

正畸牙移动的生物调控机制：虫草素及其他天然产物的潜力分析

刘美彤*, 暴金来*, 张俊颖, 林虹杉, 郑慧娴, 桂宇菲, 于洪友#

大连大学口腔医学院, 辽宁 大连

收稿日期: 2025年9月9日; 录用日期: 2025年10月2日; 发布日期: 2025年10月9日

摘 要

正畸治疗的核心是通过施加机械力引起牙齿移动,而牙槽骨的重塑和软组织反应在其中扮演着关键角色。近年来,研究者逐渐认识到天然产物在调节这一过程中的潜力。虫草素(cordycepin),因其在抗炎、促进骨修复及免疫调节等方面的作用,显示其对正畸牙移动过程中存在潜在价值。与此同时,其他天然产物如表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、青风藤碱(Sinomenine)和Asperosaponin VI等,也展现了对于调控骨代谢和炎症反应方面的潜力。然而相关研究仍处于早期阶段,缺乏系统性证据。本文系统性综述正畸牙移动的生物调控机制,探讨虫草素及其他天然产物的生物学作用及其潜力。

关键词

正畸治疗, 牙齿移动, 虫草素, 天然产物, 骨重塑, 抗炎作用

Biological Regulatory Mechanisms of Orthodontic Tooth Movement: Potential Analysis of Cordycepin and Other Natural Products

Meitong Liu*, Jinlai Bao*, Junying Zhang, Hongshan Lin, Huixian Zheng, Yufei Gui, Hongyou Yu#

School of Dental Medicine, Dalian University, Dalian Liaoning

Received: September 9, 2025; accepted: October 2, 2025; published: October 9, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘美彤, 暴金来, 张俊颖, 林虹杉, 郑慧娴, 桂宇菲, 于洪友. 正畸牙移动的生物调控机制: 虫草素及其他天然产物的潜力分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 803-812. DOI: 10.12677/acm.2025.15102822

Abstract

The core of orthodontic treatment lies in the application of mechanical force to induce tooth movement, with alveolar bone remodeling and soft tissue responses playing key roles in this process. In recent years, researchers have increasingly recognized the potential of natural products in regulating this process. Cordycepin, due to its effects in anti-inflammatory, bone repair promotion, and immune modulation, shows potential value in the process of orthodontic tooth movement. Meanwhile, other natural products such as Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), Sinomenine, and Asperosaponin VI have also demonstrated potential in regulating bone metabolism and inflammatory responses. However, related studies are still in the early stages, lacking systematic evidence. This review systematically examines the biological regulatory mechanisms of orthodontic tooth movement, discussing the biological effects and potential of cordycepin and other natural products.

Keywords

Orthodontic Treatment, Tooth Movement, Cordycepin, Natural Products, Bone Remodeling, Anti-Inflammatory Effects

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

正畸治疗通过施加机械力促使牙齿移动, 它的核心机制为牙槽骨的重塑过程, 即压迫侧的骨吸收与张力侧的骨形成。然而, 传统治疗常伴随治疗周期长、牙根吸收、骨代谢失衡等问题, 严重影响疗效与患者治疗感受。近年来, 天然产物因具备抗炎、抗氧化和调节骨代谢等多重生物活性, 成为调控正畸生物反应的潜在辅助因子。与合成药物相比, 天然产物在安全性和生物相容性方面更具优势, 尤其适合慢性调节性治疗。其中, 虫草素作为冬虫夏草中的主要活性成分, 在骨重塑、抗炎及骨代谢调控中的应用前景广阔; 此外, 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG), 青风藤碱(Sinomenine), Asperosaponin VI 等天然产物也表现出调节牙槽骨微环境的潜力。目前缺乏系统性综述聚焦天然产物, 尤其是虫草素, 在正畸牙移动中的生物学机制与干预可能性。本文旨在回顾正畸牙齿移动的生物调控机制基础上, 分析虫草素及其他天然产物在该过程中的作用机制, 为其作为正畸辅助治疗提供理论支撑与研究方向。

2. 正畸牙移动的生物学机制

2.1. 正畸力下的牙槽骨重塑

正畸牙齿移动的核心机制是牙槽骨的动态改建过程, 依赖于压迫侧的骨吸收与张力侧的骨形成在空间和时间上的协调。机械力施加在牙齿表面后, 通过牙周膜(PDL)传导至牙槽骨, 引发局部骨代谢活动的改变。在压迫侧, 局部血流减少, 形成轻度缺氧环境, 诱导破骨细胞(osteoclast)前体招募, 并分化为成熟破骨细胞, 这些细胞通过分泌酶类, 如酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)和 cathepsin K, 溶解矿化骨基质, 从而实现骨吸收[1]。而在张力侧, 机械拉伸作用促进成骨细胞(osteoblast)及其前体如 MSC 的活化, 诱导骨形成相关蛋白如骨钙素(OCN)和碱性磷酸酶(ALP)表达, 促进骨基质合成与矿化[2]。此过程是正畸牙齿移动发生和维持的根本条件。

2.2. 细胞因子调控与关键信号通路

牙槽骨的改建依赖于多种细胞因子和信号通路的精细调控。其中, RANK/RANKL/OPG 通路在破骨细胞分化和活性调节中具有核心作用。其主要机制为成骨相关细胞和免疫细胞, 在机械刺激后释放 RANKL, 与破骨细胞表面的 RANKL 结合, 激活 NF- κ B 等信号通路, 促进破骨细胞成熟。而 OPG 作为 RANKL 的拮抗剂, 通过与 RANKL 竞争结合抑制其功能, 从而负向调节骨吸收[3]。RANKL/OPG 比值常被视为判断骨代谢方向的重要指标。另一方面, Wnt/ β -catenin 通路在张力侧成骨过程中发挥重要作用。Wnt 配体激活 Frizzled 受体后抑制 GSK3 β , 从而稳定 β -catenin 并促进其核转位, 激活 Runx2 等成骨相关转录因子, 增强成骨细胞分化及骨基质合成[4]。此外, BMP/Smad、MAPK 与 TGF- β 等通路也在骨吸收与骨形成中发挥协同作用, 其活化受不同力学参数及微环境因素调控。

2.3. 软组织与微环境反应

除了硬组织改建, 软组织, 特别是牙周膜的反应应答同样对正畸牙移动过程中发挥了关键调节作用。牙周膜内富含成纤维细胞、免疫细胞和血管等结构, 在感知机械载荷后通过释放细胞因子、酶类和趋化因子调节骨重塑。研究表明, PDL 细胞在应力刺激下分泌 IL-1 β 、TNF- α 、PGE₂ 等炎性介质, 这些因子不仅直接增强破骨活性, 还通过调节局部 RANKL/OPG 表达比例间接调控骨吸收速度[5]。此外, 正畸还能诱导血管新生和神经重塑, 参与牙槽骨微环境的调控。血管内皮生长因子(VEGF)的上调可促进新生血管形成, 为破骨和成骨细胞提供代谢所需的营养和氧气支持, 维持组织稳态[2]。同时, 神经相关分子如 semaphorin 3A、ephrinB2 等在牙槽骨局部表达也会受力学刺激调控, 参与骨代谢的空间性定位[6]。

2.4. 氧化应激与基质重塑

在正畸牙移动过程中, 氧化应激(ROS)既有信号分子功能, 也可能引发组织损伤。适量 ROS 可参与破骨过程, 而过量 ROS 则抑制成骨并加重组织应激损伤。已有系统综述表明, 正畸及相关材料的氧化应激总体在生理可控范围内, 但抗氧化网络(如 Nrf2、SOD、CAT 和 GPx)对稳态的恢复至关重要, 这也为天然产物干预提供了潜在靶点[7]。基质重塑方面, MMP-1、MMP-2、MMP-8 和 MMP-9 等在机械应力依赖性表达下介导胶原降解与 PDL 纤维重排, 而 TIMP 实现精细制衡。多项体内外研究与系统综述证据表明, 其与受力大小和持续时间密切相关[8]。此外, 一氧化氮(NO)作为力学-免疫-骨改建的关键信号分子, 在张力侧与压迫侧呈动态变化。动物实验与综述均显示, NO/NOS 通路可调控成骨与破骨活性, 局部增强或抑制 NO 均能影响牙移动速度, 提示其作为生物调控靶点具有可塑性[9]。

2.5. 免疫细胞在正畸牙移动中的作用

正畸牙齿移动(OTM)是机械力作用于牙周膜和牙槽骨后诱发的无菌性炎症反应。该过程快速启动先天免疫和适应性免疫, 从而调节骨吸收与骨形成的动态平衡[10]。在 OTM 早期, 机械应力导致牙周膜变形和局部血流改变, 促使中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞等快速浸润压迫侧组织。巨噬细胞早期以 M1 表型为主, 分泌 TNF- α 和 IL-1 β 促进 RANKL 表达和破骨细胞分化[11] [12]。随着炎症进入修复阶段, M2 型巨噬细胞比例增加, 分泌 IL-10 和 TGF- β 抑制骨吸收并促进成骨[13] [14]。适应性免疫在 OTM 中发挥重要作用。T 细胞分泌 RANKL、TNF- α 和 IL-17 促进破骨细胞形成[15] [16], 其中 Th17 细胞产生的 IL-17 与 IL-6 构成正反馈环, 持续增强破骨作用[17]。B 细胞则在早期通过释放 RANKL、IL-6 和 IL-12, 诱导 Th1 细胞产生 IL-1 与 TNF- α 间接促进骨吸收, 同时在后期参与抗炎调节[10] [18]。此外, NK 细胞、树突状细胞和肥大细胞等也在不同阶段通过分泌细胞因子或抗原呈递参与骨改建[19] [20]。总体而言, 无菌性炎症通过免疫细胞介导的 RANKL/OPG 调控, 在早期偏向骨吸收、而在后期促进成骨, 从而维持骨

改建的动态平衡。

3. 天然产物在正畸牙移动中的调控作用

3.1. 天然产物的特性

天然产物是源自陆地与海洋生物(如植物、微生物/真菌及海洋生物)的次级代谢物,因其独特而广泛的化学结构多样性与进化形成的生物活性,长期以来一直是药物先导与候选化合物的高产来源[21]。在正畸治疗中,牙齿移动常伴随炎症、骨吸收和根吸收等不良反应,若调控不当,可能影响疗效甚至损伤牙周组织。随着人们对正畸生物学机制的深入认识,天然产物因其在抗炎、抗氧化以及调节骨代谢等方面的作用潜力,逐渐引起关注。多项动物实验表明,部分天然产物能够改善牙周微环境。例如,绿茶中的 EGCG 在动物模型中可降低正畸牙移动速度,而中药成分 Asperosaponin VI 则表现出加速骨改建的作用。此外,现代药物递送技术的发展(如水凝胶、纳米载体等),也为天然产物在口腔局部应用提供了新的可能[22]。虫草素作为冬虫夏草中的主要活性成分,已在多种炎症性骨病模型中显示出良好的抗炎、抗氧化和促进骨修复等生物活性。然而,其在正畸牙移动背景下的研究仍较有限,相关证据尚待进一步验证。

3.2. OTM 微环境的特殊性与天然产物干预的双刃效应

在 OTM 过程中,牙周膜承受周期性压迫与牵张,触发局部无菌性炎症、免疫细胞浸润及血管/神经重塑,从而协调骨吸收与骨形成的平衡机制[23]。天然产物在这一过程中表现出“双刃剑”效应。以虫草素为例,其可通过抑制 RANKL 诱导的破骨细胞形成、清除 ROS 并激活 Nrf2-IRF-8 通路,从而发挥抗炎和抑制骨吸收功能;此外,虫草素还能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号促进成骨相关基因表达和骨矿化,展现“既抑制破骨又促进成骨”的双重优势[24]。但同时,过度抑制破骨可能延缓牙齿移动,降低治疗效率;更重要的是,在正畸条件下,虫草素的最佳剂量、长期安全性尚无明确研究支撑。类似地,EGCG 在大鼠模型中能够显著减少根吸收并抑制牙齿移动,但高剂量下可能影响骨形成机制[25]。因此,利用虫草素或 EGCG 等天然产物干预 OTM 时,必须在“促进骨改建、保护牙周组织”的益处和“维持合理移动速度、避免副作用”的风险之间寻求平衡,这对剂量学和临床转换提出了更高要求。

4. 虫草素在正畸牙移动中的潜力

4.1. 虫草素的基本特性

虫草素是一种核苷类似物(3'-脱氧腺苷),是大多数虫草中发现的主要活性物质,具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种生物活性[26]。近年来,逐渐被正畸研究领域关注,尤其在验证调控和骨改建方面表现出潜在应用价值。

4.2. 抗炎与免疫调节作用

近年来,虫草素在抗炎领域展现了显著的疗效。在正畸牙移动过程中,炎症反应在骨改建中起着重要作用,过度的炎症会导致破骨细胞活性增加,进而加速骨吸收,影响牙槽骨的稳定[27]。虫草素通过抑制炎症反应,可能在正畸治疗中提供重要的辅助作用。虫草素可通过多种途径减轻炎症反应。其一,虫草素降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6 (IL-6)的水平,这些促炎因子与破骨细胞活化密切相关[28]。其二,虫草素下调诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2 (COX-2)的表达,从而减少 NO 和 PGE₂等炎症介质的生成[29]。此外,虫草素还能抑制 NF- κ B 信号通路活化,减少 M1 型巨噬细胞的比例,并促进 M2 型极性转化,从而缓解炎症引起的组织损伤[30]。综上,虫草素在正畸牙移动过程中可能通过炎症作用维持牙槽骨的稳态并辅助骨改建,但相关证据仍需进一步验证。

4.3. 抗氧化作用

在正畸牙移动过程中, 局部机械压力引发的氧化应激反应会产生大量自由基, 这些自由基不仅损伤周围组织, 还可能加速牙槽骨的吸收, 从而影响牙齿稳定性。虫草素具有显著的抗氧化作用, 可通过清除自由基、抑制氧化应激减轻组织损伤, 成为正畸牙移动中的潜在辅助策略。研究表明, 虫草素能显著降低超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和丙二醛(MDA)水平, 并提高抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性, 帮助减轻氧化应激引发的细胞损伤[31]。此外, 虫草素还能通过改善线粒体功能, 减少线粒体损伤, 维持细胞的能量代谢, 促进组织修复和再生。线粒体损伤常导致细胞功能障碍和组织修复困难, 虫草素有助于减轻氧化应激引发的损伤[32]。在去卵巢(OVX)大鼠模型中, 虫草素通过减轻氧化应激并恢复抗氧化酶活性, 促进骨密度的恢复, 进一步证明了其在减缓骨质疏松、促进骨修复方面的潜力[33]。进一步研究还发现, 虫草素能够通过激活腺苷受体, 刺激 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 促进成骨相关基因的表达, 提示其可能在骨修复和重建中发挥重要作用[34]。综上所述, 虫草素通过抗氧化作用在正畸牙移动中具有潜力, 特别是在减轻氧化应激、保护牙槽骨和促进骨修复方面, 未来的研究可进一步验证其在正畸治疗中的具体应用, 为其临床使用提供理论支持。

4.4. 骨改建与骨修复中的调控作用

虫草素在骨改建和骨修复中展现了显著的潜力, 尤其在正畸牙移动过程中, 其对牙槽骨稳态的调控作用值得关注。在成骨方面, 虫草素通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)向成骨细胞的分化, 并上调 Runx2、Osterix、BMP2 等基因的表达, 从而增强骨矿化和骨修复及重塑。在大鼠闭合性股骨骨折模型中, 发现虫草素能够通过促进骨髓间充质干细胞的成骨作用, 加速骨折愈合, 虫草素加速了骨折愈合并显著提高骨密度[35]。体外研究同样证实虫草素可促进人 BM-MSCs 矿化结节形成[24]。

在破骨方面, 虫草素通过抑制 NF- κ B 信号通路和下调 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎细胞因子, 减少 RANKL 表达及破骨细胞分化, 显著减缓骨吸收。在去卵巢大鼠模型中, 它表现出显著的骨保护作用, 能够减少骨质流失并提高骨钙素(OC)水平[36][37]。此外, 其抗炎作用对于骨的稳态调节同样关键。虫草素可抑制促炎因子的生成, 减轻炎症对骨的不利影响。例如, 虫草素能够有效缓解 TNF- α 引起的成骨抑制作用, 保护成骨细胞功能[38]。研究进一步表明, 虫草素通过抑制 NF- κ B 信号通路激活, 减轻炎症引起的破骨细胞增生和骨吸收[39]。综上, 虫草素通过成骨促进、破骨抑制及抗氧化和抗炎等多重机制, 有助于维持牙槽骨稳态, 减少骨吸收并促进骨修复, 为正畸治疗中的牙槽骨稳定提供了强有力的生物学支持。

5. 其他天然产物在正畸牙移动中的作用

5.1. 表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)

EGCG 是绿茶(*Camellia sinensis*)中含量最丰富的多酚类儿茶素, 约占总量的 20%~30% [40]。动物实验表明, EGCG 可降低大鼠 OTM 速度和正畸诱导牙根吸收(OIRR), 其效果与剂量呈正相关(50 mg/kg 与 100 mg/kg), 高剂量组的效果尤为明显。组织学结果显示, EGCG 处理可减少压力侧 TRAP 阳性破骨细胞数量及 RANKL 表达, 同时上调 OPG、Runx2 和 Osteocalcin, 提示压迫侧破骨抑制而张力侧成骨增强[25]。在机制层面, EGCG 通过调节 RANKL/OPG 比率抑制破骨细胞活性, 同时激活 Wnt/ β -catenin 和 PI3K/Akt 通路以促进成骨细胞分化和骨基质矿化[41]。此外其还能下调 NF- κ B 和 MAPK (包括 ERK、JNK、p38) 通路, 降低 IL-1 β 、TNF- α 和 VEGF 的表达, 从而改善牙槽骨的炎症微环境, 减轻机械力诱导的炎症反应[42]。总体而言, EGCG 通过在压迫侧抑制破骨、在张力侧促进成骨, 以及抗炎和抗氧化作用, 能够减少牙周组织的损伤、降低牙根吸收, 并减缓牙齿移动速率。但其效果受剂量、给药方式及正畸力条件

的影响。后续研究需要进一步明确它的剂量与效应关系, 探索其在临床中的辅助应用潜力。

5.2. 青风藤碱(Sinomenine)

在正畸牙齿移动模型研究中, 青风藤碱(Sinomenine)已逐渐引起关注。该物质来源于植物 *Sinomenium acutum*, 具备抗炎、调节骨代谢与免疫调控等功能[43]。在雄性 Wistar 大鼠正畸模型中, 连续 14 天腹腔注射青风藤碱, 可显著减缓牙齿移动速度并减少根吸收面积, 同时促进骨形成。组织学分析显示, 治疗组 TRAP 阳性破骨细胞数量显著减少, RANKL 表达下调, 而 OPG、RUNX2 与 Osteocalcin 上调, 提示压迫侧破骨受抑, 张力侧成骨增强。体外研究也支持这一结果, 青风藤碱处理 PDLSCs (牙周膜干细胞) 或 RAW264.7 巨噬细胞时, 发现 NF- κ B 信号通路活性下降, 同时 Akt/RUNX2 成骨通路被激活, ALP 活性和矿化结节形成得到增强, 并通过调节 RANKL/OPG 平衡, 从而维持骨代谢稳定[44]。这一机制与正畸力诱导的骨重塑过程高度契合。此外, 青风藤碱还表现出抗炎和抗氧化特性。研究发现, 在慢性炎症模型中, 其能够降低 TNF- α 、IL-1 β 的表达, 并减少 ROS 生成, 从而改善牙槽骨微环境, 缓解正畸力引起的无菌性炎症, 这一作用机制为青风藤碱在正畸力所引发的无菌性炎症中发挥保护功能提供了理论基础[43]。这些研究结果表明, 青风藤碱通过抑制破骨、促进成骨和改善炎症环境三方面干预正畸牙移动, 且具有较好的安全性和生物活性, 具有潜在的临床应用前景。

5.3. Asperosaponin VI

Asperosaponin VI (ASA VI) 是 *Dipsacus asper* Wall 中的一种活性皂苷, 已被证实具有促进成骨和骨形成的作用[45], 在 Sprague-Dawley 雌性大鼠正畸模型中, 研究者向双侧上颌第一磨牙颊侧黏膜下骨膜内注射 10 mg/kg ASA VI, 并施加标准正畸力, 结果显示其牙齿移动量显著增加, TRAP 染色显示破骨细胞数量增加。这一结果表明 ASA VI 能加速压迫侧骨吸收, 从而促进牙齿移动。机制研究进一步发现, ASA VI 可上调 RANKL、下调 OPG, 从而增强破骨信号。同时, 其对张力侧的骨生成也有一定促进作用, 有助于新骨的形成与牙槽骨结构稳定[46]。这些发现说明 ASA VI 在正畸牙齿移动过程中可能通过双向调控骨吸收和骨形成来发挥调节作用。这种双向调控的特点, 展现其成为正畸治疗中作为天然辅助药物的潜力。未来如果能进一步验证其安全性和使用方式, 或许可以作为改善正畸治疗效果的新方法。

5.4. 天然产物的作用机制比较

在调控正畸牙齿移动过程中, 多种天然产物表现出共通的作用机制, 主要集中于抗炎、抗氧化和调节骨改建等方面。EGCG 能抑制破骨细胞生成, 降低 RANKL/OPG 比值, 并通过激活 Nrf2 通路清除 ROS, 从而在压迫侧减慢牙齿移动速度并减少根吸收, 同时在张力侧促进成骨同[40] [47]。ASA VI 在动物实验中, 则表现为增强正畸压迫侧的破骨反应, 同时激活张力侧的成骨反应, 从而加速牙齿移动; 虽尚无直接的正畸模型验证, 但在炎症性骨疾病模型中已显示可抑制 NF- κ B 通路、清除 ROS、激活 Wnt/ β -catenin 通路等, 来实现对骨重建的正向调节, 这些机制与正畸力引发的生理变化高度吻合[34] [38]。然而, 不同天然产物仍存在局限性。EGCG 在体内稳定性差、生物利用度低, 需要多次或持续局部注射来维持疗效, 对临床应用带来不便并增加感染风险 MDPI。ASA VI 虽能增强牙齿移动效率, 但可能导致骨密度下降; 虫草素在正畸背景下缺乏系统验证, 其最佳剂量、安全性与长期效应仍需明确。因此, 尽管这类天然物质在调控骨改建方面具有良好前景, 但其临床转化仍需递送方式、剂量控制、安全性验证等方面深入探索, 并通过更多动物实验和临床研究进行系统评估。

5.5. 天然产物在正畸应用中的递送系统、剂量学与现实挑战

天然产物在 OTM 调控中具有潜力, 但临床转化仍受递送方式、剂量、安全性和成本等因素限制。传

统全身给药因生物利用度低、代谢快及非特异性分布而难以维持稳定效果。相比之下, 局部递送系统更具前景。研究显示, 智能水凝胶具备良好注射性和刺激响应性, 可在局部实现控释, 提高疗效并降低系统性副作用[48]; 动物实验提示其能调节牙齿移动速度, 但在人类口腔环境中的安全性仍待验证[49]。同时, 3D 打印支架可个性化设计, 孔隙结构利于血管化与骨再生, 并能实现天然产物的局部缓释。相关综述指出, 该技术在颌面骨修复中具有良好生物相容性和药物释放可控性, 为 OTM 提供新的递送平台[50]。在剂量学方面, EGCG 的动物实验表明其作用具有明显的剂量依赖性, 100 mg/kg 比 50 mg/kg 更有效减少牙齿移动与根吸收, 并促进成骨因子表达[25]。这提示合理剂量有益, 但过高剂量可能带来毒性或抑制成骨。虫草素等其他天然产物的最佳剂量和安全窗口尚缺乏验证。此外, 长期安全性与成本效益仍是主要挑战。长期应用可能引发骨代谢或免疫失衡, 而缺乏长期实验和临床数据; 同时, 天然产物的提取、纯化及与递送载体结合的工艺复杂且成本较高, 限制了临床推广。未来研究应聚焦: (1) 优化适应口腔环境的局部递送系统(如水凝胶与 3D 打印支架); (2) 明确安全剂量范围; (3) 利用多组学技术评估长期效应; (4) 结合成本效益分析, 提升临床可行性。通过这些措施, 天然产物在正畸中的应用价值有望进一步提高。

6. 结论与展望

本综述总结了虫草素及多种天然产物在正畸牙齿移动过程中的潜在调控能力, 强调其在骨代谢调控、炎症反应控制及牙周组织稳态维持中的价值。虫草素作为虫草属真菌的主要活性成分, 具备良好的生物安全性及药理多样性, 在骨科和免疫研究中, 已被证实具有抗炎、抗氧化及骨代谢平衡调节作用。体外及系统性疾病模型研究提示, 虫草素可通过多条信号通路调节破骨与成骨活动, 对维持牙槽骨结构及改善骨质状态具有潜在意义。除虫草素外, EGCG、Asperosaponin VI 等天然成分, 也在动物正畸模型中亦展示了延缓牙齿移动、促进骨生成、缓解根吸收等作用, 进一步支持其在正畸干预中的应用潜力。然而, 目前围绕虫草素在正畸环境中的直接研究尚属空白, 尤其在受控力学刺激条件下的动物实验数据尚未建立。未来的研究方向应着重于: 明确其在正畸牙齿移动各阶段的干预时机与剂量; 系统评估其在牙槽骨改建过程中的分子靶点和细胞响应; 结合水凝胶、微球等生物材料, 开发适用于口腔局部环境的控释递送系统, 以提高稳定性与靶向性; 通过动物研究与临床前研究验证其安全性和有效性。综合来看, 虫草素及其他天然产物有望成为正畸治疗中安全、精准、个体化调控的新型策略, 其应用前景值得持续关注和深入探索。

参考文献

- [1] Jeon, H.H., Teixeira, H. and Tsai, A. (2021) Mechanistic Insight into Orthodontic Tooth Movement Based on Animal Studies: A Critical Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 1733. <https://doi.org/10.3390/jcm10081733>
- [2] Nakai, Y., Praneetpong, N., Ono, W. and Ono, N. (2023) Mechanisms of Osteoclastogenesis in Orthodontic Tooth Movement and Orthodontically Induced Tooth Root Resorption. *Journal of Bone Metabolism*, **30**, 297-310. <https://doi.org/10.11005/jbm.2023.30.4.297>
- [3] Haddy, T.B., Adde, M.A., McCalla, J., Domanski, M.J., Datiles, M., Meehan, S.C., et al. (1998) Late Effects in Long-Term Survivors of High-Grade Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, **16**, 2070-2079. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.6.2070>
- [4] Li, B., Wang, L. and He, H. (2025) Autophagy in Orthodontic Tooth Movement: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01299-y>
- [5] Kanzaki, H., Chiba, M., Shimizu, Y. and Mitani, H. (2002) Periodontal Ligament Cells under Mechanical Stress Induce Osteoclastogenesis by Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand Up-Regulation via Prostaglandin E_2 Synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **17**, 210-220. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.210>
- [6] Jernström, B., Vadi, H. and Orrenius, S. (1976) Formation in Isolated Rat Liver Microsomes and Nuclei of Benzo(a)pyrene Metabolites that Bind to DNA. *Cancer Research*, **36**, 4107-4113.

- [7] Inchingolo, F., Inchingolo, A.M., Latini, G., Ferrante, L., Trilli, I., Del Vecchio, G., *et al.* (2023) Oxidative Stress and Natural Products in Orthodontic Treatment: A Systematic Review. *Nutrients*, **16**, Article No. 113. <https://doi.org/10.3390/nu16010113>
- [8] Behm, C., Nemec, M., Weissinger, F., Rausch, M.A., Andrukhov, O. and Jonke, E. (2021) MMPs and TIMPs Expression Levels in the Periodontal Ligament during Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review of *in Vitro* and *in Vivo* Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6967. <https://doi.org/10.3390/ijms22136967>
- [9] Yan, T., Xie, Y., He, H., Fan, W. and Huang, F. (2021) Role of Nitric Oxide in Orthodontic Tooth Movement (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article No. 168. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5001>
- [10] Klein, Y., Fleissig, O., Polak, D., Barenholz, Y., Mandelboim, O. and Chaushu, S. (2020) Immunorthodontics: *In Vivo* Gene Expression of Orthodontic Tooth Movement. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8172. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65089-8>
- [11] He, D., Kou, X., Yang, R., Liu, D., Wang, X., Luo, Q., *et al.* (2015) M1-Like Macrophage Polarization Promotes Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*, **94**, 1286-1294. <https://doi.org/10.1177/0022034515589714>
- [12] He, D., Kou, X., Luo, Q., Yang, R., Liu, D., Wang, X., *et al.* (2014) Enhanced M1/M2 Macrophage Ratio Promotes Orthodontic Root Resorption. *Journal of Dental Research*, **94**, 129-139. <https://doi.org/10.1177/0022034514553817>
- [13] Wang, Y., Zhang, H., Sun, W., Wang, S., Zhang, S., Zhu, L., *et al.* (2018) Macrophages Mediate Corticotomy-Accelerated Orthodontic Tooth Movement. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 16788. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34907-5>
- [14] He, W., Zhang, N. and Lin, Z. (2021) Microrna-125a-5p Modulates Macrophage Polarization by Targeting E26 Transformation-Specific Variant 6 Gene during Orthodontic Tooth Movement. *Archives of Oral Biology*, **124**, Article ID: 105060. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105060>
- [15] Yan, Y., Liu, F., Kou, X., Liu, D., Yang, R., Wang, X., *et al.* (2015) T Cells Are Required for Orthodontic Tooth Movement. *Journal of Dental Research*, **94**, 1463-1470. <https://doi.org/10.1177/0022034515595003>
- [16] Lin, D., Li, L., Sun, Y., Wang, W., Wang, X., Ye, Y., *et al.* (2015) Interleukin-17 Regulates the Expressions of RANKL and OPG in Human Periodontal Ligament Cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- κ B Pathways. *Immunology*, **144**, 472-485. <https://doi.org/10.1111/imm.12395>
- [17] Ohsaki, Y., Takahashi, S., Scarcez, T., Demulder, A., Nishihara, T., Williams, R., *et al.* (1992) Evidence for an Auto-crine/paracrine Role for Interleukin-6 in Bone Resorption by Giant Cells from Giant Cell Tumors of Bone. *Endocrinology*, **131**, 2229-2234. <https://doi.org/10.1210/endo.131.5.1425421>
- [18] Settem, R.P., Honma, K., Chinthamani, S., Kawai, T. and Sharma, A. (2021) B-Cell RANKL Contributes to Pathogen-Induced Alveolar Bone Loss in an Experimental Periodontitis Mouse Model. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 722859. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.722859>
- [19] Chiesa, M.D., Vitale, M., Carlomagno, S., Ferlazzo, G., Moretta, L. and Moretta, A. (2003) The Natural Killer Cell-mediated Killing of Autologous Dendritic Cells Is Confined to a Cell Subset Expressing CD94/NKG2A, but Lacking Inhibitory Killer Ig-Like Receptors. *European Journal of Immunology*, **33**, 1657-1666. <https://doi.org/10.1002/eji.200323986>
- [20] Groeger, M., Spanier, G., Wolf, M., Deschner, J., Proff, P., Schröder, A., *et al.* (2020) Effects of Histamine on Human Periodontal Ligament Fibroblasts under Simulated Orthodontic Pressure. *PLOS ONE*, **15**, e0237040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237040>
- [21] Dias, D.A., Urban, S. and Roessner, U. (2012) A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites*, **2**, 303-336. <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>
- [22] Chen, A., Deng, S., Lai, J., Li, J., Chen, W., Varma, S.N., *et al.* (2023) Hydrogels for Oral Tissue Engineering: Challenges and Opportunities. *Molecules*, **28**, Article No. 3946. <https://doi.org/10.3390/molecules28093946>
- [23] Kitaura, H., Ohori, F., Marahleh, A., Ma, J., Lin, A., Fan, Z., *et al.* (2025) The Role of Cytokines in Orthodontic Tooth Movement. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 6688. <https://doi.org/10.3390/ijms26146688>
- [24] Yu, S.B., Kim, H.J., Kang, H.M., Park, B.S., Lee, J.H. and Kim, I.R. (2018) Cordycepin Accelerates Osteoblast Mineralization and Attenuates Osteoclast Differentiation *in Vitro*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 5892957. <https://doi.org/10.1155/2018/5892957>
- [25] Zou, J., Chen, F., Li, Y., Chen, H., Sun, T., Du, S., *et al.* (2023) Effects of Green Tea Extract Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) on Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats. *Archives of Oral Biology*, **150**, Article ID: 105691. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105691>
- [26] Yang, L., Li, G., Chai, Z., Gong, Q. and Guo, J. (2020) Synthesis of Cordycepin: Current Scenario and Future Perspectives. *Fungal Genetics and Biology*, **143**, Article ID: 103431. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103431>
- [27] Yamaguchi, M. and Fukasawa, S. (2021) Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment? Inflammation in

- Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and Accelerating Tooth Movement. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2388. <https://doi.org/10.3390/ijms22052388>
- [28] Wang, X., Peng, Z., Wang, L., Zhang, J., Zhang, K., Guo, Z., *et al.* (2023) Cordyceps Militaris Solid Medium Extract Alleviates Lipoteichoic Acid-Induced MH-S Inflammation by Inhibiting TLR2/NF- κ B/NLRP3 Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 15519. <https://doi.org/10.3390/ijms242115519>
- [29] Ying, X., Peng, L., Chen, H., Shen, Y., Yu, K. and Cheng, S. (2013) Cordycepin Prevented Il-B-Induced Expression of Inflammatory Mediators in Human Osteoarthritis Chondrocytes. *International Orthopaedics*, **38**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2219-4>
- [30] Zhang, Y., Cheng, J., Su, Y., Li, M., Wen, J. and Li, S. (2022) Cordycepin Induces M1/M2 Macrophage Polarization to Attenuate the Liver and Lung Damage and Immunodeficiency in Immature Mice with Sepsis via NF- κ B/p65 Inhibition. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **74**, 227-235. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab162>
- [31] Ramesh, T., Yoo, S., Kim, S., Hwang, S., Sohn, S., Kim, I., *et al.* (2012) Cordycepin (3'-Deoxyadenosine) Attenuates Age-Related Oxidative Stress and Ameliorates Antioxidant Capacity in Rats. *Experimental Gerontology*, **47**, 979-987. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.09.003>
- [32] Tian, H., Yu, D., Xie, T., Xu, M., Wang, Y., Sun, X., *et al.* (2025) Cordycepin Alleviates Metabolic Dysfunction-Associated Liver Disease by Restoring Mitochondrial Homeostasis and Reducing Oxidative Stress via Parkin-Mediated Mitophagy. *Biochemical Pharmacology*, **232**, Article ID: 116750. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116750>
- [33] Dou, C., Cao, Z., Ding, N., Hou, T., Luo, F., Kang, F., *et al.* (2016) Cordycepin Prevents Bone Loss through Inhibiting Osteoclastogenesis by Scavenging ROS Generation. *Nutrients*, **8**, Article No. 231. <https://doi.org/10.3390/nu8040231>
- [34] Kim, J., Shin, J.Y., Choi, Y., Lee, S.Y., Jin, M.H., Kim, C.D., *et al.* (2021) Adenosine and Cordycepin Accelerate Tissue Remodeling Process through Adenosine Receptor Mediated Wnt/ β -Catenin Pathway Stimulation by Regulating Gsk3b Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5571. <https://doi.org/10.3390/ijms22115571>
- [35] Li, Z., Gu, Y., Lin, Z., Ma, H. and Zhang, S. (2020) Cordycepin Promotes Osteogenesis of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Accelerates Fracture Healing via Hypoxia in a Rat Model of Closed Femur Fracture. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **125**, Article ID: 109991. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109991>
- [36] Zhang, D., Wang, Z., Qi, W., Lei, W. and Zhao, G. (2014) Cordycepin (3'-Deoxyadenosine) Down-Regulates the Pro-inflammatory Cytokines in Inflammation-Induced Osteoporosis Model. *Inflammation*, **37**, 1044-1049. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9827-z>
- [37] Wang, F., Yin, P., Lu, Y., Zhou, Z., Jiang, C., Liu, Y., *et al.* (2015) Cordycepin Prevents Oxidative Stress-Induced Inhibition of Osteogenesis. *Oncotarget*, **6**, 35496-35508. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6072>
- [38] Yang, J., Cao, Y., Lv, Z., Jiang, T., Wang, L. and Li, Z. (2015) Cordycepin Protected against the TNF- α -Induced Inhibition of Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **28**, 296-307. <https://doi.org/10.1177/0394632015592160>
- [39] Kim, J., Lee, H., Kang, K.S., Chun, K. and Hwang, G.S. (2015) *Cordyceps militaris* Mushroom and Cordycepin Inhibit RANKL-Induced Osteoclast Differentiation. *Journal of Medicinal Food*, **18**, 446-452. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3215>
- [40] Mokra, D., Joskova, M. and Mokry, J. (2022) Therapeutic Effects of Green Tea Polyphenol(-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Relation to Molecular Pathways Controlling Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 340. <https://doi.org/10.3390/ijms24010340>
- [41] Ding, C., Fu, S., Chen, X., Chen, C., Wang, H. and Zhong, L. (2021) Epigallocatechin Gallate Affects the Proliferation of Human Alveolar Osteoblasts and Periodontal Ligament Cells, as Well as Promoting Cell Differentiation by Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway. *Odontology*, **109**, 729-740. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00597-1>
- [42] Fan, Q., Zhou, X., Wang, T., Zeng, F., Liu, X., Gu, Y., *et al.* (2023) Effects of Epigallocatechin-3-Gallate on Oxidative Stress, Inflammation, and Bone Loss in a Rat Periodontitis Model. *Journal of Dental Sciences*, **18**, 1567-1575. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.02.019>
- [43] Li, H., Li, Y., Zou, J., Yang, Y., Han, R. and Zhang, J. (2022) Sinomenine Inhibits Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats and Enhances Osteogenic Differentiation of PDLSCs. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 2949-2965. <https://doi.org/10.2147/dddt.s379468>
- [44] He, L., Li, X., Zeng, X., Duan, H., Wang, S., Lei, L., *et al.* (2013) Sinomenine Induces Apoptosis in RAW 264.7 Cell-Derived Osteoclasts *In Vitro* via Caspase-3 Activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, **35**, 203-210. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.139>
- [45] Niu, Y., Li, Y., Huang, H., Kong, X., Zhang, R., Liu, L., *et al.* (2011) Asperosaponin VI, a Saponin Component from *Dipsacus asper* Wall, Induces Osteoblast Differentiation through Bone Morphogenetic Protein-2/p38 and Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Pathway. *Phytotherapy Research*, **25**, 1700-1706. <https://doi.org/10.1002/ptr.3414>
- [46] Ma, D., Wang, X., Ren, X., Bu, J., Zheng, D. and Zhang, J. (2020) Asperosaponin VI Injection Enhances Orthodontic

-
- Tooth Movement in Rats. *Medical Science Monitor*, **26**, e922372. <https://doi.org/10.12659/msm.922372>
- [47] Katsumata, Y., Kanzaki, H., Honda, Y., Tanaka, T., Yamaguchi, Y., Itohiya, K., *et al.* (2018) Single Local Injection of Epigallocatechin Gallate-Modified Gelatin Attenuates Bone Resorption and Orthodontic Tooth Movement in Mice. *Polymers*, **10**, Article No. 1384. <https://doi.org/10.3390/polym10121384>
- [48] Salehi, S., Naghib, S.M., Garshasbi, H.R., Ghorbanzadeh, S. and Zhang, W. (2023) Smart Stimuli-Responsive Injectable Gels and Hydrogels for Drug Delivery and Tissue Engineering Applications: A Review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1104126. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1104126>
- [49] Montero Jiménez, O.G., Dib Kanán, A., Dipp Velázquez, F.A., Aristizábal Pérez, J.F., Moyaho Bernal, M.d.l.Á., Salas Orozco, M.F., *et al.* (2022) Use of Hydrogels to Regulate Orthodontic Tooth Movement in Animal Models: A Systematic Review. *Applied Sciences*, **12**, Article No. 6683. <https://doi.org/10.3390/app12136683>
- [50] Chaudhari, V.S., Kushram, P. and Bose, S. (2024) Drug Delivery Strategies through 3D-Printed Calcium Phosphate. *Trends in Biotechnology*, **42**, 1396-1409. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2024.05.006>