

## · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0219

## 细胞因子加速正畸牙移动的研究进展

孙屹男<sup>1,2</sup>, 侯佳<sup>2</sup>✉

(1. 张家港市中医医院口腔科, 江苏 苏州, 215600; 2. 苏州大学附属第二医院口腔科, 江苏 苏州, 215004)

**【摘要】** 正畸牙移动是正畸力介导的一系列高度有序的牙体—牙周膜—牙槽骨改建过程, 牙周细胞微环境(包括细胞外基质、细胞膜、细胞骨架、细胞核蛋白、基因组)的适应性反应涉及各种关键细胞因子的局部合成和释放。本研究回顾近年来相关文献, 从参与正畸过程各类细胞出发, 对具有潜在临床应用前景的细胞因子进行整理, 重点关注各种因子在正畸牙移动机械力——细胞信号转导过程中的作用, 旨在辅助研究人员开展临床前研究。

**【关键词】** 正畸牙移动; 细胞因子; 免疫

## Research progress on cytokines in accelerating orthodontic tooth movement

SUN Yinan<sup>1,2</sup>, HOU Jia<sup>2</sup>✉

(1. Department of Stomatology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China; 2. Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China)

Corresponding author: HOU Jia, E-mail: houjia19880325@163.com

**【Abstract】** Orthodontic tooth movement is a series of highly ordered dentin-periodontal membrane-alveolar bone remodeling processes mediated by orthodontic forces. The adaptive responses of the periodontal cellular microenvironment (including extracellular matrix, cell membrane, cytoskeleton, cellular nuclear proteins, and genome) involve the local synthesis and release of various key cytokines. In this study, we reviewed the recent relevant literature in recent years, and organized cytokines with potential clinical applications from various types of cells involved in the orthodontic process, focusing on the roles of various factors in the mechanical force of orthodontic tooth movement-cell signaling process, with the aim of assisting researchers to carry out preclinical studies.

**【Key words】** Orthodontic tooth movement; Cytokines; Immunity

正畸牙移动(orthodontic tooth movement, OTM)是通过正畸力刺激引起牙周膜、牙槽骨等牙周组织发生改建而实现的。经典的拉-压应力学说认为, 作用于牙齿的正畸力最先引起牙周膜组织形态发生改变, 形成拉力侧和压力侧; 拉力侧牙周膜胶原纤维拉伸, 促进成骨细胞增殖活化, 在牙槽骨表面形成新骨; 压力侧牙周膜则出现玻璃样变性并伴随明显的免疫炎症应答反应; 待坏死的玻璃样变组织被完全清除, 新的牙周膜组织形成后, 在持续的压应力下牙槽骨开始在破骨细胞作用下发生直接骨吸收, 牙齿随之移动。

正畸加力初期, 牙周膜中的成纤维细胞首先感受力并启动牙周组织的系列生物学反应, 引发

牙槽骨改建, 包括无菌性炎症、微血管改建、骨吸收和新骨生成等。这是一个复杂的机械力-分子生物学信号的传递与转化过程, 已知参与其中的细胞因子包括前列腺素、神经递质、炎症因子等。它们分别在局部破骨细胞分化、牙周膜炎症反应、微血管网络构筑和成骨细胞活化方面发挥特定功能, 在这些细胞因子的协同作用下, OTM的改建途径可以概括为: 一方面, 炎症细胞因子分泌并暂时性高表达, 诱导区域破骨细胞生成, 参与牙体部特别是牙根的吸收; 另一方面, 牙周膜内环境趋于维持动态稳定, 微血管网络改建, 成骨细胞分化, 新骨生成。二者功能的平衡与活化共同决定了临床正畸的质量和速度。因此, 正确认识

收稿日期: 2024-06-11

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2022016); 苏州市医学重点扶持学科(SZFCXK202124)

作者简介: 孙屹男, 住院医师, 研究方向: 口腔正畸学, E-mail: 1183862489@qq.com; 侯佳, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 应用于正畸牙移动加速的生物材料研发, E-mail: houjia19880325@163.com

并合理应用细胞因子制剂有望实现符合生理特性的正畸加速。本文就 OTM 相关细胞因子的研究意义、细胞因子加速 OTM 的潜在治疗靶点以及研究场景等方面展开阐述。

## 1 OTM 相关细胞因子的研究意义

在 OTM 进程中,牙移动的限制主要取决于牙周膜和牙槽骨在正畸力施加后的改建重塑效率。牙周膜内环境充斥着大量液体,牙周膜干细胞作为关键的机械信号传感器,具有自我更新、多系分化和免疫调节特性,在维持 OTM 牙周膜稳态中起着至关重要的作用。在 OTM 过程中,白介素 11 (interleukin 11, IL-11)、含胶原三螺旋重复蛋白 1 (collagen triple helix repeat containing-1, CTHRC1) 和硫化氢 (hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S) 等多种细胞因子可能参与将正畸力转导至牙周膜干细胞<sup>[1]</sup>,介导牙周膜纤维的初步矿化和成骨前体细胞的增殖。牙槽骨重塑是一个涉及区域内破骨细胞、成骨细胞、炎症细胞、免疫细胞和血管上皮细胞等多细胞活动的过程<sup>[2]</sup>。起始阶段,机械负荷可以激发骨细胞与其长树突状细胞突起腔隙内的细胞间液流动,骨细胞分泌的可溶性细胞因子在此过程中发挥了重要作用,称为自分泌刺激。感知机械负荷后,骨细胞传递机械及生理信号到其他细胞,控制破骨细胞生成的主要细胞因子是核因子- $\kappa$ B 受体激活因子 (receptor activator of the nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)、RANK 配体 (receptor activator of the nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)。RANKL 与 RANK 的结合对于促进破骨细胞分化和存活至关重要。RANKL 作为一种成骨细胞/基质细胞衍生因子,可以与其在破骨祖细胞上表达的受体 RANK 结合,激活与细胞生长分化相关的下行信号通路,促进破骨细胞的分化和成熟。OPG 作为诱饵受体,可竞争性结合 RANK,抑制破骨细胞的形成<sup>[3]</sup>。因此,RANKL 与 OPG 的比例控制是近期一些 OTM 加速研究的热点。大量研究表明,在分子水平,Wnt、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 RhoA/Rho 激酶 (rho-associated kinase, RhoA/Rho) 信号通路与破骨细胞和成骨细胞谱系的分化、成熟密切相关。其中,Wnt 信号通路主导牙槽骨重塑的研究证据较为充分<sup>[4]</sup>。Wnt 受体蛋白 LRP5/6 与骨质疏松症或骨的吸收与生成相关,当硬化蛋白与之

结合后,成骨细胞核内  $\beta$  连环蛋白的转运被阻断,从而抑制成骨细胞功能表达<sup>[5]</sup>。此外,dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf-1, DKK-1) 是典型的 Wnt 通路抑制剂,同样可以阻断成骨分化<sup>[6]</sup>。

现代化数字化诊疗系统的应用使得临床操作更加简便、高效,但并未改变正畸治疗的潜在细胞生物学机制,不会明显缩短正畸治疗过程。继续探索 OTM 中与牙移动速率和牙槽骨稳态相关的细胞因子,对于阐释 OTM 机制及寻找 OTM 加速的新特异性疗法具有重要意义。

## 2 OTM 相关的细胞因子

### 2.1 牙周膜干细胞相关细胞因子

牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) 自 2004 年被成功分离以来,已经显示出与间充质干细胞相似的特性<sup>[7]</sup>。PDLSCs 具有免疫调节功能,能够增殖并生成类似牙骨质/牙周韧带的复合体,这在牙周组织的稳态中起着重要作用。PDLSCs 对机械载荷敏感<sup>[8]</sup>,并在牙周组织重塑过程中率先发挥作用。Zhang 等<sup>[9]</sup>通过在大鼠体内追踪 PDLSCs,提供了 OTM 进程中 PDLSCs 行为模式的新理解。他们观察了正畸治疗开始 3 d 后,血小板衍生的生长因子  $\alpha$  受体 (platelet-derived growth factor alpha receptor, PDGFR $\alpha$ ) 和内巢素两种标记物的变化,发现压力侧和对侧 PDGFR $\alpha$  或内巢素阳性细胞数量均有所增加,7 d 后又开始下降。这证实了 OTM 启动后,前后侧的 PDLSCs 可能同时被重新激活。因此,寻找 PDLSCs 在感知生物力学刺激后释放的重点信号分子有助于更好地理解 PDLSCs 如何响应正畸力,以及这些细胞如何通过分泌某些因子,如 RANKL、OPG 和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) 来调节 OTM 过程。

如前所述,IL-11、CTHRC1 和 H<sub>2</sub>S 有助于体内 PDLSCs 的力学响应。已知 IL-11 与破骨细胞和成骨细胞的调控有关。PDLSCs 分泌的内源性 IL-11 可以刺激成骨细胞和骨样细胞特异性标记物,增加骨涎蛋白的表达,促进人 PDLSCs 的增殖。CTHRC1 主要在骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 的分化中起作用,Wang 等<sup>[10]</sup>研究发现,CTHRC1 在体外培养的 PDLSCs 中表达上调,CTHRC1 过表达可促进人 PDLSCs 的成骨分化,表明 CTHRC1 的细胞调节作用也是正向

的。H<sub>2</sub>S 是一种气态细胞递质，近年来被发现与 BMSCs 的功能有关。在 PDLSCs 中，力诱导产生的 H<sub>2</sub>S 可以通过调节单核细胞趋化蛋白-1 和 RANKL/OPG 受体激活剂的分泌，介导牙槽骨中巨噬细胞的积累和破骨成骨活性，参与 OTM 过程。Liu 等<sup>[11]</sup> 通过小鼠 OTM 模型观察到，正畸力的施加增加了牙周膜中 H<sub>2</sub>S 的产生，并上调了半胱甘氨酸 β-合成酶的表达。压缩力诱导的 H<sub>2</sub>S 刺激后，可以观察到与破骨细胞数量相关的抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 在 C57BL/6 小鼠 OTM 模型的压力侧标记增加。人为阻断内源性 H<sub>2</sub>S 的产生可以抑制正畸力诱导的巨噬细胞积累和压力侧破骨细胞的活性，并减小 OTM 的牙移动距离。

当前，在 PDLSCs 中只研究了细胞骨架和压电通道。研究发现，低幅高频机械刺激后，人 PDLSCs 中的丝状肌动蛋白 (filamentous actin, F-actin) 纤维变得更清晰、更粗，这表明机械刺激可以导致细胞骨架的重塑。这种细胞骨架的重塑水平影响了 PDLSCs 的机械驱动成骨分化能力，并且这种影响与施加的振动刺激的大小有关<sup>[12]</sup>。最近，PDLSCs 内一种被称为 Piezo1 家族的新型机械敏感离子通道受到关注<sup>[13]</sup>，其通过增加 RANKL/OPG 比例的方式参与到压力侧破骨细胞分化的关键过程中，Wnt/β-catenin 通道是潜在的下游信号<sup>[14]</sup>。类似地，在 PDLSCs 中，芳香烃受体核转位蛋白 1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, BMAL1) 能够通过增强 C-C 基序趋化因子 2 (C-C motif chemokine 2, CCL2) 和 RANKL 的分泌募集单核细胞，从而分化为破骨细胞<sup>[15]</sup>。

## 2.2 破骨细胞、成骨细胞及骨细胞相关细胞因子

破骨细胞的形成取决于基质和成骨细胞衍生因子对破骨细胞前体的影响<sup>[16]</sup>。RANKL 是破骨细胞形成中起决定作用的细胞因子，它与发育中的破骨细胞表面的受体 RANK 结合，对破骨细胞的分化、功能和存活至关重要。RANKL 和 OPG 表达的相互调节协调了压力侧骨吸收和对侧骨形成，是 OTM 的关键限速靶点。在 Li 等<sup>[17]</sup> 的研究中，6 周龄雄性 ICR 小鼠被局部注射可溶性 RANKL，14 d 内观察到明显的上切牙移动加快。组织学分析显示，牙移动过程中，压力侧上颌骨前部观察到破骨细胞的数量增加。值得一提的是，RANKL 代谢快，局部浓度难以控制，需要短期 (14 d) 内频繁给药。相反地，在青少年患者中，施加正畸力 1 h

后，压力侧龈沟液中 OPG 浓度相较于基础水平出现下降，且在 24 h 后明显低于对侧。压力侧 OPG 的表达降低可与 RANKL 表达增加呈现出类似的作用趋势。在一些 OPG 缺乏的患者群体中，局部递送破骨细胞特异性抑制剂能显著解决骨吸收过快的问题<sup>[18]</sup>。

M-CSF 是另一种由基质和成骨细胞产生的因子，对于破骨细胞的早期前体细胞的招募和分化具有至关重要的作用。在 OTM 的早期阶段，可以在牙槽骨和牙周韧带的成骨细胞和成纤维细胞中检测到 M-CSF 的表达。Zhou 等<sup>[19]</sup> 在 Wistar 大鼠的 OTM 模型中引入骨皮质切开技术，联合手术组大鼠 M-CSF 的表达在第 14 天达到峰值，压力侧骨吸收激活得到增强。该研究证实了 M-CSF 在 OTM 早期阶段作为特异性骨代谢标志物支持区域加速理论的研究价值。Brooks 等<sup>[20]</sup> 研究了使用 M-CSF 加速 OTM 的可行性，在牙移动早期阶段，单核细胞在被募集到牙周韧带之前可能已经分化为破骨细胞前体细胞。此时给予低剂量的 M-CSF 刺激可有效增加下游基因和破骨细胞标志物 TRAP 的表达。

此外，成骨细胞衍生的细胞因子也能在 OTM 早期调控破骨细胞前体表达。压缩力能显著增加成骨细胞中前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 受体 EP2 和 EP4 的表达，PGE2 可以增加成骨细胞中 RANKL 的表达和降低 OPG 的表达，刺激破骨细胞的形成。研究显示，机械应变期间与压缩力响应的成骨细胞内缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α) 介导前列腺素 E2 的下游合成，并稳定血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达，整合素机械转导和激酶的下游磷酸化作用在体外的 OTM 模型中能够稳定 HIF-1α<sup>[21]</sup>。压缩力还能增加成骨细胞中 IL-17 及其受体的表达。向成骨细胞培养液中加入 IL-17 则可以有效模拟压缩力环境，相应增加 M-CSF 和 RANKL 的表达，同时降低 OPG 的表达，这强烈暗示 IL-17 也参与介导了压缩力的生物力学效应<sup>[22]</sup>。

转化生长因子 β1 (transforming growth factor beta1, TGF-β1) 是一种分泌型活性蛋白，通过趋化成骨细胞促进骨形成。Sasaki 等<sup>[23]</sup> 研究了 TGF-β1 在通过补充振动加速正畸牙移动中的作用，OTM 动物实验发现通过对上颌第一磨牙进行 3 min 的补充振动 (3 g, 70 Hz)，观察到受压侧牙槽骨中 TGF-β1 阳性骨细胞的数量增加以及相应的破骨

形成。张疆毅等<sup>[24-25]</sup>和黄瑾等<sup>[26]</sup>探讨了重组人血小板衍生生长因子 BB (recombinant human platelet-derived growth factor-BB, rhPDGF-BB) 与重组人转化生长因子  $\beta 1$  (recombinant human transforming growth factor- $\beta 1$ , rhTGF- $\beta 1$ ) 联合应用对 OTM 大鼠压力侧破骨细胞 FAK 蛋白的表达变化, 通过局部注射 rhPDGF-BB 和 rhTGF- $\beta 1$ , 发现 rhPDGF-BB 和 rhTGF- $\beta 1$  的协同作用上调了正畸牙牙周组织中 FAK mRNA 基因、FAK 蛋白和整合素  $\beta 3$  的表达, 进一步促进破骨细胞的分化、增殖及骨吸收。骨皮质切开术联合正畸治疗可以产生更为复杂的协同作用, 可部分归功于 TGF- $\beta$  在成骨细胞分化标志物骨钙素、骨桥蛋白和骨涎蛋白表达中的重要作用<sup>[27]</sup>。近年来, 一些学者对以 TGF- $\beta$  作为刺激因子的干细胞工程进行了研究。TGF- $\beta 1$  信号通路可诱导 FAK Y397 (整合素下游的一个关键调节因子) 活化、肌动蛋白纤维增强、细胞核扁平化和 YAP 核易位等机械感觉信号通路的激活, 形成机械正向调节, 促进间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 成骨分化<sup>[28]</sup>。

骨细胞是在骨形成过程中嵌入骨基质的终末分化成骨细胞。机械负荷可引起骨细胞结构的应变, 导致腔隙-小管系统的间质液流动, 从而在骨细胞表面产生剪切应力, 激活骨细胞胞质膜上的机械受体, 并触发细胞内信号, 最典型的是 Wnt 通路<sup>[29]</sup>。硬化蛋白是一种骨细胞产生的细胞因子, 它通过拮抗 Wnt 通路抑制成骨细胞的功能、存活和骨形成<sup>[30]</sup>。据报道, 机械载荷降低了硬化蛋白的表达, 有利于骨形成。Ueda 等<sup>[31]</sup>研究发现, 硬化蛋白的表达在张力侧的牙槽骨浅层区域显著降低。成纤维细胞生长因子是另一种抑制成骨细胞分化和基质矿化的骨细胞衍生因子。类似于硬化蛋白, 在 OTM 过程中, 成纤维细胞生长因子同样在牙根张力侧表达降低。这些研究有力地支持了骨细胞在正畸牙齿运动过程中特定部位骨形成的关键作用。

### 2.3 血管系统相关细胞因子

血管生成是天然膜内成骨过程的一个必要部分, 其中 MSCs 在血管网络形成后分化为成骨细胞, 成骨细胞随后分泌细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 并最终矿化成骨。VEGF 等生长因子是常见的促血管生成剂, 而它们的时空递送和活性维持是治疗用细胞因子制剂开发的主要挑战。在施加正畸力后, 牙周膜受压侧出现血管闭

塞, 从而诱导血管生成以适应局部缺氧。近期的研究强调骨重塑和血管生成耦合的概念, 据报道, 破骨细胞在分化过程中可增强 VEGF 的分泌<sup>[32]</sup>, 促进内皮细胞的血管生成<sup>[33]</sup>。因此, 学者们试图找到为破骨细胞和血管生成之间提供通讯的潜在调节因子, 这对实现安全的 OTM 加速意义重大。Kohno 等<sup>[34]</sup>的研究探讨了 VEGF 在牙移动和成骨细胞活动中的作用, 他们发现 VEGF 可以促进小鼠上切牙的移动和成骨细胞的增殖。使用抗 VEGF 抗体可以抑制牙移动过程中的成骨细胞分化, 并同期减少牙移动和复位程度<sup>[35]</sup>。这些研究结果揭示了 VEGF 在正畸治疗中的关键作用, 并提供了一种潜在的思路, 即通过局部注射抗 VEGF 抗体来维持支抗稳定和巩固牙齿排列。

脂联素 (adiponectin, ADP) 是血浆中含量丰富的脂肪因子, ADP 对牙周膜细胞的有益作用已得到证实, ADP 可能影响骨代谢, 并可能通过潜在的调控机制作用于血管内皮细胞。Wang 等<sup>[36]</sup>利用重组慢病毒转移 siADP, 研究了 ADP 在血管生成中的作用。转染 siADP 后, 人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中 VEGF 的表达降低。在伤口愈合实验中, 与对照组相比, siADP 组的细胞表现出较低的迁移能力。Ibrahimi Disha 等<sup>[37]</sup>通过对大鼠进行内皮素 B (endothelin B receptors, ETB) 受体基因敲除, 发现敲低组显示出明显较低的成骨活性、骨量减少和牙移动减少, 证明内皮素参与 OTM 晚期的骨改建过程。血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 是由健康的小血小板蛋白球体分离出来的二聚体和酪氨酸激酶。Jin 等<sup>[38]</sup>研究发现, 牵张力刺激牙周膜细胞上调 runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor-2, Runx-2)、骨钙素 (osteocalcin, OCN) 并诱导成骨分化, 促进牙周组织和牙槽骨界面处的骨代谢。PDGF-BB 在该过程中明显上调, 并与血小板衍生生长因子受体  $\beta$  阳性 (platelet-derived growth factor receptor  $\beta^+$ , PDGFR $\beta^+$ ) /  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白阳性 ( $\alpha$ -smooth muscle actin<sup>+</sup>,  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>) 纤维细胞表达呈正相关。体内实验表明, 局部应用 PDGFR $\beta$  和 JAK/STAT3 信号通路抑制剂能够抑制牙移动、降低成骨分化和新骨形成。上述研究表明, 靶向破骨细胞与血管内皮细胞间通讯因子的策略有望实现压缩力环境下的骨重塑与血管化耦合。

## 2.4 炎症免疫反应相关细胞因子

Klein 等<sup>[39]</sup>提出“免疫正畸”的概念,引发了学者对 OTM 不同时段背后相关细胞和分子免疫事件的关注。在 OTM 早期阶段,牙通过压缩牙周膜和轻微的骨弯曲在牙槽骨内移动。进入停滞阶段后,为了应对硬骨膜的机械阻挡和牙周膜局部坏死区域内血管闭塞、缺氧的微环境,巨噬细胞和从牙槽骨髓侧募集的活化破骨细胞启动复杂但高度协调的炎症免疫反应,刺激骨代谢。随后,在加速阶段,组织通过适应性免疫反应试图返回内稳态,与细胞增殖和迁移、伤口愈合、细胞骨架重塑、上皮间充质转化、血管生成等相关的信号通路上调。牙周组织细胞这种从急性免疫反应向正常生理稳态过渡的趋势将一直持续到下一次的正畸复诊,且随着加力后重复上述免疫周期。因此,可以尝试利用功能性免疫调控因子来补充现有的 OTM 加速方法。

在 OTM 启动后 2 h 至 3 d 内,中性粒细胞逐渐活化达峰值,其首要作用是清除组织碎片,但更重要的是,它们分泌趋化介质以募集单核细胞和巨噬细胞(初期以 M1 型为主)。单核细胞是破骨细胞、树突状细胞和巨噬细胞的前体细胞。巨噬细胞除了具有重要的吞噬功能外,还会产生多种促炎细胞因子,影响其他牙周膜细胞的活性,促进破骨细胞的生成。短期内活跃的炎症反应导致自然杀伤(NK)细胞和介导 NK 细胞杀伤的 2B4 受体基因的信号传导上调,NK 细胞能够杀死受损细胞,并分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )参与破骨细胞发生、骨吸收和白细胞募集<sup>[40]</sup>。它们在 OTM 中的作用值得进一步研究。粒细胞,如肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞通过释放组胺参与构筑先天免疫防御的第一道防线。组胺能够增强血管通透性、白细胞募集和破骨细胞生成。树突状细胞是牙周膜内的常驻细胞,同样隶属于先天免疫系统,但它们主要作为抗原递呈细胞对 T 细胞和 B 细胞起作用。树突状细胞上表达的 CD11b 和 iCOS 配体上调,以及树突成熟和树突状细胞-NK 细胞串扰相关通路上调也证明了其在 OTM 初期发挥免疫调节作用。B 细胞和 T 细胞直接或间接地产生促炎细胞因子,是间充质细胞中 RANKL 的重要来源。然而,仅有少量的研究关注了它们在 OTM 初始阶段的作用。Kook 等<sup>[41]</sup>发现牙周膜中的 CD220<sup>+</sup> B 细胞在添加压缩应

力后立即增加,Klein 等<sup>[39]</sup>则观察到 T 细胞信号和 iCOS 配体的上调。到了停滞阶段,骨吸收仍在继续,组织需要通过一个过渡阶段来恢复稳态,这对于减轻炎症和避免永久性组织损伤至关重要。树突状细胞和  $\gamma\delta$ T 细胞将架起先天免疫和适应性免疫的桥梁。调节性 T 细胞可以选择性抑制 Th1 和 Th17 细胞以及 T 细胞相关细胞因子,从而抑制炎症反应,促进骨形成。

Chaushu 等<sup>[42]</sup>总结了免疫正畸早期发挥特定功能的可溶性细胞介质,如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、白介素(IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、IL-9、IL-12、IL-15 和 IL-17)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、趋化因子(CCR1、CCL3 和 CCL5)和模式识别受体(toll 样受体 TLR2、TLR4、TLR7 和 TLR8)等。本文重点关注具有促进炎症反应、诱导破骨细胞活化等与 OTM 速度相关的细胞因子。Andrade 等<sup>[43]</sup>在野生型小鼠(WT)和 CCR5 缺陷小鼠(CCR5-deficient mice, CCR5<sup>-/-</sup>)口内安置矫治器,通过实时荧光定量 PCR 评估参与骨重塑的介质在牙周组织中的表达。结果表明,CCR5<sup>-/-</sup>小鼠无论是 TRAP 阳性破骨细胞数量还是组织蛋白酶 K、RANKL 和基质金属蛋白酶 13(matrix metalloprotease 13, MMP-13)的表达均显著升高;而两种成骨细胞分化标志物(Runx-2 和 OPG)在 CCR5<sup>-/-</sup>小鼠中表达减低。Wald 等<sup>[44]</sup>的研究发现由于  $\gamma\delta$ T 细胞消融导致 IL-17A 的早期下调,相应地,单核细胞和中性粒细胞的募集受阻,RANKL 下调。上述研究提示 CCR5、IL-17A 等可能是限制 OTM 速度过快的治疗靶点。相反地,也有学者发现 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  与 OTM 速度呈正相关<sup>[45-46]</sup>,并且通过光生物调节(photobiomodulation, PBM)等可以上调其表达<sup>[47-50]</sup>。

## 2.5 外源性细胞因子

学者们仍在持续寻找可用的外源性细胞因子(特指在正常牙周组织中少量或不分布的细胞因子)来加速 OTM,其要求之一是获取方式经济,同时必须具有强大的目标功效。

瘦素可通过作用于下丘脑神经元的受体,在调节机体摄食和能量代谢中发挥重要作用。瘦素也可通过调节骨吸收与骨形成参与骨软骨发育进程<sup>[51]</sup>。Schröder 等<sup>[52]</sup>研究了瘦素对牙周膜成纤维细胞的影响。实验结果表明,瘦素可以促进成纤维细胞的生长,导致牙移动速度加快,但同时

也伴随压力侧骨质吸收和牙根吸收增加。瘦素对 OTM 的影响尚需进一步实验证实。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 最初是从大鼠血浆和血小板中分离得到, 主要由 MSCs 产生, 如肺 kupffer 细胞, 肝成纤维细胞和肾小球系膜细胞等。研究发现牙周膜细胞也可以合成和分泌 HGF<sup>[53]</sup>。在不同的骨细胞中发现了 HGF 的影响, 例如促进细胞的有丝分裂、细胞间连接和运动、血管再生、凋亡抑制、免疫调节等多种生物活性。HGF 参与调节骨重塑过程主要是通过与其受体 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met) 在骨细胞表面结合, 导致下游信号级联的激活, 如 PI3K/Akt 和 MAPK 途径。HGF 信号可能与其他生长因子和细胞因子 (如下文中提到的胰岛素样生长因子) 相互作用, 以协同或拮抗骨细胞功能。Cao 等<sup>[54]</sup> 在 2015 年首次将 HGF 应用于牙周再生。载 HGF 基因的腺病毒被转移到人牙髓干细胞中, 随后被注射到规范化的牙周缺损中, 12 周后, 腺病毒介导的 HGF 转移显著降低了细胞凋亡, 并增加了血管再生。Xue 等<sup>[55]</sup> 使用 1.5 MHz 频率正弦波 (输出强度: 30 mW/cm<sup>2</sup>; 每天持续 20 min, 共持续 14 d) 确定了低强度脉冲超声 (low intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 诱导牙槽骨重塑的潜在机制。结果表明, LIPUS 通过刺激 HGF/Runx2/BMP-2 信号通路和 RANKL 表达促进了牙槽骨重塑, 并通过 Runx2 调节增加了 BMP-2 表达。类似地, 李慧等<sup>[56]</sup> 通过构建壳聚糖 /BMP-2 质粒温敏水凝胶复合修复体系, 直接递送 BMP-2, 获得了

更显著的促牙槽骨再生作用。然而, HGF 在牙槽骨重塑中可能存在时空关联的双向调控作用。Zhao 等<sup>[57]</sup> 的研究使用丝线缝扎建立了小鼠实验性牙周炎模型, 其中 HGF 过表达转基因小鼠的牙周炎症和牙槽骨破坏程度在实验早期明显低于野生型小鼠。但是当牙周炎进展至后期, HGF 过表达转基因小鼠出现更重的炎症反应, 并随着炎症的持续刺激而进行性加重骨破坏。IL-17/RANKL/TRAF6 通路是 HGF 对牙周炎进展调控的一个信号通路。胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 是各种细胞类型的强效有丝分裂原和存活因子<sup>[58]</sup>, 包括骨细胞。它在调节骨组织中的细胞增殖、分化和存活方面发挥着关键作用<sup>[59]</sup>。区别于 HGF, IGF 微调骨细胞对环境刺激的反应主要依赖于胶原蛋白和蛋白多糖等细胞外基质蛋白的合成。Peng 等<sup>[60]</sup> 研究重组人胰岛素样生长因子 1 (recombinant human IGF-1, rhIGF-1) 对 SD 大鼠牙周组织中成骨细胞形成数量、正畸牙齿移动的影响, Wang 等<sup>[61]</sup> 研究 IGF-1 对糖尿病大鼠正畸牙齿运动中牙槽骨重塑及 BMP-2 表达的影响, 结果显示 IGF-1 可以刺激牙周韧带中成骨细胞的形成, 促进 BMP-2 表达和正畸牙齿移动。Alves 等<sup>[62]</sup> 利用脂质体封装表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 旨在探讨局部递送 EGF 在 OTM 大鼠机械应力骨重塑中的作用。结果显示, EGF-脂质体组大鼠的牙移动更快以及破骨细胞数量更多, 这与 RANKL 表达强相关。

上述各类细胞因子的功能综述见表 1。

表 1 细胞因子及其功能  
Table 1 Cytokines and their functions

分 类	细胞因子	功能 (动物实验 / 细胞实验)	文献
牙周膜干细胞相关细胞因子	血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (PDGFR $\alpha$ )、内巢素	机械信号刺激加压侧牙周膜中 PDGFR $\alpha$ 和内巢素阳性信号先升高后降低, 上调 RANKL/OPG 的比值, 诱导 PDLSCs 发生破骨细胞生成 (动物实验 + 细胞实验)	[9]
	含胶原三螺旋重复蛋白 1 (CTHRC1)	通过正向调节 TAZ 促进 PDLSCs 成骨分化 (动物实验 + 细胞实验)	[10]
	硫化氢 (H <sub>2</sub> S)	机械力诱导的气体递质 H <sub>2</sub> S 的产生通过 MCP 调节了牙槽骨中的破骨活性 (动物实验 + 细胞实验)	[11]
	丝状肌动蛋白 (F-actin)	低幅高频机械振动后 F-actin 应力纤维变粗、变清晰, 促进成骨分化 (细胞实验)	[12]
	Piezo1 机械敏感离子通道 (Piezo1)	LIPUS 通过下调 Piezo1 促进力作用下 PDLSCs 的成骨 (动物实验 + 细胞实验) Piezo1 通道参与骨重塑, 调节成骨相关转录因子和 RANKL/OPG 比率, 参与牙槽骨重塑 (动物实验 + 细胞实验)	[13] [14]
芳香烃受体核转位蛋白 1 (ARNTL1)	正畸力上调 ARNTL1 的表达, 其表达依赖于 ERK 和 AP1, ARNTL1 表达的增加可以增强牙周膜干细胞中 CCL2 和 RANKL 的分泌, 从而促进单核细胞的募集, 并分化为破骨细胞 (动物实验 + 细胞实验)	[15]	

续表

分 类	细胞因子	功能 (动物实验 / 细胞实验)	文献	
破骨细胞、成骨细胞及骨细胞相关细胞因子	核因子- $\kappa$ B受体激活因子配体 (RANKL)	局部注射 RANKL 可增加破骨细胞活性, 促进牙齿运动, 促进牙槽骨形成 (动物实验)	[17]	
	巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)	皮质切开术使 M-CSF 和 RANKL 表达增加, 调节骨代谢状态, 激活成骨和破骨细胞 (动物实验 + 细胞实验)	[19]	
		低剂量的 M-CSF 刺激可有效增加下游基因和破骨细胞标志物 TRAP 的表达。相反, 高剂量的 M-CSF 导致 M-CSF 下游一个基因的表达下降, 并可能抑制破骨细胞的形成 (动物实验)	[20]	
	前列腺素 E2 (PGE2)	通过压缩应变稳定的 HIF-1 $\alpha$ 对 PG 和 VEGF 的合成有诱导作用, PG 可以增加成骨细胞中 RANKL 的表达和降低 OPG 的表达, 刺激破骨细胞的形成 (细胞实验)	[21]	
	白介素 17 (IL-17)	IL-17A、IL-17F、IL-23 与 RANKL 表达呈正相关 (细胞实验)	[22]	
	转化生长因子 $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)	补充振动下 TGF- $\beta$ 1 通过诱导核因子 $\kappa$ B 配体表达的受体激活剂上调破骨形成, 加速正畸牙移动 (动物实验 + 细胞实验)	[23]	
	重组人血小板衍生生长因子 (rhPDGF-BB)、重组人转化生长因子 $\beta$ 1 (rhTGF- $\beta$ 1)	联合协同作用上调了正畸牙周组织中 FAK mRNA 基因、FAK 蛋白的表达、整合素 $\beta$ 3 的上调, 进一步促进破骨细胞的分化、增殖及骨吸收 (动物实验)	[24-26]	
	硬化蛋白 (sclerostin)	拮抗 Wnt 信号负向调节骨形成 (动物实验 + 细胞实验)	[31]	
	血管系统相关细胞因子	血管内皮生长因子 (VEGF)	持续的压缩力增强了 VEGF 的产生和血管生成活性, 有助于正畸牙齿移动 (动物实验)	[32-35]
		脂联素 (ADP)	破骨细胞压缩后 miR146a 的降低通过靶向 ADP 促进血管生成 (动物实验 + 细胞实验)	[36]
内皮素 B (ETB)		ETB 参与 OTM 晚期的骨改建过程, 敲低组显示出明显较低的成骨活性、骨量减少和牙移动减少 (动物实验)	[37]	
血小板源性生长因子 (PDGF)		拉伸力诱导的 PDGF-BB 激活了 OTM 期间骨形成过程中 PDGF- $\beta$ + 成纤维细胞中的 JAK2/STAT3 信号并刺激牙周膜细胞通过 Runx-2、OCN 上调诱导成骨分化, 并加速沿牙周膜和牙槽骨界面的新骨沉积 (动物实验 + 细胞实验)	[38]	
炎症免疫反应相关细胞因子	肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	牙周膜成纤维细胞在受压侧分泌的 TNF- $\alpha$ 水平相对高于张力侧, 这种不平衡通过激活 CD4+T 细胞导致 RANKL 表达, 从而促进正畸牙齿运动期间的骨吸收 (动物实验 + 细胞实验)	[41]	
	C-C 基序趋化因子 5 (CCL5)	CCR5-/- 小鼠 TRAP 阳性破骨细胞数量、组织蛋白酶 K、RANKL 和 MMP13 的表达均显著升高; 而两种成骨细胞分化标志物 (RUNX2 和 OPG) 表达减低。CCR5 可能是正畸运动时牙槽骨吸收的下调因子 (动物实验)	[43]	
	白介素 17A (IL-17A)	消融 $\gamma$ $\delta$ T 细胞可降低早期 IL-17A 的表达、单核细胞和中性粒细胞的募集以及核因子- $\kappa$ B 配体的破骨细胞分子受体激活因子的表达。这最终导致 OTM 期间压力部位破骨细胞数量减少 (动物实验)	[44]	
	IL-6	IL-6 通过调控典型通路 Wnt 通路控制 hPDLSCs 成骨分化 (细胞实验)	[45-46]	
	IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$	PBM 通过上调骨重塑过程中的 IL-6、IL-8 和 IL-1 $\beta$ , 加速了磨牙侵入过程中牙齿的移动 (动物实验)	[47-48]	
外源性细胞因子	瘦素 (leptin)	Leptin 对 RANKL 表达的增加以及破骨细胞生成的增加可以被认为加速骨吸收, 从而加快正畸牙齿移动的速度 (细胞实验)	[52]	
	肝细胞生长因子 (HGF)	HGF 牙周骨再生和软组织愈合有显著的促进作用 (动物实验 + 细胞实验)	[54]	
		LIPUS 通过刺激 HGF/Runx2/BMP-2 信号通路和 RANKL 表达促进了牙槽骨重塑 (动物实验)	[55-56]	
	胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)	IGF-1 可以刺激牙周韧带破骨细胞的形成, 促进 BMP-2 表达, 加速骨重塑和正畸牙齿的移动 (动物实验)	[60-61]	
	表皮生长因子 (EGF)	EGF 脂质体可能通过增加 RANKL 表达来增强牙齿运动 (动物实验)	[62]	

### 3 结语与展望

OTM 相关的骨重塑调控机制是口腔正畸学的研究热点。细胞因子在 OTM 过程中发挥着关键作用, 通过介导无菌性炎症、骨吸收、骨形成、血管化和免疫转变等生理功能, 调控牙周组织的改建。尽管近年来相关研究取得了显著进展, 但细

胞因子在 OTM 中的具体作用机制尚未完全明确, 且不同研究结果存在差异。未来研究应进一步探索细胞因子的时空表达模式及其相互作用网络, 结合多学科技术手段, 深入挖掘其在 OTM 中的作用机制。这将为开发基于细胞因子的新型正畸治疗策略提供理论基础, 有望实现安全、高效、可控的正畸加速治疗。

**利益冲突声明：**本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] HUANG H, YANG R, ZHOU Y H. Mechanobiology of periodontal ligament stem cells in orthodontic tooth movement[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018 : 6531216. DOI: 10.1155/2018/6531216.
- [2] ARAÚJO M G, SILVA C O, MISAWA M, et al. Alveolar socket healing: what can we learn[J]. *Periodontol* 2000, 2015, 68 ( 1 ): 122-134. DOI: 10.1111/prd.12082.
- [3] PÉREZ IDARRAGA A, YESTE OJEDA F, VIRTO RUIZ L, et al. Randomized clinical trial on the effect of intermittent vibrational force application during orthodontic treatment with aligners on RANKL and OPG concentrations in crevicular fluid [ J ]. *Bioeng Transl Med*, 2023, 8 ( 3 ) : e10491. DOI: 10.1002/btm2.10491.
- [4] SEKI Y, TAKEBE H, NAKAO Y, et al. Osteoblast differentiation of Gli1<sup>+</sup> cells via Wnt and BMP signaling pathways during orthodontic tooth movement [ J ]. *J Oral Biosci*, 2024, 66 ( 2 ) : 373-380. DOI: 10.1016/j.job.2024.03.004.
- [5] WANG J, YANG H, MA X, et al. LRP6/filamentous-actin signaling facilitates osteogenic commitment in mechanically induced periodontal ligament stem cells [ J ]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28 ( 1 ) : 7. DOI: 10.1186/s11658-023-00420-5.
- [6] ZHAO D, WU L, HONG M, et al. DKK-1 and its influences on bone destruction: a comparative study in collagen-induced arthritis mice and rheumatoid arthritis patients [ J ]. *Inflammation*, 2024, 47 ( 1 ) : 129-144. DOI: 10.1007/s10753-023-01898-z.
- [7] RU L, PAN B, ZHENG J. Signalling pathways in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells [ J ]. *Open Life Sci*, 2023, 18 ( 1 ) : 20220706. DOI: 10.1515/biol-2022-0706.
- [8] PAKPAHAN N D, KYAWSOEWIN M, MANOKAWINCHOKE J, et al. Effects of mechanical loading on matrix homeostasis and differentiation potential of periodontal ligament cells: a scoping review [ J ]. *J Periodontal Res*, 2024 May 12. DOI: 10.1111/jre.13284.
- [9] ZHANG L, LIU W, ZHAO J, et al. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860 ( 10 ) : 2211-2219. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.05.003.
- [10] WANG C, GU W, SUN B, et al. CTHRC1 promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating TAZ [ J ]. *J Mol Histol*, 2017, 48 ( 4 ) : 311-319. DOI: 10.1007/s10735-017-9729-0.
- [11] LIU F, WEN F, HE D, et al. Force-induced H<sub>2</sub>S by PDLSCs modifies osteoclastic activity during tooth movement [ J ]. *J Dent Res*, 2017, 96 ( 6 ) : 694-702. DOI: 10.1177/0022034517690388.
- [12] ZHANG C, LU Y, ZHANG L, et al. Influence of different intensities of vibration on proliferation and differentiation of human periodontal ligament stem cells [ J ]. *Arch Med Sci*, 2015, 11 ( 3 ) : 638-646. DOI: 10.5114/aoms.2015.52370.
- [13] ZHENG F, WU T, WANG F, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes the osteogenesis of mechanical force-treated periodontal ligament cells via Piezo1 [ J ]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12 : 1347406. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1347406.
- [14] JIANG Y, LIN H, CHEN Y, et al. Piezo1 contributes to alveolar bone remodeling by activating  $\beta$ -catenin under compressive stress [ J ]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2024, 165 ( 4 ) : 458-470. DOI: 10.1016/j.ajodo.2023.10.020.
- [15] XIE Y, TANG Q, YU S, et al. Orthodontic force-induced BMAL1 in PDLCs is a vital osteoclastic activator [ J ]. *J Dent Res*, 2022, 101 ( 2 ) : 177-186. DOI: 10.1177/00220345211019949.
- [16] MARAHLEH A, KITAURA H, OHORI F, et al. The osteocyte and its osteoclastogenic potential [ J ]. *Front Endocrinol*, 2023, 14 : 1121727. DOI: 10.3389/fendo.2023.1121727.
- [17] LI C, CHUNG C J, HWANG C J, et al. Local injection of RANKL facilitates tooth movement and alveolar bone remodelling [ J ]. *Oral Dis*, 2019, 25 ( 2 ) : 550-560. DOI: 10.1111/odi.13013.
- [18] MINAMOTO C, MIYAZAWA K, TABUCHI M, et al. Alteration of tooth movement by reveromycin A in osteoprotegerin-deficient mice [ J ]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2020, 157 ( 5 ) : 680-689. DOI: 10.1016/j.ajodo.2019.04.037.
- [19] ZHOU Y, HE X, ZHANG D. Study of bone remodeling in corticotomy-assisted orthodontic tooth movement in rats [ J ]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 ( 9 ) : 15952-15962. DOI: 10.1002/jcb.28872.
- [20] BROOKS P J, HECKLER A F, WEI K, et al. M-CSF accelerates orthodontic tooth movement by targeting preosteoclasts in mice [ J ]. *Angle Orthod*, 2011, 81 ( 2 ) : 277-283. DOI: 10.2319/051210-258.1.
- [21] KIRSCHNECK C, THUY M, LEIKAM A, et al. Role and regulation of mechanotransductive HIF-1 $\alpha$  stabilisation in periodontal ligament fibroblasts [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 ( 24 ) : 9530. DOI: 10.3390/ijms21249530.
- [22] LIN T, YANG L, ZHENG W, et al. Th17 cytokines and its correlation with receptor activator of nuclear factor kappa B ligand during orthodontic tooth movement [ J ]. *Iran J Immunol*, 2020, 17 ( 2 ) : 137-143. DOI: 10.22034/iji.2020.85915.1731.
- [23] SASAKI K, TAKESHITA N, FUKUNAGA T, et al. Vibration accelerates orthodontic tooth movement by inducing osteoclastogenesis via transforming growth factor- $\beta$  signalling in osteocytes [ J ]. *Eur J Orthod*, 2022, 44 ( 6 ) : 698-704. DOI: 10.1093/ejo/cjac036.
- [24] 张疆弢, 梅梅, 江策, 等. rhPDGF-BB 与 rhTGF- $\beta$  1 联合应用对大鼠正畸牙破骨细胞 FAK 蛋白表达的影响 [ J ]. *上海口腔医学*, 2015, 24 ( 4 ) : 423-427.  
ZHANG J T, MEI M, JIANG C, et al. The influence of combined use of rhPDGF-BB and rhTGF- $\beta$  1 on protein expression of FAK in osteoclast during orthodontic tooth movement in rats [ J ]. *Shanghai J Stomatol*, 2015, 24 ( 4 ) : 423-427.
- [25] 张疆弢, 梅梅, 刘建国, 等. rhPDGF-BB 与 rhTGF- $\beta$  1 联合应用对大鼠正畸牙压力侧破骨细胞 FAK mRNA 表达的影响 [ J ]. *实用口腔医学杂志*, 2014, 30 ( 5 ) : 619-623.

- ZHANG J T, MEI M, LIU J G, et al. The effects of rhPDGF-BB combined with rhTGF- $\beta$  1 on FAK mRNA expression of osteoclasts in the alveolar bone on the pressure side of orthodontic teeth in rats [J]. *J Pract Stomatol*, 2014, 30 (5): 619-623.
- [26] 黄瑾, 刘建国, 宋琦, 等. 血小板衍生生长因子-BB、转化生长因子- $\beta$  1 联合应用对大鼠正畸牙周膜中整合素  $\beta$  3 表达的影响 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2014, 32 (4): 413-417. DOI: 10.7518/hxkq.2014.04.022.
- HUANG J, LIU J G, SONG Q, et al. Synergistic effect of platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor- $\beta$  1 on expression of integrin  $\beta$  3 in periodontal membrane of rat orthodontic tooth [J]. *West China J Stomatol*, 2014, 32 (4): 413-417. DOI: 10.7518/hxkq.2014.04.022.
- [27] WANG L, LEE W, LEI D L, et al. Tissue responses in corticotomy-and osteotomy-assisted tooth movements in rats: histology and immunostaining [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2009, 136 (6): 770.e1-770.11 ; discussion 770-771. DOI: 10.1016/j.ajodo.2009.05.015.
- [28] WAN W, ZHANG H, NIU L, et al. TGF- $\beta$  1 promotes osteogenesis of mesenchymal stem cells via integrin mediated mechanical positive autoregulation [J]. *iScience*, 2024, 27 (7): 110262. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110262.
- [29] SEDDIQI H, KLEIN-NULEND J, JIN J. Osteocyte mechanotransduction in orthodontic tooth movement [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21 (6): 731-742. DOI: 10.1007/s11914-023-00826-2.
- [30] YU Y, WANG L, NI S, et al. Targeting loop3 of sclerostin preserves its cardiovascular protective action and promotes bone formation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 4241. DOI: 10.1038/s41467-022-31997-8.
- [31] UEDA M, KUROISHI K N, GUNJIGAKE K K, et al. Expression of SOST/sclerostin in compressed periodontal ligament cells [J]. *J Dent Sci*, 2016, 11 (3): 272-278. DOI: 10.1016/j.jds.2016.02.006.
- [32] KAKU M, KOHNO S, KAWATA T, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on osteoclast induction during tooth movement in mice [J]. *J Dent Res*, 2001, 80 (10): 1880-1883. DOI: 10.1177/00220345010800100401.
- [33] MIYAGAWA A, CHIBA M, HAYASHI H, et al. Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues [J]. *J Dent Res*, 2009, 88 (8): 752-756. DOI: 10.1177/0022034509341637.
- [34] KOHNO S, KAKU M, TSUTSUI K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement [J]. *J Dent Res*, 2003, 82 (3): 177-182. DOI: 10.1177/154405910308200306.
- [35] KOHNO S, KAKU M, KAWATA T, et al. Neutralizing effects of an anti-vascular endothelial growth factor antibody on tooth movement [J]. *Angle Orthod*, 2005, 75 (5): 797-804. DOI: 10.1043/0003-3219 (2005) 75[797:NEOAAE] 2.0.CO; 2.
- [36] WANG Y, ZHENG Y, LI W. Compression loading of osteoclasts attenuated microRNA-146a-5p expression, which promotes angiogenesis by targeting adiponectin [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65 (1): 151-166. DOI: 10.1007/s11427-020-1869-7.
- [37] IBRAHIMI DISHA S, FURLANI B, DREVENSEK G, et al. The role of endothelin B receptor in bone modelling during orthodontic tooth movement: a study on ETB knockout rats [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 14226. DOI: 10.1038/s41598-020-71159-8.
- [38] JIN Y, DING L, DING Z, et al. Tensile force-induced PDGF-BB/PDGFR $\beta$  signals in periodontal ligament fibroblasts activate JAK2/STAT3 for orthodontic tooth movement [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 11269. DOI: 10.1038/s41598-020-68068-1.
- [39] KLEIN Y, FLEISSIG O, POLAK D, et al. Immunorthodontics: *in vivo* gene expression of orthodontic tooth movement [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 8172. DOI: 10.1038/s41598-020-65089-8.
- [40] MĽEK O, TUR D, AHČIN L, et al. Osteogenic differentiation of human periodontal ligament stromal cells influences their immunosuppressive potential toward allogenic CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (22): 16439. DOI: 10.3390/ijms242216439.
- [41] KOOK S H, JANG Y S, LEE J C. Human periodontal ligament fibroblasts stimulate osteoclastogenesis in response to compression force through TNF- $\alpha$ -mediated activation of CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (10): 2891-2901. DOI: 10.1002/jcb.23205.
- [42] CHAUSHU S, KLEIN Y, MANDELBOIM O, et al. Immune changes induced by orthodontic forces: a critical review [J]. *J Dent Res*, 2022, 101 (1): 11-20. DOI: 10.1177/00220345211016285.
- [43] ANDRADE I Jr, TADDEI S R A, GARLET G P, et al. CCR5 down-regulates osteoclast function in orthodontic tooth movement [J]. *J Dent Res*, 2009, 88 (11): 1037-1041. DOI: 10.1177/0022034509346230.
- [44] WALD S, LEIBOWITZ A, AIZENBUD Y, et al.  $\gamma\delta$  T cells are essential for orthodontic tooth movement [J]. *J Dent Res*, 2021, 100 (7): 731-738. DOI: 10.1177/0022034520984774.
- [45] PURWANINGRUM M, GIACHELLI C M, OSATHANON T, et al. Dissecting specific Wnt components governing osteogenic differentiation potential by human periodontal ligament stem cells through interleukin-6 [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 9055. DOI: 10.1038/s41598-023-35569-8.
- [46] LUO S, LI Z, LIU L, et al. Static magnetic field-induced IL-6 secretion in periodontal ligament stem cells accelerates orthodontic tooth movement [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 9851. DOI: 10.1038/s41598-024-60621-6.
- [47] FERNANDES M R U, SUZUKI S S, SUZUKI H, et al. Photobiomodulation increases intrusion tooth movement and modulates IL-6, IL-8 and IL-1 $\beta$  expression during orthodontically bone remodeling [J]. *J Biophotonics*, 2019, 12 (10): e201800311. DOI: 10.1002/jbio.201800311.
- [48] MURAKAMI-MALAVAZZI T C S, PERIM ROSA E, MALAVAZZI T C S, et al. Photobiomodulation increases uprighting tooth movement and modulates IL-1 $\beta$  expression during orthodontically bone remodeling [J]. *J Biophotonics*, 2023, 16 (9): e202300013. DOI: 10.1002/jbio.202300013.
- [49] WANG X, LIU Q, PENG J, et al. The effects and mechanisms of PBM therapy in accelerating orthodontic tooth movement [J].

- Biomolecules, 2023, 13 ( 7 ): 1140. DOI: 10.3390/biom13071140.
- [50] 覃雅庆, 刘俊峰, 张文忠. 光生物调节疗法在口腔正畸中的现状与展望 [ J ]. 实用医学杂志, 2023, 39 ( 7 ): 919-922. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.07.023.
- QIN Y Q, LIU J F, ZHANG W Z. Current status and prospect of photobiomodulation therapy in orthodontics [ J ]. J Pract Med, 2023, 39 ( 7 ): 919-922. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.07.023.
- [51] PADDENBERG E, OSTERLOH H, JANTSCH J, et al. Impact of leptin on the expression profile of macrophages during mechanical strain in vitro [ J ]. Int J Mol Sci, 2022, 23 ( 18 ): 10727. DOI: 10.3390/ijms231810727.
- [52] SCHRÖDER A, MEYER A, SPANIER G, et al. Impact of leptin on periodontal ligament fibroblasts during mechanical strain [ J ]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 13 ): 6847. DOI: 10.3390/ijms22136847.
- [53] WADA N, MENICANIN D, SHI S, et al. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells [ J ]. J Cell Physiol, 2009, 219 ( 3 ): 667-676. DOI: 10.1002/jcp.21710.
- [54] CAO Y, LIU Z, XIE Y, et al. Adenovirus-mediated transfer of hepatocyte growth factor gene to human dental pulp stem cells under good manufacturing practice improves their potential for periodontal regeneration in swine [ J ]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6 : 249. DOI: 10.1186/s13287-015-0244-5.
- [55] XUE H, ZHENG J, CUI Z, et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates tooth movement via activation of the BMP-2 signaling pathway [ J ]. PLoS One, 2013, 8 ( 7 ): e68926. DOI: 10.1371/journal.pone.0068926.
- [56] 李慧, 吉秋霞. 壳聚糖/BMP-2 质粒温敏水凝胶复合体促犬牙槽骨再生的研究 [ J ]. 新医学, 2023, 54 ( 12 ): 872-878. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.14.002.
- LI H, JI Q X. The promoting effect of chitosan thermosensitive hydrogel complex with chitosan nanoparticles carrying BMP-2 plasmid DNA on alveolar bone regeneration in beagle dogs [ J ]. J New Med, 2023, 54 ( 12 ): 872-878. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.14.002.
- [57] ZHAO X, LIU W, WU Z, et al. Hepatocyte growth factor is protective in early stage but bone-destructive in late stage of experimental periodontitis [ J ]. J Periodontal Res, 2024, 59( 3 ): 565-575. DOI: 10.1111/jre.13237.
- [58] SCALIA P, WILLIAMS S J, FUJITA-YAMAGUCHI Y, et al. Cell cycle control by the insulin-like growth factor signal: at the crossroad between cell growth and mitotic regulation [ J ]. Cell Cycle, 2023, 22 ( 1 ): 1-37. DOI: 10.1080/15384101.2022.2108117.
- [59] LAU K H, BAYLINK D J, ZHOU X D, et al. Osteocyte-derived insulin-like growth factor I is essential for determining bone mechanosensitivity [ J ]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305 ( 2 ): E271-E281. DOI: 10.1152/ajpendo.00092.2013.
- [60] PENG J X, GUAN X Y, LI G H, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 promotes osteoclast formation and accelerates orthodontic tooth movement in rats [ J ]. J Appl Oral Sci, 2021, 29 : e20200791. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0791.
- [61] WANG M, QIU Y, GAO L, et al. The impact of IGF-1 on alveolar bone remodeling and BMP-2 expression in orthodontic tooth movement in diabetic rats [ J ]. Adv Clin Exp Med, 2023, 32 ( 3 ): 349-356. DOI: 10.17219/acem/153956.
- [62] ALVES J B, FERREIRA C L, MARTINS A F, et al. Local delivery of EGF-liposome mediated bone modeling in orthodontic tooth movement by increasing RANKL expression [ J ]. Life Sci, 2009, 85 ( 19/20 ): 693-699. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.09.010.

(责任编辑: 郑巧兰)