

网络出版时间: 2017-10-16 9:20 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20171016.0920.031.html

Odanacatib 抑制大鼠正畸复发的 Micro-CT 研究

卫晓霞¹, 邹玉贞¹, 寇正威²

摘要 研究局部注射 odanacatib 对大鼠正畸牙移动复发的影响。选取 30 只大鼠随机分为 2 组, 每组 15 只, 近中移动右上颌第一磨牙, 加力 3 周去除加力装置让其复发。实验组于第一磨牙颊沟处注射 odanacatib, 对照组注射生理盐水。复发 0 d 和 2 周时测量牙齿移动距离, 计算复发率。复发 2 周后处死大鼠, 对上颌骨牙槽骨扫描 Micro-CT, 测量骨矿物质密度(BMD)和骨体积分数(BVF)值。实验组复发率明显低于对照组($P < 0.05$), 且实验组牙槽骨的 BMD 和 BVF 值明显高于对照组($P < 0.05$)。局部注射 odanacatib 有效地抑制大鼠正畸牙齿移动后复发。

关键词 odanacatib; Micro-CT; 复发

中图分类号 R 783.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)12-1887-03

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.031

近年来研究^[1]显示牙齿在正畸移动过程中, 牙齿受力对牙周组织产生的压应力和拉应力, 当去除矫治器后牙齿趋于复发至其原始位置, 所以正畸矫治后需要配戴保持器, 使牙齿能够稳定在新的位置。有研究^[2]报道, 通过抑制破骨细胞活性, 增加骨形成, 可以减少正畸后复发。Odanacatib 是一个高度选择性的组织蛋白酶 K 抑制剂, 可以抑制破骨细胞的活性, 促进成骨形成, 减少大鼠正畸牙齿移动性牙根吸收^[3]。然而其对复发率影响尚未报道, 该研究探讨局部注射 odanacatib 对大鼠正畸牙齿移动后复发率的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及实验处理 选取 30 只 8 周龄雄性 SD 大鼠(河南省实验动物中心), 适应性喂养 1 周。用 10% 的水合氯醛溶液对大鼠进行麻醉。麻醉后将大鼠仰卧并固定于实验台上, 在上颌中切牙腭侧植入一枚 $\phi 1.6$ mm、长 6 mm 的微种植钉(宁波慈北公

司)。结扎丝穿过右上颌第一第二磨牙之间, 连接正畸镍钛螺旋拉簧, 拉簧另一端与种植钉连接(图 1)。拉簧拉伸约 1 mm, 产生 60 g 的力量, 近中移动右上颌第一磨牙。每日早晚检查口内加力装置, 如果发现拉簧脱落, 重新安装。3 周后拆除加力装置并随机分为 2 组, 每组 15 只, 建立正畸牙移动复发模型。实验组于右上第一磨牙的颊沟处注射 0.06 ml, 1.25 μ mol/L odanacatib, 每 3 d 注射一次。对照组注射等量生理盐水。



图 1 大鼠牙齿移动加力装置

1.2 计算复发率 在加力装置去除时(复发 0 d)及复发 2 周制作大鼠上颌牙列硅橡胶模型, 翻制超硬石膏模型, 使用 3D 点激光扫描仪(丹麦 3shape D800 公司)进行上颌牙列的 3D 扫描(图 2)。扫描后, 将 3D 模型数据导入到 Qualify 软件中, 测量复发前右上第一磨牙远中边缘嵴和右上二磨牙近中边缘嵴的距离, 即牙齿移动的总距离。将复发前后模型同时导入 Qualify 软件中, 以硬腭为参照点进行重叠(图 3), 测量重叠图中两颗右上第一磨牙远中边缘嵴中点的距离, 即复发距离^[4]。复发百分率(%) = 牙齿复发距离 / 牙齿移动的总距离 $\times 100\%$ 。

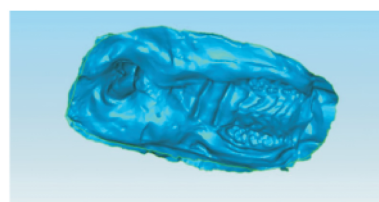


图 2 上颌牙列 3D 模型

1.3 扫描 Micro-CT 复发 2 周后颈椎脱臼处死大

2017-07-17 接收

基金项目: 河南省科技厅重点科技攻关项目(编号:142102310332);

河南省高等学校重点科研项目计划(编号:16A320058)

作者单位:¹ 郑州大学第一附属医院正畸科, 郑州 450000

² 河南大学第一附属医院口腔科, 开封 475000

作者简介: 卫晓霞, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xiaoxiaow2007@163.com

鼠,立即截取包含右上颌3颗磨牙及其周围牙槽骨的组织块,固定在10%福尔马林溶液中。应用Micro-CT(德国Siemens AG公司)对本标本进行扫描。像素大小15 μm 。扫描条件80 kv,500 μA 。扫描结束后对图片进行重建。在第一磨牙根分叉距牙槽嵴顶500 μm 处,选取边长500 μm 的立方体作为感兴趣区域,测量牙槽骨骨矿物质密度(bone mineral density,BMD)和骨体积分数(bone mineral density,BVF)值(图4)。

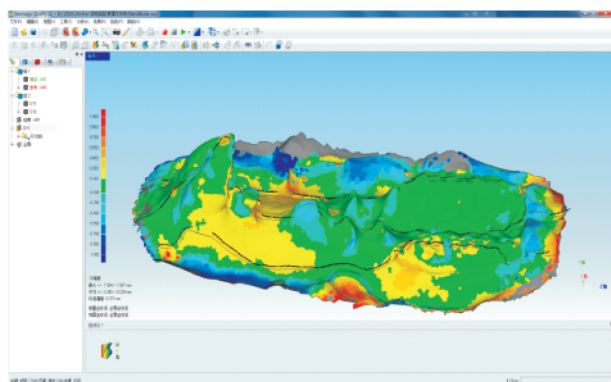


图3 复发前后3D模型重叠

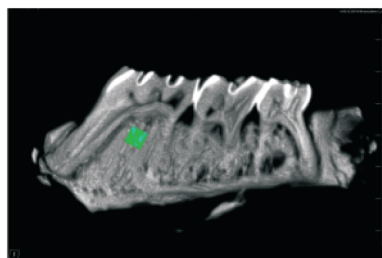


图4 测量感兴趣区域BMD和BVF值

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件进行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用两独立样本的 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发距离及复发百分率 加力3周后,右侧上颌第一磨牙平均近中移动了0.74 mm。给药2周后,实验组复发距离(0.314 ± 0.910) mm,复发率(42.452 ± 0.110)%;对照组复发距离(0.579 ± 0.975) mm,复发率(79.994 ± 0.173)%。实验组复发距离小于对照组,差异有统计学意义($t = -6.282, P < 0.05$);实验组复发率显著降低,差异有统计学意义($t = -5.767, P < 0.05$)。

2.2 骨小梁空间结构测量 局部注射odanacatib

增加局部牙槽骨的BMD和BVF值,实验组BMD和BVF值高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图5。

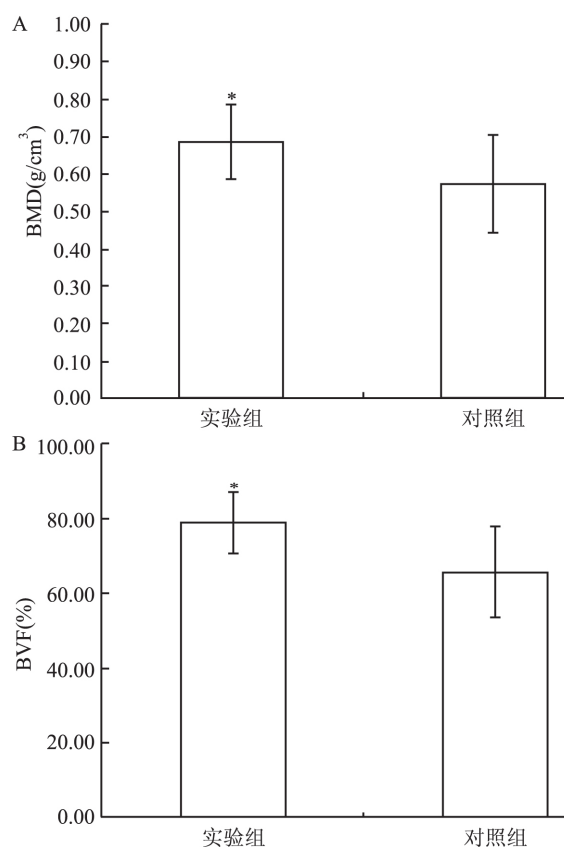


图5 复发2周后两组牙槽骨的BMD和BVF值

A:BMD;B:BVF;与对照组比较:* $P < 0.05$

3 讨论

牙周韧带最初是受到矫治力的作用使牙齿移动,但是拆除矫治装置后,牙齿在牙周纤维的作用下,趋于回复到最初的位置。本研究对照组大鼠拆除加力装置后,右上颌第一磨牙在牙周纤维的牵引下远中移动,有回复到最初位置的趋势。Odanacatib是一个高度选择性CK抑制剂,用于治疗骨质疏松症。临床研究^[8]表明,odanacatib增加绝经后妇女的BMD,没有耐受性问题和骨骼毒性的证据。此外,odanacatib还能防止卵巢切除兔子^[9]的BMD损失。但是应用odanacatib在正畸复发领域中尚属空白。

BMD是骨强度的预测因子,BVF是描述骨小梁微结构的重要参数,两者通常用于评价骨代谢的状态。BMD值和BVF值增加,说明成骨活动增强,骨密度增加,骨小梁变得致密。本实验显示,实验组局部注射odanacatib后BMD和BVF值增加,说明骨改

建活跃,提示 odanacatib 增加成骨,使骨小梁致密, odanacatib 可能抑制大鼠正畸牙齿移动后复发,使牙齿更快的稳定在新的位置。

但在传统的大鼠牙齿移动实验中,由于大鼠的切牙具有不断向合方萌出的特点,同时也被磨耗,而且磨耗越严重萌出越快^[1],导致加力装置易脱落,如把矫治装置重新就位,则施力大小和方向均会改变,存在着支抗丢失的风险。种植支抗因其稳定性高,且不依赖患者依从的优点,成为临床上最广泛应用的加强支抗方法。因此,本实验对传统大鼠正畸牙齿移动模型进行改进,采用微种植体支抗移动第一磨牙,建立新型大鼠正畸牙齿移动模型。

以往的研究^[2]用游标卡尺或者可视显微镜测量大鼠牙齿移动距离,是在以第二磨牙稳定不动的前提下测量第一第二磨牙之间的距离。但是因为纵膈纤维的作用,第一磨牙的近中或者远中移动会对第二磨牙造成影响,因此以第二磨牙为参考点是不稳定的。成熟大鼠腭部是一个稳定的结构^[3],用3D数字模型的腭部重叠测量大鼠牙齿移动距离是稳定的,排除了第二磨牙移位对实验结果的干扰。

综上所述,本研究从三维影像学分析,提示局部注射 odanacatib 后 BMD 和 BVF 增加,以利于对 odanacatib 减小正畸复发率的机制分析,为防止正畸复发提供新思路。

参考文献

- [1] Sadowsky C, Schneider B J, BeGole E A, et al. Long-term stability after orthodontic treatment: nonextraction with prolonged retention [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1994, 106(3): 243-9.
- [2] Hassan A H, Al-Hubail A, Al-Fraidi A A. Bone inductive proteins to enhance postorthodontic stability [J]. Angle Orthod, 2010, 80(6): 1051-60.
- [3] Wei X X, Chu J P, Zou Y Z, et al. Effect of odanacatib on root resorption and alveolar bone metabolism during orthodontic tooth movement [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 17972-81.
- [4] Zhao N, Lin J, Kanzaki H, et al. Local osteoprotegerin gene transfer inhibits relapse of orthodontic tooth movement [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2012, 141(1): 30-40.
- [5] Eisman J A, Bone H G, Hosking D J, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(2): 242-51.
- [6] Pennypacker B L, Duong L T, Cusick T E, et al. Cathepsin K inhibitors prevent bone loss in estrogen-deficient rabbits [J]. Bone Miner Res, 2011, 26(2): 252-62.
- [7] Drevensek M, Volk J, Sprogar S, et al. Orthodontic force decreases the eruption rate of rat incisors [J]. Eur J Orthod, 2009, 31(1): 46-50.
- [8] Han G, Chen Y, Hou J, et al. Effects of simvastatin on relapse and remodeling of periodontal tissues after tooth movement in rats [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138(5): 550.

Odanacatib inhibits relapse of orthodontic tooth movement: an *in vivo* micro-CT analysis

Wei Xiaoxia¹, Zou Yuzhen¹, Kou Zhengwei²

(¹Dept of Orthodontic, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000;

²Dept of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000)

Abstract To evaluate the inhibition effect of local injection of odanacatib on orthodontic relapse. Thirty rats were randomly divided into 2 groups ($n = 15$). The maxillary right first molars of all animals were subjected to orthodontic force and moved mesially. Three weeks later, the force was removed, and the teeth relapsed. The rats of experimental group were received local injections of odanacatib. The control group received saline instead. Tooth movement and relapse were measured when appliances removed after 0 day and 2 weeks. The rats were sacrificed after the 2-week relapse. The microcomputed tomography analysis was performed to quantify the alveolar bone, and the values of bone mineral density (BMD) and bone volume fraction (BVF) were measured. The percentage of relapse in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the BMD and BVF of alveolar bone in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Local injection of odanacatib effectively inhibit the relapse after orthodontic tooth movement in rats.

Key words odanacatib; Micro-CT; relapse