

冬凌草甲素调节ERK/MAPK信号通路 对正畸牙移动模型大鼠牙周炎症及破骨细胞的影响

苏大伟¹ 李佳欣² 邱澄宇² 安厚鹏^{1*}

(¹漳州卫生职业学院口腔医学院, 漳州 363000;

²齐齐哈尔市第一医院南院口腔颌面外科, 齐齐哈尔 161000)

摘要 该文主要探讨冬凌草甲素(Ori)调节细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路对正畸牙移动(OTM)模型大鼠牙周炎症及破骨细胞的影响。通过构建OTM大鼠模型, 将建模成功的大鼠随机分为OTM组、Ori低剂量组(Ori-L组)、Ori高剂量组(Ori-H组)、阳性药物甲硝唑(MTZ)组(MTZ组)、Ori高剂量+ERK/MAPK信号通路激活剂Anisomycin组(Ori-H+Anisomycin组), 另外随机选取等数量的正常大鼠为Con组(对照组)。测量各组大鼠OTM距离; 检测各组大鼠血清炎症相关因子水平; 检测各组大鼠牙周组织病理变化及破骨细胞活性; 检测各组大鼠牙周组织骨保护素(OPG)、核因子κB受体活化因子配体(RANKL)、骨形态发生蛋白-2(BMP-2)以及ERK/MAPK信号通路相关蛋白表达情况。结果显示: 与Con组比较, OTM组大鼠压力侧牙周组织纤维排列紊乱, 大量多核破骨细胞聚集于吸收陷窝, OTM距离, 血清IL-6、IFN-γ、PGE2水平, 破骨细胞数量, 以及RANKL、BMP-2、p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平升高, OPG表达水平降低($P<0.05$); 与OTM组比较, Ori-L组、Ori-H组、MTZ组大鼠压力侧牙周组织纤维排列恢复, 多核破骨细胞数量减少, 病理损伤恢复, 血清IL-6、IFN-γ、PGE2水平, 破骨细胞数量以及RANKL、p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平降低, OTM距离以及BMP-2、OPG表达水平升高($P<0.05$); 与Ori-H组比较, Ori-H+Anisomycin组大鼠压力侧牙周组织病理损伤加重, 纤维排列紊乱, 血清IL-6、IFN-γ、PGE2水平, 破骨细胞数量, 以及RANKL、p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平升高, OTM距离以及BMP-2、OPG表达水平降低($P<0.05$)。综上, 该研究表明Ori能够抑制OTM大鼠牙周炎症和破骨细胞活化, 进而促进OTM, 可能与抑制ERK/MAPK信号通路密切相关。

关键词 冬凌草甲素; 细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶; 正畸牙移动; 牙周炎症; 破骨细胞

The Effects of Oridonin on Periodontal Inflammation and Osteoclasts in Orthodontic Tooth Movement Model Rats by Adjusting the ERK/MAPK Signaling Pathway

SU Dawei¹, LI Jiaxin², QIU Chengyu², AN Houpeng^{1*}

(¹School of Stomatology, Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China;

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, South Hospital of Qiqihar First Hospital, Qiqihar 161000, China)

收稿日期: 2025-08-05 接受日期: 2025-11-24

漳州卫生职业学院科研项目(批准号: Kjcj-6)资助的课题

*通信作者。Tel: 15759683100, E-mail: anhope1970@163.com

Received: August 5, 2025 Accepted: November 24, 2025

This work was supported by the Research Project of Zhangzhou Health Vocational College (Grant No.Kjcj-6)

*Corresponding author. Tel: +86-15759683100, E-mail: anhope1970@163.com

Abstract This article mainly investigates the effects of Ori (oridonin) on periodontal inflammation and osteoclasts in OTM (orthodontic tooth movement) model rats by regulating the ERK/MAPK (extracellular regulated protein kinase/mitogen-activated protein kinase) signaling pathway. After successfully establishing the OTM rat model, the modeled rats were randomly divided into five groups: OTM group, Ori-L group (Ori low-dose group), Ori-H group (Ori high-dose group), positive drug MTZ (metronidazole) group (MTZ group), and Ori high-dose+ERK/MAPK signaling pathway activator Anisomycin group (Ori-H+Anisomycin group). In addition, an equal number of normal rats were randomly selected as the Con group (Control group). The OTM distance in each group of rats was measured. The levels of serum inflammation related factors were detected. The pathological changes and osteoclast activity of periodontal tissues were assessed. The expression levels of OPG (osteoprotegerin), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), BMP-2 (bone morphogenetic protein-2), and ERK/MAPK signaling pathway-related proteins in periodontal tissues were determined. Compared with the Con group, rats in the OTM group exhibited disordered arrangement of periodontal tissue fibers on the pressure side, with a large number of multinucleated osteoclasts accumulating in bone resorption lacunae; the OTM distance, serum levels of IL-6, IFN- γ and PGE2, osteoclast count, as well as the levels of RANKL, BMP-2, p-ERK1/2/ERK1/2, and p-p38 MAPK/p38 MAPK were significantly increased, while the expression level of OPG was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with rats in the OTM group, rats in the Ori-L group, Ori-H group, and MTZ group showed restored arrangement of periodontal tissue fibers on the pressure side, reduced number of multinucleated osteoclasts, and alleviated pathological damage; the serum levels of IL-6, IFN- γ , PGE2, osteoclast count, as well as the levels of RANKL, p-ERK1/2/ERK1/2, p-p38 MAPK/p38 MAPK were significantly decreased, while the OTM distance and the expression levels of BMP-2, and OPG were significantly increased ($P<0.05$). Compared with rats in the Ori-H group, rats in the Ori-H+Anisomycin group showed aggravated pathological damage and disordered fiber arrangement of periodontal tissue fibers on the pressure side; the serum levels of IL-6, IFN- γ , PGE2, osteoclast count, as well as the levels of RANKL, p-ERK1/2/ERK1/2, p-p38 MAPK/p38 MAPK were significantly increased, while the OTM distance, the expression levels of BMP-2 and OPG were decreased ($P<0.05$). In conclusion, this study demonstrates that Ori can inhibit periodontal inflammation and osteoclast activation in OTM rats, thereby promoting OTM, which may be closely related to the inhibition of the ERK/MAPK signaling pathway.

Keywords oridonin; extracellular regulated protein kinase/mitogen-activated protein kinase; orthodontic tooth movement; periodontal inflammation; osteoclast

错牙合畸形是口腔临床常见病症, 由遗传因素、发育异常、后天不良口腔习惯或外伤等因素引发, 可导致牙齿排列紊乱及颌骨位置关系失调, 进而影响患者面部美观, 并引发咀嚼、发音等功能性障碍^[1]。正畸治疗技术是目前治疗错牙合畸形的治疗方式, 虽然疗效确切, 但其治疗周期漫长, 食物残渣易滞留, 增加龋齿和牙龈炎风险^[2]。正畸牙移动(orthodontic tooth movement, OTM)依赖于牙槽骨和牙周组织压力侧骨吸收, 张力侧促进骨形成的动态平衡, 但在正畸治疗过程中会引发局部炎症反应,

影响牙周膜干细胞增殖和成骨分化能力, 进而影响正畸效率^[3-4]。因此, 缩短OTM时间, 减轻炎症反应对正畸治疗至关重要。冬凌草甲素(oridonin, Ori)是从唇形科香茶菜类植物中提取的四环二萜类化合物, 其在抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及神经调节方面展现出显著的药理活性^[5]。研究表明, Ori能够抑制破骨细胞生成, 促进成骨细胞分化, 从而促进骨形成^[6]。因此, 可以推测Ori可能在OTM大鼠牙周炎症及破骨细胞生成方面发挥重要作用, 而目前关于其相关研究及作用机制未见报道。细胞外信号调

节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路在调控炎症反应方面占据关键地位^[7]。已有研究表明,抑制ERK信号通路的激活,能够降低牙周炎相关促炎细胞因子表达水平,减轻炎症反应^[8]。本研究通过建立OTM大鼠模型,旨在探究Ori对其牙周炎症和破骨细胞的影响及潜在分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

采用实验动物为12周龄SPF级雄性SD大鼠,体质量320~330 g,均采购自武汉生物制品研究所有限责任公司[实验动物生产许可证号:SCXK(鄂)2021-0026]。将大鼠进行分笼饲养于恒温恒湿[(温度(22℃±2℃),相对湿度(50%±10%)]、严格12 h明暗交替的SPF级动物房。本研究通过本院动物伦理委员会审批[伦理批号:伦研批第(54)号]。

1.2 主要试剂与仪器

Ori、甲硝唑(metronidazole, MTZ)(货号:O111381、M432726)购自阿拉丁生化科技公司;ERK/MAPK信号通路激活剂Anisomycin(货号:abs817944)购自爱必信(上海)生物科技有限公司;大鼠白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、前列素E2(prostaglandin E2, PGE2) ELISA试剂盒(货号:YLK-E3875D、YLK-E3883D、YLK-E3675D)购自优利科(上海)生命科学公司;HE染液(货号:BIR615)购自北京博尔西科技有限公司;抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)染色液(货号:YT8835)购自北京伊塔生物科技有限公司;大鼠免疫组化染色试剂盒(货号:ZN1840)购自北京百奥来博科技有限公司;骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)、核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、p-ERK1/2、ERK1/2、p-p38 MAPK、p38 MAPK、GAPDH抗体(货号:PL0304462、PL0304463、PL0301606、PL0302763、PL0302762、PL0304503、PL0304502、PL0402049)购自豪地华拓生物科技有限公司;游标卡尺(货号:T_7010666416)购自北京泽平生物科技有限责任公司;多功能酶标仪(型号:

Feyond-A300)购自杭州奥盛仪器有限公司;倒置显微镜(型号:Ti2-U)购自南京迈科尼仪器有限公司;一体式凝胶成像系统(型号:OI-X5Touch)购自广州光仪生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 制备OTM大鼠模型及分组 按照参考文献[9]中的方法构建OTM大鼠模型。将适应性饲养一周的SD大鼠采用3%戊巴比妥钠溶液(30 mg/kg)实施腹腔注射麻醉,仰卧位固定于专用手术台上。使用高精度硅橡胶印模材料进行上颌牙印模制取,印模取出后立即灌注石膏。于双侧上颌第一磨牙及切牙牙冠同一水平面制备0.3 mm固定沟,在第一磨牙和前牙间安装镍钛拉簧,初始力值控制在40 N,采用0.25 mm正畸专用结扎丝进行切牙结扎,使用光固化牙釉质粘结剂进行装置固定,定期检查矫治器稳定性及力学系统完整性。

将造模成功的大鼠随机分为OTM组、Ori低剂量组(Ori-L组)、Ori高剂量组(Ori-H组)、阳性药物甲硝唑(MTZ)组(MTZ组)、Ori高剂量+ERK/MAPK信号通路激活剂Anisomycin组(Ori-H+Anisomycin组),另外随机选取10只正常大鼠为Con组。Ori-L组、Ori-H组大鼠Ori使用剂量是根据姚国华等^[10]文献中大鼠Ori使用剂量并经过前期预实验结果确定的,通过腹腔注射10、20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Ori; MTZ组大鼠通过灌胃给予40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ MTZ^[11]; Ori-H+Anisomycin组大鼠腹腔注射20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Ori和25 μg/d Anisomycin^[12], OTM组和Con组给予等量生理盐水,持续干预21天。

1.3.2 OTM距离测量 在干预周期结束后24 h,使用硅橡胶印模材料进行精准取模,石膏灌注模型,再使用游标卡尺测量上颌第一磨牙近中面到上颌切牙远中面进行测量,重复测量3次,取平均值。以此计算OTM距离。

1.3.3 血清炎症相关因子水平检测 OTM距离测量结束后,麻醉各组大鼠,采集颈动脉全血样本立即将其置于4℃恒温环境静置,再使用高速冷冻离心机(4℃)进行(3 000 r/min、30 min)离心分离。离心后吸取上清液于标记清楚的离心管中,标准品和血清均按照试剂盒说明书进行稀释,并按步骤加入96孔板中,反应终止后,通过多功能酶标仪检测,计算各组大鼠血清炎症相关因子IL-6、IFN-γ、PGE2水平。

1.3.4 牙周组织病理变化检测 颈动脉取血结束后, 处死大鼠, 取各组大鼠第一磨牙牙槽骨和牙周膜组织, 采集后立即将其置于预冷生理盐水中, 随后取部分牙周组织转移至4%多聚甲醛溶液, 室温固定24 h后, 再更换乙二胺四乙酸脱钙液脱钙, 每日更换新液。再经浓度梯度乙醇逐步脱水、二甲苯透明化等常规操作处理后, 分3次浸入熔点为56 °C~58 °C的石蜡溶液包埋, 制备石蜡切片。部分切片经过预处理后行HE染色液, 在显微镜下观察各组大鼠牙周组织病理改变情况。将剩余牙周膜和牙槽骨组织保存于-80 °C冰箱中备用。

1.3.5 观察破骨细胞数 取1.3.4中石蜡切片, 将其经过脱蜡和再水化等常规预处理后, 在室温条件下将提前配制好的TRAP染色液滴加到切片上, 37 °C避光孵育30 min; 随后在室温条件下, 苏木素复染核1 min, 盐酸乙醇分化3 s, 使用中性树脂封片剂封片。显微镜下可见破骨细胞胞质呈红色, 随机选取5个视野, 采用图像分析软件辅助进行破骨细胞计数。

1.3.6 牙周组织BMP-2、OPG、RANKL表达情况 取1.3.4中石蜡切片, 将其经过脱蜡和再水化等常规预处理后, 使用0.3% Triton X-100溶液对组织进行通透处理。随后, 采用3%过氧化氢溶液淬灭内源性过氧化物酶活性, 再选用10%牛血清白蛋白在室温下封闭1 h。将切片置于4 °C环境中, 与稀释后的一抗BMP-2(1:1 000)、OPG(1:1 000)、RANKL(1:1 500)孵育过夜。孵育完成后, 用磷酸盐缓冲液洗涤3次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:3 000), 37 °C孵育30 min。然后在室温条件下使用DAB显色液进行显色, 苏木精复染用于标记细胞核。染色完成后, 按照常规步骤依次进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 再用中性树脂封片, 在显微镜下观察, 最后采用ImageJ软件对BMP-2、OPG、RANKL阳性表达量进行定量分析。

1.3.7 牙周组织ERK/MAPK信号通路相关蛋白表达水平检测 将1.3.4中剩余牙周膜和牙槽骨组织置于冰上缓慢解冻, 然后加入含蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液, 采用预冷组织匀浆仪进行机械匀浆。4 °C条件下12 000 ×g离心15 min, 严格按照试剂盒说明书进行蛋白定量, 加入1/4体积的5×蛋白上样缓冲液, 95 °C变性10 min。提前制备好凝胶, 上样等量蛋白样品, 恒压80 V通过浓缩胶, 随后以120 V进行分离电泳。然后, 恒流进行转膜, 采用无蛋白快速

封闭液室温封闭膜30 min。将p-ERK1/2、ERK1/2、p-p38 MAPK、p38 MAPK一抗(稀释比例均为1:1 500)进行稀释后, 加入对应蛋白条带中, 4 °C缓慢摇床孵育过夜。再用辣根过氧化物酶标记二抗, 以1:5 000的比例进行稀释, 室温孵育60 min。将化学发光液A液与B液按1:1比例混合后, 均匀覆盖膜表面, 通过凝胶成像系统曝光后采集图片, 采用软件进行条带灰度值分析, 以GAPDH为内参计算目标蛋白表达量。

1.4 统计与分析

采用Graphpad Prism 9.0专业统计软件进行数据分析处理, $P<0.05$, 被认为组间差异具有统计学意义。计量资料均采用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述。针对多组间比较时, 首先采用单因素方差分析进行整体差异性检验。当方差分析结果显示存在统计学显著差异时, 选用SNK- q 检验进行事后两两比较分析。

2 结果

2.1 Ori对大鼠OTM距离的影响

OTM组大鼠OTM距离比Con组增加($P<0.05$); Ori-L组、Ori-H组、MTZ组大鼠OTM距离比OTM组进一步增加($P<0.05$); Ori-H+Anisomycin组大鼠OTM距离比Ori-H组减少($P<0.05$); 见图1。

2.2 Ori对大鼠血清炎症相关因子水平的影响

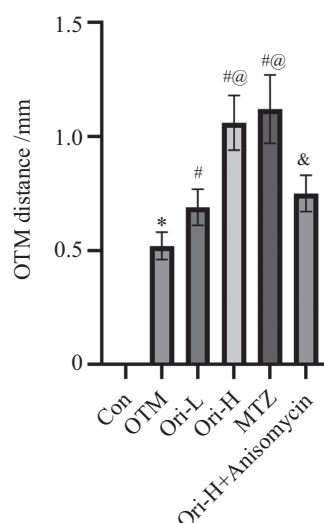
OTM组与Con组比较, 大鼠血清IL-6、IFN- γ 、PGE2表达水平升高($P<0.05$); Ori-L组、Ori-H组、MTZ组与OTM组比较, 大鼠血清IL-6、IFN- γ 、PGE2表达水平降低($P<0.05$); Ori-H+Anisomycin组与Ori-H组比较, 大鼠血清IL-6、IFN- γ 、PGE2表达水平显著升高($P<0.05$); 见图2。

2.3 Ori对大鼠牙周组织病理变化的影响

Con组大鼠牙周组织形态完整, 无病理性空泡变性; OTM组大鼠牙周组织破坏, 出现炎性细胞浸润, 纤维排列紊乱, 牙周间隙变窄, 见较多骨吸收陷窝; 与OTM组比较, Ori-L组、Ori-H组、MTZ组大鼠牙周组织破坏减轻, 炎性细胞浸润和骨吸收陷窝减少, 牙周间隙变窄明显; 与Ori-H组比较, Ori-H+Anisomycin组大鼠牙周组织破坏严重, 炎性细胞浸润和骨吸收陷窝增多; 见图3。

2.4 Ori对大鼠牙周组织破骨细胞的影响

OTM组大鼠牙周组织破骨细胞数量比Con

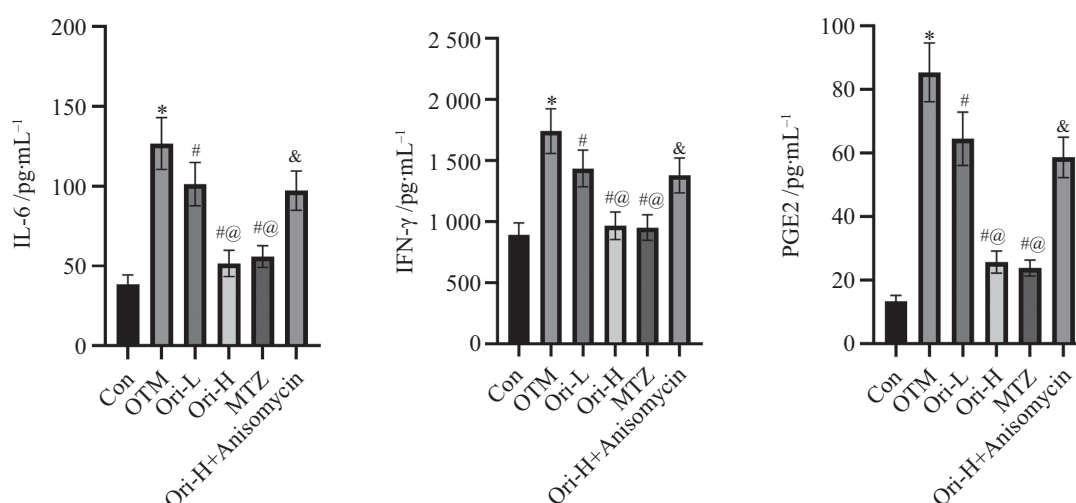


* $P < 0.05$, 与Con组相比; # $P < 0.05$, 与OTM组相比; @ $P < 0.05$, 与Ori-L组相比; & $P < 0.05$, 与Ori-H组相比。

* $P < 0.05$ compared with Con group; # $P < 0.05$ compared with OTM group; @ $P < 0.05$ compared with Ori-L group; & $P < 0.05$ compared with Ori-H group.

图1 各组大鼠OTM距离

Fig.1 OTM distance of rats in each group



* $P < 0.05$, 与Con组相比; # $P < 0.05$, 与OTM组相比; @ $P < 0.05$, 与Ori-L组相比; & $P < 0.05$, 与Ori-H组相比。

* $P < 0.05$ compared with Con group; # $P < 0.05$ compared with OTM group; @ $P < 0.05$ compared with Ori-L group; & $P < 0.05$ compared with Ori-H group.

图2 各组大鼠血清炎症相关因子水平

Fig.2 Levels of inflammatory related factors in serum of rats in each group

组多 ($P < 0.05$); Ori-L组、Ori-H组、MTZ组大鼠牙周组织破骨细胞数量比OTM组少 ($P < 0.05$); Ori-H+Anisomycin组大鼠牙周组织破骨细胞数量比Ori-H组多 ($P < 0.05$); 见图4和图5。

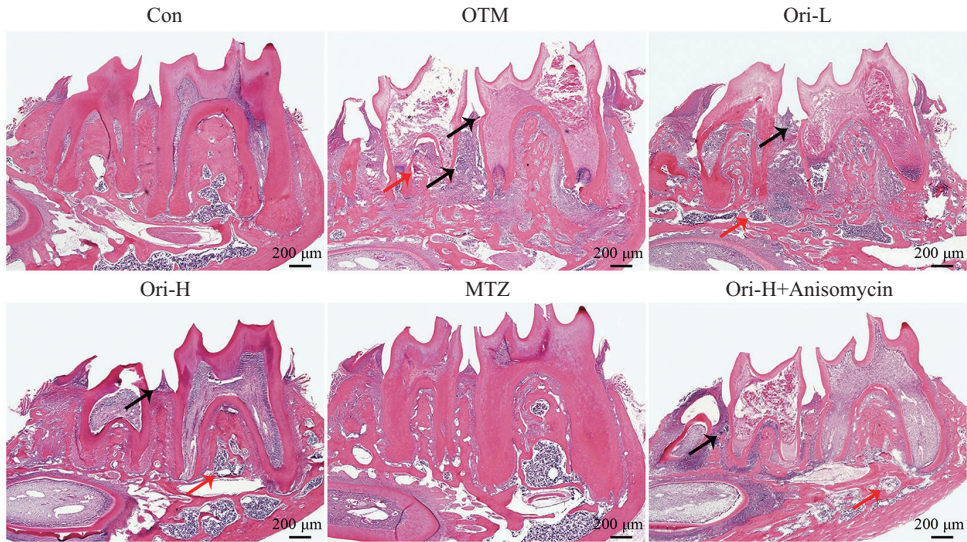
2.5 Ori对大鼠牙周组织OPG、RANKL、BMP-2表达情况的影响

OTM组与Con组相比, 大鼠牙周组织BMP-2、RANKL表达水平升高, OPG表达水平降低 ($P < 0.05$); Ori-L组、Ori-H组、MTZ组与OTM组相比, 大鼠牙

周组织RANKL表达水平降低, BMP-2、OPG表达水平升高 ($P < 0.05$); Ori-H+Anisomycin组与Ori-H组相比, 大鼠牙周组织RANKL表达水平升高, BMP-2、OPG表达水平降低 ($P < 0.05$); 见图6~图9。

2.6 Ori对大鼠牙周组织ERK/MAPK信号通路相关蛋白表达的影响

与Con组相比, OTM组大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平升高 ($P < 0.05$); 与OTM组相比, Ori-L组、Ori-H组、MTZ



红色箭头指向陷窝; 黑色箭头指向炎性细胞。
Red arrows point to lacunae; black arrows point to inflammatory cells.

图3 牙周组织病理变化
Fig.3 Pathological changes of periodontal tissue

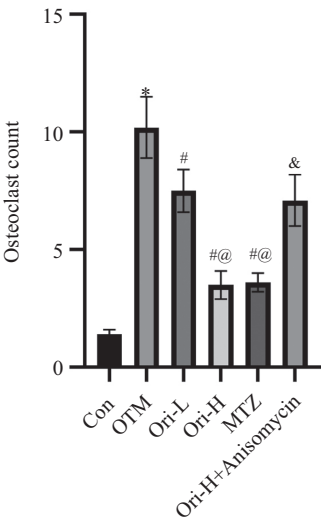


图4 牙周组织破骨细胞变化
Fig.4 Changes of osteoclasts in periodontal tissues

组大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平降低($P<0.05$); 与Ori-H组相比, Ori-H+Anisomycin组大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平升高($P<0.05$); 见图10和图11。

3 讨论

正畸治疗主要是牙周组织在持续外力作用下, 促进压力侧破骨前体细胞分化为成熟破骨细胞, 增

强骨吸收能力, 刺激张力侧成骨细胞分化和增殖, 促进新骨形成, 正是由于牙周组织压力侧吸收、引力侧形成的动态平衡, 促使牙齿发生移动的过程^[13]。这一过程会使牙周膜压缩导致炎症反应发生, 并驱动牙槽骨发生吸收与沉积的生理性改变。然而过度的炎症反应会导致牙根吸收风险和牙周韧带改建效率下降, 进而延缓牙齿移动^[14]。因此, 抑制炎症反应可能对OTM移动具有重要意义。

Ori主要是从传统中药冬凌草中分离提取的活

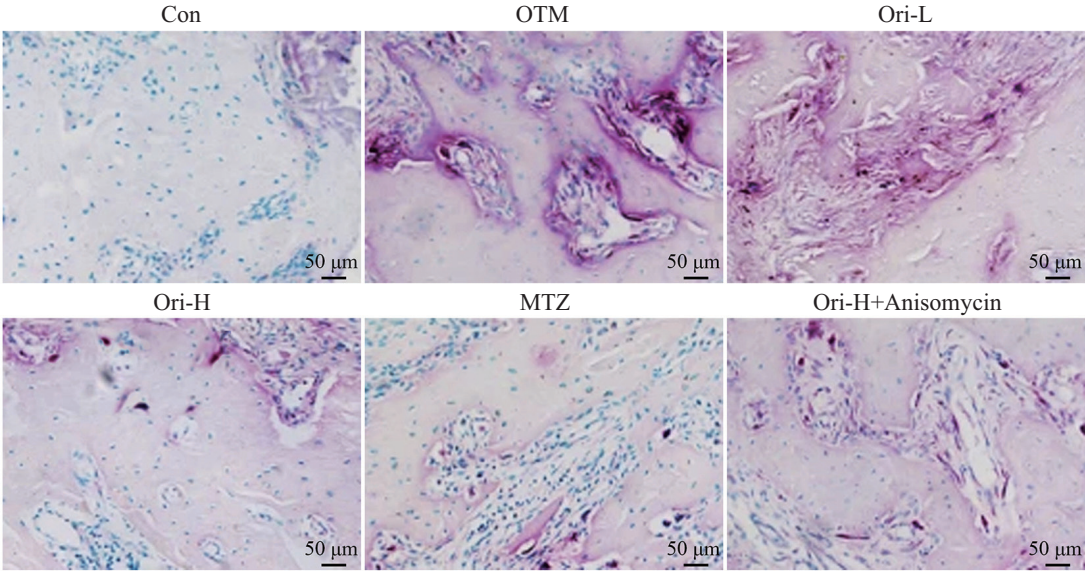


图5 各组大鼠破骨细胞数量
Fig.5 Number of osteoclasts in each group of rats

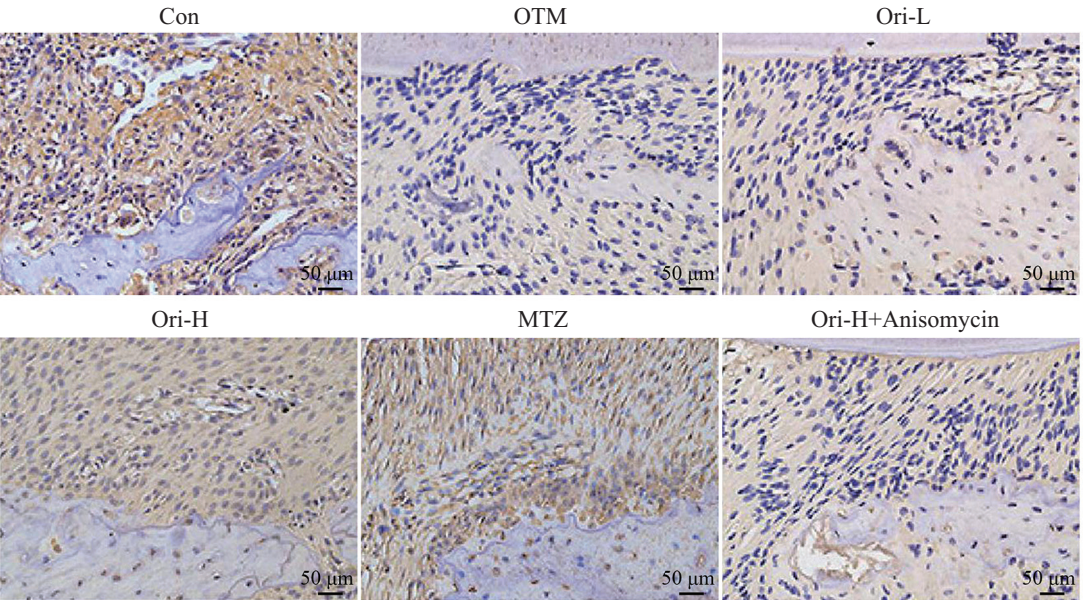


图6 牙周组织BMP-2表达情况
Fig.6 BMP-2 expression in periodontal tissues

性成分, 近年来, 其抗炎以及抑制破骨细胞分化等药理作用受到医学界广泛关注^[15]。ZOU等^[16]研究表明, Ori能够减轻脂多糖诱导的炎性骨破坏, 抑制破骨细胞生成, 有效抑制炎症诱导的骨质流失。金晓丽等^[17]研究发现, Ori可预防硫酸乙酰胺诱导的破骨分化, 并缓解其对骨形成的抑制作用, 进而促进骨重塑。姚国华等^[10]研究说明, Ori能够抑制急性牙髓炎大鼠炎症反应, 减轻牙髓组织损伤, 缓解牙髓炎症状。以上研

究结果均表明Ori在抑制炎症反应和骨形成方面发挥重要作用。本研究结果发现, OTM大鼠OTM距离增加, 牙槽骨表面出现大量破骨细胞聚集, 形成骨吸收陷窝结构, 且多个陷窝相互融合, 与徐珮琼^[18]等研究结果相似, 经过Ori处理后, 大鼠OTM距离进一步增加, 破骨细胞数量显著减少, 提示Ori能够抑制破骨细胞分化, 促进正畸治疗。在正畸治疗过程中牙齿移动导致牙周组织发生炎症反应, 其中IL-6、IFN- γ 、PGE2协

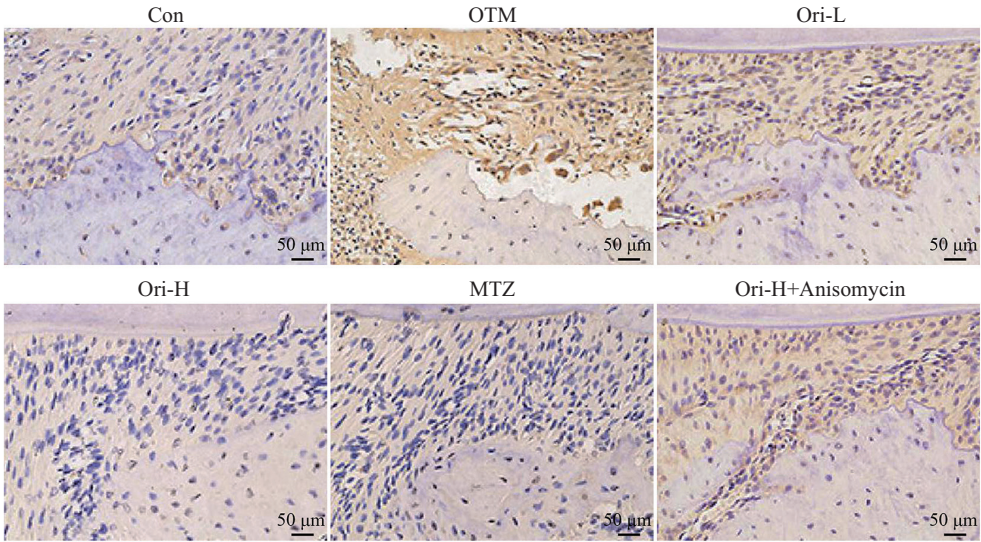


图7 牙周组织RANKL表达情况
Fig.7 RANKL expression in periodontal tissues

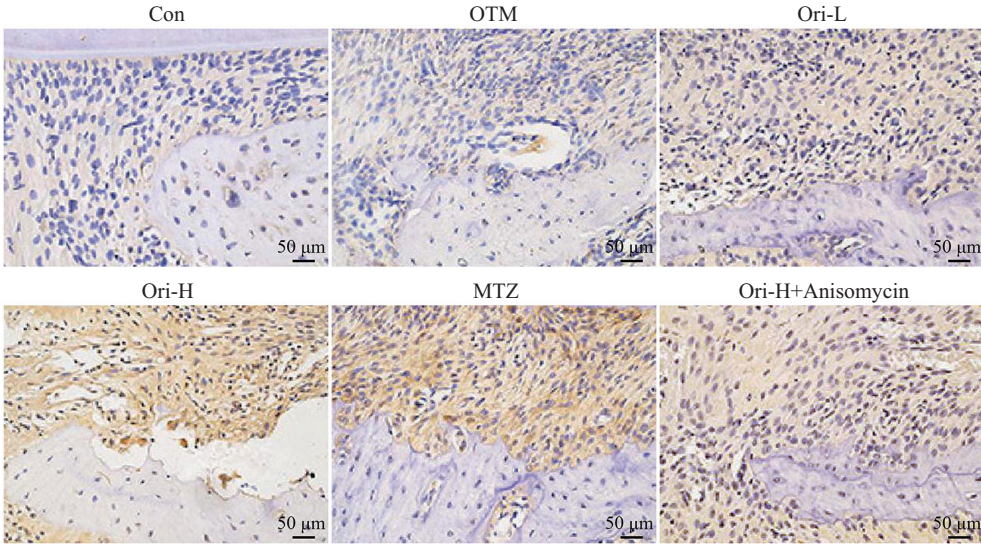
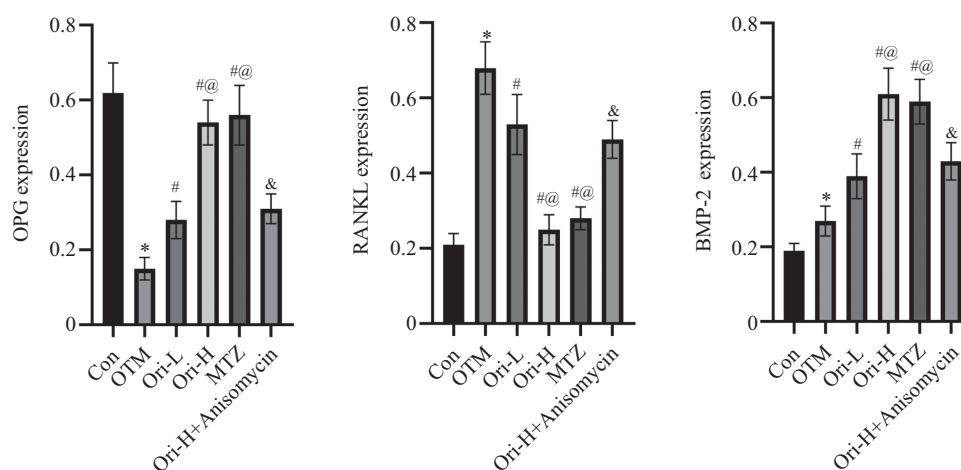


图8 牙周组织OPG表达情况
Fig.8 OPG expression in periodontal tissues

同作用,能够促进破骨细胞前体分化,加剧牙龈组织炎症浸润和加速牙槽骨吸收进程。本研究结果显示,OTM大鼠血清IL-6、IFN- γ 、PGE2表达水平升高,与前人研究结果^[19]相似,经过Ori治疗后,大鼠血清IL-6、IFN- γ 、PGE2表达水平降低,提示Ori通过抑制炎症反应,保护牙槽骨,以防其丢失。BMP-2是调控骨骼发育和修复的成骨分化关键诱导因子,OPG作为骨保护素能够抑制破骨细胞形成,而RANKL作为破骨细胞分化的调控因子,在骨吸收过程中发挥重要作用。本研究结果显示,OTM大鼠牙周组织BMP-2、RANKL

表达水平升高,OPG表达水平降低,与蔡烨华等^[12]研究结果一致,经过Ori处理后,大鼠牙周组织BMP-2、OPG表达水平升高,RANKL表达水平降低,提示Ori能够促进牙周组织骨形成,抑制过度骨吸收,促进OTM。这些研究结果说明Ori能够抑制OTM过程中过度炎症反应,抑制破骨细胞过度激活,但其具体分子机制仍需进一步探索。

ERK/MAPK信号通路不仅参与细胞增殖、分化和凋亡等基本生命过程,还是炎症反应和骨代谢平衡的关键调节枢纽^[20]。LI等^[21]研究发现,抑制



* $P < 0.05$, 与Con组相比; # $P < 0.05$, 与OTM组相比; @ $P < 0.05$, 与Ori-L组相比; & $P < 0.05$, 与Ori-H组相比。

* $P < 0.05$ compared with Con group; # $P < 0.05$ compared with OTM group; @ $P < 0.05$ compared with Ori-L group; & $P < 0.05$ compared with the Ori-H group.

图9 各组大鼠牙周组织OPG、RANKL、BMP-2表达情况

Fig.9 Expression of OPG, RANKL, and BMP-2 in the periodontal tissues of rats in each group

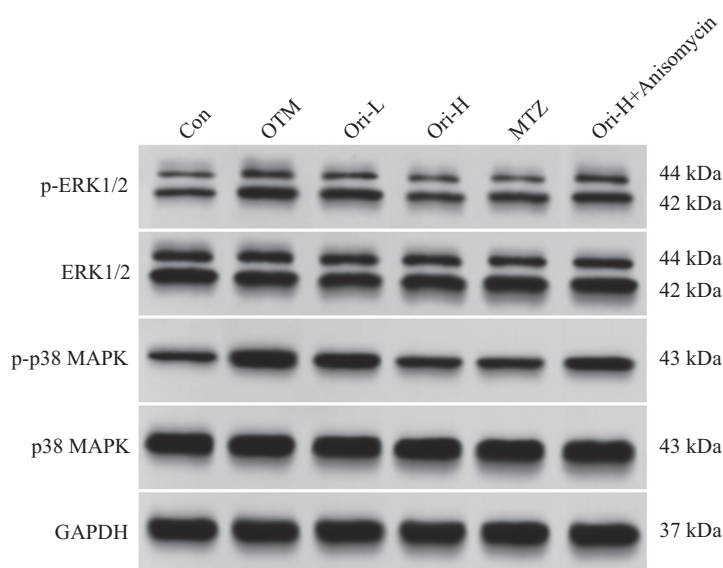


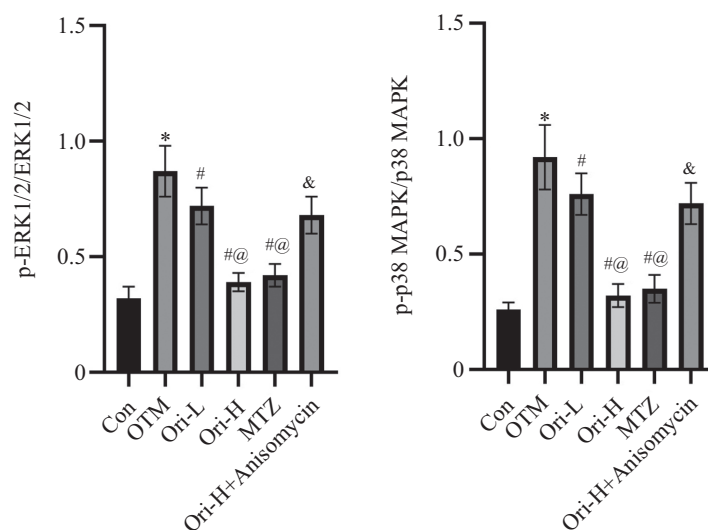
图10 牙周组织p-ERK1/2、ERK1/2、p-p38 MAPK、p38 MAPK蛋白表达情况

Fig.10 Protein expression of p-ERK1/2, ERK1/2, p-p38 MAPK and p38 MAPK in the periodontal tissues of rats in each group

ERK/MAPK信号通路,能够抑制破骨细胞形成和骨吸收,防止脂多糖诱导的炎性骨丢失。林维龙等^[22]研究表明,抑制ERK/MAPK信号通路,可减轻OTM大鼠炎症反应,促进成骨细胞分化,加快OTM。以上研究结果均表明ERK/MAPK信号通路在炎症反应以及骨形成和骨吸收方面发挥关键作用。本研究结果显示,OTM大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平升高,与前人研究结果一致,经过Ori治疗后,大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK水平降低,推测Ori可能通过抑制

ERK/MAPK信号通路,减轻大鼠牙周炎症反应,并有效抑制破骨细胞的分化过程。本研究为对这一推测进行验证,设计回补实验,OTM大鼠在经过高剂量Ori治疗的同时引入ERK/MAPK信号通路激活剂Anisomycin,结果显示Ori对OTM大鼠炎症缓解作用、破骨细胞分化抑制作用、OTM加速作用均被逆转,验证Ori可通过抑制ERK/MAPK信号通路,减轻炎症反应,抑制破骨细胞分化,加速OTM这一猜想。

综上所述, Ori能够抑制OTM大鼠牙周炎症和破骨细胞分化,促进OTM,可能与抑制ERK/MAPK



* $P < 0.05$, 与Con组相比; # $P < 0.05$, 与OTM组相比; @ $P < 0.05$, 与Ori-L组相比; & $P < 0.05$, 与Ori-H组相比。

* $P < 0.05$ compared with Con group; # $P < 0.05$ compared with OTM group; @ $P < 0.05$ compared with Ori-L group; & $P < 0.05$ compared with Ori-H group.

图11 各组大鼠牙周组织p-ERK1/2/ERK1/2、p-p38 MAPK/p38 MAPK的值

Fig.11 The ratios of p-ERK1/2/ERK1/2 and p-p38 MAPK/p38 MAPK in the periodontal tissues of rats in each group

信号通路相关, 为临床正畸治疗提供重要理论依据。然而, Ori在长期正畸治疗过程中的有效性与安全性研究仍不足, 后续将进一步深入研究。

参考文献 (References)

- [1] LONE I M, ZOHUD O, NASHEF A, et al. Dissecting the complexity of skeletal-malocclusion-associated phenotypes: mouse for the rescue [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2570-81.
- [2] EL-ANGBAWI A, MCINTYRE G, FLEMING P S, et al. Non-surgical adjunctive interventions for accelerating tooth movement in patients undergoing orthodontic treatment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 6(6): CD010887-994.
- [3] MAULANI A, FARMASYANTI C A, SUTANTYO D. The number of osteoblasts and osteoclasts in hypofunctional teeth during orthodontic tooth movement in rats [J]. *F1000Res*, 2022, 10(6): 541-65.
- [4] HE W, ZHU H, LIU C. Profiles of inflammation factors and inflammatory pathways around the peri-miniscrew implant [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(9): 899-906.
- [5] LI X, ZHANG C T, MA W, et al. Oridonin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(7): 645824-39.
- [6] JIN X, XU J, YANG F, et al. Oridonin attenuates thioacetamide-induced osteoclastogenesis through MAPK/NF- κ B pathway and thioacetamide-inhibited osteoblastogenesis through BMP-2/RUNX2 pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 112(6): 704-15.
- [7] YE J J, WEI S L, WEI Y Y, et al. RKIP suppresses the influenza A virus-induced airway inflammatory response via the ERK/MAPK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(1): 1-14.
- [8] HUANG W, ZHAN Y, ZHENG Y, et al. Up-regulated ferritin in periodontitis promotes inflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells through transferrin receptor via ERK/P38 MAPK pathways [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1): 135-48.
- [9] 李星, 蔡烨华, 孟华, 等. 芦丁调节Wnt/ β -catenin信号通路对正畸大鼠牙周组织重建的影响[J]. *临床口腔医学杂志*(LI X, CAI Y H, MENG H, et al. Effect of rutin on periodontal tissue reconstruction in orthodontic rats by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Clinical Stomatology*), 2025, 41(1): 14-9.
- [10] 姚国华, 刘娟, 孟晓曼, 等. 冬凌草甲素调节HMGB1/TLR4信号通路对急性牙髓炎大鼠的改善作用[J]. *中国中医急症*(YAO G H, LIU J, MENG X M, et al. Effects of oridonin on acute pulpitis in rats by regulating HMGB1/TLR4 signaling pathway [J]. *China TCM Emergency*), 2024, 33(7): 1160-4.
- [11] 贺俊成, 江峥, 陈林. 齐墩果酸对牙髓炎大鼠TLR9/MyD88/NF- κ B p65信号通路的影响[J]. *免疫学杂志*(HE J C, JIANG Z, CHEN L. Effects of oleanolic acid on TLR9/MyD88/NF- κ B p65 signaling pathway in rats with pulpitis [J]. *Journal of Immunology*), 2022, 38(10): 869-75.
- [12] 蔡烨华, 李星, 赵艳霞, 等. 雷公藤甲素调控p38 MAPK/ERK/JNK信号通路对正畸牙移动模型大鼠牙周炎症及破骨细胞的影响[J]. *口腔医学研究*(CAI Y H, LI X, ZHAO Y X, et al. Effect of triptolide on periodontal inflammation and osteoclasts in rats with orthodontic tooth movement by regulating p38 MAPK/ERK/JNK signaling pathway [J]. *Stomatology Research*), 2024, 40(11): 978-84.
- [13] GAO Y, MIN Q, LI X, et al. Immune system acts on orthodontic tooth movement: cellular and molecular mechanisms [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022(10): 9668610-26.
- [14] ZHONG W, ZHOU C, YIN Y, et al. Expert consensus on orthodontic treatment of patients with periodontal disease [J]. *Int J Oral Sci*, 2025, 17(1): 27-38.
- [15] ZHOU L, HUANG Y, ZHAO J, et al. Oridonin promotes osteogenesis through Wnt/ β -catenin pathway and inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2020, 262(12): 118563-94.
- [16] ZOU B H, TAN Y H, DENG W D, et al. Oridonin ameliorates inflammation-induced bone loss in mice via suppressing DC-

- STAMP expression [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 744-54.
- [17] 金晓丽, 许嘉, 陈煊威, 等. 冬凌草甲素逆转硫代乙酰胺对破骨和成骨细胞分化的机制研究[J]. *南方医科大学学报*(JIN X L, XU J, CHEN X W, et al. Study on the mechanism of oridonin reversing the differentiation of osteoclasts and osteoblasts induced by thioacetamide [J]. *Journal of Southern Medical University*), 2023, 43(11): 1892-900.
- [18] 徐珮琼, 郑治国, 伍军. 正畸牙移动中脂联素调控PI3K/AKT信号通路对牙周组织改建的影响[J]. *中国临床解剖学杂志*(XU P Q, ZHENG Z G, WU J. Effect of adiponectin on periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement by regulating PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*), 2023, 41(5): 583-7.
- [19] 万妮, 莫礼文, 詹乐, 等. 葛根素对实验性大鼠牙周炎症反应和骨吸收的影响[J]. *海南医学院学报*(WAN N, MO L W, ZHAN L, et al. Effect of puerarin on inflammatory response and bone resorption of experimental periodontitis in rats [J]. *Journal of Hainan Medical College*), 2023, 29(8): 575-80.
- [20] KIM J M, YANG Y S, HONG J, et al. Biphasic regulation of osteoblast development via the ERK MAPK-mTOR pathway [J]. *eLife*, 2022, 11(8): e78069-136.
- [21] LI Y X, CHEN F C, LIU T, et al. Pantoprazole (PPZ) inhibits RANKL-induced osteoclast formation and function *in vitro* and prevents lipopolysaccharide- (LPS-) induced inflammatory calvarial bone loss *in vivo* [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020(11): 8829212-24.
- [22] 林维龙, 吴晓沛, 何薇薇, 等. 重组人转化生长因子- β 1对大鼠正畸牙移动模型成骨细胞分化及ERK/MAPK信号通路的影响[J]. *口腔医学研究*(LIN W L, WU X P, HE W W, et al. Effects of recombinant human transforming growth factor- β 1 on osteogenic differentiation and ERK/MAPK signaling pathway in rat orthodontic tooth movement model [J]. *Stomatology Research*), 2023, 39(2): 118-23.