[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.12.008　· 综述 ·

线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展及治疗中作用的研究进展

刘旭芳，　马雨轩，　牛丽娜
口颌系统重建与再生全国重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 陕西省口腔医学重点实验室 第四军医大学口腔医院修复科，陕西 西安(710032)

【摘要】　牙周炎是全球范围内的高发性疾病，牙周组织破坏的主要原因是细菌介导的免疫炎症反应。近年来，越来越多的研究表明线粒体功能障碍与牙周炎发生、发展之间存在相关性。本文从氧化应激、炎症反应和线粒体稳态调控三个角度对线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展中的作用及相关治疗的研究进展进行综述。线粒体是细胞活性氧的主要来源和攻击靶点；线粒体功能障碍会产生大量活性氧，加剧牙周局部的氧化应激，造成细胞毒性和组织损伤；线粒体也是细胞炎症反应的中心，线粒体功能障碍引发的炎症正反馈效应可能解释了牙周炎迁延不愈的特点；仿生材料负载药物的方式在恢复线粒体功能、控制牙周炎发展以及促进牙周组织再生上具有潜在价值。然而，线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展中的关键作用位点仍不十分清楚，改善线粒体功能在牙周治疗中尚处于实验阶段。未来可重点关注线粒体功能障碍对牙周组织细胞的影响，探究其在牙周炎发生、发展中的具体作用机制，以期为牙周炎的治疗提供新思路。

【关键词】　牙周炎；　线粒体；　线粒体功能障碍；　炎症反应；　氧化应激；　活性氧；　仿生材料
【中图分类号】 R78　【文献标志码】 A　【文章编号】 2096-1456(2023)12-0889-07
【引用著录格式】 刘旭芳, 马雨轩, 牛丽娜. 线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展及治疗中作用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(12): 889-895. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.12.008.

微信公众号

Research progress on the role of mitochondrial dysfunction in the occurrence, progression and treatment of periodontitis

LIU Xufang, MA Yuxuan, NIU Lina. State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Prosthodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Shaanxi 710032, China
Corresponding author: NIU Lina, Email: niulina831013@126.com, Tel: 86-15114838176

【Abstract】 Periodontitis is a widespread disease worldwide, with the primary cause of tissue loss being an immune inflammatory response mediated by bacteria. Increasing evidence has revealed a significant correlation between mitochondrial dysfunction and the occurrence and progression of periodontitis. This paper provides a review of current research on the role of mitochondrial dysfunction in the occurrence and development of periodontitis and related therapies from the perspectives of oxidative stress, inflammatory responses, and the regulation of mitochondrial homeostasis. Mitochondria are the main source and target of cellular reactive oxygen species. Mitochondrial dysfunction can generate large amounts of reactive oxygen species, exacerbating local oxidative stress in periodontal tissues and causing cell toxicity and tissue damage. Mitochondria are also the center of cellular inflammatory responses, and the positive feedback loop of inflammation induced by mitochondrial dysfunction may explain the persistent and unresolved nature of periodontitis. Biomaterials loaded with pharmacological agents show potential in restoring mitochondrial function, controlling the development of periodontitis, and promoting periodontal tissue regeneration. However, the key sites of mitochon-

【收稿日期】2023-01-18；【修回日期】2023-04-09
【基金项目】国家自然科学基金(81870805)；国家口腔疾病临床医学研究中心项目(LCA202004)；陕西省重点科技创新团队(2020TD-033)
【作者简介】刘旭芳，本科，2371543165@qq.com
【通信作者】牛丽娜，教授，博士，Email：niulina831013@126.com，Tel：86-15114838176

drial dysfunction in the occurrence and development of periodontitis are not yet fully understood, and the improvement of mitochondrial function in periodontal therapy is still in the experimental stage. Future research efforts should focus on the effect of mitochondrial dysfunction on periodontal cells and explore its specific mechanism in the occurrence and progression of periodontitis in order to provide new insights into the treatment of periodontitis.

【Key words】 periodontitis; mitochondria; mitochondrial dysfunction; inflammatory response; oxidative stress; reactive oxygen species; biomimetic materials

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(12): 889-895.

【**Competing interests**】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81870805), Project of National Clinical Medical Research Center for Oral Diseases (No. LCA202004), Shaanxi Key Scientific and Technological Innovation Team (No. 2020TD-033).

牙周炎是由口腔菌群失调引起的慢性破坏性炎症疾病[1-2]。尽管细菌病原体是牙周炎的起始因素，但宿主的炎症反应是牙周组织破坏的主要贡献者和最终原因。线粒体是真核细胞中重要的细胞器，是能量代谢的中心。近年来，越来越多的学者开始关注线粒体功能障碍与牙周炎发生、发展之间的相关性。笔者从氧化应激、炎症反应和线粒体稳态调控三个角度对线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展中的作用及相关治疗的研究进展进行综述，旨在总结线粒体相关的牙周炎发病机理，为牙周炎的治疗提供新思路。

1　线粒体功能障碍与牙周炎

线粒体主要生理功能包括产生三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）、维持活性氧（reactive oxygen species，ROS）的平衡、参与某些形式的细胞凋亡以及调节细胞内钙信号网络等。当细胞内线粒体结构遭到破坏或不能行使正常生理功能时，即可称为线粒体功能障碍。线粒体功能障碍可以表现为线粒体基因组异常、能量代谢异常、氧化应激、钙稳态失衡、线粒体生物发生、动力学紊乱和自噬异常等[3]。缓解线粒体氧化应激，抑制线粒体炎症状态和调节线粒体稳态是改善线粒体功能的主要方法[4]。

牙周炎和线粒体功能障碍存在着高度的相关性，两者似乎总是相伴出现。相比于健康个体，慢性牙周炎患者牙周膜干细胞（periodontal ligament stem cells，PDLSCs）的过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α，PGC-1α）等线粒体生物发生相关蛋白水平下调，线粒体生物发生被抑制，线粒体数目减少[5]。在模拟牙周炎环境下，PDLSCs的线粒体表现出肿胀、线粒体基质密度改变等形态缺陷，以及ATP生成减少、线粒体膜电位降低、ROS水平升高等功能障碍，最终导致PDLSCs成骨分化能力降低[6]。此外，牙周炎状态下，巨噬细胞线粒体表现出钙超载、氧化磷酸化受限等功能障碍，后者可诱导巨噬细胞极化为促炎型（M1型），加剧了炎症对牙周组织的破坏作用[7]。

2　氧化应激

氧化应激是指ROS生成和抗氧化系统之间的稳态受到破坏而导致的应激状态，是牙周炎发生发展中的重要因素。线粒体是ROS的主要来源，同时也是ROS诱导细胞损伤的重要攻击靶点。适宜浓度的ROS能够抵御微生物入侵，同时还可作为第二信使发挥积极生物学效应；而过量的ROS会破坏细胞稳态，加剧细胞氧化应激，引起线粒体结构损伤和功能障碍[8]。在牙周炎发生发展过程中，过量的ROS靶向攻击线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）和线粒体膜等结构，诱发并加重线粒体功能障碍。线粒体功能障碍进一步抑制了牙龈成纤维细胞的活性并促使其分泌肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor α，TNF-α），诱导自身凋亡；同时激活核因子-κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）通路，诱导破骨细胞分化和成骨细胞凋亡，导致牙槽骨吸收[9]。因此，缓解氧化应激是保护线粒体功能的重要措施。

3　炎症反应

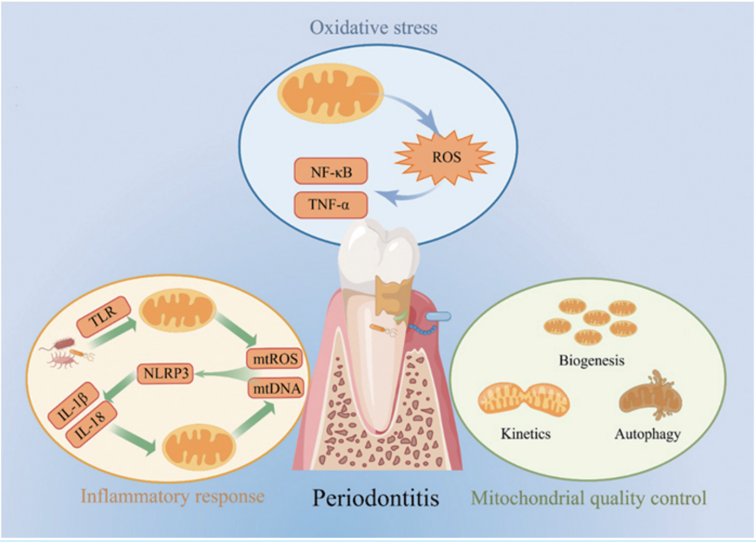
线粒体特异性或非特异性激活先天免疫信号通路，在口腔微生物群生态失调所引起的宿主免疫炎症中发挥了重要作用。Toll样受体（Toll-like receptors，TLR）的激活导致线粒体被招募到巨噬细

胞吞噬体，诱导线粒体自噬发生并促进线粒体活性氧簇（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）的产生，导致线粒体结构和功能破坏，加快了牙周炎进程[10]。作为NOD样受体（NOD-like receptors，NLR）通路的主要复合物，核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体特异性地依赖线粒体激活[11]。线粒体功能障碍所产生一系列线粒体损伤后产物，如mtROS和mtDNA等可作为NLRP3活化的上游信号[12]，引起细胞因子白细胞介素-1β（interleukin 1β，IL-1β）和白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）的成熟和分泌[13]，促进牙周炎的发展。同时，线粒体还参与了NLRP3炎性小体的组装，这为NLRP3特异性依赖线粒体激活提供了另一种可能的解释[14]。

免疫炎症状态和线粒体功能障碍可以通过多种炎性介质形成正反馈扩大效应，这解释了牙周炎迁延不愈的特点。炎症细胞因子，包括TNF-α、IL-1β以及一氧化氮等，通过抑制线粒体呼吸链复合物I的活性、减少ATP产生和降低线粒体膜电位等途径，引起线粒体功能障碍[15]。炎症介导线粒体损伤后，可以单独或同时引起mtROS升高、异常钙动员、胞浆内NAD^+减少、K^+外流以及ATP水平降低等[16]。有学者发现，慢性牙周炎患者的牙龈成纤维细胞中存在着持续的mtDNA外排[17]。当病原菌破坏了线粒体正常结构后，mtDNA漏出到细胞外并发挥了促炎作用。而受损线粒体所诱导的mtROS和mtDNA积累，会进一步激活NLRP3，加重了炎症反应和牙周组织破坏。综上所述，线粒体参与了先天免疫反应中两个主要通路：TLR通路和NLR通路的激活，并受到随之产生的炎症因子的调节。线粒体在炎症反应中处于中心地位，这使得研究者开始重新审视线粒体在牙周炎发生发展中扮演的角色。

4　线粒体稳态调控

线粒体稳态是指线粒体内容物和代谢保持相对稳定的状态，以行使正常的能量供应和物质代谢功能。在牙周炎环境下，线粒体会优先启动线粒体质量控制系统，通过生物发生、动力学和自噬来调节自身的数量、质量和功能以维持稳态，应对炎症状态下线粒体结构和功能的破坏。线粒体的生物发生依赖于转录因子和共激活因子之间的相互作用，其中PGC-1α是主要调节因子[18]。线粒体动力学包括线粒体分裂和线粒体融合，是维持线粒体形态、分布和数量动态平衡的关键。线粒体通过分裂去除损坏部分，并进一步经由自噬对其进行降解和清除，从而维持线粒体质量[19]。当刺激超过了线粒体质量控制系统调节的极限时，线粒体稳态失衡，导致线粒体功能障碍的发生。炎症微环境下，线粒体的结构遭到破坏，PGC-1α等蛋白减少，PDLSCs线粒体发生遭到抑制[5]；线粒体融合增加，激活了Wnt/β-catenin通路并导致PDLSCs成骨分化能力下降[20]；线粒体自噬失调，促进了PDLSCs凋亡，抑制了牙周骨组织的修复再生[21]。因此，调控线粒体稳态，可能会成为治疗牙周炎、促进牙周软硬组织修复的新方向（图1）。



ROS: reactive oxygen species. NF-κB: nuclear factor kappa B. TNF-α: tumor necrosis factor α. TLR: Toll-like receptors. mtROS: mitochondrial reactive oxygen species. mtDNA: mitochondrial DNA. NLRP3: NOD-like receptor protein 3. IL-1β: interleukin-1β. IL-18: interleukin-18. (By Figdraw)

Figure 1　Role of mitochondrial dysfunction in the occurrence and progression of periodontitis

图1　线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展中的作用

5　牙周治疗

5.1　牙周抗氧化治疗

抗氧化剂可有效减少牙周组织ROS浓度，保护线粒体膜和mtDNA等免遭ROS攻击，维持线粒体的正常功能，对牙周炎的治疗有着一定作用[22]。新型抗氧化剂如白芦藜醇、姜黄素等多酚类物质在动物实验中表现出了更为优异的治疗效果。白芦藜醇具有提高小鼠牙周抗氧化酶（如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等）活性和调节炎症的双重作用，能够保护线粒体功能，有效地减缓牙周炎进程[23]。姜黄素在脂多糖诱导牙周炎和糖尿病相关牙周炎小鼠模型中均表现出减轻线粒体氧化应激、缓解牙槽骨吸收的作用[24]。有趣的是，尽管白芦藜醇和姜黄素均属于多酚类，但二者的联合使用并没有加性作用[25]。这提示抗氧化剂在临床使用的剂量和配伍还需进一步探索。

口腔本身是一个复杂的非清洁环境，单纯的抗氧化剂难以在作用位点发挥稳定的治疗作用，而纳米技术的出现为这一问题提供了解决方案。运用纳米化制备技术，将抗氧化剂与纳米载体结合，可使抗氧化剂在病变部位保持足够高的浓度并维持长效释放[26]。Shaheen等[27]利用改进的纳米沉淀法将辅酶Q10制备成纳米胶束，并证明在牙周炎患者的牙周袋中注射该纳米胶束可以有效降低牙周氧化应激水平，减轻细胞内ROS对线粒体膜和mtDNA的损伤。除了载药作用，部分纳米粒子本身即具有消除ROS、降低氧化应激水平的功能，在牙周炎治疗中发挥了独特优势。Bao等[28]首次证明了聚多巴胺纳米颗粒在牙周病中的抗氧化性能，发现其能够显著降低小鼠牙周炎模型中ROS水平，并维持线粒体正常的能量代谢。Ren等[29]将纳米氧化铈加载到介孔二氧化硅表面，并用聚乙二醇修饰，制备成一种多功能纳米复合材料，研究表明，该材料能够调节氧化应激微环境，保护线粒体结构并维持线粒体功能，促进牙周组织愈合和骨再生。尽管纳米材料越来越受到研究者的青睐，但也有研究显示，纳米颗粒可能会增强口腔局部的氧化应激[30]。总体而言，纳米材料的载药能力和ROS反应特性在牙周抗氧化治疗领域潜力巨大。

5.2　炎症控制

近年来，学者们逐渐意识到调节线粒体炎症状态对于牙周炎治疗的意义，并取得了一系列进展。多不饱和脂肪酸具有抗菌效应，同时对真核细胞的线粒体有良好的保护作用，可以对抗氧化应激过程中的脂质过氧化，降低炎症因子水平，缓解牙周炎进程[31]。Zhai等[20]以介孔二氧化硅纳米颗粒负载小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA），并以乙二醇四乙酸/三苯基膦作为复合壳，合成“纳米修复者”。“纳米修复者”可以靶向释放siRNA到PDLSCs中，抑制Wnt/β-catenin信号通路并调节线粒体自噬；其外壳具有捕获线粒体相关Ca^{2+}的功能，可以减轻线粒体的钙超载，减少mtDNA和mtROS的产生与释放，最终减弱炎症反应。此外，阻断线粒体对炎症小体的激活效应，从而控制牙周炎疾病进程的治疗方法也受到了关注。半胱天冬酶-1（caspase-1）位于线粒体特异性激活NLRP3炎症小体通路的关键节点，也是阻断炎症小体的主要靶点[32]。目前，已有三种caspase-1抑制剂（Emricasan、VX-740和VX-765）通过了人体试验。动物实验表明，相较于对照组的牙周炎小鼠，饲喂VX-765的牙周炎小鼠减少了约50%的牙槽骨流失[33]。以上工作从调节线粒体炎症状态的角度出发控制牙周炎症，为牙周炎的治疗探索了新方法。

5.3　牙周再生治疗

牙周炎治疗的理想目标是在菌斑控制的基础上尽可能使牙周缺损组织再生。改善线粒体功能可以缓解牙周炎症，促进牙周硬组织形成，发挥更好的修复效果[34]。目前，靶向线粒体生物发生的药物较为受到研究者的青睐，包括多酚类、槲皮素、辅酶Q10等。多酚类物质可以作为诱导剂启动PGC-1α途径脱乙酰化促进线粒体生物发生。相较于其他的多酚类物质，白藜芦醇似乎有着更强的促线粒体发生效应。白藜芦醇可以触发沉默信息调节因子-1，激活PGC-1α，动物实验证明了其对线粒体结构和功能的保护作用[35]。槲皮素可以激活牙周膜细胞的核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路，减轻氧化应激，保护线粒体功能并缓解牙槽骨吸收[36]。辅酶Q10可以诱导线粒体生物发生基因的表达、减轻牙龈乳杆菌脂多糖诱导的线粒体损害、稳定衰老过程中的线粒体功能，并可能激活核因子κB受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）-核因子κB受体活化因子配体（receptor activator nuclear factor-κB ligand，RANKL）-骨保护素（osteoprotegerin，OPG）信号通路来维持大鼠牙槽骨的稳定[37]。靶向线粒体质量控制的牙周治疗目前还处于实验阶段，但随着研究深入，其应用价值越

来越受到学者们的关注。

不同于药物治疗，目前临床上对于牙周缺损组织的修复主要依赖于引导组织再生术（guided tissue regeneration，GTR）。然而，GTR只是阻止了牙龈组织与根面的接触，并没有恢复受损的牙周膜细胞。对于已有较大缺损的重度牙周炎患者，GTR并不能获得令人满意的修复效果[38]。随着牙周组织工程技术的发展，通过干细胞移植来促进牙周组织修复再生成为新的研究热点。相较而言，牙源性干细胞对牙周缺损的修复效果优于非牙源性干细胞，这使得移植PDLSCs或牙髓干细胞等成为牙周再生治疗的首选[39]。在移植的同时，调控PDLSCs线粒体稳态，可以产生更为有效的牙周组织再生。除此之外，非牙源性干细胞，如骨髓间充质干细胞（bone mesenchymal stem cells，BMSCs）以其更易获取的优势，也被广泛用于牙周缺损治疗。BMSCs修复牙周缺损首先依赖的是其分化潜力，同时其产生的外泌体可以促进牙周膜细胞骨膜蛋白基因表达，招募牙周膜成纤维细胞和成骨细胞以促进牙周修复再生[40]。BMSCs线粒体功能障碍使其线粒体自噬失调，线粒体的稳态被破坏，进而促使BMSCs衰老，成骨分化能力降低[41]。而上调BMSCs线粒体外膜上的大麻素受体1可以激活氨基末端蛋白激酶（c-Jun N-terminal kinases，JNK）信号通路和p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38MAPK）信号通路，调节BMSCs线粒体能量代谢，增强BMSCs成骨分化，产生更加理想的修复效果[42]。

将仿生材料应用于牙周组织可以调节细胞的线粒体功能，并促进牙周软硬组织修复，其中典型代表包括水凝胶、陶瓷支架等材料。Nakajima等[43]将血小板血浆和明胶海绵水凝胶混合物填充到大鼠的牙槽骨缺损处，观察到PDLSCs和成骨细胞的线粒体活性显著提高，表现出了良好的成骨效果。He等[44]将含钼的生物陶瓷支架植入到犬的牙周缺损中，发现钼沉积在巨噬细胞的线粒体中，并增强了线粒体功能，进而诱导巨噬细胞向M2表型极化，发挥了抗炎和促进组织修复再生的作用。Liu等[45]报道了一种生物能量活性材料，其降解的成分可以进入线粒体三羧酸循环、提高线粒体膜电位、促进线粒体生物发生并增强生物能量效应。相较于商业化的磷酸钙陶瓷支架，该材料在兔股骨缺损模型中取得了更优的修复效果。然而，这种材料能否用于牙周环境，改善牙周炎状态下的牙槽骨吸收还有待进一步研究。

6 总结与展望

随着越来越多的文献将线粒体功能障碍与牙周炎的病理机制联系起来，学者们开始重新思考线粒体在牙周炎发生发展中的地位。线粒体功能障碍所产生的过量ROS会攻击DNA等细胞内大分子以诱导细胞凋亡，并作为第二信使促进炎性介质生成，破坏牙周的软硬组织。线粒体功能障碍的下游产物，如ROS、mtDNA等参与了TLR和NLR通路的激活，产生级联放大反应，生成大量炎症细胞因子；而这些细胞因子又加强了线粒体功能障碍，形成炎症信号的正反馈，从而使牙周炎迁延不愈。此外，牙周炎环境下线粒体的发生、动力学和凋亡受到影响，以此为靶点介由线粒体质量控制，恢复线粒体正常功能，或许可以控制牙周炎的发展。尽管已经报道了大量的文献，线粒体在牙周炎发生发展中的关键作用位点仍待深入研究。

改善线粒体功能可以控制牙周疾病发展，促进牙周缺损组织修复。最常见的改善线粒体功能药物是抗氧化剂，不同剂量和剂型的抗氧化剂已经在临床实验中用于调控线粒体功能。由于口腔环境的复杂性与开放性，探索更加安全稳定的药物运载、释放系统有着十分积极的意义。线粒体位于炎症反应的中心，维持正常的线粒体功能可以控制牙周炎的进程；线粒体损伤的下游产物：mtDNA和mtROS在牙周局部的浓度可以作为牙周炎预防和诊断的指标，开发便捷准确的检测方法有助于牙周炎风险评估。此外，针对牙周炎的特征性表现和主要损害——牙槽骨吸收，寻找与移植干细胞及其分泌物更为匹配的仿生材料，获得高效、可预期的牙周组织再生是未来研究的重点。

随着线粒体在骨稳态调节中的作用不断被揭示，线粒体调控策略对于牙周炎预防和治疗的重要意义越发受到研究者的关注。未来，还需不断完善线粒体功能障碍在牙周炎发生、发展中的作用机制，并研发安全高效的治疗方法，以期为牙周炎的治疗提供新的思路。

【Author contributions】 Liu XF, Ma YX collected the references and wrote the article. Niu LN conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

[1] Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, et al. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: an analysis of the

global burden of disease study 2019[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(9): 1165-1188. doi: 10.1111/jcpe.13506.

[2] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(7): 426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6.

[3] Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6.

[4] Webb M, Sideris DP, Biddle M. Modulation of mitochondrial dysfunction for treatment of disease[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(11): 1270-1277. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.03.041.

[5] 蔡川, 黄也, 王婧, 等. 炎症微环境对牙周膜干细胞氧化应激和线粒体生成的影响[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2018, 16(6): 327-332. doi: 10.3969/j.issn.1672-2973.2018.06.003.
Cai C, Huang Y, Wang J, et al. Effects of inflammatory microenvironment on the oxidative stress and mitochondriogenesis of human periodontal ligament stem cells[J]. Chin J Geriatr Dent, 2018, 16(6): 327-332. doi: 10.3969/j.issn.1672-2973.2018.06.003.

[6] Li X, Tian BM, Deng DK, et al. LncRNA GACAT2 binds with protein PKM1/2 to regulate cell mitochondrial function and cementogenesis in an inflammatory environment[J]. Bone Res, 2022, 10: 29. doi: 10.1038/s41413-022-00197-x.

[7] Zhou LN, Bi CS, Gao LN, et al. Macrophage polarization in human gingival tissue in response to periodontal disease[J]. Oral Dis, 2019, 25(1): 265-273. doi: 10.1111/odi.12983.

[8] Fan C, Ji Q, Zhang C, et al. TGF-β induces periodontal ligament stem cell senescence through increase of ROS production[J]. Mol Med Report, 20(4): 3123-3130. doi: 10.3892/mmr.2019.10580.

[9] Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: we should treat it that way[J]. Periodontol 2000, 2020, 84(1): 45-68. doi: 10.1111/prd.12342.

[10] Andrieux P, Chevillard C, Cunha-Neto E, et al. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11338. doi: 10.3390/ijms222111338.

[11] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. Immunity, 2022, 55(8): 1370-1385. doi: 10.1016/j.immuni.2022.06.007.

[12] Qiu Y, Huang Y, Chen M, et al. Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108719. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108719.

[13] Chen Y, Yang Q, Lv C, et al. NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation[J]. Cell Prolif, 2021, 54(2): e12973. doi: 10.1111/cpr.12973.

[14] Yu JW, Lee MS. Mitochondria and the NLRP3 inflammasome: physiological and pathological relevance[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(11): 1503-1518. doi: 10.1007/s12272-016-0827-4.

[15] Li X, Wang X, Luan QX. Hyperresponsiveness of human gingival fibroblasts from patients with aggressive periodontitis against bacterial lipopolysaccharide[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 417. doi: 10.3892/etm.2021.9861.

[16] Zhao M, Wang Y, Li L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1845-1863. doi: 10.7150/thno.50905.

[17] Liu J, Wang Y, Shi Q, et al. Mitochondrial DNA efflux maintained in gingival fibroblasts of patients with periodontitis through ROS/mPTP pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022: 1000213. doi: 10.1155/2022/1000213.

[18] Zhang Y, Shen L, Zhu H, et al. PGC-1α regulates autophagy to promote fibroblast activation and tissue fibrosis[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(9): 1227-1233. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216963.

[19] Shi L, Ji Y, Zhao S, et al. Crosstalk between reactive oxygen species and dynamin-related protein 1 in periodontitis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 172: 19-32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.031.

[20] Zhai Q, Chen X, Fei D, et al. Nanorepairersrescue inflammation-induced mitochondrial dysfunction in mesenchymal stem cells[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(4): e2103839. doi: 10.1002/advs.202103839.

[21] Liu B, Zhang J, Liu G, et al. Expression of PINK1 and parkin in human apical periodontitis[J]. Int Endod J, 2022, 55(8): 870-881. doi: 10.1111/iej.13760.

[22] Mohammad CA, Ali KM, Sha AM, et al. Antioxidant effects of curcumin gel in experimental induced diabetes and periodontitis in rats[J]. Biomed Res Int, 2022: 7278064. doi: 10.1155/2022/7278064.

[23] Andrade EF, Orlando DR, Araújo AMS, et al. Can resveratrol treatment control the progression of induced periodontal disease? A systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 953. doi: 10.3390/nu11050953.

[24] Dhaifullah E, Seayed HS, Mostafa D, et al. Does chemically modified curcumin control the progression of periodontitis? A systematic review[J]. J Exp Pharmacol, 2021, 13: 565-575. doi: 10.2147/jep.s313192.

[25] Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats[J]. J Periodont Res, 2017, 52(2): 201-209. doi: 10.1111/jre.12382.

[26] Cafferata EA, Alvarez C, Diaz KT, et al. Multifunctional nanocarriers for the treatment of periodontitis: immunomodulatory, antimicrobial, and regenerative strategies[J]. Oral Dis, 2019, 25(8): 1866-1878. doi: 10.1111/odi.13023.

[27] Shaheen MA, Elmeadawy SH, Bazeed FB, et al. Innovative coenzyme Q10-loaded nanoformulation as an adjunct approach for the management of moderate periodontitis: preparation, evaluation, and clinical study[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10(2): 548-564. doi: 10.1007/s13346-019-00698-z.

[28] Bao X, Zhao J, Sun J, et al. Polydopamine nanoparticles as efficient scavengers for reactive oxygen species in periodontal disease

[J]. ACS Nano, 2018, 12(9): 8882 - 8892. doi: 10.1021/acsnano.8b04022.

[29] Ren S, Zhou Y, Fan R, et al. Constructing biocompatible MSN@Ce@PEG nanoplatform for enhancing regenerative capability of stem cell via ROS-scavenging in periodontitis[J]. Chem Eng J, 2021, 423: 130207. doi: 10.1016/j.cej.2021.130207.

[30] Galić E, Ilić K, Hartl S, et al. Impact of surface functionalization on the toxicity and antimicrobial effects of selenium nanoparticles considering different routes of entry[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 144: 111621. doi: 10.1016/j.fct.2020.111621.

[31] Sulijaya B, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, et al. Antimicrobial function of the polyunsaturated fatty acid KetoC in an experimental model of periodontitis[J]. J Periodontol, 2019, 90(12): 1470-1480. doi: 10.1002/jper.19-0130.

[32] Rocha FRG, Delitto AE, de Souza JAC, et al. Relevance of caspase-1 and Nlrp3 inflammasome on inflammatory bone resorption in A murine model of periodontitis[J]. Sci Rep, 2020, 10: 7823. doi: 10.1038/s41598-020-64685-y.

[33] Marchesan JT, Girnary MS, Moss K, et al. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics[J]. Periodontol 2000, 2020, 82(1): 93-114. doi: 10.1111/prd.12269.

[34] Zhang X, Jiang Y, Mao J, et al. Hydroxytyrosol prevents periodontitis-induced bone loss by regulating mitochondrial function and mitogen-activated protein kinase signaling of bone cells[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 176: 298 - 311. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.027.

[35] Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, et al. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis[J]. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev, 2019, 13(4): 2769-2774. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.042.

[36] Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis[J]. Drug Des Dev Ther, 2021, 15: 3509-3522. doi: 10.2147/dDDT.s315249.

[37] Varela-Lopez A, Bullon P, Battino M, et al. Coenzyme Q protects against age-related alveolar bone loss associated to n-6 polyunsaturated fatty acid rich-diets by modulating mitochondrial mechanisms[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(5): 593-600. doi: 10.1093/gerona/glv063.

[38] Zheng X, Ke X, Yu P, et al. A facile strategy to construct silk fibroin based GTR membranes with appropriate mechanical performance and enhanced osteogenic capacity[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(45): 10407-10415. doi: 10.1039/d0tb01962c.

[39] Ma L, Hu J, Cao Y, et al. Maintained properties of aged dental pulp stem cells for superior periodontal tissue regeneration[J]. Aging Dis, 2019, 10(4): 793-806. doi: 10.14336/AD.2018.0729.

[40] Chew JRJ, Chuah SJ, Teo KYW, et al. Mesenchymal stem cell exosomes enhance periodontal ligament cell functions and promote periodontal regeneration[J]. Acta Biomater, 2019, 89: 252 - 264. doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.021.

[41] Guo Y, Jia X, Cui Y, et al. Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101915. doi: 10.1016/j.redox.2021.101915.

[42] Yan W, Li L, Ge L, et al. The cannabinoid receptor I (CB1) enhanced the osteogenic differentiation of BMSCs by rescue impaired mitochondrial metabolism function under inflammatory condition[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 22. doi: 10.1186/s13287-022-02702-9.

[43] Nakajima D, Tabata Y, Sato S. Periodontal tissue regeneration with PRP incorporated gelatin hydrogel sponges[J]. Biomed Mater, 2015, 10(5): 055016. doi: 10.1088/1748-6041/10/5/055016.

[44] He XT, Li X, Zhang M, et al. Role of molybdenum in material immunomodulation and periodontal wound healing: targeting immunometabolism and mitochondrial function for macrophage modulation[J]. Biomaterials, 2022, 283: 121439. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121439.

[45] Liu H, Du Y, St-Pierre JP, et al. Bioenergetic-active materials enhance tissue regeneration by modulating cellular metabolic state [J]. Sci Adv, 2020, 6(13): eaay7608. doi: 10.1126/sciadv.aay7608.

（编辑 张琳）

官网