

T/CHSA

中华口腔医学会团体标准

T/CHSA 012—2021

选择性先天缺牙规范化诊断路径的  
专家共识

Expert Consensus on Standardized Diagnostic Pathways  
for Selective Tooth Agenesis

(征求意见稿)

(本草案完成时间: 2023年5月19日)

2023 - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中华口腔医学会 发布

## 目 次

前言 .....	III
引言 .....	IV
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
3.1 先天缺牙 tooth agenesis .....	1
3.2 非综合征型先天缺牙 non-syndromic tooth agenesis .....	1
3.3 综合征型先天缺牙 syndromic tooth agenesis .....	1
3.4 少数牙缺失 hypodontia .....	1
3.5 多数牙缺失 oligodontia .....	1
3.6 全口无牙 anodontia .....	1
3.7 选择性先天缺牙 selective tooth agenesis .....	1
4 证据和共识规则说明 .....	1
5 选择性先天缺牙的检查与诊断 .....	2
5.1 收集病史 .....	2
5.2 临床检查 .....	2
5.2.1 颅颌面部检查 .....	2
5.2.2 口腔内部检查 .....	2
5.2.3 全身及其他专科检查 .....	2
5.3 CBCT、全口牙位曲面体层片等影像学检查 .....	2
5.4 根据需求选择的其他检查 .....	2
5.4.1 实验室检查 .....	3
5.4.2 遗传学检查 .....	3
5.5 先天缺牙的分类及诊断 .....	3
5.5.1 根据牙齿缺失数目的分类 .....	3
5.5.2 根据是否伴有其他器官异常的分类 .....	3
5.5.3 根据致病因素不同的分类 .....	3
6 鉴别诊断 .....	5
6.1 牙萌出异常 .....	5
6.2 后天原因导致的牙列缺损 .....	5
6.3 非综合征型先天缺牙和综合征型先天缺牙的鉴别诊断 .....	6
6.4 选择性先天缺牙与其他类型先天缺牙的鉴别诊断 .....	6
7 选择性先天缺牙的治疗 .....	6
7.1 适应证 .....	6
7.2 治疗原则 .....	6
8 本共识的局限性与不足 .....	6
附录 A（资料性） 选择性先天缺牙诊断路径图解 .....	8

附录 B (资料性) 本共识制定的具体方法.....	9
B.1 共识工作组的构成.....	9
B.2 临床问题的收集和遴选.....	9
B.3 证据检索、合成与评价.....	9
B.4 形成专家共识.....	9
B.5 传播与实施.....	9
B.6 共识的更新.....	10
附录 C (资料性) 各型选择性先天缺牙证据等级的说明.....	11
附录 D (资料性) 常见综合征型先天缺牙的临床表现.....	13
参考文献.....	14

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件起草单位：由空军军医大学第三附属医院负责起草，（以下按医院名称的拼音首字母顺序排序）北京大学公共卫生学院、北京大学口腔医学院、北京协和医院、重庆医科大学口腔医学院、大连医科大学口腔医学院、复旦大学附属口腔医学院、哈尔滨医科大学口腔医学院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、昆明医科大学附属口腔医学院、兰州大学口腔医学院、南方医科大学、南京大学附属口腔医院、南京医科大学口腔医学院、宁夏医科大学总医院、内蒙古自治区人民医院、广州医科大学附属口腔医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、首都医科大学附属北京口腔医院、四川大学华西口腔医院、天津医科大学口腔医学院、同济大学口腔医学院、温州医科大学口腔医学院、武汉大学口腔医学院、西安交通大学口腔医学院、新疆医科大学第一附属医院、浙江大学医学院附属口腔医院、郑州大学第一附属医院、中南大学湘雅口腔医学院、中国医科大学附属口腔医院、中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院、遵义医科大学口腔医学院参与制定。

本文件主要起草人：段小红、王祥璞、郭新月、阮文彦、朱玉龙、许涛云、朱庆林、张燕丽。

参与制定/起草人（按姓名的拼音首字母顺序排序）：鲍喆煊、常晓峰、陈栋、陈谦明、陈旭、陈卓、程斌、代杰文、杜娟、段小红、樊怡、范志朋、冯海兰、韩冬、韩正学、何淼、胡颖、黄盛斌、黄永清、贾仲林、梁玉洁、凌彬、麻丹丹、马坚、马莲、孟焕新、孟晶、潘杰、潘永初、任利玲、石冰、宋庆高、宋亚玲、孙瑶、万阔、王福、王卫红、王文梅、王旭东、王延安、王月红、吴涛、吴炜、熊符、许宝山、杨耀武、尹伟、袁正林、张富贵、张婷婷、赵震锦、郑黎薇、郑树国、朱庆林。

## 引 言

先天缺牙 (tooth agenesis, TA) 指由于遗传和环境等因素导致的牙胚发育障碍、继而产生牙齿数目减少的常见发育性疾病之一。根据是否伴有其他器官的发育异常,先天缺牙可分为非综合征型和综合征型先天缺牙两类。非综合征型又称为单纯型或孤立型先天缺牙,患者除了牙齿缺失以外,并无明显的其他器官发育异常;综合征型先天缺牙常伴随有其他器官的发育异常,如皮肤、指甲、毛发等。非综合征型先天缺牙的发病率在不同人种间有所差异,据报道从2.6%至11.3%不等(不包括第三磨牙)。综合征型先天缺牙尚无流行病学的数据。

选择性先天缺牙 (selective tooth agenesis, STHAG) 是指由遗传因素导致的一组具有特定表型特征的先天性牙齿缺失。该类疾病具有何种特征、与环境因素异常导致的先天缺牙或其他类型先天缺牙有何区分尚不清楚;由于此类疾病属于遗传疾病,偶发全身症状,其危害性大,且具有一定的隐蔽性,在临床容易漏诊。

目前我国口腔医学领域尚无关于先天缺牙特别是选择性先天缺牙诊断路径的专家共识发表,明确该类疾病的诊断标准和路径,有助于提升该类疾病的诊断率。为规范先天缺牙的诊断与临床管理,经中华口腔医学会团体标准制定项目立项(CHSA 立项批准号:2021-12),由空军军医大学第三附属医院牵头,组织中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专委会专家、以及全国多家院校、单位组建了选择性先天缺牙诊断路径的专家共识制定专家组和工作组。工作组对国内外选择性先天缺牙的病例报道、家系研究及文献综述进行了全面的检索和仔细的梳理,并结合多位专家的经验 and 评价,制定了“选择性先天缺牙规范化诊断路径的专家共识”征求意见稿。

制定和实施符合我国国情的选择性先天缺牙诊断路径的专家共识,将有助于提升我国口腔医师对先天缺牙的整体诊疗水平,这对促进口腔遗传病学的学科发展、进一步解除患者病痛具有重大意义。

# 选择性先天缺牙规范化诊断路径的 专家共识

## 1 范围

本共识给出了先天缺牙以及选择性先天缺牙诊断路径的相关意见，适用人群是我国各级各类医疗机构中的从事口腔临床工作的医护人员，也可作为教学、科研和遗传咨询等参照。

## 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### 先天缺牙 tooth agenesis

先天缺牙指遗传和环境等因素导致的牙发育异常，致使牙胚缺失或未能发育，表现为一颗或多颗乳牙或恒牙缺失（不包括第三磨牙）。

### 3.2

#### 非综合征型先天缺牙 non-syndromic tooth agenesis

单独发生的牙齿先天缺失，不属于综合征的一种表型，或不伴两种或两种以上的其他器官或组织结构或功能异常。

### 3.3

#### 综合征型先天缺牙 syndromic tooth agenesis

除牙齿先天缺失外，还伴有两种或两种以上的器官或组织的特征性结构或功能异常。

### 3.4

#### 少数牙缺失 hypodontia

又称 I 型先天缺牙，指牙齿缺失1~5颗（第三磨牙缺失除外）。

### 3.5

#### 多数牙缺失 oligodontia

又称 II 型先天缺牙，指牙齿缺失6颗及以上（第三磨牙缺失除外）。

### 3.6

#### 全口无牙 anodontia

又称 III 型先天缺牙，全口牙齿缺失。

### 3.7 选择性先天缺牙 selective tooth agenesis

特指由遗传因素导致的一组具有特定表型特征的先天性牙齿缺失。

## 4 证据和共识规则说明

以1986年1月1日-2023年5月1日期间刊发的国内外选择性先天缺牙相关综述、家系调查、病例报告等类型的文献检索结果归纳总结作为评判标准，具体如表1中所述。以超过3个独立的家系研究为基准，恒牙缺失发生率 $\geq 50\%$ 作为判断某个基因特征性缺牙部位的高质量证据（视具体情况降级）；恒牙缺失发生率在 $30\% \sim 50\%$ （包含 $30\%$ ）则视为中等质量证据（视具体情况升级或降级）；恒牙缺失发生率 $< 30\%$ 的作为低质量证据（视具体情况升级）。本共识不采用动物实验结果作为证据。

表1 证据质量分级系统说明

证据等级	说明
高	某些部位的恒牙缺失发生率 $\geq 50\%$ ，优先推荐作为某个基因的特征性缺牙部位。
中	某些部位的恒牙缺失发生率在 $30\% \sim 50\%$ （包含 $30\%$ ），次要推荐作为某个基因的特征性缺牙部位。
低	某些部位的恒牙缺失发生率 $< 30\%$ ，并不推荐作为某个基因的特征性缺牙部位。

在特征性缺牙的基础上结合患者的余留牙特征、口腔及其他部位的异常表型进行进一步综合判断，此外，还需要综合考虑相应的家系数量、病例人数等因素，最终经过多位专家评审和修订形成推荐意见。

## 5 选择性先天缺牙的检查与诊断

### 5.1 收集病史

临床医师在采集病史时需注意以下几点：

- 1) 牙列是否完整（第三磨牙除外）；
- 2) 牙齿萌出时间是否正常；
- 3) 有无因外伤、疾病或因正畸需要等原因拔除或自行脱落的牙齿；
- 4) 有无伴发症状或有潜在意义的症状：如是否伴有皮肤、毛发、指甲、眼、耳及心脏等器官或组织的病变或功能障碍；
- 5) 有无接受过口腔或其他组织器官的检查和治疗；
- 6) 个人日常生活习惯及有无烟、酒、药物等嗜好；患者出生前其父母有无有毒有害物质接触史；患者出生后特别是6岁前其本人有无有毒有害物质接触史；
- 7) 家族史，如亲属（父母、子女、兄弟姐妹、祖父母、外祖父母等）牙齿状况，父母有无近亲结婚。

### 5.2 临床检查

#### 5.2.1 颅颌面部检查

除口腔颌面部常规检查外，重点检查颌面部外形及比例关系是否正常，鼻、眼、耳等器官有无缺损或畸形；面部皮肤颜色是否正常；有无颌骨前凸或后缩；有无毛发稀疏等。

#### 5.2.2 口腔内部检查

除口内常规检查外，重点检查牙齿缺失的数量及位置；余留牙是否出现锥形牙、过小牙、长冠牙等形态异常、有无牙齿颜色、硬度变化；缺牙区牙槽嵴的状态；腭、舌、口底、口咽等部位是否异常；唇颊系带有无异常附着等。

#### 5.2.3 全身及其他专科检查

除发育状态、血压、胸（心、肺）、腹（肝、脾）等常规检查外，需重点检查皮肤、汗腺、唾液腺、泪腺、指（趾）甲、毛发等部位是否存在异常，必要时进行组织活检以及其他专科检查，以排除一些隐匿的综合征。如发现患者存在综合征型先天缺牙的异常表现及恶性肿瘤患病风险，推荐患者由相应科室专科医生进行后续诊疗。

### 5.3 CBCT、全口牙位曲面体层片等影像学检查

重点检查牙列及上下颌骨发育情况；是否有未萌牙或牙胚；颌骨埋藏的牙或牙胚发育是否正常，有无萌出异常；口内余留牙牙根的形态及数目是否异常；缺牙区牙槽骨形态是否异常等。年幼患者，应根据其年龄判断是否存在除第三磨牙外的恒牙胚缺失等情况。

### 5.4 根据需求选择的其他检查

### 5.4.1 实验室检查

根据不同的诊断和治疗目的、以及患者需求选择相应的实验室检查项目，如汗液和泪液分泌测定、血钙磷水平检测等项目。

### 5.4.2 遗传学检查

可结合实际情况和患者需求收集患者血液等样本开展遗传学检测，包括但不限于染色体数目及结构检测、拷贝数变异检测、全基因组测序、全外显子组测序、靶向测序、Sanger测序等。

## 5.5 先天缺牙的分类及诊断

### 5.5.1 根据牙齿缺失数目的分类

目前ICD11根据缺牙数目将恒牙先天缺失分为以下三类：

- 1) 少数牙缺失，牙齿缺失数目<6颗（不包含第三磨牙）。
- 2) 多数牙缺失，牙齿缺失数目≥6颗（不包含第三磨牙）。
- 3) 全口无牙，所有恒牙缺失。

关于乳牙先天缺失的分类尚无文献建议，我们建议参照以上分类方法。

### 5.5.2 根据是否伴有其他器官异常的分类

非综合征型先天缺牙

又称单纯型或孤立型（isolated tooth agenesis）先天缺牙，患者除了牙齿缺失以外，并无两种或两种以上其他器官或组织结构及功能异常，缺牙不是某综合征的其中一个表型。

综合征型先天缺牙

除牙齿先天缺失外，还伴有两种或两种以上的器官或组织的特征性结构或功能异常。

### 5.5.3 根据致病因素不同的分类

非选择性先天缺牙

先天性缺失的牙齿数目不定，缺牙部位也无相对固定位置，致病因素不明，可能与环境和或遗传因素有关。

选择性先天缺牙

由遗传因素导致一组具有特定表型特征的先天性牙齿缺失：左右同名牙同时缺失；2个或2个以上牙位缺失（不包括第三磨牙）；口内余留牙的形态、结构和排列有时出现异常；偶有一定的口腔局部或全身症状。每个类型的选择性先天缺牙有其特定关联致病基因和遗传模式。绝大多数有家族史，或虽无家族史但有明确的基因检测阳性结果。

截止2023年5月1日，人类孟德尔遗传线上数据库（online Mendelian inheritance in man, OMIM）收录了11种选择性先天缺牙（1~10型和X1型）。在此基础之上，我们将其中7种有文献和病例支持的选择性先天缺牙进行总结（见附录C），另外4种（2型、5型、6型和9型）因缺乏足够遗传或临床数据，本共识未对其缺牙特征归纳总结。此外，结合文献我们还增加了2种OMIM暂未收录但符合选择性先天缺牙特征的先天缺牙（见附录C）。

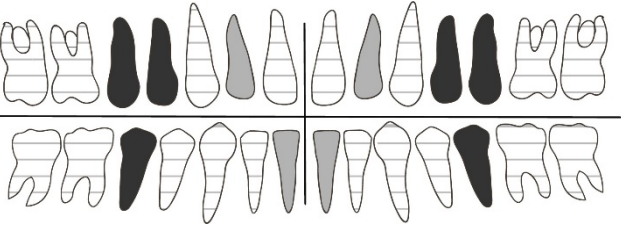
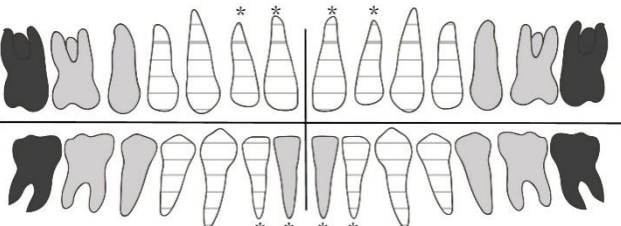
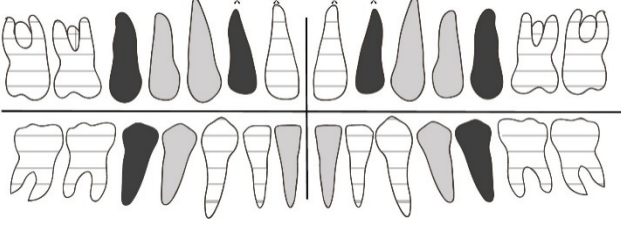
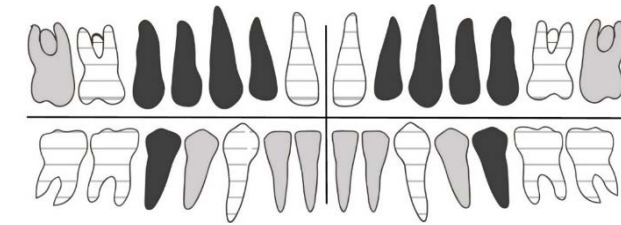
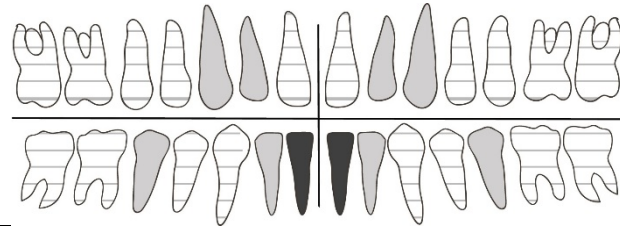
各型选择性先天缺牙具体的缺牙特征及诊断标准如表2所示。

需要指出的是，有些致病基因同时导致非综合征型和综合征型先天缺牙，由于缺乏足够的临床病例报道，尚不能确定这两个类型先天缺牙的缺牙特征是否一致。目前已经报道的选择性先天缺牙以非综合征先天缺牙为主。表2罗列的选择性先天缺牙是以特征性缺牙为主要临床表型，其他口腔局部或全身表型为次要表型特征。

表2 各型选择性先天缺牙的比较

分型	诊断标准	缺失牙位特征（恒牙）
	（证据等级：高/中/低）	（黑色：缺失率>50%；灰色：缺失率30%~50%；线性：缺失率0~30%；空白：无缺失；*：牙畸形）



1	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位：上下颌第二前磨牙、上颌第一前磨牙（证据等级：高）</li> <li>较常缺失牙位：上颌侧切牙及下颌中切牙（中）</li> <li>余留牙：正常</li> <li>口腔局部或全身症状：偶有唇腭裂、唇系带肥大</li> <li>家族史：有</li> <li>遗传模式：常染色体显性遗传</li> <li>致病基因：<i>MSX1</i></li> </ol>	
3	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位：上下颌第二磨牙（高）</li> <li>较常缺失牙位：上颌第一磨牙、上下颌第二前磨牙、下颌第一磨牙、下颌中切牙（中）</li> <li>余留牙：有时出现过小牙、锥形牙（切牙为主）</li> <li>口腔局部或全身症状：有时伴错颌畸形</li> <li>家族史：有</li> <li>遗传模式：常染色体显性遗传</li> <li>致病基因：<i>PAX9</i></li> </ol>	
4	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位：上下颌第二前磨牙及上颌侧切牙（高）</li> <li>较常缺失牙位：上颌第一前磨牙、下颌中切牙、上颌尖牙、下颌第一前磨牙（中）</li> <li>余留牙：偶尔出现钉状牙、过小牙、锥形牙（上颌切牙为主）</li> <li>口腔局部或全身症状：有时出现皮肤干燥、毛发稀疏、指甲异常等</li> <li>家族史：有</li> <li>遗传模式：常染色体显性/隐性遗传</li> <li>致病基因：<i>WNT10A</i></li> </ol>	
7	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位：上下颌第二前磨牙、上颌侧切牙、上颌第一前磨牙及上颌尖牙（高）</li> <li>较常缺失牙位：下颌侧切牙、下颌中切牙、下颌第一前磨牙、上颌第二磨牙（中）</li> <li>余留牙：有时出现侧切牙锥形牙、过小牙，第一磨牙心形牙、牙尖减少、融合根及牛牙症</li> <li>口腔局部或全身症状：偶有多指、毛发稀疏、少汗及高骨量</li> <li>家族史：有</li> <li>遗传模式：常染色体显性遗传</li> <li>致病基因：<i>LRP6</i></li> </ol>	
8	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位：下颌中切牙（高）</li> <li>较常缺失牙位：上、下颌侧切牙、上颌尖牙、下颌第二前磨牙（中）</li> <li>余留牙：有时出现前牙过小牙、磨牙牛牙症</li> <li>口腔局部或全身症状：无</li> <li>家族史：有</li> <li>遗传模式：常染色体显性遗传</li> </ol>	

	7. 致病基因: <i>WNT10B</i>	
10	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位: 下颌中切牙、上下颌侧切牙及上颌第二磨牙(高)</li> <li>较常缺失牙位: 上下颌尖牙、上颌第一前磨牙、上下颌第二前磨牙和下颌第二磨牙(中)</li> <li>余留牙: 有时出现前牙锥形牙</li> <li>口腔局部或全身症状: 无</li> <li>家族史: 有</li> <li>遗传模式: 常染色体隐性遗传</li> <li>致病基因: <i>TSPEAR</i></li> </ol>	
11	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位: 上下颌第二前磨牙、下颌第二磨牙、下颌中切牙及上颌侧切牙(高)</li> <li>较常缺失牙位: 上颌第二磨牙、上颌第一前磨牙、下颌侧切牙、下颌第一磨牙(中)</li> <li>余留牙: 有时出现前牙锥形牙</li> <li>口腔局部或全身症状: 偶有伴发腺瘤性息肉病、结直肠癌或/和其他消化系统癌症</li> <li>家族史: 有</li> <li>遗传模式: 常染色体显性遗传</li> <li>致病基因: <i>AXIN2</i></li> </ol>	
12	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位: 上下颌第二前磨牙、上下颌尖牙、下颌第一前磨牙、下颌侧切牙(高)</li> <li>较常缺失牙位: 上颌侧切牙(中)</li> <li>余留牙: 切牙V型缺损、蕾状切牙, 过小牙, 磨牙长冠牙, 牙本质发育不良</li> <li>口腔局部或全身症状: 有时伴有错颌畸形, 颌骨发育不良</li> <li>家族史: 有</li> <li>遗传模式: 常染色体隐性遗传</li> <li>致病基因: <i>SMOC2</i></li> </ol>	
X1	<ol style="list-style-type: none"> <li>最常缺失牙位: 下颌中切牙、上下颌侧切牙(高)</li> <li>较常缺失牙位: 上颌第一前磨牙、上颌尖牙、上颌第二前磨牙(中)</li> <li>余留牙: 正常</li> <li>口腔局部或全身症状: 无</li> <li>家族史: 有</li> <li>遗传模式: X染色体隐性遗传, 男性多见且缺牙表型重于女性</li> <li>致病基因: <i>EDA</i></li> </ol>	<p><i>EDA</i> (男)</p> <p><i>EDA</i> (女)</p>

## 6 鉴别诊断

### 6.1 牙萌出异常

一些牙萌出异常也表现为口内牙数目减少, 但经全口牙位曲面体层片、CBCT等影像学检查, 可在对应缺牙区域颌骨内看到埋伏牙或阻生牙, 这些牙的形态或正常, 或出现一定畸形, 如牙根缺失等。

### 6.2 后天原因导致的牙列缺损

有明确的致病因素，比如外伤、感染、营养或因正畸减数拔牙等因素导致的牙齿缺失，大多为散在的个别牙缺失，多数无对称性及特定缺牙部位，且无家族史表现。

### 6.3 非综合征型先天缺牙和综合征型先天缺牙的鉴别诊断

非综合征型先天缺牙，一般仅有牙齿的先天缺失，而不伴发明显的两种或两种以上其他器官结构或功能异常。综合征型先天缺牙的牙齿缺失数目往往较多，甚至全口无牙，并且还会伴发皮肤、指（趾）甲、汗腺、唾液腺、毛发等两种或两种以上组织或器官的特征性结构或功能异常（详见附录D中所述）。

### 6.4 选择性先天缺牙与其他类型先天缺牙的鉴别诊断

选择性先天缺牙的典型临床特征为：左右同名牙的对称性缺失；缺失牙位数 $\geq 2$ 个（不包括第三磨牙）；有着各自的特征性牙齿缺失部位；余留牙的形态、结构及排列可能会异常；可能伴随其他的口腔局部或全身症状，有明确的家族史，有些虽无家族史，但有明确的基因检测阳性结果。

其他类型的先天缺牙不具有特征性的缺牙部位及余留牙特征。

## 7 选择性先天缺牙的治疗

### 7.1 适应证

对于先天缺牙不严重、余留牙排列整齐、不影响咀嚼功能的可暂不治疗，根据病情变化和患者需求调整治疗方案。

对于较为严重的先天缺牙，根据缺牙数目、余留牙情况、口腔颌面部及其他部位的畸形程度或病变情况联合多学科开展序列治疗。

### 7.2 治疗原则

以选择性先天缺牙为代表的遗传性疾病具有先天性、终身性特征，其组织结构和器官功能异常等危害会在个体的一生中持续表现出来，因此需要我们在治疗过程联合多学科制定序列治疗计划，在治疗的最佳时期，采用最合适的方法开展综合序列治疗。

#### 1) 以口腔修复为导向的治疗

① 乳牙列/混合牙列早期，以窝沟封闭、牙齿涂氟等预防性措施为主，必要时配合简单正畸治疗、义齿修复等；

② 混合牙列晚期/恒牙列早期，引导个别恒牙萌出，重新分配缺牙间隙；

③ 恒牙列（12~18岁）正畸治疗配合修复治疗改善牙列缺损；

④ 恒牙列（18岁~）可摘修复体和或种植体配合固定或可摘修复体、正畸正颌联合治疗恢复患者咀嚼功能、发音及美观功能。

#### 2) 早期修复

根据患者的配合程度及健康状况，尽早恢复正常的咀嚼、发音功能，恢复正常面部外观，防止骀曲线改变及牙槽嵴的废用性萎缩，为成年后种植修复创造条件，同时也有利于患儿颌面部发育及心理健康发展。修复后随访过程中，可根据面部及牙发育情况及时进行修复体调整。

#### 3) 多学科协作治疗

根据患者缺牙情况、局部和全身表现联合口腔颌面外科、口腔修复科、口腔正畸科、儿童口腔科等相关科室开展相应的治疗内容，若发现患者存在缺牙引起的上颌下颌骨发育不足、其他综合征表现、恶性肿瘤风险、或伴有其他系统器官组织且需要限期处理的病变，应注意优先处理顺序，并根据诊疗过程中的实际情况适当调整，做好定期复查及口腔卫生宣教与管理等工作。

#### 4) 必要时开展遗传咨询和人文关怀

在遵守国家相关法律法规的基础上，必要时帮助患者及其家系成员了解疾病的遗传病因、诊断、治疗、预后等信息，并提供相应的建议及解决方案。同时对患者的人文关怀应贯穿治疗的始与终，当发现患者可能出现因缺牙等畸形导致的心理问题，建议其寻求专业人士开展对应治疗。

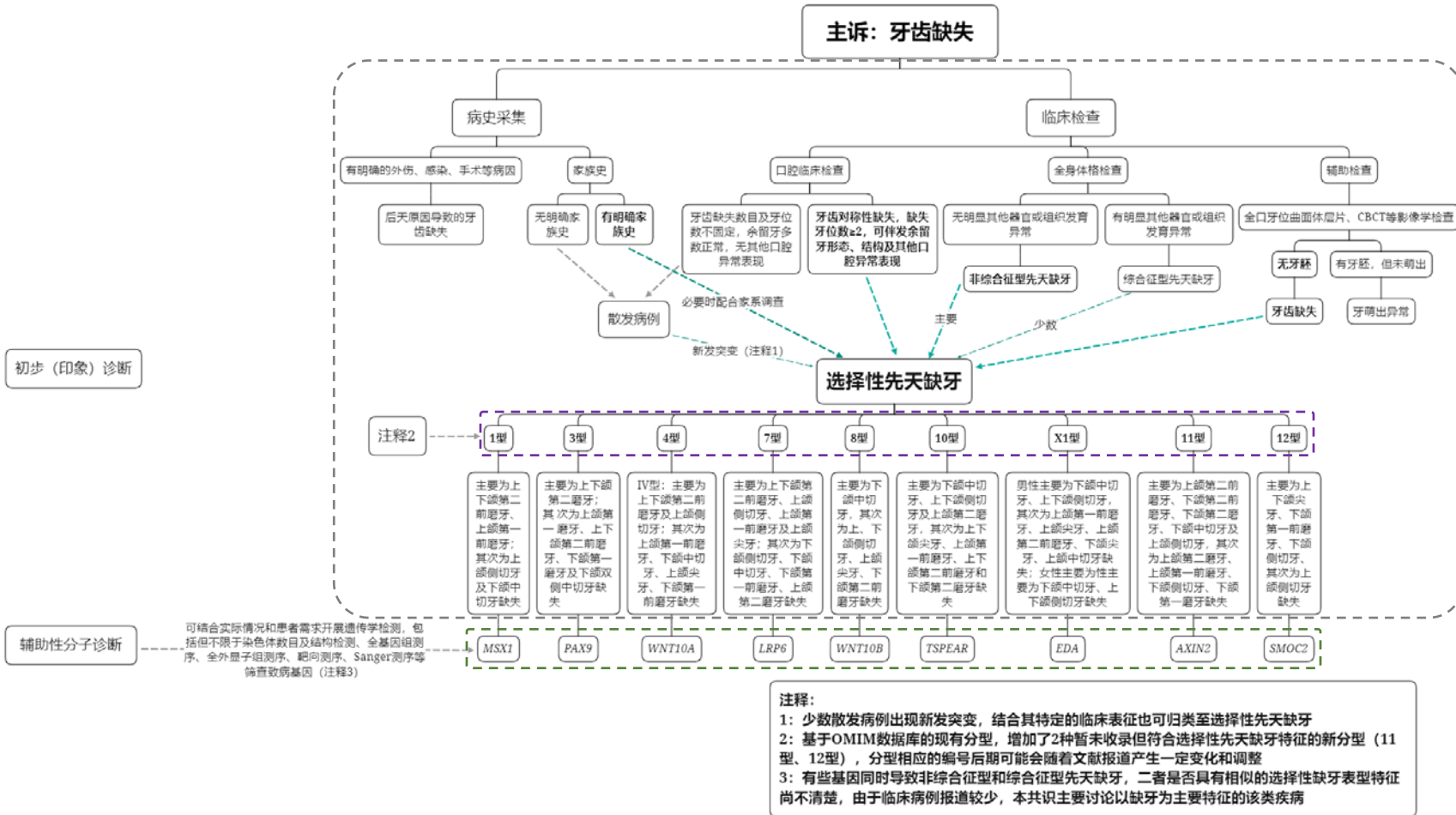
## 8 本共识的局限性与不足

本共识以近几十年来国内外不同类型的选择性先天缺牙相关文献综述、病例报道、家系研究数据总结为依据，但并没有进一步讨论不同地区、不同种族等因素是否会产生不一样的分析结果，这可能导致在面向中国各地区的群体时存在一定的偏差。

本次共识纳入的是有一定临床病例数据支持的选择性先天缺牙。各型选择性先天缺牙的编号后期可能会随着文献报道产生一定变化。OMIM罗列的少数选择性先天缺牙（2型、5型、6型和9型）以及文献报道的其他致病基因（如KDF1等）导致的先天缺牙缺乏足够的临床病例资料，独立的遗传家系研究不足3个，本次专家共识暂未就该部分内容进行总结归纳，后续会根据具体情况，进一步对本共识进行补充和完善。

选择性先天缺牙作为一种遗传性疾病，不同致病基因所导致的牙齿缺失部位及口腔内余留牙特征均有所不同，有些基因同时导致非综合征型和综合征型先天缺牙，这两个类型的先天缺牙是否具有相似的选择性表型特征，由于缺乏足够的临床病例报道，本次共识尚不能回答。

附录 A  
(资料性)  
选择性先天缺牙诊断路径图解



## 附录 B (资料性) 本共识制定的具体方法

### B.1 共识工作组的构成

2021年12月成立共识制定专家组和工作组。工作组由从事口腔遗传病与罕见病诊治工作，特别是熟悉选择性先天缺牙诊治的中青年医师组成，组长由段小红教授担任。专家组由中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专委会常委以上成员和国内熟悉选择性先天缺牙诊治的资深专家组成，首席专家由段小红教授担任。

### B.2 临床问题的收集和遴选

本工作组通过系统查询已发表的先天缺牙、特别是选择性先天缺牙相关病例研究和系统评价文章，结合临床医师等专家共识意向使用人群的访谈，初步拟定了关注的临床问题列表，通过分析、归类、合并，构成了本共识的初稿内容。

### B.3 证据检索、合成与评价

本标准的制定主要依赖于文献来源的先天缺牙临床病例及家系调查患者。通过对大量文献的阅读和文献提炼数据的分析，总结遗传因素导致先天缺牙的特征，最终纳入有效文献198篇，906位患者。

文献来源病例纳入标准：

- 1) 研究对象：符合选择性先天缺牙的临床病例及家系调查研究的患者；
- 2) 干预措施和对比措施：不限定；
- 3) 结局指标：不限定；
- 4) 研究类型：检索选择性先天缺牙的病例报告、临床研究、系统评价等内容。排除标准：排除重复发表的文献。

数据来源：中文数据库：中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库；英文数据库：PubMed、The Cochrane Library、EMBASE；补充检索：百度学术、Google 学术等。检索时间为1986年1月1日-2023年5月1日。

中文检索关键词包括主要搜索词为：第一组：先天缺牙、先天性牙缺失、牙先天缺失、选择性先天缺牙，第二组：基因、突变、诊断、治疗或管理等。第一组和第二组采取“和”的关系；其组内检索词之间采取“或”关系。外文数据库利用 MESH词表进行相关主题检索，列举了以下主题词/关键词及其组合形式：第一组：tooth agenesis; oligodontia; hypodontia; anodontia; missing tooth; tooth loss; absence of tooth; selective tooth agenesis; 第二组：gene; mutation; variants; therapies; treatment; diagnosis; postmortem diagnosis; differentiated diagnosis。第一组和第二组采取“and”的关系；组内检索词之间采取“or”关系。

### B.4 形成专家共识

工作组基于国内外相关文献的统计数据，并参考专家意见及我国患者人群、各地各级医疗机构的实际情况。通过国内多家单位的相关专家审议和修订，最终形成了本次专家共识的主要内容。

### B.5 传播与实施

本次专家共识的征求意见稿经完善和修订，提交专家指导委员会审核，并经中华口腔医学会相关管理部门审批后，形成正式发布版本后向公众发布。本共识正式发布后，相关单位将联合通过以下方式对本共识进行传播和推广：

- a) 在相关学术会议中介绍和解读专家共识；
- b) 在专业学术刊物和相关数据库中发布；
- c) 通过各发起单位的官方宣传平台（如微信公众号等）传播；
- d) 在各级各类继续教育培训中，有计划地向全国范围内的口腔医师宣传和解读。

## B.6 共识的更新

本次专家共识将根据临床实际需要以及国内外出现本领域相关重大研究进展时进行再次更新。

## 附录 C

(资料性)

## 各型选择性先天缺牙证据等级的说明

根据致病基因和缺牙特征的不同，文献报道的选择性先天缺牙包括以下几种类型：

## 1型

MSX1基因突变导致的STHAG1是一种常染色体显性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有33篇，涉及102位患者，其特征性缺牙部位主要为上颌第二前磨牙(88.24%)、下颌第二前磨牙(84.31%)；上颌第一前磨牙(62.75%)、下颌中切牙(40.20%)、上颌侧切牙(37.25%)，平均每位患者缺失9.05颗牙。余留牙未见明显畸形。有少数患者同时存在非综合征型唇腭裂、上唇系带肥大等口腔局部表现。

MSX1基因突变还会导致Witkop综合征、Wolf-Hirschhorn综合征，由于所报道家系或患者过少，故其缺牙特征不在本次统计范围之内。

## 3型

PAX9基因突变导致的STHAG3是一种常染色体显性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有53篇，涉及48个家系267位患者，其特征性缺牙部位主要为下颌第二磨牙(63.48%)、上颌第二磨牙(62.92%)、上颌第一磨牙(49.44%)、上颌第二前磨牙(49.06%)、下颌第二前磨牙(44.38%)、下颌第一磨牙(35.39%)、下颌中切牙(33.71%)，患者平均缺失9颗牙齿。口内余留牙的特征性表现主要为钉状牙、过小牙、锥形牙、错畸形，且多数都发生于切牙(78.36%)。

## 4型

WNT10A基因突变导致的STHAG4是一种常染色体显性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有28篇文献，涉及243位患者，其特征性缺牙部位主要为上颌第二前磨牙(60.7%)、下颌第二前磨牙(60.5%)及上颌侧切牙(54.9%)、上颌第一前磨牙(43.4%)、下颌中切牙(40.5%)、上颌尖牙(31.9%)、下颌第一前磨牙(31.7%)，且以II型先天缺牙为主(74.5%)，患者的平均缺牙数为9颗。

部分WNT10A基因突变导致先天缺牙的病例同时伴发轻度外胚层发育不良的症状，如皮肤干燥、稀疏的毛发、异常的指甲、掌心或脚底多汗、上唇变薄等。WNT10A基因突变也是Schöpf-Schulz-Passarge综合征和牙-甲-皮肤发育不良发生的重要病因，但由于病例过少，这些综合征的缺牙特征不在本次统计范围之内。

## X1型

EDA基因突变导致的STHAGX1是一种X染色体连锁隐性遗传性疾病，男性多见且缺牙表型重于女性。截止到目前相关的家系研究及散在病例报道共有20篇，涉及19个家系、183位患者，其特征性缺牙部位为下颌中切牙(77.00%)、上颌侧切牙(74.80%)、下颌侧切牙(74.00%)。部分患者可先天缺失上颌第一前磨牙(42.60%)、上颌尖牙(41.00%)、上颌第二前磨牙(32.80%)、下颌尖牙(30.90%)及上颌中切牙(30.60%)，通常患者无皮肤、毛发及其他全身异常表现，口腔内余留牙形态正常。男性患者平均缺牙数目约8.9颗，以II型先天缺牙为主；女性平均缺失5.47颗，以I型或II型先天缺牙为主。

此外EDA基因突变也是少汗型外胚层发育不全(hypohidrotic ectodermal dysplasia, HED)发生的重要病因。HED常出现少汗、毛发稀疏、全口无牙等表现，平均缺牙数目可达22颗，口腔余留牙形态异常、锥形牙与过小牙常见。

HED表型特点与STHAGX1的缺牙特征存在显著差异。

## 7型

LRP6基因突变导致的STHAG7是一种常染色体显性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有10篇文献，涉及20个家系36位患者，其特征性缺牙部位主要为下颌第二前磨牙(75%)、上颌第二前磨牙及上颌侧切牙(63.89%)，上颌第一前磨牙(52.78%)、上颌尖牙(50%)、下颌侧切牙(43.06%)、下颌中切牙(40.28%)，患者平均缺失10.39颗牙。除牙齿缺失外，患者余留牙表型差异较大，几乎所有患者均伴有上颌侧切牙锥形牙或过小牙；此外患者还可能伴有第一磨牙心形牙、牙尖变少、融合根以及轻度牛牙症。也有研究报道少数患者伴有多指、毛发稀疏以及外胚层发育不良等全身表现。

## 8型



WNT10B基因突变导致的STHAG8是一种常染色体显性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有2篇文献，涉及3个家系12位患者，其特征性缺牙部位主要为下颌中切牙（58.3%）、上下颌侧切牙（41.2%），余留牙存在前牙过小牙、磨牙牛牙症表现。

#### 10型

TSPEAR基因突变导致的STHAG10是一种常染色体隐性遗传性疾病，相关的家系研究及散在病例报道共有3篇，涉及11个家系、16位患者，其特征性缺牙部位主要为下颌中切牙（87.5%）、右上颌侧切牙（87.5%）、左上颌侧切牙（81.25%）、右上颌第二磨牙（62.5%）、右下颌侧切牙（62.5%）、左上颌第二磨牙（56.25%）、左下颌侧切牙（56.25%）；口内余留牙偶尔出现前牙锥形牙。

#### 11型

目前关于AXIN2突变导致先天缺牙的家系研究及散在病例报道共有15篇，涉及12个家系40位患者，患者表现出的特征性缺牙部位主要为上颌第二磨牙（67.5%）、下颌第二前磨牙（67.5%）、下颌第二磨牙（52.5%）、下颌中切牙（61.25%）、上颌侧切牙（52.5%）、上颌第二磨牙（45%）、上颌第一前磨牙（46.25%），下颌侧切牙（38.75%）、下颌第一磨牙（32.5%），患者平均缺失11颗牙齿。

部分AXIN2基因突变导致先天缺牙的病例同时会伴发结直肠癌、腺瘤性息肉病和/或其他消化系统癌症。

#### 12型

目前关于SMOC2突变导致先天缺牙的家系病例报道共有3篇，涉及3个家系7位患者，所有患者均表现为上下颌第二前磨牙及下颌尖牙的缺失（100%），其次为下颌第一前磨牙、下颌侧切牙（92.86%）、上颌尖牙（57.14%）、上颌侧切牙（42.86%），患者平均缺失13颗牙齿。余留牙X线片显示牙本质发育不良，这是SMOC2相关先天缺牙患者所特有的表型，此外几乎所有患者均有切牙V型缺损、蕾状切牙及牛牙症表型。

## 附录 D

(资料性)

## 常见综合征型先天缺牙的临床表现

1. 少汗型外胚层发育不良 (hypohidrotic ectodermal dysplasia, HED)  
其典型临床表现为: 多数牙缺失甚至全口无牙, 特殊面型, 毛发稀少以及汗腺减少或缺如。其他症状包括: 皮肤干燥萎缩, 眼周色素沉着, 上颌发育不足, 下颌前突等。口内可见多数乳恒牙缺失, 锥形牙, 口腔黏膜干燥, 上下颌牙槽嵴严重萎缩等。遗传特征: 多数为X连锁隐性遗传, 个别为常染色体显性、隐性遗传。
2. 牙-甲-皮肤发育不良综合征 (onycho-odontodermal dysplasia, OODD)  
其典型的临床表现为: 先天缺牙、锥形牙; 指甲萎缩且脆薄、有凹陷; 手掌、脚掌皮肤过度角化、多汗灼热; 皮肤干燥; 舌乳头萎缩、光滑舌; 头发稀疏等。遗传特征: 常染色体隐性遗传。
3. 色素失禁综合征 (incontinentia pigmenti, IP)  
其典型临床表现为: 多见四肢和躯干色素沉着; 眼部异常, 严重时可致失明; 指甲萎缩变薄; 先天缺牙, 余留牙畸形, 呈锥形牙等, 恒牙乳牙均可受累。遗传特征: 大多数患者是X-连锁显性遗传, 少数为散发。
4. Witkop牙-甲综合征 (Witkop tooth-nail syndrome, TNS)  
其典型临床表现为: 多数恒牙先天缺失, 余牙多呈锥形牙, 乳牙也可能受累; 因多数恒牙缺失, 导致垂直高度降低; 指/趾甲发育不良, 有时指/趾甲纵裂是其唯一主要特征。遗传特征: 常染色体显性遗传。
5. 睑缘粘连-外胚叶发育不全 (ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate, AEC)  
其典型临床表现为: 睑缘粘连、鼻泪管闭锁、唇腭裂、上颌骨发育不全; 牙齿缺失; 头发稀疏; 指甲萎缩、凹凸不平、变薄等, 睑缘粘连为其特征性表现。遗传特征: 常染色体显性遗传。
6. Axenfeld-Rieger综合征 (Axenfeld-Rieger syndrome, ARS)  
其典型临床表现为: 眼、耳、脐带、口腔、颅面等发育异常。部分患者可继发青光眼甚至失明; 牙齿发育异常主要表现为先天缺牙和过小牙等。遗传特征: 常染色体显性遗传。
7. Van der Woude综合征 (Van der Woude syndrome, VWS)  
其典型临床表现为: 唇腭裂、先天缺牙、下唇瘻、舌系带过短、硬腭高拱、肢体及心脏发育异常等。遗传特征: 常染色体显性遗传, 也可散在发病。
8. Cornelia de Lange综合征 (Cornelia de Lange syndrome, CdLS)  
其典型临床表现为: 心脏结构和功能不良、颅面部畸形、上肢发育不全、生长迟缓和智力障碍, 患者具有特殊面容, 拱形眉, 两侧眉毛常连在一起, 鼻梁塌, 下颌发育不足甚至小颌畸形, 腭盖高拱, 通常伴随口腔黏膜下腭裂、先天缺牙等。遗传特征: 常染色体显性遗传。
9. Schöpf-Schulz-Passarge综合征 (Schöpf-Schulz-Passarge syndrome, SSPS)  
其典型临床表现为: 掌跖皮肤过度角化、先天缺牙、眼睑多发囊肿、毛发稀疏、指甲发育不良等。遗传特征: 常染色体隐性遗传。
10. Wolf-Hirschhorn综合征 (Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS)  
其典型临床表现为: 延伸至前额的宽鼻梁的特征性面容; 口腔表现主要为唇腭裂、口面裂和牙齿缺失; 生长发育迟缓; 智障; 癫痫; 骨骼及心脏发育异常; 偶发感应性神经耳聋、视神经萎缩、泌尿生殖器异常等表征。遗传特征: 散发病例, OMIM标识为IC (Isolated cases)。
11. 其他  
颅骨外胚叶发育不全 (cranioectodermal dysplasia, CED)、肢端-皮肤-指-泪管-牙综合征 (acrodermato-ungual-lacrimal-tooth syndrome, ADULT) 等综合征除牙齿缺失外, 都伴有不同程度的其他组织或器官的发育异常。

## 参 考 文 献

- [1] Letra A, Chiquet B, Hansen-Kiss E, et al. Nonsyndromic Tooth Agenesis Overview[J]. 1993.
- [2] Mues G, Bonds J, Xiang L, et al. The WNT10A gene in ectodermal dysplasias and selective tooth agenesis[J]. *Am J Med Genet A*. 2014, 164A (10): 2455-2460.
- [3] Ye X, Attaie A B. Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis[J]. *J Pediatr Genet*. 2016, 5(4): 198-208.
- [4] Yu M, Wong S W, Han D, et al. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis[J]. *Oral Dis*. 2019, 25(3): 646-651.
- [5] Adaimy L, Chouery E, Megarbane H, et al. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odonto-onycho-dermal dysplasia[J]. *Am J Hum Genet*. 2007, 81(4): 821-828.
- [6] Poziomczyk C S, Recuero J K, Bringhenti L, et al. Incontinentia pigmenti[J]. *An Bras Dermatol*. 2014, 89(1): 26-36.
- [7] Ruhin B, Martinot V, Lafforgue P, et al. Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review[J]. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001, 38(5): 504-518.
- [8] Fete M, Vanbokhoven H, Clements S E, et al. International Research Symposium on Ankyloblepharon-Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palate (AEC) syndrome[J]. *Am J Med Genet A*. 2009, 149A (9): 1885-1893.
- [9] Memarpour M, Shafiei F. Witkop tooth and nail syndrome: a report of three cases in a family[J]. *Pediatr Dermatol*. 2011, 28(3): 281-285.
- [10] Tumer Z, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of PITX2 and FOXC1 mutations[J]. *Eur J Hum Genet*. 2009, 17(12): 1527-1539.
- [11] Avitan-Hersh E, Indelman M, Bergman R, et al. ADULT syndrome caused by a mutation previously associated with EEC syndrome[J]. *Pediatr Dermatol*. 2010, 27(6): 643-645.
- [12] Ceyhan D, Kirzioglu Z, Calapoglu N S. Mutations in the MSX1 gene in Turkish children with non-syndromic tooth agenesis and other dental anomalies[J]. *Indian J Dent*. 2014, 5(4): 172-182.
- [13] Kimura M, Machida J, Yamaguchi S, et al. Novel nonsense mutation in MSX1 in familial nonsyndromic oligodontia: subcellular localization and role of homeodomain/MH4[J]. *Eur J Oral Sci*. 2014, 122(1): 15-20.
- [14] Lin A E, Traum A Z, Sahai I, et al. Sensenbrenner syndrome (Cranioectodermal dysplasia): clinical and molecular analyses of 39 patients including two new patients[J]. *Am J Med Genet A*. 2013, 161A (11): 2762-2776.
- [15] Qin H, Xu H Z, Xuan K. Clinical and genetic evaluation of a Chinese family with isolated oligodontia[J]. *Arch Oral Biol*. 2013, 58(9): 1180-1186.
- [16] Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, et al. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes[J]. *Am J Med Genet A*. 2011, 155A (7): 1616-1622.
- [17] Mu Y D, Xu Z, Contreras C I, et al. Mutational analysis of AXIN2, MSX1, and PAX9 in two Mexican oligodontia families[J]. *Genet Mol Res*. 2013, 12(4): 4446-4458.
- [18] Zhang X X, Wong S W, Han D, et al. Simultaneous Occurrence of an Autosomal Dominant Inherited MSX1 Mutation and an X-linked Recessive Inherited EDA Mutation in One Chinese Family with Non-syndromic Oligodontia[J]. *Chin J Dent Res*. 2015, 18(4): 229-234.
- [19] De Muynck S, Schollen E, Matthijs G, et al. A novel MSX1 mutation in hypodontia[J]. *Am J Med Genet A*. 2004, 128A (4): 401-403.
- [20] Mostowska A, Biedziak B, Trzeciak W H. A novel c.581C>T transition localized in a highly conserved homeobox sequence of MSX1: is it responsible for oligodontia? [J]. *J Appl Genet*. 2006, 47(2): 159-164.
- [21] Yamaguchi S, Machida J, Kamamoto M, et al. Characterization of novel MSX1 mutations identified in Japanese patients with nonsyndromic tooth agenesis[J]. *PLoS One*. 2014, 9(8): e102944.
- [22] Yang L, Liang J, Yue H, et al. Two novel mutations in MSX1 causing oligodontia[J]. *PLoS One*. 2020, 15(1): e227287.
- [23] Bonczek O, Bielik P, Krejci P, et al. Next generation sequencing reveals a novel nonsense mutation in MSX1 gene related to oligodontia[J]. *PLoS One*. 2018, 13(9): e202989.
- [24] Chishti M S, Muhammad D, Haider M, et al. A novel missense mutation in MSX1 underlies autosomal recessive oligodontia with associated dental anomalies in Pakistani families[J]. *J Hum Genet*. 2006, 51(10): 872-878.
- [25] Ma T, Liu Y, Zhao X, et al. A novel mutation of MSX1 inherited from maternal mosaicism causes a severely

- affected child with nonsyndromic oligodontia[J]. *Ann Hum Genet.* 2020, 84(1): 97-101.
- [26] Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski P P. Novel MSX1 mutation in a family with autosomal-dominant hypodontia of second premolars and third molars[J]. *Arch Oral Biol.* 2012, 57(6): 790-795.
- [27] Vastardis H, Karimbux N, Guthua S W, et al. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis[J]. *Nat Genet.* 1996, 13(4): 417-421.
- [28] Xuan K, Jin F, Liu Y L, et al. Identification of a novel missense mutation of MSX1 gene in Chinese family with autosomal-dominant oligodontia[J]. *Arch Oral Biol.* 2008, 53(8): 773-779.
- [29] Kim J W, Simmer J P, Lin B P, et al. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia[J]. *J Dent Res.* 2006, 85(3): 267-271.
- [30] Pawlowska E, Janik-Papis K, Wisniewska-Jarosinska M, et al. Mutations in the human homeobox MSX1 gene in the congenital lack of permanent teeth[J]. *Tohoku J Exp Med.* 2009, 217(4): 307-312.
- [31] Abid M F, Simpson M A, Petridis C, et al. Non-syndromic severe hypodontia caused by a novel frameshift insertion mutation in the homeobox of the MSX1 gene[J]. *Arch Oral Biol.* 2017, 75: 8-13.
- [32] Adachi J, Aoki Y, Tatematsu T, et al. Novel MSX1 frameshift mutation in a Japanese family with nonsyndromic oligodontia[J]. *Hum Genome Var.* 2021, 8(1): 29.
- [33] Alfawaz S, Plagnol V, Wong F S, et al. A novel frameshift MSX1 mutation in a Saudi family with autosomal dominant premolar and third molar agenesis[J]. *Arch Oral Biol.* 2015, 60(7): 982-988.
- [34] Mitsui S N, Yasue A, Masuda K, et al. Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal the importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development[J]. *Sci Rep.* 2016, 6: 38398.
- [35] Prasad M K, Geoffroy V, Vicaire S, et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement[J]. *J Med Genet.* 2016, 53(2): 98-110.
- [36] Tatematsu T, Kimura M, Nakashima M, et al. An aberrant splice acceptor site due to a novel intronic nucleotide substitution in MSX1 gene is the cause of congenital tooth agenesis in a Japanese family[J]. *PLoS One.* 2015, 10(6): e128227.
- [37] Wong S W, Liu H C, Han D, et al. A novel non-stop mutation in MSX1 causing autosomal dominant non-syndromic oligodontia[J]. *Mutagenesis.* 2014, 29(5): 319-323.
- [38] Xin T, Zhang T, Li Q, et al. A novel mutation of MSX1 in oligodontia inhibits odontogenesis of dental pulp stem cells via the ERK pathway[J]. *Stem Cell Res Ther.* 2018, 9(1): 221.
- [39] Xue J, Gao Q, Huang Y, et al. A novel MSX1 intronic mutation associated with autosomal dominant non-syndromic oligodontia in a large Chinese family pedigree[J]. *Clin Chim Acta.* 2016, 461: 135-140.
- [40] Zheng J, Yu M, Liu H, et al. Novel MSX1 variants identified in families with nonsyndromic oligodontia[J]. *Int J Oral Sci.* 2021, 13(1): 2.
- [41] Zhu Y, Zhang Y, Dong J, et al. MSX1 involved selective tooth agenesis and abnormal labial frenum, pedigree, and retrospective study[J]. *Oral Dis.* 2022.
- [42] Arte S, Parmanen S, Pirinen S, et al. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations[J]. *PLoS One.* 2013, 8(8): e73705.
- [43] Bergendal B, Klar J, Stecksén-Blicks C, et al. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2011, 155(7): 1616-1622.
- [44] Biedziak B, Firlej E, Dąbrowska J, et al. Novel Candidate Genes for Non-Syndromic Tooth Agenesis Identified Using Targeted Next-Generation Sequencing[J]. *Journal of Clinical Medicine.* 2022, 11(20): 6089.
- [45] Boeira Junior B R, Echeverrigaray S. Novel missense mutation in PAX9 gene associated with familial tooth agenesis[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2013, 42(1): 99-105.
- [46] Chu K Y, Wang Y L, Chen J T, et al. PAX9 mutations and genetic synergism in familial tooth agenesis[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2023.
- [47] Das P, Hai M, Elcock C, et al. Novel missense mutations and a 288-bp exonic insertion in PAX9 in families with autosomal dominant hypodontia[J]. *American Journal of Medical Genetics.* 2003, 118A (1): 35-42.
- [48] Das P, Stockton D W, Bauer C, et al. Haploinsufficiency of PAX9 is associated with autosomal dominant hypodontia[J]. *Human Genetics.* 2002, 110(4): 371-376.
- [49] Daw E M, Saliba C, Grech G, et al. A novel PAX9 mutation causing oligodontia[J]. *Archives of oral biology.* 2017, 84: 100-105.
- [50] Frazier-Bowers S A, Scott M R, Cavender A, et al. Mutational Analysis of Families Affected with Molar Oligodontia[J]. *Connective Tissue Research.* 2009, 43(2-3): 296-300.
- [51] Hlouskova A, Bonczek O, Izakovicova-Holla L, et al. Novel PAX9 gene polymorphisms and mutations

- and susceptibility to tooth agenesis in the Czech population[J]. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015, 36(5): 452-457.
- [52] Intarak N, Theerapanon T, Pornraveetus T, et al. Patterns of molar agenesis associated with p.P20L and p.R77Q variants in PAX9[J]. *European Journal of Oral Sciences.* 2022, 130(2).
- [53] Isman E, Nergiz S, Acar H, et al. PAX9 polymorphisms and susceptibility with sporadic tooth agenesis in Turkish populations: a case-control study[J]. *BMC Genomics.* 2013, 14: 733.
- [54] Jia S, Oliver J D, Turner E C, et al. Pax9's Interaction with the Ectodysplasin Signaling Pathway During the Patterning of Dentition[J]. *Frontiers in Physiology.* 2020, 11.
- [55] Jumlongras D, Lin J, Chapra A, et al. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia[J]. *Human Genetics.* 2004, 114(3): 242-249.
- [56] Kapadia H, Frazier-Bowers S, Ogawa T, et al. Molecular characterization of a novel PAX9 missense mutation causing posterior tooth agenesis[J]. *Eur J Hum Genet.* 2006, 14(4): 403-409.
- [57] Klein M L, Nieminen P, Lammi L, et al. Novel Mutation of the Initiation Codon of PAX9 Causes Oligodontia[J]. *Journal of dental research.* 2005, 84(1): 43-47.
- [58] Koskinen S, Keski-Filppula R, Alapulli H, et al. Familial oligodontia and regional odontodysplasia associated with a PAX9 initiation codon mutation[J]. *Clinical Oral Investigations.* 2019, 23(11): 4107-4111.
- [59] Lammi L, Halonen K, Pirinen S, et al. A missense mutation in PAX9 in a family with distinct phenotype of oligodontia[J]. *European journal of human genetics: EJHG.* 2003, 11(11): 866-871.
- [60] Liang J, Qin C, Yue H, et al. A novel initiation codon mutation of PAX9 in a family with oligodontia[J]. *Archives of Oral Biology.* 2016, 61: 144-148.
-