

# 根尖周病中程序性细胞死亡的研究进展

廖泽楷 梁爱琳 龚启梅

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广东省口腔  
疾病临床医学研究中心, 广州 510055

通信作者: 龚启梅, Email: gongqim@mail.sysu.edu.cn



龚启梅

**【摘要】** 程序性细胞死亡(PCD)是由基因决定的细胞主动、有序的死亡方式,其与根尖周病的进展密切相关。目前在根尖周病灶中发现的PCD途径有细胞凋亡、自噬、坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡等。这些途径能被内源性和外源性刺激激活,在维持机体稳态和炎症调节中发挥重要作用。本文针对各种PCD途径在根尖周病中的作用进行综述,以期探究根尖周病的发病机制和靶向调控分子,从而为防治根尖周病提供新思路。

**【关键词】** 程序性细胞死亡; 根尖周病; 凋亡; 自噬; 坏死性凋亡; 细胞焦亡; 铁死亡

**基金项目:** 国家自然科学基金(81870750); 广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515010722)

**引用著录格式:** 廖泽楷, 梁爱琳, 龚启梅. 根尖周病中程序性细胞死亡的研究进展[JOL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(3):150-155.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.002

## Research progress on programmed cell death in periapical periodontitis

Liao Zekai, Liang Ailin, Gong Qimei

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangdong Provincial Clinical Research Center of Oral Diseases, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Gong Qimei, Email: gongqim@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Programmed cell death (PCD) is a genetically determined, active, and orderly way of cell death, closely associated with the progression of periapical diseases. Various PCD pathways have been identified in periapical lesions, including apoptosis, autophagy, necroptosis, pyroptosis, and ferroptosis. These pathways can be activated by both endogenous and exogenous stimuli, playing crucial roles in maintaining homeostasis and regulating inflammation. This

article provided a comprehensive review of the roles of different PCD pathways in periapical diseases, aiming to explore the pathogenesis and target regulatory molecules of periapical diseases, thereby offering new insights into their prevention and treatment.

**【Key words】** Programmed cell death; Periapical periodontitis; Apoptosis; Autophagy; Necroptosis; Pyroptosis; Ferroptosis

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81870750); Basic and Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province (2023A1515010722)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.002

根尖周病是主要由细菌感染引起的根尖周组织的炎症免疫反应,最终导致根尖周组织的吸收破坏。目前研究表明,根尖周病病灶中存在多种类型的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),其中凋亡(apoptosis)<sup>[1]</sup>、自噬(autophagy)<sup>[2]</sup>和焦亡(pyroptosis)<sup>[3]</sup>具有抑制炎症反应和加重炎症发展的“双刃剑”作用,而坏死性凋亡(necroptosis)<sup>[4]</sup>和铁死亡(ferroptosis)<sup>[5]</sup>则主要导致炎症的进展。基于根尖周病中不同PCD对炎症的影响及相关机制的研究,可以为根尖周病的预防和治疗提供新的切入点。

### 一、细胞凋亡

1. 细胞凋亡分子机制:细胞凋亡是一种由基因控制的,为维持体内环境稳定而发生的自主且有序的细胞死亡过程。这一过程伴随着细胞形态的特殊变化,如细胞皱缩、染色质凝集和凋亡小体的生成。细胞凋亡主要通过2个途径进行:内源性线粒体途径和外源性死亡受体途径<sup>[6]</sup>。

(1)内源性线粒体途径:受B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族的调控,当细胞处于应激状态时,该家族的唯BH3域蛋白上调,激活Bcl-2效应蛋白Bax(Bcl-2 associated X proteins)和Bak(Bcl-2 antagonist/killer),进而导致线粒体膜通透性增加,细

胞色素c释放到胞内并与凋亡酶激活因子1结合形成凋亡小体,活化半胱氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-9及其下游的Caspase-3和Caspase-7,引起多种蛋白质的裂解,进而导致细胞凋亡。

(2)外源性死亡受体途径:主要由跨膜死亡受体如肿瘤坏死因子(TNF)受体、TNF相关凋亡诱导配体受体和Fas受体介导。这些受体与相应配体结合,胞内的死亡结构域促进凋亡复合物形成,激活Caspase-8和下游Caspase-3、Caspase-7,进而导致细胞凋亡。

2. 细胞凋亡与根尖周病:既往研究表明,细胞凋亡在根尖周病各发展阶段发挥不同的作用,影响炎症发展和病变愈合过程。

(1)细胞凋亡导致根尖周病的发展和骨质破坏:提取自坏死牙髓样本中的具核梭杆菌等4种细菌,通过TNF受体p55经外源性死亡受体途径诱导淋巴细胞和单核细胞凋亡,而免疫细胞的凋亡将引起菌群在根尖周扩散并导致炎症的发展<sup>[7]</sup>。血管内皮细胞通过维持血供、分泌生长因子和吞噬病原体促进根尖周病的愈合,但根尖周病变内的卟啉单胞菌代谢产物丁酸可通过转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )激活激酶1/p38通路诱导内皮细胞凋亡,不利于病变的愈合<sup>[1]</sup>。成骨细胞是根尖周骨组织形成的主要功能细胞,体外实验证明低氧环境通过诱导氧化应激和激活Caspase-3诱导成骨细胞凋亡,大鼠根尖周炎模型中,随着疾病进展,成骨细胞凋亡增多,进而导致根尖周骨质破坏<sup>[8]</sup>。破骨细胞是骨吸收的主要功能细胞,研究发现颗粒酶A(granzyme A, GZMA)在根尖周病变组织中表达升高<sup>[9]</sup>,GZMA通过降解输出蛋白5抑制miR-25-3p表达,从而诱导TGF- $\beta$ 促进蛋白酶激活受体1表达,最终促进破骨细胞增殖和抑制其凋亡,导致骨破坏<sup>[10]</sup>。上述研究表明,根尖周组织内的细胞凋亡可导致炎症的发生、发展和骨质破坏。

(2)细胞凋亡促进根尖周病变的愈合:根管治疗后,根尖周病致病因素被清除,炎症组织内促炎因子和生长因子减少,炎症细胞和上皮细胞等参与炎症反应的细胞将逐渐凋亡,病变愈合<sup>[11]</sup>。进一步研究表明,根尖周炎症的消退主要依赖内源性线粒体途径调控Bcl-2基因表达进而诱导上皮和炎症细胞凋亡<sup>[12]</sup>。提示,细胞凋亡能促进根尖周病变的愈合。

总之,细胞凋亡在根尖周病的发生、发展及愈合过程中均发挥作用。细菌及其代谢产物诱导的多种细胞的凋亡会导致炎症的发生、发展和骨质破坏,但在根尖周病愈合阶段,部分细胞凋亡通路的激活也可能促进根尖周病变愈合。

## 二、自噬

1. 自噬的分子机制:自噬是真核细胞内部的降解和循环利用胞内组分的过程。当细胞受到外源性刺激时,其通过内质网和高尔基体等细胞内的双层膜结构包裹细胞器形成自噬体并将其降解为小分子能量物质,以此维持细胞的能量供应,促进细胞存活。调控自噬的信号通路主要有2条。

(1)哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)途径:主要通过mTOR复合物1(mTORC1)发挥作用。包括磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,PKB,又称Akt)/mTOR信号通路和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase,AMPK)/结节性硬化症基因(tuberous sclerosis complex,TSC)/mTOR信号通路。前者指应激状态激活PI3K,磷酸化AKT,通过TSC2去磷酸化使TSC1/2复合物解体,从而活化mTORC1,抑制自噬;后者指应激状态激活AMPK,进而磷酸化TSC2,TSC1/2复合物保持稳定,使mTORC1失活,从而激活自噬<sup>[13]</sup>。

(2)自噬效应蛋白1(Beclin-1)/Vps34途径:Beclin-1可以与Vps34型PI3K结合,形成复合体并促进自噬体膜形成,诱导自噬<sup>[14]</sup>。病理状态下,自噬能清除病变细胞,降低外界刺激对细胞的损害。但过度自噬会打破细胞更新和代谢之间的平衡,导致自噬性细胞死亡,从而对炎症产生双重影响<sup>[15]</sup>。

2. 自噬与根尖周病:目前研究发现,自噬对根尖周病具有双重调节作用,但具体作用和机制尚不明确。

(1)自噬延缓根尖周病的发展:转录因子EB(transcription factor EB,TFEB)是自噬/溶酶体-核信号通路的关键调控因子,研究显示,根尖周病灶中TFEB表达降低,提示自噬信号通路在根尖周炎中受到抑制。体外实验中,在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)刺激下,巨噬细胞中自噬相关蛋白的表达降低,而炎症因子白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达增加。表明自噬可能负向调节LPS刺激的巨噬细胞的炎症反应<sup>[16]</sup>。而另一项研究发现,在根尖

周病变中的巨噬细胞内,自噬标记物微管相关蛋白轻链3[(microtubule associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3),简称LC3]表达升高且与凋亡标记物TUNEL信号共定位。提示根尖周病中存在自噬的激活,这有利于清除被巨噬细胞吞噬的凋亡细胞<sup>[17]</sup>。同时,降血脂药物辛伐他汀可激活沉默调节蛋白1并抑制mTOR信号通路,通过诱导成骨细胞自噬来保护成骨细胞免于凋亡,以此延缓根尖周病的发展<sup>[18]</sup>。此外,自噬被认为是一种清除胞内菌的机制,增强自噬可以抑制被巨噬细胞吞噬的粪肠球菌存活,对于难治性根尖周炎的治疗具有潜在价值<sup>[19]</sup>。上述研究表明,自噬通过减弱炎症反应、维持成骨细胞存活和减少骨丧失,调节根尖周病的发展。

(2)自噬促进根尖周病的进展:研究发现,自噬相关蛋白Beclin1和LC3 II的表达在根尖周病变范围大于100 mm<sup>2</sup>时较病变范围小于100 mm<sup>2</sup>时升高,提示自噬可能参与根尖周病变的进展;根尖周病变中的细胞自噬水平较高,同时低氧标志物低氧诱导因子1 $\alpha$ 和磷酸化的AMPK水平升高,推测自噬维持低氧条件下根尖周病变内细胞的存活进而导致炎症扩散<sup>[20]</sup>。根尖周病中成骨细胞氧化应激可能导致过度的线粒体自噬,不利于成骨细胞存活,进而导致炎症性骨吸收<sup>[21]</sup>。上述研究表明,自噬通过维持病变内细胞存活和诱导成骨细胞凋亡,导致根尖周病的发展和骨破坏。

### 三、坏死性凋亡

1. 坏死性凋亡的分子机制:坏死性凋亡是一种不依赖Caspase家族的PCD方式,其具有细胞凋亡和坏死的部分共同特征,主要表现为细胞肿胀和细胞膜完整性的破坏,可引起炎症反应。TNF家族成员、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)激活及病原微生物等因素可以诱导坏死性凋亡。坏死性凋亡发生时,受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1, RIPK1)磷酸化并激活RIPK3, RIPK3使混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)磷酸化, MLKL寡聚物形成,迁移至细胞膜并使其破裂,最终导致细胞坏死性凋亡<sup>[22]</sup>。

2. 坏死性凋亡与根尖周病:坏死性凋亡在根尖周病中主要表现为促炎作用。根尖周病样本中存在大量巨噬细胞浸润,且坏死性凋亡标记物MLKL和巨噬细胞标记物CD68和F4/80共定位,提示巨噬细胞坏死性凋亡可能是一种加重根尖周炎症的机

制。同时该研究证明, RIPK3和MLKL抑制剂能减少根尖周骨质的破坏<sup>[23]</sup>。巨噬细胞坏死性凋亡导致炎症加重的机制主要与损伤相关分子模式有关,包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等,巨噬细胞坏死性凋亡时释放炎症因子进而激活炎症反应,导致破骨细胞的激活进而造成根尖周骨质的破坏<sup>[24]</sup>。另有研究证实,粪肠球菌是难治性根尖周病的关键致病菌,其诱导RIPK3-MLKL信号介导的成骨细胞坏死性凋亡,导致根尖周的骨质破坏<sup>[25]</sup>。上述研究表明,坏死性凋亡通过增强炎症反应和导致根尖周骨质破坏对根尖周病产生不利影响,而RIPK3和MLKL的靶向抑制可能是根尖周病的潜在治疗方法。

### 四、焦亡

1. 焦亡的分子机制:焦亡是一种伴随炎症和免疫反应的程序性细胞死亡形式,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应,细胞焦亡依赖Caspase家族, Caspase蛋白家族被炎症小体激活后,切割并激活Gasdermin蛋白,并使其转移到细胞膜上,形成孔洞并导致细胞胞质外流,引起细胞焦亡。焦亡可分为经典途径和非经典途径。经典途径可由核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1/3(NOD-like receptor proteins 1/3, NLRP1/3)或TLR等模式识别受体结合Caspase-1的前体蛋白,形成炎症小体并激活Caspase-1,进而介导后续的焦亡。非经典途径可由LPS与Caspase-4/5/11结合,活化Gasdermin蛋白导致细胞焦亡<sup>[26]</sup>。

2. 焦亡与根尖周病:研究显示,破骨细胞、成骨细胞和巨噬细胞等多种细胞可能参与焦亡相关的骨质流失<sup>[27]</sup>。

(1)焦亡导致根尖周骨质破坏:在根尖周病的起始阶段,牙周膜成纤维细胞发生焦亡并分泌适量的炎症因子,如IL-1 $\beta$ 、IL-18和IL-1 $\alpha$ 等,招募中性粒细胞并启动适应性免疫应答,维持根尖周环境的稳态。如果病原体及其产物持续存在,将导致根尖周病持续发展,焦亡水平升高并成为主要的PCD方式,可观察到大量炎症细胞浸润及根尖透射影出现。使用Caspase-1抑制剂VX765可部分降低大鼠根尖周炎中骨吸收的程度,提示Caspase-1介导的细胞焦亡与根尖周骨破坏密切相关<sup>[28]</sup>。RNA测序及免疫组化发现,根尖周病变中NLRP3炎症小体过度激活,且根尖周病变的骨质流失量与NLRP3、Cleaved-caspase 1及IL-1 $\beta$ 表达正相关,提示焦亡促

进根尖周病变骨质破坏;进一步小鼠根尖周炎实验表明,NLRP3炎症小体激活促进破骨细胞生成并抑制Treg细胞分化,从而加速根尖周骨质流失<sup>[29]</sup>。巨噬细胞的焦亡也会对根尖周病产生不利影响,粪肠球菌上调NLRP3表达诱导巨噬细胞焦亡,引起IL-1 $\beta$ 大量释放,导致难治性根尖周病的炎症和骨破坏<sup>[30]</sup>。

(2)焦亡发挥双重调节作用:在早期根尖周病灶中,Caspase-1/-5介导的焦亡能减少骨破坏,但在病变扩大时焦亡会加重骨破坏<sup>[3]</sup>。成骨细胞的焦亡也参与根尖周病的进程,高浓度粪肠球菌(感染复数等于1 000)能激活NLRP3和Caspase-1导致高水平的成骨细胞焦亡,加速骨质破坏;而较低浓度的粪肠球菌(感染复数等于10)则几乎不会诱导焦亡<sup>[31]</sup>。上述研究提示,焦亡在根尖周病中发挥双重调节作用。

## 五、铁死亡

1. 铁死亡的分子机制:铁死亡是由细胞内代谢通路紊乱引起的脂质过氧化物过度积累导致的细胞死亡方式,与铁代谢和脂质稳态密切相关。铁死亡在形态学上表现为不发生细胞破裂,细胞中线粒体膜的密度增大、体积缩小,线粒体内嵴的结构消失、外膜破裂,细胞核大小无显著变化,染色体结构保持。铁死亡主要由3种途径调控,包括铁代谢异常、脂质过氧化和抗氧化防御异常。

(1)铁代谢异常途径:主要通过芬顿反应介导,Fe<sup>3+</sup>通过膜转铁蛋白受体1转运到细胞核内,被还原为Fe<sup>2+</sup>,过氧化氢与Fe<sup>2+</sup>反应,产生强氧化性的羟基自由基,导致细胞死亡。

(2)脂质过氧化途径:由多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)在双烯丙基位置的过氧化介导,其中长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-CoA Synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和溶血卵磷脂酰基转移酶3调控PUFA的合成,对脂质过氧化途径介导的铁死亡具有重要作用。

(3)抗氧化防御异常途径:指胱氨酸/谷氨酸逆向转运体受抑制,导致胱氨酸摄取障碍,影响谷胱甘肽合成,进而导致谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低,减弱细胞抗氧化能力,引发铁死亡<sup>[5]</sup>。

2. 铁死亡与根尖周病:研究表明,异常的脂代谢和铁代谢能增强炎症反应和骨吸收。在动脉粥样硬化大鼠中,根尖周病的骨质破坏加重<sup>[32]</sup>。口服 $\omega$ -3 PUFA可减少大鼠根尖周炎区域的破骨细胞生成

从而减轻骨吸收,同时减少炎症细胞浸润,降低促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-17并升高抗炎因子IL-10,减轻根尖周炎症反应<sup>[33]</sup>,提示根尖周病变中存在脂质代谢异常,且脂质过氧化物的积累能加剧根尖周病中的炎症反应和骨吸收。而异常的铁代谢可能会阻碍间充质干细胞的功能并导致骨质流失<sup>[34]</sup>。铁死亡在非炎症骨质流失中具有重要作用。糖尿病患者的铁代谢紊乱可引发芬顿反应,诱导成骨细胞铁死亡,导致骨质流失<sup>[35]</sup>。高剂量的地塞米松(10  $\mu$ mol/L)下调GPX4诱导成骨细胞铁死亡并导致骨质疏松<sup>[36]</sup>。

最新研究发现,根尖周病组织表达铁死亡的关键调节蛋白ACSL4和GPX4,表明根尖周病中存在铁死亡且主要发生在巨噬细胞中;LPS能诱导巨噬细胞内铁离子浓度升高,引发芬顿反应导致脂质过氧化物过度积累,其介导的TNF- $\alpha$ 自分泌能抑制成骨细胞活性,激活破骨细胞并引发炎症反应;而铁死亡抑制剂Fer-1能缓解根尖周病的骨丧失<sup>[5]</sup>。工程化生物活性壳聚糖基纳米颗粒被巨噬细胞摄取后,上调抗氧化蛋白清除细胞内产生的ROS从而抑制铁死亡<sup>[37]</sup>。至于铁死亡在根尖周病发生、发展中的具体作用和调控机制还有待进一步阐明。

## 六、根尖周病中不同程序性细胞死亡的关系

各种PCD途径并不是独立的,而是相互关联的。有研究发现,Caspase-8参与焦亡和凋亡的调控,抑制其活性则激活坏死性凋亡,因此其被认为是调节细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的分子开关<sup>[38]</sup>。坏死性细胞凋亡信号传导可以触发RIPK3-MLKL-NLRP3-Caspase-1轴诱导焦亡,MLKL是NLRP3炎症小体的内源性激活剂<sup>[39]</sup>。焦亡、凋亡和坏死性凋亡的信号通路间存在共同的调节蛋白和传导途径,被称为泛凋亡(PANoptosis)。现有研究证实,泛凋亡是固有免疫应答的重要途径,可由粪肠球菌、具核梭杆菌和卟啉单胞菌等微生物诱导发生并参与调控多种口腔感染性疾病<sup>[40]</sup>。

在牙周炎中,牙龈卟啉单胞菌在诱导坏死性凋亡时可激活NLRP3炎症小体导致焦亡<sup>[41]</sup>。此外,牙周炎中坏死性凋亡和焦亡可由TLR通路同时介导<sup>[42]</sup>。另有研究发现,成骨细胞铁死亡产生的ROS可激活凋亡,加重牙周炎的骨破坏<sup>[43]</sup>。

本课题组前期在粪肠球菌感染的巨噬细胞中检测出凋亡关键分子Caspase-3,焦亡关键分子Caspase-1和Gasdermin D,以及坏死性凋亡关键分

子 MLKL 和 RIPK3 的表达,为了解根尖周炎的发病机制提供了新思路<sup>[44]</sup>。后续研究进一步证实了抑制 Caspase-1 活性可同时抑制焦亡和凋亡,减少细胞死亡,但坏死性凋亡途径仍可被激活,提示粪肠球菌诱导巨噬细胞发生泛凋亡<sup>[45]</sup>。但根尖周病中各种 PCD 的相互作用及机制仍有待阐明。

### 七、总结和展望

各种 PCD 途径都不同程度地参与了根尖周病的发展和骨破坏。不同种类细胞发生 PCD 或者不同类型的 PCD,对根尖周病的影响不同。然而,目前尚有许多问题仍不清楚,如各种 PCD 在根尖周病中的具体机制,如何在治疗中调控多种 PCD 并充分利用 PCD 的“双刃剑”效应。远期有待更多的基础研究和临床试验去探索根尖周病中复杂的 PCD 机制,从而为靶向治疗根尖周病提供新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chang MC, Wang TM, Chien HH, et al. Effect of butyrate, a bacterial by-product, on the viability and ICAM-1 expression/production of human vascular endothelial cells: Role in infectious pulpal/periapical diseases [J]. *Int Endod J*, 2022, 55(1):38-53. DOI:10.1111/iej.13614.
- [2] Pei F, Lin H, Liu H, et al. Dual role of autophagy in lipopolysaccharide-induced preodontoblastic cells [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1):175-182. DOI:10.1177/0022034514553815.
- [3] Wu Z, Li M, Ren X, et al. Double-edged sword effect of pyroptosis: The role of Caspase-1/-4/-5/-11 in different levels of apical periodontitis [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1660. DOI:10.3390/biom12111660.
- [4] Liu H, Fan W, Fan B. Necroptosis in apical periodontitis: A programmed cell death with multiple roles [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(9):1964-1981. DOI:10.1002/jcp.31073.
- [5] Yang M, Shen Z, Zhang X, et al. Ferroptosis of macrophages facilitates bone loss in apical periodontitis via NRF2/FSP1/ROS pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208:334-347. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.020.
- [6] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7):2029-2044. DOI:10.1038/s41418-021-00814-y.
- [7] Ribeiro-Sobrinho AP, Rabelo F, Figueiredo CB, et al. Bacteria recovered from dental pulp induce apoptosis of lymph node cells [J]. *J Med Microbiol*, 2005, 54(Pt 4):413-416. DOI:10.1099/jmm.0.45728-0.
- [8] Yang CN, Lin SK, Kok SH, et al. The possible role of sirtuin 5 in the pathogenesis of apical periodontitis [J]. *Oral Dis*, 2021, 27(7):1766-1774. DOI:10.1111/odi.13723.
- [9] Lin X, Lv X, Li B, et al. Heterogeneity of T cells in periapical lesions and *in vitro* validation of the proangiogenic effect of GZMA on HUVECs [J]. *Int Endod J*, 2023, 56(10):1254-1269. DOI:10.1111/iej.13951.
- [10] Jia T, Yuan F, Tao J, et al. CRISPR/Cas13d targeting GZMA in PARs pathway regulates the function of osteoclasts in chronic apical periodontitis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):70. DOI:10.1186/s11658-023-00477-2.
- [11] Lin LM, Huang GT, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing [J]. *J Endod*, 2007, 33(8):908-916. DOI:10.1016/j.joen.2007.02.006.
- [12] Martins CA, Rivero ER, Duffloth RM, et al. Immunohistochemical detection of factors related to cellular proliferation and apoptosis in radicular and dentigerous cysts [J]. *J Endod*, 2011, 37(1):36-39. DOI:10.1016/j.joen.2010.09.010.
- [13] Xie Y, Lei X, Zhao G, et al. mTOR in programmed cell death and its therapeutic implications [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 71-72:66-81. DOI:10.1016/j.cytogfr.2023.06.002.
- [14] Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):648. DOI:10.1038/s41419-023-06154-8.
- [15] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473. DOI:10.1089/ars.2013.5371.
- [16] Li J, Yue Y, Chan W, et al. RGS10 negatively regulates apical periodontitis via TFEB-mediated autophagy in BABL/c mice model and *in vitro* [J]. *Int Endod J*, 2023, 56(7):854-868. DOI:10.1111/iej.13924.
- [17] Zhu Z, Yang J, Zhang J, et al. The presence of autophagy in human periapical lesions [J]. *J Endod*, 2013, 39(11):1379-1384. DOI:10.1016/j.joen.2013.07.013.
- [18] 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. DOI:10.1016/j.joen.2012.02.023.
- [19] Deng Z, Lin B, Liu F, et al. Role of *Enterococcus faecalis* in refractory apical periodontitis: From pathogenicity to host cell response [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1):2184924. DOI:10.1080/20002297.2023.2184924.
- [20] Huang HY, Wang WC, Lin PY, et al. The roles of autophagy and hypoxia in human inflammatory periapical lesions [J]. *Int Endod J*, 2018, 51(Suppl 2):e125-e145. DOI:10.1111/iej.12782.
- [21] Yang CN, Kok SH, Wang HW, et al. Simvastatin alleviates bone resorption in apical periodontitis possibly by inhibition of mitophagy-related osteoblast apoptosis [J]. *Int Endod J*, 2019, 52(5):676-688. DOI:10.1111/iej.13055.
- [22] Ye K, Chen Z, Xu Y. The double-edged functions of necroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):163. DOI:10.1038/s41419-023-05691-6.
- [23] Dai X, Ma R, Jiang W, et al. *Enterococcus faecalis*-induced

- macrophage necroptosis promotes refractory apical periodontitis [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (4) : e104522. DOI: 10.1128/spectrum.01045-22.
- [24] Liu J, Wang J, Ren J, et al. Inhibition of receptor-interacting protein kinase - 3 in the necroptosis pathway attenuates inflammatory bone loss in experimental apical periodontitis in Balb/c mice [J]. *Int Endod J*, 2021, 54 (9) : 1538-1547. DOI: 10.1111/iej.13534.
- [25] Dai X, Deng Z, Liang Y, et al. *Enterococcus faecalis* induces necroptosis in human osteoblastic MG63 cells through the RIPK3/MLKL signalling pathway [J]. *Int Endod J*, 2020, 53 (9) : 1204-1215. DOI:10.1111/iej.13323.
- [26] Chai Q, Lei Z, Liu CH. Pyroptosis modulation by bacterial effector proteins [J]. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101804. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101804.
- [27] Li X, Ji L, Men X, et al. Pyroptosis in bone loss [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3-4) : 293-312. DOI: 10.1007/s10495-022-01807-z.
- [28] Cheng R, Feng Y, Zhang R, et al. The extent of pyroptosis varies in different stages of apical periodontitis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (1) : 226-237. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.10.025.
- [29] Wang K, Liu J, Yue J, et al. Nlrp3 inflammasome drives regulatory T cell depletion to accelerate periapical bone erosion [J]. *Int Endod J*, 2024. DOI:10.1111/iej.14062.
- [30] Ran S, Huang J, Liu B, et al. *Enterococcus faecalis* activates NLRP3 inflammasomes leading to increased interleukin-1 beta secretion and pyroptosis of THP-1 macrophages [J]. *Microb Pathog*, 2021, 154: 104761. DOI:10.1016/j.micpath.2021.104761.
- [31] Ran S, Chu M, Gu S, et al. *Enterococcus faecalis* induces apoptosis and pyroptosis of human osteoblastic MG63 cells via the NLRP3 inflammasome [J]. *Int Endod J*, 2019, 52 (1) : 44-53. DOI:10.1111/iej.12965.
- [32] Conti LC, Segura-Egea JJ, Cardoso CBM, et al. Relationship between apical periodontitis and atherosclerosis in rats: Lipid profile and histological study [J]. *Int Endod J*, 2020, 53 (10) : 1387-1397. DOI:10.1111/iej.13350.
- [33] Azuma MM, Gomes-Filho JE, Ervolino E, et al. Omega-3 fatty acids reduce inflammation in rat apical periodontitis [J]. *J Endod*, 2018, 44(4) : 604-608. DOI:10.1016/j.joen.2017.12.008.
- [34] Costa SA, Moreira ARO, Costa CPS, et al. Iron overload and periodontal status in patients with sickle cell anaemia: A case series [J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47 (6) : 668-675. DOI: 10.1111/jcpe.13284.
- [35] Liu P, Wang W, Li Z, et al. Ferroptosis: A new regulatory mechanism in osteoporosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:2634431. DOI:10.1155/2022/2634431.
- [36] Lu J, Yang J, Zheng Y, et al. Extracellular vesicles from endothelial progenitor cells prevent steroid-induced osteoporosis by suppressing the ferroptotic pathway in mouse osteoblasts based on bioinformatics evidence [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 16130. DOI:10.1038/s41598-019-52513-x.
- [37] Hussein H, Kishen A. Proteomic profiling reveals engineered chitosan nanoparticles mediated cellular crosstalk and immunomodulation for therapeutic application in apical periodontitis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 11: 77-89. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.032.
- [38] Fritsch M, Gunther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784) : 683-687. DOI: 10.1038/s41586-019-1770-6.
- [39] Moriwaki K, Chan FK. The inflammatory signal adaptor RIPK3: Functions beyond necroptosis [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 328:253-275. DOI:10.1016/bs.ircmb.2016.08.007.
- [40] Jiang W, Deng Z, Dai X, et al. PANoptosis: A new insight into oral infectious diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 789610. DOI:10.3389/fimmu.2021.789610.
- [41] Geng F, Liu J, Yin C, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induced RIPK3/MLKL-mediated necroptosis of oral epithelial cells and the further regulation in macrophage activation [J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14 (1) : 2041790. DOI: 10.1080/20002297.2022.2041790.
- [42] Song B, Zhou T, Yang WL, et al. Programmed cell death in periodontitis: Recent advances and future perspectives [J]. *Oral Dis*, 2017, 23(5) : 609-619. DOI: 10.1111/odi.12574.
- [43] Tao H, Ge G, Liang X, et al. ROS signaling cascades: Dual regulations for osteoclast and osteoblast [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52 (10) : 1055-1062. DOI: 10.1093/abbs/gmaa098.
- [44] Chi D, Lin X, Meng Q, et al. Real-time induction of macrophage apoptosis, pyroptosis, and necroptosis by *Enterococcus faecalis* OG1RF and two root canal isolated strains [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 720147. DOI:10.3389/fcimb.2021.720147.
- [45] Chi D, Zhang Y, Lin X, et al. Caspase-1 inhibition reduces occurrence of PANoptosis in macrophages infected by *E.faecalis* OG1RF [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20) : 6204. DOI: 10.3390/jcm11206204.

(收稿日期:2024-01-29)

(本文编辑:王嫚)