

# LN-5 在调控结合上皮附着机制中的效应述解

付文豪<sup>1</sup> 何虹<sup>2\*</sup> 孙铭婕<sup>2</sup> 段胜仲<sup>2\*</sup> 黄文旺<sup>2</sup> 许静怡<sup>2</sup>

1 湖州师范学院医学院护理学院口腔医学系

2 浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江大学癌症研究院

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8518

**[摘要]** 结合上皮(junctional epithelial, JE)角蛋白-19呈强阳性, 缺乏K6和K16, 与口腔上皮不同。本文综述JE附着机制中层粘连蛋白的作用和内外基质的组成。JE通过内外侧基质附着于牙面和牙龈结缔组织上。内侧基质由透明致密的板块组成, 在化学和结构上与外侧基质不同。内侧基质缺乏IV型胶原和LN-1, 只含有层粘连蛋白-5(laminin-5, LN-5), 这种分子是JE基板中的一种大分子糖蛋白, 能诱导半桥粒形成并促进细胞粘附, 促进上皮细胞的附着与增殖。本文介绍了LN体系及其分子链结构, 并阐述LN-5在JE基质中的生物学等功能及作用机制, 述解了LN-5在JE基质中的生物学等功能。

**[关键词]** 结合上皮; 内外侧基板; 层粘连蛋白-5; 上皮附着; 基底膜; 半桥粒; 整合素; 牙种植体  
**中图分类号:** R456+.4 **文献标识码:** A

## Laminin-5 (LN-5) effects in the regulation of junctional epithelial adherence mechanisms described

Wenhao Fu<sup>1</sup> Hong He<sup>2\*</sup> Mingjie Sun<sup>2</sup> Shengzhong Duan<sup>2\*</sup> Wenwang Huang<sup>2</sup> Jingyi Xu<sup>2</sup>

1 Department of Dentistry, College of Medicine & Nursing, Huzhou University

2 The Affiliated Stomatological Hospital of Zhejiang University; School of Medicine School of Stomatology, Zhejiang University; Zhejiang Provincial Clinical Medical Research Center for Oral Diseases; The Key Laboratory of Oral Biomedical Research in Zhejiang Province; The Research Institute of Cancer

**[Abstract]** The expression of junctional epithelium (JE) is strongly positive for keratin-19 while lacks K6 and K16, different from the oral epithelium. This paper reviews the role of laminin in the mechanism of JE attachment and the composition of the inner and outer matrices. JE attaches to the tooth surface and gingival connective tissue via the inner and outer matrices. The inner matrix consists of transparent dense plates chemically and structurally distincting from the outer matrix. The medial matrix lacks type IV collagen and LN-1 while containing only laminin-5 (LN-5), a molecule that is a macromolecular glycoprotein in the JE basal plate that induces hemibridges formation and promotes cell adhesion, facilitating epithelial cell attachment and proliferation. The mechanistic actions of LN in JE are described with biological molecular structure and functions of LN-5 in the JE matrix.

**[Key words]** Junctional epithelial; Medial-lateral substrate; Laminin-5; Epithelial attachment; Basement membrane; Hemidesmosomes; Integrins; Dental implants

学者们对JE的印象普遍为附着在牙颈部硬组织的上皮, 是一种不同于口腔上皮的特殊结构, 而对于JE的结构特点及其内蛋白种类和作用等缺乏关注。往期学者大量研究了口腔上皮中包括LN-5在内的15种异三聚体等的作用机制, 而往往忽略了JE的附着机制。故本文搜集层粘连蛋白与JE链接的相关资料, 从中总结出JE特殊的相关附着机制。

### 1 JE的特殊构造以及结构的剖析

#### 1.1 JE组成和形成过程

JE位于牙周下层软结缔组织和矿化结缔组织(即牙龈结缔组织、牙周韧带、牙槽骨和牙骨质根)之间<sup>[1]</sup>。牙萌齐后, JE紧贴牙骨质, 其冠部构成龈沟底部。JE源自牙釉质上皮, 成釉细胞在完成釉质基质构建后, 遗留一层薄膜即初代釉质角质层。随后, 成釉细胞退缩, 釉质上皮缩减为薄层扁平细胞, 覆盖釉质全表, 仍附于初代角质层。牙尖接近口腔黏膜时, 缩减的釉质上

皮与口腔上皮相遇并融合。<sup>[2]</sup>

JE为一种独特上皮组织，紧密连接牙硬组织、基底膜及周围结缔组织。它通过半桥粒与基板(Internal basal lamina, IBL)牢固附牙面，形成牙周与口腔间的关键屏障。IBL，由上皮衍生，似基板，一侧紧贴牙硬组织，另一侧连动态更新的JE，共同维护口腔健康稳态。<sup>[3-5]</sup>

Sara Yajima-Himuro, Masamitsu Oshima<sup>[6]</sup>等学者通过生物工程牙胚移植，表达绿色荧光蛋白的上皮成分至牙槽骨。移植后，生物工程牙釉上皮与口腔上皮融合成JE，且JE在140天内持续显绿色荧光，未遭口腔上皮取代。研究证实JE源自牙本质上皮，且具长期维持性。Keisuke Tanaka, Junichi Tanaka<sup>[7]</sup>团队使用了四色系追踪法，对构成JE的单个干细胞进行了详细研究，研究结果显示，服用他莫昔芬(tamoxifen) 168天后，由不同细胞颜色衍生的单色区域取代了JE细胞，研究人员认为JE是由多个细胞群组成的，这些细胞群由多个干细胞提供。

JE细胞中还存在大量溶酶体。溶酶体中的酶参与消灭细菌。高尔基场很大，粗面内质网的贮液器很丰富，多聚核糖体也很多<sup>[1]</sup>。在健康状态下，JE结合上皮(JE)附着在牙齿上，封闭身体内部，抵御口腔微生物，X Yuan, J Chen<sup>[8]</sup>等通过系谱追踪和DNA脉冲追逐分析，确定了JE的一个解剖位置同时支持快速和慢速循环的Wnt反应干细胞，这些干细胞有助于组织的自我更新。

### 1.2 JE与口腔上皮的區別

JE在组织形态学和蛋白表达方面明显区别于口腔龈上皮和沟内上皮。沟内上皮或口腔龈上皮为复层鳞状上皮，表面角化(口腔龈上皮)或无角化(沟内上皮)，有钉突，通过半桥粒和基底膜与下方结缔组织相连；而JE则由数层细胞组成，无角化，无钉突，通过半桥粒(hemidesmosomes, HD)和基底膜与下方结缔组织相连，通过半桥粒与内基板附着于牙根表面<sup>[9]</sup>。Hatakeyama等<sup>[10]</sup>发现口腔龈上皮和沟内上皮中E-钙黏蛋白呈阳性表达，而在JE中则很少发现。Kinumatsu等<sup>[11]</sup>证实JE中LN-5的含量是口腔上皮的12倍。Uitto等<sup>[12]</sup>发现基质溶解因子(matrilysin, 又称为基质金属蛋白酶-7, matrix metalloproteinase-7)仅在JE呈阳性表达，而在沟内上皮和口腔龈上皮中均不表达<sup>[13]</sup>。Changseok Oh<sup>[14]</sup>等发现JE可能是多形核白细胞(PMN)通过上皮通道向龈沟底部迁移的器官，类似于其他器官如肠道或呼吸道中上皮衬里的迁移过程

Qian Jiang, Youcheng Yu<sup>[15]</sup>研究比较了人类白齿及前白齿龈上JE、口腔龈上皮(Oral gingival epithelium, OGE)、龈沟上皮(sulcal epithelium, SE)的形态差异，发现JE细胞形态独特，培养时间长。角蛋白表达显示JE低分化、高再生。共培养中，JE细胞形成基底膜样结构，表明其为特殊分层上皮，具备低分化高再生特性。

### 1.3 何为JE的内外侧基板

JE通过内侧基板和外侧基板分别与牙面和牙龈的结缔组织附着。电镜下，JE的细胞较口腔上皮细胞大，细胞间隙也较大，桥粒数目较少，细胞之间的联系较松弛。外侧基板与牙龈结缔

组织的附着于身体其他部位的上皮与结缔组织附着结构一样。内侧基板由毗连牙釉质的致密板(lamina dense)和有半桥粒附着的透明板(lamina lucida)组成。该处的内侧基板形态与外侧基板相似，但化学成分与结构不同，因为内侧基板是在不接触结缔组织的条件下合成的，缺少基底膜的某些成分，如缺乏IV型胶原。有机质呈带状从牙面伸入致密板。JE也以同样的方式附着于根面牙骨质。

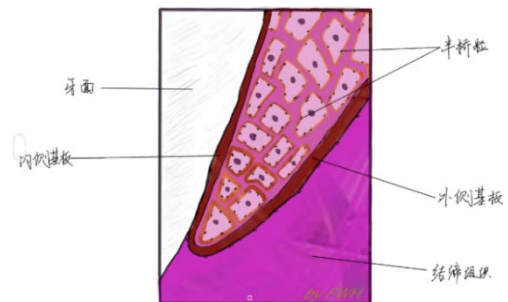


图1 JE手绘图(通过sketchbook软件自主绘画)

### 1.4 生物学宽度(biological width, BW)与JE的关系

BW是指龈沟底与牙槽嵴顶之间约2mm的恒定距离，它包括JE(约0.97mm)及JE根方和牙槽嵴顶之间的纤维结缔组织(约1.07mm)。它起到天然密封的作用，保护牙齿免受感染和疾病的侵害<sup>[16]</sup>。1991年，Berglundh等人提出种植体BW，它是从种植体周围粘膜的顶端到种植体骨结合部位的一个相对恒定的距离，大约为3-4毫米，由上皮层(包括龈沟上皮和JE)以及上皮层根面和种植体骨结合部位之间的纤维结缔组织层组成。Zheng Zheng等<sup>[17]</sup>研究发现，种植体周围BW指的是从种植体周围粘膜顶部到第一个接触点或邻近骨的稳定顶部之间的距离，由沟状上皮、JE和纤维结缔组织组成。生物宽度的形成对细菌起到了屏障作用，同时也影响了种植体周围软组织和硬组织的重塑。

### 1.5 从种植体窥见内侧板与牙面连接方式，层粘连蛋白初端倪

早些时候，Steflik, D. E., McKinney<sup>[18]</sup>等人研究种植牙愈合时，发现半球体-基底层附着复合体与所报道的天然牙中的连接复合体一致。这些结构的存在为结缔组织-牙体硬组织界面存在粘膜周围或生物密封提供了切实的生物学证据。而上皮细胞附着于种植体表面的方式和上皮细胞附着于牙体表面相似，覆盖JE的是无角化的龈沟上皮<sup>[19]</sup>。上皮细胞通过基底膜和半桥粒与钛表面结合，这些结构富含LN-5和IV型胶原，LN-5在半桥粒的聚集中发挥着重要的作用<sup>[20]</sup>。Tamura 团队<sup>[21]</sup>在其实验中，采用了可溶性LN-5作为种植体的涂层材料，结果显示这一创新策略在极短时间内(24小时内)即促使牙龈上皮细胞牢固地附着于涂有LN-5的钛种植体表面。相较之下，未接受LN-5涂层处理的钛种植体则未能有效吸引并固定牙龈上皮细胞。基于上述实验成果，他们提出假设：可溶性LN-5作为种植体涂层，能够显著促进牙龈上皮细胞在种植体表面的生物附着过程，进而有助于构建稳固的生物封闭层，这对于提高种植体的生物相容性和长期稳定性

具有重要意义。但是最近Fabiana Aellos团队<sup>[22]</sup>发现结缔组织的成熟度从未达到在牙齿周围观察到的水平,半桥粒的表达水平也明显降低,但定量分析显示,随着时间的推移,种植体周围环境中的巨噬细胞密度有所降低,这表明结合上皮JE的屏障功能有所改善。

半桥粒是复杂的大分子结构,它在细胞外基质和上皮细胞之间形成桥梁。S E Baker 1, S B Hopkinson<sup>[23]</sup>发现CM6抗体能识别大鼠LN-5的150 kDa  $\alpha$ 链,并与完整的LN-5球状结构域结合并抑制半桥粒的形成, LN-5  $\alpha$ 链的G结构域对半桥粒的组装和保持结构完整性起着关键作用。

Atsuta, I., Yamaza, T.<sup>[24]</sup>等人通过免疫电子显微镜详细研究LN-5沿种植体周围口腔黏膜PIE或PIE内定位的研究。研究表明, LN-5表达的减少与PIE中内部基板、外部基板和HD的部分缺乏有关,并且认为LN-5仅通过含有LN-5的内部基板和HD在钛-PIE界面的顶端部分与钛的附着有关<sup>[24]</sup>。M Hormia, C Sahlberg<sup>[25]</sup>等通过原位杂交实验发现, JE细胞表达了LN-5的LAMC2基因。该研究表明, 上皮-牙齿界面中上皮细胞会分泌含有LN-5的基底膜粘附,这在已知的层粘连蛋白同工型中是独特的。

## 2 JE层粘连蛋白的结构和功能原理

### 2.1 层粘连蛋白的构造——异源三聚体

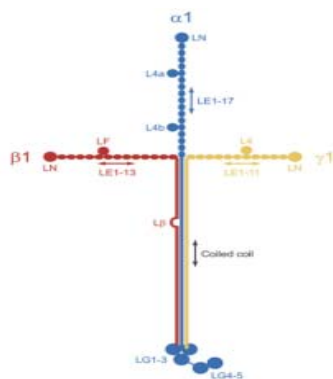


图2 laminin-111异源三聚体示意图

十字状层粘连蛋白分子的三个短臂对应三条链的n端区域,而长臂则是三条链的 $\alpha$ -螺旋盘绕。<sup>[26]</sup>

层粘连蛋白是一种异源三聚体蛋白质,构成上包含单一的 $\alpha$ 链、 $\beta$ 链及 $\gamma$ 链。哺乳动物的遗传物质编码了五种 $\alpha$ 链亚型、四种 $\beta$ 链亚型和三种 $\gamma$ 链亚型;尽管存在60种潜在的三聚体组合,但仅15种已被生物化学手段所验证。最初,从小鼠肿瘤基质中分离纯化的层粘连蛋白为 $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$ 组合,现今被称为层粘连蛋白-111,其分子量约为900kDa。层粘连蛋白-111的三条构成链通过一条延展的 $\alpha$ 螺旋线圈紧密相连。特别地, $\beta 1$ 与 $\gamma 1$ 链的线圈延伸至C末端,而 $\alpha 1$ 链的线圈后则是五个层粘连蛋白G样(LG)结构域。这些链间的连接部分依赖于二硫键,其中三个键位于线圈起始处,第四个键则连接 $\beta 1$ 与 $\gamma 1$ 链的C末端。此外,所有三条链在盘绕线圈之前的N端区域展现出相似的结构特征:均含有一个球形的层粘连蛋白N端(LN)结构域,随后是串联重复的层粘

蛋白型表皮生长因子样(LE)结构域序列;在这些LE结构域中,还可能插入有一个或两个球形的层粘连蛋白IV型(L4和LF)结构域。至于其他类型的层粘连蛋白,它们的结构与层粘连蛋白-111相似,但某些特定链(如 $\alpha 3A$ 、 $\alpha 4$ 和 $\gamma 2$ )可能缺乏LN结构域以及部分或全部的LE重复序列。<sup>[26]</sup>

层粘连蛋白至今为止已经知道有15个异三聚体,其中曾被命名为kalinin、epiligrin、nicein的LN-5,作为上皮基底膜的主要组成蛋白,对上皮细胞与基底膜之间的稳定结合起着重要作用,与其他已知的细胞外基质相比, LN-5具有更强的促进细胞粘附、迁移以及扩散的能力<sup>[27]</sup>。

### 2.2 LN-5的重要功能

Oksanen, J., & Hormia, M<sup>[28]</sup>通过共培养和种间重组的实验,研究表明基底膜的形成需要上皮细胞和间充质细胞之间的复杂合作。在没有结缔组织影响的情况下,上皮细胞分泌的细胞外基质完全由LN-5组成。LN-5具有由 $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ 链组成的异源三聚体结构,是上皮粘附复合体的关键蛋白,除其他功能外,还能牢固地将口腔粘膜与下层基质连接起来<sup>[29]</sup>。LN-5作为多功能蛋白,其细胞活动性和粘附性的双重作用源自其多变的分子结构。这种结构的调整由组织型纤溶酶原活化因子及纤溶酶精细调控。未酶切的LN-5( $\alpha 3$ 链相对分子质量约 $1.90 \times 10^5$ )促进细胞活动,但不促进半粒体聚集。经纤溶酶切割 $\alpha 3$ 链至约 $1.60 \times 10^5$ 后, LN-5基质转而促进半粒体聚集,抑制细胞活动。此酶切调控机制对伤口愈合与组织改建至关重要<sup>[27, 30-31]</sup>。

Kinumatsu等证实JE中LN-5的含量是口腔上皮的12倍<sup>[11]</sup>。LN-5支持角质形成细胞的迁移,是口腔伤口愈合过程中角质形成细胞迁移的基础<sup>[32]</sup>。层蛋白-5比胶原IV或VII等其他基底膜成分更早被检测到<sup>[33-34]</sup>,并在迁移的角质形成细胞之前作为基底可见。A Vallée, M G Faga<sup>[35]</sup>等用X射线光电子能谱与原子力显微镜分析层粘连蛋白在陶瓷表面的吸附,发现层粘蛋白功能化陶瓷较未处理样品显著提升细胞活化。研究表明,层粘连蛋白与氧化铝-氧化锆复合材料在牙科领域具有应用潜力。体外实验显示, LN-5能积极促进上皮细胞迁移。<sup>[36]</sup>

### 2.3 层粘连蛋白在JE与口腔上皮中的差异

Oksanen<sup>[28]</sup>等研究了啮齿类动物的口腔牙龈上皮以及JE,发现基底膜的不同结构与其相邻的组织组成有关。在牙龈上皮的基底膜中有LN-5、LN-6、LN-7、LN-10、LN-11的表达,在JE-结缔组织界面的基底膜中缺少LN-7和LN-11。但是在JE-牙界面的IBL中只有LN-5的表达。他们推论IBL并不是基底膜,而是没有网络结构的简单的细胞外基质。Hormia等也发现整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 和LN-5确切地存在于JE面对牙体的细胞层(tooth-facing, TF)和IBL中,但是IV型胶原纤维、LN-1和LN-10、VII型胶原纤维以及基底膜的基底膜蛋白多糖在IBL无表达, IBL的组成可能反映了JE持续的更新迁移的过程。LN-5作为IBL的主要组成来调节JE细胞的粘附和迁移<sup>[37-39]</sup>。

### 2.4 层粘连蛋白和整合素参与JE细胞的粘附和迁移

整合素是一类细胞表面异二聚体,作为其他细胞配体或细

胞外基质蛋白的粘附受体。它们由14个不同 $\alpha$ -亚基的异二聚体组合组成,每个都有不同的 $\beta$ -亚基。许多配体,包括胶原蛋白、层粘连蛋白和纤维连接蛋白,是细胞外基质蛋白,但有些配体,如细胞间粘附分子和血管细胞粘附分子,是细胞表面蛋白。整合素的跨膜跨越和结合功能不仅有助于调节细胞粘附,还有助于调节细胞的扩散、迁移和形状变化。层粘连蛋白是基底膜蛋白家族的一员。它由三个单元组成,a链,b链和g链。层粘连蛋白促进粘附、扩散、迁移、分化和生长,这些功能是由整合素型细胞表面受体介导的<sup>[40]</sup>。

B P Nguyen等<sup>[41]</sup>LN-5沉积促使细胞粘附和信号传导由胶原依赖转为LN-5依赖。LN-5与 $\alpha 6 \beta 4$ 结合激活PI3K信号,增强细胞粘附和扩散,此过程不受RhoGTPase调控。相反,胶原上 $\alpha 2 \beta 1$ 的粘附受Rho调控,可被Rho抑制剂抑制。LN-5沉积与 $\alpha 6 \beta 4$ 结合促进PI3K信号,包括PIP2/PIP3生成、PI3K活性的增加以及下游靶蛋白c-Jun NH(2)-terminal的磷酸化。

据认为,半桥粒由层粘连蛋白-5和整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 组成,因此层粘连蛋白-5和整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 都可能参与细胞迁移<sup>[42]</sup>。免疫荧光染色法、免疫荧光染色法和原位杂交法<sup>[43]</sup>以及免疫荧光法均证实LN-5与整合素在人口腔、小鼠及大鼠口腔组织均有表达。但它们在交界上皮DAT细胞、龈沟上皮及口腔龈上皮基底细胞中的表达水平尚未进行比较研究,这些区域蛋白含量有限。

T Masaoka I, S Hashimoto<sup>[44]</sup>研究使用免疫荧光染色检测了再生龈上皮中层粘蛋白1、层粘蛋白 $\gamma 2$ 、整合素 $\beta 4$ 和整合素 $\alpha 3$ 的表达情况,结果表明,结缔组织中的LN-5可能参与上皮细胞的迁移,并且层粘连蛋白5可能与IBL中的 $\alpha 6 \beta 4$ 整合素和 $\alpha 3 \beta 1$ 整合素结合,从而引起在再生交界上皮上面面向牙齿的细胞粘附和迁移。

### 3 总结与展望

作为界于牙周下层软结缔组织与矿化结缔组织之间的独特上皮组织,结合上皮通过半桥粒结构和IBL牢固地粘附于牙体表面,构成牙周结缔组织与口腔环境之间的保护屏障。它附着于牙冠或牙根,其冠端构成龈沟底,在组织形态学和蛋白表达方面明显区别于口腔龈上皮和沟内上皮,具有溶酶体,参与消灭细菌。JE通过内侧基板和外侧基板分别与牙面和牙龈的结缔组织附着,内侧基板化学成分与结构不同于外侧基板。研究发现,JE与种植体之间也存在附着装置,上皮细胞通过基底膜和半桥粒与种植体表面结合,LN-5在这一过程中发挥重要作用,有助于提高种植体的生物相容性和长期稳定性。LN-5作为上皮基底膜的主要组成蛋白,对上皮细胞与基底膜之间的稳定结合起着重要作用,并具有促进细胞粘附、迁移和扩散的能力。LN-5在JE中含量丰富,支持角质形成细胞的迁移,并参与口腔伤口愈合过程。JE与口腔上皮在层粘连蛋白的表达上存在差异,JE-牙界面的IBL中主要表达LN-5。整合素是一类细胞表面异二聚体,作为细胞外基质蛋白的粘附受体,与层粘连蛋白共同参与细胞粘附、迁移等过程。在口腔组织中,LN-5和整合素均有表达,但它们在细胞类型中的表达水平尚需进一步研究。

### 【基金项目】

(1)浙江省教育厅一般科研项目(专业学位研究生培养模式改革专项)浙江大学科研项目资助(XY2022050)AProject Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang University; (2)浙江大学医学院附属口腔医院内探索课题5022270; (3)浙江省科技厅分析测试公益性项目LGC22H140001; (4)浙江大学双一流《新时代思想政治教育创新计划》2021年本科生(2-2050205-21-005); (5)浙江大学医学院教育改革课题yxyb20172030。

### 【参考文献】

- [1] Bosshardt, D. D., & Lang, N. P. (2005). The junctional epithelium: from health to disease. *Journal of dental research*, 84(1), 9-20.
- [2] Shimono, M., Ishikawa, T., Enokiya, Y., Muramatsu, T., Matsuzaka, K., Inoue, T., Abiko, Y., Yamaza, T., Kido, M. A., Tanaka, T., & Hashimoto, S. (2003). Biological characteristics of the junctional epithelium. *Journal of electron microscopy*, 52(6), 627-639.
- [3] Fujii, N., Kusakari, H., & Maeda, T. (1998). A histological study on tissue responses to titanium implantation in rat maxilla: the process of epithelial regeneration and bone reaction. *Journal of periodontology*, 69(4), 485-495.
- [4] Atsuta, I., Yamaza, T., Yoshinari, M., Mino, S., Goto, T., Kido, M. A., Terada, Y., & Tanaka, T. (2005). Changes in the distribution of laminin-5 during peri-implant epithelium formation after immediate titanium implantation in rats. *Biomaterials*, 26(14), 1751-1760.
- [5] Mackenzie, I. C., & Tonetti, M. S. (1995). Formation of normal gingival epithelial phenotypes around osseointegrated oral implants in humans. *Journal of periodontology*, 66(11), 933-943.
- [6] Yajima-Himuro, S., Oshima, M., Yamamoto, G. et al. The junctional epithelium originates from the odontogenic epithelium of an erupted tooth. *Sci Rep* 4, 4867 (2014).
- [7] Tanaka, K., Tanaka, J., Aizawa, R. et al. Structure of junctional epithelium is maintained by cell populations supplied from multiple stem cells. *Sci Rep* 11, 18860 (2021).
- [8] Yuan, X., Chen, J., Grauer, J. A., Xu, Q., Van Brunt, L. A., & Helms, J. A. (2021). The Junctional Epithelium Is Maintained by a Stem Cell Population. *Journal of dental research*, 100(2), 209-216.
- [9] Stern I. B. (1981). Current concepts of the dentogingival junction: the epithelial and connective tissue attachments to the tooth. *Journal of periodontology*, 52(9), 465-476.
- [10] Hatakeyama, S., Yaegashi, T., Oikawa, Y., Fujiwara, H., Mikami, T., Takeda, Y., & Satoh, M. (2006). Expression pattern of adhesion molecules in junctional epithelium differs from that in other gingival epithelia. *Journal of periodontal research*, 41(4), 322-328.

- [11] Kinumatsu, T., Hashimoto, S., Muramatsu, T., Sasaki, H., Jung, H. S., Yamada, S., & Shimono, M. (2009). Involvement of laminin and integrins in adhesion and migration of junctional epithelium cells. *Journal of periodontal research*, 44(1), 13–20.
- [12] Uitto, V. J., Salonen, J. I., Firth, J. D., Jousimies-Somer, H., & Saarialho-Kere, U. (2002). Matrilysin (matrix metalloproteinase-7) expression in human junctional epithelium. *Journal of dental research*, 81(4), 241–246.
- [13] 李树波, 李德懿 & 葛锡锐. 人结合上皮细胞体外培养与冻存方法的改良[J]. *上海口腔医学*, 2007(03): 263–267.
- [14] Oh, C., Kim, H. J., & Kim, H. M. (2022). Transepithelial channels for leukocytes in the junctional epithelium. *Journal of periodontal research*, 57(5), 1093–1100.
- [15] Jiang, Q., Yu, Y., Ruan, H., Luo, Y., & Guo, X. (2014). Morphological and functional characteristics of human gingival junctional epithelium. *BMC oral health*, 14, 30.
- [16] Mulla, S. A., Patil, A., Mali, S., Jain, A., Sharma, D., Jaiswal, H. C., Saoji, H. A., Jakhar, A., Talekar, S., & Singh, S. (2023). Exploring the Biological Width in Dentistry: A Comprehensive Narrative Review. *Cureus*, 15(7), e42080.
- [17] Zheng, Z., Ao, X., Xie, P., Jiang, F., & Chen, W. (2021). The biological width around implant. *Journal of prosthodontic research*, 65(1), 11–18.
- [18] Steflik, D. E., McKinney, R. V., Jr, & Koth, D. L. (1988). Epithelial attachment to ceramic dental implants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 523, 4–18.
- [19] 陈东晖, 黄海云 & 丁一. 层粘连蛋白-5 结构及功能的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2007(03), 181–184.
- [20] Kivelä-Rajamäki, M. J., Teronen, O. P., Maisi, P., Husa, V., Tervahartiala, T. I., Pirilä, E. M., Salo, T. A., Mellanen, L., & Sorsa, T. A. (2003). Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clinical oral implants research*, 14(2), 158–165.
- [21] Tamura, R. N., Oda, D., Quaranta, V., Plopper, G., Lambert, R., Glaser, S., & Jones, J. C. (1997). Coating of titanium alloy with soluble laminin-5 promotes cell attachment and hemidesmosome assembly in gingival epithelial cells: potential application to dental implants. *Journal of periodontal research*, 32(3), 287–294.
- [22] Aellos, F., Grauer, J. A., Harder, K. G., Dworan, J. S., Fabbri, G., Cuevas, P. L., Yuan, X., Liu, B., Brunski, J. B., & Helms, J. A. (2024). Dynamic analyses of a soft tissue-implant interface: Biological responses to immediate versus delayed dental implants. *Journal of clinical periodontology*, 51(7), 806–817.
- [23] Baker, S. E., Hopkinson, S. B., Fitchmun, M., Andreason, G. L., Frasier, F., Plopper, G., Quaranta, V., & Jones, J. C. (1996). Laminin-5 and hemidesmosomes: role of the alpha 3 chain subunit in hemidesmosome stability and assembly. *Journal of cell science*, 109(Pt10), 2509–2520.
- [24] Atsuta, I., Yamaza, T., Yoshinari, M., Goto, T., Kido, M. A., Kagiya, T., Mino, S., Shimono, M., & Tanaka, T. (2005). Ultrastructural localization of laminin-5 (gamma2 chain) in the rat peri-implant oral mucosa around a titanium-dental implant by immunoelectron microscopy. *Biomaterials*, 26(32), 6280–6287.
- [25] Hormia, M., Sahlberg, C., Thesleff, I., & Airene, T. (1998). The epithelium-tooth interface—a basal lamina rich in laminin-5 and lacking other known laminin isoforms. *Journal of dental research*, 77(7), 1479–1485.
- [26] Hohenester, E. (2019). Structural biology of laminins. *Essays in biochemistry*, 63(3), 285–295.
- [27] Mizushima, H., Koshikawa, N., Moriyama, K., Takamura, H., Nagashima, Y., Hirahara, F., & Miyazaki, K. (1998). Wide distribution of laminin-5 gamma 2 chain in basement membranes of various human tissues. *Hormone research*, 50 Suppl2, 7–14.
- [28] Oksanen, J., & Hormia, M. (2002). An organotypic in vitro model that mimics the dento-epithelial junction. *Journal of periodontology*, 73(1), 86–93.
- [29] Driemel, O., Dahse, R., Hakim, S. G., Tsioutsias, T., Pistner, H., Reichert, T. E., & Kosmehl, H. (2007). Laminin-5 immunocytochemistry: a new tool for identifying dysplastic cells in oral brush biopsies. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 18(6), 348–355.
- [30] Goldfinger, L. E., Stack, M. S., & Jones, J. C. (1998). Processing of laminin-5 and its functional consequences: role of plasmin and tissue-type plasminogen activator. *The Journal of cell biology*, 141(1), 255–265.
- [31] Hormia, M., Owaribe, K., & Virtanen, I. (2001). The dento-epithelial junction: cell adhesion by type I hemidesmosomes in the absence of a true basal lamina. *Journal of periodontology*, 72(6), 788–797.
- [32] Haas, M., Berndt, A., Hyckel, P., Stiller, K. J., & Kosmehl, H. (2000). Laminin-5 bei Erkrankungen der Mundhöhle [Laminin-5 in diseases of the oral cavity]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: MKG*, 4(1), 25–29.
- [33] Dabelsteen, E., Grøn, B., Mandel, U., & Mackenzie, I. (1998). Altered expression of epithelial cell surface glycoconjugates and intermediate filaments at the margins of mucosal wounds. *The Journal of investigative dermatology*, 111(4), 592–597.
- [34] Kainulainen, T., Hakkinen, L., Hamidi, S., Larjava, K., Kallioinen, M., Peltonen, J., Salo, T., Larjava, H., & Oikarinen, A. (1998). Laminin-5 expression is independent of the injury and the microenvironment during reepithelialization of wounds. *The*



journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society,46(3),353-360.

[35]Vallée,A.,Faga, M. G., Mussano, F., Catalano, F., Tolosano, E., Carossa,S.,Altruda, F., & Martra, G. (2014). Alumina-zirconia composites functionalized with laminin-1 and laminin-5 for dentistry:effect of protein adsorption on cellular response. Colloids and surfaces.B, Biointerfaces,114,284-293.

[36]Zhang, K., & Kramer, R. H. (1996). Laminin 5 deposition promotes keratinocyte motility.Experimental cell research, 227(2),309-322.

[37]Gürses,N.,Thorup,A.K.,Reibel,J.,Carter,W.G.,&Holmstrup, P.(1999).Expression of VLA-integrins and their related basement membrane ligands in gingiva from patients of various periodontitis categories.Journal of clinical periodontology, 26(4),217-224.

[38]Goldfinger,L.E.,Stack,M.S.,& Jones,J.C.(1998).Processing of laminin-5 and its functional consequences: role of plasmin and tissue-type plasminogen activator.The Journal of cell biology,141(1),255-265.

[39] Kivelä-Rajamäki, M. J., Teronen, O. P., Maisi, P., Husa, V.,Tervahartia,T.I.,Pirilä,E.M., Salo, T. A., Mellanen, L., & Sorsa, T.A.(2003).Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2 (MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. Clinical oral implants research,14(2),158-165.

[40]Shimono, M., Ishikawa, T., Enokiya, Y., Muramatsu, T., Matsuzaka, K., Inoue, T., Abiko, Y., Yamaza, T., Kido, M. A., Tanaka, T., & Hashimoto, S.(2003). Biological characteristics of the junctional epithelium.Journal of electron microscopy,52(6), 627-639.

[41]Nguyen,B.P.,Gil,S. G., & Carter, W. G. (2000). Deposition of laminin 5 by keratinocytes regulates integrin adhesion and signaling.The Journal of biological chemistry,275(41), 31896-31907.

[42]Engvall,E.,&Wewer,U.M.(1996).Domains of laminin.Journal of cellular biochemistry,61(4),493-501.

[43]Joksonen,J.,Sorokin, L. M., Virtanen, & Hormia, M. (2001). The junctional epithelium around murine teeth differs from gingival epithelium in its basement membrane composition. Journal of dental research,80(12),2093-2097.

[44]Masaoka,T., Hashimoto, S., Kinumatsu, T., Muramatsu, T., Jung, H. S., Yamada, S., & Shimono, M. (2009). Immunolocalization of laminin and integrin in regenerating junctional epithelium of mice after gingivectomy.Journal of periodontal research,44(4),489-495.

### 所有作者声明无利益冲突

#### 作者简介:

付文豪(2003--),男,汉族,浙江衢州人,口腔医学本科生,研究方向: 口腔医学。搜集分析学习文献,撰写初稿和制图。

孙铭婕(1998--),女,汉族,山东日照人,硕士研究生,住院医师,研究方向: 口腔医学。核对文献,拓展排查。

黄文旺(1999--),男,汉族,浙江温州人,硕士研究生,住院医师,研究方向: 口腔医学。核对内容,整理文献。

许静怡(1997--),女,汉族,海南海口人,研究方向: 口腔医学。校样制图协助和英文表述。

#### 通讯作者:

何虹(1970--),女,汉族,浙江杭州人,主任医师,医学博士,研究生导师。澳大利亚悉尼大学生命科学院病原微生物系访问学者,美国宾夕法尼亚尼亚大学牙学院和英国伦敦大学学院医用生物材料研究所高级访问学者。浙江省151人才第二层次。研究方向: 口腔医学。

段胜仲(1972--),男,汉族,湖北恩施人,临床医学学士,生物化学硕士,密西根大学药理学博士与生理学系和内科学系博士后。上海交通大学特聘教授、博士研究生导师,国家杰青基金获得者,长江学者特聘教授。研究方向: 微生物免疫与系统或代谢疾病。