

论 著

单细胞组学揭示免疫补体系统抑制作为
牙周炎与阿尔茨海默病的共同病理机制*

孙天萌 孙泽文 赵天元 徐梦钰 孙宏晨** 安政雯**

吉林大学白求恩口腔医学院, 长春 130021

[摘要] **目的** 牙周炎和阿尔茨海默病 (AD) 作为老年人常见病, 发病率随年龄增长而增高。为了探究两种疾病之间是否存在共同致病因素, 从而为 AD 的早期诊断提供理论依据, 本研究利用单细胞转录组数据和 Bulk RNA-seq 测序数据解析牙周炎与 AD 之间致病风险的相关性。**方法** 从基因表达数据集 (GEO) 数据库下载牙周炎 (GSE164241) 和 AD (GSE157827) 单细胞数据, 包括 3 例患者样本与 3 例对照。对单细胞数据进行质控、数据整合、降维聚类、细胞类型注释及差异表达基因鉴定。比较两种疾病组间差异表达基因, 获取共有的差异表达基因。随后对共有差异表达基因进行富集分析, 并针对基因所编码蛋白构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络以了解蛋白之间的相互作用关系。从 GEO 数据库下载牙周炎 (GSE16134) 与 AD (GSE63060) 的 Bulk RNA-seq 芯片测序表达矩阵与样本信息, 验证单细胞数据中 PPI 的核心基因表达量, 评估基因与疾病的相关性。**结果** 通过对比牙周炎和 AD 的样本数据分析, 发现牙周炎与 AD 中共有的免疫细胞为 CD163⁺ 髓系细胞群, 其中牙周炎来源的髓系细胞, 疾病组/对照组发现 1 934 个下调的差异表达基因, AD 来源的髓系细胞, 疾病组/对照组发现 232 个下调的差异表达基因, 两者取交集后得到 49 个共有的下调差异表达基因, 对其进行富集分析, 主要富集于髓系细胞和补体相关反应等。进一步分析表明补体通路中的 STAB1 基因表达与牙周炎和 AD 呈显著负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 髓系细胞是牙周炎和 AD 共有的免疫细胞, 其中补体通路中 STAB1 基因是两种疾病发生过程中共同下调的免疫相关基因, 并且与疾病的发生呈显著负相关, 提示牙周炎患者中 STAB1 基因表达的检测可作为 AD 早期诊断和治疗的潜在靶点。

[关键词] 牙周炎; 阿尔茨海默病; 免疫反应; 髓系细胞; 补体

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.002

Single-cell Genomics Revealed Immunocomplement System Suppression as a Shared Pathogenic Cause of Periodontitis and Alzheimer's Disease

Sun Tianmeng, Sun Zewen, Zhao Tianyuan, Xu Mengyu, Sun Hongchen**, An Zhengwen**

Norman Bethune Stomatological School of Jilin University, Changchun 130021

** Corresponding author: Sun Hongchen, email: hcsun@jlu.edu.cn; An Zhengwen, email: wenny_an@jlu.edu.cn

[Abstract] **Objective** Periodontitis and Alzheimer's disease are prevalent among the elderly, with an incidence that increases with age. To investigate the potential common pathogenic factors between the two diseases and provide a theoretical basis for the early diagnosis of Alzheimer's disease, the study analyzed the pathogenic risk correlation between periodontitis and Alzheimer's disease using single-cell transcriptomics data and Bulk RNA-seq sequencing data. **Methods** Single-cell data for PD (GSE164241) and AD (GSE157827) were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, including samples from 3 patients and 3 controls for each condition. The single-cell data were subjected to quality control, data integration, dimensionality reduction clustering, cell type annotation, and differential gene expression identification. Shared differentially expressed genes between the two diseases were identified by comparing the gene expression profiles. Enrichment analysis of these shared genes was conducted, followed by the construction of a protein-protein interaction (PPI) network to understand the interactions between proteins. Bulk RNA-seq microarray expression matrices and sample information for PD (GSE16134) and AD (GSE63060) were downloaded from the GEO database to validate the expression levels of core genes in the PPI network from the single-cell data and to assess the correlation between genes and dis-

* 科技部“十四五”国家重点研发计划重点专项 (2022YFC2504200); 国家自然科学基金面上项目 (82270960); 吉林省财政厅科技项目 (JCSZ2021893-35)

** 通讯作者: 孙宏晨, 电子邮箱 hcsun@jlu.edu.cn; 安政雯, 电子邮箱 wenny_an@jlu.edu.cn

eases. **Results** Comparative analysis of sample data from periodontitis and Alzheimer's disease revealed CD163⁺ myeloid cells as a common immune cell type in both conditions. In periodontitis-derived myeloid cells, 1934 downregulated differentially expressed genes were found in the disease group compared to the control group, while in Alzheimer's disease-derived myeloid cells, 232 downregulated genes were identified, with an intersection of 49 shared downregulated genes. Enrichment analysis of these genes primarily highlighted myeloid cell and complement system-related responses. Further analysis showed that the expression of STAB1 gene in the complement system was significantly negatively correlated with both periodontitis and Alzheimer's disease. **Conclusion** Myeloid cells are a common immune cell type in both periodontitis and Alzheimer's disease. STAB1 acts as a downstream target of complement pathway closely related to both diseases and shows a significant negative correlation with disease onset. This suggests that the detection of STAB1 gene expression levels in periodontitis patients could serve as potential targets for the early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

[**Key words**] Periodontitis; Alzheimer's disease; Immune response; Myeloid cells; Complement

牙周炎和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为两种在全球范围内广泛存在的疾病, 不仅对患者的健康造成重大影响, 还对社会医疗系统产生了巨大负担。近年来, 越来越多的研究揭示了牙周炎与 AD 之间存在潜在的关联, 尤其是在免疫反应和炎症途径方面。因此, 对两种疾病共同致病机制进行深入研究, 特别是在免疫调控方面的研究, 将对 AD 的早期诊断和治疗发挥重要作用。牙周炎和 AD 均涉及到免疫系统的异常反应和慢性炎症过程。牙周炎主要由口腔微生物群引发的炎症反应导致牙周组织破坏, 而 AD 的特征之一是大脑中免疫细胞 (如小胶质细胞) 的活化与淀粉样 β 蛋白斑块和 tau 蛋白异常的积累^[1-4]。牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, Pg) 等口腔病原体的存在与 AD 的神经病理学变化之间的联系, 为牙周炎与 AD 之间的潜在联系提供了线索。越来越多的研究显示, 微生物群落的变化不仅影响口腔健康, 也与 AD 等神经退行性疾病的发展有关^[5-8]。单细胞转录组学作为一种强大的技术, 能够提供细胞水平上的基因表达信息, 揭示细胞异质性和复杂生物过程中细胞状态的动态变化^[9-10]。通过对牙周炎和 AD 患者的单细胞数据的分析, 可以鉴定特定的免疫细胞群和关键调节基因, 这些细胞和基因可能在两种疾病的发展过程中发挥共同作用。本研究通过单细胞组学技术, 不仅可以在分子水平上解释牙周炎和 AD 之间的联系, 还可以鉴定两种疾病中共同参与的免疫细胞和炎症途径, 有助于揭示两种疾病的共同致病机制。更重要的是这项研究可能为牙周炎和 AD 的早期诊断、预防和治疗提供新的靶点, 尤其是在免疫调节和控制炎症方面。针对共同的炎症途径或免疫细胞类型设计的药物, 可能同时对牙周炎和 AD 具有治疗效果。此外, 口腔健康干预措施, 如控制牙龈炎症, 可能成为减缓 AD 进展的辅助策略。这种跨学科的研究方法将有助于促进精准医疗的发展, 为患者提供更加个性化和靶向的治疗方案。此外, 这项研究强调了口腔健康与全身健康之间的密切联系, 促进了跨学科研究的发展, 为未来的临床实践提供了新的视角和策略。

1 材料与方法

1.1 单细胞数据下载及数据处理

牙周炎 (GSE164241) 与 AD (GSE157827) 的单

细胞 RNA 测序数据集来自 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 分别使用 3 例患病样本与 3 例对照样本进行后续分析。使用 Seurat R 软件包 (4.4.0) 整合单细胞基因表达矩阵。使用 PercentageFeatureSet 函数计算每个细胞线粒体基因表达水平, 使用 $\text{Log}_{10}(\text{基因数}) / \text{Log}_{10}(\text{RNA 转录本数})$ 计算每个细胞的表达复杂程度。过滤低质量的细胞, 数据筛选参数: ①检测到的基因数量 ≥ 200 ; ②线粒体基因占比 $< 10\%$; ③细胞复杂程度 $[\text{Log}_{10}(\text{基因数}) / \text{Log}_{10}(\text{RNA 转录本数})] \geq 0.8$ 。使用 R 软件包 “harmony” 分别对牙周炎与 AD 数据进行数据整合与标准化, 将标准化后的矩阵进行降维, 使用统一流形近似和投影 (Uniform manifold approximation and projection, UMAP) 将单细胞数据映射在二维坐标系上, 根据其病理-对照情况绘制 UMAP 图。

1.2 细胞分群与免疫细胞鉴定

使用 Seurat 中的 FindNeighbors 与 FindClusters 函数分别对牙周炎与 AD 单细胞数据进行细胞聚类, 使用已知的免疫细胞标记基因 (PTPRC、CD3E、CD4、CD8A、CD19、NCAM1、CD163、CD68、G0S2) 对细胞群进行免疫细胞鉴定^[11-12]。

1.3 单细胞差异基因分析

根据 Seurat 中的 Findmarker 函数分别计算牙周炎与 AD 免疫细胞的差异表达基因 (疾病组 vs 对照组)。认定 $\text{Log}_2(\text{表达倍数改变}) > 0.5$ 且校正后 $P < 0.05$ 的为高表达基因, $\text{Log}_2(\text{表达倍数改变}) < -0.5$ 且校正后的 $P < 0.05$ 为低表达基因。利用 R 软件包 ggplot2 绘制火山图, 使用韦恩图展示在牙周炎和 AD 免疫细胞 (髓系细胞) 中共同下调的差异表达基因。

1.4 差异基因富集分析

使用在线网站 <https://www.webgestalt.org/> 对在牙周炎和 AD 免疫细胞 (髓系细胞) 中共同下调的差异表达基因进行基因本体 (Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)、维基百科通路 (Wiki Pathway) 以及 Reactome Pathway 进行富集分析并寻找在牙周炎与 AD 的髓系细胞中共同下调的通路与生物学过程。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein protein interaction, PPI) 网络分析

将上述获得的在牙周炎和 AD 免疫细胞 (髓系细

胞) 中共同下调的差异表达基因导入 STRING (<https://www.string-db.org/>), 设置物种为 “Homo sapiens”, 参数选择默认值, 来构建 PPI 网络, 分析基因关联性。

1.6 Bulk RNA-seq 数据下载及数据处理

使用 R 软件包 GEOquery 从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载牙周炎 (GSE16134) 与 AD (GSE63060) 的 Bulk RNA 芯片测序表达矩阵与样本信息, 提取对 PPI 的核心基因表达量。

1.7 统计学方法

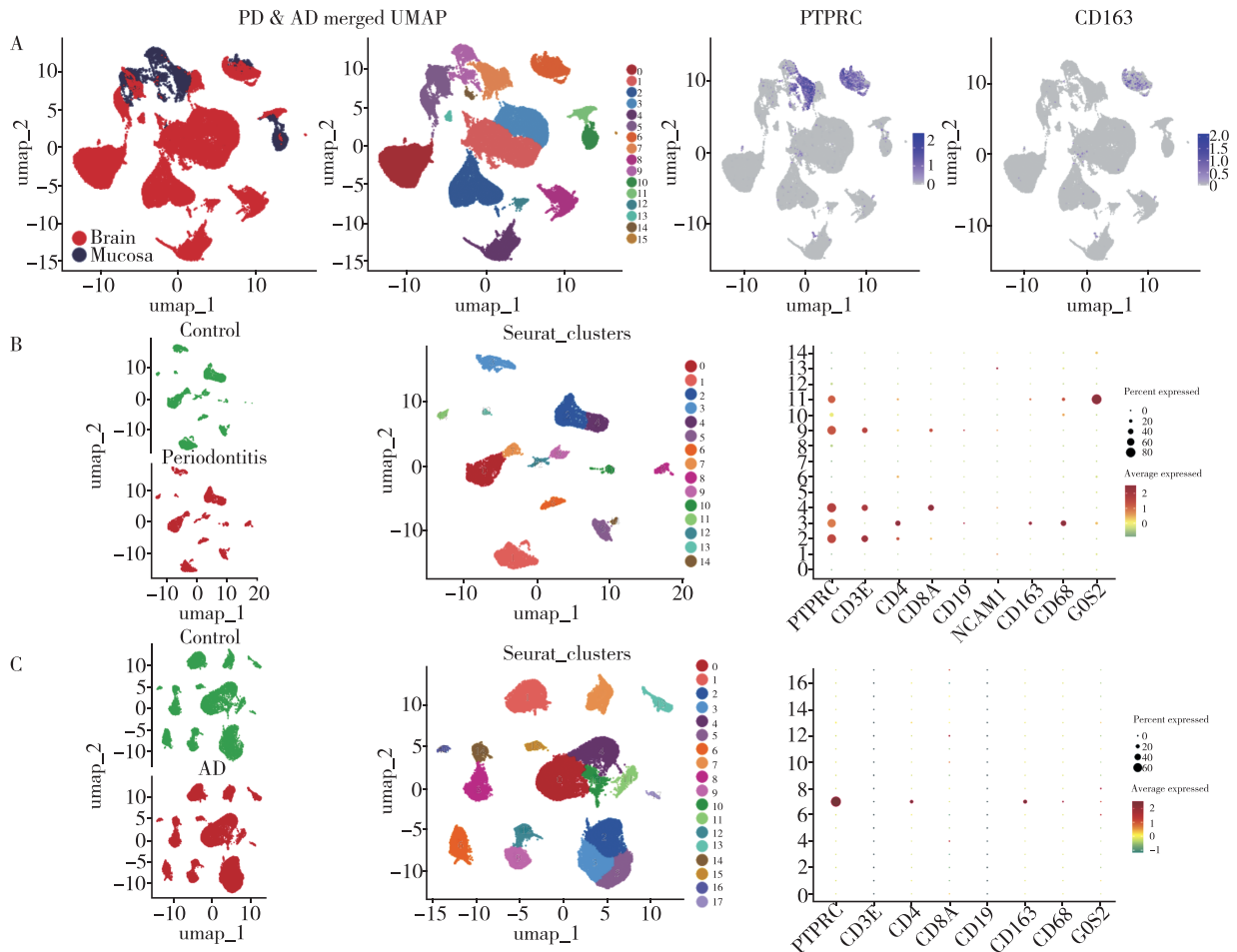
使用 R 软件 4.2.1。在单细胞 RNA 分析中, 针对 0 膨胀的单细胞数据集, 使用 MAST 进行差异基因的计算, $P < 0.05$ 表示该基因表达差异有统计学意义。在 Bulk RNA 分析中, 使用 glm 函数构建疾病-核心基因的 logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 髓系细胞为牙周炎和 AD 中共有的免疫细胞类型

为了探究牙周炎和 AD 中共有的细胞类型, 本研究对这两种患者样本的单细胞 RNA 测序数据进行分析。在预处理与质控后, 两种样本中共获得 16 个细

胞亚群, 发现其中共有的细胞为免疫细胞, 见图 1A。随后本研究分别比较了牙周炎和 AD 患者与其相应正常对照组的单细胞数据, 其中牙周炎数据集得到 9 722 个细胞, AD 数据集得到 41 530 个细胞。对牙周炎数据集进行 UMAP 降维与细胞聚类后, 共得到 15 个细胞亚群, 其中对照组和牙周炎组在单细胞测序过程中获得的细胞类型总数及分布是相似的, 说明该数据稳定可用, 对照组和牙周炎组的数据具有可比性。从文献中获取常见免疫细胞的标志物对前述步骤得到的 15 个细胞亚群进行注释, 本研究发现牙周炎组织中存在的免疫细胞为 $CD4^+$ T 细胞 (2 亚群)、 $CD8^+$ T 细胞 (4、9 亚群)、 $CD68^+$ 、 $CD163^+$ 髓系细胞 (3 亚群), 见图 1B; 同样的, 对 AD 数据集进行 UMAP 降维与细胞聚类后, 共得到 18 个细胞亚群, 其中对照组和 AD 组在单细胞测序过程中获得的细胞类型总数及分布是相似的, 说明该数据稳定可用, 对照组和 AD 组的数据具有可比性。从文献中获取常见免疫细胞的细胞标志物对前述步骤得到的 18 个细胞亚群进行注释, 见图 1B, 本研究发现 AD 中存在的免疫细胞为 $CD163^+$ 髓系细胞 (7 亚群), 见图 1C。因此牙周炎和 AD 共有的免疫细胞群体为 $CD163^+$ 髓系细胞群。



注: PD 为牙周炎

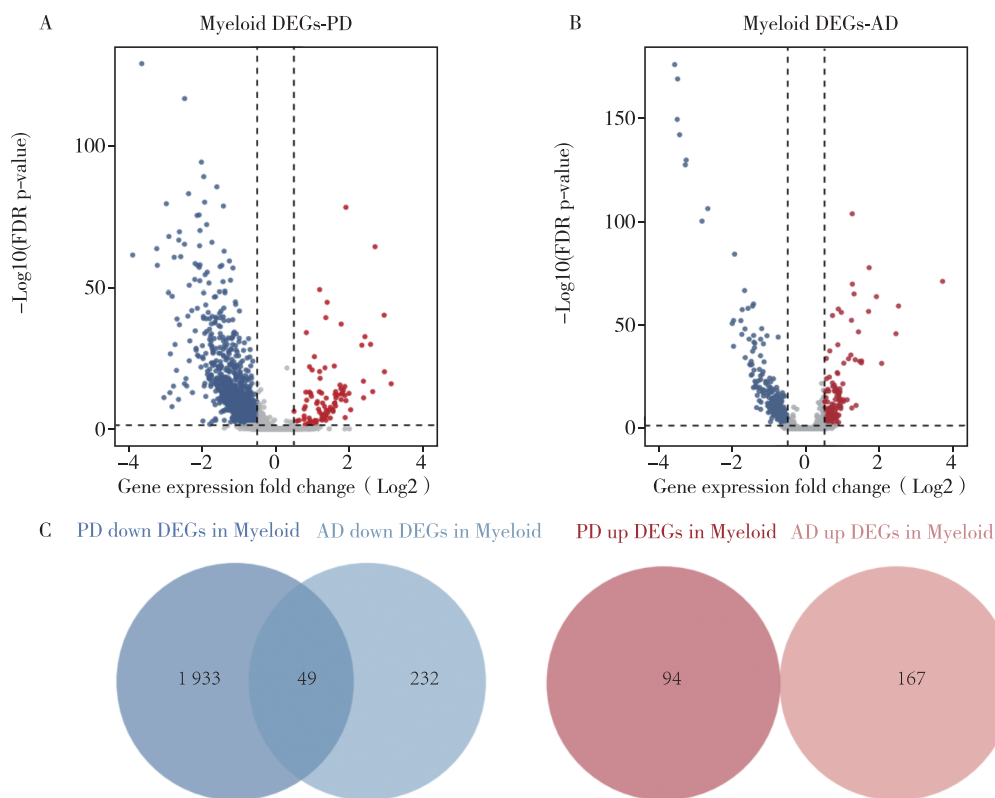
图 1 牙周炎组和 AD 组的细胞分群与免疫细胞鉴定

Fig. 1 Single cell atlas of different tissues from periodontitis and Alzheimer's disease

2.2 CD163⁺髓系细胞中的特异性基因抑制为牙周炎和 AD 的共同特性

为了探究在牙周炎和 AD 的 CD163⁺髓系细胞中发挥重要作用的基因, 本研究首先对牙周炎和 AD 来源的 CD163⁺髓系细胞进行了差异表达基因分析, 以 $|\text{Log}_2(\text{表达倍数改变})| > 0.5$ 和校正后的 $P < 0.05$ 为阈值获取差异表达基因, 本研究发现牙周炎来源的 CD163⁺髓系细胞中存在 1 933 个下调的差异表达基因, 见图 2A、2C, AD 来源

的 CD163⁺髓系细胞中存在 232 个下调的差异表达基因, 见图 2B、2C。其次, 本研究将两个数据集中下调的差异表达基因取交集后, 获得了 49 个同时在牙周炎和 AD 的髓系细胞中明显下调的基因, 见图 2C (左)。此外, 值得注意的是两种疾病共有的髓系细胞中不存在同时上调的差异表达基因, 见图 2C (右)。说明牙周炎和 AD 中的共同特征是髓系细胞中特异性基因抑制来发挥作用。



注: PD 为牙周炎

图 2 牙周炎和 AD 的差异基因分析 (疾病组/对照组)

Fig. 2 Differential gene expression analysis of periodontitis and Alzheimer's disease (AD)

2.3 CD163⁺髓系细胞群中补体系统抑制是牙周炎和 AD 共有的特征

为了探究在牙周炎和 AD 中共有且下调的差异基因在疾病中发挥的作用, 本研究对前述步骤得到的共有差异表达基因进行功能注释和信号通路富集分析, 通过 GO 分析发现: 细胞成分 (Cellular component, CC) 分析结果主要富集于血液微粒、初级溶酶体、嗜天青颗粒、分泌性颗粒腔、细胞质囊泡腔、分泌颗粒、分泌性囊泡、细胞质囊泡部分和全膜; 生物学过程 (Biological process, BP) 分析结果主要富集于白细胞脱颗粒、中性粒细胞脱颗粒、中性粒细胞活化参与免疫反应、髓样细胞活化参与免疫反应、髓系白细胞介导的免疫、白细胞介导的免疫、髓系白细胞活化、调节性细胞吐作用、胞吐作用和免疫效应过程, 这主要与髓

系细胞群相关, 见图 3A。此外, KEGG 分析结果显示: 主要富集于朊病毒病、金黄色葡萄球菌感染、百日咳、补体和凝血级联反应、恰加斯病 (美洲锥虫病)、Fc γ R 介导的吞噬作用、系统性红斑狼疮、体液剪切应力和动脉粥样硬化、内质网中的蛋白质加工和 MAPK 信号通路。采用 Reactome Pathway 数据库进行 Reactome 信号通路分析, 结果显示主要富集于经典抗体介导的补体激活、C4 和 C2 激活剂的产生、补体的初始触发、补体级联的调节、补体级联、白细胞介素 (Interleukin, IL) -4 和 IL-13 信号转导、抗原处理-交叉呈现、中性粒细胞脱颗粒、先天免疫系统和获得性免疫系统, 突出了补体在牙周炎和 AD 中的重要作用。另外 Wiki Pathway 代谢通路分析显示, 主要富集于巨噬细胞标志物、补体激活、小胶质细胞病原

体吞噬通路、肥大模型、氧化损伤、光动力疗法诱导的缺氧诱导因子-1存活信号转导、补体和凝血级联反应、同种异体移植排斥反应、脊髓损伤和 IL-18 信号通路, 这提示巨噬细胞和小胶质细胞等免疫细胞在牙周炎和 AD 中有重要作用, 见图 3B。

为了研究 49 个潜在在牙周炎和 AD 相关基因所编码蛋白的相互作用关系, 本研究将 49 个基因导

入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 结果显示, C1QA、C1QB、C1QC 这 3 个补体相关蛋白在网络中处于中心位置, 且与其他基因联系密切, 其中与 STAB1 基因尤其密切。

因此, CD163⁺ 髓系细胞中补体系统的下调是牙周炎和 AD 共有的特征。而在这两种疾病过程中, 髓系细胞中 C1QA、C1QB、C1QC 和 STAB1 的下调具有重要意义。

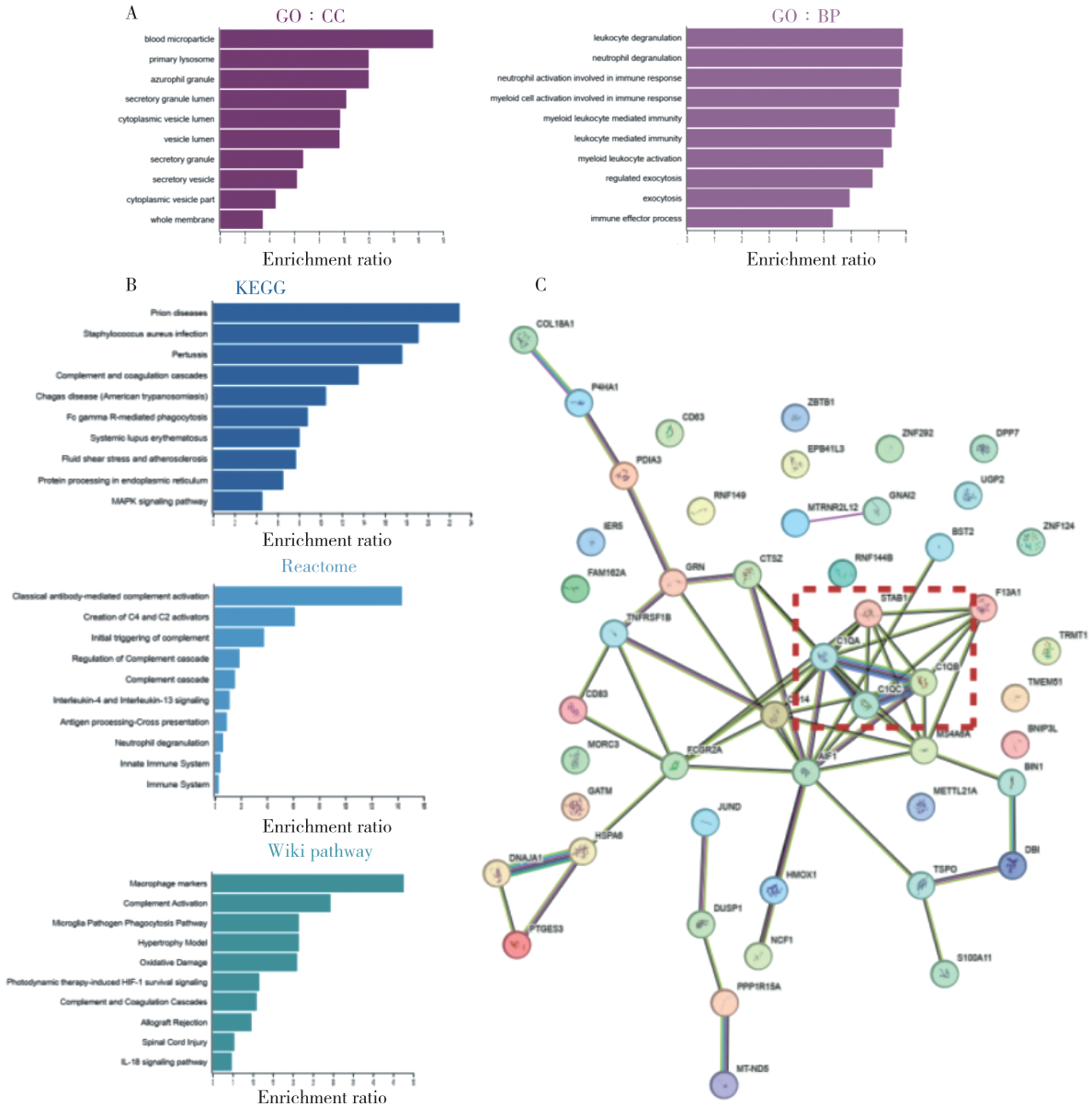


图 3 牙周炎和 AD 共有差异基因的富集分析及 PPI 分析
Fig. 3 Enrichment analysis and PPI interaction analysis of genes shared by periodontitis and AD

2.4 Bulk RNA-seq 数据揭示 STAB1 与牙周炎和 AD 呈负相关

为了检测牙周炎和 AD 髓系细胞中 C1QA、C1QB、C1QC 和 STAB1 是否与疾病具有相关性, 本研究选用了样本数据量更丰富的 Bulk RNA-seq

测序数据。在牙周炎数据集中, 获得了 241 例牙周炎样本及 69 例健康对照样本; 在 AD 数据集中, 获得了 145 例 AD 样本及 104 例健康对照样本。将这些样本中的 C1QA、C1QB、C1QC 及 STAB1 分别与牙周炎和 AD 进行 logistic 回归分析, 结果显示:

STAB1 与牙周炎和 AD 均呈负相关 ($P < 0.05$), C1QB 与牙周炎呈负相关 ($P < 0.05$), C1QA 与牙周炎呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 1、表 2。因此, C1QA、C1QB 和 C1QC 都不能作为两种疾病共同相

关的致病风险基因标记。该结果证明了牙周炎和 AD 共有的髓系细胞中共同下调的 STAB1 基因与疾病发生发展呈显著负相关, 为牙周炎合并 AD 的发病机制提供了新的治疗方向。

表 1 牙周炎患者髓系细胞中核心差异基因的 logistic 回归分析

Tab. 1 Logistic regression analysis of core differential genes in myeloid cells of patients with periodontitis

基因	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
C1QB	-1.564	0.422	13.742	<0.001	0.209	0.089 ~ 0.472
C1QA	0.994	0.501	3.932	0.047	2.701	1.023 ~ 7.407
C1QC	0.154	0.279	0.307	0.580	1.167	0.672 ~ 2.028
STAB1	-0.715	0.240	8.892	0.003	0.489	0.301 ~ 0.774

表 2 AD 髓系细胞中核心差异基因的 logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of core differential genes in myeloid cells of Alzheimer's disease

基因	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
C1QB	-0.324	0.184	3.108	0.080	0.723	0.500 ~ 1.031
C1QA	0.135	0.159	0.723	0.400	1.144	0.839 ~ 1.567
C1QC	0.130	0.166	0.613	0.430	1.139	0.822 ~ 1.582
STAB1	-0.697	0.158	19.475	<0.001	0.498	0.361 ~ 0.670

3 讨论

牙周炎在全国发病率高达 85%, 它不仅危害口腔健康, 而且对其他系统疾病也有着深远的影响。近年来, 针对牙周炎与其他疾病之间共同基因和机制的研究也得到了重视。挖掘疾病之间相互作用及其共同的生物学机制有助于了解、预防和治疗。由于牙周炎和 AD 都与免疫密切相关, 因此探究免疫细胞在牙周炎和 AD 发病过程中的核心基因和分子机制对牙周炎及 AD 的治疗和预防具有重要指导意义。本研究通过比较牙周炎和 AD 单细胞数据, 发现两者共有的免疫细胞为 CD163⁺ 髓系细胞, 其中, 有 49 个基因在牙周炎和 AD 中同时下调, 随后进行的富集分析和 PPI 分析表明了补体成分在牙周炎和 AD 中的重要作用, 通过进一步的关联分析明确了 STAB1 基因与两种疾病发生发展呈显著负相关。

本研究结果表明补体系统及补体系统成分 C1QB 与牙周炎相关, 而包含补体系统成分 C1QB 的补体激活途径为经典途径, 经典途径包括 11 种成分, 3 个功能单位: ①识别单位, 包括 C1q、C1r、C1s; ②活化单位, 包括 C2、C3、C4; ③膜攻击单位, 包括 C5、C6、C7、C8 和 C9。在牙周炎中, 补体系统通过诱导强力消除反应来快速和广泛地抑制微生物入侵, 但同时也能引起炎症反应从而对组织造成损伤, 引起牙周炎^[13]。如补体成分 C3 在牙周炎患者唾液中明显增多, 并且唾液中总 C3 和分裂产物 C3c 的水平与牙周炎的严重程度相关^[14-15]。补体也可以介导 AD 的神

经退行性变。如 C1QA 是小胶质细胞的吞噬标志物之一, 其表达上调增加了突触被小胶质细胞吞噬的风险, 进而加重 AD^[16]。小鼠感染 Pg 后, 引发的牙周感染加速了 AD 小鼠认知和行为障碍的进展, C1QA 基因敲除可显著降低 Pg 诱导的小胶质细胞炎症细胞因子基因表达, 在体外, 阻断 C1QA 可减少 Pg 诱导的小胶质细胞介导的突触丢失^[17]。虽然大多证据证明补体的过度激活与牙周炎和 AD 相关, 但这些研究大多提出的是补体成分 C3、C5 和 C1QA, 或是将 C1QA、C1QB、C1QC 作为整体的 C1Q 来进行探究。在本研究中, C1QB 基因的表达只与牙周炎呈负相关, 而 C1QA 表达只与牙周炎呈正相关, 两者与 AD 均无相关性, 因此 C1QA 和 C1QB 都不能作为两种疾病的共同风险基因。本研究结果为后续的研究提供了依据, 即 C1QA、C1QB、C1QC 不能一概而论, 在同一疾病中这些成分可能发挥着不同甚至相反的作用。

清道夫受体 STAB1 是表达于吸收和降解凋亡细胞的清道夫细胞上的重要受体, STAB1 和 C1QB 都具有调节固有免疫的能力^[18-19]。STAB1 受体主要促进脂多糖主动清除并限制 Toll 样受体 4 介导的炎症^[20]。单核细胞来源的 STAB1⁺ 高脂质相关巨噬细胞亚群具有免疫抑制能力^[21]。STAB1 主要由肝窦内皮细胞表达, 也可表达于组织巨噬细胞亚群^[22]。在小鼠感染模型中, STAB1 不仅控制病原体诱导的细胞因子和趋化因子的产生以及感染器官中的免疫细胞积累, 而且调节了髓系细胞的募

集以响应病原体感染, 并有助于清除循环细菌^[23]。本研究提示该基因与牙周炎和 AD 呈负相关, 可能是由于 STAB1 对炎症和细菌等病原体的抑制作用, 但其与牙周炎和 AD 相关研究较少, 相关机制有待阐明。

本研究通过单细胞转录组学和 Bulk RNA-seq 数据分析揭示牙周炎和 AD 发病机制中与免疫相关的共有核心基因及其与疾病的相关性, 发现 STAB1 基因与疾病呈显著负相关, 为牙周炎和 AD 的临床诊断和免疫治疗提供了更多潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] Teles F, Collman R G, Mominkhan D, et al. Viruses, periodontitis, and comorbidities [J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89 (1): 190 – 206.
- [2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577 – 1590.
- [3] Rajesh Y, Kanneganti T D. Innate immune cell death in neuroinflammation and Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2022, 11 (12): 1885.
- [4] Li J, Zhang Y, Lu T, et al. Identification of diagnostic genes for both Alzheimer's disease and metabolic syndrome by the machine learning algorithm [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1037318.
- [5] Ryder M I. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: recent findings and potential therapies [J]. *J Periodontol*, 2020, 91 Suppl 1 (Suppl 1): S45 – S49.
- [6] Gong T, Chen Q, Mao H, et al. Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis trigger NLRP3 inflammasome and induce neuroinflammation, tau phosphorylation, and memory dysfunction in mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 925435.
- [7] Xu W, Zhou W, Wang H, et al. Roles of porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120: 45 – 84.
- [8] Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, et al. Porphyromonas gingivalis in the development of periodontitis: impact on dysbiosis and inflammation [J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77 (5): 1539 – 1551.
- [9] Wang Y, Wang Q, Xu D. New insights into macrophage subsets in atherosclerosis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100 (9): 1239 – 1251.
- [10] Yang X, Kui L, Tang M, et al. High-throughput transcriptome profiling in drug and biomarker discovery [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 19.
- [11] Li P, Yuan J, Ahmed F S, et al. High counts of CD68⁺ and CD163⁺ macrophages in mantle cell lymphoma are associated with inferior prognosis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 701492.
- [12] Natalini A, Simonetti S, Favaretto G, et al. OMIP-079: cell cycle of CD4⁺ and CD8⁺ naïve/memory T cell subsets, and of Treg cells from mouse spleen [J]. *Cytometry A*, 2021, 99 (12): 1171 – 1175.
- [13] Pouw R B, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43 (6): 757 – 771.
- [14] Damgaard C, Massarenti L, Danielsen A K, et al. Complement component 3 and its activation split-products in saliva associate with periodontitis [J]. *J Periodontol*, 2022, 93 (9): 1294 – 1301.
- [15] Grande M A, Belstrøm D, Damgaard C, et al. Complement split product C3c in saliva as biomarker for periodontitis and response to periodontal treatment [J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56 (1): 27 – 33.
- [16] De Schepper S, Ge J Z, Crowley G, et al. Perivascular cells induce microglial phagocytic states and synaptic engulfment via SPPI in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26 (3): 406 – 415.
- [17] Hao X, Li Z, Li W, et al. Periodontal infection aggravates C1q-mediated microglial activation and synapse pruning in Alzheimer's mice [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816640.
- [18] Kim S Y, Lee E H, Kim E N, et al. Identifying stabilin-1 and stabilin-2 double knockouts in reproduction and placentation: a descriptive study [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7235.
- [19] Carai P, Papageorgiou A P, Van Linthout S, et al. Stabilin-1 mediates beneficial monocyte recruitment and tolerogenic macrophage programming during CVB3-induced viral myocarditis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 165: 31 – 39.
- [20] Cabral F, Al-Rahem M, Skaggs J, et al. Stabilin receptors clear LPS and control systemic inflammation [J]. *iScience*, 2021, 24 (11): 103337.
- [21] Timperi E, Gueguen P, Molgora M, et al. Lipid-associated macrophages are induced by cancer-associated fibroblasts and mediate immune suppression in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (18): 3291 – 3306.
- [22] Manta C P, Leibing T, Friedrich M, et al. Targeting of scavenger receptors stabilin-1 and stabilin-2 ameliorates atherosclerosis by a plasma proteome switch mediating monocyte/macrophage suppression [J]. *Circulation*, 2022, 146 (23): 1783 – 1799.
- [23] Pombinho R, Pinheiro J, Resende M, et al. Stabilin-1 plays a protective role against *Listeria monocytogenes* infection through the regulation of cytokine and chemokine production and immune cell recruitment [J]. *Virulence*, 2021, 12 (1): 2088 – 2103.

(2024-02-21 收稿)