

细胞焦亡参与牙龈卟啉单胞菌促进动脉粥样硬化发生发展的研究进展

吴子湘 谭碧云 湛晶蕾 李霞 葛颂

遵义医科大学口腔医学院·附属口腔医院牙周科 遵义 563000

[摘要] 牙龈卟啉单胞菌 (*P. gingivalis*) 作为牙周关键致病菌, 不仅引起局部炎症, 还可经血液循环或通过炎症介质影响血管系统, 与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关。本文围绕 *P. gingivalis* 通过细胞焦亡途径促进动脉粥样硬化发生发展的机制展开系统综述, 重点阐述 *P. gingivalis* 及其毒力因子激活内皮细胞、平滑肌细胞等血管相关细胞的焦亡信号通路, 从而导致白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 等促炎细胞因子大量释放, 进而驱动血管炎症反应、斑块形成与不稳定化。本文聚焦细胞焦亡这一连接感染、炎症与程序性细胞死亡的关键机制, 系统梳理 *P. gingivalis* 调控焦亡通路促进动脉粥样硬化的证据, 并从分子与细胞层面揭示牙周致病菌影响全身性疾病的新途径。文中还探讨了针对焦亡关键环节的干预策略在治疗牙周炎相关动脉粥样硬化中的潜在价值。通过整合近年来微生物-宿主相互作用与细胞死亡交叉领域的研究进展, 本文为理解牙周炎与心血管疾病共病机制提供了新视角, 也为开发针对细胞焦亡的靶向防治策略提供了理论依据。

[关键词] 牙龈卟啉单胞菌; 细胞焦亡; 牙周炎; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[中图分类号] R780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026018



本文链接

OSID 码

Advances in pyroptosis involved in the pathogenesis and progression of *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis

Wu Zixiang, Tan Biyun, Zhan Jinglei, Li Xia, Ge Song

Dept. of Periodontology, Hospital of Stomatology, School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82560193); Science and Technology Plan Projects of Zunyi Municipal Bureau of Industry and Science and Technology [No. (2024) 342]

Correspondence: Ge Song, Email: gesong007b@163.com

[Abstract] *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), a key periodontal pathogen, induces local inflammation and has been recently confirmed to affect the vascular system via bloodstream dissemination or inflammatory mediators, closely associating it with cardiovascular diseases such as atherosclerosis. This article provides a systematic review of the mechanisms by which *P. gingivalis* promotes the initiation and progression of atherosclerosis through the pyroptosis pathway. It elucidates how *P. gingivalis* and its virulence factors activate pyroptosis signaling in vascular-related cells such as endothelial cells and smooth muscle cells, leading to the substantial production of pro-inflammatory cytokines including interleukin (IL)-1 β and IL-18. This cascade exacerbates vascular inflammatory responses, promotes plaque formation, and induces instability. Innovatively centered on pyroptosis, which is a critical mechanism linking infection, inflammation, and

programmed cell death, this review systematically consolidates evidence on how *P. gingivalis* regulates pyroptosis pathways to aggravate atherosclerosis. It also reveals novel pathways through which periodontal pathogens influence systemic diseases at the molecular and cellular levels. Furthermore, the article discusses the po-

[收稿日期] 2025-03-26; **[修回日期]** 2025-06-23

[基金项目] 国家自然科学基金 (82560193); 遵义市工业和科学技术局科技计划项目 [遵市科合HZ字 (2024) 342号]

[第一作者] 吴子湘, 硕士, Email: 411004549@qq.com

[通信作者] 葛颂, 教授, 博士, Email: gesong007b@163.com

tential value of intervention strategies targeting key steps of pyroptosis in the treatment of atherosclerosis associated with periodontitis. This review integrates recent advances in microbe-host interactions and cell death to elucidate the comorbidity mechanism linking periodontitis and cardiovascular disease, while providing a theoretical basis for the development of targeted therapeutic strategies against pyroptosis.

[Key words] *Porphyromonas gingivalis*; pyroptosis; periodontitis; atherosclerosis; cardiovascular disease

牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 作为慢性牙周炎的关键病原体, 其生长及致病过程中可产生大量毒力因子^[1-2]。这些毒力因子不仅可引发局部牙周组织的破坏, 还被发现与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、糖尿病、类风湿关节炎及口腔癌等系统性疾病的发生、发展密切相关^[3-5]。研究^[6-7]表明: *P. gingivalis* 及其毒力因子在 As 的发生发展中起着重要的促进作用, 可能是牙周炎与 As 关联的核心因素, 因此阐明 *P. gingivalis* 与 As 之间的关联与潜在机制对预防和治疗 As 具有重要意义。细胞焦亡是炎症机制研究的新兴领域, 自 2001 年被命名至今, 一直在诸多疾病领域中被探索与研究^[8]。近年来, 多项研究^[8-9]揭示了细胞焦亡与 As、子宫内膜异位症、克罗恩病、阿尔茨海默病以及牙周炎等慢性炎症性疾病之间的密切关联。*P. gingivalis* 及其毒力因子, 如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、牙龈蛋白酶以及外膜囊泡 (outer membrane vesicle, OMV) 等, 已被证实可通过诱导机体组织细胞发生焦亡, 促进牙周炎及其伴发病变的发生和发展^[10]。细胞焦亡在牙周炎和 As 的发生、发展中均发挥重要作用, 但在牙周炎影响 As 发生、发展中的作用与机制, 目前仍知之甚少。鉴于牙周炎与 As 之间存在相关性, 深入探究细胞焦亡在 *P. gingivalis* 介导的 As 发生、发展进程中所发挥的重要作用, 对防治心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 具有重要的临床指导意义。本文聚焦 *P. gingivalis* 诱导的细胞焦亡在 As 中的致病效应与机制, 旨在挖掘细胞焦亡作为牙周炎伴发 CVD 治疗新靶点的潜力, 为临床诊疗提供新思路。

1 *P. gingivalis* 的致病机制

牙周炎作为一种慢性感染性炎症疾病, 其致病机制主要在于牙周致病微生物及其代谢产物刺激宿主产生的免疫炎症反应, 最终引起牙周组织的进行性破坏^[10-11]。菌斑微生物与宿主免疫炎症反

应的相互作用是决定牙周组织破坏程度的重要因素^[12]。*P. gingivalis* 在牙周炎致病机制中发挥重要作用, 是一种关键病原体^[12]。这是由于 *P. gingivalis* 生长过程中可产生大量刺激宿主免疫应答的毒力因子, 它们可独立或协同介导牙周组织炎症和损伤, 最终导致牙齿丧失^[13-14]。

P. gingivalis 在诱导牙周炎发展进程中, 其独特的毒力因子可与宿主免疫系统相互作用, 从而产生独特而复杂的致病机制, 其示意图见图 1: *P. gingivalis* 表面携带黏附素介导牙龈菌斑生物膜定植与成熟; 牙龈蛋白酶破坏上皮屏障实现对宿主细胞的侵袭; LPS 可以触发促炎细胞因子级联反应, 通过激活 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号通路大量释放促炎细胞因子, 促炎细胞因子可诱导牙周细胞功能障碍, 并进一步放大炎症反应效应, 进而引发宿主细胞损伤; 这些协同机制共同驱动牙周组织出现进行性破坏^[14]。研究发现: *P. gingivalis* 及其毒力因子主要通过诱导机体组织细胞炎症反应来发挥致病作用^[15], 如作为牙周组织重要细胞成分之一的牙龈成纤维细胞 (gingival fibroblast, GF) 在 *P. gingivalis* 的感染下, 会向促炎表型转变, 进而诱导破骨细胞形成^[16]。另外, *P. gingivalis* 可通过作用于核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 配体通路的受体激活剂直接诱导单核细胞/巨噬细胞分化为破骨细胞, 从而促进骨矿物质基质和胶原基质的吸收^[17]。更重要的是, 牙周免疫细胞在 *P. gingivalis* 的刺激下可诱导白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 等促炎细胞因子的过度和持续释放, 从而诱导组织细胞强烈免疫炎症反应, 最终引起牙周组织破坏、损伤^[18]。除此之外, *P. gingivalis* 能够通过扩增免疫抑制细胞, 削弱机体的免疫防御能力, 使炎症反应在更广泛的组织中蔓延, 同时菌体也能够更有效地躲避宿主的免疫攻击, 从而在感染过程中持续存在并造成更大损害^[18-19]。

除了对局部的牙周组织造成严重影响外, *P.*

gingivalis 及其毒力因子还是多种系统性疾病的促进因素。有研究^[20]显示: *P. gingivalis* 在诱导牙周感染和牙周组织破坏中产生的促炎细胞因子和毒力因子, 可从病变的牙周袋内壁上皮传播到全身循环, 即通过血源性播散侵入远端器官, 进而对远端组织器官造成损害。还有研究^[21]发现: *P. gingivalis* 产生的 OMV 为纳米级膜泡结构, 浓缩并包

含 *P. gingivalis* 主要毒力因子, 且可高效递送毒力因子, 突破宿主屏障播散至全身, 甚至可进入亲本细菌无法进入的组织区域, 引发机体远端组织的炎症反应。由此可见, 抑制或消除诱导机体炎症反应的 *P. gingivalis* 及其毒力因子有望成为对抗牙周炎、恢复牙周组织稳态和预防牙周炎伴发病变的潜在策略。

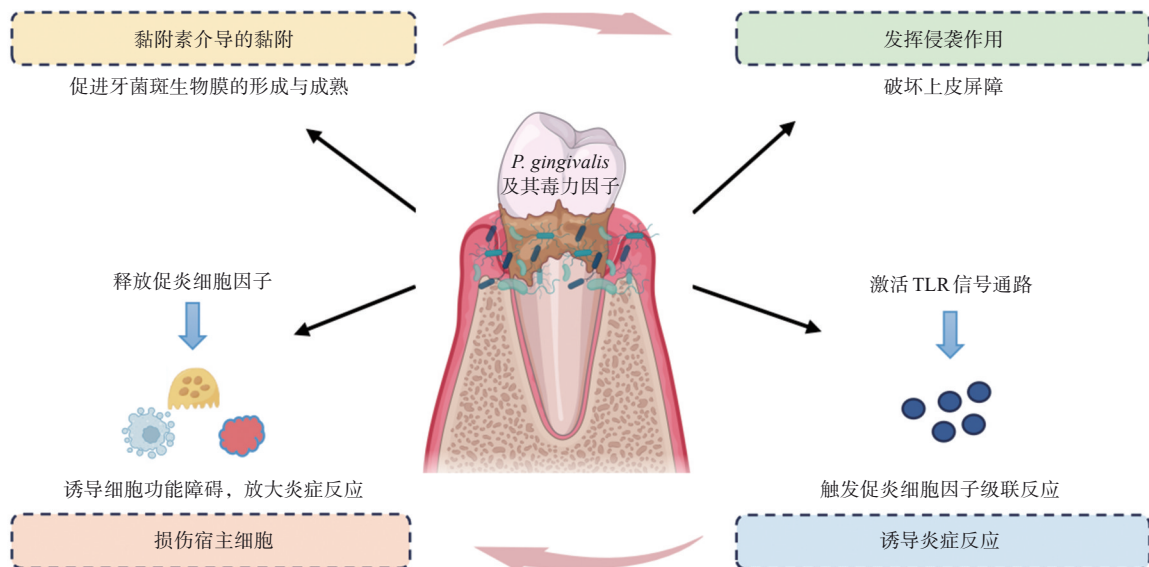


图 1 *P. gingivalis* 及其毒力因子在牙周炎中的致病机制示意图

Fig 1 Schematic illustration of the pathogenic mechanisms of *P. gingivalis* and its virulent factors in periodontitis

2 细胞焦亡

细胞焦亡是一种促炎性程序性细胞死亡方式, 其特征表现为核收缩、染色质断裂、膜肿胀和破裂^[22], 而其发生依靠重要启动因子的激活, 如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein, NLRP)、半胱天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteine-containing-aspartate-specific protease, Caspase)-1 和消皮素 (gasdermin, GSDM) D 等^[23]。炎症小体的激活被认为是细胞发生焦亡的初始阶段, 即上游介质。目前关于 NLRP3 炎症小体途径诱导的焦亡发生已被广泛研究, 然而 NLRP3 蛋白的基础水平不足以组装经典的 NLRP3 炎症小体, 组装前往往需要激活 NLRP3 蛋白^[23]。激活 NLRP3 蛋白主要依赖 3 类关键触发因素, 包括线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量的增加、胆固醇晶体等致病性颗粒破坏导致的溶酶体膜裂解, 而这两类因素又会进一步引发钾离子和钙离子的

异常流动, 共同促进 NLRP3 炎症小体的激活过程^[24-25]。NLRP3 炎症小体的激活之所以被认为是细胞焦亡发生的初始阶段, 是由于 NLRP3 炎症小体能介导 Caspase-1 的激活, 而 Caspase-1 的激活可将 GSDMD 切割成氨基端结构域片段 (GSDMD-N terminal domains, GSDMD-NT), 进而导致细胞膜穿孔^[26]。这一过程是焦亡发生的关键步骤之一, 也称之为焦亡的经典途径^[26]。此外, 焦亡也存在非经典途径, 目前认为这种途径通过激活人 Caspase-4、Caspase-5 或小鼠 Caspase-11 而发生, 且不依赖 NLRP3 炎症小体^[26]。虽然这 2 种焦亡途径涉及的信号通路不尽相同, 但均需激活下游 GSDMD, 且切割成 GSDMD-NT, 以诱导 IL-1 β 和 IL-18 成熟, 并从 GSDMD 形成的膜孔中释放至胞外, 最终诱发组织细胞强烈的炎症反应^[27] (图 2)。

综上所述, 细胞焦亡的发生可通过多种标志物的组合来确定, 包括激活 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5 和 Caspase-11, 裂解 GSDMD, 释放 IL-1 β 和 IL-18。近年来随着研究的不断深入, 细胞焦亡的概念在不断更新和完善。GSDMD 所属

的 Gasdermin 家族中各成员 N 端结构域序列高度保守, 其中 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDME 的 N 端也具备在细胞膜上形成孔道的能力, 且不同 Gasdermin 家族成员的激活方式存在差异^[28]。研究^[29]证实: GSDMD 主要由 Caspase-1/Caspase-4/Caspase-5/Caspase-11 切割激活, 而 GSDME 则由 Caspase-3 切割激活。Caspase-8 以往被认为主要参与介导细胞凋亡, 但有研究^[30]表明: 在特定条件下, Caspase-8 还可以切割 Gasdermin 家族成员, 从而启动细胞焦亡。如 Orning 等^[30]发现在耶尔森氏菌 (*Yersinia*) 感染巨噬细胞后, 毒力蛋白 YopJ 通过抑制 TGF- β 活化激酶-1 活性, 激活受体结合丝氨酸苏氨酸激酶 1 抗体 (receptor-binding serine-threonine kinase 1 antibody, RIPK1) 和 Caspase-8。同时, 该研究进一步发现抑制 RIPK1 活性, Caspase-8 还可通过切割 GSDMC 启动细胞焦亡。焦亡

细胞能够释放携带焦亡蛋白的胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV), 从而促进邻近细胞发生焦亡。Wright 等^[31]发现焦亡细胞分泌的 EV 是细胞焦亡传播的关键媒介。焦亡巨噬细胞分泌携带 GSDMD 孔结构的焦亡囊泡 (pyroptosis vesicle, PyroEV), 并将其移植到旁观者细胞的质膜上, 从而诱导旁观者细胞发生焦亡^[31]。细胞焦亡过程中存在更为广泛的促炎分子释放谱系。在焦亡相关信号通路的调控下, 细胞不仅释放 IL-1 β 和 IL-18, 同时伴随高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 及 S100 蛋白等具有强效促炎特性的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 大量释放^[29]。这提示细胞焦亡可能通过多途径、多层次的促炎机制, 在疾病进程中发挥复杂且关键的作用。

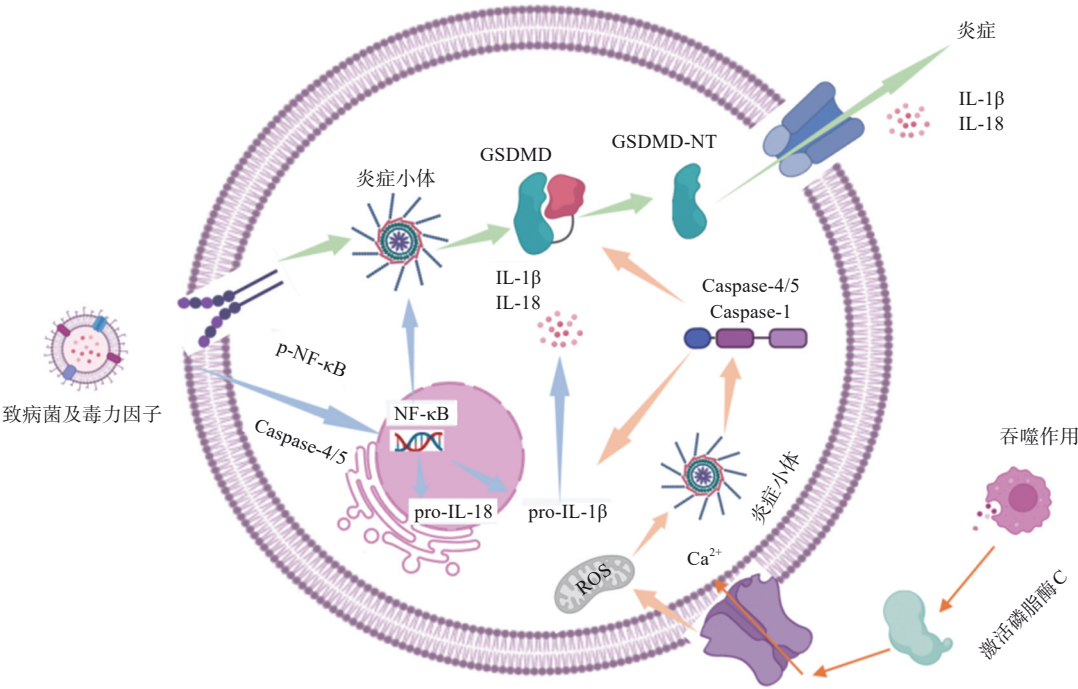


图 2 细胞焦亡激活示意图

Fig 2 Schematic diagram of pyroptosis activation

3 细胞焦亡在 *P. gingivalis* 促进 As 中的作用

CVD 目前在全球死亡率中占据首位, As 在病理基础本质上是涉及血管内皮功能障碍和平滑肌细胞功能紊乱的慢性炎症性疾病^[32]。牙周炎与 As 的病理进程存在显著关联性, 这一观点已获欧洲牙周病联盟与美国牙周病学会 2012 年联合研讨会

的共识确认: 牙周炎通过生物学机制增加 As 相关 CVD 风险, 其核心机制涉及牙周致病菌的直接侵袭与间接促炎效应^[32]。*P. gingivalis* 通过破坏牙周袋上皮屏障完整性, 引发双重病理效应: 一方面, 局部促炎细胞因子经溃疡牙周袋内壁进入血液循环, 导致系统性炎症标志物水平升高, 加重慢性炎症负荷; 另一方面, *P. gingivalis* 可突破屏障直接入血, 通过激活内皮细胞 TLR-2/NF- κ B 信号通

路, 诱导血管内皮功能损伤和平滑肌细胞表型转化, 形成As早期病变^[33]。

不同于凋亡的沉默死亡方式, 细胞焦亡通过Caspase-1依赖的GSDMD蛋白穿孔效应, 促使IL-1 β 、IL-18等炎症因子暴发性释放, 形成“炎症级联放大效应”, 这一机制在牙周一心血管轴疾病关联中具有重要病理意义^[33-34]。Zhan等^[34]研究发现: 牙周炎和As均存在NLRP3炎症小体激活、Caspase-1介导的细胞焦亡通路, 导致IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子释放。另外, 通过生物信息学分析发现, NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和IL-18等关键焦亡相关因子在这两种疾病中均显著高表达, 且与炎症程度呈正相关。Yamaguchi等^[35]通过动物实验证实, *P. gingivalis*感染局部牙周组织后, NLRP3、pro-IL-1 β 、pro-IL-18和pro-Caspase-1基因不仅在小鼠牙龈组织中高表达, 同时也在小鼠腹膜巨噬细胞及主动脉中高表达。这揭示了牙周炎与As通过共享细胞焦亡通路及交叉基因形成炎症关联的分子机制。上述研究为靶向焦亡通路

开发双效治疗策略提供了理论依据, 凸显口腔一循环系统在全身炎症管理中的重要性, 推动跨学科联合防治模式的发展。以下将综述近年来的研究进展, 重点探讨*P. gingivalis*介导的口腔局部与心血管系统细胞焦亡机制, 及其在As发生、发展中的调控网络, 为阐明*P. gingivalis*在牙周炎与CVD关联中的生物学机制提供新的理论视角。

细胞焦亡在*P. gingivalis*诱导As中的作用机制见图3。直接途径:*P. gingivalis*及其毒力因子进入血液循环后, 直接诱导心血管系统细胞焦亡, 促进内皮、平滑肌功能障碍、泡沫细胞形成和加剧斑块不稳定性, 加速As病理进程。间接途径:*P. gingivalis*及其毒力因子通过诱导牙周细胞焦亡释放的促炎细胞因子IL-1 β 、IL-18进入血液循环, 形成全身性炎症; 同时, IL-1 β 和IL-18分别结合内皮细胞表面的IL-1受体1和IL-18受体, 激活下游的炎症和免疫反应等通路, 诱导促炎细胞因子、黏附分子及趋化因子的分泌, 最终参与促进As的发生和发展。

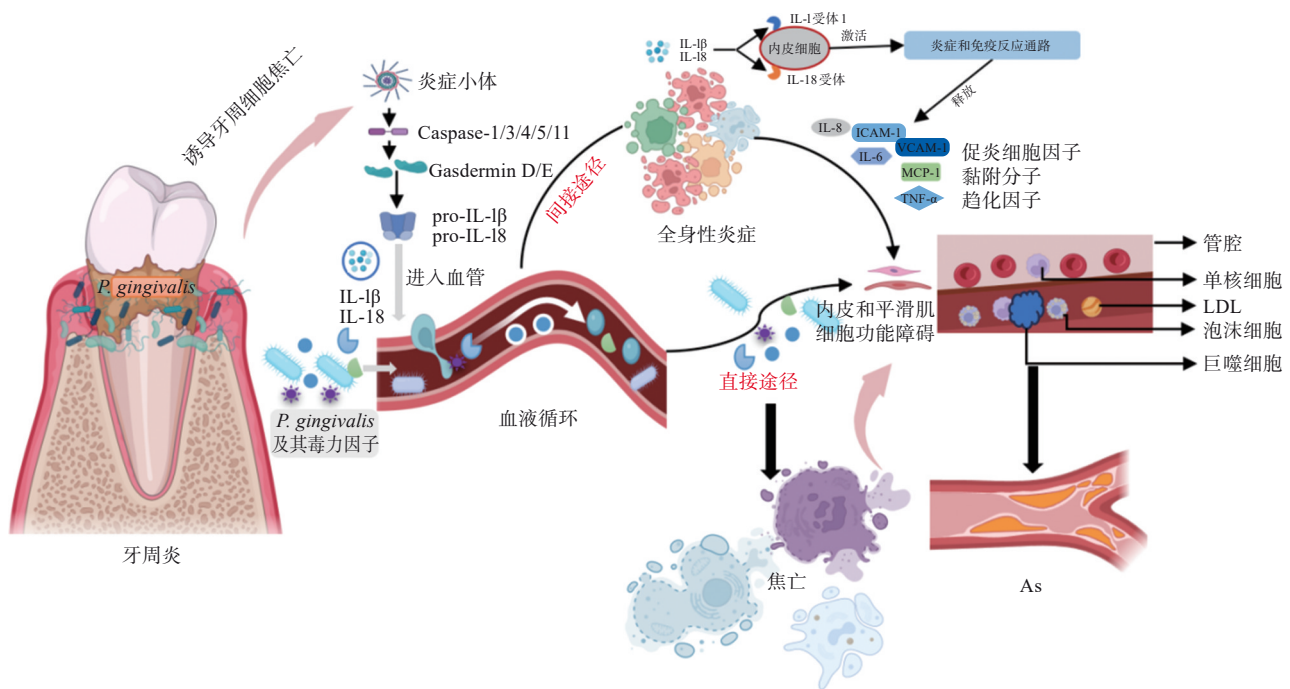


图 3 细胞焦亡在*P. gingivalis*促进As中的作用示意图

Fig 3 Schematic diagram of the role of pyroptosis in *P. gingivalis*-accelerated As

3.1 直接途径

内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞的焦亡在As相关CVD的发生、发展中扮演着重要的角色^[34-36]。这些细胞一旦发生焦亡, 将引起或增强局部炎症反应, 加重斑块不稳定, 导致斑块破裂和血栓形成, 进而导致急性心血管事件。Yao等^[36]研

究发现: 诱导人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 焦亡会释放大促炎细胞因子, 损伤内皮细胞, 诱导内皮功能障碍。而内皮细胞一旦发生功能障碍, 单核细胞在病变部位将分化成巨噬细胞, 吞噬脂质形成泡沫细胞, 而泡沫细胞的形成是As形成的标志^[36-37]。

晚期As斑块中50%的焦亡细胞为巨噬细胞,而巨噬细胞的焦亡会产生许多对其自身的迁移、脂蛋白的吞噬和泡沫细胞的形成起重要作用的物质,其结果是As坏死核心扩大,加重As斑块不稳定性^[38-39]。

*P. gingivalis*在As发生、发展中具有重要作用,且其核酸等生物分子标志亦在As斑块中被频繁检出^[40]。这提示*P. gingivalis*及其毒力因子可侵入宿主组织并通过血流扩散到远端器官。Li等^[41]研究证实:*P. gingivalis*通过造成牙周组织炎症、破坏牙周局部组织、诱导牙周袋内产生壁溃疡和出血,由此进入血液循环,并可在血管组织不同类型细胞之间传播,这可能直接对内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞等产生严重影响。内皮功能障碍是As的始动因素,而氧化应激是诱导内皮功能障碍的主要触发因素之一。Xie等^[42]研究显示:*P. gingivalis*通过作用于TLR/NF- κ B信号轴显著促进线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)生成,进而调控IL-1 β 、IL-18及TNF- α 等促炎细胞因子的分泌,最终诱导内皮细胞发生严重氧化应激。而mtROS作为线粒体能量代谢的副产物,被认为是触发炎症信号级联和激活NLRP3炎症小体以增强或致焦亡的中间产物。这提示针对*P. gingivalis*诱导的线粒体功能障碍和mtROS的干预策略可能成为调节NLRP3炎症小体激活、阻遏内皮细胞焦亡的新途径。然而,目前关于*P. gingivalis*及其毒力因子能否通过调控线粒体功能障碍依赖性细胞焦亡促进As发生发展尚待研究证实和阐明。巨噬细胞是As斑块中的核心免疫细胞,其焦亡将促进泡沫细胞的形成。Brown等^[43]研究表明:*P. gingivalis*-LPS通过激活小鼠主动脉巨噬细胞NLRP3炎症小体和Caspase-1,进而调控CD36/清道夫受体B2(scavenger receptor B2, SR-B2)/TLR2途径释放大量的IL-1 β ,而IL-1 β 的释放可促进巨噬细胞吞噬脂质,加速泡沫细胞的形成。另外,Yamaguchi等^[35]体内实验则发现:*P. gingivalis*感染局部牙周组织后,通过激活NLRP3炎症小体介导主动脉巨噬细胞焦亡,促进IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子的成熟和释放,最终增加主动脉粥样斑块面积。提示*P. gingivalis*及其毒力因子经牙周感染入血后,可直接通过激活巨噬细胞NLRP3炎症小体,释放焦亡相关促炎细胞因子,加剧As发生、发展。平滑肌细胞是参与As的另一关键细胞类型,该细胞加速增殖会导致血

管狭窄、易损和焦亡率增加,而其焦亡将逐渐导致As斑块不稳定,增加斑块破裂和脱落的风险^[44]。Liu等^[44]研究发现:*P. gingivalis*-LPS可通过激活HMGB1/TLR9/AIM2信号通路促进平滑肌细胞焦亡,敲低平滑肌细胞中的环状(circ)RNA PPP1-CC可通过抑制HMGB1、TLR9、黑素瘤缺失因子2(absent in melanoma 2, AIM2)和Caspase-1的表达,减轻*P. gingivalis*-LPS诱导的平滑肌细胞焦亡和炎症反应。这表明circ RNA PPP1CC通过激活HMGB1/TLR9/AIM2信号通路促进*P. gingivalis*-LPS诱导的平滑肌细胞焦亡。

由此可见,*P. gingivalis*介导的细胞焦亡在As发生发展中可能发挥重要致病作用。深入探讨*P. gingivalis*与心血管细胞焦亡的关联,可进一步阐明*P. gingivalis*促进As发生发展的生物学机制,为明确牙周炎与As病理过程之间的联系提供研究基础和理论依据,也为牙周炎伴As的临床治疗提供新靶点和手段。

3.2 间接途径

细胞焦亡在牙周炎致病过程中发挥关键作用。作为主要牙周致病菌,*P. gingivalis*及其毒力因子通过多种机制诱导牙周组织细胞和免疫细胞焦亡,从而促进牙周炎的发生发展^[45]。*P. gingivalis*及其LPS通过激活GF、巨噬细胞等牙周组织细胞或免疫细胞NLRP3、NLRP6和AIM2等炎症小体,促进Caspase-1依赖性经典焦亡途径^[46]。Caspase-1通过切割GSDMD形成质膜孔道,介导IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子的释放^[46-47]。Fleetwood等^[47]研究发现:*P. gingivalis*-OMV通过诱导巨噬细胞线粒体损伤,显著增强NLRP3/Caspase-1通路的激活效率,其致焦亡作用甚至强于亲本细菌本身。除经典途径外,非经典焦亡机制也参与*P. gingivalis*介导的炎症放大效应。Ding等^[48]研究发现:*P. gingivalis*感染显著诱导了巨噬细胞中NLRP3炎症小体的激活和Caspase-1的活化。而沉默Caspase-4基因后,*P. gingivalis*诱导的NLRP3炎症小体和Caspase-1的激活被显著抑制,IL-1 β 的分泌水平也显著降低。这表明NLRP3、Caspase-1和Caspase-4在*P. gingivalis*诱导的细胞焦亡和炎症反应中存在协同作用。另外,Fu等^[49]的临床证据显示:牙周炎患者龈沟液及血清中Caspase-4、GSDMD活性片段表达显著升高,且与牙周破坏程度正相关。*P. gingivalis*可激活巨噬细胞焦亡,但Caspase-11缺乏可减轻细胞焦亡。Caspase-3通常与细胞凋亡

途径相关联,但当GSDME被切割时,细胞死亡形式转变为焦亡^[50]。Wu等^[50]和Gao等^[51]研究分别发现:*P. gingivalis*来源的丁酸钠和LPS均可通过作用于Caspase-3/GSDME信号通路分别介导成骨细胞样细胞和巨噬细胞发生焦亡,进而促进IL-1 β 、IL-18的大量释放。

上述由*P. gingivalis*及其毒力因子通过诱导牙周细胞焦亡释放的IL-1 β 、IL-18,一旦进入血液循环,将促进内皮功能障碍、泡沫细胞形成和斑块不稳定性,加速As病理进程。研究^[52]显示:IL-1 β 可刺激内皮细胞表达细胞间黏附分子-1(inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)。ICAM-1和VCAM-1可促进单核细胞与内皮细胞的黏附,而MCP-1则通过趋化作用吸引单核细胞迁移至血管内膜。迁移至内膜的单核细胞可分化为巨噬细胞,而IL-1 β 则增强其对氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, OxLDL)的吞噬能力,导致脂质蓄积并形成泡沫细胞,构成As斑块的核心成分^[43]。此外,IL-1 β 还可通过诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9的表达,降解细胞外基质,削弱斑块纤维帽的稳定性,进而增加斑块破裂风险^[53]。IL-18被证实能够诱导巨噬细胞的促炎表型和刺激平滑肌细胞向内膜迁移并异常增殖,从而加速斑块局部炎症反应和斑块纤维化^[54]。牙周炎局部产生的IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子可经牙周组织的溃疡创面进入血液循环,通过诱导全身性炎症反应,在As的病理进程中发挥重要作用^[55-56]。临床研究证实,牙周炎患者血清IL-1 β 水平与颈动脉内中膜厚度呈正相关^[55],且合并冠心病者龈沟液IL-1 β 、IL-18水平与探诊深度、出血指数等牙周参数显著相关^[56]。D'Aiuto等^[57]的干预性研究也表明:牙周基础治疗可降低血清中IL-1 β 、IL-18水平,间接验证了牙周来源的促炎细胞因子IL-1 β 、IL-18对As可能的驱动作用。

综上可知,*P. gingivalis*通过诱导牙周组织细胞和免疫细胞焦亡释放的IL-1 β 、IL-18,可间接加剧As的炎症微环境和斑块进展。因此,靶向牙周局部焦亡关键节点或联合全身抗炎治疗,将成为阻断“牙周炎—CVD”轴的新策略。Liu等^[46]和Ding等^[48]使用shRNA敲低Caspase-1表达,可显著抑制*P. gingivalis*感染下人牙龈成纤维细胞(hu-

man gingival fibroblasts, HGF)和巨噬细胞NLRP3炎症小体的激活以及IL-1 β 、IL-18的分泌。此外,通过调控miR-155^[58]、A20(牙周组织炎症和细胞死亡的关键调节因子之一)^[59]、蛋白酶蛋白3(pentraxin-3, PTX3)^[60]及微管亲和调节激酶4(microtubule affinity-regulated kinase 4, MARK-4)^[61]的表达可显著抑制*P. gingivalis*感染的牙周巨噬细胞和人牙周韧带细胞(human periodontal ligament cell, hPDLc)中NLRP3炎症小体的激活及其激活所造成的GSDMD、GSDMD-NT、Caspase-1活性增加以及IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的表达上调,进而缓解细胞炎症反应。缓解*P. gingivalis*诱导的As发病进程的抗炎类药物大多具有抑制IL-1 β 或IL-18释放的能力。Wu等^[62]发现:作为肿瘤免疫治疗的免疫佐剂环二腺苷酸单磷酸酯可通过抑制IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子的表达调节免疫反应和改善局部微环境,进而降低*P. gingivalis*感染的As模型小鼠血脂水平和As斑块的积累。Li等^[63]通过体内外研究发现:具有免疫调节特性的抗菌肽人 β -防御素-3(human β -defensin-3, hBD3)通过抑制IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的释放可缓解*P. gingivalis*-LPS诱导的As样病理改变。除此之外,还有研究发现丹参酮IIA^[64]和罗格列酮^[65]也具备上述药物相同或相似的作用机制。He等^[66]发现GSDMD对于IL-1 β 的分泌是必需的。在GSDMD功能缺失的情况下,细胞即使受到刺激,IL-1 β 的分泌也会受到抑制。这些药物的作用机制很大程度上是通过抑制*P. gingivalis*诱导的牙周细胞焦亡发挥作用。这提示IL-1 β 、IL-18可作为牙周炎伴As潜在治疗靶点,但目前针对IL-1 β 、IL-18的临床干预研究仍在探索阶段。

由此可见,*P. gingivalis*通过多维度调控牙周组织细胞和免疫细胞焦亡的途径,诱导IL-1 β 、IL-18的释放和炎症级联,不仅加剧局部牙周破坏,进入血液循环后,还可通过诱导内皮功能障碍、单核/巨噬细胞活化、加重斑块不稳定等机制,促进As发生发展。靶向焦亡关键节点有望为干预牙周炎伴As提供新策略。

4 小结和展望

本文系统阐释了*P. gingivalis*通过调控细胞焦亡促进As进展的双重机制:即直接途径(病原体及毒力因子直接侵袭血管内皮、巨噬细胞和平滑

肌细胞)与间接途径(牙周炎症微环境诱发的全身性促炎细胞因子负荷)。然而,当前研究仍存在以下局限,也是未来探索的主要方向。1)毒力因子作用谱的拓展性研究不足:现有证据多集中于 *P. gingivalis* 及其LPS的焦亡诱导效应,但 *P. gingivalis* 可分泌多种毒力因子。其中, *P. gingivalis*-OMV 因富集亲本细菌毒力成分且具备跨屏障扩散能力,其致焦亡效能可能显著高于 *P. gingivalis*-LPS 或亲本细菌。2)焦亡激活通路的分子机制解析不充分:尽管NLRP3炎症小体激活被认为是 *P. gingivalis* 诱导焦亡的核心途径,但其上游调控网络及下游效应分子仍存在关键盲区。3)非经典焦亡通路的潜在作用被忽视:当前研究多聚焦于Caspase-1 依赖的经典焦亡途径,但Caspase-4、Caspase-5 和Caspase-11 介导的非经典途径在 *P. gingivalis* 感染中的作用尚未明确。4)转化医学研究的瓶颈:基于焦亡机制的干预策略虽在细胞和动物实验中初显潜力,但其临床应用面临靶向性不足与宿主免疫防御削弱的双重风险。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Mekata M, Yoshida K, Takai A, et al. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles increase vascular permeability by inducing stress fiber formation and degrading vascular endothelial-cadherin in endothelial cells[J]. FEBS J, 2025, 292: 1696-1709.
- [2] Grenier D, Mayrand D. Functional characterization of extracellular vesicles produced by *Bacteroides gingivalis*[J]. Infect Immun, 1987, 55(1): 111-117.
- [3] Ruan QJ, Guan P, Qi WJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* regulates atherosclerosis through an immune pathway[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1103592.
- [4] Kannosh I, Staletovic D, Toljic B, et al. The presence of periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaques—an age related comparative analysis[J]. J Infect Dev Ctries, 2018, 12(12): 1088-1095.
- [5] Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7910.
- [6] Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches [J]. Med Clin, 2020, 155(6): 256-262.
- [7] Fan JL, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. Pathol Int, 2022, 72(3): 151-160.
- [8] Xie SS, Deng Y, Guo SL, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3056.
- [9] Zhang XL, Wang ZY, Zheng YJ, et al. Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases[J]. Int J Mol Med, 2023, 51(4): 35.
- [10] Naderi S, Merchant AT. The association between periodontitis and cardiovascular disease: an update [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(10): 52.
- [11] Li ZH, Huang QX, Wang ZR, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* on modeling subgingival microbiome and impairment of oral epithelial barrier[J]. J Infect Dis, 2024, 229(1): 262-272.
- [12] 章可可, 孙妍, 潘乙怀. 牙龈卟啉单胞菌与非口腔疾病关系的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(1): 20-26.
Zhang KK, Sun Y, Pan YH. Progress in the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and non-oral diseases[J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2023, 54(1): 20-26.
- [13] Cortellini P, Cortellini S, Bonaccini D, et al. Modified minimally invasive surgical technique in human intrabony defects with or without regenerative materials-10-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence, and costs[J]. J Clin Periodontol, 2022, 49(6): 528-536.
- [14] 陈柔蓉. 抗牙龈卟啉单胞菌的脂质体——人参皂苷 Rh2 的制备及其在牙周炎治疗中的研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2023.
Chen RR. Preparation of liposome-ginsenoside Rh 2 against *Porphyromonas gingivalis* and its study in the treatment of periodontitis[D]. Wuhan: Wuhan University, 2023.
- [15] 喻丽, 葛颂, 冯馨仪, 等. 牙龈卟啉单胞菌的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(5): 314-317.
Yu L, Ge S, Feng XY, et al. Advances in *Porphyromonas gingivalis*[J]. Prev Treat Oral Dis, 2016, 24

- (5): 314-317.
- [16] Olsen I, Yilmaz Ö. Modulation of inflammasome activity by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis and associated systemic diseases[J]. *J Oral Microbiol*, 2016, 8: 30385.
 - [17] Guo XQ, Qiao GW, Wang JJ, et al. TIFA contributes to periodontitis in diabetic mice via activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(2): 23.
 - [18] Chen WA, Dou Y, Fletcher HM, et al. Local and systemic effects of *Porphyromonas gingivalis* infection [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(2): 470.
 - [19] Cheng X, Chi L, Lin TQ, et al. Exogenous monocyte myeloid-derived suppressor cells ameliorate immune imbalance, neuroinflammation and cognitive impairment in 5xFAD mice infected with *Porphyromonas gingivalis*[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 55.
 - [20] Okamura H, Hirota K, Yoshida K, et al. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis*: novel communication tool and strategy[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, 57: 138-146.
 - [21] Kulp A, Kuehn MJ. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64: 163-184.
 - [22] Rao ZP, Zhu YT, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
 - [23] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
 - [24] Hsu SK, Li CY, Lin IL, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8813-8835.
 - [25] Gao WT, Wang XY, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196.
 - [26] Yu L, Huang K, Liao YX, et al. Targeting novel regulated cell death: Ferroptosis, pyroptosis and necroptosis in anti-PD-1/PD-L1 cancer immunotherapy[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(8): e13644.
 - [27] Li LP, Dickinson MS, Coers J, et al. Pyroptosis in defense against intracellular bacteria[J]. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101805.
 - [28] Ding JJ, Wang K, Liu W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116.
 - [29] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
 - [30] Orning P, Weng D, Starheim K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death[J]. *Science*, 2018, 362(6418): 1064-1069.
 - [31] Wright SS, Kumari P, Fraile-Ágreda V, et al. Transplantation of gasdermin pores by extracellular vesicles propagates pyroptosis to bystander cells[J]. *Cell*, 2025, 188(2): 280-291.e17.
 - [32] Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(3): 268-288.
 - [33] Wang XK, Xu Y, Yu CQ, et al. Periodontitis-related myocardial fibrosis by expansion of collagen-producing SiglecF⁺ neutrophils[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(23): 2223-2238.
 - [34] Zhan PX, Feng ZY, Huang XQ, et al. Shared pyroptosis pathways and crosstalk genes underpin inflammatory links between periodontitis and atherosclerosis[J]. *Immunobiology*, 2025, 230(2): 152880.
 - [35] Yamaguchi Y, Kurita-Ochiai T, Kobayashi R, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(4): ftv011.
 - [36] Yao F, Jin Z, Zheng ZH, et al. HDAC11 promotes both NLRP3/caspase-1/GSDMD and caspase-3/GSDME pathways causing pyroptosis via ERG in vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 112.
 - [37] Mensah GA. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention[J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46(5): 310-314.
 - [38] Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1 mediates oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) induced macrophage foam cell formation through NLRP3 in

- flammasome activation[J]. Cell Signal, 2019, 53: 316-326.
- [39] He X, Fan XH, Bai B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105447.
- [40] Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American journal of cardiology and journal of periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(1): 59-68.
- [41] Li L, Michel R, Cohen J, et al. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*[J]. BMC Microbiol, 2008, 8: 26.
- [42] Xie MR, Tang QM, Nie JM, et al. BMAL1-down-regulation aggravates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress[J]. Circ Res, 2020, 126(6): e15-e29.
- [43] Brown PM, Kennedy DJ, Morton RE, et al. CD36/SR-B2-TLR2 dependent pathways enhance *Porphyromonas gingivalis* mediated atherosclerosis in the Ldlr KO mouse model[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125126.
- [44] Liu J, Wang Y, Liao YY, et al. Circular RNA PPP-1CC promotes *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide-induced pyroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HMGB1/TLR9/AIM2 pathway[J]. J Int Med Res, 2021, 49(3): 300060521996564.
- [45] Park E, Na HS, Song YR, et al. Activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes by *Porphyromonas gingivalis* infection[J]. Infect Immun, 2014, 82(1): 112-123.
- [46] Liu W, Liu J, Wang W, et al. NLRP6 induces pyroptosis by activation of caspase-1 in gingival fibroblasts[J]. J Dent Res, 2018, 97(12): 1391-1398.
- [47] Fleetwood AJ, Lee MKS, Singleton W, et al. Metabolic remodeling, inflammasome activation, and pyroptosis in macrophages stimulated by *Porphyromonas gingivalis* and its outer membrane vesicles[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 351.
- [48] Ding PH, Yang MX, Wang NN, et al. *Porphyromonas gingivalis*-induced NLRP3 inflammasome activation and its downstream interleukin-1 β release depend on caspase-4[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 1881.
- [49] Fu SL, Qian YY, Dai AN, et al. Casp11 deficiency alters subgingival microbiota and attenuates periodontitis[J]. J Dent Res, 2024, 103(3): 298-307.
- [50] Wu ZX, Ding Q, Yue MX, et al. Caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis leads to osteogenic dysfunction of osteoblast-like cells[J]. Oral Dis, 2024, 30(3): 1392-1402.
- [51] Gao XR, Li SH, Wang WX, et al. Caspase-3 and gasdermin E mediate macrophage pyroptosis in periodontitis[J]. J Periodontol Res, 2024, 59(1): 140-150.
- [52] Liu XH, Luo PY, Zhang WY, et al. Roles of pyroptosis in atherosclerosis pathogenesis[J]. Biomedicine Pharmacother, 2023, 166: 115369.
- [53] Li M, Wang ZW, Fang LJ, et al. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 467.
- [54] Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, et al. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets[J]. Front Physiol, 2021, 12: 746494.
- [55] Molina A, Ambrosio N, Molina M, et al. Effect of periodontal therapy on endothelial function and serum biomarkers in patients with periodontitis and established cardiovascular disease: a pilot study[J]. Front Oral Health, 2025, 6: 1488941.
- [56] 郑学彬, 龙淑会, 李富杰, 等. 老年慢性牙周炎合并冠心病患者龈沟液及血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-18 及 IFN- γ 的表达与临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2360-2363.
- Zheng XB, Long SH, Li FJ, et al. Expression and clinical significance of IL-1 β , TNF- α , IL-18 and IFN- γ in gingival crevicular fluid and serum of elderly patients with chronic periodontitis complicated with coronary heart disease [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40 (11): 2360-2363.
- [57] D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, et al. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence[J]. J Clin Periodontol, 2004, 31(5): 402-411.
- [58] Li C, Yin WT, Yu N, et al. MiR-155 promotes macrophage pyroptosis induced by *Porphyromonas gingivalis* through regulating the NLRP3 inflammaso-

- me[J]. Oral Dis, 2019, 25(8): 2030-2039.
- [59] Tang H, Ye Y, Li L, et al. A20 alleviated caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation stimulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide and nicotine through autophagy enhancement[J]. Hum Cell, 2022, 35(3): 803-816.
- [60] Gu YY, Shen JY. Pentraxin-3 promotes LPS-induced pyroptosis in human periodontal ligament stem cells[J]. Cells Tissues Organs, 2022, 211(5): 601-610.
- [61] Wang LL, Pu WC, Wang C, et al. Microtubule affinity regulating kinase 4 promoted activation of the NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in periodontitis[J]. J Oral Microbiol, 2022, 14(1): 2015130.
- [62] Wu Q, Li Z, Zhang Y, et al. Cyclic di-AMP rescues *Porphyromonas gingivalis*-aggravated atherosclerosis[J]. J Dent Res, 2023, 102(7): 785-794.
- [63] Li LL, Bian TY, Lyu JL, et al. Human β -defensin-3 alleviates the progression of atherosclerosis accelerated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 38: 204-213.
- [64] Xuan Y, Gao Y, Huang H, et al. Tanshinone II A attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice infected with *Porphyromonas gingivalis* [J]. Inflammation, 2017, 40(5): 1631-1642.
- [65] Pan SB, Lei L, Chen S, et al. Rosiglitazone impedes *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis by downregulating the TLR/NF- κ B signaling pathway in atherosclerotic mice[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2): 701-708.
- [66] He WT, Wan HQ, Hu LC, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. Cell Res, 2015, 25(12): 1285-1298.
- (本文编辑 吴爱华)

《口腔诊疗必备数字化技术全流程详解》出版发行

书籍名称：口腔诊疗必备数字化技术全流程详解

主编：刘峰

出版社：人民卫生出版社

内容简介：本书聚焦口腔诊疗前沿，深度解构全流程数字化技术体系，从数据采集、诊断分析到方案制订，系统性梳理每个关键环节，兼顾了临床效果与风险防控。章节设置包括：口腔数字化技术的发展与应用，口内数字印模技术，数字化美学的诊断与设计，数字化咬合诊断分析，牙体缺损椅旁修复数字化设计与切削，牙列缺损椅旁数字化固定修复，美学区种植数字化设计与手术，美学区种植数字化过渡修复和永久修复，全口种植数字化设计与手术流程，种植体支持式全口固定修复的印模和颌位关系记录，数字化钛网在骨增量程序中的应用等。本书结合病例，以文、图、网络增值视频多方位讲解全流程细节要点。通过临床中数字化实践技巧和经验总结分享，全面细致讲解基本的数字化技能和使用技巧，手把手带读者入门口腔数字化，实现口腔精准医疗。无论是初学者夯实基础，还是资深医师更新知识储备，都极具参考价值。

