

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.12.009

综述

骨细胞与牙周炎相关研究进展

朱轩智, 马瑞, 谢旭东, 王骏

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,
四川 成都(610041)

【摘要】 骨细胞是包埋于成熟骨组织中的主要细胞,由成骨细胞分化而来。传统观念认为骨细胞仅具有结构占位作用,但随着近年来相关研究的不断深入,骨细胞在骨代谢中的作用也被一一挖掘。牙周炎是以菌斑生物膜为始动因子的慢性炎症性疾病,是造成成人失牙的主要原因,临床上多表现为附着丧失、探诊出血等症状,其中牙槽骨的吸收破坏是该病最具特征的病理变化。目前研究认为,骨细胞具有感知机械应力、参与骨重建、调节矿物质平衡、参与内分泌等功能,在骨稳态与全身代谢平衡中发挥了重要作用,其主要通过高表达核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL),分泌骨硬化蛋白(sclerostin),影响凋亡、衰老以及自噬等信号通路,积极参与了牙周炎的发生发展。未来针对骨细胞代谢相关产物的检测对于临床上牙周炎防治的评估具有一定应用前景。本文主要就骨细胞在骨稳态中作用以及其与牙周炎的关系进行相关综述,为牙周炎的防治提供新思路。

【关键词】 骨细胞; 骨稳态; 牙周炎; 核因子- κ B受体活化因子配体; 骨硬化蛋白; 凋亡; 衰老; 自噬

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)12-0801-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 朱轩智,马瑞,谢旭东,等.骨细胞与牙周炎相关研究进展[J].口腔疾病防治,2020,28(12):801-805.

Research progress on the relationship between osteocytes and periodontitis ZHU Xuanchi, MA Rui, XIE Xudong, WANG Jun. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: WANG Jun, Email: junwang@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503547

【Abstract】 Osteocytes, which develop from osteoblasts, are recognized as the main cells embedded in mature bone tissue. The traditional notion is that osteocytes exclusively play a structural role, however, with the development of related research in recent years, the role of osteocytes in bone metabolism has been explored. Periodontitis is a chronic inflammatory disease initiated by plaque biofilm, and is the main cause of adult tooth loss. Clinically, periodontitis primarily manifests as attachment loss, bleeding on probing and other symptoms. Alveolar bone resorption is the most characteristic pathological change. Current research demonstrated that osteocytes sense mechanical stress, participate in bone remodeling, regulate mineral balance, and participate in endocrine function. Thus, these cells play an important role in bone homeostasis and systemic metabolic balance. Osteocytes are actively involved in the development of periodontitis through the high expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), secretion of sclerostin, and effect on apoptosis, senescence and autophagy. In the future, the detection of bone cell metabolism-related products will have certain application prospects for the clinical evaluation of periodontitis prevention and treatment. Therefore, this paper reviewed the role of osteocytes in bone homeostasis and the relationship between osteocytes and periodontitis, to provide new ideas for the prevention and treatment of periodontitis.

【Key words】 osteocytes; bone homeostasis; periodontitis; RANKL; sclerostin; apoptosis; senescence; autophagy

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(12): 801-805.

【收稿日期】 2020-05-31; **【修回日期】** 2020-06-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81700980)

【作者简介】 朱轩智,硕士研究生在读,医师,Email: 826868536@qq.com

【通信作者】 王骏,副研究员,博士,Email: junwang@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503547

骨细胞包埋于成熟骨组织骨陷窝中,是构成骨骼的主体细胞,占骨组织中细胞总数的90%以上。骨细胞由成骨细胞分化而来,形状为扁椭圆形,其表面伸出多个星状突起形成骨小管,连通相邻的骨陷窝。牙周炎是一种以菌斑生物膜为始动因子的慢性炎症性疾病,主要影响牙周支持组织,其中牙槽骨的吸收破坏是其最具特征性的病理变化之一,随着病情发展最终可导致牙齿脱落。牙周致病菌被机体识别之后,中性粒细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞以及浆细胞等先后浸润牙周组织;免疫细胞通过分泌白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种细胞因子介导炎症反应,促进破骨细胞生成,造成牙周组织损伤。传统观念认为,牙槽骨的代谢活动主要发生在成骨和破骨细胞活跃的骨组织表面,位于骨组织内部的骨细胞仅起到结构性占位作用。但随着相关研究的深入,人们对骨细胞的认识不断更新,近年来多项研究证实骨细胞不仅在维持骨组织稳态中起关键作用,还积极参与了牙周炎的发生发展。因此,本文对骨细胞在骨组织稳态以及全身代谢中的作用及其与牙周炎的相关性作一综述。

1 骨细胞在骨稳态以及全身代谢中的作用

骨稳态是指骨组织通过自身调节,在骨生成和骨吸收之间形成动态平衡,从而使机体能够将各类代谢指标维持在正常区间,适应外界环境。骨细胞作为骨骼中数量最多且寿命最长的细胞,在骨稳态中发挥了重要作用。

1.1 机械应力感受器

机械应力刺激是维持骨组织稳态的重要因素,缺乏应力刺激可导致骨代谢紊乱、骨结构退化、骨量丢失,适量作用于骨组织的应力有助于刺激骨生成反应。研究表明,骨细胞相互连通形成类似神经网络的应力感受系统,将机械应力转化为生物信号^[1]。相对于骨组织内其他细胞,骨细胞对机械应力更加敏感。白喉毒素受体(diphtheria toxin receptor)在骨细胞表面的表达具有特异性,利用白喉毒素靶向清除小鼠体内的骨细胞后,与野生型小鼠相比,体内缺乏骨细胞的小鼠对应力缺失导致的骨量流失更为耐受。骨组织在受到机械应力刺激后激活葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,使骨细胞中编码非组织特异性碱性磷酸酶的mRNA、转化生长因子- β 和胰岛素样生长因子-1含量升高,促进

其牙本质基质蛋白-1(dentin matrix protein-1, DMP-1)和膜蛋白E11/gp38表达。

1.2 参与骨重建

骨细胞可通过三种途径参与骨重建:①细胞间隙连接直接传递信号;②骨细胞突触分泌一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、三磷酸腺苷等小分子,调控成骨细胞增殖;③激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进骨生成。

骨细胞可以通过分泌相关因子调节破骨细胞活性参与骨重建。骨细胞受到剪切应力后,收集含有骨细胞反应生成物的培养液并用其培养破骨细胞,可以发现破骨细胞生成受到抑制^[2]。在排除其他骨代谢因子干扰后,MLO-Y4骨细胞系可通过突触表达核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子,诱导破骨细胞生成^[3]。骨细胞凋亡也可调节破骨细胞分化。有研究证实凋亡小体由骨细胞释放,而非成骨细胞。凋亡中的骨细胞通过上调RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比例,促进破骨细胞形成^[4]。骨组织表面受到微小损伤时,损伤区域的骨细胞发生凋亡并且细胞凋亡标志物Bax表达上调,而位于损伤周围的骨细胞抗细胞凋亡标志物Bcl-2表达上调,说明受到损伤的骨细胞表达骨吸收的信号,而正常的骨细胞抑制凋亡相关信号,防止损伤进一步扩大。

骨细胞通过表达可溶性因子调节成骨细胞活动参与骨重建。骨细胞受到机械应力刺激之后可释放NO等可溶性因子促进成骨细胞分化^[5]。骨细胞与成骨细胞共培养后对骨细胞施加剪切力,发现骨细胞通过细胞间隙向成骨细胞分泌钙离子以促进其碱性磷酸酶的表达,提示骨细胞可直接与成骨细胞交流,调控骨生成^[6]。

骨细胞还可通过调节Wnt/ β -catenin信号通路参与骨重建。Wnt/ β -catenin信号通路调控成骨细胞的分化成熟,该通路被激活时促进成骨,受到阻断时则抑制成骨。而骨细胞是该信号通路负调节剂骨硬化蛋白的主要来源。骨硬化蛋白由SOST基因编码,该基因的表达在机械应力刺激下受到抑制,而在TNF- α 刺激下上调。骨硬化蛋白通过两种途径产生效应:①经由伸入骨小管中的骨细胞表面突触,离开骨组织深处到达表面,作用于成骨和破骨细胞;②直接作用于骨细胞自身,上调RANKL/OPG比例,促进破骨细胞的生成^[7]。

1.3 调节矿物质平衡

骨细胞通过表达甲状旁腺激素1型受体(parathyroid hormone type 1 receptor, PTH1R)维持其周围骨基质的钙离子平衡。骨细胞PTH1R基因缺失的小鼠体内钙平衡出现紊乱,而PTH1R基因在骨细胞持续表达可增强骨组织的合成代谢活性,增加骨量。骨细胞也可通过表达DMP-1、X染色体磷酸调节中性内肽酶(phosphate regulating neutral endopeptidase on chromosome X, PHEX)和成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)调节体内磷酸盐平衡。当DMP-1和PHEX表达升高时,骨细胞FGF-23分泌减少,提高了肾脏对磷酸盐的重吸收利用率,促进骨质矿化;反之,当DMP-1和PHEX低表达时,骨细胞则增加FGF-23的分泌并降低体内的磷酸盐水平,造成矿化不足和骨质疏松^[8]。

1.4 参与内分泌调节

骨细胞参与全身内分泌调节^[9]。骨组织结构高度血管化,骨细胞产生的信号分子可直接进入血液循环作用于远处靶器官。使用FGF-23靶向作用于甲状旁腺可减少甲状旁腺素的分泌,提示甲状旁腺是骨细胞的靶器官之一。在机械应力作用下,骨细胞分泌的PGE2和Wnt-3a作用于全身肌肉组织,促进肌纤维生长并稳定肌功能^[10]。造血组织也是骨细胞的内分泌靶点,骨细胞缺失的小鼠无法进行造血干细胞动员且患有淋巴细胞减少症。骨细胞中缺乏Gs α 蛋白的小鼠体内骨髓、脾脏以及外周血中的髓样细胞数量急剧增加,因此骨细胞可能通过Gs α 信号通路指导粒细胞集落刺激因子的表达从而调控髓样细胞增殖。还有研究表明,骨细胞分泌的骨硬化蛋白可能是脂肪组织生长的必要条件^[11]。目前,是否有更多组织或器官能作为骨细胞的内分泌靶点有待进一步研究。

2 骨细胞参与牙周炎发展的相关途径

2.1 RANKL

核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor κ B, RANK)是破骨前体细胞的一种表面受体,当其与骨细胞分泌的配体RANKL结合时,可促使破骨前体细胞向破骨细胞分化。OPG可与RANKL结合,弱化其与RANK的配对作用,形成RANK-RANKL-OPG系统,影响骨代谢、免疫等多种生理病理过程。炎症状态下,牙周组织内RANKL表达水平升高。近年研究表明骨细胞通过高表达RANKL参与牙周炎发展。Kim等^[12]通过研

究大鼠牙周炎模型发现,成功诱导牙周炎后前10天大鼠的牙槽骨量逐渐减少,破骨细胞的数量从第3天开始明显增加;RANKL阳性骨细胞比例变化与破骨细胞变化吻合,表明牙槽骨吸收由破骨细胞形成增多、成骨活动受到抑制导致,而骨细胞RANKL表达与破骨细胞高度同步。Graves等^[13]通过牙周致病菌刺激建立小鼠牙周炎模型,发现RANKL基因敲除小鼠不会发展为牙周炎,其体内破骨细胞数量也未见增加,而对照组野生型小鼠牙槽骨破坏明显,且伴随着体内破骨细胞水平显著增加。以上研究成果均证明表达RANKL的骨细胞可能通过调控破骨细胞分化参与牙周炎牙槽骨破坏的病理过程。

Dickkopf-1(Dkk-1)是一种Wnt信号通路抑制剂,具有抑制骨生成的作用。Goes等^[14]发现,诱导小鼠实验性牙周炎后,与对照组相比,特异性敲除骨细胞Dkk-1的小鼠牙龈组织炎性浸润减少,骨组织表面破骨细胞数量降低,TNF、IL-1以及上颌骨RANKL表达下降,而骨生成因子Runx2和骨钙蛋白表达上升。该实验表明牙周炎中骨细胞表达RANKL在一定程度依赖Wnt信号通路发挥作用。

此外,Yu等^[15]发现在MLO-Y4骨细胞系中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能够上调RANKL的表达,进一步提示牙菌斑生物膜作为牙周炎的始动因子可通过影响骨细胞RANKL的表达引发后期免疫炎症反应。骨细胞RANKL的表达同样受到机械应力的影响,在适应性骨重建中骨细胞扮演重要角色^[16],这有可能是殆创伤作为牙周炎局部促进因素的原理之一。

2.2 骨硬化蛋白

在牙周组织中,骨硬化蛋白的表达主要来自牙槽骨骨细胞以及牙骨质细胞。Tamplen等^[17]发现,使用骨硬化蛋白抗体治疗存在骨丧失的Down综合征小鼠模型后,实验组的下颌骨体积增加,牙槽嵴高度升高。Yang等^[18]对已成功构建实验性牙周炎模型的野生型小鼠和骨硬化蛋白基因敲除小鼠进行形态学以及生物分子检测,结果显示,虽然患牙周炎的小鼠均出现骨质流失,但与野生型小鼠相比,骨硬化蛋白基因敲除小鼠骨质流失较少,表明骨硬化蛋白的敲除有利于抑制牙周炎的进展。Ren等^[19]发现牙周炎小鼠骨细胞高表达SOST基因,骨细胞形态从纺锤形转变为卵圆形,表面突触的长度和数量减少50%以上;敲除SOST基因或者阻断骨硬化蛋白后牙周炎小鼠牙槽骨和牙周膜的缺损得到显著修复。而在合并1型糖尿病的牙

周炎大鼠模型中,TNF- α 和骨硬化蛋白的表达均显著高于单纯牙周炎组^[20],使用TNF- α 拮抗剂英夫利昔单抗(IFX)治疗1型糖尿病牙周炎大鼠后RANKL阳性骨细胞明显减少,组织中骨硬化蛋白含量同步降低^[21]。该研究提示TNF- α 可能通过诱导1型糖尿病牙周炎大鼠骨细胞RANKL和骨硬化蛋白的表达来介导牙槽骨丢失。Sakamoto等^[22]研究表明使用牙龈卟啉单胞菌LPS刺激后,小鼠MLO-Y4骨细胞系骨硬化蛋白和IL-6分泌增多。骨细胞骨硬化蛋白与RANKL的表达也密切相关。MLO-Y4骨细胞系在接受骨硬化蛋白刺激后,其RANKL表达水平增高,提升破骨细胞活性,促进骨吸收。Koide等^[23]发现在培养破骨细胞的条件下培养基中骨细胞分泌骨硬化蛋白减少;抑制RANKL以及破骨细胞产生的白血病抑制因子可促进骨细胞分泌骨硬化蛋白。

与此同时,Taut等^[24]和Chen等^[25]的实验均显示使用骨硬化蛋白抗体治疗患有牙周炎的大鼠后,大鼠牙槽骨开始恢复,骨生成标记物水平上调。在无牙颌大鼠模型中,Liu等^[26]使用骨硬化蛋白抗体治疗后检测发现大鼠牙槽突高度增加。以上研究表明,抑制骨硬化蛋白有利于保护牙周组织,骨硬化蛋白抗体用于治疗牙周炎前景广阔。

2.3 凋亡、自噬以及衰老

凋亡是细胞在基因调控下的程序性死亡,研究表明细胞凋亡参与牙周炎的发展。骨细胞的凋亡可导致骨组织受损加速,主要原因是骨组织丧失了感知和限制表面微损伤的功能,造成损伤的进一步扩大。有研究表明,TNF- α 和IL-6能诱导骨细胞凋亡^[27],提示牙周炎中骨细胞的凋亡可能起到重要作用。老年人的骨细胞呈现衰老表征,而最新研究显示在LPS诱导的实验性牙周炎中,年轻的牙槽骨骨细胞形态出现扁平化等衰老表现,细胞内衰老标记物p16(Ink4a)表达升高,DNA损伤标记物 γ -H2AX染色增加,且伴随骨吸收炎症标记物例如IL-6、IL-17、基质金属蛋白酶-13和TNF- α 含量上升^[28]。该研究提示骨细胞感知牙周炎致病因子后可加速自身衰老,促进骨吸收,参与牙周炎的发展。自噬是细胞内容酶体将变性或衰老的蛋白质、细胞器和侵入机体的微生物消化降解的过程。骨细胞还可通过自噬应对环境因素的变化。敲除大鼠骨细胞Atg7基因可以抑制其自噬,降低骨皮质密度^[29]。根据上述研究结果可以推测,牙周炎中骨组织的破坏可能与骨细胞加速凋亡和衰老以及自噬功能紊乱有关,其中的相关性和具体

机制还有待进一步验证。

3 检测骨细胞相关产物的临床意义

目前,临床上常用探诊深度、探诊出血和影像学检查等评估牙周健康或疾病状态,但在明确牙周疾病进程、精确评估炎症状态等方面有所欠缺。龈沟液作为一种炎性渗出液,包含大量与炎症发展、组织破坏关系密切的生物标志物,且具有部位特异性,对牙周炎局部炎症状态和预后的评估具有重要参考意义。Balli等^[30]采集27名健康志愿者初诊以及27名牙周炎患者治疗前后的龈沟液,检测结果显示牙周炎组骨硬化蛋白总量和浓度均显著高于健康个体,且治疗后降低。牙周炎组RANKL/OPG、骨硬化蛋白/OPG、骨硬化蛋白/RANKL比值较健康个体升高,但治疗后仅后两者出现明显降低,提示骨硬化蛋白在牙周炎诊断中更具潜力。Chatzopoulos等^[31]检测25名牙周炎患者和25名健康志愿者不同牙周状态位点的龈沟液中骨硬化蛋白、Wnt-5a以及TNF- α 水平,3种蛋白水平在两组之间差异无统计学意义。但与健康者相比,牙周炎组中广泛型中度和重度慢性牙周炎亚组的骨硬化蛋白水平显著升高,而Wnt-5a和TNF- α 水平相似;牙周炎患者患病部位Wnt-5a水平明显高于其自身健康部位,而骨硬化蛋白和TNF- α 差异无统计学意义。该研究结果提示,骨硬化蛋白和Wnt-5a对广泛型中度和重度慢性牙周炎具有较高的诊断价值,而对局限型慢性牙周炎的诊断准确性较低。除龈沟液外,Napimoga等^[32]发现慢性牙周炎患者牙龈组织与血清内骨硬化蛋白水平升高,提示在牙周炎状态下,骨硬化蛋白与全身系统关联。

4 小结

骨细胞在骨组织稳态中发挥重要作用。通过表达RANKL、分泌骨硬化蛋白、凋亡、衰老以及自噬等途径,骨细胞积极参与牙周炎进展,针对相关产物的检测与治疗方法具有临床应用潜力。目前,骨细胞参与牙周炎的途径尚未完全阐明,有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Uda Y, Azab E, Sun N, et al. Osteocyte mechanobiology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(4): 318-325.
- [2] Kamel MA, Picconi JL, Lara-Castillo N, et al. Activation of beta-catenin signaling in MLO-Y4 osteocytic cells versus 2T3 osteoblastic cells by fluid flow shear stress and PGE2: implications for

- the study of mechanosensation in bone[J]. *Bone*, 2010, 47(5): 872-881.
- [3] Tan SD, De Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption[J]. *Bone*, 2007, 41(5): 745-751.
 - [4] Ren L, Song ZJ, Cai QW, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate hypoxia/serum deprivation-induced osteocyte apoptosis and osteocyte-mediated osteoclastogenesis *in vitro*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 138-144.
 - [5] Baloul SS. Osteoclastogenesis and osteogenesis during tooth movement[J]. *Front Oral Biol*, 2016, 18: 75-79.
 - [6] Morrell AE, Brown GN, Robinson ST, et al. Mechanically induced Ca(2+) oscillations in osteocytes release extracellular vesicles and enhance bone formation[J]. *Bone Res*, 2018, 6: 6.
 - [7] Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte[J]. *Bone*, 2017, 96: 45-50.
 - [8] Divieti PP, Krause DS. Osteocyte regulation of bone and blood[J]. *Bone*, 2019, 119: 13-18.
 - [9] Han Y, You X, Xing W, et al. Paracrine and endocrine actions of bone--the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts[J]. *Bone Res*, 2018, 6: 16.
 - [10] Bonewald LF. The role of the osteocyte in bone and nonbone disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(1): 1-18.
 - [11] Ukita M, Yamaguchi T, Ohata N, et al. Sclerostin enhances adipocyte differentiation in 3T3-L1 Cells[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(6): 1419-1428.
 - [12] Kim JH, Lee DE, Cha JH, et al. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and sclerostin expression in osteocytes of alveolar bone in rats with ligature-induced periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(11): 370-378.
 - [13] Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(3): 285-292.
 - [14] Goes P, Dutra C, Lossier L, et al. Loss of Dkk-1 in osteocytes mitigates alveolar bone loss in mice with periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2924.
 - [15] Yu K, Ma Y, Li X, et al. Lipopolysaccharide increases IL-6 secretion *via* activation of the ERK1/2 signaling pathway to up-regulate RANKL gene expression in MLO-Y4 cells[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1): 84-92.
 - [16] Shoji-Matsunaga A, Ono T, Hayashi M, et al. Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement *via* RANKL expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8753.
 - [17] Tamplen M, Fowler T, Markey J, et al. Treatment with anti-sclerostin antibody to stimulate mandibular bone formation[J]. *Head Neck*, 2018, 40(7): 1453-1460.
 - [18] Yang X, Han X, Shu R, et al. Effect of sclerostin removal *in vivo* on experimental periodontitis in mice[J]. *J Oral Sci*, 2016, 58(2): 271-276.
 - [19] Ren Y, Han X, Ho SP, et al. Removal of SOST or blocking its product sclerostin rescues defects in the periodontitis mouse model[J]. *FASEB J*, 2015, 29(7): 2702-2711.
 - [20] Kim JH, Lee DE, Woo GH, et al. Osteocytic sclerostin expression in alveolar bone in rats with diabetes mellitus and ligature-induced periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(8): 1005-1011.
 - [21] Kim JH, Kim AR, Choi YH, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist diminishes osteocytic RANKL and sclerostin expression in diabetes rats with periodontitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189702.
 - [22] Sakamoto E, Kido JI, Takagi R, et al. Advanced glycation end-product 2 and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide increase sclerostin expression in mouse osteocyte-like cells[J]. *Bone*, 2019, 122: 22-30.
 - [23] Koide M, Kobayashi Y, Yamashita T, et al. Bone formation is coupled to resorption *via* suppression of sclerostin expression by osteoclasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10): 2074-2086.
 - [24] Taut AD, Jin Q, Chung JH, et al. Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(11): 2347-2356.
 - [25] Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis[J]. *Bone*, 2015, 76: 141-148.
 - [26] Liu M, Kurimoto P, Zhang J, et al. Sclerostin and DKK1 inhibition preserves and augments alveolar bone volume and architecture in rats with alveolar bone loss[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(9): 1031-1038.
 - [27] Silva RB, Sousa-pereira AP, Lucisano MP, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation *via* IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats[J]. *Int Endod J*, 2020, 53(1): 84-96.
 - [28] Aquino-Martinez R, Rowsey JL, Fraser DG, et al. LPS-induced premature osteocyte senescence: implications in inflammatory alveolar bone loss and periodontal disease pathogenesis[J]. *Bone*, 2020, 132: 115220.
 - [29] Piemontese M, Onal M, Xiong J, et al. Low bone mass and changes in the osteocyte network in mice lacking autophagy in the osteoblast lineage[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24262.
 - [30] Balli U, Aydogdu A, Dede FO, et al. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand in periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(12): 1396-1404.
 - [31] Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, et al. Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health[J]. *J Periodontol Res*, 2019, 54(5): 555-565.
 - [32] Napimoga MH, Nametala C, Da Silva FL, et al. Involvement of the Wnt-beta-catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(6): 550-557.

(编辑 张琳)



官网



公众号