

# 慢性牙周炎与帕金森病之间潜在相关性的初探

杨荣霞 宗颖睿 张晨

郑州大学第一附属医院口腔综合科, 郑州 450052

**[摘要]** **目的** 探讨慢性牙周炎 (CP) 和帕金森病 (PD) 之间潜在的核心基因、相关通路和转录因子。方法从基因表达综合 (GEO) 数据库下载 CP (GSE16134、GSE23586 和 GSE10334) 和 PD (GSE20141 和 GSE49036) 的基因表达谱进行差异表达分析、功能聚类分析, 并构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 通过 4 种拓扑分析算法和模块划分筛选出核心基因, 进行转录因子的预测及功能聚类分析。通过 CP 和 PD 的外部数据集对核心基因进行验证, 并通过双本孟德尔随机化 (MR) 进一步评估二者的因果关系。**结果** 合并数据后, CP 数据集共筛选出 1 211 个差异表达基因 (DEG), 其中 551 个上调, 660 个下调, PD 数据集共筛选出 2 407 个 DEG, 其中 1 438 个上调, 969 个下调; PPI 网络包括 145 个节点和 126 条边, 最终筛选出 4 个核心基因, 分别为 FCGR3B、PRF1、IL18 和 CD33; 预测的转录因子包括 HSF1、HSF2 和 HSF4; 相关通路主要为自然杀伤细胞 (NK) 介导的细胞毒性作用; MR 结果表明, CP 与 PD 的发病风险可能呈正向因果关系。**结论** 本研究探索了 CP 和 PD 的潜在共同发病机制及可能的因果关系, 为进一步的机制研究提供新思路, 预测的转录因子为可能的治疗靶点提供新见解。

**[关键词]** 慢性牙周炎; 帕金森病; 核心基因; 转录因子; 孟德尔随机化

**[中图分类号]** R781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2024010



本文链接

开放科学标识码

## Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease

Yang Rongxia, Zong Yingrui, Zhang Chen

Dept. of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Correspondence: Zhang Chen, E-mail: zcat1986@163.com

**[Abstract]** **Objective** This study aims to investigate possible hub genes, associated pathways, and transcription factors between chronic periodontitis (CP) and Parkinson's disease (PD). **Methods** Gene expression profiles of CP (GSE16134, GSE23586, and GSE10334) and PD (GSE20141 and GSE49036) were downloaded from the gene expression omnibus (GEO) database for differential expression analysis and functional clustering analysis. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed, and hub genes were screened by four topological analysis algorithms and modular segmentation. Functional clustering analysis was performed. The hub genes were validated by external datasets of CP and PD, and causal relation was further assessed by Mendelian randomization (MR). **Results** After merging the data, 1 211 differentially expressed genes (DEGs) were screened in the CP datasets; of which, 551 were upregulated and 660 were downregulated. A total of 2 407 DEGs were screened in the PD dataset, of which, 1 438 were upregulated and 969 were downregulated. The PPI network included 145 nodes and 126 edges. Four hub genes (FCGR3B, PRF1, IL18, and CD33) and three transcription factors (HSF1, HSF2, and HSF4) were finally screened. The relevant pathway was predominantly natural killer (NK) cell-mediated toxic effects. The MR results suggest a possible positive causal relationship between CP and the risk of developing PD. **Conclusion** This study indicated the probably shared pathophysiology and possible causal relationship between CP and PD and may offer novel concepts and therapeutic targets for future mechanistic investigations.

**[收稿日期]** 2024-01-08; **[修回日期]** 2024-04-21

**[作者简介]** 杨荣霞, 医师, 硕士, E-mail: 1670991047@qq.com

**[通信作者]** 张晨, 主治医师, 硕士, E-mail: zcat1986@163.com

**[Key words]** chronic periodontitis; Parkinson's disease; hub gene; transcription factor; Mendelian randomization

慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) 是一种慢性炎症性破坏性疾病, 以牙菌斑为始动因子, 主要表现为牙周支持组织的丧失<sup>[1-2]</sup>。帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种缓慢进展的神经系统炎症性疾病, 表现为静止性震颤、运动迟缓、僵硬和姿势步态障碍等, 严重影响患者生活质量, 甚至致残<sup>[3-5]</sup>。PD对CP的影响认知大部分基于PD患者的运动障碍, 从而导致患者口腔健康维护不良, 但也有研究<sup>[3]</sup>显示, PD患者在保持良好的口腔卫生状况下牙周组织仍有局部炎症的产生; 近年来, CP对于PD的影响的研究也逐渐增多, Chen等<sup>[6]</sup>的一项回顾性配对队列研究表明, 牙周炎患者罹患PD的风险更高, 且连续5年龈上洁治术治疗可以抑制PD患者疾病的进展<sup>[7]</sup>, 另一个研究小组在一项纵向研究<sup>[8]</sup>中发现, 牙齿脱落率与新发PD的进展呈正相关。这些研究均表明, CP与PD之间存在着潜在的联系, 且可能具有共同的病理生理过程。

本研究利用CP (GSE16134、GSE23586和GSE10334) 和PD (GGSE20141和GSE49036) 的

RNA-seq数据集, 通过生物信息学分析, 为二者的生物学机制及其治疗靶点的初步探索提供新的思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 数据来源

从基因表达综合 (gene expression omnibus, GEO) 数据库分别下载CP和PD基因表达数据集 (表1)。共计609例样本, 其中牙周炎患者427例, 健康对照组136例; PD患者30例, 健康对照组16例 (表1)。使用R语言 (v4.2.1) “ComBat” 函数分别去除CP 3个数据集和PD 2个数据集的批次效应并合并数据, 用于后续分析。

### 1.2 差异表达基因分析

使用R语言 “limma” 包对合并后的CP和PD数据集进行差异表达基因 (differentially expressed gene, DEG) 分析, 设置 $P < 0.05$ 有统计学意义, 以 $|\log_2FC| > 1$ 为筛选标准。R “VennDiagram” 包进一步筛选二者DEG的交叉基因, 并绘制韦恩图。

表 1 CP和PD的数据集

Tab 1 Datasets for CP and PD

疾病	数据集	取样部位	芯片平台	病例 样本数/个	对照 样本数/个	总样本数/ 个	上调DEG数/ 个	下调DEG数/ 个	总DEG数/ 个	$ \log_2FC $	P值
CP	GSE16134	牙龈组织	GPL570	241	69	310	551	660	1 211	>1	<0.05
	GSE23586	牙龈组织	GPL570	3	3	6					
	GSE10334	牙龈组织	GPL570	183	64	247					
PD	GSE20141	脑黑质组织	GPL570	10	8	18	1 438	969	2 407	>1	<0.05
	GSE49036	脑黑质组织	GPL570	20	8	28					

### 1.3 功能富集分析

使用R语言 “clusterProfiler” 包对交叉基因进行基因本体 (gene ontology, GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析通路富集分析, Benjamin & Hochberg (BH) 进行矫正, 设置 $P < 0.05$ 有统计学意义。

### 1.4 蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析

通过STRING数据库 (<https://string-db.org/>) 建立交叉基因的PPI网络分析图, 运用Cytoscape (v3.9.1) 软件进行可视化。

### 1.5 核心基因的筛选

使用Cytoscape的CytoHubba插件中的4种拓扑分析算法: 最大集团中心性 (maximal clique centrality, MCC)、最大邻域分量 (maximum neigh-

borhood component, MNC)、度数 (Degree) 和边缘渗透分量 (edge percolated component, EPC), 每种算法选取前10位基因。通过MCODE插件进行模块划分, 提取得分最高模块中的全部基因。将上述结果取交集后得出核心基因, 再次进行核心基因的功能富集分析。

### 1.6 转录因子的预测

采用Cytoscape软件中iRegulon插件来预测上述核心基因的转录因子。选择10k Motifs数据库, 设置富集分数阈值为3.0, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 阈值为0.03, 排序阈值为5 000。选择标准化富集分数 (normalized enrichment score, NES)  $\geq 10$ 的转录因子构建调控网络。

### 1.7 外部数据集的验证

利用CP数据集 (GSE173078和GSE79705) 与PD数据集 (GSE20163和GSE7621) 分别验证4个

核心基因的表达(表2)。运用Q-Q图法对计数资料进行正态分布检验,若符合正态分布采用两独立样本 $t$ 检验分别比较CP组与对照组和PD组与对照组的差异;若不符合正态分布,则采用Wilcoxon符号秩检验进行两独立样本检验。

表2 验证数据集

Tab 2 Validated datasets

疾病	数据集	取样部位	芯片平台	病例	对照	总样
				样本数	样本数	本数
				/个	/个	/个
CP	GSE173078	牙龈组织	GPL10301	12	12	24
	GSE79705	牙龈组织	GPL18734	4	4	8
PD	GSE20163	脑黑质组织	GPL6480	9	8	17
	GSE7621	脑黑质组织	GPL570	16	9	25

### 1.8 两样本的孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析

源于全基因组关联研究数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)获得关于CP和PD的遗传数据,基本信息见表3。进一步采用两样本MR分析检测CP与PD的因果关系。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)的阈值为 $P < 5.0 \times 10^{-5}$ 和 $F > 10$ ,  $r^2$ 的阈值为0.001,千碱基对(kb)为10 000。MR分析方法包括MR-Egger回归法、逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)(主要方法)、加权众数(weighted mode, WM)、加权中位数法(weighted median, WME)和IVW radial法。应用Cochran Q检验和MR-Egger截距进行敏感性分析。所有分析均使用R语言“TwoSample MR”包进行分析。

表3 数据基本信息

Tab 3 Basic information of datas

疾病	编码号	病例	对照	SNP	种族
CP	finn-b-K11_GINGIVITIS_PERIODONTAL	4 120	195 395	16 380 400	欧洲
PD	finn-b-PD-DEMENTIA_EXMORE	267	111 621	16 379 396	欧洲

## 2 结果

### 2.1 DEG的筛选

对合并后的CP和PD数据集进行差异表达基因分析,根据设定的阈值进行筛选,CP共筛选出1 211个DEG,其中551个为上调基因,660个为下调基因;PD共筛选出2 407个DEG,1 438个为

上调基因,969个为下调基因(表1)。用火山图进一步可视化(图1A、B)。二者DEG取交集后筛选出148个交叉基因(图1C)。

### 2.2 交叉基因的富集分析和PPI网络分析

将148个交叉基因进行GO分析和KEGG分析,图2A为KEGG结果的前10位;图2B分别显示生物学过程(biological process, BP)、细胞定位(cell component, CC)和分子功能(molecular function, MF)前3位的GO结果;图2C用弦图进一步表示前3位KEGG富集通路包含的基因信息,例如:IBD信号通路富集的基因包括IL12RB1、IL12RB2、IL18和TLR2;同理,图2D用弦图表示前9位GO富集结果包含的基因信息。结果表明,最显著富集的BP为白细胞激活(GO: 0045321),CC显著富集在膜的固有成分(GO: 0031224),最显著富集的MF是细胞因子受体活性(GO: 0004896)。

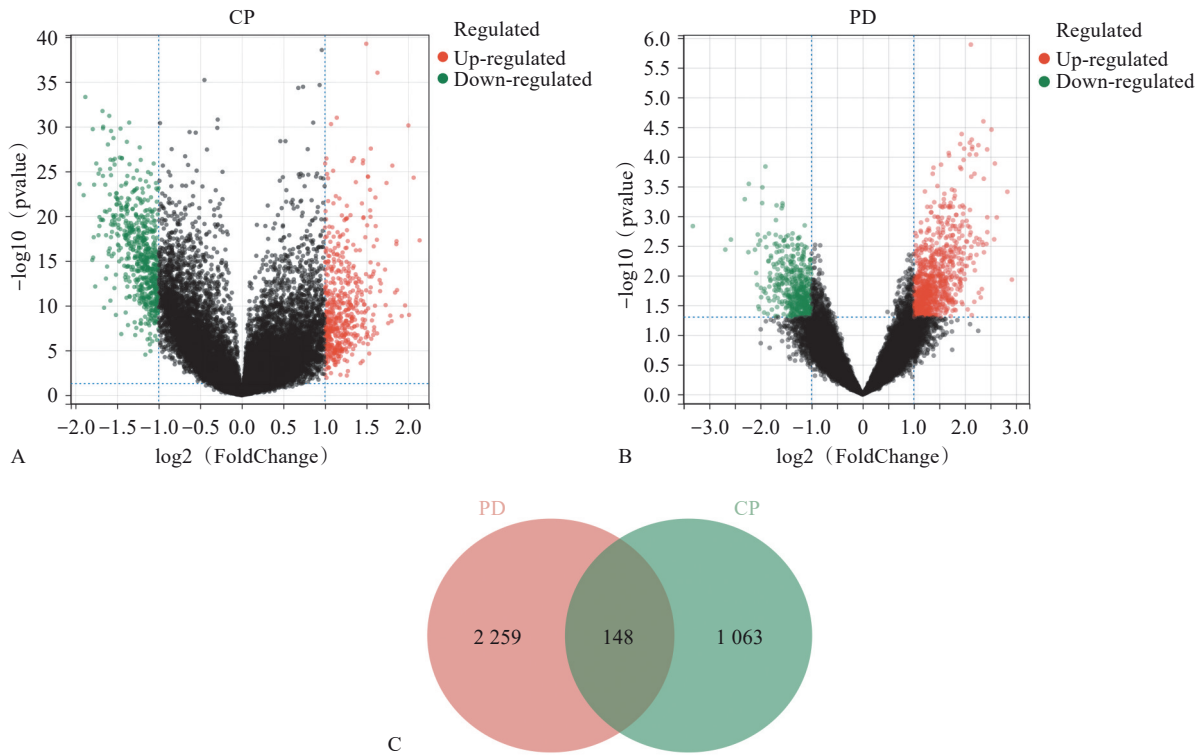
PPI包括145个节点和126条边,结果使用Cytoscape软件进行可视化(图3A)。筛选出的前10个基因为CTLA4、TLR2、FCGR3B、PRF1、IL18、CD33、IL12RB1、PECAM1、CD300A和LILRB1。表4显示了4种算法前10个基因的得分。MCODE模块划分后,得分最高(得分为3.600)的模块包含的基因为CIL12RB1、PECAM-1、IL18、PRF1、FCGR3B和CD33。取交集后得到4个核心基因为FCGR3B、PRF1、IL18和CD33(图3B)。

### 2.3 核心基因的功能聚类分析

4个核心基因进行功能富集分析,显著富集的BP包括白细胞介导的免疫(GO: 0002443)、白细胞激活(GO: 0045321)和免疫效应过程(GO: 0002252);CC显著富集在溶细胞颗粒(GO: 0044194)、分泌颗粒膜(GO: 0030667)和细胞质囊泡部分(GO: 0044433);最显著富集的MF是免疫球蛋白G结合(GO: 0019864)、唾液酸结合(GO: 0033691)和穿孔道结合(GO: 0022829)。KEGG通路富集分析最主要富集于自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)介导的细胞毒性作用(hsa04650)、结核病(hsa05152)和非洲锥虫病(hsa05143)(图4、表5)。

### 2.4 转录因子的预测

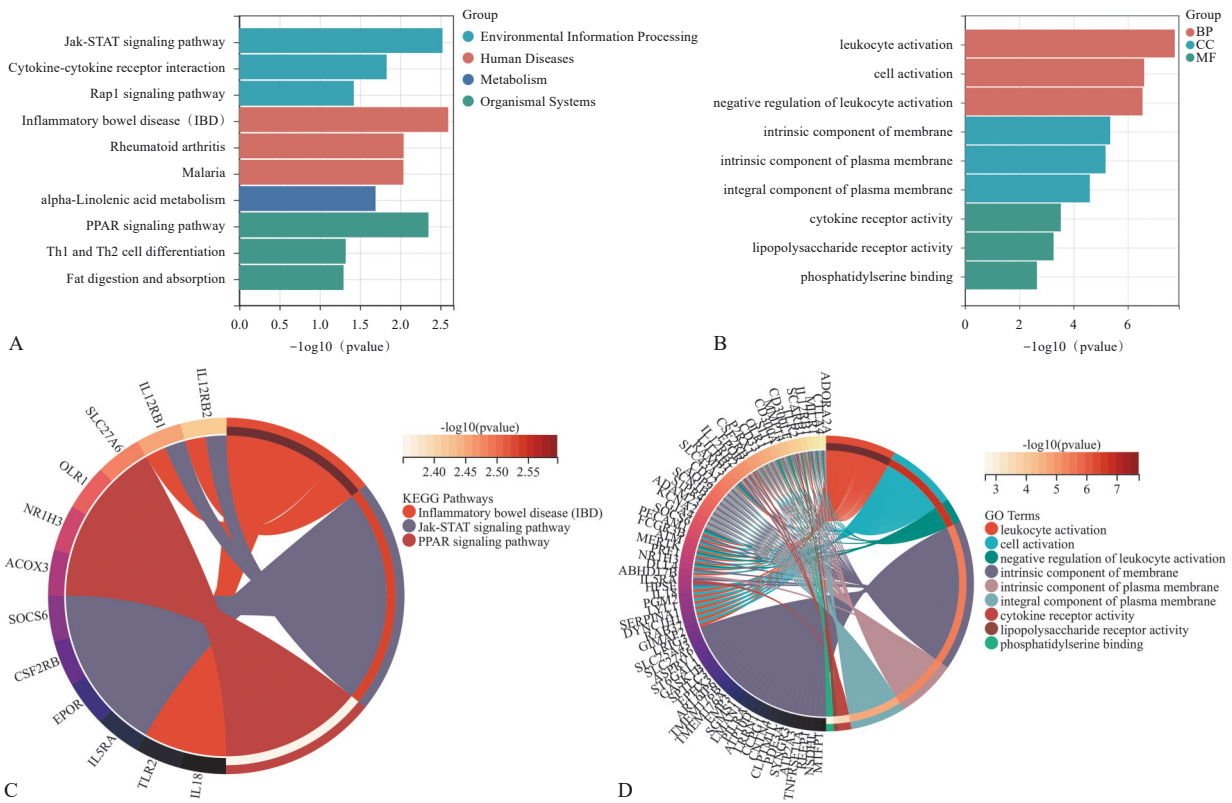
共得到7簇符合条件的转录调控因子, M1簇和M2簇的正常化富集NES较高(15.840 5和12.857 5),包括HSF1、HSF2和HSF4,可调控3个目标基因(IL18、FCGR3B和PRF1)(表6)。



A: CP 三组数据合并后的火山图; B: PD 两组数据合并后的火山图; C: CP、PD DEG 的韦恩图。

图 1 CP 和 PD 的火山图以及韦恩图

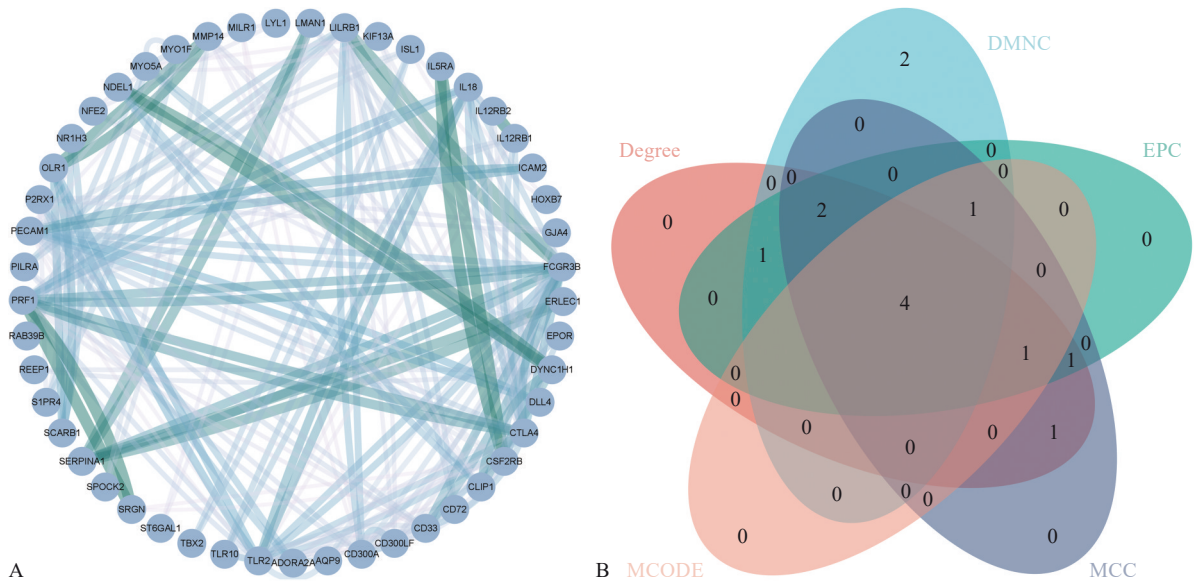
Fig 1 Volcano plots of CP and PD Venn diagram



A: 交叉基因的KEGG 功能富集分析; B: 交叉基因的GO 功能富集分析; C: KEGG 富集分析结果前3位的弦图; D: GO 富集分析结果弦图。

图 2 交叉基因富集分析

Fig 2 Functional enrichment analysis of cross-talk genes



A: 交叉基因的PPI网络; B: 筛选核心基因的韦恩图。

图3 交叉基因的PPI网络和核心基因筛选

Fig 3 PPI network of cross-talk genes and screened of hub genes

表4 PPI网络前10个基因的得分

Tab 4 Scores of top 10 genes in PPI network

基因名称	全称	MCC	MNC	Degree	EPC
CTLA4	细胞毒性T淋巴细胞蛋白4	109	9	20	28.069
TLR2	Toll样受体2	105	10	22	28.139
FCGR3B	Fcγ受体IIIb	97	11	24	28.136
PRF1	穿孔素1	79	7	16	27.98
IL18	白细胞介素18	56	7	14	27.896
CD33	骨髓细胞表面抗原CD33	50	6	12	27.679
IL12RB1	白细胞介素12受体亚基β1	30	5	14	27.2
PECAM1	血小板和内皮细胞黏附分子1	28	5	16	27.321
CD300A	CD300抗原样家族成员A	17	6	14	27.34
LILRB1	白细胞免疫球蛋白样受体B1	16	5	14	27.683

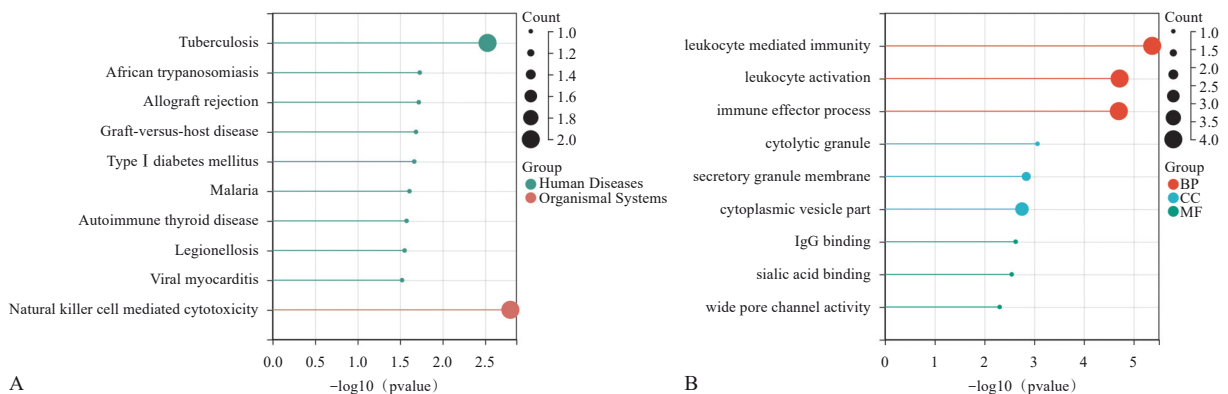


图4 核心基因的KEGG (A) 和GO (B) 功能富集分析

Fig 4 KEGG (A) and GO (B) functional enrichment analysis about hub genes

2.5 外部数据集的验证

两独立样本 *t* 检验结果表明: 在 CP 数据集 GSE173082 中, 核心基因 CD33 ( $P=0.03$ ) 和 FC-

GR3B ( $P=0.04$ ) 的表达水平在 CP 中升高 (图 5A), 数据集 GSE79705 中, 基因 IL18 ( $P=0.03$ ) 和 PRF1 ( $P=0.03$ ) 的表达水平在 CP 中升高 (图

5B); 在PD数据集GSE20163中, 核心基因CD33 ( $P=0.01$ ) 和FCGR3B ( $P=0.04$ ) 的表达水平同样 ( $P=0.03$ ) 和IL18 ( $P=0.03$ ) 的表达水平在PD中升高 (图5C), 数据集GSE7621中, 基因PRF1

( $P=0.01$ ) 和FCGR3B ( $P=0.04$ ) 的表达水平同样在PD中升高 (图5D)。

表 5 核心基因的富集分析

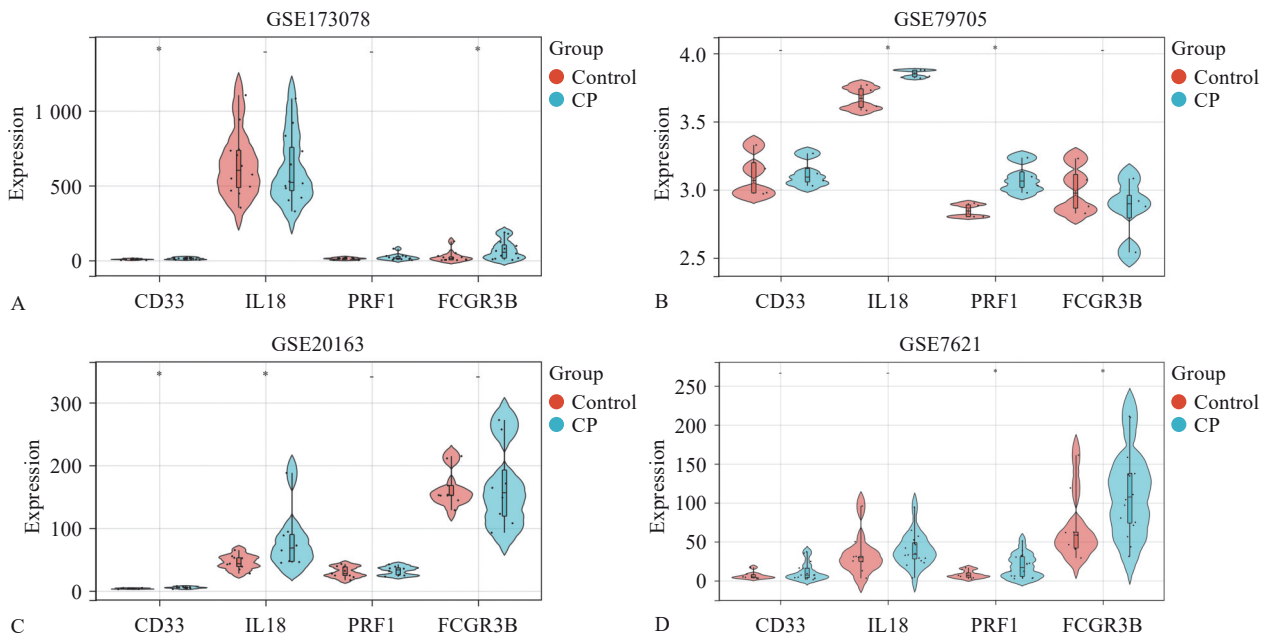
Tab 5 GO analysis and KEGG analysis of the hub genes

类别	条目	功能	P值	校正P值	基因名	数目
生物学过程	GO: 0002443	白细胞介导的免疫	$4.20 \times 10^{-6}$	$2 \times 10^{-3}$	FCGR3B/PRF1/IL18/CD33	4
	GO: 0045321	白细胞激活	$1.91 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-3}$	FCGR3B/PRF1/IL18/CD33	4
	GO: 0002252	免疫效应过程	$2 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-3}$	FCGR3B/PRF1/IL18/CD33	4
细胞定位	GO: 0044194	溶细胞颗粒	$8 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-2}$	PRF1	1
	GO: 0030667	分泌颗粒膜	$1.4 \times 10^{-3}$	$2 \times 10^{-2}$	FCGR3B/CD33	2
	GO: 0044433	细胞质囊泡部分	$1.7 \times 10^{-3}$	$2 \times 10^{-2}$	FCGR3B/PRF1/CD33	3
分子功能	GO: 0019864	IgG结合	$1 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-2}$	FCGR3B	1
	GO: 0033691	唾液酸结合	$2 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-2}$	CD33	1
	GO: 0022829	宽孔道活性	$3 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-2}$	PRF1	1
KEGG	hsa04650	自然杀伤细胞介导细胞毒性	$1.5 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-2}$	FCGR3B/PRF1	2
	hsa05152	结核病	$3 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-2}$	FCGR3B/IL18	2
	hsa05143	非洲锥虫病	$1.8 \times 10^{-2}$	$7 \times 10^{-2}$	IL18	1

表 6 核心基因的NES

Tab 6 The NES of hub genes

转录因子	NES	ClusterCode	目标基因
HSF1/HSF2/HSF4	15.840 5	M1	IL18/FCGR3B
HSF1/HSF2/HSF4	12.857 5	M2	PRF1/FCGR3B
STAT1/IRF8/PURA/IRF4/SPI1/PRDM1/IRF5/IRF3/IRF2/IRF6/IRF7/IRF1	10.939 9	M3	IL18/FCGR3B
TBP/MZF1	10.431 8	M4	IL18
HOXA13/KLF4	10.399	M5	FCGR3B/IL18
DMRTC2/DMRT1/DMRT3	10.235 1	M7	IL18



A: CP数据集GSE173078; B: CP数据集GSE79705; C: PD数据集GSE20163; D: CP数据集GSE7621。

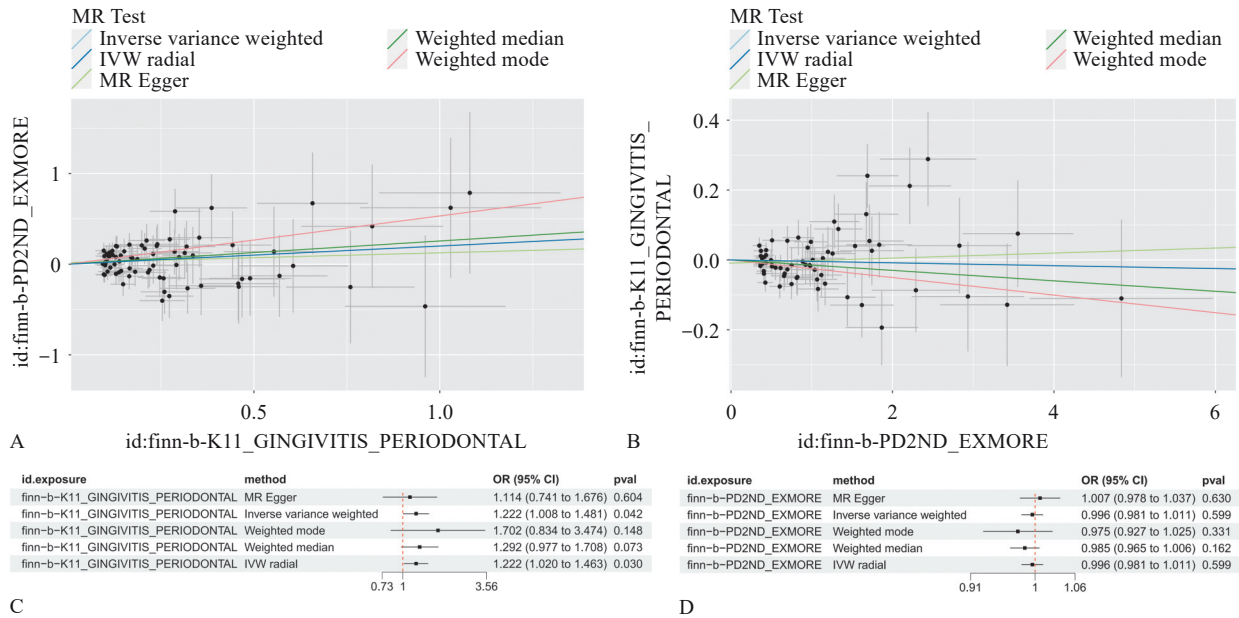
图 5 外部数据集两独立样本t检验的箱线图

Fig 5 Boxplot of two independent samples t-test for external dataset

2.6 两样本MR

CP对PD的因果效应及敏感性分析结果:IVW法(OR=1.222, 95%CI=1.008~1.481, P=0.042)和IVW radial法(OR=1.221, 95%CI=1.020~1.463, P=0.030)分析发现CP是PD的危险因素,但剩余3种分析方法未发现因果关系的存在(图6A、C)。

经Cochran Q检验表明,IVW(P=0.768)和MR-Egger回归(P=0.784)不存在异质性。MR-Egger回归的截距P值为0.618,表明不存在潜在的水平多效性。PD对CP的因果效应及敏感性分析结果:5种分析方法均未发现其因果影响的重要证据(图6B、D)。



A: CP对PD的MR分析散点图; B: PD对CP的MR分析散点图; C: CP对PD的MR分析森林图; D: PD对CP的MR分析森林图。

图6 两样本MR分析的散点图和森林图

Fig 6 Scatterplots and forest plots for MR analyses of two samples

3 讨论

近年来,多数学者认为CP与PD之间潜在的联系为:牙周致病菌如牙龈卟啉单胞菌和炎症介质可在CP进展过程中大量释放,进入中枢神经系统并通过激活小胶质细胞(大脑中主要的免疫细胞)诱发神经炎症,促进PD等神经退行性变疾病的发生发展<sup>[9-10]</sup>。本研究采用CP和PD的基因表达谱数据,通过筛选交叉基因进行功能富集分析,探讨CP和PD潜在的共同致病基因及其可能的致病机制,进一步筛选核心基因,结果表明,FCGR3B、PRF1、IL-18和CD33可能为连接CP和PD的核心基因,NK细胞介导细胞毒性作用可能为CP和PD的共同发病机制。本文就4个核心基因和NK细胞介导的细胞毒性作用进行集中讨论。

FCGR3B,又称Fcγ受体IIIb,属于免疫球蛋白样受体家族,主要表达在中性粒细胞膜上,与免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)的Fc部分结合,介导免疫细胞对免疫复合物的反应。

这些受体的激活可导致促炎细胞因子和其他炎症介质的释放。有研究<sup>[11]</sup>表明,过量α-突触核蛋白(α-synuclein, α-SYN)可引起体液免疫反应,进一步与IgG-FcγR相互作用激活小胶质细胞,从而促进神经炎症和PD神经退行性变。转录组学分析结果显示,该基因的转录水平在CP患者牙龈组织和PD患者外周血中水平均升高<sup>[12-13]</sup>,且生物信息学分析结果显示FCGR3B与牙周炎氧化应激的发病机制有关<sup>[14]</sup>。

PRF1是穿孔素1的编码基因,在细胞毒性淋巴细胞和NK细胞中发挥重要作用。该基因突变可能导致NK细胞计数降低和穿孔素功能障碍进而降低宿主对结核分枝杆菌的免疫力,从而导致结核病的发生。而长期结核分枝杆菌慢性感染可能会产生全身性免疫学改变,从而影响CP的炎症过程。流行病学显示,结核病患者表现出更高的PD患病风险<sup>[15-16]</sup>。但PRF1与CP和PD直接的联系还未有证据表明。

IL18是白细胞介素18编码基因,又称干扰素-γ(interferon gamma, IFN-γ)诱导因子,是一种

主要由巨噬细胞产生的炎症因子,可与IL12联合作用于免疫细胞如CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和NK细胞等,诱导IFN- $\gamma$ 的产生;也可诱导辅助型T细胞1型和2型细胞的发育和分化,使其在调控牙周炎症的先天免疫和适应性免疫中发挥关键作用<sup>[17-18]</sup>。研究<sup>[18]</sup>表明,IL18和IFN- $\gamma$ 细胞因子在龈沟液的浓度与牙周袋深度之间存在显著的正相关性。动物模型实验IL18<sup>[19]</sup>和IFN- $\gamma$ <sup>[20]</sup>在牙龈炎症反应、骨吸收、附着组织丧失上都起着重要的作用。研究显示,PD患者脑脊液中IL18的浓度明显高于健康对照组<sup>[21]</sup>,而IL18可激活小胶质细胞,进一步促进细胞因子(IL1 $\beta$ 、IL18等)的释放,导致多巴胺能神经元变性,在PD的致病机制中起关键作用<sup>[22-23]</sup>。且一项尸体解剖研究<sup>[24-25]</sup>结果显示,PD患者脑组织中普遍存在血脑屏障的结构破坏。除此之外,有学者<sup>[26]</sup>发现,PD患者的黑质致密部CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞数量是年龄匹配的对照组的10倍之多,但还未有证据显示上述免疫细胞的激活与IL18有关。

CD33是髓系细胞分化抗原,相对分子质量为67 000,主要分布在髓系血细胞,特别是在分化的早期阶段,在小胶质细胞辅助的 $\beta$ -淀粉样蛋白清除和其他神经炎症通路中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>表明,CD33基因多态性与PD发病风险显著相关。牙周炎主要致病菌牙龈卟啉单胞菌可通过上调CD33的表达,抑制 $\beta$ -淀粉样蛋白清除进而促进阿尔茨海默症的发生<sup>[29]</sup>。而CD33关于PD的研究还较为少见。

NK细胞是机体重要的固有免疫细胞,属于淋巴细胞。Kopp<sup>[30]</sup>通过对CP患者和健康对照者牙龈组织进行活检,结果表明,NK细胞在CP患者牙龈组织中数量明显上升,并且牙周治疗可以显著减少NK细胞的产生。研究<sup>[31]</sup>表明,牙龈卟啉单胞菌的脂多糖可促进单核细胞分化为树突状细胞,并且刺激NK细胞产生IFN- $\gamma$ ,进一步导致CP的发生。NK细胞介导的细胞毒性是NK细胞发挥作用的一种免疫防御机制,能够帮助机体消灭病毒感染、肿瘤细胞等异常细胞,在一些与CP病变相关的遗传和获得性疾病中经常被描述,如范科尼贫血<sup>[31]</sup>、长期胰岛素依赖型糖尿病和吸烟等。最近的一项研究<sup>[32]</sup>表明,掌跖角化牙周破坏综合征患者中NK细胞介导的毒性作用受损,并提示这可能是导致这些患者发生CP的发病机制。NK细胞也被确定为大脑中的一个具有生物学意义的细胞簇。流式细胞术分析<sup>[33]</sup>结果表明,PD患者外周血中NK

细胞的比例明显高于健康对照组。PD动物模型实验<sup>[34]</sup>表明, $\alpha$ -SYN聚集物可以呈剂量依赖性方式减弱NK细胞介导的细胞毒性作用,并减少促炎细胞因子IFN- $\gamma$ 的释放;KEGG和基因集富集分析分析结果显示,在PD患者的血液中可富集到NK细胞介导的细胞毒性作用通路,该通路活性的增加或降低都能影响NK细胞的潜在保护机制。综上所述,NK细胞介导的细胞毒性可能为CP和PD的潜在共同致病分子机制。

通过对上述分析,笔者推测CP和PD可能具有共同的致病基因与分子机制,但二者之间是否具有某些潜在的联系还尚未清楚。因此,本研究中,采用双样本MR分析进一步检测二者之间的因果关系,结果发现CP可以增加PD的发病风险。一项回顾性队列研究<sup>[6]</sup>中采用Cox比例风险回归模型评估CP患者组和对照组中PD的患病风险,结果同样发现CP患者发生PD的风险更高,与本研究结果一致。

该研究虽然给CP和PD相关性研究提供了一些新思路,仍存在很多局限性。由于样本临床资料的局限性及生物信息学分析的单一性,还不能充分验证上述推测,还需要扩大临床样本数量,进一步结合基础实验研究,明确二者的共同发病机制。且该研究MR是基于欧洲的数据库,因此结论不能扩展到其他种族群体,这将限制本研究结果的普遍性。此外,本研究使用了一个较为宽松的阈值来评估结果,这可能会增加某些结果假阳性的概率。

综上,本研究初步通过生物信息学分析表明核心基因(FCGR3B、PRF1、IL18和CD33)和NK细胞介导的细胞毒性可能参与了CP和PD共同分子机制,并结合以往研究进一步分析这些结果成为串扰基因和机制的可能性,为相关领域未来研究奠定了基础。通过MR分析得出CP可以增加PD的发病风险,这提示人们虽然无法完全治愈PD,但可以尝试通过简单的口腔卫生措施预防可能导致全身炎症的因素之一(CP),尽可能降低PD发生的风险。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Dukka H, Dietrich T, Saleh MHA, et al. Prognostic performance of the 2017 World Workshop classification on staging and grading of periodontitis compared with the

- British Society of Periodontology's implementation[J]. J Periodontol, 2022, 93(4): 537-547.
- [2] Teles F, Collman RG, Mominkhan D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 190-206.
- [3] Fleury V, Zekeridou A, Lazarevic V, et al. Oral dysbiosis and inflammation in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(2): 619-631.
- [4] Stocchi F, Barone P, Ceravolo R, et al. Advanced Parkinson's disease treatment patterns in Italy: an observational study interim analysis[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2315226.
- [5] Fang X, Liu S, Muhammad B, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to  $\alpha$ -synuclein-related pathology associated with C/EBP $\beta$ /AEP signaling activation in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(9): 2081-2088.
- [6] Chen CK, Wu YT, Chang YC. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study[J]. PeerJ, 2017, 5: e3647.
- [7] Verhoeff MC, Eikenboom D, Koutris M, et al. Parkinson's disease and oral health: a systematic review[J]. Arch Oral Biol, 2023, 151: 105712.
- [8] Woo HG, Chang Y, Lee JS, et al. Association of tooth loss with new-onset Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study[J]. Parkinsons Dis, 2020, 2020: 4760512.
- [9] Olsen I, Kell DB, Pretorius E. Is *Porphyromonas gingivalis* involved in Parkinson's disease[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(11): 2013-2018.
- [10] Lyra P, Botelho J, Machado V, et al. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 40.
- [11] Çınar E, Tel BC, Şahin G. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its treatment opportunities[J]. Balkan Med J, 2022, 39(5): 318-333.
- [12] Lei H, Chen X, Wang Z, et al. Exploration of the underlying comorbidity mechanism in psoriasis and periodontitis: a bioinformatics analysis[J]. Hereditas, 2023, 160(1): 7.
- [13] Suzuki A, Horie T, Numabe Y. Investigation of molecular biomarker candidates for diagnosis and prognosis of chronic periodontitis by bioinformatics analysis of pooled microarray gene expression datasets in Gene Expression Omnibus (GEO) [J]. BMC Oral Health, 2019, 19(1): 52.
- [14] Zhang Z, Zheng Y, Bian X, et al. Identification of key genes and pathways associated with oxidative stress in periodontitis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9728172.
- [15] Yoo JE, Choi H, Han K, et al. Tuberculosis and risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study[J]. Pulmonology, 2023, 29(3): 250-252.
- [16] Latham AS, Geer CE, Ackart DF, et al. Gliosis, misfolded protein aggregation, and neuronal loss in a guinea pig model of pulmonary tuberculosis[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1157652.
- [17] Orozco A, Gemmell E, Bickel M, et al. Interleukin 18 and periodontal disease[J]. J Dent Res, 2007, 86(7): 586-593.
- [18] Nair V, Grover V, Arora S, et al. Comparative evaluation of gingival crevicular fluid interleukin-17, 18 and 21 in different stages of periodontal health and disease[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(8): 1042.
- [19] Zhang Y, Kuang W, Li D, et al. Natural killer-like B cells secreting interleukin-18 induces a proinflammatory response in periodontitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 641562.
- [20] Tan J, Dai A, Pan L, et al. Inflamm-aging-related cytokines of IL-17 and IFN- $\gamma$  accelerate osteoclastogenesis and periodontal destruction[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9919024.
- [21] Mészáros Á, Molnár K, Nógrádi B, et al. Neurovascular inflammaging in health and disease[J]. Cells, 2020, 9(7): 1614.
- [22] Haque ME, Akther M, Jakaria M, et al. Targeting the microglial NLRP3 inflammasome and its role in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2020, 35(1): 20-33.
- [23] Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology[J]. Front Immunol, 2020, 11: 604179.
- [24] Lan G, Wang P, Chan RB, et al. Astrocytic VEGFA: an essential mediator in blood-brain-barrier disruption in Parkinson's disease[J]. Glia, 2022, 70(2): 337-353.
- [25] Padiaditakis I, Kodella KR, Manatakis DV, et al. Modeling alpha-synuclein pathology in a human brain-chip to assess blood-brain barrier disruption[J]. Nat Commun,

2021, 12(1): 5907.

[26] Dhanwani R, Lima-Junior JR, Sethi A, et al. Transcriptional analysis of peripheral memory T cells reveals Parkinson's disease-specific gene signatures[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 30.

[27] Eskandari-Sedighi G, Jung J, Macauley MS. CD33 isoforms in microglia and Alzheimer's disease: friend and foe[J]. Mol Aspects Med, 2020, 90: 101111.

[28] Tian Q, Sun X, Li C, et al. CD33 polymorphisms and Parkinson's disease in northern Chinese Han population: a case-control study[J]. Neurosci Lett, 2023, 812: 137400.

[29] Olsen I, Singhrao SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease[J]. J Oral Microbiol, 2020, 12(1): 1820834.

[30] Kopp W. Density and localization of lymphocytes with natural-killer (NK) cell activity in periodontal biopsy specimens from patients with severe periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 1988, 15(10): 595-600.

[31] Hashemi E, Bjorgaard S, Wang D, et al. NK cell development and function in patients with fanconi anemia[J]. Crit Rev Immunol, 2021, 41(2): 35-44.

[32] Ghanei M, Abbaszadegan MR, Forghanifard MM, et al. A novel mutation in the cathepsin C (CTSC) gene in Iranian family with Papillon-Lefevre syndrome[J]. Clin Exp Dent Res, 2021, 7(4): 568-573.

[33] Sun C, Zhao Z, Yu W, et al. Abnormal subpopulations of peripheral blood lymphocytes are involved in Parkinson's disease[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(22): 637.

[34] Huang Y, Liu H, Hu J, et al. Significant difference of immune cell fractions and their correlations with differential expression genes in Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 686066.

(本文编辑 张玉楠)

## 《口腔种植：治疗计划与临床决策》出版发行

书籍名称：口腔种植：治疗计划与临床决策

主编：Mithridade Davarpanah, Serge Szmukler-Moncler, Philippe Rajzbaum, Keyvan Davarpanah, Nit-zan Bichacho, Eric van Dooren

主译：宿玉成

出版日期：2023年11月

出版社：人民卫生出版社

内容简介：本书由法国种植学专家Mithridade Davarpanah团队编写，出版此书的初衷在于分享其团队在口腔种植手术、修复和科研方面丰富的经验，帮助口腔种植领域的医生共同成长。本书首先总结了目前国际口腔种植领域的热点问题和共识性结论，并结合临床病例，提出了两个种植治疗的辅助工具，即种植治疗前的评估表和治疗方案表。这两个图表以简单明了的可视化方式，帮助医生准确评估治疗前的临床情况，并指导医生建立标准化、个性化的手术和修复方案，使每一位患者的治疗方案有章可循。此外，本书所展示的口腔种植病例数目多、种类全，涵盖了不同类型、不同难度的牙列缺损和牙列缺失病例，图文并茂、内容详尽。

