

铜死亡在牙周炎中的研究进展

石琦企 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] 牙周炎是一种由牙周致病菌引发的免疫炎症，失调的免疫反应和慢性炎症是导致牙周组织破坏的重要因素。铜死亡是一种新型的程序性细胞死亡形式，其由细胞内过量的铜离子所诱发，并靶向三羧酸循环过程。其以线粒体硫辛酰化蛋白质异常寡聚化和铁硫（Fe-S）簇蛋白质丢失为特征。铜死亡在心血管疾病、神经退行性疾病、癌症等多种疾病的发生发展中均发挥了不容忽视的作用。近期研究表明，铜死亡相关基因通过调控免疫细胞及细胞因子参与牙周炎发病，其异常表达反映疾病状态并辅助临床诊断，为牙周炎治疗提供新靶点。基于此，本文就铜死亡的分子机制及其在牙周炎发生发展中的作用等方面的研究进展作一综述。

[关键词] 铜死亡；牙周炎；铜死亡相关基因

[中图分类号] R781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026107



本文链接

OSID码

Research progress on cuproptosis in periodontitis

Shi Qiqi, Qin Xu, Zhu Guangxun

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

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81800981); Natural Science Foundation of Hubei Province of China (2023AFB653, 2023AFB765)

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

[Abstract] Periodontitis is an immune-inflammatory response triggered by periodontal pathogens. In this condition, disrupted immune responses and chronic inflammation play crucial roles in the degradation of periodontal tissues. Cuproptosis, a recently identified form of programmed cell death, is triggered by excessive intracellular copper ions and specifically targets the tricarboxylic acid cycle. It is characterized by the abnormal oligomerization of mitochondrial lipoacylated proteins and the loss of iron-sulfur cluster proteins. Cuproptosis has garnered significant attention for its nonnegligible role in the development and progression of various diseases, including cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancers. Cuproptosis-related genes participate in the pathogenesis of periodontitis by modulating immune cells and cytokines. The abnormal expression of these genes reflects the disease status and aids in clinical diagnosis, providing novel therapeutic targets for periodontitis treatment. Considering these insights, this work presents a comprehensive review of the molecular mechanisms underlying cuproptosis and its role in the initiation and progression of periodontitis.

[Key words] cuproptosis; periodontitis; cuproptosis-related genes

[收稿日期] 2024-10-12; [修回日期] 2025-07-18

[基金项目] 国家自然科学基金 (81800981); 湖北省自然科学基金 (2023AFB653, 2023AFB765)

[作者简介] 石琦企, 硕士, Email: 2657785772@qq.com

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

铜死亡是由Tsvetkov等^[1]于2022年提出的一种由细胞内铜积累引发的程序性细胞死亡的独特形式。其主要过程为细胞内异常积累的铜与三羧酸循环中硫辛酰化蛋白质直接结合导致线粒体硫辛酰化蛋白质寡聚化和铁硫（Fe-S）簇蛋白质的丢

失, 进而引起蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡。铜死亡的形态学特征主要包括线粒体收缩、细胞膜破裂、内质网损伤和染色质破裂, 与凋亡过程相似, 但其机制与其他已知的细胞死亡方式有所不同^[2-4]。近年来, 铜死亡在神经退行性疾病、心血管疾病、癌症等疾病中已得到广泛研究^[5]。

在口腔疾病中, 研究^[6]发现: 铜死亡相关的长非编码RNA在口腔鳞状细胞癌中具有预后价值, 并与患者的免疫治疗反应有关。抑制铜转运P型腺苷三磷酸酶 (adenosine triphosphate phosphatase, ATP) 已被证实能够提高口腔鳞状细胞癌细胞对顺铂化学治疗的敏感性。此外, 铜死亡与口腔鳞状细胞癌的肿瘤免疫微环境之间存在强烈的相关性^[7]。铜死亡相关基因 (cuproptosis-related gene, CRG) 对诊断原发性干燥综合征具有指导作用^[8]。牙周炎是一种发生在牙周支持组织的炎症破坏性疾病。菌群失调引发的宿主免疫和炎症反应被认为是牙周炎症及组织破坏发生发展的主要原因。研究证实, 铜死亡在牙周炎中展现出多功能性: 1) 差异表达的CRG (differentially expressed CRG, DE-CRG) 反映牙周炎疾病状态; 2) 调控牙周炎免疫细胞及细胞因子; 3) 揭示牙周致病菌与CRG表达的复杂关系。

本文就铜死亡机制以及铜死亡在牙周炎发生发展中的作用等作一综述, 以期对铜死亡相关口腔疾病进一步的临床研究和防治提供新思路。

1 铜死亡机制

1.1 铜离子载体诱导的细胞死亡

铜离子载体是与铜离子形成复合物并将其穿过细胞膜转运至细胞或线粒体中的脂溶性分子。正常情况下, 细胞内铜浓度保持在极低水平。铜离子载体通过增加细胞内铜离子的浓度来诱导细胞死亡。目前, 已有多种铜离子载体被研究和开发, 如伊利斯莫 (elesclomol, ES)、双硫仑 (disulfiram, DSF)、2,2'-二硫二吡啶 (2,2'-dithiodipyridine, DPy)、NSC319726、硫代氨基甲酸酯、羟基喹啉、羟基黄酮^[9]。

ES是研究最多的铜离子载体之一, 通过与铜形成Es-Cu复合物将铜转运至细胞内。ES与铜离子分离后扩散出细胞, 并将更多的胞外铜离子转运到胞内, 从而促进铜离子积累和线粒体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生^[10]。DSF在谷

胱甘肽的作用下迅速转化为二硫代氨基甲酸酯 (dithiocarbamate, DTC)。两分子DTC与一分子铜结合形成DSF-Cu复合物。该复合物的毒性作用主要源于铜离子的积累, 这一过程促进ROS产生, 激活p38信号通路, 并抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路, 最终诱导细胞死亡^[11]。此外, DSF-Cu复合物通过抑制蛋白酶体活性和增加泛素-蛋白质相互作用来破坏细胞^[12]。DPy含有富含电子的N和S杂原子, 这些杂原子与铜离子形成复合物以促进铜离子转运到细胞中。DPy促进铜离子通过氧化还原循环反应与细胞硫醇和氧相互作用, 导致细胞硫醇的氧化和ROS的产生, 从而介导细胞死亡^[13]。NSC319726存在C=N和C=S键, 其杂化轨道中的N和S原子具有孤对电子, 与铜离子生成稳定的Cu复合物, 从而增加胞内铜离子水平。NSC319726与铜离子的结合导致细胞内ROS的产生和脱氧核苷的消耗, 诱导细胞G期阻滞和细胞凋亡^[14]。其他铜离子载体的研究相对较少。

铜离子载体诱导细胞铜死亡过程中的关键调节因子是铁氧化还原蛋白1 (ferredoxin1, FDX1) 和硫辛酰化蛋白质。铜离子载体与Cu²⁺结合形成复合物, 穿过脂质膜并进入线粒体。FDX1可将Cu²⁺还原为毒性更强的Cu⁺, 并促使其与铜离子载体解离^[15]。此外, FDX1还能够介导Cu⁺依赖性的Fe-S簇蛋白表达下调^[16-17]。Fe-S簇蛋白的丢失加剧线粒体功能障碍, 破坏代谢与能量平衡, 促使氧化自由基积聚, 提高细胞毒性, 导致细胞死亡^[18-19]。FDX1的表达随着铜死亡的发生相应下调^[1]。个别铜离子载体NSC319726还可以上调FDX1的表达, 进一步增强细胞铜死亡的敏感性, 但其具体上调机制尚未阐明^[20]。

蛋白质硫辛酰化主要发生在4种线粒体酶——二氢硫辛酰胺支链转酰化酶E2 (dihydrolipoamine branched-chain transacylase E2, DBT)、甘氨酸裂解系统蛋白H (glycine cleavage system protein H, GCSH)、二氢硫辛酰胺S-琥珀酰转移酶 (dihydrolipoamide S-succinyltransferase, DLST) 和二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶 (dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT), 对调节三羧酸循环至关重要^[21]。Fe-S簇是这些酶的活性中心, 对其催化功能至关重要^[19]。硫辛酰化蛋白直接与积累的Cu⁺结合, 诱导Fe-S簇蛋白的不稳定以及诱导线粒体硫辛酰化蛋白质的异常聚集, 特别是DLAT。研究人

员^[22]进一步发现:FDX1功能丧失也会导致蛋白质硫辛酰化缺乏,表明FDX1是细胞中蛋白质硫辛酰化的上游调节因子。FDX1可以直接结合硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)并作为LIAS介导的硫辛酰化反应的电子供体,促进DLAT等硫辛酰化蛋白质的异常聚集。DLAT功能丧失以及不溶性DLAT积累引发蛋白毒性应激和最终的细胞死亡。同时,FDX1、LIAS也受到铜死亡的影响而表达下调。

1.2 铜稳态失衡引起的铜死亡

铜稳态是指机体对铜的吸收、分配、使用全过程处于动态平衡状态,其精细调控与铜死亡密切相关。为了维持细胞水平的铜稳态,细胞内铜含量由膜转运蛋白、铜酶和铜伴侣共同协调铜的输入、输出和细胞内利用^[23]。膜转运蛋白参与铜离子从细胞外环境进入细胞(输入)以及从细胞内输出到细胞外环境(输出)的过程,包括溶质载体家族31成员1/2(solute carrier family 31 member 1/2, SLC31A1/2)、铜转运P型ATP α/β (copper-transporting ATPase α/β , ATP7A/B)。其中SLC31A2协同SLC31A1将铜转运到细胞中,ATP7A/B负责铜的外流^[24]。铜酶是指需要铜离子作为活性中心或辅助因子才能发挥催化功能的酶,主要包括多巴胺B-羟化酶、含铜胺氧化酶、赖氨酰氧化酶^[25]。铜离子进入细胞后,细胞内铜伴侣蛋白通过与其结合形成稳定的复合物,将铜离子传递给高尔基体、线粒体等细胞器中的铜酶发挥作用或结合金属硫蛋白1/2(metallothionein 1/2, MT1/2)储存铜^[26]。将铜离子输送至亚细胞器的铜伴侣主要有3个:1)抗氧化蛋白1(antioxidant protein1, ATOX1)负责将铜转移到反式高尔基体网络中,向位于高尔基体内的铜酶提供铜并促进铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)的组装和分泌^[27];2)超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白(copper chaperones for superoxide dismutase, CCS)传递给到铜锌超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase, SOD1)以催化细胞质内超氧化物的分解并维持Cu稳态^[25];3)铜伴侣蛋白Cox17(cytochrome oxidase 17, Cox17)将铜离子递送到线粒体中以产生ATP^[28]。MT1/2、谷胱甘肽(glutathione, GSH)则整合剩余的过量铜离子,减少细胞中铜含量从而抑制铜死亡的发生。这些蛋白共同调节铜浓度的动态平衡以维持铜稳态。

铜稳态失衡,包括铜过载、缺乏或分布不均。

SLC31A1的过表达和ATP7B的缺失,均会造成铜离子积累引发三羧酸循环硫辛酰化蛋白异常聚集、Fe-S簇蛋白丢失^[1]。自然发生的铜稳态失衡导致的铜死亡与铜离子载体处理所诱导的细胞效应相同:过量的铜诱导三羧酸循环中硫辛酰化蛋白的异常聚集和Fe-S簇蛋白丢失,从而导致蛋白毒性应激和线粒体功能障碍,最终引起细胞死亡。

2 铜死亡与牙周炎

2.1 DE-CRG与牙周炎

为探究CRG在牙周炎发生发展中的作用,一些生物信息学分析^[29-32]初步确定了一些牙周炎中的DE-CRG:DLAT、SLC31A1、核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、LIAS、二氢脂酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)、金属调节转录因子1(metal regulatory transcription factor 1, MTF1)、DLST、谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)、FDX1、DBT、ATP7A和GCSH。

研究^[29]通过定量聚合酶链式反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)检测临床正常和牙周炎样本中CRG的表达,结果发现:除DLAT外,DLD、SLC31A1、DBT、DLST、NLRP3、红系衍生核因子相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2)、GLS、FDX1、LIAS和MTF1的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)表达在牙周炎和正常组织之间存在差异;免疫组织化学染色结果显示:牙周炎组织中的DLST表达水平升高,SLC31A1的表达降低。进一步提示CRG在牙周炎发生过程中存在异常调节。基于DBT、DLST、MTF1、NFE2L2和SLC31A1构建的诊断模型的曲线下的面积(area under the curve, AUC)值为0.908,表明CRG在诊断牙周炎中具有可信度^[32]。同时,DE-CRG对牙周炎的预测效果结果显示:GCSH的诊断效果最强,其次是SLC31A1和MTF1^[31]。以上结果表明,这些基因可能作为牙周炎的诊断标志物和潜在治疗靶点。研究^[30]通过集成多种机器学习算法识别最佳CRG:DLST明显在牙周炎中风险因素更高,而SLC31A1、DLD、LIAS、ATP7A对于牙周炎风险因素小。研究^[31]经过基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto ency-

clopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析结果表明, 牙周炎中7种DE-CRG (DLD、GCSH、LIAS、SLC31A1、DBT、MTF1和DLST) 的表达水平与线粒体功能障碍呈强相关。其中MTF1表达与线粒体功能障碍的相关性最强, 揭示了DE-CRG对牙周炎的影响与线粒体功能障碍密切相关。进一步分析发现: 牙周炎中DE-CRG在牙周炎组织的成纤维细胞、黑色素细胞和内皮细胞簇中表现出显著变化, 但在血管壁细胞和多种免疫细胞中, DE-CRG未发生显著变化, 这与整体牙周组织中DE-CRG分析的结果不同。牙周炎发生后, DE-CRG发生显著变化的细胞数量减少, 而DE-CRG未发生显著变化的免疫细胞数量增加, 解释了大多数DE-CRG的表达趋势在牙周炎组织和特定细胞簇之间不一致。

2.2 CRG与牙周致病菌

研究^[33]采用实验性牙周炎的非人灵长类动物模型分析, 结果显示: 牙周炎致病菌群, 包括卟啉单胞菌属、梭杆菌属、普雷沃菌属等, 与CRG呈正相关, 表明牙周炎微生物组成成分与CRG表达之间可能存在关联。研究者^[31]用10 μg/mL牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 构建体外牙周炎症细胞模型以检测人牙龈成纤维细胞中DE-CRG mRNA的表达水平的差异, 结果发现: 所有DE-CRG mRNA表达水平均上调, 与生信分析结果一致。而在牙周炎牙龈组织中, 除了DLST下调, DE-CRG mRNA的表达水平与生物信息学分析结果一致。值得注意的是, MTF1、SLC31A1和ATP7A的表达下调, 而DLST的表达上调。这4个基因的表达趋势与在铜死亡过程中观察到的相反, 提示牙周炎中的细胞存在铜稳态失衡 (铜过载), 但不一定发生铜死亡, 为探索牙周炎的发病机制提供了新的视角。另外, 有研究^[33]发现: GCSH在老年健康牙龈组织样本中的表达较成年样本增加。CRG表达改变随牙周炎进展而持续变化, 但在老年样本中这些变化相对有限。CRG的表达模式在不同年龄和牙周炎不同阶段均存在显著差异, 有助于解释年轻个体中通常较低的牙周病变发生率和严重程度。

2.3 CRG与牙周炎症免疫反应

有研究^[30]通过CIBERSORT分析发现: DE-CRG与牙周炎免疫细胞密切相关, ATP7A、DLD、DLAT、LIAS、SLC31A1与M1型巨噬细胞呈弱正

相关; ATP7A、DLD、GCSH、LIAS、SLC31A1、DBT和MTF1与静息树突状细胞、静息肥大细胞和滤泡辅助性T细胞呈显著正相关, 但与静息浆细胞和静息自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞呈负相关; DLST和GLS与浆细胞呈正相关, 与静息树突状细胞和CD8+T细胞呈负相关。DE-CRG的表达与免疫细胞的相关性揭示了它们是免疫反应的重要组成部分^[29]。研究^[31]进一步分析牙周炎中DE-CRG与不同细胞因子之间的相关性。MTF1与趋化因子25 (C-C motif chemokine 25, CCL25) 和趋化因子13 (C-C motif chemokine 13, CCL13) 呈显著负相关, 与趋化因子配体14 (C-X-C motif chemokine ligand 14, CXCL14) 呈显著正相关; 与免疫细胞表面的共刺激分子抗原分化簇80 (cluster of differentiation 80, CD80) 负相关。DLST与免疫抑制因子白细胞介素受体10受体亚基β (interleukin 10 receptor subunit β, IL10RB)、主要组织相容性复合体分子人类白细胞抗原E (human leukocyte antigen-E, HLA-E) 显著正相关。GLS与趋化因子受体2呈正相关。综上所述, DE-CRG不仅与免疫细胞浸润有关, 还与趋化因子、免疫调节因子和主要组织相容性复合体分子等有许多联系, 提示DE-CRG可能在免疫反应中起着至关重要的作用。

另外, 有研究^[34]通过免疫荧光分析显示: 牙周炎组织中铜死亡标志物硫辛酸和巨噬细胞标志物F4/80共定位, 提示牙周炎巨噬细胞内涉及铜死亡。进一步通过1 μg/mL LPS刺激巨噬细胞以模拟牙周巨噬细胞的促炎环境, 检测到胞内CRG的表达在LPS刺激后均呈时间依赖性上调。同时, LPS处理的巨噬细胞中泛素非依赖性线粒体自噬通路相关标记物B细胞淋巴瘤-2互作蛋白3[B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) -interacting protein 3, Bnip3] 和含FUN14结构域蛋白1 (FUN14 domain containing 1, Fundc1)、自噬相关基因微管相关蛋白1轻链3A (microtubule-associated proteins 1 light chain 3A, Map1lc3a) 和微管相关蛋白1轻链3β (microtubule-associated protein 1 light chain 3β, Map1lc3b) 以及微管相关蛋白1A/1B-轻链3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3, LC3A/B) 蛋白表达水平升高以及P62蛋白表达增加, 提示牙周炎症巨噬细胞中铜死亡触发自噬通量阻断。此外, 研究还发现溶酶体损伤是LPS刺激的巨噬细胞中铜死亡诱导自噬流阻滞的根本原因。这些结果揭示

了巨噬细胞铜死亡在牙周炎的炎症发展中至关重要,为理解牙周炎的病理机制提供了新的视角。

2.4 铜死亡与牙周炎的治疗

铜螯合剂四硫代钼酸盐(tetrathiomolybdate, TTM)可以通过螯合铜离子降低细胞内铜浓度并抑制铜死亡^[35]。研究人员^[34]将小鼠分成对照、牙周炎模型及牙周炎+TTM治疗3组,并通过结扎小鼠第一和第二上颌磨牙的牙颈周围以诱导牙周炎动物模型。从模型建立之日起,对照试剂或TTM每2天进行1次灌胃。免疫组织化学染色分别检测各组牙周组织中铜死亡的代表性标志物——硫辛酸,结果发现:TTM治疗能逆转牙周炎组的硫辛酸增加。此外,与牙周炎组相比,牙周炎+TTM组Bnip3、Fundc1、Map1lc3a和Map1lc3b的表达水平显著上调。同时,LC3A/B-P62共定位分析的结果进一步证实:TTM可以减轻牙周炎小鼠自噬通量的阻断。TTM治疗后逆转牙周炎组织蛋白酶B蛋白水平升高。显微计算机断层扫描观察到与牙周炎组相比,牙周炎+TTM组的骨降解减少。这些实验结果表明,TTM铜螯合剂可以通过调节牙周炎中的铜死亡/线粒体自噬/溶酶体轴减轻牙周炎,揭示了TTM铜螯合剂对牙周炎的治疗潜力,为开发新型牙周炎治疗策略提供了新的思路。

为了进一步探索DE-CRG在牙周炎中的临床潜力,研究^[31]使用基因-药物相互作用数据库(drug-gene interaction database, DGIdb)进行临床药物预测分析发现:药物主要以GLS基因为主要靶点。GLS与铜死亡中线粒体蛋白质的硫辛酰化和能量代谢密切相关。作用于GLS的药物可分为3类:抗生素、谷氨酰胺相关化合物和天然草药。天然草药包括姜黄素、鞣花酸、没食子酸、大黄素等。进一步的研究^[36]结果表明,GLS在牙周炎组织和细胞簇中的表达均上调,且GLS上调可增加巨噬细胞向成骨细胞的募集。这些发现均为开发新型牙周炎治疗药物提供了潜在方向,即减少GLS的分解,其可能为牙周炎的治疗开辟新的途径。目前,已有中药及其天然化合物可以通过干预铜死亡参与其他疾病的治疗:杞菊地黄丸通过m6A修饰位点降低SLC31A1 mRNA的稳定性进而影响SLC31A1蛋白的表达水平,从而逆转高糖环境下晶状体上皮细胞中铜浓度增加并有效抑制糖尿病性白内障中的铜离子诱导的人晶状体上皮细胞的铜死亡^[37];雷公藤内酯通过抑制X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)上

调含MURR1结构域蛋白1(MURR1-containing domain 1, COMMD1)的表达,从而下调ATP7A/B的表达促进细胞内铜离子的积累导致宫颈癌细胞铜死亡的发生来抑制宫颈癌的生长^[38]。由此提出假设:传统中药及有效成分可能通过调节铜死亡来预防和控制牙周炎的发生和发展。但目前铜死亡在牙周炎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。

3 小结与展望

综上所述,相关生信分析及体内外实验均证明铜死亡参与牙周炎的发生发展。铜死亡可以通过以下3点参与牙周炎进程的调控:1)参与牙周免疫反应;2)参与牙周巨噬细胞自噬的调节;3)CRG表达与牙周致病菌相关。这提示铜死亡在牙周炎的发生发展中发挥重要作用,并有望成为牙周炎治疗的新的靶点。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [2] Zhao G, Sun HJ, Zhang T, et al. Copper induce zebrafish retinal developmental defects via triggering stresses and apoptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 45.
- [3] Liao JZ, Yang F, Tang ZX, et al. Inhibition of Caspase-1-dependent pyroptosis attenuates copper-induced apoptosis in chicken hepatocytes[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174: 110-119.
- [4] Tao XQ, Wan XL, Wu D, et al. A tandem activation of NLRP3 inflammasome induced by copper oxide nanoparticles and dissolved copper ion in J774A.1 macrophage[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 411: 125134.
- [5] Chen LY, Min JX, Wang FD. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 378.
- [6] Li XG, Zhou WB, Zhu C, et al. Multi-omics analysis reveals prognostic and therapeutic value of cuproptosis-related lncRNAs in oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 984911.

- [7] Yuan D, Li XQ, Qu FW, et al. Landscape and the immune patterns of cuproptosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(10): 951-960.
- [8] Wei BW, Wang AH, Liu W, et al. Identification of immunological characteristics and cuproptosis-related molecular clusters in primary Sjögren's syndrome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111251.
- [9] Oliveri V. Biomedical applications of copper ionophores[J]. *Coord Chem Rev*, 2020, 422: 213474.
- [10] Nagai M, Vo NH, Shin Ogawa L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(10): 2142-2150.
- [11] Falls-Hubert KC, Butler AL, Gui K, et al. Disulfiram causes selective hypoxic cancer cell toxicity and radio-chemo-sensitization via redox cycling of copper[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 150: 1-11.
- [12] Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 194-199.
- [13] Zhang JM, Duan DZ, Xu JQ, et al. Redox-dependent copper carrier promotes cellular copper uptake and oxidative stress-mediated apoptosis of cancer cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(39): 33010-33021.
- [14] Ji P, Wang P, Chen H, et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 234.
- [15] Zulkifli M, Spelbring AN, Zhang YT, et al. FDX1-dependent and independent mechanisms of elesclomol-mediated intracellular copper delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(10): e2216722120.
- [16] Braymer JJ, Freibert SA, Rakwalska-Bange M, et al. Mechanistic concepts of iron-sulfur protein biogenesis in Biology[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(1): 118863.
- [17] Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681-689.
- [18] Zhang M, Liu Z, Le Y, et al. Iron-sulfur clusters: a key factor of regulated cell death in cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7449941.
- [19] Lill R, Freibert SA. Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis[J]. *Annu Rev Biochem*, 2020, 89: 471-499.
- [20] Yi HS, Chen T, He GT, et al. Retinoic acid mitigates the NSC319726-induced spermatogenesis dysfunction through cuproptosis-independent mechanisms [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 26.
- [21] Lin CH, Chin Y, Zhou M, et al. Protein lipoylation: mitochondria, cuproptosis, and beyond[J]. *Trends Biochem Sci*, 2024, 49(8): 729-744.
- [22] Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105046.
- [23] Linder MC. Copper homeostasis in mammals, with emphasis on secretion and excretion. a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4932.
- [24] Kim H, Wu XB, Lee J. SLC31 (CTR) family of copper transporters in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 561-570.
- [25] Tsang T, Davis CI, Brady DC. Copper biology[J]. *Curr Biol*, 2021, 31(9): R421-R427.
- [26] Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.
- [27] van den Berghe PVE, Klomp LWJ. Posttranslational regulation of copper transporters[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15(1): 37-46.
- [28] Skopp A, Boyd SD, Ullrich MS, et al. Copper-zinc superoxide dismutase (Sod1) activation terminates interaction between its copper chaperone (Ccs) and the cytosolic metal-binding domain of the copper importer Ctr1[J]. *Biometals*, 2019, 32(4): 695-705.
- [29] Liu SY, Ge JY, Chu YT, et al. Identification of hub cuproptosis related genes and immune cell infiltration characteristics in periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164667.
- [30] 赵丹丹, 郭子怡, 郭易阳, 等. 基于机器学习和生物信息学分析的铜死亡相关基因在牙周炎中的作用研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2023, 21(6): 332-336.
- Zhao DD, Guo ZY, Guo YY, et al. Role of cuproptosis-related genes in periodontitis based on machine

learning and bioinformatics analysis[J]. Chin J Geriatr Dent, 2023, 21(6): 332-336.

[31] Liu N, He YQ, Chen XM, et al. Changes in cuproptosis-related gene expression in periodontitis: an integrated bioinformatic analysis[J]. Life Sci, 2024, 338: 122388.

[32] Fu YY, Zhong CB, Cui JH, et al. A comprehensive analysis of the role of cuproptosis in periodontitis through integrated analysis of single-cell and bulk RNA sequencing[J]. Arch Med Sci, 2024, 20(4): 1349-1357.

[33] Ebersole JL, Kirakodu SS, Nguyen LM, et al. Transcriptomic features of programmed and inflammatory cell death in gingival tissues[J]. Oral Dis, 2024, 30(8): 5274-5293.

[34] Zhang LJ, Tsai IC, Ni ZH, et al. Copper chelation therapy attenuates periodontitis inflammation through the cuproptosis/autophagy/lysosome axis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5890.

[35] Maiti BK, Moura I, Moura JGG. Molybdenum-copper antagonism in metalloenzymes and anti-copper therapy[J]. Chembiochem, 2024, 25(6): e202300679.

[36] Hou KL, Lin SK, Kok SH, et al. Increased expression of glutaminase in osteoblasts promotes macrophage recruitment in periapical lesions[J]. J Endod, 2017, 43(4): 602-608.

[37] Yang J, Gao YC, Mao H, et al. Qiju Dihuang Pill protects the lens epithelial cells via alleviating cuproptosis in diabetic cataract[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118444.

[38] Xiao YX, Yin JM, Liu P, et al. Triptolide-induced cuproptosis is a novel antitumor strategy for the treatment of cervical cancer[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 113.

(本文编辑 王姝)

致审稿专家的感谢信

《国际口腔医学杂志》自创刊以来一直秉承“内容为王，质量第一”的办刊理念，严格执行稿件三审制度。本刊所取得的成绩与广大审稿专家的辛勤劳动和严格把关是密不可分的，审稿专家的全力支持和无私奉献极大地提升了期刊的学术水平和出版质量。编辑部谨对此致以最深切的谢意！

《国际口腔医学杂志》编辑部

2025年审稿专家名单 (按姓氏汉语拼音顺序排序)

- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 毕小琴 | 蔡和 | 蔡鸣 | 陈斌 | 陈娥 | 陈明 | 陈强 | 陈仁吉 | 陈斯 | 陈文川 | 陈旭 |
| 程磊 | 程然 | 崔宇 | 但红霞 | 邓振南 | 丁明超 | 丁佩惠 | 丁一 | 杜民权 | 段丁瑜 | 段沛沛 |
| 樊怡 | 冯晓东 | 冯云 | 傅开元 | 甘雪琦 | 高雳 | 高原 | 龚彩霞 | 郭冰 | 郭军 | 郭骏 |
| 郭强 | 郭青玉 | 何利邦 | 何瑶 | 贺红 | 侯本祥 | 胡常红 | 胡开进 | 胡文杰 | 花放 | 华成舫 |
| 黄定明 | 黄瀚 | 黄睿洁 | 黄小瑾 | 黄鑫琪 | 黄元丁 | 黄正蔚 | 惠甜倩 | 吉阳 | 贾仲林 | 翦新春 |
| 江宏兵 | 姜楠 | 蒋丽 | 蒋少云 | 康宏 | 赖文莉 | 李春洁 | 李果 | 李昊 | 李厚轩 | 李精韬 |
| 李敬 | 李娟 | 李龙江 | 李明云 | 李锐 | 李大文 | 李一 | 李宇 | 李雨庆 | 李云鹏 | 李中杰 |
| 梁新华 | 梁玉洁 | 廖贵清 | 廖金凤 | 林云锋 | 刘晨璐 | 刘程程 | 刘帆 | 刘济远 | 刘劲松 | 刘钧 |
| 刘磊 | 刘欧胜 | 刘洋 | 刘治清 | 龙虎 | 鲁勇 | 罗恩 | 罗小波 | 满毅 | 孟文霞 | 孟玉坤 |
| 潘剑 | 潘亚萍 | 任彪 | 任家银 | 邵金龙 | 石冰 | 石晋 | 舒睿 | 束蓉 | 宋斌 | 宋东哲 |
| 宋应亮 | 宋忠臣 | 谭理军 | 谭震 | 汤春波 | 汤亚玲 | 唐休发 | 陶人川 | 田俊 | 田卫东 | 田臻 |
| 万乾炳 | 汪成林 | 王剑 | 王了 | 王琪 | 王晴 | 王人可 | 王勇 | 魏建华 | 吴礼安 | 吴志芳 |
| 伍颖颖 | 夏娟 | 谢静 | 谢尚 | 解亮 | 熊晖 | 熊鑫 | 徐浩 | 徐若诗 | 徐晓薇 | 徐欣 |
| 徐屹 | 许小平 | 薛晶 | 薛明 | 闫冰 | 杨德琴 | 杨醒眉 | 叶畅畅 | 叶红强 | 尹伟 | 游梦 |
| 于海洋 | 于维先 | 余钒源 | 余擎 | 余占海 | 张丁 | 张错 | 张珂 | 张敏 | 张平 | 张清彬 |
| 张琼 | 张茹 | 张杨珩 | 赵蕾 | 赵青 | 赵信义 | 赵行 | 赵志河 | 郑雷蕾 | 郑谦 | 钟良军 |
| 周刚 | 周红梅 | 周梦宇 | 周瑜 | 周媛 | 朱桂全 | 朱卓立 | 邹静 | 邹玲 | 左浩江 | |

(统计截止日期 2025-12-10)