

文章编号: 1004-7220(2022)03-0562-06

# 牙周组织力学加载模型的研究进展

邓钰玮, 蒋欣泉, 文晋

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔修复科; 上海交通大学口腔医学院;  
国家口腔医学中心; 国家口腔疾病临床医学研究中心; 上海市口腔医学重点实验室;  
上海口腔医学先进技术与材料工程技术研究中心, 上海 200011)

**摘要:** 牙周组织具有机械力学响应性, 可感受咀嚼力和正畸力在内的各种力学刺激并迅速产生反应, 常作为力学加载对象在各种体内外模型相关的研究中广泛应用。本文回顾了近年来文献中对牙周组织的各种体内外力学加载方法(包括静态重力法、离心法、振动法、周期性张力法、流体剪应力法), 对不同动物种属、加力方式及参数选择等进行梳理和总结, 以期研究牙周组织的力学响应机制以及开发、论证新的临床治疗技术提供参考。

**关键词:** 牙周组织; 力学响应机制; 力学加载模型

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2022.03.028

## Research Progress on Mechanical Loading Model of Periodontium

DENG Yuwei, JIANG Xinquan, WEN Jin

(Department of Prosthodontics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology; Shanghai Engineering Research Center of Advanced Dental Technology and Materials, Shanghai 200011, China)

**Abstract:** Periodontium is mechanoresponsive to multiple types of mechanical stimuli like occlusal and orthodontic force and reacts quickly. It is widely used as the loading subject in researches regarding dental mechanical force models both *in vivo* and *in vitro*. This review summarized various animal models and cell culture loading methods (including static gravity approach, centrifugation approach, vibration approach, cyclical tension approach, fluid flow approach), as well as parameters for periodontium in recent years, so as to provide references for the study of periodontal mechanoresponsive mechanism and the development of new clinical therapies.

**Key words:** periodontium; mechanoresponsive mechanism; mechanical loading model

牙周组织是包绕牙齿的一种高度特化的结构, 其组成包括牙槽骨、牙周膜和牙骨质, 在口腔内对牙齿起到固定、支持及缓冲作用<sup>[1]</sup>。当牙齿受到咀

嚼或正畸活动产生的力学刺激后, 牙周组织中的各组分细胞和基质通过力学感受器等(如整合素<sup>[2]</sup>、压电离子通道<sup>[3]</sup>)可以迅速感知周围微环境中的力

收稿日期: 2021-07-15; 修回日期: 2021-09-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81900970), 上海市青年科技英才扬帆计划(19YF1426000), 上海交通大学医学院附属第九人民医院青年医师协同创新团队(QC202003)

通信作者: 文晋, 主治医师, E-mail: echomet@126.com

学信号变化,并通过下游力学信号传导通路等对细胞代谢、增殖、分化等行为进行相应调控。而力学刺激长期缺失则会导致牙周膜胶原降解,牙槽骨密度降低,骨吸收加剧等现象,即牙周组织出现废用性萎缩的改变<sup>[4]</sup>。因此,牙周组织的力学响应性在牙周组织动态改建和缺损修复再生过程中发挥着重要作用。

目前学者常采用各种体内外力学加载模型以模拟牙周组织的受力过程,从而进一步研究牙周力学响应性及其促进牙周组织再生或改建的机制。但由于力学转导信号网络的复杂性,模拟效果随加载方式不同而各有差异。体内外模型中,各类型、大小、方向和频率的机械力引起不同的生化反应,而且也因动物种属而异。此外,根据研究主题和方向的区别,也有相应的最佳建模方式。本文将梳理归纳常用体内外力学加载模型和方法,以期设计简便、有效的牙周组织力学响应性研究方案提供参考。

表1 不同动物牙周加力模型的比较

Tab.1 Comparison of mechanical loading models in different animals

动物	力值范围/g	优点	缺点	应用
鼠	30~60	生长周期短,生命力强,价格低廉,易标准化和可比性好,适宜用于大样本观察	门牙为终生生长且不断被磨损,会造成长期实验过程中	在正畸加载模型中应用最为普遍
兔	15~100	生长周期短,实验成本低,口腔空间较鼠更大,加力装置的选择更为丰富	加力方向不断发生改变,加力装置滑脱等问题	适用于观察不同加力装置及力值下牙周组织受力后生化反应及形态学改变的研究
犬	100~200	口裂大,为加力位点及方向提供了更多选择,支抗充足,加力装置固位良好	牙周组织结构仍与人类存在较大差异	便于影像学观察,适用于新技术、新疗法、新药物的研发
猴	100~300	牙周组织与人类相似,咀嚼习性、饮食结构更易于模拟人类牙齿的生理状态	实验成本高,不便于做大样本观察	适用于牙周炎、先天性发育畸形及牙周组织再生工程的研究

鼠为啮齿类动物,上下颌均可用于建模,但由于口腔空间较小,常选择在大鼠上颌安装加力装置。加力材料多采用螺旋弹簧<sup>[7-8]</sup>。该模型可以切牙为支抗,在大鼠第1磨牙的近中侧牙周形成压力,在其远中侧形成牵引力,所加力范围为30~60 g<sup>[9-11]</sup>。由于大鼠的生长周期短,生命力强,价格低廉,易标准化和可比性好,适用于大样本观察,故其在正畸加载模型中应用最为普遍<sup>[12]</sup>。

兔的加力模型制备与大鼠相似,其上下颌均可用于建模,多选择新西兰白兔等家兔品种。相较于大鼠,其口腔空间更大,加力装置的选择更为丰富,如MBT矫治器、Begg矫治器、Damon III矫治器

## 1 体内力学加载模型

早在1954年,Waldo等<sup>[5]</sup>便通过在牙间放置橡皮圈对大鼠的第1、2磨牙施加侧向力,以进行关于牙移动过程牙周组织学反应的实验研究。近年来,随着实验技术和材料的发展,体内模型从单纯钢丝结扎等简单器件向个性化加力装置过渡,从而施加更为精准可控的外力刺激。现在体内力学加载模型多以鼠、兔、犬、猴、猪等动物为对象,对其牙齿施加水平向力、垂直力或扭转力,以探究药物作用、牙移动速率、牙根吸收现象等科学问题<sup>[6]</sup>。

各类动物力学加载模型的建立有利于探究牙周组织和细胞对力学刺激的生物学反应,对临床治疗过程中加力方式和参数的选择具有重要的指导意义。由于不同动物模型间存在种属差异,实验周期从几小时到几十天不等,最适力学参数也在一定区间内相应波动。表1总结了不同动物在牙齿加力模型中的应用,为不同实验方案的设计提供参考。

等<sup>[13-14]</sup>。研究中通常以切牙为支抗,通过螺旋弹簧对其磨牙或前磨牙加力,所加力范围为50~150 g<sup>[15-16]</sup>。以兔为模型常用于观察不同加力装置及不同力值下牙周组织的生化反应及形态学改变。

犬口裂较大,其尖牙与前磨牙的牙间隙宽,便于术中操作,目前研究中最常用的为比格犬。模型中可在支抗牙及移动牙制作固位冠以安装加力装置<sup>[17]</sup>,或引入正畸微种植体为支抗<sup>[18]</sup>。除近远中向力外,也有研究以微种植体为支抗,进行牙垂直向压低实验,以探究牙周组织改建与压力的关系<sup>[19-20]</sup>。牙周加力模型的加力范围为100~200 g<sup>[21-22]</sup>。犬的牙周加力模型优点在于加力装置

固位良好,支抗充足,同时加力位点较多,加力方向较啮齿类动物更为稳定,观察时间可相对延长<sup>[11]</sup>。但犬的攻击性强,且与人类牙周组织仍存在一定的组织学差异。犬牙周加力模型便于进行影像学检测、药物筛选,尤其适用于涉及新技术、新疗法、新材料的研究。

在非人灵长类动物中,恒河猴、食蟹猴、猕猴、狒狒常用于建立实验动物模型。猴的牙齿中,除尖牙较大外,余牙牙根形态与分叉情况与人基本一致,牙周膜胶原纤维成组排列,且咀嚼习性、饮食结构更易于模拟人类牙齿的生理状态,因此是牙齿力学加载模型的理想动物<sup>[23]</sup>。但猴作为实验动物费用高,且存在伦理限制,不便于做大样本观察,目前以猴为对象的加力实验较少,有研究提出大于100 g正畸矫治力会引起猴牙周硬组织的破坏及吸收现象<sup>[24]</sup>。口腔医学领域以猴为对象常用于牙周炎、先天性发育畸形及牙周组织再生工程的研究。

值得注意的是,鼠和兔的门牙为终生生长且不断被磨耗,会造成长期实验过程中加力方向不断发生改变,加力装置容易滑脱等问题。可采用牙面磨沟加光敏黏结帮助固位,除每天清洗检查加力装置外,还应根据其门牙生长状况定时对切牙部位装置重新安置,以确保加力系统完好无损且发挥有效可控的加力性能。同时,以往研究中多以引起实验动物牙移动且速率适宜的力作为外力大小的参考指标,忽视了不同个体间牙槽骨形态、密度、牙周韧带及骨的变形程度等组织学差异在局部细胞水平的影响。因此,还应进一步考虑牙周组织中的应力分布以具体探究应力和应变对牙周组织重塑的调控作用。

## 2 体外细胞加力培养模型

在口腔环境中,牙周组织可受到咀嚼或正畸治疗产生的力,在咀嚼时产生间歇或循环的力作用于牙齿,此时牙周组织和细胞不断暴露于来自细胞外基质或邻近细胞的力学刺激并迅速响应,以适应微环境的动态变化。在正畸治疗期间,持续的力则会导致牙周膜受到静态拉伸或压缩作用。通过使用加力设备可简化细胞受力环境,以阐明组织在细胞和分子水平的反应或功能,与体内动物模型相互补充。常用的加载方式根据力来源可分为:静态重力

法、离心法、振动法、周期性张力法、流体剪应力法。由于加力方式丰富,研究者需要仔细筛选各类加力模型,以满足具体的研究目的。以往研究常选取14~16周岁健康成人牙周膜细胞进行体外加力。本文将以牙周膜细胞为例,对各类加力方式进行介绍。

### 2.1 静态重力法

静态重力法是在培养的细胞上放置重物以对细胞施加静态的单向压力的方法。多在培养细胞上放置1层玻璃盖片,在其上通过调节放置的砝码质量或玻璃圆筒中金属颗粒数量来精确调整对细胞所施加的力。这种方法简单易行,可有效模拟静态压力下细胞的受力情况。此模型中牙周膜细胞受力范围为 $0.5 \sim 5 \text{ g/cm}^2$ ,最常用的参数为 $2 \text{ g/cm}^2$ <sup>[25-27]</sup>。对与破骨细胞前体直接或间接共培养的牙周膜细胞施加静态压缩力后,可通过核因子 $\kappa\text{B}$ (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa\text{B}$ )途径促进核因子 $\kappa\text{B}$ 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa\text{B}$  ligand, RANKL)、前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、环氧酶2(cyclooxygenase 2, COX2)的表达<sup>[28-29]</sup>,白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎性因子表达上调<sup>[30]</sup>,抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)阳性细胞的比例增多,这与体内动物模型压力侧破骨行为活跃表现一致。

### 2.2 离心法

离心法需借助离心机实现,通过转子快速离心接种有牙周膜细胞的孔板,以对细胞施加模拟静压力。此方法的压力范围为 $15 \sim 60 \text{ g/cm}^2$ <sup>[31]</sup>,且加力参数不同,对牙周膜细胞产生的效果差异较大。在 $50 \text{ g/cm}^2$ 压力下,牙周膜细胞可上调骨保护素(osteoprotegerin, OPG)表达,从而抑制破骨细胞形成<sup>[32]</sup>,而在 $15 \text{ g/cm}^2$ 相对轻力作用下,牙周膜硬骨素(sclerostin, SOST)基因表达增多,抑制骨质形成<sup>[33]</sup>。

### 2.3 振动法

振动法是将细胞在培养皿、培养瓶或其他容器中培养,通过在容器下安装电动振动机等,产生振幅和频率可调的振动刺激。该模型可模拟咀嚼过程中产生的高频振动,参数常在30~60 Hz之间。实验表明振动可与静态压缩力协同促进

RANKL<sup>[34]</sup>、白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[35]</sup> 的表达, 在临床研究中外源性振动刺激有效促进了正畸牙的移动<sup>[36]</sup>。

## 2.4 周期性张力法

咀嚼、吞咽和说话期间, 施加在牙周膜细胞上的生理应力是以循环性牵拉为主, 且特点为多次加载产生, 故周期性张力是模拟咀嚼力的理想模型<sup>[37]</sup>。此模型以 Flexercell<sup>®</sup> 加力系统为代表, 即在弹性膜基底上以单层形式培养细胞, 系统工作期间气压变化并作用于基底膜导致其发生变形膨起, 培养在基底上的细胞即被拉伸。模型设备通过控制加载时间和频率, 即可实现周期性张力的产生。现有文献报道中, 对牙周组织/细胞的加载时间从 30 min 到 72 h 不等, 对牙周膜细胞的加载频率多为 0.2~0.5 Hz, 应变多在 0.4%~20% 范围<sup>[38-40]</sup>。但该加力系统型号较多, 且施加在细胞上的力的测量方式是“应变”即变形率, 因此各个系统和仪器间的差值往往难以校准。研究表明, 周期性张力可通过黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)、细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2) 等途径促进牙周膜细胞成骨基因表达<sup>[41-43]</sup>, 并以增加 OPG 或降低 RANKL/OPG 比值的方式促进成骨细胞分化。但有研究指出, 应变超过 12% 时, 促炎因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达升

高, 可抑制牙周膜细胞的成骨分化<sup>[44-45]</sup>。

## 2.5 流体剪应力法

除了周期性张力的产生, 牙周组织中的组织液等也会受到周期性挤压, 使得牙周膜组织和细胞会受到流体剪切力的作用。因此, 有学者应用液体流动模型探究此类型刺激对牙周膜的影响。流体剪切力法是将贴壁细胞培养在有流动液体的流室中, 通过进口和出口的压力差调整流体剪切速率, 加力参数通常不超过 1.5 Pa<sup>[46]</sup>。该模型的应用可诱导牙周膜细胞的多向分化, 上调 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2), 骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、I 型胶原 (collagen type I, COL1) 等基因表达<sup>[47]</sup>。由于周期性剪切力必伴随于周期性张力的产生, 因此在对咀嚼力的模拟中, 应考虑该模型与周期性张力模型的互相补充。

以上方法中, 离心法下细胞的受力情况不能简单视为静态压缩力, 还应考虑流体流动及细胞移动中与基底之间摩擦力的影响。而静态重力法更好地模拟了牙骨质、牙槽骨等固体相环境对牙周膜的作用, 这或许也是两者的参数差异较大的原因。因此, 实验设计时应充分考虑实验目的及条件, 以选择并设计最适的加载方式。表 2 对上述各模型特征以及牙周膜响应性研究中的常用参数进行简单总结。

表 2 体外细胞加力培养模型比较

Tab.2 Comparison of *in vitro* cell mechanical loading culture methods

加载方式	加载原理	刺激类型	牙周细胞常用参数
基于基底变形的方 法	在气压作用下基底发生变形膨起, 培养在基底上的细胞被拉伸或被上方的固定台压缩	连续或周期性张力、压缩力	常用 0.2~0.5 Hz 循环载荷, 张力应变以不超过 12% 为宜
静态重力法	通过调节培养细胞上放置的物体重量来精确调整对细胞施加力的大小	静态单向压应力	压力范围 0.5~5.0 g/cm <sup>2</sup> , 最常用压力为 2 g/cm <sup>2</sup>
离心法	借助离心机快速离心接种有牙周膜细胞的孔板	垂直压缩力与水平摩擦力	压力范围 15~60 g/cm <sup>2</sup>
流体剪切法	将贴壁细胞在有流动液体的流室中培养, 通过进口和出口的压力差调整流体剪切速率	不连续的流体剪应力	通常不超过 1.5 Pa
振动法	通过在培养容器下安装电动振动机产生振幅和频率可调的振动刺激	低幅高频振动	频率范围 30~60 Hz

## 3 展望

牙周细胞不断受到咀嚼、说话等行为引起的力刺激, 维持牙周组织的代谢平衡。如需探索牙周细

胞对力学刺激的生物反应, 唯有明确合适的体内动物加力模型和体外细胞加载方法, 才能更好模拟牙周组织的力学环境, 充分发掘信号分子网络调控机制。牙周膜与牙骨质、牙槽骨等各组织细胞

间存在活跃的细胞通讯,但目前的研究局限在于多为单一类别力的研究,现有模型可在未来进一步优化,如整合施加多种来源力,探索多种细胞共培养模型,构建体内模拟生物反应器等,更有利于未来新型牙周治疗策略的临床开发与应用探索。

## 参考文献:

- [ 1 ] 施昊天, 刘鑫, 严斌. 牙周膜生物力学特性的体内实验研究方法进展[J]. 医用生物力学, 2019, 34(2): 219-224.  
SHI HT, LIU X, YAN B. Progress of *in vivo* experiments on biomechanical properties of periodontal ligaments [J]. J Biomech, 2019, 34(2): 219-224.
- [ 2 ] BACHMANN M, KUKKURAINEN S, HYTÖNEN VP, *et al.* Cell adhesion by integrins [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1655-1699.
- [ 3 ] LI X, HAN L, NOOKAEW I, *et al.* Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism [J]. Elife, 2019, 8: e49631.
- [ 4 ] NIVER EL, LEONG N, GREENE J, *et al.* Reduced functional loads alter the physical characteristics of the bone-periodontal ligament-cementum complex [J]. J Periodontal Res, 2011, 46(6): 730-741.
- [ 5 ] WALDO CM, ROTHBLATT JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat; Procedure and preliminary observations [J]. J Dent Res, 1954, 33(4): 481-486.
- [ 6 ] REN Y, MALTHA JC, KUIJPERS-JAGTMAN AM. Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement; A systematic literature review [J]. Angle Orthod, 2003, 73(1): 86-92.
- [ 7 ] LAN KF, SHEN YQ, LI Y, *et al.* Chemokine C-C motif ligand 8 in periodontal ligament during orthodontic tooth movement [J]. Arch Oral Biol, 2021, 123: 104996.
- [ 8 ] GE N, PENG J, YU L, *et al.* Orthodontic treatment induces Th17/Treg cells to regulate tooth movement in rats with periodontitis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(10): 1315-1322.
- [ 9 ] 龙茜, 管晓燕, 刘建国. 正畸牙移动的实验模型研究进展[J]. 遵义医学院学报, 2019, 42(2): 227-231.
- [ 10 ] 代庆刚, 张鹏, 周巴入, 等. 叉头框蛋白 O1 在正畸力介导的牙槽骨改建中的表达改变[J]. 医用生物力学, 2016, 31(5): 416-420.  
DAI QG, ZHANG P, ZHOU SR, *et al.* The change of FOXO1 expression during alveolar bone remodeling induced by orthodontic force [J]. J Biomech, 2016, 31(5): 416-420.
- [ 11 ] IBRAHIM AY, GUDHIMELLA S, PANDRUVADA SN, *et al.* Resolving differences between animal models for expedited orthodontic tooth movement [J]. Orthod Craniofac Res, 2017, 20(Suppl 1): 72-76.
- [ 12 ] 胡江天, 李松, 沈绍莹, 等. 自制大鼠正畸牙移动模型的建立[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(3): 25-28.
- [ 13 ] 马永平, 葛长青, 高琳青. 不同矫治器正畸后牙周骨组织压力侧的形态变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(42): 7791-7796.
- [ 14 ] 马永平, 田跃, 张红. 不同矫治正畸作用下牙周骨组织张力侧的形态差异[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(50): 9337-9343.
- [ 15 ] HUANG CY, LU HP, YU YF, *et al.* Comparison of tooth movement and biological response resulting from different force magnitudes combined with osteoperforation in rabbits [J]. J Appl Oral Sci, 2021, 29: e20200734.
- [ 16 ] 刘奕, 孙素芬. 正畸力作用下兔牙周组织中 PI3K 的表达[J]. 口腔医学研究, 2011, 27(2): 141-144.
- [ 17 ] 娄新田, 房兵, 沈国芳, 等. 牵张成骨区牙移动动物模型的建立[J]. 上海口腔医学, 2011, 20(1): 21-25.
- [ 18 ] 邵培, 许桢睿, 赵立星, 等. 不同植入角度对犬正畸支抗种植体稳定性的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(1): 39-43.
- [ 19 ] 刘红, 万哲, 张真, 等. Beagle 犬磨牙压低过程中牙根吸收与压低力值的关系[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14): 2172-2176.
- [ 20 ] 卢嘉静, 祁涛, 葛振林. 微型钛钉种植体支抗压低犬上前牙过程中牙周组织骨保护素的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(35): 6579-6583.
- [ 21 ] CHEN X, LI N, YANG L, *et al.* Expression of collagen I, collagen III and MMP-1 on the tension side of distracted tooth using periodontal ligament distraction osteogenesis in beagle dogs [J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(11): 1217-1225.
- [ 22 ] 时函, 王洁, 武影, 等. 双相磷酸钙作用下牙周组织缺损再生的 Beagle 犬正畸牙移动的骨改建功能[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(5): 1025-1030.
- [ 23 ] 王丽珍, 李德懿. 牙周病常用实验动物牙体解剖、牙周组织学研究及评价[J]. 上海口腔医学, 2004, 13(2): 122-125.
- [ 24 ] 段银钟, 陈华, 张巧余. 不同力值移动猴牙后牙髓组织变化[J]. 华西口腔医学杂志, 1990, 8(3): 172-173.
- [ 25 ] CAO H, KOU X, YANG R, *et al.* Force-induced ADRB2 in periodontal ligament cells promotes tooth movement [J]. J Dent Res, 2014, 93(11): 1163-1169.
- [ 26 ] KUNII R, YAMAGUCHI M, TANIMOTO Y, *et al.* Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans [J]. Korean J Orthod, 2013, 43(6): 294-301.
- [ 27 ] RÖMER P, KÖSTLER J, KORETSI V, *et al.* Endotoxins potentiate COX-2 and RANKL expression in compressed

- PDL cells [J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(9): 2041-2048.
- [28] 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.
- [29] MAYAHARA K, YAMAGUCHI A, TAKENOUCHE H, *et al.* Osteoblasts stimulate osteoclastogenesis via RANKL expression more strongly than periodontal ligament cells do in response to PGE<sub>2</sub> [J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(10): 1377-1384.
- [30] KIKUTA J, YAMAGUCHI M, SHIMIZU M, *et al.* Notch signaling induces root resorption via RANKL and IL-6 from hPDL cells [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 140-147.
- [31] UEDA M, GOTO T, KUROISHI KN, *et al.* Asporin in compressed periodontal ligament cells inhibits bone formation [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 62: 86-92.
- [32] KOOK SH, SON YO, HWANG JM, *et al.* Mechanical force inhibits osteoclastogenic potential of human periodontal ligament fibroblasts through OPG production and ERK-mediated signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(6): 1010-1019.
- [33] UEDA M, KUROISHI KN, GUNJIGAKE KK, *et al.* Expression of sclerostin in compressed periodontal ligament cells [J]. *J Dent Sci*, 2016, 11(3): 272-278.
- [34] BENJAKUL S, LEETHANAKUL C, JITPUKDEEBODINTRA S. Low magnitude high frequency vibration induces RANKL via cyclooxygenase pathway in human periodontal ligament cells [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2019, 9(3): 251-255.
- [35] BENJAKUL S, UNAT B, THAMMANICHANON P, *et al.* Vibration synergistically enhances IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in compressed human periodontal ligament cells in the frequency-dependent manner [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2020, 10(4): 412-416.
- [36] LIAO Z, ELEKDAG-TURK S, TURK T, *et al.* Computational and clinical investigation on the role of mechanical vibration on orthodontic tooth movement [J]. *J Biomech*, 2017, 60: 57-64.
- [37] YANG L, YANG Y, WANG S, *et al.* *In vitro* mechanical loading models for periodontal ligament cells: From two-dimensional to three-dimensional models [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(3): 416-424.
- [38] WU J, LI Y, FAN X, *et al.* Analysis of gene expression profile of periodontal ligament cells subjected to cyclic compressive force [J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(11): 865-873.
- [39] WANG Y, LI Y, FAN X, *et al.* Early proliferation alteration and differential gene expression in human periodontal ligament cells subjected to cyclic tensile stress [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(2): 177-186.
- [40] YAMAGUCHI M, SHIMIZU N, SHIBATA Y, *et al.* Effects of different magnitudes of tension-force on alkaline phosphatase activity in periodontal ligament cells [J]. *J Dent Res*, 1996, 75(3): 889-894.
- [41] DIERCKE K, KOHL A, LUX CJ, *et al.* Strain-dependent up-regulation of ephrin-B2 protein in periodontal ligament fibroblasts contributes to osteogenesis during tooth movement [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43): 37651-37664.
- [42] CHEN YJ, SHIE MY, HUNG C, *et al.* Activation of focal adhesion kinase induces extracellular signal-regulated kinase-mediated osteogenesis in tensile force-subjected periodontal ligament fibroblasts but not in osteoblasts [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6): 671-682.
- [43] REN D, WEI F, HU L, *et al.* Phosphorylation of Runx2, induced by cyclic mechanical tension via ERK1/2 pathway, contributes to osteodifferentiation of human periodontal ligament fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(10): 2426-2436.
- [44] SUN C, CHEN L, SHI X, *et al.* Combined effects of proinflammatory cytokines and intermittent cyclic mechanical strain in inhibiting osteogenicity in human periodontal ligament cells [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(9): 999-1007.
- [45] SUN C, LIU F, CEN S, *et al.* Tensile strength suppresses the osteogenesis of periodontal ligament cells in inflammatory microenvironments [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 666-672.
- [46] QI L, ZHANG Y. The microRNA 132 regulates fluid shear stress-induced differentiation in periodontal ligament cells through mTOR signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(2): 433-445.
- [47] TANG M, PENG Z, MAI Z, *et al.* Fluid shear stress stimulates osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways [J]. *J Periodontol*, 2014, 85(12): 1806-1813.