

生长因子在正畸牙移动牙周组织改建中的作用

彭鹏综述 蔡萍审校

(口腔基础医学省部共建国家重点实验室培育基地和口腔生物医学教育部重点实验室, 武汉大学口腔医学院 武汉 430079)

[摘要] 正畸牙移动是在机械应力作用下多种因子介导的牙周组织改建。随着现代试验技术的发展, 研究者们开始在分子和基因水平研究正畸牙移动的生物学特征。在各种参与牙周组织改建的细胞因子中, 生长因子是重要的调节因子之一。了解其在正畸牙移动过程中对牙周组织改建的具体作用机制, 有助于正畸医师更好地理解正畸牙移动的生物学行为, 指导其在正畸临床上的应用。本文就正畸牙移动的生物学基础、正畸牙移动过程中牙周组织的变化、生长因子在牙周组织改建中的作用等研究进展作一综述。

[关键词] 生长因子; 正畸牙移动; 牙周组织改建

[中图分类号] R 783.5 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.02.033

Effects of growth factors on the periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement Peng Peng, Cai Ping. [The State Key Laboratory Breeding Base of Basic Science of Stomatology(Hubei-MOST) & Key Laboratory of Oral Biomedicine Ministry of Education, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China]

[Abstract] Orthodontic tooth movement is achieved by the periodontal tissue remodeling in response to mechanical loading and is believed to be mediated by several host mediators. With the development of modern experimental techniques, the researchers have been able to investigate the biological characteristics of orthodontic tooth movement at the molecular and genetic level. The growth factor is one of the most important cytokines which play an important role in the periodontal tissue remodeling. Therefore, a thoroughly awareness of the extensional regulatory mechanism of growth factors is essential to understand the biological behaviour of orthodontic tooth movement, and to the application of growth factors in orthodontic clinic. This article reviews the research progress of the biological foundation and the periodontal tissue responses during orthodontic tooth movement and effects of growth factors on the periodontal tissue remodeling.

[Key words] growth factor; orthodontic tooth movement; periodontal tissue remodeling

正畸牙移动以牙和牙周组织改建为特征, 包括牙髓、牙周膜、牙槽骨和牙龈的改建。牙周组织改建是牙移动的前提, 其在组织、细胞、分子和基因水平都有相应的生物学表现^[1]。牙周组织改建过程受到各种分子的调节作用, 生长因子在这一过程中起着十分重要的作用。本文就正畸牙移动过程中, 各种生长因子在牙周组织改建中的作用作一综述。

1 正畸牙移动的生物学基础

牙周组织改建是正畸牙移动的生物学基础。

当正畸矫治力作用于牙齿后, 牙周组织的细胞外基质、细胞膜、细胞骨架、核内蛋白质和基因组的微环境处于机械应激状态, 从而诱导包括神经递质和细胞因子以及花生四烯酸代谢产物等在内的各种生物活性分子的合成和释放。这些分子激发不同类型的细胞产生相应的生物应答, 从而为牙槽骨压力侧的骨吸收、张力侧的骨形成提供了一个适宜的微环境, 以利于正畸牙的移动^[1-2]。在这一过程中释放的各种炎性细胞因子, 会使组织表现为没有病理学特征的无菌性炎症^[3-4]。施加正畸矫治力后, 各种炎性分子介导的炎性反应与炎性刺激持续存在, 会造成组织损伤的慢性炎症的不同, 且这是一个短暂的过程, 是正畸牙移动的必要条件, 抗炎药物可明显地限制牙的移动^[5]。

[收稿日期] 2011-07-06; [修回日期] 2011-10-09

[作者简介] 彭鹏(1986—), 女, 河南人, 硕士

[通讯作者] 蔡萍, Tel: 027-87686225

2 正畸牙移动过程中牙周组织的变化

牙周膜是连接牙根和牙槽骨的结缔组织,当正畸矫治力作用于牙体后,它率先感受应力并将其传导至牙槽骨,在牙周组织的改建中起重要的作用;而这一功能主要通过成纤维细胞来实现^[6]。当持续且温和的矫治力作用于牙体后,牙周膜成纤维细胞发生代谢改变。在压力侧,牙周膜组织因挤压而紧缩,牙周间隙变窄,血管受压血流量减少,胶原纤维和基质降解析出,出现破骨细胞;在张力侧,牙周膜纤维拉伸变长,牙周间隙增宽,胶原纤维和基质增生,成纤维细胞增殖,成骨细胞分化^[1]。

当牙周膜成纤维细胞将应力传导至牙槽骨后,会引起骨组织液流动,从而对矿化的细胞外基质产生切应力,骨细胞和骨小管突起发生形变。这种形变干扰整联蛋白的黏附功能,导致细胞骨架重新构建,而整联蛋白与细胞骨架复合体参与骨组织中应力信号向细胞内的传递^[6]。在牙槽骨的张力侧,一些具有成骨作用的细胞因子,诱导前体细胞向成骨细胞分化^[7],继而成骨细胞分泌型胶原、骨钙蛋白和碱性磷酸酶等蛋白分子参与新骨的形成^[8];在压力侧,破骨细胞前体细胞表达的核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)与成骨细胞表达的核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)结合,激发破骨细胞的分化和活性,参与牙槽骨的吸收过程^[8],且这一过程又受到RANK的伪受体骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)的调节。OPG竞争性地与RANK结合,抑制了RANK与RANKL的结合,阻止骨的吸收过程^[8]。RANK/RANKL/OPG环路在正畸牙移动过程中的骨改建中发挥了重要作用^[9]。

牙龈改建在正畸牙移动过程中也起着重要的作用^[1]。当应力传导至牙体后,牙龈结缔组织内的胶原纤维被撕裂,而后胶原和弹力蛋白的基因被激活,胶原酶被抑制。机械应力作用于牙龈成纤维细胞后,抑制其细胞程序性死亡,促进其分化^[10];而牙龈成纤维细胞通过与牙颈部无细胞牙骨质及其另一端牙龈纤维的连接,决定着牙龈的组织结构^[11]。

综上所述,牙周膜、牙槽骨和牙龈在内的牙周组织在机械力作用下的相应改建,才使得正畸

力移动牙齿得以实现。

3 生长因子在牙周组织改建中的作用

生长因子是存在于体内,具有刺激细胞生长作用的细胞因子。生长因子通过调节与细胞生长、伤口愈合和组织再生有关的基因对骨重建起重要作用。与骨再生密切相关的生长因子包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_1 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等。在影响牙周组织改建的众多细胞因子中,生长因子的局部调控发挥着重要作用,故研究生长因子对进一步阐明骨改建机制具有重要的意义。

3.1 转化生长因子- β 与牙周组织改建

TGF- β 广泛存在于动物的正常组织细胞和转化细胞之中,尤其以骨组织和血小板中最为丰富。TGF- β 家族中的TGF- β_{1-5} ,其氨基酸有64%~82%的同序列性。TGF- β 可促进成骨细胞增殖和分化,促进成纤维细胞分泌纤黏素和胶原,抑制破骨细胞的活性,对骨细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用。

在骨组织当中,TGF- β_1 最为丰富,是涉及骨沉积和骨吸收偶联过程的关键性生长因子之一。Kobayashi等^[12]发现,在施加了正畸力的大鼠张力侧的牙槽骨表面,破骨细胞的数目逐渐减少,而在被拉伸细胞内,TGF- β_1 和OPG的表达明显增加。他们推测当张力作用于骨基质时,TGF- β_1 和OPG的上调与破骨细胞的消失密切相关,因而调节牙槽骨组织的改建。张云飞等^[13]认为,TGF- β_1 参与了正畸牙槽骨改建过程中破骨细胞和成骨细胞的分化形成过程,是正畸牙槽骨改建中的一种重要的局部调控因子。

BMP作为唯一能够单独刺激间充质细胞向软骨细胞和成骨细胞分化的生长因子,可增强成骨细胞的分化功能,从而与硬组织的形成和改建密切相关^[14]。在体外对人成骨细胞施加适当的压力,BMP表达明显增加,其对抗物减少^[15]。即在适当的压力作用下,通过上调成骨细胞内BMP的表达,抑制其对抗产物而促进了骨的形成。

3.2 成纤维细胞生长因子与牙周组织改建

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)又称为肝素亲和生长因子(heparin binding

growth factor, HBGF), 是一类通过与细胞膜特异性受体结合而发挥作用、调节细胞生长的多肽类分子。FGF 参与了不同的细胞活动, 包括趋化、迁徙、分化和程序性细胞死亡等作用^[16]。骨基质中存在着 FGF-1 和 2。在人类和动物骨折的情况下, 注射 FGF-2 会加速骨形成^[17]。体外试验显示, 当对人牙周膜细胞施加一定时间和大小的压力后, 细胞内 FGF-2 和 RANKL 的表达明显增加, 且呈现时间-力值相关性, 其相应的 mRNA 表达在各个力值的作用下都较相应的对照组的表达明显增强。当使用 FGF-2 抗体后, 细胞内 RANKL 的表达水平明显降低; 因而推测在正畸牙移动过程中, FGF-2 很可能通过上调 RANKL 的表达水平, 参与了破骨行为的发生^[18]。

3.3 胰岛素样生长因子与牙周组织改建

IGF 为胰岛素衍生物, 是一种多肽分子, 包括 IGF- I 和 II, 相应的受体 IGF- I R 和 II R 以及 IGF 结合蛋白(IGFBP-1~6)和 IGF 蛋白酶。在骨组织中, IGF 十分丰富, 参与调节骨基质内环境的稳定。骨细胞可以产生 IGF- I 和 II。IGF 的主要作用是促进 DNA 和蛋白质的合成, 促进成骨细胞增殖, 加强成骨细胞的活性。IGF 可以通过调控成骨细胞的增殖、分化和程序性细胞死亡参与骨的形成^[19]。

Kheralla 等^[20]发现, 施加正畸力的试验组和未施加正畸力的对照组大鼠的牙周组织内均存在着 IGF- I 阳性细胞。在试验组中, 张力侧的 IGF- I 阳性细胞数量明显增加, 而压力侧的 IGF- I 阳性细胞数目减少。这就表明在机械应力传导的初期阶段, 牙周膜受到应力刺激与通过旁分泌与和自分泌方式表达的 IGF- I 有密切的联系。IGF- I 通过诱导牙周膜细胞的分化, 抑制其程序性细胞死亡, 从而参与牙移动的早期阶段。

Götz 等^[21]利用正畸力牵引大鼠上颌第一磨牙向近中 9 d, 造成其牙根吸收之后发现, 在压力侧和骨吸收陷窝内, 包括 IGF- I 和 II, IGF- I R、IGFBP-1~6 等 IGF 成分的免疫组织化学染色均较对照组明显增加, 即它们可能参与了骨吸收的过程。在撤去外力的 10 d 后, 出现了早期的组织修复行为, 即骨质修复的开始。在早期修复阶段, 骨陷窝和成牙骨质细胞内的一些成分, 如 IGF- I、IGFBP-5~6 参与了修复过程, 这些因子对骨的形成和吸收具有双重的调节作用。

此外, 在正畸患者的龈沟液中, IGF- I 和

IGFBP-3 的量会发生改变, 进一步地影响牙槽骨的改建^[22]。

3.4 血管内皮生长因子与牙周组织改建

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种血管内皮细胞特异性有丝分裂原, 具有促进内皮细胞增殖、维持血管正常状态和完整性、增加血管通透性、诱导血管新生等作用。VEGF 可明显地提高体外培养的成骨细胞的增殖能力, 促进牙周膜细胞的生长与功能的发挥^[23-24]。

在正畸牙移动过程中, VEGF 水平上调并通过诱导破骨细胞的分化、成熟, 参与牙周组织改建的骨吸收过程^[25-26]。Miyagawa 等^[27]证实, 连续的压力会增强 VEGF 在牙周膜细胞内的表达, 促进牙周膜内血管的生成。因此推测在正畸牙移动过程中, VEGF 可能参与了包括血管生成在内的牙周组织改建。

3.5 血小板衍生生长因子与牙周组织改建

PDGF 是骨生长因子的一种, 主要由血小板产生, 可刺激成纤维细胞、平滑肌细胞和成骨细胞等多种细胞的分裂和增殖。同时, PDGF 也是骨细胞的潜在调节剂, 参与骨改建过程中的骨细胞增殖、分化以及基质的合成。PDGF-AA 可由正常人体骨细胞表达, 骨组织中含量丰富, 是一种骨代谢调节因子。

在正畸牙移动过程中, PDGF-AA 的表达明显增强, 且张力侧尤为显著, 表明其参与了骨组织的改建, 主要以骨形成为主^[28]。

3.6 结缔组织生长因子与牙周组织改建

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是一种富含半胱氨酸的分泌性多肽, 属于即刻早期基因(immediate early gene)家族的CCN(CTGF/CYR61/NOV)家族成员之一。这个家族在氨基酸序列上有着高度的同源性, 皆含有 38 个半胱氨酸保守序列^[29]。该生长因子可有效促进新生血管形成, 刺激成骨细胞的增殖、分化, 在骨改建和合成代谢中与细胞外基质相关^[30]。

Yamashiro 等^[31]发现, 在未受到机械应力的大鼠牙槽骨内, CTGF 的 mRNA 主要表达于牙周膜周围的成骨细胞和骨细胞内。在受到正畸矫治力作用 12 h 后, 牙周膜周围的骨细胞和成骨细胞内的 CTGF 的 mRNA 表达明显增强; 同时, 在远离牙周膜的骨基质内的骨细胞, 其 CTGF 的表达也明显增强。即在正畸牙移动过程中, CTGF 可能

参与了机械应力的传导和调控骨形成过程。

正畸牙移动过程中,机械应力作用会上调ctgf mRNA的表达,从而或诱导骨细胞的程序性细胞死亡^[32],或促进成骨细胞的增殖分化^[33],参与牙周组织的改建。

3.7 神经生长因子与牙周组织改建

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是最早被发现、目前研究最深入的神经营养蛋白,兼有神经营养因子和促神经突起生长因子的双重生物学功能,对中枢和周围神经元的发育、分化、再生和功能特性的表达均有重要的调控作用^[34]。NGF可存在于人牙周膜细胞和牙龈成纤维细胞内,参与骨相关蛋白质和碱性磷酸酶DNA的合成及mRNA的表达^[35]。胡小坤等^[36]认为在正畸牙移动过程中,NGF在牙周组织改建的多个阶段起作用,参与了牙周膜早期的炎症反应和修复及晚期的改建。O'Hara等^[37]发现,正畸矫治力会促进牙周膜和骨小梁内NGF产物的增加,继而促进降钙素基因相关肽神经纤维的新生和在其间的分布。这一现象在牙周膜-骨结合面最为明显。注射抗NGF抗体可降低NGF的组织水平并限制降钙素基因相关肽神经纤维的神经分布。

3.8 表皮生长因子与牙周组织改建

表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是有多种生物学活性的多肽生长因子,存在于多种组织和体液中,有促进上皮细胞和间充质细胞分化的能力,参与细胞内大分子的合成和骨组织的吸收过程。如今,EGF对骨代谢复杂的生物效应引起了正畸界的关注。

在大鼠正畸牙移动过程中,局部注射脂质体包裹的EGF,可避免其被蛋白酶迅速分解,与可溶性的EGF相比较,明显地促进了破骨细胞的增殖和分化,加速骨吸收过程,从而加速了牙的移动。这一过程是通过上调RANK的表达来实现的,也为外源性EGF应用于临床,加速正畸牙的移动提供了可能性^[38-39]。

4 结语

正畸牙移动是一个极其复杂的生物学过程,正是牙周组织具有在机械应力作用下发生改建的特性,才使得牙齿在正畸矫治力的作用下顺利地移动。在这一过程中,生长因子发挥着重要的调节作用。各种生长因子在牙周组织改建中的具体调节机制尚不十分清楚,有待于进一步的研究。

深入探讨生长因子在牙周组织改建中的调节机制,对于正畸临床医师更好地理解正畸牙移动的生物力学原理,生长因子在正畸临床中的应用,皆有着广泛而深远的意义。

5 参考文献

- [1] Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 129(4):469.e1-469.e32.
- [2] Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 129(4):458-468.
- [3] Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt[J]. Eur J Orthod, 2006, 28(3):221-240.
- [4] Wang XJ, Han G, Owens P, et al. Role of tgfbeta -mediated inflammation in cutaneous wound healing[J]. J Invest Dermatol, 2006, 11(1):112-117.
- [5] Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement[J]. Ann Pharmacother, 2001, 35(1):113-115.
- [6] Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement[J]. J Dent Res, 2009, 88(7):597-608.
- [7] Hughes FJ, Turner W, Belibasakis G, et al. Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation[J]. Periodontol 2000, 2006, 41:48-72.
- [8] Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation[J]. Oral Dis, 2002, 8(3):147-159.
- [9] Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement[J]. Orthod Craniofac Res, 2009, 12(2):113-119.
- [10] Danciu TE, Gagari E, Adam RM, et al. Mechanical strain delivers anti-apoptotic and proliferative signals to gingival fibroblasts[J]. J Dent Res, 2004, 83(8):596-601.
- [11] Grünheid T, Zentner A. Extracellular matrix synthesis, proliferation and death in mechanically stimulated human gingival fibroblasts *in vitro*[J]. Clin Oral Investig, 2005, 9(2):124-130.
- [12] Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, et al. Force-induced osteoclast apoptosis *in vivo* is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(10):1924-1934.
- [13] 张云飞, 段银钟, 余擎, 等. 大鼠正畸牙移动过程中转化生长因子 β 在牙槽骨中的表达[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2001, 11(6):376-378.
- [14] Rosen V. BMP2 signaling in bone development and repair[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(5/6):475-

- 480.
- [15] Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, et al. Optimal compressive force induces bone formation via increasing bone morphogenetic proteins production and decreasing their antagonists production by Saos-2 cells[J]. *Life Sci*, 2006, 78(23) :2697-2706.
- [16] Pollet N, Delius H, Böttcher RT, et al. The transmembrane protein XFLRT3 forms a complex with FGF receptors and promotes FGF signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(1) :38-44.
- [17] Oreffo RO. Growth factors for skeletal reconstruction and fracture repair[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5(4) :419-423.
- [18] Nakajima R, Yamaguchi M, Kojima T, et al. Effects of compression force on fibroblast growth factor-2 and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand production by periodontal ligament cells *in vitro*[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43(2) :168-173.
- [19] Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S. The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone [J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(3) :261-268.
- [20] Kheralla Y, Götz W, Kawarizadeh A, et al. IGF-I, IGF-IR and IRS1 expression as an early reaction of PDL cells to experimental tooth movement in the rat[J]. *Arch Oral Biol*, 2010, 55(3) :215-222.
- [21] Götz W, Kunert D, Zhang D, et al. Insulin-like growth factor system components in the periodontium during tooth root resorption and early repair processes in the rat [J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(4) :318-327.
- [22] Saggese R, Federico G, Gandini P. The IGF-I-IGFBPs system in the crevicular fluid :Its changes during orthodontic movement[J]. *Prog Orthod*, 2005, 6(1) :114-118.
- [23] Mayr UW, Hausser H, Waltenberger J, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates chemotactic migration of primary human osteoblasts[J]. *Bone*, 2002, 30(3) :472-477.
- [24] Oyama T, Sakuta T, Matsushita K, et al. Effects of roxithromycin on tumor necrosis factor-alpha-induced vascular endothelial growth factor expression in human periodontal ligament cells in culture [J]. *J Periodontol*, 2000, 71(10) :1546-1553.
- [25] Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, et al. VEGF and M-CSF levels in periodontal tissue during tooth movement [J]. *Biomed Res*, 2008, 29(4) :181-187.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 康祖铭, 黄生高, 张兴建, 等. 免正畸牙移动过程中牙周组织血小板衍生生长因子-AA的表达[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(20) :3102-3106, 3110.
- [29] Thaler K, Mack JA, Berho M, et al. Coincidence of connective tissue growth factor expression with fibrosis and angiogenesis in postoperative peritoneal adhesion formation[J]. *Eur Surg Res*, 2005, 37(4) :235-241.
- [30] Safadi FF, Xu J, Smock SL, et al. Expression of connective tissue growth factor in bone : Its role in osteoblast proliferation and differentiation *in vitro* and bone formation *in vivo*[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 196(1) :51-62.
- [31] Yamashiro T, Fukunaga T, Kobashi N, et al. Mechanical stimulation induces CTGF expression in rat osteocytes[J]. *J Dent Res*, 2001, 80(2) :461-465.
- [32] Sakai Y, Balam TA, Kuroda S, et al. CTGF and apoptosis in mouse osteocytes induced by tooth movement[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(4) :345-350.
- [33] 段培佳, 陈雨雪, 陈扬熙. 大鼠正畸牙移动张力侧牙周组织中CTGF基因表达的研究[J]. *口腔医学研究*, 2009, 25(4) :433-435.
- [34] Aloe L, Rita Levi-Montalcini : The discovery of nerve growth factor and modern neurobiology[J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 14(7) :395-399.
- [35] Kurihara H, Shinohara H, Yoshino H, et al. Neurotrophins in cultured cells from periodontal tissues[J]. *J Periodontol*, 2003, 74(1) :76-84.
- [36] 胡小坤, 彭辉, 王晴竹, 等. 大鼠正畸牙移动过程中牙周组织NGF的表达变化[J]. *口腔医学*, 2009, 29(4) :205-207.
- [37] O'hara AH, Sampson WJ, Dreyer CW, et al. Immunohistochemical detection of nerve growth factor and its receptors in the rat periodontal ligament during tooth movement[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(9) :871-878.
- [38] 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.
- [39] Saddi KR, Alves GD, Paulino TP, et al. Epidermal growth factor in liposomes may enhance osteoclast recruitment during tooth movement in rats[J]. *Angle Orthod*, 2008, 78(4) :604-609.

(本文编辑 刘世平)