

正畸牙移动中骨吸收机制及其调控的研究进展

包幸福综述 胡敏审校

(吉林大学口腔医院正畸科 长春 130021)

[摘要] 破骨细胞在正畸牙移动压力侧骨吸收过程中发挥着重要的作用,针对破骨细胞分化成熟及其发挥功能的调控研究,能为正畸治疗中控制牙齿移动提供新的思路,同时有助于防治正畸治疗中出现的牙根外吸收等。

[关键词] 正畸牙移动; 破骨细胞; 牙根外吸收

[中图分类号] R 783 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.02.014

Research progress on mechanisms and regulations of bone resorption in orthodontic tooth movement

Bao Xingfu, Hu Min. (Dept. of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China)

[Abstract] Osteoclast is responsible for bone resorption in the compression side of orthodontic tooth movement. Regulations to differentiation and mature of osteoclast may provide new horizons of tooth movement control in orthodontic treatment. At the same time, it is helpful to know the similar mechanisms of root resorption.

[Key words] orthodontic tooth movement; osteoclast; external root resorption

正畸牙移动依赖于压力侧的骨改建,破骨细胞主导的骨吸收过程是其过程之一。同时牙根外吸收与骨吸收机制相似。调节破骨细胞分化成熟及功能为调节正畸牙移动,防治牙根外吸收提供了新的可能。本文以破骨细胞行使功能为主线,就骨吸收相关机制及调控应用作一综述。

1 正畸牙移动中骨吸收机制

1.1 破骨细胞成熟分化与骨保护蛋白/核因子- κ B受体活化因子配体

正畸牙移动依赖于牙周膜压力侧的牙槽骨吸收和张力侧的牙槽骨沉积。在移动过程中,吸收可始于牙周膜表面的牙槽骨,如果牙周膜发生玻璃样变性,则吸收开始于骨髓中,形成潜行性吸收。参与牙槽骨吸收的唯一细胞是破骨细胞,源于造血干细胞,特别是巨噬系前体细胞。Xie等^[1]报道在发生潜行性吸收者,破骨细胞源于骨髓;而在直接吸收者中,破骨细胞源于牙周膜中的前体细胞。破骨细胞的分化成熟是发挥作用的前提。以往研究已经证实破骨细胞分化成熟过程必须要巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimu-

lating factor, M-CSF)和核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的参与,另外一些可溶蛋白如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)也参与破骨细胞的分化过程。在牙槽骨中,这些分子由骨细胞产生。

M-CSF能与c-fos基因通过自磷酸化作用而激活细胞外信号调节激酶1/2和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶-B通路,在破骨细胞分化的第一阶段发挥作用。RANKL是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族中一员,是成骨细胞及其前体细胞的膜结合蛋白,能识别骨髓来源的巨噬细胞的核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK),通过刺激一系列的转录因子和3种促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)在分化过程的第二阶段促进破骨细胞的分化。OPG也源于成骨细胞系细胞,通过竞争RANK负向调节RANKL活性,OPG/RANKL的比例能调节破骨过程。Yamaguchi^[2]证实,正畸牙移动时龈沟液中RANKL的含量有所增加,而且RANKL/OPG的比例高于对照侧。动物试验也证实,大鼠牙移动中牙周组织出现了RANKL和RANK,受力的牙周膜细胞可能通过上调RANKL而进行破骨活动。

一些细胞因子也参与这一过程。TNF- α 虽然

[收稿日期] 2010-12-14; [修回日期] 2011-11-01

[基金项目] 吉林省科技厅基金资助项目(20080442-1); 国家自然科学基金资助项目(81170999/H1409)

[作者简介] 包幸福(1986-),男,内蒙古人,硕士

[通讯作者] 胡敏, Tel: 0431-88796023

不能直接促进破骨细胞的分化,但能增强成熟破骨细胞的活性。Kamolmatyakul等^[3]证实,在炎症条件下,T细胞分泌的白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)通过NF- κ B途径增强了组织蛋白酶K的表达,继而增强破骨作用。

1.2 破骨细胞黏附与无机质降解

在骨吸收活动开始之前,必须先由成骨细胞通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)分解类骨质的未矿化层,然后成熟的破骨细胞才能借助整合素附着于骨表面^[4]。整合素表达于破骨细胞表面,能识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)模序,而RGD存在于多种骨基质蛋白中,如骨桥蛋白、骨涎蛋白。除了连接作用外,整合素 α v家族还能将基质源信号传递至细胞内,称作外-内通路,最主要的成员是 α v β 3。Faccio等^[5]通过免疫组织化学的方法证实,破骨细胞和破牙细胞在牙槽骨吸收和牙根外吸收中表达 α v β 3,此外其还能调节破骨细胞的寿命。

成熟的破骨细胞接受基质源性信号后使破骨细胞的细胞骨架发生重组,在靠近骨表面的区域形成激动蛋白环。激动蛋白环在破骨细胞胞膜和骨表面间形成紧密的连接,称为密闭区,与其他基质相分隔,同时激动蛋白环结合形成胞膜的褶皱状区。褶皱状区表面布满V-三磷酸腺苷酶。破骨细胞未激活时,V-三磷酸腺苷酶存在于细胞质的囊泡中,当激活时,V-三磷酸腺苷酶参与胞膜褶皱状区形成。破骨细胞通过HCO₃⁻/Cl⁻交换维持细胞内pH,进入胞内的Cl⁻同H⁺形成HCl并释放入密闭区,降解无机质,并将pH降至蛋白酶发挥作用所需的程度。随后破骨细胞中的蛋白降解酶通过褶皱状区进入吸收陷窝,继续降解有机质。近年研究证实,V-三磷酸腺苷酶B亚单位与细胞骨架存在着联系,可能发挥一定调控作用。

1.3 有机质降解

参与破骨过程有机质降解的蛋白酶主要是MMP和半胱氨酸组织蛋白酶,这2种酶及其内源性抑制剂的比例调控着破骨细胞的活性。MMP是一组结构及功能同源的蛋白酶家族,很多研究已经证实,该家族中的多种个体参与牙移动过程。Leonardi等^[6]证实MMP-13在正畸牙移动过程中发挥作用;Cantarella等^[7]证实,张力侧和压力侧均有MMP-1和MMP-2蛋白含量的变化;Takahashi等^[8]推测MMP-8和MMP-13分别受张力和压力调

控,参与改建过程。Sulkala等^[9]认为MMP-8是人类牙本质中主要的胶原酶。体外试验^[10]证实,MMP-9是胶原基质降解的必需酶之一,能通过降解细胞外基质方便破骨细胞和其前体细胞迁移。

半胱氨酸组织蛋白酶在人类有11种,主要位于细胞酸性细胞器内,参与细胞内蛋白的降解。之前的研究证实组织蛋白酶K是这类酶中降解有机质的主要酶。Tsuji等^[11]应用原位杂交技术发现,在正畸过程中,受压侧牙根外吸收陷窝中破牙细胞、骨吸收陷窝中破骨细胞和牙周膜中成纤维细胞中都有组织蛋白酶K mRNA的表达,并且在破牙细胞尖端、胞内小泡及颗粒中、细胞外不规则小泡中、褶皱状缘胞膜上以及吸收陷窝中型胶原纤维中可以观察到组织蛋白酶K,表明牙移动过程中压力侧破骨细胞合成并分泌组织蛋白酶K到骨吸收陷窝。此外,Sugiyama等^[12]发现正畸牙移动时龈沟液中组织蛋白酶B含量增加,提示蛋白酶B也可能参与了有机质的降解。

2 正畸牙移动调控

通过上述诸多环节抑制破骨细胞介导的骨吸收活动或许能改变正畸牙移动难易及速率,近年来诸多实验也证实了这种可能。

2.1 调节破骨细胞的分化

抑制RANKL和M-CSF可能会减少正畸牙移动,Kitaura等^[13]证实局部注射M-CSF受体抗体能抑制牙移动。Sanuki等^[14]证实压缩力能通过破骨细胞的前列腺素E₂增加M-CSF,减少OPG,诱导破骨细胞分化。CC类趋化因子受体5能下调破骨细胞功能,抑制牙移动^[15]。表皮生长因子能增加RANKL的表达,从而增加破骨细胞数目,可局部应用促进牙齿的移动^[16]。

2.2 调节破骨细胞的功能

蛇毒锯鳞蝥素是一种整合素抑制剂,能作用于 α v β 3,抑制破骨细胞与骨表面的结合,而不干扰破骨细胞的成熟^[17]。随着对V-三磷酸腺苷酶化学结构了解的深入,已有学者试图通过抑制V-三磷酸腺苷酶和细胞骨架的相互作用而抑制牙移动^[18]。另外近年来对MMP抑制剂和组织蛋白酶抑制剂的研究也层出不穷,众多的内源性和外源性抑制剂陆续被报道,其中一些已被证实对破骨细胞有负向作用。2-羟乙甲基丙烯酸作为MMP-2的抑制剂,胱抑素C作为组织蛋白酶K的抑制剂等成为治疗相关疾病的靶点之一。此外低能量激

光通过促进 MMP-9、CK 的表达,可加速牙齿移动^[19]。一些调节剂对牙移动有作用,如二磷酸盐、非甾体类抗炎药(除镇痛剂外)、膳食钙剂能抑制牙移动;而维生素 D₃、花生酸类、皮质类固醇激素、甲状腺素及甲状旁腺素则能增加牙移动^[20]。

3 牙根外吸收

牙根外吸收是正畸牙移动过程中常见的并发症之一,主要由破牙细胞介导,目前认为破牙细胞和破骨细胞属同源细胞,其发挥作用的方式也相似。Hartsfield JK^[21]研究证实,在正畸过程中牙根外吸收的过程主要通过 2 条途径:一是三磷酸腺苷酶/P2X 嘌呤受体 7/IL-1B 通路,另一条是 RANK/RANKL/OPG 通路。因此上述对破骨活动的调节可能也会对牙根外吸收活动产生影响,为牙根外吸收的调控及治疗提供思路。此外牙周病及骨质疏松等疾病都涉及了破骨细胞的异常活动,相关的治疗药物和研究方向或许能为正畸牙齿移动的调控带来新希望。

4 参考文献

[1] Xie R, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Osteoclast differentiation and recruitment during early stages of experimental tooth movement in rats[J]. *Eur J Oral Sci*, 2009, 117(1): 43-50.

[2] Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2009, 12(2): 113-119.

[3] Kamolmatyakul S, Chen W, Yang S, et al. IL-1 α stimulates cathepsin K expression in osteoclasts via the tyrosine kinase-NF- κ B pathway[J]. *J Dent Res*, 2004, 83(10): 791-796.

[4] Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement[J]. *Eur J Orthod*, 2008, 30(3): 299-306.

[5] Faccio R, Teitelbaum SL, Fujikawa K, et al. Vav3 regulates osteoclast function and bone mass[J]. *Nat Med*, 2005, 11(3): 284-290.

[6] Leonardi R, Talic NF, Loreto C. MMP-13(collagenase 3) immunolocalisation during initial orthodontic tooth movement in rats[J]. *Acta Histochem*, 2007, 109(3): 215-220.

[7] Cantarella G, Cantarella R, Caltabiano M, et al. Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006, 130(5): 568.e11-568.e16.

[8] Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, et al. Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal liga-

ment during tooth movement in rats[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(8): 646-651.

[9] Sulkala M, Tervahartiala T, Sorsa T, et al. Matrix metalloproteinase -8(MMP-8) is the major collagenase in human dentin[J]. *Arch Oral Biol*, 2007, 52(2): 121-127.

[10] Ishibashi O, Niwa S, Kadoyama K, et al. MMP-9 anti-sense oligodeoxynucleotide exerts an inhibitory effect on osteoclastic bone resorption by suppressing cell migration [J]. *Life Sci*, 2006, 79(17): 1657-1660.

[11] Tsuji Y, Yamaza T, Kido MA, et al. Expression of cathepsin K mRNA and protein in odontoclasts after experimental tooth movement in the mouse maxilla by *in situ* hybridization and immunoelectron microscopy[J]. *Cell Tissue Res*, 2001, 303(3): 359-369.

[12] Sugiyama Y, Yamaguchi M, Kanekawa M, et al. The level of cathepsin B in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement[J]. *Eur J Orthod*, 2003, 25(1): 71-76.

[13] Kitaura H, Yoshimatsu M, Fujimura Y, et al. An anti-c-Fms antibody inhibits orthodontic tooth movement[J]. *J Dent Res*, 2008, 87(4): 396-400.

[14] Sanuki R, Shionome C, Kuwabara A, et al. Compressive force induces osteoclast differentiation via prostaglandin E(2) production in MC3T3-E1 cells[J]. *Connect Tissue Res*, 2010, 51(2): 150-158.

[15] Andrade I Jr, Taddei SR, Garlet GP, et al. CCR5 down-regulates osteoclast function in orthodontic tooth movement[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(11): 1037-1041.

[16] Alves JB, Ferreira CL, Martins AF, 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.

[17] Talic NF, Evans C, Zaki AM. Inhibition of orthodontically induced root resorption with echistatin, an RGD-containing peptide[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006, 129(2): 252-260.

[18] Holliday LS, Ostrov DA, Wronski TJ, et al. Osteoclast polarization and orthodontic tooth movement[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2009, 12(2): 105-112.

[19] Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, et al. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and α (v) β (3) integrin in rats[J]. *Eur J Orthod*, 2010, 32(2): 131-139.

[20] Bartzela T, Türp JC, Motschall E, et al. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2009, 135(1): 16-26.

[21] Hartsfield JK Jr. Pathways in external apical root resorption associated with orthodontia [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2009, 12(3): 236-242.