

# 口腔生物力学 2022 年研究进展

张旻<sup>1,2</sup>, 张淞柏<sup>1,2</sup>, 王君俊<sup>1,2</sup>

(1. 口腔系统重建与再生全国重点实验室; 国家口腔疾病临床医学研究中心; 陕西省口腔疾病国际联合研究中心, 西安 710032;  
2. 第四军医大学口腔医院 急诊与综合临床科, 西安 710032)

**摘要:**从生物力学到力学生物学、再到力学学科与生命和医学前沿交叉领域的力医学,生物力学有力地推动着生物医学工程领域的发展,在现代疾病诊疗中扮演着举足轻重的角色。同样地,研究口腔生物力学有助于突破口腔研究瓶颈和解决口腔临床难点问题。本文结合 2022 年口腔生物力学领域的最新进展,着重从颌系统主要的力学器官及其相关的力医学两个部分探讨生物力学在口腔领域的发展和应用情况,并特别关注力学生物学调控和力治疗,探讨口腔生物力学的发展方向,以期助力口腔临床医学与口腔生物力学结合成果的转化与应用。

**关键词:** 口腔; 口腔生物力学; 力学生物学; 力医学; 力治疗

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2023.05.002

## Research Advances in Dental Biomechanics in 2022

ZHANG Min<sup>1,2</sup>, ZHANG Songbai<sup>1,2</sup>, WANG Junjun<sup>1,2</sup>

(1. State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shannxi International Joint Research Center for Oral Diseases, Xi'an 710032, China;  
2. Department of General Dentistry & Emergency, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** From biomechanics to mechanobiology, and then to mechanomedicine in the intersection frontiers of mechanics and life and medical science, biomechanics strongly promotes the development of biomedical engineering and plays a pivotal role in disease diagnosis and treatment. Similarly, the study of dental biomechanics can help to break through the research bottleneck and solve the difficult problems in clinical practice. Combined with the latest progress in the field of oral biomechanics in 2022, this review focuses on the development and application of biomechanics in the field of stomatology from two aspects: the main mechanical organs of the oral and maxillofacial system, and their related mechanomedicine. Special attention is given to mechanobiology effects and subsequent mechanotherapy, with the aim to facilitate transformation and application of the achievements in dental biomechanics.

**Key words:** stomatology; dental biomechanics; mechanobiology; mechanomedicine; mechanotherapy

口腔生物力学作为生物力学的一个分支学科,主要是应用生物力学原理方法和工程技术,研

究和防治口腔及颌面部疾病,是口腔医学与力学、工程学、运动学等多种学科和技术相互渗透、逐渐

融合而形成的一门边缘、交叉学科。早在公元前 338 年,亚里士多德(Aristotle)在《Mechanics》一书中分析了使用牙钳拔牙的优势,认为牙钳的夹持与杠杆作用能使拔牙更省力,这是最早运用生物力学原理设计工具解决口腔临床问题的实例。此后,“力”广泛渗透在口腔各个学科专业的生物学基础与临床应用之中。生物力学在口腔领域的最大成就是助力产生了一个全新的学科——口腔正畸学,这也是整个生物力学领域一直引以为傲的应用实证。其实除了正畸,口腔生物力学的知识与应用也广泛渗透在口腔修复、种植、外科、关节等各个口腔专业领域中,例如:一个好的修复体要耐力、一个好的正畸治疗要控力、一个好的口腔材料要能抗力、一个好的颞颌关节要能分散力。可以说,掌握口腔生物力学规律是实现高质量口腔治疗的重要保证。生物力学方法是更深入认识口腔生理病理学特点,以及更准确研究与解决口腔临床问题的重要工具。

口颌系统是以牙齿颌骨、颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)、咀嚼肌为核心,由中枢神经系统调控的功能运动整体,该系统的各组成部分在咬合力的发生与传导中密切协作,共同保障咀嚼这一重要的生命功能。掌握生物力学的基本原理和常用研究方法,将生物力学知识运用于口腔医学领域,可以从全新的力学生物学角度理解口颌系统的生物力学规律,实现医学、力学、生物、材料、信息学等多学科的交叉和科技资源的聚集整合,以生物力的合理应用为牵引,聚焦颌骨、TMJ、牙体牙髓组织、牙周组织和口腔黏膜组织等力学器官的力学特性、力学生物学响应及力学信号转导机制,研究力学调控口腔组织分子与细胞动态特性和功能特征,挖掘口腔生长发育与改建的生命本质,揭示口腔临床技术机制,发展生物力学的口腔应用,助力通过多学科交叉创新解决口腔临床瓶颈问题。

本文从力学生物学(mechanobiology)特性及力治疗(mechanotherapy)两大方向入手,对 2022 年国内外对口颌系统中颌骨、TMJ、牙体牙髓、牙周组织、口腔黏膜等力学敏感器官与组织的口腔力学生物学研究及力医学应用方面的最新进展进行总结(见图 1)。

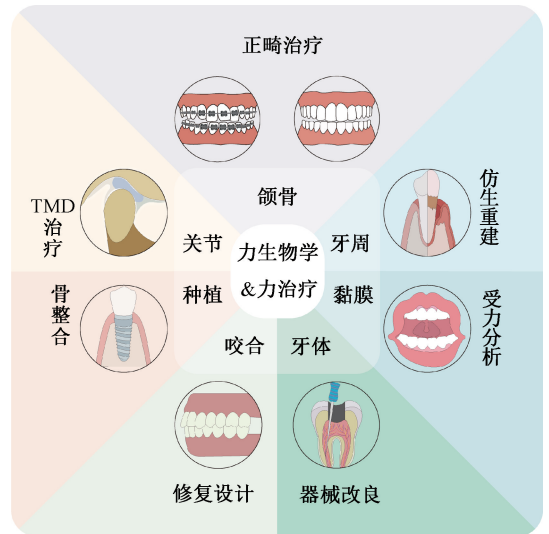


图 1 口腔生物力学与力治疗

Fig. 1 Dental biomechanics and mechanotherapy

## 1 颌骨生物力学与正畸治疗

### 1.1 骨重塑与牙周膜细胞

正畸牙齿运动是外力在牙周膜内产生压力区和张力区的结果,正畸治疗期间张力区发生新骨形成,而在相邻的牙周膜压力区牙槽骨发生骨吸收,这一过程与力学作用过程关系密切,特别是牙周膜细胞(包括牙周膜成纤维细胞和牙周膜干细胞)的力学生物学响应。因此,关于力在正畸治疗中的作用研究,主要集中在针对牙周膜细胞在力学作用下对骨代谢过程的调控方面。Huang 等<sup>[1]</sup>研究发现,机械力能够促进源自牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)的外泌体的生物发生,并改变外泌体蛋白质组谱以诱导破骨细胞分化,从而增强正畸力诱导的牙齿运动过程[见图 2(A)]。同时,在正畸牙齿运动过程中,牙周膜干细胞本身也会受到机械力刺激发生成骨分化,有助于牙槽骨重塑,这一过程受 miRNA 调节。Meng 等<sup>[2]</sup>研究发现,miRNA-34a 和 miRNA-146a 能够抑制循环拉伸诱导的 PDLSC 成骨向分化,从而作为力学调控正畸治疗的靶点。Lee 等<sup>[3]</sup>合成了一种新型硅酸钙/甲基丙烯酸明胶助氧水凝胶负载牙周膜干细胞,通过对水凝胶施加循环拉力,发现仅外源性机械力刺激即可影响牙周膜干细胞向成骨细胞的分化[见图 2(B)]。正畸牙齿的移动主要取决于牙周组织中的

生物和机械反应,特别是牙周韧带和牙槽骨在力学刺激下的重建过程。Liu 等<sup>[4]</sup>通过在大鼠中建立正畸牙齿移动模型,探讨了正畸力与 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路在诱导正畸牙齿运动过程中骨吸收的作用。结果发现,压缩力可以通过破骨细胞中的 GSK-3 $\beta$  信号通路参与调控体内正畸牙齿运动期间的牙槽骨吸收与改建进程[见图 2(C)]。

## 1.2 骨重塑与免疫细胞

正畸力不当会导致牙根吸收或破坏性骨吸收。有研究指出,辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)可能在牙齿运动期间积极参与骨重塑。结合体内外研究,Lin 等<sup>[5]</sup>研究了牙周膜成纤维细胞(periodontal ligament cells, PDLs)在不同正畸力和皮质切开术下对 Th17/Treg 细胞的影响,发现在正畸牙齿移动的过程中,过大的力会导致牙根吸收和炎症性骨破坏,该过程与增加的 Th17 细胞有关。皮质切开术可以加速牙齿运动,而不会引起牙根吸收和牙周骨质流失,这可能与 Treg 细胞表达增加有关。该研究结果为通过调节正畸中的 Th17/Treg 细胞来预防炎症性损伤提供了新的视角。在机械力

诱导的牙槽骨重塑过程中,巨噬细胞介导的局部炎症起着关键作用。Xu 等<sup>[6]</sup>研究表明,机械力诱导的 Ccr2 巨噬细胞簇的功能转移是由 NF- $\kappa$ B 途径介导,导致促炎反应和骨重塑,促进正畸牙齿运动和牙槽骨重塑。

## 1.3 正畸牙移动的神经调节

除了牙周膜细胞外,正畸牙齿运动过程中各种神经肽、受体表达变化等神经调控过程也对骨骼重塑起着重要的调节作用。Zhang 等<sup>[7]</sup>综述了目前治疗负荷下正畸牙齿移动期间骨重塑神经调控及牙周韧带内生物学应答的研究进展,神经系统参与调节破骨细胞和成骨作用,正畸牙齿移动期间牙周膜代谢的几种途径,包括神经肽在中枢和外周循环中的作用、牙齿运动过程中神经源性无菌炎症的介导,以及 PDLSC / PDLC 上表面受体表达的调节。然而,神经肽和神经系统如何诱导牙周韧带炎症并因此影响牙槽骨重塑的详细机制尚不清楚。此外,神经肽的调节以及牙齿运动过程中神经系统在机械刺激下调节 PDLSC/PDLCs 和免疫细胞的具体机制仍有待进一步探索[见图 2(D)]。

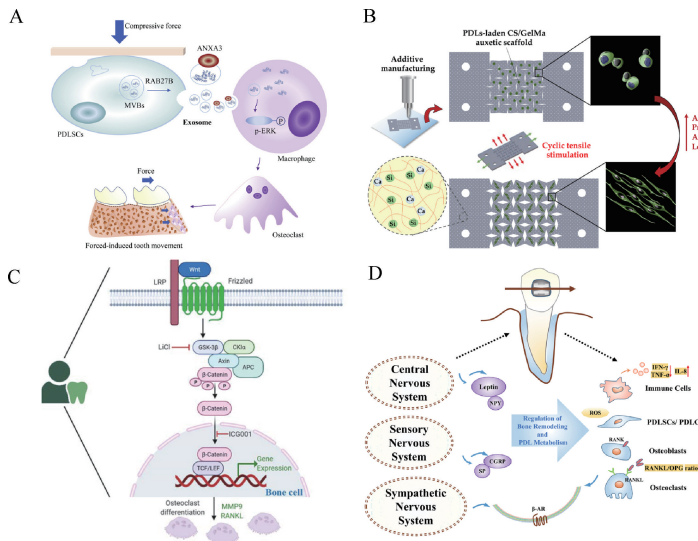


图2 颌骨生物力学与正畸治疗

Fig. 2 Jaw biomechanics and orthodontic therapy

注:(A)机械力通过牙周韧带干细胞外泌体蛋白 ANXA3 促进破骨细胞分化<sup>[1]</sup>;(B)循环拉力与牙周韧带细胞负载硅酸钙/甲基丙烯酸明胶辅助水凝胶支架对骨再生的协同效应示意图<sup>[3]</sup>;(C) GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路在压力侧参与牙槽骨的吸收和重建<sup>[4]</sup>;(D)在牙齿矫正过程中神经调控通过影响牙槽骨的重塑和牙周膜代谢响应负荷<sup>[7]</sup>。

## 1.4 骨重塑的药物干预

正畸过程涉及多种组织与细胞,部分药物也参与了力促进牙齿移动调控的过程中。大麻是世界上使用最广泛的娱乐性药物,早期研究表明,这种药物会影响骨骼重塑。Klein 等<sup>[8]</sup>评估了屈大麻酚在受到正畸力时对组织健康的大鼠肺泡骨重塑的影响,发现应用屈大麻酚组牙齿压缩侧没有骨吸收,张力侧骨形成增加,牙槽嵴高度保持不变,牙槽骨中的破骨细胞和成骨细胞也明显多于对照组,表明屈大麻酚能够通过减少骨吸收来减弱正畸牙齿运动。牙周病患者的正畸牙齿移动会增加由于牙周组织炎症而加剧牙槽骨质流失的风险。Satomi 等<sup>[9]</sup>研究发现,局部信号蛋白 3A(Sema3A)可通过局部给药预防牙周炎小鼠正畸牙齿运动期间的牙槽骨质流失,而不会抑制正畸牙齿移动过程。

## 2 TMJ 生物力学与 TMD 治疗

TMJ 是颌面部具有转动和滑动运动的左右联动的力学器官,其各个组成部分及关节韧带为行使下颌功能活动提供了重要解剖基础。TMJ 髁突软骨是一种典型的黏弹性组织。髁突软骨内没有血管,不能够将循环系统内的干细胞输送到软骨缺损处。同时,软骨细胞和前体细胞都被细胞外基质包裹在细胞陷窝中而无法在软骨组织内自由游走,也就无法游走到软骨缺损处,导致受损软骨自我修复能力非常低。髁突软骨表面小的软骨缺损往往会改变整个 TMJ 的力学微环境,进而加重关节软骨的异常受力,循环往复,软骨破坏面积扩大、加深,严重者可导致关节面变形、关节疼痛以及功能障碍。正是由于 TMJ 机械负荷的增加与 TMJ 疾病的发生和发展密切相关,TMJ 关节面形态对关节负荷的影响一直是 TMJ 生物力学的研究热点。Sagl 等<sup>[10]</sup>采用 ArtiSynth 建模工具包建立了 TMJ 及肌肉激活模式的生物力学模型,发现磨牙位置和牙齿倾斜度对 TMJ 负荷的影响较小,但更多位于前方的牙齿接触会导致 TMJ 机械负荷增加。TMJ 压力与浅层颌间肌激活度相关性最大[见图 3(A)]。磨损面倾斜度的增加会导致 TMJ 负荷的减少,磨损面位置对 TMJ 的影响可能更大<sup>[11]</sup>。Liu 等<sup>[12]</sup>利用单侧前交叉殆(unilateral anterior crossbite, UAC)诱导的 TMJ 骨关节炎(osteoarthritis, OA)大鼠动物模型发现,异常的

生物力学负荷可导致软骨细胞来源的外泌体合成增强,加速 TMJ OA 软骨的异常钙化。Xu 等<sup>[13]</sup>在 UAC 大鼠中同时观察到了 TMJ 软骨深层钙化所致的软骨硬化,以及因蛋白聚糖丢失和软骨细胞成脂向分化所致的 TMJ 髁突软骨组织弹性模量下降。

进一步探究 TMJ 的力学生物学效应与机制, Qi 等<sup>[14]</sup>研究发现, Ras 相关蛋白 RAP2A 是髁突软骨中的重要力学信号转导分子,其可通过 Hippo/YAP 途径传递细胞外基质刚度信号。RAP2A/Hippo/YAP 对于软骨细胞表型转换和基质合成至关重要。RAP2A 缺失通过 YAP 信号通路破坏软骨稳态并改变软骨细胞表型,从而加重 TMJ OA 的软骨降解,并由此提出 RAP2A 或 YAP 有可能成为治疗 TMJ OA 软骨退行性变的潜在靶标[见图 3(B)]。另一方面,有研究发现,流体剪切力信号可通过抑制 miR-199a-3p 的表达,解除对 CABLES-1 表达的抑制,进而促进成骨细胞增殖,并由此提出该 miRNA 有可能从调控成骨进程的角度为未来力学刺激在骨关节疾病治疗中的临床应用研究提供新思路。此外,针对 TMJ 软骨修复的新靶点受到更多的关注。Feng 等<sup>[15]</sup>研究发现,压力刺激能够上调 BMSCs 细胞膜片中炭疽毒素受体蛋白 1(ANTXR1)的表达,同时还能促进其向软骨细胞分化,并首次从力学生物学角度对 ANTXR1 的首次深入概述,重点分析了 ANTXR1 作为一种潜在的细胞膜力学信号感受分子的结构和功能证据[见图 3(C)]。

颞下颌关节紊乱病(temporomandibular disorders, TMD)是以口颌面部疼痛、下颌运动障碍以及关节弹响为症候群特征的一大类疾病的总称,包括结构紊乱性改变以及器质性病变。使用咬合板治疗改变 TMJ 神经肌肉反射和降低关节内压力是 TMD 的常见治疗方法。鄢梨等<sup>[16]</sup>研究发现,同一个体佩戴不同厚度咬合板后, TMJ 各结构与髁突关节盘的位置改变有很大关系。厚度 5 mm 的稳定型咬合板可以减小可复性前移位(anterior disc displacement with reduction, ADDwR)患者关节窝软骨及双板区的应力,提示临床该类患者治疗时,可在保证舒适的前提下,推荐使用较厚咬合板以获得更有利的应力分布。当保守治疗无效时,功能障碍持续存在,则需采用外科手术干预。有研究采用富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)与适宜

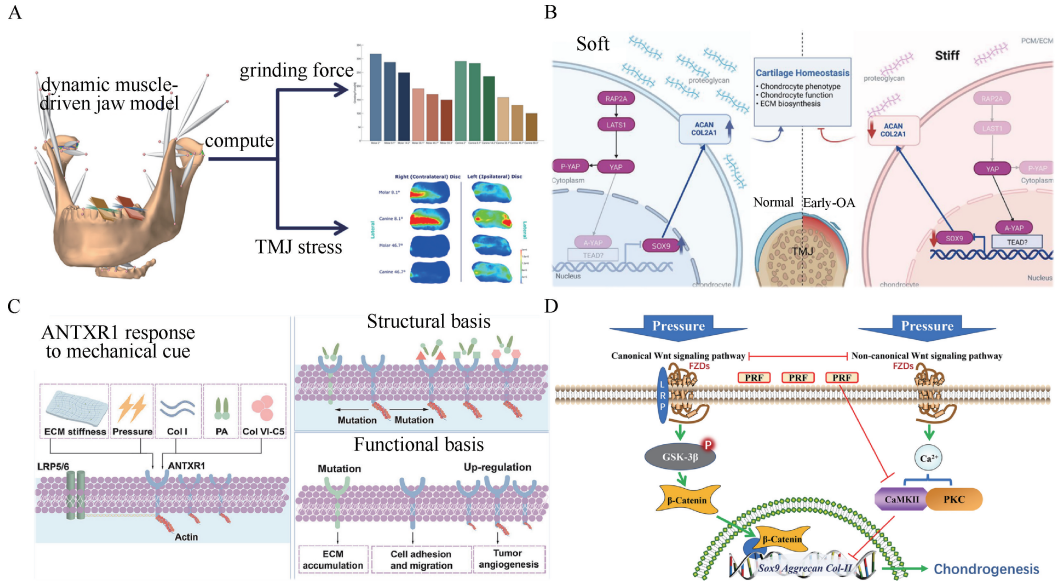


图3 颞下颌关节生物力学

Fig. 3 Temporomandibular joint biomechanics

注：(A) ArtiSynth 工具建立的 TMJ 及肌肉激活模式的完整生物力学硅学模型<sup>[10]</sup>；(B) RAP2A 在 TMJOA 进展中的分子功能<sup>[14]</sup>；(C) ANTXR1 作为细胞外机械线索的潜在传感器的结构和功能证据<sup>[15]</sup>；(D) Wnt 信号在与 PRF 共培养的骨髓间充质干细胞压力上调的软骨形成作用中的可能作用<sup>[17]</sup>。

压力预调的骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 膜片的双膜复合体进行 TMJ 软骨缺损的修复,在兔髁突软骨缺损动物模型获得良好的修复效果;并发现压力可与 PRF 力化耦合促进 BMSCs 的成软骨分化,其中 Wnt/ $\beta$ -catenin 发挥着正向调控作用,而 Wnt/ $Ca^{2+}$  信号通路则发挥着负向调控作用[见图 3(D)]<sup>[17-18]</sup>。Zhao 等<sup>[19]</sup>开发出聚乙烯醇水凝胶 (PVA) 材料用于关节盘置换术,但其局限性在于力学参数表征为羊 TMJ 关节盘而非人类 TMJ。Trindade 等<sup>[20]</sup>针对组织工程化关节盘进行研究,提出脱细胞技术有望获得具有适宜生物力学结构和生化成分的细胞外基质。若关节病损进一步加重,则需要使用假体全关节置换手术来治疗严重退行性骨关节病。相关研究主要集中在使用有限元分析方法进行人工 TMJ 的材料选择分析,如传统钛金属或聚醚醚酮 (polyetheretherketone, PEEK),以及髁突头部形态对髁突假体稳定性、关节运动以及关节窝应力分布影响的研究<sup>[21]</sup>。

### 3 牙体牙髓组织生物力学与根管治疗

2022 年针对牙体牙髓组织的生物力学与力学

生物学研究继续集中在对牙髓组织的仿生及组织工程化重建、牙体组织磨损方式、牙髓组织感应温度控制、外伤对牙髓的影响及其牙髓病根管治疗器械的优化研发等方面。赵丽君等<sup>[22]</sup>采用有限元方法构建可折叠微板表征单细胞三维状态下的牵张力,反演活细胞在体生理环境中细胞三维铺展。结果显示,细胞研究模型优化使得细胞与其周围支架材料相互作用的力学生物学研究更贴近生理状态。研究发现,PIEZO 离子通道介导了成牙本质细胞在各种病理生理条件下的机械传导,并最终将物理力转化为生化信号<sup>[23-25]</sup>。通过研究牙髓组织的生物力学过程,可以更好地理解热力学微环境对牙髓健康和功能的影响,为牙体牙髓病的诊断和治疗提供更多的科学依据和方法。

根管锉是根管治疗的主要器械,根管锉的性能直接影响根管治疗的质量。镍钛 (NiTi) 合金在根管系统的清理和塑形方面得到了广泛的研究,主要集中在镍钛锉的设计、横断面形状和尖端几何形状、运动方式 (例如旋转锉系统、往复式锉系统等) 以及锉的磨损情况、灵活性和抗周期性疲劳能力、冶金和机械性能方面。目前,围绕器械表面设计和热力

学处理方面已进行了广泛的研究,利用微计算机断层扫描(Micro-CT)技术比较发现,改良的 ProTaper Next 技术(PTNm)与 TruNatomy 技术(TN)在磨牙弯曲根管的成型中都具有保持原始解剖结构的特性<sup>[26]</sup>。Shaik 等<sup>[27]</sup>比较了 ProTaper Gold 和 WaveOne Gold(WOG)镍钛旋转器械在模拟 S 型根管中的塑形能力,WOG 的术后疼痛程度低于 Hyflex EDM(HEDM)。Silva 等<sup>[28]</sup>比较了新型热处理镍钛旋转锉 Genius Proflex(25/0.04)、Vortex Blue(25/0.04)和 TruNatomy(26/0.04v)在刀片数量、螺旋角、横截面设计和刀尖几何形状方面存在的差异。结果表明,Genius Proflex R 相开始和结束温度最高,TruNatomy 最低;相应的,Genius Proflex 断裂时间和周期长,TruNatomy 最短;TruNatomy 的柔韧性最高,而 Genius Proflex 和 Vortex Blue 之间没有差异;在最大扭矩、断裂前旋转角度和塑形能力方面,三者没有显著性差异( $P>0.05$ )。但在表面功能化领域,Chan 等<sup>[29]</sup>提出未来的研究方向为将纳米技术应用于镍钛(NiTi)器械表面功能化。另外,根管锉新材料的开发是根管锉改良及助力根管治疗后持续发展的重要研究内容<sup>[30]</sup>。

#### 4 牙周组织生物力学与牙周病治疗

牙周膜生物力学是口腔生物力学中不可忽视的一个组成部分。一方面,牙周膜受到来自外界的咬合力、正畸力、创伤性外力等的作用;另一方面,牙周膜本身具有黏弹性力学特征,故针对牙周膜及牙周膜细胞的生物力学研究充满了挑战。通过体外模拟牙周膜受到的外力或内力作用探究牙周膜细胞的力学生物学行为,或是通过材料模拟牙周膜力学特性实现牙周膜仿生力学修复,成为牙周膜生物力学的研究热点。

为了探明力对牙周膜改建及修复的影响,Zhang 等<sup>[31]</sup>模拟咬合力对体外培养的 PDLSCs 加载力学刺激,发现 PDLSCs 中可表达一种促组织再生修复的力生长因子(mechano growth factor, MGF),MGF 能够通过提高 Yes 相关蛋白(YAP)357 位酪氨酸位点磷酸化水平促进 PDLSCs 增殖及成纤维分化。另外,Shi 等<sup>[32]</sup>研究发现,适当的流动剪切应力(fluid shear stress, FSS)能够激活 p38 调节 Akt 和 cofilin 的磷酸化,并以时间依赖性方式重塑细胞骨架和局灶

黏附,诱导牙周膜细胞形成肌动蛋白帽,增加核孔径,从而促进 YAP 的核易位,促进 PDL 细胞的增殖[见图 4(A)]。长链非编码 RNA(lncRNA)在各种生理和病理生理过程中起着重要作用,然而机械力对 lncRNA 的影响及其在 PDLSC 成骨分化中的作用尚不清楚。Zhang 等<sup>[33]</sup>研究发现,在机械力作用下,lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 8(SNHG8)在 PDLSCs 中的表达呈稳步下降趋势。SNHG8 表达的降低促进了 PDLSC 在机械力作用下的成骨分化,为非编码基因调控细胞分化提供了确凿的证据,可以作为正畸期间骨重建或牙周组织再生的潜在治疗靶点[见图 4(B)]。此外,深入了解机械应力对炎症的调节作用有助于指导牙周炎患者的正畸策略。研究发现,周期性拉伸应变(cyclic tensile stress, CTS)可减少 TNF- $\alpha$  诱导的 YAP 激活,并可阻断 TNF- $\alpha$  诱导的 IL-6、VCAM-1、ICAM-1 上调,而抑制 YAP 激活则也可阻断 TNF- $\alpha$  诱导的炎症因子的上调,从而证实 CTS 和 YAP 可以对牙周膜细胞的炎症反应及其炎症环境产生影响<sup>[34]</sup>。

外泌体在体内存在广泛,参与多种生理及病理过程,包括与力相关的炎症反应性疾病。Han 等<sup>[35]</sup>综述了外泌体在力相关炎症反应尤其是牙周炎症反应中的作用,指出龈沟液中存在大量外泌体,其携带的 miRNA 等内容物或许可成为力学刺激作用下牙周组织炎症反应的生物标志物。此外,对于外泌体携带的 miRNA 以外的成分(如蛋白质和脂质等)在力相关炎症疾病中的作用也尚需深入探索,以进一步明确力学刺激感受细胞所分泌外泌体的具体靶细胞及其在牙周炎症进程及修复重建中的作用机制等。

牙周膜仿生力学治疗是牙周组织工程的重要组成部分,通过模拟牙周膜力学特性实现牙周膜修复与再生受到了广泛的关注。Fraser 等<sup>[36]</sup>通过一种高度可调的聚乙二醇(PEG)水凝胶包裹牙周膜细胞并通过水凝胶的膨胀来控制细胞的排列并介导应变产生生物力学反应[见图 4(C)]。与这种思路不同的是,力化耦合的概念被越来越多的学者们应用到牙周组织再生中,通过将力刺激因素与化学刺激因素同时引入牙周组织修复材料中,一方面是针对牙周细胞微环境的仿生化模拟与优化,另一方面是针对组织工程化支架材料的

设计。此外,日益深入的牙周再生机制探索及其基础力学加载模型的研究也不少,都越来越凸显出“生物力”这一重要因素。在这一设计思路指导下,Zhang 等<sup>[37]</sup>根据牙周膜胶原纤维网络与细胞外基

质流动形成的黏弹性力学特性,利用亚精胺与海藻酸通过双动态键交联合成了一种全新的牙周膜仿生水凝胶,兼具操作便捷性与良好促牙周膜再生效果[见图4(D)]。

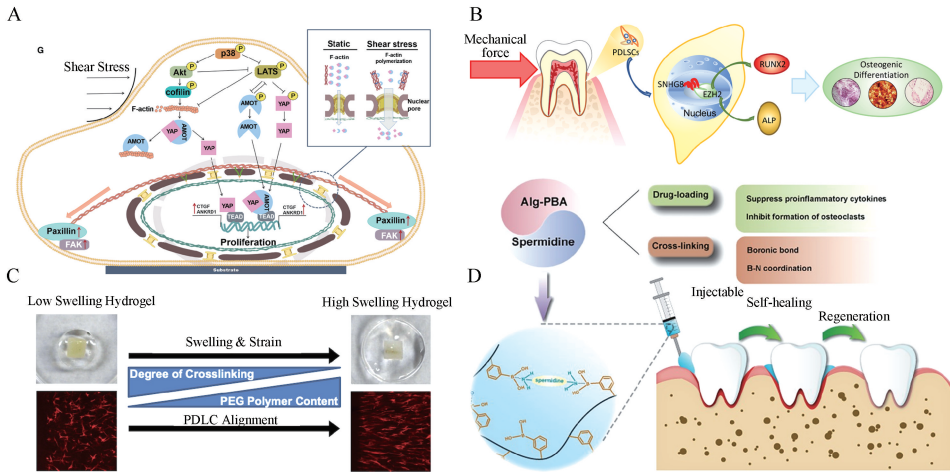


图4 牙周膜生物力学与力治疗

Fig. 4 Periodontal membrane biomechanics and mechanotherapy

注:(A) FSS 调节 p38 并进一步影响 YAP 核易位以促进 PDL 细胞增殖示意图<sup>[32]</sup>; (B) 机械力敏感 lncRNA SNHG8 对 PDLSCs 成骨分化的影响示意图<sup>[33]</sup>; (C) 水凝胶溶胀介导的牙周膜细胞排列示意图<sup>[36]</sup>; (D) 双动态交联力耦合水凝胶促牙周膜修复示意图<sup>[37]</sup>。

随着材料科学发展及对牙周组织力学特性的不断探索,针对牙周手术时使用的屏障膜的研究也日渐增多。Lee 等<sup>[3]</sup>通过 3D 打印技术制作了硅酸钙(CS)/甲基丙烯酸鱼明胶(FGelMa)生物支架,并对支架施以循环拉力。结果发现,生物力学刺激可促进支架中所负载牙周膜细胞的增殖和分化以及成骨相关标志物的分泌,提示其具有骨再生的协同效应。Xing 等<sup>[38]</sup>合成了可见光固化甲基丙烯酸化羧甲基壳聚糖(CMCS-MA)水凝胶膜,证实其具有光固化速度快、生物相容性好、可被溶菌酶降解等特点,而且理化性质、细胞毒性和抗菌活性可调节,并可有效促进牙周组织再生。Malekhamadi 等<sup>[39]</sup>在电纺聚己内酯(PCL)/明胶(Gel)膜中添加了生物玻璃(BG)或掺铜生物玻璃(CuBG),有效改善 PCL 膜的润湿性、孔径和弹性模量,并提出微量 Cu 的掺入可为 PCL/Gel/CuBG 提供促牙周组织再生的优越性。上述新型屏障膜与传统膜相比的最大改进之处便在于关注了牙周组织的力学特性。

## 5 骨整合与种植治疗

由于部分无牙患者的后期修复治疗很大程度上受到骨吸收过度及牙槽嵴解剖的限制,因此具有即刻负重功能的倾斜种植体越来越多地用于口腔修复治疗中。Mao 等<sup>[40]</sup>将材料的机械特性与骨生物学结合起来考虑,设计了具有低弹性模量、高强度特点的新型 Ti-35Nb-2Ta-3Zr 合金(TNTZ)种植体;通过有限元建模模拟人牙槽骨环境,研究其力学性能和结构,发现该新型种植体可有效改善倾斜种植体颈部低应力区周围的应力屏蔽状态,促进该区域的骨重塑,从而提出了一种力学生物学优化的可同时增强应力传导及骨重塑的倾斜种植体材料。

## 6 口腔黏膜组织生物力学

口腔咀嚼黏膜包括硬腭和牙龈黏膜,具有非线性黏弹性特性及各向异性,承受着咀嚼压力和摩擦力。年龄、载荷及持续时间等都会对黏膜的应力-应

变产生影响。目前,大多采用有限元分析法体外模拟研究口腔黏膜的受力情况,常见的有线性弹性模型、多相线性弹性模型和超弹性模型。其中,牙周与口腔黏膜界面是口腔组织中的重要结构,它们在保持口腔健康和功能方面起着至关重要的作用。近年来,研究人员对牙周与口腔黏膜界面的研究越来越深入,尤其是在牙周病的治疗和预防方面,通过研究牙周组织的结构、功能和损伤机制,科学家们正在寻找更有效的治疗方法,以提高牙周与口腔黏膜界面的健康状况<sup>[41]</sup>。

## 7 咬合生物力学模拟与临床应用

有限元方法在口腔生物力学建模与分析中被广泛应用。Zhu 等<sup>[42]</sup>研究了牙齿在不同咬合力下的应力分布情况,以及牙齿在不同矫治力下的移动路径和速度变化。Baghani 等<sup>[38]</sup>则关注了咬合力作用下牙齿周围组织的力学响应,包括牙槽骨的应力分布和牙周膜的变形情况。另外,还有研究报道了不同义齿设计对咬合力的影响,包括义齿材料的选择、连接方式的设计,以及义齿在口腔中的稳定性和适应性、与周围组织的力学相互作用等方面的问题<sup>[44-45]</sup>。Marin-Miranda 等<sup>[46]</sup>采用实验力学的方法分析咬合力在口腔中的分布情况,通过力传感器等设备测量不同位置 and 不同咬合方式下的咬合力。此外,Cifter 等<sup>[47]</sup>利用 von Mises 应力和 3 种不同咬合平面的最大、最小主应力评估咬合平面倾斜角对髁突软骨和 TMJ 关节盘应力分布的影响,发现咬合平面的连续旋转对髁突的拉伸应力无明显改变,但在咬合平面顺时针及逆时针旋转后, TMJ 关节盘 von Mises 应力向内、向后、向上移位。该研究结果为临床咬合异常所致 TMJ 紊乱病的诊断和治疗提供了生物力学依据。

## 8 总结与展望

“力”渗透在口腔各个学科专业的生物学基础中,生物力学方法是更深入、更准确认识口腔解剖生理学特点及研究口腔医学问题的重要工具。生物力学/力学生物学在口腔疾病的机理研究和诊断技术发展方面有了长足的发展,但在疾病治疗的理论发展和技术应用还比较有限,对于如何通过力学

方法来调节生理和病理过程还缺乏定量的认识。此外,对口颌系统的各组成部分而言,咬合力是其发育、改建、重塑的最重要动力,然而目前对该系统力稳态的了解还相对甚少。如果能够定量调节生命体内的力稳态,就能创造一种全新的治疗疾病的策略。基于多尺度力化耦合理论的力医学将提供定量的理论和工具,使研究者可以从不同的空间、尺度、深度认识口腔健康和疾病的发生和发展过程。这些定量的模型和理论不仅可以预测分子、细胞和组织行为,深化对生理和病理的认识,还有望定量指导对病理过程的干预,为人类口腔健康的维持、疾病的治疗开辟新的视角。

## 参考文献:

- [1] HUANG HM, HAN CS, CUI SJ, et al. Mechanical force-promoted osteoclastic differentiation via periodontal ligament stem cell exosomal protein ANXA3[J]. Stem Cell Reports, 2022, 17(8): 1842-1858.
- [2] MENG X, WANG W, WANG X. MicroRNA-34a and microRNA-146a target CELF3 and suppress the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells under cyclic mechanical stretch[J]. J Dent Sci, 2022, 17(3): 1281-1291.
- [3] LEE JJ, NG HY, LIN YH, et al. The synergistic effect of cyclic tensile force and periodontal ligament cell-laden calcium silicate/gelatin methacrylate auxetic hydrogel scaffolds for bone regeneration[J]. Cells, 2022, 11(13): 2069.
- [4] LIU Y, WU K, CUI X, et al. Compressive force regulates GSK-3 $\beta$  in osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement *in vivo* [J]. Heliyon, 2022, 8(8): e10379.
- [5] LIN JY, HUANG JC, ZHANG ZQ, et al. Periodontal ligament cells under mechanical force regulate local immune homeostasis by modulating Th17/Treg cell differentiation [J]. Clin Oral Investig, 2022, 26(4): 3747-3764.
- [6] XU H, ZHANG ST, SATHE AA, et al. CCR2 (+) Macrophages promote orthodontic tooth movement and alveolar bone remodeling [J]. Front Immunol, 2022 (13): 835986.
- [7] ZHANG MJ, YU Y, HE DQ, et al. Neural regulation of alveolar bone remodeling and periodontal ligament metabolism during orthodontic tooth movement in response to therapeutic loading [J]. J World Fed Orthod, 2022, 11(5): 139-145.



- [ 8 ] KLEIN KP, GUASTALDI FPS, PEREIRA HSG, *et al.* Dronabinol inhibits alveolar bone remodeling in tooth movement of rats [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2022, 161(3): E215-E222.
- [ 9 ] SATOMI K, NISHIMURA K, IGARASHI K. Semaphorin 3A protects against alveolar bone loss during orthodontic tooth movement in mice with periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(5): 991-1002.
- [10] SAGL B, SCHMID-SCHWAP M, PIEHSLINGER E, *et al.* The effect of tooth cusp morphology and grinding direction on TMJ loading during bruxism [J]. *Front Physiol*, 2022 (13): 964930.
- [11] SAGL B, SCHMID-SCHWAP M, PIEHSLINGER E, *et al.* Effect of facet inclination and location on TMJ loading during bruxism; An *in-silico* study [J]. *J Adv Res*, 2022 (35): 25-32.
- [12] LIU Q, WANG R, HOU S, *et al.* Chondrocyte-derived exosomes promote cartilage calcification in temporomandibular joint osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 44.
- [13] XU X, CHU Y, ZHANG Y, *et al.* Chondrocyte adipogenic differentiation in softening osteoarthritic cartilage [J]. *J Dent Res*, 2022 101(6): 655-663.
- [14] QI H, ZHANG Y, XU L, *et al.* Loss of RAP2A aggravates cartilage degradation in TMJOA via YAP signaling [J]. *J Dent Res*, 2023 102(3): 302-312.
- [15] FENG F, CHENG B, CHENG B, *et al.* ANTXR1 as a potential sensor of extracellular mechanical cues [J]. *Acta Biomater*, 2023 (158): 80-86.
- [16] 鄢梨, 王为, 邱嘉旋. 不同稳定咬合板厚度对可复性前移位患者颞下颌关节应力分布影响[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(2): 280-286.
- YAN L, WANG W, QIU JX. Effects of different stabilization splint thicknesses on stress distribution in temporomandibular joint for patients with anterior disc displacement with reduction [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(2): 280-286.
- [17] CHENG B, TU T, SHI X, *et al.* A novel construct with biomechanical flexibility for articular cartilage regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 298.
- [18] CHENG B, FENG F, SHI F, *et al.* Distinctive roles of Wnt signaling in chondrogenic differentiation of BMSCs under coupling of pressure and platelet-rich fibrin [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(4): 823-837.
- [19] ZHAO Y, AN Y, ZHOU L, *et al.* Animal models of temporomandibular joint osteoarthritis: Classification and selection [J]. *Front Physiol*, 2022 (13): 859517
- [20] TRINDADE D, ALVES N, MOURA C. From animal to human: ( Re ) using acellular extracellular matrices for temporomandibular disc substitution [ J ]. *J Funct Biomater*, 2022, 13(2): 61.
- [21] 郭芳, 黄硕, 刘宁, 等. 3种不同髁突头部形态全颞下颌关节假体的生物力学研究[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(6): 1095-1100.
- GUO F, HUANG S, LIU N, *et al.* Biomechanical study of temporomandibular joint prostheses with three different condylar head shapes [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(6): 1095-1100.
- [22] 赵丽君, 王晨艳, 张全有, 等. 可折叠微板测量单细胞三维状态下的牵张力[J]. *医用生物力学*, 2022, 37(2): 287-291.
- ZHAO LJ, WANG CY, ZHANG QY, *et al.* Single cell traction force measured by foldable microplates [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(2): 287-291.
- [23] SUN XF, QIAO WW, MENG LY, *et al.* PIEZO1 ion channels mediate mechanotransduction in odontoblasts [J]. *J Endod*, 2022, 48(6): 749-758.
- [24] 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
- [25] RAMAN N, IMRAN SAM, NOORDIN KBAA, *et al.* Mechanotransduction in mesenchymal stem cells (MSCs) differentiation: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4580.
- [26] BERUTTI E, MOCCIA E, LAVINO S, *et al.* Micro-computed tomography evaluation of minimally invasive shaping systems in mandibular first molars [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4607.
- [27] SHAIK RP, CHUKKA RS, BANDLAPALLY A, *et al.* Assessment of postoperative pain after single-visit root canal treatment using rotary and reciprocating file systems: An *in vivo* study [J]. *J Dent Anesthesia Pain Med*, 2022, 22(4): 267-275.
- [28] SILVA EJNL, MARTINS JNR, AJUZ NC, *et al.* A multimethod assessment of a new customized heat-treated nickel-titanium rotary file system [J]. *Materials*, 2022, 15(15): 5288.
- [29] CHAN WS, GULATI K, PETERS OA. Advancing Nitinol: From heat treatment to surface functionalization for nickel-titanium (NiTi) instruments in endodontics [J]. *Bioact Mater*, 2023(22): 91-111.
- [30] JIANG J, SUN J, HUANG Z, *et al.* The state of the art and future trends of root canal files from the perspective of patent analysis: A study design [J]. *Biomed Eng Online*, 2022, 21(1): 90.
- [31] 屠腾, 刘艳丽, 王惠, 等. 力生长因子对牙周膜干细胞增殖分化的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2023, 31(2): 86-93.

- [32] SHI Q, ZHENG L, NA J, *et al.* Fluid shear stress promotes periodontal ligament cells proliferation via p38-AMOT-YAP [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 551.
- [33] ZHANG Z, HE Q, YANG S, *et al.* Mechanical force-sensitive lncRNA SNHG8 inhibits osteogenic differentiation by regulating EZH2 in hPDLSCs [J]. *Cell Signal*, 2022 (93): 110285.
- [34] HAO Z, BEHM C, TIAN Z, *et al.* Cyclic tensile strain-induced yes-associated protein activity modulates the response of human periodontal ligament mesenchymal stromal cells to tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Arch Oral Biol*, 2022 (143): 105527.
- [35] HAN P, BARTOLD P M, IVANOVSKI S. The emerging role of small extracellular vesicles in saliva and gingival crevicular fluid as diagnostics for periodontitis [J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(1): 219-231.
- [36] FRASER D, NGUYEN T, KOTELSKY A, *et al.* Hydrogel swelling-mediated strain induces cell alignment at dentin interfaces [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(8): 3568-3575.
- [37] ZHANG S, JIA Y, LIU J, *et al.* A viscoelastic alginate-based hydrogel network coordinated with spermidine for periodontal ligament regeneration [J]. *Regen Biomater*, 2023(10): rbad009.
- [38] XING X, SU J, LIU Y, *et al.* A novel visible light-curing chitosan-based hydrogel membrane for guided tissue regeneration [J]. *Colloids Surf B Biointerface*, 2022 (218): 112760.
- [39] MALEKAHMADI B, ESFAHANIAN V, EJEIAN F, *et al.* *In vitro* study of the recruitment and expansion of mesenchymal stem cells at the interface of a Cu-doped PCL-bioglass scaffold [J]. *Biomimetics*, 2022, 7(1): 19.
- [40] MAO C, YU W, JIN M, *et al.* Mechanobiologically optimized Ti-35Nb-2Ta-3Zr improves load transduction and enhances bone remodeling in tilted dental implant therapy [J]. *Bioact Mater*, 2022 (16): 15-26.
- [41] 王晓萌, 冯驭驰. 口腔咀嚼黏膜的生物力学研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2022, 37(4): 771-776.
- WANG XM, FENG YC. Biomechanical research progress on oral masticatory mucosa [J]. *J Med Biomech*, 2022, 37(4): 771-776.
- [42] ZHU C, LI R, YUAN L, *et al.* Effects of the advanced mandibular spring on mandibular retrognathia treatment: A three-dimensional finite element study [J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 271.
- [43] BAGHANI Z, SOHEILIFARD R, BAYAT S. How does the first molar root location affect the critical stress pattern in the periodontium? A finite element analysis [J]. *J Dent*, 2023, 24(2): 182-193.
- [44] MANCHIKALAPUDI G, BASAPOGU S. Finite element analysis of effect of cusp inclination and occlusal contacts in PFM and PEEK implant-supported crowns on resultant stresses [J]. *Med J Armed Forces India*, 2022, 78(1): 80-87.
- [45] GRACHEV DI, RUZUDDINOV NS, ARUTYUNOV AS, *et al.* Algorithm for designing a removable complete denture (RCD) based on the FEM analysis of its service life [J]. *Materials*, 2022, 15(20): 7246.
- [46] MARIN-MIRANDA M, WINTERGERST AM, MORENO-VARGAS YA, *et al.* Photoelasticity for stress concentration analysis in dentistry and medicine [J]. *Materials*, 2022, 15(19): 6819.
- [47] CIFTER ED. Effects of occlusal plane inclination on the temporomandibular joint stress distribution: A three-dimensional finite element analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2022: 2171049.