

## • 综述 •

## 线粒体自噬在牙周炎发生发展过程中的研究进展

古丽其合热·阿布来提 秦旭 朱光勋

华中科技大学同济医学院附属同济医院口腔医学中心 华中科技大学同济医学院口腔医学院  
口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室 武汉 430030

**[摘要]** 牙周炎是一种由菌斑生物膜引起牙周支持组织破坏的慢性炎症性疾病，主要以牙龈炎症和牙槽骨进行性破坏为特征。线粒体自噬是通过自噬选择性清除细胞内功能失调或受损的线粒体来调节细胞内稳态的主要机制，在线粒体质量和数量控制中发挥关键作用。近年来有研究发现：线粒体自噬可以通过抑制牙周炎症反应、降低细胞凋亡、促进牙周韧带干细胞成骨分化等多种途径参与牙周病的发生和发展，为牙周病的治疗提供了有前景的治疗靶点。本文就线粒体自噬的分子机制及其在牙周病发生发展中的作用等方面的研究进展作一综述。

**[关键词]** 牙周病；线粒体自噬；炎症；细胞凋亡；成骨分化

**[中图分类号]** R781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjq.2024010

开放科学（资源服务）  
标识码（OSID）**Research progress of mitophagy in the onset and development of periodontal disease**

Guliqihere Abulaiti, Qin Xu, Zhu Guangxun

Dept. of Stomatology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology &amp; School of Stomatology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology &amp; Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration, Wuhan 430030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81300883, 81800981); Natural Science Foundation of Hubei Province (2019CFB688, 2021CFB056, 2022CFB293)

Correspondence: Zhu Guangxun, Email: zhuguangxun@163.com

**[Abstract]** Periodontal disease is a chronic inflammatory disease leading to the destruction of periodontal tissues caused by dental plaque biofilm. It is characterized by gingival inflammation and progressive destruction of alveolar bone. Mitophagy is a major mechanism that regulates cellular homeostasis by selectively eliminating dysfunctional or damaged mitochondria through autophagy, which plays a critical role in the mitochondrial quality and quantity control. Recent studies indicated that mitophagy participates in the development of periodontal diseases by inhibiting periodontal inflammation, decreasing cell apoptosis, and promoting osteogenic differentiation in periodontal ligament stem cells. Moreover, it provides a promising therapeutic strategy for the treatment of periodontal disease. Therefore, this review summarizes the progress of research on the definition of mitophagy, its molecular mechanism, and the role of mitophagy in the onset and development of periodontal disease.

**[Key words]** periodontal disease; mitophagy; inflammation; cell apoptosis; osteogenic differentiation

线粒体自噬是一种选择性降解受损线粒体的

保护机制。Lemasters<sup>[1]</sup>于2005年提出了“线粒体自噬”的概念，其过程主要包括吞噬囊泡形成、自噬小体形成、自噬小体—溶酶体融合等<sup>[2]</sup>。线粒体自噬作为一种调节线粒体适应能力和数量的系统，在早期胚胎发育、细胞分化、炎症和凋亡等多种生理病理过程中发挥着重要的作用<sup>[3]</sup>。目前，线粒体自噬在神经退行性疾病、代谢性疾病和脓毒症

[收稿日期] 2023-07-21；[修回日期] 2023-10-02

[基金项目] 国家自然科学基金（81300883，81800981）；湖北省自然科学基金（2019CFB688，2021CFB056，2022CFB293）

[作者简介] 古丽其合热·阿布来提，硕士，Email: mirareads@163.com

[通信作者] 朱光勋，副教授，博士，Email: zhuguangxun@163.com

等疾病中已经得到广泛研究<sup>[4-6]</sup>。已有体内外实验<sup>[7-8]</sup>证明,线粒体自噬基因和蛋白在根尖周炎病变及巨噬细胞中高表达;抑制成骨细胞线粒体自噬可降低其缺氧诱导的凋亡活性,减少与根尖周炎症相关的牙槽骨丧失。

牙周病是一种由牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 为主要病原菌的慢性感染性疾病。慢性炎症可以增加牙龈上皮细胞凋亡,破坏牙周组织的第一道防线,同时抑制牙周膜干细胞 (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) 增殖和成骨分化,进一步诱导结缔组织和牙槽骨的破坏<sup>[9]</sup>。线粒体自噬可以通过抑制牙周炎症反应、降低细胞凋亡、促进PDLSCs成骨分化等途径参与牙周病的发生和发展。本文对线粒体自噬在牙周病发生发展中的作用进行综述。

## 1 线粒体自噬的分子机制

### 1.1 泛素介导的线粒体自噬

1.1.1 Parkin依赖型通路 磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 诱导激酶1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 和E3泛素连接酶Parkin (PINK1/Parkin) 介导的线粒体自噬在哺乳动物细胞中已经被广泛研究<sup>[10]</sup>。PINK1是一种包含线粒体靶向序列的丝氨酸/苏氨酸激酶,可以针对受损的线粒体启动线粒体自噬以保护细胞功能<sup>[11]</sup>。正常情况下, PINK1蛋白在细胞质中合成,通过外膜转位酶 (translocase of the outer membrane, TOM) 和内膜转位酶23 (translocase of the inner membrane, TIM23) 复合物进入线粒体。一旦通过线粒体内膜, PINK1就会被线粒体内膜早老素相关菱形蛋白 (presenilin-associated rhomboid-like protein, PARL) 切割,然后被线粒体肽酶 (mitochondrial processing peptides, MPP) 降解,所以在大多数细胞中通常检测不到PINK1的表达<sup>[12]</sup>。然而,当线粒体去极化或损伤时, PINK1大量积累在线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM) 上,通过上调自身磷酸化水平、磷酸化OMM上的泛素等途径使Parkin募集至受损线粒体,并激活Parkin。激活后的Parkin不仅能识别受损的线粒体,还能使OMM上大量的蛋白质泛素化,产生底物泛素链<sup>[13]</sup>。此时,一系列自噬接头蛋白p62、Beclin-1、视神经病变诱导反应蛋白 (optineurin, OPTN) 和核点蛋白

52 (nuclear dot protein 52, NDP52) 等通过其C端的泛素结构域与OMM上泛素化蛋白结合,再通过其N端的微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 相互作用区域 (LC3-interaction region, LIR) 与LC3相结合,使受损线粒体被吞噬囊泡包裹形成自噬小体。随后,自噬小体与溶酶体融合并释放包裹内容物,内容物被溶酶体水解酶降解从而完成受损线粒体的降解和清除<sup>[14-15]</sup>。

1.1.2 Parkin非依赖型通路 PINK1作为Parkin的上游调控蛋白,也可以不依赖Parkin直接通过磷酸泛素化作用招募LC3接头蛋白来激活线粒体自噬的发生。PINK1可直接招募自噬接头蛋白OPTN和NDP52至受损线粒体, OPTN和NDP52通过激活自噬启动因子UNC-51样激酶1 (UNC-51 like kinase, ULK1)、DFCP1 (double FYVE containing protein 1) 和WD重复结构域磷酸肌醇互作蛋白1 (WD repeat domain phosphoinositide interacting 1, WIPI1) 来促进受损线粒体周围新吞噬膜的形成,从而诱导受损线粒体被包裹形成自噬小体并进一步被清除。除Parkin外,线粒体E3泛素连接酶1 (mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1, MUL1)、人源E3泛素连接酶ARIH1 (human homolog of drosophila ariadne-1)、smad泛素化调节因子1 (smad ubiquitination regulatory factor 1, SMURF1) 等E3泛素连接酶已被证实参与PINK1介导的线粒体自噬过程<sup>[16]</sup>。

### 1.2 受体介导的线粒体自噬

受体介导的线粒体自噬通过OMM上具有LIR的受体蛋白与LC3相互作用,招募自噬小体至受损的线粒体,从而启动线粒体自噬。主要受体蛋白包括FUNDC1 (FUN14 domain containing 1)、BNIP3 (BCL2 interacting protein 3)/NIX (Nip3-like protein X, NIX)、BCL2L13 (BCL-2-like protein 13) 和FKBP8 (FK506-binding protein) 等<sup>[3]</sup>。

1.2.1 FUNDC1通路 FUNDC1是包含1个LIR结构域的OMM蛋白。作为缺氧诱导线粒体自噬的受体, FUNDC1在线粒体自噬过程中严格受Ser13和Tyr18位点磷酸化和去磷酸化调控。在正常状态下, FUNDC1的LIR结构域在Ser13和Tyr18位点分别被CK2和Src磷酸化,从而抑制FUNDC1-LC3的相互作用。缺氧时, Src失去活性,导致Tyr18磷酸化降低。同时,线粒体丝氨酸/苏氨酸磷酸酶PGAM5 (phosphoglycerate mutase family member 5) 去磷酸化Ser13,从而增强FUNDC1和LC3之间

的相互作用, 并促进线粒体自噬体形成<sup>[17-18]</sup>。

**1.2.2 BNIP3/NIX 通路** NIX和BNIP3都包含1个指向OMM的单通道C端跨膜结构域和1个N端的LIR结构域。NIX和BNIP3通过其LIR结构域与 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白( $\gamma$ -aminobutyric acid receptor-associated protein, GABARAP)和LC3相互作用。NIX和BNIP3在线粒体自噬中起互补作用, BNIP3或NIX的缺失不会影响线粒体自噬, 但NIX和BNIP3同时缺失会抑制线粒体对缺氧条件的反应。在缺氧条件下, NIX和BNIP3上调并通过其C端跨膜结构域锚定在OMM上, 将N端LIR结构域暴露于细胞质中, 通过与LC3相互作用来招募自噬小体以隔离受损的线粒体。LIR结构域的突变会阻断其与LC3的相互作用, 导致线粒体自噬缺陷<sup>[19-20]</sup>。

**1.2.3 BCL2L13 和 FKBP8 通路** OMM蛋白BCL2L13包含2个LIR结构域(LIR1/LIR2), 其中LIR2为LC3相互作用区。BCL2L13具有调节线粒体形态的功能, 其过表达会诱导线粒体碎裂, 而其沉默可导致线粒体伸长。Otsu等<sup>[21]</sup>认为: BCL2L13是酵母线粒体自噬受体Atg32的哺乳动物同源物, BCL2L13通过将LC3募集到线粒体表面, 诱导自噬小体的形成, 从而清除受损的线粒体。但BCL2L13如何介导线粒体自噬的详细机制还不清楚。

FKBP8亦称FKBP38, 是FKBPs家族的独特成员。FKBP8通过C端跨膜结构域锚定在OMM上, 其N端有1个LIR结构域, 该结构域已被证明在体内和体外都与LC3-I强烈结合以介导线粒体自噬, 该作用不依赖于PINK1/Parkin介导的通路。此外, FKBP8通过与抗凋亡蛋白BCL-2和BCL-XL相互作用并招募其至线粒体中, 从而起到抗凋亡保护作用<sup>[22]</sup>。

## 2 线粒体自噬与牙周病

### 2.1 线粒体自噬与牙周炎症反应

**2.1.1 线粒体自噬抑制牙周炎症反应** 牙周病是由菌斑生物膜引起的牙周支持组织的局部感染性疾病, 细菌及其毒力因子启动宿主对感染的持续性免疫炎症反应, 导致牙周组织破坏<sup>[23]</sup>。多项研究<sup>[24-26]</sup>表明: 牙周炎症反应与线粒体自噬水平密切相关。Jiang等<sup>[24]</sup>对牙周炎患者牙龈组织以及健康牙龈组织进行比较, 结果发现: 与健康牙龈组织

相比, 牙周炎患者牙龈组织中线粒体自噬标志物PINK1、Parkin以及LC3-II的mRNA和蛋白水平均下降。Jiang等<sup>[24]</sup>和Li等<sup>[25]</sup>分别建立了*P. gingivalis*诱导的骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow derived macrophages, BMDMs)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的健康的人PDLSCs(human PDLSCs, hPDLSCs)的炎症模型, 结果发现: 与对照组相比, 炎症细胞中白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 等炎症细胞因子的表达增强, 而PINK1、Parkin、LC3-II的mRNA和蛋白表达水平均降低。Zhai等<sup>[26]</sup>研究了牙周炎患者PDLSCs(periodontitis PDLSCs, P-PDLSCs)和TNF- $\alpha$ 诱导的PDLSCs(PDLSCs+TNF- $\alpha$ )炎症模型, 结果也发现: 在牙周慢性炎症环境下, 线粒体/溶酶体共定位、自噬小体以及自噬溶酶体数量显著降低。Jiang等<sup>[24]</sup>和Li等<sup>[25]</sup>在BMDMs和hPDLSCs炎症模型中分别加入线粒体自噬增强剂右美托咪定、尿石蛋白A、白藜芦醇和米托蒽醌甲磺酸盐(mitoquinone, MitoQ), 结果证明这些增强剂均可以通过增强PINK1、Parkin、LC3-II mRNA和蛋白的表达和活性, 抑制细胞中炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[24-25]</sup>。与之相反, 将线粒体自噬抑制剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)加入MitoQ处理后的hPDLSCs炎症模型, 结果显示NAC治疗逆转了MitoQ对炎症的抑制作用, 表现为炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达增加<sup>[25]</sup>。上述实验结果都得出了统一的结论, 即炎症刺激可抑制线粒体自噬, 激活线粒体自噬可减轻牙周炎症反应。

**2.1.2 线粒体自噬减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生** ROS被认为是牙周病的一把双刃剑, 在维持牙周微环境稳态中发挥重要作用。在生理条件下, 大部分ROS经细胞内线粒体呼吸链途径产生。炎症状态下, ROS产生急剧增加, 过度积累的ROS诱导线粒体DNA损伤, 降低线粒体膜电位, 并诱导线粒体蛋白和脂质的氧化, 从而通过激活线粒体自噬, 即选择性清除受损线粒体的防御机制, 降低线粒体内ROS(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的产生, 以此减轻炎症反应<sup>[27]</sup>。线粒体自噬和牙周炎症反应有着紧密的联系, 而mtROS在其中扮演重要角色<sup>[24-25, 28-29]</sup>。研究<sup>[24-25, 28]</sup>证实: 使用荧光探针检测LPS诱导的hPDLSCs、*P. gingivalis*-LPS诱导的人牙龈成纤维细胞以及*P. gingivalis*诱导的BMDMs炎

症模型中细胞内ROS和mtROS水平, 结果发现: 炎症刺激可导致细胞内ROS和mtROS水平升高, 继而引起线粒体自噬水平上调。范智博等<sup>[29]</sup>发现: 人牙周膜细胞在饥饿条件下, 细胞内ROS和mtROS水平均升高, 并伴随线粒体自噬水平的增强。Jiang等<sup>[24]</sup>和Li等<sup>[25]</sup>又证明: 右美托咪定、尿石蛋白A、白藜芦醇和MitoQ能够抑制BMDMs、hPDLSCs炎症模型中ROS的生成。相反, 抗氧化剂NAC和CoQ10可抑制细胞内ROS以及mtROS的积累, 有效降低LPS诱导的hPDLSCs、饥饿诱导的人牙周膜细胞以及*P. gingivalis*-LPS诱导的人牙龈成纤维细胞线粒体自噬水平<sup>[25,28-29]</sup>。Jiang等<sup>[24]</sup>还发现: 使用NAC和Mito-TEMPO抑制*P. gingivalis*诱导的BMDMs中细胞内ROS和mtROS积累, 可使受损线粒体的百分比下降, 炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达降低。这些结果均表明: 牙周炎症微环境状态会引起细胞中ROS和mtROS的增加, 而过度积累的mtROS可通过多种途径损伤线粒体, 大量受损线粒体的积累进一步促进线粒体自噬的激活, 从而减少ROS积累, 并减轻牙周炎症反应。

## 2.2 线粒体自噬与牙周骨代谢

牙周治疗的目的是控制感染, 重建牙周组织的结构和功能, 其中牙槽骨的再生是牙周病治疗和预后的关键, 而炎症抑制PDLSCs成骨是牙槽骨再生受损的重要原因<sup>[30]</sup>。多项研究<sup>[25-26,31-32]</sup>表明: PINK1/Parkin介导的线粒体自噬在牙周炎PDLSCs的成骨分化调控中发挥重要作用。无论是通过何种途径激活线粒体自噬都会不同程度促进PDLSCs成骨分化, 而抑制线粒体自噬会抑制PDLSCs的成骨分化。

### 2.2.1 激活线粒体自噬可以促进牙周成骨分化

Li等<sup>[25]</sup>通过hPDLSCs炎症模型发现: 合成的含线粒体自噬增强剂的纳米颗粒MitoQ<sup>®</sup>PssL NPs可通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径促进hPDLSCs的成骨分化。该研究<sup>[25]</sup>进一步进行了动物实验并证明了该结果, 即MitoQ<sup>®</sup>PssL NPs通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径抑制了大鼠牙槽骨的吸收。还有研究<sup>[26]</sup>表明: 在P-PDLSCs及PDLSCs+TNF- $\alpha$ 炎症模型中, 转入METP/si $\beta$ -catenin可通过增强线粒体自噬来促进PDLSCs成骨分化。在LPS诱导的大鼠牙周炎模型中, 经过纳米颗粒METP治疗28 d后, 大鼠牙槽骨丧失减少, 并促进了牙槽骨的再生。这些作用是通过调节线粒体自噬以恢复PDLSCs成骨分化能力

来实现的。Fei等<sup>[31]</sup>证明: 在具有低成骨分化能力的单细胞 (single-cell colonies with low osteogenic ability, L-SCCs) 中, 过表达PINK1能够促进L-SCCs的成骨分化; 同时, 具有高成骨分化能力的单细胞 (single-cell colonies with high osteogenic ability, H-SCCs) 分泌的外泌体可以通过激活L-SCCs中PINK1/Parkin介导的线粒体自噬来促进L-SCCs的成骨分化。泛素C端水解酶L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCHL1) 可负向调控P-PDLSCs成骨分化, 此过程也是通过线粒体自噬依赖的方式实现的。有研究<sup>[32]</sup>发现: 在敲除UCHL1基因的P-PDLSCs成骨分化过程中, 成骨相关基因和线粒体自噬相关蛋白的表达显著升高, 线粒体/溶酶体共定位数量明显增多。

### 2.2.2 抑制线粒体自噬能够抑制牙周成骨分化

在P-PDLSCs及PDLSCs+TNF- $\alpha$ 炎症模型的研究<sup>[26]</sup>中发现: 慢性炎症可导致线粒体Ca<sup>2+</sup>超载, 后者可通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路来抑制线粒体自噬, 从而抑制PDLSCs成骨分化。Fei等<sup>[31]</sup>发现: 沉默H-SCCs中PINK1的表达, 能够抑制H-SCCs成骨分化, 表现为H-SCCs中新矿化结节数量减少, Runt相关转录因子2 (runt related transcription factor 2, RUNX2) 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 基因的表达降低等; 同时, 沉默PINK1基因可抑制H-SCCs分泌的外泌体对L-SCCs的成骨分化诱导作用。敲除UCHL1基因的P-PDLSCs经线粒体自噬抑制剂Mdivi-1处理后, 相比于对照组, 成骨相关基因的表达不再升高, 碱性磷酸酶和钙沉积降低<sup>[32]</sup>。

## 2.3 线粒体自噬与细胞凋亡

凋亡是细胞死亡的重要途径, 线粒体依赖性凋亡是一种特殊的凋亡方式<sup>[33]</sup>。细胞凋亡可能在牙周慢性炎症过程的发展中发挥重要作用, 并与炎症性牙周组织破坏有关<sup>[34]</sup>。在体外实验<sup>[35]</sup>中, 高糖环境中12 h可激活牙龈上皮细胞中PINK1介导的线粒体自噬, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测线粒体自噬基因PINK1、FUNDC1、NIX等的mRNA水平, 结果发现: PINK1 mRNA在高糖环境12 h的表达显著增加, 而FUNDC1和NIX mRNA的表达无明显差异; 免疫荧光检测和Western blot进一步证实了这一结果。沉默牙龈上皮细胞中PINK1基因, 可增加牙龈上皮细胞凋亡, 表现为线粒体膜电位降低, caspase9升高。该研究结果提示: PINK1介导的线粒体自噬在高糖诱导的牙龈上皮细胞细胞凋亡中起保护作用, PINK1基因的

低表达与牙周炎的高风险密切相关。PINK1介导的线粒体自噬可能为保护牙龈上皮细胞免凋亡提供新的靶点。

### 3 小结与展望

综上所述, 线粒体自噬通过抑制牙周炎症反应, 降低细胞凋亡, 促进干细胞成骨分化等途径影响着牙周炎的发生和发展, 提示线粒体自噬在牙周病的发生发展中发挥重要作用, 并有望成为牙周病治疗的新的靶点。目前已有研究表明: 中药及其天然化合物可以通过干预线粒体自噬参与其他疾病的治疗, 如白藜芦醇通过调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬减轻阿尔茨海默病的神经元损伤<sup>[6]</sup>; 黄芪丹参汤可通过抑制PINK1/Parkin介导的线粒体自噬, 对2型糖尿病诱导的肾损伤起到保护作用<sup>[37]</sup>; 姜黄素可通过激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬, 减轻压力过载引起的心衰心肌肥厚<sup>[38]</sup>等。由此推测: 传统中药及有效成分有可能通过调节线粒体自噬来预防和控制牙周病的发生和发展。但目前线粒体自噬在牙周病发生发展中的调控机制仍不明确, 相关药物的开发也需要进一步的基础和临床研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

### 4 参考文献

- [1] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [2] Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385-401.
- [3] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [4] Gustafsson ÅB, Dorn GW 2nd. Evolving and expanding the roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 853-892.
- [5] Liu L, Liao XD, Wu H, et al. Mitophagy and its contribution to metabolic and aging-associated disorders [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(12): 906-927.
- [6] Zhu CL, Yao RQ, Li LX, et al. Mechanism of mitophagy and its role in sepsis induced organ dysfunction: a review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 664896.
- [7] Liu BQ, Zhang J, Liu GJ, et al. Expression of PINK1 and Parkin in human apical periodontitis[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(8): 870-881.
- [8] Yang CN, Kok SH, Wang HW, et al. Simvastatin alleviates bone resorption in apical periodontitis possibly by inhibition of mitophagy-related osteoblast apoptosis[J]. *Int Endod J*, 2019, 52(5): 676-688.
- [9] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17038.
- [10] Yoo SM, Jung YK. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(1): 18-26.
- [11] Pickles S, Vigie P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in Mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [12] Jin SM, Lazarou M, Wang CX, et al. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(5): 933-942.
- [13] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 162-166.
- [14] Randow F, Youle RJ. Self and nonself: how autophagy targets mitochondria and bacteria[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(4): 403-411.
- [15] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK<sub>1</sub> recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [16] Terešák P, Lapao A, Subic N, et al. Regulation of PRKN-independent mitophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 24-39.
- [17] Kuang Y, Ma KL, Zhou CQ, et al. Structural basis for the phosphorylation of FUNDC1 LIR as a molecular switch of mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(12): 2363-2373.
- [18] Chen G, Han Z, Feng D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and

- CK<sub>2</sub> controls receptor-mediated mitophagy[J]. Mol Cell, 2014, 54(3): 362-377.
- [19] Ni HM, Williams JA, Ding WX. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control[J]. Redox Biol, 2015, 4: 6-13.
- [20] Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(1): 31-42.
- [21] Otsu K, Murakawa T, Yamaguchi O. BCL2L13 is a mammalian homolog of the yeast mitophagy receptor Atg32[J]. Autophagy, 2015, 11(10): 1932-1933.
- [22] Shirane-Kitsuji M, Nakayama KI. Mitochondria: FKBP38 and mitochondrial degradation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 51: 19-22.
- [23] Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 14-25.
- [24] Jiang K, Li JW, Jiang LS, et al. PINK1-mediated mitophagy reduced inflammatory responses to *Porphyromonas gingivalis* in macrophages[J]. Oral Dis, 2022. doi:10.1111/odi.14286.
- [25] Li XC, Zhao Y, Peng HR, et al. Robust intervention for oxidative stress-induced injury in periodontitis via controllably released nanoparticles that regulate the ROS-PINK1-Parkin pathway[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1081977.
- [26] Zhai QM, Chen X, Fei DD, et al. Nanorepairers rescue inflammation-induced mitochondrial dysfunction in mesenchymal stem cells[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(4): e2103839.
- [27] Schofield JH, Schafer ZT. Mitochondrial reactive oxygen species and mitophagy: a complex and nuanced relationship[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(7): 517-530.
- [28] 刘瑜, 李树锦, 张森林, 等. 牙龈卟啉单胞菌脂多糖促进牙龈成纤维细胞的自噬[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3): 315-319.
- Liu Y, Li SJ, Zhang SL, et al. Lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis* promotes the autophagy of human gingival fibroblasts[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2017, 33(3): 315-319.
- [29] 范智博, 金珂, 李胜鸿, 等. 饥饿条件下活性氧通过 PINK1/Parkin 通路调控人牙周膜细胞的线粒体自噬[J]. 华西口腔医学杂志, 2022, 40(6): 645-653.
- Fan ZB, Jin K, Li SH, et al. Regulation of reactive oxygen species on the mitophagy of human periodontal ligament cells through the PINK1/Parkin pathway under starvation[J]. West China J Stomatol, 2022, 40(6): 645-653.
- [30] Hasturk H. Inflammation and periodontal regeneration[J]. Dent Clin North Am, 2022, 66(1): 39-51.
- [31] Fei DD, Xia YM, Zhai QM, et al. Exosomes regulate interclonal communication on osteogenic differentiation among heterogeneous osteogenic single-cell clones through PINK1/parkin-mediated mitophagy[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 687258.
- [32] Lin L, Li S, Hu S, et al. UCHL1 impairs periodontal ligament stem cell osteogenesis in periodontitis[J]. J Dent Res, 2023, 102(1): 61-71.
- [33] Vakifahmetoglu-Norberg H, Ouchida AT, Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(3): 426-431.
- [34] Tunali M, Ataoğlu T, Celik I. Apoptosis: an underlying factor for accelerated periodontal disease associated with diabetes in rats[J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(7): 1825-1833.
- [35] Zhu CH, Zhao Y, Pei DD, et al. PINK1 mediated mitophagy attenuates early apoptosis of gingival epithelial cells induced by high glucose[J]. BMC Oral Health, 2022, 22(1): 144.
- [36] Wang H, Jiang TY, Li W, et al. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an *in vitro* model of Alzheimer's disease[J]. Toxicol Lett, 2018, 282: 100-108.
- [37] Liu XH, Lu JD, Liu SQ, et al. Huangqi-Danshen decoction alleviates diabetic nephropathy in DB/DB mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(3): 989-998.
- [38] Abudureyimu M, Yu WJ, Cao RY, et al. Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/parkin-mediated mitophagy in heart failure[J]. Front Physiol, 2020, 11: 565751.

( 本文编辑 吴爱华 )