

文章编号:1004-7220(2010)06-0393-06

· 述 评 ·

## 正畸牙移动细胞生物力学研究进展

赵志河, 李 宇

(四川大学华西口腔医院 正畸科, 口腔疾病研究国家重点实验室, 成都 610041)

**摘要:** 近年来,正畸牙移动细胞生物力学领域的研究蓬勃发展。牙周膜在正畸牙移动中的核心地位被广泛认识和接受。以牙周膜细胞为核心,包括骨髓基质干细胞、成骨细胞、成牙骨质细胞、成肌细胞等的体外研究成为揭示正畸牙移动生物学机制的重要手段。体外研究模型从通过基底形变、重物、液压、离心等方式对二维培养细胞进行应力加载的传统方式,发展到建立各种对细胞进行三维培养和应力加载的新型模型。骨改建循环中以成骨分化和破骨生成诱导为主的相关分子表达成为研究的热点。此外,牙周膜干细胞的细胞力学研究也是极具前景的崭新方向。

**关键词:** 正畸牙移动;牙周膜细胞;应力;骨改建;细胞培养;体外模型;细胞生物力学

中图分类号: R318.01 文献标志码: A

## Advances in cytomechanics in orthodontic tooth movement

ZHAO Zhi-he, LI Yu (Department of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract** In recent years, great development has been made in cytomechanics in orthodontic tooth movement (OTM). The essential role of periodontal ligament in OTM has been widely accepted. The in vitro models have become an important way to reveal the biological mechanism in OTM, largely based on periodontal ligament cells (PDLs), as well as other cells, including bone marrow mesenchymal stem cells, osteoblast, cementoblast and myoblast. The in vitro models have been renovated from the traditional ways stressing the 2D-cultured cells by deformation of the bottom, gravity, hydrostatic pressure or centrifugation, to the establishment of various novel models loading mechanical stimulation on cells 3D-cultured in bioscaffolds. The molecular expression involved in the osteoblastic differentiation and osteoclastogenesis induction in the bone remodeling cycle has drawn great attention, and will continue to be a focus of study. Furthermore, with the identification of periodontal ligament stem cells (PDLs), the cytomechanics involved in OTM and periodontitis, will undoubtedly be a promising new direction.

**Key words:** Orthodontic tooth movement (OTM); Periodontal ligament cells (PDLs); Force; Bone remodeling; Cell culture; In vitro model; Cytomechanics

正畸牙移动(orthodontic tooth movement, OTM)中的生物力学涉及3个层面——宏观生物力学、组织生物力学和细胞生物力学<sup>[1]</sup>。近年来,口腔正畸学从基础理论到临床技术各方面的发展可谓日新月异,而其中又以OTM细胞生物力学领域的研究进展尤为瞩目。

### 1 基础理论的更新和发展

#### 1.1 骨转换的3种方式

骨转换(bone turnover),即骨结构的改变,主要通过3种方式实现:成骨(osteogenesis)、骨塑建(bone modeling)和骨改建(bone remodeling)。“成

收稿日期:2010-11-06

**作者简介:**赵志河,现任四川大学华西口腔医学院正畸科教授,口腔正畸科主任,口腔正畸系系主任,口腔医(学)院党委副书记。中华口腔医学会口腔正畸专业委员会候任主任委员,中国力学学会生物力学专业委员会委员。研究方向:牙颌面畸形矫治的生物力学。

E-mail: zhaozhihe1963@yahoo.com.cn.

骨”是骨在软组织表面形成,通常说来是发生在胚胎发育时期、生长早期和愈合期,分为膜内成骨和软骨质成骨。“骨塑建”是现有的骨组织表面发生长期、广泛的骨形成。颅面生长发育以骨塑建为主,造成骨结构的形状改变或表面的推移(translation)。“骨改建”是生命过程中不断发生的,包含一系列细胞事件的修复机制,是维持和修复骨结构完整性的唯一生理机制。骨改建始于改建区破骨细胞的征集和激活,随后“骨吸收”发生。一定时间后,骨吸收终止,该时期被称为“逆转期”。逆转期后“骨形成”开始,骨吸收所造成的缺损得到修复。人体通过骨改建循环维持钙稳态和更新骨基质,周期大约为4个月,包括一个较快的骨吸收期和相对较慢的骨形成期<sup>[2]</sup>。OTM中,张力区表现为广泛成骨,符合骨塑建模式;压力区则经历了骨改建循环,短期内骨量减小(临床表现为牙周膜间隙增宽和牙松动),随后回复到治疗前水平。正因为如此,牙槽骨修复期间,在牙周膜和牙龈纤维的共同牵拉下,已经发生移动的牙有迅速复位(即畸形复发)的趋势<sup>[3]</sup>。

### 1.2 压应力和张应力

OTM的临床表现分为3阶段:(1)受力最初,几乎即刻发生的牙移动;(2)延迟期,没有明显的牙移动;(3)线性牙移动期<sup>[2]</sup>。应力一旦施加于牙支持组织几乎立即便发挥作用,据其效应可粗略分为两类:压应力和张应力。有限元研究发现,施加在牙周的应力不能简单的被解释为沿着载荷方向上的压应力或张应力,而且,张应力似乎比压应力范围更广。然而,由于张、压应力的描述在文献中已经非常普遍,用它们表述会更加通俗易懂<sup>[3]</sup>。传统的骨应力理论认为,应力刺激增加会导致骨形成,而应力缺乏(如太空失重环境)则导致骨量减少(osteopenia)——似乎与OTM中压力侧发生破骨的现象矛盾。对此矛盾有2种可能的解释:第一,OTM压应力区除了机械应力转导外,还有明显的损伤成分,而后者可以生成炎症介质,从而产生破坏和吸收的效应;第二,OTM压力区的骨吸收可以看作是牙周膜正常功能性牵张力降低的结果,而张力区则因为牙周膜纤维的正常受载增强而表现为成骨。至于OTM的最适力,尽管研究者一直试图用各种方法去证实它的存在,但目前尚无关于最适力的直接证据。其原因在于,通过临床途径解释最适力,无论是测量

牙移动距离、力值大小还是应力分布,从技术上都太过复杂了。

### 1.3 牙周膜的核心作用

正畸治疗中,牙周膜是牙受力的第一效应组织。经典理论认为,加载正畸力后,压力侧的牙周膜压缩,张力侧的牙周膜拉伸,引发了一系列分子生物学改变,最终导致压力侧骨吸收和张应力侧骨形成——牙移动由此发生。发生骨粘连(ankylosis),丧失牙周膜的牙受力后不能移动,也证明了牙周膜在OTM中至关重要的作用。牙周膜中的主要成分是纵横交错的胶原纤维束组成的网架结构,占据了其大部分的空间。除此之外另两种重要成分是细胞和组织液。牙周膜的空腔充满了血管来源的组织液。这样一种充满液体的连续多孔结构使牙周膜有效的发挥了“减震器”(shock absorber)的功能。咀嚼时牙相互接触的时间非常短,小于1s,随着组织液被挤出,牙周膜缓冲了绝大部分压力。但当受到持续应力,即使是较轻的应力时,一旦牙周膜的组织液被挤出了所在范围,牙周膜便失去了缓冲能力,从而引发另一种不同的生理反应——相邻牙槽骨的改建,OTM正是基于这一原理。牙周膜的主要细胞成分是具有成骨细胞特性的成纤维细胞。由于成纤维细胞是牙周膜中数量最多,功能也最重要的细胞,通常所说的牙周膜细胞(periodontal ligament cells, PDLcs)即指牙周膜中以成纤维细胞为主的细胞群。PDLcs可以向成骨细胞或成牙骨质细胞分化,后者分别形成牙槽骨和牙骨质。此外,牙周膜中还含有部分上皮细胞和少量干细胞。

## 2 OTM细胞生物力学研究模型

目前对于OTM细胞生物力学反应的了解积累自培养细胞的体外研究及动物和人的体内研究。早期的体内研究提供了大量真实可信的形态学证据,但对于更深层次的细胞分子事件的探索目前主要依赖于以PDLcs为核心,包括骨髓基质干细胞、成骨细胞、成牙骨质细胞、成肌细胞等的体外研究。

### 2.1 体外应力加载方式

体内细胞受力时,细胞不仅通过特定的“机械-生化”信号传导途径对力作出反应,也对胞外基质的变化(组织损伤)产生反应,因此,只有通过体外细胞培养模型才能直接评价应力本身对细胞的作

用。在细胞生物力学研究中,如何模拟体内情形,对体外细胞施加恰当的应力刺激并进行精确的控制,一直是众多学者研究的重点。目前细胞体外应力加载主要有以下几种方式:

(1) 基底形变加力:目前为止,使用最广的是以基底形变为基础的加力装置。其基本原理是通过基底弯曲变形增大或减少其长度,从而使附着于基底生长的细胞被拉伸或压缩。1991年,Andersen等<sup>[4]</sup>最早报道了用“圆顶”造成基底形变,对细胞施加最大1%双轴张应变的方法。此后,许多学者用类似方法对PDLcs施加了张应变或压应变<sup>[5-6]</sup>。近年来,基于基底膜形变对细胞施加周期性应变的Flexercell装置和国内自行研发的Forcel四点弯曲加力装置<sup>[7-8]</sup>,均被广泛应用于OTM相关细胞力学研究中。

(2) 重物加力。2002年,Kanzaki等<sup>[9]</sup>报道了采用重物直接对PDLcs加力的方法。他们使用玻璃容器,装上铅珠,置于平层培养的PDLcs上,通过改变玻璃容器里铅珠的数量调节施加压应力的大小。由于该加力方法产生的持续静压力与体内正畸过程中压力侧牙周膜受力的形式极为接近,有不少学者<sup>[10]</sup>继续沿用了这一加力方法,特别是在应力诱导破骨细胞生成的相关研究中。

(3) 液压加力。Yousefian等<sup>[11]</sup>发明了一种可以施加正、负静液压的加力装置,对PDLcs施加了正、负30~600 g/cm<sup>2</sup>的应力。正静液压为压应力,负静液压可以看作张应力,但与前述两种加力方法产生的张、压应力从本质上有一定区别。可能是由于该加力方法太过独特,此后相关研究中的应用较少。国内,张惠等<sup>[12]</sup>使用类似的高压装置给PDLcs施加静液压,并认为该装置能施加更大的压力(约300~900 g/cm<sup>2</sup>),与咀嚼力值更为接近。近年来,笔者<sup>[13-14]</sup>自行设计的静液压加载装置被广泛应用于骨髓基质干细胞的力学实验中。

(4) 离心加力。离心力也被认为是一种压应力。有学者<sup>[1]</sup>用水平微板转盘对培养的PDLcs施加持续离心力。在相关研究中,33.5 g/cm<sup>2</sup>的离心力被用来模拟临床上的正畸力值。笔者使用改良的离心力加载装置对成骨细胞的力学信号转导进行了研究<sup>[15]</sup>。

通过以上装置,可以根据实验需要施加静态或动态、不同大小、频率、时长的应力。种类繁多的体

外加力方式正说明了体内环境的复杂性,以及体外模拟体内的困难性。目前看来,每种装置各有优缺点,没有一种装置能完全涵盖体内细胞所处的复杂应力环境。当然,体外实验首先是一种趋势性研究,只要保证各加力组中力的加载和传导保持稳定可重复,就基本满足了研究需要。

## 2.2 体外应力加载大小

除了加力方式,加力大小也是需要考虑的重要因素。然而,由于加力方式、加力装置的差异,各实验中使用的力值,甚至描述力值的单位都不尽相同。

不论采用哪种加力方式,力学刺激要激发细胞生物学反应都需要一定的大小,即需超过最小阈值。只有力学刺激达到一定阈值,力学传感器才会激活;另一方面,力值不能过大,过大的力值会导致大量细胞死亡、脱落。因此,体外实验中同样存在理论上的“最适力”。

对于压应力有学者倾向于直接以所施应力值描述,单位为g/cm<sup>2</sup>。用重物加力<sup>[9]</sup>,PDLcs所能承受的力值较小,在5 g/cm<sup>2</sup>内;而用液压加力<sup>[11]</sup>,压应力值可高达600 g/cm<sup>2</sup>。Redlich等<sup>[16]</sup>的研究认为,人PDLcs受到167g的离心力最接近临床正畸加力,相当于施加33.5 g/cm<sup>2</sup>的持续压力。

对于张应力,研究中通常以应变而非应力值描述。应变是应力的结果,数值为物体在应力作用下发生的形变量与物体原始长度的比例。实测青少年儿童在外力作用下的牙齿动度,发现给人中切牙施加500 g水平向力时,牙齿切端移动281 μm。设牙周膜宽度为350 μm,计算得出牙槽嵴处牙周膜拉伸约23%,且愈接近牙齿旋转中心,拉伸率越小。Yamaguchi等<sup>[17]</sup>据此认为9%~24%的应变范围模拟了牙周膜在创伤以及正畸等非生理状态下的受力结果。赵志河等<sup>[18]</sup>采用膜式动态张应力加载装置选用的最大张应力值为5 kPa,其产生的细胞培养生物膜形变率约为14%。

## 2.3 三维培养应力加载模型

现有体外模型几乎都是对二维平层培养的细胞进行力学加载。然而,二维培养与体内环境中的细胞对力学刺激的反应有很大差异<sup>[19]</sup>,其研究结果不能反映体内三维状态生长细胞的真实情形。例如,采用“重物法”对二维平层培养的PDLcs加力时,力值不能超过5 g/cm<sup>2</sup>,否则PDLcs会死亡<sup>[20]</sup>;而在正

畸治疗中,PDLCs 实际承受的压应力约为  $50\text{g}/\text{cm}^2$ , 远大于该力值。又如, Kanzaki 等<sup>[9]</sup>对 PDLCs 施加持续压应力后,将其与破骨前体细胞直接共培养,但培养3周后方有破骨细胞生成。如此缓慢(3周)的破骨细胞生成速度与体内情况完全不符——在体内,加力仅2~3 d后即有破骨细胞生成<sup>[21]</sup>。

可见,现有体外研究模型存在较多的局限与不足,亟需建立更为有效、可靠的新型体外模型。近年来,随着组织工程技术的发展,以细胞在生物材料中三维培养为基础建立的新型组织模型成为日益升温的研究热点。2007年,两个实验室<sup>[22-23]</sup>先后报道用胶原蛋白三维培养 PDLCs,对其施加持续压应力——可以看作建立“压应力-牙周膜”三维模型的初步尝试。2009年, Berendsen 等<sup>[24]</sup>报道在塑料牙根和塑料颌骨间放置包埋了 PDLCs 的胶原蛋白,通过“牙根”轴向间隙性移动模拟咀嚼力——可以看作建立“咀嚼力-牙周膜”三维模型的初步尝试。

在此基础上,笔者<sup>[25]</sup>用聚乳酸-乙醇酸共聚物 (poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA) 支架进行 PDLCs 的三维培养,建立了人牙周膜组织模型,并发现持续压应力作用下该模型中有一系列破骨生成诱导因子表达,证实该模型可模拟体内牙周膜的生物力学反应。此外,笔者<sup>[8,26-28]</sup>还将 PLGA 与四点弯曲加力装置结合,建立了三维培养成肌细胞周期性张应力加载模型。

### 3 成骨分化和破骨生成诱导分子表达

大量文献报道了应力作用下体外培养 PDLCs 的分子表达,其中成骨分化和破骨诱导分子的表达对于骨改建循环尤为重要。

#### 3.1 成骨分化分子

PDLCs 在应力刺激下发生分化并产生骨基质,具有明确的时间序列细胞特异性基因调控。成骨相关基因的表达是细胞数量增加的10~20倍,证明机械性成骨反应的主因是细胞分化及功能的增强,而非细胞增殖。此外,体内牙周组织在应力下的成骨向分化进程比体外模型中快数倍,也表明体内环境中机械应力是通过作用于处于预备状态的成骨前体细胞激活成骨反应,不需要先促进细胞的增殖<sup>[29]</sup>。

Yamaguchi 等<sup>[17]</sup>发现周期性张应力作用5 d后,碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达

下调,并且下调量与张应力大小成正相关。而持续压应力似乎同样会导致 ALP 表达降低<sup>[23]</sup>。但另一研究<sup>[30]</sup>发现,周期性张应力作用24 h后,ALP 的表达上调而 OPG 的表达下调。Pavlin 等<sup>[29]</sup>报道了体内实验中张力侧的牙槽骨表层骨钙素、ALP 和 I 型胶原的时间序列表达情况。总的说来,在加力后6 d中,这3个成骨相关因子的表达都有上调。Wescott 等<sup>[31]</sup>对 PDLCs 施加了周期性单轴张应变,并用 real-time PCR 芯片检测了成骨分化及骨代谢相关基因的表达,发现 BMP2、BMP6、ALP、SOX9, MSX1 和 VEGFA 表达上调,而 BMP4 和 EGF 表达下调。另外,有学者<sup>[1]</sup>报道了离心力作用下 Osx (osterix)——一种前成骨细胞向功能性成骨细胞分化过程中的特异性转录因子——在 PDLCs 中的表达。加载离心力后,转染了 Osx 的 PDLCs 中 ALP、骨桥蛋白 (osteopontin) 和骨涎蛋白 (sialoprotein) 等成骨标志基因表达都有上调,证明 Osx 可能在 PDLCs 的应力诱导成骨通道中发挥重要作用。

另一方面,有学者<sup>[32]</sup>用新生小牛牙原代培养成牙骨质细胞,对其施加周期性张应力,发现 BSP 表达上调。然而,也有学者<sup>[33]</sup>使用 OCCM-30 成牙骨质细胞系,对其加载周期性张、压应力,发现 BSP 和 OPN 的表达均下调。

笔者<sup>[34]</sup>对骨髓基质干细胞施加压应力后,发现成骨相关因子如 Runx2、Osterix、Msx2 和 Dlx5 等表达上调,ERK 通路参与了该力学信号转导。同时,还发现压应力还能诱导三维培养的骨髓基质干细胞成软骨向分化<sup>[13]</sup>,p38 MAPK 通路参与了该过程。

#### 3.2 破骨生成诱导分子

骨的完整性是形成骨的成骨细胞和吸收骨的破骨细胞动态交互作用的结果。骨改建的速率主要由成骨细胞系决定,除了骨形成外,它们还负责破骨前体细胞的激活和募集。成骨细胞与破骨细胞之间的作用机制一直不清楚——直到发现了成骨细胞表面细胞因子 RANKL。RANKL 与破骨前体细胞表面的 RANK 受体结合,诱导破骨细胞生成,同时存在 CSF-2 的情况下,还能激活破骨细胞的骨溶解效应。可溶性受体 OPG 能与 RANK 竞争性结合 RANKL,故成骨细胞 RANKL 与 OPG 的相对表达被看作是破骨诱导的决定因素。

体外实验<sup>[35]</sup>表明,无论静态或动态压应力作用

下,骨髓基质干细胞中 RANKL 表达均上调。另一方面,PDLCs 也能表达 RANKL 和 OPG。体内实验<sup>[23]</sup>发现,RANKL 在受力牙的压力侧牙周膜表达显著上调。从正畸的角度看,很可能由于牙槽窝微环境的压力改变造成了 RANKL 和 OPG 基因表达的改变,从而导致最终的骨改建效应。Kanzaki 等<sup>[9]</sup>报道持续压应力作用下,PDLCs 中 RANKL、COX-2、PGE2 的表达均上调,而 OPG 的表达没有变化。国内相关研究<sup>[36-38]</sup>结果也与之吻合。Nakajima 等<sup>[20]</sup>给 PDLCs 施加了 0.5 ~ 4.0 g/cm<sup>2</sup> 的持续压应力,发现 RANKL 和 FGF-2 的表达增加,而使用 FGF-2 抗体可以阻断 RANKL 的释放,提示 FGF-2 可能在压应力诱导 PDLCs 表达 RANKL 的通路中发挥关键作用。Yamaguchi 等<sup>[17]</sup>发现,牙根吸收的正畸患者来源的 PDLCs 在压应力作用下 RANKL 的表达明显高于无牙根吸收组来源的 PDLCs,提示正畸治疗中患者牙根吸收的程度与该患者 PDLCs 在压应力作用下产生 RANKL 的能力强弱有关。

笔者<sup>[25]</sup>对建立的人牙周膜组织模型施加静压应力,当压应力值 > 25 g/cm<sup>2</sup> 时,RANKL、COX-2,以及一系列破骨生成诱导因子,如 PTHrP、IL-8、IL-11、FGF-2 表达上调,且得到体内实验的进一步印证。

#### 4 牙周膜干细胞生物力学

2004 年,有学者首次用单克隆培养法从人牙周膜中分离出成牙骨质细胞前体细胞,将其称为牙周膜干细胞( periodontal ligament stem cells, PDLSCs)。随着我国逐渐进入老龄化社会,牙周病的防治问题显得尤为突出。近年来干细胞的研究为牙周组织的再生、重建开辟了广阔的前景。PDLSCs 以其组织来源和分化性能的优势在牙周再生研究中得到越来越多的关注。行使咀嚼、吞咽、言语等各项功能时,以及在正畸治疗中,牙周膜均受到不同类型、大小、时长的应力刺激,故应力刺激无疑是影响 PDLSCs 功能的一种非常重要的微环境因素。然而,目前对于 PDLSCs 的生物力学相关研究,包括其力学信号转导通路、应力敏感基因、应力诱导分化等各方面的研究几乎还处于真空地带,存在广阔、诱人的探索空间。

综上所述,在 OTM 和牙周修复重建的各阶段,不同的应力刺激导致了“细胞 - 细胞”及“细胞 - 基质”交互反应。这些反应决定了牙周改建的结

局。目前的研究趋势是弄清以上现象背后的细胞分子机制,扩大对控制骨和牙周膜改建的基因和转录因子的认识。关于 OTM 生物力学反应的理论可以帮助我们认清有效的临床方法,识别并摒弃有害的力学疗法( mechanotherapy)。未来的正畸和牙周修复重建治疗也会因此越来越科学合理,越来越有利于患者。

#### 参考文献:

- [1] Zhao Z, Fan Y, Bai D, et al. The adaptive response of periodontal ligament to orthodontic force loading - a combined biomechanical and biological study[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2008,23(Suppl 1):S59-66.
- [2] Nanda R. Biomechanics and esthetic strategies in clinical orthodontics[M]. Oxford:Elsevier Saunders, 2005.
- [3] Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement[J]. J Dent Res, 2008,87(5):414-434.
- [4] Andersen KL, Norton LA. A device for the application of known simulated orthodontic forces to human-cells invitro [J]. Journal of Biomechanics, 1991,24(7):649-654.
- [5] 杨瑛,张丁,王衣祥,等. 不同加力时间点人牙周膜细胞中核心结合因子(Cbfa1)mRNA 的表达变化[J]. 口腔正畸学, 2004,11(3):119-121.
- [6] 王峰,林珠,李永明,等. 机械力作用下人牙周膜细胞 ODF 及 OCIF 的表达及意义[J]. 实用口腔医学杂志, 2005,21(1):85-87.
- [7] Liu J, Liu T, Zheng Y, et al. Early responses of osteoblast-like cells to different mechanical signals through various signaling pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006,348(3):1167-1173.
- [8] Li Y, Song J, Yang P, et al. Establishment of a three-dimensional culture and mechanical loading system for skeletal myoblasts[J]. Cell Biol Int, 2009,33(2):192-198.
- [9] Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, et al. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis [J]. J Bone Miner Res, 2002,17(2):210-220.
- [10] 张建兴,黄生高,钟孝欢,等. 人牙周膜细胞体外培养和机械压力模型构建[J]. 口腔医学研究, 2006,22(1):38-42.
- [11] Yousefian J, Firouzian F, Shanfeld J, et al. A new experimental model for studying the response of periodontal ligament cells to hydrostatic pressure[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1995,108(4):402-409.
- [12] 张惠,施生根,宋应亮,等. 人牙周膜成纤维细胞增殖与压力关系的初步观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2001,17(2):130-133.

- [13] Li J, Zhao Z, Yang J, *et al.* p38 MAPK mediated in compressive stress-induced chondrogenesis of rat bone marrow MSCs in 3D alginate scaffolds [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(3):609-617.
- [14] Liu J, Zou L, Wang J, *et al.* Hydrostatic pressure promotes Wnt10b and Wnt4 expression dependent and independent on ERK signaling in early-osteoinduced MSCs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(2):505-509.
- [15] Li J, Jiang L, Liao G, *et al.* Centrifugal forces within usually-used magnitude elicited a transitory and reversible change in proliferation and gene expression of osteoblastic cells UMR-106 [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(2):299-305.
- [16] Redlich M, Roos H, Reichenberg E, *et al.* The effect of centrifugal force on mRNA levels of collagenase, collagen type-I, tissue inhibitors of metalloproteinases and beta-actin in cultured human periodontal ligament fibroblasts [J]. *Journal of Periodontal Research*, 2004, 39(1):27-32.
- [17] Yamaguchi M, Shimizu N. Identification of factors mediating the decrease of alkaline phosphatase activity caused by tension-force in periodontal ligament cells [J]. *Gen Pharmacol*, 1994, 25(6):1229-1235.
- [18] 赵志河, 周继祥, 江凌勇, 等. 体外不同张应力对人牙周膜成纤维细胞胶原纤维合成的影响 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2003, 34(4):635-637.
- [19] Yamada KM, Cukierman E. Modeling tissue morphogenesis and cancer in 3D [J]. *Cell*, 2007, 130(4):601-610.
- [20] 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.
- [21] Rody WJ Jr, King GJ, Gu G. Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2001, 120(5):477-489.
- [22] de Araujo RMS, Oba Y, Moriyama K. Identification of genes related to mechanical stress in human periodontal ligament cells using microarray analysis [J]. *Journal of Periodontal Research*, 2007, 42(1):15-22.
- [23] Lee YH, Nahm DS, Jung YK, *et al.* Differential gene expression of periodontal ligament cells after loading of static compressive force [J]. *J Periodontol*, 2007, 78(3):446-452.
- [24] Berendsen AD, Smit T, Walboomers XF, *et al.* Three-dimensional loading model for periodontal ligament regeneration in vitro [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2009, 15(4):561-570.
- [25] Li Y, Zheng W, Liu JS, *et al.* Expression of osteoclastogenesis inducers in a tissue model of periodontal ligament under compression [J]. *J Dent Res*, 2010 [Epub ahead of print].
- [26] Li Y, Zhao Z, Song J, *et al.* Cyclic force upregulates mechano-growth factor and elevates cell proliferation in 3D cultured skeletal myoblasts [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 490(2):171-176.
- [27] Fan X, Zou R, Zhao Z, *et al.* Tensile strain induces integrin beta1 and ILK expression higher and faster in 3D cultured rat skeletal myoblasts than in 2D cultures [J]. *Tissue Cell*, 2009, 41(4):266-270.
- [28] Seo BM, Miura M, Gronthos S, *et al.* Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament [J]. *Lancet*, 2004, 364(9429):149-155.
- [29] Pavlin D, Gluhak-Heinrich J. Effect of mechanical loading on periodontal cells [J]. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2001, 12(5):414-424.
- [30] Yang YQ, Li XT, Rabie ABM, *et al.* Human periodontal ligament cells express osteoblastic phenotypes under intermittent force loading in vitro [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2006, 11(9):776-781.
- [31] Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, *et al.* Differential expression of osteoblast and osteoclast chemoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement [J]. *Cytokine*, 2008, 42(3):330-335.
- [32] Yu H, Ren Y, Sandham A, *et al.* Mechanical tensile stress effects on the expression of bone sialoprotein in bovine cementoblasts [J]. *Angle Orthod*, 2009, 79(2):346-352.
- [33] Huang L, Meng Y, Ren A, *et al.* Response of cementoblast-like cells to mechanical tensile or compressive stress at physiological levels in vitro [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(7):1741-1748.
- [34] Liu J, Zhao Z, Li J, *et al.* Hydrostatic pressures promote initial osteodifferentiation with ERK1/2 not p38 MAPK signaling involved [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(2):224-232.
- [35] Liu J, Zhao Z, Zou L, *et al.* Pressure-loaded MSCs during early osteodifferentiation promote osteoclastogenesis by increase of RANKL/OPG ratio [J]. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37(4):794-802.
- [36] 黄生高, 张建兴, 熊培颖, 等. 持续静压力对人牙周膜细胞 OPG 及 ODFmRNA 表达的影响 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2006, 22(6):347-350.
- [37] 吴承琼, 周洪, 王晓荣. 压力与牙周膜细胞对体外诱导脐血单核细胞分化为破骨样细胞的影响 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2009, 30(3):318-322.
- [38] 黄生高, 张建兴, 熊培颖, 等. 持续静压力对人牙周膜细胞 RANKL mRNA 表达的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2006, 31(4):130-133.