

沉默信息调节因子 Sirtuins 在牙周炎中的作用

孙金熠, 王勤英, 李英, 孟茂花, 陈河林, 曾筱, 舒佳玉, 李文杰, 罗云彩, 董强

<https://doi.org/10.12307/2024.295>

投稿日期: 2023-02-22

采用日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-05-23

在线日期: 2023-06-15

中图分类号:

R459.9; R318; R781.4

文章编号:

2095-4344(2024)11-01737-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 沉默信息调节因子 Sirtuins(SIRT) 在牙周炎中的调节作用

SIRT1	抑制 SIRT1 表达是牙周炎的治疗靶点
	SIRT1 的过表达对牙周炎有抑制作用, 保护牙周组织
	SIRT1 的激活剂可减轻牙周组织的炎症, 并改善牙周炎引起的全身组织病变
SIRT2	SIRT2 参与 NAMPT 介导的牙周炎症, 在牙周疾病的治疗和转归中发挥作用
SIRT3	SIRT3 可改善年龄相关的牙周病
	天麻素通过 SIRT3 的上调促进牙周膜干细胞成骨分化
	SIRT3 的激活剂通过调节细胞自噬水平, 降低牙周炎对牙周和肾脏组织的破坏程度
SIRT6	SIRT6 可抑制牙周组织炎症反应
	SIRT6 抑制成牙骨质细胞分化和矿化的
	SIRT6 对根尖周炎的预后有利
SIRT4/SIRT5/SIRT7	SIRT4/SIRT5/SIRT7 在牙周炎领域的研究鲜有报道

文题释义:

Sirtuins: 一种依赖于NAD⁺的蛋白质去乙酰化酶, 有7种不同的亚型(Sirtuin1-Sirtuin7, SIRT1-SIRT7), 在细胞抗逆性、能量代谢、细胞凋亡和衰老过程中具有重要作用。大量研究表明Sirtuins对代谢平衡的调节将直接影响到与代谢相关的各种疾病, 如SIRT1在利于辅酶 I (NAD) 的参与下调节组蛋白的乙酰化状态, 对增强心脏耐受氧化应激反应、调节心肌能量代谢及抗衰老等起着重要作用。

牙周炎: 是累及4种牙周支持组织(牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质)的慢性感染性疾病, 往往引发牙周支持组织的炎症破坏, 主要病因包括微生物感染、机体防御能力缺陷、全身疾病等, 其症状有牙龈炎症、出血、牙周袋形成、牙槽骨吸收, 严重者牙齿脱落。

摘要

背景: 牙周炎是以牙菌斑生物膜为主要致病物质的炎症性、破坏性疾病, 发生于牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质。细菌复合体的抗原及其分泌的毒素、酶等直接导致牙周组织的破坏, 并引发宿主的免疫反应, 使机体组织受到间接损害。沉默信息调节因子(Sirtuins, SIRT)在抗衰老、抗氧化应激、调节炎症、介导细胞自噬等方面发挥重要作用, 与牙周炎的发生和发展也有着密切的关系。

目的: 针对Sirtuins在牙周炎中的研究概况做一综述。

方法: 由第一作者应用计算机在PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库检索涉及Sirtuins在牙周炎中的相关研究, 以“Sirtuins, Sirtuin1-7, periodontitis”为英文检索词, “沉默信息调节因子, 沉默信息调节因子1-7, 牙周炎”为中文检索词, 经过筛选后纳入57篇文献进行综述分析。

结果与结论: ①SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT6参与调控了牙周炎的发生与发展; ②SIRT1: 抑制SIRT1表达可能是牙周炎治疗靶点; SIRT1的过表达对牙周炎有抑制作用, 保护牙周组织; SIRT1的激活剂可减轻牙周组织的炎症, 并可改善牙周炎引起的全身组织病变; ③SIRT2: 参与烟酰胺磷酸核糖转移酶介导的牙周炎症, SIRT2在牙周疾病的治疗和转归中发挥一定的作用; ④SIRT3: 可改善年龄相关的牙周病; 天麻素可通过SIRT3的上调促进牙周膜干细胞成骨分化; SIRT3的激活剂通过调节细胞自噬水平, 降低牙周炎对牙周和肾脏组织的破坏程度; ⑤SIRT6: 可抑制牙周组织炎症反应, 抑制成牙骨质细胞的分化和矿化; SIRT6对根尖周炎的预后有利; ⑥SIRT4、SIRT5、SIRT7与牙周炎的关系鲜有报道。

关键词: Sirtuins; 牙周炎; 氧化应激; 去乙酰化; 牙槽骨吸收

The role of silent information regulator in periodontitis

Sun Jinyi, Wang Qinying, Li Ying, Meng Maohua, Chen Helin, Zeng Xiao, Shu Jiayu, Li Wenjie, Luo Yuncai, Dong Qiang

School of Stomatology, Guizhou Medical University/Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Sun Jinyi, Master candidate, School of Stomatology, Guizhou Medical University/Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Corresponding author: Dong Qiang, MD, Chief physician, Doctoral supervisor, School of Stomatology, Guizhou Medical University/Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: Periodontitis is an inflammatory and destructive disease with plaque biofilm as the main pathogenic material, which occurs in the gingiva, periodontal ligament, alveolar bone and cementum. The antigen of bacterial complex and its secreted toxin and enzyme directly lead to the destruction of

贵州医科大学口腔医学院 / 贵州医科大学附属口腔医院, 贵州省贵阳市 550004

第一作者: 孙金熠, 女, 1999年生, 贵州省贵阳市人, 汉族, 贵州医科大学在读硕士, 主要从事口腔种植骨组织工程研究。

通讯作者: 董强, 博士, 主任医师, 博士生导师, 贵州医科大学口腔医学院修复学教研室, 贵州医科大学附属口腔医院修复种植科, 贵州省贵阳市 550004

<https://orcid.org/0009-0000-6003-0728> (孙金熠)

引用本文: 孙金熠, 王勤英, 李英, 孟茂花, 陈河林, 曾筱, 舒佳玉, 李文杰, 罗云彩, 董强. 沉默信息调节因子 Sirtuins 在牙周炎中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11):1737-1742.



periodontal tissue and trigger the host's immune response, causing indirect damage to the body tissue. Silence information regulatory factors (Sirtuins, SIRT) play an important role in anti-aging, anti-oxidative stress, regulating inflammation, and mediating autophagy, and are closely related to the occurrence and development of periodontitis.

OBJECTIVE: To review the research status of Sirtuins in periodontitis.

METHODS: The first author used the computer to search the relevant research regarding the role of Sirtuins in periodontitis in PubMed, Web of Science, CNKI and WanFang databases. The key words were "Sirtuins, Sirtuin1-7, periodontitis" in English and Chinese. After literature screening, 57 articles were included for review and analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: SIRT1, SIRT2, SIRT3, and SIRT6 participate in regulating the occurrence and development of periodontitis. Inhibition of SIRT1 expression may be the target of periodontitis treatment, while overexpression of SIRT1 can inhibit periodontitis and protect periodontal tissue. The activator of SIRT1 can reduce the inflammation of periodontal tissue and improve the systemic pathological changes caused by periodontitis. SIRT2 is involved in nicotinamide phosphoribosyltransferase-mediated periodontal inflammation and plays a role in the treatment and prognosis of periodontal diseases. SIRT3 can improve age-related periodontal disease. Gastrodin promotes the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through the up-regulation of SIRT3. The activator of SIRT3 reduces the damage of periodontitis to periodontal and renal tissues by regulating the level of autophagy in the cells. SIRT6 can inhibit the inflammatory reaction of periodontal tissue and inhibit the differentiation and mineralization of cementoblasts. SIRT6 is beneficial to the prognosis of periapical periodontitis. The relationship between SIRT4, SIRT5, SIRT7 and periodontitis is rarely reported.

Key words: Sirtuins; periodontitis; oxidative stress; deacetylation; alveolar bone resorption

How to cite this article: SUN JY, WANG QY, LI Y, MENG MH, CHEN HL, ZENG X, SHU JY, LI WJ, LUO YC, DONG Q. The role of silent information regulator in periodontitis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(11):1737-1742.

0 引言 Introduction

牙周炎会引起牙龈炎症、牙槽骨吸收, 严重者会出现牙齿松动、脱落情况。在牙周炎症状态下, 牙周组织细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、中心粒细胞等会产生多种与牙周组织破坏有关的趋化因子和介质, 不仅能促进结缔组织的基质降解, 还会造成骨质吸收破坏^[1]。据研究报道, 牙周炎还与心血管疾病^[2]、糖尿病^[3]、风湿性关节炎^[4]、阿尔茨海默病和不良妊娠结局等全身各种系统性疾病有关^[5-6]。第四次全国口腔健康流行病学调查数据显示: 国内各年龄段人群牙周患病率高于患龋率, 是牙周病的高发国家^[7]。随年龄的增长, 中年人的牙周炎患病率也越来越高。牙周健康者在中年人群和老年人群中的比例仅为 9.1% 和 9.3%。

沉默信息调节因子 (Sirtuins, SIRT) 是由 SIRT1-SIRT7 共 7 个成员组成的高度保守的基因家族, 是哺乳动物依赖 NAD⁺ 的组蛋白去乙酰化酶^[8]。Sirtuins 定位于不同的亚细胞区域: SIRT2 主要是在胞浆内; SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 定位于线粒体内; SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 存在于细胞核中^[9]。Sirtuins 分布于细胞不同位置, 在细胞氧化应激反应、炎症、衰老、凋亡等不同的细胞过程中, SIRT 发挥着重要作用。Sirtuins 主要具有乙酰化酶活性, 但也可以催化脱丙酰化、脱碳基化、脱琥珀酸化、脱丙酰化、脱去酰胺化、其他长链脂肪酸脱酰化和腺苷二磷酸-核糖基化等脱酰化反应^[8]。

牙周炎的致病菌中, 牙龈卟啉单胞菌产生许多潜在的毒力因子, 如脂多糖、荚膜和菌毛, 让细菌侵入细胞和组织, 逃避免疫监视, 对牙周组织造成破坏^[10]。慢性炎症性疾病的发生发展与氧化应激存在联系, 这与活性氧物质的过量产生有关。活性氧主要由多形核白细胞在炎症反应中产生。研究表明, 与对照组相比, 来自快速进展性牙周炎患者的脂多糖预培养的多形核白细胞会产生更多的超氧自由基, 诱导炎症反应, 对组织具有很强的破坏性^[11]。活性氧过量产生会为慢性牙周炎发生发展提供有利环境^[12]。Sirtuins 可调节抗氧化和氧化还原信号的转导, SIRT1、SIRT3 和 SIRT5 可保护细胞免受活性氧的侵害, SIRT2、SIRT6 和 SIRT7 调控关键的氧化应激基因和机制^[13]。如 SIRT1 可以通过降低氧化应激水平来抑制脂多糖诱导的 NLRP3 炎症体激活, 进一步降低机体炎症水平^[14]。当机体处于炎症状态时, 巨噬细胞会分泌大量的细胞因子, 一方面放大特异性免疫, 使机体炎症反应扩大; 另一方面, 对促进骨质破坏的破骨细胞有刺激作用。YE 等^[15]从骨髓间充质干细胞中提取了凋亡的细胞外囊泡 (apoptotic extracellular vesicles, ApoEVs), 发现 ApoEVs 通过 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路抑制巨噬细胞极化为促炎状态。除此之外, ApoEVs 通过抑制促炎性巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α 来抑制临近破骨细胞分化和骨吸收。有研究发现烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT) 参与牙周炎的发生发展; SIRT2 参与 NAMPT 诱导的牙周炎基因表达; 丁旭^[16]发现牙周炎会引起大鼠肾损伤, 白藜芦醇可激活 SIRT3 促进自噬进而发挥肾脏保护作用。SIRT6 可以抑制脂多糖引起的牙周炎症反应, 且对牙周炎及根尖周炎的预后有益。综上所述, 可见 Sirtuins 在牙周炎的发生和发展过程中起着举足轻重的作用, 此文就 Sirtuins 在牙周炎发生和发展过程中所起的作用做一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人 由第一作者于 2023 年 1 月使用计算机进行检索。

1.1.2 检索文献时限 各数据库建库至 2023 年 1 月。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为 "Sirtuins, Sirtuin1-7, periodontitis"; 中文检索词为 "沉默信息调节因子, 沉默信息调节因子 1-7, 牙周炎"。

1.1.5 检索文献类型 实验研究, 荟萃分析、综述等。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库和中国知网检索策略为例, 见图 1。

PubMed 数据库检索策略	中国知网检索策略
#1 Sirtuins[Title/Abstract]	#1 沉默信息调节因子 [标题 / 摘要]
#2 Sirtuin1[Title/Abstract]	#2 沉默信息调节因子 1[标题 / 摘要]
#3 Sirtuin2[Title/Abstract]	#3 沉默信息调节因子 2[标题 / 摘要]
#4 Sirtuin3[Title/Abstract]	#4 沉默信息调节因子 3[标题 / 摘要]
#5 Sirtuin4[Title/Abstract]	#5 沉默信息调节因子 4[标题 / 摘要]
#6 Sirtuin5[Title/Abstract]	#6 沉默信息调节因子 5[标题 / 摘要]
#7 Sirtuin6[Title/Abstract]	#7 沉默信息调节因子 6[标题 / 摘要]
#8 Sirtuin7[Title/Abstract]	#8 沉默信息调节因子 7[标题 / 摘要]
#9 periodontitis[Title/Abstract]	#9 牙周炎 [标题 / 摘要]
#10 #9 AND #1	#10 #9 AND #1
#11 #9 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	#11 #9 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

图 1 | PubMed 数据库和中国知网检索策略

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 通过题目和摘要进行初步筛选, 再经泛读和精读选出与 Sirtuins 在牙周炎中研究有关的文章。

1.2.2 排除标准 ①研究目的与文章不相关或相关性很小; ②中英文内容重复的文献; ③证据等级不高及质量较低的文献; ④ Meta 分析类文章。

1.3 质量评估及数据的提取 通过计算机筛选出 70 余篇与文章主题有关的文献, 通过阅读标题与摘要或全文排除与主题相关性差的文献, 最终共筛选出符合标准的 57 篇文献, 其中中文 5 篇, 来源于中国知网和万方数据库; 英文 52 篇, 来源于 PubMed 数据库和 Web of Science 数据库。文献检索流程见图 2。

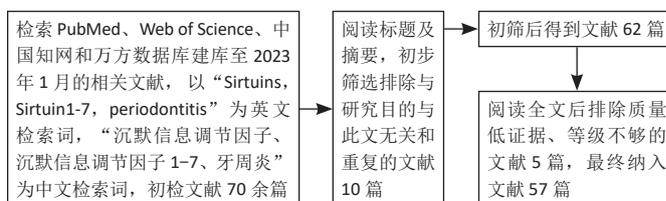


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 Sirtuin1 在牙周炎中的研究进展 目前, Sirtuins 家族中最受关注的、研究报道最多、最深入的是 Sirtuin1(SIRT1)。周丰等^[17]研究发现, SIRT1 通过调节炎症因子及炎症可以起到缓解牙周炎症状的作用, 但具体机制研究不多。CARIBÉ 等^[18] 在一项前瞻性病例对照研究中, 通过对比伴有或不伴有冠心病患者牙周病治疗前后血清 SIRT1 和甘露糖结合凝集素的浓度, 发现牙周治疗后甘露糖结合凝集素和 C-反应蛋白浓度降低, SIRT1 水平升高。此外, 该研究团队又对 40 例牙周炎患者进行非手术牙周治疗后分析, 发现与治疗前相比, 所有患者血清甘露糖结合凝集素浓度降低, SIRT1 升高, 两者呈负相关, 同时, C-反应蛋白水平也降低^[19]。牙周治疗后能使血清 SIRT1 水平升高, 这有望为牙周炎的预防和治疗提供一个新思路, 即增加血清中 SIRT1 浓度。再一次佐证了 SIRT1 在牙周炎中对组织起保护作用的观点。

氧化应激是调节牙周炎相关全身病理生理效应的关键因素。SIRT1 基因的激动剂白藜芦醇具有抗氧化、消炎的作用, 能减缓氧化应激, 减轻炎症反应。TAMAKI 等^[20] 构建大鼠牙周炎模型中, 发现白藜芦醇的摄入可缓解牙周炎引起的骨质破坏吸收, 这主要是通过激活 SIRT1/AMPK 和 Nrf2/ 抗氧化防御通路改善氧化应激, 进而阻碍牙周炎的发展。在 CORRÊA 等^[21] 构建吸入香烟烟雾的实验性牙周炎的大鼠模型中, 发现白藜芦醇通过降低 NADPH 氧化酶水平和上调 SIRT1、超氧化物歧化酶水平, 减轻了香烟烟雾吸入组大鼠牙周组织的破坏程度, 氧化应激水平降低。CIRANO 等^[22] 在糖尿病合并牙周炎大鼠模型的研究中发现, 牙周组织内超氧化物歧化酶和 SIRT1 的水平降低会引起组织抗氧化能力下降, 出现牙周炎和骨质破坏等炎症表现。但将白藜芦醇和胰岛素联合使用, 或者单独使用均可降低大鼠牙周组织炎症水平, 减缓牙槽骨吸收速度。上述的几项研究都支持白藜芦醇作为 SIRT1 激动剂、因抗氧化抑炎的特性可用于治疗牙周炎的观点, 对于伴有糖尿病以及长期吸烟史的牙周炎患者也适用。

在 LI 等^[23] 的研究中, 发现当 SIRT1 的表达下调时, 牙周炎大鼠肾脏组织损伤加重。该团队在更深入的研究中发现, 牙周炎会导致大鼠肾脏功能紊乱、氧化应激水平升高、线粒体结构破坏、活性氧积累、三磷酸腺苷减少以及 SIRT1 和氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 水平降低^[24]; 但在经过白藜芦醇治疗的牙周炎组中, 未出现上述情况。这提示白藜芦醇通过预防线粒体功能障碍对牙周炎引起的肾损伤发挥预防作用, 进一步说明 SIRT1 不仅能减轻牙周组织的炎症, 而且能减轻牙周炎引起的全身组织病变。

PARK 等^[25] 的研究发现脂多糖会抑制人牙周膜细胞中碱性磷酸酶、骨桥蛋白和骨唾尿酸蛋白等成骨标志物的表达, 促进破骨标志物的表达, 首次证明牙根卟啉单胞菌脂多糖与牙周炎的骨质破坏有关。在脂多糖刺激的人牙周膜细胞中, SIRT1 的蛋白质和 mRNA 水平增加、白细胞介素 17 (interleukin17, IL-17) 和 IL-23 水平升高。当抑制 SIRT1 表达时, 脂多糖刺激的 IL-17 和 IL-23 表达减少, 该过程依赖于 SIRT1-PI3K/Akt-MAPK-NF- κ B 信号传导。但在研究人员的进一步研究中却得出了接近于相反的结论^[26], 在受脂多糖或尼古丁刺激的人牙髓纤维组织中发现, 白藜芦醇和重组 SIRT1 腺病毒激活 SIRT1, 能降低细胞毒性、活性氧生成和促炎性细胞因子产生, 这说明 SIRT1 的过表达对牙周炎有抑制作用。LI 等^[27] 的研究发现也支持上述观点, SIRT1 的过表达会抑制脂多糖诱导的牙周膜成纤维细胞的凋亡, 抑制促炎细胞因子释放。同时, SIRT1 过表达会通过降低 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 的水平 and 抑制 JNK/NF- κ B 通路改善脂多糖引发的牙周组织炎症反应, 为牙周炎治疗提供了理论基础和新的治疗策略。

牙周炎导致的牙槽骨吸收, 主要是由于成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的骨稳态平衡被打破^[28], 核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)/ 核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/ 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 是参与骨改建的主要信号通路, 成骨细胞内表达的 RANKL 能与破骨细胞前体膜上的功能性受体 RANK 结合, 进而使破骨细胞前体发育为成熟破骨细胞, 在牙槽骨吸收中发挥重要作用^[29]。高迁移率族蛋白 B1 已被证实参与了脓毒症、缺血再灌注损伤、糖尿病、自身免疫性疾病等疾病的发生发展^[30-31]。MORIMOTO 等^[32] 发

现高迁移率族蛋白 B1 只存在于牙周炎患者的龈沟液中。此外, 有研究发现, 分泌的高迁移率族蛋白 B1 诱导促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 的表达, 延长牙周炎的病程^[33]。以上研究表明在牙周炎的进展过程中, 高迁移率族蛋白 B1 蛋白扮演着某种角色。KIM 等^[34] 发现, 高迁移率族蛋白 B1 在人牙周膜细胞中通过激活 p38 MAPK、核因子 κ B、TLR2 和 TLR4 诱导破骨细胞因子表达。但抑制 SIRT1 会阻断高迁移率族蛋白 B1 引起人牙周膜细胞破骨细胞因子表达。基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP-13) 与慢性牙周炎密切相关, 其胶原酶活性参与调控软组织和骨组织的破坏, 是牙周炎的潜在治疗靶点^[35]。QU 等^[36] 在研究中发现敲除 SIRT1 会增强脂多糖诱导的 MMP-13 mRNA 表达, 但激活 SIRT1 情况则相反。脂多糖诱导的 MMP-13 表达依赖于核因子 κ B p65 直接与 MMP-13 启动子结合, 但白藜芦醇会抑制了核因子 κ B p65 的乙酰化和转录活性。这提示 SIRT1 通过靶向抑制核因子 κ B p65 的活性进而抑制 MMP-13 的表达, 充分说明 SIRT1 参与了抗炎以及抗骨吸收的过程。

microRNAs 是一类进化上高度保守的非编码小分子 RNA, 通过靶向特定的 mRNA 参与调节许多生物学或病理过程, 包括发育、分化、凋亡、细胞周期、细胞骨架组织和自噬^[37]。最近的几项研究也揭示了 microRNAs 可通过调控 SIRT1 的表达, 间接参与牙周炎症的调控。ZHENG 等^[38] 研究证实, 在牙周膜干细胞中的 miR-22-3p 可通过 SIRT1 途径上调炎症细胞因子的表达水平, 下调 TLR-2 和 TLR-4 的表达。此外, 首次发现 miR-22-3p 通过 SIRT1 沉默调控牙周膜干细胞的增殖和分化, 为治疗牙周炎或减轻正畸引起的炎症提供了一个潜在的新方案。有研究人员发现在牙周炎环境中, 从牙周膜干细胞提取的外泌体中 microRNA-155-5P 表达降低, 摄入外泌体的 CD4⁺T 细胞中 SIRT1 表达升高, 打破了 Th17/Treg 的平衡, 参与免疫调节, 故 microRNA-155-5P 有望成为治疗牙周炎导致宿主免疫功能失衡的一个新的位点^[39]。

SIRT1 能参与调控牙周膜细胞的成骨分化, 进而起维持骨稳态的作用。LEE 等^[40] 研究发现 SIRT1 过表达可促进人牙周膜细胞向成骨样细胞分化, 矿化结节形成增加, 成骨相关基因表达上调, 当 SIRT1 沉默会阻断人牙周膜细胞分化并成骨细胞相关基因的表达。富含血小板血浆活化后释放大量生长因子, 具有促进骨再生的潜能。自噬分解代谢对维持骨骼稳态至关重要, 它可以调节成骨细胞、骨细胞和破骨细胞的存活和功能。XU 等^[41] 研究结果提示, 凝血酶激活的富含血小板血浆是通过 SIRT1 介导的自噬诱导进一步提高牙周膜干细胞的细胞存活率、碱性磷酸酶活性以及成骨相关基因表达。

综合上述的许多研究发现, SIRT1 既能通过 PI3K/AKT-MAPK-NF- κ B、高迁移率族蛋白 B1、microRNAs 等促进炎症因子的释放以及破骨细胞因子的表达, 进而加速牙周炎的发生发展, 也能通过抑制 JNK/NF- κ B 通路、下调 TLR4 等抑制牙周炎的进展, 然而, 目前关于 SIRT1 调控牙周炎的具体机制还尚未完全阐明。

SIRT1 在牙周炎中的研究进展总结见表 1。

2.2 Sirtuin2&NAMPT 在牙周炎中的研究进展 NAMPT 具有促炎作用, 能控制 NAD 依赖性酶 (包括去乙酰化酶、PARP 和 NAD 酶) 的活性^[42]。PARK 等^[43] 已经发现, NAMPT 是牙周炎发病机制中一个重要的分解代谢调节因子。NAMPT 上调环氧化酶 2、MMP-1 和 MMP-3, 这些都是牙周炎、破骨细胞激活和牙齿周围骨质破坏的关键效应因子。此外还发现, Sirtuin2(SIRT2) 参与 NAMPT 介导的前列腺素 G/H 合酶、MMP-1 和 MMP-3 的表达, 这提示 SIRT2 参与 NAMPT 诱导的牙周炎基因表达。

NOKHBEHSAIM 等^[44] 发现, NAMPT 刺激人牙周膜细胞产生 cc 基序配体 2(cc motif ligand 2, CCL2) 和 MMP-1, NAMPT 通过产生 CCL2 和 MMP-1 参与牙周炎症和基质破坏。除此之外, NAMPT 参与调控类风湿性关节炎介导的牙周炎症发生发展。

以上这些结果, 提示 NAMPT 可以作为治疗或预防牙周疾病的新思路, 同时, SIRT2 也参与 NAMPT 介导的牙周炎症, SIRT2 也在牙周疾病的治疗和转归中发挥一定的作用。SIRT2&NAMPT 在牙周炎中的研究进展总结见表 2。

2.3 Sirtuin3 在牙周炎中的研究进展 自噬在维持细胞稳态方面具有重要意义, 研究表明, Sirtuin3(SIRT3) 通过调节 AMPK-mTOR 通路激活自噬来保护糖皮质激素诱导的神经元损伤^[45]。YU 等^[46] 发现, 高糖环境抑

表 1 | 沉默信息调节因子 1(SIRT1) 在牙周炎中的研究进展总结

观点	第一作者	发表时间	研究成果
抑制 SIRT1 会抑制牙周炎进一步发展	KIM ^[34]	2010 年	高迁移率族蛋白 B1 在人牙周膜细胞中通过激活 p38 MAPK、核因子 κB、TLR2 和 TLR4 诱导破骨细胞因子表达。但抑制 SIRT1 会阻断高迁移率族蛋白 B1 引起人牙周膜细胞破骨细胞因子表达
	PARK ^[25]	2012 年	在脂多糖刺激的人牙周膜细胞中，SIRT1 的蛋白质和 mRNA 水平增加，IL-17 和 IL-23 水平升高。当抑制 SIRT1 表达时，脂多糖刺激的 IL-17 和 IL-23 表达减少，该过程依赖于 SIRT1-PI3K/Akt-MAPK-NF-κB 信号传导
SIRT1 的过表达对于牙周炎有抑制作用	PARK ^[26]	2013 年	在受脂多糖或尼古丁刺激的人牙髓纤维组织中发现，白藜芦醇和重组 SIRT1 腺病毒激活 SIRT1，能降低细胞毒性、活性氧生成和促炎性细胞因子产生
	QU ^[36]	2017 年	敲除 SIRT1 会增强脂多糖诱导的 MMP-13 mRNA 表达，但激活 SIRT1 情况则相反。SIRT1 通过靶向抑制核因子 κB p65 的活性进而抑制 MMP-13 的表达
白藜芦醇可阻止牙周炎进一步进展	LI ^[27]	2018 年	SIRT1 的过表达会抑制脂多糖诱导的牙周膜成纤维细胞的凋亡，抑制促炎细胞因子释放。同时，SIRT1 过表达会通过降低 TLR4 的水平，抑制 JNK/NF-κB 通路改善脂多糖引发的牙周组织炎症反应
	CORRÊA ^[21]	2019 年	在吸入香烟烟雾的实验性牙周炎的大鼠模型中，发现白藜芦醇通过降低 NADPH 氧化酶水平和上调 SIRT1 和超氧化物歧化酶水平，减轻了香烟烟雾吸入组大鼠牙周组织的破坏程度，氧化应激水平降低
SIRT1 促进成骨分化	CARIBÉ ^[18]	2020 年	在一项前瞻性病例对照研究中，通过对伴有或不伴有冠心病患者牙周病治疗前后血 SIRT1 和甘露糖结合凝集素的浓度，发现牙周治疗后甘露糖结合凝集素和 C-反应蛋白浓度降低，SIRT1 水平升高
	CARIBÉ ^[19]	2020 年	对 40 例牙周炎患者进行非手术牙周治疗后分析，发现与治疗前相比，所有患者血清甘露糖结合凝集素浓度降低，SIRT1 升高，两者呈负相关，同时 C-反应蛋白水平也降低
microRNA-155-5P 是因牙周炎症导致宿主免疫功能失衡的一个新的治疗位点	TAMAKI ^[20]	2014 年	在大鼠牙周炎模型中，发现白藜芦醇的摄入可缓解牙周炎引起骨质破坏吸收，这主要是通过激活 SIRT1/AMPK 和 Nrf2/抗氧化防御通路改善氧化应激，进而阻碍牙周炎的发展
	CIRANO ^[22]	2021 年	在糖尿病合并牙周炎大鼠模型的研究中发现，牙周组织内超氧化物歧化酶和 SIRT1 的水平降低会引起组织抗氧化能力下降，出现牙周炎和骨质破坏等炎症表现。但将白藜芦醇和胰岛素联合使用，或者各单独使用均可降低大鼠牙周组织炎症水平，减缓牙槽骨吸收速度
miR-22-3p 通过 SIRT1 沉默调控牙周膜干细胞的增殖和分化	LI ^[23-24]	2022 年	①当 SIRT1 的表达下调时，牙周炎大鼠肾脏组织损伤加重；②牙周炎会导致大鼠肾功能紊乱、氧化应激水平升高、线粒体结构破坏、活性氧积累、三磷酸腺苷减少以及 SIRT1 和氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α 水平降低。在经过白藜芦醇治疗的牙周炎组中，未出现上述情况，白藜芦醇通过预防线粒体功能障碍对牙周炎引起的肾损伤发挥预防作用
	YE ^[15]	2022 年	从骨髓间充质干细胞中提取了 ApoEVs，发现 ApoEVs 通过 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路抑制巨噬细胞极化为促炎状态。除此之外，ApoEVs 通过抑制促炎性巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α 来抑制临近破骨细胞分化和骨吸收
ApoEVs 过 AMPK/SIRT1/NF-κB 通路参与炎症调控	LEE ^[40]	2011 年	SIRT1 过表达可促进人牙周膜细胞向成骨样细胞分化，矿化结节形成增加，成骨相关基因表达上调，当 SIRT1 沉默会阻断人牙周膜细胞分化并成骨细胞相关基因的表达
	XU ^[41]	2021 年	凝血酶激活的富含血小板血浆是通过 SIRT1 介导的自噬诱导进一步提高牙周膜干细胞的细胞存活率、碱性磷酸酶活性以及成骨相关基因表达
miR-22-3p 通过 SIRT1 沉默调控牙周膜干细胞的增殖和分化	ZHENG ^[39]	2019 年	牙周膜干细胞中提取外泌体中 microRNA-155-5P 表达降低，摄入外泌体的 CD4 ⁺ T 细胞中的 SIRT1 表达升高，打破了 Th17/Treg 的平衡，参与免疫调节
	ZHENG ^[38]	2020 年	牙周膜干细胞中的 miR-22-3p 可通过 SIRT1 途径上调炎症细胞因子的表达水平，下调 TLR2 和 TLR4 的表达

表注：TLR 为 Toll 样受体；ApoEVs 为凋亡的细胞外囊泡；IL 为白细胞介素；MMP 为基质金属蛋白酶

表 2 | SIRT2&NAMPT 在牙周炎中的研究进展总结

第一作者	发表时间	研究成果	相关意义
NOKHBEHSAIM ^[44]	2013 年	NAMPT 通过产生 cc 基序配体 2 和 MMP-1 参与与牙周炎和基质破坏，NAMPT 参与与牙周炎调控类风湿性关节炎介导的牙周炎炎症的发生发展	
PARK ^[43]	2017 年	NAMPT 是牙周炎发病机制中一个重要的分解代谢调节因子，SIRT2 参与 NAMPT 诱导的前列腺素 G/H 合酶、MMP-1 和 MMP-3 的表达	SIRT2 参与与牙周炎炎症发生发展的基因表达

表注：SIRT2 为沉默信息调节因子 2；NAMPT 为烟酰胺磷酸核糖转移酶；MMP 为基质金属蛋白酶

制了 SIRT3-FOXO3A 信号转导，下调 Parkin 介导的线粒体自噬，从而加重糖尿病患者的心功能障碍；激活 SIRT3 时，心肌细胞 Parkin 升高，恢复心肌细胞自噬功能。PI 等^[47]的研究中发现，褪黑激素通过增强体内 SIRT3 活性来抑制镉诱导的人肝癌细胞系自噬，使用 SIRT3 抑制剂后，SIRT3-SOD2 信号传导受到抑制，从而阻断褪黑激素介导的自噬抑制作用。综上，SIRT3 可通过 AMPK-mTOR、SIRT3-FOXO3A、SIRT3-SOD2 等途径调节细胞自噬。

自噬可通过抵抗病原菌的入侵、调节炎症反应、减少活性氧的产生以及调控细胞凋亡等参与牙周炎和慢性肾脏疾病的发生、发展与演变^[48]。牙周炎患者，牙周组织自噬活性增强，体内和体外研究中自噬相关基因的表达增加^[49]。牙周炎大鼠会出现肾脏组织损伤，SIRT3 的表达和自噬水平在牙周组织和肾组织中均受到抑制。经白藜芦醇(SIRT3 激活剂)干预后可激活牙周及肾组织的自噬水平，使牙周组织破坏程度降低和由牙周炎引起的肾脏损害得到改善^[50]。

CHEN 等^[51]研究发现，SIRT3 在与年龄相关的牙周病中发挥一定的作用，衰老过程中，由于 NAD⁺/NADH 比率下调导致牙槽骨中 SIRT3 表达降低，SIRT3 可调节牙槽骨吸收和破骨细胞形成，破骨细胞数量在衰老的 SIRT3-KO 小鼠中达到最高峰。SIRT3-KO 小鼠会出现牙槽骨吸收加快和牙龈组织氧化损伤加重，这与牙周组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α 的表达降低和线粒体呼吸水平降低有关。FENG 等^[52]研究指出，天麻素能阻止脂多糖诱导的人牙周膜干细胞凋亡，恢复人牙周膜干细胞中抗凋亡和促凋亡蛋白的失衡，能使人牙周膜干细胞免受脂多糖引起的炎症、凋亡和氧化应激的影响，并促进成骨分化。此外，研究发现，脂多糖可抑制 SIRT3 的表达，但天麻素促进 SIRT3 的表达。沉默 SIRT3 后发现，有效抑制天麻素对脂多糖诱导的人牙周膜干细胞活性的抑制作用，抑制炎症、氧化应激和成骨分化，增加细胞凋亡水平。因此，天麻素对人牙周膜干细胞成骨分化的影响依赖于 SIRT3 的上调表达。

关于 SIRT3 与牙周炎的关系还需进一步深入研究。但总体上 SIRT3 能抑制氧化应激，调节细胞自噬水平，缓解牙周炎导致的牙周组织及其他脏器(如肾脏)的损伤。SIRT3 在牙周炎中的研究进展总结见表 3。

表 3 | 沉默信息调节因子 3(SIRT3) 在牙周炎中的研究进展总结

第一作者	发表时间	研究成果	相关意义
CHEN ^[51]	2021 年	SIRT3-KO 小鼠会出现牙槽骨吸收加快和牙龈组织氧化损伤加重，这可能与牙周组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α 的表达和线粒体呼吸水平降低有关	在与年龄相关的牙周病中发挥一定的作用
FENG ^[52]	2022 年	脂多糖可抑制 SIRT3 的表达，但天麻素促进 SIRT3 的表达。沉默 SIRT3 后，有效抑制天麻素对脂多糖诱导的人牙周膜干细胞活性的抑制作用，抑制炎症、氧化应激和成骨分化，增加细胞凋亡水平	天麻素对人牙周膜干细胞成骨分化的影响依赖于 SIRT3 的上调表达
DING ^[50]	2023 年	牙周炎大鼠会出现肾脏组织损伤，SIRT3 的表达和自噬水平在牙周组织和肾组织中均受到抑制。经白藜芦醇(SIRT3 激活剂)干预后可激活牙周及肾组织的自噬水平，使牙周组织破坏程度降低和由牙周炎引起的肾脏损害得到了改善	SIRT3 的激活剂通过调节细胞自噬水平，降低牙周炎对牙周和肾脏组织的破坏程度

2.4 Sirtuin6 在牙周炎中的研究进展 Sirtuin6(SIRT6) 能通过抑制糖酵解和减少氧化应激来保护慢性炎症引起的组织损伤。LI 等^[53]研究发现转

录因子 5 可调控 SIRT6, 干扰转录因子 5 会逆转 SIRT6 对脂多糖诱导的牙周膜干细胞炎症反应的抑制作用。转录因子 5 介导的 SIRT6 通过抑制核因子 κ B 途径, 促进了牙周膜干细胞的存活率和成骨分化, 同时抑制了脂多糖引发的牙周膜干细胞的炎症反应。

糖尿病相关性牙周炎患者由于巨噬细胞缺乏 SIRT6 而出现胞吐功能受损和严重的牙周破坏。研究人员通过构建髓系特异性敲除小鼠模型^[54], 发现 SIRT6-miR-216/217 轴通过靶向胞吐相关分子发育内皮细胞室 1 和 CD36 有效地调控巨噬细胞的胞吐, 抑制 miR-217 能减少凋亡中性粒细胞的积聚, 减轻炎症反应, 可作为促进牙周组织修复的一种新策略。

研究发现, SIRT6 也参与调控根尖周炎的发生发展^[55], 低氧环境会增强成骨细胞的糖酵解活性, 同时糖酵解的终产物乳酸也能诱导成骨细胞凋亡, 说明细胞对缺氧的凋亡反应可能依赖于糖酵解活性。在体外实验中, 缺氧和炎症递质使成骨细胞 SIRT6 表达水平下调。此外, 在细菌诱导的根尖周病变中, SIRT6 在成骨细胞中的表达减少。SIRT6 在低氧条件下通过减少乳酸产生和抑制乳酸诱导的细胞凋亡而调节成骨细胞凋亡并进一步减轻根尖周病变。LEE 等^[56]发现在缺氧条件下, 活性氧和乳酸合成增加, 另外, 活性氧和乳酸都能促进成骨细胞趋化因子 CCL2 的合成, CCL2 的分泌与根尖周骨吸收有关。SIRT6 通过抑制 CCL2 合成, 对根尖周炎的预后有利。

牙骨质是维持牙周组织稳态的关键, HUANG 等^[57]研究中发现, 小鼠成牙骨质细胞系 OCCM-30 中过表达 SIRT6 抑制了成骨质细胞的分化和矿化, 而下调 SIRT6 则反之。葡萄糖转运蛋白 1 参与了牙骨质的形成过程, SIRT6 通过抑制葡萄糖转运蛋白 1 进而抑制牙骨质形成。当葡萄糖转运蛋白 1 过度表达时, SIRT6 对成牙骨质细胞分化和矿化的抑制作用就会被消除。另外, AMPK 还参与了 SIRT6 调控的牙骨质形成过程, 并对成骨质细胞的分化和矿化起抑制作用。然而, SIRT6 是否参与调控牙周炎过程中的牙骨质吸收过程, 目前还尚未有研究报道。

综合上述研究, 不难发现 SIRT6 可以抑制牙周组织炎症反应, 对牙周炎和根尖周炎的预后有良好的影响。但有研究表明 SIRT6 会抑制牙骨质的形成, 这可能会加剧牙周炎引起的牙槽骨吸收。故仍需更多的研究去探索 SIRT6 与牙周炎深层次的关系。SIRT6 在牙周炎中的研究进展总结见表 4。

表 4 | 沉默信息调节因子 6(SIRT6) 在牙周炎中的研究进展总结

第一作者	发表时间	研究成果	相关意义
KOK ^[55]	2015 年	SIRT6 在低氧条件下通过减少乳酸产生和抑制乳酸诱导的细胞凋亡而调节成骨细胞凋亡并进一步减轻根尖周病变	根尖周炎的发展
LEE ^[56]	2018 年	在缺氧条件下, 活性氧和乳酸合成的增加, 且能促进成骨细胞趋化因子 CCL2 的合成, CCL2 的分泌与根尖周骨吸收有关。SIRT6 通过抑制 CCL2 合成, 对根尖周炎的预后有利	
HUANG ^[57]	2019 年	OCCM-30 中过表达 SIRT6 抑制了成骨质细胞的分化和矿化, 而下调 SIRT6 则反之。SIRT6 通过抑制葡萄糖转运蛋白 1 进而抑制牙骨质形成	SIRT6 参与调节的牙骨质的形成
Li ^[53]	2022 年	转录因子 5 介导的 SIRT6 通过抑制核因子 κ B 途径, 促进了牙周膜干细胞的存活率和成骨分化, 同时抑制了脂多糖引发的牙周膜干细胞的炎症反应	严重的牙周破坏
Li ^[54]	2023 年	构建髓系特异性敲除小鼠模型, 发现巨噬细胞缺乏 SIRT6-miR-216/217 轴通过靶向胞吐相关分子发育内皮细胞室 1 和 CD36 有效地调控巨噬细胞的胞吐, 抑制 miR-217 能减少凋亡中性粒细胞的积聚, 减轻炎症反应	严重的牙周破坏

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 作者综述区别于他人篇的特点 目前 Sirtuins 对牙周组织影响的研究主要集中在 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT6 上, 其中 SIRT1 与牙周炎的关系是研究最多、数据最完备的。大多数研究结果表明 Sirtuins 能阻止牙周炎的进一步进展, 缓解牙周组织炎症以及牙槽骨的吸收, 可以为临床牙周炎预防和治疗提供新思路、新策略。但在 SIRT1、SIRT6 与牙周炎关系的研究中出现了自相矛盾的结果, 这可能与复杂的炎症微环境以及实验研究程度有关。SIRT5、SIRT7 与根尖周炎、口腔癌等口腔疾病进展密切

相关, SIRT4 在口腔疾病中报道较少。近年来 Sirtuins 基因获得了国内外越来越多学者的关注, 发表了许多论著。该文将 Sirtuins 与牙周炎进行综述, 旨在用 Sirtuins 调节炎症微环境, 改善牙周炎引起的组织破坏。

3.2 综述的局限性 文章对 Sirtuins 与牙周炎的关系进行了较为全面的概括总结, 但纳入的文献仅仅只停留在了现象层面, 其具体机制研究不够深入。查阅 Sirtuins 与牙周炎关系的报道发现, 大多研究基于细胞研究以及动物实验, 缺乏人体实验的研究。牙周炎的发生涉及局部以及全身因素, 是一个复杂的炎症微环境, 此文只基于 Pg- 脂多糖构建的牙周炎细胞模型, 对其他导致牙周炎的情况涉及很少。除此之外, 在实验设计中应该考虑性别、年龄等因素对牙槽骨吸收程度的影响。

3.3 综述的意义 根据第四次全国口腔健康流行病学调查数据报道, 国内中年及老年群体的牙周健康情况不容乐观, 牙周病引起的牙齿脱落将影响人们的生活质量, 且修复缺失牙齿会给人们带来不小的经济负担。牙周健康是口腔健康的基石, 常规的牙周治疗往往难以去除全身因素的影响, 且牙周炎也与遗传因素相关, 故需要寻找一种新的治疗靶点来预防牙周炎的发生以及抑制炎症的进展。目前多数研究认为 Sirtuins 能控制牙周炎, 但具体的机制研究尚不完善, 在未来仍需进一步研究来阐明其调控机制。

作者贡献: 文章设计为第一作者和通讯作者, 全体作者参与资料收集和筛选, 第一作者成文, 通讯作者审核。

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。

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。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。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。

4 参考文献 References

- HAJISHENGALLIS G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. Trends Immunol. 2014;35(1):3-11.
- SANZ M, MARCO DEL CASTILLO A, JEPSEN S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020;47(3):268-288.
- SALHI L, RENERS M. Update on the Bidirectional Link Between Diabetes and Periodontitis. Adv Exp Med Biol. 2022;1373:231-240.
- KANEKO C, KOBAYASHI T, ITO S, et al. Association among periodontitis severity, anti-agalactosyl immunoglobulin G titer, and the disease activity of rheumatoid arthritis. J Periodontol Res. 2021;56(4):702-709.
- SADRAMELI M, BATHINI P, ALBERI L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. Curr Opin Neurol. 2020;33(2):230-238.
- BOBETIS YA, GRAZIANI F, GÜRSOY M, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Periodontol 2000. 2020;83(1):154-174.
- 王兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018
- BONKOWSKI MS, SINCLAIR DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD+ and sirtuin-activating compounds. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016;17(11):679-690.
- PALOMER X, ROMÁN-AZCONA MS, PIZARRO-DELGADO J, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):14.
- LUNAR SILVA I, CASCALES E. Molecular Strategies Underlying Porphyromonas gingivalis Virulence. J Mol Biol. 2021;433(7):166836.
- WADDINGTON RJ, MOSELEY R, EMBERY G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. Oral Dis. 2000; 6(3):138-151.
- SCZEPANIK FSC, GROSSI ML, CASATI M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. Periodontol 2000. 2020;84(1):45-68.
- SINGH CK, CHHABRA G, NDIAYE MA, et al. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. Antioxid Redox Signal. 2018;28(8):643-661.

- [14] PARK S, SHIN J, BAE J, et al. SIRT1 Alleviates LPS-Induced IL-1 β Production by Suppressing NLRP3 Inflammasome Activation and ROS Production in Trophoblasts. *Cells*. 2020;9(3):728.
- [15] YE Q, XU H, LIU S, et al. Apoptotic extracellular vesicles alleviate Pg-LPS induced inflammatory responses of macrophages via AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and inhibit osteoclast formation. *J Periodontol*. 2022;93(11):1738-1751.
- [16] 丁旭. Sirt3 诱导的自噬在大鼠牙周炎相关肾损伤中的作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [17] 周丰, 陈野, 陈晨, 等. 沉默信息调节因子 1 调控牙周炎发生发展的机制 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2021,48(3):341-346.
- [18] CARIBÉ PMV, VILLAR CC, ROMITO GA, et al. Prospective, case-controlled study evaluating serum concentration of sirtuin-1 and mannose-binding lectin in patients with and without periodontal and coronary artery disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320919621.
- [19] CARIBÉ PMV, VILLAR CC, ROMITO GA, et al. Influence of the treatment of periodontal disease in serum concentration of sirtuin 1 and mannose-binding lectin. *J Periodontol*. 2020;91(7):900-905.
- [20] TAMAKI N, CRISTINA ORIHUELA-CAMPOS R, INAGAKI Y, et al. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:222-229.
- [21] CORRÉA MG, ABSY S, TENENBAUM H, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *J Periodontol Res*. 2019;54(3):225-232.
- [22] CIRANO FR, MOLEZ AM, RIBEIRO FV, et al. Resveratrol and insulin association reduced alveolar bone loss and produced an antioxidant effect in diabetic rats. *J Periodontol*. 2021;92(5):748-759.
- [23] LI X, LIU XC, DING X, et al. Resveratrol protects renal damages induced by periodontitis via preventing mitochondrial dysfunction in rats [published online ahead of print, 2022 Feb 10]. *Oral Dis*. 2022;10.1111/odi.14148.
- [24] 李鑫, 丁旭, 刘笑梦, 等. 沉默信息调节因子 1 对慢性牙周炎模型大鼠肾损伤的影响 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2022,48(5):1200-1208.
- [25] PARK YD, KIM YS, JUNG YM, et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide regulates interleukin (IL)-17 and IL-23 expression via SIRT1 modulation in human periodontal ligament cells. *Cytokine*. 2012;60(1):284-293.
- [26] PARK GJ, KIM YS, KANG KL, et al. Effects of sirtuin 1 activation on nicotine and lipopolysaccharide-induced cytotoxicity and inflammatory cytokine production in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*. 2013;48(4):483-492.
- [27] LI K, LV G, PAN L. Sirt1 alleviates LPS induced inflammation of periodontal ligament fibroblasts via downregulation of TLR4. *Int J Biol Macromol*. 2018;119:249-254.
- [28] INTINI G, KATSURAGI Y, KIRKWOOD KL, et al. Alveolar bone loss: mechanisms, potential therapeutic targets, and interventions. *Adv Dent Res*. 2014;26(1):38-46.
- [29] LACEY DL, TIMMS E, TAN HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-176.
- [30] WANG H, BLOOM O, ZHANG M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999;285(5425):248-251.
- [31] TANIGUCHI N, KAWAHARA K, YONE K, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):971-981.
- [32] MORIMOTO Y, KAWAHARA KI, TANCHAROEN S, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates gingival epithelial cells to release high mobility-group box 1. *J Periodontol Res*. 2008;43(1):76-83.
- [33] YAMASHIRO K, IDEGUCHI H, AOYAGI H, et al. High Mobility Group Box 1 Expression in Oral Inflammation and Regeneration. *Front Immunol*. 2020;11:1461.
- [34] KIM YS, LEE YM, PARK JS, et al. SIRT1 modulates high-mobility group box 1-induced osteoclastogenic cytokines in human periodontal ligament cells. *J Cell Biochem*. 2010;111(5):1310-1320.
- [35] 王亚敏, 张瑞敏. 基质金属蛋白酶作为牙周炎调节因子的研究进展 [J]. *口腔医学*, 2019,39(3):271-274.
- [36] QU L, YU Y, QIU L, et al. Sirtuin 1 regulates matrix metalloproteinase-13 expression induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide via targeting nuclear factor- κ B in osteoblasts. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1317578.
- [37] RIAHI RAD Z, RIAHI RAD Z, GOUDARZI H, et al. MicroRNAs in the interaction between host-bacterial pathogens: A new perspective. *J Cell Physiol*. 2021;236(9):6249-6270.
- [38] ZHENG M, GUO J. NICOTINAMIDE-INDUCED SILENCING OF SIRT1 BY MIR-22-3P INCREASES periodontal ligament stem cell proliferation and differentiation. *Cell Biol Int*. 2020;44(3):764-772.
- [39] ZHENG Y, DONG C, YANG J, et al. Exosomal microRNA-155-5p from PDLSCs regulated Th17/Treg balance by targeting sirtuin-1 in chronic periodontitis. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20662-20674.
- [40] LEE YM, SHIN SI, SHIN KS, et al. The role of sirtuin 1 in osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res*. 2011;46(6):712-721.
- [41] XU Y, WANG X, LIU W, et al. Thrombin-activated platelet-rich plasma enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by activating SIRT1-mediated autophagy. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):105.
- [42] AUDRITO V, MESSANA VG, DEAGLIO S. NAMPT and NAPRT: Two Metabolic Enzymes With Key Roles in Inflammation. *Front Oncol*. 2020;10:358.
- [43] PARK KH, KIM DK, HUH YH, et al. NAMPT enzyme activity regulates catabolic gene expression in gingival fibroblasts during periodontitis. *Exp Mol Med*. 2017;49(8):e368.
- [44] NOKHBEHSAIM M, EICK S, NOGUEIRA AV, et al. Stimulation of MMP-1 and CCL2 by NAMPT in PDL cells. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:437123.
- [45] DAI SH, CHEN T, LI X, et al. Sirt3 confers protection against neuronal ischemia by inducing autophagy: Involvement of the AMPK-mTOR pathway. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:345-353.
- [46] YU W, GAO B, LI N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: Role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(8):1973-1983.
- [47] PI H, XU S, REITER RJ, et al. SIRT3-SOD2-mROS-dependent autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and salvage by melatonin. *Autophagy*. 2015;11(7):1037-1051.
- [48] GREABU M, GIAMPIERI F, IMRE MM, et al. Autophagy, One of the Main Steps in Periodontitis Pathogenesis and Evolution. *Molecules*. 2020;25(18):4338.
- [49] HE S, ZHOU Q, LUO B, et al. Chloroquine and 3-Methyladenine Attenuates Periodontal Inflammation and Bone Loss in Experimental Periodontitis. *Inflammation*. 2020;43(1):220-230.
- [50] DING X, HOU Y, LIU X, et al. The role of Sirt3-induced autophagy in renal structural damage caused by periodontitis in rats. *J Periodontol Res*. 2023;58(1):97-108.
- [51] CHEN J, ZHANG Y, GAO J, et al. Sirtuin 3 deficiency exacerbates age-related periodontal disease. *J Periodontol Res*. 2021;56(6):1163-1173.
- [52] FENG Q. Gastrodin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress, and promotes the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells through enhancing sirtuin3 expression. *Exp Ther Med*. 2022;23(4):296.
- [53] LI C, XIAO F, WEN Y, et al. Krüppel-like factor 5-mediated Sirtuin6 promotes osteogenic differentiation and inhibits inflammatory injury of lipopolysaccharide-induced periodontal membrane stem cells by inhibiting nuclear factor kappa-B pathway. *Bioengineered*. 2022;13(3):6966-6977.
- [54] LI B, XIN Z, GAO S, et al. SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis. *Theranostics*. 2023;13(1):231-249.
- [55] KOK SH, HOU KL, HONG CY, et al. Sirtuin 6 Modulates Hypoxia-induced Apoptosis in Osteoblasts via Inhibition of Glycolysis: Implication for Pathogenesis of Periapical Lesions. *J Endod*. 2015;41(10):1631-1637.
- [56] LEE YL, LIN SK, HOU KL, et al. Sirtuin 6 attenuates periapical lesion propagation by modulating hypoxia-induced chemokine (C-C motif) ligand 2 production in osteoblasts. *Int Endod J*. 2018;51 Suppl 2:e74-e86.
- [57] HUANG L, SUN H, SONG F, et al. SIRT6 overexpression inhibits cementogenesis by suppressing glucose transporter 1. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):4005-4014.

(责任编辑: GD, ZN, WL, LWJ)