果冠方的牙囊被移走, 根方存在, 牙槽骨不发生吸收, 牙齿不会萌出。相反, 如果根方的牙囊被移走而冠方被留下, 牙槽骨发生吸收, 牙齿依旧不会萌出。以上研究说明, 牙囊的功能具有极性: 冠部的牙囊调控牙槽骨的吸收, 在根部牙囊调控牙槽骨的形成。而牙囊中基因表达的时空差异性调控牙槽骨成骨破骨, 促进牙齿萌出的核心机制。

4.1. 牙囊调控牙槽骨吸收机制

单核细胞在牙囊中聚集后分化为破骨细胞是牙开始萌出的关键, 对于有限萌出的牙齿, 破骨细胞的形成存在两个高峰期。Wise 等研究发现, 单核细胞在牙囊大量聚集, 同时 CSF-1 和单核细胞趋化蛋白 (MCP-1)的表达出现高峰。随后的体外研究证明, CSF-1 和 MCP-1 都是由牙囊细胞分泌, 且具有趋化性[6]。在微阵列研究中检测到内皮单核细胞激活多肽 2 (EMAP-II)高峰期时在牙囊中的表达增加, 体外研究显示 EMAP-II 亦有助于将单核细胞招募到牙囊中[12], 除了作为一种趋化因子, EMAP-II 能够上调 *csf-1* 和 *mcp-1* 的基因表达[13], 间接促进单核细胞的趋化。

在破骨细胞的形成中, CSF-1, 核因子 kappa B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor-kappa B, RANK), 骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是参与调控的关键因子, RANKL 是一种膜结合蛋白, 诱导破骨细胞的分化和活化。转染 *rankl* 基因敲除小鼠的 B 细胞和 T 细胞使其 RANKL 正常表达, 结果在长骨观察到骨吸收, 牙槽骨未观察到, 牙齿不能萌出[14], 说明牙槽骨吸收依赖于 RANKL 的作用, 且促进牙

齿萌出的 RANKL 只能由牙囊表达。OPG 是一种可抑制 RANKL 作用的分泌型糖蛋白。RANKL 和 OPG 在大鼠牙囊中的表达呈现出明显的时间和空间顺序, RANKL 主要表达在牙囊冠部, 而 OPG 主要表达在牙囊根部, RANKL/OPG 的比例变化影响破骨细胞的形成。CSF-1 不仅能促进单核细胞存活及增殖, 而且可上调 RANKL/OPG, 促进破骨细胞的分化[15]。研究发现[5], 大鼠出生后第 3 天, 牙囊内 CSF-1 大量表达, RANKL 的表达未上调, 但 OPG 表达下调, RANKL/OPG 上调, 破骨细胞形成达到高峰。CSF-1 表达在第 10 天降低, 但其功能部分似乎被血管内皮生长因子(VEGF)所取代, 后者在第 9-11 天在牙囊中表达最大, VEGF 上调单核细胞的 RANK 的表达。此外, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在第 9 天也在牙囊中表达量最大, 而 TNF- α 不仅可以增强牙囊细胞中 *veg*f 的基因表达, 还可以催化低浓度 RANKL 诱导破骨细胞形成, 但有研究认为 TNF- α 诱导破骨细胞形成与 RANKL 无关[16]。

另一种破骨细胞生成抑制剂 SFRP-1 存在于牙囊中, 并在出生后第 3 天和第 9 天下调[17]。体外破骨细胞生成试验表明, 当抗 OPG 和抗 SFRP 同时存在时, 破骨细胞的形成受到最大程度的抑制[17], 这表明骨保护素和 SFRP 可能使用不同的机制来抑制破骨细胞生成。

甲状腺激素相关肽(PTHrP)通过使 WNT/ β -Catenin 途径失活, 抑制牙槽骨的形成, 上调 RANKL/OPG 比值, 加速牙齿萌出[18]。据报道, 甲状旁腺激素(PTH)/PTHrP 受体(PTH/PTHrP 受体, PPR)功能缺失突变会导致遗传性原发性萌出失败(PFE) [19]。此外, PTHrP-PPR 信号介导的自分泌系统维持间充质祖细胞的有序分化, 协调牙根形成, 促进牙齿萌出[20]。

研究发现, $1\alpha, 25$ 二羟维生素 D3 ($1\alpha, 25$ -(OH) 2 D 3) 在 CCD-hDFCs 中可提高 *rankl* mRNA 水平, 上调 RANKL/OPG 比值, 从而促进破骨细胞介导的骨吸收, 这一途径主要依赖 RUNX2 介导[21]。

Maeda 等[22]发现成骨细胞系细胞和破骨细胞前体中的 Wnt5A/Ror2 信号可上调 RANKL 的表达, 促进破骨细胞的形成。王丽萍等[23]发现 Wnt5A, Ror2 在大鼠牙囊中有特定的时间分布, 且与成熟破骨细胞的形成相吻合, 提示 Wnt5A/Ror2 信号通路可能调控牙齿的萌出。

4.2. 牙囊调控牙萌出时骨生成的机制

牙囊细胞激活并招募破骨细胞参与牙齿萌出, 而自身与上皮根鞘相互作用分化为成骨细胞参与牙槽骨的形成, Uribe P 等[24] [25]认为, 牙囊在萌出晚期对破骨细胞活性调节有限, 而对牙槽骨形成有重要调节作用, CX43 缝隙连接通讯可能是一个重要的信号通路。

Wise 等[9] [10]研究发现, BMP-2 在牙囊中表达表现出时空差异性, 在第 3, 9 天, 扫描电镜显示大鼠磨牙骨陷窝底部有骨小梁生成, 检测 BMP-2 基因在根半部的表达水平都超过了冠部。而第 7 天, 底部相对光滑, 则冠半部和根半部的 BMP-2 基因表达没有显著差异。因此, BMP-2 在牙囊基部的表达与骨陷窝基底部的成骨存在很强的相关性。

Runt 相关转录因子 2 (*runx2*, 又称 *Cbfa1*) 是一种成骨分化的主要控制基因[26], *runx2* 杂合子突变会引起锁骨颅骨发育不良(CCD), 研究发现, *runx2* 突变可以通过抑制成骨细胞相关基因而降低牙囊细胞的成骨能力, 从而干扰牙槽骨的形成[27]。DLX3 同源域蛋白是成骨细胞分化的转录调节因子, 研究发现, 大鼠牙囊中 BMP2 通过诱导 DLX3 激活 *runx2*, 介导牙囊细胞成骨分化, BMP2 诱导 WNT/ β -Catenin 通路, 并通过蛋白激酶 A(PKA)磷酸化 β -Catenin, β -Catenin 的表达对 DLX3 的表达和成骨分化至关重要。但 Wnt3a 可抑制 BMP2/DLX3 介导的成骨分化[28]。Wu 等[29]人研究发现, 在猪和人类牙胚中, 生物应力调节牙齿替换的节奏, 通过下调间充质中整合素 β 1-ERK1-RUNX2-Wnt/ β -Catenin 通路, 激活恒牙牙板上皮中的 Wnt 信号, 触发了恒牙的发育和萌出。

有研究表明, PTHrP 在人牙囊细胞成骨分化过程中分泌, 并抑制碱性磷酸酶和 DLX3 的表达, 说明 PTHrP 作为负反馈环路的一部分参与了成骨分化的早期阶段[30], 然而, PTHrP 在成骨分化过程中是如

何诱导和调控的还需要进一步研究。

综上所述,牙囊包绕于为萌牙周围,不仅参与牙周组织的分化,还按照一定的时间和空间顺序表达一系列细胞调控因子基因,通过诱导并参与特定时间不同部位的破骨和成骨发生,调控牙齿正常萌出。由于牙齿萌出程序复杂,参与细胞分子众多且相互作用,相关机制仍有待进一步探索。

目前临床对于牙齿萌出延迟或失败通常采用正畸和修复治疗,干预方法均有限,且部分患者并不能达到期望的疗效,了解牙囊调控牙齿萌出相关机制,有助于为牙齿萌出异常提供理论依据,从而更好的指导临床治疗和预防,也为相关调控因子在临床的分子生物学应用带来了广阔的前景。

基金项目

基金省部共建基金浙江省医药卫生重大科研计划(WKJ-ZJ-1623);

浙江省自然科学基金(No. LY18H140001);

国家重点研发计划合作项目(2016YFC0902702)。

参考文献

- [1] Huang, S.Y., Rao, N.Q., Xu, S.H. and Li, X.B. (2016) [Research Progress on the Cellular and Molecular Mechanisms of Tooth Eruption]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, **34**, 317-321. (In Chinese)
- [2] Zheng, Y., Zhang, J., Cao, X., Sun, W., Wu, Y. and Chen, L. (2012) Tooth Hard Tissue Stimulates Bone Remodeling as a Potential Motive Force during Tooth Eruption. *Molecular Medicine Reports*, **5**, 1207-1211. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.804>
- [3] Kjaer, I. (2014) Mechanism of Human Tooth Eruption: Review Article Including a New Theory for Future Studies on the Eruption Process. *Scientifica*, **2014**, Article ID: 341905. <https://doi.org/10.1155/2014/341905>
- [4] Zhou, T., Pan, J., Wu, P., Huang, R., Du, W., Zhou, Y., Wan, M., Fan, Y., Xu, X., Zhou, X., Zheng, L. and Zhou, X. (2019) Dental Follicle Cells: Roles in Development and Beyond. *Stem Cells International*, **2019**, Article ID: 9159605. <https://doi.org/10.1155/2019/9159605>
- [5] Wise, G.E. (2009) Cellular and Molecular Basis of Tooth Eruption. *Orthodontics & Craniofacial Research*, **12**, 67-73. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01439.x>
- [6] Wise, G.E. and King, G.J. (2008) Mechanisms of Tooth Eruption and Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*, **87**, 414-434. <https://doi.org/10.1177/154405910808700509>
- [7] Cahill, D.R. (1969) Eruption Pathway Formation in the Presence of Experimental Tooth Impaction in Puppies. *The Anatomical Record*, **164**, 67-77. <https://doi.org/10.1002/ar.1091640105>
- [8] Xu, H., Snider, T.N., Wimer, H.F., Yamada, S.S., Yang, T., Holmbeck, K. and Foster, B.L. (2016) Multiple Essential MT1-MMP Functions in Tooth Root Formation, Dentinogenesis, and Tooth Eruption. *Matrix Biology*, **52-54**, 266-283. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.01.002>
- [9] Wise, G.E., Yao, S. and Henk, W.G. (2007) Bone Formation as a Potential Motive Force of Tooth Eruption in the Rat Molar. *Clinical Anatomy*, **20**, 632-639. <https://doi.org/10.1002/ca.20495>
- [10] Wise, G.E. and Yao, S. (2006) Regional Differences of Expression of Bone Morphogenetic Protein-2 and RANKL in the Rat Dental Follicle. *European Journal of Oral Sciences*, **114**, 512-516. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00406.x>
- [11] Marks Jr., S.C. and Cahill, D.R. (1987) Regional Control by the Dental Follicle of Alterations in Alveolar Bone Metabolism during Tooth Eruption. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **16**, 164-169. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1987.tb02060.x>
- [12] Liu, D. and Wise, G.E. (2008) Expression of Endothelial Monocyte-Activating Polypeptide II in the Rat Dental Follicle and Its Potential Role in Tooth Eruption. *European Journal of Oral Sciences*, **116**, 334-340. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00547.x>
- [13] Chen, Y., Legan, S.K., Mahan, A., Thornton, J., Xu, H. and Schwarz, M.A. (2012) Endothelial-Monocyte Activating Polypeptide II Disrupts Alveolar Epithelial Type II to Type I Cell Transdifferentiation. *Respiratory Research*, **13**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-1>
- [14] Castaneda, B., Simon, Y., Jacques, J., et al. (2011) Bone Resorption Control of Tooth Eruption and Root Morphogenesis: Involvement of the Receptor Activator of NF- κ B (RANK). *Journal of Cellular Physiology*, **226**, 74-85.

- <https://doi.org/10.1002/jcp.22305>
- [15] Heinrich, J., Bsoul, S., Barnes, J., Woodruff, K. and Abboud, S. (2005) CSF-1, RANKL and OPG Regulate Osteoclastogenesis during Murine Tooth Eruption. *Archives of Oral Biology*, **50**, 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2005.02.007>
 - [16] Kitaura, H., Kimura, K., Ishida, M., *et al.* (2013) Immunological Reaction in TNF- α -Mediated Osteoclast Formation and Bone Resorption *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Immunology Research*, **2013**, Article ID: 181849. <https://doi.org/10.1155/2013/181849>
 - [17] Liu, D. and Wise, G.E. (2007) A DNA Microarray Analysis of Chemokine and Receptor Genes in the Rat Dental Follicle—Role of Secreted Frizzled-Related Protein-1 in Osteoclastogenesis. *Bone*, **41**, 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.181>
 - [18] Zhang, J., Liao, L., Li, Y., Xu, Y., Guo, W., Tian, W. and Zou, S. (2019) Parathyroid Hormone-Related Peptide (1-34) Promotes Tooth Eruption and Inhibits Osteogenesis of Dental Follicle Cells during Tooth Development. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 11900-11911. <https://doi.org/10.1002/jcp.27857>
 - [19] Tokavanich, N., Gupta, A., Nagata, M., Takahashi, A., Matsushita, Y., Yatabe, M., Ruellas, A., Cevdanes, L., Maki, K., Yamaguchi, T., Ono, N. and Ono, W. (2020) A Three-Dimensional Analysis of Primary Failure of Eruption in Humans and Mice. *Oral Diseases*, **26**, 391-400. <https://doi.org/10.1111/odi.13249>
 - [20] Nagata, M., Ono, N. and Ono, W. (2020) Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *Journal of Dental Research*, **99**, 133-142. <https://doi.org/10.1177/0022034519882692>
 - [21] Wang, X.Z., Sun, X.Y., Zhang, C.Y., Yang, X., Yan, W.J., Ge, L.H. and Zheng, S.G. (2016) RUNX2 Mutation Impairs 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Mediated Osteoclastogenesis in Dental Follicle Cells. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24225. <https://doi.org/10.1038/srep24225>
 - [22] Maeda, K., Kobayashi, Y., Udagawa, N., *et al.* (2012) Wnt5A-Ror2 Signaling between Osteoblast-Lineage Cells and Osteoclast Precursors Enhances Osteoclastogenesis. *Nature Medicine*, **18**, 405-412. <https://doi.org/10.1038/nm.2653>
 - [23] 王丽萍, 李伯琦, 王琪, 等. 无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A/受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 在大鼠牙囊细胞中的表达及其意义[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(4): 341-345.
 - [24] Uribe, P., Larsson, L., Westerlund, A. and Ransjö, M. (2018) Gene Expression Profiles in Dental Follicles from Patients with Impacted Canines. *Odontology*, **106**, 351-359. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0342-9>
 - [25] Uribe, P., Plakwicz, P., Larsson, L., Czochrowska, E., Westerlund, A. and Ransjö, M. (2018) Study on Site-Specific Expression of Bone Formation and Resorption Factors in Human Dental Follicles. *European Journal of Oral Sciences*, **126**, 439-448. <https://doi.org/10.1111/eos.12568>
 - [26] Bronckers, A.L., Engelse, M.A., Cavender, A., Gaikwad, J. and D'Souza, R.N. (2001) Cell-Specific Patterns of Cbfa1 mRNA and Protein Expression in Postnatal Murine Dental Tissues. *Mechanisms of Development*, **101**, 255-258. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(00\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00562-1)
 - [27] Liu, Y., Wang, Y., Sun, X., Zhang, X., Wang, X., Zhang, C. and Zheng, S. (2018) RUNX2 Mutation Reduces Osteogenic Differentiation of Dental Follicle Cells in Cleidocranial Dysplasia. *Mutagenesis*, **33**, 203-214. <https://doi.org/10.1093/mutage/gey010>
 - [28] Viale-Bouroncle, S., Klingelhöffer, C., Ettl, T., *et al.* (2015) A Protein Kinase A (PKA)/ β -Catenin Pathway Sustains the BMP2/DLX3-Induced Osteogenic Differentiation in Dental Follicle Cells (DFCs). *Cellular Signalling*, **27**, 598-605. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.12.008>
 - [29] Wu, X., Hu, J., Li, G., Li, Y., Li, Y., Zhang, J., Wang, F., Li, A., Hu, L., Fan, Z., Lü, S., Ding, G., Zhang, C., Wang, J., Long, M. and Wang, S. (2020) Biomechanical Stress Regulates Mammalian Tooth Replacement via the Integrin β 1-RUNX2-Wnt Pathway. *EMBO Journal*, **39**, e102374. <https://doi.org/10.15252/embj.2019102374>
 - [30] Klingelhöffer, C., Reck, A., Ettl, T. and Morscheck, C. (2016) The Parathyroid Hormone-Related Protein Is Secreted during the Osteogenic Differentiation of Human Dental Follicle Cells and Inhibits the Alkaline Phosphatase Activity and the Expression of DLX3. *Tissue Cell*, **48**, 334-339. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.05.007>