

# p75NTR在牙发育与组织再生领域中的研究进展



李适廷, 余 侠, 温秀杰\*

西南医科大学附属口腔医院正畸科(四川泸州 646000)

**【摘要】** p75NTR 属低亲和力神经营养因子受体, 被认为是神经嵴源性干细胞的重要表面标志物, 不仅在神经干细胞的增殖、迁移、分化、生存、凋亡等多重生物学效应发挥重要的调控作用, 还在胚胎发育过程中调控多种组织的发生发育。特别是近年来研究发现, p75NTR 在牙发育启动、牙源性干细胞分化与矿化能力等方面有着重要的调控作用, 并逐步被学者们所关注, 因此, 本文就 p75NTR 的结构特点和生理功能、参与调控牙发育与组织再生的生物学效应和分子机制作一综述。

**【关键词】** p75NTR; 牙发育; 组织再生; 干细胞

A review of studies on the roles of p75NTR in the tooth development and tissue regeneration

Shi-Ting LI, Xia YU, Xiu-Jie WEN\*

Department of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

\*Corresponding author: Xiu-Jie WEN, E-mail: wenxiujie@tom.com

**【Abstract】** p75NTR, a low affinity neurotrophic factor receptor, is considered as a typical neural crest marker. It has been reported that p75NTR not only played an important role in the proliferation, migration, differentiation, survival and apoptosis of neural stem cells, was also involved in the regulation of morphogenesis and development of various tissues (including nerves, fat, liver, teeth, etc.). Especially in recent years, p75NTR has been reported to be functional in the initiation of tooth development, differentiation and mineralization of odontogenic stem cells, which has been gradually concerned by scholars. Thus, the purpose of this review is to discuss the structural characteristics and physiological functions of p75NTR, the biological effects and molecular mechanism during the tooth development and tissue regeneration.

**【Keywords】** p75NTR; Tooth development; Tissue regeneration; Stem cells

p75NTR (p75 neurotrophin receptor, p75NTR) 属低亲和力神经营养因子 (Neurotrophin, NTs) 受体, 也是肿瘤坏死

因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族成员之一。以往研究显示, p75NTR 在神经系统发育中发挥着非常重要的作用, 以膜

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.05.09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81970906); 四川省科技计划项目(2019YJ0689)

\* 通信作者: 温秀杰, 副教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: wenxiujie@tom.com

<http://www.jnewmed.com>

受体的角色参与调控神经干细胞的增殖、凋亡、迁移等多重生物学效应；此外，在胚胎发育过程中，p75NTR还参与调控多种组织的发生发育，包括牙齿、脂肪、肝脏等等，而且在不同的干细胞群中或不同的微环境下，其发挥的作用完全不同、甚至相反<sup>[1-3]</sup>。因此，阐明p75NTR的确切信号转导机制显得尤为重要。

众所周知，颅神经嵴来源的外胚间充质与牙源性上皮相互作用启动牙齿发育，因此颅神经嵴来源的外胚间充质干细胞（Ectomesenchymal stem cells, EMSCs）被认为是牙发生发育的始祖干细胞（除牙釉质以外）。膜受体p75NTR作为该干细胞群的特异性表面标志物，近年来其在牙发育和组织再生中的潜在调控作用受到越来越多学者的关注<sup>[4]</sup>。因此，本文就p75NTR的结构特点和生理功能、参与调控牙发育与组织再生的生物学效应和分子机制作一综述。

## 1 p75NTR的结构与功能特点

p75NTR基因位于17q12-17q22，包括10个外显子和9个内含子，相对分子质量为75 ku，属于I型跨膜受体蛋白，其结构包括信号肽、胞外结构域（ECD）、疏水的跨膜区和胞内结构域（ICD）<sup>[5-6]</sup>。p75NTR-ECD有4个配体结合部位，富含半胱氨酸重复序列区，负责结合不同的细胞外因子。疏水的跨膜区是一条单链，含22个氨基酸分子，与p75NTR的磷酸化有关。p75NTR-ICD富含碱性氨基酸，包含3个功能域：①类似与肿瘤坏死因子受体相关因子（TNF-receptor associated factors, TRAFs）结合的近膜区；②II型死亡结构域；③位于C末端的突触后密度蛋白结合结构域（Postsynaptic density protein, PSD）。

p75NTR结构相对简单，与另一个NTs受体——高亲和力的酪氨酸激酶受体（Trks）不同，p75NTR属低亲和力NTs受体，与4种神经营养因子（神经生长因子（NGF）、脑源性神经营养因子（BDNF）、NT-3、NT-4）亲和力相同，无特异性。作为编码NGF受体的功能性候选基因，p75NTR基因突变可能与遗传性感觉和自主神经病变（Hereditary

sensory and autonomic neuropathies, HSAN）有一定相关性<sup>[7]</sup>。而高亲和力受体Trks中，TrkA与NGF，TrkB与BDNF、NT-4，TrkC与NT-3呈现特异性结合<sup>[8]</sup>。研究显示，两个NTs受体p75NTR和Trks关系密切，p75NTR在调控多重生物学效应过程中，是否有Trks协同以及不同的Trks亚型参与协同，其发挥的作用完全不同。

（1）p75NTR在TrkA的协同作用下正向调控细胞存活与增殖，即p75NTR被NTs激活后，协同TrkA激活NF- $\kappa$ B通路，从而提升细胞的存活和增殖能力<sup>[9]</sup>。学者们根据研究发现了2种p75NTR与TrkA的协同模式：一种是以经典的1:1形成p75NTR-TrkA二聚体，可以增加结合位点的亲和力高达25倍；另一种是p75NTR被NGF激活后释放配体p75NTR-ICD，后者与TrkA结合，提高TrkA的亲和力。p75NTR-TrkA协同介导这一的正向调控细胞增殖作用，可以被p75NTR拮抗剂或TrkA拮抗剂所抑制，进一步证实了这一过程是两个受体协同调控的<sup>[8]</sup>。

（2）在没有TrkA的协同下，p75NTR激活后启动JNK/Caspase-3通路，调控细胞凋亡。在细胞凋亡的启动过程中，细胞核内的JNK起着主导作用，具体途径是：proNGF与p75NTR结合，激活JNK，从而启动细胞凋亡进程；而只能激活细胞质中JNK的p75的变体——p341A，尽管能够引起JNK的磷酸化，但无法激活半胱天冬酶-3（caspase-3），因此不能引起细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

（3）p75NTR在TrkA协同下发挥存活和增殖的正向调控作用，在没有TrkA协同下发挥细胞凋亡的促进作用，而Trks的另一个亚型——TrkB的协同作用却不足以使p75NTR发挥促细胞存活和增殖的作用。研究显示，角质细胞仅表达TrkB和p75NTR，让p75NTR的特异性激活剂（不与Trks受体结合） $\beta$ -amyloid作用于角质细胞，导致细胞增殖活性降低，caspase-3的表达增加，引起细胞凋亡。而pro-NGF和TrkB的拮抗剂均能促进细胞凋亡，表明TrkB负向协同p75NTR的细胞凋亡作用，但与TrkA不同，不足以逆转p75NTR的细胞凋亡作用，从而表现出细胞存活与增殖的正向调控作用<sup>[11]</sup>。

(4) p75NTR 被不同的 NTs 激活后, 也呈现出不同的细胞效应, 例如 NGF 可以激活 p75NTR-TrkA 介导的促细胞增殖效应, 而其他 3 个 NTs 则不具备这一功能<sup>[8]</sup>。另有学者提出, p75 NTR 更容易被 NTs 前体 (pro-NGF、pro-BDNF) 激活, 而 Trks 更容易与成熟的 NTs (NGF、BDNF) 结合发挥作用<sup>[11]</sup>。由此可见, p75NTR 在不同的细胞中、与不同的协同因子结合, 可能会发挥不同的调控作用。

## 2 p75NTR在牙发育与组织再生中的调控作用与机制

### 2.1 p75NTR参与牙发育启动

在胚胎发育过程中, 颅神经嵴来源的外胚间充质干细胞 (EMSCs) 迁移至上、下颌突, 与牙源性上皮相互作用启动牙齿发育, 转化为牙胚中的牙囊和牙乳头结构, 进而分化为成牙本质细胞、成牙骨质细胞、牙髓干细胞等多种牙齿组织生成细胞, 最终生成除牙釉质以外的牙体组织结构<sup>[12]</sup>。

在人胚胎牙齿过程中, p75NTR 广泛表达于牙本质发生早期阶段的上皮和间充质来源的细胞内, 以及围绕在发育中牙胚的神经纤维内; 而在牙胚发育的终末阶段, p75NTR 表达局限于牙上皮的增殖细胞内, 在成釉细胞前体 / 成釉细胞和成牙本质细胞内表达消失<sup>[13]</sup>。由此可见, p75NTR 在牙源性上皮和间充质细胞的增殖与分化中起到重要的调控作用, 而颅神经嵴来源的外胚间充质干细胞作为研究牙发育分子生物学机制的重要载体细胞, 在牙齿发生、发育过程中也发挥着不可替代的功能。近年来研究显示, p75NTR 在牙发育蕾状期靠近成釉器的间充质中高表达, 在帽状初期内釉上皮下方的牙乳头和牙囊中高表达, 在钟状期上皮-间充质相互作用区域细胞中强表达。这些结果均表明, p75NTR 很可能参与牙发育初期上皮与间充质相互作用<sup>[14]</sup>。2020 年 Zhao 等<sup>[15]</sup>报道, p75NTR 上调 *Dlx1*、*Msx1* 的转录活性。*Dlx* 和 *Msx* 基因同属于 homeobox 基因, 被公认在牙齿发生、发育过程中发挥重要作用<sup>[16-17]</sup>。有研究报道, *Msx1* 在胚胎 11 天 (E11) 牙板间充质中存在表达, 至帽状期

(E13.5) 牙乳头及牙囊中表达最强<sup>[18]</sup>。*Dlx* 也被证实在上皮-间充质细胞相互作用区域高表达<sup>[19]</sup>。*Dlx* 和 *Msx* 这一表达模式与前面报道的 p75NTR 表达模式非常相似, 进一步显示 p75NTR 可能与牙发育启动有关。另有报道提出黑色素瘤相关抗原 D1 (*Mage-D1*) 可能作为 p75NTR 和 *Dlx1*、*Msx1* 中间桥梁因子, 介导牙发育启动的调控, 然而确切的分子机制还不清楚, 仍需要继续深入研究<sup>[15, 20]</sup>。

p75NTR 是神经嵴源性干细胞的特异性表面标志物<sup>[4]</sup>, 被认为是分离提纯这一干细胞的理想受体。2004 年 Deng 等<sup>[21]</sup> 和 2006 年 Zhang 等<sup>[22]</sup> 先后从小鼠的第一鳃弓中、大鼠的颌突组织中分离出该干细胞, 显示了良好的干细胞特性, 然而发现酶消化法培养出来的干细胞群存在较大的异质性, 在体外进行传代培养时会主动向平滑肌细胞和成骨细胞分化, 因此该干细胞在牙齿组织工程方面的应用受到了阻碍。2011 年 Wen 等<sup>[23]</sup> 通过流式分选, 获得了细胞形态均一的 p75<sup>+</sup> EMSCs, 发现体外扩增十代后的 p75<sup>+</sup> EMSCs 增殖能力和表型趋于稳定, 并未出现上述的分化趋势, 并具有良好的多向分化潜能, 认为 p75<sup>+</sup> EMSCs 能在体外代表颅神经嵴来源细胞, 是组织工程化牙齿一个可选择的种子细胞, 对研究牙齿的发生发育不失为一个良好的选择。

### 2.2 p75NTR参与牙源性干细胞的分化调控

p75NTR 在多种干细胞的分化早期强表达, 被认为与干细胞的分化启动密切相关。有研究显示, 始胚细胞中不表达 p75NTR, 当始胚细胞发育成为胚胎干细胞 (ES) 后, 开始表达 p75NTR, 特别是在未分化的 ES 中强表达; 而随着 ES 继续分化, p75NTR、TrkA 表达下降, 并认为 p75NTR 可能与 ES 分化启动密切相关<sup>[24]</sup>。体外的成神经诱导实验也证实, p75NTR 在成神经诱导初期 (即 6-12 小时内) 高表达, 表明 p75NTR 参与了干细胞的成神经分化<sup>[25]</sup>。牙齿组织工程方面的研究也发现, p75NTR 阳性牙髓干细胞的未分化程度更高, 更是始祖的牙源性干细胞, 提出 p75NTR 可能参与调控牙源性干细胞的分化启动<sup>[26]</sup>。Xing 等<sup>[27]</sup> 研究发现, p75<sup>+</sup>

EMSCs 呈现出更强的成牙分化能力,与牙源性上皮细胞共培养,其牙本质基质蛋白1(DMP1)和牙本质涎蛋白(DSP)表达明显增强,Smad4 敲除后这一作用显著下调,提示 p75NTR 可能通过 Smad4 通路调控 EMSCs 的成牙分化。Wen 等<sup>[28]</sup>也报道,颅神经嵴来源的 p75NTR 阳性细胞,在牙囊条件培养液和牙本质非胶原蛋白的共同诱导下,牙骨质结合蛋白(CAP)、骨涎蛋白(BSP)和 DSP 表达显著增强,呈现出成牙骨样细胞分化。此外,Nie 等<sup>[29]</sup>报道, p75<sup>+</sup>EMSCs 经诱导可向骨骼肌细胞分化,显示出较强的跨组织分化能力。

另有研究报道,在人乳牙牙髓干细胞中 p75NTR 会抑制成骨、成脂、成软骨和成肌分化能力<sup>[26]</sup>,但却能促进人恒牙牙髓干细胞的成骨和成脂能力<sup>[30]</sup>。也有研究显示,通过单一受体 p75NTR 分选出的人恒牙牙髓干细胞亚群的神经分化能力降低,说明 p75NTR 抑制牙髓干细胞的神经分化<sup>[31]</sup>。以上结果表明, p75NTR 对于牙源性干细胞分化具有重要的调控作用,且作用形式多样。近年来,也有学者开始关注 p75NTR 在牙周膜干细胞的调控作用与机制,认为 p75NTR 可能通过 ITGA1 正向调控牙周膜干细胞的成骨分化,但确切分子机制仍需要进一步深入研究<sup>[32]</sup>。因此,目前为止还不能完全揭示 p75NTR 在牙源性干细胞中的调控作用与机制。

### 2.3 p75NTR参与矿化调控

生物矿化的巧妙是数十亿年进化的结果,牙齿作为人体中最坚硬的器官,被认为是生物矿化原理与机制研究最好的模型。牙齿硬组织的完美结构搭建和生物矿化机制一直是近年来的研究热点。刘畅等<sup>[33]</sup>观察大鼠胚胎下颌磨牙发育初期 p75NTR 和 RUNX2 时空表达,发现在牙齿发生、发育过程中, p75NTR 呈现出与矿化因子 RUNX2 相似的表达规律与分布特点。鞠迎新等<sup>[34]</sup>发现 p75NTR 参与了大鼠 EMSCs 的矿化过程,并且发现在 E18.5 d 时 p75NTR 表达量最高,矿化能力最强。王莹莹等<sup>[35]</sup>基于 p75NTR 敲除小鼠研究报道, p75NTR 基因敲除会使小鼠股骨矿化形成能力降低,并提

出 p75NTR 参与调控小鼠股骨矿化成骨的能力可能与 NGF 的结合有关。

Mikami Y 等<sup>[26]</sup>发现, p75NTR 阳性牙髓干细胞的未分化程度更高, p75NTR 的表达与矿化因子 Runx2、OSX、ALP、BSP 负相关,并提出 p75NTR 调控牙齿矿化与 Trks 受体无关。这一主张与 Yang K 等<sup>[20]</sup>报道一致,即 p75NTR 调控 EMSCs 矿化与其传统的协同因子 TrkA 无关,推测可能通过新的桥梁因子 Mage-D1 参与牙发育调控;但不同的是, Yang K 等认为 p75NTR 正向调控 EMSCs 矿化。并且,近来有研究发现, p75NTR 与矿化相关标志物 ALP、Col-1 和 Runx2 的表达呈正相关,随着牙胚发育成熟表达逐渐增强,认为 p75NTR 可能在牙齿形态发生,特别是硬组织形成过程中起到重要的调控作用<sup>[35]</sup>。Li 等<sup>[36]</sup>报道,在 EMSCs 的矿化诱导过程中,过表达 p75NTR 可能促进核内  $\beta$ -catenin 表达;提出 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路参与调控这一过程。Wang 等<sup>[37]</sup>研究发现, p75NTR 敲除小鼠的 EMSCs 的 PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin 出现下调,提出 p75NTR 通过 PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin 通路正向调控 EMSCs 的矿化。两个学者均提出  $\beta$ -catenin 是 p75NTR 参与牙发育矿化调控的关键因子。另有研究报道,下调 COST 的表达,可增强 p75NTR 在 EMSCs 矿化过程中的正向调控作用<sup>[38]</sup>。目前, p75NTR 参与牙发育矿化调控机制研究仍处于起步阶段,仍需要进一步研究和揭示。

### 2.4 p75NTR参与时钟节律调控

牙齿硬组织发育开始于釉牙本质界髓角处,之后节律性地向颈部及颌面发育,即每天形成定量的一层基质,再矿化形成硬组织,并在牙齿硬组织中留下了节律性痕迹,即牙釉质中的釉柱横纹、内线、芮氏线、釉板等<sup>[39]</sup>,牙本质中的冯·埃布纳线<sup>[40]</sup>,牙骨质中的纤维牙板<sup>[41]</sup>。Zheng L 等<sup>[42]</sup>在牙囊组织中发现四种主要的生物钟基因 BMAL1、Clock、Per1、Per2 均有表达,进一步证实牙齿硬组织生成的时钟节律特性。Baeza-Raja B 等<sup>[43]</sup>研究发现, p75NTR 启动子上的保守非经典 E-box 中存在与时钟节律因子 Clock/Bmal1 二聚体的结合位点,即 1 039 位

点；血清休克实验显示，在视交叉上核、外周组织中 p75NTR 的震荡性与生物钟基因 *per1*、*per2* 相一致，进而基于模式动物发现，p75NTR<sup>ExIII-/-</sup> 敲除小鼠的视交叉上核、肝脏组织中 *per1*、*per2* 的生物节律性消失，认为 p75NTR 的生物节律表达受 CLOCK/BMAL1 二聚体调控（BMAL1 单独不能调控）、进而影响生物节律基因 *Per1*、*Per2*、*Rev-Erba* 等的表达。杨琨等<sup>[44]</sup> 研究报道，p75NTR 在牙胚来源的 EMSCs 中也存在节律性表达，并且震荡模式与其配体 NGF 及时钟节律相关基因 *per1*、*per2* 相一致，表明 p75NTR 在牙发育相关组织中存在时钟节律性表达特点。Zhao 等<sup>[18]</sup> 研究发现，发现 p75NTR<sup>ExIII-/-</sup> 敲除小鼠的切牙每日矿化量显著低于野生型小鼠和杂合子小鼠。上述研究均提示，p75NTR 在牙齿硬组织形成过程中的时钟节律调控方面起着重要作用。

综上所述，p75NTR 作为神经嵴源性细胞的表面标记物，不仅可用来分离提纯细胞，而且可以膜受体角色参与细胞的多重生物学效应。目前已经获得 p75NTR 参与牙发育启动与矿化调控的组织学与分子生物学证据，并初步探明其调控的可能信号机制。然而，p75NTR 在牙发育与组织再生中的作用与信号机制仍需要进一步深入研究。相信随着研究的不断深入，p75NTR 在牙发育中调控作用与信号机制会被相继发现和探明，特别是牙齿硬组织周期矿化与节律生成，这将有助于揭示牙发育分子机制、推动牙齿组织工程进展。

#### 参考文献

- 1 Yamashita T, Fujitani M, Hata K, et al. Diverse functions of the p75 neurotrophin receptor[J]. *Anat Sci Int*, 2005, 80(1): 37-41. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2005.00095.x.
- 2 Yamashita T, Fujitani M, Yamagishi S, et al. Multiple signals regulate axon regeneration through the *nogo* receptor complex[J]. *Molecular Neurobiology*, 2005, 32(2): 105-111. DOI: 10.1385/MN:32:2:105.
- 3 Truzzi F, Marconi A, Atzei P, et al. p75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(6): 948-958. DOI: 10.1038/cdd.2010.162.
- 4 Hauser S, Widera D, Qunneis F, et al. Isolation of novel multipotent neural crest-derived stem cells from adult human inferior turbinate[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(5): 742-756. DOI: 10.1089/scd.2011.0419.
- 5 Pimenta AC, Dourado DF, Martins JM, et al. Dynamic structure of NGF and proNGF complexed with p75NTR: pro-peptide effect[J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(7): 2051-2067. DOI: 10.1021/ci500101n.
- 6 Metsis M. Genes for neurotrophic factors and their receptors: structure and regulation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(8): 1014-1020. DOI: 10.1007/PL00000916.
- 7 Annelies R, Jonathan B, De VE, et al. Genes for hereditary sensory and autonomic neuropathies: a genotype-phenotype correlation[J]. *Brain A Journal of Neurology*, 2009, 132(Pt 10): 2699-2711.
- 8 Moscatelli I, Pierantozzi E, Camaioni A, et al. p75 neurotrophin receptor is involved in proliferation of undifferentiated mouse embryonic stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(18): 3220-3232. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.08.014.
- 9 Kiyosue T, Kawano S, Matsubara R, et al. Immunohistochemical location of the p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 154-163. DOI: 10.1007/s10147-011-0358-4.
- 10 Charalampopoulos I, Vicario A, Padiaditakis I, et al. Genetic dissection of neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(6): 1563-1570. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.11.009.
- 11 Truzzi F, Marconi A, Atzei P, et al. p75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(6): 948-958. DOI: 10.1038/cdd.2010.162.
- 12 Mantesso A, Sharpe P. Dental stem cells for tooth regeneration and repair[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(9): 1143-1154. DOI: 10.1517/14712590903103795.
- 13 Thimios AM, Pierfrancesco P. Expression of nerve growth factor (NGF), TrkA, and p75NTR in developing human fetal teeth[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 338. DOI: 10.3389/fphys.2016.00338.
- 14 Zhao M, Wen X, Li G, et al. The spatiotemporal expression and mineralization regulation of p75 neurotrophin receptor in the early tooth development[J]. *Cell Prolif. Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12523. DOI: 10.1111/cpr.12523.
- 15 Zhao M, Wang Y, Li G, et al. The role and potential mechanism of p75NTR in mineralization via in vivo p75NTR knockout mice and in vitro ectomesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12758. DOI: 10.1111/cpr.12758.
- 16 Satokata I, Maas R. *Msx1* deficient mice exhibit cleft palate

- and abnormalities of craniofacial and tooth development[J]. *Nature genetics*, 1994, 6(4): 348–356. DOI: 10.1038/ng0494–348.
- 17 Chen Y, Bei M, Woo I, et al. *Msx1* controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis[J]. *Development*, 1996, 122(10): 3035–3044.
- 18 Alappat S, Zhang ZY, Chen YP. *Msx* homeobox gene family and craniofacial development[J]. *Cell research*, Dec 2003, 13(6): 429–442. DOI: 10.1038/sj.cr.7290185.
- 19 Thomas BL, Tucker AS, Qui M, et al. Role of *Dlx-1* and *Dlx-2* genes in patterning of the murine dentition[J]. *Development*, 1997, 124(23): 4811–4818.
- 20 Yang K, Wang Y, Ju Y, et al. *p75* neurotrophin receptor regulates differential mineralization of rat ectomesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(1): e12290. DOI: 10.1111/cpr.12290. DOI: 10.1111/cpr.12290.
- 21 Deng MJ, Y Jin, JN Shi, et al. Multilineage differentiation of ectomesenchymal cells isolated from the first branchial arch[J]. *Tissue Eng*, 2004, 10(9–10): 1597–1606. DOI: 10.1089/ten.2004.10.1597.
- 22 Zhang J, X Duan, H Zhang, et al. Isolation of neural crest-derived stem cells from rat embryonic mandibular processes[J]. *Biol Cell*, 2006, 98: 567–575. DOI: 10.1042/BC20060012.
- 23 Wen X, Liu L, Deng M, et al. Characterization of *p75(+)* ectomesenchymal stem cells from rat embryonic facial process tissue[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(1): 5–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.109.
- 24 Moscatelli I, Pierantozzi E, Camaioni A, et al. *p75* neurotrophin receptor is involved in proliferation of undifferentiated mouse embryonic stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(18): 3220–3232. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.08.014.
- 25 Edalat H, Hajebrahimi Z, Movahedin M, et al. *p75NTR* suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 498(1): 15–19. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.04.050.
- 26 Mikami Y, Ishii Y, Watanabe N, et al. *CD271/p75(NTR)* inhibits the differentiation of mesenchymal stem cells into osteogenic, adipogenic, chondrogenic, and myogenic lineages[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(5): 901–913. DOI: 10.1089/scd.2010.0299.
- 27 Xing Y, Nie X, Chen G, et al. Comparison of *P75 NTR*-positive and -negative ectomesenchymal stem cell odontogenic differentiation through epithelial-mesenchymal interaction[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(2): 185–194. DOI: 10.1111/cpr.12248.
- 28 Wen X, Liu L, Deng M, et al. In vitro cementoblast-like differentiation of postmigratory neural crest-derived *p75(+)* stem cells with dental follicle cell conditioned medium[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 337(1): 76–86. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.001.
- 29 Nie X, Xing Y, Deng M, et al. Ecto-mesenchymal stem cells from facial process: potential for muscle regeneration[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1): 615–622. DOI: 10.1007/s12013-014-9964-x.
- 30 Waddington RJ, Youde SJ, Lee CP, et al. Isolation of distinct progenitor stem cell populations from dental pulp[J]. *Cells Tissues Organs*, 2009, 189(1–4): 268–274. DOI: 10.1159/000151447.
- 31 赵燕翔, 王劲松, 王松灵. *p75NTR* 对人牙髓干细胞神经分化影响的初步研究 [J]. 北京口腔医学杂志, 2018, 26(4): 201–204. [Zhao HX, Wang JS, Wang SL. The preliminary study of *p75* neurotrophin receptor on the neural differentiation of dental pulp stem cells[J]. *Beijing Journal of Stomatology*, 2018, 26(4): 201–204.]
- 32 Li J, Zhao M, Wang Y, et al. *p75NTR* optimizes the osteogenic potential of human periodontal ligament stem cells by up-regulating  $\alpha 1$  integrin expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7563–7575. DOI: 10.1111/jcmm.15390.
- 33 刘畅, 杨琨, 李刚, 等. 大鼠胚胎下颌磨牙发育初期 *p75NTR* 及 *RUNX2* 时空表达 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(7): 2640–2647. DOI: 10.13417/j.gab.036.002640. [Liu C, Yang K, Li G, et al. The Spatio-Temporal Expression of *p75NTR* and *RUNX2* during Mandibular First Molar Tooth Germ Early Development in Rat[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2017, 36(7): 2640–2647.]
- 34 鞠迎新, 温秀杰, 杨琨, 等. *p75* 神经营养受体在胎鼠颌突外胚间充质干细胞体外矿化过程中表达变化的研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(7): 426–431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.07.010. [Ju YX, Wen XJ, Yang K, et al. Expression of *p75* neurotrophin receptor during the mineralization of ectomesenchymal stem cells in vitro[J]. *Chinese Journal of Stomatology*, 2016, 51(7): 426–431.]
- 35 王莹莹, 储庆, 杨琨, 等. *p75NTR* 敲除对小鼠股骨矿化发育的抑制作用 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(12): 1245–1250. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201702160. [Wang YY, Chu Q, Yang K, et al. Knocking out *p75* neurotrophin receptor suppresses mineralization in the femurs of mice[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2017, 39(12): 1245–1250.]
- 36 Li G, Liu J, Wang Y, et al. *LNGFR* targets the *Wnt/β-catenin* pathway and promotes the osteogenic differentiation in rat ectomesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11021. DOI: 10.1038/s41598-017-11555-9.
- 37 Wang Y, Yang K, Li G, et al. *p75NTR*-/- mice exhibit

- an alveolar bone loss phenotype and inhibited PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(4): e12800. DOI: 10.1111/cpr.12800.
- 38 Li G, Liu J, Zhao M, et al. SOST, an LNGFR target, inhibits the osteogenic differentiation of rat ectomesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(2): e12412. DOI: 10.1111/cpr.12412.
- 39 Smith TM. Experimental determination of the periodicity of incremental features in enamel[J]. *J Anat*, 2006, 208(1): 99–113. DOI: 10.1111/j.1469–7580.2006.00499.x.
- 40 Inuma Y, Suzuki M, Yokoyama M, et al. Daily incremental lines in sika deer (*Cervus nippon*) dentine[J]. *J Vet Med Sci*, 2002, 64(9): 791–795. DOI: 10.1292/jvms.64.791.
- 41 Yamamoto T, Domon T, Takahashi S, et al. Twisted plywood structure of an alternating lamellar pattern in cellular cementum of human teeth[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 2000, 202(1): 25–30. DOI: 10.1007/pl00008241.
- 42 Zheng L, Papagerakis S, Schnell SD, et al. Expression of clock proteins in developing tooth[J]. *Gene Expr Patterns*, 2011, 11(3–4): 202–206. DOI: 10.1016/j.gep.2010.12.002
- 43 Baeza-Raja B, Eckel-Mahan K, Zhang L, et al. p75 neurotrophin receptor is a clock gene that regulates oscillatory components of circadian and metabolic networks[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(25): 10221–10234. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2757–12.2013.
- 44 杨琨, 李骏, 丰奇昊, 等. 大鼠牙胚来源外胚间充质干细胞中 p75NTR 时钟节律性表达 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(20): 3105–3108,3111. DOI: 10.3969/j.issn.1009–5519.2018.20.001. [Yang K, Li J, Feng QH, et al. Circadian expression of p75 NTR in ectomesenchymal stem cells originated from rat teeth germ[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2018, 34(20): 3105–3108,3111.]

收稿日期: 2020年5月11日 修回日期: 2020年8月12日  
本文编辑: 李阳 杨智华