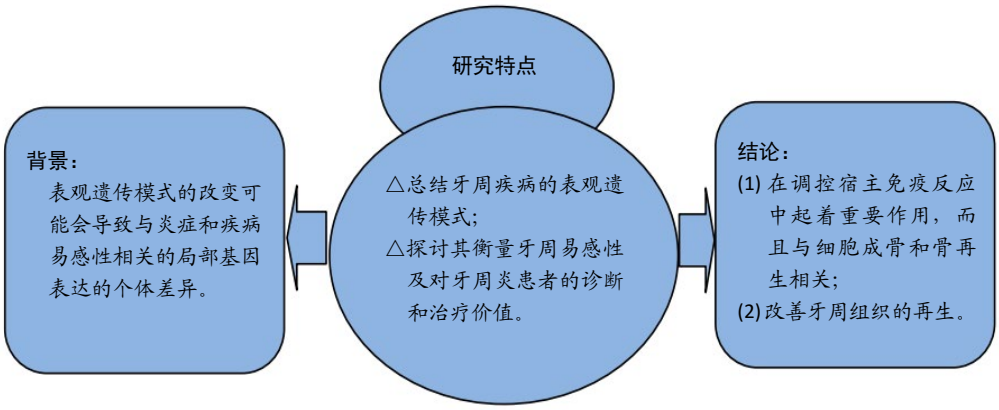
表观遗传学对牙周疾病及牙周细胞成骨和骨再生的作用机制

https://doi.org/10.12307/2021.305
投稿日期：2021-01-04
送审日期：2021-01-06
采用日期：2021-02-18
在线日期：2021-04-02
中图分类号：
R446；R459.9；R318
文章编号：
2095-4344(2021)35-05716-07
文献标识码：A

吴丹丹，刘 琪

文章快速阅读：



文题释义：

表观遗传学：是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下，基因表达的可遗传变化的一门遗传学分支学科。表观遗传的现象很多，已知的有DNA甲基化(DNA methylation)、基因组印记(genomic imprinting)、母体效应(maternal effects)、基因沉默(gene silencing)、核仁显性、休眠转座子激活和RNA编辑(RNA editing)等。

DNA甲基化(DNA methylation)：为DNA化学修饰的一种形式，能够在不改变DNA序列的前提下改变遗传表现。所谓DNA甲基化是指在DNA甲基化转移酶的作用下，在基因组CpG二核苷酸的胞嘧啶5'碳位共价键结合一个甲基基团。大量研究表明，DNA甲基化能引起染色质结构、DNA构象、DNA稳定性及DNA与蛋白质相互作用方式的改变，从而控制基因表达。

摘要

背景：牙周疾病主要是由细菌引起的复杂的、异质的和多因素的口腔破坏性疾病，而表观遗传在其中发挥的作用不可忽视。

目的：总结牙周疾病的表观遗传模式，探讨其衡量牙周易感性及对牙周炎患者的诊断和治疗价值。

方法：以PubMed数据库为主检索2005至2020年的有关文献；检索词为：Epigenetics；Periodontal disease；inflammatory response；bone regeneration；diagnosis；periodontal tissue engineering。经过筛选，最终对86篇相关文献进行了探讨。

结果与结论：牙周疾病与表观遗传两者之间相互影响，口腔病原体对病原识别受体(例如Toll样受体)以及促炎/抗炎细胞因子的表观遗传学调控影响的发现表明，其在调控宿主免疫反应中起着重要作用，而且与细胞成骨和骨再生相关。组织工程学方面的最新研究表明表观遗传学也可以改善牙周组织的再生。

关键词：表观遗传；牙周疾病；炎症反应；骨再生；诊断；牙周组织工程

缩略语：DNA甲基转移酶：DNA methyltransferase，DNMT；组蛋白去乙酰基酶：histone deacetylase，HDAC；Runt相关转录因子：runt-related transcription factor 2，RUNX2；溴结构域和末端外结构域：bromodomain and extra-terminal domain，BET

Epigenetic mechanisms in periodontal disease, periodontal cell osteogenesis and bone regeneration

Wu Dandan, Liu Qi
Stomatological Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Wu Dandan, Master, Stomatological Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China
Corresponding author: Liu Qi, MD, Professor, Stomatological Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: Periodontal disease is a complex, heterogeneous and multi-factorial oral destructive disease caused mainly by bacteria, where the role of epigenetics cannot be ignored.

OBJECTIVE: To summarize the epigenetic model of periodontal diseases that can measure periodontal susceptibility, and has diagnostic and therapeutic values for patients with periodontitis.

遵义医科大学附属口腔医院，贵州省遵义市 563000
第一作者：吴丹丹，女，1995 年生，贵州省绥阳县人，汉族，硕士，主要从事 2 型糖尿病与牙周炎之间关系的研究。
通讯作者：刘琪，博士，教授，遵义医科大学附属口腔医院，贵州省遵义市 563000
https://orcid.org/0000-0002-3556-9219 (吴丹丹)
基金资助：国家自然科学基金项目 (8186040218)，项目负责人：刘琪；国家自然科学基金项目 (81760199)；贵州省科技计划项目 (黔科合基础 [2020]1Y328，黔科合基础 [2018]1185)
引用本文：吴丹丹，刘琪 . 表观遗传学对牙周疾病及牙周细胞成骨和骨再生的作用机制 [J]. 中国组织工程研究，2021，25(35):5716-5722.

METHODS: PubMed database was searched for relevant literatures published from 2005 to 2020 using the key words of “epigenetics; periodontal disease; inflammatory response; bone regeneration; diagnosis; periodontal tissue engineering.” After screening, 86 articles was finally reviewed.
RESULTS AND CONCLUSION: Periodontal disease and epigenetics interact with each other. The discovery of the epigenetic regulation of oral pathogens on pathogen recognition receptors (such as Toll-like receptors) and pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines indicates that they play an important role in regulating the host immune response and are related to cellular osteogenesis and bone regeneration. In addition, the latest research in tissue engineering shows that epigenetics can also improve the regeneration of periodontal tissue.
Key words: epigenetics; periodontal disease; inflammatory response; bone regeneration; diagnosis; periodontal tissue engineering

Funding: *the National Natural Science Foundation of China, No. 8186040218 (to LQ) and 81760199; Guizhou Provincial Science and Technology Plan Projects, No. [2020]1Y328 and [2018]1185*
How to cite this article: *WU DD, LIU Q. Epigenetic mechanisms in periodontal disease, periodontal cell osteogenesis and bone regeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2021;25(35):5716-5722.*

0 引言 Introduction

牙周炎的本质是一种多因素炎症性疾病，由细菌刺激物(主要是革兰阴性厌氧菌和微需氧菌)触发分子信号转导，启动宿主的免疫炎症反应，最终导致牙周破坏[1]。表观遗传学被描述为基因表达模式可遗传的、潜在可逆的变化，且不改变 DNA 序列[2]；免疫系统和炎症反应高度依赖表观遗传机制来发挥功能，表观遗传模式的改变可能会导致与炎症和疾病易感性相关局部基因表达的个体差异[3]。表观遗传学对基因表达进行动态分析，能更好地探索危险因素与牙周之间的关系。文章综述的重点在于表观遗传在牙周疾病的作用，包括病原体的入侵、细胞因子的作用、骨再生、诊断标记物以及牙周组织工程。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 **资料来源** 以 PubMed 数据库为主检索 2005 至 2020 年的有关文献；检索词为：Epigenetics；Periodontal disease；inflammatory response；bone regeneration；diagnosis；periodontal tissue engineering。

1.2 **检索方法**

纳入标准：①有关表观遗传学的概述及作用机制的文献；②有关牙周疾病与表观遗传研究的文献；③有关牙周细胞调节骨骼再生的表观遗传研究文献；④有关表观遗传学在牙周领域的临床应用研究文献；⑤有关牙周组织工程研究的文献。

排除标准：重复性研究及关系不密切的文献。

质量评估：通过阅读文题和摘要进行初筛，再经过进一步查阅全文及文章撰写时再次筛选取舍，最终保留 86 篇相关文献，均为与此次综述目的密切相关的、近 5 年的实验研究和临床研究。文献检索流程图见**图 1**。

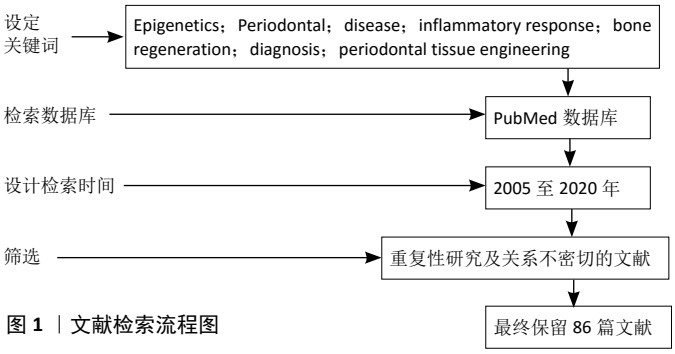


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 **表观遗传学的概述及作用机制** 表观遗传学这个术语是由 Conrad H. Waddington 在 1942 年提出的[4]，用来描述基因引起表型的“因果机制”。表观遗传机制可修饰染色质结构并赋予差异基因表达程序，而无需改变 DNA 序列，DNA 序列在细胞生长过程中可以稳定地维持[5]。DNA 螺旋形式的遗传物质以染色质形式包裹在细胞核中，表观遗传机制在染色质结构调节中起着至关重要的作用。表观遗传机制发挥作用的主要途径是 DNA 甲基化、组蛋白的共价修饰和非编码 RNA(non-coding RNA，ncRNA) 的基因调控[6-8]。DNA 甲基化和组蛋白修饰都是可逆和连锁的。ncRNA 能调节基因的转录、剪接以及调控 mRNA 稳定性等，是一种重要的表观遗传调控机制。

2.1.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化是主要的表观遗传修饰，其中二核苷酸胞嘧啶－磷酸－鸟嘌呤 (CpG) 中的胞嘧啶 (C) 被甲基 (–CH3) 共价修饰，导致“第五 DNA 序列中的 5’ 甲基胞嘧啶 (5mC) 为碱基。DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase，DNMT) 可催化这种修饰。DNMT1 负责维持现有的 DNA 甲基化，并且从头甲基转移酶 DNMT3A 和 DNMT3B 作用于半甲基化和 / 或未甲基化的 CpG 位点，建立新的甲基化模式[9]。

2.1.2 组蛋白修饰 组蛋白是核小体的核心成分，负责稳定地维持抑制性染色质。核小体由 DNA 链组成，该 DNA 链缠绕在八聚体核心中的两个组蛋白 H2A，H2B，H3 和 H4 的两个副本中，每个核心带有一个连接子组蛋白 H1，染色质由核小体的重复亚基组成，并有可能定义细胞内遗传信息的结构状态。染色质结构的构象变化赋予基因组特定的排列，处于浓缩或非浓缩状态，从而改变和控制基因表达。组蛋白修饰是指组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化、聚腺苷酸化、泛素化和 ADP 核糖基化的过程[10]。这些修饰与多种酶如：组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 和组蛋白去乙酰基酶 (histone deacetylase，HDAC) 以及可以修饰组蛋白尾部氨基酸残基的组蛋白甲基转移酶 (HMT) 和脱甲基酶 (HDM) 有关[5]。组蛋白乙酰化与转录激活有关[11]，而组蛋白甲基化则与差异基因表达相关(即活性转录或阻抑)，这取决于组蛋白尾巴上甲基赖氨酸残基的位置和甲基化程度。

2.1.3 ncRNA ncRNA 参与控制基因表达、染色质结构调节、转录调控和转录后修饰[12]。ncRNA 按长度分类，基本上分为微小 RNA(miRNA，19–31 nt) 和长 ncRNA(lncRNA，> 200 nt)[13]。它们通过与靶 mRNA 的 3’ 非翻译区结合而调节基因表达从而

发挥抑制作用，这可能是由于目标 mRNA 的降解或通过阻止翻译引起的 [14]。新发现的甲基化作用是调节信使 RNA(mRNA)，最重要和已知的转录组修饰是 N6- 甲基腺苷 (m6A)[15]。

2.2 **牙周疾病与表观遗传** 牙周炎是一种感染性疾病，其特征是细菌定植在牙齿表面后，牙龈组织出现慢性炎症，最终导致组织破坏、牙槽骨和结缔组织丢失。而口腔中各种病原体的暴露、信号的激活、促炎与抗炎分子的聚集，可诱导炎症性反应。表观遗传改变发生在牙齿周围的生物膜－牙龈界面处，并且在同一个体的牙周发炎部位和非发炎部位之间，表观遗传修饰有所不同 [3, 16]。感染和宿主的免疫反应可能会导致表观基因组发生变化，进而可能增加对疾病的敏感性。免疫应答中，如细菌因素作为外部刺激启动细胞内级联信号，激活转录结合 DNA 调控序列的因素，从而诱导某些基因的表达 [17-18]。

2.2.1 口腔病原体入侵引发牙周细胞表观遗传改变 口腔上皮细胞是抵抗病原体的一线防御，可以假设细菌的存在会诱导这些细胞中表观基因组的改变，进而通过诱导信号传导途径和基因表达的变化而影响炎症细胞。牙龈卟啉单胞菌 (*P.gingivalis*) 和核梭状芽胞杆菌 (*F.nucleatum*) 能够诱导组蛋白乙酰化并下调 DNMT1，密螺旋体 (*T.denticola*) 使得牙周膜细胞中几个Ⅱ类 HDAC 家族成员，包括 HDAC4，HDAC6 和 HDAC10 的转录水平下调。YIN 等 [19] 研究通过表观遗传调控提供了细菌特异性先天免疫应答的见解，细菌的存在会导致牙龈上皮的表观遗传修饰。牙龈卟啉单胞菌刺激导致 DNMT1 和 HDAC1 和 HDAC2 的水平降低，致使牙龈上皮细胞中 DNA 和组蛋白发生化学变化。此外，这些细菌对病原体识别受体 (PRRs) 和 Toll 样受体 (TLRs) 的激活进一步诱导了口腔上皮细胞中的组蛋白修饰 [10, 20]。Toll 样受体通过识别包括细菌脂多糖在内的所谓病原体相关分子模式的能力，在先天免疫中发挥重要作用。Toll 样受体表达的失调可能影响宿主对牙周病原体的反应，导致炎症增加和对牙周炎的易感性 [21]，在人牙龈上皮细胞中研究了 Toll 样受体 2 的 DNA 甲基化模式表明牙龈卟啉单胞菌介导了牙龈的 DNA 甲基化，在用牙龈卟啉单胞菌处理的小鼠牙龈中也有类似的发现。据报道，miRNA 可能通过调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 介导内毒素耐受性，当暴露于细菌脂多糖或其靶标时增加 Toll 样受体的敏感性 [22]。另外，细胞表面受体表达的降低影响了细胞对细胞外基质的黏附，进而导致基质金属蛋白酶表达的开始，当牙龈卟啉单胞菌衍生的脂多糖刺激人牙周膜成纤维细胞时，观察到 25 个细胞外基质相关基因在启动子区域甲基化。在实验中还发现脂多糖可能抑制细胞外基质的重塑，从而通过 DNA 甲基化改变影响成骨分化 [23]。基质金属蛋白酶是基质降解和骨吸收以及伤口愈合、细胞增殖、炎症和免疫力的关键因素，有发现表明密螺旋体可诱导基质金属蛋白酶 2 启动子的甲基化不足以及牙周膜细胞中前基质金属蛋白酶 2 的慢性活化，这表明密螺旋体通过表观遗传机制在牙周炎中支持组织的丧失中发挥了作用 [24-25]。口腔病原体还分泌丁酸、异丁酸等物质抑制 HDAC 的表达、促进组蛋白乙酰化，而这会影响中性粒细胞的功能，促进伴放线聚集杆菌的感染 [26]。高浓度丁酸还可通过抑制 HDAC 来破坏骨保护素 / 核因子 κB 受体活化因子配体的平衡，参与牙周及根尖周组织的骨质破坏过程 [27]。

2.2.2 牙周炎中细胞因子的表观遗传变化 牙周组织中的炎症反应诱导表观遗传修饰并改变细胞因子基因表达；DNA 高甲基化和组蛋白去乙酰化可抑制细胞因子的表达，而 DNA 低甲基化和组蛋白乙酰化则能促进基因的表达；持续性炎症导致 DNA 甲基化和细胞因子信号转导抑制剂的沉默，同时它诱导细胞因子信号转导的激活 [28-29]；促炎和抗炎细胞因子、趋化因子作用于发炎的牙周组织，例如白细胞介素 6、白细胞介素 6R、白细胞介素 1β、白细胞介素 10、趋化因子配体 8、肿瘤坏死因子和细胞因子信号抑制物 1(suppressors of cytokine signaling 1，SOCS1) 等炎症候选基因的作用已在牙周病患者中得到证实。

(1) 白细胞介素 6：是一种多功能的促炎细胞因子，在牙周炎患者中高表达。KOBAYASHI 等 [30] 分析慢性牙周炎组与健康组牙龈组织和外周血中白细胞介素 6 的 DNA 甲基化谱和白细胞介素 6 的 mRNA 表达，与外周血相比，慢性牙周炎组牙龈组织中包含 19 个 CpG 基序的白细胞介素 6 启动子的总体甲基化率显著降低，慢性牙周炎患者牙龈组织中白细胞介素 6 基因转录表达的增加可能与白细胞介素 6 启动子的低甲基化有关。

(2) 白细胞介素 6R：SCHULZ 等 [31] 报道侵袭性牙周炎组和对照组之间白细胞介素 6R 甲基化没有统计学上的显著差异。而相比之下，在局限性侵袭性牙周炎研究中，SHADDOX 等 [32] 观察到与健康组相比，中度局限性侵袭性牙周炎和严重局限性侵袭性牙周炎中白细胞介素 6R 甲基化的统计学差异显著增加。

(3) 白细胞介素 1β：SEUTTER 等 [33] 研究显示成纤维细胞暴露于白细胞介素 1β 和前列腺素 E2 会导致 DNA 甲基化 / 去甲基化酶表达改变以及 DNA 甲基化模式改变。

(4) 白细胞介素 10：是一种抗炎细胞因子，由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞分泌。尽管在慢性牙周炎和健康个体之间未观察到白细胞介素 10 甲基化的差异 [34]，这表明白细胞介素 10 启动子的超甲基化是健康和疾病的共同特征，但作者仍然报告白细胞介素 10 基因中存在部分甲基化，这一发现可能是由于在激活的不同阶段存在各种炎症细胞而引起的。白细胞介素 10 基因多态性与牙周炎有关 [35]，在最近的荟萃分析中也表明白细胞介素 10 多态性与慢性牙周炎的易感性有关 [36]。

(5) 趋化因子配体 8：是一种重要的趋化因子 [37]，在牙周疾病中起着重要作用，因为它募集并激活了急性炎症细胞。从表观遗传学的角度来看，侵袭性牙周炎患者的趋化因子配体 8 明显低甲基化，提示趋化因子配体 8 是侵袭性牙周炎发病机制中的潜在病因 [38]。SCHULZ 等 [31] 分析侵袭性牙周炎患者和健康受试者牙龈组织中 22 种炎性基因的 DNA 甲基化水平，并观察到牙周炎患者中白细胞介素 17C 和 CCL25 的甲基

化程度较低。CpG 甲基化的减少可能伴随着基因表达的增加，这可能导致白细胞介素 17C、CCL25 的可用性更高，随后牙周附着丧失。

(6) 肿瘤坏死因子 α：是在活动性和进行性牙周炎中升高的原发性炎性细胞因子。有研究报道了慢性牙周炎中肿瘤坏死因子甲基化增加 [39]，这导致该疾病中肿瘤坏死因子 α 的表达降低。因此，慢性牙周炎中肿瘤坏死因子的高甲基化可能是调节性的抑制机制，可以保护宿主免受长时间的环境刺激。相反，LAVU 等 [40] 报道牙周炎组的肿瘤坏死因子启动子甲基化水平低于对照组，这些研究之间发现的差异可能由于检查的甲基化区域的不同。最近，发现 miRNA-142 被肿瘤坏死因子 α 上调，并可以通过抑制 BACH2 表达来介导肿瘤坏死因子 α 诱导牙周炎的牙龈上皮细胞凋亡 [41]。

(7) 细胞因子信号抑制物 1：它是最强的细胞因子信号传导抑制剂之一 [42]。与侵袭性牙周炎相比，细胞因子信号抑制物 1 在健康受试者中表现出更多的低甲基化 [43]。细胞因子信号抑制物 1 的发现很有趣，因为它是控制炎症的基因，因此，其甲基化模式可能参与了侵袭性牙周炎的发展。

2.3 牙周细胞调节骨骼再生的表观遗传 来自牙周膜的细胞具有分化为成骨细胞的潜力，而 Runt 相关转录因子 (runt-related transcription factor 2，RUNX2) 是该过程的关键因素。牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导人牙周膜细胞中 DNMT1 的增加和 RUNX2 表达的下调。这表明，观察到的脂多糖对成骨细胞分化的抑制作用可能是 RUNX2 的 DNA 甲基化不足的结果 [44]。在 CHO 等 [45] 通过诱导成骨因子 RUNX2 和碱性磷酸酶的去甲基化及基因表达，诱导人牙龈成纤维细胞分化为成骨细胞 [46]。用 DNA 甲基化抑制剂诱导的 RUNX2 和碱性磷酸酶的甲基化不足来治疗人牙龈成纤维细胞，然后用骨形态发生蛋白 2 处理这些细胞，导致成纤维细胞向成骨细胞谱系和骨形成分化。HUYNH 等 [46] 证明，组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor，HDACi) 曲古抑菌素 A(TSA) 处理人牙周膜细胞，可诱导成骨分化并增加成骨细胞相关基因的表达。此外，曲古抑菌素 A 诱导的组蛋白 H3 的超乙酰化会降低成骨分化过程中 HDAC3 的表达，并促进人牙周膜细胞中 RUNX2 的表达。这些结果表明，这种方法可能代表了一种新的牙槽骨再生治疗方法。体细胞重编程技术也在其中发挥作用；有研究通过表观遗传修饰从非成骨细胞到成骨细胞的直接转分化研究骨再生，表观遗传修饰可以允许将非成骨细胞直接编程为成骨细胞，这种方法可能是骨再生的新治疗途径 [47]。

2.4 表观遗传学在牙周领域的临床应用

2.4.1 表观遗传学作为牙周炎的潜在诊断 表观遗传学有助于更好地理解基因与环境之间的相互作用，并可以解释为什么具有相同临床表型的患者而治疗反应却不同 [48]。DNA 甲基化状态的改变与炎症有关，目前被评估为多种疾病的潜在生物标记物，包括克罗恩病和狼疮 [49-50]。巨噬细胞是免疫系统的关键免疫细胞，在维持牙周动态平衡方面起着至关重要的调节作用。JIANG 等 [51] 发现 DNA 甲基化改变可能导致与牙周疾病有关的基因表达异常，从而导致巨噬细胞失控，这为将 DNA 甲基化相关参数作为牙周炎的诊断和治疗新的生物标志物提供了前景。在牙周炎患者中，启动子特异性分析和 EWAS 均已鉴定出血液样本中 DNA 甲基化标记改变 [52-53]，这可用于诊断目的，但是它们与疾病易感性、进展或严重性之间的关系尚待评估，这对于考虑将其用作疾病生物标记物之前是很有必要的。其次，能将表观遗传模式 / 标记物与临床表型相联系起来，并且将表观遗传学作为鉴定患有牙周炎风险的工具，比如颊拭子刮擦口腔黏膜或唾液、龈沟液进行表观遗传分析，使其作为临床上的诊断工具，与周围血液样本相比，颊组织与病理口腔微生物群之间的相互作用更为密切 [54]，它可以提供有关疾病发病机制的更多相关信息；唾液则是作为“液体活检”，DNA 甲基化也已经在口腔拭子和唾液中得以研究 [55-56]。目前，也有表观遗传学分析与临床测量相结合的研究。牙周炎患者牙龈组织中白细胞介素 6 的甲基化水平与探诊深度之间呈负相关 [51]，而与 Toll 样受体 2 甲基化和探诊深度呈正相关 [57]。2019 年的一项研究表明肿瘤坏死因子 α 与牙周临床指标探诊出血呈显著正相关，表明肿瘤坏死因子 αDNA 甲基化可能是牙周健康的生物标志物 [58]。

2.4.2 表观遗传药物作为牙周疾病潜在治疗靶标 表观遗传修饰显然与牙周疾病的发展有关，并且目前针对与组织稳态破坏和牙周炎发展相关的表观遗传靶标的新兴治疗 [59]。表观遗传的可逆性也使之成为癌症和炎症性疾病新治疗模型的有吸引力的方向。“表观药物”一词是 Ivanov 及其同事创造的，它们是抑制或激活与疾病相关的表观遗传蛋白，可改善、治愈或预防疾病的药物 [60]。在癌症领域中，有许多关于使用表观药物的研究，并且最近有营养作为治疗模型，但是目前缺乏关于与口腔健康有关的表观药物的研究。在有关 HDACi 对骨重塑影响的综述中报道其影响破骨细胞的分化、成熟和活性 [61]。牙周组织再生的挑战在于它既涉及细胞分化为成骨细胞，又涉及减少炎症。在实验性牙周炎中，用溴结构域和末端外结构域 (bromodomain and extra-terminal domain，BET) 抑制剂 JQ1 处理小鼠会降低牙槽骨吸收和炎性细胞因子的表达 [62]。有人建议将表观药物作为改善组织再生的工具，用 HDACi 丁酸钠治疗牙周膜成纤维细胞可促进成骨细胞相关蛋白的表达，并抑制促炎细胞因子的产生 [63]。已经证明 HDACi 1179.4b 可以抑制牙槽骨丢失，但不能抑制牙龈发炎 [64]。相反，使用 BET 抑制剂 JQ1 可以抑制炎症反应和牙槽骨丢失。BET 溴结构域蛋白是重要的基因表达表观遗传调节剂，可与乙酰化组蛋白相互作用，从而影响转录机制从而调节基因转录 [62]。牙龈成纤维细胞和牙龈上皮细胞系端粒酶永生化牙龈角质形成细胞中的 BET 抑制剂 I-BET151 和 JQ1 抑制了炎症基因的表达阻止牙龈组织中的驻留细胞过度产生炎症递质，将 BET 蛋白家族确定为牙周疾病的潜在治疗靶标 [65]。

在炎症细胞中发现了 HDAC1 蛋白，提示其在炎症调节中的作用。使用 DNA 甲基化抑制剂 5-Aza-2’ 脱氧胞苷可以

提高牙龈成纤维细胞对转化生长因子 β1 的反应性，并提高 DNMT 的水平，这表明它是改善伤口愈合和牙周组织再生的新潜在工具 [66]。基于单药治疗的特征在于特定靶标的参与而具有选择性作用机制的特点，尤其是在多因素疾病中，这还远远不够；具体而言，在不同的复杂疾病 (例如癌症，神经退行性疾病和代谢性疾病) 中，能够同时击中两个或多个靶标的杂交药物的开发，其中一个 (或多个) 是表观遗传的而另一个如双重组蛋白脱乙酰基酶 / 激酶抑制剂所示，属于非成因类别的结果非常有前途，两种化合物 CUDC-101 和 CUDC-907 已进入临床试验 [67]。但是，针对牙周疾病患者的表观遗传修饰的尝试需要谨慎进行，癌症患者的临床试验证据表明，广谱 HDACi 具有多种剂量限制性毒性，包括血小板减少症、中性粒细胞减少症、疲劳和腹泻 [68]。关于 BET 抑制剂在牙周炎中的潜在应用，需要解决类似的问题。这些化合物已进入癌症临床试验 [69]，但尚未在具有任何炎性疾病的患者中进行评估，其对宿主与病原体相互作用的影响尚待确定。

2.5 牙周组织工程 牙周炎中支持组织的丧失是一项重大的临床挑战。为了改善牙周炎预后，需要牙槽骨的再生。牙周组织工程的目标是恢复所有牙周成分，即牙槽骨、牙周韧带、牙骨质和周围的软组织 [70]，而用于组织再生的两个主要工具是种子细胞和生物支架材料。

2.5.1 种子细胞与表观遗传 种子细胞是进行牙周组织再生治疗的关键，而 β-Catenin、骨形态发生蛋白 2 和 RUNX2 是干细胞分化调控的关键蛋白，它们的表达受到表观遗传的干扰 [71]；Runx2 是牙源性间充质干细胞分化中的主要转录因子，其表达受不同表观遗传因子控制 [72-73]。脂多糖对 RUNX2 表达的这种抑制作用与 H3K27me3 对基因启动子的富集增加有关，在其他牙源性祖细胞 (包括牙囊和牙髓干细胞)，在基质和矿化基因处也观察到类似的组蛋白甲基化模式 [74]。基因表达的牙源性祖细胞特异性激活途径可能使这些细胞根据环境线索在牙齿发育和再生过程中产生未矿化或矿化的牙齿组织；与之相印证的是在高糖条件下，体外应用 5-Aza-2′ 脱氧胞苷降低人牙周膜干细胞中的 DNA 甲基化水平能够挽救这些细胞的成骨能力 [75]。

报告显示，曲古抑菌素 A 促进脂肪干细胞的成骨分化，增强组蛋白 H3 乙酰化，并增强 RUNX2 的表达 [76]，并且研究表明赖氨酸特异性脱甲基酶 1(lysine-specific demethylase 1，LSD1，一种组蛋白脱甲基酶)，可特异性催化二甲基和单甲基组蛋白 H3 赖氨酸 4(H3K4me2/1) 的脱甲基化，作为人脂肪来源的干细胞成骨分化的关键调控因子，LSD1 脱甲基酶抑制剂可以有效地阻断其催化活性，并在表观遗传上促进人脂肪来源的干细胞的成骨分化 [77]，对 LSD1 如何影响成骨相关表观遗传事件的更好理解将为基于人脂肪来源的干细胞疗法的调节提供新见解，并通过表观遗传干预改善骨组织工程的发展。从牙周的观点来看，增强脂肪干细胞的成骨分化非常重要，因为这些干细胞已经显示出牙周组织再生的潜力。此外，长链非编码 RNA(long non-coding RNA，LncRNA) 人母系表达基因 (MEG3) 或果蝇 zeste 基因增强子的人类同源物 2(enhancer of zeste homolog 2，EZH2，组蛋白甲基转移酶之一) 的减少通过表观遗传调控 Wnt 基因启动子上的 H3K27me3 水平激活了 Wnt/β-catenin 信号通路 [78]。此外还有研究表明 lncRNA 核仁小分子 RNA 宿主基因 1(small nucleolar RNA host gene 1，SNHG1) 通过 EZH2 介导的 Kruppel 样因子 2 (kruppel-like factor 2，KLF2) 启动子的 H3K27me3 甲基化抑制牙周膜干细胞的成骨分化，表明 SNHG1-KLF2 轴具有作为骨再生的新型治疗靶标的巨大潜力 [79]。这些研究为牙周组织工程和成骨组织再生提供了新的目标。

2.5.2 生物支架材料的表观遗传 支架的功能是提供附着平台，以指导组织并阻止上皮细胞的向下生长，支架的结构、外形和材料特性会影响这些过程；此外，这些因素还影响细胞向支架的分化、迁移和黏附 [80]，这是确保组织再生至关重要的因素。最近，关于材料以及表面结构对表观遗传机制影响的研究正在涌现出来。在坚硬材料表面上生长的细胞具有转录活性染色质，而在软质材料上生长的细胞具有转录惰性染色质 [81]。因此，在组织工程中引入表观遗传学作为新的治疗选择。研究表明，在纳米级层面改变二氧化钛的表面结构会改变人脂肪细胞中的组蛋白甲基化模式，从而将这些细胞引导向成骨细胞分化 [82]。

人工合成的羟基磷灰石被认为是一种适用于支架和植入物涂层的潜在生物材料。研究表明，暴露于纳米级羟基磷灰石颗粒的骨髓基质细胞和成骨前细胞的 DNA 甲基化模式和碱性磷酸酶的基因表达发生了变化；分化早期的成骨细胞比后期的成骨细胞更易受感染 [83]。有人建议采用纳米结构形貌的支架作为改善牙周组织工程的潜在工具 [84]。尽管关于表面形貌和物质能量如何影响表观基因组的研究尚处于起步阶段，但当前的研究表明，使用材料和纳米技术通过表观遗传学促进组织再生和细胞功能的可能性很大。它还显示了具有细胞功能和物质结构的重要性，以便获得最佳的牙周再生结果。最近有研究小组使用含锶的生物活性玻璃作为支架，发现剪接因子异质核糖核糖核蛋白 L(hnRNPL) 在锶 (Sr) 通过激活 AKT 途径刺激的牙周膜干细胞中被大幅下调。此外，异质核糖核糖核蛋白 L 通过下调 H3K36me3 特异性甲基转移酶 Setd2 来抑制牙周膜干细胞的成骨分化 [85]。支架的结构不仅可以诱导表观遗传学改变，还可以将支架用作表观药物的递送模型。二氧化硅是一种已被 FDA 批准为 DNA 甲基化抑制剂 5′− 氮杂的载体 [86]。通过将支架特性与表观药物的递送结合起来，可以进一步改善组织再生。此外，在体内小鼠模型中，这些细胞与 Bio-Oss 骨材料和 Tisseel 纤维蛋白凝胶一起移植，与对照相比，导致骨矿物质含量和骨形成增加。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

牙周疾病的发病机制很复杂，在不同人群中，表观遗传的方式都与牙周病的发病机制息息相关，尽管涉及疾病发病机制的基因相关表观遗传改变，可能代表疾病生物标志物的

潜在候选物或者新型宿主调节疗法的诱人靶标，然而，在将这些早期发现转化为临床实践之前，需要进一步增加对牙周炎表观遗传调控的理解。基因组学、表观基因组学和转录组学方法的迅速发展使得人们能够确定表观遗传调控中的缺陷与许多疾病的特定病理机制之间的因果关系，这些方法应用于基础和临床综合研究中，以创建牙周炎表观遗传学变化的综合图，并确定发生这些变化的细胞类型，不过主要集中在牙周组织的驻留细胞上，但对浸润发炎牙龈的免疫细胞中表观遗传机制的失调知之甚少。通过对表观遗传的探索，阐明疾病与表观遗传的关系将有助于更好地理解和控制炎症和免疫反应，实现牙周支持组织的再生，并有可能导致个性化的牙周治疗。未来的研究还应该增进对牙周炎细胞和动物模型中观察到的表观遗传药物的抗炎和骨骼保护作用分子机制的理解。来自高通量表观基因组学和功能研究实验证据的整合将有助于以假设为依据的决策，来决定这些化合物 (尤其是 HDACi 和 BET 抑制剂) 在牙周疾病治疗中的适用性。

作者贡献：第一作者进行综述设计、资料收集、完成论文，通讯作者审校。

经费支持：“国家自然科学基金项目 (8186040218，81760199)” 及 “贵州省科技计划项目 (黔科合基础 [2020]1Y328，黔科合基础 [2018]1185)” 的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0” 条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] BORRELL LN, PAPAPANOU PN. Analytical epidemiology of periodontitis. J Clin Periodontol. 2005;32(Suppl 6):132-158.
[2] BLOCK T, EL-OSTA A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. Atherosclerosis. 2017;266(12):31-40.
[3] LARSSON L, CASTILHO RM, GIANNOBILE WV. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review. J Periodontol. 2015;86(4):556-568.
[4] WADDINGTON CH. The epigenotype. 1942. Int J Epidemiol. 2012;41(1):10-13.
[5] MIRANDA FURTADO CL, DOS SANTOS LUCIANO MC, SILVA SANTOS RD, et al. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. Epigenetics. 2019;14(12):1164-1176.
[6] BAYARSAIHAN D. Epigenetic mechanisms involved in modulation of inflammatory diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(4):263-269.
[7] HERCEG Z. Epigenetic Mechanisms as an Interface Between the Environment and Genome. Adv Exp Med Biol. 2016;903(1):3-15.
[8] PERKINS DJ, PATEL MC, BLANCO JC, et al. Epigenetic Mechanisms Governing Innate Inflammatory Responses. J Interferon Cytokine Res. 2016;36(7):454-461.
[9] LYKO F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. Nat Rev Genet. 2018;19(2):81-92.
[10] MARTINS MD, JIAO Y, LARSSON L, et al. Epigenetic Modifications of Histones in Periodontal Disease. J Dent Res. 2016;95(2):215-222.
[11] JAVAID N,CHOI S. Acetylation- and Methylation-Related Epigenetic Proteins in the Context of Their Targets. Genes. 2017;8(8):196-196.
[12] PENNA I, GIGONI A, COSTA D, et al. The inhibition of 45A ncRNA expression reduces tumor formation, affecting tumor nodules compactness and metastatic potential in neuroblastoma cells. Oncotarget. 2017;8(5):8189-8205.
[13] QI P, ZHOU XY, DU X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. Mol Cancer. 2016;15(1):39-39.
[14] FILIPOWICZ W, BHATTACHARYYA SN, SONENBERG N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?. Nat Rev Genet. 2008;9(2):102-114.
[15] VISVANATHAN A, SOMASUNDARAM K. mRNA Traffic Control Reviewed: N6-Methyladenosine (m(6) A) Takes the Driver's Seat. Bioessays. 2018;40(1):1-12.
[16] BARROS SP, OFFENBACHER S. Modifiable risk factors in periodontal disease: epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response. Periodontol 2000. 2014;64(1):95-110.
[17] RINN JL, CHANG HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. Annu Rev Biochem. 2012;81(1):145-166.
[18] SMALE ST. Transcriptional regulation in the innate immune system. Curr Opin Immunol. 2012;24(1):51-57.
[19] YIN L, CHUNG WO. Epigenetic regulation of human β-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. Mucosal Immunol. 2011;4(4):409-419.
[20] ATEIA IM, SUTTHIBOONYAPAN P, KAMARAJAN P, et al. Treponema denticola increases MMP-2 expression and activation in the periodontium via reversible DNA and histone modifications. Cell Microbiol. 2018;20(4):1-60.
[21] BENAKANAKERE M, ABDOLHOSSEINI M, HOSUR K, et al. TLR2 promoter hypermethylation creates innate immune dysbiosis. J Dent Res. 2015;94(1):183-191.
[22] NA HS, PARK MH, SONG YR, et al. Elevated MicroRNA-128 in Periodontitis Mitigates Tumor Necrosis Factor-α Response via p38 Signaling Pathway in Macrophages. J Periodontol. 2016;87(9):e173-e182.
[23] TAKAI R, UEHARA O, HARADA F, et al. DNA hypermethylation of extracellular matrix-related genes in human periodontal fibroblasts induced by stimulation for a prolonged period with lipopolysaccharide derived from Porphyromonas gingivalis. J Periodontal Res. 2016;51(4):508-517.
[24] MIAO D, GODOVIKOVA V, QIAN X, et al. Treponema denticola upregulates MMP-2 activation in periodontal ligament cells: interplay between epigenetics and periodontal infection. Arch Oral Biol. 2014;59(10):1056-1064.
[25] FRANCO C, PATRICIA HR, TIMO S, et al. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. Int J Mol Sci. 2017;18(2):440-440.
[26] CORRÊA RO, VIEIRA A, SERNAGLIA E, et al. Bacterial short-chain fatty acid metabolites modulate the inflammatory response against infectious bacteria. Cellular microbiology. 2017;19(7):1-47.
[27] CHANG MC, CHEN YJ, LIAN YC, et al. Butyrate Stimulates Histone H3 Acetylation, 8-Isoprostane Production, RANKL Expression, and Regulated Osteoprotegerin Expression/Secretion in MG-63 Osteoblastic Cells. Int J Mol Sci. 2018;19(12):4071-4071.
[28] SEO JY, PARK YJ, YI YA, et al. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health. Restor Dent Endod. 2015;40(1):14-22.
[29] LUO Y, PENG X, DUAN D, et al. Epigenetic Regulations in the Pathogenesis of Periodontitis. Curr Stem Cell Res Ther. 2018;13(2):144-150.
[30] KOBAYASHI T, ISHIDA K,YOSHIE H. Increased expression of interleukin-6 (IL-6) gene transcript in relation to IL-6 promoter hypomethylation in gingival tissue from patients with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2016;69(3):89-94.
[31] SCHULZ S, IMMEL UD, JUST L, et al. Epigenetic characteristics in inflammatory candidate genes in aggressive periodontitis. Hum Immunol. 2016;77(1):71-75.
[32] SHADDOX LM, MULLERSMAN AF, HUANG H, et al. Epigenetic regulation of inflammation in localized aggressive periodontitis. Clin Epigenetics. 2017;9(23):94-94.
[33] SEUTTER S, WINFIELD J, ESBITT A, et al. Interleukin 1β and Prostaglandin E2 affect expression of DNA methylating and demethylating enzymes in human gingival fibroblasts. Int Immunopharmacol. 2020;78(11):1-10.
[34] VIANA MB, CARDOSO FP, DINIZ MG, et al. Methylation pattern of IFN-γ and IL-10 genes in periodontal tissues. Immunobiology. 2011;216(8):936-941.
[35] ZHANG Q, CHEN B, YAN F, et al. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases. Biomed Res Int. 2014;2014(10):1-5.
[36] ZHANG Z, ZHENG Y, LI X. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic periodontitis susceptibility: Evidence based on 33 studies. J Periodontal Res. 2019;54(2):95-105.

[37] FINOTI LS, NEPOMUCENO R, PIGOSSI SC, et al. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(22):1-8.
[38] ANDIA DC, DE OLIVEIRA NF, CASARIN RC, et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis. J Periodontol. 2010;81(9):1336-1341.
[39] ZHANG S, BARROS SP, MORETTI AJ, et al. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease. J Periodontol. 2013;84(11):1606-1616.
[40] LAVU V, VETTRISELVI V, PRIYANKA V, et al. Methylation Status of Promoter Region of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene in Subjects with Healthy Gingiva and Chronic Periodontitis–A Pilot Study. Biomed Pharmacol J. 2019;12(2):639-647.
[41] LI S, SONG Z, DONG J, et al. microRNA-142 is upregulated by tumor necrosis factor-alpha and triggers apoptosis in human gingival epithelial cells by repressing BACH2 expression. Am J Transl Res. 2017;9(1):175-183.
[42] BABON JJ, NICOLA NA. The biology and mechanism of action of suppressor of cytokine signaling 3. Growth Factors. 2012;30(4):207-219.
[43] BAPTISTA NB, PORTINHO D, CASARIN RC, et al. DNA methylation levels of SOCS1 and LINE-1 in oral epithelial cells from aggressive periodontitis patients. Arch Oral Biol. 2014;59(7):670-678.
[44] UEHARA O, ABIKO Y, SAITOH M, et al. Lipopolysaccharide extracted from Porphyromonas gingivalis induces DNA hypermethylation of runt-related transcription factor 2 in human periodontal fibroblasts. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(3):176-181.
[45] CHO Y, KIM B, BAE H, et al. Direct Gingival Fibroblast/Osteoblast Transdifferentiation via Epigenetics. J Dent Res. 2017;96(5):555-561.
[46] HUYNH NC, EVERTS V, PAVASANT P, et al. Inhibition of Histone Deacetylases Enhances the Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Cells. J Cell Biochem. 2016;117(6):1384-1395.
[47] CHO YD, RYOO HM. Trans-differentiation via Epigenetics: A New Paradigm in the Bone Regeneration. J Bone Metab. 2018;25(1):9-13.
[48] LOD S, JOHANSSON T, ABRAHAMSSON KH, et al. The influence of epigenetics in relation to oral health. Int J Dent Hyg. 2014;12(1):48-54.
[49] SOMINENI HK, VENKATESWARAN S, KILARU V, et al. Blood-Derived DNA Methylation Signatures of Crohn's Disease and Severity of Intestinal Inflammation. Gastroenterology. 2019;156(8):2254-2265.
[50] ZHAO M, ZHOU Y, ZHU B, et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1998-2006.
[51] JIANG Y, FU J, DU J, et al. DNA methylation alterations and their potential influence on macrophage in periodontitis. Oral Dis. 2020 Sep 29. doi: 10.1111/odi.13654.
[52] KOJIMA A, KOBAYASHI T, ITO S, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. J Periodontal Res. 2016;51(3):350-358.
[53] KURUSHIMA Y, TSAI PC, CASTILLO-FERNANDEZ J, et al. Epigenetic findings in periodontitis in UK twins: a cross-sectional study. Clin Epigenetics. 2019;11(1):27-27.
[54] WEI Y, SHI M, ZHEN M, et al. Comparison of subgingival and buccal mucosa microbiome in chronic and aggressive periodontitis: a pilot study. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9(1):53-53.
[55] EIPEL M, MAYER F, ARENT T, et al. Epigenetic age predictions based on buccal swabs are more precise in combination with cell type-specific DNA methylation signatures. Aging (Albany NY). 2016;8(5):1034-1048.
[56] LANGIE SAS, MOISSE M, DECLERCK K, et al. Salivary DNA Methylation Profiling: Aspects to Consider for Biomarker Identification. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;121 (Suppl 3):93-101.
[57] DE FARIA AMORMINO SA, ARÃO TC, SARAIVA AM, et al. Hypermethylation and low transcription of TLR2 gene in chronic periodontitis. Hum Immunol. 2013;74(9):1231-1236.
[58] HAN P,IVANOVSKI S. Effect of Saliva Collection Methods on the Detection of Periodontium-Related Genetic and Epigenetic Biomarkers—A Pilot Study. Int J Mol Sci. 2019;20(19):4729-4729.
[59] BENAKANAKERE MR, FINOTI L, PALIOTO DB, et al. Epigenetics, Inflammation, and Periodontal Disease. Current Oral Health Reports. 2019;6(1):37-46.
[60] IVANOV M, BARRAGAN I, INGELMAN-SUNDBERG M. Epigenetic mechanisms of importance for drug treatment. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(8):384-396.
[61] CANTLEY MD, ZANNETTINO ACW, BARTOLD PM, et al. Histone deacetylases (HDAC) in physiological and pathological bone remodelling. Bone. 2017;95(1):162-174.
[62] MENG S, ZHANG L, TANG Y, et al. BET Inhibitor JQ1 Blocks Inflammation and Bone Destruction. J Dent Res. 2014;93(7):657-662.
[63] KIM TI, HAN JE, JUNG HM, et al. Analysis of histone deacetylase inhibitor-induced responses in human periodontal ligament fibroblasts. Biotechnol Lett.2013; 35(1): 129-133.
[64] CANTLEY MD, BARTOLD PM, MARINO V, et al. Histone deacetylase inhibitors and periodontal bone loss. J Periodontal Res. 2011;46(6): 697-703.
[65] MAKSYLEWICZ A, BYSIEK A, LAGOSZ KB, et al. BET Bromodomain Inhibitors Suppress Inflammatory Activation of Gingival Fibroblasts and Epithelial Cells From Periodontitis Patients. Front Immunol. 2019; 10(12): 933-933.
[66] SUFARU IG, BEIKIRCHER G, WEINHAEUSEL A, et al. Inhibitors of DNA methylation support TGF-β1-induced IL11 expression in gingival fibroblasts. J Periodontal Implant Sci. 2017;47(2):66-76.
[67] TOMASELLI D, LUCIDI A, ROTILI D, et al. Epigenetic polypharmacology: A new frontier for epi-drug discovery. Med Res Rev. 2020;40(1):190-244.
[68] DUVIC M, DIMOPOULOS M. The safety profile of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in hematologic malignancies: A review of clinical studies. Cancer Treat Rev. 2016;43(1):58-66.
[69] STATHIS A, BERTONI F. BET Proteins as Targets for Anticancer Treatment. Cancer Discov. 2018;8(1):24-36.
[70] LARSSON L, DECKER AM, NIBALI L, et al. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. J Dent Res. 2016;95(3):255-266.
[71] BRACK AS, CONBOY MJ, ROY S, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. Science. 2007; 317(5839):807-810.
[72] VISHAL M, AJEETHA R, KEERTHANA R, et al. Regulation of Runx2 by Histone Deacetylases in Bone. Curr Protein Pept Sci. 2016;17(4):343-351.
[73] ZHANG D, LI Q, RAO L, et al. Effect of 5-Aza-2'-deoxycytidine on odontogenic differentiation of human dental pulp cells. J Endod. 2015; 41(5):640-645.
[74] GOPINATHAN G, KOLOKYTHAS A, LUAN X, et al. Epigenetic marks define the lineage and differentiation potential of two distinct neural crest-derived intermediate odontogenic progenitor populations. Stem Cells Dev. 2013;22(12):1763-1778.
[75] LIU Z, CHEN T, SUN W, et al. DNA demethylation rescues the impaired osteogenic differentiation ability of human periodontal ligament stem cells in high glucose. Scientific Reports. 2016;6(1):1-12.
[76] HU X, ZHANG X, DAI L, et al. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A promotes the osteogenic differentiation of rat adipose-derived stem cells by altering the epigenetic modifications on Runx2 promoter in a BMP signaling-dependent manner. Stem Cells Dev. 2013;22(2):248-255.
[77] GE W, LIU Y, CHEN T, et al. The epigenetic promotion of osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by the genetic and chemical blockade of histone demethylase LSD1. Biomaterials. 2014;35(23) 6015-6025.
[78] DENG L, HONG H, ZHANG X, et al. Down-regulated lncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of human dental follicle stem cells by epigenetically regulating Wnt pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2018;503(3):2061-2067.
[79] LI Z, GUO X, WU S. Epigenetic silencing of KLF2 by long non-coding RNA SNHG1 inhibits periodontal ligament stem cell osteogenesis differentiation. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):435-435.
[80] NAIR A,TANG L. Influence of scaffold design on host immune and stem cell responses. Semin Immunol. 2017;29(1):62-71.
[81] RABINEAU M, FLICK F, MATHIEU E, et al. Cell guidance into quiescent state through chromatin remodeling induced by elastic modulus of substrate. Biomaterials. 2015;37(2):144-155.
[82] LV L, LIU Y, ZHANG P, et al. The nanoscale geometry of TiO2 nanotubes influences the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by modulating H3K4 trimethylation. Biomaterials. 2015; 39(3):193-205.
[83] HA SW, JANG HL, NAM KT, et al. Nano-hydroxyapatite modulates osteoblast lineage commitment by stimulation of DNA methylation and regulation of gene expression. Biomaterials. 2015;65(1):32-42.
[84] DU M, DUAN X, YANG P. Induced Pluripotent Stem Cells and Periodontal Regeneration. Curr Oral Health Rep. 2015;2(4):257-265.
[85] JIA X, MIRON RJ, YIN C, et al. HnRNPL inhibits the osteogenic differentiation of PDLCs stimulated by SrCl(2) through repressing Setd2. J Cell Mol Med. 2019;23(4):2667-2677.
[86] LORDEN ER, LEVINSON HM,LEONG KW. Integration of drug, protein, and gene delivery systems with regenerative medicine. Drug Deliv Transl Res. 2015;5(2):168-186.

（责任编辑：WZH，ZN，SX）