

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.009

· 综述 ·

脂联素在2型糖尿病相关牙周炎中的作用

廖安琪, 朱可石, 余优成

复旦大学附属中山医院口腔科, 上海(200032)

【摘要】 脂联素是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子, 已经成为治疗2型糖尿病的潜在治疗方法。脂联素受体在多种细胞及组织中表达, 脂联素通过与其受体结合可发挥调节糖脂代谢、氧化应激、炎症反应和骨代谢等多种生理作用。现有众多研究证实脂联素与2型糖尿病相关的牙周炎存在紧密联系。脂联素可以通过增加胰岛素敏感性、促进胰岛素分泌而改善全身性的胰岛素抵抗, 同时通过抑制牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导的促炎细胞因子表达, 促进巨噬细胞的M2型极化, 从而改善牙周的炎症反应。此外, 脂联素通过Wnt/ β -catenin、NF- κ B等多种途径抑制破骨细胞的分化及成熟, 并促进成骨细胞分化参与调节骨代谢, 进而改善牙周骨吸收及破坏。因此, 脂联素有望成为2型糖尿病相关牙周炎的潜在治疗靶点。然而, 由于脂联素的生理特性, 其临床应用转化受到了一定的限制。本文就脂联素在2型糖尿病相关牙周炎中的最新研究进展进行综述, 旨在阐明脂联素在控制血糖、抗炎和骨代谢方面对2型糖尿病相关牙周炎的可能影响, 为该病的治疗及相关药物的研制提供依据。

【关键词】 脂联素; 牙周炎; 糖尿病; 脂联素受体激动剂; 巨噬细胞; 牙槽骨; 炎症; 核因子- κ B;

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)11-0819-06

【引用著录格式】 廖安琪, 朱可石, 余优成. 脂联素在2型糖尿病相关牙周炎中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(11): 819-824. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.009.

The role of adiponectin in type 2 diabetes-related periodontitis LIAO Anqi, ZHU Keshi, YU Youcheng. Department of Dentistry, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: YU Youcheng, Email: yu.youcheng@zs-hospital.sh.cn, Tel: 86-21-64041990

【Abstract】 Adiponectin, an adipocytokine secreted by adipocytes, has emerged as a potential treatment agent for type 2 diabetes. Adiponectin plays a variety of physiological roles in regulating glucolipid metabolism, oxidative stress, inflammatory responses and bone metabolism by binding to its receptors expressed on a variety of cells and tissues. Numerous studies have confirmed the strong association of adiponectin with type 2 diabetes-related periodontitis. Adiponectin can improve systemic insulin resistance by increasing insulin sensitivity and promoting insulin secretion. It improves the periodontal inflammatory response by inhibiting the expression of proinflammatory cytokines induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide and promoting M2-type polarization of macrophages. In addition, adiponectin inhibits osteoclast differentiation and maturation through various pathways, such as Wnt/ β -catenin and NF- κ B, and promotes osteoblast differentiation to regulate bone metabolism, thus improving periodontal bone resorption and destruction. Therefore, adiponectin is expected to become a therapeutic target for type 2 diabetes-related periodontitis. Due to the physiological characteristics of adiponectin, its clinical application has been somewhat limited. This article reviews the latest research progress on adiponectin in type 2 diabetes-related periodontitis, aiming to elucidate the possible effects of adiponectin on type 2 diabetes-related periodontitis in terms of glycemic control, anti-inflammation and bone metabolism and to provide some opinions on the treatment of this disease and the development of relevant drugs.

【Key words】 adiponectin; periodontitis; diabetes; adiponectin receptor agonist; macrophage; alveolar bone;

【收稿日期】 2023-01-14; **【修回日期】** 2023-03-10

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870793)

【作者简介】 廖安琪, 住院医师, 硕士, Email: liaoanqi627@qq.com,

【通信作者】 余优成, 主任医师, 教授, 博士, Email: yu.youcheng@zs-hospital.sh.cn, Tel: 86-21-64041990



微信公众号

inflammation; NF- κ B**J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(11): 819-824.****【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870793).

牙周炎是一种常见的与微生物相关、由宿主介导并导致牙周附着丧失的慢性炎症性疾病,是成人失牙的主要原因^[1]。临床症状主要表现为牙龈的炎症和出血、牙周袋形成、牙槽骨吸收、牙齿的移位和松动。2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种以高血糖为特征的全身代谢性疾病,牙周炎已被公认为T2DM的第六并发症,T2DM患者罹患牙周炎的风险比非T2DM患者高34%,血糖的控制程度与牙周炎的严重程度之间存在密切联系。而对于重度牙周炎患者,T2DM的发病率增加了53%。T2DM与牙周炎之间存在明显的双向关系,控制这两种疾病可能有助于降低彼此的发病率^[2-3]。脂联素是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子,具有增加胰岛素敏感性、降血糖、抗炎等多种生物学作用,能够改善多种代谢性疾病(包括T2DM)^[4]。越来越多的研究发现脂联素参与骨的代谢调节,并在牙周组织中起到抗炎、促进成骨的作用,有望成为治疗T2DM相关牙周炎的靶点。本文就脂联素在T2DM相关牙周炎中控制血糖、抗炎和骨代谢方面作用的最新研究进展作一综述。

1 脂联素

人类全长脂联素单体是一个30 kDa的蛋白质,由4部分组成,包括一个N端信号序列、一个可变区、一个胶原结构域和一个球状结构域。血清脂联素主要以3种多聚体形式存在,即三聚体、六聚体和高分子量形式。此外,脂联素的胶原结构域在经蛋白酶裂解以后,可以球状分子的形式发挥作用,即球状脂联素。

目前研究表明,任何形式的脂联素均需与其受体结合才能发挥作用。现已确定了3种脂联素受体(adiponectin receptors, AdipoR): AdipoR1, AdipoR2和T-钙黏着蛋白。AdipoR在全身多种组织中均有表达,但AdipoR在不同组织器官中的分布存在着显著差异,如AdipoR1在骨骼肌中含量最高,而AdipoR2在肝脏中表达最丰富。AdipoR1和AdipoR2具有明显的同源性,但两者对全长脂联素和球状脂联素具有不同的亲和力。AdipoR1对球状

脂联素具有高亲和力,而AdipoR2对全长脂联素和球状脂联素均具有中等亲和力。T-钙黏着蛋白在血管内皮和平滑肌细胞中表达,是六聚体和高分子量形式脂联素的特异性受体。

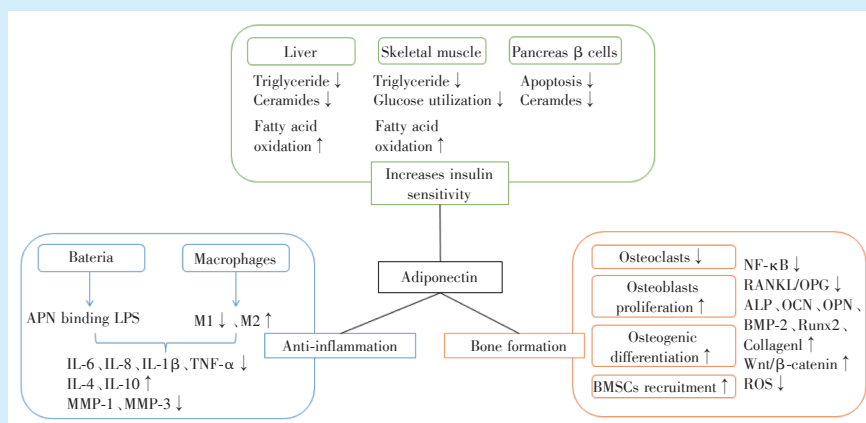
通过与受体结合,脂联素可激活一系列信号通路。磷酸酪氨酸衔接蛋白1(adaptor protein phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, APPL1)是与AdipoR结合的衔接蛋白,通过其C末端PTB和CC结构域直接与AdipoR1和AdipoR2的胞内结构域结合,介导脂联素对过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferators-activated receptors- α , PPARs- α)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等多种信号传导途径的激活,发挥调节糖脂代谢、氧化应激、炎症反应和骨代谢等作用^[5-6]。

2 脂联素与2型糖尿病相关的牙周炎

T2DM增加了牙周炎的易感性和严重程度,而严重的牙周炎又是T2DM患者血糖控制不良的危险因素。牙周炎患者的血清脂联素水平显著低于牙周健康者^[7],牙周组织中AdipoR1和AdipoR2的表达均低于健康牙周组织^[8],牙周炎伴T2DM患者血清脂联素水平显著低于单纯牙周炎患者^[9],而牙周治疗以及局部应用抗生素后T2DM患者的血清脂联素水平升高,从而改善牙周状态以及胰岛素抵抗,同时使糖化血红蛋白降低^[10]。因此,脂联素与T2DM相关的牙周炎之间存在紧密联系(图1)。

2.1 脂联素控制血糖的作用

T2DM是一种常见的代谢紊乱疾病,占糖尿病的90%。其发病机制主要为胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞受损,胰岛素分泌量减少,导致血糖异常升高^[11]。有研究发现T2DM患者的牙周膜中葡萄糖水平、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)均明显增加,导致牙周组织炎症加剧。同



APN: adiponectin; LPS: lipopolysaccharide; IL: interleukin; MMP: matrix metalloproteinase; NF- κ B: nuclear factor- κ B; RANKL: receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; OPG: osteoprotegerin; ALP: alkaline phosphatase; OCN: osteocalcin; OPN: osteopontin; BMP-2: bone morphogenetic protein-2; Runx2: runt related transcription factor 2; ROS: reactive oxygen species

Figure 1 Mechanisms by which adiponectin improves type 2 diabetes-related periodontitis

图1 脂联素改善2型糖尿病相关牙周炎的机制

时,受炎症反应加重的影响,口腔微生物群的组成发生改变,使其更具致病性,一方面影响成骨细胞和骨细胞的形成和功能,减少骨形成;另一方面增加破骨细胞的形成,加重骨吸收^[12]。

T2DM 患者的循环脂联素水平降低,脂联素基因是 T2DM 患者的易感基因^[13-14]。通过改善胰岛素抵抗和增加胰岛素敏感性,脂联素已成为治疗 T2DM 的潜在方法^[15]。在肝脏和骨骼肌中,脂联素主要通过磷酸化 APPL1 激活 AMPK 途径,降低甘油三酯(triglyceride, TG)含量并增加 β 氧化来改善胰岛素敏感性。同时,AdipoR1 和 AdipoR2 在胰腺 β 细胞中表达,脂联素与其受体结合促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌。脂联素还可通过结合 AdipoR1 和 AdipoR2 增加神经酰胺酶活性,保护胰腺 β 细胞免受脂质诱导的凋亡^[5, 16]。在高脂肪饮食喂养(high fat diet, HFD)建立的胰岛素抵抗小鼠模型中,球状脂联素通过增加白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中低密度脂蛋白的活性,增加 WAT 对 TG 的摄取,减少循环 TG 储存在肝脏和骨骼肌中,同时刺激 AMPK 促进骨骼肌中脂肪酸氧化;球状脂联素治疗 2 周后降低了 HFD 小鼠的空腹血糖、TG 和胰岛素浓度,并逆转了 HFD 小鼠的全身胰岛素抵抗^[17]。

2.2 脂联素的抗炎作用

牙龈卟啉单胞菌是牙周炎的主要致病菌,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是其致病原物质。LPS 与 Toll 样受体-2(toll like receptor-2, TLR-2)和 TLR-4 结合后,触发细胞内信号传导级联反应,激活 NF- κ B,进而引起炎症反应^[18]。相较于单纯的牙周炎患者,牙周炎伴 T2DM 患者 NF- κ B 的活化增

加,牙周组织中抗炎因子如白介素(interleukin, IL)-4, IL-10 等表达减少,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子表达增加,血管通透性和炎症细胞的募集增加^[19]。

脂联素具有重要的抗炎特性,有研究指出人脂联素中的高分子量亚型可直接与大肠杆菌 LPS 结合,表明 LPS 可能是脂联素的潜在靶标^[20]。人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cell, hPDLC)是牙周膜中具有多向分化潜能的干细胞,对牙周组织的修复十分重要。研究显示,与单独暴露于牙龈卟啉单胞菌 LPS 的 hPDLC 相比,经脂联素预处理后的 hPDLC 可以部分抑制 NF- κ B 的磷酸化,从而抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 下游炎症基因表达的变化,表现为 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子的减少,以及抗炎细胞因子 IL-10 的增加等^[21]。口腔上皮是抵御牙周致病菌的第一道物理屏障,牙龈卟啉单胞菌 LPS 可以刺激口腔上皮细胞释放促炎细胞因子、趋化性细胞因子以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等物质导致牙周组织的破坏。Kraus 等^[22]发现,脂联素通过控制 NF- κ B 核易位,抑制口腔上皮细胞对牙龈卟啉单胞菌 LPS 的反应,导致促炎细胞因子 IL-6、IL-8 和 MMP-1、MMP-3 表达降低,同时抑制口腔上皮细胞的增殖和分化。

巨噬细胞在 T2DM 相关牙周炎的发病机制中起着关键作用,巨噬细胞的功能和表型调节可能是脂联素改善 T2DM 相关牙周炎的关键因素。巨噬细胞在受到体内不同的刺激后,可分别极化为 M1 及 M2 型巨噬细胞,其中 M1 型为促炎性巨噬

细胞,分泌IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子,加剧炎症发应,M2型为抗炎性的巨噬细胞,可分泌IL-4、IL-10等抗炎细胞因子,抑制炎症、促进组织愈合和成骨分化。研究发现牙周炎组织中以M1型巨噬细胞为主,而M2型巨噬细胞数量较少,并且在T2DM牙周炎患者的牙周组织中M1型巨噬细胞的数量优势更明显^[23]。若能通过调节牙周炎中巨噬细胞向M2型极化,可能有助于改善T2DM牙周炎。JMJD3是一种组蛋白脱甲基酶,可通过激活干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)基因的表达诱导M2型巨噬细胞极化。研究表明,在饮食诱导肥胖(diet induced obese, DIO)小鼠的实验性牙周炎模型中,脂联素上调了JMJD3-IRF4轴,促进了巨噬细胞向M2表型的转化,并且在M2型巨噬细胞中,脂联素触发抗炎细胞因子IL-10的表达,改善了患有牙周炎的DIO小鼠的牙槽骨丢失和炎症细胞浸润^[24-25]。

2.3 脂联素参与骨的代谢

牙周炎导致的骨破坏主要是由于致病菌被机体识别之后,淋巴细胞及免疫细胞先后浸润牙周组织,通过分泌IL、TNF- α 等多种细胞因子介导炎症反应,激活NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),RANKL与前体破骨细胞表面NF- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合,促进破骨细胞的增殖、分化与成熟,造成牙周软、硬组织损伤^[26]。T2DM患者牙周炎组织中AGEs表达水平增加,AGEs与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的相互作用通过增加RANKL、下调骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)表达,导致RANKL/OPG比率上升,促进破骨细胞生成。同时,AGEs与RAGE的结合激活NF- κ B、增加组织细胞中的ROS,导致促炎性细胞因子产生并促进氧化应激,进而减少成骨分化、诱导成骨细胞凋亡^[27-28]。

在骨骼中,成骨细胞、破骨细胞以及骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)均表达脂联素及其受体AdipoR1和AdipoR2,大量研究表明脂联素可以促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞形成,在骨代谢的调节中发挥重要作用^[29]。在BMSCs中,脂联素主要通过其受体AdipoR1增加成骨标志物碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)和骨钙蛋白(osteocalcin, OCN)的表

达来促进成骨分化。脂联素可以显著增加AdipoR1在BMSCs中的表达,当AdipoR1敲除,脂联素则会失去其促成骨能力^[30]。Wnt/ β -catenin信号通路与骨形成密切相关,可促进BMSCs成骨分化。将含有人脂联素基因的重组腺病毒体外转染到BMSCs中或注入大鼠胫骨骨缺损区域中,体内及体外实验均证实Wnt/ β -catenin途径相关转录因子 β -catenin和cyclinD1基因,以及成骨分化相关基因BMP-2、Runx2和OCN等表达上调,表明脂联素可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进BMSCs成骨分化^[31]。Yang等^[32]发现,与野生型小鼠相比,脂联素缺乏小鼠表现出肥胖以及骨量减少。在脂联素缺乏的情况下,BMSCs优先分化为脂肪细胞而不是成骨细胞,同时通过上调RANKL/OPG比率,促进前体破骨细胞向破骨细胞分化。进一步的研究表明,脂联素通过抑制NF- κ B,下调RANKL诱导的破骨细胞相关转录因子活化T-细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)和c-fos基因的表达,阻止F-肌动蛋白的形成;上调前体破骨细胞的AdipoR1表达;抑制RANK-RANKL激活的破骨细胞成熟及分化相关的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径等多种方式,抑制破骨细胞形成和骨吸收^[33-34]。

有学者通过建立T2DM大鼠模型并经过脂联素治疗干预,发现大鼠骨髓及骨组织中AGEs水平降低,Runx2、ALP表达水平升高,骨密度和骨小梁结构得到改善。并且随着脂联素治疗时间增加改善效果更加显著,表明外源性脂联素可以影响葡萄糖代谢,通过降低局部骨组织中AGEs的水平,抑制骨组织中的氧化应激,并以时间依赖性的方式促进成骨^[28]。Zeng等^[35]研究证实了在体外高糖环境下,脂联素通过降低ROS水平保护骨细胞MLO-Y免于凋亡并促进其增殖。另有研究显示,脂联素通过APPL1/p38信号转导途径增强了BMP-2、Runx2、ALP、OCN、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和I型胶原蛋白在hPDLC中的表达,促进hPDLC成骨分化。并且茜素红S染色结果显示,hPDLC在脂联素处理后可以看到更多的钙化结节,进一步表明脂联素增强了hPDLC中的基质矿化作用^[21]。因此,在T2DM相关牙周炎中,脂联素有望通过激活APPL1/p38、Wnt/ β -catenin信号通路、降低ROS水平、调节RANKL/OPG比率以及抑制NF- κ B等多种途径,抑制破骨细胞生成及骨破坏,减少促炎性

细胞因子的产生,促进成骨分化。

3 脂联素受体激动剂

脂联素可能成为控制 T2DM 相关牙周疾病的有效治疗药物。但是,由于脂联素血清生理浓度很高,并且单体形式的脂联素必须与受体结合才能发挥作用,而人工合成的脂联素多聚体结构又不稳定,以及潜在的不良免疫反应等缺点,限制了脂联素在临床中的直接应用。因此,找到能够结合并激活 AdipoR 的稳定化合物是解决这一问题的突破点。2013 年,Okada-Iwabu 等^[36]发现了一种口服活性并与体内脂联素作用相似的新型小分子 AdipoR 激动剂——AdipoRon,可结合并激活 AdipoR1 和 AdipoR2,从而产生类似脂联素信号传导的作用。

通过 AMPK 和 PPAR- α 途径,AdipoRon 促进成骨细胞和 BMSCs 的成骨,并且通过直接影响前体破骨细胞和间接抑制成骨细胞中的 RANKL,显著抑制破骨细胞生成,同时 BMSCs 的脂肪生成明显减少,证明激活 AdipoR 具有促进成骨、抑制脂肪生成和破骨细胞生成的作用,这表明 AdipoR 信号参与骨再生和骨-脂肪平衡调节^[37-38]。近期研究发现,AdipoRon 在体外抑制了 RANKL 处理的 RAW264.7 向破骨细胞的分化,减少了破骨细胞的数量和牙槽骨的吸收,同时还通过促进成骨细胞的分化来促进牙槽骨再生。在 DIO 小鼠中建立实验性牙周炎模拟 T2DM 型牙周炎,口服 AdipoRon 不但全身性地抑制小鼠的血糖水平,并且降低了破骨细胞的数量,同时减弱了牙龈组织中趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2)和 IL-6 等促炎因子的上调。脂联素基因敲除小鼠经脂联素处理后获得了相同的结果,表明 AdipoRon 可激活内源 AdipoR 发挥控制血糖、抑制炎症、促进成骨的能力,是一种很有前景的 T2DM 相关牙周炎的治疗药物^[39]。

4 小 结

脂联素及其受体激动剂不但具有降糖和抗炎的作用,并且还介导骨代谢促进骨形成,可能成为 T2DM 相关牙周炎的潜在治疗药物。此外,脂联素还具有心脏保护、血管保护、抗动脉粥样硬化、抗纤维化等多种生物学功能,研究者们探索了其在心血管疾病、自身免疫性疾病、肝肾疾病中的影响作用。根据脂联素亚型和效应器官、组织的不同,

可能产生不同的生理作用^[5,6,40]。因此,开发模拟脂联素特定生理功能的靶向药物有重要意义,其更多潜在的机制以及应用于临床的转化尚需进一步探索。

【Author contributions】 Liao AQ collected the references, drafted the article, revised the article. Zhu KS collected the references, revised the article. Yu YC conceptualized the article, guided and critically reviewed the article structures. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Sanz M, Herrera D, Kerschbaum M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(Suppl 22): 4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290.
- [2] Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes [J]. Br Dent J, 2019, 227(7): 577-584. doi: 10.1038/s41415-019-0794-5.
- [3] 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.
- [4] Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition [J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1180. doi: 10.3390/nu13041180.
- [5] Straub LG, Scherer PE. Metabolic messengers: adiponectin [J]. Nat Metab, 2019, 1(3): 334-339. doi: 10.1038/s42255-019-0041-z.
- [6] Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1219. doi: 10.3390/ijms21041219.
- [7] Fairlin P, Jacob Raja SAJ, James JR, et al. Evaluation of adiponectin and resistin levels in gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis before and after treatment: a clinico-biochemical study [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2021, 13(Suppl 2): S1178-S1183. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_318_21.
- [8] Wang Z, Chen Z, Fang F, et al. The role of adiponectin in periodontitis: current state and future prospects [J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 137: 111358. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111358.
- [9] Purnamasari D, Khumaedi AI, Soeroso Y, et al. The influence of diabetes and or periodontitis on inflammation and adiponectin level [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(3): 2176-2182. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.012.
- [10] Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 4(4): CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
- [11] Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality [J]. Diabetologia, 2022, 65(1): 3-13. doi: 10.1007/s00125-021-05585-2.
- [12] Huang Z, Pei X, Graves DT. The interrelationship between diabetes, IL-17 and bone loss [J]. Curr Osteoporos Rep, 2020, 18(1): 23-31. doi: 10.1007/s11914-020-00559-6.
- [13] Tang YH, Wang YH, Chen CC, et al. Genetic and functional ef-

- fects of adiponectin in type 2 diabetes mellitus development [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13544. doi: 10.3390/ijms232113544.
- [14] Nielsen MB, Çolak Y, Benn M, et al. Low plasma adiponectin in risk of type 2 diabetes: observational analysis and one- and two-sample Mendelian randomization analyses in 756, 219 individuals [J]. *Diabetes*, 2021, 70(11): 2694-2705. doi: 10.2337/db21-0131.
- [15] Nguyen TMD. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology [J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20.
- [16] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 55-63. doi: 10.1038/nm.2277.
- [17] Li X, Zhang D, Vatner DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51): 32584-32593. doi: 10.1073/pnas.1922169117.
- [18] Jia L, Han N, Du J, et al. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 262. doi: 10.3389/fcimb.2019.00262.
- [19] Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases [J]. *Periodontol 2000*, 2020, 82(1): 214-224. doi: 10.1111/prd.12318.
- [20] Małeckı P, Mania A, Tracz J, et al. Adipocytokines as risk factors for development of nonalcoholic fatty liver disease in children [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(6): 646-653. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.002.
- [21] Wu HH, Guo Y, Pu YF, et al. Adiponectin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation and promotes osteogenesis in hPDLCS [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(3): BSR20192668. doi: 10.1042/BSR20192668.
- [22] Kraus D, Winter J, Jepsen S, et al. Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30716. doi: 10.1371/journal.pone.0030716.
- [23] 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.
- [24] Xuan D, Han Q, Tu Q, et al. Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMJD3-IRF4 axis in macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(5): 1090-1096. doi: 10.1002/jcp.25201.
- [25] van Stijn CM, Kim J, Lusi AJ, et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response [J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 636-649. doi: 10.1096/fj.14-253831.
- [26] Yuan G, Fu C, Yang ST, et al. RGS12 drives macrophage activation and osteoclastogenesis in periodontitis [J]. *J Dent Res*, 2022, 101(4): 448-457. doi: 10.1177/00220345211045303.
- [27] Tang B, Yan C, Shen X, et al. The bidirectional biological interplay between microbiome and viruses in periodontitis and type-2 diabetes mellitus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 885029. doi: 10.3389/fimmu.2022.885029.
- [28] Qu P, Li Y, Hu X, et al. The effect of adiponectin via regulating the bone microenvironment oxidative stress on osteogenesis in type 2 diabetic rats [J]. *Acta Endocrinol*, 2021, 17(2): 168-176. doi: 10.4183/aeb.2021.168.
- [29] Lewis JW, Edwards JR, Naylor AJ, et al. Adiponectin signalling in bone homeostasis, with age and in disease [J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 1. doi: 10.1038/s41413-020-00122-0.
- [30] Gong Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Paracrine effects of recombinant human adiponectin promote bone regeneration [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 762335. doi: 10.3389/fcell.2021.762335.
- [31] Wang Y, Zhang X, Shao J, et al. Adiponectin regulates BMSC osteogenic differentiation and osteogenesis through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3652. doi: 10.1038/s41598-017-03899-z.
- [32] Yang J, Park OJ, Kim J, et al. Adiponectin deficiency triggers bone loss by up-regulation of osteoclastogenesis and down-regulation of osteoblastogenesis [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 815. doi: 10.3389/fendo.2019.00815.
- [33] Chen G, Huang L, Wu X, et al. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B and p38 signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2075-2082. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.07.162.
- [34] Liu Z, Liu H, Li Y, et al. Adiponectin inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts via the mTOR pathway in multiple myeloma [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1112-1120. doi: 10.3892/ijmm.2020.4475.
- [35] Zeng Y, Liang H, Guo Y, et al. Adiponectin regulates osteocytic MLO-Y4 cell apoptosis in a high-glucose environment through the AMPK/FoxO3a signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7088-7096. doi: 10.1002/jcp.30381.
- [36] Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 493-499. doi: 10.1038/nature12656.
- [37] Liu H, Liu S, Ji H, et al. An adiponectin receptor agonist promote osteogenesis via regulating bone-fat balance [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(6): e13035. doi: 10.1111/cpr.13035.
- [38] Madel MB, Fu H, Pierroz DD, et al. Lack of adiponectin drives hyperosteoclastogenesis in lipoatrophic mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 627153. doi: 10.3389/fcell.2021.627153.
- [39] Wu X, Qiu W, Hu Z, et al. An adiponectin receptor agonist reduces type 2 diabetic periodontitis [J]. *J Dent Res*, 2019, 98(3): 313-321. doi: 10.1177/0022034518818449.
- [40] da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. Adiponectin synthesis, secretion and extravasation from circulation to interstitial space [J]. *Physiology*, 2021, 36(3): 134-149. doi: 10.1152/physiol.00031.2020.

(编辑 罗燕鸿)



官网