Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2024-0038

口腔医学

·专题报道·

成骨细胞调节性细胞死亡在牙周病中的作用研究进展

包佳琦，韦应明，陈莉丽

浙江大学医学院附属第二医院牙周病专科，浙江 杭州 310009

［摘　要］ 牙周病是以牙槽骨渐进性破坏为特征的慢性炎症性疾病。牙槽骨破坏最关键的机制是骨稳态失衡，而成骨细胞介导的骨基质合成在骨稳态调节中发挥重要作用。在炎性微环境和骨稳态调控中调节性细胞死亡举足轻重。慢性炎症、氧化应激等因素可直接参与线粒体、死亡受体介导的信号通路，调节B细胞淋巴瘤蛋白2家族和胱天蛋白酶（caspase）的活性，调节成骨细胞凋亡，从而影响牙槽骨稳态；慢性炎症与细胞损伤可经由RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路诱发成骨细胞坏死性凋亡，从而加剧炎症反应并加速牙槽骨破坏；病原微生物、细胞损伤等刺激可通过caspase-1依赖或非依赖性信号通路及GSDMD家族蛋白活化，促进成骨细胞焦亡，并释放促炎性细胞因子，介导牙槽骨破坏；牙周病中铁过载和脂质过氧化可诱发成骨细胞铁死亡，影响成骨细胞的存活和功能，从而导致骨稳态失衡。本文围绕牙周病通过调节性细胞死亡影响骨稳态的机制，以期探讨调控牙周病患者牙槽骨稳态失衡的对策。

［关键词］ 牙周病；成骨细胞；调节性细胞死亡；细胞凋亡；细胞坏死性凋亡；细胞焦亡；细胞铁死亡；综述
［中图分类号］ R781.4　［文献标志码］ A

Research progress on the regulatory cell death of osteoblasts in periodontitis

BAO Jiaqi, WEI Yingming, CHEN Lili (*Department of Periodontics, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)
Corresponding author: CHEN Lili, E-mail: chenlili_1030@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-0620-8844

［**Abstract**］ Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by progressive

收稿日期（Received）：2024-01-18　**接受日期（Accepted）**：2024-04-16　**网络预发表日期（Online）**：2024-05-27
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82170954）
第一作者（First author）：包佳琦，住院医师，主要从事牙周病发生发展机制及分子细胞生物学研究；E-mail：baojiaqi@zju.edu.cn；https://orcid.org/0009-0002-1982-0458
通信作者（Corresponding author）：陈莉丽，主任医师，博士生导师，主要从事牙周病发病机制及综合治疗研究；E-mail：chenlili_1030@zju.edu.cn；https://orcid.org/0000-0002-0620-8844

destruction of alveolar bone. The most critical mechanism underlying alveolar bone destruction is the imbalance of bone homeostasis, where osteoblast-mediated bone matrix synthesis plays an important role in regulating bone homeostasis. Regulated cell death is instrumental in both the inflammatory microenvironment and the regulation of bone homeostasis. Chronic inflammation, oxidative stress, and other factors can be directly involved in mitochondrial and death receptor-mediated signaling pathways, modulating B-cell lymphoma 2 family proteins and cysteine aspartic acid specific protease (caspase) activity, thereby affecting osteoblast apoptosis and alveolar bone homeostasis. Chronic inflammation and cellular damage induce osteoblast necroptosis via the RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway, exacerbating the inflammatory response and accelerating alveolar bone destruction. Stimuli such as pathogenic microorganisms and cellular injury may also activate caspase-1-dependent or independent signaling pathways and gasdermin D family proteins, promoting osteoblast pyroptosis and releasing pro-inflammatory cytokines to mediate alveolar bone damage. Iron overload and lipid peroxidation in periodontitis can trigger ferroptosis in osteoblasts, impacting their survival and function, ultimately leading to bone homeostasis imbalance. This article focuses on the mechanism of periodontal disease affecting bone homeostasis through regulatory cell death, aiming to provide research evidence for the treatment of periodontitis and alveolar bone homeostasis imbalance.

[**Key words**] Periodontitis; Osteoblast; Regulated cell death; Apoptosis; Necroptosis; Pyroptosis; Ferroptosis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2024, 53(5): 533-540.]

[**缩略语**] 调节性细胞死亡(regulated cell death,RCD);原位末端转移酶标记法(terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling assay,TUNEL检测);TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand,TRAIL);B细胞淋巴瘤蛋白(B-cell lymphoma,Bcl);胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease,caspase);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF);受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase,RIPK);混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein,MLKL);微型计算机断层扫描(micro-computed tomography,micro-CT);凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD,ASC);NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein,NLRP);Runt相关转录因子(Runt-related transcription factor,RUNX);骨钙素(osteocalcin,OCN);谷胱甘肽(glutathione,GSH);溶质载体家族7A成员11(solute carrier family 7A member 11,SLC7A11);GSH过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX);核因子红细胞系2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor,NRF);信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription,STAT);TNF受体(TNF receptor,TNFR)

研究表明,牙周病所致牙槽骨吸收与骨稳态失衡密切相关[1]。骨稳态的维持依赖于成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞参与的骨吸收之间的动态平衡[1]。氧化应激、慢性炎症等因素会干扰成骨细胞的生物学功能[2-3],破坏骨稳态的平衡,从而加重牙周病的严重程度。因此,深入了解牙

周病中成骨细胞活性和功能改变的机制,并寻找有效的药物治疗靶点,对突破目前牙周病的治疗难题至关重要。

2012年,细胞死亡命名委员会对细胞死亡的分类和命名进行了系统整理和更新,并首次提出RCD的概念:细胞接收到特定信号后可启动相应分子途径引发有序死亡模式[4]。RCD包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡、自噬依赖性细胞死亡、网状细胞死亡、溶酶体依赖性细胞死亡等多种形式[5]。RCD过程的失衡不仅威胁正常细胞生存,还会干扰局部和全身微环境的稳态。在牙周病的发生及进展过程中,牙周致病菌入侵宿主后可引发炎症反应,进而诱导细胞毒性并造成牙槽骨稳态失衡。而成骨细胞可通过"编程"其死亡方式灵活调整自身活性和功能,进而参与细胞免疫反应并影响牙槽骨稳态平衡。因此推测,调节牙周病发生发展过程中成骨细胞的RCD,可能在预防和治疗牙周病方面发挥重要作用。本文围绕成骨细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡在牙周病中的作用研究进展作一综述,以助于探讨调控牙周病患者牙槽骨稳态失衡的对策。

1 牙周病炎症介质促进成骨细胞凋亡影响牙槽骨稳态

众所周知,积聚在骨组织表面的成骨细胞可参与骨基质的合成、分泌和矿化。在牙周病发生和发展的过程中,成骨细胞活性及其参与的骨基质形成过程受免疫细胞和骨组织的旁分泌/邻分泌信号、循环激素和免疫因子诱导的内分泌信号等复杂因素所调控。Jilka等[6]的研究着重指出了成骨细胞生命周期中细胞凋亡的普遍性:利用TUNEL检测程序标记断裂的DNA链以识别凋亡细胞,发现在成年小鼠脊椎松质骨组织切片中TUNEL检测阳性成骨细胞数占总成骨细胞数的0.6%;基于DNA链断裂持续时间和成骨细胞生命周期,进一步推算出小鼠脊椎松质骨组织中60%~90%的成骨细胞会发生凋亡,仅少数转化为骨细胞或骨衬里细胞[7]。

成骨细胞凋亡在牙周病牙槽骨稳态中可能扮演着关键角色。Mori等[8]分别获取了35例牙周病患者和35名牙周健康者牙槽骨碎片中的成骨细胞发现,与牙周健康者比较,牙周病患者牙槽骨碎片的成骨细胞碱性磷酸酶活性、Ⅰ型胶原蛋白含量和矿化结节数均减少;采用500 ng/mL TRAIL进一步干预48 h后,牙周健康者牙槽骨碎片中成骨细胞凋亡指数为50%,而牙周病患者牙槽骨碎片中成骨细胞凋亡指数高达80%。这项研究表明,牙周病患者的成骨细胞对TRAIL诱导的凋亡效应更敏感,牙周病患者牙槽骨破坏可能是由TRAIL介导的成骨细胞凋亡增加所致。另有学者采用结扎法建立大鼠实验性牙周病模型,经苏木精–伊红染色和TUNEL检测分析发现,与对照组比较,牙周病大鼠骨表面立方状成骨细胞数减少,但凋亡成骨细胞数明显增加[9],证实了牙周病牙槽骨破坏与成骨细胞凋亡密切相关。目前已知细胞凋亡过程由Bcl-2家族的促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白、起始型caspase(如caspase-2、caspase-8等)与效应型caspase(如caspase-3、caspase-6等)等多种蛋白质协调控制[10]。Taskan等[11]研究发现,与牙周健康大鼠比较,牙周病大鼠的牙槽骨表面成骨细胞数减少,且骨表面组织Bcl-2和caspase-3阳性着色程度增强;植物提取物橄榄苦苷灌胃给药14 d后,牙周病大鼠牙槽骨表面成骨细胞数增加,且骨表面组织Bcl-2和caspase-3表达减少,同时患牙釉牙骨质界至牙槽嵴顶的垂直距离明显降低。由此可见,牙周病发生发展过程中存在成骨细胞凋亡及其相关分子的生物活动,从而干扰牙槽骨重建修复。

牙周病的诱发因素包括牙龈卟啉单胞菌及其外壁成分脂多糖、促炎性细胞因子等炎症介质,可能通过调节成骨细胞凋亡影响机体骨稳态。Zhou等[12]以牙龈卟啉单胞菌的脂多糖刺激小鼠原代颅骨成骨细胞,并通过流式细胞术和蛋白质印迹法发现,细胞凋亡率随脂多糖浓度的增加而升高,同时caspase-3和caspase-8表达升高且呈一致性。这一结果表明,脂多糖可抑制成骨细胞活性并促进细胞凋亡,且呈时间和浓度依赖性。MC3T3-E1小鼠胚胎成骨细胞前体细胞在促炎性细胞因子γ干扰素联合TNF-α干预72 h后,细胞存活率降低20%,TUNEL检测阳性细胞数达总细胞数的80%,还伴随caspase-3和caspase-8活性的增强、线粒体膜的通透化及促凋亡蛋白细胞色素C的释放[2]。与脂多糖作用相似,促炎性细胞因子γ干扰素和TNF-α具有协同作用,通过受损线粒体释放细胞色素C、caspase激活等方式诱

发成骨细胞凋亡。近期有学者采用茜素红染色、时空转录组学等方法分析牙周致病菌中具核梭杆菌对大鼠颅骨原代成骨细胞的作用,发现具核梭杆菌可减弱成骨细胞增殖能力,减弱碱性磷酸酶活性并抑制矿化结节形成;在具核梭杆菌刺激细胞的第1、3、7、14、21和28天,与细胞增殖和凋亡相关的时空差异表达基因有299个[13]。

上述研究提示,牙周致病菌及其产物、促炎性细胞因子等炎症介质可诱导成骨细胞发生凋亡,促进牙周病的发展。

2 牙周病炎症介质诱导成骨细胞坏死性凋亡影响牙槽骨稳态

有学者采用免疫组织化学染色发现,牙周病小鼠牙周组织中坏死性凋亡关键分子开关RIPK1、磷酸化RIPK3及其下游效应分子磷酸化MLKL呈高表达[14-15]。随后,研究者每三天一次在牙周病小鼠的腹膜内注射坏死性凋亡抑制剂necrostatin-1,干预两个月后发现牙槽骨表面与牙周膜中磷酸化RIPK3和磷酸化MLKL阳性细胞数减少,同时TNF-α和IL-6表达量显著下降,牙槽骨的破坏程度也减轻[15]。另有研究佐证了这一结果:在牙周病小鼠局部牙周组织注射RIPK3抑制剂GSK-872两周,micro-CT结果提示GSK-872注射组小鼠牙槽骨骨体积/总体积较对照组增加,而IL-6、IL-1β含量降低[16]。上述研究提示,坏死性凋亡可增强牙周组织中的炎症反应,加重牙周病小鼠牙槽骨破坏,而坏死性凋亡抑制剂可通过降低组织内炎症反应以缓解牙槽骨吸收。

Tan等[15]将MC3T3-E1细胞与牙龈卟啉单胞菌共培养12 h后观察到细胞核异染色质增加、细胞膜完整性丧失等坏死性凋亡细胞形态学特征,同时细胞中RIPK1、磷酸化RIPK3和磷酸化MLKL的表达水平明显升高。同样,使用TNF-α刺激MC3T3-E1细胞时,细胞活性随着处理时间的延长和TNF-α浓度的升高而降低;使用TNF-α与坏死性凋亡抑制剂necrostatin-1共同作用时,细胞活性改善不明显[17]。使用TNF-α与选择性caspase-8抑制剂共同作用时,caspase-3蛋白表达降低,而坏死性凋亡的关键分子RIPK3和MLKL的磷酸化水平升高,MC3T3-E1细胞活性明显升高;在此基础上加入necrostatin-1协同作用,细胞活性可以进一步升高[17]。可见TNF-α能优先诱导成骨细胞发生凋亡,当TNF-α诱导的细胞凋亡被抑制时,坏死性凋亡才起决定性作用。

综上,坏死性凋亡可能在牙周病的发生和进展中发挥重要作用,但牙周病、成骨细胞和坏死性凋亡之间的关联性研究尚处于初步探索阶段,亟待深入探讨。

3 牙周病炎症介质诱导成骨细胞焦亡影响牙槽骨稳态

细胞焦亡经典途径由模式识别受体、ASC和caspase-1组成的复合体所诱发,NLRP3、NLRP1和NLRP4是炎症小体中最常见的模式识别受体[18-19]。研究表明,细胞焦亡可通过激活caspase-1、裂解GSDMD和分泌IL-1β等机制参与牙周病的发生和发展。Pan等[20]利用单细胞RNA测序技术对牙周组织进行细胞分型和基因表达的系统评估,发现牙周病患者的牙周组织中焦亡相关基因*IL-1β*明显升高。酶联免疫吸附试验和Pearson相关性分析结果显示,IL-1β在牙周病患者的牙周组织中高表达,且与牙周探诊深度呈正相关;蛋白质印迹法检测进一步证实了牙周病组织中IL-1β的升高伴随细胞焦亡标志物GSDMD裂解的增加[21]。在牙周病发展过程中,大鼠牙周组织细胞焦亡相关基因*NLRP3*、*ASC*和*caspase-1*的表达水平逐步升高,直至牙周结扎后第三周达到最高值[22]。另有研究利用CRISPR/Cas-9技术敲除牙周病大鼠的*GSDMD*基因,发现其相比对照组牙槽骨骨体积/总体积明显增加,牙槽骨破坏得到显著改善[21]。

人成骨细胞样细胞系MG-63经脂多糖刺激后,细胞质内容物中的乳酸脱氢酶释放增加,同时NLRP3、GSDMD-N、caspase-1和IL-1β的表达水平也升高,而成骨分化相关蛋白碱性磷酸酶、Ⅰ型胶原蛋白和RUNX2的表达水平则明显降低;预先使用NLRP3抑制剂可有效抑制上述表现,进而促进成骨分化相关分子的表达[23]。上述研究表明脂多糖可通过活化NLRP3炎性小体诱导细胞发生焦亡,从而影响成骨细胞的功能。Wu等[24]也佐证了这一结果:NLRP3炎症小体激活可导致MG63细胞发生焦亡,导致成骨功能障碍。Xia等[25]将TNF-α作用于MC3T3-E1细胞,采用扫描电子显微镜观察到细胞呈现细胞质扁平、染色质凝缩等细胞焦亡特征性形态;蛋白质印迹法结

果也显示TNF-α可激活caspase-1和caspase-3，促进GSDMD/GSDME裂解。

由此可见，牙周炎症的进展或脂多糖刺激可诱发成骨细胞焦亡，导致成骨细胞功能受损，同时促进炎症因子和细胞质内容物释放，加剧牙槽骨破坏。但目前报道细胞焦亡与牙周病成骨细胞功能障碍相关的文献较少，仍须进一步探索。

4 牙周病中铁过载和脂质过氧化介导成骨细胞铁死亡影响牙槽骨稳态

铁死亡是铁驱动的独特细胞死亡形式[26]。Costa等[27]对982名绝经后女性进行横断面研究发现，血清铁蛋白、转铁蛋白的水平可能与绝经后女性牙周病的患病率和严重程度正相关。Huang等[28]通过免疫组织化学染色观察到，铁蛋白重链主要分布于牙龈上皮基底层，铁蛋白轻链分布于棘层，且两者在牙周病患者牙龈组织中均呈现明显增强的棕染。有学者以不同浓度的柠檬酸铁铵干预MC3T3-E1细胞，发现随着柠檬酸铁铵浓度增加，细胞内亚铁离子含量增加，MC3T3-E1细胞增殖能力受到抑制，细胞内活性氧水平也明显升高[29]。在此过程中，过量活性氧会破坏细胞内的氧化还原平衡，引起多不饱和脂肪酸的过氧化，造成细胞膜破裂，最终导致铁死亡发生[30]。Jiang等[31]也印证了上述结果：柠檬酸铁铵能显著降低MC3T3-E1细胞中碱性磷酸酶、骨桥蛋白、OCN和RUNX2的表达水平，并可被铁死亡抑制剂去铁胺和铁抑素-1逆转。此外，Luo等[32]将柠檬酸铁铵作用于MC3T3-E1细胞，能观察到铁过载抑制细胞的成骨分化能力，同时细胞内超氧化物歧化酶、GSH活性也显著下降，脂质过氧化物积累，线粒体呈现膜收缩、嵴减少等铁死亡标志性特征；联合铁死亡抑制剂去铁胺和铁抑素-1后可明显减少细胞内脂质过氧化物的堆积，恢复线粒体形态。由此推测，铁过载可能是导致牙周炎性微环境中细胞成骨分化功能受损及铁死亡发生的重要因素。

铁死亡与脂质过氧化物的过量积累也密切相关。Akalin等[33]比较了36例牙周病患者和28名牙周健康者唾液和龈沟液中的脂质过氧化水平和总氧化状态。结果表明，与牙周健康者比较，牙周病患者唾液和龈沟液中的脂质过氧化终产物丙二醛含量增加，总氧化状态水平升高，且临床附着水平与丙二醛含量、总氧化状态水平间存在显著正相关[33]。研究发现，SLC7A11/GSH/GPX4可参与消除脂质过氧化物，共同抵御脂质过氧化引起的细胞铁死亡[34-36]。相比牙周健康者，牙周病患者牙周组织中铁死亡关键调节因子GPX4、SLC7A11和NRF2的表达也明显减少[37]。本研究团队采用丝线结扎小鼠上颌第二磨牙7 d建立小鼠实验性牙周病模型，同样检测到牙周病小鼠牙槽骨区域GPX4、SLC7A11和NRF2表达水平较牙周健康小鼠显著降低[38]。

现有研究表明，高浓度葡萄糖或铁死亡激活剂爱拉斯汀（erastin）可增加MC3T3-E1细胞、人成骨细胞hFOB1.19的脂质过氧化水平，下调细胞内GPX4和SLC7A11表达，还可下调细胞成骨分化相关分子RUNX2和OCN表达，抑制碱性磷酸酶活性及矿化结节形成[39-41]。在此基础上，进一步联合铁死亡抑制剂去铁胺和铁抑素-1，细胞成骨分化和矿化能力得到明显改善[40]。本研究团队采用爱拉斯汀干预小鼠原代下颌骨成骨细胞发现，铁死亡相关分子GPX4、SLC7A11和NRF2表达水平下降，成骨分化相关基因表达也明显下降；细胞因子IL-17可通过STAT3/NRF2轴抑制成骨细胞铁死亡发生，从而促进成骨细胞分化和矿化[38]。Chen等[3]研究也佐证了细胞因子在调节铁死亡中的作用：TNF-α/TNFR1可促进胱氨酸摄取和GSH生物合成，抵抗低剂量爱拉斯汀诱导的MG63细胞发生铁死亡。随着研究的进展，检测组织中铁死亡标准不断更新，但铁死亡与成骨细胞、牙周病之间的关键执行分子尚未明确。

5 结 语

骨吸收和骨形成的动态平衡需要多种细胞协同参与，其中介导骨形成的成骨细胞发挥关键作用。RCD不仅参与细胞死亡的终点，也可主动清除受损细胞，是机体内重要的防御机制。上述四种RCD在牙槽骨稳态中的特性一览见表1。在牙周病的发生和发展过程中，TNF、活性氧等介质直接参与线粒体、死亡受体等信号通路，与成骨细胞凋亡密切相关[2, 42]。其中，caspase-8是成骨细胞凋亡与坏死性凋亡之间的关键桥梁：死亡受体被相应配体激活后，通过caspase-8触发细胞凋亡；而caspase-8缺失或药理学阻断可导致细胞坏死性凋亡[43-44]。Gurung等[45]发现，caspase-8可激

表1 四种调节性细胞死亡方式在牙槽骨稳态中的特性比较
Table 1 Comparison of four regulated cell death in alveolar bone metabolism

类 别	细胞特征	关键分子	主要信号通路	激活因素	在牙槽骨稳态中的作用	参考文献
细胞凋亡	细胞皱缩、质膜起泡、染色质固缩、DNA片段化、凋亡小体形成	Bcl-2家族蛋白、caspase	线粒体信号通路、死亡受体信号通路以及内质网应激信号通路	细胞存活信号缺失、氧化应激等内源性因素以及胞外配体(如TNF、FasL)与相应的死亡受体结合等外源性因素	参与维持骨组织稳态、炎症调节	[9-12]
细胞坏死性凋亡	细胞质肿胀、质膜爆炸性破裂、细胞器肿胀、染色体凝聚、细胞内容物外泄	RIPK1、RIPK3和MLKL	RIPK1/RIPK3/MLKL相关信号通路	细胞外配体(TNF、FasL等)与相应的死亡受体、Toll样受体结合	可能与炎症加剧、骨组织损伤相关	[14-16]
细胞焦亡	细胞质渗透性肿胀、质膜形成孔隙、细胞内容物释放、DNA断裂降解、细胞核通常完整	GSDMD、NLRP	caspase-1依赖的经典信号通路、caspase-1非依赖信号通路,及GSDMD家族蛋白活化	模式识别受体响应病原体相关分子模式和损伤相关分子模式	导致促炎性细胞因子释放,加重骨破坏	[21-25]
铁死亡	线粒体萎缩、线粒体嵴消失、线粒体膜密度增加、细胞核大小正常	GSH、GPX4、SLC7A11、亚铁离子等	System X_c^-/GSH/GPX4、FSP1/NADPH/CoQ10等信号通路	细胞质中游离铁异常增加、GSH过度消耗和膜脂氧化损伤积累	可能与骨破坏、细胞损伤相关	[26,32,37]

Bcl:B细胞淋巴瘤蛋白;caspase:胱天蛋白酶;TNF:肿瘤坏死因子;FasL:凋亡相关因子配体;RIPK:受体相互作用蛋白激酶;MLKL:混合谱系激酶结构域样蛋白;NLRP:NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白;GSH:谷胱甘肽;GPX:谷胱甘肽过氧化物酶;SLC7A11:溶质载体家族7A成员11;System X_c^-:胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白;FSP:铁死亡抑制蛋白;NADPH:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;CoQ10:辅酶Q10.

活NLRP3炎症小体,进而促进IL-1β分泌,诱导细胞焦亡。细胞坏死性凋亡、细胞焦亡与炎症反应和细胞损伤通常相关,所分泌的促炎性细胞因子可加速牙周病发展,导致牙槽骨稳态失衡。此外,活性氧能触发细胞凋亡,也可引起脂质过氧化,从而诱发细胞铁死亡[46]。

综上,RCD作为成骨细胞活性最直观的调节机制,是牙周病牙槽骨破坏的重要治疗靶点。细胞凋亡、细胞坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡之间密切相关,相互交织调节成骨细胞生死平衡,使细胞死亡的过程变得复杂多样。为响应不同性质和强度的触发因素、不同类型和阶段的牙周病,成骨细胞RCD往往是动态改变的。例如,TNF-α可优先诱导成骨细胞发生细胞凋亡,而当细胞凋亡被抑制时,坏死性凋亡占主导地位[17]。成骨细胞RCD间可能存在时空串扰,通过相互叠加或灵活补偿清除受损细胞,以维持早期骨稳态或加速晚期骨破坏。在牙周病的发生和发展过程中,目前尚不清楚所有RCD能否在成骨细胞内同时触发,或成骨细胞释放的细胞因子能否在周围成骨细胞中引发不同类型的RCD。此外,药物对特定细胞死亡类型的抑制能否具有足够的特异性也备受关注。然而,牙周病中复杂多变的细胞死亡过程提示,仅仅抑制单一类型的RCD可能不足以达到理想治疗效果。因此,研发有效手段来检测RCD,深入探究牙周病的发生和发展与成骨细胞RCD之间的内在交互机制,以及开发更具特异性的新型抑制剂或靶向关键分子,对于制订牙周病治疗策略具有重要意义。

志谢 研究得到国家自然科学基金(82170954)支持
Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82170954)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验
Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2024. This is an open access article under the

CC BY-NC-ND 4.0 License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] HATHAWAY-SCHRADER J D, NOVINCE C M. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue [J]. **Periodontol 2000**, 2021, 86(1): 157-187.

[2] IGUCHI M, HIROI M, KANEGAE H, et al. Costimulation of murine osteoblasts with interferon-γ and tumor necrosis factor-α induces apoptosis through down-regulation of Bcl-2 and release of cytochrome C from mitochondria[J]. **Mediators Inflamm**, 2018, 2018: 3979606.

[3] CHEN X, LIU C, YU R, et al. Interaction between ferroptosis and TNF-α: impact in obesity-related osteoporosis[J/OL]. **FASEB J**, 2023, 37(6): e22947.

[4] GALLUZZI L, VITALE I, ABRAMS J M, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012[J]. **Cell Death Differ**, 2012, 19(1): 107-120.

[5] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. **Cell Death Differ**, 2018, 25(3): 486-541.

[6] JILKA R L, WEINSTEIN R S, BELLIDO T, et al. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines[J]. **J Bone Miner Res**, 1998, 13(5): 793-802.

[7] JILKA R L, WEINSTEIN R S, PARFITT A M, et al. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards[J]. **J Bone Miner Res**, 2007, 22(10): 1492-1501.

[8] MORI G, BRUNETTI G, COLUCCI S, et al. Alteration of activity and survival of osteoblasts obtained from human periodontitis patients: role of TRAIL[J]. **J Biol Regul Homeost Agents**, 2007, 21(3-4): 105-114.

[9] FU Y W, HE H B. Apoptosis of periodontium cells in streptozototocin- and ligature-induced experimental diabetic periodontitis in rats[J]. **Acta Odontol Scand**, 2013, 71(5): 1206-1215.

[10] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. **Cell Mol Immunol**, 2021, 18(5): 1106-1121.

[11] TASKAN M M, BALCI YUCE H, KARATAS O, et al. Evaluation of the effect of oleuropein on alveolar bone loss, inflammation, and apoptosis in experimental periodontitis[J]. **J Periodontal Res**, 2019, 54(6): 624-632.

[12] ZHOU Y, ZHANG H, ZHANG G, et al. Calcitonin gene-related peptide reduces *Porphyromonas gingivalis* LPS-induced TNF-α release and apoptosis in osteoblasts [J]. **Mol Med Rep**, 2018, 17(2): 3246-3254.

[13] GAO H, SUN T, YANG F, et al. The pathogenic effects of fusobacterium nucleatum on the proliferation, osteogenic differentiation, and transcriptome of osteoblasts[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2020, 8: 807.

[14] CHO Y S, CHALLA S, MOQUIN D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation[J]. **Cell**, 2009, 137(6): 1112-1123.

[15] TAN L, CHAN W, ZHANG J, et al. Regulation of RIP1-mediated necroptosis via necrostatin-1 in periodontitis [J]. **J Periodontal Res**, 2023, 58(5): 919-931.

[16] ZHANG K, CHEN X, ZHOU R, et al. Inhibition of gingival fibroblast necroptosis mediated by RIPK3/MLKL attenuates periodontitis[J]. **J Clin Periodontol**, 2023, 50(9): 1264-1279.

[17] SHI G, JIA P, CHEN H, et al. Necroptosis occurs in osteoblasts during tumor necrosis factor-α stimulation and caspase-8 inhibition[J/OL]. **Braz J Med Biol Res**, 2018, 52(1): e7844.

[18] BURDETTE B E, ESPARZA A N, ZHU H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. **Acta Pharm Sin B**, 2021, 11(9): 2768-2782.

[19] NOZAKI K, LI L, MIAO E A. Innate sensors trigger regulated cell death to combat intracellular infection [J]. **Annu Rev Immunol**, 2022, 40: 469-498.

[20] PAN S, LI Y, HE H, et al. Identification of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis-associated genes in periodontitis-affected human periodontal tissue using integrated bioinformatic analysis[J]. **Front Pharmacol**, 2022, 13: 1098851.

[21] CHEN Q, LIU X, WANG D, et al. Periodontal inflammation-triggered by periodontal ligament stem cell pyroptosis exacerbates periodontitis[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2021, 9: 663037.

[22] JIANG M, SHANG Z, ZHANG T, et al. Study on the role of pyroptosis in bone resorption induced by occlusal trauma with or without periodontitis[J]. **J Periodontal Res**, 2022, 57(3): 448-460.

[23] LIU S, DU J, LI D, et al. Oxidative stress induced pyroptosis leads to osteogenic dysfunction of MG63 cells[J]. **J Mol Histol**, 2020, 51(3): 221-232.

[24] WU Z, DING Q, YUE M, et al. Caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis leads to osteogenic dysfunction of osteoblast-like cells[J]. **Oral Dis**, 2024, 30(3): 1392-1402.

[25] XIA C, OU S, YANG Y, et al. ELP2-NLRP3-GSDMD/GSDME-mediated pyroptosis is induced by TNF-α in MC3T3-E1 cells during osteogenic differentiation[J]. **J Cell Mol Med**, 2023, 27(24): 4093-4106.

[26] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2021, 22(4): 266-282.

[27] COSTA S A, RIBEIRO C, MOREIRA A, et al. High serum iron markers are associated with periodontitis in post-menopausal women: a population-based study (NHANES Ⅲ)[J]. **J Clin Periodontol**, 2022, 49(3): 221-229.

[28] HUANG W, ZHAN Y, ZHENG Y, et al. Up-regulated ferritin in periodontitis promotes inflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells through transferrin receptor via ERK/P38 MAPK pathways[J]. **Clin Sci (Lond)**, 2019, 133(1): 135-148.
[29] KE J Y, CEN W J, ZHOU X Z, et al. Iron overload induces apoptosis of murine preosteoblast cells via ROS and inhibition of AKT pathway[J]. **Oral Dis**, 2017, 23 (6): 784-794.
[30] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. **Nat Rev Clin Oncol**, 2021, 18(5): 280-296.
[31] JIANG Z, WANG H, QI G, et al. Iron overload-induced ferroptosis of osteoblasts inhibits osteogenesis and promotes osteoporosis: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. **IUBMB Life**, 2022, 74(11):1052-1069.
[32] LUO C, XU W, TANG X, et al. Canonical Wnt signaling works downstream of iron overload to prevent ferroptosis from damaging osteoblast differentiation[J]. **Free Radic Biol Med**, 2022, 188: 337-350.
[33] AKALIN F A, BALTACIOĞLU E, ALVER A, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis[J]. **J Clin Periodontol**, 2007, 34(7): 558-565.
[34] YE Y, CHEN A, LI L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification[J]. **Kidney Int**, 2022, 102(6): 1259-1275.
[35] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. **Nature**, 2019, 575(7784): 688-692.
[36] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. **Free Radic Biol Med**, 2020, 152: 175-185.
[37] GOU H, CHEN X, ZHU X, et al. Sequestered SQSTM1/p62 crosstalk with Keap1/NRF2 axis in hPDLCs promotes oxidative stress injury induced by periodontitis [J]. **Free Radic Biol Med**, 2022, 190: 62-74.
[38] BAO J, WANG Z, YANG Y, et al. Interleukin-17 alleviates erastin-induced alveolar bone loss by suppressing ferroptosis via interaction between NRF2 and p-STAT3[J]. **J Clin Periodontol**, 2024, 51(2): 233-250.
[39] ZHANG Z, JI C, WANG Y N, et al. Maresin1 suppresses high-glucose-induced ferroptosis in osteoblasts via NRF2 activation in type 2 diabetic osteoporosis[J]. **Cells**, 2022, 11(16): 2560.
[40] MA H, WANG X, ZHANG W, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. **Oxid Med Cell Longev**, 2020, 2020: 9067610.
[41] ZHAO Y, DU Y, GAO Y, et al. ATF3 regulates osteogenic function by mediating osteoblast ferroptosis in type 2 diabetic osteoporosis[J]. **Dis Markers**, 2022, 2022: 9872243.
[42] LI W, JIANG W S, SU Y R, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy inhibits osteoblast apoptosis induced by advanced oxidation protein products[J]. **Cell Death Dis**, 2023, 14(2): 88.
[43] SESSLER T, HEALY S, SAMALI A, et al. Structural determinants of DISC function: new insights into death receptor-mediated apoptosis signalling[J]. **Pharmacol Ther**, 2013, 140(2): 186-199.
[44] YAN J, WAN P, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression[J]. **Trends Cancer**, 2022, 8(1): 21-27.
[45] GURUNG P, ANAND P K, MALIREDDI R K, et al. FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes [J]. **J Immunol**, 2014, 192(4): 1835-1846.
[46] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. **Cell Death Dis**, 2019, 10(11): 822.

［本文编辑 沈 敏 刘丽娜］

·读者·作者·编者·

临床试验需要注册

临床试验指任何前瞻性地将人类参与者或人类群体分配到一种或多种与健康相关的干预措施以评估对健康结果影响的研究。健康相关干预措施包括用于改变生物医学或健康相关结局的任何干预措施(例如药物、外科手术、设备、行为治疗、饮食干预和护理过程改变)。健康结果包括在患者或参与者中获得的任何生物医学或健康相关指标,包括药代动力学指标和不良事件。临床试验论文本刊均要求临床试验注册,临床观察性研究鼓励注册。