

高咬合状态下牙龈组织中 VEGF 及 β -catenin 表达的变化及其机制

李妍^{1,2} 刘晔¹ 李婷婷¹ 宗斌^{1,2} 高鹏玉^{1,2} 徐全臣¹

(1 青岛大学附属医院口腔科, 山东 青岛 266003; 2 青岛大学口腔医学院)

[摘要] **目的** 通过检测高咬合状态下小鼠牙龈组织中血管内皮细胞生长因子(VEGF)及 β -catenin 表达的变化,探讨 VEGF 及 Wnt/ β -catenin 信号通路在牙龈组织改建中的作用。**方法** 选取 4 周龄昆明种雄性小鼠 30 只,随机分为对照组和实验组,每组 15 只小鼠。通过拔除小鼠右侧上颌全部磨牙的方法建立实验组小鼠高咬合模型。分别于术后第 3、7、14、28、56 天,每组每次随机选取 3 只小鼠麻醉后处死,分离左侧下颌第一磨牙及牙龈组织,使用苏木精-伊红(HE)染色观察牙龈组织结构的变化,使用免疫组化染色方法检测牙龈组织中 VEGF 以及 β -catenin 表达的变化。**结果** HE 染色显示,实验组拔牙后第 14 天牙龈组织明显增厚,血管数量增多。免疫组化检测结果显示,对照组不同时间点牙龈组织中 VEGF、 β -catenin 表达比较,差异无显著性($P>0.05$)。实验组不同时间点牙龈组织中 VEGF、 β -catenin 表达比较,差异有显著性($F=250.4, 343.9, P<0.01$)。除拔牙后第 56 天外,两组其余时点牙龈组织 VEGF、 β -catenin 表达比较差异均有显著性($F=5.7\sim 38.4, P<0.05$)。**结论** 高咬合状态下,牙龈组织中 VEGF 及 β -catenin 表达的变化影响牙龈组织的改建。

[关键词] 咬合力;牙龈;血管内皮生长因子类;Wnt 信号通路; β 连环素;模型,动物;小鼠

[中图分类号] R781.4;R322.41 **[文献标志码]** A

CHANGES IN VEGF AND BETA-CATENIN EXPRESSION IN GINGIVAL TISSUES UNDER HYPEROCCLUSION AND ITS MECHANISM LI Yan, LIU Ye, LI Tingting, ZONG Bin, GAO Pengyu, XU Quanchen (Department of Stomatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gingival tissues remodeling by measuring the changes in VEGF and β -catenin expression in mouse gingival tissues under hyperocclusion. **Methods** Thirty male Kunming mice aged four weeks were randomly divided into control group ($n=15$) and experimental group ($n=15$). All the right maxillary molars of mice in the experimental group were extracted to establish a hyperocclusion model. On the 3rd, 7th, 14th, 28th, and 56th days after operation, three mice in each group were randomly selected and sacrificed under anesthesia. Their left mandibular first molars with the gingival tissues were isolated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe the histological changes of the gingiva, and immunohistochemical staining was used to measure the changes in VEGF and β -catenin expression in the gingival tissues. **Results** The HE staining showed that in the experimental group, the thickness of gingival tissues and the number of blood vessels increased on day 14 after tooth extraction. The results of immunohistochemical examination showed that in the control group, there were no significant differences in the expression of VEGF and β -catenin in the gingival tissues between different time points ($P>0.05$); while in the experimental group, there were significant differences in that between different time points ($F=250.4, 343.9, P<0.01$). At all time points except the 56th day after tooth extraction, there were significant differences in the expression of VEGF and β -catenin in the gingival tissues between the two groups ($F=5.7\sim 38.4, P<0.05$). **Conclusion** Under hyperocclusion, changes in the expression of VEGF and β -catenin in gingival tissues affect the remodeling of gingival tissues.

[KEY WORDS] Bite force; Gingiva; Vascular endothelial growth factors; Wnt signaling pathway; beta catenin; Models, animal; Mice

咬合力是维持牙周内环境稳态的主要因素,对牙周膜(PDL)的发育、成熟、形态和功能的维持以及牙槽骨的改建等起重要作用^[1-2]。然而,临床上也常常观察到导致咬合力异常增高的情况,如牙齿早接触、磨牙症等。咬合力异常对 PDL 和牙槽骨的影响

已有大量报道^[3-6],但是对牙龈组织改建的影响却鲜有研究。血管内皮细胞生长因子(VEGF)是一种重要的促血管生成因子,其表达与咬合力的刺激密切相关^[7-8]。研究证实 VEGF 在机械力刺激的牙周组织改建中起重要作用^[9]。Wnt/ β -catenin 信号通路是一条高度保守的信号通路,对于维持牙周组织内环境稳态有重要意义^[10-12]。我们在前期研究中发现,咬合力的改变可以引发 PDL 以及牙槽骨的一系列适应性改建,而 Wnt/ β -catenin 信号通路在这一

[收稿日期] 2022-11-21; **[修订日期]** 2023-01-12
[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH183);
山东省重点研发计划项目(2018GSF118150)
[通讯作者] 徐全臣,Email: qyfyxqc@126.com

过程中发挥着重要的调节作用^[13-14]。本研究通过建立小鼠高咬合模型,观察高咬合状态下小鼠牙龈组织中 VEGF 和 β -catenin 表达的变化情况,并进一步探讨 Wnt/ β -catenin 信号通路在小鼠牙龈组织改建中的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及设备

DAB 显色试剂盒、SABC 试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),兔抗人 EBNA-1 单克隆抗体以及兔抗人 EBNA-2 单克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),光学倒置显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.2 实验分组以及动物模型的建立

4 周龄雄性昆明种小鼠(购买自青岛大学动物实验室)30 只,体质量(25 ± 5)g,无龋坏,无牙周组织疾病,牙列完整。所有动物均常规饲养于青岛大学动物实验室内,保持室温 $25\text{ }^\circ\text{C}$,室内湿度 56%,12-12 h 明暗交替环境,标准饮食,自由饮水。将小鼠随机分为对照组和实验组,每组 15 只小鼠。小鼠适应性喂养 1 周后,麻醉状态下拔除实验组小鼠右侧上颌 3 颗磨牙。对照组仅进行麻醉处理。

1.3 标本制备

分别于拔牙后第 3、7、14、28、56 天,每组每次随机选取 3 只小鼠麻醉下处死小鼠。以 40 g/L 多聚甲醛行心脏灌注固定。取出左侧下颌骨磨牙区骨段(含牙龈组织),浸泡于 40 g/L 多聚甲醛缓冲液中,于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 环境中加强固定 24 h;然后将标本移至 EDTA 中脱钙 3~4 周,梯度乙醇脱水,石蜡包埋,沿左侧下颌第一磨牙近远中方向连续 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚切片,切片行苏木精-伊红(HE)染色及免疫组织化学染色。

1.4 HE 染色

牙龈组织切片行常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,切片置于苏木精中染色 5 min,氨水中返蓝 30 s,然后置于伊红溶液中染色 2 min;随后切片行梯度乙醇脱水,二甲苯透明,用中性树胶封片,将切片置于显微镜下观察。

1.5 免疫组织化学染色检测牙龈组织中 VEGF 及 β -catenin 的表达

牙龈组织切片行常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,室温下将稀释的一抗滴加到切片上,孵育 12 h。用含卵白蛋白的 PBS 稀释二抗,滴加到切片上,在室温下孵育 30 min。将切片置于 DAB 溶液中孵育 1~5 min,然后苏木精复染,中性树胶封片。于显微

镜下观察下颌第一磨牙舌侧牙龈结缔组织,以细胞质中出现棕黄色或棕褐色颗粒定义为阳性细胞。光镜下,每张切片随机选取 3 个高倍视野(1 000 倍),计数视野内阳性细胞总数,并计算阳性细胞表达率。阳性细胞表达率=阳性细胞总数/细胞总数。

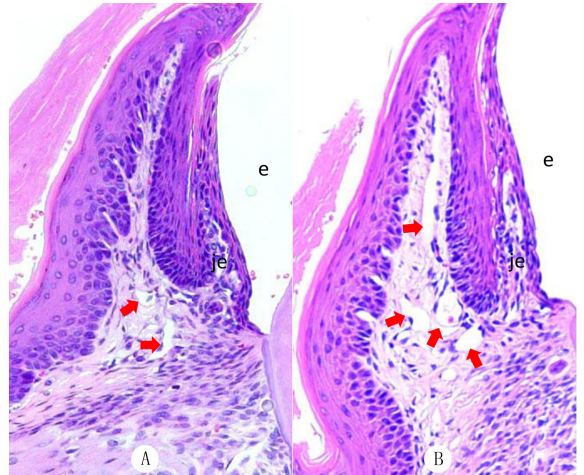
1.6 统计学分析

使用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件包处理数据,阳性细胞率以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用重复测量设计的方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高咬合状态对牙龈组织形态学的影响

HE 染色结果显示,拔牙后第 14 天实验组小鼠牙龈组织较对照组明显增厚,血管数量增多(图 1)。



A、B 分别为对照组、实验组拔牙后第 14 天;je:结合上皮,e:牙釉质;红色箭头指示血管;HE 染色,200 倍

图 1 牙龈组织 HE 染色结果

2.2 高咬合状态对牙龈组织中 VEGF 表达的影响

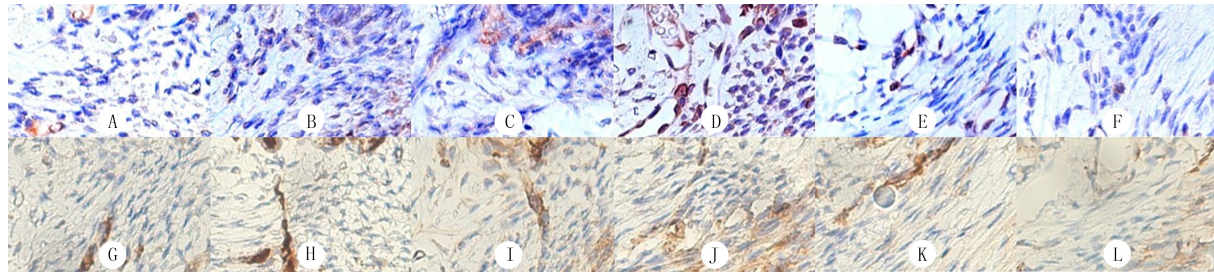
时间、组别、时间与组别交互作用对两组牙龈组织 VEGF 表达有明显的影响($F_{\text{时间}} = 184.8, F_{\text{组别}} = 844.7, F_{\text{交互}} = 188.2, P < 0.01$)。对照组不同时间点牙龈组织 VEGF 阳性表达率相比较差异无显著性($P > 0.05$)。实验组不同时间点牙龈组织 VEGF 阳性表达率相比较差异有显著性($F = 250.4, P < 0.01$)。除拔牙后第 56 天外,两组其余时点牙龈组织 VEGF 阳性表达率比较差异均具有显著性($F = 5.7 \sim 20.8, P < 0.05$)。见图 2A~F、表 1。

2.3 高咬合状态对牙龈组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

时间、组别、时间与组别交互作用对两组牙龈组织 β -catenin 的阳性表达率具有明显的影响($F_{\text{时间}} = 204.4, F_{\text{组别}} = 379.7, F_{\text{交互}} = 206.0, P < 0.01$)。对照

组不同时间点牙龈组织 β -catenin 阳性表达率比较差异无显著意义 ($P > 0.05$)。实验组不同时间点牙龈组织 β -catenin 阳性表达率比较差异具有显著意

义 ($F = 343.9, P < 0.01$)。除拔牙后第 56 天, 两组其余时间点牙龈组织 β -catenin 阳性表达率均差异显著 ($F = 5.9 \sim 38.4, P < 0.05$)。见图 2G~L、表 2。



A~F: VEGF 免疫组化染色; G~L: β -catenin 免疫组化染色。A、G, 对照组, B、H, 实验组拔牙后第 3 天, C、I, 实验组拔牙后第 7 天, D、J, 实验组拔牙后第 14 天, E、K, 实验组拔牙后第 28 天, F、L, 实验组拔牙后第 56 天。免疫组织化学染色, 400 倍

图 2 牙龈组织 VEGF 及 β -catenin 免疫组化检测结果

表 1 不同时间点两组小鼠牙龈组织中 VEGF 阳性表达率比较 ($\chi/\%, \bar{x} \pm s$)

分组	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天	第 56 天
对照组	5.33 ± 0.93	5.26 ± 0.56	5.14 ± 0.76	5.68 ± 0.45	5.10 ± 0.77
实验组	9.69 ± 0.54	24.56 ± 1.39	39.85 ± 2.23	11.91 ± 0.76	4.61 ± 0.51

表 2 不同时间点两组小鼠牙龈组织中 β -catenin 阳性表达率比较 ($\chi/\%, \bar{x} \pm s$)

分组	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天	第 56 天
对照组	5.84 ± 1.09	5.88 ± 0.49	5.52 ± 0.70	5.42 ± 0.66	5.61 ± 0.80
实验组	11.07 ± 0.64	18.26 ± 0.58	27.93 ± 0.43	11.88 ± 0.50	5.52 ± 0.97

3 讨 论

3.1 高咬合状态对牙龈组织中 VEGF 表达的影响

在牙周组织中, VEGF 主要表达于血管内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞以及成纤维细胞的细胞质中, 参与牙周组织的改建与修复。VEGF 是主要的血管生成因子, 能够以自分泌因子的形式, 作用于血管内皮细胞, 促进新生血管的形成; 同时, VEGF 也能够以旁分泌因子的形式, 作用于成骨细胞、破骨细胞以及成纤维细胞, 增强细胞活性, 促进细胞的增殖和分化, 从而生成新生骨组织及胶原纤维^[15-19]。研究发现, 在正畸牙移动过程中, 受压的 PDL 细胞能够产生 VEGF, 促进血管生成, 同时, 在骨吸收陷窝的破骨细胞中也可观察到 VEGF 的表达, VEGF 通过调节局部血液循环和骨代谢来促进 PDL 内在平衡, 在牙周改建中发挥关键作用^[20]。通过构建咬合功能恢复的动物模型, MOTOKAWA 等^[21]发现咬合刺激可调节 PDL 细胞中 VEGF 的表达, 从而诱导破骨细胞增殖, 导致牙槽骨吸收。本研究在牙龈组织中也发现了类似的改变, 高咬合状态下, 牙龈组织中的 VEGF 表达增加, 从而促进了血管生成, 建立了有效的血液循环, 为牙龈改建提供充足的营养

物质。VEGF 的增加意味着血管及组织的新生, 这与本研究观察到牙龈组织的增厚相一致。本研究实验组 VEGF 的表达在拔牙后第 14 天时达峰值, 然后逐渐下降, 第 56 天时与对照组比较无明显差异, 提示在高咬合状态作用下, 牙龈组织通过一系列的改建作用, 最终适应了高咬合状态, 达到了新的生理平衡。

3.2 高咬合状态对牙龈组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

Wnt/ β -catenin 信号通路可以通过介导机械信号转导调节细胞的增殖和分化, 对维持 PDL 和牙槽骨稳态具有重要意义^[22-26]。研究发现, 经典的 Wnt 通路能够介导 PDL 细胞中的压力信号转导, 通过其下游靶点调控成骨分化, 并在体外通过平衡成骨细胞核因子 κ B 受体活化受体和骨保护素的表达参与破骨形成^[27]。牙龈成纤维细胞是牙龈组织中的主要应力细胞, 静压力通过影响牙龈成纤维细胞中的糖原合成酶激酶-3 β / β -catenin 信号轴与 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 将机械信号转变为生物信号, 引发一系列生理活动, 从而参与牙龈组织的改建过程^[28]。在本研究中, 高咬合状态下, 牙龈组织中 β -catenin 表达增加, 并持续升高至拔牙后第 14 天, 然后下降。

这一结果与本课题组之前在 PDL 中观察到的结果相一致^[13]。提示高咬合状态可能是通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路来影响牙龈组织的改建。

3.3 Wnt/ β -catenin 信号通路对牙周组织改建影响

本课题组前期的研究观察到,在高咬合状态下, PDL 和牙槽骨初期表现为组织的破坏和细胞的凋亡,然而随着时间推移,组织的修复和细胞的增殖显示优势,最终呈现为 PDL 纤维增粗、排列致密和牙槽骨密度的增加,这些结果提示牙周组织通过改建来适应高咬合状态。课题组进一步利用转基因小鼠体内细胞系追踪技术,证明了 Wnt/ β -catenin 信号通路对 PDL 和牙槽骨中的一系列组织和细胞学的改变起调控作用^[13]。本实验中,高咬合状态的刺激引发牙龈组织中 β -catenin 和 VEGF 的表达增强,两者都呈现出先升高后降低的变化趋势,提示在牙龈组织中,增强的咬合力可能同样通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 VEGF 的表达,从而影响牙龈组织的改建,以适应新的咬合状态,维护牙周组织的健康。这一研究结果与其他学者所报道的 Wnt/ β -catenin 信号通路在 VEGF 表达和血管生成过程中发挥重要作用的结论相一致^[29-30]。

综上所述,高咬合状态可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节牙龈组织中 VEGF 的表达,影响牙龈组织的改建,具体机制尚待进一步研究。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL-26090)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:李妍、刘晔、徐全臣参与了研究设计;李妍、刘晔、李婷婷、宗斌、高鹏玉、徐全臣参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] TSUTSUMI T, KAJIYA H, TSUZUKI T, et al. Micro-computed tomography for evaluating alveolar bone resorption induced by hyperocclusion[J]. J Prosthodont Res, 2018, 62(3): 298-302.

[2] PASSANEZI E, SANT'ANA A C P. Role of occlusion in periodontal disease[J]. Periodontol, 2000, 2019, 79(1): 129-150.

[3] ANGGRAINI W, MASULILI S L C, LESSANG R. The relevance of root's convergence with trauma from occlusion[J]. Contemp Clin Dent, 2018, 9(2): 174-176.

[4] KIM S Y, CHOI Y H, KIM Y K. Postoperative malocclusion after maxillofacial fracture management: A retrospective case study[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2018, 40(1): 27.

[5] KANG X N, LI Y M, WANG Y X, et al. Relationships of

stresses on alveolar bone and abutment of dental implant from various bite forces by three-dimensional finite element analysis [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7539628.

[6] TSUZUKI T, KAJIYA H, T-GOTO K, et al. Hyperocclusion stimulates the expression of collagen type III in periodontal ligament[J]. Arch Oral Biol, 2016, 66: 86-91.

[7] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.

[8] MOON J S, LEE S Y, KIM J H, et al. Synergistic alveolar bone resorption by diabetic advanced glycation end products and mechanical forces[J]. J Periodontol, 2019, 90(12): 1457-1469.

[9] SALOMÃO M F, REIS S R, VALE V L, et al. Immunolocalization of FGF-2 and VEGF in rat periodontal ligament during experimental tooth movement [J]. Dental Press J Orthod, 2014, 19(3): 67-74.

[10] BIAN Y, XIANG J. Salvianolic acid B promotes the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Arch Oral Biol, 2020, 113: 104693.

[11] XIAO Z L, HAN Y N, ZHANG Y, et al. Hypoxia-regulated human periodontal ligament cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(16): e6562.

[12] BAO J Q, YANG Y T, XIA M J, et al. Wnt signaling: An attractive target for periodontitis treatment [J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 133: 110935.

[13] XU Q, YUAN X, ZHANG X, et al. Mechanoadaptive responses in the periodontium are coordinated by Wnt [J]. J Dent Res, 2019, 98(6): 689-697.

[14] ZHANG X, YUAN X, XU Q, et al. Molecular basis for periodontal ligament adaptation to *in vivo* loading [J]. J Dent Res, 2019, 98(3): 331-338.

[15] PIZZICANNELLA J, GUGLIANDOLO A, ORSINI T, et al. Engineered extracellular vesicles from human periodontal-ligament stem cells increase VEGF/VEGFR2 expression during bone regeneration [J]. Front Physiol, 2019, 10: 512.

[16] MILITI A, CUTRONEO G, FAVALORO A, et al. An immunofluorescence study on VEGF and extracellular matrix proteins in human periodontal ligament during tooth movement [J]. Heliyon, 2019, 5(10): e02572.

[17] PIZZICANNELLA J, CAVALCANTI M, TRUBIANI O, et al. MicroRNA 210 mediates VEGF upregulation in human periodontal ligament stem cells cultured on 3DHydroxyapatite ceramic scaffold [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): E3916.

[18] ZHANG Z, SHUAI Y, ZHOU F, et al. PDLSCs regulate angiogenesis of periodontal ligaments via VEGF transferred by exosomes in periodontitis [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(5): 558-567.

[19] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. Revue Roumaine De Morphol et Embryol, 2018, 59(2): 455-467.

- al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na^+/H^+ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(9):2028-2039.
- [13] SKOV J, CHRISTIANSEN J S, POULSEN P L. Hypertension and diabetic nephropathy[J]. *Endocr Dev*, 2016, 31:97-107.
- [14] CHENG L, FU Q Y, ZHOU L H, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3525.
- [15] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. *Immunity*, 2022, 55(1):31-55.
- [16] SAWAMURA T, KARASHIMA S, NAGASE S, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: A retrospective observational study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1):177.
- [17] CHAWLA T, SHARMA D, SINGH A. Role of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy[J]. *World J Diabetes*, 2010, 1(5):141-145.
- [18] CHERNEY D Z, PERKINS B A, SOLEYMANLOU N, et al. Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):1057-1058.
- [19] GRIFFIN T P, ISLAM M N, BLAKE L, et al. Effect of sodium glucose Co-transporter-2 inhibition on the aldosterone/renin ratio in type 2 diabetes mellitus[J]. *Horm Metab*, 2019, 51(2):91-99.
- [20] NOMIYAMA T, SHIMONO D, HORIKAWA T, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin on glycemic control and cardiovascular parameters in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; Fukuoka Study of Ipragliflozin (FUSION)[J]. *Endocr J*, 2018, 65(8):859-867.
- [21] ANSARY T M, NAKANO D, NISHIYAMA A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):629.
- [22] PUGLISI S, ROSSINI A, POLI R, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:738848.
- [23] SHA S, POLIDORI D, HEISE T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11):1087-1095.
- [24] KURIYAMA S. A potential mechanism of cardio-renal protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Amelioration of renal congestion[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4):449-456.
- [25] KARG M V, BOSCH A, KANNENKERIL D, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):5.
- (本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)
-
- (上接第 67 页)
- [20] MIYAGAWA A, CHIBA M, HAYASHI H, et al. Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(8):752-756.
- [21] MOTOKAWA M, KAKU M, MATSUDA Y, et al. Effects of occlusal hypofunction and its recovery on PDL structure and expression of VEGF and BFGF in rats[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(4):929-935.
- [22] LIU Y, LI Z, ARIOKA M, et al. WNT3A accelerates delayed alveolar bone repair in ovariectomized mice[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(9):1873-1885.
- [23] LI J, YIN X, HUANG L, et al. Relationships among bone quality, implant osseointegration, and Wnt signaling[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(7):822-831.
- [24] CHEN N, WANG J Q. Wnt/ β -catenin signaling and obesity[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:792.
- [25] JIANG B, XU J, ZHOU Y F, et al. Estrogen enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(2):583-587.
- [26] MATSUMOTO S, KISHIKAWA T, KUDO S, et al. CT evaluation of mass lesions in the parotid region[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1988, 48(6):661-669.
- [27] ZHANG L, LIU W, ZHAO J, et al. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(10):2211-2219.
- [28] 颜凤清. 静压力对 PLGA 支架上人牙龈成纤维细胞 GSK-3 β / β -catenin 信号轴与 α -SMA 表达的影响[D]. 南宁:广西医科大学, 2018.
- [29] WANG Y, SANG A M, ZHU M H, et al. Tissue factor induces VEGF expression via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in ARPE-19 cells[J]. *Mol Vis*, 2016, 22:886-897.
- [30] VALLÉE A, GUILLEVIN R, VALLÉE J N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(1):71-91.
- (本文编辑 耿波 厉建强)