先天缺牙— I: 流行病学和病因学文献回顾

Hypodontia—A retrospective review of prevalence and etiology- Part I
Colin J. Larmour, Peter A. Mossey, Bikram S. Thind, Andrew H. Forgie, David R. Stirrups
原载 Quintessence Int 2005;36:263~270(英文).

韩冬 译　冯海兰 校

摘要　为了系统地了解先天缺牙的流行病学和有关的病因学因素,笔者进行了相关文献的回顾。已报道的研究在流行病学的结论方面的差异很大。其中大部分是回顾性的影像学研究，报告的患病率在 2.6%至 11.3%之间。已经确定先天缺牙存在着种族差异：在对高加索人种进行的研究中,下颌第二前磨牙和上颌侧切牙是最常缺失的牙齿;而在对亚洲人种的研究中,下颌切牙是最常缺失的牙齿。女性较男性的患病率高(分别为 3:2)。广泛报道先天缺牙经常合并有系统性疾病和萌出牙齿的畸形。先天缺牙可以被认为是一种多因素的疾病。最近在分子遗传学方面的进展确定了肌肉特异的同源盒基因(Msx1 和 Msx2)在牙齿发育方面的重要性。与较严重的先天缺牙,包括外胚叶发育不全等特异相关的基因,已经通过连锁分析进行了鉴别。尽管如此,遗传特征的多样性表达提示了与先天缺牙高度相关基因的多基因模式与环境因素的相互作用。

先天缺牙通常被用来描述除第三磨牙外，乳牙或恒牙的一个或多个牙齿的发育性缺失。它是最常见的牙齿发育畸形,而且成为临床处理的难点。

有效的临床处理需要细致的,包括正畸、修复、口腔颌面外科医师甚至遗传学家共同参与的多学科计划。先天缺牙可能同时合并系统性综合征以及其他萌出牙齿的畸形。因此对先天缺牙的患者进行其他方面异常的筛查是非常重要的。

近年来，我们在分子遗传学和与颅面部发育有关的基因家族的认知水平有了很大的提高。同时，随着遗传学实验技术的提高，可能在未来将允许我们在鉴别基因缺陷的同时进行基因调控和预防。

译者　北京大学口腔医学院
北京海淀区中关村南大街 22 号　100081

本文回顾的目的是评估有关先天缺牙的流行病学和病因学方面的文献，并详细叙述它与其他系统疾病和牙齿异常的关系。

流行病学

种族差异

评估先天缺牙的研究在对于恒牙的患病率的报道上存在很大差异,见表 1。这些研究中大部分是回顾性的影像学研究,患病率从沙特阿拉伯报道的 2.6%到爱尔兰报道的 11.3%不等。英国的研究相对一致,报道的患病率为 4%~4.5%。

人群调查的问题之一是调查对象存在年龄差异。这可能由于先天缺牙在流行病学方面的一些不同所致,因

表 1 牙齿发育异常的患病率研究

国家	作者	患病率	最高频率
马来西亚*	Nik-Hussein	2.8%	上颌侧切牙
沙特阿拉伯↑	Salama and Abdel Megid	2.6%	下颌第二前磨牙
澳大利亚*	Lynham	6.3%	上颌侧切牙
挪威*	Aasham et al	6.5%	下颌第二前磨牙
冰岛↑	Johannsdottir et al	5.0%	下颌第二前磨牙
丹麦*	Rolling	7.8%	上颌第二前磨牙
香港*	Davis	6.9%	下颌切牙
爱尔兰*	O'Dowling and McNamara	11.3%	下颌第二前磨牙
英国↑	Rose	4.3%	下颌第二前磨牙
英国↑	Brook	4.4%	下颌第二前磨牙
苏格兰*	Fowler	3.9%	下颌第二前磨牙
美国*	Muller et al	3.5%	下颌第二前磨牙
瑞典*	Bergstrom	7.4%	下颌第二前磨牙

*治疗/临床研究
↑人群调查

为年幼的儿童可能仍然有一些牙齿在矿化，而老年患者的牙齿可能已经被拔除。通过开展前瞻性人群调查而不是回顾性的影像学研究可以避免一些这样的问题。如果在评估时将第三磨牙包括在内，也可能会影响流行病学指标。在表 1 中报告的所有研究均在他们计算的患病率中排除了第三磨牙。

性别差异

一些研究者已经报道了先天缺牙在女性中的患病率较高，女性与男性的比例为 3:2。在与先天缺牙密切联系的畸形小牙的患者中，这种性别差异也很明显。

受累牙齿

先天缺牙在乳牙列中较为少见，患病率在冰岛人群的 0.5%和日本人群的 2.4%之间不等。最常见的受累牙齿是上颌与下颌的乳侧切牙。一个乳牙的缺失可能导致继承恒牙缺失的机率增加。在这个研究中，65 个有乳牙缺失的儿童的继承恒牙缺失的患病率为 100%。

恒牙列中最常见的缺失牙齿是第三磨牙。人群调查表明第三磨牙的缺失率为 20%~22%。排除第三磨牙外，其它牙齿缺失的机率会由于人种不同而变化。在对高加索人种的调查中，下颌第二前磨牙和上颌侧切牙最常发生先天缺失。在英国的研究中，下颌第二前磨牙都是最常受累的。一个对亚洲人群的研究表明，下颌切牙最常发生缺失。在个别的文献中也可以见到上颌恒尖牙先天缺失的报道，尽管在大部分文献中这种情况是很少发生的。

先天缺牙的严重程度

先天缺牙的人群流行病学调查表明大部分患者(80%以上)会有一颗或两颗牙齿先天缺失。4 颗或更多牙齿缺失的患病率低于 10%，6 颗或更多牙齿缺失的患病率低于 1%。更严重的先天缺牙的病例同时合并系统疾病的危险性也会增加 。

相关综合征和系统疾病

外胚叶发育不全

这是一种与基因改变有关的，性连锁或常染色体显性遗传性疾病。会累及所有外胚叶来源的组织，可能同时出现少汗，毛发稀少，牙齿发育异常，指(趾)甲营养障碍，不耐热等。在最严重的病例中，可以发生全部牙齿的缺失(先天性无牙症)。已经有报道，先天缺牙与 x-连锁外胚叶发育不全女性携带者(恒牙列中为 1/500，乳牙列中为 1/50)高度相关。

唇腭裂

与其他人群相比，唇腭裂患者有较高的先天缺牙的患病率。有报道该患病率为 37%。随唇腭裂严重程度的增加，该患病率也随之上升。在乳牙列和恒牙列中，唇腭裂区域内的上颌侧切牙都是最易发生缺失的牙齿。对侧的切牙也常常受累，可能缺失或为畸形小牙。

Van der Woude 综合征

这是一种常染色体显性遗传性疾病，患者可能有以下一种或几种表现：唇裂，腭裂，牙齿发育异常，或唇中部凹陷。如果同时有先天缺牙，实际上该综合征的表现通常更严重。

Down 综合征

Down 综合征(21-三体)的患者有非常高的先天缺牙的

发生率。报道的患病率在 38.6%到 63%之间。上颌侧切牙是最常受累的牙齿。

相关的牙齿畸形

畸形小牙

先天缺牙和畸形小牙之间的关系已经明确并被广泛报道。常见的例子是一颗上颌侧切牙先天缺失同时对侧侧切牙是畸形小牙。Brook 报道牙齿发育异常和畸形小牙在女性中有更高的患病率，而多生牙和巨牙更常见于男性。有报道表明这暗示在不同的牙齿畸形之间存在着共同的基因连锁。

恒尖牙阻生

先天缺牙与恒尖牙阻生之间的关系也已经被报道。这种情况通常合并上颌侧切牙的缺失或形态减小。通常认为上颌尖牙在萌出时由侧切牙的牙根引导，如果侧切牙的牙根缺失或较小,就失去了萌出向导的作用,尖牙就可能发生腭侧阻生。侧切牙先天缺失会增加上颌尖牙阻生的患病率,有报道侧切牙缺失患者中有 26%合并尖牙阻生,有的研究该患病率甚至高达 42%。

上颌尖牙/第一前磨牙位置互换

有报道先天缺牙病例中(除外第三磨牙),有 50%的患者出现尖牙/第一前磨牙位置互换。表明先天缺牙和位置互换可能存在共同的基因连锁。

牛牙样牙

牛牙样牙(最常见于下颌第一恒磨牙)的表现是有一个较大并在殆龈向拉长的髓室。有报道这种情况在先天缺牙的患者中较为常见，在一个对 66 个患者的调查中,发生率为 35%。

相关的骨骼影响

前后向骨骼形态

用 X 线头影测量法评价先天缺牙患者的骨骼形态,得到了大量的结果。一些研究报道以健康的 I 类关系多见。另有研究表明先天缺牙患者的上颌骨较小并后缩,易于出现骨性Ⅲ类关系。当先天缺牙的程度越重,特别当不止一颗牙齿缺失时,这种倾向就越为明显。

垂直向骨骼形态

大多数 X 线头影测量研究的结果表明,先天缺牙患者有面下 1/3 高度降低的倾向 。同样,这种倾向也随牙齿问题的严重程度增加而愈为明显。

病因学

先天缺牙被认为是一种有遗传和环境因素参与的多因素疾病。尽管如此,文献的作者们对于每种因素的相对重要性提出了不同的观点。如果遗传因素起主要作用,并且特定基因可被分离的话，那么可能在将来可以筛查并调控这些基因。

家系和双胞胎的研究

对家系和双胞胎进行的许多研究证明先天缺牙有明显的遗传影响。对于是否只有一个基因存在缺陷还是由于一些基因的交互作用所致（多基因特性）还存在争议。在一个大的家系的研究中,Brook 指出病例中的大部分患者,先天缺牙表现出多基因遗传性。与一般人群相比,先证者的亲戚中有着更高的患病率,并且患病亲戚的比例随先证者患病的严重程度而变化。这些事实都证实了先天缺牙存在遗传影响。Brook 指出这些病例中的大部分患者都表现出多基因遗传性，并且亲戚患先天缺牙的危险性取决于众多遗传和环境因素的联合作用,每种因素在这一过程中只起很小的作用。

其他的研究提出,先天缺牙由单基因缺陷引起,并表现为常染色体显性遗传的形式。尽管如此,在临床水平,这个特性有着多变的表达,提示有多基因参与。这表明先天缺牙存在强势基因的多基因遗传模式，并且环境因素干扰了先天缺牙特定基因的表型表达。

单卵双胞胎的研究

传统的分离遗传和环境影响的方法之一是比较单卵双胞胎。单卵双胞胎之间的不同应该反映了环境因素的影响,但是,双卵双胞胎之间的不同则是遗传和环境因

素共同作用的结果。大部分这样的研究证实了先天缺牙在单卵双生子中有多变的表达，提示有环境因素的参与。尽管如此,许多研究并没有确定绝对的单卵性。Kindelan 等和 Jeffrey 等建议使用 DNA 指纹技术来证实或反驳这类研究中的单卵性。

分子遗传学

人类遗传学和分子生物学的进展使我们能够更加深入地认识牙齿的发育。颅面部结构包括牙齿的胚胎发生通过神经嵴细胞的迁移产生遗传决定。目前认为,神经嵴细胞的迁移及其特异性地形成不同类型的牙齿,是受同源盒基因这样的基因家族控制的。这些基因可以被认为是颅面部发育的主控基因,它们控制着形态,诱导,突出以及所有上皮间充质细胞的相互作用。

最先在果蝇胚胎中鉴别出同源盒基因,但是,它们在进化中高度保守,在所有的脊椎动物中都可以找到。在牙齿发育中最受关注的是肌肉特异同源盒基因 Msx1 和 Msx2。这些同源盒基因编码的蛋白质被认为是转录因子,并且可以开启或关闭其它基因,从而控制基因的表达。这种基因相互作用的层次可以被认为是同级串联。这种相互作用的串联中，主控或同源盒基因作用于其它基因的效应可被认为是下游效应。

牙齿像所有上皮附属器一样，在发育过程中通过位于上皮和间充质细胞之间的诱导组织相互作用进行调控。在细胞阶段,这些相互作用,也就是遗传控制的表达是通过两组调控蛋白:生长因子组和类固醇/甲状腺素/视黄醇酸家族。这些调控蛋白位于间充质组织中,比如成纤维生长因子,上皮生长因子,转化生长因子 α 和 β 以及骨形成蛋白。通过这些媒介物,同源盒基因信息表达为细胞迁移的一致性以及后续细胞的相互作用,从而调控牙齿的发育。

现在在分子遗传学的研究中使用转基因鼠，针对同源盒基因 Msx1 和 Msx2 在牙齿发育过程中所起的作用,提供给了我们更多的细节。Msx1 基因在特异性和诱导性方面更为重要，而 Msx2 在牙蕾的进一步发育中起主要作用。转基因鼠的基因敲除试验也确定了先天缺牙和其他牙齿形态异常的基因链。Msx1 基因敲除鼠完全缺乏牙齿的发育。在人类,对一个有严重先天缺牙的家系进行基因链分析，证明了 Msx1 基因的一个突变导致了选择性的、家族性的先天缺牙。这个基因被鉴别并定位在染色体 4p 。然而,在症状较轻的先天缺牙的患者,基因链分析排除了 Msx1 和 Msx2 基因为此型先天缺牙的引发点。其他研究已经鉴别出了与 x-连锁和常染色体显性遗传的外胚叶发育不全相关的基因。

环境因素

很少有关于先天缺牙的特异环境因素的研究。已经报道过的主要的环境因素包括:感染,如风疹;药物,如镇静剂;和放射。唇腭裂患者中先天缺牙的患病率较高已经被广泛报道，唇腭裂侧的上颌侧切牙是最易发生缺失的牙齿。这可以用唇腭裂区域的牙板发生局部紊乱来解释。

其他因素

不同牙位发生先天缺牙的机率不同可能与发育的时间有关。在每种形态学分类里发育较晚的牙齿最容易缺失,比如侧切牙、第二前磨牙、第三磨牙。有一些从动物和人类试验得来的证据证明，如果一个区域内发育早的牙齿较大的话，那些发育较晚的牙齿就会比较小或缺失或出现形态异常。

结论

多基因多因素的病因模式仍将是先天缺牙最好的解释。分子遗传学最新的进展已经证明了肌肉特异的同源盒基因的重要性，并且确定其在牙齿发育过程中控制复杂的上皮/间充质相互作用的重要性。最近通过基因链分析，已经鉴别出了较严重的先天缺牙和外胚叶发育不全的特异性致病基因。先天缺牙的其它特异性基因也可能存在并在将来可能被证实。其他遗传性病因包括染色体异常,比如 Down 综合征(21-三体)。

对单卵双胞胎进行的研究已经证实环境或外界因素可以改变表型,这也是先天缺牙的多因素病因之一。尽管如此,我们对病因中特殊的外界因素,以及它们对基因型的交互作用仍然知之甚少。