

• 正畸专栏 •

机械敏感性受体在正畸牙移动中的研究进展

苏轩辰^{1,2} 董伊佳¹ 史钰雯¹ 刘亚丽^{1,2,3}

1. 昆明医科大学口腔医学院 昆明 650106; 2. 云南省口腔医学重点实验室 昆明 650106;

3. 昆明医科大学附属口腔医院正畸科 昆明 650106

[摘要] 在正畸牙移动的过程中, 牙周组织相关细胞感知并响应力学刺激, 发生牙周组织的适应性改建, 最终实现牙齿移动。研究发现, 多种机械敏感性受体可能在正畸牙移动中发挥作用, 如Piezo1、瞬时受体电位香草素受体、初级纤毛和整合素, 但其具体机制还有待进一步阐明。本文对近年来在正畸牙移动中发挥作用的机械敏感性受体的作用机制以及其可能存在的交互作用进行了总结, 以期为正畸牙移动的力学生物学机制研究提供参考。

[关键词] 正畸牙移动; 机械敏感性受体; 力学生物学

[中图分类号] R783.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026203



本文链接

OSID码

Research progress of mechanosensitive receptors in orthodontic tooth movementSu Xuanchen^{1,2}, Dong Yijia¹, Shi Yuwen¹, Liu Yali^{1,2,3}

1. School of Stomatology, Kunming Medical University, Kunming 650106, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Stomatology, Kunming 650106, China; 3. Dept. of Orthodontics, Stomatological Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650106, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (31860326, 82460194); Joint Fund of Yunnan Provincial Science and Technology Office and Kunming Medical University (202301AY070001-010); National College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program (202310678040)

Correspondence: Liu Yali, Email: liuyalizu@163.com

[Abstract] In the process of orthodontic tooth movement, periodontal tissue related cells perceive and respond to mechanical stimulation, and the periodontal tissue adaptive reconstruction occurs, and finally the tooth movement is realized. Several mechanosensitive receptors, such as Piezo1, transient receptor potential vanilloid, primary cilia and integrin, have been found to play a role in orthodontic tooth movement, but the specific mechanisms remain to be further elucidated. In this paper, the mechanism of mechanosensitive receptors in orthodontic tooth movement in recent years and their possible interaction were summarized, in order to provide reference for the study of the mechanobiology mechanism of orthodontic tooth movement.

[Key words] orthodontic tooth movement; mechanosensitive receptor; mechanobiology

牙齿-牙周膜-牙槽骨复合体始终处于一个复杂的生物力学平衡, 而正畸治疗通过施加正畸力打

破这一动态平衡, 最终实现正畸牙移动 (orthodontic tooth movement, OTM)^[1]。牙齿-牙周膜-牙槽骨复合体中的诸多力学敏感细胞, 如牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cell, PDLSC)、牙周膜成纤维细胞 (periodontal ligament fibroblast, PDLF)、间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞等感知并转导机械刺激, 最终发生牙周膜和牙槽骨的适应性改建、局部血管生成, 并引发正畸疼痛。而在OTM机械信号的整合转导中, 诸多

[收稿日期] 2024-07-17; **[修回日期]** 2025-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金 (31860326, 82460194); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项重点项目 (202301AY070001-010); 国家级大学生创新创业训练计划 (202310678040)

[作者简介] 苏轩辰, 学士, Email: 15340852985@163.com

[通信作者] 刘亚丽, 教授, 博士, Email: liuyalizu@163.com

机械敏感性受体参与并发挥作用,其中包括Piezo1、瞬时受体电位香草素受体(transient receptor potential vanilloid, TRPV)、初级纤毛和整合素,它们通过直接或间接调节下游信号分子的表达参与正畸牙周组织改建。此外,TRPV1、瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin, TRPA) 1等还可能参与了正畸疼痛的转导。

近年来正畸治疗越来越受欢迎,如何在正畸治疗中保证矫正的效果和稳定性、加速OTM,显得尤为重要,通过对OTM的力学生物学机制不断研究,有望为正畸力的精确调控提供理论基础。本文就机械敏感性受体在OTM中的研究进展作一综述,以期临床正畸治疗提供新思路和新方法。

1 Piezo1

Piezo是一种以Ca²⁺渗透为主的机械敏感性离子通道,可分为Piezo1和Piezo2^[2]。其中Piezo1可在不借助其他蛋白的情况下被机械力直接激活,有研究^[3-4]表明, Piezo1在细胞感知、响应机械刺激以及维持骨稳态方面发挥重要作用。Piezo1在成骨细胞、破骨细胞、PDLSC等牙周膜细胞上均有分布,正畸力的施加会提高牙周组织中Piezo1的表达,提示Piezo1可能在OTM机械信号的传导与整合中发挥重要作用^[3,5-6]。

1.1 Piezo1参与OTM中的牙槽骨改建

OTM中的牙槽骨改建包括受压力侧的牙槽骨吸收和受张力侧的牙槽骨形成。牙周膜细胞作为OTM最重要的机械换能器之一,其受到机械压力和机械张力后对Piezo1的表达均会上调^[6-7]。在受压力侧, Piezo1对OTM中牙槽骨吸收的调控作用可能是通过调控破骨细胞的增殖和分化实现的。一方面, Piezo1可通过介导炎症因子白细胞介素(interleukin, IL) -1 β 、IL-6、IL-17的表达,经核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)途径,通过调控破骨细胞的分化,促进受压力侧的牙槽骨吸收^[7-10]。另一方面, Piezo1还可介导受压力侧细胞的坏死性凋亡,通过调控坏死性凋亡关键效应因子受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein 1, RIP) 1、RIP3及混合谱系激酶结

构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的表达,上调IL-1 β 、IL-17等炎症因子的分泌,促进破骨细胞分化,进而发生牙槽骨吸收^[11-12]。

而对于正畸受张力侧,研究^[4]发现, Piezo1的缺失会严重影响成骨细胞的成骨效应, Piezo1可能是成骨细胞感知、响应机械刺激的重要机械转导器。Jiang等^[13]通过构建OTM动物模型,发现张力侧的正畸力激活Piezo1通道,通过诱导Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor, Runx) 2、Osterix蛋白、RANKL的表达,介导OTM受张力侧的骨形成。而王林等^[14]则通过构建体外PDLSC机械张力模型,发现机械张力的施加会上调牙周膜干细胞Piezo1的表达,通过介导Ca²⁺内流激活Notch1信号通路,上调PDLSC对碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、Runx2、骨钙素(osteocalcin, OCN)和骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)的表达,进而促进人PDLSC的成骨分化。以上研究提示,在正畸力作用下, Piezo1参与介导正畸受张力侧成骨细胞对机械刺激的感知、响应,激活Notch1信号通路,上调成骨相关标志物的表达,促进PDLSC成骨向分化,进而发生骨形成。

研究发现, Piezo1在成骨细胞和破骨细胞间的生理效应还可能存在交互作用。一方面,成骨细胞上Piezo1通道的缺乏可通过下调Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)的核定位,降低基质蛋白II型胶原和IX型胶原的产生,增加破骨细胞的数量和活性,从而间接影响骨吸收^[15]。另一方面, Piezo1还可通过调控成骨细胞对Fas配体(Fas ligand, FasL)的表达,促进破骨细胞凋亡,进而减少牙槽骨吸收^[16]。

1.2 Piezo1参与OTM中的局部血管生成和牙骨质重塑

Piezo1还可能参与调控OTM中的局部血管形成和牙骨质重塑。研究^[17]发现,牙周膜细胞可通过激活Piezo1介导Ca²⁺内流感知机械刺激,并通过低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) -1 α /SLIT3途径促进局部血管生成, Piezo1可能参与调控正畸力作用下的局部血管形成。Piezo1还参与压力作用下牙骨质母细胞对OPG、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、OCN和蛋白酪氨酸磷酸酶样成员(recombinant protein tyrosine phosphatase like protein, PTP)-A等牙骨质活性标志物表达的调控,

提示Piezo1可能有助于正畸牙骨质重塑，其可能是正畸期间防止牙骨质吸收的治疗靶点之一^[18]。

总而言之，在OTM中，Piezo1通过调节牙槽骨改建、局部血管生成和牙骨质重塑，发挥着关键作用（图1）。尽管Piezo1在成骨细胞和破骨细胞中的作用有所揭示，但其具体的信号转导机制和细胞内效应仍需进一步探讨，尤其是其在牙周组织中的调控作用。Piezo1对骨吸收和骨形成的双重作用尚不完全明确，如何协调这两者之间的平衡，以及如何在正畸过程中调控这一过程，仍是一个关键问题。Piezo1是否能够成为干预牙周疾病以及正畸治疗过程中牙槽骨重建的有效靶点，还需要进一步的临床研究和实验验证。

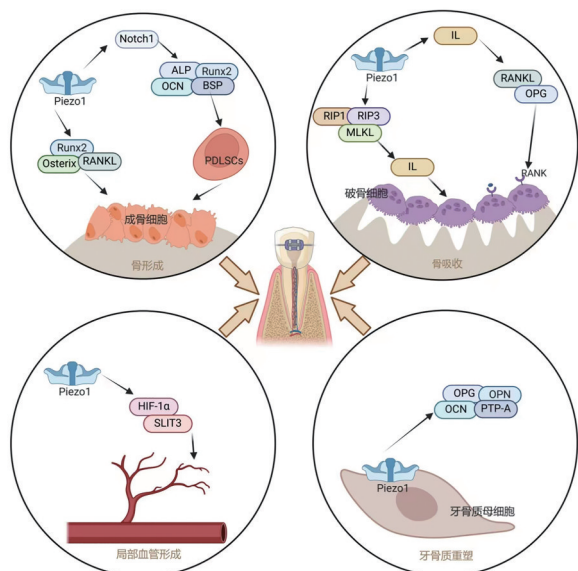


图 1 Piezo1 在 OTM 中的作用机制
Fig 1 The mechanism of Piezo1 in OTM

2 TRPV

TRPV通道亚家族是瞬时受体电位家族的重要分支之一，包括TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPV5、TRPV6六个成员^[19-21]。其中TRPV1和TRPV4已被发现可能在正畸牙周机械信号转导及牙周组织适应性改建中发挥重要作用^[22-23]。

2.1 TRPV1

TRPV1是一种特异性阳离子通道，广泛分布于三叉神经节等多种神经元，TRPV1在三叉神经节中的高表达在口面部疼痛的传递和调节中起着至关重要的作用^[24]。正畸力施加会上调TRPV1表

达，而抑制三叉神经节上的TRPV1可显著降低大鼠自发性疼痛行为^[24-25]。正畸力经TRPV1对正畸疼痛的介导并不只存在于三叉神经等外周神经中，还存在于杏仁中央核内，TRPV1可能是介导正畸疼痛的关键介质之一^[26]。此外，在感觉神经元中还发现TRPV1与TRPA1共表达，TRPV1所激发的Ca²⁺内流通过激活TRPA1，将机械刺激转化为内向电流，进而介导正畸疼痛反应，在正畸疼痛转导中TRPV1可能与TRPA1共同发挥作用^[27]。

研究发现，TRPV1可能参与调控OTM的牙槽骨重塑。一方面，机械张力可通过激活TRPV1上调IL-6、IL-8和IL-11表达，而RANKL的表达则不受影响，提示TRPV1可能参与受张力侧成骨效应的调控^[22]。另一方面，TRPV1可能在受压力侧的破骨效应中也发挥作用，例如He等^[28]发现破骨前体细胞上TRPV1的缺失会抑制其破骨向分化；Takahashi等^[29]发现牙周神经元的TRPV1通道可通过调控降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide, CGRP）参与破骨细胞生成。另外，激活Piezo1也可促进三叉神经节对CGRP的释放，TRPV1和Piezo1在OTM中是否存在关联还有待进一步验证^[30]。

2.2 TRPV4

TRPV4是一个非常经典的机械敏感性钙离子通道，在牙周广泛分布^[31]。TRPV4参与压力、张力、剪切应力等诸多机械信号的感知和响应，机械力刺激会上调牙周组织相关细胞TRPV4的表达，TRPV4可能在牙周机械传导中发挥重要作用^[23]。在机械负荷下，TRPV4参与调控IL-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）-α、IL-6、环氧合酶（cyclooxygenase, COX）2、RANKL、OPG、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）/血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）2等诸多OTM关键效应因子的表达，提示TRPV4可能参与OTM的一系列生理反应，如牙槽骨、牙周膜的适应性改建和局部血管生成等^[6,23]。此外TRPV4与多种机械敏感性受体关系密切，其可诱导YAP发生核转位、影响β1整合素表达，还可能与Piezo1存在交互作用^[32-34]。还有研究发现，TRPV1和TRPV4双敲除会导致小鼠骨量增加^[35]；定位于初级纤毛的TRPV4参与间充质干细胞的机械传导^[36]。

TRPV1和TRPV4在正畸牙周机械信号转导和

牙周组织适应性改建中发挥着关键作用。TRPV1不仅在正畸疼痛的传导中具有重要地位,还可能参与牙槽骨重塑,调控成骨与破骨效应;TRPV4则在感知机械刺激、调节局部炎症反应以及牙槽骨和牙周膜的适应性改建中扮演重要角色。尽管现有研究揭示了这些受体在正畸过程中各自的作用机制,但关于TRPV1与TRPA1、TRPV4与Piezo1等受体之间的相互作用,以及它们在OTM中具体调控网络的精细机制,仍存在较大的不确定性,亟需进一步的研究来深入理解这些受体在正畸过程中的综合作用。

3 初级纤毛

初级纤毛是一种高度保守的机械感受器,其含有成千上百种纤毛蛋白,其纤毛蛋白依赖于纤毛内转运系统鞭毛内转运(intraflagellar transport, IFT)的双向转运^[37]。IFT由IFT蛋白复合体(IFT复合体A、B)和IFT马达构成^[38],能够感知机械或化学刺激,启动信号转导通路,进而发生细胞内转导级联反应^[39]。初级纤毛在多种牙周组织相关细胞均有表达,可能是作为区室化的机械感受平台,感知机械刺激,通过下游信号通路调节间充质干细胞、骨细胞、成骨细胞和破骨细胞等的行为,参与OTM的牙周组织改建^[40-41]。

初级纤毛可能是机械负荷下骨形成的关键,其可通过影响间充质干细胞等的成骨分化参与骨形成。例如,初级纤毛可通过CD44/OPN途径以及细胞分裂周期蛋白(cell division cycle, Cdc) 42/actin途径调控间充质干细胞的迁移,进而影响骨重塑^[42];成骨细胞样细胞上的初级纤毛可感知机械张力,通过多囊蛋白(polycystin, PC) -1所介导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-related kinase, ERK)通路激活,上调Runx2表达,促进其成骨向分化^[43];骨膜祖细胞上初级纤毛的敲除会阻碍其向成骨细胞的分化,进而显著减少机械负荷下的骨形成^[44]。此外还有研究^[45]发现,机械张力可通过激活初级纤毛,经Arl13b蛋白途径促进成骨细胞的增殖和迁移。上述研究提示,初级纤毛可能在张力侧的成骨效应中发挥重要作用。

破骨细胞是骨重塑过程中不可或缺的唯一骨吸收细胞,在受压力侧破骨细胞募集和分化,最终发生骨吸收。虽然目前在破骨细胞上并未检测到初级纤毛的存在,但研究^[46]显示初级纤毛对破

骨细胞的发生至关重要,巨噬细胞作为破骨细胞前体,其初级纤毛的吸收可能是破骨细胞分化的必要步骤。IFT80是一种IFT复合物B蛋白,破骨细胞前体上IFT80的敲除会上调Casitas B细胞淋巴瘤蛋白(Casitas B-lineage lymphoma, Cbl) -b泛素化和肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF) 6的分泌,从而过度激活RANK/RANKL信号转导轴,最终增加破骨细胞的形成。而IFT80过表达则显著抑制破骨细胞形成和RANK/RANKL的下游信号转导通路^[47]。此外还有研究^[48]显示,骨细胞上初级纤毛可响应机械刺激,通过影响破骨细胞分化调控骨吸收,机械刺激的作用会使骨细胞上的PTH1R在初级纤毛上重新分布,抑制骨细胞对IL-6的分泌,进而抑制破骨细胞的迁徙和分化。而骨细胞上初级纤毛的缺失可显著增强破骨细胞的形成和骨吸收,初级纤毛很可能是调控骨吸收的重要结构之一^[49]。

总而言之,初级纤毛在OTM中通过感知机械刺激,调控间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞等的行为,影响骨重塑(图2)。在成骨效应方面,初级纤毛通过CD44/OPN途径和Cdc42/actin途径促进间充质干细胞的迁移,通过多囊蛋白-1/ERK通路激活成骨分化。在破骨效应方面,初级纤毛通过调节破骨细胞前体的分化,影响骨吸收。尽管初级纤毛在骨形成和吸收中的作用已被部分证明,但其在破骨细胞分化和骨吸收的精细调控过程中的作用仍需进一步研究。

4 整合素

整合素由 α 和 β 亚基结合而成,其种类繁多,迄今为止在哺乳动物中已发现24种^[50]。与其他机械敏感性受体不同,整合素的信号转导是以胞内信号改变整合素分子构象、影响其与胞外配体亲和力的方式完成的^[50-51]。正畸力的施加会上调牙周组织中整合素表达。研究^[52]发现,整合素参与诸多牙周组织相关细胞对机械压力的响应,提示整合素可能在受压力侧发挥重要作用。PDLF通过整合素感知机械压力,通过介导HIF-1 α 上调VEGF的表达,促进局部血管形成,改善局部血液灌注,协助破骨细胞完成募集、分化,从而调节受压力侧的牙槽骨吸收。此外,整合素 $\alpha 5\beta 1$ 还参与了OTM的牙龈组织改建^[53]。例如,机械压力可通过

激活整合素 $\alpha 5\beta 1$ ，促进人牙龈成纤维细胞胶原蛋白合成；正畸力还可通过纤维结合蛋白（fibronectin, FN）/整合素 $\alpha 5\beta 1$ /局部黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）通路和转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- $\beta 1$ 蛋白参与正畸牙龈组织改建^[54]。有研究^[55]通过对比正畸前后牙周膜细胞中整合素 $\beta 1$ 和 β -actin含量的差异，发现随着

正畸力的施加 β -actin表达增加，而整合素 $\beta 1$ 含量降低。这提示在正畸机械转导中，不同类型的整合素发挥的作用可能有着较大差异。此外还有研究^[56]显示，整合素和YAP可通过力响应蛋白Zyxin/actin途径相关联，整合素和YAP是否在OTM中也存在关联还有待进一步研究。

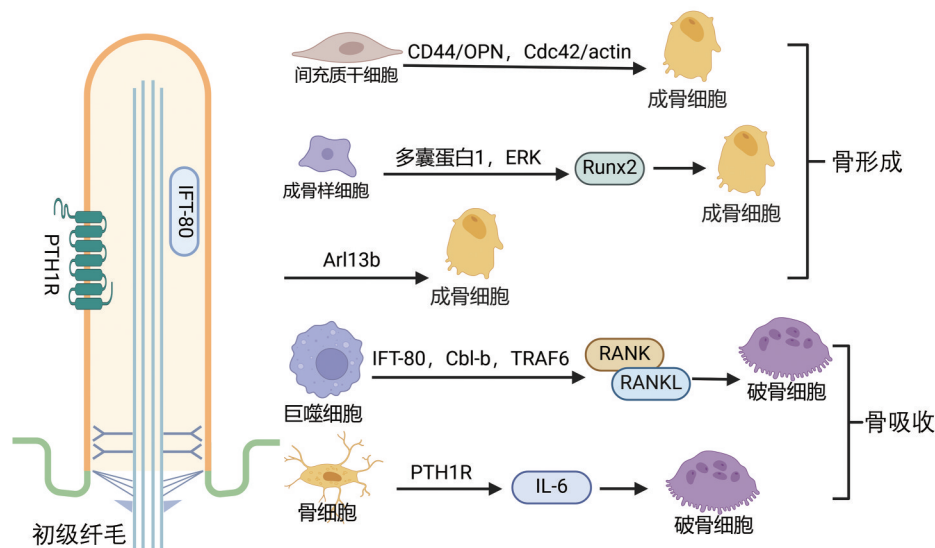


图 2 初级纤毛在OTM中的作用机制

Fig 2 The mechanism of primary cilium in OTM

总而言之，整合素通过感知机械力并调节细胞内信号，参与调控牙周组织细胞。尽管整合素在OTM中被广泛研究，但仍有许多未解的科学问题，例如不同类型整合素在机械转导中的差异性作用，以及整合素与YAP等信号通路的潜在交互作用等。

5 不同力学参数对 OTM 中机械敏感性受体机械效应的影响

在OTM的过程中，牙周组织相关细胞感知并响应不同力学参数的机械刺激，这些力学参数主要包括所施加应力的大小、方向、持续时间以及性质（表1）。通常OTM中的机械效应是通过激活多种机械敏感性受体介导的。机械敏感性受体不仅仅是单纯的力感受器，其对力学信号的响应往往是多层次的、复杂的，涉及一系列细胞信号通路与生物学效应。

5.1 细胞层面

在细胞层面，研究者通过不同的力学模型（如静态压力和循环拉伸）研究其对牙周相关细胞

的影响，机械敏感性受体在OTM中扮演者极其重要的角色。

静态压力是OTM研究中常用的力学刺激方式之一，通过施加不同的静态压力可以探讨不同压力条件下细胞对机械信号的响应，以模拟OTM压力侧的细胞反应。Jin等^[7]通过对hPDLSC施加0.5、3、6、12 h的2.0 g/cm²的静态压力，发现2.0 g/cm²静态压力的施加会上调hPDLSC对Piezo1的表达，其表达在施加0.5 h时达到峰值。而Zhang等^[18]的研究表明，该压力条件对牙骨质母细胞的Piezo1表达产生了下调作用。尽管牙周膜和牙骨质的应力环境相似，但静态压力下hPDLSC与牙骨质母细胞对Piezo1的响应截然相反，静态压力的这种效应差异反映了不同细胞在OTM过程中的机械敏感性差异，这对于理解OTM期间牙骨质与牙槽骨的重塑活性差异具有重要意义。此外Jin等^[23]通过研究PDLSC在1.5 g/cm²、12 h的静态压力下的TRPV4表达，发现静态压力显著上调了TRPV4的表达。

循环拉伸是另一种常用于OTM研究的力学刺激方式，尤其是对牙周组织细胞在OTM张力侧应答的研究。研究者主要通过Flexcell张力系统对牙

周组织相关细胞施加循环拉伸,以模拟持续的生物力学环境。Shen等^[6]通过对PDLC施加4、8、12 h的15%拉伸,发现TRPV4、Piezo1的表达在施加8 h时达到峰值,提示拉伸力对PDLC的刺激作用具有时间依赖性。与之相对,Kang等^[57]对小鼠胚胎成骨细胞MC3T3-E1施加持续24 h的0、5%、12%、15%、20%循环拉伸,其中15%循环拉伸显著上调

细胞对Piezo1的表达,并通过影响BMP-2、Runx2和OCN等成骨因子的表达,促进了成骨细胞的分化,此类研究为揭示不同类型细胞对机械应力的反应机制提供了宝贵的依据。相较于静态压力,循环拉伸对细胞的长期影响和机械信号转导的路径可能更加复杂,值得在后续的OTM研究中进一步深入探讨。

表 1 机械应力通过机械敏感性受体对OTM的机制研究

Tab 1 Study on the mechanism of mechanical stress on orthodontic tooth movement through mechanosensitive receptors

加力方式	加力时间	加力大小/幅度	机械敏感性受体相关	实验对象	作用机制	文献
静态压力	0.5、3、6、12 h	2 g/cm ²	Piezo1	hPDLC	Piezo ↑	[7]
静态压力	3、6、12、24 h	2 g/cm ²	Piezo1	牙骨质母细胞	Piezo ↓	[18]
静态压力	12 h	1.5 g/cm ²	TRPV4	PDLSC	TRPV4 ↑	[23]
循环拉伸	4、8、12 h	15%	Piezo1、TRPV4	PDLC	Piezo1 ↑、TRPV4 ↑	[6]
循环拉伸	24 h	0、5%、12%、15%、20%	Piezo1	MC3T3-E1	Piezo1 ↑	[57]
循环拉伸	4、8、12 h	4%、8%、12%	纤毛蛋白Arl13b	MC3T3-E1	Arl13b ↑	[45]
机械拉伸	1 h	2.5%	RhoA (整合素相关)	PDLF	RhoA ↓	[52]
OTM张力侧	1、3、5、7、14 d	40 g	Piezo1	SD大鼠	Piezo1 ↑	[13]
OTM压力侧	1、3、5、7、14 d	50 g	Piezo1	SD大鼠	Piezo1 ↑	[8]
OTM压力侧	1、3、7、14、21、28 d	50 g	整合素α5、β1	SD大鼠	整合素α5、β1 ↑	[54]
OTM	0、1、3、5、7、14 d	40 g	TRPV1	SD大鼠	TRPV1 ↑	[24]

5.2 动物层面

在动物层面,OTM的研究主要通过大鼠构建OTM模型,常采用将40或50 g的恒力镍钛螺旋弹簧固定在大鼠的上颌第一磨牙和中切牙之间施加力,加力持续时间多选取1、3、5、7、14 d。Jiang等^[13]发现在OTM过程中,张力侧Piezo1的表达在加力后7 d达到峰值,而到14 d时其表达有所下调。

张曼等^[8]的研究在OTM的压力侧也证明了这一点,Piezo1在OTM的开始阶段表达最高。此外,OTM中TRPV1的表达也在不同加力阶段表现出显著变化,在加力后1 d迅速上升并在3 d时达到峰值,5 d和7 d时维持高水平,最后在14 d回归基线^[24]。不同机械敏感性受体在OTM过程中的表达动态变化,提示了这些受体在OTM不同阶段中可能发挥不同作用。

综上所述,不同力学参数在OTM过程中引起的机械效应差异,反映了受力条件对机械敏感性受体激活的复杂性与多样性。力的大小、施加方式、持续时间以及不同受力方向的选择都会对OTM产生影响。通过揭示不同力学刺激对机械敏感性受体的影响,有助于进一步理解OTM过程中的细胞生物学效应,推动个性化正畸治疗的实现。

6 总结与展望

机械敏感性受体在牙周组织中广泛表达,研究发现其与OTM中的牙周组织重塑、正畸疼痛的发生等密切相关。尽管现有研究揭示了不同受体在OTM过程中的作用,但目前的研究大多集中在体外实验,并多针对单一受体。牙周组织细胞对正畸力的感知、响应并非仅依赖单一机械敏感性受体,而具体是哪些机械敏感性受体在发挥作用,它们之间通过怎样的方式相联系还未被阐明,其确切机制还有待进一步研究。此外,TRPV1等机械敏感性受体可能参与其疼痛传导,但其具体机制仍不明确,相关研究仍然比较有限,亟需进一步的深入探索。

在临床正畸治疗中,常由于正畸力施加不当,常常会导致一系列并发症,影响治疗效果,甚至使患者对正畸治疗产生顾虑。因此精确控制正畸力变得尤为重要。通过深入探究不同牙周组织相关细胞、各种机械力刺激以及其所涉及的机械感受体,进一步阐明OTM的力学生物学机制,为牙周组织重塑提供更为坚实的理论基础,以及未来在临床正畸治疗上的实际运用。例如,TRPV1等受体可能成为减少正畸疼痛的治疗靶点;

Piezo1、TRPV4等受体可能帮助调节牙周组织改建，优化OTM过程。随着对机械敏感性受体机制的进一步理解，以期能为正畸治疗提供更加精准的干预策略，推动个体化治疗的发展，从而提高治疗效果，减少并发症，提升患者的治疗体验。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

7 参考文献

- [1] Li Y, Zhan Q, Bao M, et al. Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 20.
- [2] Xiao B. Levering mechanically activated piezo channels for potential pharmacological intervention[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 195-218.
- [3] Li X, Han L, Nookaew I, et al. Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism[J]. *Elife*, 2019, 8: e49631.
- [4] Sun W, Chi S, Li Y, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation[J]. *Elife*, 2019, 8: e47454.
- [5] Lin Y, Ren J, McGrath C. Mechanosensitive Piezo1 and Piezo2 ion channels in craniofacial development and dentistry: recent advances and prospects [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1039714.
- [6] Shen Y, Pan Y, Guo S, et al. The roles of mechanosensitive ion channels and associated downstream MAPK signaling pathways in PDLC mechanotransduction[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2113-2122.
- [7] Jin Y, Li J, Wang Y, et al. Functional role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in human periodontal ligament cells[J]. *Angle Orthod*, 2015, 85(1): 87-94.
- [8] 张曼, 张苗苗, 李易, 等. 牙齿移动过程中Piezo1对压力侧牙周组织内IL-1 β 、IL-6及IL-17的影响[J]. *口腔医学研究*, 2023, 39(2): 135-140.
Zhang M, Zhang MM, Li Y, et al. Effect of Piezo1 channel on expression of IL-1 β , IL-6, and IL-17 in periodontal tissue of pressure side during tooth movement[J]. *J Oral Sci Res*, 2023, 39(2): 135-140.
- [9] 王贺, 李易, 张曼, 等. 基于RANKL/OPG通路探讨GsMTx4对大鼠正畸牙齿移动过程中压力侧牙周组织改建的影响[J]. *口腔生物医学*, 2022, 13(3): 169-174.
Wang H, Li Y, Zhang M, et al. Effect of GsMTx4 on periodontal tissue reconstruction at the pressure side during orthodontic tooth movement in rats through RANKL/OPG pathway[J]. *Oral Biomed*, 2022, 13(3): 169-174.
- [10] Schröder A, Neher K, Krenmayr B, et al. Impact of PIEZO1-channel on inflammation and osteoclastogenesis mediated via periodontal ligament fibroblasts during mechanical loading[J]. *Eur J Oral Sci*, 2023, 131(1): e12913.
- [11] 张严匀, 李易, 王贺, 等. 大鼠牙齿移动过程中Piezo1对压力侧牙周组织中RIP3及MLKL的影响[J]. *口腔医学*, 2022, 42(10): 883-888.
Zhang YY, Li Y, Wang H, et al. Effect of Piezo1 on RIP3 and MLKL in periodontal tissue of the pressure side during tooth movement in rats[J]. *Stomatology*, 2022, 42(10): 883-888.
- [12] 陈思言, 季开心, 张敏杰, 等. 大鼠正畸牙移动过程中坏死性凋亡对牙周组织中IL-1 β 及IL-17的影响[J]. *口腔医学*, 2021, 41(11): 977-982.
Chen SY, Ji KX, Zhang MJ, et al. Effect of necroptosis on IL-1 β and IL-17 in periodontal membrane during orthodontic tooth movement in rats[J]. *Stomatology*, 2021, 41(11): 977-982.
- [13] Jiang Y, Guan Y, Lan Y, et al. Mechanosensitive Piezo1 in periodontal ligament cells promotes alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 767136.
- [14] 王林, 王熙, 季楠, 等. 机械激活性离子通道压电蛋白Piezo1通过Notch信号通路介导牙周膜干细胞成骨分化作用机制研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2020, 38(6): 628-636.
Wang L, Wang X, Ji N, et al. Mechanisms of the mechanically activated ion channel Piezo1 protein in mediating osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells via the Notch signaling pathway [J]. *West China J Stomatol*, 2020, 38(6): 628-636.
- [15] Wang L, You X, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 282.
- [16] Yang Y, Dai Q, Gao X, et al. Occlusal force orchestrates alveolar bone homeostasis via Piezo1 in fe-

- male mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(5): 580-594.
- [17] Chen Y, Yin Y, Luo M, et al. Occlusal force maintains alveolar bone homeostasis via type H angiogenesis[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(12): 1356-1365.
- [18] Zhang YY, Huang YP, Zhao HX, et al. Cementogenesis is inhibited under a mechanical static compressive force via Piezo1[J]. *Angle Orthod*, 2017, 87(4): 618-624.
- [19] Limberg MM, Wiebe D, Gray N, et al. Functional expression of TRPV1 in human peripheral blood basophils and its regulation in atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2024, 79(1): 225-228.
- [20] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, et al. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10): 695-702.
- [21] Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, et al. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat[J]. *Nature*, 1999, 398(6726): 436-441.
- [22] Son GY, Hong JH, Chang I, et al. Induction of IL-6 and IL-8 by activation of thermosensitive TRP channels in human PDL cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(4): 526-532.
- [23] Jin SS, He DQ, Wang Y, et al. Mechanical force modulates periodontal ligament stem cell characteristics during bone remodelling via TRPV4[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12912.
- [24] Guo R, Zhou Y, Long H, et al. Transient receptor potential Vanilloid 1-based gene therapy alleviates orthodontic pain in rats[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(1): 11.
- [25] Wang S, Kim M, Ali Z, et al. TRPV1 and TRPV1-expressing nociceptors mediate orofacial pain behaviors in a mouse model of orthodontic tooth movement[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1353.
- [26] 方丹, 王芮, 乔虎. 小鼠杏仁中央核内 TRPV1 参与实验性正畸牙移动疼痛和焦虑的研究[J]. *口腔生物医学*, 2023, 14(4): 224-228, 232.
- Fang D, Wang R, Qiao H. Study of TRPV1 in the central nucleus of the amygdala participates in pain and anxiety of experimental orthodontic tooth movement in mice[J]. *Oral Biomed*, 2023, 14(4): 224-228, 232.
- [27] Wang S, Ko CC, Chung MK. Nociceptor mechanisms underlying pain and bone remodeling via orthodontic forces: toward no pain, big gain[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2024, 5: 1365194.
- [28] He LH, Liu M, He Y, et al. TRPV1 deletion impaired fracture healing and inhibited osteoclast and osteoblast differentiation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42385.
- [29] Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, et al. Neuronal TRPV1 activation regulates alveolar bone resorption by suppressing osteoclastogenesis via CGRP[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29294.
- [30] Mikhailov N, Leskinen J, Fagerlund I, et al. Mechanosensitive meningeal nociception via Piezo channels: implications for pulsatile pain in migraine[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 149: 113-123.
- [31] Watanabe H, Vriens J, Prenen J, et al. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels[J]. *Nature*, 2003, 424(6947): 434-438.
- [32] Ma H, Macdougall LJ, GonzalezRodriguez A, et al. Calcium signaling regulates valvular interstitial cell alignment and myofibroblast activation in fast-relaxing boronate hydrogels[J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(12): e2000268.
- [33] Ji C, Wang Y, Wang Q, et al. TRPV4 regulates $\beta 1$ integrin-mediated cell-matrix adhesions and collagen remodeling[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6): e22946.
- [34] Alghamdi B, Jeon HH, Ni J, et al. Osteoimmunology in periodontitis and orthodontic tooth movement[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(2): 128-146.
- [35] Nishimura H, Kawasaki M, Tsukamoto M, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 and 4 double knockout leads to increased bone mass in mice[J]. *Bone Rep*, 2020, 12: 100268.
- [36] Corrigan MA, Johnson GP, Stavenschi E, et al. TRPV4-mediates oscillatory fluid shear mechanotransduction in mesenchymal stem cells in part via the primary cilium[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3824.
- [37] Patel K, Smith NJ. Primary cilia, a-kinase anchoring proteins and constitutive activity at the orphan G protein-coupled receptor GPR161: a tale about a tail[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(14): 2182-2196.
- [38] Lian F, Li H, Ma Y, et al. Recent advances in primary cilia in bone metabolism[J]. *Front Endocrinol*

- (Lausanne), 2023, 14: 1259650.
- [39] Nishimura Y, Kasahara K, Shiromizu T, et al. Primary cilia as signaling hubs in health and disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 6(1): 1801138.
- [40] Tschaikner P, Enzler F, Torres-Quesada O, et al. Hedgehog and Gpr161: regulating cAMP signaling in the primary cilium[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 118.
- [41] Johnson GP, Stavenschi E, Eichholz KF, et al. Mesenchymal stem cell mechanotransduction is cAMP dependent and regulated by adenylyl cyclase 6 and the primary cilium[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(21): jcs222737.
- [42] Lee MN, Song JH, Oh SH, et al. The primary cilium directs osteopontin-induced migration of mesenchymal stem cells by regulating CD44 signaling and Cdc42 activation[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 45: 101799.
- [43] Yuan X, Serra RA, Yang S. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335(1): 78-99.
- [44] Moore ER, Zhu YX, Ryu HS, et al. Correction to: periosteal progenitors contribute to load-induced bone formation in adult mice and require primary cilia to sense mechanical stimulation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 229.
- [45] Lin T, Sun Y. Arl13b promotes the proliferation, migration, osteogenesis, and mechanosensation of osteoblasts[J]. *Tissue Cell*, 2023, 82: 102088.
- [46] Sutton MM, Duffy MP, Verbruggen SW, et al. Osteoclastogenesis requires primary cilia disassembly and can be inhibited by promoting primary cilia formation pharmacologically[J]. *Cells Tissues Organs*, 2024, 213(3): 235-244.
- [47] Deepak V, Yang ST, Li Z, et al. IFT80 negatively regulates osteoclast differentiation via association with Cbl-b to disrupt TRAF6 stabilization and activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(26): e2201490119.
- [48] Tirado-Cabrera I, Martin-Guerrero E, Heredero-Jimenez S, et al. PTH1R translocation to primary cilia in mechanically-stimulated osteocytes prevents osteoclast formation via regulation of CXCL5 and IL-6 secretion[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(10): 3927-3943.
- [49] Wang P, Tang C, Wu J, et al. Pulsed electromagnetic fields regulate osteocyte apoptosis, RANKL/OPG expression, and its control of osteoclastogenesis depending on the presence of primary cilia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10588-10601.
- [50] Zhang Q, Zhang S, Chen J, et al. The interplay between integrins and immune cells as a regulator in cancer immunology[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6170.
- [51] Pang X, He X, Qiu Z, et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 1.
- [52] Kirschneck C, Thuy M, Leikam A, et al. Role and regulation of mechanotransductive HIF-1 α stabilisation in periodontal ligament fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9530.
- [53] Wei L, Chen Q, Zheng Y, et al. Potential role of integrin $\alpha 5\beta 1$ /focal adhesion kinase (FAK) and actin cytoskeleton in the mechanotransduction and response of human gingival fibroblasts cultured on a 3-dimension lactide-co-glycolide (3D PLGA) scaffold[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921626.
- [54] 徐若君. 整合素 $\alpha 5\beta 1$ 在正畸大鼠牙龈组织改建过程中力学传导机制的初步研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
Xu RJ. Preliminary study on mechano-signal transduction mechanisms of integrin $\alpha 5\beta 1$ during gingival remodeling in orthodontic rats[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2021.
- [55] Mohanakumar A, Vijay GL, Vijayaraghavan N, et al. Morphological alterations, activity, mRNA fold changes, and aging changes before and after orthodontic force application in young and adult human-derived periodontal ligament cells[J]. *Eur J Orthod*, 2021, 43(6): 690-696.
- [56] Belgardt E, Steinberg T, Husari A, et al. Force-responsive Zyxin modulation in periodontal ligament cells is regulated by YAP rather than TAZ[J]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109662.
- [57] Kang T, Yang Z, Zhou M, et al. The role of the Piezo1 channel in osteoblasts under cyclic stretching: a study on osteogenic and osteoclast factors[J]. *Arch Oral Biol*, 2024, 163: 105963.