

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 在牙周炎诱发大鼠肝损伤中的作用研究

夏博园¹ 李艳¹ 丁旭¹ 李鑫¹ 刘歆婵² 于维先^{2,3}

1. 吉林大学口腔医院牙周病科, 长春 130021;

2. 吉林大学口腔医院老年口腔科, 长春 130021;

3. 吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室, 长春 130021

[摘要] **目的** 初步探究过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 在牙周炎诱发大鼠肝损伤中的作用。**方法** 将24只雄性Wistar大鼠随机分为2组: 对照组和牙周炎组, 每组各12只。牙周炎组采用结扎丝结扎+接种牙龈卟啉单胞菌的方法建立大鼠上颌第一磨牙牙周炎模型, 对照组以等体积2%羧甲基纤维素钠接种同一部位, 持续6周。检测大鼠牙周探诊深度、牙齿松动度和龈沟出血指数。苏木精-伊红 (HE) 染色观察大鼠肝组织病理变化情况, 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 及免疫组织化学方法分别检测大鼠肝组织中 PGC-1 α 、核因子E2-相关因子2 (Nrf2) 及线粒体转录因子A (TFAM) 基因及蛋白表达水平。**结果** 牙周炎组牙周探诊深度、牙齿松动度和龈沟出血指数数值显著高于对照组。HE结果显示: 牙周炎组大鼠肝组织肝索排列紊乱, 可见空泡性变及炎症细胞浸润, 对照组无明显异常。qRT-PCR结果显示: 牙周炎组大鼠肝组织中 *Pgc-1 α* 、*Nrf2* 和 *Tfam* 的 mRNA 表达水平明显低于对照组。免疫组织化学结果显示: 牙周炎组大鼠肝组织中 PGC-1 α 蛋白表达水平较对照组明显降低。**结论** PGC-1 α 可能参与牙周炎诱发大鼠肝损伤过程。

[关键词] 牙周炎; 肝损伤; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α

[中图分类号] R 781.4*2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2021.05.004



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α on liver injury induced by periodontitis in rats Xia Boyuan¹, Li Yan¹, Ding Xu¹, Li Xin¹, Liu Xinchan², Yu Weixian^{2,3}. (1. Dept. of Periodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Dept. of Geriatric Stomatology, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Jilin Provincial Key Laboratory of Tooth Development and Bone Remodeling, Changchun 130021, China)

Supported by: The Jilin Provincial Science and Technology Project of Finance Department (JCSZ2019378-1); The Jilin Provincial Science and Technology Project (20190201058JC); The Jilin Provincial Science and Technology International Cooperation Project (20180414053GH). Correspondence: Yu Weixian, E-mail: yu-wei-xian@163.com.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) on liver injury induced by periodontitis in rats. **Methods** Twenty-four male Wistar rats were randomly divided into two groups: control group and periodontitis group, twelve per group. In periodontitis group, the periodontitis models were established for the maxillary first molars in rats by means of “wire ligation+vaccination with *Porphyromonas gingivalis*”, the control group was inoculated with the equal

volume of 2% sodium carboxymethyl cellulose in the same position, for 6 weeks. The probing depth, tooth mobility and sulcus bleeding index were detected. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of liver tissues in rats. The quantitative re-

[收稿日期] 2020-08-12; **[修回日期]** 2021-07-08

[基金项目] 吉林省财政厅科技项目 (JCSZ2019378-1); 吉林省科技厅自然科学基金 (20190201058JC); 吉林省科技厅国际合作项目 (20180414053GH)

[作者简介] 夏博园, 医师, 硕士, E-mail: 1490431774@qq.com

[通信作者] 于维先, 教授, 博士, E-mail: yu-wei-xian@163.com

al-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and immunohistochemistry (IHC) were used to detect the gene and protein expression levels of PGC-1 α , nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and mitochondrial transcription factor A (TFAM) in liver tissues of rats. **Results** The probing depth, tooth mobility and sulcus bleeding index in periodontitis group were significantly higher than that in control group. HE staining showed in periodontitis group, hepatic cords ranged disorderly and there were vacuoles in cells and inflammatory cells infiltrated in liver tissues of rats, and there was no obvious abnormality in control group. The qRT-PCR results showed that the mRNA expression levels of *Pgc-1 α* , *Nrf2* and *Tfam* in liver tissues of rats in periodontitis group were lower obviously than that in control group. IHC results showed that the protein expression level of PGC-1 α in liver tissues of rats in periodontitis group was decreased significantly than that in control group. **Conclusion** PGC-1 α may be involved in the process of periodontitis-induced liver injury in rats.

[Key words] periodontitis; liver injury; peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α

牙周炎是牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 感染为主, 以牙周结缔组织破坏和牙槽骨吸收为特点的慢性炎症性疾病, 是全身系统疾病的危险因素之一^[1]。越来越多的证据^[2-3]表明, 牙周炎与肝损伤如非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 肝硬化及肝癌等疾病密切相关, 但具体机制尚未明确。

近年来研究^[4]表明, 牙周炎患者的牙周组织、血清、龈沟液及唾液中氧化应激标志物显著升高, 抗氧化物水平明显下调, 提示氧化应激损伤在牙周软硬组织破坏中发挥了重要作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是一种共激活转录因子, 其与下游的关键抗氧化蛋白核因子E2-相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 及线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 可增加细胞内线粒体生物合成能力和降低细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平维持体内抗氧化-氧化系统平衡^[5-7], 进而缓解肝组织损伤^[8]。研究^[9]发现, 牙周炎大鼠牙龈组织中氧化应激水平升高, 同时伴有 *Pgc-1 α* 、*Nrf2* 和 *Tfam* 的基因表达水平显著下调, 因此本研究通过体内实验初步探究 PGC-1 α 及其下游蛋白在牙周炎诱发肝损伤中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料和设备

8周龄清洁级 Wistar 雄性大鼠 (购于吉林大学实验动物中心); *P. gingivalis* 标准菌株 ATCC33277 (首都医科大学赠送); 正畸结扎丝 (直径0.2 mm); 卡那霉素、水合氯醛 (上海源叶生物科技有限公

司); 羧甲基纤维素钠 (sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)、3,3-二氨基苯联胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司); Trizol 试剂 (Ambion 公司, 美国); 逆转录试剂盒、SYBR Prime-Script™ 实时聚合酶链反应 (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒 (TaKaRa 公司, 日本), 引物由 TaKaRa 公司设计合成; PGC-1 α 抗体 (Abcam 公司, 美国); 兔链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶 (streptavidin-peroxidase, SP) 试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司); 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪 (Thermo 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 建立大鼠牙周炎模型 24只雄性 Wistar 大鼠 (200~220 g) 随机分为2组 ($n=12$), 实验前饲喂卡那霉素水溶液 ($1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) 4 d, 3 d后建立大鼠牙周炎模型。牙周炎组: 10%水合氯醛 ($0.3\text{ mL}/100\text{ g}$) 麻醉下结扎丝结扎大鼠右侧上颌第一磨牙, 将 $100\ \mu\text{L}$ *P. gingivalis* (浓度为 $1\times 10^9\text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$) 悬浮于 CMC-Na 中并接种于大鼠第一磨牙龈沟内, 每隔 1 d 接种 1 次, 每周 3 次, 根据前期研究建模 6 周^[10]。对照组以等体积 2% CMC-Na 接种于相同部位。6 周后 10%水合氯醛麻醉下处死大鼠, 取其肝组织进行后续实验。

1.2.2 牙周检查 肉眼观察各组大鼠右侧上颌第一磨牙牙龈情况, 检查牙周探诊深度 (probing depth, PD)、牙齿松动度 (tooth mobility, TM)、龈沟出血指数 (sulcus bleeding index, SBI)。用牙周探针测量大鼠右侧上颌第一磨牙颊侧近中、正中及远中牙周袋底或龈沟底至龈缘的距离, 取其平均值以记录 PD。用镊子检查第一磨牙颊侧、近远中及垂直方向是否松动以记录 TM, TM 评价标

准：< I 度，生理活动度；I 度，仅颊腭方向松动；II 度，颊腭及近远中方向松动；III 度，颊腭、近远中及垂直方向均松动。牙周探针检查牙龈出血情况，根据 Mazza 法记录 SBI，计分标准如下：牙龈健康为 0；牙龈轻度水肿，探诊未出血为 1；探诊后呈点状出血为 2；探诊出血沿龈缘扩展为 3；出血溢出龈沟为 4；自动出血或有溃疡为 5。

1.2.3 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色 取部分肝组织置于 10% 中性甲醛固定液中 24~48 h，常规脱水，石蜡包埋，切片 (3 μm)，二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，苏木精染色，盐酸乙醇分化，显兰液返蓝，伊红染色，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，中性树脂封片，光学显微镜下观察。

1.2.4 qRT-PCR 取部分肝组织于液氮下研磨，Trizol 试剂提取肝组织总 RNA。根据 TaKaRa 逆转录试剂盒说明书将总 RNA 逆转录为互补脱氧核糖核酸 (complementary DNA, cDNA)。使用 SYBR Prime-Script™ RT-PCR 试剂盒，以 cDNA 为模板，β 肌动蛋白为内参，检测 *Pgc-1α*、*Nrf2*、*Tfam* 基因表达，引物序列见表 1。反应条件：95 °C 预变性 30 s；95 °C 变性 5 s；60 °C 退火 30 s，循环数为 40。每个样本设 3 个复孔，取平均值， $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算基因相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物

Tab 1 Primer sequence used for qRT-PCR

基因名称	引物序列 (5' -3')	产物长度/bp
<i>Pgc-1α</i>	F: GCACTGACAGATGGAGACGTGA	149
	R: TCATTGTAGCTGAGCTGAGTGTGG	
<i>Nrf2</i>	F: TTGGCAGAGACATTCCCATTGTA	116
	R: GAGCTATCGAGTGACTGAGCCTGA	
<i>Tfam</i>	F: TGAAGCTTGTAATCAGGCTTGGA	146
	R: GAGATCACTTCGCCAACTTCAG	
β 肌动蛋白	F: GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA	150
	R: GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG	

1.2.5 免疫组织化学检测 使用免疫组织化学检测肝组织中 PGC-1α 蛋白表达水平。石蜡切片二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 冲洗，抗原修复，滴加内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育 10 min，PBS 冲洗，滴加封闭剂室温孵育 10 min，倾去封闭剂勿洗，滴加一抗 PGC-1α (1 : 200 稀释)，4 °C 过夜。PBS 冲洗，加生物素标记山羊抗兔免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 聚合物室温孵育 10 min，PBS 冲洗，辣根酶标记链霉卵白素工作液室温孵育 10 min，PBS 冲洗，DAB 显色 (镜下观察)，流

水冲洗终止反应，苏木素复染、脱水、透明、封片，光学显微镜观察。

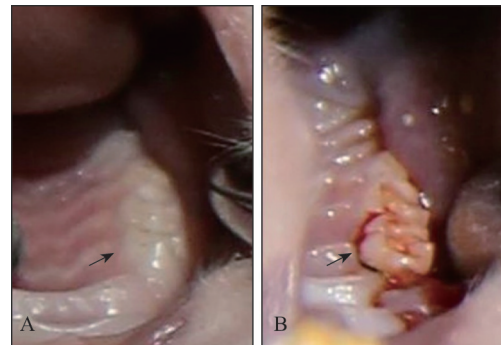
1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析，数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验统计方法分析组间差异，TM 及 SBI 采用曼-惠特尼 U 检验分析数据， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建立大鼠牙周炎模型

本研究通过结扎丝结扎联合龈沟内接种 *P. gingivalis* 法成功建立大鼠牙周炎模型，见图 1，箭头所示牙周炎组中大鼠的右上颌第一磨牙牙龈红肿，质地软；对照组中大鼠第一磨牙牙龈呈粉红色，龈缘菲薄，质地韧。



A: 对照组; B: 牙周炎组; 箭头示右上颌第一磨牙牙龈。

图 1 大鼠牙周组织情况

Fig 1 Periodontal condition of rats

2.2 牙周检查结果

检查各组牙周临床指标，牙周炎组可探及不同深度的牙周袋，牙齿有不同程度松动，探诊出血，对照组未见异常，见表 2。

表 2 牙周临床指标

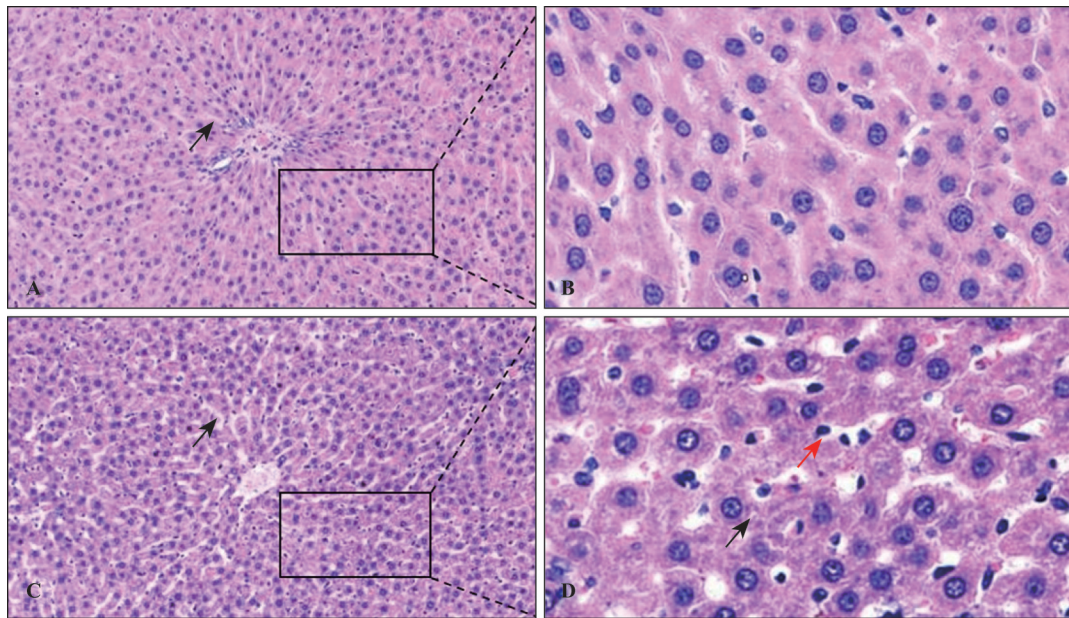
Tab 2 Periodontal clinical indexes

组别	PD/mm	TM/度				SBI/只					
		< I	I	II	III	0	1	2	3	4	5
对照组	0.32±0.01	12	0	0	0	12	0	0	0	0	0
牙周炎组	2.50±0.03	4	7	1	0	4	6	1	1	0	0
P 值	**	**				**					

注：与对照组相比，** $P < 0.01$ 。

2.3 HE 染色结果

光学显微镜下观察肝组织病理变化情况，见图 2，箭头所示牙周炎组大鼠肝组织中肝索排列紊乱，肝组织细胞见空泡性变，细胞间见大量炎症细胞浸润。相反，对照组大鼠肝组织中肝索排列整齐，肝组织细胞未见明显异常。



A和B: 对照组; C和D: 牙周炎组。左: $\times 100$, 箭头示肝索; 右: $\times 400$, 黑色箭头示空泡性变, 红色箭头示炎症细胞。

图 2 大鼠肝组织HE染色

Fig 2 The HE staining of liver tissues in rats

2.4 qRT-PCR结果

与对照组相比, 牙周炎组 *Pgc-1 α* 、*Nrf2* 及 *Tfam* 的 mRNA 表达水平均明显降低, 差异有统计学意义, 见表 3。

表 3 大鼠肝组织 *Pgc-1 α* 、*Nrf2* 及 *Tfam* 的 mRNA 表达情况

Tab 3 The mRNA expression of *Pgc-1 α* , *Nrf2* and *Tfam* in liver tissues of rats

组别	<i>Pgc-1α</i>	<i>Nrf2</i>	<i>Tfam</i>
对照组	1.00 \pm 0.03	1.00 \pm 0.03	1.02 \pm 0.14
牙周炎组	0.54 \pm 0.11*	0.55 \pm 0.04***	0.47 \pm 0.05*

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

2.5 免疫组织化学检测结果

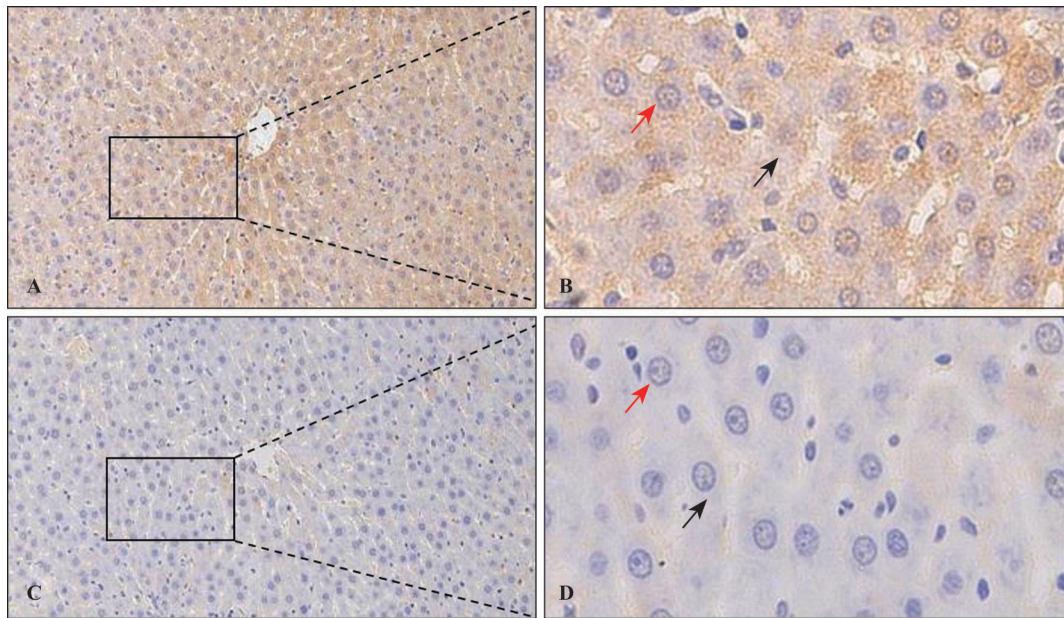
免疫组织化学检测结果见图 3, 大鼠肝组织细胞中棕黄色颗粒表示 PGC-1 α 蛋白呈阳性表达, 箭头所示对照组 PGC-1 α 广泛分布于肝组织细胞的胞浆中, 而牙周炎组中仅有个别肝组织细胞胞浆呈阳性, 大部分肝细胞呈阴性。因此, 牙周炎组中大鼠肝组织 PGC-1 α 蛋白表达水平较对照组明显降低。

3 讨论

研究^[11]表明: *P. gingivalis* 可引起口腔局部微生态紊乱, 通过直接转移定植进入血液循环系统或间接激发全身炎症反应影响机体健康。Costa 等^[12]

在临床调查中发现, 肝硬化患者的牙周炎发病率高达 62.2%; 其次, 在 NAFLD 患者的肝组织活检标本中可检测到 *P. gingivalis*, 此外 *P. gingivalis* 可加剧高脂饮食诱导小鼠脂肪性肝炎的进程^[13]。进一步研究^[14]表明, 高脂饮食诱导的大鼠牙周炎模型其肝组织出现炎症细胞浸润、纤维化、肝小叶变性及局部坏死等病理表现; 本课题组前期研究^[15]显示, 炎症介质 Toll 样受体 4、髓样分化因子 88 和核因子 κ B 等参与结扎诱导大鼠牙周炎伴肝损伤的过程, 而肝损伤可进一步发展为肝纤维化、肝硬化和肝癌等^[16], 极大影响生命健康。

为了更好地研究牙周炎与肝损伤之间的关系, 本研究采用结扎联合 *P. gingivalis* 龈沟内接种法构建大鼠牙周炎模型, 组织学方法检测大鼠肝组织可见肝细胞内大量空泡性变, 并伴有炎症细胞浸润。另外 Dos Santos Carvalho 等^[17]发现, 结扎诱导的大鼠牙周炎相比对照组其肝组织中氧化应激产物丙二醛表达水平明显升高, 抗氧化产物谷胱甘肽表达水平显著降低, 肝组织出现脂肪性变。研究^[18]证实, 在牙周组织炎症状态下, 主要由中性粒细胞过量产生的 ROS 引起氧化应激反应, 造成组织损伤; 而线粒体是细胞中 ROS 的主要来源和直接作用靶点^[19]。Vasconcelos 等^[20]发现, 牙周炎大鼠肝组织出现氧化损伤并伴有线粒体肿胀、破碎, 由此推测氧化应激损伤可能在牙周炎诱发肝损伤中起重要作用。



A和B: 对照组; C和D: 牙周炎组; 左: ×100; 右: ×400, 红色箭头示细胞核, 黑色箭头示细胞质。

图 3 大鼠肝组织免疫组织化学检测结果

Fig 3 The results of immunohistochemistry detection of liver tissues in rats

PGC-1 α 是线粒体功能及生物合成的重要转录辅助激活因子,也是清除线粒体中ROS的主要介质^[21]。本次研究结果发现牙周炎大鼠肝组织中PGC-1 α 基因及蛋白表达水平与对照组相比显著下降,其下游因子*Nrf2*、*Tfam*^[6]的mRNA表达水平也明显降低。研究^[22]发现,牙周炎主要致病毒力因子*P. gingivalis*-LPS可诱发人牙龈成纤维细胞的线粒体功能障碍并明显降低PGC-1 α 的蛋白表达水平。此外Singh等^[23]研究发现,*P. gingivalis*可显著促进PGC-1 α 敲除小鼠脂肪细胞内肿瘤坏死因子- α 的表达水平,降低抗氧化酶锰超氧化物歧化酶的表达水平,从而加重细胞损伤。另外,Sánchez-Ramos等^[24]体内研究表明,高脂饮食诱导的小鼠脂肪肝模型中PGC-1 α 表达水平显著下降。以上结果均提示,PGC-1 α 及其下游因子可能参与了牙周炎诱发大鼠肝损伤的过程。

本研究通过结扎联合*P. gingivalis*龈沟内接种法构建大鼠牙周炎模型,初步认为牙周炎可诱发大鼠肝损伤,而PGC-1 α 及其下游因子可能参与牙周炎诱发大鼠肝损伤的过程,但其具体机制还有待进一步研究。期待为牙周炎诱发肝损伤的机制提供新思路。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Xu W, Zhou W, Wang H, et al. Roles of *Porphyromonas*

gingivalis and its virulence factors in periodontitis[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120: 45-84.

[2] Helenius-Hietala J, Suominen AL, Ruokonen H, et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease—A population-based cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39(3): 583-591.

[3] Vasconcelos DF, Pereira da Silva FR, Pinto ME, et al. Decrease of pericytes is associated with liver disease caused by ligature-induced periodontitis in rats[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(2): e49-e57.

[4] Chen M, Cai W, Zhao S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(6): 608-622.

[5] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2832-2848.

[6] Qian X, Li X, Shi Z, et al. KDM3A senses oxygen availability to regulate PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(6): 885-895.e7.

[7] Joe Y, Zheng M, Kim HJ, et al. Cilostazol attenuates murine hepatic ischemia and reperfusion injury via heme oxygenase-dependent activation of mitochondrial biogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(1): G21-G29.

- [8] Piccinin E, Villani G, Moschetta A. Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 160-174.
- [9] Sun X, Mao Y, Dai P, et al. Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(5): 463-471.
- [10] 岳轶云, 丁小函, 李艳, 等. Toll样受体4在慢性牙周炎诱发大鼠肝脏炎症中的作用[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(2): 139-142.
- Yue YY, Ding XH, Li Y, et al. Role of TLR4 in liver inflammation induced by chronic periodontitis in rats[J]. *J Oral Sci Res*, 2020, 36(2): 139-142.
- [11] Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(3): 267-276.
- [12] Costa FO, Lages EJP, Lages EMB, et al. Periodontitis in individuals with liver cirrhosis: a case-control study[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(10): 991-998.
- [13] Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, et al. *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(7): 1789-1797.
- [14] Mester A, Ciobanu L, Taulescu M, et al. Periodontal disease may induce liver fibrosis in an experimental study on Wistar rats[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(8): 911-919.
- [15] Yue Y, Liu X, Li Y, et al. The role of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(4): 1012-1021.
- [16] Andrade RJ, Robles-Díaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice[J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 6-17.
- [17] Dos Santos Carvalho J, Cardoso Guimarães Vasconcelos AC, Herlany Pereira Alves E, et al. Steatosis caused by experimental periodontitis is reversible after removal of ligature in rats[J]. *J Periodontol Res*, 2017, 52(5): 883-892.
- [18] Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 910.
- [19] Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, mellitus diabetes, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. *Periodontol 2000*, 2014, 64(1): 139-153.
- [20] Vasconcelos ACCG, Vasconcelos DFP, Pereira da Silva FR, et al. Periodontitis causes abnormalities in the liver of rats[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(3): 295-305.
- [21] Xu WN, Yang RZ, Zheng HL, et al. PGC-1 α acts as a mediator of Sirtuin2 to protect annulus fibrosus from apoptosis induced by oxidative stress through restraining mitophagy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 1007-1017.
- [22] Bullón P, Román-Malo L, Marín-Aguilar F, et al. Lipophilic antioxidants prevent lipopolysaccharide-induced mitochondrial dysfunction through mitochondrial biogenesis improvement[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 91: 1-8.
- [23] Singh SP, Huck O, Abraham NG, et al. Kavain reduces *Porphyromonas gingivalis*-induced adipocyte inflammation: role of PGC-1 α signaling[J]. *J Immunol*, 2018, 201(5): 1491-1499.
- [24] Sánchez-Ramos C, Prieto I, Tierrez A, et al. PGC-1 α downregulation in steatotic liver enhances ischemia-reperfusion injury and impairs ischemic preconditioning [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(16): 1332-1346.

(本文编辑 张玉楠)