

# 甲基化对牙周炎发生与发展的影响及临床应用

姜亦洋 刘怡

首都医科大学附属北京口腔医院牙周科, 全牙再生与口腔组织功能重建北京市重点实验室,  
组织再生免疫学实验室 北京 100050

**[摘要]** 牙周炎主要是由局部因素引起的牙周支持组织的慢性炎症, 细菌感染与宿主免疫反应之间的抗衡影响着疾病的发生、发展。甲基化作为表观遗传修饰的一种, 在这其中起到了举足轻重的作用, 也成为近年来的热点, 它可通过改变染色质的结构选择性地激活或抑制某些基因, 影响炎症过程中炎性因子、信号分子、细胞外基质分子的表达, 进而调控宿主的免疫水平。对甲基化模式的研究不仅可以增加人们对牙周炎的认识, 也对临床有着深远的意义, 有助于人们探索治疗牙周炎的新途径, 改善牙周炎的预后和转归, 是未来重要的研究内容。本文从甲基化修饰的角度对牙周炎相关的研究进展作一综述。

**[关键词]** 甲基化; 牙周炎; 细胞因子

**[中图分类号]** R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019056



开放科学(资源服务)  
标识码(OSID)

**Effects of methylation on the occurrence and development of periodontitis and its clinical application** Jiang Yiyang, Liu Yi. (Laboratory of Tissue Regeneration and Immunology and Dept. of Periodontics, Beijing Key Laboratory for Tooth Regeneration and Function Reconstruction, School of Stomatology, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

This study was supported by Capital Medical Development Research Fund Project (2016-2-2141).

**[Abstract]** Periodontitis is a chronic inflammation of the supporting periodontal tissues caused by local factors. The counterbalance between bacterial infection and host immune response influences the occurrence and development of this disease. As a kind of epigenetic modification, methylation plays a critical role in this process and has become a research hotspot in recent years. Methylation can activate or inhibit certain genes by altering the structure of chromatin, thereby affecting the expression of inflammatory factors, signaling molecules, and extracellular matrix molecules during inflammation. Thus, methylation can regulate host immunity. Studying methylation patterns can contribute to the public understanding of periodontitis and have profound clinical significance. New ways to treat periodontitis and improve its prognosis need to be explored. This article reviews the research progress of periodontitis from the perspective of methylation modification.

**[Key words]** methylation; periodontitis; cytokine

牙周炎是一种以牙齿支持组织的炎症和破坏为特征的微生物感染性疾病<sup>[1]</sup>, 多种外在和内在因素影响牙周炎的发生和发展<sup>[2]</sup>, 其中, 个体对细菌感染的免疫反应在疾病进展中起关键作用<sup>[3]</sup>。宿主通过产生细胞因子对微生物的侵害做出反应, 而后细胞因子刺激激活效应的过程即为炎症事件。这些细胞因子在白细胞募集、刺激骨吸收和诱导

组织降解蛋白酶中起重要作用, 可直接或间接导致牙周破坏。个体的免疫反应不仅取决于其基因特征, 还受到基因调控的影响。除DNA序列会影响基因的表达, 表观遗传修饰也可使其发生改变, 从而影响牙周炎的进展<sup>[4]</sup>。

甲基化是表观遗传修饰的一种, 是在细胞内普遍发生的一种修饰过程和反应, 包括DNA甲基化和蛋白质甲基化等。甲基化在基因表达调控及细胞分化等生命过程中所起到的作用不容忽视<sup>[5]</sup>。特定的甲基化改变与多种疾病的发生有关, 如癌症和炎症相关的疾病<sup>[6]</sup>, 其中包括牙周炎<sup>[7]</sup>。

**[收稿日期]** 2018-09-20; **[修回日期]** 2019-04-05

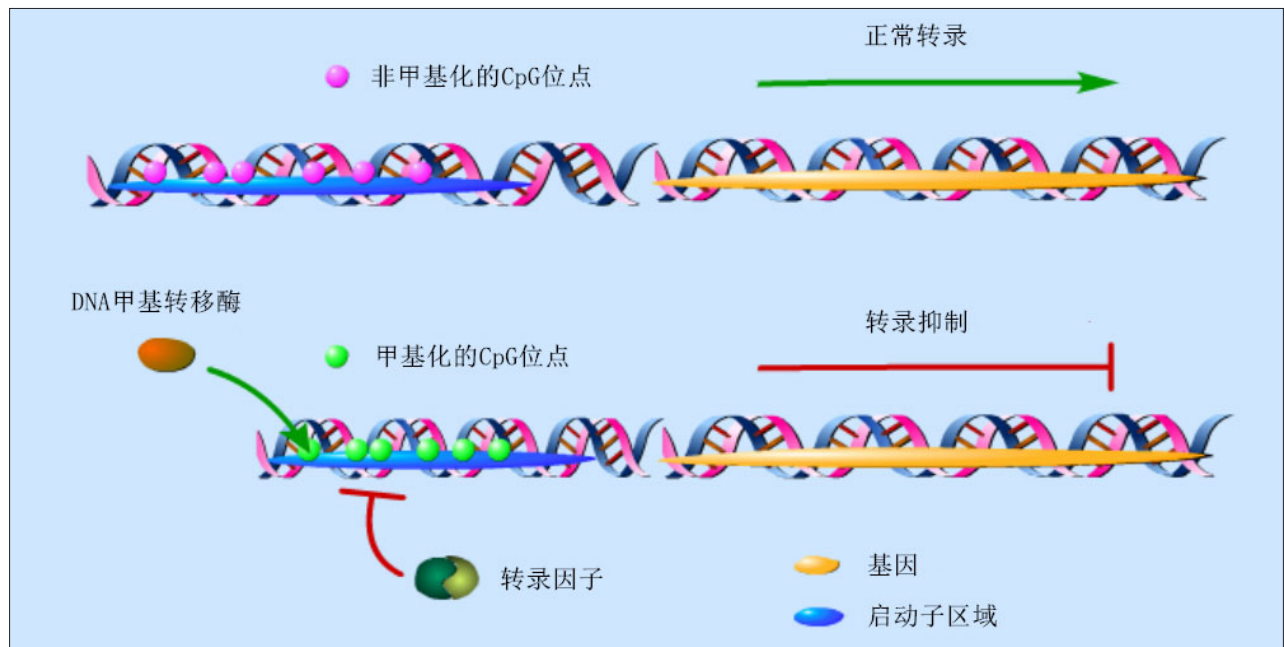
**[基金项目]** 首都卫生发展科研专项项目(首发2016-2-2141)

**[作者简介]** 姜亦洋, 硕士, Email: 15901135199@163.com

**[通信作者]** 刘怡, 教授, 博士, Email: lililiuyi@163.com

在细胞核内，DNA与蛋白质紧密相连并且相互作用，形成染色质这一有序结构。DNA甲基化普遍发生在DNA链中的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤（cytosine-phosphate-guanine, CpG）二核苷酸上，由甲基转移酶介导，甲基从S-腺苷甲硫氨酸共价转移到胞嘧啶上<sup>[8]</sup>。CpG序列具有种系特异性并可能与印记基因相关，其上所发生的甲基化

DNA序列会导致更浓缩的DNA结构<sup>[9]</sup>。这些CpG岛主要位于基因的启动子区域，当调控区发生甲基化时，可通过干扰转录因子进入启动子区域而沉默基因<sup>[10]</sup>。在正常的生理条件下，CpG位点的甲基化由DNA甲基转移酶维持，作为某些转座因子沉默的调控机制和防御病毒序列的保护机制<sup>[11]</sup>（图1）。



DNA甲基化普遍发生在DNA链中的CpG二核苷酸上，这些CpG岛主要位于基因的启动子区域。当调控区发生甲基化时，由甲基转移酶介导，CpG位点上发生特定序列的甲基化，导致DNA结构浓缩，从而干扰转录因子进入启动子区域，使基因沉默、抑制转录。而当调控区未发生甲基化时，启动子区域的DNA能暴露出与转录因子相结合的位点，使转录正常进行、基因表达正常。

图 1 DNA甲基化机制

Fig 1 DNA methylation mechanism

当牙周炎存在时，甲基化发生在牙齿周围的生物膜-牙龈界面局部。经证实，CpG甲基化对包括牙周炎在内的炎症疾病有病理学影响<sup>[7,12-13]</sup>。已有研究<sup>[14]</sup>表明，同正常组织相比，牙周炎患者的炎症组织中存在着与细胞分化、凋亡、脂多糖介导的信号传导、肿瘤发生和细胞黏附途径相关的不同的DNA甲基化模式。CpG甲基化模式和相关基因表达的改变可能是个体对牙周病易感性差异的原因。因而，了解牙周炎相关的甲基化特征，对个体化的牙周治疗和预防方案的制定有着积极意义<sup>[15-16]</sup>。

蛋白质甲基化（如组蛋白甲基化）是基因调控的重要途径，它可以调控染色质结构，在基因转录过程中起重要的调节作用<sup>[17-18]</sup>。组蛋白甲基化多发生在特定的氨基酸残基上，常见于精氨酸和赖氨酸残基<sup>[19]</sup>。除DNA甲基化外，染色质中组

蛋白翻译后修饰也是牙周炎的一种主要表观遗传机制<sup>[20]</sup>。

### 1 促炎性细胞因子

在牙周炎的整个免疫反应过程中，宿主通过产生多种细胞因子对微生物的侵害做出反应，引起炎症的发生。其中以白细胞介素（interleukin, IL）、 $\gamma$ -干扰素（interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）为代表的促炎性细胞因子可直接参与到免疫反应中，在炎症过程中通常有较高水平的表达。IL-8、特异性配体CC型等趋化因子则可通过募集炎症细胞，间接调控和促进炎症反应。在牙周炎患者中，以上因子的表达均会呈现异常，并且与相关基因的甲基化修饰密切相关。

### 1.1 IL

IL-6是一种多功能的促炎症因子,在感染时生成增多,具有广泛的生物学活性。牙周炎患者血清、唾液和龈沟液中IL-6浓度高于健康对照者,IL-6的过度生成已被证实在牙周炎中起病理作用<sup>[21]</sup>。IL-6表达的个体差异可由启动子区域中与转录激活相关的基因多态性解释,此外DNA甲基化也是调节IL-6 mRNA表达的一种关键机制<sup>[22]</sup>。Ishida等<sup>[23]</sup>发现,慢性牙周炎患者外周血IL-6基因启动子区域存在2个单一CpG序列的低甲基化谱,与其外周血IL-6水平升高相关。为了进一步评估IL-6在牙周组织中的作用,Kobayashi等<sup>[24]</sup>研究了IL-6基因启动子区域的19个CpG序列,发现慢性牙周炎患者中的总体甲基化率在牙龈组织中显著低于外周血,且与探诊深度呈负相关,而在健康人的牙龈组织和外周血中呈相似的总甲基化率,且慢性牙周炎组IL-6 mRNA在牙龈组织中相对于外周血的比例显著高于健康人。由此得知,慢性牙周炎患者牙龈组织中IL-6基因转录表达增加可能与IL-6启动子低甲基化有关。

IL-8是已知最有效的趋化因子,负责诱导趋化,即细胞向炎症部位的定向迁移,它能募集和激活急性炎性细胞,也能介导中性粒细胞的活化和迁移,与牙周炎过程密切相关<sup>[25-27]</sup>。IL-8可受到宿主基因启动子甲基化的调节,研究<sup>[28]</sup>显示,慢性牙周炎患者IL-8基因启动子区域的低甲基化频率和mRNA水平高于健康人。Andia等<sup>[29]</sup>又研究发现,健康人口腔上皮细胞的IL-8基因启动子区域呈现非甲基化状态的个体频率约为62%,而在广泛性侵袭性牙周炎组中该频率增加至86.5%。

IL-10是一种抗炎细胞因子,可以限制炎症反应,在牙周炎组织中可能与抑制骨吸收有关<sup>[30-31]</sup>。研究<sup>[32]</sup>表明,在慢性牙周炎患者炎症组织的所有提取位点均观察到IL-10基因甲基化的存在,其中在-110CpG区域发生部分甲基化,在-185CpG区域发生全部或部分甲基化。可见,IL-10基因甲基化是炎症牙周组织中的普遍特征。Szalmás等<sup>[30]</sup>进一步研究证实,IL-10表达的改变主要归因于-110和-185CpG区域与转录因子的相互作用。关于部分甲基化的发生,其原因可能是由于细菌刺激所引发的免疫应答涉及到不同细胞类型,且不同炎症细胞存在于不同活化阶段所致。

在牙周炎炎症的发生及发展过程中,促炎和抗炎因子相互制约,共同决定着牙周炎的发展与

转归。其中,IL-6、IL-8表达的增加与IL-10表达的降低,均与相应启动子的甲基化程度密切相关。此发现在一定程度上为牙周炎的分子诊断开辟了一条崭新的道路,并有望应用于牙周炎病变程度的预测与参考。此外,作为免疫与炎症反应中重要的一类细胞因子,IL家族中的其他亚群在牙周炎过程中所发生的甲基化变化仍有待研究与探索。

### 1.2 IFN- $\gamma$

IFN- $\gamma$ 是一种主要由T细胞产生的促炎细胞因子,其生成量与牙周病进展和严重程度相关<sup>[33]</sup>。Viana等<sup>[32]</sup>评估了IFN- $\gamma$ 基因-186和-54CpG区域的甲基化模式,结果发现,慢性牙周炎和健康组均显示出甲基化阳性的高频率,且两组均存在全部和部分甲基化,但仅在牙周炎组中检测到未甲基化的样本。Zhang等<sup>[34]</sup>经实验得出相同的结论,虽然IFN- $\gamma$ 基因在牙周组织中甲基化频繁,但慢性牙周炎患者可能存在去甲基化。在活组织检查中,牙周炎样本的IFN- $\gamma$ 启动子区域内全部6个CpG位点的甲基化水平显著低于牙周健康和牙龈炎样本,而转录水平明显高于健康牙周组织,这表明IFN- $\gamma$ 启动子区域内的低甲基化状态与慢性牙周炎患者IFN- $\gamma$ 转录增加有关,是慢性炎症状态的特征之一,且在牙周病进展过程的牙龈组织中,IFN- $\gamma$ 表达增高<sup>[35]</sup>。

### 1.3 特异性配体CC型趋化因子-25 (specific ligand CC chemokine-25, CCL25) 与IL-17C

CCL25参与白细胞运输,在牙龈组织中表达增加,可增强白细胞募集到炎症部位的能力<sup>[36]</sup>,IL-17C属于IL-17家族,在牙周炎患者的牙龈组织和龈沟液中表达量上调<sup>[37-39]</sup>,这2种细胞因子均参与到宿主对细菌感染反应的重要途径中<sup>[40]</sup>。为探究侵袭性牙周炎( aggressive periodontitis, AgP)的发生机制,Schulz等<sup>[41]</sup>评估了22个与牙周病相关的炎症候选基因的CpG甲基化水平,结果显示,在对AgP患者行牙龈活组织检查后可见,CCL25和IL-17C的CpG甲基化与健康牙周组织相比显著降低,从而引起基因表达的增加,导致CCL25和IL-17C增多,以致牙周附着丧失,这一发现为牙周炎的病因提供了新见解。

### 1.4 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 作为一种炎性细胞因子,可参与对细菌的早期固有免疫应答,其表达量可在转录、转录后和翻译水平上进行调节<sup>[42-43]</sup>。牙周炎患者血



清、牙龈组织和龈沟液中的TNF- $\alpha$ 水平与进行性进展的牙周炎关系尤为密切<sup>[44-46]</sup>。Zhang等<sup>[47]</sup>调查了牙周炎不同阶段人牙龈活检组织中TNF- $\alpha$ 启动子的DNA甲基化改变,发现严重慢性牙周炎患者与健康者相比,TNF- $\alpha$ 启动子内的-163 bp和-161 bp两个CpG位点甲基化升高,并且牙龈组织中TNF- $\alpha$ 转录水平降低,这表明DNA甲基化是控制牙周炎时TNF- $\alpha$ 转录表达的一个重要调控机制。考虑到牙龈活检组织中所存在的混合细胞类型可能对结果产生影响,Kojima等<sup>[48]</sup>进一步鉴定了慢性牙周炎患者血细胞中TNF- $\alpha$ 启动子片段-343~+57 bp的12个CpG位点,又发现在-72 bp处甲基化率和频率明显高于健康组,这反映了牙周的局部炎症状态。但是,仅从这一发现尚不可得出TNF- $\alpha$ 基因启动子的甲基化是个体对慢性牙周炎易感性增加的原因。

#### 1.5 前列腺素 (prostaglandin, PG) E2

PGE2是一种重要的调控介质,在2种环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1、2催化下合成,其中COX-2由前列腺素内过氧化物合成酶(prostaglandin endoperoxide synthase, PTGS) 2基因编码<sup>[49]</sup>。因此,PGE2的合成与COX-2的诱导表达紧密结合,而PTGS2基因又是COX-2转录调控水平的关键<sup>[50]</sup>。PGE2在正常生理条件下低表达,进行性牙周炎症时可促使其表达增加<sup>[51-52]</sup>。

在牙周炎患者中,龈沟液PGE2水平的升高与探诊出血等临床指征相关,并可以预测牙周附着丧失<sup>[53]</sup>。有调查显示,PGE2和COX-2的表达水平在进展的牙周病变中升高,而在慢性牙周炎中降低。针对此现象,Zhang等<sup>[54]</sup>研究显示,慢性牙周炎患者牙龈活检组织的PTGS2启动子甲基化水平与无炎症样本相比增加了5倍,且在-458 bp处的甲基化水平与PTGS2的转录水平呈负相关,这与慢性牙周炎中COX-2表达抑制相一致。这种现象一方面可以反映疾病的历史活动性发作,另一方面反映了炎症进展过程中新稳态平衡的建立,即慢性状态下甲基化增加的亚稳态转变,从而建立了防止牙周组织无限制破坏的内在保护机制,Zhong等<sup>[53]</sup>研究所发现的牙周袋较深部位PGE2水平较低这一现象,便可以用这一观点来解释。而这种甲基化状态又并非是不可逆的,Asa'ad等<sup>[55]</sup>评估了牙周治疗对慢性牙周炎患者DNA甲基化的影响,发现在进行牙周治疗后2周和8周,其PTGS2甲基化水平显著降低。可见,牙周治疗可重置牙周炎

患者PTGS2炎性基因的DNA甲基化状态。

#### 1.6 其他

除此之外,还有一些促炎性因子的甲基化也与牙周炎相关:编码牙周膜的相关基因——胶原蛋白- $\alpha$ 1基因,会随着老龄化出现甲基化水平增高、基因沉默现象,这可能影响了牙周病的易感性<sup>[56]</sup>。牙周炎患者的E-钙黏蛋白基因中的CpG岛高甲基化导致了基因沉默,致使牙龈上皮中负责细胞间黏附的蛋白表达量下降<sup>[57-58]</sup>。用于控制炎症的抑制因子SOCS1(suppressor of cytokine signaling 1)和含有高CpG密度的转座因子LINE-1,在广泛性侵袭性牙周炎患者的口腔上皮细胞中,表现出DNA低甲基化状态,但在炎症控制3个月后,这种甲基化状态可恢复至正常<sup>[59-60]</sup>。牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以诱导人牙周膜细胞中DNA甲基转移酶的增加而使Runt相关转录因子(runt-related transcription factor, RUNX) 2高甲基化、表达下调,抑制来自牙周膜的细胞向成骨细胞的分化,从而影响骨再生<sup>[61]</sup>。

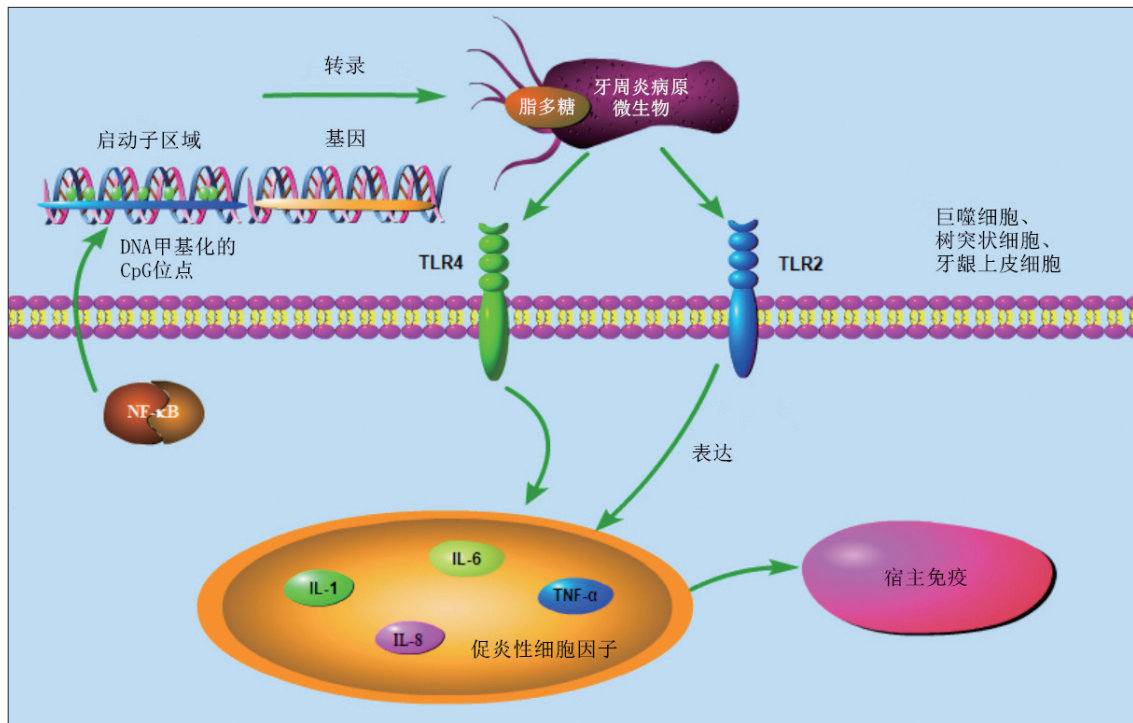
## 2 信号分子

牙周炎病原微生物入侵机体时,固有免疫细胞可通过表达模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别微生物的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),从而启动免疫应答,对机体免疫系统抵御病原体入侵和维持平衡状态起重要调节作用。目前对PRR的研究主要集中于Toll样受体(Toll-like receptor, TLR),TLR是包含了至少13种蛋白质的家族,可以对不同微生物产物产生反应<sup>[62-63]</sup>。牙龈卟啉单胞菌被认为是慢性牙周炎的主要病原体,其表面存在大量的PAMP,其中包括与其他细菌结构不同的LPS,通常可被牙龈上皮细胞的TLR-2和TLR-4识别,激活天然免疫,进而刺激宿主产生促炎性细胞因子,诱导牙槽骨吸收和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生<sup>[42,64-67]</sup>。在所涉及的信号通路中,DNA甲基化起着关键的调控作用,并会进一步影响后期的生理效应。

De Oliveira等<sup>[68]</sup>通过分析健康者与慢性牙周炎患者牙龈组织中TLR2和TLR4基因启动子部分区域的DNA甲基化状态,并未发现二者有显著差异,这可能由于所研究的CpG位点有限,不能排

除其他位点存在异常甲基化状态的可能性。de Faria Amormino等<sup>[69]</sup>则经过进一步研究发现了慢性牙周炎患者TLR-2基因呈现高甲基化水平、转录抑制的现象，且甲基化频率与探诊深度呈正相关，表明TLR-2高甲基化可能是牙周炎严重程度的指标之一。牙周炎患者TLR-2基因低表达可减少炎症介质，促使牙周组织中细菌的慢性持续存在。探究

其具体机制可知，TLR基因中的DNA甲基化CpG位点位于启动子区域中核因子（nuclear factor, NF）- $\kappa$ B结合位点的周围，NF- $\kappa$ B途径是人类细胞中诱导TLR转录的主要因素<sup>[70]</sup>。DNA甲基化的改变可以影响NF- $\kappa$ B与启动子的结合，从而影响TLR表达的激活和调节（图2）。



牙周炎病原微生物表面存在大量的LPS，当细菌入侵机体时，LPS被巨噬细胞、树突状细胞、牙龈上皮细胞表面的TLR-2和TLR-4识别，激活宿主免疫应答。其中在TLR受体激活的信号通路中，DNA甲基化起了关键调控作用。在牙周炎患者中，TLR基因中的CpG位点存在不同的DNA甲基化，这些位点位于启动子区域NF- $\kappa$ B结合位点的周围，DNA甲基化的改变可以影响NF- $\kappa$ B与启动子的结合，从而影响TLR的表达，并会进一步影响宿主产生促炎性细胞因子，如IL-1、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ ，调节和改变宿主免疫，从而影响牙周炎的进展。

图 2 DNA甲基化影响TLR介导的细胞内信号通路

Fig 2 The effects of DNA methylation on TLRs-mediated intracellular signaling pathways

此外，诱导组织炎症很大程度上依赖于TLR信号，TLR信号通过募集髓样分化因子初次应答基因88（myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88），并激活NF- $\kappa$ B来驱动促炎途径。为了维持组织的体内平衡，TLR诱导的促炎性细胞因子的产生，由抗炎细胞因子控制，其中也包括在牙周组织中存在的转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- $\beta$ 家族<sup>[71]</sup>。Smad6是TGF- $\beta$ 诱导的抗炎信号传递过程中的一种关键介质。研究<sup>[72]</sup>证实，蛋白质精氨酸甲基转移酶1介导Smad6甲基化，随后，Smad6募集并促进MyD88降解，从而抑制NF- $\kappa$ B激活。在牙龈上皮中，Smad6发生甲基化，并且通过蛋白质精氨酸甲基转移酶

1-Smad6信号传导限制TLR-MyD88-NF- $\kappa$ B通路，由此控制炎症以维持组织稳态。当Smad6甲基化紊乱时，则加剧了实验性牙周炎中的炎症和骨质破坏。Smad6甲基化在TGF- $\beta$ 和TLR-NF- $\kappa$ B信号之间的这种交互作用机制，为调节牙周炎中宿主免疫应答提供了新的思路。

### 3 细胞外基质

在牙周炎的发展过程中，细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的构成也会发生改变，这种改变可能会受到牙周病原体、吸烟等因素的影响<sup>[73]</sup>。

Takai等<sup>[74]</sup>用LPS作为细菌毒素刺激人牙周成纤维细胞引发炎症反应,在启动子区的CpG岛发现了25个与ECM相关的高度甲基化的基因,且其中有9个表达水平显著低于对照,包括Ⅲ型纤连蛋白和锚蛋白重复结构域-1,Ⅳ型胶原蛋白- $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2,Ⅻ型胶原蛋白- $\alpha$ 1,ⅩⅤ型胶原蛋白- $\alpha$ 1,层黏连蛋白- $\alpha$ 5、 $\beta$ 1, MMP-25、蛋白质-O-甘露糖基转移酶-1和界面蛋白-3;这项模拟人类牙周炎的体外实验模型研究表明,长时间的LPS刺激会引起ECM相关基因的高甲基化,下调其转录水平,但这些基因影响牙周炎发展的具体机制尚不清楚。

MMP是细胞外基质降解中最重要的酶家族<sup>[75]</sup>,其中, MMP-9在牙槽骨生长和重建中起着重要作用, MMP-9的过度表达可能与牙周炎的严重程度有关<sup>[76]</sup>。金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)-1是一种内源性MMP抑制剂,可与大多数MMP结合。有研究<sup>[77]</sup>发现, MMP-9 CpG岛甲基化水平与慢性牙周炎的严重程度呈正相关,且MMP-9和TIMP-1基因的DNA甲基化状态呈现出明显的性别差异——与男性患者相比,女性患者的MMP-9甲基化水平较低但TIMP-1甲基化水平较高,并且TIMP-1的甲基化水平随着年龄而逐渐降低。这一发现为慢性牙周炎提供了新的见解, MMP基因的异常甲基化作为一种性别特异性生物标志物可能存在临床价值,可用以监测牙周炎的风险和评估疾病进展。

吸烟被认为是慢性牙周炎的一个主要危险因素<sup>[78-81]</sup>,为了解释吸烟在牙周炎发展中的作用, Cho等<sup>[82]</sup>研究发现,吸烟可能通过影响DNA甲基化模式调控相关的基因,并通过蛋白质-蛋白质相互作用干扰ECM组织相关基因的表达,来增加对牙周炎的易感性、降低牙周组织愈合能力、加速牙周组织破坏。虽然吸烟引起的这种DNA甲基化不能直接引发牙周炎,但可通过影响ECM的组织结构,从而间接地影响疾病的发生发展。

#### 4 病原菌毒力因子

牙周炎患者体内细胞因子表达的改变,普遍受到自身细胞中的基因启动子甲基化的调控,除此之外,也可受到来自于病原体的调控。比如IL-8可受到细菌细胞因不同程度甲基化所导致的不同水平毒力因子的调节<sup>[83]</sup>。

伴放线放线杆菌中已鉴定出存在DNA腺嘌呤

甲基转移酶,它能控制伴放线放线杆菌中的基因,特别是与毒力相关的基因的表达。在DNA腺嘌呤甲基转移酶突变株中, DNA甲基化功能的丧失改变了伴放线放线杆菌细胞毒素的产生,进而影响了IL-8的分泌<sup>[84]</sup>。因此,除了宿主,存在于口腔病原体中的甲基化机制也是牙周炎期间免疫应答的相关调节机制<sup>[85]</sup>。

#### 5 与甲基化相关的牙周炎治疗策略

认识甲基化对牙周炎的致病性调控,可就其具体的调控机制治疗牙周炎,即逆转牙周炎发生时基因的甲基化,使甲基化状态处于稳态,这可能是预防和治疗早期牙周炎的一种新方法。5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-aza)是一种治疗骨髓增生异常综合征的药物,也是甲基化转移酶的抑制剂,可导致DNA去甲基化<sup>[86]</sup>,因此被认为是研究DNA甲基化对细胞、组织和相关疾病影响的有价值的工具。

牙周炎的愈合需要牙龈成纤维细胞对局部生长因子做出积极反应,但DNA甲基化导致的基因沉默可能会降低其对局部生长因子的反应性。Sufaru等<sup>[87]</sup>通过体外研究发现, 5-aza会引起牙龈成纤维细胞IL-11基因CpG位点的去甲基化,从而增加了对TGF- $\beta$ 1的敏感性,使IL-11表达增加。不过在本研究中, 5-aza被用于激发体外甲基化状态的改变,故相应结论目前只能在体外模型的背景下加以解释。

由牙周炎引起的牙槽骨吸收是口腔临床医生需要面对的一个挑战,牙槽骨重建和再生是牙周炎治愈的理想状态。近期有研究<sup>[88]</sup>表明, DNA去甲基化可应用于基因治疗和组织工程领域,能改善牙周组织的再生,已成为一种新的治疗方案。Cho等<sup>[89]</sup>用DNA甲基化抑制剂5-aza处理人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblast, HGF),诱导成骨细胞系标记物RUNX2和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)基因的CpG岛去甲基化,随后用骨形态发生蛋白2处理这些细胞,使成骨特异性转录因子RUNX2和ALP的表达增加,并成功地将成纤维细胞诱导分化为成骨细胞,充分发挥了HGF的成骨潜力。再如,某些材料和表面结构具有不同的甲基化修饰。硬表面上生长的细胞具有转录活性染色质,而生长在柔软材料上的细胞的染色质无转录活性<sup>[90]</sup>;在纳米水平改变二氧化



钛表面结构可以变换人脂肪细胞中的组蛋白甲基化模式,从而诱导这些细胞成骨分化<sup>[91]</sup>。以上这些方法都为牙槽骨的再生开创了一条新的治疗途径。

组蛋白修饰在调节染色质动力学和功能中发挥着重要的作用,最近对干细胞的表观遗传学研究<sup>[92-94]</sup>表明,特定的组蛋白改变和修饰酶在细胞分化中也是必不可少的。胰岛素样生长因子结合蛋白家族(insulin-like growth factor binding protein family, IGFBP) 1~6的6个成员构成胰岛素样生长因子轴的不可缺少的组分,其在生长、发育和骨代谢中起着核心作用。组蛋白去甲基化酶KDM6B可使胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein family, IGFBP) 5启动子中的组蛋白K27甲基化,由此来下调IGFBP5的表达,进而通过增强成骨分化和抗炎症电位促进间充质干细胞介导的牙周组织再生。IGFBP5的这一新功能的发现不仅揭示了深入了解间充质干细胞定向分化和抗炎能力的机制,而且提供了可以用于改善牙周组织再生的潜在靶介质<sup>[95]</sup>。

## 6 结束语

综上,甲基化作为表观遗传修饰的一种,是牙周病发生、发展的一种重要调控机制,可通过改变染色质的结构选择性地激活或抑制某些基因,影响促炎性细胞因子、趋化因子、信号分子、细胞外基质分子等的表达,进而改变细胞周围的局部微环境,影响牙周炎过程中宿主的免疫调控水平<sup>[15]</sup>。

对甲基化模式和相关基因表达改变的研究,不仅可以增加人们对牙周炎易感性的认识,而且研究结果还可以作为一种诊断工具,用于筛查患有不同种类和程度的牙周炎患者。此外,认识甲基化调控在牙周炎发生和发展中所发挥的作用和效应,有助于人们探索治疗牙周炎的新途径,改善牙周炎的预后和转归。

但由于牙周炎发病机制复杂,各种因子间存在着相互作用、密切联系,尚未了解到所有有关的甲基化基因和蛋白质,部分结论未能得到统一。此外,目前关于甲基化评估作为牙周炎的诊断和应用其进行治疗方面,研究尚不充足,还需进一步完善。但是不可否认的是,从甲基化的角度认识牙周病的发病机制,可为牙周病的治疗提

供新的工具和治疗模式,减少牙周病的发生,实现牙槽骨的功能性再生,因而具有实际的临床意义和良好的应用前景<sup>[13,96]</sup>。

## 7 参考文献

- [1] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 30-44.
- [2] Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease[J]. *Periodontol* 2000, 2013, 62(1): 59-94.
- [3] Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis[J]. *Periodontol* 2000, 2012, 58(1): 37-68.
- [4] De Souza AP, Planello AC, Marques MR, et al. High-throughput DNA analysis shows the importance of methylation in the control of immune inflammatory gene transcription in chronic periodontitis[J]. *Clin Epigenetics*, 2014, 6(1): 15.
- [5] Sadakierska-Chudy A, Kostrzewa RM, Filip M. A comprehensive view of the epigenetic landscape part I: DNA methylation, passive and active DNA demethylation pathways and histone variants[J]. *Neurotox Res*, 2015, 27(1): 84-97.
- [6] Ngollo M, Dagdemir A, Karsli-Ceppioglu S, et al. Epigenetic modifications in prostate cancer[J]. *Epigenomics*, 2014, 6(4): 415-426.
- [7] Lindroth AM, Park YJ. Epigenetic biomarkers: a step forward for understanding periodontitis[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2013, 43(3): 111-120.
- [8] Seo JY, Park YJ, Yi YA, et al. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health[J]. *Restor Dent Endod*, 2015, 40(1): 14-22.
- [9] Jones PA, Liang G. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(11): 805-811.
- [10] Deng G, Chen A, Pong E, et al. Methylation in hMLH1 promoter interferes with its binding to transcription factor CBF and inhibits gene expression[J]. *Oncogene*, 2001, 20(48): 7120-7127.
- [11] Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy[J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 457-463.
- [12] Bayarsaihan D. Epigenetic mechanisms in inflamma-

- tion[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(1): 9-17.
- [13] Lod S, Johansson T, Abrahamsson KH, et al. The influence of epigenetics in relation to oral health[J]. *Int J Dent Hyg*, 2014, 12(1): 48-54.
- [14] Barros SP, Offenbacher S. Modifiable risk factors in periodontal disease: epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response[J]. *Periodontol 2000*, 2014, 64(1): 95-110.
- [15] Larsson L, Castilho RM, Giannobile WV. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(4): 556-568.
- [16] Luo Y, Peng X, Duan D, et al. Epigenetic regulations in the pathogenesis of periodontitis[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(2): 144-150.
- [17] Lee DY, Teyssier C, Strahl BD, et al. Role of protein methylation in regulation of transcription[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(2): 147-170.
- [18] Tachibana M, Ueda J, Fukuda M, et al. Histone methyltransferases G9a and GLP form heteromeric complexes and are both crucial for methylation of euchromatin at H3-K9[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(7): 815-826.
- [19] Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1998, 61: 65-131.
- [20] Wilson AG. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(8 Suppl): 1514-1519.
- [21] Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes [J]. *J Periodontol*, 2010, 81(3): 384-391.
- [22] Nile CJ, Read RC, Akil M, et al. Methylation status of a single CpG site in the IL6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(9): 2686-2693.
- [23] Ishida K, Kobayashi T, Ito S, et al. Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2012, 83(7): 917-925.
- [24] 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[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 69: 89-94.
- [25] Remick DG. Interleukin-8[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(12 Suppl): S466-S467.
- [26] Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines[J]. *Immunol Rev*, 2000, 177: 195-203.
- [27] Marshall JC. Neutrophils in the pathogenesis of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(12 Suppl): S502-S505.
- [28] Oliveira NF, Damm GR, Andia DC, et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in oral cells of smokers and non-smokers with chronic periodontitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2009, 36(9): 719-725.
- [29] Andia DC, de Oliveira NF, Casarin RC, et al. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(9): 1336-1341.
- [30] Szalmás A, Bánáti F, Koroknai A, et al. Lineage-specific silencing of human IL-10 gene expression by promoter methylation in cervical cancer cells[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7): 1030-1038.
- [31] Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, et al. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123(2): 294-300.
- [32] Viana MB, Cardoso FP, Diniz MG, et al. Methylation pattern of IFN- $\gamma$  and IL-10 genes in periodontal tissues[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(8): 936-941.
- [33] Garlet GP, Martins W Jr, Ferreira BR, et al. Patterns of chemokines and chemokine receptors expression in different forms of human periodontal disease[J]. *J Periodontol Res*, 2003, 38(2): 210-217.
- [34] Zhang S, Crivello A, Offenbacher S, et al. Interferon-gamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(11): 953-961.
- [35] Dutzan N, Vernal R, Hernandez M, et al. Levels of interferon-gamma and transcription factor T-bet in progressive periodontal lesions in patients with chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(2): 290-296.
- [36] Ekhlassi S, Scruggs LY, Garza T, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 secretion, and



- CCL25 gene expression, in mouse primary gingival cell lines: interleukin-6-driven activation of CCL2[J]. *J Periodontol Res*, 2008, 43(4): 431-439.
- [37] Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(1): 1-8.
- [38] Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, et al. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(2): 301-309.
- [39] Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 174764.
- [40] Costa MF, Bornstein VU, Candéa AL, et al. CCL25 induces  $\alpha_4\beta_7$  integrin-dependent migration of IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T lymphocytes during an allergic reaction[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(5): 1250-1260.
- [41] Schulz S, Immel UD, Just L, et al. Epigenetic characteristics in inflammatory candidate genes in aggressive periodontitis[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(1): 71-75.
- [42] Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction[J]. *J Periodontol*, 2003, 74(3): 391-401.
- [43] Shapira L, Takashiba S, Champagne C, et al. Involvement of protein kinase C and protein tyrosine kinase in lipopolysaccharide-induced TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  production by human monocytes[J]. *J Immunol*, 1994, 153(4): 1818-1824.
- [44] Tervahartiala T, Koski H, Xu JW, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptors, p55 and p75, in gingiva of adult periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2001, 80(6): 1535-1539.
- [45] Górska R, Gregorek H, Kowalski J, et al. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2003, 30(12): 1046-1052.
- [46] Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with chronic and aggressive periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2005, 76(11): 1849-1855.
- [47] Zhang S, Barros SP, Moretti AJ, et al. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease [J]. *J Periodontol*, 2013, 84(11): 1606-1616.
- [48] 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]. *J Periodontol Res*, 2016, 51(3): 350-358.
- [49] Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 145-182.
- [50] Noguchi K, Yanai M, Shitashige M, et al. Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin production by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharides isolated from periodontopathogenic bacteria[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(10): 1575-1582.
- [51] Noguchi K, Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease[J]. *Periodontol* 2000, 2007, 43: 85-101.
- [52] Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, et al. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases[J]. *Periodontol* 2000, 2003, 31: 167-180.
- [53] Zhong Y, Slade GD, Beck JD, et al. Gingival crevicular fluid interleukin-1 $\beta$ , prostaglandin E2 and periodontal status in a community population[J]. *J Clin Periodontol*, 2007, 34(4): 285-293.
- [54] Zhang S, Barros SP, Niculescu MD, et al. Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(2): 133-137.
- [55] Asa'ad F, Bollati V, Pagni G, et al. Evaluation of DNA methylation of inflammatory genes following treatment of chronic periodontitis: a pilot case-control study[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(9): 905-914.
- [56] Ohi T, Uehara Y, Takatsu M, et al. Hypermethylation of CpGs in the promoter of the COL1A1 gene in the aged periodontal ligament[J]. *J Dent Res*, 2006, 85(3): 245-250.
- [57] Loo WT, Jin L, Cheung MN, et al. Epigenetic change in E-cadherin and COX-2 to predict chronic periodontitis[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 110.
- [58] Nagarakanti S, Ramya S, Babu P, et al. Differential expression of E-cadherin and cytokeratin 19 and net proliferative rate of gingival keratinocytes in oral

- epithelium in periodontal health and disease[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(11): 2197-2202.
- [59] Baptista NB, Portinho D, Casarin RC, et al. DNA methylation levels of SOCS1 and LINE-1 in oral epithelial cells from aggressive periodontitis patients [J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(7): 670-678.
- [60] Andia DC, Planello AC, Portinho D, et al. DNA methylation analysis of SOCS1, SOCS3, and LINE-1 in microdissected gingival tissue[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(9): 2337-2344.
- [61] 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]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(3): 176-181.
- [62] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 675-680.
- [63] Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(4): 621-625.
- [64] Kocgozlu L, Elkaim R, Tenenbaum H, et al. Variable cell responses to *P. gingivalis* lipopolysaccharide[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(8): 741-745.
- [65] Teng YT. Protective and destructive immunity in the periodontium: part 1—innate and humoral immunity and the periodontium[J]. *J Dent Res*, 2006, 85(3): 198-208.
- [66] Burns E, Bachrach G, Shapira L, et al. Cutting edge: TLR2 is required for the innate response to *Porphyromonas gingivalis*: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption[J]. *J Immunol*, 2006, 177(12): 8296-8300.
- [67] Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways[J]. *Immunol Rev*, 2000, 173: 89-97.
- [68] De Oliveira NF, Andia DC, Planello AC, et al. TLR2 and TLR4 gene promoter methylation status during chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(11): 975-983.
- [69] de Faria Amormino SA, Araújo TC, Saraiva AM, et al. Hypermethylation and low transcription of TLR2 gene in chronic periodontitis[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(9): 1231-1236.
- [70] Johnson CM, Tapping RI. Microbial products stimulate human Toll-like receptor 2 expression through histone modification surrounding a proximal NF-kappaB-binding site[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31197-31205.
- [71] Mize TW, Sundararaj KP, Leite RS, et al. Increased and correlated expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor beta 1 in surgically removed periodontal tissues with chronic periodontitis[J]. *J Periodontol Res*, 2015, 50(3): 315-319.
- [72] Zhang T, Wu J, Ungvijanpunya N, et al. Smad6 methylation represses NFkB activation and periodontal inflammation[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(7): 810-819.
- [73] Abiko Y, Uehara O, Fukumoto S, et al. Epigenetics of oral infection and inflammatory diseases—DNA methylation changes in infections and inflammation diseases[J]. *J Oral Biosci*, 2014, 56(4): 105-109.
- [74] 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]. *J Periodontol Res*, 2016, 51(4): 508-517.
- [75] Li W, Zhu Y, Singh P, et al. Association of common variants in MMPs with periodontitis risk[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 1545974.
- [76] He CY, Gao XQ, Jiang LP. The impact of smoking on levels of chronic periodontitis-associated biomarkers[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(1): 110-115.
- [77] Li X, Lu J, Teng W, et al. Quantitative evaluation of MMP-9 and TIMP-1 promoter methylation in chronic periodontitis[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(3): 168-173.
- [78] Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, et al. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan[J]. *BMC Oral Health*, 2011, 11: 1.
- [79] Zini A, Sgan-Cohen HD, Marcenes W. Socio-economic position, smoking, and plaque: a pathway to severe chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(3): 229-235.
- [80] Fiorini T, Musskopf ML, Oppermann RV, et al. Is

- there a positive effect of smoking cessation on periodontal health? A systematic review[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(1): 83-91.
- [81] Khan S. Effect of smoking on periodontal health[J]. *Dis Mon*, 2011, 57(4): 214-217.
- [82] Cho YD, Kim PJ, Kim HG, et al. Transcriptomics and methylomics in chronic periodontitis with tobacco use: a pilot study[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 81.
- [83] Tomi N, Fukuyo Y, Arakawa S, et al. Pro-inflammatory cytokine production from normal human fibroblasts is induced by *Tannerella forsythia* detaching factor[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43(2): 136-142.
- [84] Uehara A, Naito M, Imamura T, et al. Dual regulation of interleukin-8 production in human oral epithelial cells upon stimulation with gingipains from *Porphyromonas gingivalis*[J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57(Pt 4): 500-507.
- [85] Wu H, Lippmann JE, Oza JP, et al. Inactivation of DNA adenine methyltransferase alters virulence factors in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2006, 21(4): 238-244.
- [86] Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2002, 21(35): 5483-5495.
- [87] Sufaru IG, Beikircher G, Weinhaeusel A, et al. Inhibitors of DNA methylation support TGF- $\beta$ 1-induced IL11 expression in gingival fibroblasts[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2017, 47(2): 66-76.
- [88] Larsson L. Current concepts of epigenetics and its role in periodontitis[J]. *Curr Oral Health Rep*, 2017, 4(4): 286-293.
- [89] Cho Y, Kim B, Bae H, et al. Direct gingival fibroblast/osteoblast transdifferentiation via epigenetics[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(5): 555-561.
- [90] Rabineau M, Flick F, Mathieu E, et al. Cell guidance into quiescent state through chromatin remodeling induced by elastic modulus of substrate[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 144-155.
- [91] Lv L, Liu Y, Zhang P, et al. The nanoscale geometry of TiO<sub>2</sub> nanotubes influences the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by modulating H3K4 trimethylation[J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 193-205.
- [92] Nguyen DV, Li Calzi S, Shaw LC, et al. An ocular view of the IGF-IGFBP system[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2013, 23(3): 45-52.
- [93] Wang S, Mu J, Fan Z, et al. Insulin-like growth factor 1 can promote the osteogenic differentiation and osteogenesis of stem cells from apical papilla[J]. *Stem Cell Res*, 2012, 8(3): 346-356.
- [94] Yu S, Long J, Yu J, et al. Analysis of differentiation potentials and gene expression profiles of mesenchymal stem cells derived from periodontal ligament and Wharton's jelly of the umbilical cord[J]. *Cells Tissues Organs*, 2013, 197(3): 209-223.
- [95] Liu D, Wang Y, Jia Z, et al. Demethylation of IGFBP5 by histone demethylase KDM6B promotes mesenchymal stem cell-mediated periodontal tissue regeneration by enhancing osteogenic differentiation and anti-inflammation potentials[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(8): 2523-2536.
- [96] Grover V, Kapoor A, Malhotra R, et al. Epigenetics and periodontal disease: hope to tame the untameable[J]. *Curr Gene Ther*, 2014, 14(6): 473-481.

( 本文编辑 张玉楠 )