

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2024.04.009

· 综述 ·

磁场成骨效应在口腔领域的应用及机制研究进展

陈金泉, 刘宇妍, 王国庆, 孙秀梅

吉林大学口腔医院正畸科, 吉林 长春(130021)

【摘要】 磁场是一种安全、无创的物理治疗方法。大量研究证实磁场具有良好的成骨效应,在加速正畸牙移动、促进种植体骨整合、促进骨折愈合和提高牵张成骨效果等方面有一定的临床应用价值,有望成为治疗口腔疾病的一种有效辅助手段。为更好地将磁场应用于临床,本文就磁场在口腔领域的应用、对骨组织细胞的生物学效应和磁场调控骨代谢的分子机制三方面进行综述。磁场对骨组织细胞的生物学效应主要体现在促进成骨细胞和间充质干细胞的成骨,降低骨细胞的凋亡率,对破骨细胞的影响则尚无定论。在分子层面,骨组织细胞感应并响应磁刺激,磁信号经位移电流、洛伦兹力和自由基对效应等机制转变为生物可识别的电信号,进而激活下游P2嘌呤能受体、腺苷受体信号通路、转化生长因子- β 受体信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和Notch通路等信号网络。此外,本文还探讨了影响磁场成骨效应的因素——磁场参数,以期为临床医生提供参考。然而,磁场成骨效应的作用机制目前尚未明确,继续深入研究磁场的作用机制可为骨组织再生和牙周组织再生提供有效策略。另外,聚焦磁场的作用靶点,将磁场与其他药物联合应用,可为口腔疾病的治疗提供新思路。

【关键词】 磁场; 颌骨; 成骨; 骨吸收; 信号转导; 骨整合; 骨折愈合; 牙齿移动; 骨延长

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)04-0302-08

【引用著录格式】 陈金泉, 刘宇妍, 王国庆, 等. 磁场成骨效应在口腔领域的应用及机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(4): 302-309. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2024.04.009.

Research progress on applications and mechanisms of osteogenesis effect of magnetic fields in oral field

CHEN Jinquan, LIU Yuyan, WANG Guoqing, SUN Xiumei. Department of Orthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: SUN Xiumei, Email: xmsun@jlu.edu.cn, Tel: 86-431-88796023

【Abstract】 Magnetic fields are safe and used in noninvasive physical therapies. Numerous studies have confirmed that magnetic fields have good osteogenic effects and certain value for clinical application in accelerating orthodontic tooth movement, promoting bone-implant integration, promoting fracture healing and improving the effects of distraction osteogenesis. Magnetic fields are expected to become applied as effective auxiliary methods for treating oral diseases. To support the clinical application of magnetic fields, this article reviews the applications of magnetic fields in the oral cavity, the biological effects on bone cells and the molecular mechanisms through which magnetic fields regulate bone metabolism. The biological effects of magnetic fields on bone cells include promoting osteogenesis by osteoblasts and mesenchymal stem cells and inhibiting bone resorption by osteoclasts. At the molecular level, bone cells sense and respond to magnetic stimulation, and through various mechanisms, such as displacement currents, Lorentz forces, and free radical pair effects, stimuli are transformed into biologically recognizable electrical signals that activate complex downstream signaling pathways, such as the P2 purinergic receptor signaling pathway, adenosine receptor signaling pathway, transforming growth factor- β receptor signaling pathway, mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, and Notch pathway. In addition, magnetic parameters, which are the factors affecting the osteogenic effects of magnetic fields, are

【收稿日期】 2023-09-13; **【修回日期】** 2023-12-01

【基金项目】 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202201ZYTS081)

【作者简介】 陈金泉, 硕士研究生, Email: jqchen21@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 孙秀梅, 副主任医师, 博士, Email: xmsun@jlu.edu.cn, Tel: 431-88796023



微信公众号

discussed. However, the mechanisms of the osteogenic effects of magnetic fields are unclear, and further studies of these mechanisms could provide effective strategies for bone regeneration and periodontal tissue regeneration. In addition, considering the target of magnetic field therapies, combination with other drugs could lead to new strategies for the treatment of oral diseases.

【Key words】 magnetic fields; jaw; osteogenesis; bone resorption; signal transduction; osseointegration; fracture healing; tooth movement techniques; bone lengthening

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(4): 302-309.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Science and Technology Department of Jilin Province (No. YDZJ202201ZYTS081).

磁场可远程为细胞、组织提供磁刺激。目前,磁场的生物安全性已被证实^[1]。由于具有良好的抗炎作用^[2]、促血管生成作用^[3]和促成骨作用,磁场被应用在骨质疏松症、骨折愈合、骨关节炎、糖尿病伤口愈合和癌症等多种疾病的治疗中。与药物、手术和其他物理方法相比,磁场具有无创性的优势。近年来,磁场被逐步引入口腔领域,其促成骨作用在口腔正畸、种植、颌面外科等领域有一定的应用前景。然而,磁场对骨组织的生物学效应并没有统一的定论,一方面归因于不同组织来源细胞的生理特性具有差异性,如磁化率;另一方面是由于磁场参数不同,包括磁场强度、频率、波形、作用时间和方式等。本文将介绍磁场的成骨效应在口腔领域的应用研究,并深入探讨磁场对骨组织细胞的生物学效应及其分子机制,以期对口腔疾病的治疗提供参考。

1 磁场成骨效应在口腔领域的应用研究

1.1 磁场加速正畸牙移动

在正畸治疗过程中,一些并发症如龋白斑和牙根吸收的发生风险常随着治疗周期的延长而增加。研究发现20~204 mT的静磁场(static magnetic field, SMF)可显著增加小鼠的牙移动速率和移动量^[4]。2022年,Bhad等^[5]对脉冲电磁场(pulsed electromagnetic field, PEMF)的牙移动效应进行临床研究,发现在0.5 mT、1 Hz的PEMF环境中尖牙远移量显著增加。这些研究表明,不同类型的磁场都具备促进牙槽骨改建、加速正畸牙移动的潜能,有望缩短正畸的治疗周期,减少正畸并发症的发生,间接提高患者的治疗积极性和依从性。与手术手段相比,磁场能有效减小组织损伤和疼痛。然而,与其他加速正畸牙移动的非手术辅助手段如激光^[6]等比较,磁场是否具有优势仍是个未

知的问题。

1.2 磁场促进骨整合

骨整合影响种植体的生物学稳定性。Nayak等^[7]将磁性愈合基台引入临床,结果发现,PEMF能有效减少骨质流失,提高即刻种植体的稳定性。磁场的促骨整合作用有利于降低植体松动的风险。对于骨结构恶化的糖尿病患者和骨质疏松症患者,PEMF和SMF也能发挥促成骨作用,抑制骨结构恶化和骨丢失,并且这种抑制作用具有强度依赖性^[8,9]。磁场的成骨潜能或许有利于提高骨质疏松症患者和糖尿病患者的种植成功率,可进一步设计实验将磁性愈合基台应用在骨质疏松模型或糖尿病模型中进行验证。

1.3 磁场提高牵张成骨的效果

牵张成骨术可有效延长和重塑骨骼,对颌骨严重畸形的患者具有重要意义。现有研究认为,磁场可加速牵张成骨模型的骨形成,缩短牵张成骨所需的时间^[10]。目前,一些团队已经成功开发出磁激活的牵张成骨器。Kadlub等^[11]在尸体模型上验证了这类装置植入人体的可行性。磁场或可成为牵张成骨的辅助治疗手段,缩短牵张成骨的疗程,为临床提供新的可能性。

1.4 磁场促进骨折愈合

磁场作为骨折愈合的辅助治疗手段已有多年的临床应用历史。1.5 mT的静磁场能促进小鼠骨折模型的骨形成和骨折修复,显著增强骨的生物力学性能^[12]。Oltean-Dan等^[13]认为,在骨折愈合的早期即应用高频PEMF可高效地促进大鼠的骨折愈合。然而如何针对不同的骨折类型,规范选择磁场类型及参数,仍需进一步研究。

2 磁场对骨组织细胞的生物学效应

随着研究的深入,磁场促进颌骨与牙槽骨的

骨改建、骨整合和骨再生的作用已得到实验和临床的广泛认可。磁场的成骨效应在细胞层面表现为磁场对骨组织细胞的生物学效应。磁场通过调控成骨细胞和破骨细胞参与的成骨和骨吸收来实现骨代谢的调控。

2.1 磁场对骨组织细胞代谢的生物学效应

骨组织细胞是磁场调控骨代谢的靶细胞,主要包括成骨细胞、破骨细胞和骨细胞。这些骨组织细胞对磁场的反应具有差异性:磁场环境下,成骨细胞的成骨作用得到增强,骨细胞的凋亡率降低,而破骨细胞的功能活动则在不同的研究中有不同的表现。

成骨细胞来源于间充质干细胞,是介导骨形成的主要功能细胞。大量研究证明磁场能显著上调碱性磷酸酶、Runt 相关转录因子2、骨桥蛋白、骨钙素等成骨相关因子的表达,促进间充质干细胞的成骨分化和成骨细胞的骨形成。磁场通过调节细胞周期,促进成骨相关细胞增殖;通过上调整联蛋白和钙粘蛋白受体的表达,恢复炎症环境中的细胞粘附力。磁场优异的成骨性能和促细胞粘附作用,使磁性支架材料能促进颌骨缺损的修复,在骨组织再生工程中具有广阔的应用前景^[14]。磁场对成骨细胞系的形态和取向也有影响:PEMF可显著拉长成骨细胞的初级纤毛^[15],有利于提高细胞对磁刺激的敏感性,还能容纳更多从细胞质移位的信号分子;而强SMF暴露可让MC3T3-E1细胞变成棒状,并朝着与磁场平行的方向定向^[16],推测与MC3T3-E1的磁化率各向异性有关。在这些研究中,使用的成骨细胞系主要包括:小鼠MC3T3-E1细胞^[17]、大鼠颅骨成骨细胞^[16]和人松质骨成骨细胞^[18];使用的间充质干细胞主要为骨髓来源^[19],牙源性间充质干细胞如牙周膜干细胞^[20]和牙髓干细胞^[14]则较少,这可能是由于骨髓间充质干细胞的分离培养的历史更为悠久,技术更为成熟。虽然牙源性间充质干细胞与骨髓间充质干细胞具有相同的特征,但是牙源性间充质干细胞更易获得且拥有更高的生长潜力和稳定性^[21]。磁场作用下的牙源性细胞的成骨潜能值得深入研究。

目前,磁场对破骨细胞的影响仍无定论。有研究认为磁场对破骨细胞无影响^[22-23]。也有研究认为磁场可促进破骨细胞生成,解除高糖条件对破骨细胞功能的抑制^[24]。但更多的研究认为磁场在促进成骨的同时通过抑制破骨细胞的功能减少骨吸收^[25-27]:一是抑制破骨细胞的分化成熟,抑制

破骨前体细胞的融合,减少破骨细胞的伸展,缩小F-肌动蛋白环;二是抑制破骨细胞活性,降低破骨细胞中的线粒体含量,同时升高ATP水平;三是加速破骨细胞的凋亡。这些矛盾结果的产生一方面可能是由于实验环境的不同,如高糖、低压低氧等;另一方面也可能是由于磁场类型和磁场参数的不统一;此外,在一些实验中发现,磁场对破骨细胞的作用还会受到其他细胞的影响^[28]。破骨细胞功能的失调是骨质疏松症等代谢性骨病发生骨质恶化的重要原因。目前,基于生物材料的治疗策略已经成为治疗骨质疏松症的研究热点^[29]。磁场对破骨细胞功能的抑制和对成骨细胞成骨作用的上调对调节骨稳态和逆转骨质疏松症有重要意义,磁场或可成为提高这些生物材料治疗效果的辅助技术。

骨细胞是维持成熟骨新陈代谢的主要细胞,然而磁场对骨细胞的生物学效应的相关研究较少。现有研究显示,16 T的静磁场可显著提高骨细胞的活力并抑制其凋亡;此外,还可影响细胞骨架,促进微丝和微管的重排。进一步研究发现其机制可能是SMF通过促进铁摄取和减少铁排泄,增加骨细胞中的铁含量^[30]。与SMF类似,15 Hz 0.5 mT的PEMF也可以抑制细胞凋亡,调节细胞骨架分布,但当强度增大至3 mT后,反而会促进骨细胞的凋亡^[28]。

2.2 磁场参数对骨组织细胞的生物学效应

磁场强度、频率、波形、作用时间和方式等参数的不同会对实验结果产生影响。依据现有研究,对静磁场成骨效应的最佳参数的观点主要是:弱SMF(< 1 mT)和中等强度的SMF(1 mT ~ 1 T)和强SMF(1 ~ 5 T)可促进骨形成^[31],增加成骨细胞数量并促进成骨,减少破骨细胞数量并降低骨吸收。PEMF调控成骨的最佳频率为7.5 ~ 75 Hz;当强度小于2.5 mT时,PEMF对细胞的作用以成骨为主,上调成骨细胞的成骨活动,同时抑制破骨细胞介导的骨吸收,骨形成大于骨吸收;当强度大于3 mT时,破骨细胞的功能活动随之增强,开始促进破骨细胞的形成,骨吸收增多^[32]。此外,采用间歇暴露的方式更利于成骨。这些对骨效应最佳参数的研究有一定的临床意义,或可为临床医生提供参考,例如,在骨折愈合的早期,选择大于3 mT的PEMF,加速破骨细胞对骨碎片的吸收,随后选用小于2.5 mT的PEMF上调成骨细胞的活动,抑制破骨细胞的骨吸收,加速骨折愈合^[33]。磁场对骨组

织细胞的生物学效应是磁场应用于口腔领域的基础,深化不同磁场参数对骨组织细胞反应的认识,能为口腔医学的发展带来更多的可能。

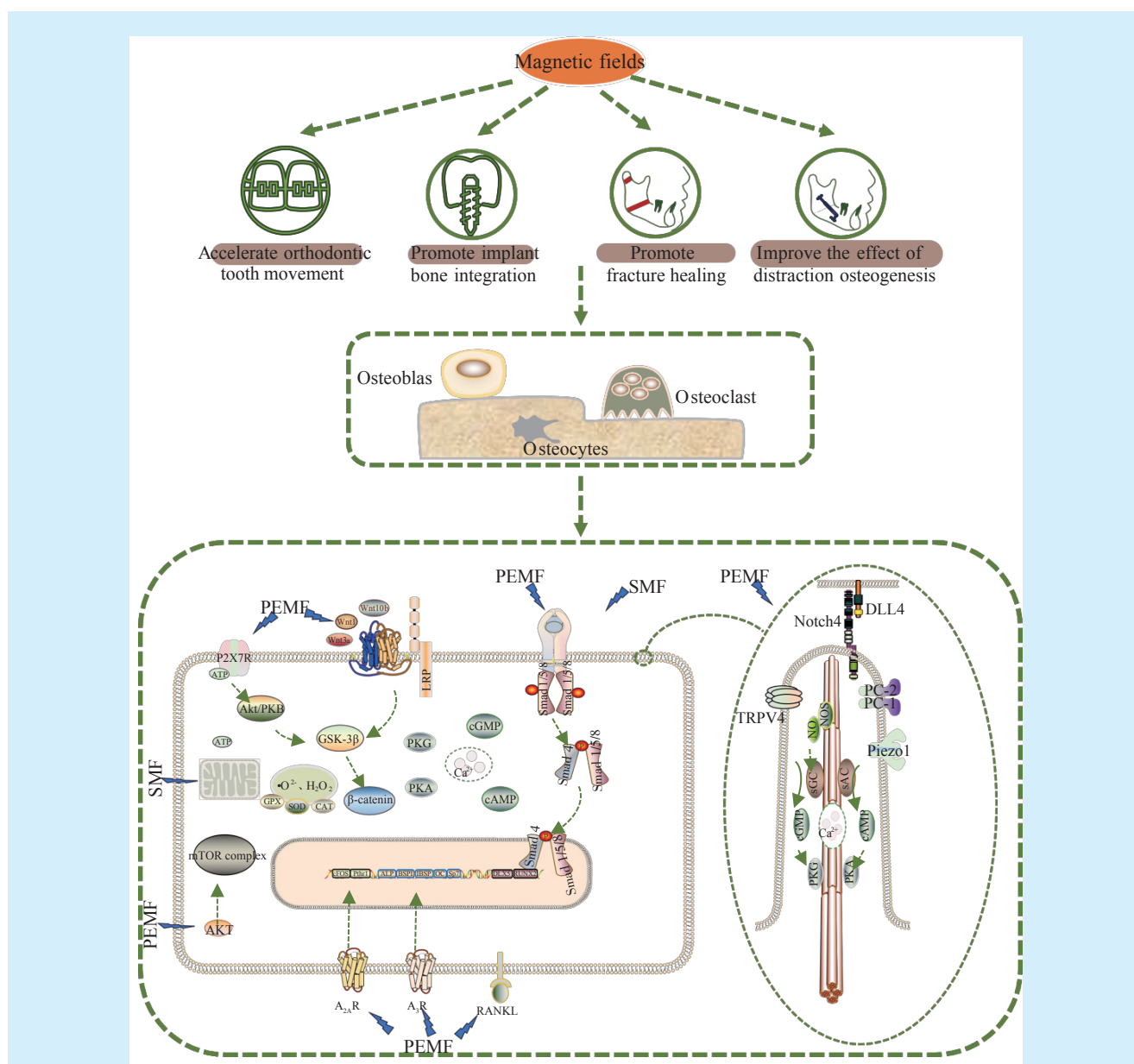
3 磁场调控骨代谢的分子机制

磁场通过调控骨组织细胞的功能活动介导成

骨-破骨平衡,其中涉及复杂的分子机制(图1)。目前的研究主要聚焦于磁场如何由物理信号转换为生物可识别的电信号及磁场调控骨代谢的相关信号通路。

3.1 磁刺激转换为生物学信号的机制

迄今为止,国内外学者对骨组织细胞感知、响



Magnetic fields can be used to accelerate orthodontic tooth movement, promote implant bone integration, promote fracture healing and improve the effect of distraction osteogenesis. At the cellular level, magnetic fields affect the functional activities of osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. At the molecular level, magnetic fields are recognized by PC-1/PC-2, TRPV4 and Piezo1 recognized and converted into electrical signals in primary cilia. The signal network of magnetic fields involves P2 purinergic pathway, adenosine pathway, TGF- β receptor pathway, mTOR pathway, Notch pathway, Wnt pathway, NO pathway and RANK pathway. PEMF: pulsed electromagnetic field; SMF: static magnetic field; P2X7R: P2X7 receptor; A2AR: A2A receptor; A3R: A3 receptor; TRPV4: transient receptor potential vanilloid 4; PC-1: polycystin1; PC-2: polycystin2; PKA: protein kinase A; PKG: protein kinase G; AKT: protein kinase B; GPX: glutathione peroxidase; SOD: superoxide dismutase; CAT: catalase

Figure 1 Application and mechanism of osteogenesis effect of magnetic field in oral field

图1 磁场成骨效应在口腔领域的应用及机制

应磁场的方式进行了许多研究:Yamaguchi-Sekino等^[34]认为,SMF通过位移电流、洛伦磁力和自由基对效应等机制影响骨组织,而PEMF与骨组织相互作用的机制是电感耦合。2021年,孙骞等^[35]提出,细胞通过组装蛋白分子链感应微环境机械力学性质,将力学信号转导为电信号。磁场产生的洛伦磁力有可能通过这些蛋白分子链传递至细胞内,有待进一步研究证明。

PEMF转换为生物学信号的机制与初级纤毛密切相关,其对成骨细胞、骨细胞和破骨细胞的调控依赖于初级纤毛的功能完整性^[28,36]。初级纤毛是一种机械/化学传感器,富含蛋白质复合物,具有接收并转导外部电磁信号的独特能力。许多离子通道受体,特别是钙通道如多囊蛋白1(polycystin1,PC-1)/多囊蛋白2(polycystin2,PC-2)^[37]、瞬时受体电位香草酸亚型4(transient receptor potential vanilloid 4,TRPV4)^[38]和Piezo1^[39]定位于初级纤毛之中。PC-1和PC-2组成的多囊藻毒素复合物是缺氧条件下负责翻译PEMF物理信号的主要单位。PC-1/PC-2复合物将PEMF信号转化为细胞内生物信号后,激活细胞内sAC/cAMP信号传导,最终抑制成骨细胞谱系中缺氧诱导因子-1 α 的表达^[23]。sAC在检测纤毛钙离子浓度的动态变化中起着重要作用。有证据表明,sGC亦定位于初级纤毛中,0.6 mT、50 Hz的PEMF通过激活NOS/NO/sGC/cGMP/PKG信号通路刺激成骨分化^[15]。作为瞬时受体电位离子通道家族的一员,TRPV4由于可控制活化T细胞因子c1的转录和钙内流,在破骨细胞的分化中起重要作用。而1 mT、40 Hz正弦磁场可抑制破骨细胞中TRPV4的表达,继而降低活化T细胞因子c1的表达^[25]。Piezo1是一种机械门控阳离子通道,其独特的弯曲叶片和以L1342和L1345为枢轴的长梁形成杠杆式装置,介导阳离子的选择性渗透^[40]。研究发现,16 Hz的PEMF可诱导间充质干细胞中Piezo1的表达,进而介导Ca²⁺内流,促进成骨细胞的增殖分化^[41]。这些结果证实了初级纤毛在磁信号转导中的重要作用,为阐释细胞接收和转导磁信号的机制提供了新思路。同时提示PC-1/PC-2、TRPV4和Piezo1是磁场调控骨代谢的潜在靶点,对磁场的临床应用具有重要意义。

关于SMF转换为生物信号的相关研究较少。SMF对细胞的主要影响是诱导膜重新定向和变形^[16]。膜受体和离子通道的变化影响磁信号的机械转导过程。T型钙通道是一种低电压门控通道,

有文献报道,当间充质干细胞上的T型钙通道受到抑制时,SMF的促增殖作用会消失^[42]。SMF对间充质干细胞的生物学作用离不开T型钙通道,但T型钙通道是否能直接感知SMF目前仍不得而知,SMF实现物理信号转变为生物信号的机制仍有待阐明。

3.2 磁场介导的信号通路

3.2.1 P2嘌呤能受体信号通路 P2嘌呤能受体与骨重建和机械转导密切相关。研究发现,机械刺激可通过诱导骨组织细胞释放ATP,激活细胞膜上的P2受体,诱导下游通路的激活,进而调控骨代谢^[43]。Zhang等^[44]证明了1 mT、15 Hz的PEMF对P2X7受体的上调,并发现PEMF通过激活Akt/GSK3 β / β -catenin轴调控成骨。Hollenberg等^[12]发现10 G的SMF在诱导成骨分化时会增加线粒体膜电位和呼吸复合物I的活性。这些证据提示线粒体可能是磁场调控骨代谢的靶点,通过生成ATP参与P2嘌呤能受体介导的信号通路。

由于呼吸链电子漏机制的存在,线粒体在氧化磷酸化过程中常生成活性氧(reactive oxygen species,ROS)。ROS介导的氧化还原信号传导对成骨细胞的增殖分化有重要意义^[45]。Ehnert等^[18]发现16 Hz的PEMF可诱导成骨细胞生成ROS如 \cdot O₂和H₂O₂,ROS进而作为信号分子介导成骨。磁场对线粒体的激活可能是活性氧生成的重要原因,此外,还与铁代谢有关。研究发现,0.4~0.7 T的SMF可上调铁蛋白重链1的表达,增加骨组织中的铁含量,并通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1途径来调节氧化还原状态^[24]。虽然一定浓度的ROS在细胞成骨分化中必不可少,但较高水平的ROS甚至会诱导破骨细胞介导的骨吸收,过量的ROS甚至会引起细胞凋亡。研究发现,SMF和重复、短期的PEMF刺激可上调抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达,提高酶活性,降低ROS水平^[18,26]。磁场或可成为炎症环境中促进骨形成的一种有效手段。

3.2.2 腺苷受体信号通路 腺苷受体在骨代谢中起重要作用。现有研究认为,PEMF作用下,A2A对细胞分化的调控与cFos和PTHR1相关通路有关,而A3则通过调节ALP,BSPI,IBSP,OC和SP7来发挥作用^[17]。磁场对骨代谢的效应可部分归因于对腺苷受体的调节。

3.2.3 TGF- β 受体信号通路 转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)受体信号通路

在骨稳态中起关键作用。TGF- β 超家族包括两大家族——TGF- β /activin家族和BMP家族,是成骨分化的重要调节因子。研究发现,中等强度SMF可上调BMP2的表达^[46],而1.5 mT、75 Hz的PEMF则可上调BMPI型受体中的ALK2^[19]。此外,这两种磁场对TGF- β 的下游信号通路的激活也已被证实。一是激活经典的Smad依赖性通路,上调Smad4和磷酸化的Smad2/3、Smad1/5/8水平,进而促进Smad复合物核移位,增加成骨转录因子DLX5和RUNX2的基因表达。二是激活p38-MAPK信号通路,增加p38 MAPK的磷酸化水平^[19, 46]。

3.2.4 mTOR通路和Notch通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可感知环境条件的变化,是细胞生长、增殖、分化和凋亡等过程中的关键调节因子。研究发现,0.4 mT、10 Hz的PEMF可通过激活mTOR信号通路促进成骨细胞的增殖并增加骨形成^[47]。然而,mTOR信号在成骨过程中具有双重作用:mTOR复合物1的激活利于前成骨细胞增殖的同时还会通过激活STAT3/p63/Jags/Notch途径阻止成骨细胞分化和成熟。目前,磁场对Notch信号通路的激活已被证实:1.5 mT、75 Hz的PEMF在初级纤毛中上调DLL4配体和Notch4受体的表达,激活Notch信号通路,进而诱导成骨细胞分化^[48]。Ma等^[49]研究发现,mTOR通路对骨再生的调节作用还涉及神经支配。神经系统对骨代谢和骨再生具有重要的支配与调节作用,磁场诱导的骨效应与mTOR介导的感觉神经的分泌活动是否具有关联性亦是一个值得研究的方向。

除以上信号通路,磁场对骨代谢的调控还涉及Wnt信号通路^[22]、NO信号通路^[15]和RANK信号通路^[25]。从物理信号到电信号的转变,经各种受体层层传递并形成级联式反应进而改变基因表达,磁场最终实现对骨代谢的调控。

4 小结

磁场具有良好的生物学效应,在加速正畸牙移动、促进骨整合和骨折愈合、提高牵张成骨效果等方面有一定的潜能,有望应用于口腔正畸、种植、颌面外科等领域。磁场良好的促成骨作用、抗炎作用和促血管生成作用使磁场在骨组织再生和牙周组织再生中具有广阔的前景。然而磁场骨效应的作用机制目前尚未明确,深入研究磁场的信

号转导机制及效应分子,寻找磁场的作用靶点,可为磁场在口腔领域的应用提供新思路,为口腔疾病的治疗提供理论基础。在目前对作用机制的探索中,针对口腔骨组织和牙源性细胞的研究相对较少,这可能是受限于培养技术的成熟程度。口腔颌面部骨组织与身体其他部位的骨相似,磁场的调控机制亦有共通之处。然而,与其他来源的细胞相比,牙源性细胞的获取创伤性更小,拥有更高的稳定性和成骨潜能。在未来的研究中,可多尝试利用牙源性细胞和组织研究磁场的骨效应。另外,还可尝试寻找合适的药物与磁场联合应用放大磁场的骨效应,有待学者们进一步研究。

【Author contributions】 Chen JQ wrote the article. Liu YY and Wang GQ collected the references and revised the article. Sun XM conceptualized and revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Wang S, Zheng M, Lou C, et al. Evaluating the biological safety on mice at 16 T static magnetic field with 700 MHz radio-frequency electromagnetic field[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 230: 113125. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.113125.
- [2] Shang W, Chen G, Li Y, et al. Static magnetic field accelerates diabetic wound healing by facilitating resolution of inflammation[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 5641271. doi: 10.1155/2019/5641271.
- [3] Manjua AC, Cabral JMS, Portugal CAM, et al. Magnetic stimulation of the angiogenic potential of mesenchymal stromal cells in vascular tissue engineering[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2021, 22(1): 461-480. doi: 10.1080/14686996.2021.1927834.
- [4] Shan Y, Han H, Zhu J, et al. The effects of static magnetic field on orthodontic tooth movement in mice[J]. *Bioelectromagnetics*, 2021, 42(5): 398-406. doi: 10.1002/bem.22346.
- [5] Bhad Patil WA, Karemore AA. Efficacy of pulsed electromagnetic field in reducing treatment time: a clinical investigation[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2022, 161(5): 652-658. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.12.025.
- [6] Ghaffar YKA, El Sharaby FA, Negm IM. Effect of low-level laser therapy on the time needed for leveling and alignment of mandibular anterior crowding[J]. *Angle Orthod*, 2022, 92(4): 478-486. doi: 10.2319/102721-795.1.
- [7] Nayak BP, Dolkart O, Satwalekar P, et al. Effect of the pulsed electromagnetic field (PEMF) on dental implants stability: a randomized controlled clinical trial[J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(7): e1667. doi: 10.3390/ma13071667.
- [8] Chen G, Zhuo Y, Tao B, et al. Moderate SMFs attenuate bone loss in mice by promoting directional osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 487. doi: 10.1186/s13287-020-02004-y.
- [9] Li J, Cai J, Liu L, et al. Pulsed electromagnetic fields inhibit man-

- dibular bone deterioration depending on the Wnt3a/ β -catenin signaling activation in type 2 diabetic db/db mice[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7217. doi: 10.1038/s41598-022-10065-7.
- [10] Li Y, Yang Y, Wang M, et al. High slew rate pulsed electromagnetic field enhances bone consolidation and shortens daily treatment duration in distraction osteogenesis[J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(12): 767-779. doi: 10.1302/2046-3758.1012.bjr-2021-0274.r1.
- [11] Kadlub N, Dallard J, Kogane N, et al. Mandibular magnetic distractor: preclinical validation[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 60(6): 767-772. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.11.008.
- [12] Hollenberg AM, Huber A, Smith CO, et al. Electromagnetic stimulation increases mitochondrial function in osteogenic cells and promotes bone fracture repair[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19114. doi: 10.1038/s41598-021-98625-1.
- [13] Oltean-Dan D, Dogaru GB, Apostu D, et al. Enhancement of bone consolidation using high-frequency pulsed electromagnetic fields (HF-PEMFs): an experimental study on rats[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19(2): 201-209. doi: 10.17305/bjbm.2019.3854.
- [14] Xia Y, Chen H, Zhao Y, et al. Novel magnetic calcium phosphate-stem cell construct with magnetic field enhances osteogenic differentiation and bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 30-41. doi: 10.1016/j.msec.2018.12.120.
- [15] He WF, Qin R, Gao YH, et al. The interdependent relationship between the nitric oxide signaling pathway and primary cilia in pulse electromagnetic field - stimulated osteoblastic differentiation[J]. *FASEB J*, 2022, 36(6): e22376. doi: 10.1096/fj.202101577rr.
- [16] Kotani H, Kawaguchi H, Shimoaka T, et al. Strong static magnetic field stimulates bone formation to a definite orientation *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(10): 1814-1821. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.10.1814.
- [17] Kar NS, Ferguson D, Zhang N, et al. Pulsed-electromagnetic-field induced osteoblast differentiation requires activation of genes downstream of adenosine receptors A2A and A3[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247659. doi: 10.1371/journal.pone.0247659.
- [18] Ehnert S, Fentz AK, Schreiner A, et al. Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of $\cdot\text{O}_2^-$ and H_2O_2 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14544. doi: 10.1038/s41598-017-14983-9.
- [19] Martini F, Pellati A, Mazzoni E, et al. Bone morphogenetic protein-2 signaling in the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by pulsed electromagnetic fields [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): e2104. doi: 10.3390/ijms21062104.
- [20] 王彦慧, 汪沛, 王晟磊, 等. 低频脉冲电磁场增强骨形态发生蛋白9诱导牙周膜干细胞成骨分化作用[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(8): 855-863. doi: 10.16781/j.0258-879x.2020.08.0855.
- Wang YE, Wang P, Wang SL, et al. Low frequency pulsed electromagnetic fields enhance bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells[J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2020, 41(8): 855-863. doi: 10.16781/j.0258-879x.2020.08.0855.
- [21] Cabaña-Muñoz ME, Pelaz Fernández MJ, Parmigiani-Cabaña JM, et al. Adult mesenchymal stem cells from oral cavity and surrounding areas: types and biomedical applications[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2109. doi: 10.3390/pharmaceutics15082109.
- [22] Shao X, Yang Y, Tan Z, et al. Amelioration of bone fragility by pulsed electromagnetic fields in type 2 diabetic KK-Ay mice involving Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(5): e951 - e966. doi: 10.1152/ajpendo.00655.2020.
- [23] Hao X, Wang D, Yan Z, et al. Bone deterioration in response to chronic high-altitude hypoxia is attenuated by a pulsed electromagnetic field via the primary Cilia/HIF-1 α axis[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(4): 597-614. doi: 10.1002/jbmr.4772.
- [24] Lv H, Wang Y, Zhen C, et al. A static magnetic field improves bone quality and balances the function of bone cells with regulation on iron metabolism and redox status in type 1 diabetes[J]. *FASEB J*, 2023, 37(7): e22985. doi: 10.1096/fj.202202131rr.
- [25] Nam MH, Park HJ, Seo YK. Reduction of osteoclastic differentiation of Raw 264.7 cells by EMF exposure through TRPV4 and p-CREB pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3058. doi: 10.3390/ijms24043058.
- [26] Zhang G, Zhen C, Yang J, et al. 1-2 T static magnetic field combined with Ferumoxylol prevent unloading-induced bone loss by regulating iron metabolism in osteoclastogenesis[J]. *J Orthop Translat*, 2023, 38: 126-140. doi: 10.1016/j.jot.2022.10.007.
- [27] Dong D, Yang J, Zhang G, et al. 16 T high static magnetic field inhibits receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced osteoclast differentiation by regulating iron metabolism in Raw264.7 cells[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(12): 2181-2190. doi: 10.1002/term.2973.
- [28] Wang P, Tang C, Wu J, et al. Pulsed electromagnetic fields regulate osteocyte apoptosis, RANKL/OPG expression, and its control of osteoclastogenesis depending on the presence of primary cilia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10588 - 10601. doi: 10.1002/jcp.27734.
- [29] Lei C, Song JH, Li S, et al. Advances in materials-based therapeutic strategies against osteoporosis[J]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122066. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122066.
- [30] Yang J, Zhang G, Li Q, et al. Effect of high static magnetic fields on biological activities and iron metabolism in MLO-Y4 osteocyte-like cells[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3519. doi: 10.3390/cells10123519.
- [31] Yang J, Wang S, Zhang G, et al. Static magnetic field (2-4 T) improves bone microstructure and mechanical properties by coordinating osteoblast/osteoclast differentiation in mice[J]. *Bioelectromagnetics*, 2021, 42(3): 200-211. doi: 10.1002/bem.22324.
- [32] Wang P, Liu J, Yang Y, et al. Differential intensity-dependent effects of pulsed electromagnetic fields on RANKL-induced osteoclast formation, apoptosis, and bone resorbing ability in Raw264.7 cells[J]. *Bioelectromagnetics*, 2017, 38(8): 602-612. doi: 10.1002/bem.22070.
- [33] Saul D, Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 984-1002. doi: 10.1210/edrv/bnac008.

- [34] Yamaguchi-Sekino S, Sekino M, Ueno S. Biological effects of electromagnetic fields and recently updated safety guidelines for strong static magnetic fields[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2011, 10(1): 1-10. doi: 10.2463/mrms.10.1.
- [35] 孙骞, 魏强, 赵长生. 细胞怎样感知与响应微环境机械力学性能[J]. *科学通报*, 2021, 66(18): 2303-2311. doi:10.1360/TB-2020-1069.
Sun Q, Wei Q, Zhao CS. How do the cells sense and respond to the microenvironment mechanics?[J]. *Chin Sci Bull*, 2021, 66(18): 2303-2311. doi:10.1360/TB-2020-1069.
- [36] Zhou J, Gao YH, Zhu BY, et al. Sinusoidal electromagnetic fields increase peak bone mass in rats by activating Wnt10b/ β -catenin in primary Cilia of osteoblasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(7): 1336-1351. doi: 10.1002/jbmr.3704.
- [37] Thompson CL, McFie M, Chapple JP, et al. Polycystin-2 is required for chondrocyte mechanotransduction and traffics to the primary Cilium in response to mechanical stimulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4313. doi: 10.3390/ijms22094313.
- [38] Fu S, Meng H, Inamdar S, et al. Activation of TRPV4 by mechanical, osmotic or pharmaceutical stimulation is anti-inflammatory blocking IL-1 β mediated articular cartilage matrix destruction[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(1): 89-99. doi: 10.1016/j.joca.2020.08.002.
- [39] Miyazaki A, Sugimoto A, Yoshizaki K, et al. Coordination of WNT signaling and ciliogenesis during odontogenesis by piezo type mechanosensitive ion channel component 1[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14762. doi: 10.1038/s41598-019-51381-9.
- [40] Zhao Q, Zhou H, Chi S, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 487-492. doi: 10.1038/nature25743.
- [41] Chen Y, Braun BJ, Menger MM, et al. Intermittent exposure to a 16 hz extremely low frequency pulsed electromagnetic field promotes osteogenesis in vitro through activating piezo 1-induced Ca²⁺ influx in osteoprogenitor cells[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(3): 165. doi: 10.3390/jfb14030165.
- [42] Wu H, Li C, Masood M, et al. Static magnetic fields regulate T-type calcium ion channels and mediate mesenchymal stem cells proliferation[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2460. doi: 10.3390/cells11152460.
- [43] Morales-Jiménez C, Balanta-Melo J, Arias-Calderón M, et al. Mechanical disturbance of osteoclasts induces ATP release that leads to protein synthesis in skeletal muscle through an akt-mTOR signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9444. doi: 10.3390/ijms23169444.
- [44] Zhang Y, Li W, Liu C, et al. Electromagnetic field treatment increases purinergic receptor P2X7 expression and activates its downstream Akt/GSK3 β / β -catenin axis in mesenchymal stem cells under osteogenic induction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 407. doi: 10.1186/s13287-019-1497-1.
- [45] Agriesti F, Landini F, Tamma M, et al. Bioenergetic profile and redox tone modulate in vitro osteogenesis of human dental pulp stem cells: new perspectives for bone regeneration and repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 215. doi: 10.1186/s13287-023-03447-9.
- [46] He Y, Yu L, Liu J, et al. Enhanced osteogenic differentiation of human bone-derived mesenchymal stem cells in 3-dimensional printed porous titanium scaffolds by static magnetic field through up-regulating Smad4[J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6069-6081. doi: 10.1096/fj.201802195r.
- [47] Miyamoto H, Sawaji Y, Iwaki T, et al. Intermittent pulsed electromagnetic field stimulation activates the mTOR pathway and stimulates the proliferation of osteoblast-like cells[J]. *Bioelectromagnetics*, 2019, 40(6): 412-421. doi: 10.1002/bem.22207.
- [48] Bagheri L, Pellati A, Rizzo P, et al. Notch pathway is active during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells induced by pulsed electromagnetic fields[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): 304-315. doi: 10.1002/term.2455.
- [49] Ma YX, Jiao K, Wan QQ, et al. Silicified collagen scaffold induces semaphorin 3A secretion by sensory nerves to improve in-situ bone regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2022, 9: 475-490. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.016.

(编辑 周春华)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网