

# 牙龈卟啉单胞菌介导慢性肾病发生发展的研究进展

张潇尹 于洋

山东大学齐鲁医学院口腔医学院·口腔医院牙周科,山东省口腔组织再生重点实验室,山东省口腔生物材料与组织再生工程实验室,山东省口腔疾病临床医学研究中心,济南 250012

通信作者:于洋,Email:yuyang\_dentist@sdu.edu.cn



于洋

**【摘要】** 慢性肾病(CKD)是临床常见泌尿系统疾病之一,发病率近年来呈逐年升高趋势,已经成为全球重大公共卫生问题。牙周炎是中老年人群高发的口腔疾病,是导致成人牙齿缺失的主要原因,研究证明其与全身多种疾病的发生、发展密切相关。最新研究表明,牙周炎的主要致病菌——牙龈卟啉单胞菌,可能是CKD的重要风险因素。

在肾功能方面,患有牙周炎的CKD人群较牙周健康的CKD人群差,而通过牙周炎治疗则可以减小两者的肾功能差异。多项研究表明,牙龈卟啉单胞菌可以借助多种方式在CKD的发生、发展中发挥重要作用。牙龈卟啉单胞菌可以通过破坏肾脏上皮的完整性,加重肾脏的炎症反应,加重肾脏组织氧化应激损伤等方式促进CKD的发生、发展。本文系统梳理了牙龈卟啉单胞菌在CKD发生、发展方面的相关研究,有助于全面认识两者的相互关系及其致病机制。

**【关键词】** 慢性肾病; 牙周炎; 牙龈卟啉单胞菌; 致病机制

**基金项目:** 山东省重大科技创新工程(2021ZDSYS18、2021SFGC0502)

**引用著录格式:** 张潇尹,于洋. 牙龈卟啉单胞菌介导慢性肾病发生发展的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(5):328-334.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.003

**Research progress on the occurrence and development of chronic kidney disease by *Porphyromonas gingivalis***

Zhang Xiaoyin, Yu Yang

Department of Periodontology, School and Hospital of Stomatology, Cheeloo College of Medicine, Shandong University & Shandong Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration & Shandong Engineering Laboratory for Dental Materials and Oral

*Tissue Regeneration & Shandong Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Jinan 250012, China*

*Corresponding author: Yu Yang, Email: yuyang\_dentist@sdu.edu.cn*

**【Abstract】** Chronic kidney disease (CKD) is one of the common clinical urinary diseases, and its incidence rate has been increasing in recent years, such that it has become a major public health problem in the world. Periodontitis is a highly common oral disease in the middle-aged and elderly people, which is the main cause of tooth loss in adults and closely related to the occurrence and development of various diseases. In recent researches, it has been suggested that the main pathogen of periodontitis, *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*), may be an important risk factor of CKD. People suffering from both periodontitis and CKD had worse kidney function than those with CKD only, and the kidney function of the former could be improved by periodontal treatment. It was found in several studies that *P.g* played an important role in the occurrence and development of CKD in a variety of ways, including destroying the integrity of the renal epithelium, aggravating the inflammatory response and the oxidative stress damage of kidney tissue. This article systematically reviewed the relevant studies of *P.g* in the occurrence and development of CKD, so as to obtain a comprehensive understanding of the relationship between periodontitis and CKD as well as the related pathogenic mechanism.

**【Key words】** Chronic kidney disease; Periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*; Pathogenic mechanism

**Fund programs:** Key Research and Development Program of Shandong Province (2021ZDSYS18, 2021SFGC0502)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.05.003

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)定义为各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,包括肾小

球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常和不正常的病理损伤,血液或尿液成分异常,影像学检查异常,以及不明原因GFR低于60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)超过3个月<sup>[1]</sup>。在临床和科研中常用GFR和肌酐清除率等指标对肾功能进行评价,并根据各项指标对CKD进行分期<sup>[2]</sup>。不同CKD分期的患者会有不同的临床表现。CKD 3期以前患者可无任何症状,或仅有乏力、腰酸和夜尿增多等轻度不适;CKD 3期以后的患者会出现高血压、心衰、严重高钾血症、酸碱平衡紊乱、消化道症状、贫血、矿物质骨代谢异常、甲状旁腺功能亢进和中枢神经系统障碍等症<sup>[3]</sup>。

慢性肾病的原因包括各种原发、继发的肾小球肾炎、肾小管损伤和肾血管的病变等<sup>[4]</sup>。除此之外,有研究表明牙周炎引起的口腔微生态改变可能导致肾脏相关疾病的发生与发展。牙周炎是由菌斑生物膜引起的炎症相关性疾病,可导致牙齿支持组织(牙龈、牙周膜和牙槽骨)破坏,表现为牙周袋形成、附着丧失和牙槽骨吸收,严重时会导致牙齿松动乃至丧失<sup>[5]</sup>。除此之外,牙周炎还与多种全身性疾病(糖尿病、阿尔茨海默病和动脉粥样硬化等)关系密切<sup>[6]</sup>。牙周炎是一种多细菌感染性疾病,与牙周炎发病相关的细菌有牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P.g*)、伴放线杆菌、具核梭杆菌和中间普氏菌等。其中,*P.g*在牙周病与全身疾病的联系当中发挥了重要作用。

在慢性肾病的临床表现方面,Kshirsagar等<sup>[7]</sup>对5 537名中年人进行了横断面研究,结果显示与牙周健康的个体相比,患有轻度和严重牙周疾病的个体更有可能出现肾功能下降,这提示牙周病与肾功能具有一定相关性。Tsai等<sup>[8]</sup>对1 281名中国台湾青年军人的牙周炎与蛋白尿相关性展开研究,研究结果表明2期CKD患者中局部牙周炎可能导致急性或慢性肾损伤。在慢性肾病的治疗方面,Graziani等<sup>[9]</sup>发现牙周炎的非手术治疗可以改善CKD患者的估算GFR(eGFR)指标,即牙周治疗可能对CKD转归有益。上述研究均表明,牙周炎与慢性肾病的发生、发展及预后具有相关性。

*P.g*致病机制方面研究表明,*P.g*与肾脏疾病发生、发展存在密切的联系,其机制与*P.g*导致的上皮损害、诱导炎症反应和氧化应激损伤等机制相关<sup>[10-12]</sup>。*P.g*的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)的配体,可以诱导白细胞和肾小球内皮细胞产生促炎细胞因子白细胞介素6

(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),从而加速组织的炎症破坏<sup>[10]</sup>。丁旭<sup>[11]</sup>研究表明,牙周炎相关的肾损伤机制可能与Sirt3-AMPK-mTOR(sirtuin3 - AMP - activated kinase - mammalian target of rapamycin)的细胞自噬途径相关。李鑫<sup>[12]</sup>研究发现,牙周炎可能通过线粒体氧化途径对肾脏造成损伤,实验中检测到牙周炎大鼠的肾脏中总胆固醇、总氧化状态和氧化应激指数水平升高,抑制氧化进程的总抗氧化状态、锰-超氧化物歧化酶及谷胱甘肽水平下降。上述研究表明,*P.g*可以通过多种致病机制促进肾脏疾病发生、发展。

CKD的发病原因较多,*P.g*可能是影响CKD发生、发展的一个危险因素,这为病因研究提供了新的方向。本文对*P.g*在CKD病因学方面的相关研究进行系统梳理,主要从*P.g*导致的肾脏上皮屏障损伤、诱导炎症反应和线粒体氧化损伤角度解析其促进CKD发生的潜在致病机制,为后续研究奠定基础。

#### 一、牙龈卟啉单胞菌通过血液循环定植肾脏

牙周病相关致病菌可以在牙周炎患者口内的牙石、龈沟液和牙周炎所累及的软硬组织中储存,*P.g*则是其主要构成成分之一。*P.g*可以通过自身分泌的蛋白酶降解牙周上皮基底膜中的IV型胶原,造成基底膜的溃疡和破坏<sup>[13]</sup>。由于牙周结缔组织拥有丰富的血管,*P.g*可以通过破溃的上皮基底膜进入富含血管的结缔组织中,随着血液的循环到达全身各个组织器官。此外,牙周炎患者在进行刷牙、牙周洁治和拔牙等活动过程中会形成许多伤口,这为*P.g*直接进入血液循环系统提供了基础,让患者出现一过性菌血症<sup>[14]</sup>。*P.g*进入血液后,可以随血液循环到达肾脏,并通过多种机制黏附于肾小管上皮<sup>[15]</sup>。

#### 二、牙龈卟啉单胞菌黏附于肾脏上皮组织

1. 菌毛与整合素相互作用:菌毛是*P.g*的毒力因子之一。*P.g*菌体表面有两种菌毛分子,一种是短菌毛Mfa,另一种为长菌毛FimA<sup>[16]</sup>。FimA菌毛可能是*P.g*黏附特性的原因,并使其能够结合宿主细胞<sup>[17]</sup>。Nakagawa等<sup>[18]</sup>通过建立整合素过表达的仓鼠卵巢上皮细胞,证实*P.g*的菌毛可能与玻连蛋白/纤连蛋白竞争结合细胞表达的 $\alpha v\beta 3$ -/ $\alpha 5\beta 1$ -整合素,从而破坏了细胞之间的黏附,是*P.g*影响组织细胞存活和伤口愈合的关键因素。相反,当上调血浆中整合素 $\beta 1$ 的表达时,可以观察到*P.g*诱导的成骨细胞凋亡和肌动蛋白细胞骨架破坏现象受到抑制<sup>[19]</sup>。

*P.g*与细胞表面的整合素 $\alpha 5\beta 1$ 相结合,让肌动蛋白发生外周凝结,为*P.g*侵入细胞打下基础。此外,JNK通路在*P.g*入侵的细胞中被激活,*P.g*的反复感染与JNK通路激活可以诱导细胞凋亡<sup>[20]</sup>。综上,*P.g*可以通过与整合素的相互作用,促进自身的黏附,破坏健康组织。

2. *P.g*促进细胞间黏附分子表达:除了通过菌毛与整合素的相互作用以外,*P.g*还可以通过增加促进细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达来辅助细菌的黏附。Zhang等<sup>[21]</sup>发现,人内皮细胞感染*P.g*后,其ICAM-1蛋白表达在8~24 h内增加了2.6~3.7倍,其升高机制可能与核转录因子 $\kappa B$ (nuclear transcription factor- $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ )途径有关。除了该机制外,*P.g*还可能通过MIF-CD74(macrophage migration inhibitory factor-Cluster of Differentiation 74)/CXCR4(motif chemokine receptor 4)配体-受体复合物途径上调细胞的ICAM-1表达。研究表明,*P.g*感染后,人血管内皮细胞的CD74和CXCR4表达可以被检测,并通过MIF与CD74/CXCR4复合体结合,启动MIF-CD74/CXCR4配体-受体复合物途径促进了ICAM-1的表达。随后,表达增高的ICAM-1可以促进*P.g*对上皮细胞的黏附<sup>[22]</sup>。Takayanagi等<sup>[23]</sup>的研究也从基因水平上证实,*P.g*的菌毛刺激增加了牙龈成纤维细胞中编码ICAM-1的基因表达。综上,*P.g*至少可以通过NF- $\kappa B$ 途径、MIF-CD74/CXCR4配体-受体复合物途径这两种途径上调ICAM-1的表达,而上调的ICAM-1又能促进*P.g*的黏附过程,达到一个正向的循环过程。

三、牙龈卟啉单胞菌通过蛋白酶途径破坏肾脏组织

*P.g*可以合成并分泌牙龈蛋白酶,牙龈蛋白酶分为精氨酸(R)特异性(RgpA和RgpB)和赖氨酸(K)特异性(Kgp)类型。牙龈蛋白酶由3个独立基因*rgpA*、*rgpB*和*kgp*编码而成,其中*kgp*和*rgpA*编码的多蛋白(Kgp和RgpA)包含信号肽、前肽、蛋白酶、黏附域和C末端域(CTD);*rgpB*编码的蛋白质(RgpB)包含信号肽、前肽、蛋白酶结构域及CTD<sup>[24]</sup>。研究发现,牙龈蛋白酶可以使紧密连接蛋白和闭塞蛋白降解,导致人脑内皮细胞的通透性增加,辅助*P.g*通过血脑屏障<sup>[25]</sup>。魏明波<sup>[26]</sup>研究发现,牙龈蛋白酶可以通过PI3K-AKT信号通路下调整合素 $\alpha 5\beta 1$ 表达,从而诱导人成骨细胞凋亡,并且这种关系呈时间和

剂量依赖性。该实验提示,牙龈蛋白酶对人成骨细胞的不利影响。关于其对肾脏组织细胞的影响值得进一步探讨与研究。总的来说,这些数据表明*P.g*能够降解上皮细胞-细胞连接复合物,从而破坏人体上皮组织的完整性,使得*P.g*可以侵入组织的深层结构<sup>[27]</sup>。

综上推测,*P.g*通过血液循环到达肾脏后,可以通过牙龈蛋白酶对肾单位和脉管系统产生直接的损伤,破坏肾小球滤过屏障,形成裂隙,导致肾脏结构破坏和功能障碍。

#### 四、牙龈卟啉单胞菌促进肾脏组织炎症

*P.g*及其产物随血液循环到达肾脏组织后,通过与多种受体相互作用而激活各类信号通路,诱导多种促炎细胞因子释放,引起或加重肾脏组织的炎症反应。

1. *P.g*通过结合TLR促进炎症的发生:TLR已被确定为主要的先天免疫受体,用于免疫细胞识别病原体相关分子模式,启动对入侵病原体的主要反应并招募适应性免疫反应。TLR是I型跨膜蛋白受体,由含Toll-IL-1受体结构域的胞质区以及跨膜区3部分组成<sup>[28]</sup>。TLR可以通过髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径,活化NF- $\kappa B$ ,最终导致炎症介质和细胞因子的释放<sup>[29]</sup>。在体外实验中,人内皮细胞被*P.g*的LPS感染后,可以检测出高含量的IL-8;当人上皮细胞暴露于纯化的TLR配体的组合时,IL-8 mRNA表达和蛋白质合成显著上升,说明了*P.g*可以通过TLR途径,促进IL-8等炎性介质的表达<sup>[30]</sup>。在体内实验方面,注射了*P.g* LPS的糖尿病肾病兔的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、TNF- $\alpha$ 、TLR4和NF- $\kappa B$ p65水平均高于不注射组,且兔的24 h尿量、血肌酐和尿蛋白均高于不注射组<sup>[31]</sup>,同样说明了*P.g*在兔体内可以通过TLR4/NF- $\kappa B$ p6途径,介导炎症的发生,从而造成了对肾脏的损害。在给肾病小鼠注射了*P.g* LPS后,其尿蛋白、肾小球中I型胶原蛋白、肾皮层肾小球中炎性细胞因子表达增加。说明,*P.g*可能通过LPS促进了肾脏的炎症与纤维化进程,促进了肾脏的损伤。当用药物抑制大鼠的TLR4/NF- $\kappa B$ 通路后发现,大鼠肾脏炎症状态被抑制,纤维化得到有效改善<sup>[32]</sup>,再次证实了该观点。Jia等<sup>[33]</sup>用人牙龈成纤维细胞开展实验,对*P.g*与TLR相互作用的具体分子机制进行了研究,表明*P.g* LPS可以和LPS结合蛋白相互结合,随后与髓样分化蛋白2(myeloid differentiation

protein-2,MD2)/TLR4复合物相结合,从而激活NF- $\kappa$ B通路,最后导致IL-6和IL-8的表达升高;LPS与结合蛋白复合物也可以与TLR2结合,进而通过p38/促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)途径上调IL-6和IL-8的表达。

综上,*P.g*可以与TLR相结合,激活TLR4/NF- $\kappa$ B、p38/MAPK等通路,从而促进了IL-6、IL-8等炎症因子的表达,在肾脏组织局部炎症的发生、发展中发挥作用,造成了肾脏组织的破坏,促进CKD的发生、发展。

2. *P.g*通过与巨噬细胞的相互作用诱导肾脏炎症:巨噬细胞是机体内重要的免疫细胞之一,根据其活化类型不同可将其分为两类,即M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞都与炎症反应密切相关,其中M1型巨噬细胞主要参与促炎反应,M2型巨噬细胞主要参与抗炎反应<sup>[34]</sup>。在肾脏炎症进程中,巨噬细胞可以促进TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、 $\gamma$ 干扰素(interferon-gamma,IFN- $\gamma$ )和IL-12等促炎细胞因子释放,加速肾小球肾炎发展<sup>[35]</sup>。巨噬细胞除了诱导肾脏的炎症反应,还可通过TGF- $\beta$ 的作用,促进 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白在肌成纤维细胞中的表达,从而增加肌成纤维细胞的增殖和活化,破坏正常的肾脏结构并促进肾纤维化,促进了急性肾损伤向慢性肾损伤的转化<sup>[36]</sup>。而肾脏组织中巨噬细胞耗竭,则减少了肾小球新月体形成、肾小管细胞凋亡、间质纤维化和蛋白尿,并改善了肾功能<sup>[37]</sup>。研究表明,使用*P.g*的LPS与IFN- $\gamma$ 制备成的试剂,可以诱导M1促炎巨噬细胞的极化<sup>[38]</sup>。还有学者的研究表明,在巨噬细胞上表达的触发受体1(triggering receptor expressed on myeloid cell-1,TREM-1)可以与其配体肽聚糖识别蛋白1(peptidoglycan recognition protein 1,PGLYRP1)相结合,共同参与机体对细菌感染的炎症反应。而髓系细胞触发受体1(soluble myeloid trigger receptor-1,sTREM-1)和PGLYRP1在口腔健康状况不佳的CKD患者中升高,提示*P.g*可能通过sTREM-1/PGLYRP1途径促进肾脏炎症的产生,与慢性肾病的发展具有相关性<sup>[39]</sup>。除了诱导巨噬细胞极化与激活sTREM-1受体以外,*P.g*还可能通过影响巨噬细胞的囊泡对肾脏组织产生损伤<sup>[40]</sup>。Yoshida等<sup>[40]</sup>研究发现,*P.g*感染的巨噬细胞释放细胞外囊泡,囊泡中存在丰富的蛋白质如组蛋白H3。这种被*P.g*感染的囊泡可以被转移到小鼠的肺、肝脏和肾脏,从而通过激活NF- $\kappa$ B途径诱导小鼠远隔

器官炎症的发生,促进了慢性肾病的疾病进展。

综上所述,*P.g*可以通过促进巨噬细胞极化、激活sTREM-1受体和释放感染的巨噬细胞囊泡等多种途径,诱导肾脏组织的炎症发生,从而导致的肾脏的损伤。

五、牙龈卟啉单胞菌通过氧化应激反应造成肾脏组织损伤

活性氧(reactive oxygen species,ROS)为生物体内氧的正常代谢的天然副产物,主要的ROS是超氧化物、羟基自由基、过氧化氢和单线态氧<sup>[41]</sup>。生物体内存在抑制和清除ROS反应的机制,当这一机制遭到破坏,会导致细胞内氧化还原状态失衡,进而导致代谢失常。过多的ROS可直接作用于脂质、蛋白质、DNA和RNA等各种生物分子,造成细胞损伤,甚至引起细胞死亡,导致疾病发生<sup>[42]</sup>。许多类型的肾脏疾病如糖尿病肾病、高同型半胱氨酸血症肾损伤、脓毒症急性肾损伤、尿酸性肾病及肾细胞癌等都与ROS的代谢失常所致的氧化应激有关,且常伴随炎症反应和过度细胞凋亡<sup>[43]</sup>。研究表明,牙周炎症大鼠肝脏、心脏、肾脏和大脑的线粒体DNA中8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine,8-OHdG)的水平分别增加了2.27、2.01、1.49和1.40倍。该结果表明,牙周炎症后过氧化脂质的过量产生与大脑、心脏、肝脏和肾脏的氧化DNA损伤有关<sup>[44]</sup>。李鑫<sup>[12]</sup>研究表明,牙周炎组大鼠的肾组织中总氧化状态及氧化应激指数较对照组升高,肾组织中氧化损伤标志物丙二醛(malondialdehyde,MDA)及8-OHdG水平升高,而锰-超氧化物歧化酶及谷胱甘肽水平降低。提示,牙周炎可通过诱导氧化应激反应造成肾脏组织损伤。还有研究表明,牙周炎引起的氧化应激、脂蛋白水平改变和脂质过氧化,导致脂滴在尿液和肾小管细胞中积聚,同时破坏肾小管中的刷状边界<sup>[45]</sup>。而作为牙周炎的主要致病菌,*P.g*可诱导ROS的快速产生,导致JAK激酶2(Janus kinase 2,JAK2)的磷酸化和分泌的促炎细胞因子IL-6和IL-1 $\beta$ 水平升高,从而促进了肾脏组织的炎症反应与组织破坏<sup>[46]</sup>。综上,*P.g*可借助JNK/c-Jun信号轴等途径,诱导肾脏组织的氧化应激反应,提升了肾脏局部的氧化应激水平,导致肾脏的组织破坏与损伤。

## 六、结语

综上所述,牙周炎的主要致病菌*P.g*可能是促进CKD发生、发展的重要危险因素之一,涉及多种作用机制且十分复杂。首先,*P.g*通过自身LPS、菌

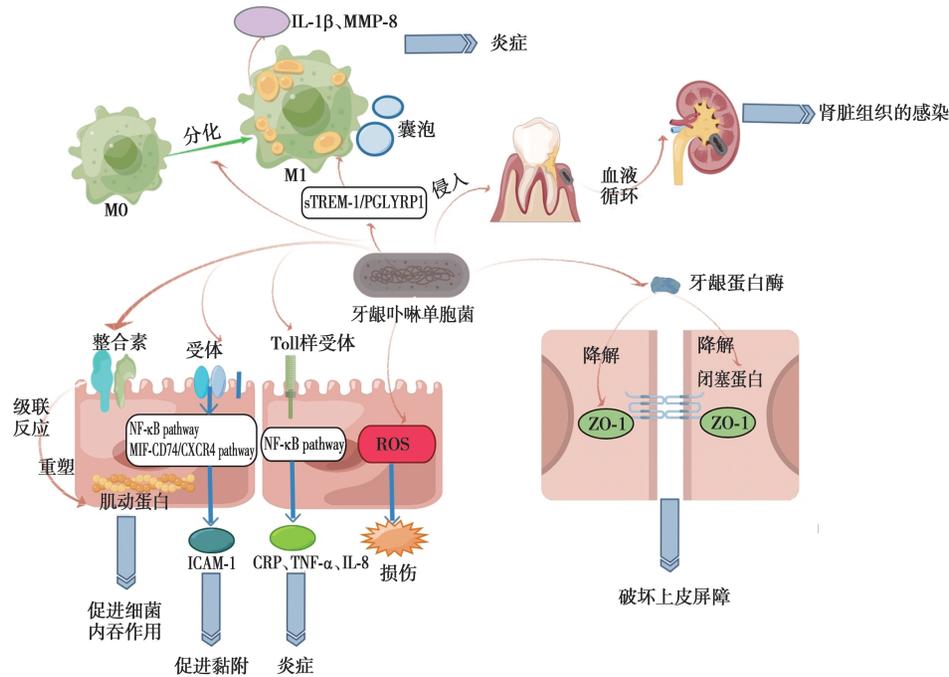


图1 牙龈卟啉单胞菌影响慢性肾病发生、发展的机制示意图

毛和蛋白酶等诱导炎症细胞的浸润,局部炎症因子的升高,导致牙龈上皮基底膜溃烂,从而促进牙周炎发生与发展。随后,*P.g*及局部代谢产物通过牙周组织丰富的血管进入到全身的血液循环。*P.g*在菌毛和LPS与整合素、细胞黏附因子和牙龈蛋白酶等作用下聚集和黏附到肾脏组织,破坏肾脏组织(如肾小球、肾小管等)完整性,破坏肾脏的正常滤过与重吸收功能,具体表现为影响了牙周炎肾病患者的尿蛋白、肌酐和24 h尿量等指标。*P.g*还通过结合TLR和干扰巨噬细胞功能等机制,造成肾脏组织的炎症因子升高,局部炎症发生与组织破坏增多。另外,*P.g*还可借助JNK/c-Jun信号轴等途径,诱导肾脏组织线粒体的氧化应激反应,提升了肾脏局部的氧化应激水平,导致肾脏的组织破坏与损伤(总结如图1)。

除本文所介绍的作用机制外,还有部分研究表明,*P.g*可通过诱导肾脏血管硬化,造成肾脏髓质缺氧而坏死的方式造成肾脏损伤。*P.g*在促进组织纤维化的方面也有相关研究。总体而言,*P.g*对慢性肾脏疾病损伤的机制有多种,现有研究多集中在炎症、氧化应激等方面,而在其他机制(例如肾血管病变,影响肾脏的分泌功能)研究尚少。此外,慢性肾病对牙周炎也有一定的影响,这两种疾病相互关联,但具体机制尚不完全明确,需要进一步分析口腔健康与CKD发病风险因素的密切度及因果关系;

开展*P.g*在CKD发病中的作用机制研究,找出其致病的关键因子和致病方式;开展以*P.g*为靶向的CKD诊断、干预、预防策略研究,从而为CKD的治疗提供新策略和新途径。

**利益冲突** 所有作者均声明无利益冲突

#### 参考文献

- [1] Ammirati AL. Chronic kidney disease [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66(Suppl 1): s03-s09. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.
- [2] Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease [J]. Internist (Berl), 2017, 58(3): 243-256. DOI: 10.1007/s00108-017-0195-2.
- [3] Verhelst D. Characteristics and epidemiology of chronic kidney disease [J]. Soins, 2018, 63(826): 14-16. DOI: 10.1016/j.soins.2018.04.004.
- [4] Kalhan AC, Wong ML, Allen F, et al. Periodontal disease and systemic health: An update for medical practitioners [J]. Ann Acad Med Singap, 2022, 51(9): 567-574. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2021503.
- [5] Teles F, Collman RG, Mominkhan D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities [J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 190-206. DOI: 10.1111/prd.12435.
- [6] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review [J]. Jama, 2019, 322(13): 1294-1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- [7] Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, et al. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(4):

- 650-657. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.12.009.
- [8] Tsai KZ, Liu PY, Wu TJ, et al. Localized periodontitis and kidney function for the risk of proteinuria in young adults in the CHIEF oral health study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):19006. DOI:10.1038/s41598-022-23843-0.
- [9] Graziani F, Cei S, la Ferla F, et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on the glomerular filtration rate of the kidney: An exploratory trial [J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(7):638-643. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01578.x.
- [10] Sawa Y, Takata S, Hatakeyama Y, et al. Expression of toll-like receptor 2 in glomerular endothelial cells and promotion of diabetic nephropathy by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97165. DOI:10.1371/journal.pone.0097165.
- [11] 丁旭. Sirt3 诱导的自噬在大鼠牙周炎相关肾损伤中的作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022. DOI:10.27162/d.cnki.gjlin.2022.002763.
- [12] 李鑫. 白藜芦醇通过缓解线粒体功能障碍改善牙周炎大鼠肾脏损伤的作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022. DOI:10.27162/d.cnki.gjlin.2022.005644.
- [13] Lunar Silva I, Cascales E. Molecular strategies underlying *Porphyromonas gingivalis* virulence [J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(7):166836. DOI:10.1016/j.jmb.2021.166836.
- [14] Schenkein HA, Papananou PN, Genco R, et al. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease [J]. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1):90-106. DOI:10.1111/prd.12304.
- [15] Lee JY, Miller DP, Wu L, et al. Maturation of the Mfa1 fimbriae in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:137. DOI:10.3389/fcimb.2018.00137.
- [16] Katz J, Sambandam V, Wu JH, et al. Characterization of *Porphyromonas gingivalis*-induced degradation of epithelial cell junctional complexes [J]. *Infect Immun*, 2000, 68(3):1441-1449. DOI:10.1128/IAI.68.3.1441-1449.2000.
- [17] Hasegawa Y, Nagano K. *Porphyromonas gingivalis* FimA and Mfa1 fimbriae: Current insights on localization, function, biogenesis, and genotype [J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, 57:190-200. DOI:10.1016/j.jdsr.2021.09.003.
- [18] Nakagawa I, Amano A, Inaba H, et al. Inhibitory effects of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae on interactions between extracellular matrix proteins and cellular integrins [J]. *Microbes Infect*, 2005, 7(2):157-163. DOI:10.1016/j.micinf.2004.10.007.
- [19] Mo W, Wu J, Qiu Q, et al. Platelet-rich plasma inhibits osteoblast apoptosis and actin cytoskeleton disruption induced by gingipains through upregulating integrin  $\beta 1$  [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(10):2120-2130. DOI:10.1002/cbin.11420.
- [20] Zhang W, Ju J, Rigney T, et al. Integrin  $\alpha 5 \beta 1$ -fimbriae binding and actin rearrangement are essential for *Porphyromonas gingivalis* invasion of osteoblasts and subsequent activation of the JNK pathway [J]. *BMC Microbiol*, 2013, 13:5. DOI:10.1186/1471-2180-13-5.
- [21] Zhang D, Zheng H, Zhao J, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces intracellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells through the nuclear factor- $\kappa B$  pathway, but not through the p38 MAPK pathway [J]. *J Periodontol Res*, 2011, 46(1):31-38. DOI:10.1111/j.1600-0765.2010.01305.x.
- [22] 武运. 牙龈卟啉单胞菌对血管内皮细胞黏附活性和生物学特性的影响及机制探讨[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019. DOI:10.27652/d.cnki.gzyku.2019.001411.
- [23] Takayanagi Y, Kikuchi T, Hasegawa Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Mfa1 induces chemokine and cell adhesion molecules in mouse gingival fibroblasts via Toll-like receptors [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12):4004. DOI:10.3390/jcm9124004.
- [24] Kadowaki T. Enzymatic characteristics and activities of gingipains from *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2210:97-112. DOI:10.1007/978-1-0716-0939-2\_10.
- [25] Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins [J]. *Neurochem Int*, 2022, 154:105282. DOI:10.1016/j.neuint.2022.105282.
- [26] 魏明波. 整合素在牙龈蛋白酶诱导人成骨细胞凋亡中的表达变化及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10):2501-2503. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.078.
- [27] Chopra A, Sivaraman K. An update on possible pathogenic mechanisms of periodontal pathogens on renal dysfunction [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5-6):514-538. DOI:10.1080/1040841X.2018.1553847.
- [28] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:812774. DOI:10.3389/fimmu.2022.812774.
- [29] Wang L, Yang JW, Lin LT, et al. Acupuncture attenuates inflammation in microglia of vascular dementia rats by inhibiting miR-93-mediated TLR4/MyD88/NF- $\kappa B$  signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020:8253904. DOI:10.1155/2020/8253904.
- [30] Deng S, Jepsen S, Dommisch H, et al. Cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis* and TLR ligands synergistically induce the synthesis of the cytokine IL-8 in human artery endothelial cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(12):1583-1591. DOI:10.1016/j.archoralbio.2011.06.018.
- [31] 林耿冰, 郭楠. 牙龈卟啉单胞菌脂多糖感染对糖尿病兔肾损害的影响及相关机制[J]. 临床医学研究与实践, 2020(1):5-9. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202001002.
- [32] 张尧, 高飞, 宋瑞婧, 等. 基于TLR4/NF- $\kappa B$ 、Raf/MEK通路探讨加味升降散抑制糖尿病大鼠肾脏炎症和纤维化的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5):20-27. DOI:10.13412/j.cnki.zyyj.2022.05.008.
- [33] 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. DOI:10.3389/fcimb.2019.00262.

- [34] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [35] Wen Y, Lu X, Ren J, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNF $\alpha$ -mediated kidney injury and fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10):1925-1938. DOI: 10.1681/ASN.2019020111.
- [36] 张雅飞, 朱杰夫, 宋志霞. 巨噬细胞在急性肾损伤向慢性肾脏病转化中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(1): 68-72.
- [37] Wen Y, Crowley SD. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(3):286-292. DOI:10.1097/MNH.0000000000000595.
- [38] Huang Y, Tian C, Li Q, et al. *TE1* knockdown inhibits *Porphyromonas gingivalis* LPS/IFN- $\gamma$ -induced M1 macrophage polarization through the NF- $\kappa$ B pathway in THP-1 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):2023. DOI:10.3390/ijms20082023.
- [39] Nylund KM, Ruokonen H, Sorsa T, et al. Association of the salivary triggering receptor expressed on myeloid cells/its ligand peptidoglycan recognition protein 1 axis with oral inflammation in kidney disease [J]. *J Periodontol*, 2018, 89(1): 117-129. DOI: 10.1902/jop.2017.170218.
- [40] Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, et al. Extracellular vesicles of *P.gingivalis* - infected macrophages induce lung injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(11): 166236. DOI:10.1016/j.bbadis.2021.166236.
- [41] Huang MZ, Li JY. Physiological regulation of reactive oxygen species in organisms based on their physicochemical properties [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 228(1): e13351. DOI: 10.1111/apha.13351.
- [42] Storr SJ, Woolston CM, Zhang Y, et al. Redox environment, free radical, and oxidative DNA damage [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(18):2399-2408. DOI:10.1089/ars.2012.4920.
- [43] Ishimoto Y, Tanaka T, Yoshida Y, et al. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(11):1097-1105. DOI:10.1111/1440-1681.13018.
- [44] Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, et al. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats [J]. *Biomed Res*, 2011, 32(5):343-349. DOI:10.2220/biomedres.32.343.
- [45] França LFC, Vasconcelos ACCG, da Silva FRP, et al. Periodontitis changes renal structures by oxidative stress and lipid peroxidation [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(6): 568-576. DOI:10.1111/jcpe.12729.
- [46] Wang H, Zhou H, Duan X, et al. *Porphyromonas gingivalis* - induced reactive oxygen species activate JAK2 and regulate production of inflammatory cytokines through c-Jun [J]. *Infect Immun*, 2014, 82(10):4118-4126. DOI:10.1128/IAI.02000-14.

(收稿日期:2023-06-19)

(本文编辑:王嫒)