

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.030

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220927.1615.026.html>(2022-09-30)

牙周病促进炎症性肠病机制的研究进展*

林安,张嘉欣,彭佳涵 综述,黄睿洁[△] 审校

(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

华西口腔医院儿童口腔科,成都 610041)

[摘要] 牙周病与炎症性肠病(IBD)的相互促进关系已得到多项流行病学研究证实。牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)是一种革兰阴性专性厌氧菌,被认为是牙周病的重要致病菌之一。近年来的研究表明,牙周病与 IBD 之间的联系可能是由 *P. gingivalis* 介导。该文就牙周病与 IBD 之间的相互促进关系及 *P. gingivalis* 作为 IBD 与牙周病关联核心的相关证据进行归纳,并主要从 *P. gingivalis* 的黏附与定植、传播,*P. gingivalis* 对炎症通路的调控作用,肠道细菌多样性的影响,以及免疫功能的影响 4 个方面对 *P. gingivalis* 促进 IBD 发展的作用机制研究进展做一综述。

[关键词] 牙周病;炎症性肠病;牙龈卟啉单胞菌

[中图法分类号] R781

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)01-0151-04

Research progress on mechanisms of periodontal diseases promoting inflammatory bowel diseases*

LIN An,ZHANG Jiabin,PENG Jiahuan,HUANG Ruijie[△]

(State Key Laboratory of Oral Disease Research/National Clinical Medical Research Center for Oral Diseases/Department of Children's Stomatology,West China Stomatology Hospital, Sichuan University,Chengdu,Sichuan 610041,China)

[Abstract] The mutual promotion relationship between periodontal disease and inflammatory bowel disease (IBD) has been demonstrated in many epidemiological studies. Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*), a Gram-negative obligate anaerobe bacterium, has been proved to be one of the most important pathogens of periodontal disease. The recent studies have shown that the relationship between periodontal disease and IBD may be mediated by *P. gingivalis*. This paper summarizes the mutual promotion correlation between periodontal disease and IBD and the related evidences of *P. gingivalis* as the core of the association between IBD and periodontal disease are concluded. The research progress of the mechanism of *P. gingivalis* promoting the development of IBD is reviewed mainly from four aspects of the adhesion, colonization and transmission of *P. gingivalis*, the regulation effect of *P. gingivalis* on inflammatory pathways, the influence of intestinal bacterial diversity, and the influence on immune function.

[Key words] periodontal disease;inflammatory bowel disease;Porphyromonas gingivalis

牙周病是由细菌感染和宿主防御功能之间相互作用引起的牙周支持组织破坏和丧失的慢性感染性疾病,包括牙龈炎与牙周炎。牙周病作为一种多因素影响的口腔常见疾病,当某些局部促进因素或全身因素改变牙周组织的防御机制时,可以加重牙周组织的炎症^[1]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC),是一类涉及遗传、环境、微

生物及免疫反应之间复杂相互作用的慢性复发性肠道炎性疾病,现有流行病学数据表明我国 IBD 临床病例数、发病率和患病率呈上升趋势^[2]。近年来的研究认为牙周病与多种全身性疾病相关,多项研究证实牙周病与 IBD 具有相互促进关系^[3-5]。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)是牙周病的重要致病菌之一,参与牙周病的发生发展,同时,*P. gingivalis* 还被证实与 IBD 相关^[6]。本文就牙周病

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(NSFC31800114)。 作者简介:林安(2000—),住院医师,学士,主要从事口腔微生物研究。 [△] 通信作者,E-mail:hwangrj@163.com。

与 IBD 之间的相互促进关系及 *P. gingivalis* 作为 IBD 与牙周病关联核心的相关研究进展做一综述。

1 牙周病与 IBD 相互促进关系

1.1 IBD 患者检出牙周病的概率更高

因牙周病与微生物感染相关, SOMINEN 等^[7]采集 IBD 患者口腔菌斑进行基因测序分析后发现, IBD 患者口腔内具有更高水平的与机会性感染有关的细菌。在 7 万多名女性中进行的一项观察性队列研究结果显示, IBD 患者其口腔健康状况较差的可能性更高^[8]。ZHANG 等^[3]的一项横断面研究发现, 与对照组相比, 在 IBD 患者中观察到牙周袋深度 ≥ 5 mm 和临床附着丧失 ≥ 4 mm 的比例明显增加, 因此其是牙周病的危险指标。IMAI 等^[4]的一项临床随机对照实验亦发现早期牙周炎的发生可能与克罗恩病临床症状加重有关。

1.2 牙周病患者发生 IBD 的概率更高

与健康人群相比, 牙周病患者发生 IBD 的概率更高。LIN 等^[5]进行的一项队列研究显示, 调整混杂因素后, 牙周炎患者患 UC 的风险明显增高(校正后危险比为 1.56)。KANG 等^[9]进行了包括 9 950 548 人在内的队列研究, 发现牙周炎患者患 UC 的风险高于无牙周炎人群(调整后的危险比为 1.091, 95% CI: 1.008~1.182), 且 ≥ 65 岁的吸烟牙周炎患者患 UC 的风险是不吸烟无牙周炎人群的 1.9 倍。

1.3 IBD 与牙周病的 meta 分析数据

ZHANG 等^[10]为探究牙周病与 IBD 之间的相关性, 共纳入 6 项研究进行 meta 分析, 结果表明 IBD 患者患牙周炎的总风险明显高于对照组。吕宗凯等^[11]共纳入 9 篇研究进行 meta 分析, 其中 7 篇为病例对照研究, 2 篇为横断面研究, 结果显示 IBD 与牙周炎具有较为明显的相关性, 7 项研究数据合并显示克罗恩病患者患牙周炎风险升高, 6 项研究显示 UC 患者牙周炎患病率增加。LORENZO-POUSO 等^[12]共纳入包括 33 216 人在内的 9 项研究进行 meta 分析, 结果显示牙周病与克罗恩病、UC 均密切相关。

2 IBD 与牙周病的关联核心 *P. gingivalis*

牙周病主要的微生物因素中, 根据微生物群的定植、分布及与牙周状况的关系, 可分为 6 个不同的牙周微生物复合体, 与牙周炎关系最为紧密的为红色复合体, 其中就包括 *P. gingivalis*。*P. gingivalis* 是牙周炎的常见致病菌, 在牙周病进展过程中起到关键作用。通过基因组学分析发现, 口腔和肠道存在微生物群的重叠^[13]。同时有研究表明在 IBD 患者的肠道微生物区系中发现了口腔微生物^[14]。通过将 *P. gingivalis* 口服或灌胃处理后, IBD 小鼠的疾病活动指数评分、炎性浸润等都得到了加强^[6], 表明 *P. gingivalis* 可以促进 IBD 的发展。

然而, 小鼠反复口服 *P. gingivalis* 后粪便和盲肠

微生物群中并没有 *P. gingivalis* 定植^[15]。因此 *P. gingivalis* 促进 IBD 发展可能并不是由于其在肠道环境中生长引起的。研究发现, 虽然 *P. gingivalis* 未在肠道中定植, 但可以从口腔中迁移到肠道并改变肠道微生物区系组成, 导致菌群失调。微生物稳态本身在维护肠道健康方面起到关键作用, 可有效限制致病菌, 起到天然免疫的作用。而肠道发生菌群失调后, 与疾病相关的条件致病菌就可在肠道中存活并引起免疫级联反应^[15-17], 进而加重炎症反应。

因此, 牙周致病菌 *P. gingivalis* 与 IBD 的发展密切相关, 可加重 IBD 的炎症反应, 导致疾病的加剧。

3 *P. gingivalis* 促进 IBD 的作用机制

3.1 *P. gingivalis* 的黏附与定植、传播

黏附并侵入宿主细胞是细菌发挥毒力作用的重要环节。*P. gingivalis* 的表面有一种重要的菌毛蛋白(Fimbrillin), 它能够促进 *P. gingivalis* 对目标部位的黏附和侵袭, 是介导其与宿主相互作用的关键因素^[18]。此外, 该结构还能促进与其他细菌的共聚集, 从而介导生物膜的形成, 使其能够逃避正常的宿主免疫反应。

有研究表明, 健康小鼠口服 *P. gingivalis* 后, *P. gingivalis* 可在肠道内出现但在数小时内消失, 而不会定植在胃肠道上, 这可能是因为胃肠道的黏液层可以防止外来细菌到达并附着在肠上皮细胞上^[19]。但是在硫酸葡聚糖(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中, 黏液层会快速耗竭, 此时口腔饲喂的 *P. gingivalis* 可以与肠上皮细胞直接接触, 进而促进 IBD 的发生和发展^[6]。此外, *P. gingivalis* 可以分泌一种能分解 MUC2 黏蛋白的蛋白酶, 破坏黏液层并可能引发结肠炎^[20]。

有学者发现, 肠道炎症会破坏正常肠道菌群的稳态, 使口腔细菌击败并取代肠道内的细菌, 而牙周炎等口腔炎症会增加口腔病原体的数量, 当达到一定阈值后, 将增加这些口腔病原体到达肠道的概率, 这两种条件的协同作用可以促进口腔细菌在肠道的异位定植^[21]。

3.2 *P. gingivalis* 对炎症通路的调控作用

Th17/Treg 的失衡被证实是牙周炎和许多自身免疫性疾病发病机制的重要原因之一。肠道细菌反应性 CD4⁺ T 细胞被认为在 IBD 的发展中发挥重要作用^[22]。有学者发现 *P. gingivalis* 可以诱导 CD4⁺ T 细胞凋亡, 上调 Th17 相关转录因子 RoR γ t 的表达及促炎细胞因子白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-6(IL-6)的表达, 并通过 TLR4 通路下调 Treg 相关转录因子 Foxp3 的表达和抗炎因子转化生长因子- β (TGF- β)和白细胞介素-10(IL-10)的表达, 增加结肠和固有层淋巴细胞中 Th17/Treg 的比例, 进而加重 DSS 诱导的结肠炎^[23]。在某些情况下, 肠道中的

Th17 细胞可以发生致病性转化,产生 γ -干扰素(IFN- γ)进而引起肠道炎症,这些细胞还能通过增强细胞的渗透性和促进炎症细胞的招募和激活,从而促进 UC 的发展^[24]。*P. gingivalis* 的 PPAD 基因表达的 *P. gingivalis* 肽酰精氨酸脱亚氨酶可介导蛋白质的瓜氨酸化,而蛋白质瓜氨酸化可以抑制 Th2 细胞因子的表达,增加 Th17 细胞因子的产生,导致 Th17/Treg 的失衡,从而调节细胞因子的转录和促炎细胞因子的产生,进一步诱发肠道组织的异常免疫应答反应^[25]。

与未接种 *P. gingivalis* 的实验性关节炎小鼠相比,接种了 *P. gingivalis* 的实验性关节炎小鼠的血清、关节和肠道组织中 IL-6 和环瓜氨酸的水平增加^[17]。有学者还发现,在实验性关节炎小鼠体内接种 *P. gingivalis* 会加重肠道 RvD5_{n-3} DPA-IL-10 轴的破坏,进而削弱肠道屏障,有助于 *P. gingivalis* 发挥其致病作用^[26]。

3.3 *P. gingivalis* 对肠道细菌多样性的影响

有实验表明,摄入 *P. gingivalis* 导致肠道细菌多样性减少^[27],而肠道细菌多样性的减少与各种胃肠道疾病如 IBD 和结直肠癌相关^[28]。此外,有研究显示,口服 *P. gingivalis* 会改变肠道微生物群,使得拟杆菌门菌增多,厚壁菌门菌减少,并通过下调 Tjp1 和 Ocln 基因表达来破坏肠道屏障功能,引起炎症并改变宿主代谢^[19,28]。通过对口服 *P. gingivalis* 后小鼠小肠基因的表达进行分析,有学者还发现了肠道屏障中紧密连接蛋白 ZO-1 的 mRNA 表达下调^[17]。这些结果表明,口服 *P. gingivalis* 改变肠道微生物群,破坏肠上皮细胞屏障功能。之后,首次有研究揭示其背后可能的机制,该研究通过对从小肠分离的固有层淋巴细胞进行流式细胞术分析,发现 *P. gingivalis* 可介导肠 IL-9⁺CD4⁺T 细胞百分比增加,而这类细胞亚群会破坏肠道屏障,导致微生物及其代谢产物的改变,从而导致肠道炎症^[29]。

3.4 *P. gingivalis* 对免疫功能的影响

固有免疫系统是宿主抵御病原体的第一道防线。病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)被 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)识别,通过 TLR 信号通路诱导细胞或组织特异性炎症反应。*P. gingivalis* 细胞表面的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可诱导 PAMP 信号的产生,引发固有免疫反应和炎症转录因子如 NF- κ B 的表达,而 NF- κ B 活化在 IBD 发展中的关键作用已被充分证明^[30]。

肠道的树突状细胞(DC)存在于派尔集合淋巴结(Peyer patch)内,并分布于整个固有层,人源性 DC 可被黏膜病原体的 LPS 极化,进而将信息传递给 T 细胞,快速引发病原体特异性免疫反应^[31]。有研究表明,*P. gingivalis* 可在 DC 中存活和复制,在进入 DC

和诱导 Th1 型炎症反应方面,表达主菌毛成分的 *P. gingivalis* 比缺少菌毛成分的 *P. gingivalis* 更有效,*P. gingivalis* 通过菌毛蛋白与 DC 特异性细胞间黏附分子-3-结合非整合素因子(dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN)结合,被内化并大量进入 DC 的胞内囊泡^[32]。

4 总 结

牙周病和 IBD 之间有很高的共发风险,并且有潜在的相关性。其中 *P. gingivalis* 作为牙周炎的重要致病菌,可能是两种疾病之间的关联核心。*P. gingivalis* 可通过消化道进入肠道发挥作用,但目前认为其发挥作用并不是以黏附与定植的方式。同时 *P. gingivalis* 可影响炎症通路的相关表达,引起 Th17/Treg 的失衡及相关炎症因子的表达。肠道菌群失调是 IBD 的重要发病因素,但是有关 *P. gingivalis* 引起菌群失调的具体机制,以及菌群失调是以何种方式破坏肠道黏膜屏障进而促进 IBD 的发生、发展,有待更多学者的进一步探究。

目前,越来越多研究表明,牙周炎还与类风湿性关节炎、阿尔兹海默症及动脉粥样硬化等多种全身疾病相互关联^[33]。更值得注意的是,已有多项研究表明,肠道菌群失调可能是牙周炎与其中某些全身疾病相关联的关键环节,并由此衍生出了口-肠轴^[34]、肠-关节轴^[35]、脑-肠轴^[36]等假说,而理解 *P. gingivalis* 对 IBD 的影响机制将推动口腔疾病与全身疾病相互关联的相关机制探索。

参考文献

- [1] KAPILA Y L. Oral health's inextricable connection to systemic health: special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions[J]. Periodontol, 2021, 87(1):11-16.
- [2] 何琼,李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18):2962-2966.
- [3] ZHANG L, GAO X, ZHOU J, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. Int Dent J, 2020, 70(3):227-236.
- [4] IMAI J, ICHIKAWA H, KITAMOTO S, et al. A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease[J]. JCI Insight, 2021, 6(23):e148543.
- [5] LIN C, TSENG K, LIU J, et al. Increased risk of ulcerative colitis in patients with periodontal disease: a nationwide population-based cohort

- study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018,15(11):2602.
- [6] LEE Y, LIU C, LEE C, et al. The periodontopathic pathogen, *Porphyromonas gingivalis*, involves a gut inflammatory response and exacerbates inflammatory bowel disease[J]. *Pathogens*, 2022,11(1):84.
- [7] SOMINENI H K, WEITZNER J H, VENKATE SWARAN S, et al. Site-and taxa-specific disease-associated oral microbial structures distinguish inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021,27(12):1889-1900.
- [8] KATO I, SUN J, LARSON J, et al. History of inflammatory bowel disease and self-reported oral health: women's health initiative observational study[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2020,29(7):1032-1040.
- [9] KANG E A, CHUN J, KIM J H, et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: a national cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2020,26(37):5661-5672.
- [10] ZHANG Y, QIAO D, CHEN R, et al. The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6692420.
- [11] 吕宗凯, 郑杨灿, 杜胜男, 等. 牙周炎与炎症性肠病相关性研究的 Meta 分析[J]. *口腔医学*, 2021,41(11):1011-1015.
- [12] LORENZO-POUSO A I, CASTELO-BAZ P, RODRIGUEZ-ZORRILLA S, et al. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Odontol Scand*, 2021, 9(5):344-353.
- [13] CHUNG M, ZHAO N, MEIER R, et al. Comparisons of oral, intestinal, and pancreatic bacterial microbiomes in patients with pancreatic cancer and other gastrointestinal diseases[J]. *J Oral Microbiol*, 2021,13(1):1887680.
- [14] QI Y, WU H, YANG Z, et al. New insights into the role of oral microbiota dysbiosis in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2022,67(1):42-55.
- [15] OLSEN I, YAMAZAKI K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut[J]. *J Oral Microbiol*, 2019,11(1):1586422.
- [16] CAI Z, ZHU T, LIU F, et al. Co-pathogens in periodontitis and inflammatory bowel disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8:723719.
- [17] HAMAMOTO Y, OUHARA K, MUNENAGA S, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection on gut dysbiosis and resultant arthritis exacerbation in mouse model[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022,11(1):84.
- [18] JIA L, HAN N, DU J, et al. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019,9:262.
- [19] ARIMATSU K, YAMADA H, MIYAZAWA H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2015,4:4828.
- [20] VAN DER POST S, SUBRAMANI D B, BÄCKSTRÖM M, et al. Site-specific O-Glycosylation on the MUC2 mucin protein inhibits cleavage by the *Porphyromonas gingivalis* secreted cysteine protease (RgpB) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(20):14636-14646.
- [21] KITAMOTO S, NAGAO-KITAMOTO H, JIAO Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis[J]. *Cell*, 2020,182(2):447-462.
- [22] TSUZUNO T, TAKAHASHI N, YAMADA-HARA M, et al. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice[J]. *J Periodontal Res*, 2021,56(2):275-288.
- [23] JIA L, WU R, HAN N, et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020,9(11):e1213.
- [24] SCHNELL A, HUANG L, SINGER M, et al. Stem-like intestinal Th17 cells give rise to pathogenic effector T cells during autoimmunity[J]. *Cell*, 2021,184(26):6281-6298.
- [25] ZHAO X, LIU J, ZHANG C, et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates ulcerative colitis via *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase[J]. *Int J Oral Sci*, 2021,13(1):31.
- [26] FLAK M B, COLAS R A, MUÑOZ-ATIENZA E, et al. Inflammatory arthritis disrupts gut resolution mechanisms, promoting barrier breakdown by *Porphyromonas gingivalis* [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(13):e125191.