·综 述·

白藜芦醇调控牙周炎骨代谢的研究进展

侯 玉[1](综述),陶 然[2],赵 菲[1],史美灵[3],宋美璇[1],刘 冰[1*](审校)
(1.河北医科大学口腔医院牙周一科,河北 石家庄 050017;2.河北医科大学口腔医院教育处,河北 石家庄 050017;3.河北医科大学口腔医院牙周二科,河北 石家庄 050017)

[摘要] 牙周炎是以菌斑生物膜为始动因子的慢性炎症性疾病,临床表现之一为牙槽骨的进行性吸收,最终可造成牙齿脱落。在牙周炎的发生发展过程中,致病微生物引发宿主过度免疫炎症反应,致使固有的骨代谢平衡被打破。因此,调控骨代谢平衡、阻断牙槽骨破坏进程成为牙周炎防治的研究热点。白藜芦醇作为一种天然多酚化合物,不仅具有良好的抗炎、抗氧化、免疫调节等生物活性,同时被证实具有抑制破骨细胞生成与分化、促进成骨细胞分化的作用。基于牙周炎骨免疫微环境,本文系统综述了白藜芦醇调控骨代谢的作用及分子机制。白藜芦醇可调控骨代谢相关信号通路发挥骨保护作用,通过调控OPG/RANKL/RANK系统、激活SIRT1及Wnt/β-catenin通路,抑制破骨细胞生成、干预骨吸收,同时促进成骨细胞分化。此外,白藜芦醇可抑制骨相关细胞的凋亡、铁死亡与自噬等程序性细胞死亡过程,维护成骨细胞的功能与活性。本文综述白藜芦醇通过多靶点、多通路协同调控牙周炎骨代谢,缓解牙槽骨吸收、促进骨组织修复,展现良好的牙周骨保护潜力,旨在为牙周炎防治提供新的治疗策略与理论依据。

[关键词] 牙周炎;白藜芦醇;骨代谢;信号通路 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.08.015
[中图分类号] R781.42 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)08-0973-07

牙周炎是一种由菌斑生物膜引发的慢性炎症性疾病[1],其临床表现以牙槽骨的进行性吸收为核心,伴随牙龈炎症、牙周袋形成、牙龈退缩、牙齿松动移位,最终可造成牙齿脱落,是导致成年人牙齿丧失的首要原因。目前,牙周炎的临床治疗主要是通过龈上洁治及龈下刮治、根面平整等机械方法清除菌斑和牙石,并辅以抗生素或非甾体类抗炎药物。然而,机械清创难以彻底清除深部病损区域的病原刺激物,且现有药物在抑制骨吸收、促进骨修复方面的作用有限,长期使用可能引起菌群失调、细菌耐药性等不良反应[2]。因此,探寻能够有效调控骨代谢、阻断骨破坏且不良反应小的药物或辅助治疗策略,已成为当前牙周炎治疗研究的重要方向。近年来,中药活性成分凭借多靶点、多途径的作用机制,以及低毒副作用的独特优势,在牙周炎防治领域展现出巨大潜力[3]。白藜芦醇作为一种天然的多酚化合物,是传统中药虎杖的主要活性成分,广泛存在于葡萄、花生、桑葚等植物中,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和心血管保护等多种药理活性[4]。诸多研究表明,白藜芦醇能够抑制破骨细胞生成与分化,促进成骨分化,并具有调控程序性细胞死亡的作用。鉴于牙周炎的炎症微环境及骨代谢失衡状态,深入阐明白藜芦醇调控牙周炎骨代谢的多靶点、多通路网络,对于充分发挥其骨保护作用具有重要意义。本文围绕牙周炎骨代谢失衡机制,从白藜芦醇对骨代谢关键信号通路的调控及其对骨相关细胞程序性死亡的调节2个方面,系统梳理白藜芦醇对牙周炎骨代谢的调控作用与分子机制,以期为牙周炎防治提供新的治疗策略与理论依据。

1 牙周炎与骨代谢失衡

在牙周炎的发生发展过程中,致病微生物引发宿主过度免疫炎症反应,导致促炎因子大量释放、免疫细胞异常活化及骨免疫微环境紊乱,致使固有的骨代谢平衡被打破。这种骨代谢失衡并非单一因素所致,而是促炎环境、破骨细胞过度活化、成骨功能受抑以及免疫细胞—骨细胞交互紊乱共同作用的结果(图1)。

1.1 促炎环境与骨吸收 牙周致病菌及其毒力因

[收稿日期]2026-04-10
[基金项目]河北省医学科学研究课题计划项目(20241077)
[作者简介]侯玉(2000-),女,陕西延长人,河北医科大学口腔医院硕士研究生,从事口腔内科疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail:67506102@hebmu.edu.cn

子可突破局部屏障侵入循环系统，激活单核—巨噬细胞等免疫系统，促炎因子如白细胞介素1（interleukin-1，IL-1）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）等被大量释放，形成促炎微环境，远程调控骨代谢，加剧骨吸收。研究[5]证实，IL-1既可通过上调前列腺素E2（prostaglandin E2，PGE2）的合成间接驱动破骨细胞分化，又可直接与破骨细胞前体上的受体结合，促进多核破骨细胞的形成。TNF-α通过增强核因子κB受体（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）信号通路的敏感性，激活下游促分裂素原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路及环氧合酶/前列腺素E（cyclooxygenase/prostaglandin E，COX/PGE）通路，促进破骨细胞生成[6]。

1.2　破骨细胞过度活化　破骨细胞是骨吸收的主要功能细胞，其分化、活化和存活受到精密细胞因子网络的严格调控。OPG/RANKL/RANK系统是调节该过程的核心轴，由RANK、核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB Ligand，RANKL）以及骨保护素（osteoprotegerin，OPG）组成。在生理状态下，OPG/RANKL/RANK轴通过调控成骨与破骨的偶联，维持骨量的动态平衡。而在牙周炎的病理进程中这一平衡被打破，即RANKL/OPG比值失调，破骨细胞被过度激活。临床研究[7]显示，慢性牙周炎患者龈沟液中RANKL/OPG比值显著升高，且该比值与牙周袋深度、附着丧失等临床指标正相关。动物实验[8]进一步证实，在牙周炎小鼠模型中，牙槽骨丧失的同时破骨细胞数量增加，并伴随RANKL/OPG比值同步升高。上述证据表明，OPG/RANKL/RANK系统失衡导致破骨细胞过度活化与分化，是构成牙周炎病理性骨吸收的分子基础。因此，靶向调控该轴对于阻断牙周炎进展具有重要意义。

1.3　成骨细胞功能受抑　成骨细胞是骨形成的主要功能细胞，起源于多能间充质干细胞，负责骨基质的合成、分泌与矿化。牙周炎病理状态下，局部微环境中的促炎因子对成骨细胞功能呈现复杂的调控作用，且对其影响呈剂量与微环境依赖性，最终导致骨形成能力受抑。以白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）为例，体外研究[9]显示其在特定条件下短期内可刺激成骨细胞增殖与分化，但在体内炎症环境中，高剂量的IL-1β则通过干扰骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号转导，并抑制Runt相关转录因子2（runt-related transcription factor 2，Runx2）的转录活性，在多个节点抑制成骨细胞的分化与成熟[10-11]。

1.4　免疫细胞与骨细胞的交互作用　Arron等[12]提出“骨免疫学”概念，从细胞层面揭示了免疫与骨骼系统的交互作用，并指出其功能失调是骨代谢异常的核心机制。在牙周炎中，这种交互作用体现为免疫细胞对骨代谢的双向调控。巨噬细胞在不同信号刺激下极化为功能迥异的表型，M1型通过分泌TNF-α、IL-6和IL-1β等促炎因子驱动破骨细胞活化[13]，而M2型则通过分泌白细胞介素10（interleukin-10，IL-10）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）等抗炎因子促进组织修复与骨再生[14]。适应性免疫细胞通过RANKL及相关细胞因子直接调控破骨细胞分化。其中，$CD4^+$T细胞是驱动骨破坏的关键效应细胞，其不同亚群发挥协同或拮抗作用。辅助型T细胞1（Th1）与辅助型T细胞2（Th2）通过细胞因子网络相互拮抗；调节性T细胞（Treg）分泌IL-10和TGF-β等维持免疫稳态；辅助型T细胞17（Th17）则呈现阶段性特征——早期通过白细胞介素17（interleukin-17，IL-17）促进破骨细胞生成，晚期通过招募中性粒细胞等方式执行宿主防御能力[15]。由此可见，免疫细胞通过“促炎—抗炎”的平衡调控骨代谢，该平衡的打破是造成牙周炎病理性骨吸收的关键。

2　白藜芦醇干预牙周炎骨代谢的体内外研究

白藜芦醇对牙周炎骨代谢的调控作用在细胞和动物模型中均已得到证实。白藜芦醇可直接作用于牙周相关细胞发挥骨保护效应。在人牙周膜干细胞（human periodontal ligament stem cells，hPDLSCs）中，白藜芦醇处理可通过激活沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）上调Runx2的转录活性，促进其成骨向分化[16]。在高糖环境下，白藜芦醇处理同样可促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞（MC3T3-E1）和人牙周膜成纤维细胞（human periodontal ligament fibroblasts，hPDLFs）的增殖，并提高碱性磷酸酶（alkaline Phosphatase，ALP）活性。进一步研究发现，白藜芦醇可上调MC3T3-E1细胞中成骨

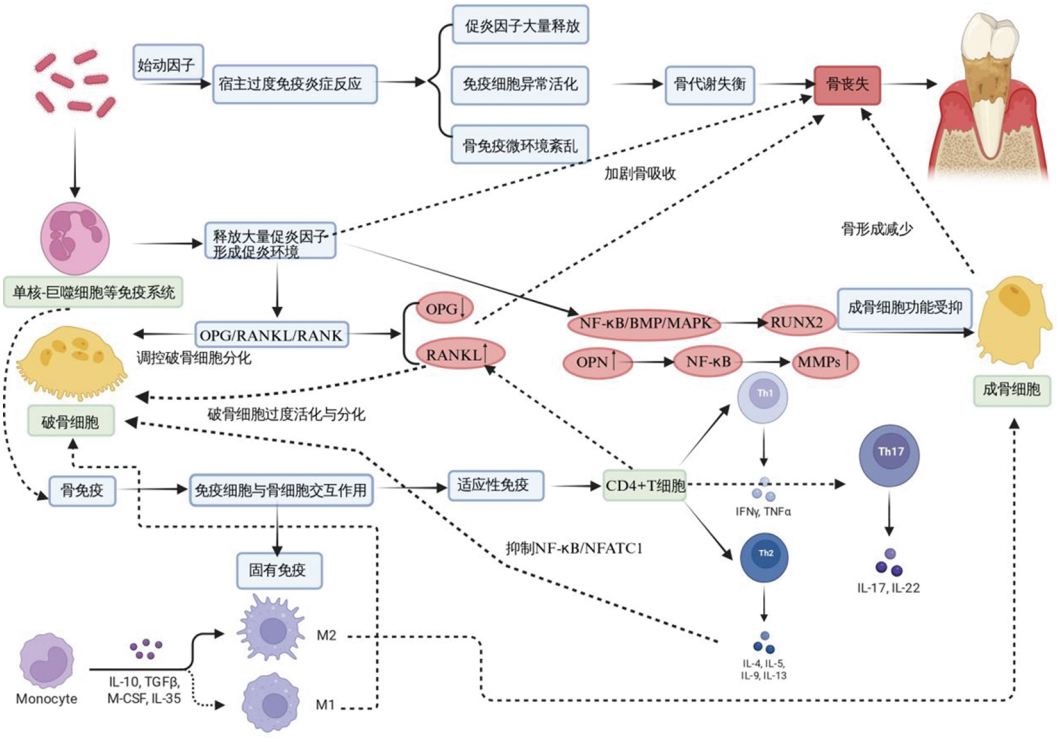


图1　牙周炎骨代谢失衡示意图

相关基因的表达，提示其在高糖导致的骨形成受损状态下仍具有促进成骨分化的潜能[17]。在炎症微环境中，白藜芦醇及其纳米制剂——白藜芦醇碳化聚合物点（resveratrol-derived carbonized polymer dots，RSV-CPDs）对巨噬细胞极化的调控同样被证实。经RSV-CPDs处理的RAW264.7巨噬细胞M1型标记物CD86表达下调，M2型标记物CD206表达上调，提示其可驱动巨噬细胞向抗炎修复的M2表型极化。将上述处理后的巨噬细胞上清液与hPDLSCs共培养后，hPDLSCs的ALP活性升高、钙化结节沉积增多，成骨分化能力显著增强，表明白藜芦醇可通过调控巨噬细胞极化间接营造促骨再生的微环境[18]。研究[19]显示，白藜芦醇能通过抑制$CD4^+$T细胞分泌干扰素γ（interferon-gamma，IFN-γ）、TNF-α、IL-6等促炎因子，改善骨修复微环境，进而促进间充质干细胞介导的骨修复。

体内研究也验证了白藜芦醇的骨保护作用。在牙周炎大鼠模型中，白藜芦醇（5 mg/kg）干预有效减轻了牙槽骨丧失，Micro-CT分析显示其可提高骨体积分数（bone volume fraction，BV/TV），并降低釉牙骨质界距离。TRAP染色结果显示，与模型组相比，牙周炎组中给予白藜芦醇后1～2周的破骨细胞阳性染色均明显减少，表明白藜芦醇可通过抑制破骨细胞形成减轻牙槽骨丧失[20]。此外，Sezgin等[21]对牙周炎大鼠连续30 d给予10 mg/kg剂量的白藜芦醇干预后，牙周炎大鼠的牙槽骨吸收程度显著降低，同时其牙龈组织中过氧化氢酶（catalase，CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPx）的活性显著升高，提示白藜芦醇的骨保护作用可能与其抗氧化特性密切相关。在糖尿病合并牙周炎的小鼠模型中，白藜芦醇处理后的骨表面可见活跃的成骨细胞，且Runx2表达增强，提示白藜芦醇可通过刺激成骨细胞增殖与分化促进牙槽骨再生[17]。上述研究表明，白藜芦醇在牙周炎动物模型中展现明确的骨保护作用，具有促进成骨分化、抑制破骨细胞形成和增强局部抗氧化能力。此外，临床实验证实白藜芦醇对牙周炎具有良好的治疗效果。在2型糖尿病合并牙周炎患者中，将白藜芦醇口服制剂（600 mg/次，2次/d）与牙周非手术治疗联用，治疗3个月后，患者的牙周炎症状明显改善，且未发生严重不良反应[22]。在吸烟的牙周炎患者中，全身应用白藜芦醇（500 mg/d）辅助全口超声清创同样显示出良好效果，治疗3、6、12个月，患者的牙周炎症状明显改善，龈沟液中炎性因子水平显著下降[23]。

3　白藜芦醇对牙周炎骨代谢相关信号通路的调控

3.1　调控OPG/RANKL/RANK系统　OPG/

RANKL/RANK系统是骨免疫调控网络的核心信号轴，该系统的平衡决定了骨代谢方向。白藜芦醇可有效调控OPG/RANKL/RANK系统，并呈现一种微环境依赖性的双向调节模式，一方面，它能上调OPG表达并下调RANKL表达，通过“一升一降”的协同效应，有效调节OPG/RANKL比值平衡；另一方面，它能从源头上减少RANKL介导的破骨细胞生成，又能直接干预破骨细胞的分化与活性。

体外研究[24]表明，白藜芦醇干预MC3T3-E1细胞后，OPG/RANKL比值显著升高，该比值是反映骨形成和骨吸收动态平衡的关键指标，比值升高提示成骨活性相对增强，破骨活性受到抑制[25]。在地塞米松诱导的细胞毒性环境中，白藜芦醇同样显著上调OPG和骨钙素（osteocalcin，OCN）的表达，增强矿化结节形成和ALP活性，提示其对成骨细胞具有保护作用[26]。白藜芦醇对OPG/RANKL/RANK系统的调控作用，已在多种炎性骨病动物模型中得到验证。在骨关节炎小鼠模型中，白藜芦醇同样通过上调OPG、下调RANKL表达，抑制破骨细胞分化，从而减少病理性骨吸收[27]。Wang等[28]研究进一步揭示白藜芦醇通过抑制NF-κB通路减少RANKL诱导的破骨细胞分化。在牙周炎大鼠模型中，白藜芦醇能显著降低由炎症因子刺激而升高的RANKL表达，且该效应呈现浓度依赖性，从源头上减少了破骨细胞的活化信号[29]，提示白藜芦醇对OPG/RANKL/RANK系统的调控同样适用于牙周炎这一典型的炎性骨破坏性疾病。

3.2　激活SIRT1　SIRT1作为一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD+）依赖的去乙酰化酶，是骨代谢的关键整合调节因子，广泛参与细胞增殖、凋亡、衰老、氧化应激及自噬等过程。SIRT1在维持骨稳态中具有双重作用，既能促进成骨细胞分化，又可抑制破骨细胞生成。

白藜芦醇是SIRT1的天然激活剂，可通过激活SIRT1发挥骨保护作用。研究[30]发现，白藜芦醇可诱导成骨前体细胞中SIRT1与转录共激活因子p300结合，促使RANKL信号通路中的关键转录因子NF-κB发生去乙酰化而失活，从而阻断RANKL信号传导，抑制破骨细胞生成。此外，SIRT1作为白藜芦醇的关键靶点，并非孤立地调控成骨与破骨，而是充当不同信号通路间的“桥梁”。研究[31]证实，白藜芦醇可通过激活SIRT1调控Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路，上调其下游靶基因OPG的表达，表明将SIRT1通路、Wnt/β-catenin通路与OPG/RANKL/RANK系统紧密联系起来，提示白藜芦醇可能通过SIRT1整合多条信号通路，实现对骨代谢网络化调控。同时，白藜芦醇可通过激活SIRT1上调Runx2的活性，增强hPDLSCs的成骨向分化能力，这为利用内源性干细胞进行牙周组织再生提供了重要的理论依据[16]。

3.3　调控Wnt/β-catenin通路　Wnt/β-catenin通路是调控间充质干细胞成骨分化的核心通路，其激活取决于β-catenin在细胞内的稳定性。在无Wnt信号刺激时，胞质内破坏复合体持续磷酸化β-catenin，使其被泛素化降解；当Wnt配体与受体结合后，破坏复合体活性受到抑制，导致β-catenin稳定积累并转位入核，与T细胞因子/淋巴增强因子的转录因子结合，启动Runx2等成骨相关基因表达，促进骨形成。在骨质疏松等以骨形成不足为特征的病理状态下，适度激活该通路有助于促进成骨分化、改善骨量[32]。而在牙周炎等炎性骨破坏性疾病中，TNF-α等炎症因子可导致该通路异常过度激活，反而抑制成骨分化。这种看似矛盾的现象提示，Wnt/β-catenin通路的调控需要维持在“适度区间”，过高或过低均不利于维持骨稳态[33]。白藜芦醇对该通路的调控作用因病理微环境而不同。在非炎症性疾病中，白藜芦醇可适度激活Wnt/β-catenin通路促进成骨，研究[34]证实，其处理犬骨髓间充质干细胞后，可显著增加ALP活性和钙结节形成，抑制糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）功能，增加β-catenin的稳定性和核积累，进而上调成骨相关基因表达。而在牙周炎细胞模型中，白藜芦醇可通过SIRT1抑制过度激活的Wnt/β-catenin通路，恢复hPDLSCs的成骨分化潜能，提示白藜芦醇可将该通路活性维持在适当范围内发挥骨保护作用[33]。

4　白藜芦醇对牙周炎骨相关细胞程序性死亡的调节

在牙周炎等炎性骨病中，病理微环境可诱导骨相关细胞发生多种形式的程序性死亡，从而加剧骨稳态失衡[35]。白藜芦醇能通过调节骨相关细胞凋亡、铁死亡与自噬过程，维护骨形成能力，发挥骨保护作用。

4.1　调节细胞凋亡　细胞凋亡在维持组织稳态中至关重要，但在牙周炎病理应激状态下常被异常激活，加速骨相关细胞的丢失。白藜芦醇的抗凋亡作用已在多种细胞模型中得到证实。在高糖应激环境中，MC3T3-E1的凋亡显著增加，而白藜芦醇可通过上调miR-25表达，促进细胞增殖，从而有效拮抗高糖诱导的成骨细胞凋亡[36]。值得注意的是，白藜芦醇的抗凋亡作用具有浓度和时间依赖性。在牙周膜干细胞中，低浓度（0.1～10 μmol/L）白藜芦醇可抑制细胞凋亡，利于细胞存活与成骨分化；而高浓度（20～100 μmol/L）长时间处理则可能产生细胞毒性，逆转其保护效应[37]。此外，白藜芦醇对免疫细胞凋亡同样具有调节作用。在LPS诱导的巨噬细胞炎症模型中，白藜芦醇及RSV-CPDs均能显著缓解细胞凋亡趋势，且后者效果更优，提示剂型改良有望增强其在牙周炎微环境中的抗凋亡作用[18]。在多种细胞模型中的研究结果提示，白藜芦醇可能通过抑制牙周炎微环境中多种细胞的凋亡，减缓骨相关细胞丢失，从而间接维持成骨功能与骨组织稳态。

4.2　调节细胞铁死亡　铁死亡作为一种铁依赖性的、以脂质过氧化物累积为特征的程序性细胞死亡形式，参与牙周炎骨代谢进程，在牙周炎骨组织细胞中已证实存在铁死亡。研究[38]显示，牙周炎小鼠模型牙槽骨内的骨细胞和成骨细胞呈现出细胞数量减少、谷胱甘肽过氧化酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）表达下调、脂质过氧化物水平升高等典型铁死亡特征，进而释放促破骨信号，加剧骨吸收。白藜芦醇可通过多种机制发挥铁死亡抑制作用，在糖尿病性牙周炎小鼠模型中，白藜芦醇通过上调骨组织中GPX4及溶质载体家族7成员11（Solute Carrier Family 7 Member 11，SLC7A11）的表达，增强脂质过氧化物清除能力，恢复氧化还原稳态，抑制铁死亡[39]；在地塞米松诱导的成骨细胞损伤模型中，白藜芦醇通过激活核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）通路逆转铁死亡，同时上调OPG和OCN的表达，有效促进成骨分化[26]。

4.3　调节细胞自噬　细胞自噬是细胞在应激状态下清除受损细胞器、维持稳态的关键过程。在成骨细胞中，白藜芦醇主要表现为抑制过度自噬，发挥细胞保护作用。在地塞米松诱导的成骨细胞损伤模型中，白藜芦醇可显著减少自噬小体数量，下调自噬关键蛋白LC3与Beclin1表达，其机制与上调SIRT1相关[40]。通过抑制过度自噬，白藜芦醇增强了成骨细胞活性，从而维护细胞稳态与功能。而在破骨细胞中，白藜芦醇对自噬的调控呈现浓度依赖性。研究[41]表明，低浓度（0.1～0.5 μmol/L）白藜芦醇可促进破骨细胞分化，同时细胞自噬水平升高；高浓度（10 μmol/L）时破骨细胞分化水平与自噬水平均降低。然而，当使用自噬抑制剂后，低浓度白藜芦醇对破骨细胞分化的促进作用被削弱，高浓度的抑制作用被增强，提示白藜芦醇对破骨细胞分化的双向调节作用，部分是通过浓度依赖性地调控细胞自噬水平实现的。上述发现提示，白藜芦醇对自噬的调控具有细胞类型特异性和浓度依赖性，在成骨细胞中可抑制过度自噬以维持其功能，在破骨细胞中则通过调节自噬水平影响其分化方向，从而多维度维护骨代谢稳态。

5　研究局限性与展望

尽管白藜芦醇展现出多靶点调控牙周炎骨代谢的潜力，但现阶段相关研究仍存在局限性，整体尚处于基础探索阶段。目前多数机制研究局限于体外细胞与动物模型层面，临床实验研究证据较少。且针对白藜芦醇的作用机制研究不够系统，尚未明确其在骨免疫微环境中多通路交叉调控的内在网络，以及不同病理状态下的调控路径差异。未来将深入机制研究，在骨免疫微环境框架下阐明白藜芦醇多通路调控网络中的关键节点，关注其在炎性骨病与代谢性骨病中介导效应的异同。

与此同时，白藜芦醇水溶性差、体内生物利用度较低，导致其在靶组织难以达到有效治疗浓度，限制了其临床应用。如何提高白藜芦醇的递送效率，近年来研究多聚焦于新型药物递送系统的开发。目前已有研究开发同轴静电纺丝纳米纤维膜[42]、光动力自组装水凝胶[43]、固体脂质纳米粒—透明质酸水凝胶[44]等新型载体，实现白藜芦醇的控释递送与多靶点协同作用，有效提升局部药物浓度、改善生物利用度，又可发挥抗炎、骨组织修复、调控免疫极化等作用。未来这类智能控释、协同增效的递药策略，有望成为白藜芦醇临床应用的研究方向。与此同时，白藜芦醇未来的临床转化还需进一步明确其安全有效的药物浓度范围，以确保在安全范围内实现最优的骨免疫调控效应；结合前述新型递送系统的释药特性与

靶组织分布规律，探索优化给药方式，实现局部精准递送以便更好发挥疗效；同时可建立涵盖免疫微环境改善及生物标志物动态监测的精细化疗程评价体系，为临床疗效评估提供可靠依据。

综上所述，白藜芦醇通过多靶点、多通路协同调控牙周炎骨代谢，缓解牙槽骨吸收、促进骨组织修复，展现良好的骨保护作用，有望为牙周炎防治提供新的治疗策略与理论依据，同时为白藜芦醇在牙周炎治疗中的临床应用提供参考。

[参考文献]

[1] 王勤涛,马志伟.中国牙周病的现状、临床技术及应对策略[J].口腔医学,2018,38(1):1-4.

[2] 司薇杭,朱春晖,李昂,等.Nd:YAG激光辅助龈下刮治术和根面平整术治疗重度慢性牙周炎的临床疗效观察[J].西安交通大学学报(医学版),2021,42(2):296-300.

[3] Xing A, Wang F, Liu J, et al. The prospect and underlying mechanisms of Chinese medicine in treating periodontitis[J]. Chin J Nat Med,2025,23(3):269-285.

[4] 李先宽,李赫宇,李帅,等.白藜芦醇研究进展[J].中草药,2016,47(14):2568-2578.

[5] 颜廷鑫,王诗军,姜俊杰,等.IL-1与骨质疏松研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(3):460-464.

[6] Zhao B. TNF and bone remodeling[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017,15(3):126-134.

[7] 苏林,张艳,刘恒林,等.慢性牙周炎患者病原菌及龈沟液RANKL/OPG、MMPs/TIMPs、SFRP1水平与病情程度的关系[J].中华医院感染学杂志,2025,35(3):341-346.

[8] 江淑敏,于晓艳,李海梅,等.姜黄素对牙周炎小鼠正畸牙齿移动过程中牙槽骨丢失的影响及机制研究[J].湖南中医药大学学报,2025,45(7):1203-1209.

[9] Lange J, Sapozhnikova A, Lu C, et al. Action of IL-1beta during fracture healing[J]. J Orthop Res, 2010, 28(6): 778-784.

[10] Mao CY, Wang YG, Zhang X, et al. Double-edged-sword effect of IL-1β on the osteogenesis of periodontal ligament stem cells via crosstalk between the NF-κB, MAPK and BMP/Smad signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(7):e2296.

[11] Huang RL, Yuan Y, Tu J, et al. Opposing TNF-α/IL-1β- and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation[J]. Cell Death Dis,2014,5(Suppl 1):e1187.

[12] Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system[J]. Nature, 2000,408(6812):535-536.

[13] Sun X, Gao J, Meng X, et al. Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling[J]. Frontiers in Immunology,2021,12:763334.

[14] Wang Y, Shi R, Zhai R, et al. Matrix stiffness regulates macrophage polarization in atherosclerosis[J]. Pharmacol Res, 2022,179:106236.

[15] Wilharm A, Binz C, Sandrock I, et al. Interleukin-17 is disease promoting in early stages and protective in late stages of experimental periodontitis[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e265486.

[16] Zhang QB, Cao W, Liu YR, et al. Effects of Sirtuin 1 on the proliferation and osteoblastic differentiation of periodontal ligament stem cells and stem cells from apical papilla[J]. Genet Mol Res,2016,15(1):15015234.

[17] Hwang SM, Kim TY, Kim A, et al. Resveratrol facilitates bone formation in high-glucose conditions[J]. Front Physiol, 2024,15:1347756.

[18] 李诺,王玉龙,柳庆,等.白藜芦醇碳化聚合物点对炎症状态下的巨噬细胞极化及人牙周膜干细胞成骨分化的影响[J].口腔疾病防治,2025,33(10):827-840.

[19] 赵红月.白藜芦醇对人脐带间充质干细胞治疗小鼠骨缺损的免疫调节作用[D].唐山:华北理工大学,2017.

[20] Bhattarai G, Poudel SB, Kook S, et al. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis[J]. Acta Biomater,2016,29:398-408.

[21] Sezgin Y, Bilgin Cetin M, Terzi YK, et al. Effect of resveratrol on the antioxidant enzyme pathway and alveolar bone loss in experimental periodontitis[J]. Acta Odontol Scand, 2025, 84: 607-615.

[22] 赵燕霞,李迎晓,张硕,等.白藜芦醇联合牙周非手术治疗对2型糖尿病慢性牙周炎患者牙周指标、炎性因子及糖脂代谢的影响[J].中国卫生工程学,2021,20(5):857-860.

[23] Lucchesi VH, Giorgetti APO, Corrêa MG, et al. Impact of systemic resveratrol on non-surgical periodontal treatment of smokers: A 12-month randomized clinical trial[J]. Clin Oral Investig,2025,29(9):428.

[24] 牛永康.ERK5介导白藜芦醇促进小鼠MC3T3-E1前成骨细胞增殖[D].兰州:兰州大学,2024.

[25] Toosi S, Behravan J. Osteogenesis and bone remodeling: A focus on growth factors and bioactive peptides[J]. Biofactors, 2020,46(3):326-340.

[26] 徐巧.白藜芦醇通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制地塞米松诱导的成骨细胞铁死亡[D].沈阳:中国医科大学,2024.

[27] Xiong G, Yang Y, Guo M. Effect of resveratrol on abnormal bone remodeling and angiogenesis of subchondral bone in osteoarthritis[J]. Int J Clin Exp Pathol,2021,14(4):417-425.

[28] Wang X, Chen L, Peng W. Protective effects of resveratrol on osteoporosis via activation of the SIRT1-NF-κB signaling pathway in rats[J]. Exp Ther Med,2017,14(5):5032-5038.

[29] Chen JJ, Wang Y, Wang MX, et al. Resveratrol inhibited inflammation and alveolar bone loss in periodontitis[J]. Int J Dent Oral Sci,2015,S6(1):1.

[30] Shakibaei M, Buhrmann, Mobasheri A. Resveratrol-mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) activation of NF-kappaB signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone-derived cells[J]. J Biol Chem,2011,286(13):11492-11505.

[31] Stegen S, Stockmans I, Moermans I, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of

sclerostin[J]. Nat Commun,2018,9(1):2557.

[32] Gao Y, Chen N, Fu Z, et al. Progress of Wnt signaling pathway in osteoporosis[J]. Biomolecules,2023,13(3):483.

[33] 伍栋,习梅.炎症微环境下SIRT1促进牙周膜干细胞成骨分化的作用及机制研究[J].实用口腔医学杂志,2023,39(2):218-222.

[34] Zhao XE, Yang Z, Zhang H, et al. Resveratrol promotes osteogenic differentiation of canine bone marrow mesenchymal stem cells through wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Cell Reprogram,2018,20(6):371-381.

[35] 朱莎莎,田卫东,郭淑娟.不同类型程序性细胞死亡在牙周炎中的研究进展[J].口腔医学,2024,44(8):624-629.

[36] 刘军,任昆明,王志强,等.白藜芦醇调控miR-25对高糖诱导成骨细胞增殖和凋亡的作用机制[J].中国老年学杂志,2022,42(18):4569-4573.

[37] 袁家侃.白藜芦醇对人牙周膜干细胞成骨分化的影响及作用机制初探[D].济南:山东大学,2021.

[38] Tang Y, Su S, Yu R, et al. Unraveling ferroptosis in osteogenic lineages: implications for dysregulated bone remodeling during periodontitis progression [J]. Cell Death Discov,2024,10(1):195.

[39] 李悦.白藜芦醇激活SLC7A11/GPX4抑制骨细胞铁死亡减轻糖尿病性牙周炎的机制探究[D].广州:广州医科大学,2023.

[40] 王帆,王鹏皓.白藜芦醇介导SIRT1干预地塞米松诱导成骨细胞线粒体自噬的研究[J].中国医科大学学报,2023,52(2):97-102.

[41] 张倩,韩婕,汤旭磊.不同浓度白藜芦醇对破骨细胞分化的影响及自噬的作用[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):564-569.

[42] 解健,苏俭生.载白藜芦醇及BMP-2同轴纳米纤维膜的构建及其在牙周炎骨缺损重建中应用的实验研究[J].口腔颌面外科杂志,2019,29(6):313-319.

[43] Yang Y, Ma B, Ma S, et al. Resveratrol photodynamic therapy system for the treatment of periodontal disease[J]. Int Dent J, 2025,75(S1):105090.

[44] Conte R, Valentino A, Sepe F, et al. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles reinforced hyaluronic hydrogel: Multitarget strategy for the treatment of diabetes-related periodontitis[J]. Biomedicines,2025,13(5):1059.

（本文编辑:何祯）