

·综述·

TLR4/NF- κ B 信号通路在调控牙周炎及高尿酸血症及其相互作用的研究进展

郭竹玲^{1,2} 汤涵¹ 黄妙¹ 李京平³

¹海南医学院口腔医学院,海口 570100; ²海南医学院第一附属医院口腔科,海口 570102; ³中山大学附属口腔医院,光华口腔医学院,广东省口腔医学重点实验室,广州 510055

通信作者:李京平,Email:dr.lijingping@foxmail.com



扫码阅读电子版

【摘要】 牙周炎属口腔常见病,是一种以菌斑为始动因素的感染性疾病。高尿酸血症属于慢性低度炎症性疾病,主要因嘌呤代谢紊乱所致。研究显示,牙周炎和高尿酸血症在临床表现和发病机制上有相关性,二者均可轻度升高外周血中炎症因子表达,使全身处于微炎症状态。目前,临床上对高尿酸血症合并牙周炎患者的联合治疗策略有待改进。本文基于Toll样受体4(TLR4)/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路探究牙周炎与高尿酸血症互作的发生机制,以期高尿酸血症合并牙周炎患者的治疗方案提供新思路。

【关键词】 牙周炎; 高尿酸血症; Toll样受体4; 核转录因子 κ B

基金项目:海南省科协青年科技英才学术创新计划项目(QCXM201817);海南省人文医学研究基地规划课题[QRYZH201811(YB)];海南省高等学校科学研究重点项目(Hnky2020ZD-19);海南省卫生健康行业科研项目(19A200062)

引用著录格式:郭竹玲,汤涵,黄妙,等. TLR4/NF- κ B信号通路在调控牙周炎及高尿酸血症及其相互作用的研究进展[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2021, 15(1): 58-62.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.01.010

Exploration on the mechanism of interaction between periodontitis and hyperuricemia based on TLR4/NF- κ B signaling pathway

Guo Zhuling^{1,2}, Tang Han¹, Huang Miao¹, Li Jingping³

¹School of Stomatology, Hainan Medical University, Haikou 570100, China; ²Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China; ³Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Li Jingping, Email: dr.lijingping@foxmail.com

【Abstract】 Periodontitis is an infectious disease with plaque as the initiating factor. Hyperuricemia is a chronic low-

grade inflammatory disease, mainly due to purine metabolic disorders. Studies have shown a correlation between periodontitis and hyperuricemia in clinical manifestations and pathogenesis. Both of them could increase the expression of inflammatory factors in peripheral blood and make the whole body in micro-inflammation. At present, the clinical treatment strategy for patients with hyperuricemia and periodontitis needs to be improved. Based on the TLR4/NF- κ B pathway, this article explores the mechanism of the interaction between periodontitis and hyperuricemia in order to provide new ideas for the treatment of patients with periodontitis and hyperuricemia.

【Key words】 Periodontitis; Hyperuricemia; Toll-like receptor 4; Nuclear transcription factor-kappa B

Fund programs: Young Talents' Science and Technology Innovation Project of Hainan Association for Science and Technology (QCXM201817); Research Project of Hainan Provincial Humanities Medical Research Base [QRYZH201811(YB)]; Scientific Research Fund of Hainan Provincial Education Department (Hnky2020ZD-19); Health Science Research Project of Hainan Province (19A200062)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.01.010

牙周炎是一种发生于牙周软硬组织中,以菌斑为始动因子的慢性感染性疾病,是成人失牙的重要原因,并可对其他系统性疾病的发生进展有所影响^[1]。牙周炎发病的两个关键因素是菌斑及宿主对菌斑的免疫应答反应,其中后者更为重要。高尿酸血症是一种代谢性疾病,病因主要与尿酸排泄障碍和尿酸生成增多使血清尿酸增高有关^[2]。牙周炎与高尿酸血症均可轻度升高患者外周血中炎症因子的表达,使患者全身处于微炎症状态^[3]。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B)通路参与机体外源性和内源性免疫应答,在二者的致炎机制中均起了重要作用,提示牙周炎和高尿酸血症可能通过该通路相互作用。

一、Toll样受体4/核转录因子 κ B通路

TLR是一种属白细胞介素1(IL-1)受体超家族成员的跨

膜蛋白,人类中已发现10种不同类型的TLR^[4]。TLR遍及抗原呈递细胞,如树突状细胞、单核巨噬细胞,并可促进蛋白质间相互黏附^[5]。*NF-κB*是一种调节细胞转录的重要因子,影响细胞存活、变异和增殖。目前,*NF-κB*已被证明可以调节B淋巴细胞中κ轻链基因的表达,在癌症、骨骼系统及呼吸系统的病理进程中发挥至关重要的作用^[6]。

TLR4是最早发现的Toll样受体,既可特异性识别外源性病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),又可识别内源性损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)。TLR4的胞外富含亮氨酸的重复基序识别相应的PAMP或DAMP形成二聚体后通过含Toll/IL-1受体结构域(Toll/IL-1 receptor homologous region, TIR)的连接蛋白与髓样分化蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)相结合(图1)。MyD88活化后募集IL-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK),同时可募集肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor associated factor 6, TRAF6),经泛素化作用使用由TGF-β激活性激酶1(TGF-beta-activated kinase 1, TAK1)和TAK1结合蛋白组成的复合体活化^[7]。TAK1蛋白复合体可磷酸化IKK复合体,继而执行*NF-κB*抑制剂激酶的功能,介导*NF-κB*抑制剂(inhibitor of *NF-κB*, IκB)发生泛素化、磷酸化降解。*NF-κB*转移至靶细胞核,并与特定的基因位点结合,从而促使目标基因的转录、释放下游的细胞因子,如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β。

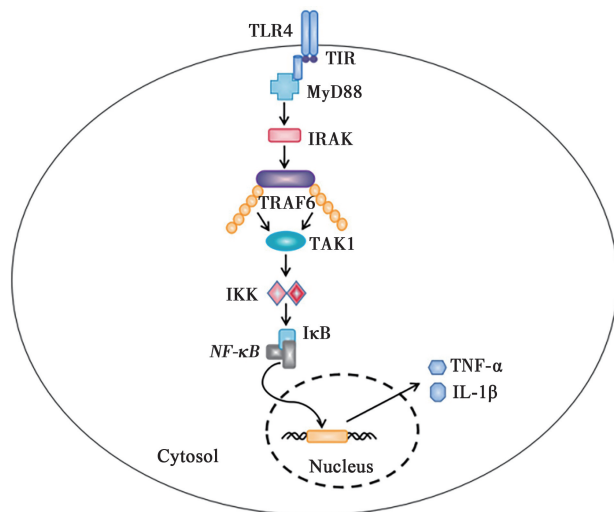


图1 Toll样受体4/核转录因子κB信号通路模式图 TLR4: Toll样受体4; *NF-κB*: 核转录因子κB; TIR: Toll/IL-1受体结构域; MyD88: 髓样分化蛋白88; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6; IRAK: 白细胞介素相关激酶; TAK1: TGF-β激活性激酶1; IKK: *NF-κB*抑制剂激酶; IκB: *NF-κB*抑制剂; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白细胞介素1β

二、Toll样受体4/核转录因子κB通路在牙周炎中的作用

牙周炎与口腔微生物密切相关,菌斑是牙周炎发生发展中必不可少的重要因素^[8]。口腔微生物的组成丰富,涵盖了

细菌、病毒、真菌、原虫和支原体等。现阶段对细菌的研究最为广泛和深入,人体口腔微生物组数据库已收录约700种人类口腔微生物的基因组信息,其中牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、齿垢密螺旋体等革兰阴性菌被认为与牙周炎关系紧密^[9]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作为一种常见抗原,被认为是革兰阴性菌的致病性中不可或缺的细菌毒素,可经TLR4特异性识别后启动TLR4/*NF-κB*通路,上调*NF-κB*并激活下游信号,使细胞外的信号得以级联方式逐级传至胞内,引起靶基因表达介导炎症反应的产生^[10-11]。人牙周膜成纤维细胞(human periodontal ligament fibroblast cell, hPDLF)经LPS处理后可表达*NF-κB*、TNF-α和IL-1β的mRNA和蛋白^[12]。*NF-κB*信号通路是诱导干细胞向成骨细胞增殖分化的重要途径,它调控成骨分化信号通路和骨基质的形成以实现骨发育、骨改建的调节,同时可促使破骨细胞生成增多并加强其活性从而使牙槽骨吸收^[13-15]。有研究认为,*NF-κB*在破骨细胞前体细胞分化成为破骨细胞的过程中起重要作用,敲除p50和p52亚基的小鼠由于缺少功能完备的破骨细胞而出现严重的骨质疏松^[16]。TNF-α主要由受LPS激活的巨噬细胞释放,具促炎作用能限制牙周支持组织的自我修复^[17]。TNF-α可以诱导成骨细胞/基质细胞、牙周膜细胞和T细胞等表达*NF-κB*受体活化因子配体,结合*NF-κB*受体活化因子^[14]。IL-1β是体外骨吸收最活跃的细胞因子,主要参与骨组织的代谢,促进骨吸收,抑制骨形成,并协同多种炎症介质共同加速骨吸收。临床上常通过测量龈沟液中IL-1β含量来了解牙周炎的发生程度,经龈下刮治和根面平整治疗后IL-1β下降^[18-19]。由此可见,TLR4/*NF-κB*通路参与了牙周炎的病理进程,并具有促进作用。

三、Toll样受体4/核转录因子κB通路在高尿酸血症中的作用

高尿酸血症发病特征具有遗传、种族、年龄和环境差异等多多样性,其发病机制主要包括尿酸排泄减少和尿酸生成过多。高尿酸血症属于慢性低度性炎症疾病,可使全身系统处于微炎症环境中^[20]。37℃时正常人血浆中的最大溶解度约为300 μmol/L,而尿酸在血浆中的最大溶解度为405 μmol/L。理论上,当血清中的尿酸钠高于420 μmol/L时,单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体就会从血清里析出,沉积在血管壁、关节面、肾小管等处,引起一系列相关的病理改变。

有研究显示,尿酸引起炎症状态可能基于TLR4/*NF-κB*通路^[21-22]。高尿酸血症损伤靶器官的主要作用机制是高尿酸沉积在组织中诱导炎症反应发生,炎症状态可促使细胞进行上皮-间充质细胞转化^[23-24]。与正常个体对比,原发性高尿酸血症患者外周血单个核细胞中TLR4、*NF-κB*的表达水平较高^[25]。人肾小管上皮细胞经尿酸处理48 h后,TLR4和*NF-κB*的表达升高明显,炎症因子TNF-α和IL-1β mRNA的数量呈上升趋势,呈剂量依赖性^[26]。经TLR4 siRNA预处理则可以显著抑制尿酸引起的磷酸化*NF-κB*表达。经*NF-κB*特异性抑制剂二巯代氨基酸吡咯烷处理可以逆转尿酸诱导的上皮-间充质细胞转化发生^[27]。尿酸酶纤维蛋白溶酶原激活物

能通过抑制 *NF-κB* 的活性从而减少细胞外基质的生成,阻断上皮-间充质转化进而中断了肾间质纤维化的发生^[22]。若长期处于高尿酸血症状态,MSU 沉积在关节及其他软组织中可诱发急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)^[28]。在 AGA 的发生、发展中,炎性反应的作用不可或缺,其水平高低与病变的严重程度息息相关^[29-30]。在基因敲除 *TLR4*^{-/-} 的相同基因型的小鼠背部造囊,注射 MSU 模拟 AGA,发现缺陷鼠的囊腔内中性粒细胞很少,体外实验发现 MSU 诱发的 TNF-α、IL-1β 表达显著减少,进一步证实 TLR4/*NF-κB* 信号通路与 AGA 的发病联系紧密^[31]。二者的相关性也表明了 TLR4/*NF-κB* 信号通路在高尿酸血症病理过程中不可忽视的地位。

四、基于 Toll 样受体 4/核转录因子 *κB* 通路探究牙周炎和高尿酸血症间的相互作用机制

TLR4 能够识别病原体表面结构中相对保守的 PAMP,如 LPS,同时也可识别因创伤和炎症产生的 DAMP,如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、细胞外基质降解产物等,从而产生级联反应生成炎症因子。健康牙龈和牙龈炎、牙周炎的牙龈组织中均可检测出 TLR4 的表达^[32]。经过 LPS 刺激的小鼠成骨细胞,细胞数目降低,活力减弱,TLR4、*NF-κB* mRNA 含量升高^[33]。*NF-κB* 受 IκB 激酶等上游信号激活,升高血清中 TNF-α、IL-1β 等,而 TNF-α、IL-1β 可反馈调节 *NF-κB* 的活化。MSU 能类似于外源性的佐剂一样作为危险信号被 TLR 所识别,激活的 TLR 可募集 MyD88 进而相继活化 IRAK、TAK1,并可激活 IκB 激酶级联反应使 *NF-κB* 被激活,从而启动与炎症免疫相关炎症细胞因子 IL-1β、TNF-α 的高表达^[34](图 2)。牙周炎由牙周微生态系失衡引起,可使宿主血清中 CRP、TNF-α 等促炎症介质水平升高,属于代谢综合征危险因素之一^[35-36]。动物实验表明,牙周炎小鼠的牙龈组织中尿酸水平升高^[37]。临床资料显示,牙周炎患者血清中的尿酸含量

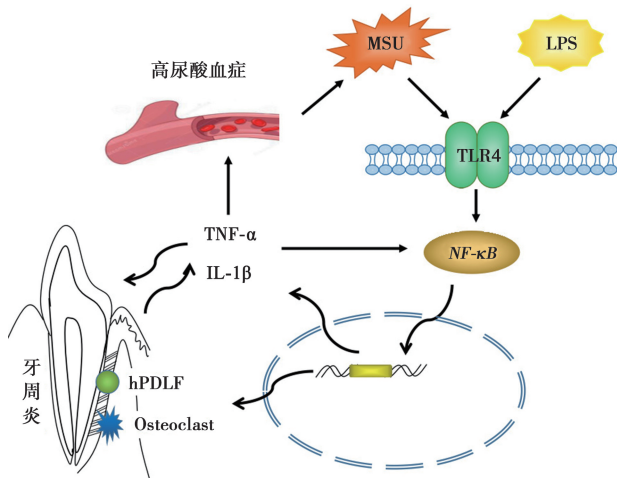


图 2 基于 Toll 样受体 4/核转录因子 *κB* 信号通路牙周炎与高尿酸血症互作机制模式图 MSU:单钠尿酸盐;LPS:脂多糖;HUA:高尿酸血症;TLR4:Toll 样受体 4;*NF-κB*:核转录因子 *κB*;Osteoclast:破骨细胞;hPDLF:人牙周膜成纤维细胞;TNF-α:肿瘤坏死因子 α;IL-1β:白细胞介素 1β

显著超过正常阈值,且该疾病的严重程度和高尿酸呈正相关^[38]。另有研究证实,牙周炎患者的高尿酸血症患病率较非牙周炎患者高^[39]。流行病学调查表明,高尿酸血症与牙周炎有关,尿酸水平的病理性升高可能对牙周炎有积极作用^[40]。高水平的血尿酸可加重牙周炎患者全身的炎性状态,可进一步影响牙周局部微环境,如龈沟处的炎症状态。牙周炎合并高尿酸血症患者血清中 CRP、TNF-α 和 IL-1β 等含量高于单纯牙周炎患者。因 CRP、TNF-α 和 IL-1β 与牙周炎和高尿酸血症的病理进程上存在相关性,合并高尿酸血症有可能降低单纯牙周治疗的效果^[41]。另有研究指出,若对伴有高尿酸血症的牙周炎患者行牙周基础治疗,并不能取得很好效果,加服非布索坦 Febuxostat(商品名 ULORIC)的患者的临床疗效和治疗后生化指标都明显优于单纯进行常规抗菌治疗的患者^[42]。

综上所述,TLR4/*NF-κB* 通路是关联牙周炎和高尿酸血症进程的正反馈通路。基于 TLR4/*NF-κB* 通路对牙周炎与高尿酸血症互作的机制探究,进一步加强对高尿酸血症患者的牙周管理,包括定期复查和复治,检查患者菌斑控制情况、牙周袋深度及附着水平、牙松动度、咬合情况等,对症治疗及口腔卫生指导对牙周炎与高尿酸血症的有效预防和联合治疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 杨丕山,宋爱梅. TNF-α/*NF-κB* 信号通路对牙周炎发展和牙周再生的影响及其干预[J]. 口腔医学, 2019, 39(1): 1-5. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2019.01.001.
- [2] 韩莹,陈海冰. 高尿酸血症、痛风与泌尿系统结石关系的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 150-153. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.041.
- [3] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44. DOI: 10.1038/nri3785.
- [4] 詹雪灵,高杰,吴补领. Toll 样受体 2 和 4 信号通路在炎症治疗中的作用和意义[J]. 国际口腔医学杂志, 2014, 41(3): 304-308. DOI: 10.7518/gjkq.2014.03.014.
- [5] Matin N, Tabatabaie O, Falsaperla R, et al. Epilepsy and innate immune system: A possible immunogenic predisposition and related therapeutic implications [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(8): 2021-2029. DOI: 10.1080/21645515.2015.1034921.
- [6] 郭金昊,姜月华,杨传华,等. 核转录因子 *NF-κB* 研究[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 380-382. DOI: 10.13463/j.cnki.cczxy.2016.02.059.
- [7] 辛颖,胡月,唐琪,等. 病原体相关分子模式与牙周炎的关系[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(1): 96-99. DOI: 10.7518/hxkq.2016.01.019.
- [8] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20): S149-

- S161. DOI: 10.1111/jcpe.12945.
- [9] 何金枝,徐欣,周学东. 口腔微生物与全身健康研究进展[J]. 微生物与感染, 2017, 12(3): 139-145. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2017.03.003.
- [10] Yu B, Li Q, Zhou M. LPS-induced upregulation of the TLR4 signaling pathway inhibits osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells under inflammatory conditions [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(6): 2341-2351. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4165.
- [11] Jiang Q, Yi M, Guo QQ, et al. Protective effects of polydatin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 370-376. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.10.027.
- [12] Zheng R, Tan YJ, Gu MQ, et al. N-acetyl cysteine inhibits lipopolysaccharide-mediated synthesis of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in human periodontal ligament fibroblast cells through nuclear factor- κ B signaling [J]. *Medicine*, 2019, 98(40): e17126. DOI: 10.1097/MD.00000000000017126.
- [13] Kim JH, Kim N. Signaling pathways in osteoclast differentiation [J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(1): 12-17. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.1.12.
- [14] Souto GR, Queiroz-Junior CM, de Abreu MHNG, et al. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91636. DOI: 10.1371/journal.pone.0091636.
- [15] Jimi E, Fukushima H. NF- κ B signaling pathways and the future perspectives of bone therapy using selective inhibitors of NF- κ B [J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(2): 298-304.
- [16] Iotsova V, Caamao J, Loy J, et al. Osteopetrosis in mice lacking NF- κ B1 and NF- κ B2 [J]. *Nat Med*, 1997, 3(11): 1285-1289. DOI: 10.1038/nm1197-1285.
- [17] Liu W, Konermann A, Guo T, et al. Canonical Wnt signaling differently modulates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and from periodontal ligament under inflammatory conditions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(3): 1125-1134. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.11.003.
- [18] 张丹丹,许晓虎. 牙周炎大鼠MMP-2、BGP及炎性细胞因子的表达特点及低氧对于相关因子的影响[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 176-179. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.041.
- [19] 张明烨,王峰,杨瑞华,等. 牙周基础治疗对慢性牙周炎伴继发性咬合创伤牙位龈沟液中IL-1 β 、RANKL-OPG系统的影响[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(9): 532-537. DOI: 10.7504/kq.2014.006.
- [20] Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(Suppl 2): 9-14. DOI: 10.1185/03007995.2015.1087980.
- [21] 罗菲,梅燕. 原花青素对急性痛风性关节炎大鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(1): 41-46. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.01.008.
- [22] 刘静,巫斌. 炎症因子与高尿酸血症性肾病大鼠的关系及药物干预研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(23): 4359-4363. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.23.021.
- [23] Zhou Y, Fang L, Jiang L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- κ B signaling pathway [J]. *Plos One*, 2012, 7(6): e39738. DOI: 10.1371/journal.pone.0039738.
- [24] Alemzadeh R, Kichler J. Uric acid-induced inflammation is mediated by the parathyroid hormone: 25-hydroxyvitamin D ratio in obese adolescents [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14(3): 167-174. DOI: 10.1089/met.2015.0099.
- [25] 孙佳斌,李晓光,逢德志,等. TLR4在原发性高尿酸血症患者外周血单个核细胞中的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(1): 15-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2017.01.007.
- [26] 刘会芳,夏雨,徐倩,等. 高尿酸通过TLR4/NF- κ B信号通路诱导肾小管上皮细胞上皮-间充质转化的作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(19): 1919-1925. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201704023.
- [27] Ren KW, Li Z, Li YH, et al. Sulforaphane enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma through suppression of the NF- κ B pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(8): e21917. DOI: 10.1002/jbt.21917.
- [28] 孙琳,王桂侠,郭蔚莹. 高尿酸血症研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 1034-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.04.112.
- [29] So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 639-647. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.155.
- [30] Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2010, 26(2): 3237-3248. DOI: 10.1002/art.27667.
- [31] Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(9): 2936-2946. DOI: 10.1002/art.21238.
- [32] Sarah SM, Tamilselvan S, Kamatchiammal S, et al. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 in gingivitis and chronic periodontitis [J]. *Indian J Dent Res*, 2006, 17(3): 114-116. DOI: 10.4103/0970-9290.29879.
- [33] 徐颀,刘永光. LPS介导TLR4/NF- κ B信号转导对小鼠成骨细胞活性和凋亡的影响[J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1153-1156. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2018.12.008.
- [34] Nicotra L, Loram LC, Watkins LR, et al. Toll-like receptors in chronic pain [J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 316-329. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.038.
- [35] Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, et al. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal

- disease: the Hisayama Study [J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(8):743-752. DOI:10.1111/jcpe.12119.
- [36] 何林林,杨卓,刘程程,等. 牙周微生物与代谢综合征关系的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2017,44(6):642-646. DOI:10.7518/gjkq.2017.06.004.
- [37] Chen ZY, Ye LW, Zhao L, et al. Hyperuricemia as a potential plausible risk factor for periodontitis[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 137:109591. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109591.
- [38] Banu S, Jabir NR, Mohan R, et al. Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(3):431-439. DOI:10.1902/jop.2014.140414.
- [39] 朱世英,胡斌,吴娴,等. 江苏泰兴农村人群牙周病与慢性肾脏病关联分析[J]. *重庆医学*, 2015,44(34):4755-4758. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.002.
- [40] Byun Soo-Hwan, Yoo Dae-Myoung, Lee Jung-Woo, et al. Analyzing the Association between Hyperuricemia and Periodontitis: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(13):4777. DOI:10.3390/ijerph17134777.
- [41] 董利平,王瑶,宋玲,等. 苯溴马隆对牙周炎并高尿酸血症患者炎性因子水平的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015,29(9):880-882. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.09.017.
- [42] 徐春辉,崔元志,王甜甜,等. 非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎疗效及对患者血清炎性因子的影响[J]. *基层医学论坛*, 2019,23(19):2736-2738. DOI:10.19435/j.1672-1721.2019.19.043.

(收稿日期:2020-07-13)

(本文编辑:王嫚)