

牛牙样牙发病机制的研究进展

林凌 李佩 赵玮

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 赵玮, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn



赵玮

【摘要】 牛牙样牙是指牙髓腔发育异常的牙齿, 具体表现为磨牙的髓腔沿牙体长轴增长、牙冠长而牙根短小, 且釉牙骨质界无明显狭窄。对于牛牙样牙的发病机制目前尚未完全阐明, 现有的主要理论方向包括返祖现象、遗传性疾病的伴发症及牙根的异常发育。核因子 I-C(*nfi-c*)、*WNT10A*、驱动蛋白家族成员 4A(*KIF4A*) 等多种生物

分子亦被证明与牛牙样牙的发生密切相关。本文就目前牛牙样牙发病机制的研究进展作一综述, 以利于增进临床医生对该疾病的认识并为诊断、治疗提供帮助。

【关键词】 牛牙样牙; 发病机制; 遗传性疾病; 牙根发育异常

基金项目: 国家自然科学基金(81974146)

引用著录格式: 林凌, 李佩, 赵玮. 牛牙样牙发病机制的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(2):75-80.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.002

Research progress in the pathogenesis of taurodontism

Lin Ling, Li Pei, Zhao Wei

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Zhao Wei, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Taurodontism is a developmental disturbance of pulp chamber, which manifested as a large pulp chamber and short roots with a broad enamel-cemental junction in the molar. The pathogenesis of taurodontism has not yet been fully elucidated. The main theories about the pathogenesis include atavism, concomitant symptoms of hereditary diseases and abnormal root development. Many biological molecules such as *nfi-c*, *WNT10A* and *KIF4A* have also been proved to be closely related to the occurrence of taurodontism. This review focuses on the etiology of taurodontism in order to promote the clinical

knowledge of the diagnosis and treatment of the disease.

【Key words】 Taurodontism; Etiology; Hereditary disease; Developmental disturbance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974146)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.002

牛牙样牙(taurodontism)为牙齿的髓腔发育异常, 表现为髓腔沿牙长轴方向增长, 髓室顶至髓室底高度增大, 牙冠长而牙根短小, 且釉牙骨质界(enamel-cemental junction, CEJ)无明显狭窄^[1]。1977年, Feichtinger等^[2]将牛牙样牙定义为: 根分歧至釉牙骨质界距离大于根尖孔距离者。在我国, 牛牙样牙的临床发病率较低, 为0.61%~11.3%, 上颌磨牙发生率较下颌磨牙高, 而第一磨牙与第二磨牙发生率无明显差别^[3]。

一、牛牙样牙的分类

Shaw等^[4]根据髓室延长程度将牛牙样牙进行了分类(图1)。较正常牙髓室稍长者为轻度; 根分歧接近根尖者为重度; 程度介于两者之间者为中度。但该分类方式主观性较强, 缺乏定量指标。

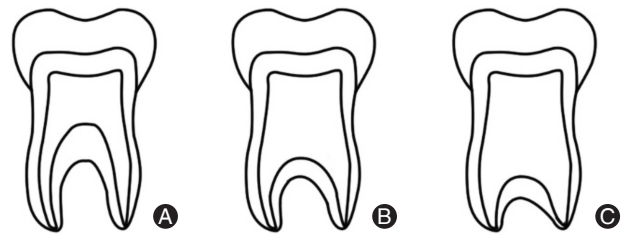


图1 牛牙样牙分类示意图 A: 轻度; B: 中度; C: 重度。

1966年Keene等^[5]提出“牛牙样牙指数”(taurodontism index, TI)的概念(图2), 即“髓室顶最低点至髓室底最高点距离, 除以髓室顶最低点至最长根尖距离, 再乘以100”。 $TI \leq 24.9$ 则非牛牙样牙; $TI = 25.0 \sim 49.9$ 则为轻度; $TI = 50.0 \sim 74.9$ 为中度;

TI=75.0~100.0为重度。Shifman等^[6]结合TI对牛牙样牙的诊断标准进行了改进,若 $TI \geq 20$,且髓室底最高点至釉牙骨质界距离 > 2.5 mm,则为牛牙样牙。

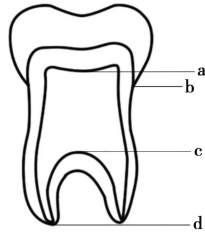


图2 牛牙样牙指数(TI)示意图 a:髓室顶最低点;b:釉牙骨质界(CEJ);c:髓室底最高点;d:最长根尖点;TI=ac/ad×100。

二、牛牙样牙的发病机制

牛牙样牙通常表现为单独出现的牙齿解剖形态异常,但也有与遗传性疾病伴随出现的病例。目前,关于牛牙样牙的发病机制尚未完全清楚,现一般认为的直接相关原因是在牙齿的发育过程中,Hertwig上皮根鞘未能在合适的水平正常内折^[7]。关于牛牙样牙的发病机制,目前主要有以下理论解释:(1)返祖现象;(2)遗传性疾病;(3)牙根发育异常。

1. 返祖现象:尼安德特人是一种比智人更加古老的人类形式,早在约50万年前就脱离了人类谱系,而牛牙样牙的出现频率在尼安德特人颌骨标本中尤为突出^[8]。有学者指出,牛牙样牙为尼安德特人的典型特征,牛牙样牙可能是人类牙齿的一种“原始型”^[7]。相对牛牙样牙,现代人牙齿所具有的较小髓腔,且在釉牙骨质界处明显收缩的牙体形态被称为“犬牙状牙”。

结合尼安德特人的生活习性,共有4种假说来解释尼安德特人中牛牙样牙的高频率性:(1)提高咬合负荷的适应能力;(2)适应高磨损饮食;(3)基因多效性;(4)基因漂移效应被阻隔。Benazzi等^[9]对照现代人的犬牙状牙,对牛牙样牙进行了基于宏观磨损信息的三维有限元分析,将特定载荷应用于尼安德特人右下第一磨牙(right mandibular first molar, RM1)牛牙样牙的数字模型,发现牛牙样牙与犬牙状牙RM1在所有模拟中差异均未展现出统计学意义。该结果表明,牛牙样牙并不能提高尼安德特人种适应高咬合负荷的能力。

Benazzi等^[9]认为,牛牙样牙较长的髓腔可通过继发性牙本质的生成和根分叉暴露的延迟,从而延长受磨损牙齿的寿命。此外,基因漂移效应被阻隔也可用来解释尼安德特人种中牛牙样牙的高频率

性。基因漂移效应是指一个种群的遗传变异转移到另一个种群中的现象^[10]。更新世(从2 588 000年前到11 700年前),尤其是中更新世至晚更新世,其气候特征为不稳定的冰川期,面对寒冷干燥的气候条件,尼安德特人的规模急剧减少,环境的恶劣也限制了欧洲、中亚和近东之间的人口流动^[11]。种群的隔离和人口的减少,以及寻找新居住环境的需求可能导致了遗传隔离与基因漂移效应的隔断,并最终导致了尼安德特人种群中牛牙样牙的高频率性。

因此,有部分理论将现代人出现的牛牙样牙归因于一种有关尼安德特人的返祖现象,而基因多效性与基因漂移效应被阻隔的提出,也为遗传因素在牛牙样牙发病过程中的作用提供了理论导向。

2. 遗传性疾病:遗传因素在牛牙样牙的发病过程中起重要作用,牛牙样牙可以作为一种孤立的单独症状,也可以与某些综合征或外胚层发育异常相关。现已有许多牛牙样牙作为遗传性疾病伴发症状的病例报告,提示牛牙样牙为许多遗传性疾病的伴随症状。

(1)毛-牙-骨综合征:毛-牙-骨综合征(trichodonto-osseous syndrome, TDO)为一种罕见的常染色体显性遗传病,是由染色体17q21.1,2上的DLX3基因突变所引起的一种外胚层衍生结构的发育异常,包括发育不良的指甲、卷发及骨骼发育异常等^[12]。Jagtap等^[13]的研究发现,TDO患者常伴牛牙样牙和釉质发育不全等牙齿损害。此类患者的牙齿损害表现与遗传性釉质发育不全(amelogenesis imperfecta, AI)IV型类似,即釉质发育不全伴牛牙状磨牙。区分两者的关键因素是与TDO相关的牛牙样牙大多局限于下颌第一磨牙,而单纯与遗传性釉质发育不全相关的牛牙样牙可在任何磨牙中发现。

(2)唐氏综合征:唐氏综合征(Down's syndrome, DS)又称21三体综合征,其患病个体的细胞中存在21号染色体的额外副本,患者常表现为智能下降、特殊面容及发育畸形^[14]。口腔颌面症状也是DS患者的典型表现,Cuoghi等^[15]对105例DS患者进行了调查,发现50.47%的样本中观察到牙齿疾患,其中9.52%的个体观察到牛牙样牙,是仅次于先天缺牙和乳牙滞留外最常出现的口腔病变。DS患者中牛牙样牙的高频率性可能源于DS患者缓慢的细胞生长节律,以及随之而来的细胞数量减少,从而导致发育中的牙胚有丝分裂活性降低。

(3) 软骨外胚层发育不全: 又称 Ellis-van Creveld (EVC) 综合征, 是由于外胚层发育不良导致骨骼及软骨发育异常的一种常染色体隐性遗传病, 其特征表现为短小畸形的四肢和先天性心脏疾病^[16]。EVC 综合征患者常出现广泛的口腔表现, 包括错颌畸形、锥形牙及牙釉质发育不全等, 也有牛牙样牙、畸形舌侧尖等非常见伴随症状的报道^[17]。Elmubarak 等^[18]对存在家族聚集性畸形舌侧尖的 5 位兄弟姐妹进行了观察, 发现 5 人中同时伴随牛牙样牙等畸形, 提示牛牙样牙与畸形舌侧尖可能存在相关联系, 牛牙样牙的发生也可能存在家族聚集性。Panigrahi 等^[19]在一个印第安家庭中发现, 母亲左下第一磨牙为牛牙样牙, 而其 3 个子女的乳磨牙均有发现不同数量的牛牙样牙, 进一步提示了牛牙样牙的家族聚集性。

(4) VII 型黏多糖贮积症: VII 型黏多糖贮积症 (mucopolysaccharidosis type VII, MPS VII) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 病因为 β -葡萄糖醛酸苷酶 (β -glucuronidase, GUS) 突变引起, 导致含葡萄糖醛酸的糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 无法被降解, 使组织中溶酶体聚集引起细胞和器官功能障碍^[20]。Kantaputra 等^[21]对 3 例 MPS VII 患者进行观察, 发现都存在牛牙样牙等牙齿畸形, 推测是 GAG 对成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、WNT 信号传导通路的功能调节起重要作用, 而以上生物因子广泛涉及牙齿发育、软骨内成骨和膜内成骨等生理过程。

(5) 性染色体非整倍性疾病: 除系统性综合征外, 许多出现牛牙样牙表现的患者都存在性染色体非整倍体的异常。如在 XXYY 综合征^[22]和先天性曲细精管发育不全综合征 (Klinefelter 综合征)^[23]这两种性染色体非整倍性疾病中, 都有出现有关牛牙样牙的报道。有学者对 12 例性染色体非整倍体疾病患者进行了观察, 发现其中 11 例存在牛牙样牙畸形^[24]。提示能影响牙釉质发育的 X 染色体基因亦存在导致牛牙样牙发生的可能。此外亦有许多遗传性疾病, 如遗传性釉质发育不全、口面指综合征 II 型及 Mulvihill-Smith 综合征等, 可见与牛牙样牙有关的报道^[25]。

(6) 唇腭裂: 牛牙样牙被认为与其他多种发育障碍有关, 其中最常见的是唇腭裂畸形。研究发现, 在非综合征性唇腭裂 (non-syndromic cleft lip

and palate, NSCLP) 患者中, 牙齿发育异常发病率高达 90%, 如牛牙样牙、牙釉质发育不全、牙齿的数量及位置异常等, 其中大部分异常发育的牙齿都位于裂隙缺损区域^[26]。一项纳入 724 例 NSCLP 患者的研究显示, 60.4% 的唇腭裂患者、62.4% 的仅唇裂患者和 67% 的仅腭裂患者存在牛牙样牙畸形, 而对照人群的比例仅为 42.8%^[27]。另一项研究显示, 有唇腭裂的个体与正常个体相比, 发生牙齿发育不全的概率高出 19.46 倍^[28]。局部因素, 如裂隙缺损本身或外科手术过程中的创伤, 可能会导致间充质组织和血液供应不足, 进而影响牙齿的正常发育。遗传因素也参与了唇腭裂和牛牙样牙之间的联系, 有助于牙齿和颅面发育的 *MSX1* 和 *PAX9* 基因的遗传紊乱与裂隙区内的牙齿发育不全有关^[27]。

3. 牙根发育异常: 在牙齿的发育过程中, 牙冠部形成后颈环处的内外釉上皮增生, 进而发生 Hertwig 上皮根鞘 (Hertwig's epithelial root sheath, HERS) 的上皮延伸。HERS 向下延伸并刺激周围的牙乳头间充质组织, 从而分化为成牙本质细胞并分泌牙根部的牙本质^[29]。HERS 的生长方式与根的数量、长度、形状有关: 在单根牙中, HERS 呈薄片状向下延伸; 在多根牙中, HERS 必须在适宜水平改变方向并水平延伸以创建根分叉^[30]。

Sohn 等^[31]以小鼠为对象进行实验证实, HERS 改变方向以创建根分叉的过程是由邻近间充质组织的增殖水平控制的。间充质组织较高的增殖水平会促使 HERS 向更垂直的方向延伸, 而较低的增殖水平会使 HERS 向内弯曲以创建根分叉。在小鼠模型中显示, 根伸长区中的间充质组织比分叉区域显示出相对更高的增殖水平, 提示特定根分叉区域间充质组织的异常高度增殖可导致 HERS 内陷的延迟, 使 HERS 形成的上皮突起在牙本质沉积之前无法形成桥^[32], 从而导致牛牙样牙宽大的髓腔形成。

核因子 I-C (nuclear factor I-C, *nfi-c*) 是牙根形成的关键生物因子, Kim 等^[33]构建的 *nfi-c* 基因敲除小鼠的磨牙显现出牛牙样牙的特征。通过对 *nfi-c* 基因敲除小鼠模型观察, 在正常牙根发育中, 根伸长区的间充质比根分叉区表现出更高的增殖, 而牛牙样牙中, 原根伸长区域间充质细胞增殖水平减少, 原根分叉区域增殖显著增加, 亦表明牙根形态发生需要间充质细胞增殖水平的调节, 而 *nfi-c* 可能通过调节间充质细胞的增殖影响 Hertwig 上皮根鞘的发育。

许多研究表明,其他特定位点的基因突变亦可导致牛牙样牙的发生。*WNT10A*是与牙齿发育相关的信号分子,Bergendal等^[34]对7例牙齿发育异常合并其他外胚层发育不良表现的患者进行了调查,发现7例均为*WNT10A*基因突变型纯合子或双等位突变的复杂杂合子,且在7个样本的下颌磨牙中有84.6%的磨牙为牛牙样牙。Yang等^[35]构建的*WNT10A*敲除小鼠表现出牛牙样磨牙特征,并在6个存在*WNT10A*基因突变型的家系中发现不同程度磨牙牛牙样牙表现,提示*WNT10A*基因突变可引起磨牙牛牙样畸形,且严重程度与突变*WNT10A*等位基因数量有关。Yu等^[36]通过基因敲除小鼠证明上皮性*WNT10A*指导根分叉的形成,并在根分叉形态发生过程中通过调节适当的WNT4配体表达水平,进而控制相邻间充质细胞的组织增殖。WNT蛋白及其下游的 β -连环蛋白(β -catenin)信号通路传导异常也可以导致牛牙样牙的发生。Dickkopf相关蛋白1(DDK1)的抑制增加导致的异常WNT/ β -catenin信号传导可能干扰Hertwig上皮根鞘的发育和内陷,从而导致牙齿髓腔的发育异常^[37]。

驱动蛋白家族成员4A(kinesin family member 4A, *KIF4A*)基因位于X染色体,在发育过程中的牙胚表达,能编码微管运动蛋白参与膜性细胞器的细胞内运输,也参与有丝分裂染色体定位和纺锤体稳定而保持染色体的完整性^[38]。Gowans等^[39]对欧洲2个家庭进行调查,发现男性均存在牛牙样牙症状,并鉴定出可能导致Hertwig上皮根鞘内陷失调的*KIF4A*两种突变型,表明*KIF4A*突变可导致与X染色体相关的牛牙样牙。此外,如可导致TDO的*DLX3*基因^[12]、位于X染色体的*Eda*基因及可导致睑缘粘连-外胚层发育不良-唇/腭裂(ankyloblepharon-ectodermaldefects-cleftlip/palatesyndrome, AEC)综合症的*TP63*基因^[40]、*BMP*与*TGF- β* 信号通路^[41]等,均见有与牛牙样牙相关的报道。

三、牛牙样牙的治疗

由于在患者口中,牛牙样牙的临床牙冠并无特征性改变,大多需通过影像学手段才能诊断牛牙样牙。锥形束CT(cone-beam computed tomography, CBCT)可有效辅助诊断牛牙样牙^[42]。无任何临床症状及病损表现的牛牙样牙无须特殊处理,常规保持口腔卫生即可^[43]。若发生龋坏,则应及时行充填修复治疗,终止龋病发展。若牛牙样牙出现牙髓炎或根尖周炎症状,应及时行根管治疗术,推荐使用

2.5%次氯酸钠并用超声冲洗预备宽大的畸形髓腔,以彻底去除坏死牙髓组织。若存在根管治疗后无法控制的根尖周炎症,为保存患牙亦可行显微根尖手术或意向性牙再植术^[44]。牛牙样牙异常的髓腔解剖形态为根管治疗提出挑战,开髓过程中畸形髓腔导致的出血增多可能被误认为是穿孔,而短小的牙根和髓室底位置的改变也易导致穿孔的发生。上颌牛牙样磨牙牙根融合的发生率较高,而下颌第二磨牙C型根所占比例牛牙样牙显著高于犬牙状牙,分别为19.15%和8.4%^[45]。牛牙样牙中牙髓钙化的发生率达26.7%^[43],且每个牛牙样牙的根管都可能在形态或数量上出现异常^[7]。以上的特殊解剖特点都为牛牙样牙的根管治疗加大了难度。在修复方面,因为牛牙样牙倒置的冠根比与稳固性的缺乏,不建议作为修复治疗的基牙。而从正畸的角度而言,牛牙样牙并没有充分地嵌入牙槽骨中,并且具有更大的牙根吸收倾向,为正畸治疗带来风险^[46]。但从牙周角度,牛牙样牙的特殊形态在牙周袋或牙龈退缩的情况下,更难发生根分叉病变,故在理论上具有更有利的预后条件。

作为与遗传因素高度相关的症状,牛牙样牙的发生在临床难以预防,但牛牙样牙常作为遗传性系统性综合征及性染色体非整倍性疾病的伴发症状。因此,临床医生接诊时应评估相关遗传性疾病可能,对患多颗牛牙样牙而无系统性综合征病史者,建议进行染色体分析以明确诊断。

四、总结

牛牙样牙为牙齿的髓腔发育异常,特征为磨牙髓腔增长、牙冠长而牙根短小。其病因目前尚未完全清楚,但诸多研究已揭示遗传因素与牛牙样牙之间的关系。除返祖现象外,与外胚层发育不良及性染色体非整倍体等因素相关的遗传性疾病可通过影响牙胚的正常发育导致牛牙样牙的发生;特定位点的基因突变可影响牙乳头特定区域间充质组织的增殖水平,进而导致HERS无法在适当水平内折创建根分叉,从而产生牛牙样牙。

牛牙样牙可表现为单独出现的发育异常,也可表现为遗传性疾病的伴发症状。虽然牛牙样牙的临床发病率较低,但在临床治疗中具有特殊性,对遗传性疾病的诊断也具有重要意义。因此,对牛牙样牙发病机制的继续研究,有助于其诊治手段的发展,亦有助于推进对牙根发育机制的探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ahmed HMA, Dummer PMH. A new system for classifying tooth, root and canal anomalies [J]. *Int Endod J*, 2018, 51(4): 389-404. DOI:10.1111/iej.12867.
- [2] Feichtinger C, Rossiwall B. Taurodontism in human sex chromosome aneuploidy [J]. *Arch Oral Biol*, 1977, 22(5): 327-329. DOI:10.1016/0003-9969(77)90031-0.
- [3] 叶强, 高雪彬, 王晓, 等. 牛牙样牙文献综述[J]. *口腔医学*, 2019, 39(5): 464-467. DOI:10.13591/j.cnki.kqyx.2019.05.019.
- [4] Shaw JC. Taurodont teeth in South African races [J]. *J Anat*, 1928, 62(Pt 4): 476-498.1.
- [5] Keene HJ. A morphologic and biometric study of taurodontism in a contemporary population [J]. *Am J Phys Anthropol*, 1966, 25: 208-209.
- [6] Shifman A, Chananel I. Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1, 200 young adult Israeli patients [J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1978, 6(4): 200-203. DOI:10.1111/j.1600-0528.1978.tb01150.x.
- [7] Jafarzadeh H, Azarpazhooh A, Mayhall JT. Taurodontism: A review of the condition and endodontic treatment challenges [J]. *Int Endod J*, 2008, 41(5): 375-388. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2008.01388.x.
- [8] Shipley GP, Kindscher K. Evidence for the paleoethnobotany of the neanderthal: A review of the literature [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2016: 8927654. DOI:10.1155/2016/8927654.
- [9] Benazzi S, Nguyen HN, Kullmer O, et al. Exploring the biomechanics of taurodontism [J]. *J Anat*, 2015, 226(2): 180-188. DOI:10.1111/joa.12260.
- [10] Lucas-Sánchez M, Serradell JM, Comas D. Population history of North Africa based on modern and ancient genomes [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(R1): R17-R23. DOI: 10.1093/hmg/ddaa261.
- [11] Hublin JJ, Roebroeks W. Ebb and flow or regional extinctions? On the character of Neandertal occupation of northern environments [J]. *Comptes Rendus Palevol*, 2009, 8(5): 503-509. DOI: 10.1016/j.crvp.2009.04.001.
- [12] Whitehouse LLE, Smith CEL, Poulter JA, et al. Novel DLX3 variants in amelogenesis imperfecta with attenuated tricho-dento-osseous syndrome [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 182-191. DOI: 10.1111/odi.12955.
- [13] Jagtap R, Alansari R, Ruprecht A, et al. Trichodontoosseous syndrome: A case report and review of literature [J]. *BJR Case Rep*, 2019, 5(4): 20190039. DOI: 10.1259/bjrcr.20190039.
- [14] Vieira TI, Cavalcanti YW, de Sousa SA, et al. Tooth wear prevalence in individuals with Down syndrome: A systematic review [J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(3): 943-953. DOI: 10.1007/s00784-022-04856-5.
- [15] Cuoghi OA, Topolski F, Perciliano de Faria L, et al. Prevalence of dental anomalies in permanent dentition of Brazilian individuals with Down syndrome [J]. *Open Dent J*, 2016, 10: 469-473. DOI: 10.2174/1874210601610010469.
- [16] Aubert-Mucca M, Huber C, Baujat G, et al. Ellis-van Creveld syndrome: Clinical and molecular analysis of 50 individuals [J]. *J Med Genet*, 2022: jmg-2022-108435. DOI: 10.1136/jmg-2022-108435.
- [17] Shaik S, Raviraj J, Dirasantechu S, et al. Ellis-van Creveld syndrome with unusual oral and dental findings: A rare clinical entity [J]. *Dent Res J (Isfahan)*, 2016, 13(2): 193-197. DOI: 10.4103/1735-3327.178213.
- [18] Elmubarak NA. Genetic risk of talon cusp: Talon cusp in five siblings [J]. *Case Rep Dent*, 2019: 3080769. DOI: 10.1155/2019/3080769.
- [19] Panigrahi A, Panigrahi RG, Srilatha KT, et al. Non syndromic familial bilateral deciduous taurodontism: A first case report [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(12): ZD01-ZD02. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8527.5228.
- [20] Poswar FO, Henriques Nehm J, Kubaski F, et al. Diagnosis and emerging treatment strategies for mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome) [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 1143-1155. DOI: 10.2147/TCRM.S351300.
- [21] Kantaputra PN, Smith LJ, Casal ML, et al. Oral manifestations in patients and dogs with mucopolysaccharidosis Type VII [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(3): 486-493. DOI: 10.1002/ajmg.a.61034.
- [22] Krishnamoorthy S, Gopikrishna V. Endodontic management of a hypertaurodontic tooth associated with 48, XXYY syndrome: A review and case report [J]. *J Conserv Dent*, 2015, 18(3): 265-268. DOI: 10.4103/0972-0707.157269.
- [23] Belling K, Russo F, Jensen AB, et al. Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(7): 1219-1229. DOI: 10.1093/hmg/ddx014.
- [24] Jaspers MT, Witkop CJ Jr. Taurodontism, an isolated trait associated with syndromes and X-chromosomal aneuploidy [J]. *Am J Hum Genet*, 1980, 32(3): 396-413.
- [25] Passarelli PC, Pasquantonio G, Manicone PF, et al. Orofacial signs and dental abnormalities in patients with Mulvihill-Smith syndrome: A literature review on this rare progeroid pathology [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(18): e0656. DOI: 10.1097/MD.00000000000010656.
- [26] Sobti G, Chaudhry A, Thanvi J, et al. Co-occurrence of taurodontism in nonsyndromic cleft lip and palate patients in subset of Indian population: A case-control study using CBCT [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2022: 10556656221089159. DOI: 10.1177/10556656221089159.
- [27] Awadh W, Pegelow M, Heliyoara A, et al. Taurodontism in the first permanent molars in Van der Woude syndrome compared to isolated cleft palate [J]. *Eur J Orthod*, 2021, 43(1): 29-35. DOI: 10.1093/ejo/cjaa014.
- [28] Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, et al. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate:

- Systematic review and meta - analysis [J]. Clin Oral Investig, 2022,26(8):5089-5103. DOI:10.1007/s00784-022-04540-8.
- [29] Luder HU. Malformations of the tooth root in humans [J]. Front Physiol, 2015,6:307. DOI:10.3389/fphys.2015.00307.
- [30] Fons Romero JM, Star H, Lav R, et al. The impact of the eda pathway on tooth root development [J]. J Dent Res, 2017, 96(11):1290-1297. DOI:10.1177/0022034517725692.
- [31] Sohn WJ, Choi MA, Yamamoto H, et al. Contribution of mesenchymal proliferation in tooth root morphogenesis [J]. J Dent Res, 2014, 93(1):78-83. DOI:10.1177/0022034513511247.
- [32] 梁鑫. 人类牙根发育异常疾病概述[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(11):783-787. DOI:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.11.012.
- [33] Kim TH, Bae CH, Yang S, et al. Nfic regulates tooth root patterning and growth [J]. Anat Cell Biol, 2015, 48(3):188-194. DOI:10.5115/acb.2015.48.3.188.
- [34] Bergendal B, Norderyd J, Zhou X, et al. Abnormal primary and permanent dentitions with ectodermal symptoms predict WNT10A deficiency [J]. BMC Med Genet, 2016, 17(1):88. DOI:10.1186/s12881-016-0349-4.
- [35] Yang J, Wang SK, Choi M, et al. Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in Wnt10a null mice and human kindreds [J]. Mol Genet Genomic Med, 2015, 3(1):40-58. DOI:10.1002/mgg3.111.
- [36] Yu M, Liu Y, Wang Y, et al. Epithelial *Wnt10a* is essential for tooth root furcation morphogenesis [J]. J Dent Res, 2020, 99(3):311-319. DOI:10.1177/0022034519897607.
- [37] Kantaputra P, Jatooatthawichot P, Kottege N, et al. DKK1 is a strong candidate for mesiodens and taurodontism [J]. Clin Genet, 2023. DOI:10.1111/cge.14295.
- [38] Sheng L, Hao SL, Yang WX, et al. The multiple functions of kinesin-4 family motor protein KIF4 and its clinical potential [J]. Gene, 2018, 678:90-99. DOI:10.1016/j.gene.2018.08.005.
- [39] Gowans LJJ, Cameron-Christie S, Slayton RL, et al. *Missense Pathogenic variants in KIF4A* affect dental morphogenesis resulting in X-linked taurodontism, microdontia and dens-invaginated [J]. Front Genet, 2019, 10:800. DOI:10.3389/fgene.2019.00800.
- [40] Zheng J, Liu H, Zhan Y, et al. Tooth defects of EEC and AEC syndrome caused by heterozygous TP63 mutations in three Chinese families and genotype-phenotype correlation analyses of TP63-related disorders [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(6):e704. DOI:10.1002/mgg3.704.
- [41] Wang J, Feng JQ. Signaling pathways critical for tooth root formation [J]. J Dent Res, 2017, 96(11):1221-1228. DOI:10.1177/0022034517717478.
- [42] Borges AH, Mamede-Neto I, Volpato LE, et al. Using cone beam computed tomography images to diagnose multiple taurodontisms [J]. Gen Dent, 2014, 62(2):e20-e22.
- [43] 程亲秀,王娜,刘桂荣,等. 牛牙症2例病例报告[J]. 临床口腔医学杂志, 2017, 33(2):104-105. DOI:10.3969/j.issn.1003-1634.2017.02.013.
- [44] 冷沙,黄定明,高原,等. 牛牙症的诊断与治疗[J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(5):509-515. DOI:10.7518/gjkq.2019063.
- [45] Aydin H, Mobaraki S. Comparison of root and canal anatomy of taurodont and normal molar teeth: A retrospective cone-beam computed tomography study [J]. Arch Oral Biol, 2021, 130:105242. DOI:10.1016/j.archoralbio.2021.105242.
- [46] Pach J, Regulski PA, Tomczyk J, et al. Clinical implications of a diagnosis of taurodontism: A literature review [J]. Adv Clin Exp Med, 2022, 31(12):1385-1389. DOI:10.17219/acem/152120.

(收稿日期:2023-01-27)

(本文编辑:王嫚)