

细胞自噬在牙周炎中的作用与机制

莫龙义¹ 贾小玥² 刘程程³ 周学东² 徐欣²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院;

2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科; 3. 口腔疾病研究国家重点实验室

国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙周病科, 成都 610041

[摘要] 牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织的慢性炎症性疾病。细胞自噬是宿主对抗细菌感染的有效武器。近年来研究发现, 细胞自噬不仅可以促进感染细胞对细菌和毒素的清除, 而且有助于抑制炎症反应, 以维持细胞内环境稳态, 与牙周炎的发生发展关系密切。本文从细胞自噬与牙周病原菌感染的相互作用, 细胞自噬与免疫炎症反应的相互调控, 以及细胞自噬与牙槽骨代谢的关系3个方面, 对细胞自噬与牙周炎发生发展的关系进行综述, 为深入地研究细胞自噬与牙周炎相关机制提供参考, 为牙周炎防治的研究提供新的思路。

[关键词] 牙周炎; 自噬; 免疫; 炎症

[中图分类号] R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.04.016



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Role of autophagy in the pathogenesis of periodontitis Mo Longyi¹, Jia Xiaoyue², Liu Chengcheng³, Zhou Xuedong², Xu Xin². (1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China) Supported by: The National Natural Science Foundation of China (81600871, 81771099); Foundation of the Science and Technology Department of Sichuan Province (2016JY0006, 2017029). Correspondence: Xu Xin, E-mail: xin.xu@scu.edu.cn.

[Abstract] Periodontitis is a chronic inflammatory disease of periodontal tissues initiated by oral biofilm. Cellular autophagy is an effective weapon against bacterial infection. Recent studies have shown that autophagy not only promotes the removal of bacteria and toxins from infected cells, but also helps to suppress the inflammatory response to maintain the homeostasis of intracellular environment, which is closely related to the development of periodontitis. Here, we reviewed the relationship between autophagy and periodontitis from three aspects: the interactions between autophagy and periodontal pathogen infection, the regulation of autophagy and immune inflammatory responses, and the relationship between autophagy and alveolar bone metabolism. We aim to provide ideas for further study on the mechanisms of autophagy and periodontitis, and ultimately contribute to a better prevention and treatment of periodontitis.

[Key words] periodontitis; autophagy; immunity; inflammation

牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周支持组织的感染性疾病, 可导致牙龈上皮、牙周结缔组织和

牙槽骨的破坏。细菌感染过程中, 机体启动免疫炎症反应来清除感染源并启动组织修复, 整个过程涉及一系列炎症和骨代谢相关信号转导通路的激活。然而过度的免疫炎症反应往往导致疾病的加重。最近的研究^[1-2]表明, 在牙周炎的发生发展中, 细胞自噬可能参与调控牙周病原菌感染, 宿主免疫炎症反应和牙槽骨代谢等过程。本文就细胞自噬与牙周炎

[收稿日期] 2018-03-09; **[修回日期]** 2019-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81600871, 81771099); 四川省科技厅项目(2016JY0006, 2017029)

[作者简介] 莫龙义, 硕士, E-mail: molongyi@126.com

[通信作者] 徐欣, 教授, 博士, E-mail: xin.xu@scu.edu.cn

的关系作一综述。

1 细胞自噬及其相关通路

自噬是一种在进化上高度保守的溶酶体降解途径,是一个将细胞内变性受损或衰老的蛋白质、细胞器和侵入机体的微生物等,运输到溶酶体进行消化降解的过程^[3-4]。广义的自噬包括4种形式:微自噬、巨自噬、分子伴侣介导的自噬和非典型自噬。其中巨自噬(以下称自噬)是最主要的自噬形式。与其他的胞内降解途径不同,自噬的核心机制是通过形成一个具有双层膜包裹的囊泡——自噬体,隔离部分细胞质、细胞内蛋白质、细胞器或微生物,并通过与溶酶体融合形成自噬溶酶体以降解其所包裹的内容物^[5]。自噬形成的过程可分为诱导阶段、起始阶段、延长阶段和成熟降解阶段。整个自噬过程主要受雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和Beclin1复合体调节。其中mTORC1通过调控下游靶点4E-BP1和核糖体蛋白S6激酶的磷酸化来调控mRNA的翻译,从而控制细胞自噬。当雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)受抑制时,mTOR底物复合物从细胞基质转移到内质网,募集Ⅲ型磷脂酰肌醇-3-OH激酶复合物[class Ⅲ phosphatidylinositol-3-OH kinase complex, PI(3)K],从而使得下游VSP34、VSP15、Beclin1和ATG14转移到内质网,在下游蛋白作用下内质网形成一个类似Ω的结构,促进自噬体的形成。而Beclin1通过调节脂质激酶VSP34,促进beclin1-VSP34-VSP15复合物,进而调节自噬活性^[6]。

2 细胞自噬与牙周病原菌感染

作为细胞的病原菌感受器,自噬缺陷会引起细胞抵御感染的能力降低。病原菌通过各种机制逃避和抑制细胞自噬,从而生存、增殖和致病。例如,在克罗恩病发生发展过程中,自噬蛋白Atg16L1、免疫相关GTP酶家族M蛋白(immunity-related GTPase family M protein, IRGM)和核苷酸结合寡聚化结构域2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)发挥了重要的抗菌作用。在多数病原菌感染的条件下,自噬能促进感染细胞对病原体和毒素的清除,抵抗细菌的入侵。而某些牙周细菌可逃避自噬分子的识别,干扰自噬体形成,阻止自噬体和溶酶体融合,甚至在自噬体中生存和增殖。Bélanger等^[7]研究发现,牙周炎重要可疑致病菌牙龈卟啉单

胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)可以激活细胞自噬,并进入自噬小泡,躲避宿主的免疫炎症反应。在自噬小泡中,*P. gingivalis*还可利用其中的蛋白质等物质为自身生存提供能量。通过3-甲基腺嘌呤或渥曼青霉素抑制细胞自噬后,内化于自噬小泡的*P. gingivalis*将被呈递给自噬溶酶体,降解清除。Takeuchi等^[8]研究也发现,自噬抑制剂渥曼青霉素可减少牙龈上皮细胞中*P. gingivalis*的数量。这表明*P. gingivalis*在宿主内皮细胞的生存依赖于自噬的激活,但具体机制尚不清楚。Cho等^[9]研究发现,*P. gingivalis*感染癌症细胞可以诱导细胞自噬,抑制细胞增殖。Blasi等^[10]发现LC3和MREG在重度牙周炎患者牙龈上皮细胞中成共定位分布,而轻度牙周炎患者没有发现,因而推测*P. gingivalis*感染可能抑制了正常的自噬过程。并且*P. gingivalis*侵入主动脉内皮细胞后主要进入吞噬体/溶酶体途径,只少量进入自噬途径^[11]。而*P. gingivalis*侵入脐静脉内皮细胞后不但可以逃脱宿主的清除,还能够将感染传染到相邻细胞^[12]。从而推测可能会抑制自噬体与溶酶体融合或者改变正常的自噬转运从而影响自噬溶酶体的形成。Bullon等^[13-14]研究发现,牙周炎患者外周血单核细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生与微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP-LC3)基因的表达呈正相关。体外实验研究也发现内毒素刺激人牙龈上皮细胞后,自噬相关蛋白12(autophagy-related protein 12, ATG12)在基因和蛋白水平均表达上调,同时LC-3-II/LC3-I比例升高。用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸一起处理人牙龈上皮细胞后,则不会引起ATG12和LC-3-II/LC3-I的变化。以上的研究结果提示,牙周炎发生发展过程中自噬失调可能是由过量ROS的形成诱导的。研究^[15]表明,牙龈成纤维细胞中*P. gingivalis*产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过ROS诱发自噬。同时Levine等^[16]研究发现,牙周炎患者相较于健康人群的外周血单核细胞中自噬基因表达量更高,线粒体中ROS更多。当用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤处理内毒素感染的人牙龈上皮细胞时,自噬被抑制。细胞存活率降低,凋亡细胞的比例增加,这表明自噬在牙周炎中的保护作用。然而,Tsuda等^[15]的研究则得出了相反的结果,口腔细菌,尤其是革兰阴性菌产生的丁酸盐刺激牙龈上皮细胞Ca9-22时,LC3蛋白表达增多,表明自噬增强。当用3-甲基腺嘌呤抑制自噬后可缓解丁酸盐诱导的牙龈上皮细胞Ca9-22的死亡。这表明了自噬在牙周炎中的病理作用^[17]。综上,目前研究虽提示自噬与牙周炎相关,但尚无充分的证据证实自噬在牙

周炎中的作用是保护作用还是病理作用。因此,深入探讨细胞自噬在牙周病原菌感染中的作用机制,有助于进一步揭示牙周病原菌感染过程,也为通过调控细胞自噬预防和治疗牙周炎的发生、发展提供新的思路和方法。

3 细胞自噬与免疫炎症反应

牙周炎是多菌种感染引起的慢性炎症性疾病。一方面,牙周致病菌的多种毒力因子可直接参与牙周组织的破坏。另一方面,大多数牙周组织破坏是由宿主对感染的持续性免疫炎症反应引起。自噬诱导及先天性免疫反应的激活被认为是细胞抵御牙周病原菌感染的第一道防线。牙周致病菌侵入牙周组织后,机体通过吞噬细胞和树突状细胞等固有免疫细胞表面的Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)和NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)等模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别病原微生物的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和细胞损伤后释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),激活宿主的免疫炎症反应,诱发细胞自噬。同时细胞自噬有助于抑制炎症反应以维持细胞内环境的稳态。

3.1 先天免疫模式识别受体与自噬

作为机体抵御病原微生物的第一道防线,天然免疫可诱导机体对入侵的病原微生物做出快速的反应,PRRs识别病原微生物是天然免疫的一个重要因素。自噬被认为是一种新的宿主天然免疫途径^[18-19]。El-Awady等^[20]研究表明,自噬在促进天然免疫和控制细菌感染中具有重要作用,而免疫细胞类型,微生物的种类以及PRRs的参与是自噬清除病原微生物的关键。Münz^[21]的研究也显示自噬和PRRs可以相互调节以抵御病原微生物的入侵。TLRs是参与天然免疫的一类重要蛋白质分子,通过识别病原体诱导天然免疫和炎症反应。TLRs是最早发现的PRR,也是最早被证实参与自噬的。肿瘤坏死因子受体相关分子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)是TLR4信号通路中的关键分子,可以通过招募Beclin-1,诱导其泛素化,而参与自噬的起始。同时泛素化的TRAF6也可以激活UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)促进自噬。Delgado等^[22]研究表明,TLR3、TLR7、TLR8和TLR9可识别病毒产物从而激活细胞自噬。同时,自噬也可调节TLRs。最早在大鼠浆细胞样树突状细胞中发现自噬体可以激活内膜上的TLR,诱导1型干扰素的产

生,还可促进适应性免疫,抵御微生物感染^[23-24]。TLR2、TLR4与牙周炎的发生密切相关。Sumedha等^[25]通过免疫组化的方法发现牙周病患者中TLR2的表达要明显高于健康人,TLR2信号通路可介导*P. gingivalis*所诱导的牙槽骨的吸收从而引起牙周炎,而TLR4在炎症的早期促进白细胞介素(interleukin, IL)1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)的表达诱发炎症^[26]。研究^[26]发现敲除了TLR4基因的小鼠用*P. gingivalis*处理后没有出现牙槽骨吸收,而正常对照组小鼠出现明显的牙槽骨吸收,这表明TLR4是*P. gingivalis*诱导牙周炎发生所必须的。因此,推测自噬可能通过调节TLR2和TLR4而影响牙周炎的发生。在激活先天免疫反应中,PAMPs和DAMPs可通过与TLR或NLR相互作用诱发自噬,同时自噬也可负向调控TLR信号^[10]。Morimoto等^[27]发现牙周病患者的龈沟液中高迁移率族蛋白B1浓度更高,其可与TLR4结合引起炎症反应,也可与Beclin 1作用在自噬的调控中发挥重要作用^[28]。

3.2 自噬调控免疫炎症反应

自噬和炎症反应是细胞应对外源性压力的两种重要途径。自噬在炎症反应中扮演着重要角色,自噬可影响炎性细胞的生成,维持炎性细胞的稳态,以及保持炎性细胞的存活,包括巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞。自噬可影响这些细胞的转录、加工以及细胞因子的释放,同时这一过程也受细胞因子的调控。目前越来越多的证据表明细胞自噬在炎症和免疫反应的发生发展中具有重要的作用^[29]。细胞自噬不仅可促进细胞响应外界刺激,也可与自噬相关蛋白和免疫信号相互作用^[30]。目前自噬依赖性机制已经应用于多种炎症疾病发病机制的研究中,比如传染病、囊胞性纤维症、肺动脉高血压和牙周炎等。Kook等^[31]研究发现,*P. gingivalis*和LPS可以诱导兔颌骨炎症反应,而自噬可以通过抑制巨噬细胞炎症因子的产生从而减轻骨炎症反应。此外,Kim等^[32]的研究也发现,种植体周围牙周软组织的愈合也和自噬有关。内质网应激通过p38MAPK通路诱导人牙龈成纤维细胞死亡和自噬。

自噬可通过TLRs和NLRs调节牙周先天免疫应答^[5,33],如阻碍细胞因子的分泌抑制牙周免疫应答。首先,细胞自噬能减少IL-1 β 和IL-18的分泌,抑制炎症反应。构建动物模型发现,相较于对照组,小鼠缺乏LC3B会产生更多的半胱天冬酶-1依赖型蛋白。在LC3B缺乏的巨噬细胞中也发现了相似的现象^[34]。其次,细胞自噬可负向调控IL-1 α 的分泌。Castillo等^[35]发现缺乏Atg5能通过活性氧-钙蛋白酶(ROSCalpain)炎性通路产生更多的IL-1 α 。因此,细胞自

噬可能通过调节炎性小体依赖或非炎性小体依赖的炎症反应来调节牙周炎炎症反应。

4 细胞自噬与牙槽骨代谢

牙槽骨吸收是牙周炎最重要的表型之一，也是导致牙周炎患者最终牙齿脱落最根本的原因。自噬不仅诱导破骨细胞增殖，而且还在实验性关节炎模型中刺激破骨细胞介导的骨吸收。相反，通过遗传或药物操作在单核细胞中抑制自噬，减少破骨细胞发生，并强烈地防止了结构损伤^[36]。此外，DeSelm等^[37]发现Atg5、Atg7、Atg4B和LC3等重要Atg蛋白显著调节破骨细胞功能。破骨细胞所介导的骨骼吸收过程类似于溶酶体的形成过程，在骨组织受损边缘，破骨细胞会分泌一种可以与溶酶体融合的基质降解因子。随后将这些分子释放到骨质膜的一个区域，导致骨吸收。这些自噬蛋白不仅调节溶酶体与吞噬体的融合，还有助于调节与分泌溶酶体的融合和破骨细胞的骨吸收。此外，边界形成需Rab7和其他蛋白质，并且Rab7的定位化依赖于Atg5。此外，Atg7和Atg4B/LC3还有助于将Rab7募集到受破坏的边缘，表明自噬蛋白对这种边缘和骨吸收是重要的。

4.1 自噬与破骨细胞

破骨细胞是由骨髓干细胞分化的多核细胞（multinational corporations, MNCs）。巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony-stimulating factor, M-CSF）和核因子 κ B受体活化因子受体（receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL）调控破骨细胞的分化^[38]。越来越多的证据显示，自噬相关蛋白可调控破骨细胞引起的骨吸收。破骨细胞是通过直接分泌溶酶体酶类和有机酸到细胞间质而引起骨吸收^[39]。而自噬体可通过Atg5、Atg7、Atg4B/LC3这些自噬蛋白调节溶酶体与自噬体融合。DeSelm等^[37]的研究也发现，敲除Atg5和Atg7都会抑制LC3 I向LC3 II转化，减弱破骨细胞骨吸收能力。其中自噬蛋白通过指导溶酶体与质膜融合而参与溶酶体内容物的极化分泌进入细胞外间隙。Owen等^[40]也发现，在体内生成大量破骨细胞会募集大量的P62，但会减少Atg5、Atg7和LC3-II的表达，并减少细胞自噬。Whitehouse等^[41]研究也发现，在小鼠动物模型中，阻断细胞自噬选择性受体Nbr1的基因后，会引起破骨细胞的数量及活性的增加，在破骨细胞中，无论是在体内还是体外，自噬关键蛋白对于褶皱缘的形成，分泌的功能以及骨吸收都具有重要作用。

4.2 自噬与成骨细胞

成骨细胞在骨形成细胞中具有重要作用，在骨

形成过程中，一部分分化为骨细胞，一部分凋亡。细胞自噬一开始被认为是骨细胞适应环境压力的主要生存机制^[42-44]，但Onal等^[45]的研究发现敲除Atg7的条件等位基因会导致6个月大的雄性和雌性小鼠的骨量减少，同时成骨细胞和破骨细胞数都减少。Whitehouse等^[41]的研究发现，敲除大鼠自噬运送受体NBR1基因后，其骨密度和骨含量随年龄增长而升高；自噬诱导剂雷帕霉素处理成骨细胞后，其分化水平显著提升^[46]。Pantovic等^[47]的研究也发现，通过基因或者药物处理的方式抑制细胞自噬都会阻碍间充质干细胞分化成成骨细胞。Nollet等^[48]发现自噬缺陷的成骨细胞表现出氧刺激增加，分泌核因子 κ B1（TNFSF11/RANKL）受体激活子，生成破骨细胞，增强骨吸收。在体内，自噬缺陷小鼠的骨小梁减少了50%。但Lai等^[49]有不一样的观点，他们发现自噬可以负性调节成骨细胞的凋亡。辛伐他丁可能通过促进自噬，抑制成骨细胞凋亡减缓根尖周炎症的炎症。

4.3 自噬与骨细胞

骨细胞是成骨细胞的终末分化细胞，在骨基质内处于乏氧和营养缺乏的状态，具有比成骨细胞更高水平的自噬活动。自噬在维持机体骨代谢平衡中具有重要的作用，一些自噬相关蛋白在骨细胞的调控中也起到关键性作用。研究^[42]发现自噬对骨细胞分化有重要作用，骨细胞膜上LC3蛋白表达量显著高于成骨细胞，自噬水平随骨细胞分化程度增高而增高。Zhao等^[39]发现，敲除大鼠骨细胞Atg7基因可以抑制细胞自噬，其骨皮质密度显著降低，进一步证实自噬与骨细胞分化密切相关。小鼠骨细胞表面LC3的表达量高于成骨细胞，骨细胞通过调节自噬流以对外界环境作出快速应答^[42]。Shapiro等^[50]在佩吉特病发病机制的探究中，发现与自噬诱导骨吸收有关，减少成骨。研究^[14]发现在成长阶段，存在软骨细胞自噬，而给老鼠用自噬激活剂雷帕霉素处理后可修复长骨的生长。Caramés等^[51]也发现随着年龄的增加，小鼠和人膝关节软骨的ULK1、MAP1LC3和BECN1蛋白的表达会减少，这些自噬关键调节子的减少是通过增加细胞凋亡实现的。

综上所述，如何控制牙周炎性破坏并促进牙周组织再生是治疗牙周炎的关键。细胞自噬可以增强机体对病原体抵御感染的能力，有助于抑制炎症反应，以维持细胞内环境稳态，并可通过调节破骨细胞和成骨细胞分化，调控牙槽骨炎症性骨吸收过程。自噬对牙周各类骨代谢相关细胞的作用机制尚处于探索阶段，其如何对牙周炎产生影响仍待进一步研究。越来越多的研究提示免疫系统调控与细胞自噬

在牙周炎中具有重要作用，为研究牙周炎的发生、发展及临床防治提供了新的思路与潜在途径。

[参考文献]

- [1] Song ZC, Zhou W, Shu R, et al. Hypoxia induces apoptosis and autophagic cell death in human periodontal ligament cells through HIF-1 α pathway[J]. Cell Prolif, 2012, 45(3): 239-248.
- [2] Song B, Zhou T, Yang W, et al. Programmed cell death in periodontitis: recent advances and future perspectives[J]. Oral Dis, 2017, 23(5): 609-619.
- [3] Deretic V. Autophagy: an emerging immunological paradigm[J]. J Immunol, 2012, 189(1): 15-20.
- [4] Levine B, Klionsky DJ. Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in physiology or medicine: breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(2): 201-205.
- [5] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 722-737.
- [6] Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation[J]. Nature, 2011, 469(7330): 323-335.
- [7] Bélanger M, Rodrigues PH, Dunn WA Jr, et al. Autophagy: a highway for *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells [J]. Autophagy, 2006, 2(3): 165-170.
- [8] Takeuchi H, Furuta N, Morisaki I, et al. Exit of intracellular *Porphyromonas gingivalis* from gingival epithelial cells is mediated by endocytic recycling pathway[J]. Cell Microbiol, 2011, 13(5): 677-691.
- [9] Cho TJ, Wee SW, Woo VH, et al. *Porphyromonas gingivalis*-induced autophagy suppresses cell proliferation through G1 arrest in oral cancer cells[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(4): 370-378.
- [10] Blasi I, Korostoff J, Dhingra A, et al. Variants of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide alter lipidation of autophagic protein, microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3[J]. Mol Oral Microbiol, 2016, 31(6): 486-500.
- [11] Yamatake K, Maeda M, Kadowaki T, et al. Role for gingipains in *Porphyromonas gingivalis* traffic to phagolysosomes and survival in human aortic endothelial cells[J]. Infect Immun, 2007, 75(5): 2090-2100.
- [12] Li L, Michel R, Cohen J, et al. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*[J]. BMC Microbiol, 2008, 8(1): 26.
- [13] Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. Periodontol 2000, 2014, 64(1): 139-153.
- [14] Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, et al. Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation[J]. BMC Med, 2012, 10: 122.
- [15] Tsuda H, Ochiai K, Suzuki N, et al. Butyrate, a bacterial metabolite, induces apoptosis and autophagic cell death in gingival epithelial cells[J]. J Periodont Res, 2010, 45(5): 626-634.
- [16] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. Dev Cell, 2004, 6(4): 463-477.
- [17] Álvarez-García Ó, García-López E, Loredó V, et al. Growth hormone improves growth retardation induced by rapamycin without blocking its antiproliferative and antiangiogenic effects on rat growth plate[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34788.
- [18] Randow F, Münz C. Autophagy in the regulation of pathogen replication and adaptive immunity[J]. Trends Immunol, 2012, 33(10): 475-487.
- [19] Hillyer JF. Insect immunology and hematopoiesis[J]. Dev Comp Immunol, 2016, 58: 102-118.
- [20] El-Awady AR, Miles B, Scisci E, et al. *Porphyromonas gingivalis* evasion of autophagy and intracellular killing by human myeloid dendritic cells involves DC-SIGN-TLR2 crosstalk[J]. PLoS Pathog, 2015, 10(2): e1004647.
- [21] Münz C. Regulation of innate immunity by the molecular machinery of macroautophagy[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(11): 1627-1636.
- [22] Delgado MA, Deretic V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(7): 976-983.
- [23] Fang L, Wu HM, Ding PS, et al. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264.7 cells[J]. Cell Signal, 2014, 26(4): 806-814.
- [24] Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells[J]. Science, 2007, 315(5817): 1398-1401.
- [25] Sumedha S, Kotrashetti V, Nayak R, et al. Immunohistochemical localization of TLR2 and CD14 in gingival tissue of healthy individuals and patients with chronic periodontitis[J]. Biotech Histochem, 2017, 92(7): 487-497.
- [26] Lin J, Bi LJ, Yu XQ, et al. *Porphyromonas gingivalis* exa-

- cerbates ligature-induced, RANKL-dependent alveolar bone resorption via differential regulation of toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(10): 4127-4134.
- [27] Morimoto Y, Kawahara KI, Tanchaen S, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates gingival epithelial cells to release high mobility-group box 1[J]. *J Periodontol Res*, 2008, 43(1): 76-83.
- [28] Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(5): 881-892.
- [29] Zhong ZY, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 288-298.
- [30] Saitoh T, Akira S. Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(6): 925-935.
- [31] Kook MS, Park HJ, Oh HK, et al. Trehalose-coated implant for prevention of inflammation in bone[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(9): e28-e29.
- [32] Kim DS, Kim JH, Lee GH, et al. P38 mitogen-activated protein kinase is involved in endoplasmic reticulum stress-induced cell death and autophagy in human gingival fibroblasts[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(4): 545-549.
- [33] Oh JE, Lee HK. Pattern recognition receptors and autophagy[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 300.
- [34] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VAK, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [35] Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(46): E3168-E3176.
- [36] Lin NY, Beyer C, Giessel A, et al. Autophagy regulates TNF α -mediated joint destruction in experimental arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 761-768.
- [37] DeSelm CJ, Miller BC, Zou W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(5): 966-974.
- [38] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. *Cell*, 1998, 93(2): 165-176.
- [39] Zhao HB, Ito Y, Chappel J, et al. Synaptotagmin VII regulates bone remodeling by modulating osteoclast and osteoblast secretion[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(6): 914-925.
- [40] Owen HC, Vanhees I, Gunst J, et al. Critical illness-induced bone loss is related to deficient autophagy and histone hypomethylation[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3(1): 52.
- [41] Whitehouse CA, Waters S, Marchbank K, et al. Neighbor of Brca1 gene (Nbr1) functions as a negative regulator of postnatal osteoblastic bone formation and p38 MAPK activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(29): 12913-12918.
- [42] Jia JJ, Yao W, Guan M, et al. Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate[J]. *FASEB J*, 2011, 25(10): 3366-3376.
- [43] Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, et al. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors[J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, 194(2/3/4): 274-278.
- [44] Xia XC, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11): 2479-2488.
- [45] Onal M, Piemontese M, Xiong JH, et al. Suppression of autophagy in osteocytes mimics skeletal aging[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17432-17440.
- [46] Darcy A, Meltzer M, Miller J, et al. A novel library screen identifies immunosuppressors that promote osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1294-1303.
- [47] Pantovic A, Krstic A, Janjetovic K, et al. Coordinated time-dependent modulation of AMPK/Akt/mTOR signaling and autophagy controls osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 524-531.
- [48] Nollet M, Santucci-Darmanin S, Breuil V, et al. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis[J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1965-1977.
- [49] Lai EH, Hong CY, Kok SH, et al. Simvastatin alleviates the progression of periapical lesions by modulating autophagy and apoptosis in osteoblasts[J]. *J Endod*, 2012, 38(6): 757-763.
- [50] Shapiro IM, Layfield R, Lotz M, et al. Boning up on autophagy[J]. *Autophagy*, 2014, 10(1): 7-19.
- [51] Caramés B, Kiosses WB, Akasaki Y, et al. Glucosamine activates autophagy *in vitro* and *in vivo*[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(7): 1843-1852.

(本文编辑 杜冰)