

雌激素在正畸过程中对牙移动骨改建及牙根吸收的影响

https://doi.org/10.12307/2022.551 程艺, 刘婷, 郭玉静, 孙小桐, 毕蓝, 张荣和

投稿日期: 2021-04-28

送审日期: 2021-05-11

采用日期: 2021-06-23

在线日期: 2021-10-28

中图分类号:

R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2022)17-02782-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△雌激素通过调节骨改建影响正畸牙移动速率。

△雌激素经多途径抑制破骨细胞生成、分化并促进其凋亡; 促进成骨细胞生成、分化, 抑制凋亡。

△雌激素可抑制正畸诱导牙根吸收, 并可能修复吸收的牙根。

雌激素

正畸牙移动

抑制骨吸收

促进骨生成

抑制正畸诱导牙根吸收

文题释义:

正畸牙移动: 正畸牙移动是正畸治疗的基础, 指在正畸治疗过程中, 牙齿受到正畸力加载后牙周组织发生的一系列生物学改建。生物学原理为牙周骨组织的塑建, 包括骨组织的可塑性、牙骨质的抗压性、牙周膜内环境的稳定性。许多因素如系统因素、机械力等都可能对其造成影响。

正畸诱导牙根吸收: 是在正畸牙移动过程中产生相关因子如白细胞介素1等, 可以促进破牙骨质细胞的生成和分化, 从而导致的牙根吸收, 是正畸治疗常见的并发症, 可导致牙齿冠根比例增加, 不利于牙齿的功能与健康, 严重者可发生牙齿的松动甚至脱落, 受正畸治疗和个体差异等多因素影响。

摘要

背景: 正畸牙移动和正畸诱导牙根吸收是正畸治疗中的重要部分, 雌激素可以通过影响牙周组织骨改建调节正畸牙移动速率并可能抑制正畸诱导的牙根吸收。

目的: 综述分析雌激素对正畸牙移动和正畸诱导牙根吸收的影响机制。

方法: 文章第一作者检索 PubMed、中国知网、万方数据库收录的相关文献; 英文检索词为“estrogen, orthodontic tooth movement, orthodontically induced root resorption, osteoclast, osteoblast, bone marrow mesenchymal stem cells”; 中文检索词为“雌激素、正畸牙移动、正畸诱导牙根吸收、成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞、牙周膜干细胞”; 最终纳入 53 篇文献进行归纳总结。

结果与结论: ①正畸牙移动是正畸治疗的重要组成部分, 是在机械力作用下通过骨改建实现的, 而牙槽骨改建是正畸牙移动的基础。②雌激素是骨组织改建的重要调节剂; 雌激素通过多种途径和多种细胞因子抑制破骨细胞分化、延长破骨细胞寿命, 促进成骨细胞增殖、分化及功能, 从而抑制骨吸收促进骨生成, 骨改建减少, 正畸牙移动受到抑制。③雌激素可能主要通过对破牙骨质细胞的抑制作用, 减少正畸诱导的牙根吸收, 其中破骨细胞及破牙细胞的分化在牙齿移动及牙根吸收过程中有重要意义。④最近研究发现酪氨酸激酶是雌激素抑制人类破骨细胞分化、存活和功能的重要信号递质。⑤虽然对雌激素在骨改建及牙根吸收方面有了初步研究, 但是哪种机制占主导作用未阐明, 且多处于基础或动物研究阶段, 尚需关于该方面机制研究及临床研究。

关键词: 雌激素; 正畸牙移动; 正畸诱导牙根吸收; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨髓间充质干细胞; 牙周膜干细胞

Effect of estrogen on bone remodeling and root resorption during orthodontics

Cheng Yi, Liu Ting, Guo Yujing, Sun Xiaotong, Bi Lan, Zhang Ronghe

Department of Orthodontics, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Cheng Yi, Master candidate, Department of Orthodontics, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhang Ronghe, Master, Associate professor, Master's supervisor, Department of Orthodontics, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Orthodontic tooth movement and orthodontic induced root resorption are an important part of orthodontic treatment. Estrogen can regulate the rate of orthodontic tooth movement by influencing the bone remodeling of periodontal tissue, thereby inhibiting orthodontic-induced root resorption.

OBJECTIVE: To review the mechanism of estrogen underlying orthodontic tooth movement and orthodontic induction of root resorption.

METHODS: The first author searched PubMed, CNKI, and WanFang databases using the keywords of “estrogen; orthodontic tooth movement; orthodontically induced root resorption; osteoclast; osteoblast; bone marrow mesenchymal stem cells; periodontal ligament stem cells” in English and Chinese, respectively. Finally, 53 articles were included for further review.

RESULTS AND CONCLUSION: Orthodontic tooth movement is an important part of orthodontic treatment. It can be achieved through bone reconstruction under mechanical force, and alveolar bone reconstruction is the basis of orthodontic tooth movement. Estrogen acts as an important regulator of bone tissue remodeling. Estrogen inhibits osteoclast differentiation, prolongs the life span of osteoclasts, promotes the proliferation, differentiation and function of

滨州医学院附属医院口腔正畸科, 山东省滨州市 256600

第一作者: 程艺, 女, 1993 年生, 山东省滨州市人, 滨州医学院在读硕士, 主要从事口腔正畸学研究。

通讯作者: 张荣和, 硕士, 副教授, 硕士生导师, 滨州医学院附属医院口腔正畸科, 山东省滨州市 256600

https://orcid.org/0000-0001-9878-113X (张荣和)

引用本文: 程艺, 刘婷, 郭玉静, 孙小桐, 毕蓝, 张荣和. 雌激素在正畸过程中对牙移动骨改建及牙根吸收的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(17):2782-2788.



osteoblasts through a variety of pathways and multiple cytokines, thereby inhibiting bone resorption, promoting bone formation, reducing bone remodeling, and inhibiting orthodontic tooth movement. Estrogen may reduce orthodontics-induced dental root resorption by inhibiting cementoclasts. The differentiation of osteoclasts and odontoclasts is of great significance in the process of tooth movement and root resorption. Recent studies have found that tyrosine kinase acts as an important signal medium for estrogen to inhibit the differentiation, survival and function of human osteoclasts. Although preliminary studies on the role of estrogen in bone remodeling and tooth root resorption have been reported, which mechanism exerts the dominant role has not been elucidated, and most of them are at the stage of basic or animal research. Research on relevant mechanisms and clinical research on this aspect are still needed.

Key words: estrogen; orthodontic tooth movement; orthodontic induction of root resorption; osteoblast; osteoclast; bone marrow mesenchymal stem cell; periodontal ligament stem cell

How to cite this article: CHENG Y, LIU T, GUO YJ, SUN XT, BI L, ZHANG RH. Effect of estrogen on bone remodeling and root resorption during orthodontics. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(17):2782-2788.

0 引言 Introduction

已有研究表明绝经期妇女雌激素分泌减少, 破骨细胞活性增强, 加快骨代谢, 骨质流失率升高。雌激素可以促进破骨细胞及成骨细胞生成, 抑制破骨细胞活性, 促进成骨细胞分化和增殖, 因此雌激素缺乏时骨改建速率增加, 导致骨质流失。正畸治疗中, 在正畸力作用下, 牙周组织的反应及骨组织的改建是正畸牙移动的基础。

雌激素对骨改建的调节有关键作用, 因此可以推测雌激素影响正畸牙移动速率。临床上, 正畸治疗人群中女性患者占一半以上, 在女性不同的生理周期(月经期、妊娠期和绝经期), 雌激素水平有较大差别, 牙齿沿正畸方向移动速度也相应改变。临床实践中, 可以根据雌激素水平的差异适当调整治疗计划, 提高正畸效率及矫治效果。正畸诱导牙根吸收是临床上常见的副反应, 是正畸医生关注的问题。研究证实, 雌激素有抑制正畸诱导牙根吸收的作用。

文章综述近期国内外关于雌激素对正畸牙移动、破骨成骨机制及正畸诱导牙根吸收作用最新进展, 为进一步的研究和临床实践提供更全面参考。此外骨髓间充质干细胞及牙周膜干细胞是组织工程的种子细胞, 雌激素通过多种途径增加其干性及成骨增殖分化, 在组织工程中有重要作用。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2020年11月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 检索起止2004年1月至2021年4月。

1.1.3 检索数据库 检索PubMed、中国知网和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“estrogen, orthodontic tooth movement, orthodontically induced root resorption, osteoclast, osteoblast, bone marrow mesenchymal stem cells”; 中文检索词为“雌激素、正畸牙移动、正畸诱导牙根吸收、成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞、牙周膜干细胞”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、述评、病例报告和荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 中英文数据库检索策略, 见图1。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 Estrogen [Title/Abstract]	#1 雌激素
#2 Orthodontic tooth movement [Title/Abstract]	#2 正畸牙移动
#3 Osteoclast [Title/Abstract]	#3 破骨细胞
#4 Osteoblast [Title/Abstract]	#4 成骨细胞
#5 Orthodontically induced root resorption[Title/Abstract]	#5 正畸诱导牙根吸收
#11 #1 AND #2	#6 1 in 篇名 / 摘要
#12 #1 AND #3	#7 2 in 篇名 / 摘要
#13 #1 AND #4	#8 3 in 篇名 / 摘要
#14 #1 AND #5	#9 4 in 篇名 / 摘要
#15 #2 AND #3 OR #4	#10 5 in 篇名 / 摘要
	#11 #6 AND #7
	#12 #6 AND #8
	#13 #6 AND #9
	#14 #6 AND #10
	#15 #7 AND #8 OR #9

图1 | 中英文数据库检索策略

1.1.8 检索文献量 共检索到文献186篇, 英文文献159篇, 中文文献27篇。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①根据文章题目及摘要进行初步筛选, 通过对文献泛读或精读后提炼出与文章相关的文献; ②文献来源应可靠, 首先考虑SCI来源期刊或中文核心期刊。

1.2.2 排除标准 研究目的和内容与文章无关, 以及内容陈旧、重复及未能获取全文的研究。

1.3 数据提取和质量评估 共检索到文献186篇, 英文文献159篇, 中文文献27篇, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复及未能获取全文的文献, 最终纳入53篇符合标准的文献进行综述, 见图2。

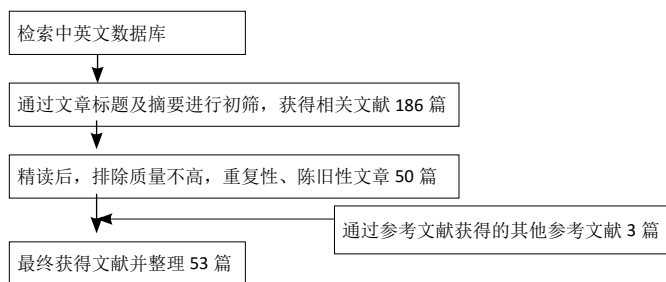


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 雌激素对正畸牙移动的作用 牙周膜连接类牙骨质和牙槽骨, 是一层机械敏感的纤维软组织。牙周组织将正畸力从牙齿传递到牙槽骨, 并为骨改建提供稳定的微环境。机械力作用下, 细胞因子在张力侧和压力侧不均匀释放, 牙槽骨发生骨改建^[1], 从而正畸牙齿发生移动。

正畸牙移动与骨改建有关, 因此推测所有影响骨改建和雌激素变化的因素都可能影响正畸牙移动。在大鼠模型中, 牙齿移动可以分成3个阶段: 第1阶段, 初始牙齿移动; 第2阶段, 延迟牙齿移动; 第3阶段, 牙齿移动的线性增加。雌激素水平发生改变时, 骨改建效果也出现差异, 而且机械力下牙齿移动速率也出现变化。有研究显示, 对大鼠上颌第一磨牙28d持续加力, 发现去卵巢组牙齿移动速度明显快于对照组^[2], 表明去卵巢后大鼠雌激素减少, 骨改建增加, 正畸力作用下牙齿移动速率增加^[3]。周翊飞等^[4]研究对比灌服避孕药与等量生理盐水对实验大鼠的作用, 发现大鼠服用避孕药后雌激素增加, 机械力作用下骨改建速率下降; 实验表明雌激素水平上升, 正畸牙移动速率减慢。有研究通过自身对照的方法对12例14-18岁月经初潮的女性患者进行分析发现, 患者在月经周期(雌激素水平低)加载正畸力后尖牙向远中移动距离大于排卵期(雌激素水平高)^[5]。不同生理周期雌激素分泌量差异较大, 正畸牙移动速率也会发生相应改变。以上文献说明雌激素的含量与骨代谢及正畸牙移动速率呈负相关关系。

在临床正畸治疗过程中，正畸医生应该获得患者的完整病历信息，对于不同生理周期或者其他因素引起雌激素水平波动的女性患者，应当考虑正畸牙移动速率异常的情况，制定更合理的治疗计划并加载合适的正畸力，这样可以提高矫治效率且避免副反应，达到更好的矫治效果。

2.2 雌激素对骨改建的作用

○ 雌激素抑制骨吸收

○ 雌激素促进骨形成

• 雌激素对成骨细胞的作用

• 雌激素促进骨髓间充质干细胞的成骨分化

• 雌激素促进牙周膜干细胞的成骨分化

2.2.1 雌激素抑制骨吸收 破骨细胞是唯一的骨吸收细胞。骨吸收作用能启动旧骨基质的清除和新骨的重塑，使骨重塑周期保持稳态化。在绝经期雌激素缺乏会导致骨密度下降，组织学染色显示牙槽骨密度降低、破骨细胞数量减少，若补充雌激素上述情况则可减轻。

雌激素可抑制破骨细胞的分化。巨噬细胞集落刺激因子和核转录因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor κ B ligand, RANKL) 是破骨细胞分化的必需因子。巨噬细胞集落刺激因子与巨噬细胞集落刺激因子受体结合活化磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和生长因子受体结合蛋白 2 基因，进一步诱导蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 传导通路，促进破骨细胞分化^[6]。巨噬细胞集落刺激因子可诱导骨髓表达核转录因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANK) 受体，RANK 与 RANKL 相互作用后促进破骨细胞分化。巨噬细胞集落刺激因子还可以激活蛋白激酶 B、原癌基因及细胞外信号调节激酶传导通路并与 RANKL 相互作用，促进破骨细胞分化^[7]。雌激素则通过抑制巨噬细胞集落刺激因子的表达，进而抑制破骨细胞分化。

RANKL-RANK-骨保护素传导通路是促进增殖、分化和存活的主要调节系统^[8]。研究显示，由牙周膜细胞和骨衬细胞产生的 RANKL 为破骨细胞生成和正畸牙移动提供了动力^[9]。在炎症条件下破骨细胞分化也依赖 RANKL^[10-11]，因此 RANKL 是特异性诱导破骨细胞生成的重要因子。另外，骨保护素对 RANKL 功能的调节作用至关重要。最近动物实验研究表明，成骨细胞是骨改建中骨保护素的主要来源^[12-13]。骨保护素是一种诱饵受体，能与 RANKL 结合，抑制 RANK 与 RANKL 的相互作用，调控破骨细胞的增殖、分化与凋亡，影响其生理功能。有实验研究证实，RANKL 及骨保护素在介导破骨细胞的分化及生成有关键作用，为骨吸收疾病的靶向治疗提供依据^[14-15]。有实验证明，压力增加成骨细胞和 RANKL 表达，降低了骨保护素的表达，而张力则相反^[1]。RANKL/骨保护素升高可增加破骨细胞的分化，也解释了机械力作用下压力侧比张力侧骨组织破坏严重。雌激素上调骨保护素及下调 RANKL 的表达，从而抑制破骨细胞的分化。

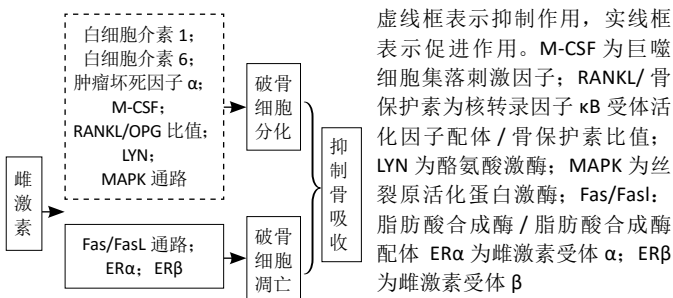
雌激素还可以通过减少牙槽骨及牙周组织中分泌的白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 等因子，进而抑制破骨细胞的分化。白细胞介素 1 是激活破骨细胞并增加其分化的重要因子。在合适的微环境下，白细胞介素 1 可能通过激活小眼球转录因子诱导破骨细胞分化^[16]。肿瘤坏死因子 α 在激活下游丝裂原活化蛋白激酶磷酸化后直接影响骨细胞中 RANKL 的活性并增加破骨细胞的分化^[17]。WU 等^[18]明确了肿瘤坏死因子 α 促进 RANKL 诱导破骨细胞形成的机制，即肿瘤坏死因子 α 可以

经由 PI3K/AKT 信号通路上调外周血 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白的表达，促进 RANKL 介导的破骨细胞生成。这也为治疗炎症性骨疾病指明了方向。利用嵌合小鼠经 12 d 正畸牙移动实验后^[19]，结果显示正畸牙移动过程中，肿瘤坏死因子 α 可以促进破骨细胞形成，增加骨吸收。此外，在此过程中肿瘤坏死因子 α 的表达可能较低，肿瘤坏死因子 α 反应性基质细胞促进肿瘤坏死因子 α 形成，这对破骨细胞的形成起重要作用。白细胞介素 6 激活酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2)/信号转导与转录激活因子 (STAT3) 传导通路诱导 RANKL 表达，促进破骨细胞分化^[20]。细胞培养并染色检测破骨细胞的形成，并探讨应用酪氨酸蛋白激酶 2 特异性抑制剂 (AG490) 阻碍骨细胞 JAK2/STAT3 通路。结果显示，白细胞介素 6 可以通过激活酪氨酸蛋白激酶 2 和 RANKL 促进破骨细胞分化^[21]。白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 6 在破骨细胞分化中的作用也进一步说明 RANK/RANKL/骨保护素调控系统是在诱导骨吸收过程中有关键作用。

此外，绝经后雌激素由于破骨细胞过度的分化和活性而加速骨质流失，增加了绝经后妇女患骨质疏松症的概率。有研究发现雌激素对人破骨细胞分化蛋白质组的影响表现为上调酪氨酸激酶 (LYN)，其具有抗破骨作用。实验研究显示，与对照组相比，酪氨酸激酶基因敲除组中雌激素抑制破骨细胞作用，提示酪氨酸激酶是雌激素抑制破骨细胞存活、分化及功能影响的关键递质^[22]，这也为骨质疏松的进一步研究提供支持。近年来有些研究通过药物影响雌激素水平，进而调节破骨细胞功能以减少骨质疏松的骨丢失。如款冬酮可以抑制破骨细胞分化和促进破骨细胞凋亡^[23]。

丝裂原活化蛋白激酶通路激活后可以上调核转录因子 κ B，诱导肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 β 、白细胞介素 6、诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶 2 等表达，这是正畸牙移动的关键步骤^[24]。现已发现 3 种主要丝裂原活化蛋白激酶传导通路：p38 丝裂原活化蛋白激酶通路、Jun 氨基端激酶通路和细胞外信号调节激酶通路，其中前两者是应激活性蛋白激酶^[25]。雌激素可以经多个位点参与丝裂原活化蛋白激酶通路。如雌激素水平下降，过量的肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 可以激活 p36 α 丝裂原活化蛋白激酶传导通路，增强 RANKL 和白细胞介素 6 的表达，从而促进破骨细胞的分化^[26]。

雌激素促进破骨细胞的凋亡：雌激素不仅可以抑制破骨细胞的分化，还可以促进破骨细胞凋亡^[27]。已有实验表明，雌激素通过脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体传导通路增加破骨细胞受体相互作用蛋白 140 的表达，促进破骨细胞的凋亡^[28]。通过微阵列分析，KIM 等^[29]阐明了雌激素与雌激素受体 α 结合后减少了“氧化磷酸”和线粒体复合物 I 基因的表达，减弱呼吸作用并减少破骨细胞数目，促进初期破骨细胞前体细胞的线粒体凋亡，加快破骨细胞凋亡。另外雌激素与雌激素受体 β 结合后可以作用于破骨细胞，诱导其凋亡^[30]，见图 3，表 1。



图注：箭头方向表示作用方向，虚线框表示抑制作用，实线框表示促进作用。M-CSF 为巨噬细胞集落刺激因子；RANKL/骨保护素为核转录因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素比值；LYN 为酪氨酸激酶；MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶；Fas/FasL 为脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体；ER α 为雌激素受体 α ；ER β 为雌激素受体 β

图 3 | 雌激素抑制骨吸收的作用通路

表 1 | 雌激素抑制骨吸收研究成果的发表

第一作者	发表年份	主要结果	应用意义或贡献
KIM ^[65]	2009	白细胞介素 1/ 白细胞介素 1R1 在破骨细胞分化过程中强烈激活小眼畸形相关转录因子, 继而诱导破骨细胞特异性基因, 如破骨细胞相关受体和抗酒石酸酸性磷酸酶	阐明了白细胞介素 1 在破骨细胞形成中的直接作用, 以及白细胞介素 1 在破骨细胞形成过程中先期介导的机制
WU ^[18]	2017	肿瘤坏死因子 α 可促进破骨细胞分化过程中 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 (Blimp1) 的表达。在破骨细胞前体细胞中沉默 Blimp1 可明显减弱肿瘤坏死因子 α 对破骨细胞生成的刺激作用	建立肿瘤坏死因子 α 诱导破骨细胞形成的分子机制, 并探讨外周血 Blimp1 在破骨细胞生成调控中的潜在作用
WU ^[21]	2017	白细胞介素 6 通过激活酪氨酸蛋白激酶 2 (JAK2) 和 RANKL 促进破骨细胞介导的破骨细胞分化	白细胞介素 6 和核转录因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 是正畸手术后骨重建的关键因子, 它们在骨重建中的作用可能是正畸手术促进牙齿移动的基本机制
PIAO ^[28]	2017	受体相互作用蛋白 140 (RIP140) 的缺失可显著减轻雌激素对破骨细胞形成和骨吸收活性的抑制作用。此外, 雌激素通过脂肪酸合成酶 / 脂肪酸合成酶配体 (Fas/FasL) 途径增加 RIP140 的表达, 从而诱导破骨细胞凋亡。RIP140 可能是雌激素介导的破骨细胞生成和骨吸收的关键因素	建立雌激素保护成人骨骼防止骨丢失的机制, 并对 RIP140 在破骨细胞生理调节中的潜在作用提供见解
TONG ^[14]	2018	在体外, 自噬通过腺苷活化蛋白激酶 / 雷帕霉素靶蛋白 / 核糖体 S6 蛋白激酶 (AMPK/mTOR/p70S6K) 信号通路在骨保护素抑制破骨细胞分化和骨吸收中起重要作用。另外, 在骨保护素抑制破骨细胞分化和骨吸收过程中, 自噬调节自噬相关基因和 AMPK 信号通路的机制	进一步研究 AMPK/mTOR/p70S6K 信号在骨保护素抑制破骨细胞分化和功能过程中的作用机制, 为无菌性松动和骨质疏松等骨相关疾病的治疗提供了新的方法
OHNUMA ^[15]	2019	在骨保护素存在的情况下, mi-R124(内源性单链非编码 RNA124) 模拟物抑制肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和巨噬细胞集落刺激因子作用下小鼠骨髓巨噬细胞的破骨细胞生成	为预防类风湿性关节炎骨破坏提供了可能的靶向途径
MARAHLEH ^[17]	2019	肿瘤坏死因子 α 可激活骨细胞中的核转录因子 κ B 通路, 直接影响骨细胞 RANKL 的表达并增加破骨细胞的生成	可以通过增加 RANKL 的表达来断言骨细胞在炎症性骨病中对骨破坏的潜在贡献中所起的作用
OGAWA ^[19]	2019	利用嵌合小鼠经 12 d 正畸牙移动的实验后, 结果显示正畸牙移动过程中, 肿瘤坏死因子 α 可以促进破骨细胞形成, 增加骨吸收	基质细胞对肿瘤坏死因子 α 的反应性是正畸牙移动过程中破骨细胞形成和骨吸收的重要因素
MCGREGOR ^[20]	2019	白细胞介素 6 激活酪氨酸蛋白激酶 2/ 信号转导与转录激活因子 (JAK2/STAT3) 传导通路诱导 RANKL 表达, 促进破骨细胞分化	在慢性炎症条件下长期使用反式信号转导抑制剂, 但建议在未来的研究中对此进行监测
GAVALI ^[22]	2019	在酪氨酸激酶基因敲除条件下, 雌激素对破骨细胞的抑制作用受到严重抑制, 表明了酪氨酸激酶是雌激素依赖性抑制人类破骨细胞分化、存活和功能的关键递质	为酪氨酸激酶作为雌激素抑制人类破骨细胞分化、存活和功能的重要信号递质的作用提供了第一线证据
TSUKASAKI ^[21]	2020	通过小鼠来探索骨保护素的细胞来源, 并表明局部产生的骨保护素, 而非循环中的骨保护素, 对骨骼和免疫动态平衡至关重要	为脊椎动物体内稳态的调控机制提供了重要的见解
RYOO ^[23]	2020	可能通过抑制破骨细胞分化和诱导破骨细胞凋亡来预防骨质疏松性骨丢失	揭示了使用冬酮通过微调破骨细胞分化和凋亡来治疗骨吸收疾病的潜在益处
KIM ^[29]	2020	雌激素通过减弱呼吸作用减少破骨细胞数量, 从而促进早期破骨细胞祖细胞的线粒体凋亡	提示雌激素的促凋亡和抗破骨作用源于对破骨细胞前体细胞线粒体复合体 I 活性的抑制

2.2.2 雌激素促进骨形成

雌激素对成骨细胞的作用: 雌激素可以通过促进生成促进转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子 I、骨形态发生蛋白 6 等因子, 促进间充质细胞向成骨细胞分化。雌激素缺乏导致的成骨功能受损和骨改建, 氧化应激增强此作用。有研究指出, 雌激素缺乏导致小鼠骨组织氧化应激, 抗氧化酶水平和活性降低, 而抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸治疗改变去卵巢引起的成骨和骨转换异常^[31]。结果表明, 雌激素缺乏阻碍骨形成, 而通过增加氧化应激加速骨转换, 提示雌激素抑制氧化应激作用, 增加成骨细胞活性。

GAVALI 等^[32] 研究证实, 在成骨细胞分化过程中, 雌激素上调 Rab 蛋白 GTP 酶激活蛋白 1 抗体后可促进自噬减少成骨细胞的凋亡, 延长其生存时间。还有研究发现, 雌二醇可以活化 G 蛋白偶联雌激素受体 30 诱导成骨细胞增殖, 经细胞外信号调节激酶 1/2 传导通路促进成骨细胞线粒体自噬作用, 减少成骨细胞凋亡^[33]。此外, 雌激素激活 Src/Shc/ERK 传导通路, 下调 Jun 氨基端激酶, 进而改变转录因子活性, 抑制成骨细胞凋亡, 延长成骨细胞寿命。成骨细胞增加, 骨量增多, 正畸牙齿移动速率下降。

雌激素促进骨髓间充质干细胞的成骨分化: 骨髓间充质干细胞是有较强自我更新和多向分化潜能的间充质干细胞, 来源广泛, 是组织工程技术理想的种子细胞, 其骨向分化潜能可实现牙周组织再生, 在人类医学中的应用前景广阔^[34]。有动物实验证实, 10^9 mol/L 的雌激素促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的能力最强^[35]。WANG 等^[36] 也观察到雌激素受体 α mRNA 的表达与进行性骨髓间充质干细胞的生成和成骨分化有关, 骨髓间充质干细胞可能是雌激素维持骨形成的主要靶细胞。

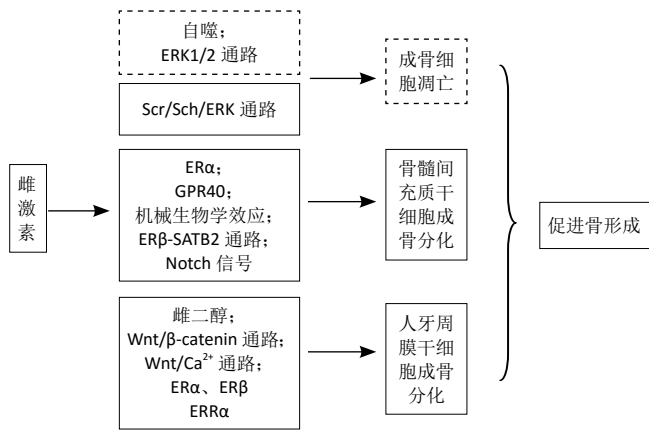
G 蛋白偶联受体 40 受雌激素调节并介导体内体外成骨分化。有研究发现, G 蛋白偶联受体 40 可能经 Wnt/ β -catenin 传导通路作为雌激素诱导成骨分化的内源性启动子发挥作用^[37]。机械刺激与雌激素是促进骨髓间充质干细胞活性的两个关键因素。有实验表明, 机械力通过 F-肌动蛋白转导促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化, 雌激素增强了这种作用, 说明雌激素在调控骨髓间充质干细胞的机械生物学效应和机械转导过程中起重要作用^[38]。有研究表明, 雌激素通过诱导雌激素受体 β 与富含 AT 序列的特异性结合蛋白 2 (Special AT-rich sequence binding protein 2, SATB2) 基因 -488 位的雌激素反应元件结合来介导 SATB2 的上调, 而 SATB2 在调节骨髓间充质干细胞的干性、自噬和抗衰老方面具有潜在的作用^[39]。结果表明, 雌激素可能经由雌激素受体 β -SATB2 传导通路促进骨髓间充质干细胞的干性和成骨, 并减少衰老, 抑制骨质流失。Notch 信号可以促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化^[40]。体外细胞实验发现, 雌激素通过增加 Jagged1 的表达增强骨髓间充质干细胞中的 Notch 信号, 促进骨髓间充质干细胞的增殖和分化^[41], 提示雌激素可以通过激活 Notch 信号增加骨量, Notch 信号也为绝经后骨质疏松症研究打开新思路。因此, 以上文献说明雌激素可以通过多种途径激活并调控骨髓间充质干细胞的干性、增殖及分化, 但具体的机制尚不明确, 仍需进一步研究。

雌激素促进牙周膜干细胞的成骨分化: 牙周膜干细胞由 SEO 等^[42] 于 2004 年首次从人类牙周组织中分离, 与骨髓和骨髓间充质干细胞有类似的生物学特征, 并维持着牙周组织的动态平衡, 是目前牙周组织再生最具潜力的种子细胞。

牙周膜干细胞体外长期培养过程中, 其干性作用逐渐下降, 并伴随增殖、分化能力下降, 凋亡增加, 雌二醇能促进人牙周膜干细胞增殖, 改变细胞周期, 增加其干性相关基因表达, 促

进其成骨分化。而且,在此过程中 PI3K/AKT 传导通路可能有促进作用。因此,雌二醇的此种作用可能会增加牙周膜干细胞在组织工程中的应用^[43]。

Wnt/ β -catenin 传导通路在调控胚胎发育和细胞增殖以及骨形成中都至关重要。国内国外研究均证实,在微环境下,雌激素可激活人牙周膜干细胞中 Wnt/ β -catenin 传导通路,促进人牙周膜干细胞的成骨分化^[44-45]。有研究显示,加入雌激素后人牙周膜干细胞成骨相关指标表达量上调,而抑制经典 Wnt/ Ca^{2+} 通路后相关指标表达量不变^[46],推测雌激素可能激活非经典 Wnt/ Ca^{2+} 传导通路,进而促进人牙周膜干细胞的成骨分化。提示雌激素可以活化经典及非经典的 Wnt/ Ca^{2+} 传导通路并促进人牙周膜干细胞的成骨分化,但二者间的作用机制尚不明确,仍需进一步研究。大量研究证实,雌激素受体 α 及雌激素受体 β 可以影响牙周膜干细胞成骨分化过程。沈兰花等^[47] 研究并对比卵巢切除组与假手术组中大鼠的成骨能力(体质量、骨密度等),发现雌性激素减少后牙周膜干细胞成骨能力下降并且雌激素受体在其中也起到重要的调节作用。CAI 等^[48] 通过分离人牙周膜干细胞证实了其多向分化的能力。研究显示在人牙周膜干细胞成骨分化的后期阶段,雌激素相关受体 α 的表达明显增加,此外以雌激素相关受体 α 为靶点的重组慢病毒介导的 miRNA 转染显著抑制碱性磷酸酶的活性、矿化能力和成骨相关基因的 mRNA 表达,表明雌激素相关受体 α 可促进人牙周膜干细胞体外成骨分化。以上文献说明雌性激素可以增加人牙周膜干细胞干性并通过多种通路及媒介促进成骨分化,但他们之间的相互作用尚需研究,见图 4,表 2。



图注:箭头方向表示作用方向,虚线框表示抑制作用,实线框表示促进作用。ERK1/2 为细胞外信号相关激酶 1/2; ER α 为雌激素 α ; ER β -SATB2 为雌激素受体 β /富含 AT 序列的特异性结合蛋白 2; Wnt/ β -catenin 为 Wnt/ β -连环蛋白; Wnt/ Ca^{2+} 为 Wnt/钙离子; ERR α 为孤儿核受体雌激素相关受体 α

图 4 | 雌激素促进骨形成的作用通路

2.3 雌激素对正畸诱导牙根吸收的影响及机制 机械力作用过程中,受压侧的牙周膜细胞坏死,透明带形成,牙停止运动。在清除透明带的过程中,单核巨噬细胞和多核巨细胞可能会破坏由成牙骨质细胞组成的牙根外层,甚至牙本质也可能受到影响。牙本质的吸收是不可逆转的,并且对牙齿结构破坏严重。

有研究表明,雌激素缺乏及其对骨代谢的影响会影响牙齿移动和牙根吸收的速度。正畸牙移动增加了牙根吸收的风险,也是正畸中的常见副反应^[49]。正畸牙移动诱导牙根吸收被认为是正畸诊疗中的多因素并发症,如力的大小与方向、个体差异和激素水平等。

表 2 | 雌激素促进骨形成研究成果的发表

第一作者	发表年份	主要结果
SEO ^[42]	2004	人牙周膜干细胞包含有可能在体内生成牙骨质牙周膜样组织的干细胞
WANG ^[36]	2006	观察到的雌激素受体 α mRNA 表达与骨髓间充质干细胞的生长和成骨分化有关,骨髓间充质干细胞可能是雌激素维持骨形成的主要靶细胞
UGARTE ^[40]	2009	探讨 Notch 信号在原代培养的骨髓间充质干细胞中的作用,Notch 信号的诱导增强了骨髓间充质干细胞干细胞的成骨分化
ZHANG ^[38]	2012	压力通过骨髓间充质干细胞中的 F-肌动蛋白转导刺激了增殖和分化能力。雌激素增强了这种作用,而雌激素受体在调节骨髓间充质干细胞的机械生物学作用和机械转导过程中起着重要作用
CAI ^[48]	2013	雌激素受体 α 可促进人牙周膜干细胞体外成骨分化,参与骨髓间充质干细胞的成骨分化
王洁 ^[35]	2014	通过双染法检测雌二醇对细胞增殖与凋亡的影响的方法,证实 17 β -雌二醇能促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化,并且体外浓度在 10 ⁹ mol/L 时作用最为显著
FAN ^[41]	2014	雌激素可通过激活 Notch 信号传导部分保留骨质。由于长期雌激素替代疗法与多种副反应相关,因此 Notch 信号可能成为治疗绝经后骨质疏松症的潜在靶标
SHI ^[31]	2015	雌激素缺乏主要导致骨形成障碍,继而通过增加氧化应激和氧化应激加速骨转换,有望成为治疗绝经后骨质疏松症的有效靶点
GAO ^[37]	2015	GPR40 是一种长链不饱和脂肪酸受体,受雌激素调节并参与体内和体外成骨分化。GPR40 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节雌激素诱导的成骨作用并促进骨髓间充质干细胞成骨分化
孙晓琪 ^[33]	2019	研究发现,雌二醇可以活化 G 蛋白偶联雌激素受体 30(GPR30) 诱导成骨细胞增殖,经细胞外信号调节激酶 1/2 传导通路促进成骨细胞线粒体自噬作用,减少成骨细胞凋亡
WU ^[39]	2018	雌激素通过雌激素受体 β -SATB2 (一种新的抗骨质疏松靶基因) 途径促进干细胞和成骨并抑制骨髓间充质干细胞的衰老来预防骨质疏松症
OU ^[43]	2018	由于磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路的刺激,短期和长期的 E2 处理能够促进体外培养的人牙周膜干细胞的干性
毛杰 ^[44]	2018	雌激素可促进人牙周膜干细胞的成骨分化,这种促进作用的实现可能与雌激素微环境下活化人牙周膜干细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号通路有关
沈兰花 ^[47]	2018	去势大鼠牙周膜干细胞的成骨能力也会出现相应的减弱,在雌激素介导中,雌激素受体对牙周膜干细胞成骨分化能力发挥了非常重要的调控作用
GAVALI ^[32]	2019	自噬对于人类成骨细胞的存活和矿化是不可避免的,而成骨细胞在分化过程中由于自噬减少而容易发生凋亡。雌激素通过上调 RAB3GAP1,促进成骨细胞在分化过程中的自噬,从而提高成骨细胞的存活和矿化能力。研究证实了自噬在骨骼动态平衡中的积极作用
吴晓玲 ^[46]	2019	雌激素可能通过增强非经典 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路的活化促进人牙周膜干细胞的成骨分化
JIANG ^[45]	2020	雌激素通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进人牙周膜干细胞的成骨分化
第一作者	指导意义或贡献	
SEO ^[42]	人牙周膜干细胞参与了免疫受损大鼠的牙周组织修复过程	
WANG ^[36]	描述了一种新的细胞模型来观察雌激素受体 α 的表达。此外,将原代培养的骨髓间充质干细胞作为成骨前体细胞研究雌激素受体 α 生物学属首次报道	
UGARTE ^[40]	利用原代骨髓间充质干细胞,进一步证明了 Notch 信号在骨髓间充质干细胞分化中的重要性	
ZHANG ^[38]	雌激素受体不仅是一种雌激素反应因子,而且是一种机械信号转导分子	
CAI ^[48]	体外检测了孤儿核受体雌激素相关受体 α 在人牙周膜干细胞中的表达,并观察到雌激素受体 α 对人牙周膜干细胞成骨分化的促进作用	
王洁 ^[35]	发现当雌二醇浓度为 10 ⁹ mol/L 时,对大鼠骨髓间充质干细胞的成骨分化具有显著促进作用,钙化能力最强	
FAN ^[41]	Notch 信号通路可能成为体内治疗绝经后骨质疏松症的潜在策略	
SHI ^[31]	为雌激素通过防御氧化应激刺激成骨和抑制骨转换来保护骨骼的机制提供了新的线索	
GAO ^[37]	证实 GPR40(G 蛋白偶联雌激素受体 40) 部分或依赖地通 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin) 信号通路调控雌激素诱导的成骨,并促进骨髓间充质干细胞的成骨分化	
孙晓琪 ^[33]	发现雌二醇通过 GPR30-ERK1/2(细胞外信号相关激酶 1/2) 通路调节成骨细胞线粒体自噬;通过促进成骨细胞线粒体自噬保护成骨细胞活性,避免骨质疏松	
WU ^[39]	表明富含 AT 序列的特异性结合蛋白 2 (SATB2) 可能参与了骨质疏松的发生,增强的 SATB2 能够恢复去卵巢大鼠骨骼的活力	
OU ^[43]	为人牙周膜干细胞的干度调控提供了新的视角,并可能促进人牙周膜干细胞在组织工程中的应用	
毛杰 ^[44]	发现雌激素的促人牙周膜干细胞成骨作用可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路激活有关	
沈兰花 ^[47]	发现牙周膜干细胞成骨分化期间,雌激素受体 α 、雌激素受体 β 在雌激素介导中发挥了非常重要的调控效果	
GAVALI ^[32]	这是首次有结论地报道 RAB3GAP1(Rab 蛋白 GTP 酶激活蛋白 1 抗体) 的参与以及自噬在雌激素对不同分化阶段的人成骨细胞功能和存活的调节作用中的重要性	
吴晓玲 ^[46]	发现雌激素可能通过增强非经典 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路的活化促进人牙周膜干细胞的成骨分化	
JIANG ^[45]	研究可能为组织工程学在颌面和牙周再生治疗中提供一个新的视角	

雌激素有抑制牙根吸收及促进牙根再生的能力, 这种能力可以很好地保护正畸治疗中的牙根。据报道, 雌激素缺乏后, 破牙骨质细胞增加牙根吸收的速度及范围。破牙骨质细胞具有与破骨细胞相似的生物学特征, 在正畸牙移动过程中产生因子, 如 RANKL、白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和巨噬细胞集落刺激因子等可以促进破牙骨质细胞的分化和激活, 从而诱导牙根吸收。因此, 雌激素的骨保护作用与抑制破牙因子、促进破牙细胞分化有关。例如在正畸治疗中, 力作用下肿瘤坏死因子 α 诱导破牙细胞形成, 导致牙根破坏^[19]。SIRISOONTORN 等^[2] 在卵巢切除组与未切除组大鼠的磨牙加力实验中, 去卵巢组近中根部可见宽而浅的吸收凹坑; 在远中根部可观察到较深的吸收凹坑, 分布在牙根的颈部、中部和根尖的 1/3 处, 说明在压力作用下, 雌激素减少可以促进正畸牙根吸收。这种吸收的差异可能是牙根的角度和形态差异导致骨改建不平衡的结果。雌激素经由 RANKL-RANK-骨保护素传导通路对牙根吸收修复后期的破牙骨质细胞产生抑制作用。雌激素还可以诱导增加成牙骨质细胞活性, 促进牙根及周围牙周组织吸收陷窝的再生。细胞外信号调节激酶 1/2 传导通路可能是雌激素促进成牙骨质细胞活性的途径之一。

临床上, 正畸治疗导致的牙根吸收难以避免, 雌激素替代治疗能否促进牙根的修复再生, 对患者及正畸发展有重要的意义^[50]。有研究使用不同品系的小鼠进行研究, 结果显示在没有牙齿移动的 BALB/C 小鼠中, 雌激素引起的牙根吸收程度与 RANKL/骨保护素比值为正比例关系^[51]。在两种品系小鼠中, 正畸牙移动后缺乏雌激素均可诱发正畸诱导的炎症性牙根吸收, 其机制包括 RANKL/骨保护素失衡、炎症反应和破牙细胞反应。在正畸力作用下, 压力侧牙周组织中 RANKL 上调和骨保护素下调是激活并导致严重的牙根吸收的关键因素^[52]。尽管雌激素对骨组织的作用已得到公认, 但关于其对正畸诱导的牙根吸收的影响的信息较少。见表 3。

表 3 | 雌激素对牙根吸收作用研究成果的发表

第一作者	发表年份	主要结果	指导意义或贡献
SEIFI ^[3]	2015	大鼠卵巢切除后不仅影响牙齿移动速率, 还影响正畸诱导牙根吸收	类固醇性激素的改变会影响正畸移动和牙根吸收的数量
MACARI ^[51]	2018	在正畸力作用下, 压力侧牙周组织中核转录因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 上调和骨保护素下调是激活并导致严重的牙根吸收的关键因素	表明卵巢切除诱导的骨吸收依赖于上颌骨中的白细胞介素 33/生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2) 信号, 而不是股骨或椎骨中的白细胞介素 33/ST2 信号, 这是一种部位特异性的方式。
OGAWA ^[19]	2019	在正畸牙齿移动过程中, 肿瘤坏死因子 α 反应的基质细胞对破骨细胞和破牙细胞的形成起重要作用	基质细胞对肿瘤坏死因子 α 的反应性是正畸牙移动过程中破骨细胞形成和骨吸收的重要因素
AMARO ^[50]	2020	使用不同品系的小鼠进行研究, 结果显示在没有正畸牙移动的小鼠中, 雌激素缺乏引起牙根结构的吸收, 与 RANKL/骨保护素比值呈正相关	雌激素缺乏易导致牙根吸收。无论小鼠背景如何, 与正畸牙移动相关的雌激素缺乏均可引起正畸诱导的炎症性牙根吸收。其机制涉及 RANKL/骨保护素系统失衡、炎症反应和破骨细胞反应

3 讨论与展望 Discussion and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 目前已有较多实验研究雌激素对正畸牙移动、骨改建的影响机制, 也取得初步成果。但是此过程的主要机制及这些机制作用大小尚未可知。另外关于雌激素对正畸牙诱导牙根吸收的研究较少, 有些实验属于推测, 还需进一步研究。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 有文献指出雌激素仅提及通过调节多种细胞因子影响正畸骨改建, 途径单一^[53]。中国已有文献指出在正畸牙移动过程中牙根吸收与患者自身条件及治疗相关因素有关, 但未提及雌激素在正畸过程中对牙根吸收的影响。而且 2 篇综述时间较久, 近几年已有新的研究提供新思路。

3.3 综述的局限性及重要意义 随着正畸技术的改进, 近几年有正畸需求的患者逐渐增多, 其中女性居多。正畸带来健康、美的同时也会有其他问题, 比如正畸周期和牙根吸收等。文章从雌激素对正畸牙移动、骨改建和正畸诱导牙根吸收的影响入手, 探讨雌激素对骨组织及牙根的作用及相关影响机制, 也说明雌激素在正畸治疗中的关键作用。

雌激素可以抑制骨改建, 进而降低正畸牙移动速率; 通过对牙骨质细胞的作用, 减少正畸牙移动过程中牙根的吸收并促进再生。但目前多为基础或动物实验并且影响机制尚不完全明确, 研究结果对人体的适用有限, 而且对正畸诱导牙根吸收方面的研究较少。为更深入地了解雌激素对正畸牙移动速率和正畸诱导牙根吸收的作用及具体机制, 多开展高质量的动物实验或者临床试验, 了解正畸牙移动、骨改建及牙根吸收的主要机制。为进一步的研究及临床实践提供理论支持。还可以与组织工程联合, 更好地进行骨修复及牙修复。

作者贡献: 文章设计、数据分析和论文撰写者为第一作者。资料收集者为第一、二、三作者。通讯作者审核。

经费支持: 文章未接受任何经费资助。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵循《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- VANSANT L, CADENAS DS LLANO-PERUL M, VERDONCK A, et al. Expression of biological mediators during orthodontic tooth movement: a systematic review. Arch Oral Biol. 2018;95:170-186.
- SIRISOONTORN I, HOTOKEZAKA H, HASHIMOTO M, et al. Tooth movement and root resorption; The effect of ovariectomy on orthodontic force application in rats. Angle Orthod. 2011;81(4):570-577.
- SEIFI M, EZZATI B, SAEDI S, et al. The effect of ovariectomy and orchietomy on orthodontic tooth movement and root resorption in wistar rats. J Dent (Shiraz). 2015;16(4):302-309.
- 周翊飞, 郑茜, 毛杰, 等. 口服避孕药对大鼠正畸牙周组织改建的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4):542-547.
- 王斌, 杨曦, 周建萍, 等. 青少年女性月经周期不同阶段加力对正畸牙移动的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(15):2332-2337.
- AMARASEKARA DS, YUN H, KIM S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks. Immune Netw. 2018;18(1):e8.
- ROSS FP, TEITELBAUM SL. α v β 3 and macrophage colony-stimulating factor: partners in osteoclast biology. Immunol Rev. 2005;208:88-105.
- UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. J Bone Miner Metab. 2021;39(1):19-26.
- YANG CY, JEON HH, ALSHABAB A, et al. RANKL deletion in periodontal ligament and bone lining cells blocks orthodontic tooth movement. Int J Oral Sci. 2018;10(1):3.

- [10] DANKS L, KOMATSU N, GUERRINI MM, et al. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1187-1195.
- [11] TSUKASAKI M, KOMATSU N, NAGASHIMA K, et al. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat Commun*. 2018;9(1):1-11.
- [12] TSUKASAKI M, ASANO T, MURO R, et al. OPG production matters where it happened. *Cell Rep*. 2020;32(10):108124.
- [13] CAWLEY KM, BUSTANANTE-GOMEZ NC, GUHA AG, et al. Local production of osteoprotegerin by osteoblasts suppresses bone resorption. *Cell Rep*. 2020;32(10):108052.
- [14] TONG X, GU J, SONG R, et al. Osteoprotegerin inhibit osteoclast differentiation and bone resorption by enhancing autophagy via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in vitro. *J Cell Biochem*. 2018; 120(2):1630-1642.
- [15] OHNUMA K, KASAGI S, UTO K, et al. MicroRNA-124 inhibits TNF- α and IL-6 induced osteoclastogenesis. *Rheumatol Int*. 2019;39(4):689-695.
- [16] KIM JH, JIN HM, KIM K, et al. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. *J Immunol*. 2009;183:1862-1870.
- [17] MARALEH A, KITAURA H, OHORI F, et al. TNF- α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation. *Front Immunol*. 2019;10:1-12.
- [18] WU L, GUO Q, YANG J, et al. Tumor necrosis factor alpha promotes osteoclast formation Via PI3K/Akt pathway-mediated blimp1 expression upregulation. *J Cell Biochem*. 2017;118(6):1308-1315.
- [19] OGAWA S, KITAURA H, KISHIKAWA A, et al. TNF- α is responsible for the contribution of stromal cells to osteoclast and odontoclast formation during orthodontic tooth movement. *PLoS One*. 2019;14(10):e223989.
- [20] MCGREGOR NE, MURAT M, ELANGO J, et al. IL-6 exhibits both cis- and trans-signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans-signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis. *J Biol Chem*. 2019; 294(19):7850-7863.
- [21] WU Q, ZHOU X, HUANG D, et al. IL-6 Enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1360-1369.
- [22] GAVALI S, GUPTA MK, DASWANI B, et al. LYN, a key mediator in estrogen-dependent suppression of osteoclast differentiation, survival, and function. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(3):547-557.
- [23] RYOO G, MOON YJ, CHOI S, et al. Tussilagone promotes osteoclast apoptosis and prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;531(4):508-514.
- [24] CHUANG S, CHEN C, CHOU Y, et al. G Protein-coupled estrogen receptor mediates cell proliferation through the cAMP/PKA/CREB pathway in murine bone marrow mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6490.
- [25] YUR J, LOREZ JM. Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2346.
- [26] THOUVEREY C, CAVERZASIO J. Ablation of p38 α MAPK signaling in osteoblast lineage cells protects mice from bone loss induced by estrogen deficiency. *Endocrinology*. 2015;156(12):4377-4387.
- [27] LIU G, LU Y, MAIZ, et al. Suppressing MicroRNA-30b by estrogen promotes osteogenesis in bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2019; 2019:1-13.
- [28] PIAO H, CHU X, LV W, et al. Involvement of receptor interacting protein 140in estrogen-mediated osteoclasts differentiation, apoptosis, and bone resorption. *J Physiol Sci*. 2017;67(1):141-150.
- [29] KIM H, PONTEF, NOOKAEW I, et al. Estrogens decrease osteoclast number by attenuating mitochondria oxidative phosphorylation and ATP production in early osteoclast precursors. *Sci Rep*. 2020;10(1):11933.
- [30] CRUZOE-SOUZA M, SASSO-CERRI E, CERRI PS. Immunohistochemical detection of estrogen receptor β in alveolar bone cells of estradiol-treated female rats: possible direct action of estrogen on osteoclast life span. *J Anat*. 2009;215(6):673-681.
- [31] SHI C, WU J, YAN Q, et al. Bone marrow ablation demonstrates that estrogen plays an important role in osteogenesis and bone turnover via an antioxidative mechanism. *Bone*. 2015;79:94-104.
- [32] GAVALI S, GUPTA MK, DASWANI B, et al. Estrogen enhances human osteoblast survival and function via promotion of autophag. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(9):1498-1507.
- [33] 孙晓琪. 雌二醇通过 G 蛋白偶联雌激素受体 30(GPR30)/ERK1/2 信号通路调节 MC3T3-E1 细胞线粒体自噬的分子机制研究 [A]// 中国营养学会、亚太临床营养学会、江苏省科学技术协会、中国疾病预防控制中心营养与健康所、农业农村部食物与营养发展研究所、中国科学院上海营养与健康研究所. 营养研究与临床实践 —— 第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编 [C]. 中国营养学会、亚太临床营养学会、江苏省科学技术协会、中国疾病预防控制中心营养与健康所、农业农村部食物与营养发展研究所、中国科学院上海营养与健康研究所:中国营养学会,2019:2.
- [34] UDER C, BRÜCKNER S, WINKLER S, et al. Mammalian MSC from selected species: features and applications. *Cytometry A*. 2018;93(1): 32-49.
- [35] 王洁, 张鹏, 代庆刚, 等. 雌激素对大鼠骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化的影响 [J]. 上海口腔医学, 2014,23(6):654-660.
- [36] WANG Q, YU J, ZHAI H, et al. Temporal expression of estrogen receptor alpha in rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;347(1):117-123.
- [37] GAO B, HUANG Q, JIE Q, et al. Dose-response estrogen promotes osteogenic differentiation via GPR40 (FFAR1) in murine BMMSCs. *Biochimie*. 2015;110:36-44.
- [38] ZHANG M, CHEN F, WANG A, et al. Estrogen and its receptor enhance mechanobiological effects in compressed bone mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs*. 2012;195(5):400-413.
- [39] WU G, XU R, ZHANG P, et al. Estrogen regulates stemness and senescence of bone marrow stromal cells to prevent osteoporosis via ER β -SATB2 pathway. *J Cell Physiol*. 2018;233(5):4194-4204.
- [40] UGARTE F, RYSER M, THIEME S, et al. Notch signaling enhances osteogenic differentiation while inhibiting adipogenesis in primary human bone marrow stromal cells. *Exp Hematol*. 2009;37(7):867-875.
- [41] FAN J, YANG L, MENG G, et al. Estrogen improves the proliferation and differentiation of hBMSCs derived from postmenopausal osteoporosis through notch signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2014;392(1-2):85-93.
- [42] SEO B, MIURA M, GRONTHOS S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004; 364(9429):149-155.
- [43] OU Q, WANG X, WANG Y, et al. Oestrogen retains human periodontal ligament stem cells stemness in long-term culture. *Cell Prolif*. 2018;51(2): e12396.
- [44] 毛杰, 周翊飞, 吴晓玲, 等. 雌激素介导下 Wnt/ β -catenin 传导通路调控人牙周膜干细胞的成骨分化 [J]. 中国组织工程研, 2018,22(13): 2087-2092.
- [45] JIANG B, XU J, ZHOU Y, et al. Estrogen enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by activating the wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Craniofac Surg*. 2020;31(2):583-587.
- [46] 吴晓玲, 郑茜, 吕佳岭, 等. 雌激素微环境下非经典 Wnt/ Ca^{2+} 传导通路调控人牙周膜干细胞成骨分化的研究 [J]. 口腔医学研究, 2019,35(1):33-37.
- [47] 沈兰花, 张瑞, 孟玲娜. 雌激素受体对去势大鼠牙周膜干细胞成骨分化能力的影响 [J]. 口腔医学研究, 2018,34(4):448-451.
- [48] CAI C, YUAN G, HUANG YE, et al. Estrogen-related receptor α is involved in the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human periodontal ligaments. *Int J Mol Med*. 2013;31(5):1195-1201.
- [49] LI T, ZHOU Z, WANG H, et al. Effects of estrogen on root repair after orthodontically induced root resorption in ovariectomized rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020;158(2):247-263.
- [50] AMARO ERS, ORTIZ FR, DORNELES LS, et al. Estrogen protects dental roots from orthodontic-induced inflammatory resorption. *Arch Oral Biol*. 2020;117:104820.
- [51] MACARI S, MADEIRA MFM, LIMA ILA, et al. ST2 regulates bone loss in a site dependent and estrogen-dependent manner. *J Cell Biochem*. 2018;119(10): 8511-8521.
- [52] 朱倩, 蔡萍. 雌激素对正畸骨改建相关细胞因子的影响 [J]. 国际口腔医学杂志, 2014,41(6):694-698.
- [53] 姜欢, 胡敏. 正畸牙移动相关牙根吸收研究进展 [J]. 口腔医学研究, 2011, 27(2):168-169.

(责任编辑: WJ, ZN, SX)