

牙龈卟啉单胞菌致病性及药物治疗的研究进展

高 婧*, 杨晓莉#

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月17日

摘 要

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)是一种革兰氏阴性口腔厌氧菌, 这种厌氧菌具有致病性, 表达多种毒力因子, 如脂多糖、肽聚糖和牙龈蛋白酶等。Pg是慢性牙周炎的主要病原体, 有研究发现其与阿尔兹海默病、类风湿性关节炎、食管癌、结肠癌等有一定关联。因此了解Pg的致病机制及其治疗有一定的必要性。本文综述Pg的致病性及其药物治疗如下。

关键词

牙龈卟啉单胞菌, 致病性, 药物治疗

Research Progress in Pathogenicity and Drug Therapy of *Porphyromonas gingivalis*

Jing Gao*, Xiaoli Yang#

School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

Porphyromonas gingivalis (Pg) is a Gram-negative oral anaerobic bacterium, which is pathogenic and expresses a variety of virulence factors, such as lipopolysaccharide, peptidoglycan and gingivalis. Pg is the main pathogen of chronic periodontitis, which has been found to be associated with Alzheimer's disease, rheumatoid arthritis, esophageal cancer, colon cancer and so on. Therefore, it is necessary to understand the pathogenesis and treatment of Pg. This article reviews the pathogenesis and drug treatment of Pg as follows.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Porphyromonas gingivalis, Pathogenic, Drug Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人类口腔黏膜的微生物群由无数种细菌组成, 它们通常与宿主和谐共生。Pg 是慢性牙周炎主要的病原体[1]。Pg 能可用其菌体表面的菌毛和荚膜等定植在牙周组织上, 侵入宿主组织细胞。临床试验证实 Pg 菌体分泌脂多糖和牙龈蛋白酶直接破坏牙周组织, 引起牙周组织局部免疫反应, 促使大量炎症介质释放, 导致牙周炎[2]。这种微生物通过成功地逃避宿主的抗菌防御, 利用纤维纤毛、多糖胶囊和脂多糖、血凝素和溶血活性、代谢有毒产物的释放、外膜囊泡和许多酶, 很容易在恶劣的环境中生存[3]。牙周病原体在全身系统性炎症和器官功能障碍方面的作用最近已被证实用于一些系统性疾病, 如动脉粥样硬化、心内膜炎、缺血性心脏病、中风、糖尿病、肺炎、慢性肾脏疾病、脑膜炎、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病和不良妊娠预后等[4]。因此, 抑制 Pg 表达及毒力作用有望成为各科疾病治疗的新策略和目标。本文就 Pg 的致病性及其治疗的研究现状进行综述。

2. 牙龈卟啉单胞菌的致病性

Pg 能够逃避宿主的免疫监控而存活和生长, 并建立和维持炎症毒性的环境[5]。这种厌氧菌具有致病性, 表达多种毒力因子, 如脂多糖、肽聚糖和牙龈蛋白酶等。该细菌可以诱导宿主趋化因子麻痹, 最终即使在数量较低的情况下也可以逃避免疫识别。受损的宿主可能由于主动和被动免疫反应不足以控制嗜炎症微生物群, 导致结缔组织损伤和炎症性骨丢失[6]。

2.1. 牙龈蛋白酶的作用

牙龈卟啉单胞菌主要的毒力因子为牙龈蛋白酶, 是由赖氨酸-牙龈蛋白酶(lysine-gingipain, Kgp)、精氨酸-牙龈蛋白酶 A (arginine-gingipains A, RgpA)和精氨酸-牙龈蛋白酶 B (RgpB)组成的半胱氨酸蛋白酶[7]。Kgp 和 RgpA/B 对牙龈卟啉单胞菌的生存和致病性至关重要, 在宿主定植、宿主防御失活、铁和营养物质获取以及组织破坏中发挥关键作用[7]。牙龈蛋白酶也是牙龈卟啉单胞菌能够逃避宿主细胞防御的主要毒力因素[8]。例如, 在冠状动脉内皮细胞中, 牙龈蛋白酶已被证明含有可以阻止牙龈卟啉单胞菌的自噬体与溶酶体的融合, 使牙龈卟啉单胞菌在自噬体中持续驻留[9]。

牙龈卟啉单胞菌的特异性细胞游离 DNA 及其蛋白酶毒力因子 Rgp 和 Kgp 存在于 90% 以上的 AD 患者的大脑中, 并与 tau 蛋白相关[10]。Dominy 等人发现[10], 通过免疫组化检测牙周病患者牙龈组织中的牙龈蛋白酶, 不仅存在于牙龈中, 而且存在于尸检的大脑标本中。AD 脑尸检标本中牙龈蛋白酶与对照组(未出现认知功能障碍的人)相比, 更为丰富, 其丰度与 tau 蛋白和泛素病理相关。虽然牙龈蛋白酶局限于整个大脑, 但它们最突出的是与记忆相关的区域, 如海马体。牙龈蛋白酶在宿主的免疫反应和组织损伤中起着至关重要的作用, 通过降解胶原蛋白, 进而阻碍伤口愈合[7] [11]。Olsen I 和 Singhrao SK 通过研究指出, 这是牙龈蛋白酶通过蛋白降解、破坏补体, 以及与补体抑制剂结合来抑制补体激活而发生的。此外, 牙龈卟啉单胞菌对牙龈蛋白酶的表达也允许其在牙周组织中持续存在, 并使其通过免疫反应的消

除进一步复杂化[12]。

2.2. 菌毛的作用

Pg 的表面成分由于其最外层的细胞成分而与宿主组织和细胞有接触。因此, Pg 的这些成分在牙周病[13]的发生中具有潜在的重要意义。Pg 菌毛是介导该细菌与宿主组织相互作用的关键因素, 因为牙龈卟啉单胞菌促进了细菌对目标位点的粘附和入侵[10]。Pg 菌毛很可能通过牙周区域的细胞外基质蛋白/整合素中断细胞信号传导。菌毛也被认为是至关重要的入侵事件的细菌生物体宿主细胞[14]。

2.3. 脂多糖的作用

Pg 的脂多糖是牙周炎发生的关键因素。牙龈成纤维细胞是牙龈结缔组织的主要组成成分, 直接与牙周炎病变[15]中的牙龈卟啉单胞菌及其细菌产物相互作用, 包括脂多糖。由于它能够有效地激活宿主的炎症和先天防御反应, 它被认为是一种重要的分子, 可以提醒宿主潜在的细菌感染。然而, 脂多糖虽然高度保守, 但在不同细菌种类之间存在重要的结构差异, 可以显著改变宿主的反应[16]。

2.4. 铁的作用

有研究表明 Pg 以血红素形式利用的铁在其生长和毒力中发挥重要作用。牙龈卟啉单胞菌不产生铁载体。相反, 它使用特定的外膜受体、蛋白酶(特别是牙痛)和脂蛋白来获得铁/血红素, 参与铁和血红素捕获的特定蛋白[17]。

3. 牙龈卟啉单胞菌感染的药物治疗

牙周病已经成为一个严重的公共卫生问题, 因为有越来越多的证据表明, 它是牙齿脱落的主要原因, 而且它与一系列系统性疾病有关, 如, 头颈部肿瘤、消化道肿瘤、神经系统疾病、动脉粥样硬化等[18]。其中, Pg 是牙周病的“关键病原体”, 具有多种毒力因子[19], 其通过将良性微生物群落变成失调性微生物群落来协调牙周病的发展[20]。因此, Pg 被认为是预防和治疗牙周病的主要目标。

3.1. 传统抗生素治疗现状

目前抗生素类药物以其良好的抗厌氧菌功效被广泛应用于 Pg 感染的临床防治, 但同时也具有药毒性、用药时间过长、诱发细菌变异等问题。许多抗菌药物已被成功地用作消除此类周围病原体的辅助药物, 包括四环素、氯己定和甲硝唑[21]。然而, 由于多药耐药微生物的发展、耐药决定因素的细菌间转移和各种副作用, 这些成功并不是永久性的[22]。

3.2. 中药治疗

应用中药活性成分控制 Pg 感染展现出独特的优势, 临床应用于治疗慢性牙周炎前景良好。原花青素可抑制 Pg 的蛋白酶活性, 减少上皮紧密连接蛋白的降解, 保护牙龈角质细胞屏障的完整性, 阻止 Pg 移位, 抑制口腔黏膜细胞损伤[23], Ben Lagha 等人报道[24], 原花青素在体外模型中可以增强牙龈角质形成细胞屏障功能。牙龈 P.可侵袭牙龈上皮细胞和成纤维细胞, 并显著影响牙周健康。牙龈成纤维细胞是牙周组织中最丰富的细胞, 通过释放前列腺素、细胞因子和趋化因子对细菌刺激作出反应, 可直接或间接促进牙周组织的破坏。调节牙龈成纤维细胞炎症反应可能是预防和控制牙周病的途径之一[25]。研究发现[26], 花青素显著降低了 Pg 刺激的牙龈成纤维细胞的 IL-6 和 IL-8 的分泌。IL-8 是一种有效的趋化因子, 可指导多形核白细胞、单核细胞和巨噬细胞迁移到感染部位, 而 IL-6 可促进骨吸收, 并在体外作为破骨细胞形成的有效诱导剂。在感染的早期阶段, Pg 可以分泌一种丝氨酸磷酸酶, 它可以抑制牙龈上皮

细胞分泌的先导趋化因子 IL-8。通过这种局部趋化性瘫痪, Pg 允许启动定植和协同失调菌群的增殖, 进一步加重感染[12]。姜黄素(二乙酰基甲烷)是一种从姜黄根状茎中提取的橙黄色色素。化学上, 它是一种扩展的伪对称多酚(二铁酰基甲烷) [27]。近年来, 研究人员提出姜黄素除了抗菌、抗病毒和抗真菌特性外, 还具有抗癌、抗氧化和抗炎作用[28]。姜黄素对 Pg 的感染和生物膜的形成具有很好的抑制活性, 还可通过抑制 Th17 促炎反应和促进 Treg 细胞功能。发挥独特的免疫抑制作用[29]。蜂胶是一种由蜜蜂从树木的芽和树皮中收集到的树脂物质, 由于其独特的生物学功能, 是一种吸引人的天然产物[30]。蜂胶对一系列病原体具有抗菌活性, 分离和鉴定技术的最新进展揭示了蜂胶中的一系列化合物, 包括黄酮类化合物、萜类和酚类物质[31]。

3.3. 其他

抗菌肽, 群体感应(QS)抑制剂, 益生菌类等在治疗牙周炎中的疗效均受到认可。

4. 小结

Pg 是严重牙周炎的病原, 是口腔微生物群的重要组成部分, 也是口腔上皮的成功定植者。Pg 似乎是一种高度适应的口腔微生物群的病原体, 这种革兰氏阴性的厌氧菌也可以存在于宿主的上皮细胞内, 而不导致明显的疾病。最新的研究倾向于其与全身系统其他疾病之间的相互关系, 比如阿尔兹海默病、心血管疾病、肠道炎症、食管癌等。目前治疗牙龈卟啉单胞菌细胞感染所致牙周炎药物较多, 但多为常规药物, 且疗效不稳定。但中药治疗 Pg 的前景良好, 有待进一步深入探究。

参考文献

- [1] Ge, Y., Zhang, R., Feng, Y., *et al.* (2021) Mbd2 Deficiency Alleviates Retinal Cell Apoptosis via the miR-345-5p/Atf1 Axis in High Glucose Injury and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **26**, 1201-1214. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.026>
- [2] Pan, H., Wang, D. and Zhang, F. (2020) *In Vitro* Antimicrobial Effect of Curcumin-Based Photodynamic Therapy on *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **32**, 102055. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102055>
- [3] Kolenbrander, P.E., Palmer, R.J., Rickard, A.H., *et al.* (2006) Bacterial Interactions and Successions during Plaque Development. *Periodontology 2000*, **42**, 47-79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00187.x>
- [4] Daalderop, L.A., Wieland, B.V., Tomsin, K., *et al.* (2018) Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clinical and Translational Research*, **3**, 10-27. <https://doi.org/10.1177/2380084417731097>
- [5] Singhrao, S.K., Harding, A., Poole, S., *et al.* (2015) *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 137357. <https://doi.org/10.1155/2015/137357>
- [6] Taubman, M.A. and Kawai, T. (2001) Involvement of T-Lymphocytes in Periodontal Disease and in Direct and Indirect Induction of Bone Resorption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **12**, 125-135. <https://doi.org/10.1177/10454411010120020301>
- [7] Guo, Y., Nguyen, K.A. and Potempa, J. (2000) Dichotomy of Gingipains Action as Virulence Factors: From Cleaving Substrates with the Precision of a Surgeon's Knife to a Meat Chopper-Like Brutal Degradation of Proteins. *Periodontology*, **54**, 15-44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00377.x>
- [8] Olsen, I. and Potempa, J. (2014) Strategies for the Inhibition of Gingipains for the Potential Treatment of Periodontitis and Associated Systemic Diseases. *Journal of Oral Microbiology*, **6**. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.24800>
- [9] Yamatake, K., Maeda, M., Kadowaki, T., *et al.* (2007) Role for Gingipains in *Porphyromonas gingivalis* Traffic to Phagolysosomes and Survival in Human Aortic Endothelial Cells. *Infection and Immunity*, **75**, 2090-2100. <https://doi.org/10.1128/IAI.01013-06>
- [10] Dominy, S.S., Lynch, C., Ermini, F., *et al.* (2019) *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's Disease Brains: Evidence for Disease Causation and Treatment with Small-Molecule Inhibitors. *Science Advances*, **5**, u3333.
- [11] Bostanci, N. and Belibasakis, G.N. (2012) *Porphyromonas gingivalis*: An Invasive and Evasive Opportunistic Oral

- Pathogen. *FEMS Microbiology Letters*, **333**, 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>
- [12] Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, M.A., *et al.* (2011) Low-Abundance Biofilm Species Orchestrates Inflammatory Periodontal Disease through the Commensal Microbiota and Complement. *Cell Host & Microbe*, **10**, 497-506. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
- [13] Yoshimura, F., Murakami, Y., Nishikawa, K., *et al.* (2009) Surface Components of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, **44**, 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01135.x>
- [14] Amano, A. (2003) Molecular Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with Host Cells: Implication for the Microbial Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, **74**, 90-96. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.90>
- [15] Wang, P.L. and Ohura, K. (2002) *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Signaling in Gingival Fibroblasts-CD14 and Toll-Like Receptors. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **13**, 132-142. <https://doi.org/10.1177/154411130201300204>
- [16] Bainbridge, B.W. and Darveau, R.P. (2001) *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide: An Unusual Pattern Recognition Receptor Ligand for the Innate Host Defense System. *Acta Odontologica Scandinavica*, **59**, 131-138. <https://doi.org/10.1080/000163501750266710>
- [17] Olczak, T., Simpson, W., Liu, X., *et al.* (2005) Iron and Heme Utilization in *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiology Reviews*, **29**, 119-144. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.09.001>
- [18] Desvarieux, M., Demmer, R.T., Rundek, T., *et al.* (2005) Periodontal Microbiota and Carotid Intima-Media Thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*, **111**, 576-582. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154582.37101.15>
- [19] Soares, G.M., Teles, F., Starr, J.R., *et al.* (2015) Effects of Azithromycin, Metronidazole, Amoxicillin, and Metronidazole plus Amoxicillin on an *in Vitro* Polymicrobial Subgingival Biofilm Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 2791-2798. <https://doi.org/10.1128/AAC.04974-14>
- [20] Hajishengallis, G., Darveau, R.P. and Curtis, M.A. (2012) The Keystone-Pathogen Hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*, **10**, 717-725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- [21] Anjana, R.R., Parikh, P.V., Mahla, J.K., *et al.* (2021) Comparative Evaluation of Isoflurane and Sevoflurane in Avian Patients. *Veterinary World*, **14**, 1067-1073. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1067-1073>
- [22] Pogue, J.M., Kaye, K.S., Cohen, D.A., *et al.* (2015) Appropriate Antimicrobial Therapy in the Era of Multidrug-Resistant Human Pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*, **21**, 302-312. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.025>
- [23] Ben, L.A., Howell, A. and Grenier, D. (2020) Highbush Blueberry Proanthocyanidins Alleviate *Porphyromonas gingivalis*-Induced Deleterious Effects on Oral Mucosal Cells. *Anaerobe*, **65**, Article ID: 102266. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102266>
- [24] Ben, L.A., LeBel, G. and Grenier, D. (2018) Dual Action of Highbush Blueberry Proanthocyanidins on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the Host Inflammatory Response. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **18**, 10. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2072-x>
- [25] Hajishengallis, G. and Lamont, R.J. (2014) Breaking Bad: Manipulation of the Host Response by *Porphyromonas gingivalis*. *European Journal of Immunology*, **44**, 328-338. <https://doi.org/10.1002/eji.201344202>
- [26] Tian, J., Geiss, C., Zarse, K., *et al.* (2021) Green Tea Catechins EGCG and ECG Enhance the Fitness and Lifespan of *Caenorhabditis elegans* by Complex I Inhibition. *Aging (Albany NY)*, **13**, 22629-22648. <https://doi.org/10.18632/aging.203597>
- [27] Fernandes, F., Cukier, A., Camelier, A.A., *et al.* (2017) Recommendations for the Pharmacological Treatment of COPD: Questions and Answers. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **43**, 290-301. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000153>
- [28] Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Hassandarvish, P., *et al.* (2014) A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 186864. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>
- [29] Ben, L.A. and Grenier, D. (2017) Black Tea Theaflavins Attenuate *Porphyromonas gingivalis* Virulence Properties, Modulate Gingival Keratinocyte Tight Junction Integrity and Exert Anti-Inflammatory Activity. *Journal of Periodontal Research*, **52**, 458-470. <https://doi.org/10.1111/jre.12411>
- [30] Sforzin, J.M. (2016) Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. *Phytotherapy Research*, **30**, 894-905. <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>
- [31] Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., *et al.* (2014) Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules*, **19**, 19610-19632. <https://doi.org/10.3390/molecules191219610>