

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.16.006

血小板浓缩生长因子对正畸大鼠牙移动及牙周组织 CCR-1 和 HO-1 表达的影响 *

冯玉霞¹ 郭 艳¹ 汉媛媛² 张 婧¹ 李健学^{1Δ}

(1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院口腔科 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃省妇幼保健院口腔保健科 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的: 研究血小板浓缩生长因子 (concentrated growth factors, CGF) 对正畸大鼠牙移动及牙周组织 CC 类趋化因子受体 -1 (CC chemokine receptor-1, CCR-1) 及血红素氧合酶 -1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达的影响。**方法:** 150 只大鼠随机分为对照组和观察组, 每组 75 只, 两组均建立正畸牙移动模型, 观察组每日腹腔注射 10 % CGF 生理盐水溶液, 对照组注射等体积生理盐水溶液, 共注射 14 d。分别检测第 0 d、1 d、3 d、7 d 和 14 d 两组大鼠的牙移动距离, TRAP 染色并进行破骨细胞计数, 检测牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达。**结果:** 随正畸力作用时间的延长, 两组大鼠牙移动距离均显著增长、破骨细胞计数显著增多、牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达均显著升高 ($P < 0.05$); 对照组与观察组在第 1 d 和第 3 d 时牙移动距离相比无统计学差异 ($P > 0.05$), 而在第 7 d 开始, 观察组牙移动距离显著长于对照组 ($P < 0.05$); 观察组大鼠破骨细胞计数和牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达均显著高于同时时间点的对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** CGF 可促进正畸大鼠牙移动, 增加破骨细胞数量, 从而促进正畸牙移动和牙周组织重建, 其机制可能与增加牙周组织中 CCR1 和 HO-1 的表达水平有关。

关键词: 血小板浓缩生长因子; 正畸; 牙移动; CC 类趋化因子受体 -1; 血红素氧合酶 -1

中图分类号: R-33; R783.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)16-3025-05

Effect of Concentrated Growth Factors on Movement of Orthodontic Tooth and Expressions of CCR-1 and HO-1 in Periodontium*

FENG Yu-xia¹, GUO Yan¹, HAN Yuan-yuan², ZHANG Jing¹, LI Jian-xue^{1Δ}

(1 Department of Stomatology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730050, China; 2 Department Oral Health, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of concentrated growth factors (CGF) on movement of orthodontic tooth and expressions of CC chemokine receptor-1 (CCR-1) and heme oxygenase-1 (HO-1) in periodontium. **Methods:** 150 rats were randomly divided into control group and observation group, with 75 rats in each group, orthodontic tooth model was established, the observation group was intraperitoneal injected of 10 % CGF normal saline solution, and the control group was intraperitoneal injected of equivalent volume of normal saline solution, 14 days of injection. On the 0th, 1st, 3rd, 7th and 14th days, the tooth movement distance of the two groups of rats was detected, TRAP staining and osteoclast count were performed to detect the relative expressions of CCR1 and HO-1 mRNA in periodontal tissue. **Results:** With the extension of orthodontic time, the tooth movement distances, osteoclast counts and relative expressions of CCR1 and HO-1 mRNA in periodontium of two groups were improved ($P < 0.05$); the tooth movement distances of two groups at 1 d and 3 d had no significant difference ($P > 0.05$), and the observation group was longer than control group from 7 d ($P < 0.05$); the osteoclast counts and relative expressions of CCR1 and HO-1 mRNA in periodontium of observation group were higher than control group at the same time point ($P < 0.05$). **Conclusion:** CGF can promote tooth movement in orthodontic rats and increase the number of osteoclasts, thereby promoting orthodontic tooth movement and periodontal tissue reconstruction. The mechanism may be related to the increase in the expression levels of CCR1 and HO-1 in periodontal tissue.

Key words: Concentrated growth factors; Orthodontics; Tooth movement; CC chemokine receptor-1; Heme oxygenase-1

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R783.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)16-3025-05

前言

正畸治疗是通过使用矫治器产生力及激活力, 将力作用于

牙齿、颌骨和颞下颌关节, 导致牙周支持组织、颌骨周围骨缝或关节发生相应改建, 使牙齿或颌骨产生移动以达到口颌系统的美观、稳定和平衡^[1], 正畸牙移动的实质和生物学基础为牙和牙

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (20JR10RA006); 甘肃省自然科学基金项目 (2021-0405-JCC-1766)

作者简介: 冯玉霞 (1988-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 口腔正畸, 组织工程, 电话: 13919102240, E-mail: baiyuwuxia68@163.com

Δ 通讯作者: 李健学 (1976-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 材料表面处理, 电话: 13399310376, E-mail: baiyuwuxia68@163.com

(收稿日期: 2022-02-28 接受日期: 2022-03-23)

周组织的改建,是一个涉及诸多因素调控的复杂过程^[2]。近年来,随着对细胞因子及其相关受体研究的不断深入,CCR及HO-1被认为在正畸牙移动中发挥关键调控作用,前者可通过介导核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for NF- κ B ligand, RANKL)而影响成骨细胞和破骨细胞的趋化和运输过程^[3,4];后者被认为与牙本质细胞的增殖和分化、血流调控等过程密切相关^[5,6]。CGF是通过特定变速离心分离制备所得的自体来源的生长因子浓缩制品,在血小板被激活后,可释放包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factors, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)以及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等在内的多种生物活性因子,具有促进成骨细胞增殖和分化、骨修复、组织再生、伤口愈合和血管生成等作用,因此在骨科、皮肤科、整形科等均具有广泛的临床应用^[7,8],但在正畸牙移动及牙周组织修复方面的研究鲜有报道。因此,本研究通过建立正畸牙移动大鼠模型,旨在探究CGF对正畸大鼠牙移动效果及牙周组织中CCR1和HO-1表达的影响,以期为CGF在口腔正畸方面的临床应用提供一定的理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取150只健康雄性SPF级Sprague-Dawley(SD)大鼠,体重190-210 g,由甘肃省中医药大学SPF级实验动物中心提供,常规饲养于SPF级恒温恒湿洁净屏障环境中,给予磨碎的固体饲料喂养,正常昼夜交替,实验开始前适应性饲养一周。

1.1.2 主要试剂及仪器 4%多聚甲醛、抗酒石酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase staining, TRAP)试剂盒:上海碧云天生物技术有限公司;CCR1、HO-1抗体:美国Sigma公司;BCA蛋白测定试剂盒、Trizol试剂、逆转录试剂盒:Invitrogen公司;Medifuge离心加速机:意大利Silfradent公司;电子天平:瑞士METTLER TOLEDO公司;超低温冰箱:美国Thermo Scientific公司;石蜡组织切片机:德国Leica公司;光学显微镜:尼康仪器有限公司;紫外分光光度计:日本岛津公司;实时荧光定量PCR仪:美国Bio-Rad公司;正畸结扎丝:杭州新齿科材料有限公司;正畸镍钛螺旋拉簧:中国速航NIC公司;快速牙科手机:中国天天齿科公司;正畸测力计:日本TOMY公司;游标卡尺:广州仪表仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 CGF的制备 取8周龄健康雄性SD大鼠心脏血液制备CGF。腹腔注射10%水合氯醛(0.4 mL/100 g)麻醉供体大鼠,然后通过心脏穿刺将血液直接放入不含抗凝剂的无菌试管中,并立即离心约13 min,管内纤维蛋白血沉棕黄层即为CGF,收集并将其移至EP管中,再按体积比配成10%的CGF生理盐水溶液备用^[9]。

1.2.2 分组及模型建立 将150只大鼠随机分为对照组和观察组,每组75只。腹腔注射1%戊巴比妥钠麻醉大鼠,开口器撑开口腔,使用快速涡轮机在左上第一磨牙近颈部颊舌面打磨出约0.50 mm深浅沟,用0.20 mm正畸结扎丝穿过第一、二磨牙间隙,连接镍钛螺旋弹簧,正畸测力计控制产生50 g的拉簧拉力,在切牙冠颊舌面的远中面打磨0.50 mm槽沟,将结扎丝固定于沟内,连接拉簧的另一端,光固化树脂封闭固定牙颈部以防结扎丝松动滑脱,增强支抗,每日检查加力装置是否完整,若有脱落及时修理。观察组每日腹腔注射10% CGF生理盐水溶液,对照组注射等体积生理盐水溶液,共注射14 d。

1.2.3 牙移动距离测定 分别于第0 d、1 d、3 d、7 d和14 d时自各组中随机选取5只大鼠,1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,制作上颌精确牙列印模,灌注超硬石膏模型,用游标卡尺测定左上第一、二磨牙近中颊沟点之间的距离,连续测量3次取平均值,建模前后所测距离之差即为正畸牙移动距离。

1.2.4 TRAP染色破骨细胞计数 分别于第0 d、1 d、3 d、7 d和14 d时自各组中随机选取5只大鼠,处死后完整取出左上颌第一磨牙及周围颌骨,置于4%多聚甲醛溶液中固定,48 h后取出,于10% EDTA溶液中脱钙4周,期间隔日更换溶液,以针尖可无阻力刺穿组织为脱钙完成标准,乙醇梯度脱水,腭侧朝下石蜡包埋,接近远中方向切4 μ m厚切片,将石蜡切片行TRAP染色,显微镜下观察并计数,每张切片取5个视野,以平均值作为该只大鼠的破骨细胞数。

1.2.5 CCR1和HO-1 mRNA的相对表达量检测 分别于第0 d、1 d、3 d、7 d和14 d时自各组中随机选取5只大鼠处死,迅速拔除第一磨牙,取所需牙周膜和牙槽骨,称重,置于1.5 mL Rnase-free溶液中,加入1 mL Trizol试剂,研磨、匀浆,提取总RNA,于260 nm和280 nm波长下测定吸光度值。将总RNA逆转录为cDNA进行PCR反应,以 β -actin作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算各组中CCR1和HO-1 mRNA的相对表达量,引物序列见表1,反应条件如下:95 $^{\circ}$ C预变性2 min;90 $^{\circ}$ C 10 s、65 $^{\circ}$ C 25 s、65 $^{\circ}$ C退火延伸30 s,共40个循环。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

Indexes	Upstream primer(5'→3')	Downstream primer(5'→3')
CCR1	GAAGTGGAGCAGAGAGGACAGA	GAAGCATCACAGTGCTACCA
HO-1	AGGTACACATCCAAGCCGAGA	CAGTGAGGCCCATACCAGAAG
β -actin	CATTGTCACCAACTGGGACGATA	GGATGGCTACGTACATGGCTG

1.3 统计学方法

应用SPSS22.0软件进行数据统计分析,计量资料以均

数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组大鼠牙移动距离比较

随正畸作用时间的延长,两组大鼠牙移动距离均显著增长

($P<0.05$);对照组与观察组在第1 d和第3 d时牙移动距离相比无统计学差异($P>0.05$),而在第7 d开始,观察组牙移动距离显著长于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 两组大鼠牙移动距离比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of moving distances of the teeth between two groups(mm, $\bar{x} \pm s$)

Group	n	0 d	1 d	3 d	7 d	14 d
Control group	5	0.00	0.17 $\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.13
Observation group	5	0.00	0.19 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.06	0.69 $\pm$ 0.09	1.23 $\pm$ 0.19
t		0.000	2.000	0.859	2.746	3.011
P		1.000	0.081	0.415	0.025	0.017

2.2 TRAP 染色破骨细胞计数

第0 d时两组大鼠破骨细胞计数无统计学差异($P>0.05$);随正畸时间延长,两组大鼠破骨细胞计数均显著增多($P<0.05$),

自第7 d开始趋于平稳;观察组大鼠自第1 d开始破骨细胞计数均显著高于同时时间点的对照组($P<0.05$),见表3。

表3 两组大鼠破骨细胞计数比较

Table 3 Comparison of osteoclast counts of two groups

Groups	n	0 d	1 d	3 d	7 d	14 d
Control group	5	2.12 $\pm$ 0.05	4.07 $\pm$ 0.51	8.27 $\pm$ 1.15	12.85 $\pm$ 2.27	10.92 $\pm$ 3.13
Observation group	5	2.14 $\pm$ 0.06	8.18 $\pm$ 1.02	13.33 $\pm$ 2.06	19.69 $\pm$ 3.04	18.26 $\pm$ 3.19
t		0.573	8.059	4.796	4.031	3.672
P		0.583	<0.001	0.001	0.004	0.006

2.3 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达比较

第0 d时两组大鼠牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达无统计学差异($P>0.05$);随正畸时间延长,两组大鼠牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达均显著升高 ($P<$

0.05),直至第7 d时趋于平稳;自第1 d开始,观察组大鼠牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达均显著高于同时时间点的对照组($P<0.05$),见表4。

表4 两组大鼠牙周组织中 CCR1 和 HO-1 mRNA 的相对表达比较

Table 4 Comparison of relative expression of CCR1 and HO-1 in periodontium of two groups

Indexes	n	0 d	1 d	3 d	7 d	14 d
CCR1						
Control group	5	0.98 $\pm$ 0.11	1.21 $\pm$ 0.19	1.65 $\pm$ 0.25	1.69 $\pm$ 0.27	1.72 $\pm$ 0.33
Observation group	5	1.01 $\pm$ 0.12	1.54 $\pm$ 0.22	2.53 $\pm$ 0.36	2.59 $\pm$ 0.39	2.53 $\pm$ 0.39
t		0.412	2.538	4.490	4.243	3.545
P		0.691	0.035	0.002	0.003	0.008
HO-1						
Control group	5	1.02 $\pm$ 0.05	1.59 $\pm$ 0.07	1.95 $\pm$ 0.13	1.97 $\pm$ 0.15	1.93 $\pm$ 0.16
Observation group	5	1.03 $\pm$ 0.06	2.01 $\pm$ 0.15	2.69 $\pm$ 0.22	2.71 $\pm$ 0.23	2.67 $\pm$ 0.21
t		0.286	5.674	6.475	6.026	6.268
P		0.782	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

正畸治疗过程是通过对牙齿等部位施以持续性的作用力,

纠正牙齿畸形或错颌畸形的矫正方法,其中涉及复杂的口腔骨组织损伤的修复^[10,11]。在正畸力的作用下,牙周膜受压变薄变窄,牙周膜中未分化的间充质细胞不断增殖和分化,牙周组织

不断再生,破骨细胞活跃,骨吸收增强,牙槽骨和牙周膜组织发生改建^[12,13]。CGF 为当前最新一代自体血小板浓缩物,其存在天然的三维纤维蛋白支架,并包含多种内源性生长因子,当血小板被激活后,可释放纤维蛋白、纤维连接蛋白、ADP、ATP、肾上腺素、第 V 因子、IGF、胺及钙离子等,可有效促进局部细胞的增殖分化,改善创面愈合、软组织再生和骨组织的修复,因而广泛应用于骨科、皮肤科、整形科等^[14-16]。多项研究^[17,18]证实,CGF 对单核巨噬细胞、间充质干细胞、嗜中性粒细胞以及成纤维细胞等均具有募集作用,可促进肌细胞和成纤维细胞的增殖,参与伤口愈合中的血管新生、纤维组织的形成和再上皮化等过程。CGF 可促进成骨细胞和破骨细胞的增殖、提高细胞分化速度、促进其生长,此外其中的纤维蛋白等组织还可为骨细胞的生长提供支架,同时还可促进骨膜细胞的增殖和迁移能力,从而促进骨修复重建^[19]。

既往研究大部分着重于 CGF 促进骨组织和软组织的修复重建,而对正畸治疗过程中牙移动和牙周组织改建的研究较少。ZHANG 等的体外研究^[20]发现,CGF 可促进牙周膜成纤维细胞的增殖和成骨细胞的分化。AGHAMOHAMADI 等^[21]同样报道称,CGF 联合牙周膜干细胞诱导培养基可促进人牙周膜干细胞的增殖和分化,从而促进牙周组织的再生。本研究结果显示,随正畸力作用时间的延长,两组大鼠牙移动距离均显著增长,在第 7 d 开始,观察组牙移动距离显著长于对照组;破骨细胞计数结果亦显示,观察组大鼠破骨细胞计数均显著高于相同时间点时的对照组,上述结果均提示 CGF 可能促进了正畸牙移动和牙周组织的重建过程,与 ZHANG 等^[20]和 AGHAMOHAMADI 等^[21]研究结果一致。

牙周改建的过程受诸多因素的影响,随着分子生物学的不断发展,相关细胞因子与正畸牙移动之间的联系越来越受学者们的关注。趋化因子是细胞因子超家族中的一类可使细胞发生趋化运动的小分子蛋白多肽,可趋化白细胞、淋巴细胞等免疫细胞到达免疫应答部位,从而参与机体免疫调节和免疫病理反应^[22]。CCR1 为 CCR 对应的主要受体之一,既往研究^[23,24]认为,CCR1 可通过控制前体成骨细胞和破骨细胞的分裂、分化和活化等过程,而在 RANKL 介导的成骨细胞、破骨细胞、原始骨髓细胞中均有表达,对成骨细胞和破骨细胞的趋化及运输过程发挥关键的调控作用,从而参与牙周组织的改建过程。Rd A 等^[25]在 CC 类趋化因子配体 3(CC chemokine ligand 3, CCL3)缺陷小鼠和 CCR1 缺陷小鼠体内的研究发现,相同正畸力作用下的基因缺陷小鼠牙周组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、RANK、RANKL 的表达水平以及骨改建明显少于正常小鼠。Rath-Deschner B 等研究^[26]发现,快速扩弓 7 d 后,人体牙周组织中 CC 类趋化因子及多种炎性细胞因子的表达水平均显著升高。而在本研究中,随正畸力作用时间延长,两组大鼠牙周组织中 CCR1 mRNA 的相对表达均显著升高,直至第 7 d 时到达峰值;此外,观察组大鼠牙周组织中 CCR1 mRNA 的相对表达显著高于相同时间点的对照组大鼠,提示 CCR1 可能参与了正畸牙移动和牙周改建的过程,与上述 Rath-Deschner B 等研究^[26]结果一致。

HO-1 参与了机体多种生理病理过程,尤其是在感染、休克等应激状态下作用明显,并可与其他因子如过氧化氢酶、谷氨

酸半胱氨酸连接酶催化亚基、醌氧化还原酶 1 等相结合形成内源性保护系统,对抗内源性和外源性应激反应^[27,28]。相关研究显示:HO-1 参与了牙髓炎的发生发展,HO-1 可通过激活 Sonic Hedgehog 信号通路而改善趋化因子 CX3CL1 和前列环素 I2 (PGI2)的水平,起到抗炎、抗氧化作用;此外,HO-1 可增加与牙本质分化细胞相关的信使 RNA 的表达,提高细胞的增殖能力和矿化物水平,从而调节牙髓细胞的增殖和分化^[29,30]。在本研究中,随正畸力作用时间延长,两组大鼠牙周组织中 HO-1 mRNA 的相对表达均显著升高,直至第 7 d 时到达峰值;此外,观察组大鼠牙周组织中 HO-1 mRNA 的相对表达显著高于相同时间点的对照组大鼠,表明 HO-1 可能参与了正畸牙移动和牙周改建的过程,与上述研究结果内容相符^[29,30]。

综上所述,本研究表明,CGF 可促进正畸大鼠牙移动,增加破骨细胞数量,提高牙周组织中 CCR1 和 HO-1 的表达水平,促进了正畸牙移动和牙周组织重建,但其具体作用机制以及正畸临床长期应用的安全性和有效性,仍待进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Raj SC, Praharaj K, Barik A K, et al. Retraction with and without piezocision- facilitated orthodontics: A randomized controlled trial[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2020, 40(1): 19-26
- [2] Charavet C, Lambert F, Lecloux G, et al. Accelerated orthodontic treatment using corticotomies: what are the minimally invasive alternatives?[J]. L'orthodontie Française, 2019, 90(1): 5-12
- [3] PAWLIK KATARZYNA, PIOTROWSKA ANNA, KWIATKOWSKI KLAUDIA, et al. The blockade of CC chemokine receptor type 1 influences the level of nociceptive factors and enhances opioid analgesic potency in a rat model of neuropathic pain[J]. Immunology: An Official Journal of the British Society for Immunology, 2020, 159(4): 413-428
- [4] Li A, Jd A, A TD, et al. Biological characterization of ligands targeting the human CC chemokine receptor 8 (CCR8) reveals the biased signaling properties of small molecule agonists[J]. Biochemical Pharmacology, 2021, 188: 114565
- [5] Lee MH, Cha HJ, Choi EO, et al. Antioxidant and cytoprotective effects of morin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress are associated with the induction of Nrf2 mediated HO-1 expression in V794 Chinese hamster lung fibroblasts [J]. Int J Mol Med, 2017, 39 (3): 672-680
- [6] Yang M G, Xiao Z, Zhao R, et al. Discovery of BMS-753426: A Potent Orally Bioavailable Antagonist of CC Chemokine Receptor 2[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2021, 12(6): 969-975
- [7] 陈霞,王健.血小板浓缩生长因子在整复外科中的研究及应用进展[J].组织工程与重建外科杂志, 2017, 13(2): 113-115
- [8] Lukac N, Katavic V, Novak S, et al. What do we know about bone morphogenetic proteins and osteochondroprogenitors in inflammatory conditions[J]. Bone, 2020, 137: 115403
- [9] Chen X, Wang J, Yu L, et al. Effect of Concentrated Growth Factor (CGF) on the Promotion of Osteogenesis in Bone Marrow Stromal Cells (BMSC) in vivo[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5876
- [10] 彭博,王菲,鲍庆红,等.牙周炎患者正畸治疗前后龈沟液中弹性蛋白酶的变化[J].现代生物医学进展, 2021, 21 (20): 3917-3920+3964

- [11] Robertson L, Kaur H, Fagundes NCF, et al. Effectiveness of clear aligner therapy for orthodontic treatment: A systematic review[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2020, 23(2): 133-142
- [12] WANG Z, HAN L, SUN T, et al. Preparation and effect of lyophilized platelet rich fibrin on the osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo [J]. *Heliyon*, 2019, 5(10): 02739
- [13] Mandelaris G A, Richman C, Kao R T. Surgical Considerations and Decision Making in Surgically Facilitated Orthodontic Treatment/Periodontally Accelerated Osteogenic Orthodontics [J]. *Clinical Advances in Periodontics*, 2020, 10(4): 213-223
- [14] Dang M, Zeng X, Chen B, et al. Interferon-gamma mediates the protective effects of soluble receptor for advanced glycation end-product in myocardial ischemia/ reperfusion[J]. *Lab Invest*, 2019, 99: 358-370
- [15] 魏中武, 刘双喜, 陈灼庚, 等. 比较浓缩生长因子提取液和富血小板纤维蛋白提取液对成骨细胞 MC3T3-E1 增殖的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(8): 901-908
- [16] 李云逸, 刘国良, 热依沙·阿布都克依木, 等. 浓缩生长因子在自体牙移植术中的临床应用研究 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2021, 14(1): 59-65
- [17] 李佳, 何东宁. CGF 在种植中促进成骨的研究探讨及应用进展[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2021, 22(1): 76-80
- [18] Wei ZW, Huang XS, Chen ZG. Application and research progress on concentrated growth factor in oral clinic [J]. *Int J Stomatol*, 2020, 47(2): 235-243
- [19] ROCKER AJ, LEE DJ, SHANDAS R, et al. Injectable polymeric delivery system for spatiotemporal and sequential release of therapeutic proteins to promote therapeutic angiogenesis and reduce inflammation[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(2): 1217-1227
- [20] ZHANG Z, LI X, ZHAO J, et al. Effect of autogenous growth factors released from platelet concentrates on the osteogenic differentiation of periodontal ligament fibroblasts: a comparative study [J]. *Peer J*, 2019, 7: e7984
- [21] AGHAMOHAMADI Z, KADKHODAZADEH M, TORSHABI M, et al. A compound of concentrated growth factor and periodontal ligament stem cell-derived conditioned medium[J]. *Tissue Cell*, 2020, 65: 101373
- [22] Yan G, Li S, Yue M, et al. Lysine demethylase 5B suppresses CC chemokine ligand 14 to promote progression of colorectal cancer through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Life Sciences*, 2020, 264: 118726
- [23] Zhao S, Li Y, Cao M, et al. The CC and CXC chemokine receptors in turbot (*Scophthalmus maximus* L) and their response to *Aeromonas salmonicida* infection[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2021, 123(7): 104155
- [24] Hassanshahi G, Alavi S E, Khorramdelazad H, et al. Serum levels of CC chemokine ligands in cutaneous leishmaniasis patients[J]. *Journal of Parasitic Diseases*, 2020, 44(3): 1-6
- [25] Rd A, Sma B, Ad C, et al. CXCL5, CXCL8, and CXCL10 regulation by bacteria and mechanical forces in periodontium [J]. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2020, 234: 151648
- [26] Rath-Deschner B, Memmert S, Damanaki A, et al. CXCL1, CCL2, and CCL5 modulation by microbial and biomechanical signals in periodontal cells and tissues-in vitro and in vivo studies[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2020, 24(75): 3661-3670
- [27] Ilaria Bellezza, Ileana Giambanco, Alba Minelli, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733
- [28] Xu L, Zhao Q, Li D, et al. MicroRNA-760 resists ambient PM2.5-induced apoptosis in human bronchial epithelial cells through elevating heme-oxygenase 1 expression[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 284(4): 117213
- [29] Chang MC, Wang TM, Chien HH, et al. Effect of butyrate, a bacterial by-product, on the viability and ICAM-1 expression/production of human vascular endothelial cells: Role in infectious pulpal/periapical diseases[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(1): 38-53
- [30] Ri A, Yi A, Ra B. Role of heme oxygenase-1 in human placenta on iron supply to fetus[J]. *Placenta*, 2021, 103: 53-58