

成纤维细胞生长因子8调控骨发育和稳态的研究进展*

黄宏灿, 魏洁雅, 张德茂, 周学东[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 骨骼正常发育和稳态维持是人体正常行使功能的重要前提,如果出现骨骼发育畸形或者稳态紊乱,如颅缝早闭、腭裂、大骨节病和骨关节炎等,对患者个人的生活,甚至家庭、社会都造成重大影响。成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)在生物体整个生命历程中发挥着许多功能。FGF8的表达异常可能会导致骨骼稳态紊乱和发育畸形。研究表明FGF8在骨骼发育中发挥重要作用,并有可能作为靶标发挥治疗功能。本综述针对FGF8在多种骨骼异常疾病中的作用进行总结,以期今后相关疾病的防治开拓新的视野。

【关键词】 成纤维细胞生长因子8 颅缝早闭 腭裂 骨关节炎 大骨节病

Research Progress of Fibroblast Growth Factor 8's Role in the Regulation of Bone Development and Homeostasis
HUANG Hong-can, WEI Jie-ya, ZHANG De-mao, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, and Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
[△] Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 The proper development and the homeostasis maintenance of bones are important prerequisites for the normal functioning of the human body. Bone developmental deformities or homeostasis disorders, such as Kashin-Beck disease, craniosynostosis, cleft palate and osteoarthritis, severely affect the life of patients, causing significant stress to the family and the society. Fibroblast growth factor 8 (FGF8) plays multiple functions through the course of the life of organisms. Abnormal expression of FGF8 may cause disorders of bone homeostasis and developmental abnormalities of bones. More and more studies have found that FGF8 may play an important role in bone development and may become a potential therapeutic target. Herein, we reviewed the role of FGF8 in a variety of skeletal abnormalities, intending to provide new perspectives for the prevention and treatment of related diseases in the future.

【Key words】 Fibroblast growth factor 8 Craniosynostosis Cleft palate Osteoarthritis Kashin-Beck disease

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)被细胞分泌到胞外后,在发育、组织稳态和代谢中发挥多效作用^[1]。该家族的第一个成员是从垂体中分离,因其能刺激小鼠成纤维细胞NIH/3T3增殖而命名^[2]。人和小鼠的FGFs包括22个配体成员,系统发育分析表明可以将其分为7个亚族,其中成纤维细胞生长因子8(fibroblast growth factor 8, FGF8)属于FGF8亚族^[3]。FGF8最初被鉴定为乳腺癌SC-3细胞系在雄激素诱导下分泌的一种生长因子^[4]。在小鼠中发现FGF8通过翻译后选择性剪切可以形成8种亚型(FGF8a-h),而人类中为4种(FGF8a、FGF8b、FGF8e和FGF8f)^[5]。FGF8通过结合相应的成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)而调控细胞活动^[6]。FGF8在胚胎发育中的重要性已被广泛报道。FGF8敲除的小鼠胚胎会在原肠胚阶段终止发育,且观察到胚胎缺乏中胚层结构^[7]。对胚胎发生的研究发现,FGF8参与调控体节发生、心血管系统、泌尿生殖系统等的形成^[8-10]。近年来,FGF8在骨骼

发育及稳态调节中的重要作用被逐渐报道。本文针对FGF8在多种骨骼异常疾病中的作用进行综述,旨在进一步理解FGF8在骨骼中的生理病理功能,以期未来相关疾病的防治提供新的思路。

1 FGF8与骨发育及稳态

FGF信号通路是脊椎动物骨骼发育的重要调节因子,参与调节肢芽的发育和间充质凝聚的形成,并且在调节软骨形成、成骨以及骨和矿物质稳态方面具有关键作用^[11]。FGF8在骨发育中也十分重要。实验发现FGF8在小鼠骨髓培养物中能抑制破骨细胞生成,但不抑制破骨细胞功能^[12]。有研究通过构建在肢芽中靶向沉默FGF8的小鼠发现,这些小鼠的肢芽发育减小,证明FGF8是肢芽近远端生长所必需的^[13]。通过Cre/loxP技术构建第一鳃弓外胚层中FGF8失活的小鼠病理模型,发现在第一鳃弓发育中FGF8的作用具有双重性:FGF8是近端第一鳃弓中细胞存活的必需信号——FGF8在突变体第一鳃弓的上皮细胞中失活后不久,大部分近端第一鳃弓间充质经历一个短暂的细胞死亡时期而细胞凋亡;另外,FGF8诱

* 国家自然科学基金(No. 81670978, No. 81870754)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

导近端第一鳃弓形态发生相关基因的表达,启动第一鳃弓形态发生,从而影响下颌骨和上颌骨、颅骨侧壁等的发育形成^[14]。

FGF8信号参与成人骨稳态的调控。正常骨骼内FGF8表达少,在炎症或肿瘤的情况下表达较多,由此推测FGF8可能在骨骼稳态调节中发挥了诱导分解代谢的作用^[15]。

2 FGF8与骨关节炎

骨关节炎又叫骨性关节病,是一种会引起疼痛和运动障碍的退行性关节疾病^[16]。其主要临床表现是关节活动时伴随疼痛、晨起关节僵硬但可以通过运动缓解,这也是诊断骨关节炎的主要依据^[17]。遗传、年龄增长、肥胖以及关节损伤、过度使用等都与骨关节炎的发生发展有关^[18]。牙周病的主要致病菌——牙龈卟啉单胞菌也与骨关节炎的早发、病程加快加重密切相关,还可能参与骨和软骨受损等^[19]。据报道,在291种疾病中,髋关节和膝关节骨关节炎被列为全球第11大致残因素^[20]。中国的一项纳入了17 128人的流行病学调查中,8.1%的人患有症状明显的膝关节骨关节炎^[21]。另一项关于中国40岁及以上人群的Meta分析显示,膝关节骨关节炎患病率为20.50%(95%不确定性区间为14.51%~27.23%)^[22]。骨关节炎患病人数众多,其疼痛和致残性给患者和社会都带了巨大的负担。

关于FGF8在骨关节炎中作用的相关报道较少。通过部分半月板切除术诱导新西兰白兔模型中,机械刺激诱导FGF8在滑膜细胞中表达,而软骨细胞不表达或极低水平地表达FGF8;关节内注射FGF8会导致大鼠膝关节破坏,软骨外基质降解;单碘乙酸诱导的大鼠关节炎模型中,抗FGF8抗体能有效缓解软骨外基质的降解;FGF8促进培养的兔软骨细胞胞外基质的降解,并在FGF8存在的情况下,低水平白细胞介素-1 α 促进胞外成分分解的作用增强,而这种作用可能和软骨细胞表达的基质金属蛋白酶-3和前列腺素E2有关^[23]。基质金属蛋白酶-3和前列腺素E2在骨关节炎中促进软骨基质降解,与骨关节炎的发生和发展紧密联系^[24-25]。另外,FGF8还促进培养的小鼠软骨细胞表达明胶酶,而明胶酶可以降解明胶(变性胶原蛋白)^[26]。机械损伤的关节中出现明胶酶的过度释放,可能导致骨关节炎中软骨退化的加剧^[27]。由此推测,FGF8在关节炎中作为促分解因子发挥病理作用,这提示了FGF8可能成为未来治疗骨关节炎的针对性靶标。

3 FGF8与大骨节病

大骨节病(Kashin-Beck disease)又叫矮人病,在中国主要分布在从西南地区到东北地区的类似新月形的狭长

地带,是一种具有地域分布特点的骨关节炎^[28]。据统计截至2018年,中国379个病区县的大骨节病患者为177 018人,高危人群1.034亿人^[29]。大骨节病的常见临床症状类似于骨关节炎,主要特征是身材矮小;与骨关节炎不同的是,手指和足部关节变形等症状在5岁甚至更早的时候就已经开始出现,这可能是由于大骨节病导致生长板软骨坏死,引起骨骺生长板早期出现闭合^[30]。大骨节病的病因尚不清楚,可能与缺硒、T-2毒素、氧化应激及基因等有关^[31]。

与健康儿童相比,患有大骨节病的儿童关节软骨中FGF8染色明显增多^[32];与正常饮食大鼠相比,通过T-2毒素处理和缺硒饮食喂养构建大骨节病的大鼠病理模型的关节软骨中FGF8阳性染色增加,且分布与大骨节病患儿一致;T-2毒素和缺硒喂养能促进软骨表达白细胞介素-1,这也许可以解释大鼠大骨节病模型中胞外基质降解的病理机制^[31]。其他研究也在大骨节病的大鼠病理模型中观察到FGF8的表达增加^[33]。因此,我们推测FGF8与大骨节病的发病和进展有紧密的联系。

4 FGF8与颅缝早闭

在婴儿期和儿童期,颅骨扩张以适应不断增长的大脑,这种扩张生长主要发生在未分化间充质的狭窄接缝处(颅缝)。颅缝早闭指的是发育期间该狭窄接缝处过早融合的一种发育畸形,会继发颅骨形变、颅内压升高、神经功能障碍,影响儿童认知发育^[34]。据国外报道,每2 100~2 500例新生儿中就有1例颅缝早闭患儿^[35-36]。骨缝的融合主要由硬脑膜与颅顶的上覆组织相互作用进行调控;其中之一是硬脑膜提供了许多重要的生长调节因子,FGF介导的信号被认为在该过程中发挥重要作用^[37]。这种复杂的信号级联可能会被大量基因突变破坏,导致颅缝异常发育。FGF信号通路中的各种激活突变,主要是FGFR的杂合突变,是导致颅缝过早融合的多数已知原因。据统计FGFR相关的颅缝过早融合中FGFR2突变导致的就有7种^[38]。这种多样性反映出了FGF信号通路在调节颅骨发育以及颅缝闭合过程中的复杂性和潜力。

FGF8在颅缝融合中受到精细调控。在FGFR1中携带Pro250Arg突变的小鼠中观察到颅缝早闭的现象,同时伴随着核心结合转录因子 α 亚基1型(core-binding transcription factor α subunit type 1, Cbfa1)的表达明显升高,表明Cbfa1可能是FGF/FGFR1信号的下游靶标,而通过FGF8刺激也观察到Cbfa1的诱导表达,与低剂量FGF8(10 ng/mL)相比,高剂量FGF8(200 ng/mL)诱导Cbfa1表达的水平要高得多^[39]。通过构建FGF8单倍体不足的斑马鱼病理模型,研究其骨骼解剖结构,揭示了

FGF8单倍体不足会导致骨骼缺陷(如面部不对称、异常的颅面几何形状、不规则的颅缝融合模式和异位骨形成),这些缺陷与一些人颅面疾病的表现相似,如颅缝早闭、面小畸形^[40]。有研究通过构建*Msx2-Cre;R26^{FGF8b}*小鼠上调颅面部FGF8的表达,发现相比于野生型小鼠,*Msx2-Cre;R26^{FGF8b}*小鼠均表现出冠状缝早闭,其他颅缝如菱形缝虽然没有融合,与野生型小鼠相比出现变窄的现象^[41]。

5 FGF8与腭裂

腭裂因解剖上表现为不同程度的腭软硬组织裂开而命名,是整个口腔颌面部中较为常见的发育畸形之一,会造成患儿口腔功能障碍。腭裂的病因尚不明确,其危险因素为遗传背景、营养因素、药物因素等^[42]。腭裂可以伴随唇裂也可孤立发生,约有50%的先天性腭裂病例是已知遗传综合征的一部分,剩下的一半则是孤立性缺陷,通常称为非综合征性腭裂^[43]。据近期一项基于15 094 978个中国围产期婴儿的Meta分析报告,在中国非综合征的唇腭裂的患病率估计值为0.82‰,其中孤立性腭裂的患病率为0.27‰^[44]。腭裂对患儿的言语、听力、外表和认知产生危害,并对患儿未来发展和家属身心健康造成不利影响。受影响的儿童从出生到成年都需要长期的多学科序列治疗,并且终生的发病率(如癫痫、焦虑症)和死亡率高于未受影响的个体^[45-46]。

在腭的发育中,FGF8信号的精密调控发挥重要作用,如果其传递出现异常时就可能导致腭裂。据报道,来自美国爱荷华州的双侧唇腭裂患者在*FGF8*基因中携带D73H错义突变,结构分析数据表明该突变是一种功能丧失突变,降低了FGF8与其同源FGFR的结合亲和力;这是在人类中发现的第一个失义突变^[47]。随后在低促性腺激素性性腺功能减退(isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH)患者和伴有嗅觉异常的IHH(即Kallmann综合征)患者中分别发现了*FGF8*的两个独特的杂合无义突变(p.R129X和p.R127X),而Kallmann综合征患者的家属中也携带有同样的突变,并伴随腭裂等其他发育异常^[48]。牙齿发育相关基因*Osr2*在发育中的上颌中的表达局限在间充质中,通过靶向*Osr2*诱导*FGF8*在上颌间充质中异位表达会导致致死性的完全性腭裂^[49]。通过激活前腭间充质细胞中FGF8信号异位表达,发现升高的FGF8信号抑制前腭间充质细胞的成骨分化并诱导异位软骨样组织的形成,导致腭骨缺损(上颌骨的腭突完全丧失)^[50]。

6 总结

FGF8参与骨骼发育,当其在发育过程中表达水平受

到影响时都会造成各种骨骼发育问题。FGF8信号传递的微调平衡在骨骼发育中具有重要的影响,无论表达增高、降低或是异位表达,都可能表现出相应的病理结果。目前还不清楚FGF8在这些疾病中具体如何参与调节,有待进一步深入研究,为相应的早期防治和有效治疗提供精准靶标。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ORNITZ D M, ITOH N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, 4(3): 215–266.
- [2] ARMELIN H A. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973, 70(9): 2702–2706.
- [3] ITOH N, ORNITZ D M. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends Genet*, 2004, 20(11): 563–569.
- [4] TANAKA A, MIYAMOTO K, MINAMINO N, *et al.* Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(19): 8928–8932.
- [5] GOETZ R, MOHAMMADI M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(3): 166–180.
- [6] ZHANG X, IBRAHIMI O A, OLSEN S K, *et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*, 2006, 281(23): 15694–15700.
- [7] MEYERS E N, LEWANDOSKI M, MARTIN G R. An FGF8 mutant allelic series generated by Cre- and Flp-mediated recombination. *Nat Genet*, 1998, 18(2): 136–141.
- [8] NAICHE L A, HOLDER N, LEWANDOSKI M. FGF4 and FGF8 comprise the wavefront activity that controls somitogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(10): 4018–4023.
- [9] PARK E J, OGDEN L A, TALBOT A, *et al.* Required, tissue-specific roles for FGF8 in outflow tract formation and remodeling. *Development*, 2006, 133(12): 2419–2433.
- [10] HASEGAWA K, SAGA Y. FGF8-FGFR1 signaling acts as a niche factor for maintaining undifferentiated spermatogonia in the mouse. *Biol Reprod*, 2014, 91(6): 145[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.121012>.
- [11] ORNITZ D M, MARIE P J. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev*, 2015, 29(14): 1463–1486.
- [12] LIN J M, CALLON K E, LIN J S, *et al.* Actions of fibroblast growth factor-8 in bone cells *in vitro*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(1): E142–150.
- [13] LEWANDOSKI M, SUN X, MARTIN G R. FGF8 signalling from the AER is essential for normal limb development. *Nat Genet*, 2000, 26(4): 460–463.
- [14] TRUMPP A, DEPEW M J, RUBENSTEIN J L, *et al.* Cre-mediated gene inactivation demonstrates that FGF8 is required for cell survival and patterning of the first branchial arch. *Genes Dev*, 1999, 13(23): 3136–3148.

- [15] ELLMAN M B, YAN D, AHMADINIA K, *et al.* Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis. *J Cell Biochem*, 2013, 114(4): 735–742.
- [16] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, *et al.* Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376–387.
- [17] ZHANG Z, HUANG C, JIANG Q, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1213[2021-09-15]. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4665>.
- [18] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, *et al.* Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072[2021-9-15]. <https://www.nature.com/articles/nrdp201672>. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- [19] KIM J W, CHUNG M K, LEE J, *et al.* Association of periodontitis with radiographic knee osteoarthritis. *J Periodontol*, 2020, 91(3): 369–376.
- [20] CROSS M, SMITH E, HOY D, *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323–1330.
- [21] TANG X, WANG S, ZHAN S, *et al.* The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in china: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648–653.
- [22] 薛庆云, 王坤正, 裴福兴, 等. 中国40岁以上人群原发性骨关节炎患病状况调查. *中华骨科杂志*, 2015, 12(35): 1206–1212.
- [23] UCHII M, TAMURA T, SUDA T, *et al.* Role of fibroblast growth factor 8 (FGF8) in animal models of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4): R90[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1186/ar2474>.
- [24] WAN J, ZHANG G, LI X, *et al.* Matrix metalloproteinase 3: A promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation. *Front Physiol*, 2021, 12: 663978[2021-09-15]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.663978>.
- [25] HARDY M M, SEIBERT K, MANNING P T, *et al.* Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(7): 1789–1803.
- [26] BURRAGE P S, MIX K S, BRINCKERHOFF C E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*, 2006, 11: 529–543.
- [27] XIE J, WANG C L, YANG W, *et al.* Modulation of MMP-2 and MMP-9 through connected pathways and growth factors is critical for extracellular matrix balance of intra-articular ligaments. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e550–e565[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1002/term.2325>.
- [28] STONE R. Diseases. A medical mystery in middle China. *Science*, 2009, 324(5933): 1378–1381.
- [29] 国家卫生健康委. 2019中国卫生健康统计年鉴. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019, 408.
- [30] GUO X, MA W J, ZHANG F, *et al.* Recent advances in the research of an endemic osteochondropathy in China: Kashin-Beck disease. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11): 1774–1783.
- [31] 王继成, 易智. 大骨节病因与发病机制的研究进展. *中国骨与关节杂志*, 2018, 7(12): 66–70.
- [32] LIU H, FANG Q, WANG M, *et al.* FGF8 and FGFR3 are up-regulated in hypertrophic chondrocytes: Association with chondrocyte death in deep zone of Kashin-Beck disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2): 184–190.
- [33] 史敏, 方倩, 石亚雯, 等. 低硒条件下T-2毒素对大鼠关节软骨及骨髓成纤维细胞生长因子8和成纤维细胞生长因子受体3表达的影响. *中华地方病学杂志*, 2020, 39(2): 79–85.
- [34] KAJDIC N, SPAZZAPAN P, VELNAR T. Craniosynostosis—Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn J of Basic Med Sci*, 2018, 18(2): 110–116.
- [35] BOULET S L, RASMUSSEN S A, HONEIN M A. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(8): 984–991.
- [36] LAJEUNIE E, LE MERRER M, BONAITE-PELLIE C, *et al.* Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet*, 1995, 55(4): 500–504.
- [37] CHIM H, MANJILA S, COHEN A R, *et al.* Molecular signaling in pathogenesis of craniosynostosis: The role of fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta. *Neurosurg Focus*, 2011, 31(2): E7[2021-09-15]. <https://doi.org/10.3171/2011.5.FOCUS1197>.
- [38] SU N, JIN M, CHEN L. Role of FGF/FGFR signaling in skeletal development and homeostasis: Learning from mouse models. *Bone Res*, 2014, 2: 14003[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1038/boneres.2014.3>.
- [39] ZHOU Y X, XU X, CHEN L, *et al.* A Pro250Arg substitution in mouse FGFR1 causes increased expression of Cbfa1 and premature fusion of calvarial sutures. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(13): 2001–2008.
- [40] ALBERTSON R C, YELICK P C. Fgf8 haploinsufficiency results in distinct craniofacial defects in adult zebrafish. *Dev Biol*, 2007, 306(2): 505–515.
- [41] SCHMIDT L, TAIYAB A, MELVIN V S, *et al.* Increased FGF8 signaling promotes chondrogenic rather than osteogenic development in the embryonic skull. *Dis Model Mech*, 2018, 11(6): dmm031526[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1242/dmm.031526>.
- [42] MOSSEY P A, LITTLE J, MUNGER R G, *et al.* Cleft lip and palate. *Lancet*, 2009, 374(9703): 1773–1785.
- [43] BURG M L, CHAI Y, YAO C A, *et al.* Epidemiology, etiology, and treatment of isolated cleft palate. *Front Physiol*, 2016, 7: 67[2021-09-15]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00067>.
- [44] FAN D, WU S, LIU L, *et al.* Prevalence of non-syndromic orofacial clefts: based on 15, 094, 978 Chinese perinatal infants. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13981–13990.
- [45] 石冰, 傅豫川, 尹宁北, 等. 唇腭裂序列治疗与关键技术的应用. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(1): 8–17.
- [46] BERG E, HAALAND O A, FERAGEN K B, *et al.* Health status among adults born with an oral cleft in Norway. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(11): 1063–1070.
- [47] RILEY B M, MANSILLA M A, MA J, *et al.* Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(11): 4512–4517.
- [48] TRARBACH E B, ABREU A P, SILVEIRA L F, *et al.* Nonsense mutations in FGF8 gene causing different degrees of human gonadotropin-releasing deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3491–3496.
- [49] WU W, GU S, SUN C, *et al.* Altered FGF signaling pathways impair cell proliferation and elevation of palate shelves. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136951[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136951>.
- [50] XU J, HUANG Z, WANG W, *et al.* FGF8 signaling alters the osteogenic cell fate in the hard palate. *J Dent Res*, 2018, 97(5): 589–596.

(2021-09-29收稿, 2021-10-18修回)

编辑 汤洁