

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202330571

· 综述 ·

铁死亡在牙周炎中的研究进展

何毅, 余东升

中山大学附属口腔医院 光华口腔医学院 广东省口腔重点实验室, 广东 广州(510055)

【摘要】 牙周炎是由菌斑微生物引起的慢性炎症性疾病,是目前导致我国成人失牙的首要原因。由于牙周炎发病机制复杂,目前发病机制仍不清楚。铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性调节细胞死亡的形式,通过不同的信号途径影响细胞内谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)功能,进而抗氧化能力下降,活性氧积累,脂质过氧化,最终造成细胞和组织损伤。最近研究发现,铁超载、氧化应激和脂质过氧化与牙周炎的发生、发展过程密切相关。铁死亡主要表现为机体的氧化还原稳态被破坏,抗氧化能力降低,损伤相关的分子模式被激活,促炎介质释放,炎症被诱导或加重。铁依赖性氧化应激与脂质过氧化同时参与铁死亡与炎症疾病的调控,牙周炎致病菌能诱导牙周韧带干细胞的铁死亡,从而激活炎症因子如白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- α 、缺氧诱导因子-1 α 等的释放,加重牙周炎;另外铁死亡所激活的炎症因子在牙槽骨稳态中发挥重要作用,铁死亡参与脂多糖诱导牙龈成纤维细胞炎症的过程。未来的研究可着重于探讨铁死亡在牙周炎中作用的分子机制及其治疗靶点,为牙周病的防治提供新的策略。

【关键词】 牙周炎; 牙周韧带干细胞; 铁死亡; 炎症; 铁代谢; 铁超载; 活性氧; 脂质过氧化; 氧化应激; 糖尿病; 谷胱甘肽过氧化物酶4

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)12-0963-08

【引用著录格式】 何毅,余东升. 铁死亡在牙周炎中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(12): 963-970. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202330571.

Research progress on ferroptosis in periodontitis HE Yi, YU Dongsheng. Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: YU Dongsheng, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83844247

【Abstract】 Periodontitis is a chronic inflammatory disease caused by plaque microorganisms, which is the main cause of tooth loss in adults in China. Due to the complexity of periodontitis, their pathogenesis is still unclear. Ferroptosis is a form of iron-dependent regulation of cell death, which affects the function of glutathione peroxidase (GPX4) in the cell through different signaling pathways, thus decreasing antioxidant capacity, accumulation of reactive oxygen species and lipid peroxidation, eventually causing cell and tissue damage. Recent studies have found that iron overload, oxidative stress and lipid peroxidation are closely related to the occurrence and development of periodontitis. This article reviews the characteristics of ferroptosis and the relationship between ferroptosis and inflammatory diseases, especially periodontitis, to provide new ideas for the diagnosis, treatment, and prognosis evaluation of periodontitis. ferroptosis is mainly manifested as the disruption of the body's redox homeostasis, decreased antioxidant capacity, activation of damage related molecular patterns, release of pro-inflammatory mediators, and induction or exacerbation of inflammation. Iron dependent oxidative stress and lipid peroxidation are simultaneously involved in the regulation of ferroptosis and in-



微信公众号

【收稿日期】2023-11-28; **【修回日期】**2024-01-06

【基金项目】国家自然科学基金项目(82073378, 82373255);广东省自然科学基金项目(2021A1515012399);广东省科技创新战略专项资金项目(pdjh2024b017)

【作者简介】何毅, 博士研究生, Email: heyi33@mail2.sysu.edu.cn

【通信作者】余东升, 教授, 博士, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83844247

flammatory diseases. Pathogenic bacteria of periodontitis can induce ferroptosis of periodontal ligament stem cells, thereby activating the release of inflammatory factors such as interleukin-17, tumor necrosis factor alpha, and hypoxia inducible factor-1 alpha, exacerbating periodontitis; In addition, inflammatory factors activated by ferroptosis play an important role in alveolar bone homeostasis, and ferroptosis is involved in the process of lipopolysaccharide induced inflammation of gingival fibroblasts. Future research can focus on exploring the molecular mechanisms and therapeutic targets of ferroptosis in periodontitis, providing new strategies for the prevention and treatment of periodontal disease.

【Key words】 periodontitis; periodontal ligament stem cells; ferroptosis; inflammation; iron metabolism; iron overload; reactive oxygen species; lipid peroxidation; oxidative stress; diabetes; glutathione peroxidase 4

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(12): 963-970.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China(No. 82073378, No. 82373255); Natural Science Foundation Project of Guangdong Province(No. 2021A1515012399) and Guangdong Province Science and Technology Innovation Strategy Special Fund (No. pdjh2024b017)..

牙周炎是由菌斑微生物引起的慢性炎症性疾病,会引起长期且不可逆性的牙周支持组织损伤、牙周袋形成、附着丧失及牙槽骨吸收,直至牙齿松动、移位、脱落^[1]。全球牙周炎的患病率估计为20%~50%,在最常见疾病中排名第六,成为全球重大的公共卫生负担^[2-3]。牙周炎可对人类身体健康造成重大危害,包括咀嚼功能障碍、影响美观及自尊心;同时,牙周炎也可能是促进糖尿病进展的病因^[4]。研究发现,I型糖尿病伴发牙周炎的患者在牙周基础治疗后患者体内氧化应激关键指标羟甲基脱氧鸟苷、过氧化物歧化酶等水平均显著下降,说明有效的牙周治疗对I型糖尿病伴牙周炎患者的氧化应激水平有积极的疗效^[5]。前瞻性队列研究表明,与健康的牙周对照组相比,未经治疗的牙周炎患者也可能出现血清胰高血糖素样肽-1 (serum glucagon-like peptide-1, GLP-1)水平降低。5年随访观察发现牙周炎患者出现高血糖的风险增加33%,发生II型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)的风险增加1.24倍^[6]。

铁死亡,是指不同于细胞凋亡、自噬和细胞焦亡的新型细胞程序性死亡方式^[7]。游离铁的增加、脂质过氧化和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的耗竭是铁死亡最显著特点^[7]。脂质过氧化和铁依赖性氧化应激是铁死亡和炎症性疾病的共同特点,因此铁死亡与多种炎症性疾病的发展有着密切的联系^[8]。近些年来越来越多研究证实,铁死亡和牙周炎的发生、发展及治疗关系密切,这为探究基于铁死亡治疗牙周炎提供了新的方向。本文就铁死亡的机制及其在牙周炎的发生、发展的研究进展进

行综述,以期为牙周炎的治疗及改善预后提供新的思路。

1 铁死亡概述

铁死亡是于2012年首次被Dixon团队发现的一种由铁过载和脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 蓄积介导的一类新型调节性细胞死亡方式^[9]。铁死亡调控的分子机制主要与铁代谢紊乱、脂质过氧化物堆积及氨基酸抗氧化系统破坏有关^[10-12]。 Fe^{3+} 通过转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR) 进出细胞,由于还原酶的作用,它变成一种不稳定的 Fe^{2+} 储存在细胞质铁池中。一旦转铁蛋白功能异常, Fe^{3+} 摄取增加或排泄减少,导致了细胞内 Fe^{3+} 积累。在体内酸性环境中, Fe^{3+} 与转移受体复合物分离,并通过金属还原酶STEAP3进一步转化为 Fe^{2+} 。在还原过程之后, Fe^{2+} 通过SLC11A2进一步转移到细胞质中的不稳定铁池中。过量的 Fe^{2+} 通过芬顿反应生成ROS,进而引起铁死亡^[10]。脂质过氧化作用涉及多不饱和脂肪的氧化分解细胞中的脂肪酸和脂质,导致不稳定的脂质的产生,这些脂质可以损害线粒体膜和细胞膜,进而影响细胞正常的生理功能^[13-14]。细胞膜中System X_c系统将胱氨酸转运至细胞内并还原为半胱氨酸,参与GSH和谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)的合成。GPX4利用GSH为底物将脂质过氧化物还原为正常的脂质,防止脂质过氧化物聚积。当细胞内半胱氨酸耗尽或System X_c被抑制,GSH的产生减少,细胞内活性氧和脂质过氧化物水平增加,进而造成铁死亡发生^[10]。

2 铁死亡的特点

铁死亡主要表现出如下3类特征:(1)形态学特点^[15]:细胞核大小正常,未见染色质凝聚,这与凋亡差异明显;线粒体萎缩,线粒体嵴模糊或消失;线粒体膜密度增加甚至破裂;细胞膜破裂或出泡。(2)生化代谢特点^[16]:机体的氧化还原稳态被破坏,组织中ROS及其衍生自由基水平升高,伴随GPX4消耗,GSH耗竭,脂质过氧化积累,还原型辅酶II的增加,丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路激活,抗氧化能力降低。(3)免疫学特点^[17]:损伤相关的分子模式被激活,促炎介质释放,炎症被诱导或加重。

3 铁死亡的相关代谢途径

3.1 铁代谢

铁通过位于细胞膜上的TFRC以 Fe^{3+} 的形式从细胞外转运到细胞内,经STEAP3等金属还原酶还原为 Fe^{2+} ,再经二价金属转运体1(bivalent metal transporter 1,DMT1)释放到胞浆中,参与铁依赖性酶的合成。其余部分 Fe^{2+} 一般储存在由铁蛋白重链1和铁蛋白轻链组成的铁蛋白或不稳定铁池中^[10]。铁转运蛋白1(Ferroportin 1,FPN)是细胞中重要的铁输出蛋白。FPN的缺失是导致铁超载和铁死亡发生的重要因素。铁离子的毒性作用来自 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 之间发生Fenton反应,产生ROS,可损害脂质、蛋白质和DNA,进而诱发铁死亡^[10,16]。

3.2 脂质代谢

脂质氧化还原在正常细胞中一般保持动态平衡,而在嗜铁细胞中,由于外界因素或相关基因表达紊乱,可发生脂质过氧化。铁死亡表现出明显的脂质过氧化应激和细胞膜损伤。多不饱和脂肪酸被认为可导致脂质过氧化的产生和铁死亡的发生^[16]。研究发现花生四烯酸和肾上腺素酸是诱发铁死亡发生的重要因素。此外,脂质氧化的主要产物4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal,4-HNE)可导致ROS的堆积,进而加重脂质过氧化和铁死亡,因此4-HNE也可作为铁死亡的标志物^[18]。

3.3 氨基酸代谢

铁死亡的表现之一是GPX4的失活和GSH的耗竭,GSH是修复脂质过氧化物对细胞膜破坏和消除ROS的最重要的抗氧化分子。System X_c⁻和GPX4是调控铁死亡的两个重要因子^[16]。System X_c⁻是由SLC7A11和SLC3A2编码的重要抗氧化蛋白,提供用来生成GSH的原料胱氨酸。研究表明

抑制System X_c⁻的表达可导致细胞易于发生铁死亡^[19]。GPX4是一种谷胱甘肽过氧化物酶,能使还原型谷胱甘肽转变为氧化型谷胱甘肽,以减缓机体内的氧化性应激反应^[16,20]。

4 铁死亡与炎症性疾病

铁死亡是一种新发现的铁依赖性细胞死亡途径,主要特点是由铁代谢介导的脂质过氧化和GSH耗竭,在形态学、生物学和遗传学上不同于其他程序性细胞死亡。此外,铁死亡的代谢形式常伴有炎症反应。

4.1 谷胱甘肽代谢在炎症中的作用

System X_c⁻由SLC3A2和SLC7A11构成^[9]。在正常生理条件下,System X_c⁻反转运蛋白能使胞外胱氨酸转运至细胞质,同时将胞内谷氨酸转运至胞外,以保证细胞的正常生理功能。细胞内所有可用的胱氨酸都可以转变为半胱氨酸,半胱氨酸能够利用三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)依赖的胞质酶谷氨酸-半胱氨酸连接酶和GSH合成酶进一步合成还原性谷胱甘肽GSH^[21]。

GSH在维持细胞内氧化还原平衡中起着关键的作用,因为它可以被GPX4利用作为辅助因子来对抗细胞膜上脂质过氧化物,抑制氧化应激反应^[21]。细胞外胱氨酸剥夺、谷氨酸过度聚集、System X_c⁻功能障碍、细胞内GSH的耗竭和GPX4的失活都可诱发铁死亡的发生。研究表明,多种药物均能通过靶向抑制System X_c⁻、GSH和GPX4来诱发铁死亡^[22]。GPX4参与了丙型肝炎病毒诱导肝炎的发病机制。GPX4沉默可将丙型肝炎病毒的特异传染性降低^[23]。通过降低ROS水平,GPX4激活通过调节核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)的激活和花生四烯酸的氧化来减轻炎症条件下的损伤^[24]。在叶酸和草酸盐诱发的急性肾损伤模型和GPX4敲除小鼠模型中,可发现肾脏中有铁死亡相关的坏死性炎症的存在。激活GPX4可阻碍脂质过氧化物介导的炎症反应中花生四烯酸和核因子通路的活化,从而降低细胞内ROS水平。因此,激活GPX4的功能可作为一种新的抗炎或细胞保护疗法^[25]。

4.2 铁代谢在炎症中的作用

铁依赖性脂质过氧化是铁死亡发展过程中的一个关键特征。金属铁对于铁死亡的发展至关重要,因为铁在生理和病理条件下都可能通过Fenton反应产生ROS^[26]。作为先天抗微生物防御的一个

因素,铁催化ROS的产生可用来清除炎症刺激的效应。然而,在炎症过程中,铁稳态被破坏后产生过多的ROS,对细胞和组织可造成损害。有研究表明,在实验性内毒素血症模型中,通过螯合细胞内铁离子,螯合剂DIBI可以缓解过度的炎症反应并改善其预后^[27-28]。在肠道共生细菌脆弱芽孢杆菌的感染过程中,巨噬细胞中也可以观察到细胞质中铁水平的升高^[29]。

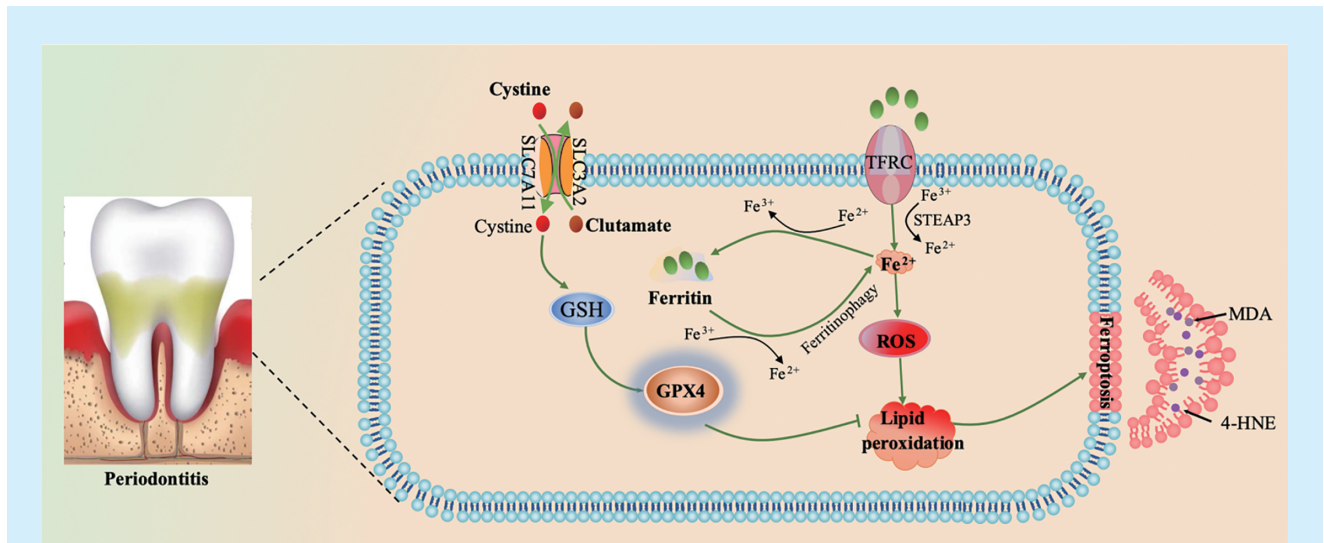
4.3 ROS和脂质过氧化在炎症中的作用

ROS主要来自线粒体中电子传递系统氧化磷酸化的天然副产物。此外,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶也能够形成ROS。ROS主要包括超氧化物(O^{2.-})、过氧化物(H₂O₂和ROOH)和自由基(HO·和RO·),在生理和病理条件下均发挥着重要作用^[30]。在生理条件下,ROS对机体防御、蛋白质翻译后加工、细胞信号传导、基因表达调控和细胞分化等生理功能至关重要^[31]。然而,过量的细胞ROS产生有许多有害影响,如引起DNA、蛋白质和脂质的破坏,也能导致铁死亡的

发生^[32]。有研究表明,在过量ROS诱发的内皮细胞功能障碍过程中,细胞中多种促炎细胞因子IL-1β、IL-18和细胞黏附分子如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等的表达均可能被有效促进,以上这些分子与炎症反应的发生密切相关^[33]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类复发性消化道慢性炎症性疾病,高水平的膳食铁与IBD的风险增加有关^[34]。此外,黏膜ROS生成水平与IBD疾病严重程度相关,铁螯合剂可减少ROS生成并改善IBD严重程度^[35]。

5 铁死亡与牙周炎的关系

目前,牙周炎是多因素的疾病,发生的具体机制仍然不清。铁依赖性氧化应激与脂质过氧化同时参与铁死亡与炎症疾病的调控^[36-38](图1)。最近有学者通过生物信息学研究发现铁死亡有关基因组和牙周炎具有显著关联,提示牙周炎的发生、发展以及预后与铁死亡密切相关^[3, 39-41]。



SLC7A11: monoclonal antibody to solute carrier family 7, member 11; SLC3A2: monoclonal antibody to solute carrier family 3, member 2; GSH: glutathione; GPX4: glutathione peroxidase; TFRC: transferrin receptor; ROS: reactive oxygen species; MDA: malondialdehyde; 4-HNE: 4-hydroxynonenal

Figure 1 Ferroptosis is involved in the regulation of periodontitis and its related molecular mechanisms

图1 铁死亡参与牙周炎的调控及其相关的分子机制图

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. g*)作为牙周炎的重要致病菌之一,在牙周病发展过程中起重要作用^[42]。研究者发现 *P. g* 灌饲小鼠能诱发小肠组织白细胞介素-17和人酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain

family member 4, ACSL4)水平显著增高,而SLC7A11和GPX4水平显著降低,表明小鼠小肠组织在 *P. g* 作用下发生了铁死亡^[43]。在牙周炎发病过程中,巨噬细胞对牙周组织稳态起重要的调节作用^[44]。另外有研究发现牙龈卟啉单胞菌来源的

脂多糖(*P. g*-LPS)诱导下RAW264.7细胞中参与铁死亡调控的基因ACSL4和TFR1表达水平升高,而GPX4表达水平降低,并且呈时间依赖性,提示上述铁死亡相关因子的变化可能与牙周炎发病机制有关。具核梭杆菌是一种革兰氏阴性专性厌氧菌,它和牙周炎的发病和发展密切相关^[45]。Wang等^[46]利用人牙周韧带干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)建立具核梭杆菌感染模型,研究表明具核梭杆菌能抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、诱导铁死亡的发生和炎性细胞因子的产生,并且呈浓度依赖性。核仁梭菌黏附素FadA可作为促炎毒力因子,促进白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6和白细胞介素-8的表达。进一步研究发现具核梭杆菌感染PDLSCs,细胞内铁代谢相关基因TFRC和铁蛋白(ferritin, TF)持续上调,而与ROS抑制的相关基因(如GPX4)逐渐降低,表明具核梭杆菌可能通过促进细胞内铁过载损害线粒体功能和抑制脂质过氧化物的去除来诱发铁死亡。丁酸盐是口腔细菌的代谢产物之一,被认为能加剧牙周病的进程。有研究表明丁酸盐能导致PDLSCs内铁堆积,脂质过氧化物表达的增加以及GSH耗竭,并且以上这些铁死亡的效应均可被Ferrostatin-1(Fer-1)阻断。进一步实验发现NCOA4介导铁蛋白自噬诱导PDLSCs铁死亡的过程与p38/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)途径的激活以及CDK9/BRD4的配位密切相关^[47]。

牙槽骨缺损的修复是影响牙周炎预后的关键因素之一,但局部的炎性微环境诱导铁死亡的发生是阻碍牙周炎患者牙槽骨损伤后修复的一大难题^[48]。白细胞介素-17是一种参与免疫和炎症调控的细胞因子,在维持牙槽骨稳态中发挥着重要作用。Bao等^[49]通过体内实验发现白细胞介素-17可减轻Erastin诱导的牙槽骨吸收。进一步通过体外实验发现pSTAT3-NRF2之间的相互作用可能与铁死亡的发生和成骨分化的过程有关。白细胞介素-17能通过调节成骨细胞中NRF2的表达抑制铁死亡的过程,进而促进成骨分化。Fu等^[50]在结扎性大鼠实验性牙周炎模型发现SLC3A2/SLC7A11和GPX4的表达水平从第1天开始下降;同时肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)/白细胞介素-1 β 的表达水平在第7天和第10天升高。此外, micro-CT和组织学检测发现在第2、7和10天观察到牙槽骨明显吸收,牙龈组织发炎,牙周附着丧失。与对照组比较,注射Fer-1的大鼠体内

SLC3A2/SLC7A11和GPX4的表达水平明显增加,同时TNF- α 和白细胞介素-1 β 的表达水平明显降低,以及牙槽骨吸收、牙周组织炎症、附着丧失明显减少。以上研究结果提示通过系统Xc/GPX4途径调控铁死亡的发生可改善牙周炎中的治疗效果。

Wang等^[51]发现LncRNA-LINC00616在牙周炎患者的牙周膜韧带,以及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的PDLSCs中明显增加。沉默PDLSCs内LINC00616可明显提高的细胞的活性,以及抑制细胞铁死亡的进程。进一步研究证实LINC00616可作为竞争性内源性RNA(ceRNA)通过调控miR-370/TFRC轴促进PDLSCs的铁死亡。Yang等^[52]发现重度牙周炎患者牙龈组织中PRDX6、NRF2表达明显降低。沉默PRDX6或沉默NRF2发现LPS诱导人类牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblasts, HGFs)中的过氧化脂质和炎症细胞因子增加。体内外实验结果表明铁死亡参与LPS诱导HGFs炎症的过程,包括线粒体收缩,线粒体膜密度增加和活性氧的上调。同时,PTGS2、TFRC和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量和炎症因子表达水平均显著上调;SLC7A11、GPX4、超氧化物歧化酶和GSH表达均明显下调。Fer-1可减弱LPS引起的上述铁死亡标志物的变化和炎症水平^[53]。

6 铁死亡与糖尿病牙周炎

牙周炎与2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2D)之间的紧密联系已受到广泛关注^[6, 54-56]。最近一项系统性回顾研究汇集了53项观察性研究的数据,验证了这种双向调控关系,发现T2D使患牙周炎的风险增加34%,而严重牙周炎使T2D的发病率增加53%^[57]。以上结果与近期的另一项前瞻性研究分析的结果一致^[58]。以上研究结果表明牙周炎与T2D的发生具有密切的联系,然而是否铁死亡参与了两者之间的调控过程仍然不清楚。Pan等^[59]通过生物信息学方法推测出铁死亡是影响T2D牙周炎病理机制和治疗的重要调节途径。通过生物信息学方法筛选继而用qRT-PCR检测出白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、红细胞衍生核因子2样蛋白2[nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, NFE2L2]和花生四烯酸5脂氧合酶(arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5)为T2D牙周炎发生铁死亡过程中的核心调控基因。

糖尿病患者可通过抑制牙槽骨细胞中铁死亡关键基因 GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11 (monoclonal antibody to solute carrier family 7, member 11, SLC7A11) 的表达加重牙周炎的严重程度。通过体外实验发现 LPS 联合糖基化终产物处理牙槽骨细胞后可下调 GPX4 和 SLC7A11 的表达以及上调 MDA 的表达、破坏线粒体形态和促进白细胞介素-1 β 、TNF- α 、白细胞介素-6 炎症因子的表达,而铁死亡抑制剂 Fer-1 或藜芦醇可逆转这些作用。进一步实验发现 SLC7A11/GPX4 信号轴可能参与调控糖尿病牙周炎牙槽骨细胞铁死亡的过程^[60]。He 等^[61]通过高通量测序发现高糖炎性微环境下 hsa_circ_0084054 的表达水平较正常组和 LPS 诱导炎症组明显增加,以上研究结果在糖尿病牙周炎患者的牙周韧带组织中也得到证实。沉默 PDLSCs 中 hsa_circ_0084054 可抑制白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、TNF- α 等炎症相关因子的产生,以及降低 ROS 和 MDA 的水平,减少凋亡细胞比例;然而,过表达 PDLSCs 中 hsa_circ_0084054 则结果完全相反。进一步实验发现 hsa_circ_0084054 能通过海绵吸附 miR-508-3p 上调 PTEN 的表达,从而抑制 AKT 磷酸化,最终加剧糖尿病牙周炎患者的氧化应激水平和炎症反应程度。以上研究结果提示铁死亡可能参与了糖尿病牙周炎的过程,抑制糖尿病伴发牙周炎高糖炎性微环境下铁死亡的发生可能为治疗糖尿病牙周炎提供新的思路,然而目前相关研究甚少,需要进一步证实。

7 总结与展望

综上所述,铁死亡参与了牙周炎疾病进展的调节,且铁死亡促进了牙周炎进展。然而,有关铁死亡和牙周炎的相关研究目前尚属起步阶段,具体的分子机制、调控途径和关键的靶点尚不清楚,还有很多有待解决的问题,如:铁死亡是否参与牙周改建的正常生理过程?牙周炎中发生铁死亡的特征性标志是什么?引起牙周炎发展的致病因素中是否均和铁死亡相关,及其潜在调节机制是什么?牙周炎伴发其他系统疾病(例如糖尿病等)的发展过程中,铁死亡扮演着什么角色?进一步探究和验证在牙周炎中是否存在铁死亡,探讨其潜在分子机制及其治疗靶点,可为牙周病的防治提供新的策略。

[Author contributions] He Y conceptualized and wrote the article. Yu DS conceptualized and reviewed the article. All authors read and ap-

proved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Ray RR. Periodontitis: an oral disease with severe consequences [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(1): 17-32. doi: 10.1007/s12010-022-04127-9.
- [2] Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, et al. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance[J]. *ScientificWorldJournal*, 2020, 2020: 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.
- [3] 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. doi: 10.3389/fphar.2022.1098851.
- [4] Shinjo T, Nishimura F. The bidirectional association between diabetes and periodontitis, from basic to clinical[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2024, 60: 15-21. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.12.002.
- [5] 戴安娜, 丁佩惠. 牙周炎对糖尿病的影响——基于队列研究的综述[J]. *口腔疾病防治*, 2023, 31(10): 751-755. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.10.010.
Dai AN, Ding PH. Effect of periodontitis on diabetes: a review of cohort studies[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2023, 31(10): 751-755. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.10.010.
- [6] Su Y, Ye L, Hu C, et al. Periodontitis as a promoting factor of T2D: current evidence and mechanisms[J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 25. doi: 10.1038/s41368-023-00227-2.
- [7] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125. doi: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [8] Mao H, Zhao Y, Li H, et al. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 155: 20-28. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001.
- [9] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [10] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050. doi: 10.1111/febs.16059.
- [11] Dixon SJ, Pratt DA. Ferroptosis: a flexible constellation of related biochemical mechanisms[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(7): 1030-1042. doi: 10.1016/j.molcel.2023.03.005.
- [12] 田绣云, 张配, 黄庆洋, 等. 铁死亡在口腔癌治疗中的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2023, 9(3): 217-222. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.011.
Tian XY, Zhang P, Huang QY, et al. Research progress on ferroptosis in the treatment of oral cancer [J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2023, 9(3): 217-222. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.011.
- [13] Chen Y, Fang ZM, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 205. doi: 10.1038/s41419-023-05716-0.
- [14] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1077-1087. doi: 10.1016/j.tcb.2023.05.003.

- [15] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369 - 379. doi: 10.1038/cdd.2015.158.
- [16] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [17] Dou J, Liu X, Yang L, et al. Ferroptosis interaction with inflammatory microenvironments: mechanism, biology, and treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113711. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113711.
- [18] Zhang X, Hou L, Guo Z, et al. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 320. doi: 10.1038/s41420-023-01613-9.
- [19] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675. doi: 10.1038/s41418-019-0380-z.
- [20] Zhang Y, Swanda RV, Nie L, et al. mTORC1 couples cyst(e)ine availability with GPX4 protein synthesis and ferroptosis regulation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1589. doi: 10.1038/s41467-021-21841-w.
- [21] Zhang XD, Liu ZY, Wang MS, et al. Mechanisms and regulations of ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269451. doi: 10.3389/fimmu.2023.1269451.
- [22] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054 - 2081. doi: 10.1080/15548627.2020.1810918.
- [23] Brault C, Lévy P, Duponchel S, et al. Glutathione peroxidase 4 is reversibly induced by HCV to control lipid peroxidation and to increase virion infectivity[J]. *Gut*, 2016, 65(1): 144 - 154. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307904.
- [24] Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors[J]. *Biol Chem*, 2006, 387(10/11): 1329-1335. doi: 10.1515/BC.2006.166.
- [25] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. doi: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- [26] Xing G, Meng L, Cao S, et al. PPAR α alleviates iron overload-induced ferroptosis in mouse liver[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(8): e52280. doi: 10.15252/embr.202052280.
- [27] Thorburn T, Aali M, Kostek L, et al. Anti-inflammatory effects of a novel iron chelator, DIBI, in experimental sepsis[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 67(3/4): 241-250. doi: 10.3233/CH-179205.
- [28] Xie LH, Fefelova N, Pamarthi SH, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2726. doi: 10.3390/cells11172726.
- [29] Verma S, Prescott R, Cherayil BJ. The commensal bacterium *Bacteroides fragilis* down-regulates ferroportin expression and alters iron homeostasis in macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(5): 1079-1088. doi: 10.1002/JLB.2A1018-408RR.
- [30] Wang H, Liu C, Zhao Y, et al. Mitochondria regulation in ferroptosis[J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(1): 151058. doi: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
- [31] Lennicke C, Cochemé HM. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3691-3707. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018.
- [32] Zarkovic N. Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 767. doi: 10.3390/cells9030767.
- [33] Chen W, Zhao M, Zhao S, et al. Activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(2): 157-166. doi: 10.1007/s00011-016-1002-6.
- [34] Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, et al. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: a case-control study in Japan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(10): 1703-1710. doi: 10.1111/jgh.14642.
- [35] Huang W, Aabed N, Shah YM. Reactive oxygen species and ferroptosis at the nexus of inflammation and colon cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(7 / 9), 551 - 568. doi: 10.1089/ars.2023.0246.
- [36] Deng L, He S, Guo N, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(2): 281-299. doi: 10.1007/s00011-022-01672-1.
- [37] Tang D, Kroemer G, Kang R. Ferroptosis in immunostimulation and immunosuppression[J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 199-210. doi: 10.1111/imr.13235.
- [38] Xu Z, Zhang M, Wang W, et al. Dihydropyridin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by reducing oxidative stress, inflammation and ferroptosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 473: 116595. doi: 10.1016/j.taap.2023.116595.
- [39] Zhang C, Xue P, Ke J, et al. Development of ferroptosis-associated ceRNA network in periodontitis[J]. *Int Dent J*, 2023, 73(2): 186-194. doi: 10.1016/j.identj.2022.05.004.
- [40] Xu Z, Tan R, Li X, et al. Development of a classification model and an immune-related network based on ferroptosis in periodontitis[J]. *J Periodontol Res*, 2023, 58(2), 403 - 413. doi: 10.1111/jre.13100.
- [41] Zhang S, Jin H, Da J, et al. Role of ferroptosis-related genes in periodontitis based on integrated bioinformatics analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0271202. doi: 10.1371/journal.pone.0271202.
- [42] Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, et al. *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis: impact on dysbiosis and inflammation[J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77(5): 1539-1551. doi: 10.22092/ARI.2021.356596.1875.
- [43] 姚超, 兰冬梅, 李雪, 等. 牙龈卟啉单胞菌对小鼠肠道炎症的影响研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2022, 38(11): 647-651. doi: 10.3969/j.issn.1003-1634.2022.11.003.
- [44] Yao C, Lan DM, Li X, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* on intestinal inflammation in mice[J]. *J Clin Stomatol*, 2022, 38(11): 647-651. doi: 10.3969/j.issn.1003-1634.2022.11.003.
- [44] Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, et al. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 330. doi: 10.3389/fimmu.2020.00330.

- [45] 杜雪纯, 李保胜, 乔树伟, 等. 牙龈卟啉单胞菌脂多糖对巨噬细胞中铁死亡相关因子表达水平的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(5): 1148 - 1155. doi: 10.13481/j.1671-587X.20220507.
- Du XC, Li BS, Qiao SW, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-LPS on expression levels of ferroptosis-related factors in macrophages [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2022, 48(5): 1148 - 1155. doi: 10.13481/j.1671-587X.20220507.
- [46] Wang Y, Wang L, Sun T, et al. Study of the inflammatory activating process in the early stage of *Fusobacterium nucleatum* infected PDLSCs[J]. Int J Oral Sci, 2023, 15(1): 8. doi: 10.1038/s41368-022-00213-0.
- [47] Zhao Y, Li J, Guo W, et al. Periodontitis-level butyrate-induced ferroptosis in periodontal ligament fibroblasts by activation of ferritinophagy[J]. Cell Death Discov, 2020, 6(1): 119. doi: 10.1038/s41420-020-00356-1.
- [48] Weng Y, Wang H, Li L, et al. Trem2 mediated Syk-dependent ROS amplification is essential for osteoclastogenesis in periodontitis microenvironment[J]. Redox Biol, 2021, 40: 101849. doi: 10.1016/j.redox.2020.101849.
- [49] 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. doi: 10.1111/jcpe.13898.
- [50] Fu E, Kuo CY, Hsia YJ, et al. Role of ferroptosis in periodontitis: an animal study in rats[J]. J Periodontal Res, 2023, 58(5): 1031-1040. doi: 10.1111/jre.13165.
- [51] Wang H, Qiao X, Zhang C, et al. Long non-coding RNA LINC00616 promotes ferroptosis of periodontal ligament stem cells via the microRNA-370/transferrin receptor axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13070 - 13081. doi: 10.1080 / 21655979.2022.2076508.
- [52] Yang WY, Meng X, Wang YR, et al. PRDX6 alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation and ferroptosis in periodontitis [J]. Acta Odontol Scand, 2022, 80(7): 535 - 546. doi: 10.1080 / 00016357.2022.2047780.
- [53] Qiao S, Li B, Cai Q, et al. Involvement of ferroptosis in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated periodontitis *in vitro* and *in vivo*[J]. Oral Dis, 2023, 29(8): 3571 - 3582. doi: 10.1111/odi.14292.
- [54] Baeza M, Morales A, Cisterna C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. J Appl Oral Sci, 2020, 28: e20190248. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0248.
- [55] Wang YB, Yan SY, Li XH, et al. Causal association between periodontitis and type 2 diabetes: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Genet, 2021, 12: 792396. doi: 10.3389/fgene.2021.792396.
- [56] Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(12): 738-748. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.
- [57] Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 204. doi: 10.1186/s12903-020-01180-w.
- [58] Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13686. doi: 10.1038/s41598-021-93062-6.
- [59] Pan S, Hu B, Sun J, et al. Identification of cross-talk pathways and ferroptosis-related genes in periodontitis and type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis and experimental validation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1015491. doi: 10.3389 / fimmu.2022.1015491.
- [60] Li Y, Huang Z, Pan S, et al. Resveratrol alleviates diabetic periodontitis-induced alveolar osteocyte ferroptosis possibly via regulation of SLC7A11 / GPX4[J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2115. doi: 10.3390/nu15092115.
- [61] He L, Liu C, Liu Y, et al. Circular RNA hsa_circ_0084054 promotes the progression of periodontitis with diabetes via the miR-508-3p/PTEN axis[J]. J Periodontal Res, 2023, 58(4): 827-840. doi: 10.1111/jre.13141.

(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