网络出版时间:2024 - 02 - 05 21:18:57 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240204.1611.002

大麻素 2 型受体在加速正畸牙移动中的作用

范登莹[1],翟浩嫣[1],刘慧娟[2],赵 圆[1],李东娜[1],乔 星[1],康文静[1],朱德超[1],刘春艳[1]

摘要 目的 探讨大麻素 2 型受体(CB2)在正畸过程中对小鼠正畸牙移动(OTM)速率和压力侧牙周组织改建的作用。**方法** 筛选 $CB2^{-/-}$ 和同窝 WT 型各 30 只雄性小鼠,6 周龄时建立牙齿移动模型,建模时间分别为 0、3、7、14、21 d($n=6$)后取材,经体视显微镜测量牙移动距离;HE 染色观察根压力区牙周组织变化;TRAP 染色统计根压力区破骨细胞数量;免疫组织化学染色观察根压力区基质金属蛋白酶-9(MMP-9)阳性单核细胞和多核细胞的数量变化。**结果** 正畸牙移动距离测量结果显示,在 21 d 内,随着时间延长,牙齿移动距离逐渐增加,且 3、7、14、21 d 时 $CB2^{-/-}$ 组牙齿移动距离均较 WT 小鼠增加;HE 染色显示 OTM 第 14 天时 $CB2^{-/-}$ 小鼠压力区牙周膜间隙宽度大于 WT 小鼠($P<0.0001$);TRAP 染色显示 14 d 时,在第一磨牙远中根压力区硬骨板处,$CB2^{-/-}$ 小鼠的破骨细胞数量大于 WT 小鼠($P<0.001$);MMP-9 免疫组织化学染色显示 OTM 14 d 时,在压力区牙周膜区域,$CB2^{-/-}$ 小鼠的 MMP-9(+)单核细胞和 MMP-9(+)多核细胞数量均大于 WT 小鼠($P<0.05$)。**结论** CB2 可加速正畸力作用下牙齿移动速率。CB2 缺失加速正畸牙移动是通过加速牙移动过程中压力侧骨吸收实现的。

关键词 大麻素 2 型受体;正畸牙移动;压力区;骨改建;破骨细胞

中图分类号 R 783.5

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2024)02 - 0212 - 07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2024.02.005

亚洲人错合畸形发病率高达 48%[1],目前临床上正畸疗程长达 2 年。随着生活节奏加快,越来越多的患者要求缩短正畸治疗疗程。因此,加速正畸牙齿移动(orthodontic tooth movement, OTM)逐渐成为学者们关注的热点。临床上主要通过手术加速 OTM,但适应证严格,存在不确定性、风险高等缺点。因此有必要研究调控破骨进程的有效靶点,加速正畸速率,缩短矫治疗程。牙齿移动速度取决于破骨细胞数量和牙槽骨吸收活性。目前研究[2]表明大麻素 2 型受体(cannabinoid receptor 2, CB2)可能通过负调控破骨细胞在牙槽骨吸收过程中发挥作用。CB2 主要分布于外周与免疫细胞,与骨代谢有关。研究[3]证明当 CB2 缺乏时,破骨细胞数量增加和功能增强, CB2 基因敲除的中年小鼠牙槽骨密度显著下降[4]。然而 CB2 在 OTM 过程中的影响尚不清楚,因此,该研究拟通过建立 $CB2^{-/-}$ 小鼠 OTM 模型,观察 CB2 在正畸过程中对 OTM 速率和压力区牙槽骨吸收的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 *实验动物* SPF 级 $CB2^{-/-}$ 小鼠购自北京集萃药康生物科技有限公司。基于 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建 C57BL/6J 品系 CB2 基因敲除小鼠,与 C57BL/6 品系 WT 小鼠交配,获得子代杂合子,然后使用子代杂合子互配获取足量纯合子和同窝野生小鼠用作实验鼠。所有小鼠都饲养在无病原体条件下。SPF 房温度设定为(23 ± 3)℃,保持相对湿度(60 ± 5)%,维持标准的 12 h 明暗循环。动物实验方案通过河北医科大学科研伦理审查委员会批准(批准号:20220301)。每鼠笼 $CB2^{+/-}$ 雄鼠与 $CB2^{+/-}$ 雌鼠以1∶2配繁,仔鼠出生 3 周到 4 周期间进行断奶、基因型鉴定和分笼。

1.1.2 *主要试剂及仪器* 基因组 DNA 提取试剂盒(DP304,天根,北京),TAE(ZS205-3,庄盟,北京),琼脂糖(1613102EDU,伯乐,美国),核酸染料(ZS-M18006,中实同创,天津),DL2000 DNA Ladder(M0046,LifeSct LLC,美国),SYBR Green PCR 预混液(ZS-M13002,庄盟,北京),DNA 上样缓冲液(D0071,碧云天,上海),流动性光固化树脂(3M ESPE,美国),酸蚀剂(3M ESPE,美国),4% 多聚甲醛(P0099,碧云天,上海),苏木精 - 伊红染色液(BA4025,贝索,珠海),抗酒石酸盐酸性磷酸酶试剂

2023 - 12 - 11 接收

基金项目:2021 年政府资助临床医学优秀人才项目(编号:361029);2022 年引进留学人员资助项目(编号:C20220353)

作者单位:[1] 河北医科大学口腔医(学)院正畸科,石家庄 050017

[2] 河北医科大学口腔医(学)院重点实验室,河北省口腔医学重点实验室,河北省口腔疾病临床医学研究中心,石家庄 050017

作者简介:范登莹,女,硕士研究生;

刘春艳,女,博士,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:liuchunyan0313@163.com

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

盒(CR2107063,塞维尔生物,武汉),抗基质金属蛋白酶-9 抗体(ARG40613,Arigobio,上海),Tween 20(ZLI-9309,中杉金桥,北京),兔二步法试剂盒(PV-6001,中杉金桥,北京),戊巴比妥钠(Merck,美国),伯乐梯度 PCR 仪(T100 Thermal Cycle,伯乐,美国),三恒多用电泳仪(DYY-6D,北京六一,北京),凝胶成像系统(G:BOX,Syngene,英国),正畸镍钛弹簧(CS-12-9,埃蒙迪,上海),正畸不锈钢结扎丝(2.0,康桥,上海)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠基因分型 提取 3 周~4 周龄仔鼠尾(0.5~1 cm)基因组 DNA,根据北京集萃药康提供的序列(表 1),进行 PCR 扩增。琼脂糖凝胶电泳,化学发光凝胶成像系统分析条带大小。扩增产物只有 294 bp 左右条带为 CB2$^{-/-}$小鼠;只有 392 bp 左右条带为 WT 小鼠;扩增产物有 294 bp 和 392 bp 左右 2 条电泳条带则为 CB2 杂合型小鼠(CB2$^{+/-}$)(图 1)。

表 1 引物信息

PCR No.	引物名称	引物序列 (5′-3′)	扩增片段(bp)
PCR①	F1	TGTGGCACACTCATGCCTGCAATA	WT:4 873
	R1	CGCAAGTGAGAAAGACCCAAGGT	Targeted:292
PCR②	F2	GGACCAAGGATGTTCGCTTACATC	WT:392
	R2	ATGCCTGGTTTGCAGCAGGAAGT	Targeled:0

1.2.2 实验分组 选取体质量 22~23 g 的 CB2$^{-/-}$和同窝 WT 鼠雄性小鼠各 30 只,6 周龄时建模,WT 小鼠作为对照组,CB2$^{-/-}$小鼠作为实验组,接受牙移动装置,建模时间分别为 0、3、7、14 和 21 d;2 种基因型的 0 d 组($n=6$)小鼠均作为阴性对照,不做任何处理。

1.2.3 建模方法 腹腔注射戊巴比妥钠(0.008 ml/g)麻醉小鼠。经正畸镍钛螺旋拉簧(丝径 0.3 mm)的一端通过 0.2 mm 不锈钢结扎丝固定于左侧上颌第一磨牙上,另一端通过流动性修复树脂直接粘结到上颌切牙上,固定的结扎丝两端之间共计 8 圈弹簧,使用测力计准确测量装置力值,施力装置在 30~40 ℃之间,提供恒定且持续的约 20 g 的力值,实验期间不需要重新激活[5],上颌第一磨牙近中移动(图 2)。所有小鼠术后均给予软食,术后每天检查施力装置在模型鼠口内状态。

1.2.4 牙移动距离测量 在实验的第 0、3、7、14 和 21 天,样本选取左侧上颌牙槽骨和牙在内的横断区域,使其根方横断面垂直于上颌合平面,获取体视显微镜图片,使用 Image J 软件,测量图片中左侧上颌第二磨牙测量图片中左侧上颌第二磨牙近中边缘嵴的中点至第一磨牙近中边缘嵴的中点之间的距离,然后减去第一磨牙近远中径,获得牙移动距离。

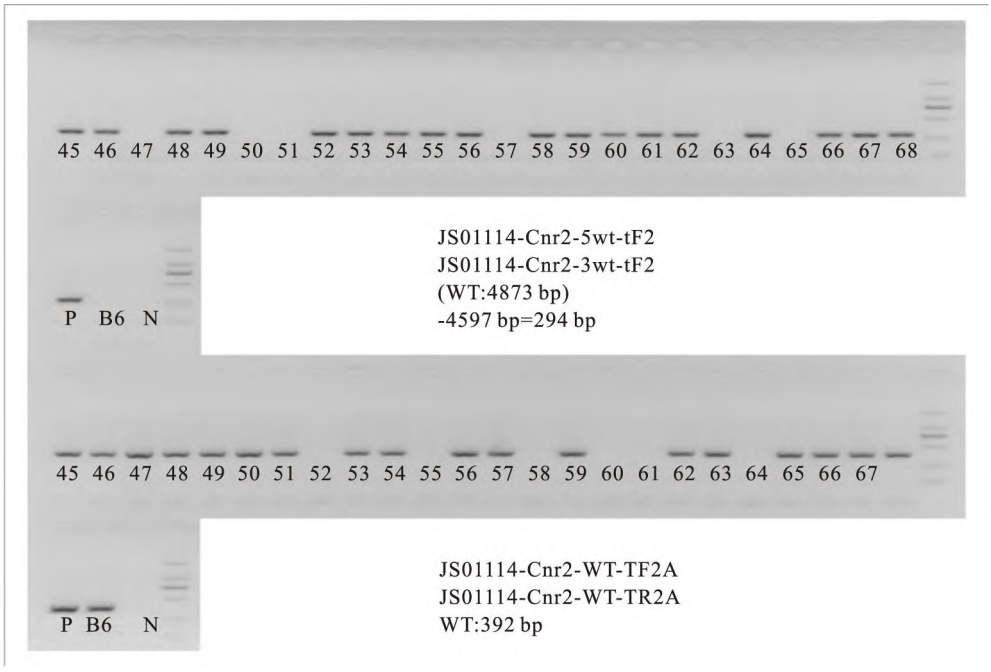

图 1 小鼠 Cnr2 基因 PCR 产物电泳图

52、55、58、60、61、64:CB2$^{-/-}$小鼠;45、46、48、49、53、54、56、59、62、66、67、68:CB2$^{+/-}$;47、50、51、57、63、65:WT 小鼠;P:阳性对照;B6:阴性对照;N:无模板对照

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

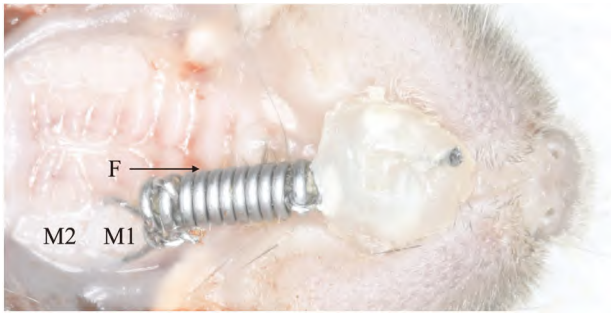

图 2 小鼠牙移动模型口内图

M1:第一磨牙;M2:第二磨牙;F:正畸力

1.2.5 组织学观察 HE 染色观察第一磨牙远中根牙周膜和压力侧牙槽骨的形态结构。Image J 测量第一磨牙远中根压力侧牙周膜宽度,通过自第一磨牙远中根近中最凸点(根中 1/3 区域内)作垂直于远中根的延长线,获得该线延长至第一磨牙远中根压力侧牙槽骨的距离。TRAP 染色统计左侧上颌第一磨牙远中根压力区附着于硬骨板表面凹陷的 TRAP(+)破骨细胞数量。MMP-9 抗原免疫组化染色统计左侧上颌第一磨牙远中根压力区 MMP-9 的阳性表达细胞数量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件包对实验数据进行统计学分析,使用 GraphPad Prism V.8.0 进行作图。实验数据显示为 $\bar{x} \pm s$。组间比较采用 t 检验,使用非配对 t 检验计算两组之间的比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成功构建 CB2$^{-/-}$和 WT 小鼠 OTM 模型 模型鼠术后健康,无基因型差异,每种基因型纳入 30 只 OTM 手术成功模型。

2.2 牙移动距离测定 OTM 距离增加与施力时间呈正比,3 d 组的 OTM 距离最小,21 d 组的 OTM 距离最大。牙移动 3、7、14 和 21 d 组中,CB2$^{-/-}$小鼠牙移动距离均较 WT 小鼠增加(图 3、表 2),差异有统计学意义($P<0.000\ 1$)。

表 2 牙移动距离分析($\mu m, \bar{x} \pm s, n=6$)

时间(d)	WT	CB2$^{-/-}$	P 值
0	22.500 ± 1.049	22.917 ± 1.281	0.772
3	115.589 ± 1.224	226.426 ± 3.066	<0.000 1
7	118.914 ± 1.029	229.504 ± 8.141	<0.000 1
14	186.200 ± 6.087	257.847 ± 2.084	<0.000 1
21	203.169 ± 3.038	353.916 ± 4.939	<0.000 1

2.3 组织学改变 0 天 WT 小鼠牙周膜纤维排列正常,牙槽骨硬骨板清晰完整,骨小梁交织成网状,CB2$^{-/-}$小鼠骨小梁较 WT 小鼠稀疏。OTM 3 d 时近远中牙周膜间隙宽度不一致,在压力侧变窄,张力侧变宽,两种基因型 OTM 小鼠差异无统计学意义。OTM 7 和 14 d 时 CB2$^{-/-}$小鼠压力区牙周膜间隙宽度大于 WT 小鼠(图 4、图 5、表 3)。

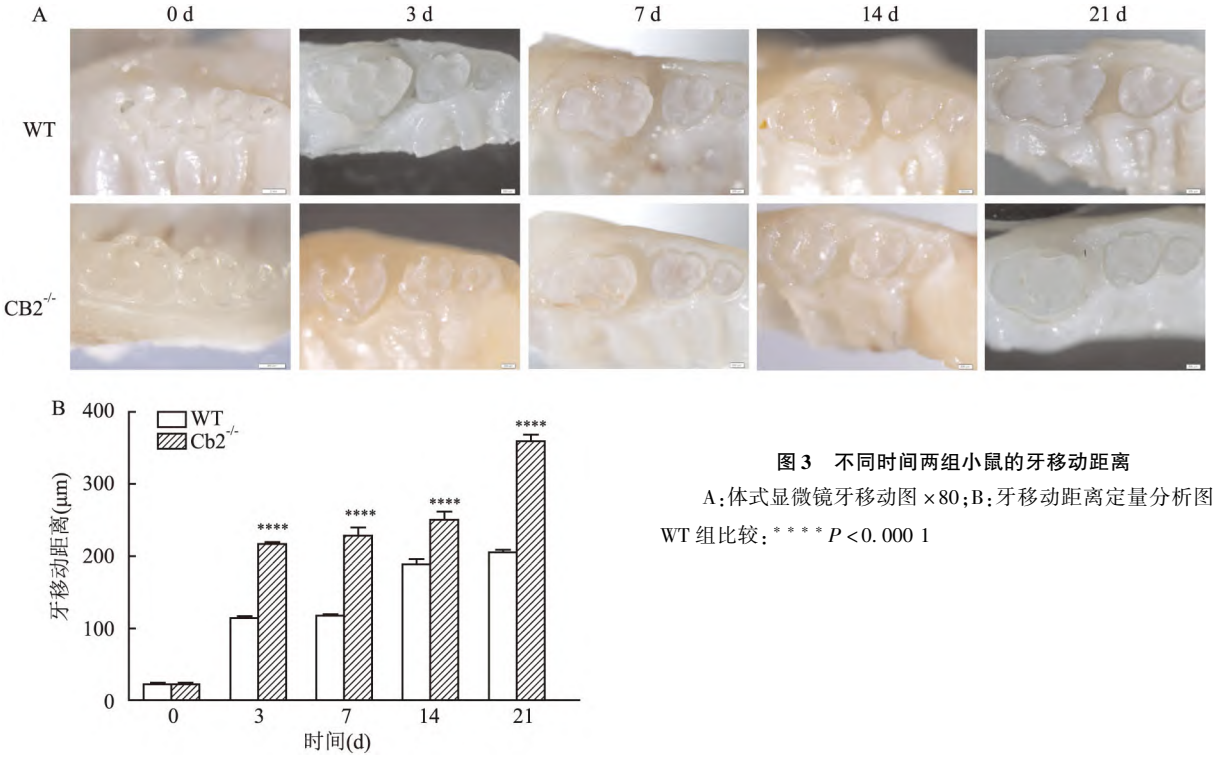

图 3 不同时间两组小鼠的牙移动距离

A:体式显微镜牙移动图 ×80;B:牙移动距离定量分析图;与 WT 组比较:**** $P<0.000\ 1$

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

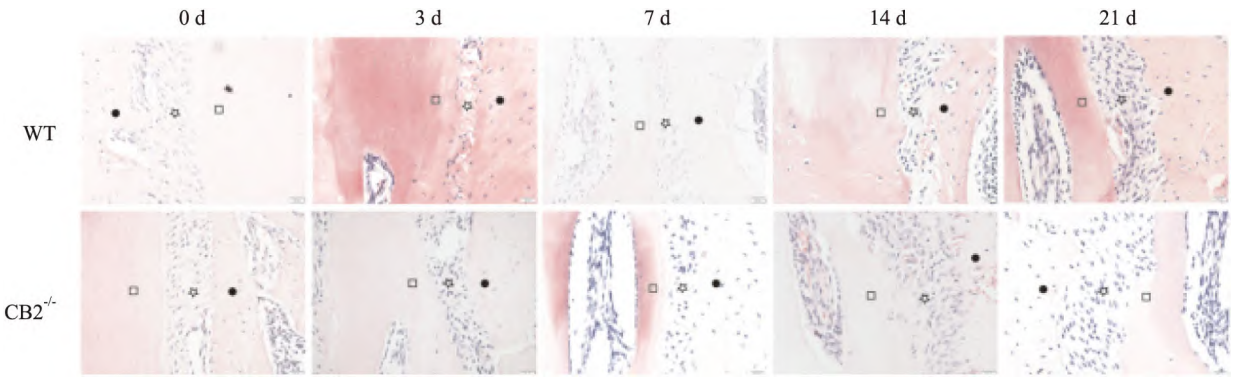

图 4 OTM 牙周组织变化 HE×200

□:牙根;☆:牙周膜;●:压力区牙槽骨

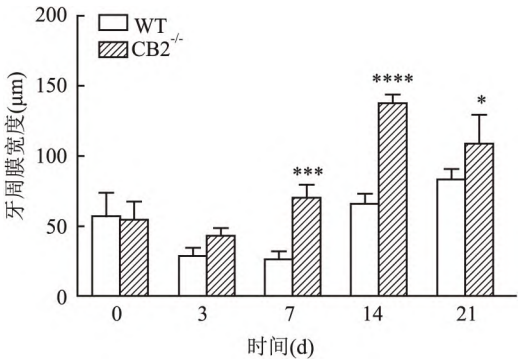

图 5 第一磨牙远中根压力区牙周膜宽度分析

与 WT 组比较:$^{*}P<0.05$,$^{***}P<0.001$,$^{****}P<0.0001$

表 3 第一磨牙远中根压力区牙周膜宽度分析(μm,$\bar{x}\pm s$,$n=6$)

时间(d)	WT	CB2$^{-/-}$	*P* 值
0	56.791±8.341	54.451±10.043	0.516
3	30.258±3.900	40.783±4.907	0.984
7	26.017±3.470	70.980±7.259	<0.001
14	65.085±4.075	141.087±1.761	<0.0001
21	84.374±5.481	109.975±14.457	<0.05

2.4 牙移动压力区破骨细胞数量观察 破骨细胞位于压力区硬骨板骨吸收陷凹内呈酒红色阳性颗粒。0 d 组 2 种基因型小鼠的第一磨牙远中根压力区硬骨板均无破骨细胞。OTM 组 3 d 时 WT 和 CB2$^{-/-}$小鼠的压力区硬骨板上出现了少量破骨细胞。OTM 组 7 d 时 2 种基因型小鼠的破骨细胞数量与 3 d 组相比均增加,且 CB2$^{-/-}$小鼠的破骨细胞数量大于 WT 小鼠,差异有统计学意义($P<0.01$)。OTM 组 14 d 时 CB2$^{-/-}$小鼠的破骨细胞数量大于 WT 小鼠,差异有统计学意义($P<0.001$)。但 14 和 21 d 时 CB2$^{-/-}$小鼠的破骨细胞数量变化不大,表明在 14 d 时 CB2$^{-/-}$小鼠的破骨细胞数量达到峰值;而 WT 小鼠在第 21 天时数量达到最大值(图 6、图 7、表 4)。

表 4 OTM 压力区破骨细胞数量分析(n/mm,$\bar{x}\pm s$,$n=6$)

时间(d)	WT	CB2$^{-/-}$	*P* 值
0	0.000	0.000	0.000
3	0.167±0.408	0.667±0.516	0.234
7	4.167±0.983	8.833±2.787	<0.01
14	4.167±0.408	11.667±0.817	<0.001
21	10.833±1.941	10.333±1.966	0.822

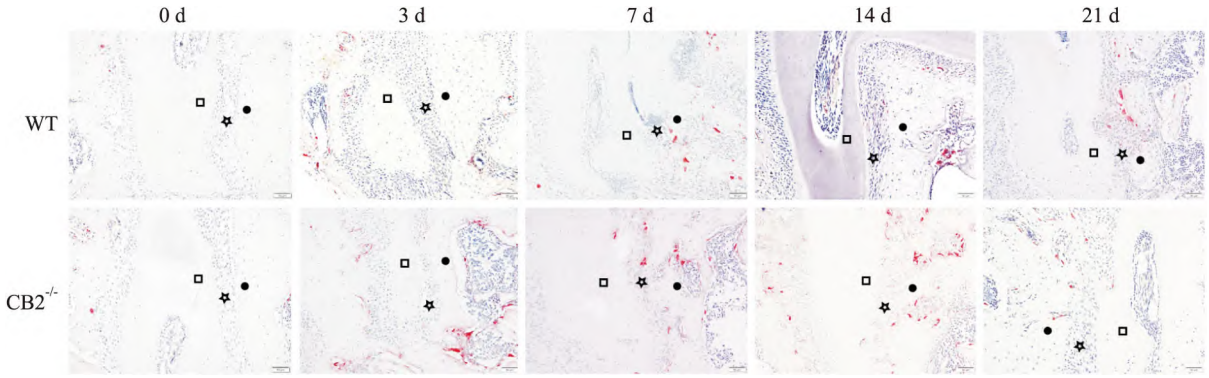

图 6 TRAP 染色结果 ×200

□:牙根;☆:牙周膜;●:压力区牙槽骨

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

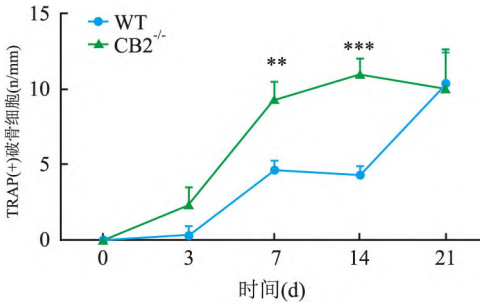

图 7　OTM 压力区破骨细胞数量分析

与 WT 比较：** $P<0.01$，*** $P<0.001$

2.5　牙移动压力区破骨细胞的早期募集和破骨活性观察　MMP-9(+)单核细胞晚期前体多位于牙周膜间隙，呈深黄棕色着色；MMP-9(+)多核细胞多位于硬骨板骨吸收陷凹内多核且胞质呈深黄棕色着色，有时可见明显伪足(图 8)。0 d 组 CB2$^{-/-}$小鼠的压力区牙周膜区域 MMP-9(+)单核细胞数量有大于 WT 小鼠的趋势，但 2 种基因型小鼠均未见 MMP-9(+)多核细胞。3 和 7 d 时 WT 型和 CB2$^{-/-}$单核细胞和多核细胞数量差别无统计学意义。OTM 组 14 d 时，CB2$^{-/-}$小鼠的 MMP-9(+)单核细胞和两种基因型的多核细胞数量达到最大值，且 CB2$^{-/-}$小鼠的 MMP-9(+)单核细胞和多核细胞数量均大于 WT 小鼠，差异有统计学意义($P<0.05$)(表 5、6)。

表 5　MMP-9(+)单核细胞数量(n/mm，$\bar{x}\pm s$，$n=6$)

时间(d)	WT	CB2$^{-/-}$	P 值
0	1.167 ± 0.753	2.750 ± 0.758	0.912
3	2.000 ± 0.633	2.833 ± 0.983	0.117
7	4.000 ± 1.789	7.167 ± 1.472	0.754
14	4.333 ± 0.817	8.667 ± 1.966	<0.05
21	5.833 ± 0.408	6.833 ± 1.475	0.162

表 6　MMP-9(+)多核细胞数量(n/mm，$\bar{x}\pm s$，$n=6$)

时间(d)	WT	CB2$^{-/-}$	P 值
0	0	0	0
3	0	0	0
7	1.833 ± 0.753	2.333 ± 0.817	0.646
14	4.233 ± 0.784	6.767 ± 1.821	<0.05
21	3.833 ± 0.753	5.500 ± 0.548	0.765

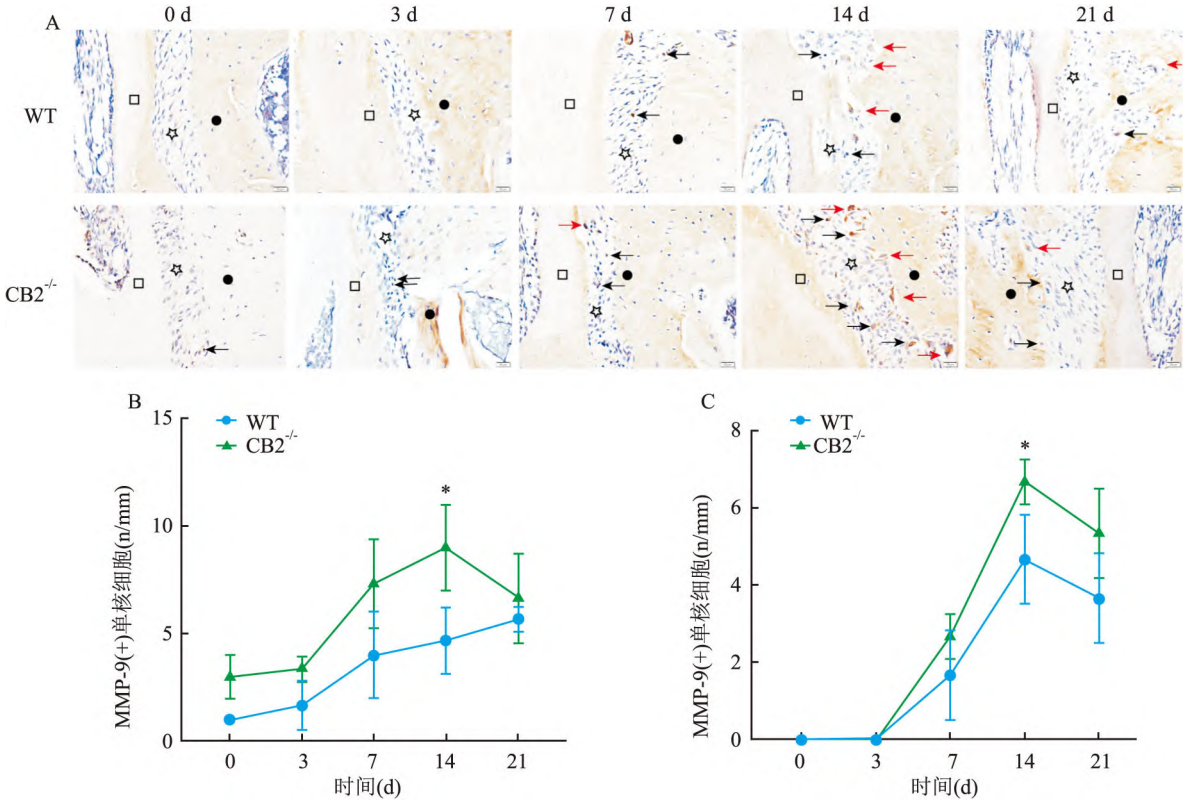

图 8　OTM 压力区 MMP-9(+)单核细胞和 MMP-9(+)多核细胞数量

A：OTM 牙周组织 MMP-9 免疫组织化学染色图 ×400；□：牙根；☆：牙周膜；●：压力区牙槽骨；黑色箭头：MMP-9(+)单核细胞；红色箭头：MMP-9(+)多核细胞；B：MMP-9(+)单核细胞数量定量分析图，C：MMP-9(+)多核细胞数量定量分析图；与 WT 比较：* $P<0.05$

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

研究显示正畸力值达到一定强度时,破骨细胞数量出现峰值,更大的力值则不会增加牙齿移动距离且引起牙根吸收[6]。为获最佳牙移动和破骨细胞募集,所有加力装置均采用 20 g 力值。螺旋弹簧模型提供恒定和连续的力,防止牙周炎样组织反应,对建模牙齿的牙周组织的干扰最小[7]。为尽可能实现标准化 OTM 模型,本研究使用精心设计的镍钛弹簧的施力装置。机械刺激有助于破骨细胞活化和骨吸收,但长期的机械刺激骨吸收程度反而下降[8]。研究[9]显示 OTM 过程中牙槽骨阻力增加,3 周后的大鼠牙齿移动减缓。本研究选择观察 3 周内的 OTM 模型。结果表明 OTM 模型成功建立,未发现明显的牙根吸收和牙周炎症,3 周的观察时间比较合理。CB2 属 G - 蛋白偶联受体,其配体结合部位是 7 个跨膜螺旋相互作用形成的中央核心。CB2 激活后,通过跨膜区的构象变化,将生化信息传递到细胞内,从而引发一系列生理活动,参与骨代谢[2],在牙周组织中广泛表达,包括连接上皮、牙龈结缔组织、牙周膜和牙槽骨表面[10]。牙移动速率是决定正畸治疗疗程的直接决定因素,缩短正畸治疗周期的关键在于加速 OTM,而压力侧牙周组织改建是 OTM 限速的关键,本研究主要关注 CB2 对正畸牙齿移动速率的影响,观察小鼠 CB2 基因敲除后在正畸力作用下压力侧牙周组织的改变。结果显示 $CB2^{-/-}$ 小鼠牙移动距离和压力区牙周膜间隙宽度均较 WT 小鼠增加,提示 CB2 与牙齿移动速率相关。此外,Konermann et al[11]发现牙周膜细胞连续拉伸 20% 的状态下,在第 48 小时,CB2 的蛋白表达下调。钱红 等[12]发现 CB2 抑制可下调牙周膜细胞中机械牵张力引起的成骨基因高表达。以上研究表明 CB2 表达受机械力的影响,且在骨改建中起重要作用。因此,结合所有研究,推测 CB2 缺失通过促进骨改建,最终加速 OTM。OTM 压力侧骨吸收是决定 OTM 速度的限速步骤,而 OTM 压力侧的破骨细胞数量和骨吸收活性决定骨吸收速度。TRAP 是破骨细胞的标志性酶,特异性分布于破骨细胞中。本研究中,OTM $CB2^{-/-}$ 小鼠的 TRAP 阳性破骨细胞数量上调,表明 CB2 缺失影响破骨细胞的活性。Ofek et al[13]发现激活 CB2 通过促进成骨前体细胞有丝分裂扩大前成骨细胞数量,同时通过减少破骨前体细胞有丝分裂,抑制破骨细胞分化,以此参与骨重建过程。有研究[4]发现 CB2 缺乏可通过上调破骨细胞和破骨前体细胞数量导致牙槽骨低骨量表型。本研究结果与之基本一致,因此推测 CB2 缺失通过促进破骨细胞的分化,增加破骨细胞数目和骨吸收活性,加速压力侧骨吸收。MMP - 9 是一种前体和成熟破骨细胞的标志物,在 OTM 压力区组织中高表达[7],机械力诱导的骨吸收过程促进破骨细胞的早期募集及提高骨吸收活性[14]。本研究结果提示 $CB2^{-/-}$ 小鼠较 WT 小鼠有更明显的破骨细胞的早期募集。Zhu et al[15]发现 CB2 激动剂可抑制骨髓来源破骨细胞前体的分化和破骨能力,下调 MMP - 9 和 TRAP 的表达。提示 CB2 缺失通过促进机械刺激性破骨细胞的早期募集及提高骨吸收活性促进压力侧骨吸收。综上,CB2 缺失通过促进机械刺激性破骨细胞的早期募集及提高骨转换促进正畸牙齿移动,但是其中参与的信号通路还有待于进一步研究。

CB2 积极参与正畸牙移动过程,CB2 缺失通过调节机械刺激性破骨过程参与正畸骨吸收过程,提高牙移动速率。提示靶向干预 CB2 的表达或可为正畸牙齿移动的精准干预的潜在靶点提供新的思路和线索,同时为临床上加速牙移动和缩短正畸疗程提供基础研究数据。本研究尚有不足,仅从功能表型层面探讨 CB2 缺失在加速牙移动中的作用,应结合体外实验,从分子、细胞、组织等不同级别进一步探究该作用背后的具体机制。

参考文献

[1] Lombardo G, Vena F, Negri P, et al. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Paediatr Dent, 2020, 21(2): 115 - 22.

[2] Hu S J, Cheng G, Zhou H, et al. Identification of novel cannabinoid CB2 receptor agonists from botanical compounds and preliminary evaluation of their anti-osteoporotic rffects[J]. Molecules, 2022, 27(3): 702.

[3] Bab I, Zimmer A, Melamed E. Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss[J]. Ann Med, 2009, 41(8): 560 - 7.

[4] Setiawan M, Jäger A, Daratsianos N, et al. Impact of the endocannabinoid system on murine cranial and alveolar bone phenotype[J]. Ann Anat, 2020, 230: 151516.

[5] 金 福. 镍钛拉簧和弹力链力值衰减的体外实验研究[D]. 南昌:南昌大学, 2009.

[6] Alikhani M, Alyami B, Lee I S, et al. Saturation of the biological response to orthodontic forces and its effect on the rate of tooth movement[J]. Orthod Craniofac Res, 2015, 18 Suppl 1: 8 - 17.

[7] Xie R, Kuijpers-Jagtman A M, Maltha J C. Inflammatory responses in two commonly used rat models for experimental tooth move-

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

ment: comparison with ligature-induced periodontitis[J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(2): 159 – 67.

[8] Liu Y, Wu K, Cui X, et al. Compressive force regulates GSK-3β in osteoclasts contributing to alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement *in vivo* [J]. Heliyon, 2022, 8(8): e10379.

[9] Ren Y, Maltha J C, Kuijpers-Jagtman A M. The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution[J]. Eur J Orthod, 2004, 26(5): 483 – 90.

[10] Liu C, Qi X, Alhabeil J, et al. Activation of cannabinoid receptors promote periodontal cell adhesion and migration[J]. J Clin Periodontol, 2019, 46(12): 1264 – 72.

[11] Konermann A, Jäger A, Held S A E, et al. In vivo and *in vitro* identification of endocannabinoid signaling in periodontal tissues and their potential role in local pathophysiology[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(8): 1511 – 20.

[12] 钱 红, 赵 亚, 胡 静, 等. 大麻素受体 CB2 在机械牵张力介导的人牙周膜细胞成骨分化中的作用[J]. 中国美容医学, 2012, 21(13): 1765 – 7.

[13] Ofek O, Karsak M, Leclerc N, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(3): 696 – 701.

[14] Xie R, Kuijpers-Jagtman A M, Maltha J C. Osteoclast differentiation and recruitment during early stages of experimental tooth movement in rats[J]. Eur J Oral Sci, 2009, 117(1): 43 – 50.

[15] Zhu M, Yu B, Bai J, et al. Cannabinoid receptor 2 agonist prevents local and systemic inflammatory bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(4): 739 – 51.

The role of CB2 in accelerating orthodontic tooth movement

Fan Dengying[1], Zhai Haoyan[1], Liu Huijuan[2], Zhao Yuan[1], Li Dongna[1], Qiao Xing[1], Kang Wenjing[1], Zhu Dechao[1], Liu Chunyan[1]

([1]*Dept of Orthodontic, School and Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050017; [2]*Dept of Orthodontics, School and Hospital of Stomatology, Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Hebei Clinical Research Center for Oral Diseases, Shijiazhuang* 050017)

Abstract ***Objective*** To explore the effect of cannabinoid receptor 2 (CB2) on orthodontic tooth movement (OTM) rate and periodontal tissue reconstruction of pressure area in mice. ***Methods*** Thirty $CB2^{-/-}$ male mice and thirty littermate control WT male mice were individually accepted the orthodontic appliance at their age of 6 weeks. The mice were respectively scarified at 3 days, 7 days, 14 days and 21 days after the operation. Then the tooth movement distance was examined through the stereomicroscope. Hematoxylin-eosin staining was performed to explore the biological responses of periodontium at the distal mesial root pressure area. Anti-tartrate acid phosphatase staining was performed to calculate the number and distribution of osteoclasts at the distal mesial root pressure area, and MMP-9 was evaluated by immunohistochemistry to examine the number of MMP-9(+) monocytes and multinucleated cells in the same district as the TRAP staining. ***Results*** Compared with those WT mice at 3, 7, 14 and 21 days, OTM distance showed a gradual increased tendency according with experimental time over 21 days. The widths of periodontal ligament on the pressure side were markedly greater in $CB2^{-/-}$ mice than WT mice at 7, 14 and 21 days ($P < 0.000\ 1$). The numbers of TRAP positive osteoclasts were significantly greater in $CB2^{-/-}$ mice than those in WT mice at 14 days of OTM ($P < 0.001$). MMP-9 immunohistochemical staining showed that the number of MMP-9(+) monocytes and multinucleated cells was more in $CB2^{-/-}$ mice than that in WT mice at 14 days of OTM ($P < 0.05$). ***Conclusion*** The absence of CB2 accelerates orthodontic tooth movement under orthodontic force. The absence of CB2 reinforces bone resorption in orthodontic tooth movement compressive area during orthodontic tooth movement.

Key words cannabinoid receptor 2; orthodontic tooth movement; compressive area; bone remodelling; osteoclast

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net