

## 论著·基础研究

## 肥胖和肥胖抵抗大鼠的正畸牙移动速率及压力侧骨改建差异研究

罗虹<sup>1,2</sup>, 武红彦<sup>1,3</sup>, 谭玺<sup>1,3</sup>, 戴红卫<sup>1,2,3</sup>, 黄兰<sup>1,2,3</sup>

1. 重庆医科大学附属口腔医院正畸科, 重庆 401147; 2. 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆 401147; 3. 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147

**[摘要]** **目的**·研究肥胖和肥胖抵抗大鼠在正畸牙移动速率和压力侧骨改建中的差异。**方法**·将40只SD雄性大鼠随机分为普通饲料 (normal diet, ND) 组和高脂饲料 (high-fat diet, HFD) 组, HFD组后续分为肥胖 (diet-induced obese, DIO) 组和肥胖抵抗 (diet-resistant, DR) 组各10只。分别在大鼠上颌左侧安装加力装置, 于加力14 d后处死大鼠并收集大鼠双侧上颌磨牙及其周围牙槽骨。采用抗酒石酸酸性磷酸酶染色和免疫组化染色观察3组大鼠压力侧破骨和成骨活性的改变, Micro-CT测量分析牙移动距离和压力侧骨参数的变化。**结果**·DR组的牙移动速率明显慢于DIO组和ND组 ( $P=0.000$ ,  $P=0.005$ )。加力14 d后, DR组的骨参数如骨密度、骨体积分数、骨小梁数和骨小梁宽度均明显高于DIO组 ( $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ,  $P=0.005$ ,  $P=0.000$ )。DR组的破骨细胞数明显低于ND组和DIO组 ( $P=0.005$ ,  $P=0.001$ )。DIO组骨钙蛋白的表达明显多于ND组 ( $P=0.047$ )。**结论**·高脂饮食诱导的肥胖或者肥胖抵抗可能通过促进或抑制破骨细胞生成影响正畸牙移动压力侧骨改建过程, 从而影响牙移动速率。

**[关键词]** 肥胖; 肥胖抵抗; 微计算机断层扫描技术 (Micro-CT); 正畸牙移动; 破骨细胞; 大鼠

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.08.009 **[中图分类号]** R783.5 **[文献标志码]** A

## Study on the difference of orthodontic tooth movement rate and pressure side bone remodeling between obese and obesity-resistant rats

LUO Hong<sup>1,2</sup>, WU Hong-yan<sup>1,3</sup>, TAN Xi<sup>1,3</sup>, DAI Hong-wei<sup>1,2,3</sup>, HUANG Lan<sup>1,2,3</sup>

1. Department of Orthodontics, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing 401147, China; 3. Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate on the difference of the orthodontic tooth movement rate and pressure side bone remodeling between diet-induced obese rats and diet-resistant rats. **Methods**·Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into two groups, including the normal diet (ND) group and high-fat diet (HFD) group. And then the HFD group was subdivided into diet-induced obese (DIO) group ( $n=10$ ) and diet-resistant (DR) group ( $n=10$ ). Orthodontic applications were placed between the left upper first molar and incisors in rats respectively. After orthodontic treatment for 14 d, the rats were executed and their maxillae were harvested bilaterally. The number of osteoclasts in 3 groups were observed by tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining. The expression of osteocalcin in 3 groups was observed by immunohistochemical staining. The tooth movement distance and trabecular bone parameters on the pressure side were measured by Micro-CT. **Results**·The rate of orthodontic tooth movement was significantly lower in the DR group than that in the DIO and ND groups ( $P=0.000$ ,  $P=0.005$ ). After orthodontic treatment for 14 d, the bone mineral density, percentage trabecular bone volume/total volume, trabecular number and trabecular thickness in the DR group were significantly higher than those in the DIO group ( $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ,  $P=0.005$ ,  $P=0.000$ ). The number of osteoclasts in the DR group was significantly lower than that in the ND group and DIO group ( $P=0.005$ ,  $P=0.001$ ). The expression of osteocalcin was higher in the DIO group than that in the ND group ( $P=0.047$ ). **Conclusion**·High-fat diet-induced obesity or obesity-resistance may affect bone remodeling process during orthodontic treatment by promoting or inhibiting osteoclastogenesis, thereby affecting the rate of tooth movement.

**[Key words]** obesity; obesity resistance; Micro-CT; orthodontic tooth movement; osteoclast; rat

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 数据显示, 2016 年有超过 19 亿的成年人超重, 超过 6.5 亿人患有肥胖<sup>[1]</sup>。个体对致肥胖环境的敏感性是由复杂因素决定的<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3-4]</sup>发现, 排除遗传因素后, 饮食在致肥胖过程中可能起了关键作用, 尤其是高脂饮食 (high-fat diet, HFD)。但是, 有人生活在致肥胖环境中, 却仍可

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金 (81300914); 重庆市自然科学基金 (cstc2018jcyjAX0220); 2016 年重庆高校创新团队建设计划 (CXTDG201602006)。

**[作者简介]** 罗虹 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: 2017110860@stu.cqmu.edu.cn。

**[通信作者]** 黄兰, 电子信箱: lanhuang@hospital.cqmu.edu.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81300914); Program for the Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2018jcyjAX0220); Program for Innovation Team Building at Institutions of Higher Education in Chongqing in 2016 (CXTDG201602006)。

**[Corresponding Author]** HUANG Lan, E-mail: lanhuang@hospital.cqmu.edu.cn。

保持苗条的身材。动物实验也有类似现象。Levin 等<sup>[5]</sup>首先报道了在给 SD 大鼠喂食 HFD 后, 一些大鼠发展成为 HFD 诱导的肥胖 (diet-induced obese, DIO) 大鼠, 而另一些则能在易致胖环境中保持体质量并发展成为 HFD 诱导的肥胖抵抗 (diet-resistant, DR) 大鼠。这些现象在其他研究中也证实<sup>[6-7]</sup>。

肥胖与骨代谢之间的相互作用十分复杂, 机制至今仍不清晰。越来越多的证据表明, HFD 诱导的肥胖会对骨骼质量和骨骼健康产生不利影响<sup>[8-9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>发现 HFD 可以通过增加破骨细胞和减少成骨细胞来破坏颌骨量和骨小梁结构, 并造成牙槽骨水平性骨吸收, 但尚未有关于 HFD 诱导的 DR 大鼠牙槽骨研究的报道。在正畸牙移动过程中, 机械应力触发牙周膜中的应力/应变分布改变, 启动信号级联, 实现了牙槽骨张力侧或增殖或吸收的骨改建, 从而使牙齿发生移动。而破骨细胞的数量和活性以及压力侧骨改建的快慢决定了牙齿移动的速率<sup>[11]</sup>。已有临床报道<sup>[12-13]</sup>肥胖会影响正畸牙移动的速率。但是, 目前关于肥胖与正畸牙移动的基础研究很少, 尤其关于在机械应力环境下 DR 大鼠牙槽骨发生的变化及可能的机制研究更少。

本研究通过建立 DIO 和 DR 大鼠正畸牙移动模型, 观察 DIO 和 DR 大鼠正畸牙移动速率和压力侧骨改建中的变化, 探索肥胖和肥胖抵抗状态对牙齿加力过程中的影响, 进而探索其可能存在的机制, 以期为肥胖和肥胖抵抗患者的临床正畸治疗提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

40 只 3 周龄 SD 雄性大鼠, 平均体质量为  $(50 \pm 10)$  g, 由重庆医科大学动物实验中心提供, 实验动物使用许可证号为 SYXK (渝) 2013-0002。实验方案和操作均获得重庆医科大学附属口腔医院伦理委员会批准 (2019 年伦审 46 号)。

### 1.2 材料、试剂和设备

普通饲料 (江苏省协同医药生物工程公司), 高脂饲料 (美国 Research Diets 公司), Micro-CT (瑞士 SCANCO 公司), 正畸镍钛螺旋拉簧 (北京有研医疗器械有限公司), 光固化树脂 (美国 3M Unitek 公司), 抗酒石酸酸性磷酸酶染色试剂盒 (No.387, 美国 Sigma 公司), 免疫组化检测试剂盒 (SP-9001, 北京中杉金桥生物技术有限公司), 骨钙蛋白一抗 (武汉塞维尔生物科技

有限公司), 显微病理图文分析系统 (OLYMPUS BX41, 日本 Olympus 公司), 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered solution, PBS, 重庆蒙博生物科技有限公司), 石蜡切片机 (德国 Leica 公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 建立肥胖和肥胖抵抗大鼠模型** 选取 40 只 SD 大鼠, 在第 1 周给全部大鼠喂食普通饲料 (normal diet, ND) 以适应新环境。1 周后, 将 40 只 SD 大鼠随机分为 2 组: ND 组 ( $n=10$ ), 给予普通饲料喂养; HFD 组 ( $n=30$ ), 给予高脂饲料喂养。每周称量 1 次体质量, 测量 1 次体长。经过肥胖诱导期 (8 周) 后, 将 HFD 组大鼠按照体质量增加量排序, 体质量增加量位于前 1/3 的大鼠为 DIO 组 ( $n=10$ ), 体质量增加量位于后 1/3 的大鼠为 DR 组 ( $n=10$ ), 体质量增加量位于中 1/3 的大鼠排除<sup>[14]</sup>。

**1.3.2 建立正畸牙移动模型** 将 ND 组、DIO 组和 DR 组分别建立正畸牙移动模型。将大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 进行麻醉, 用 0.2 mm 结扎丝将正畸镍钛螺旋拉簧固定在大鼠上中切牙和左侧上颌第一磨牙之间, 以提供 0.49 N 的持续牵引力, 使左侧上颌第一磨牙发生近中移动。为了加强固位, 在上中切牙和左侧上颌第一磨牙的牙颈部制备了约 0.5 mm 的固位沟, 并用光固化树脂固定。未放置加力装置的右上颌第一磨牙作为对照侧。每天检查 1 次加力装置是否有脱落, 如发现有脱落或损坏, 则立即重新结扎。

**1.3.3 制备标本** 3 组大鼠放置加力装置加力 14 d, 空腹过夜后处死。收集大鼠的上颌磨牙及其周围牙槽骨、附睾脂肪和肾周脂肪。对附睾脂肪和肾周脂肪进行称重, 计算脂体比, 脂体比 = (附睾脂肪质量 + 肾周脂肪质量) / 体质量  $\times 100\%$ 。标本在 4% 多聚甲醛溶液中固定。计算 Lee's 指数, Lee's 指数 = (体质量  $\times 10^3$  / 体长)<sup>1/3</sup>。

**1.3.4 Micro-CT 扫描与分析** 使用 Micro-CT 对 3 组大鼠上颌磨牙及其周围牙槽骨标本进行扫描, 扫描条件设置为: ①图像分辨率为 15  $\mu\text{m}$ 。②电压为 70 kV。③ 114  $\mu\text{A}$  的电流。每个标本的平均扫描时间约 20min。扫描结束后, 使用 Micro-CT 自带的程序对标本进行分析。通过测量 CT 图像上第一磨牙远中最凸点与第二磨牙近中最凸点之间的距离来计算牙齿的移动距离。在上颌第一磨牙近中根近中侧的根中 1/3 处, 距离牙根表面 300  $\mu\text{m}$  处选取一个 300  $\mu\text{m} \times 300 \mu\text{m} \times 300 \mu\text{m}$  的立方体, 分析该处骨小梁的骨微结构。主要测量参数为: 骨密度 (bone mineral density, BMD)、骨体积分数 (percentage trabecular bone volume/total volume, BV/TV)、骨小梁数 (trabecular number,

Tb. N)、骨小梁宽度 (trabecular thickness, Tb. Th) 和骨小梁间隙 (trabecular separation, Tb. Sp)。

**1.3.5 抗酒石酸酸性磷酸酶染色** 3组大鼠上颌骨标本固定24 h后,置于10%的中性乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 溶液中脱钙6周。标本依次进行脱水、透明和包埋,按平行于上颌第一磨牙近远中的方向用石蜡切片机连续切片,切片厚度为7  $\mu\text{m}$ 。选取第一磨牙牙根及牙周组织完整的切片,经过脱蜡透明后,按照抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 染色试剂盒说明书中的步骤进行染色。

**1.3.6 免疫组织化学染色** 将“1.3.5”制备的组织切片先进行脱蜡和水化。然后行抗原修复,再用免疫组化检测试剂盒中的10%山羊血清封闭,以减少背景染色。甩去封闭液,将OCN一抗按1:100的比例稀释,放入湿盒,4  $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育。然后用PBS缓冲液冲洗,再滴加3%过氧化氢阻断剂,PBS冲洗,加入二抗孵育20 min。最后进行二氨基联苯胺 (3-3'-diaminobenzidine, DAB) 显色、复染胞核和脱水封片。

**1.3.7 图像分析** 采用OLYMPUS BX41显微病理图文分析系统观察计算图像的平均光密度和压力侧牙槽骨表面的

破骨细胞数。破骨细胞计数在上颌第一磨牙远中颊根的近中即压力侧随机选取3个不重叠视野 (400 $\times$ ) 进行图像采集;平均光密度选取压力侧牙周膜区域的视野 (400 $\times$ ) 进行测量。由同一实验者在不同的时间点对每个样本进行3次测量后取平均值。

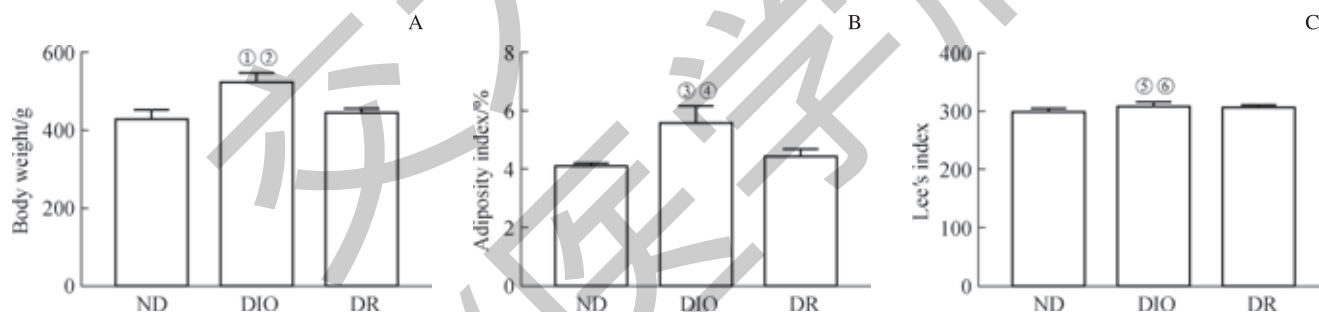
## 1.4 统计方法

采用GraphPad Prism 7.0统计软件进行分析。定量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。用单因素方差分析和Tukey检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组大鼠体重、脂体比和Lee's指数比较

8周的饮食干预后,3组大鼠的比较结果见图1。结果显示:DIO组的体重 ( $521.70\pm 6.27$ ) g明显高于ND组 ( $424.80\pm 6.08$ ) g和DR组大鼠 ( $444.00\pm 4.54$ ) g,且差异有统计学意义 ( $P=0.000$ ,  $P=0.000$ );DIO组的脂体比明显高于ND组和DR组 ( $P=0.001$ ,  $P=0.008$ );DIO组的Lee's指数明显高于ND组和DR组 ( $P=0.000$ ,  $P=0.007$ )。



**Note:** A. Body weight. B. Adiposity index. C. Lee's index. <sup>a</sup> $P=0.000$ , compared with ND group; <sup>b</sup> $P=0.000$ , compared with DR group; <sup>c</sup> $P=0.001$ , compared with ND group; <sup>d</sup> $P=0.008$ , compared with DR group; <sup>e</sup> $P=0.000$ , compared with ND group; <sup>f</sup> $P=0.007$ , compared with DR group.

**图1** 3组大鼠体重、脂体比和Lee's指数比较

**Fig 1** Comparison of body weight, adiposity index and Lee's index of rats in 3 groups

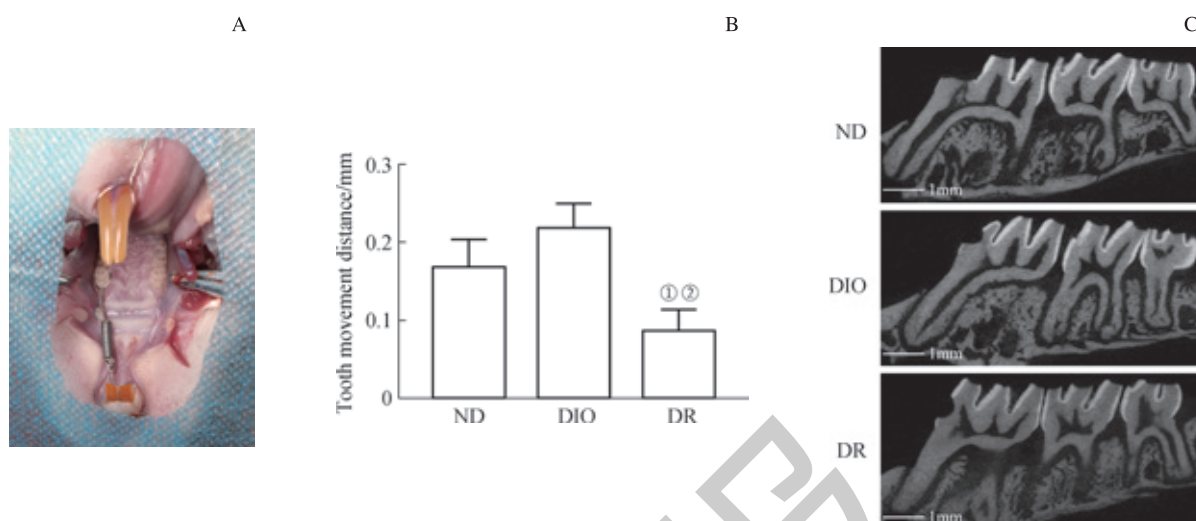
### 2.2 3组大鼠牙移动距离比较

放置加力装置14d后,ND、DIO和DR组大鼠的牙移动距离比较见图2。结果显示:DR组的牙移动距离 ( $0.09\pm 0.01$ ) mm与DIO组 ( $0.22\pm 0.02$ ) mm和ND组 ( $0.17\pm 0.02$ ) mm比较,差异有统计学意义 ( $P=0.000$ ,  $P=0.005$ )。

### 2.3 未加力时3组大鼠牙槽骨近中侧骨质参数的比较

使用Micro-CT观察加力前3组大鼠近中侧牙槽骨骨小梁微结构的变化,结果见图3。结果显示:ND组的BMD高于DR和DIO组 ( $P=0.029$ ,  $P=0.001$ ),BV/TV高于DR和DIO组 ( $P=0.025$ ,  $P=0.016$ );Tb.Sp均低于DR和DIO组 ( $P=0.014$ ,  $P=0.000$ );DR组的Tb.Sp低于DIO组 ( $P=0.000$ )。

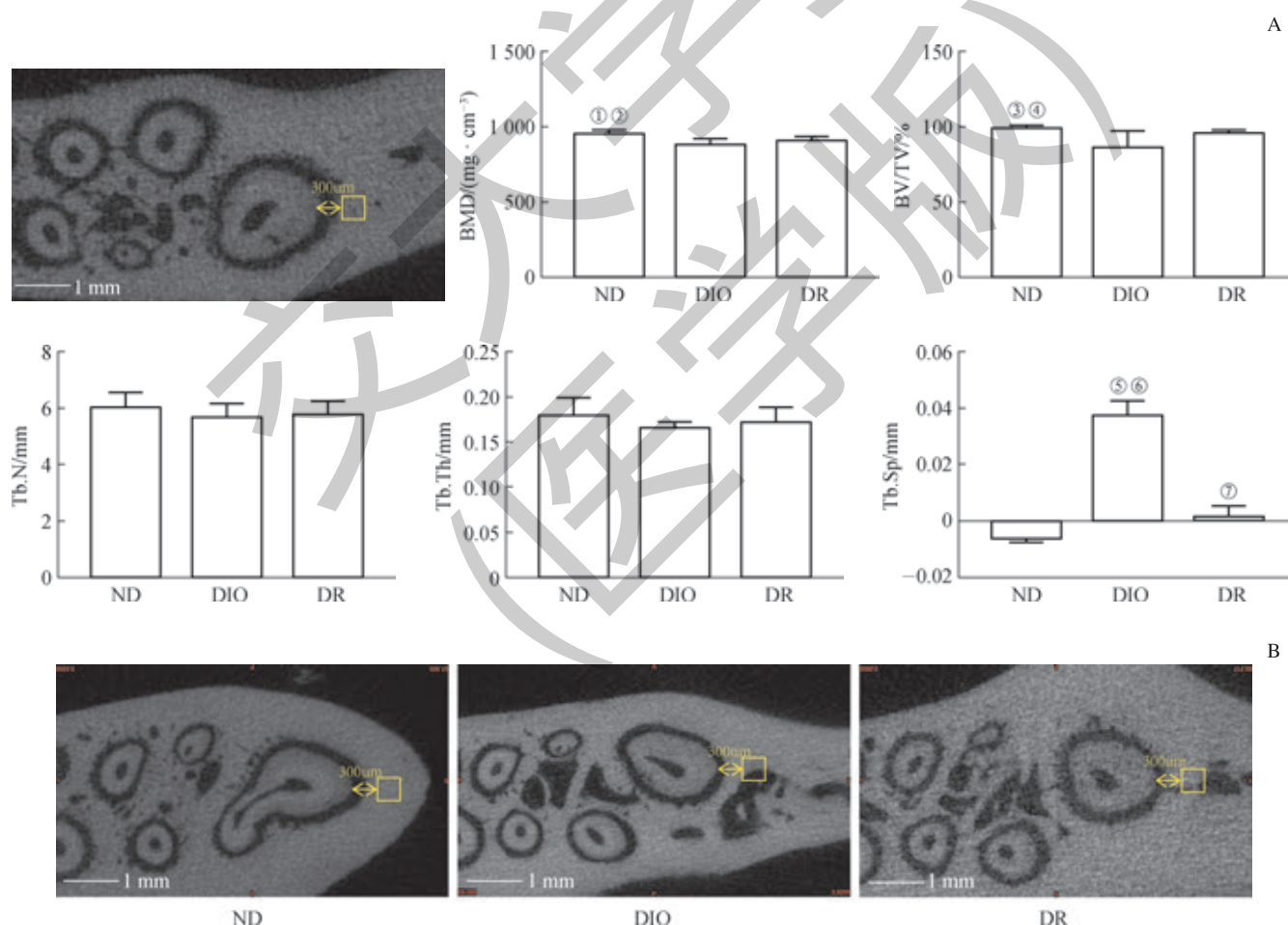




**Note:** A. Orthodontic force application employed in the left maxillae of rats. B. Analysis of the tooth movement distance in rats. C. Representative Micro-CT images of tooth movement distance in ND, DIO and DR groups. <sup>①</sup>  $P=0.005$ , compared with ND group; <sup>②</sup>  $P=0.000$ , compared with DIO group.

图2 3组大鼠牙移动距离的比较

Fig 2 Comparison of the teeth movement distance of rats in 3 groups



**Note:** A. Representative images of the analyzed area in rats and Micro-CT parameters on the mesial side. B. Micro-CT images on the mesial side of the mesial root in 3 groups when no force was applied. The yellow arrow indicates a distance of 300μm from the root surface. The yellow square indicates the analyzed area on the mesial side. <sup>①</sup>  $P=0.001$ , compared with DIO group; <sup>②</sup>  $P=0.029$ , compared with DR group; <sup>③</sup>  $P=0.016$ , compared with DIO group; <sup>④</sup>  $P=0.025$ , compared with DR group; <sup>⑤</sup>  $P=0.000$ , compared with ND group; <sup>⑥</sup>  $P=0.000$ , compared with DR group; <sup>⑦</sup>  $P=0.014$ , compared with ND group.

图3 未加力时3组大鼠骨质参数的比较

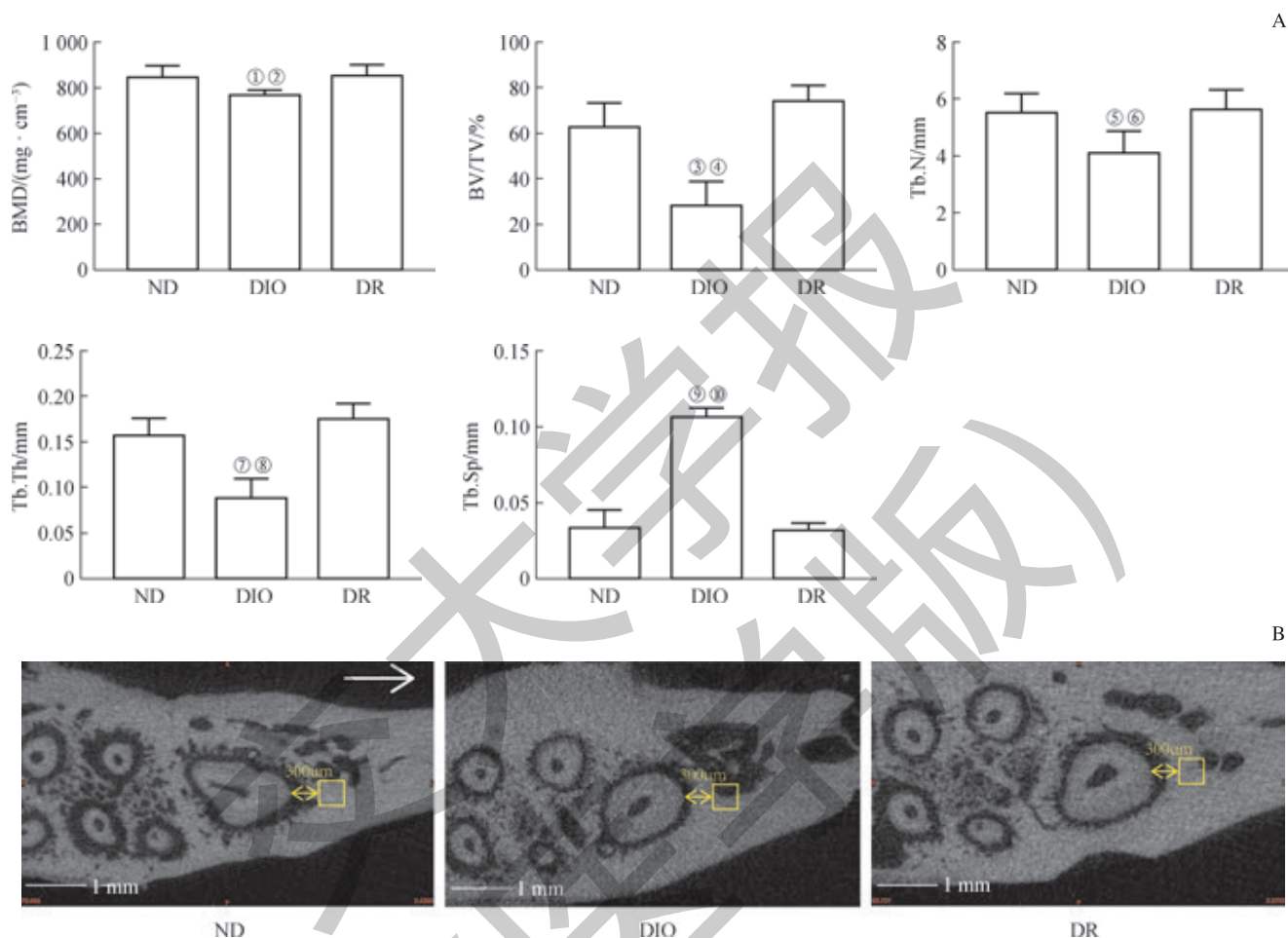
Fig 3 Comparison of bone parameters of rats in 3 groups without force application



## 2.4 3组大鼠牙槽骨近中(压力)侧骨质参数的变化

加力14d后,3组大鼠近中根压力侧骨小梁微结构的变化如图4所示。Micro-CT分析显示:DR组与ND组的BMD、BV/TV、Tb.N和Tb.Th,均高于DIO组,且差异有统计学意义( $P=0.001$ ,  $P=0.007$ ;  $P=0.000$ ,  $P=0.000$ ;

$P=0.005$ ,  $P=0.014$ ;  $P=0.000$ ,  $P=0.001$ );ND组与DR组的Tb.Sp低于DIO组,且差异有统计学意义( $P=0.000$ ,  $P=0.000$ )。加力14d后,DR组的BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th为3组中最高,而DIO组的BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th为3组中最低。



**Note:** A. Micro-CT parameters on the compression side. B. Micro-CT images on the mesial side of the mesial root in each group after orthodontic treatment for 14 d. The yellow arrow indicates a distance of 300µm from the root surface. The yellow square indicates the analyzed area on the mesial side. The white arrow represents the direction of force application. <sup>①</sup> $P=0.007$ , compared with ND group; <sup>②</sup> $P=0.001$ , compared with DR group; <sup>③</sup> $P=0.000$ , compared with ND group; <sup>④</sup> $P=0.000$ , compared with DR group; <sup>⑤</sup> $P=0.014$ , compared with ND group; <sup>⑥</sup> $P=0.005$ , compared with DR group; <sup>⑦</sup> $P=0.001$ , compared with ND group; <sup>⑧</sup> $P=0.000$ , compared with DR group; <sup>⑨</sup> $P=0.000$ , compared with ND group; <sup>⑩</sup> $P=0.000$ , compared with DR group.

图4 加力14d后3组大鼠骨质参数的比较

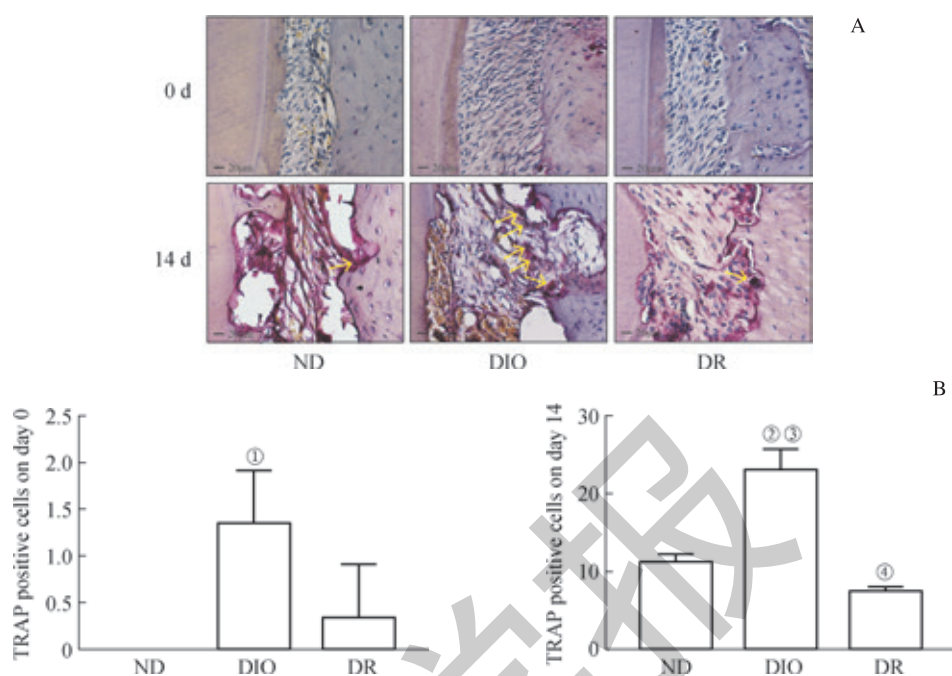
Fig 4 Comparison of bone parameters of rats in 3 groups after 14 days of orthodontic tooth movement

## 2.5 TRAP染色结果

沿骨表面的多核TRAP阳性细胞被认为是活性破骨细胞。加力前,ND组、DIO组和DR组的压力侧少见或未见破骨细胞(图5)。放置加力装置14d后,DR组的破骨细胞数量缓慢增加并低于DIO组和ND组( $P=0.001$ ,  $P=0.005$ )。而DIO组的破骨细胞数量迅速增多,明显高于ND组和DR组的破骨细胞数量( $P=0.002$ ,  $P=0.001$ )。

## 2.6 免疫组织化学染色结果

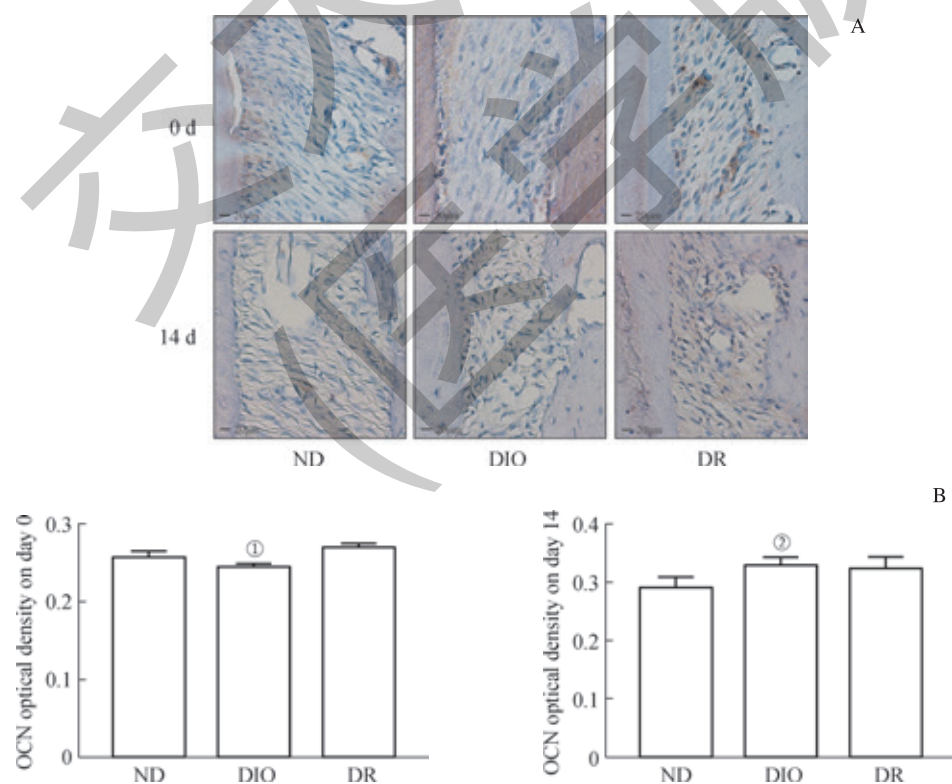
骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)是钙化相关蛋白中的一种,是成骨细胞的特异性标志物,在成骨细胞分化末期表达。3组OCN比较结果见图6。结果显示:加力前,DR组OCN的阳性表达多于DIO组( $P=0.004$ )。加力14d后,DIO组OCN的表达较ND组增多( $P=0.047$ )。



**Note:** A. TRAP staining in 3 groups when no force was applied and TRAP staining in 3 groups after orthodontic treatment for 14 d. B. Numbers of TRAP-positive osteoclasts in 3 groups when no force was applied. Numbers of TRAP-positive osteoclasts in 3 groups after orthodontic treatment for 14 d. The yellow arrow indicates osteoclasts. <sup>①</sup>  $P=0.016$ , compared with ND group; <sup>②</sup>  $P=0.002$ , compared with ND group; <sup>③</sup>  $P=0.001$ , compared with DR group; <sup>④</sup>  $P=0.005$ , compared with ND group.

**图 5** TRAP 染色和破骨细胞数的变化 ( $\times 400$ )

**Fig 5** TRAP staining and changes of the number of osteoclasts in each group ( $\times 400$ )



**Note:** A. Immunohistochemistry staining for OCN in each group when no force was applied. And immunohistochemistry staining for OCN in each group after orthodontic treatment for 14 d. B. Analysis of OCN expression in 3 groups when no force was applied. Analysis of OCN expression in 3 groups after orthodontic treatment for 14 d. <sup>①</sup>  $P=0.004$ , compared with DR group; <sup>②</sup>  $P=0.047$ , compared with ND group.

**图 6** 3 组大鼠 OCN 免疫组织化学染色 ( $\times 400$ )

**Fig 6** Immunohistochemistry staining of OCN in periodontal ligament in 3 groups of rats ( $\times 400$ )

### 3 讨论

肥胖是骨质疏松症和骨稳态失衡的一个独立危险因素<sup>[15]</sup>。本研究中,在未加力时, Micro-CT 分析显示 HFD 诱导的肥胖降低了颌骨骨密度和骨量,从而对骨质量和骨骼健康产生有害影响,这与既往研究<sup>[16]</sup>的结果是一致的。本研究还发现同样进食 HFD 的 DR 大鼠的骨密度和骨量也受到了损害,但是其受损程度较 DIO 大鼠要轻一些。结果提示, HFD 会在一定程度上损害 DR 大鼠颌骨的骨微结构。研究<sup>[17]</sup>发现,长期喂养高脂饲料会显著降低 DR 小鼠的股骨性能参数如骨强度、直径和股骨钙质量,本实验结果与其一致。

本研究发现, DR 大鼠压力侧骨改建的速度慢于 DIO 大鼠。Micro-CT 数据显示,在加力 14 d 后, DIO 组的 Tb.N 和 Tb.Th 显著下降,导致 Tb.Sp 迅速增大,从而引起 BMD 和 BV/TV 迅速降低,这表明在压力侧有大量的骨吸收发生。研究<sup>[11, 18]</sup>表明破骨细胞在压力侧骨改建过程中起着至关重要的作用。在加力 14 d 后,本实验中 DIO 组大鼠压力侧牙槽骨表面的破骨细胞数是最多的,并且显著高于 ND 和 DR 组大鼠。既往研究<sup>[19]</sup>证实, HFD 可通过改变骨髓环境促进破骨细胞生成导致年幼小鼠骨质流失。然而, DR 组大鼠压力侧破骨细胞数却显著低于 ND 和 DIO 组,并且是 3 组大鼠中破骨细胞数最少的。DR 组大鼠在加力 14d 后的骨微结构参数如 BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th 为 3 组中最高,同时显著高于 DIO 组。因此, HFD 可能是通过促进破骨细胞生成而引起 DIO 大鼠压力侧发生明显的骨吸收,从而导致了活跃的骨改建。DR 大鼠骨改建变得缓慢的原因可能是其抑制了破骨细胞的

生成。

破骨细胞是影响牙齿移动速率的关键因素<sup>[18]</sup>。本研究发现 HFD 引起的肥胖或者肥胖抵抗可能通过促进或抑制破骨细胞生成影响骨骼重塑过程来增快或减慢牙移动速率。既往研究发现,在牙齿排齐阶段的第 1 周内,肥胖患者的牙移动速率要明显快于正常体质量患者;但是在 1 周后,各组之间的牙齿排齐速率却没有差异<sup>[12]</sup>。我们发现 ND 组和 DIO 组在第 14 天的牙移动速率没有统计学差异,原因可能是 DIO 组成骨细胞分化和活性较 ND 组增强。同时, DR 组在第 14 天的牙移动速率显著慢于 DIO 组和 ND 组,并且其牙移动速率在 3 组中是最慢的。

本研究中, DIO 大鼠表现出明显的肥胖倾向,相较于 ND 组大鼠,其体质量、脂体比和 Lee's 指数显著增加。同样是进食 HFD 8 周, DR 大鼠的相关指标却显著低于 DIO 大鼠。这与既往研究<sup>[20]</sup>结果一致。脂肪组织分泌的脂肪因子如瘦素、脂联素、抵抗素等能影响破骨细胞的活性和数量以及成骨细胞和脂肪细胞的分化<sup>[21-22]</sup>。瘦素对骨代谢的影响是复杂多样的,可以通过中枢和外周神经途径直接或间接地调控骨的形成<sup>[23]</sup>。脂联素可以抑制破骨细胞的活性,还可通过诱导成骨细胞的分化和增殖来减少骨吸收<sup>[24-25]</sup>。抵抗素可通过促进成骨细胞增殖和破骨细胞分化来刺激骨骼重塑<sup>[26]</sup>。DIO 大鼠和 DR 大鼠之间体脂质量的差异,可能影响了相关脂肪因子的分泌,从而影响了破骨细胞的数量和活性,最终影响了 2 组的牙移动速率。

综上所述, HFD 引起的肥胖或者肥胖抵抗可能通过促进或抑制破骨细胞生成,从而影响骨改建过程来增快或减慢牙移动速率。

### 参·考·文·献

- [1] Liu JX, Wang YT, Lin LG. Small molecules for fat combustion: targeting obesity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 220-236.
- [2] Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(3): 221-234.
- [3] Ma WW, Ding BJ, Wang LJ, et al. Involvement of nuclear related factor 2 signaling pathway in the brain of obese rats and obesity-resistant rats induced by high-fat diet[J]. *J Med Food*, 2016, 19(4): 404-409.
- [4] Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity[J]. *J Nutr*, 2000, 130(2): 284S-288S.
- [5] Levin BE, Triscari J, Sullivan AC. Relationship between sympathetic activity and diet-induced obesity in two rat strains[J]. *Am J Physiol*, 1983, 245(3): R364-R371.
- [6] Pittman DW, Hansen DR, Gilbertson TA. High-fat diet alters the orosensory sensitivity to fatty acids in obesity-resistant but not obesity-prone rats[J]. *J Mol Genet Med*, 2014, 9(2): 1-4.
- [7] Valenza M, Steardo L, Cottone P, et al. Diet-induced obesity and diet-resistant rats: differences in the rewarding and anorectic effects of d-amphetamine[J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(17): 3215-3226.
- [8] Jatkari A, Kurland IJ, Judex S. Diets high in fat or fructose differentially modulate bone health and lipid metabolism[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(1): 20-28.
- [9] Gerbaix M, Metz L, Mac-Way F, et al. Impact of an obesogenic diet program on bone densitometry, micro architecture and metabolism in male rat[J]. *Lipids Heal Dis*, 2012, 11(1): 1-11.
- [10] Montalvany-Antonucci CC, Zicker MC, Ferreira AVM, et al. High-fat diet disrupts bone remodeling by inducing local and systemic alterations[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 59: 93-103.
- [11] Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement[J]. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 2006, 129(4): 458-468.
- [12] Saloom HF, Papageorgiou SN, Carpenter GH, et al. Impact of obesity on orthodontic tooth movement in adolescents: a prospective clinical cohort study[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(5): 547-554.
- [13] von Bremen J, Wagner J, Ruf S. Correlation between body mass index and orthodontic treatment outcome[J]. *Angle Orthod*, 2013, 83(3): 371-375.
- [14] Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2015, 23(11): 1989-1998.



- [15] Neglia C, Argentiero A, Chitano G, et al. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: updated results from the ROIS/EMEROS registry in a population of five thousand post-menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure[J]. Int J Environ Res Public Heal, 2016, 13(11): 1067.
- [16] Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism[J]. J Orthop Surg Res, 2011, 6(1): 1-7.
- [17] 周银芝, 夏淑芳, 段晓梅, 等. 高脂日粮对肥胖易感和肥胖抵抗小鼠骨性能的影响以及槲皮素的干预作用[J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(7): 100-107.
- [18] Holliday L, Ostrov D, Wronski T, et al. Osteoclast polarization and orthodontic tooth movement[J]. Orthod Craniofac Res, 2009, 12(2): 105-112.
- [19] Shu L, Beier E, Sheu T, et al. High-fat diet causes bone loss in young mice by promoting osteoclastogenesis through alteration of the bone marrow environment[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 96(4): 313-323.
- [20] Ma WW, Yuan LH, Yu HL, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the brain of diet-induced obese rats but not in diet-resistant rats[J]. Life Sci, 2014, 110(2): 53-60.
- [21] Sheu Y, Cauley JA. The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism[J]. Curr Osteoporos Rep, 2011, 9(2): 67-75.
- [22] Peng XD, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men[J]. Clin Chimica Acta, 2008, 387(1/2): 31-35.
- [23] Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology[J]. Nature, 2012, 481(7381): 314.
- [24] Chen T, Wu YW, Lu H, et al. Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 461(2): 237-242.
- [25] Wu YW, Tu QS, Valverde P, et al. Central adiponectin administration reveals new regulatory mechanisms of bone metabolism in mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306(12): E1418-E1430.
- [26] Xie CX, Chen Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis?[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(12): 1-9.

[ 收稿日期 ] 2019-12-13

[ 本文编辑 ] 徐 敏

## 学术快讯

### 范先群教授团队 *Molecular Cancer* 在线发表视网膜母细胞瘤治疗相关研究成果

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科范先群教授团队鉴定并命名了全新的长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) RBAT1 (retinoblastoma associated transcript-1), 发现 lncRNA RBAT1 可招募 HNRNPL (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L) 并顺式激活 E2F3 (E2F transcription factor 3), 靶向 RBAT1/E2F3 显著抑制视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 发生。利用 GapmeR 小干扰片段在人源移植性肿瘤动物模型中取得显著治疗效果, 为 RB 临床治疗提供新靶点。该项研究成果 2020 年 7 月 15 日在 *Molecular Cancer* 在线发表。

RB 是一种起源于视网膜核层的胚胎性恶性肿瘤, 多发生于 3 岁以下婴幼儿, 可单眼和双眼患病, 具有家族遗传性, 是婴幼儿眼病中性质较严重、危害性较大的一种恶性肿瘤, 严重危害患儿生命。上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科多年来致力于 RB 的临床治疗和基础研究。依托临床资源, 培养并鉴定了多株 RB 原代细胞系和转移瘤细胞系, 构建了眼肿瘤生物标本库, 建立了 RB 人源移植瘤动物模型平台。范先群团队还开展 RB 多中心回顾性队列研究和前瞻性随机对照研究, 发现眼动脉超选择介入化学治疗可显著提高 RB 的保眼率, 提高 RB 的治疗水平。