



[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.05.002

· 专家论坛 ·

正畸治疗与牙周炎的关系:从临床研究到生物实验的分析

杨雁琪¹, 李畋劼^{1,2}

1.香港大学牙学院正畸科,香港特别行政区(999077); 2.南方医科大学口腔医院,广东广州(510280)



【作者简介】 杨雁琪,香港大学正畸临床副教授,博士生导师,现任香港大学牙医学院正畸科主任。2003年毕业于北京大学获得正畸学博士学位,2005年获英国爱丁堡皇家外科学院正畸专科院士称号,2013年荣获英国爱丁堡皇家外科学院正畸专科院士。现为香港矫齿医师协会委员会委员、世界牙科矫正联盟会员、国际牙科研究会会员、美国正畸学会会员、欧洲正畸学会会员,是多个国际杂志的编委及审稿专家。获欧洲正畸年会 Houston 壁报奖、香港大学优秀教师团队奖、香港大学牙医学院优秀教师奖、香港大学牙医学院知识交流奖等。发表学术论文80余篇,其中SCI论文40余篇,以及会议摘要100余篇,曾应邀在世界牙科矫正联盟大会上做讲演及在亚太牙科大会主持会前学术讲座。

【摘要】 在越来越多的要求正畸治疗的成人患者中,患有牙周炎的正畸患者比例增加。为了避免牙周炎引起的骨破坏进一步加重,正畸牙移动需要在牙周炎症彻底控制后才能进行。然而曾经患有牙周炎的牙齿,其牙周组织状态在炎症控制后能否完全恢复到健康状态且良好地耐受正畸力的加载,这仍然是一个具有争议的问题。本文从临床研究(宏观)到生物学检测(微观)的层面分析有牙周炎病史的牙齿的牙周组织及牙周膜细胞在承受正畸力加载后的生物特性,认为:受牙周炎影响的成人正畸治疗由于牙周状态的改变而具有特殊性;正畸力与未治疗的牙周炎症共同作用会加重病理性的牙槽骨吸收,因此正畸治疗前完善牙周治疗非常必要;牙周治疗后,牙周组织能够耐受适当的正畸力加载;正畸治疗作为辅助手段能改善牙周炎造成的牙周组织破坏及病理性牙齿移位。

【关键词】 成人正畸治疗; 牙周炎; 牙周膜; 炎症控制; 生物学反应

【中图分类号】 R781.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)05-0281-07

【引用著录格式】 杨雁琪,李畋劼. 正畸治疗与牙周炎的关系:从临床研究到生物实验的分析[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(5): 281-287.

The relationship between orthodontic treatment and periodontitis: an analysis from clinical trials to biological experiments YANG Yanqi¹, LI Minjie^{1,2}. 1. Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region 999077, China; 2. Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: YANG Yanqi, Email: yangyanq@hku.hk, Tel: 00852-28590252

[Abstract] Increasing numbers of adult patients are seeking orthodontic treatment, which increases the need for orthodontists to treat malocclusion in periodontally compromised teeth affected by periodontitis. It is essential to control

【收稿日期】 2017-11-04; **【修回日期】** 2017-12-27

【基金项目】 RGC General Research Fund (HKU 783913M)

【作者简介】 杨雁琪,临床副教授(Clinical Associate Professor in Orthodontics),博士,Email:yangyanq@hku.hk



active inflammation prior to initiating an orthodontic protocol to avoid further breakdown of alveolar bone caused by periodontitis. However, whether the condition of periodontal ligaments can completely recover to a normal condition after controlling inflammation and tolerate orthodontic tooth movement remains controversial. The present review elaborates, from clinical trials (macroscopic) to biological tests (microscopic), the characteristics of periodontal tissue and periodontal ligament cells with a history of periodontitis that are submitted to orthodontic force loading. The following conclusions are made: 1. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients is unusual because of changes in periodontal condition. 2. The combination of orthodontic force loading and uncontrolled periodontal inflammation aggravates pathological bone resorption; therefore, it is crucial to perform periodontal therapy prior to orthodontic treatment. 3. The periodontal ligament can withstand proper mechanical force loading after periodontal treatment. 4. Orthodontic treatment, as an adjunctive therapy, can improve periodontally compromised tissue and pathological tooth movement.

【Key words】 Adult orthodontic treatment; Periodontitis; Periodontal ligament; Inflammation control; Biological response

在过去的几十年中,寻求正畸治疗的成年患者呈越来越多的趋势,其原因之一是人们意识到错殆畸形会对个人和职业生活产生重要的影响。据文献报道^[1],在香港地区,50%的成年人希望通过正畸治疗以提升其面部美观和咬合功能。然而不可否认的是,成年正畸患者的牙周炎患病率远高于青少年正畸患者。牙周炎是一种侵犯牙周组织的慢性炎症,并会造成病理性的牙槽骨吸收。虽然牙周炎已经不是正畸治疗的禁忌证,但是如果牙周组织的炎症没有得到良好的控制,正畸牙移动将会加重牙周炎引起的破坏性骨吸收^[2]。因此,只有在通过牙周治疗使活动期的牙周炎得到控制,并且牙周组织处于稳定状态的情况下,才能开始正畸治疗。本文旨在探讨牙周炎治疗前后的牙周组织和细胞状态,并阐述正畸治疗与牙周炎之间的相互作用及其分子机制,以期更好地理解牙周炎患者在施行正畸治疗、改善咬合之前,进行牙周治疗控制牙周炎症及改善牙周状态的重要性,以及正畸治疗对牙周治疗远期效果的影响。

1 正畸力与牙周炎的协同作用

正畸牙移动是通过牙槽骨的骨改建来实现的,这种动态的平衡体现在压力侧破骨细胞分化而引起的骨吸收,以及张力侧成骨细胞分化而导致的骨沉积^[3]。牙周组织中参与骨代谢的细胞主要有成骨细胞、破骨细胞和牙周膜细胞(periodontal ligament cells, PDLCs)。其中牙周韧带是人体中独特的结构,连接牙骨质和牙槽骨两种硬组织,牙周膜细胞是机械力的第一接收者,并能将这种力转变成生物信号传递到邻近的牙槽骨,启动一系

列的生化反应和组织改建^[4]。正畸治疗到底会不会对已经存在功能紊乱和调节异常的牙周组织造成有害的影响,这仍然是一个具有争议的问题。

1.1 临床表现

在临幊上,牙周炎处于进展期的患者,由于维持牙齿正常位置的力平衡被打破,常常会发生病理性的牙齿移位,常见有上颌前牙唇倾、不规则的牙间隙、牙齿伸长和缺失,以及咬合创伤。这种病理性的牙齿移位与牙周炎症、附着丧失和牙槽骨吸收密切相关。正畸力本身并不会使牙龈炎进展为牙周炎,但是如果牙周组织的炎症控制不当,咬合创伤或正畸力的加入则会产生快速的牙齿支持组织的破坏,菌斑的感染使牙周膜的重建受阻^[5]。因此口腔卫生状态的维持在牙周炎患者的正畸治疗过程中非常关键。

1.2 分子表达

在分子层面上,生物力(无论是张力还是压力)加载于细胞的初期,会引起一系列急性炎症反应,使细胞合成和分泌许多关键的促炎分子,包括前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)^[6]、各种细胞因子和趋化因子^[7]等。这种炎症反应能启动骨代谢,并持续于整个正畸牙移动的过程中。Kapoor 等^[8]通过总结和分析检测正畸患者龈沟液的文献,发现正畸力加载后 1 h 就会引起破骨相关的炎症因子白介素-1β(interleukin1β, IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factorα, TNF-α)的增加,随后破骨细胞分化因子/骨保护素(receptor activator of nuclear factor - κB ligand/osteoprotegerin, RANKL/OPG)的比值也显著上升。而在牙周炎状态下,活化的T细胞和牙周膜细胞也是通过RANKL表达水



平的增加而参与到牙槽骨破坏的过程中^[9]。所以牙周炎和正畸力引起的骨吸收在一定程度上有相似的分子机制。

动物实验结果也与人体龈沟液成分的变化一致,正畸力所引起的IL-1β和TNF-α水平的上升会加速原本就存在的牙周炎导致的骨吸收^[10],并且能引起更严重的牙根吸收^[11]。

1.3 PDLCs的生物学反应

PDLCs只存在于牙齿与牙槽骨之间的牙周韧带之中,并且它们还是正畸力加载的第一感受器^[4]。因此PDLCs的体外培养被广泛应用于研究牙周炎和正畸力引起的生物因子变化以及各种分子间的信号通路。

在体外实验中,细胞加力模型用于模拟咬合力或正畸力对组织细胞的影响,而细菌或内毒素刺激则可用作研究牙周炎的体外模型。脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分,同时也是重要的牙周病原体之一。LPS能够刺激PDLCs使RANKL/OPG的表达水平增加,并使成骨因子如骨钙蛋白(osteocalcin,OCN)和Runt相关转录因子(runt-related transcription factor 2,RUNX2)的表达下降^[12],说明LPS具有促进PDLCs的破骨活动,同时抑制其成骨功能的作用。

具核梭杆菌(*F. nucleatum*)是牙周病中起主导作用的致病菌,能刺激PDLCs产生PGE₂和环氧化酶-2(cyclooxygenase,COX-2),而在牵张力与具核梭杆菌同时存在的情况下,PGE₂和COX-2的水平进一步上升^[13]。另外牵张力虽然能降低PDLCs中RANKL/OPG的表达,但是具核梭杆菌的加入却能消除这种下降反应,LPS也具有消除牵张力对PDLCs产生的增加OPG表达的作用^[14]。

另一种革兰阴性菌——伴放线放线杆菌(*A. actinomycetemcomitans*)与侵袭性牙周炎密切相关。众所周知压力能促进骨吸收,而与单一压力作用相比,伴放线放线杆菌与压力共同作用于PDLCs能使破骨细胞的分化更加显著,并同时伴随RANKL和PGE₂的表达增加^[15-16]。因此机械力和炎症同时作用于牙周膜细胞不仅能增加促炎因子的分泌,还能加强破骨相关因子的表达。

综上所述,这些体内和体外研究从不同的方面证实牙周炎症与力的共同作用能导致细胞信号传导的功能紊乱,从而加重病理性牙槽骨吸收。所以在开始正畸治疗之前,使活动期的牙周炎得以控制极其重要。

2 牙周治疗对控制炎症的作用

2.1 牙周炎的治疗

在施加正畸力之前,必须进行牙周基础治疗以控制菌斑和炎症,使已经退缩的牙周支持组织维持在健康状态。关于牙周组织对牙周治疗的生物学反应,龈下刮治和根面平整治疗慢性牙周炎能显著降低牙周袋探诊深度、探诊出血,以及格兰氏阴性细菌和病原体的数量。对严重的附着丧失和深牙周袋,则需要进行外科清创术。而治疗侵袭性牙周炎,为了取得令人满意的治疗结果,常常需要联合使用抗生素,并极有可能要在维护期进行再治疗^[17]。

近年来,激光治疗逐渐被广泛地应用于牙周炎的治疗,除了能抑制细菌生长和促进组织的愈合反应外,其主要的优势之一是激光照射的无创性。临床实验证实,半导体激光作为辅助治疗手段与单纯刮治和根面平整相比,可以明显改善牙周炎的临床指标,如菌斑指数、探诊深度和龈沟液中炎症因子的表达^[18],此外牙龈组织活检发现,作为催化PGE₂生成的关键酶COX-2的水平在激光治疗后也显著下降^[19]。其中低强度激光(low-level laser therapy,LLLT)以其主要作用于软组织、不引起明显的温度变化等特点被越来越多地应用于各种牙科治疗。

2.2 分子表达

龈沟液是一种血清渗出物,组成牙周微循环的一部分。因其易于取样,且可以在口腔中的不同位点收集,所以一直以来都是研究牙周组织状态的热点。检测龈沟液中含有的生物标记物可以用来评估并预测牙周病的进展情况^[20]。

例如牙周炎处于活动期的患者,其龈沟液中的细胞因子、RANKL和TNF-α等破骨相关因子的含量都显著升高,其中IL-1β和IL-6的水平随探诊深度和探诊出血的严重程度而升高^[21-22],这直接导致生物信号通路的功能紊乱以及随之而来的骨质破坏。

而经牙周治疗后牙周炎处于稳定期的患者,检测其龈沟液成分则发现,牙周病相关的生物指标如IL-1β、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor,M-CSF)均显著下降^[23-24]。细胞实验和动物实验均证实LLLT能调节局部免疫反应从而产生控制炎症的作用。例如LLLT能抑制RANKL、TNF-α、IL-6和PGE₂的表达^[25-26],通过

对这些生物信号的调控而发挥抗炎及减轻疼痛的功能。因此经过适当的牙周治疗,牙周组织的微环境得以改善,从而促进了牙周组织的恢复,并且使随后的正畸治疗成为可能。

综上所述,通过临床试验中对临床症状的评估,可以判断牙周治疗的直接成效,而通过分子水平测定,则能阐述牙周治疗背后的分子机制。采取适当的牙周炎症控制措施之后,在微观上,各种炎症因子及破骨相关因子的表达水平趋于正常;宏观上,则是牙周组织的状态得到改善,组织破坏停止。

3 正畸治疗对炎症控制后牙周组织的影响

3.1 临床研究

临幊上,即使在牙周炎症得到控制之后,正畸力的加载也需要格外的谨慎。由于牙周组织受到破坏,牙槽骨发生病理性吸收,与正常组织相比,相同的正畸力会对牙齿产生更大的压力,因此要根据牙齿移动的类型调整治疗计划以维持轻力。牙齿所处的生物环境和生物力学条件发生了改变,其阻抗中心的位置更靠近根尖,使牙齿整体移动变得很困难,而更倾向于倾斜移动^[27]。此外,矫治器的存在使致病菌更容易堆积,如果患者难以保持良好的口腔卫生,可能导致牙周炎复发,所以应该避免使用带环,尽量选择简单易清洁的矫治器。

一篇对患者跟踪了12年的临幊报道指出,在生物限值内的正畸力作用于治疗后的牙周炎不会引起进一步的骨破坏,相反,正畸治疗可以改善恶化的牙周状态,甚至有可能保留患牙^[28]。牙周组织破坏引起的病理性牙齿移位可导致不同程度的咬合干扰,而这种继发性的咬合创伤又会反过来进一步加速牙周组织破坏,成为牙龈退缩和牙齿松动的诱发因素之一,这就使本来就存在的牙周问题变得更加复杂。因此正畸移动牙齿时要注意去除咬合干扰。垂直型骨吸收会形成骨下袋,在正畸治疗中对伸长的牙齿进行压低并朝向骨下袋方向移动,能显著改善附着丧失及增加骨形成。而对上颌切牙的移动则能同时增加牙齿唇侧及腭侧的骨质厚度^[29]。

图1、图2列举了两例通过正畸治疗牙周炎引起的病理性牙齿移位,正畸力的加载均是在牙周炎症彻底控制后进行。

病例1中,上前牙扇形移位形成深覆盖并产生牙间隙,通过正畸治疗内收唇倾的切牙,关闭间隙,建立正常的覆恰覆盖。病例2的牙槽骨吸收严重,可以看到明显的黑三角,对伸长的切牙进行正畸压入,可以改善龈缘的位置,显著缩小黑三角。可以看出,适当的牙齿移动除了可以在功能上对咬合平衡起到十分积极的影响,还能使患者的外观获得很大的改善。



a ~ d:治疗前,上前牙唇倾,深覆盖。上下牙列散在间隙。e ~ h:经过1年4个月的治疗后,间隙关闭,覆恰覆盖正常。

图1 牙周炎患者正畸治疗前后病例1

Figure 1 Images of typical case 1 of pre- and post-orthodontic treatment of periodontally compromised teeth



a ~ d: 牙槽骨吸收严重,可以看到明显的黑三角。e ~ h: 经过1年5个月的治疗后,龈缘位置改善,黑三角间隙缩小。

图2 牙周炎患者正畸治疗前后病例2

Figure 2 Images of typical case 2 of pre- and post-orthodontic treatment of periodontally compromised teeth

3.2 分子表达

从微观方面看,一篇近期的研究^[30]报道了关于牙周炎控制后的患牙受正畸力作用后其龈沟液中化学因子水平的变化。前文中提过的MMPs是一类与病理性牙周组织破坏相关的复合物,其在牙周炎患者龈沟液中的表达水平远高于牙周健康者^[31]。该研究发现,曾经遭受过牙周炎损害的患牙,在进行正畸加力前后MMPs没有发生显著变化,从分子水平上提示在牙周炎症控制后,牙周组织能够很好地耐受正畸治疗^[30]。不仅如此,牙周与正畸的综合治疗与单纯牙周基础治疗相比,可以显著降低龈沟液中IL-1 β 、TNF- α 和PGE2等炎症因子和破骨相关因子的表达水平^[32]。

虽然从临床角度和生物分子的层面看,稳定期牙周炎患者的正畸治疗并不是禁忌证,合理的正畸牙移动不会增加牙周破坏的风险。但是曾经暴露在炎症中的PDLCs与未受过炎症刺激的细胞相比,其生物学行为是否相同,以及对机械力的反应是否与健康细胞一样,这仍然是一个有待研究的课题。PDLCs的特殊性表现为两方面:一方面,PDLCs表达多种破骨细胞分化所需的因子,如RANKL、M-CSF和TNF- α 等,PDLCs与破骨细胞前体共培养能刺激破骨细胞的形成(图3a)^[33]。另一方面,对PDLCs培养进行生物染色,显示其具有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性及形成钙

化结节的能力(图3b),并随培养时间的延长而增强,证明PDLCs能向成骨样细胞分化^[34]。笔者的课题组正在研究炎症控制是否对加力状态下PDLCs的生物信号传导有影响,这对处于稳定期的牙周病患者的正畸治疗而言,是一个十分值得探讨的问题。

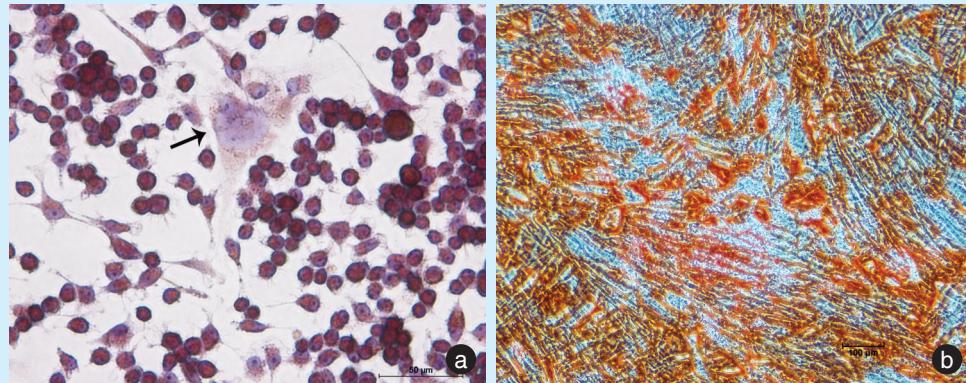
4 牙周炎患者正畸治疗的程序及预后

4.1 治疗程序

了解牙周炎和正畸治疗之间的关系及相关分子生物学基础的主要目的是为了指导临幊上牙周炎患者的正畸治疗。在为需要做正畸治疗的牙周炎患者制定恰当的治疗计划时,牙周治疗应该总是先于正畸治疗进行。

典型的治疗程序包含以下三个阶段^[35]:第一阶段的治疗以口腔卫生指导、刮治和根面平整等基础治疗为主,并提高患者的依从性和积极性;第二阶段是对治疗结果的评估,只有在牙周袋探诊深度、探诊出血和菌斑指数等指标依然呈阳性的情况下才进行牙周手术,以改善牙周袋探诊深度和牙槽骨缺损;第三阶段则是在牙周炎症完全控制后,且牙周状态处于稳定期时进行积极的正畸治疗。

在经过系统的牙周基础治疗后,牙周炎处于静止期,且牙槽骨吸收不超过根长的1/2时,才可



a: PDLCs 与 RAW264.7 共培养, 箭头所指为抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)染色阳性的多核破骨细胞($\times 400$, 标尺 = 50 μm)。

b: PDLCs 有向成骨细胞样细胞分化的特性, 茜素红染色显示钙化结节的形成($\times 100$, 标尺 = 100 μm)。

图3 PDLCs 的生物学特性

Figure 3 Biological characteristics of PDLCs

以实施正畸牙移动。

4.2 正畸治疗过程的注意事项

①患者需有效地维护口腔卫生状况, 防止牙周炎复发, 并定期监测和记录牙周情况。为了保护健康的牙龈组织, 正畸过程中需每个月采取一次菌斑清除措施, 3个月进行一次龈下清创术。②特别要留意附着龈的状态, 如果附着龈很薄, 正畸牙移动可能会引起牙龈退缩, 则可能需要在移动牙齿之前增加骨质厚度。③咬合创伤可能是牙龈退缩和牙齿松动的主要原因, 因此进行咬合调整以消除咬合创伤往往是治疗计划中需要解决的首要问题。④由于牙周支持组织的减少而改变了牙齿阻抗中心的位置, 需要强调生物力学的考量。矫治器的设计取决于需移动牙齿的数量、方向和程度以及支抗需求, 同时要遵循使用极轻微正畸力和最小牙齿移动的原则。⑤对于牙槽骨有边缘性骨吸收的切牙, 对其进行正畸压入能明显改善牙周条件, 包括提高附着水平和加强骨缺损的修复; 而且能使水平性骨吸收转变为窄而深的骨缺损, 这对牙周组织再生术中行植骨术非常有利。⑥对严重牙槽骨吸收的患者, 则可能需要合并使用诱导成骨、牙周手术和正畸治疗。⑦多学科联合治疗的临床效果显著, 能改善牙周健康状况, 获得稳定的远期疗效, 而这也需要各专科医生(如正畸、牙周、修复等)的有序合作。⑧舌侧固定保持器是首选, 并可能需要终生使用。口腔卫

生的维护是一个长期的过程, 应该定期评估牙周状况。

5 小 结

综上所述, 根据以往的临床(宏观)和生物学(微观)水平的研究, 可以得出以下结论: ①受牙周病影响的成人正畸治疗由于牙周状态的改变而具有特殊性; ②正畸力与未治疗的牙周炎症共同作用会加重病理性的牙槽骨吸收, 因此正畸治疗前完善牙周治疗非常必要; ③牙周治疗后, 牙周组织能够耐受适当的正畸力加载, 但是其分子机制仍有待进一步的研究; ④正畸治疗作为辅助手段能改善牙周炎造成的牙周组织破坏及病理性牙齿移位。

参考文献

- [1] Hägg U, Corbet EF, Rabie AM. Adult orthodontics and its interface with other disciplines[J]. Hong Kong Med J, 1996, 2(2): 186-190.
- [2] Rabie AM, Yang Y. Perio-ortho conjoint treatment of periodontally compromised patients[J]. Chin J Orthod, 2009, 16(4): 181-183.
- [3] Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, et al. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement[J]. Scientific World Journal, 2011, 11(3): 1788-1803.
- [4] Lekic P, McCulloch CA. Periodontal ligament cell population: the central role of fibroblasts in creating a unique tissue[J]. Anat Rec, 1996, 245(2): 327-341.
- [5] Ong MA, Wang HL, Smith FN. Interrelationship between peri-



- odontics and adult orthodontics[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(4): 271-277.
- [6] Suzuki R, Nemoto E, Shimauchi H. Cyclic tensile force up-regulates BMP-2 expression through MAP kinase and COX-2/PGE2 signaling pathways in human periodontal ligament cells[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(1): 232-241.
- [7] Si LE, Park KH, Kim SJ, et al. Mechanical stress-activated immune response genes via Sirtuin 1 expression in human periodontal ligament cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 168(1): 113-124.
- [8] Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, et al. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review[J]. *Prog Orthod*, 2014, 15(65): 1-21.
- [9] Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 615486.
- [10] Boas NA, Souza JD, Kim YJ, et al. Orthodontic force increases interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha expression and alveolar bone loss in periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(9): 1319-1326.
- [11] Kirschneck C, Fanghänel J, Wahlmann U, et al. Interactive effects of periodontitis and orthodontic tooth movement on dental root resorption, tooth movement velocity and alveolar bone loss in a rat model[J]. *Ann Anat*, 2017, 210: 32-43.
- [12] Li M, Zhang C, Jin L, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide regulates ephrin/Eph signalling in human periodontal ligament fibroblasts[J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(5): 913-921.
- [13] Nogueira AV, Nokhbehsaim M, Eick S, et al. Biomechanical loading modulates proinflammatory and bone resorptive mediators in bacterial - stimulated PDL cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2014: 425421.
- [14] Tsuji K, Uno K, Zhang GX, et al. Periodontal ligament cells under intermittent tensile stress regulate mRNA expression of osteoprotegerin and tissue inhibitor of matrix metalloprotease-1 and -2[J]. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22(2): 94-103.
- [15] Roemer P, Koestler 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.
- [16] Proff P, Reicheneder C, Faltermeier AA, et al. Effects of mechanical and bacterial stressors on cytokine and growth-factor expression in periodontal ligament cells[J]. *J Orofac Orthop*, 2014, 75(3): 191-202.
- [17] Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment[J]. *Periodontol 2000*, 2010, 53(1):154-166.
- [18] Saglam M, Kantarci A, Dundar N, et al. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2014, 29(1): 37-46.
- [19] Pesevska S, Gjorgoski I, Ivanovski K, et al. The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(7): 1463-1468.
- [20] McCulloch C. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 1994, 21(7): 497-506.
- [21] Romano F, Bongiovanni L, Bianco L, et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment[J]. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(2): 1083-1092.
- [22] Branco-De-Almeida LS, Cruz-Almeida Y, Gonzalez-Marrero Y, et al. Local and plasma biomarker profiles in localized aggressive periodontitis[J]. *JDR Clin Trans Res*, 2017, 2(3): 258-268.
- [23] De Lima OA, Faveri MD, Gursky LC, et al. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(3): 295-302.
- [24] Kinney JS, Morelli T, Oh M, et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(2): 113-120.
- [25] Lim WB, Choi H, Kim J, et al. Anti-inflammatory effect of 635 nm irradiations on in vitro direct/indirect irradiation model[J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(2): 94-102.
- [26] Theodoro LH, Longo M, Noronha Novaes VC, et al. Low-level laser and antimicrobial photodynamic therapy on experimental periodontitis in rats submitted to chemotherapy by 5-fluorouracil[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2017, 25(10): 3261-3271.
- [27] Gkantidis N, Christou P, Topouzelis N. The orthodontic-periodontic interrelationship in integrated treatment challenges: a systematic review[J]. *J Oral Rehabil*, 2010, 37(5): 377-390.
- [28] Re S, Corrente G, Abundo R, et al. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: 12-year report[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2000, 20(1): 31-39.
- [29] Puttaravuttiporn P, Wongswanlert M, Charoemratrete C, et al. Effect of incisal loading during orthodontic treatment in adults: a randomized control trial[J]. *Angle Orthod*, 2017, 88(1):35-44.
- [30] Almeida RC JC, Teles RP. Levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases in periodontally compromised teeth under orthodontic forces[J]. *Angle Orthod*, 2015, 85(6): 1009-1014.
- [31] Teles R, Sakellari D, Teles F, et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(1): 89-98.
- [32] Zhang J, Zhang AM, Zhang ZM, et al. Efficacy of combined orthodontic-periodontic treatment for patients with periodontitis and its effect on inflammatory cytokines: a comparative study[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2017, 152(4): 494-500.
- [33] Sokos D, Everts V, de Vries TJ. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review[J]. *J Periodontal Res*, 2015, 50(2): 152-159.
- [34] Basdra EK, Komposch G. Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis[J]. *Eur J Orthod*, 1997, 19(6): 615-621.
- [35] Cardaropoli D, Gaveglia L, Ramzi V, et al. Orthodontic movement and periodontal bone defects: rationale, timing, and clinical implications[J]. *Semin Orthod*, 2014, 20(3): 177-187.

(编辑 张琳,张晟)