

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.10.011

· 综述 ·

肌成纤维细胞在正畸牙移动中的作用

潘续萌, 刘奕

中国医科大学附属口腔医院奉天门诊, 辽宁省口腔疾病重点实验室, 辽宁省口腔疾病转化医学研究中心, 辽宁沈阳(110013)

【摘要】 肌成纤维细胞是一种具有收缩功能的成纤维细胞,在正常组织中,肌成纤维细胞作为一种收缩细胞,能够调节正常器官的功能。组织损伤后,肌成纤维细胞在介导损伤修复中起到至关重要的作用,但与此同时,在组织纤维化期间,肌成纤维细胞也可以在旺盛的细胞外基质形成中起异常作用。本文回顾相关文献,对肌成纤维细胞及其在正畸牙移动中的作用进行深入探讨。文献复习结果表明,机械应力和化学刺激可显著促进前体细胞向肌成纤维细胞分化,TGF- β 、Rho、Hippo 3个信号转导通路在分化过程中起重要调控作用。正畸牙移动是一个复杂的牙周组织改建过程,其中,牙周膜与牙龈是重要的牙周软组织。体内研究表明,张力侧牙周膜中存在大量分化的肌成纤维细胞,肌成纤维细胞参与正畸牙移动中牙周膜的改建,并且与正畸牙移动密切相关。

【关键词】 正畸牙移动; 牙周组织; 肌成纤维细胞; 分化; TGF- β 信号通路; Rho 信号通路; Hippo 信号通路



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【中图分类号】 R783.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)10-0667-06

【引用著录格式】 潘续萌,刘奕.肌成纤维细胞在正畸牙移动中的作用[J].口腔疾病防治,2019,27(10):667-672.

The role of myofibroblasts in orthodontic tooth movement PAN Xumeng, LIU Yi. Fengtian Dental Clinic, Stomatological Hospital, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Liaoning province oral disease transformation medical research center, Shenyang 110013, China

Corresponding author: LIU Yi, Email: liuyi256@126.com, Tel: 86-24-31973999

【Abstract】 Myofibroblasts are fibroblasts with contractile function. As a contractile cell, myofibroblasts can regulate the function of normal organs in normal tissues. After tissue injury, myofibroblasts play an important role in mediating injury repair, but at the same time, myofibroblasts can also play an abnormal role in the formation of extracellular matrix during tissue fibrosis. This article reviews the relevant literature and discusses the role of myofibroblasts in orthodontic tooth movement. The literature review shows that mechanical stress and chemical stimulation can significantly promote the differentiation of precursor cells into myofibroblasts. TGF- β , Rho and Hippo signal transduction pathways play an important regulatory role in the differentiation process. Orthodontic tooth movement is a complex process of periodontal tissue remodeling, in which the periodontal ligament and gingiva are important periodontal soft tissues. In vivo studies have shown a large number of differentiated myofibroblasts in the tension-side periodontal ligament. Myofibroblasts participate in the remodeling of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement and thus are closely related to orthodontic tooth movement.

【Key words】 orthodontic tooth movement; periodontium; myofibroblast; differentiation; TGF- β signaling pathway; Rho signaling pathway; Hippo signaling pathway

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(10): 667-672.

【收稿日期】 2018-07-07; **【修回日期】** 2019-04-10

【基金项目】 辽宁省高校联合培养研究生项目(115-3110617005)

【作者简介】 潘续萌,医师,硕士,Email: pxm82920524@sina.com

【通信作者】 刘奕,主任医师,博士,Email: liuyi256@126.com Tel: 86-24-31973999

肌成纤维细胞,因其兼有平滑肌细胞和成纤维细胞的特性而得名,是一种具有收缩功能的成纤维细胞。肌成纤维细胞存在于多种组织中,可由多种细胞分化而来,在正常组织与损伤组织中起着不同的作用。本文围绕肌成纤维细胞的相关研究及其在正畸牙移动中的作用作一综述。

1 肌成纤维细胞的概述

1.1 肌成纤维细胞的特征

肌成纤维细胞呈星形或纺锤形,细胞核常扭曲,可见多个折叠,呈锯齿状,核仁明显,染色质呈颗粒状散在分布,细胞内含大量微丝、微管,大多分布在细胞外周部^[1]。免疫表型为 α -平滑肌蛋白和纤维连结蛋白ED-A片段阳性。电子显微镜下,先后观察到细胞骨架微丝和肌动蛋白微丝,细胞通过外周肌丝与周围细胞或细胞外基质间相连。聚合的肌动蛋白丝构成肌动蛋白应力纤维,这些肌动蛋白应力纤维与平滑肌细胞内的相似,并且这些细胞还具有典型的成纤维细胞功能,如胞浆内可见丰富的粗面内质网,因此,用“肌”成纤维细胞形象地描述这些细胞^[2]。

1.2 肌成纤维细胞的来源

体内多种细胞都具有分化或去分化成为肌成纤维细胞的潜能,如肝星状细胞、内皮细胞、上皮细胞、间充质细胞^[3-4]、成纤维细胞等,均能通过不同的诱导方式分化为肌成纤维细胞^[5];平滑肌细胞可以通过去分化成为肌成纤维细胞^[6]。其中,成纤维细胞是它的主要来源细胞。

成纤维细胞分化成为肌成纤维细胞需要经历两个阶段:第一阶段,成纤维细胞在机械应力的作用下分化为原始肌成纤维细胞,此时,细胞内形成细胞质肌动蛋白应力纤维,并以纤维连接黏着斑复合体的形式结束此阶段;第二阶段,转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、ED-A 纤连蛋白和机械应力共同诱导原始肌成纤维细胞转化为已分化的肌成纤维细胞^[7]。肌成纤维细胞一般存在于瘢痕组织、纤维化增生组织、上皮肿瘤间质和肉芽组织中。

1.3 肌成纤维细胞的功能

肌成纤维细胞具有强大的合成细胞外基质的能力。在正常组织中,肌成纤维细胞作为一种收缩细胞,能够调节正常器官的功能。组织损伤后,肌成纤维细胞在介导损伤修复中起到至关重要的作用,但与此同时,在组织纤维化期间,肌成纤维

细胞也可以在旺盛的细胞外基质形成中起异常作用^[2]。强健的肌动蛋白应力纤维网是肌成纤维细胞的一个重要的形态学特征,这将为调控跨越细胞膜的细胞外基质提供重要基础^[8]。

2 机械应力与化学性刺激促进多种细胞向肌成纤维细胞分化

机械应力与化学性刺激是影响多种细胞向肌成纤维细胞分化的两个重要因素。机械力,包括牵张力、压应力、液体静压力、流体剪切力等,它们对于体内的生理及病理活动起到重要调节作用。机体内细胞受到力学刺激后,力学转导将物理信号转化为化学信号,细胞外基质结构和细胞形态发生改变,进而影响细胞的增殖、分化、迁移、分泌、凋亡等生理活动。

力学刺激可促进前体细胞向肌成纤维细胞分化,主要的力学感应途径为:细胞外基质蛋白、整联蛋白和细胞膜力学敏感离子通道。TGF- β 1是最主要的、也是目前研究最广泛的肌成纤维细胞向分化的化学调控因子,可诱导骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[9]、成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。

孟耀等^[10]采用5 μ g/L的TGF- β 1诱导人牙周膜成纤维细胞后,通过细胞免疫化学染色,检测到 α -平滑肌肌动蛋白的表达,说明成功诱导出肌成纤维细胞,但诱导出的肌成纤维细胞状态仅在72 h内保持稳定。随后,该课题组进一步研究发现牙周膜肌成纤维细胞间可能通过纤连蛋白相连接^[11]。研究表明,TGF- β 1与机械张/压应力对人牙周膜细胞向肌成纤维细胞的分化具有协同作用,并且,这种协同作用有力值和时间依赖性^[12]。Fang等^[13]指出,尼古丁能抑制人牙龈成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,这也许是吸烟者伤口愈合缓慢的原因。

3 肌成纤维细胞来源的相关细胞信号转导通路

3.1 TGF- β 信号转导通路

TGF- β 与细胞膜上的TGF- β I、II型受体相互作用,能激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Wnt、Smad、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine -threonine kinase, AKT)等多条信号通路,通过在通路间的交互作用调控TGF- β 相关基因的表达^[14]。其中,以Smad为信号转导分

子的通路称 Smad 通路。TGF- β 同时结合 2 个 I 型受体和 2 个 II 型受体,形成异四聚体,II 型受体被激活,其激酶活性将 I 型受体磷酸化并活化;I 型受体将 Smad2 和 Smad3 磷酸化,磷酸化的 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 形成三聚体入核,与 Smad 结合元件结合,从而调节基因的表达,这是经典的 TGF- β /Smad 信号通路。

伤口愈合期间,脐带间充质干细胞来源外泌体(umbilical cord-derived mesenchymal stem cells-derived exosome, uMSCs-Exos)的 miRNAs 通过阻断 TGF- β /Smad2 信号通路抑制肌成纤维细胞的分化,该研究结果提示,uMSCs-Exos 可以在预防疤痕形成方面发挥作用^[15]。

在 TGF- β 通路中,Smad7 属于抑制型 Smad,通过阻止 Smad2 和 Smad3 的磷酸化抑制 TGF- β 信号转导。miR-877-3p 能通过靶向 Smad7 抑制肺源 MSCs 向肌成纤维细胞分化^[16]。

TGF- β 还可通过非经典通路进行细胞信号转导。TGF- β I 型受体还能激活 Rho 家族的 GTP 酶(Rho GTPases)以及它们的效应激酶——Rho 螺旋卷曲激酶(Rho coiled-coiled kinase 1, ROCK1),导致肌动蛋白细胞骨架聚合,而独立于 Smad 信号^[17]。TGF- β 1 是最主要的肌成纤维细胞向分化的调控因子,并且,TGF- β 信号转导通路是肌成纤维细胞向分化的经典通路^[18-20],机械力能够调控细胞外基质释放 TGF- β ,TGF- β 的释放量与力的大小有关^[21]。

3.2 Rho 信号转导通路

Rho GTPases 属于 Ras 超家族,是真核细胞内重要的细胞信号转导分子,包括 Rho、Rnd、Rac、Cdc42 等,它犹如“分子开关”,在 GTP 结合的活化状态与 GDP 结合的非活化状态间互相转换,进而调控细胞信号转导通路。Rho GTPases 参与细胞骨架的重排,并能调节肌动蛋白应力纤维^[22]和细胞骨架黏附系统^[23]。周期性张应力通过上调 GTP-Rho、ROCK、磷酸化丝切蛋白(cofilin, CFL)的表达以及下调 Rho-GDIa 的表达促进人牙周膜细胞的细胞骨架重排^[24]。

Rho 信号转导通路参与细胞周期的调控^[25]。ROCK 作为 Rho 的下游靶效应信号分子,当 Rho 与 GTP 结合后被激活,与 Rho 构成的 Rho/ROCK 信号转导通路能够介导细胞迁移、应力纤维形成。多种细胞因子可激活 Rho/ROCK 信号通路。通过 TGF- β 活化的 Rho/ROCK 信号通路可决定 MSCs 的

分化方向,当 RhoA/ROCK 信号转导通路开放时,MSCs 分化为肌成纤维细胞;该通路关闭后,分化为内皮细胞。

RhoA 的活化能够促进细胞外基质复合体的形成^[26]。整合蛋白受到力学刺激后,生物力学信号激活 Rho/MRTF-A 信号通路,诱导肌成纤维细胞形成^[27]。心肌素相关转录因子-A(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A)是一种肌动蛋白交互蛋白,负责协助血清反应因子(serum response factor, SRF)发挥作用^[28]。

Sandbo 等^[2]研究表明,Rho/Actin/MRTF-A/SRF 信号通路轴是一个至关重要的促纤维化信号通路的集合,它能促进肌成纤维细胞的分化和组织纤维化。与此同时,Rho 信号转导通路还参与介导正畸牙移动过程中的牙周组织改建^[29]。

Barcia 等^[30]回顾相关文献,提出乙醇的摄入可能通过 Rho/ROCK 信号通路影响正畸牙移动的猜想,但仍需进一步验证。关于机械力通过 Rho/ROCK 信号转导通路诱导牙周膜细胞多向分化及骨改建的研究还有很多^[31-32]。但机械力是否通过 Rho 信号转导通路调节牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)的肌成纤维细胞向分化,目前还未见相关报道。

3.3 Hippo 信号转导通路

Hippo 信号通路高度保守,包括 Yes 相关蛋白(Yes associated protein, YAP)/携带 PDZ 结合基序的转录辅助激活物(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)、哺乳动物 sterile 20 样激酶 1/2(mammalian sterile 20-like kinase1/2, MST1/2)及其支架蛋白 1(Salvador 1, SAV 1)、大肿瘤抑制因子 1/2(large tumor suppressor1/2, LATS1/2)及其调节蛋白 MOB1、TEA 结构域 1-4(TEA domain1-4, TEAD1-4)^[33]。该通路先后在果蝇和哺乳动物体内被发现,调控细胞的增殖、凋亡、器官大小、组织的动态平衡以及肿瘤的发生^[34-36]。

20 世纪 90 年代,通过基因镶嵌筛选的方法,在果蝇体内发现了该通路的第一个基因——肿瘤抑制因子 Wts^[37],Wts 基因的突变将导致组织过度增生。随后,又相继发现了 Sav 基因、Hpo 肿瘤抑制基因、Mats 基因和 Yki 基因。其中,Yki 是 Hippo 通路的主要效应因子。YAP 是 Yki 在哺乳动物中与之相对应的基因,位于染色体 11q22 上,是 Hippo 信号通路的关键下游效应分子,能与多种蛋白质相互作用,参与多条细胞转导通路的调控。YAP 在细

胞内的位置决定了它的转录辅助活性,当位于细胞核内时,与转录激活因子共同启动基因的转录;而进入胞浆后则丧失辅助功能。YAP的表达对于组织器官的大小具有正调控作用,YAP1在肌成纤维细胞分化中起重要调控作用^[38]。

McNeill等^[39]研究表明,肾元形成过程中,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶LATS1/2抑制YAP/TAZ活性,能诱导肾元祖细胞的自我更新与分化,而敲除LATS1/2基因后,使肾元祖细胞全部向肌成纤维细胞转化。

Huelter-Hassler等^[40]指出,施加正畸张应力的初期,可促进牙周膜细胞的增殖,而后期则增殖能力下降,其中,YAP可能与人牙周膜细胞的增殖有关,细胞外信号调节激酶ERK1/2和YAP在正畸牙移动中可作为生物力学应答分子。以上研究提示,Hippo信号通路中的YAP通路可能参与介导机械力作用下牙周膜细胞的增殖。同时,施力后期细胞增殖能力的下降是否与其分化有关,YAP信号转导通路是否参与它的肌成纤维细胞分化,这些问题都有待进一步的研究。

4 肌成纤维细胞参与正畸牙移动中的牙周组织改建

正畸牙移动是一个复杂的牙周组织改建过程。矫治过程中,牙周膜内大量的胶原纤维传导并调节牙齿所受应力;矫治完成后,牙周膜的重建至少需要3~4个月,甚至更长的时间。最佳正畸力与牙周膜所维持的总的液体静压力直接相关,并且,只有在牙周膜的大多数体积都受到有效压力时,才能发生正畸牙移动^[41]。

牙周膜作为一种致密结缔组织,是牙根与牙槽骨间的重要纽带,它的作用贯穿于整个正畸治疗的始终^[42]。矫治结束后,由于牙周膜及牙槽骨改建仍未恢复稳定、咬合平衡和肌动力平衡均未建立、牙龈的改建比牙周膜和牙槽骨需要更长的时间,因此需要戴用保持器,将牙齿维持在最终的理想位置。

4.1 肌成纤维细胞参与牙周膜的改建

近年来,有学者发现,在犬^[43]及大鼠^[44]移动牙的张力侧牙周膜中存在大量分化的肌成纤维细胞,提示牙周膜细胞还有向肌成纤维细胞分化的潜力^[45-46],并且指出,肌成纤维细胞在正畸牙移动中起着至关重要的作用。Xu等^[12]采用四点弯曲细胞力学加载系统和外源性TGF- β 1刺激体外培养

的牙周膜细胞,结果表明,TGF- β 1与张/压应力协同促进牙周膜细胞向肌成纤维细胞分化,并且,张/压应力越大, α -平滑肌蛋白和腱生蛋白-C的表达水平越高。

随后的体内实验研究结果指出,正畸力下,上调的Wnt-3 α 和TGF- β 1信号在促进肌成纤维细胞向分化中起重要作用,再采用Wnt-3 α 和TGF- β 1分别刺激牙周膜细胞的体外验证发现:二者均促进牙周膜细胞的肌成纤维细胞向分化^[47]。

以上一系列研究表明,在机械应力与TGF- β 1刺激下,牙周膜细胞能够向肌成纤维细胞分化。

为进一步阐明正畸牙移动中牙周膜内纤维与血管组织的改建,Kimura等^[48]发现,表皮生长因子抑制牙周膜来源的内皮祖细胞样细胞向肌成纤维细胞分化。牙周膜内的牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)是维持牙周组织内稳态的关键因素,在牙周膜的自我更新和塑建中起到不可或缺的作用。随着研究的不断深入,脂多糖刺激能够诱导PDLSCs向肌成纤维细胞分化^[49]。

4.2 肌成纤维细胞参与牙龈的修复

TGF- β 1诱导牙龈成纤维细胞内的 α -平滑肌蛋白表达提高,并且, α -平滑肌蛋白的表达有年龄依赖性,年龄越大,牙龈的愈合修复所需时间更长^[50],这一结论能够解释成年患者戴用保持器时间更长的原因。肌成纤维细胞与牙龈的相关研究多集中在遗传性牙龈纤维瘤病方面^[51],而对于在正畸牙移动及矫治后保持中的作用及机制研究则鲜少报道。

5 小结

综上所述,肌成纤维细胞是一种多来源、多功能的细胞,在正常组织与损伤组织中均起重要作用,并且与正畸牙移动密切相关,在牙周膜、牙龈等牙周组织改建中具有重要意义。

参考文献

- [1] 于天水,凌跃,官大威.肌成纤维细胞的研究进展及其法医学应用[J].法医学杂志,2013,29(2):140-143.
- [2] Sandbo N, Smolyaninova LV, Orlov SN, et al. Control of myofibroblast differentiation and function by cytoskeletal signaling[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(13): 1698-1708.
- [3] 贾双双,李伟阳,刘欣,等.转化生长因子- β 1通过产生活性氧诱导骨髓间充质干细胞分化为肌成纤维细胞[J].北京大学学报(医学版),2015,47(5):737-742.
- [4] Kim W, Barron DA, Martin RS, et al. RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation

- [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(46): 16389-16394.
- [5] Kramann R, Schneider RK. The identification of fibrosis-driving myofibroblast precursors reveals new therapeutic avenues in myelofibrosis[J]. *Blood*, 2018, 131(19): 2111-2119.
- [6] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6): 1807-1816.
- [7] Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication[J]. *Matrix Biology*, 2018, 68(69): 81-93.
- [8] Toh BH, Yildiz A, Sotelo J, et al. Distribution of actin and myosin in muscle and non-muscle cells[J]. *Cell Tissue Res*, 1979, 199(1): 117-126.
- [9] 刘广龙, 刘忠龙, 张志愿, 等. 外源性 TGF- β 1 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向肌成纤维细胞分化的实验研究[J]. *口腔医学*, 2014, 34(1): 1-4.
- [10] 孟耀, 刘曼, 白丁. 牙周膜肌成纤维细胞的体外培养及其标志物的表达时效[J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(3): 285-289.
- [11] 孟耀, 刘曼, 白丁. 牙周膜肌成纤维细胞功能特点的体外研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(2): 130-134.
- [12] Xu H, Bai D, Ruest LB, et al. Expression analysis of α -smooth muscle actin and tenascin-C in the periodontal ligament under orthodontic loading or in vitro culture[J]. *Int J Oral Sci*, 2015, 7(4): 232-241.
- [13] Fang YY, Svoboda KK. Nicotine inhibits myofibroblast differentiation in human gingival fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95(6): 1108-1119.
- [14] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [15] Fang S, Xu C, Zhang YT, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor-beta/SMAD2 pathway during wound healing[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10): 1425-1439.
- [16] Wang C, Gu S, Cao H, et al. miR-877-3p targets Smad7 and is associated with myofibroblast differentiation and bleomycin-induced lung fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30122.
- [17] Vardouli L, Moustakas A, Stournaras C. LIM-kinase 2 and cofilin phosphorylation mediate actin cytoskeleton reorganization induced by transforming growth factor-beta[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11448-11457.
- [18] Bernau K, Torr EE, Evans MD, et al. Tensin 1 is essential for myofibroblast differentiation and extracellular matrix formation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4): 465-476.
- [19] Blyszczuk P, Mueller-Edenborn B, Valenta TA, et al. Transforming growth factor-beta-dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(18): 1413-1425.
- [20] Walraven M, Akershoek JJ, Beelen R, et al. In vitro cultured fetal fibroblasts have myofibroblast-associated characteristics and produce a fibrotic-like environment upon stimulation with TGF-beta 1: Is there a thin line between fetal scarless healing and fibrosis? [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(2): 111-121.
- [21] Manokawinchoke J, Limjeearajarus N, Limjeearajarus C, et al. Mechanical force-induced TGF β 1 increases expression of SOST/POSTN by hPDL cells[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(7): 983-989.
- [22] Singh V, Davidson AC, Hume PJ, et al. Arp GTPase interplay with Rho GTPases in regulation of the actin cytoskeleton[J]. *Small GTPases*, 2017: 1-8.
- [23] Van Buul JD, Geerts D, huveneers S. Rho GAPs and GEFs: controlling switches in endothelial cell adhesion[J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8(2): 108-124.
- [24] Pan J, Wang T, Wang L, et al. Cyclic strain-induced cytoskeletal rearrangement of human periodontal ligament cells via the Rho signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91580.
- [25] Bendris N, Lemmers B, Blanchard JM. Cell cycle, cytoskeleton dynamics and beyond: the many functions of cyclins and CDK inhibitors[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(12): 1786-1796.
- [26] Li CJ, Zhen GH, Chai Y, et al. RhoA determines lineage fate of mesenchymal stem cells by modulating CTGF-VEGF complex in extracellular matrix[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11455.
- [27] Zhao XH, Laschinger C, Arora P, et al. Force activates smooth muscle alpha-actin promoter activity through the Rho signaling pathway[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(10): 1801-1809.
- [28] Miralles F, Posern G, Zaromytidou AI, et al. Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL[J]. *Cell*, 2003, 113(3): 329-342.
- [29] Meng R, Song M, Pan J. Rho is involved in periodontal tissue remodelling with experimental tooth movement in rats[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(6): 923-931.
- [30] Barcia JM, Portoles S, Portoles L, et al. Does oxidative stress induced by alcohol consumption affect orthodontic treatment outcome? [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(22): 1-11.
- [31] Yamamoto T, Ugawa Y, Kawamura M, et al. Modulation of microenvironment for controlling the fate of periodontal ligament cells: the role of Rho/ROCK signaling and cytoskeletal dynamics[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 369-378.
- [32] Strzelecka-Kiliszek A, Mebarek S, Roszkowska M, et al. Functions of Rho family of small GTPases and Rho-associated coiled-coil kinases in bone cells during differentiation and mineralization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(5): 1009-1023.
- [33] 吉新彦, 钟国轩, 赵斌. 哺乳动物 Hippo 信号通路分子机制研究进展[J]. *遗传*, 2017, 39(07): 546-567.
- [34] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 811-828.
- [35] Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. Roles of hippo signaling pathway in size control of organ regeneration[J]. *Dev Growth Differ*, 2015, 57(4): 341-351.
- [36] Rybarczyk A, Wierzbicki P, Kowalczyk AA. Role of the hippo pathway in cell proliferation and organ size control. disorders of the pathway in cancer diseases[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68(5): 503-515.
- [37] Justice RW, Zilian O, Woods DF, et al. The Drosophila tumor sup-

- pressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation[J]. *Genes Dev*, 1995,9(5): 534-546.
- [38] Piersma B, de Rond S, Werker PM, et al. YAP1 is a driver of myofibroblast differentiation in normal and diseased fibroblasts [J]. *Am J Pathol*, 2015,185(12): 3326-3337.
- [39] Mcneill H, Reginensi A. Lats1/2 regulate yap/Taz to control nephron progenitor epithelialization and inhibit myofibroblast formation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 852-861.
- [40] Huelter-Hassler D, Tomakidi P, Steinberg TA. Orthodontic strain affects the Hippo-pathway effector YAP concomitant with proliferation in human periodontal ligament fibroblasts[J]. *Eur J Orthod*, 2017, 39(3): 251-257.
- [41] Liao ZP, Chen JN, Li W, et al. Biomechanical investigation into the role of the periodontal ligament in optimising orthodontic force: a finite element case study[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 66(2): 98-107.
- [42] Dutra EH, Nanda R, Yadav S. Bone response of loaded periodontal ligament[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(6): 280-283.
- [43] 孟耀, 白丁, 韩向龙, 等. 犬正畸牙移动过程中张力侧牙周膜肌成纤维细胞的表达研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2007, 38(1): 123-125.
- [44] Meng Y, Han X, Huang L, et al. Orthodontic mechanical tension effects on the myofibroblast expression of alpha-smooth muscle actin[J]. *Angle Orthod*, 2010,80(5): 912-918.
- [45] 项自超, 何依若, 王鸿哲, 等. 正畸牙移动中的潜在新角色: 牙周膜肌成纤维细胞[J]. *生命科学研究*, 2016, 20(04): 371-376.
- [46] Xu H, Han X, Meng Y, et al. Favorable effect of myofibroblasts on collagen synthesis and osteocalcin production in the periodontal ligament[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2014, 145(4): 469-479.
- [47] Xu H, He Y, Feng JQ, et al. Wnt3 α and transforming growth factor- β induce myofibroblast differentiation from periodontal ligament cells via different pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 353(2): 55-62.
- [48] Kimura H, Okubo N, Chosa N, et al. EGF positively regulates the proliferation and migration, and negatively regulates the myofibroblast differentiation of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through MEK/ERK- and JNK-dependent signals [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013,32(4): 899-914.
- [49] Kukolj T, Trivanovic D, Djordjevic IO, et al. Lipopolysaccharide can modify differentiation and immunomodulatory potential of periodontal ligament stem cells via ERK1,2 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 447-462.
- [50] Dorotheou D, Bochaton-Piallat ML, Giannopoulou C, et al. Expression of -smooth muscle actin in the periodontal ligament during post-emergent tooth eruption[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6): 2423-2435.
- [51] Tommiska J, Käsäkoski J, Skibbye L, et al. Two missense mutations in KCNQ1 cause pituitary hormone deficiency and maternally inherited gingival fibromatosis[J]. *Nat Commun*, 2017,8(1):1289-1299.

(编辑 罗燕鸿, 刘楚峰)



官网



公众号