

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.024

## 牙龈卟啉单胞菌与常见非肿瘤性疾病的研究进展\*

买热拍提·买明<sup>1,2</sup>,热孜万姑丽·亚森<sup>1,2</sup>综述,郭治辰<sup>3</sup>,龚忠诚<sup>1,2△</sup>审校

(1.新疆医科大学第一附属医院口腔颌面肿瘤外科,乌鲁木齐 830054;2.新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,乌鲁木齐 830054;3.西安交通大学口腔医院,西安 710004)

**[摘要]** 牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)为革兰氏阴性专性厌氧菌,是慢性牙周炎(PD)的优势菌,会促进牙槽骨吸收和破坏,最终致牙齿松动、脱落。*P. gingivalis* 同时也是一种兼性胞内细菌,能入侵多种宿主细胞,包括牙龈上皮细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、树突状细胞和神经元。*P. gingivalis* 在局部可促进炎症环境,干扰微环境细胞周期导致内皮细胞功能障碍,毒力成分参与单核细胞的活化过程,实现免疫逃逸,而其入侵又会引起局部微生物菌群失调。该文主要讨论了 *P. gingivalis* 在动脉粥样硬化性疾病、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病、肥胖症及不良妊娠等疾病中的作用。

**[关键词]** 牙龈卟啉单胞菌;动脉粥样硬化性疾病;类风湿性关节炎;阿尔茨海默病;肥胖症

**[中图分类号]** R781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0606-07

## Research progress of Porphyromonas gingivalis and common non-neoplastic diseases\*

MAIREPAITI Maiming<sup>1,2</sup>, REZIWANGULI Yasen<sup>1,2</sup>, GUO Zhichen<sup>3</sup>, GONG Zhongcheng<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Oral and Maxillofacial Tumor Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Stomatological Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China)

**[Abstract]** Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) is a Gram-negative obligate anaerobic bacterium and is the dominant bacterium in chronic periodontitis (PD). It will promote alveolar bone resorption and destruction, and eventually lead to tooth loosening and loss. *P. gingivalis* is also a facultative intracellular bacterium that can invade a variety of host cells, including gingival epithelial cells, endothelial cells, vascular smooth muscle cells, dendritic cells, and neurons. *P. gingivalis* can promote the inflammatory environment locally, interfere with the cell cycle of the microenvironment and lead to endothelial cell dysfunction, and the virulence components participate in the activation process of monocytes to achieve immune escape, while their invasion causes local microbial flora imbalance. This paper mainly discusses the role of *P. gingivalis* in diseases such as atherosclerotic diseases, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, obesity and adverse pregnancy.

**[Key words]** Porphyromonas gingivalis; atherosclerotic disease; rheumatoid arthritis; Alzheimer's disease; obesity

牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)口外感染方面的相关研究最早可追溯至 19 世纪 80 年代,其证实了 *P. gingivalis* 涉及多种系统性疾病,如心血管疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病、呼吸系统疾病、代谢性疾病、不良妊娠等。现将 *P. gingivalis* 与常见非肿瘤性疾病的研究进展综述如下。

### 1 *P. gingivalis* 的主要特征

*P. gingivalis* 是一种革兰氏阴性专性厌氧菌,最

初作为噬纤维菌-黄杆菌-拟杆菌(CFB)群的模式生物引起了学者兴趣,后来作为口腔病原体渐渐露出水面,随着 *P. gingivalis* 参与阿尔茨海默病(AD)的证据被发现,临床对其关注度达到高峰。慢性牙周炎(PD)是指牙周组织因细菌积聚(牙菌斑形成)而发生的炎症,可使牙齿与牙槽骨的胶原附着逐渐丧失,如不加以控制,可能导致牙齿松动、脱落<sup>[1]</sup>。*P. gingivalis* 是公认的口腔疾病牙周炎主要病原体,其致病

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区研究生科研项目(XJ2022G180)。 作者简介:买热拍提·买明(1997—),在读硕士研究生,主要从事口腔颌面部恶性肿瘤与细菌方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:gump0904@aliyan.com。

因素多样,包括自身结构成分[如脂多糖(LPS)、菌毛、热休克蛋白(HSP)和分泌成分(如牙龈素和外膜囊泡)]<sup>[2]</sup>。这些因子刺激相邻上皮细胞产生各种细胞因子,包括白细胞介素(IL)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>[3]</sup>。*P. gingivalis* 同时是一种兼性胞内细菌,能入侵多种宿主细胞,包括牙龈上皮细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞(VSMCs)、树突状细胞(DC)和神经元<sup>[4]</sup>。有关 *P. gingivalis* 口外感染方面的研究最早源于 19 世纪 80 年代,已证实 *P. gingivalis* 涉及多种系统性疾病。*P. gingivalis* 产生的牙龈素会导致局部组织破坏,扰乱宿主的抗菌防御,导致口腔和肠道内共生细菌的过度生长及播散。这会使有毒代谢物过度产生,促进心血管疾病和自身免疫相关代谢紊乱。大脑中产生的牙龈素则对 AD 的发生、发展有重要意义。*P. gingivalis* 产生的肽基精氨酸脱亚胺酶(PAD)亦是其重要致病因素<sup>[5]</sup>,其可打破瓜氨酸蛋白的免疫耐受,加重易患类风湿性关节炎(RA)个体的症状<sup>[5]</sup>。

囊泡是细胞膜的一部分,大小为 50~300 nm,形成于 A-LPS 和具有 C-末端结构域(CTD)的蛋白质[如牙龈素、PAD 或血红素结合蛋白 35(HBP35)]组成的双层膜结构<sup>[2]</sup>。菌毛促使细菌黏附宿主细胞、与外基质分子、细胞因子和纤维蛋白原、CD14、 $\beta_2$  整合素、toll 样受体(TLR)2、TLR4 结合<sup>[6-7]</sup>。这些相互作用促使单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子合成,并诱导多细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)<sup>[6]</sup>、P-选择素、E-选择素、CD40、CD80 和 CD86 的表达<sup>[6-7]</sup>。其中,IL-8 能够诱导可结合血红蛋白的受体(HbR),以捕获卟啉环和血红素,从而得到 *P. gingivalis* 生长所需的铁<sup>[8]</sup>。LPS 结合高度敏感的模式识别受体(PRR)后通过核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)依赖性产生 TNF- $\alpha$ ,激发涉及胞外调节蛋白激酶(ERK)的炎症,激活 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK),上调纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1 的表达<sup>[9]</sup>,因此,LPS 对细胞串扰作用、*P. gingivalis* 的毒力至关重要。*P. gingivalis* 与牙周来源致病菌能够在到达血液之前迁移并侵入上皮、结缔组织<sup>[4]</sup>,其内毒素和外毒素也能到达血液,从而扩散到远处发挥毒性。上述某些促炎分子,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 或 TNF- $\alpha$  会进入体循环,触发肝脏等其他组织的反应<sup>[10]</sup>。

## 2 *P. gingivalis* 与动脉粥样硬化(AS)

AS 是一种常见于大中型动脉的慢性疾病,被认为是大多数心血管疾病的发病基础<sup>[10-12]</sup>。在过去数十年中,相关证据越来越倾向于 AS 是一种慢性炎症疾病。动脉斑块形成是 AS 的病理基础,其由脂质、钙、巨噬细胞等成分在动脉壁堆积而成。患者因外科手术、牙龈炎、口腔溃疡、口腔黏膜病变和创伤等使血

管破裂,引起口腔中的病原体随血液循环迁移,特别是 *P. gingivalis*<sup>[10]</sup>。2012 年,美国心脏协会发表了声明<sup>[11]</sup>,支持 PD 与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASVD)之间的联系,该联系独立于已知的混杂因素。

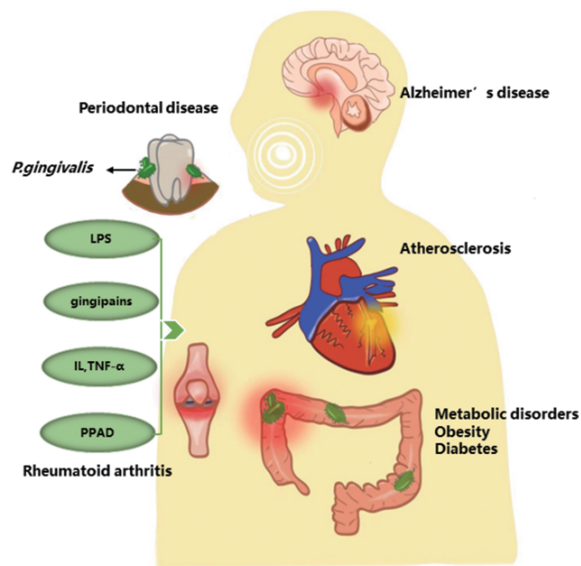


图 1 *P. gingivalis* 与全身多种疾病的相关性

*P. gingivalis* 可通过连接、进入/内化、传输、持久化和退出等过程入侵心血管细胞和组织<sup>[13]</sup>,其在 AS 中的作用机制可归纳为以下多个方面。(1) *P. gingivalis* 可导致内皮细胞功能障碍。内皮氧化应激促进单核细胞黏附和促炎细胞因子释放,导致内皮功能障碍,这是 AS 的前兆<sup>[14]</sup>。*P. gingivalis* 能够诱导严重的内皮细胞氧化应激<sup>[15]</sup>,这一过程主要由 TLR-NF- $\kappa$ B 信号轴促进。*P. gingivalis* 表面 LPS 被 TLR 介导识别后,激活下游信号通路 NF- $\kappa$ B 及其活性亚基 p65,从而触发氧化应激<sup>[9,16]</sup>。氧化应激后,*P. gingivalis* 会触发脉管系统的炎症反应,内皮细胞中的促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )分泌增加<sup>[17]</sup>,同时 IL-1 $\beta$ 、IL-8 和 MCP-1 等细胞因子促进人主动脉内皮细胞(HAEC)中产生趋化因子<sup>[18]</sup>。*P. gingivalis* 上调的 IL-8 可通过激活 NF- $\kappa$ B 通路直接增加内皮通透性<sup>[19]</sup>;IL-1 $\beta$  通过 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活释放,并促进动脉粥样硬化斑块的破裂。NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 域 3 的炎症小体,在 AS 的病理生理学中起重要作用,*P. gingivalis* 可通过炎症环境中的巨噬细胞激活 NLRP3 炎症小体,推进内皮中的炎症过程和氧化应激<sup>[20]</sup>。*P. gingivalis* 还能够下调生物钟基因 BMAL1 的表达,促进氧化应激,加重动脉粥样硬化<sup>[16]</sup>。研究报道,不同 *P. gingivalis* 菌株引起不同程度的内皮功能障碍<sup>[13,18]</sup>,如 *P. gingivalis* 381(菌毛 I 型)诱导菌毛依赖性现象,如人冠状动脉内皮细

胞中 GroA、GroE、IL-6、IL-8 基因的表达、TLR 介导 VCAM-1 和内皮白细胞黏附分子-1 (ELAM-1) 的分离。W83 有包膜但没有菌毛,可适度激活 TLR2 并减弱炎症反应<sup>[13]</sup>。此外,*P. gingivalis* 能够诱导内皮细胞凋亡和内皮-间充质转化(EndMT),并抑制其增殖,从而减少内皮细胞的数量,导致血管内皮屏障的损伤<sup>[21]</sup>。此时,循环中的白细胞和低密度脂蛋白(LDL)在受损的内皮下积聚,导致 AS 的发生<sup>[22]</sup>,此过程与巨噬细胞通过 CD36 摄取和积累脂蛋白相关<sup>[20]</sup>。(2) *P. gingivalis* 及其毒力成分(如 LPS、菌毛)参与 AS 形成过程中单核细胞活动的各个阶段,支持单核细胞向内皮表面迁移、内膜浸润,并分化为 M1 型巨噬细胞,最终形成泡沫细胞,而泡沫细胞对 AS 的发展至关重要<sup>[21]</sup>。*P. gingivalis* 通过巨噬细胞的内化实现免疫逃避,继而保持毒力和持续性感染<sup>[21]</sup>。巨噬细胞对 *P. gingivalis* 的摄取取决于 3 型补体受体 [CR3(CD11b/CD18)] 和 TLR2<sup>[23]</sup>。(3) VSMCs 对动脉损伤和脂质浸润的反应。LPS 可刺激 VSMCs 增殖和钙化,导致血管钙化<sup>[24-25]</sup>。牙龈素对血浆的胰蛋白酶样作用有助于 VSMCs 增殖,这一过程可能主要由转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Notch 途径调节<sup>[25]</sup>。(4) *P. gingivalis* 影响粥样斑块中的免疫细胞。*P. gingivalis* 及其 LPS 和牙龈素可以激活单核细胞,促进 Th17/IL-17 反应,使 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-17 增加,经 TLR2/TLR4 信号介导,促进炎症反应,诱导动脉粥样硬化斑块形成<sup>[26]</sup>。

*P. gingivalis* 感染损伤内皮细胞,导致泡沫细胞的形成及平滑肌细胞的钙化,随 Th/Tregs 失衡、内皮细胞活化、斑块形成,对 AS 的进展起促进作用。

### 3 *P. gingivalis* 与类风湿

研究表明<sup>[27]</sup>,PD 患者 RA 患病率远高于非 PD 患者,且关节炎和牙周炎的严重程度呈正相关。RA 的病因非常复杂,大多数病例是由瓜氨酸化蛋白的自身免疫反应引发,蛋白质的瓜氨酸化通过 PAD 进行。虽是生理条件下产生,因遗传易感体的免疫耐受性丧失,导致滑膜中产生抗瓜氨酸合成蛋白的自身抗体(ACPA),由此发展为 RA<sup>[20,28]</sup>。*P. gingivalis* 能够打破机体对瓜氨酸化蛋白的免疫耐受<sup>[29]</sup>。

此外,*P. gingivalis* 使肠道生态失调,上调 IL-17 水平,从而促进 RA 的进展<sup>[5]</sup>。Th17/Treg 的失调也起重要作用,*P. gingivalis* 通过诱导 TLR2 和 IL-1 驱动的 Th17 细胞反应激活免疫系统<sup>[29]</sup>。在抗原诱导的 C57BL/6 小鼠关节炎模型中,Th17/IL-17A 信号通路参与了 *P. gingivalis* 诱导的实验性关节炎,导致关节中性粒细胞浸润增加<sup>[30]</sup>。*P. gingivalis* 感染的抑制胶原性关节炎模型(CIA)小鼠中,产生 IL-10 的调节性 B 细胞(B10)被下调,*P. gingivalis* 直接促

进 Th17、Treg 和骨髓源性抑制细胞(MDSCs)的分化,但抑制 B 细胞向 B10 细胞分化,提示 B10 细胞的下调可能是 PD 促进 RA 的关键机制,其他主要免疫抑制细胞如 Treg 和 MDSCs 等均被下调<sup>[28]</sup>。同时,*P. gingivalis* 感染促进破骨细胞分化,加入补体 C5a 中和抗体则抑制其分化;与 *P. gingivalis* 抗体阴性的 RA 患者比较,阳性的 RA 患者血清 C5a 水平升高,表明 *P. gingivalis* 感染通过 C5a 促进 RA 的进展<sup>[31]</sup>。PAD 诱导蛋白质的瓜氨酸化,一直处于 RA 和 PD 相关致病假说的中心。*P. gingivalis* 毒力因子(如 LPS、菌毛等)可被宿主口腔内的上皮细胞、DC、中性粒细胞的 TLR、蛋白酶激活受体(PARS)和/或 NOD2 受体识别,释放炎症细胞因子和趋化因子,激活补体系统、RANKL 信号通路和 T 细胞的分化<sup>[32]</sup>,最终促进破骨细胞的产生。RA 的慢性骨侵蚀和 PD 的慢性牙槽骨破坏的炎症细胞和促炎细胞因子相似,PD 可能是 RA 中发生的自身免疫炎症反应启动和维持的一个因素<sup>[33]</sup>。

### 4 *P. gingivalis* 与 AD

AD 是一种神经退行性疾病,其特征是进行性认知下降和记忆丧失,最终导致智力完全丧失甚至死亡<sup>[33]</sup>。AD 的病理学主要有两个特征:由神经原纤维缠结组成的高磷酸化 tau 蛋白沉积和淀粉样蛋白  $\beta$  (A $\beta$ ) 沉积<sup>[34]</sup>。一项队列研究发现,PD 患者患 AD 的风险升高<sup>[34]</sup>。动物实验表明,静脉感染 *P. gingivalis* 在 SD 大鼠中诱导 tau 过度磷酸化<sup>[35]</sup>。此外,连续 5 周系统地暴露于 *P. gingivalis*-LPS 会导致 12 月龄野生型小鼠脑中 A $\beta$  蛋白的聚集,出现学习和记忆障碍,此过程可能通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路来实现。糖原合酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ ) 作为 tau 蛋白的激酶<sup>[36]</sup>,参与 *P. gingivalis*-LPS 促进的神经炎症和 tau 过度磷酸化<sup>[36-37]</sup>,而 *P. gingivalis* 产生的牙龈素协同促进小胶质细胞向感染部位迁移,激活 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路,从而加速 AD 进展<sup>[38]</sup>。*P. gingivalis* 在局部诱导产生的促炎介质如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  可通过血脑屏障或通过调节血脑屏障通透性到达中枢神经系统<sup>[25,33]</sup>。此外,研究证实 *P. gingivalis* 会影响 A $\beta$  蛋白的清除,并诱导免疫抑制<sup>[38]</sup>。*P. gingivalis* 会进入细胞质,逃避宿主的免疫监视并持续释放炎症介质。其毒力因素抑制宿主整体的免疫反应,使宿主细胞释放大量促炎细胞因子,导致机体长期处于炎症状态,影响 tau 蛋白的合成与代谢,使 A $\beta$  淀粉样蛋白在脑组织沉积,引起认知障碍和记忆力减退。

### 5 *P. gingivalis* 与不良妊娠结局

不良妊娠结局是一个宽泛术语,主要包括先兆子痫(妊娠 20 周后伴有蛋白尿或肺水肿、少尿或惊厥的妊娠高血压)、宫内感染(由生殖道或非生殖道来源的

微生物引起)、早产(妊娠第 37 周前的任何活产)、低出生体重(新生儿体重 $<2\ 500\text{ g}$ )、自然流产(妊娠 20 周前流产)和/或死产(新生儿出生时无生命迹象)等<sup>[39]</sup>。有学者于 1996 年报道,母亲患有牙周炎可能是不良妊娠结局的潜在危险因素<sup>[40]</sup>。

相对于牙周组织健康的孕妇,患有牙周炎的孕妇的胎盘可能携带各种牙周病原体<sup>[41]</sup>。*P. gingivalis* 的 LPS 在合体滋养层、滋养层细胞、蜕膜细胞、脐带、羊膜上皮和羊水、胎盘内皮细胞、胎儿毛细血管和新生儿鼻胃液中均可被检测到<sup>[42]</sup>。临床研究表明,在不良妊娠的女性中,龈沟液中的炎症细胞因子水平升高,这可能会加速分娩<sup>[43]</sup>。动物模型研究提示,口腔内持续感染 *P. gingivalis* 后,母体血清中 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  增加 2.5 倍,IL-17、IL-6、IL-1 $\beta$  增加 2 倍,且胎盘组织中 TLR2 和 Fas/Fas 配体途径被上调,导致早产和低体重出生儿<sup>[39]</sup>。研究表明,*P. gingivalis* 通过 JNK 和 p53/p38 通路,导致人滋养层细胞损伤,这是扰乱细胞周期和促进凋亡的重要因素,会对正常妊娠产生负面影响<sup>[42]</sup>。此外,LPS-TLR4 相互作用增加了子宫肌层中 Rho 相关蛋白激酶的活性,使子宫肌细胞中钙的内流,从而促进肌层收缩,增加了复发性流产的风险<sup>[42]</sup>。*P. gingivalis* 上调了与白细胞上补体受体结合的 C5a 水平,并损伤白细胞杀伤能力<sup>[31]</sup>。*P. gingivalis* 可持续感染和长期存活在胎儿和母体组织中,逃避机体的免疫监视,引起微生物菌群失调;其独特的毒力因子、表面黏附能力、产生的相关酶能直接损伤胎儿和母体组织的形态;其所产生的促炎细胞因子、自由基和相关酶蛋白增加,Th17/Tregs 失衡,从而增加子宫肌层收缩和早产风险。此外,*P. gingivalis* 增加胎儿肾上腺皮质醇的生成<sup>[42]</sup>。在此基础上,必要时可行进一步研究,评估 *P. gingivalis* 感染是否是妊娠和胎儿并发症的绝对/相对危险因素。

## 6 *P. gingivalis* 与肥胖症

口腔和肠道微生物群中的厌氧菌在调节宿主代谢平衡和内环境稳定中发挥了重要作用,也通过宿主免疫参与代谢紊乱的控制或发展,与全身慢性炎症相关<sup>[44]</sup>。肥胖个体 PD 的发展和严重程度的增加导致肠道菌群失调,这与 *P. gingivalis* 等机会致病菌的全身播散密切相关。肠道微生物群可以消化某些人类因缺乏酶而无法消化的膳食多糖,如  $\beta$ -葡萄糖苷酶、木聚糖酶、内切葡聚糖酶等<sup>[45]</sup>,此过程产生短链脂肪酸(SCFA)。SCFA 容易被吸收,促进脂肪生成相关分子途径,抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)的活性,但这会导致甘油三酯在宿主脂肪细胞中的积累<sup>[46]</sup>。动物实验表明,给小鼠喂食高脂饮食后,持续性口服 *P. gingivalis* 会导致小鼠肥胖、糖耐量受损和加重肝脏脂肪

变性<sup>[47]</sup>。*P. gingivalis* 还能改变棕色脂肪组织(BAT)的内分泌功能,*P. gingivalis* 注射可能导致 BAT 的葡萄糖稳态和胰岛素敏感度下降<sup>[48]</sup>。该过程与脂联素相关,又称脂肪连接蛋白,是一种脂肪细胞产生的激素,可改善血脂异常和胰岛素抵抗。研究显示,在使用 *P. gingivalis*-LPS 处理的脂肪细胞中,脂联素的水平明显下调<sup>[49]</sup>。此外,尽管 *P. gingivalis* 感染对雌性小鼠的血浆甘油三酯水平没有明显改变,但小鼠肝脏甘油三酯合成的基因表达下降,此结果可能会影响胎儿的生长发育。*P. gingivalis* 感染导致母鼠妊娠期体重增加,胎儿体重降低<sup>[39,50]</sup>。*P. gingivalis* 及其毒力因子主要通过引起肠道菌群失调及改变脂肪细胞内分泌功能来促进个体肥胖。尽管营养不均衡和肠道微生物群失调本身会诱发肥胖症,伴随的 PD 会增强胰岛素抵抗,*P. gingivalis* 的 LPS 则是 PD 的辅助剂。此外,与肥胖相关的某些代谢性疾病如“代谢综合征”则可能进一步加剧 PD。

## 7 小结与展望

本文总结了 *P. gingivalis* 对多种疾病中的作用,更具体的致病机制仍需深刻探讨。*P. gingivalis* 不仅是牙周炎的主要病原体,还能随着血液播散到全身其他脏器,直接或间接引起各种损伤。不良的口腔卫生会导致 PD,并可能间接增加患 AD 的风险;如果 AD 患者在保持适当口腔卫生方面存在障碍,则会增加患 PD 的风险,提示保持良好的口腔健康可能成为预防 AD 的一种措施。对于不良妊娠结局,目前缺乏证据表明产前口腔保健可以改善其影响。值得注意的是,世界卫生组织于 2007 年提出应促进口腔健康,将其作为健康生活方式中不可或缺的一部分。通过改善口腔卫生及牙周状况,有望降低 *P. gingivalis* 的负荷,在一定程度上减少这些疾病对全身状况产生的不良影响。

## 参考文献

- [1] GABARRINI G, GRASSO S, VAN WINKELHOFF A J, et al. Gingimaps: protein localization in the oral pathogen Porphyromonas gingivalis[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2020, 84(1): e00032.
- [2] BREGAINT S, BOYER E, FONG S B, et al. Porphyromonas gingivalis outside the oral cavity[J]. Odontology, 2022, 110(1): 1-19.
- [3] DI PIAZZA M, NOWELL C S, KOCH U, et al. Loss of cutaneous TSLP-dependent immune responses skews the balance of inflammation

- from tumor protective to tumor promoting[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 479-493.
- [4] 吴武超, 吴亚菲, 赵蕾, 等. 牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(6): 651-655.
- [5] LI Y, GUO R, ODURO P K, et al. The relationship between *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 956417.
- [6] ZHENG S, YU S, FAN X, et al. *Porphyromonas gingivalis* survival skills: immune evasion [J]. *J Periodont Res*, 2021, 56(6): 1007-1018.
- [7] DING Y, REN J, YU H, et al. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice[J]. *Immun Ageing*, 2018, 15(1): 6.
- [8] NAKAYAMA M, OHARA N. Molecular mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-host cell interaction on periodontal diseases[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2017, 53(4): 134-140.
- [9] BLASCO-BAQUE V, GARIDOU L, POMIE C, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response[J]. *Gut*, 2017, 66(5): 872-885.
- [10] 付裕文, 曹文静, 岳鹏, 等. 牙龈卟啉单胞菌口腔感染增加心血管疾病风险的研究进展[J]. *感染·炎症·修复*, 2021, 22(1): 4.
- [11] LIBBY P, LOSCALZO J, RIDKER P M, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherosclerosis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2071-2081.
- [12] MIZUTANI K, MIKAMI R, GOHDA T, et al. Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21872.
- [13] OLSEN I, PROGULSKE-FOX A. Invasion of *Porphyromonas gingivalis* strains into vascular cells and tissue[J]. *J Oral Microbiol*, 2015, 7: 28788.
- [14] GIMBRONE M A, GARCIA-CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [15] PIETRO M, FILARDO S, FALASCA F, et al. Infectious agents in atherosclerotic cardiovascular diseases through oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2459.
- [16] XIE M, TANG Q, NIE J, et al. *BMAL1*-down-regulation aggravates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): e15-29.
- [17] WAN M, LIU J, OUYANG X. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 regulates *Porphyromonas gingivalis*-induced vascular cell adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1 expression in endothelial cells through *NF- $\kappa$ B* pathway[J]. *J Periodont Res*, 2015, 50(2): 189-196.
- [18] TAKAHASHI Y, DAVEY M, YUMOTO H, et al. Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in *Porphyromonas gingivalis* infected human aortic endothelial cells [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(5): 738-757.
- [19] KIM S, JEON H, PARK H, et al. Glycyrrhetic acid inhibits *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced vascular permeability via the suppression of interleukin-8 [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(2): 145-154.
- [20] LIN J, HUANG D, XU H, et al. Macrophages: a communication network linking *Porphyromonas gingivalis* infection and associated systemic diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 952040.
- [21] ZHANG J, XIE M, HUANG X, et al. The effects of *Porphyromonas gingivalis* on atherosclerosis-related cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766560.
- [22] PAONE S, BAXTER A, HULETT M, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1093-1106.
- [23] HAJISHENGALLIS G, WANG M, LIANG S, et al. Subversion of innate immunity by periodontopathic bacteria via exploitation of complement receptor-3 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 632: 203.
- [24] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and

- plasticity in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):540-550.
- [25] ZHANG B, ELMABSOUT A A, KHALAF H, et al. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* changes the gene expression in vascular smooth muscle cells involving the TGF beta/Notch signalling pathway and increased cell proliferation[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14(1):770.
- [26] ZHANG L, GAO L, XU C, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide promotes T-helper 17 cell differentiation from human CD4<sup>+</sup> nave T cells via toll-like receptor-2 in vitro[J]. *Oral Biol*, 2019, 107:104483.
- [27] SANTEGOETS K C, WENINK M H, BRAGA F A, et al. Impaired *Porphyromonas gingivalis*-induced tumor necrosis factor production by dendritic cells typifies patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(4):795-804.
- [28] ZHOU N, ZOU F, CHENG X, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces periodontitis, causes immune imbalance, and promotes rheumatoid arthritis[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(3):461-473.
- [29] KOZIEL J, MYDEL P, POTEPA J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis; an updated review[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(3):408.
- [30] AQUINO S, TALBOT J, SONEGO F, et al. The aggravation of arthritis by periodontitis is dependent of IL-17 receptor A activation[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(9):881-891.
- [31] MUNENAGA S, OUHARA K, HAMAMOTO Y, et al. The involvement of C5a in the progression of experimental arthritis with *Porphyromonas gingivalis* infection in SKG mice[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):247.
- [32] PERRICONE C, CECCARELLI F, SACCUCCI M, et al. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5):517-524.
- [33] BUI F Q, ALMEIDA-DA-SILVA C L C, HUY NH B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease[J]. *Biomed J*, 2019, 42(1):27-35.
- [34] GAUR S, AGNIHOTRI R J G, INTERNATIONAL AL. G. Alzheimer's disease and chronic periodontitis; is there an association? [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(4):391-404.
- [35] TANG Z, LIANG D, CHENG M, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and its underlying mechanisms on alzheimer-like tau hyperphosphorylation in sprague-dawley rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(1):89-100.
- [36] JIANG M, ZHANG X, YAN X, et al. GSK3beta is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in amyloid precursor protein (NL-F/NL-F) knock-in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98:1-12.
- [37] AL-OBAIDI M M J, DESA M N M. Mechanisms of blood brain barrier disruption by different types of bacteria, and bacterial-host interactions facilitate the bacterial pathogen invading the brain[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(7):1349-1368.
- [38] OLSEN I, TAUBMAN M A, SINGHRAO S K. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease[J]. *J Oral Microbiol*, 2016, 8:33029.
- [39] LIANG S, REN H, GUO H, et al. Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33(4):312-321.
- [40] BOBETIS Y A, GRAZIANI F, GURSOY M, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes[J]. *Periodontol*, 2000, 83(1):154-174.
- [41] BLANC V, O'VALLE F, POZO E, et al. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(7):905-912.
- [42] CHOPRA A, RADHAKRISHNAN R, SHARMA M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes; a review on its intricate pathogenic mechanisms[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2020, 46(2):213-236.
- [43] MOHR S, AMYLIDI-MOHR S K, STADELMANN P, et al. Systemic inflammation in preg-

- nant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes; a prospective case-control study[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2624.
- [44] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(3):317-332.
- [45] SUN L, MA L, MA Y, et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5):397-403.
- [46] ZAMA D, BOSSU G, LEARDINI D, et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620719896961.
- [47] SASAKI N, KATAGIRI S, KOMAZAKI R, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2470.
- [48] OKADA-IWABU M, IWABU M, UEKI K, et al. Perspective of small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5):363-372.
- [49] LE S F, MEILHAC O, GONTHIER M P. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 446:102-110.
- [50] YOSHIDA S, HATASA M, OHSUGI Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* administration induces gestational obesity, alters gene expression in the liver and brown adipose tissue in pregnant mice, and causes underweight in fetuses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 745117.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-01-25)

(上接第 605 页)

- [49] SHERWOOD M W, NESSEL C C, HELLKAMP A S, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin; ROCKET AF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21):2271-2281.
- [50] WANG K, LI H, KWONG W J, et al. Investigators EA-TT. Impact of spontaneous extracranial bleeding events on health state utility in patients with atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006703.
- [51] DEITELZWEIG S, KESHISHIAN A, KANG A, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14:1756284821997352.
- [52] LITTLE D, ADISAKSOPHA C C, HILLIS C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2019, 175:102-109.
- [53] HU W, CAI H Y, ZHANG J H, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(7):1057-1067.
- [54] GYH L I P, KESHISHIAN A V, ZHANG Y, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8):e2120064.
- [55] ZAPPULLA P, CALVI V. Gastrointestinal bleeding and direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: risk, prevention, management, and quality of life[J]. *TH Open*, 2021, 5(2): e200-210.

(收稿日期:2022-04-17 修回日期:2022-12-19)