

中性粒细胞与牙龈卟啉单胞菌相互作用的进展研究

苏晓珂¹, 李雨舟^{1,2,3*}, 杨生^{1,2,3*}

¹重庆医科大学口腔医学院, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

³重庆市高等教育口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘要

中性粒细胞是先天免疫系统的核心效应细胞, 在口腔感染防御中发挥吞噬、脱颗粒及形成胞外陷阱(NETs)等关键作用。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)作为牙周炎的关键病原体, 通过脂多糖(LPS)、牙龈蛋白酶(gingipains)、牙龈卟啉单胞菌肽基精氨酸脱亚胺酶(PPAD)等毒力因子, 可逃逸中性粒细胞杀伤并加剧慢性炎症。值得注意的是, 两者的相互作用不仅局限于牙周组织破坏, 还可能通过免疫调节参与类风湿性关节炎、阿尔茨海默病等全身性疾病的发生发展。然而, 现有研究对二者互作的分子机制及其系统性影响尚未充分阐明。本文系统综述中性粒细胞与牙龈卟啉单胞菌的相互作用模式, 旨在为牙周炎及相关全身性疾病的防治提供新视角。

关键词

中性粒细胞, 牙龈卟啉单胞菌, 牙周炎, 中性粒细胞胞外陷阱, 牙龈蛋白酶

Progress in the Study of Interactions between Neutrophils and *Porphyromonas gingivalis*

Xiaoke Su¹, Yuzhou Li^{1,2,3*}, Sheng Yang^{1,2,3*}

¹College of Stomatology, Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

³Chongqing Key Laboratory of Higher Education for Oral Biomedical Engineering, Chongqing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 苏晓珂, 李雨舟, 杨生. 中性粒细胞与牙龈卟啉单胞菌相互作用的进展研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1130-1138. DOI: 10.12677/acm.2026.1641346

Abstract

Neutrophils are core effector cells of the innate immune system, playing key roles in oral infection defense through phagocytosis, degranulation, and the formation of extracellular traps (NETs). *Porphyromonas gingivalis*, as a key pathogen in periodontitis, can evade neutrophil killing and exacerbate chronic inflammation via virulence factors, such as lipopolysaccharide (LPS), gingipains, and the *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD). Notably, the interaction between the two is not confined to periodontal tissue destruction but may also participate in the pathogenesis of systemic diseases, such as rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease through immunomodulation. However, the molecular mechanisms of their interaction and its systemic implications remain insufficiently elucidated. This review systematically summarizes the modes of interaction between neutrophils and *P. gingivalis*, aiming to provide new insights into the prevention and treatment of periodontitis and related systemic diseases.

Keywords

Neutrophils, *Porphyromonas gingivalis*, Periodontitis, Neutrophil Extracellular Traps, Gingipains

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周炎是全球最常见的慢性炎症之一，影响 10%~15% 的成年人，是成人牙齿缺失的主要原因[1]。它不仅局限于口腔，还与心血管疾病、糖尿病、类风湿性关节炎(RA)及阿尔茨海默病(AD)等全身性疾病密切相关[2]。中性粒细胞作为先天免疫的主要效应细胞，通过趋化、吞噬、活性氧(ROS)产生及中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成等机制维持牙周稳态，但其过度激活或功能失衡也会加剧组织破坏，呈现双刃剑特性[3]。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)是关键病原体假说(KPH)的核心菌种，尽管丰度不足 1%，却能通过脂多糖(LPS)、牙龈蛋白酶(gingipains)及肽基精氨酸脱亚胺酶(PPAD)等毒力因子破坏宿主免疫平衡，驱动菌群失调并促进慢性炎症[4]。近期研究表明，中性粒细胞与 *P. gingivalis* 的相互作用不仅加剧局部牙周病变，还可能通过免疫逃逸机制参与 RA 及 AD 等全身疾病的进展[5]。本文系统综述中性粒细胞与 *P. gingivalis* 在趋化调控、吞噬抑制、ROS 与 NETs 干扰及补体操控等方面的互作机制，探讨其在牙周炎及全身性疾病中的病理意义，为靶向宿主-病原体互作的防治策略提供理论依据。

2. 牙龈卟啉单胞菌的特征

2.1. 基本特征

牙龈卟啉单胞菌是一种革兰氏阴性专性厌氧致病菌，其生长严格依赖血红素(作为铁源)、宿主蛋白分解产物(如小肽)及维生素 K 等营养因子[6]。流行病学研究显示，*P. gingivalis* 在全球人群口腔中广泛分布，不仅是慢性牙周炎的核心病原体，还参与类风湿性关节炎、阿尔茨海默病及动脉粥样硬化等全身性疾病的病理进程[7]。该微生物产生半胱氨酸蛋白酶(如牙龈蛋白酶)，通过降解宿主细胞外基质及免疫蛋白(如补体、免疫球蛋白)促进组织破坏；也产生 *P. gingivalis* 特有的肽基精氨酸脱亚胺酶(*Porphyromonas gingivalis* Peptidylarginine Deiminase, PPAD)，通过将精氨酸催化为瓜氨酸，并诱导自身免疫反应。

2.2. 毒力因子

2.2.1. 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)

牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(LPS)是其关键毒力因子,定位于细胞壁外膜。LPS通过激活TLR2/4受体,调控牙周膜成纤维细胞的核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路[8],并激活牙周组织中的多种靶细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞、成骨细胞、破骨细胞等),刺激巨噬细胞合成和分泌多种细胞因子和炎症介质,导致牙周组织损伤和破坏[9]。

2.2.2. 牙龈蛋白酶(Gingipains)

牙龈蛋白酶是由*P. gingivalis*产生的一种半胱氨酸蛋白酶,分为赖氨酸特异性(Lys-gingipains, Kgp)和精氨酸特异性(Arg-gingipains A/B, RgpA/B)蛋白酶,能够降解宿主蛋白,帮助细菌获取营养并抑制宿主的免疫反应。牙龈蛋白酶可存在于细菌表面、外膜囊泡(OMV)或细胞外环境。牙龈蛋白酶是*P. gingivalis*的重要致病因子,可通过裂解各种宿主蛋白,导致细胞脱落以及组织破坏[10]。

2.2.3. 牙龈卟啉单胞菌肽基精氨酸脱亚胺酶(*Porphyromonas gingivalis* Peptidylarginine Deiminase, PPAD)

肽基精氨酸脱亚胺酶(PPAD)是*P. gingivalis*特有的一种酶,可将羧基末端蛋白精氨酸残基转化为瓜氨酸,改变蛋白质电荷和构象,导致蛋白功能异常。

PPAD有助于*P. gingivalis*逃避宿主免疫防御反应。相比PPAD敲除菌,野生菌能显著延长中性粒细胞的存活时间和促炎因子分泌,并且能抑制中性粒细胞活性氧产生和吞噬活性。因此PPAD在保护*P. gingivalis*免受清除的同时,加剧了牙周炎的慢性炎症状态[11]。

PPAD催化的瓜氨酸化蛋白(如纤维蛋白原、 α -烯醇化酶)可被宿主免疫系统识别为非己成分,这些成分可能会诱导抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPAs)生成,造成类风湿性关节炎(RA)的发病[12]。

2.2.4. 丝氨酸磷酸酶(Serine Phosphatase, SerB)

丝氨酸磷酸酶是一种分泌型或膜相关酶,能够催化蛋白质中丝氨酸/苏氨酸残基的去磷酸化,从而调控宿主或细菌自身蛋白的活性。SerB可通过去磷酸化NF- κ B p65的S536位点抑制IL-8分泌,从而减少对中性粒细胞的趋化作用[13]。实验表明,*P. gingivalis*和 Δ SerB菌株均能引起显著的炎症反应,而 Δ SerB菌株感染的小鼠拥有较少的牙槽骨吸收和更多的中性粒细胞浸润[14]。

3. 中性粒细胞

3.1. 基本特征及杀菌机制

中性粒细胞是人体先天免疫系统的重要组成部分,约占白细胞的50%~70%,主要功能是快速清除病原体并触发炎症反应。其杀菌机制包括:(1)通过吞噬作用和伴随的呼吸爆发产生活性氧(ROS)及抗菌分子,从细胞内彻底清除病原体;(2)借助脱颗粒过程将含有多种抗菌酶和蛋白的颗粒内容物释放至胞外或吞噬体内,直接破坏细菌结构;(3)依靠NETs形成网状结构捕获并杀伤病原体,构成独特的防御屏障。这三种机制既各自独立,又相互协同,共同保证中性粒细胞在局部炎症和系统感染中发挥快速而有效的杀菌作用。然而,这些防御手段也可能在过度激活或被病原体利用时造成组织损伤,从而呈现典型的双刃剑特性[15]。

3.2. 吞噬与活性氧(ROS)生成

中性粒细胞通过调理作用识别并吞噬病原体:血浆中的抗体或补体标记细菌表面后,与中性粒细胞

表面受体结合, 触发细胞膜内陷形成吞噬体。吞噬体成熟过程中, 细胞内颗粒释放抗菌蛋白(如防御素、溶菌酶), 同时还还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶被激活, 催化氧气生成超氧阴离子(O_2^-), 经超氧化物歧化酶(SOD)转化为过氧化氢(H_2O_2)。在髓过氧化物酶(MPO)催化下, H_2O_2 与氯离子反应生成次氯酸(HOCl), 能够有效地破坏微生物的脂质膜、核酸和蛋白质。此外, 活性氧(ROS)可增强颗粒蛋白的穿透效率, 二者协同形成多重抗菌防线。

3.3. 脱颗粒(Degranulation)

中性粒细胞含有多种预先形成的颗粒, 包括分泌颗粒(secretory granules)、三级颗粒(tertiary granules)、二级颗粒(secondary granules)和初级颗粒(primary granules)。这些颗粒中含有不同的抗菌蛋白, 如髓过氧化物酶(myeloperoxidase)、弹性蛋白酶(elastase)和溶菌酶(lysozyme)等。脱颗粒是中性粒细胞释放这些颗粒内容物的过程, 通过细胞膜释放(杀死细胞外细菌)或吞噬体释放(杀死细胞内细菌)实现[16]。

3.4. 中性粒细胞胞外陷阱

中性粒细胞胞外陷阱是由解聚的核染色质(含组蛋白 H2A/H2B/H3/H4)、颗粒蛋白(MPO、NE 等)及胞质蛋白(如钙卫蛋白)构成的纤维网状结构。NETs 中包含多种抗菌蛋白, 如髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、防御素和乳铁蛋白等。这些蛋白能通过氧化作用攻击病原体, 或者通过降解病原体的毒力因子来削弱其致病能力。DNA 和抗菌蛋白共同作用, 形成高浓度的抗菌环境, 增强对病原体的杀伤力[17]。

4. 牙龈卟啉单胞菌干扰中性粒细胞功能的机制

尽管中性粒细胞具备吞噬、活性氧爆发、脱颗粒及 NETs 等多层次杀菌机制, 但在牙周炎病灶中, *P. gingivalis* 却能够在中性粒细胞高度浸润的环境下持续存活并建立稳固定植。这一现象表明, *P. gingivalis* 已进化出一系列精细化的免疫干扰策略, 可有效规避甚至逆转中性粒细胞的杀菌效应。这些机制不仅削弱了宿主的局部防御, 还可能通过持续炎症和免疫逃逸推动牙周炎的慢性化, 并进一步介导与类风湿性关节炎等系统性疾病的关联。因此, 深入阐明 *P. gingivalis* 干扰中性粒细胞功能的分子机制, 对于理解牙周炎免疫病理学及相关疾病的防治具有重要意义。

4.1. 中性粒细胞趋化作用抑制

牙龈卟啉单胞菌通过 SerB 调控中性粒细胞趋化作用。SerB 催化 NF- κ B p65 亚基 S536 位点的去磷酸化, 抑制其核转位及转录活性, 导致趋化因子 IL-8 (CXCL8)表达下调[13]。IL-8 的减少直接削弱 CXCR1/2 介导的中性粒细胞趋化梯度形成, 使感染部位中性粒细胞浸润不足(Δ serB 菌株感染模型中骨吸收减少与中性粒细胞募集增强的实验证据支持此结论[14])。该策略使 *P. gingivalis* 在感染早期建立低免疫压力的定植微环境, 为后续免疫逃逸提供时间。

4.2. NETs 功能干扰

牙龈卟啉单胞菌对 NETs 的影响, 表现为它既能诱导 NETs 的形成, 也能破坏或利用 NETs, 是典型的双重调控。*P. gingivalis* 的精氨酸特异性牙龈蛋白酶(RgpA/B)可诱导异常 NETs 形成, 通过激活 PAR-2 (蛋白酶激活受体-2)信号, 刺激中性粒细胞异常释放 NETs。这些 NETs 往往有功能缺陷, 尽管能大量释放 DNA 和蛋白质, 却缺乏正常杀菌能力, *P. gingivalis* 和其共生菌可因此逃避杀伤, 造成更加严重的感染环境。RgpA/B 还可裂解 NETs 关键成分, 例如 LL-37、NE、cathepsin G, 削弱杀菌功能[18]。此外, *P. gingivalis* 独特的 PPAD 可对组蛋白 H3 进行瓜氨酸化修饰, 削弱 NETs 的 DNA 凝聚结构, 导致 NETs

不稳定[19]。*P. gingivalis* 的独特功能使得 NETs 从抗菌武器转化为细菌扩散的物理支架，为牙周炎中的菌群失调提供了微环境，帮助其在牙周袋中持久定植，因此在牙周炎患者中，龈沟液和牙周袋脓液里 NETs 含量常常升高，但杀菌却效果不足[20]。

4.3. PPAD 介导的免疫逃逸

牙龈卟啉单胞菌肽基精氨酸脱亚氨酶(PPAD)可促进蛋白瓜氨酸化，*P. gingivalis* 是极少数表达 PPAD 的微生物之一，这一特性使其在介导免疫逃逸和系统性炎症中占据独特地位[7]。PPAD 以两种形式分泌：游离型或与外膜囊泡结合[21]。游离 PPAD 被认为是 *P. gingivalis* 的关键毒力因子，可在催化精氨酸瓜氨酸化过程中释放氨，创造碱性环境促进自身生长[22]。

PPAD 通过以下机制削弱中性粒细胞免疫效应：1) 吞噬抑制：通过瓜氨酸化细菌表面的毒力因子(如精氨酸特异性蛋白酶 RgpA/RgpB)，减少其被中性粒细胞识别的机会，并降低宿主吞噬相关蛋白(如整合素)的表达。2) NETs 瓦解：催化组蛋白 H3 (Histone H3)的瓜氨酸化(citH3)，破坏 NETs 中 DNA 的凝聚结构，促进细菌逃逸。3) 抗菌肽失活：瓜氨酸化 LP9 等阳离子抗菌肽，使其失去正电荷，显著降低其杀菌活性[19]。4) 延长中性粒细胞存活时间以维持炎症状态：通过提高中性粒细胞抗凋亡蛋白 Bcl-2 相关蛋白 A1 (即 A1/Bfl-1)的表达水平，从而延长其存活，并伴随 IL-6、TNF- α 等炎症因子的持续释放，保持促炎环境[11]。

PPAD 的免疫逃逸功能解释了牙周袋中大量中性粒细胞浸润却无法清除病原体的矛盾现象。除 PPAD 对中性粒细胞的影响外，其催化生成的瓜氨酸化蛋白(如纤维蛋白原、 α -烯醇化酶)可被宿主视为非己成分，可能诱导抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPAs)产生，推动疾病(如 RA)的进展[12]。

4.4. 补体系统与 TLR 信号的协同操控

补体系统是先天免疫的重要组成部分，在健康人的龈沟液中却没有补体片段或浓度较低，而在牙周病患者龈沟液中活化的补体片段丰富。

牙龈卟啉单胞菌通过补体抑制吞噬：牙龈蛋白酶(RgpA/RgpB)通过降解补体因子 C5 并产生功能性 C5a 片段，激活 C5aR 信号。与此同时，*P. gingivalis* 通过 TLR1/2 复合物激活 TLR 通路。这两条通路协同激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号，高浓度的 C5a 抑制吞噬功能，促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6)水平升高，从而促进菌群失调和慢性炎症形成[23]。

另一种策略是抑制趋化作用：在 OMV 中，Rgp 和 PPAD 共同存在，形成局部高效的修饰环境。Rgp 切割 C5 生成 C5a 后，PPAD 迅速瓜氨酸化其 C 末端 Arg74，导致 C5a 无法结合受体 C5aR，从而抑制中性粒细胞趋化和炎症反应。这种协同作用使得 *P. gingivalis* 能够在感染部位削弱宿主的补体防御，促进慢性感染[24]。

5. PPAD 诱导的瓜氨酸化蛋白与异常 NETs 的系统性致病机制

牙龈卟啉单胞菌通过其独特的肽酰精氨酸脱亚氨酶(PPAD)及 NETs 调控能力，突破牙周局部屏障，经循环系统介导全身性病理效应，尤其在类风湿性关节炎和阿尔茨海默病中发挥关键作用。

5.1. PPAD 介导的蛋白瓜氨酸化与系统性扩散

PPAD 是迄今已知唯一由细菌表达的肽酰精氨酸脱亚氨酶，其与宿主 PAD 酶在催化机制上存在显著差异：PPAD 活性不依赖钙离子，且在较高 pH 环境下保持活性，优先作用于蛋白 C 末端精氨酸残基[12]。在牙周局部，PPAD 与精氨酸特异性牙龈蛋白酶(Rgps)协同作用：Rgps 首先裂解宿主蛋白(如纤维蛋白原、 α -烯醇化酶、表皮生长因子等)，暴露 C 末端精氨酸，随后 PPAD 将这些精氨酸转化为瓜氨酸，生成具有

新抗原性的修饰蛋白[25]。

PPAD 及其产物突破牙周屏障进入循环系统的途径主要包括：(1) 龈上皮屏障破坏：牙龈蛋白酶降解细胞间黏附分子(如 E-钙黏蛋白)和细胞外基质，削弱上皮完整性，使 PPAD 及瓜氨酸化蛋白直接进入皮下血管；(2) 细菌入血与播散：*P. gingivalis* 可侵入血管内皮细胞，经胞吞-胞吐作用穿越内皮屏障进入血液循环，或在巨噬细胞保护下实现“特洛伊木马”式转运；(3) 外膜囊泡(OMVs)介导：*P. gingivalis* 分泌的 OMVs 具有高度稳定性和黏附性，可富集 PPAD 及瓜氨酸化蛋白，经血流远距离递送至靶器官[26]。一旦进入循环系统，PPAD 即可在远离口腔的部位(如关节滑膜、脑血管周组织)继续催化宿主蛋白瓜氨酸化，形成异位修饰效应[27]。

5.2. 异常 NETs 的形成与系统性炎症放大

P. gingivalis 通过多种机制诱导中性粒细胞释放 NETs，并干扰其正常降解，导致异常 NETs 在局部及全身积聚。在牙周袋低氧微环境中，*P. gingivalis* LPS 通过钙依赖信号通路激活中性粒细胞，促进 NETs 形成[28]。同时，该菌可分泌 DNA 酶抑制因子，阻碍 NETs 的正常降解，使其在牙周组织持续堆积。

异常 NETs 的系统性危害体现在三个层面：首先，NETs 释放的瓜氨酸化组蛋白 H3、纤维蛋白原等自身抗原可直接进入血流，作为自身抗原激活适应性免疫应答[29]；其次，NETs 组分(如弹性蛋白酶、MMP-8、组蛋白)具有细胞毒性，可损伤血管内皮，促进动脉粥样硬化斑块形成，为系统性传播创造条件；第三，NETs 形成过程中伴随的 PAD4 活化可进一步放大蛋白瓜氨酸化水平，形成“瓜氨酸化-NETs-自身抗体”的正反馈循环[30]。

5.3. 类风湿性关节炎的分子关联

PPAD 及异常 NETs 通过循环系统参与 RA 发病的机制已得到较充分阐明。在易感个体中，循环中的 PPAD 可在关节滑膜等远处部位持续生成瓜氨酸化蛋白，这些修饰蛋白作为新抗原被抗原提呈细胞摄取，激活 T 细胞并辅助 B 细胞产生抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPAs)。值得注意的是，PPAD 自身也可发生瓜氨酸化，成为强效自身抗原，进一步打破免疫耐受。

临床研究显示，RA 患者在临床症状出现前数年即可检测到抗 RgpB 抗体和抗 CCP 抗体水平升高，提示口腔 *P. gingivalis* 感染及 PPAD 活性可能参与 RA 的早期免疫启动[31]。此外，牙周治疗可降低 RA 患者血清炎症标志物及自身抗体水平，证实阻断 PPAD 来源可改善全身病情。在关节局部，循环来源的瓜氨酸化蛋白沉积于滑膜组织，激活补体级联反应并招募中性粒细胞，形成 NETs-瓜氨酸化-炎症的恶性循环，直接诱导破骨细胞分化和骨侵蚀[32]。

5.4. 阿尔茨海默病的潜在关联

近年研究提示，PPAD 及异常 NETs 可能通过血脑屏障(BBB)参与阿尔茨海默病(AD)的病理进程。*P. gingivalis* 来源的牙龈蛋白酶(特别是 RgpA/B 和 Kgp)具有直接降解 BBB 紧密连接蛋白(如 occludin、claudin-5)的能力，增加 BBB 通透性，使 PPAD、瓜氨酸化蛋白及促炎因子进入脑实质[33]。

在脑内，PPAD 可能通过多重机制促进神经退行性变：(1) tau 蛋白异常修饰：PPAD 可催化 tau 蛋白瓜氨酸化，促进其异常聚集和神经纤维缠结形成；(2) 淀粉样蛋白沉积：炎症微环境激活小胶质细胞，促进 A β 产生和清除障碍；(3) 神经炎症放大：循环中的 NETs 组分可激活脑血管周巨噬细胞和星形胶质细胞，释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子，加剧神经炎症。此外，*P. gingivalis* OMVs 可携带 PPAD 穿越 BBB，实现毒力因子的远距离递送。尽管 *P. gingivalis* 与 AD 的因果关系尚需更多前瞻性研究证实，但现有证据提示 PPAD 介导的蛋白修饰和 NETs 相关炎症可能是连接牙周炎与神经退行性疾病的重要桥梁[33]。

6. 结论

中性粒细胞与 *P. gingivalis* 的相互作用是牙周炎免疫病理学的核心环节,也是口腔-全身疾病轴的关键节点。一方面,中性粒细胞通过趋化募集、吞噬杀菌、ROS 爆发、脱颗粒及 NETs 形成等多层次防御机制,在牙周局部构筑起抵抗病原体的第一道免疫屏障;另一方面,*P. gingivalis* 凭借 SerB、gingipains、PPAD 等毒力因子,系统性地干扰中性粒细胞的各项功能,实现免疫逃逸、慢性炎症维持与营养获取的正反馈循环,最终导致牙周组织破坏,并可能通过瓜氨酸化蛋白、NETs 衍生物等途径参与类风湿性关节炎、阿尔茨海默病等全身性疾病的免疫失衡过程。然而,目前相关研究仍存在不足:多数结论来自体外实验或小鼠模型,缺乏在人类人群中的纵向随访验证;研究对象多集中于单一毒力因子或单一免疫环节,缺少整体互作网络的系统性解析;关于局部炎症如何经由 NETs 瓜氨酸化、免疫因子扩散影响全身免疫失衡的机制,也尚未建立统一理论框架。总体而言,中性粒细胞与 *P. gingivalis* 的互作不仅是牙周炎病理机制的核心环节,更可能成为干预口腔-全身疾病链的重要突破口,其深入研究对未来牙周炎及相关全身疾病的防治具有重要理论与临床价值。

基金项目

重庆医科大学口腔医学院 2024 年研究生科研创新研究项目“基质瓜氨酸化促进牙周炎进展的机制研究”研究成果(KQY202409)。

参考文献

- [1] Tonetti, M.S., Jepsen, S., Jin, L. and Otomo-Corgel, J. (2017) Impact of the Global Burden of Periodontal Diseases on Health, Nutrition and Wellbeing of Mankind: A Call for Global Action. *Journal of Clinical Periodontology*, **44**, 456-462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- [2] Hajishengallis, G. (2015) Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- [3] Bassani, B., Cucchiara, M., Butera, A., Kayali, O., Chiesa, A., Palano, M.T., et al. (2023) Neutrophils' Contribution to Periodontitis and Periodontitis-Associated Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15370. <https://doi.org/10.3390/ijms242015370>
- [4] Cooper, K.N., Wielento, A., Morris, S.C., Terekhova, M., Rodriguez-Hernandez, C.J., Potempa, B., et al. (2025) Limited Proteolysis of Neutrophil Granule Proteins by the Bacterial Protease RgpB Depletes Neutrophil Antimicrobial Capacity. *Journal of Leukocyte Biology*, **117**, qiae209. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae209>
- [5] Sindelar, D. (2023) Virulent Porphyromonas Gingivalis as the Root Cause of Chronic Inflammation—A Chronic Oral Health Perspective. *Alzheimer's & Dementia*, **19**, e079331. <https://doi.org/10.1002/alz.079331>
- [6] Kadowaki, T. (2021) Enzymatic Characteristics and Activities of Gingipains from Porphyromonas Gingivalis. In: Nagano, K. and Hasegawa, Y. Eds., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 97-112. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0939-2_10
- [7] Reyes, L. (2021) Porphyromonas Gingivalis. *Trends in Microbiology*, **29**, 376-377. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.010>
- [8] Li, M., Zhang, C., Jin, L., Matsuo, K. and Yang, Y. (2017) Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide Regulates Ephrin/Eph Signalling in Human Periodontal Ligament Fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, **52**, 913-921. <https://doi.org/10.1111/jre.12463>
- [9] Zhang, Y., Wang, X., Bao, X., Hu, M. and Yu, W. (2014) Effects of Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide on Osteoblast-Osteoclast Bidirectional EphB4-EphrinB2 Signaling. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **7**, 80-84. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1357>
- [10] Hočevar, K., Vizovišek, M., Wong, A., Koziel, J., Fonović, M., Potempa, B., et al. (2020) Proteolysis of Gingival Keratinocyte Cell Surface Proteins by Gingipains Secreted from Porphyromonas Gingivalis—Proteomic Insights into Mechanisms behind Tissue Damage in the Diseased Gingiva. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article ID: 722. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00722>
- [11] Prucsi, Z., Zimny, A., Płonczyńska, A., Zubrzycka, N., Potempa, J. and Sochalska, M. (2023) Porphyromonas Gingivalis

- Peptidyl Arginine Deiminase (PPAD) in the Context of the Feed-Forward Loop of Inflammation in Periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12922. <https://doi.org/10.3390/ijms241612922>
- [12] Wegner, N., Wait, R., Sroka, A., Eick, S., Nguyen, K., Lundberg, K., *et al.* (2010) Peptidylarginine Deiminase from *Porphyromonas gingivalis* Citrullinates Human Fibrinogen and α -Enolase: Implications for Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **62**, 2662-2672. <https://doi.org/10.1002/art.27552>
- [13] Takeuchi, H., Hirano, T., Whitmore, S.E., Morisaki, I., Amano, A. and Lamont, R.J. (2013) The Serine Phosphatase Serb of *Porphyromonas Gingivalis* Suppresses IL-8 Production by Dephosphorylation of NF- κ B RelA/P65. *PLOS Pathogens*, **9**, e1003326. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003326>
- [14] Bainbridge, B., Verma, R.K., Eastman, C., Yehia, B., Rivera, M., Moffatt, C., *et al.* (2010) Role of *Porphyromonas gingivalis* Phosphoserine Phosphatase Enzyme Serb in Inflammation, Immune Response, and Induction of Alveolar Bone Resorption in Rats. *Infection and Immunity*, **78**, 4560-4569. <https://doi.org/10.1128/iai.00703-10>
- [15] Chapple, I.L.C., Hirschfeld, J., Kantarci, A., Wilensky, A. and Shapira, L. (2023) The Role of the Host—Neutrophil Biology. *Periodontology* 2000, 1-47. <https://doi.org/10.1111/prd.12490>
- [16] Eichelberger, K.R. and Goldman, W.E. (2020) Manipulating Neutrophil Degranulation as a Bacterial Virulence Strategy. *PLOS Pathogens*, **16**, e1009054. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009054>
- [17] Baz, A.A., Hao, H., Lan, S., Li, Z., Liu, S., Chen, S., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps in Bacterial Infections and Evasion Strategies. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1357967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1357967>
- [18] Bryzek, D., Ciaston, I., Dobosz, E., Gasiorek, A., Makarska, A., Sarna, M., *et al.* (2019) Triggering Netosis via Protease-Activated Receptor (PAR)-2 Signaling as a Mechanism of Hijacking Neutrophils Function for Pathogen Benefits. *PLOS Pathogens*, **15**, e1007773. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007773>
- [19] Stobernack, T., du Teil Espina, M., Mulder, L.M., Palma Medina, L.M., Piebenga, D.R., Gabarrini, G., *et al.* (2018) A Secreted Bacterial Peptidylarginine Deiminase Can Neutralize Human Innate Immune Defenses. *mBio*, **9**, e01704-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.01704-18>
- [20] Cui, Y., Yang, Y., Zheng, J., Ma, H., Han, X., Liao, C., *et al.* (2024) Elevated Neutrophil Extracellular Trap Levels in Periodontitis: Implications for Keratinization and Barrier Function in Gingival Epithelium. *Journal of Clinical Periodontology*, **51**, 1210-1221. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14025>
- [21] Gabarrini, G., Palma Medina, L.M., Stobernack, T., Prins, R.C., du Teil Espina, M., Kuipers, J., *et al.* (2018) There's No Place Like OM: Vesicular Sorting and Secretion of the Peptidylarginine Deiminase of *Porphyromonas gingivalis*. *Virulence*, **9**, 459-467. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1421827>
- [22] Casiano-Colón, A. and Marquis, R.E. (1988) Role of the Arginine Deiminase System in Protecting Oral Bacteria and an Enzymatic Basis for Acid Tolerance. *Applied and Environmental Microbiology*, **54**, 1318-1324. <https://doi.org/10.1128/aem.54.6.1318-1324.1988>
- [23] Maekawa, T., Krauss, J.L., Abe, T., Jotwani, R., Triantafilou, M., Triantafilou, K., *et al.* (2014) *Porphyromonas Gingivalis* Manipulates Complement and TLR Signaling to Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis. *Cell Host & Microbe*, **15**, 768-778. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.012>
- [24] Bielecka, E., Scavenius, C., Kantyka, T., Jusko, M., Mizgalska, D., Szmigielski, B., *et al.* (2014) Peptidyl Arginine Deiminase from *Porphyromonas Gingivalis* Abolishes Anaphylatoxin C5a Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 32481-32487. <https://doi.org/10.1074/jbc.c114.617142>
- [25] Krakowiak, W., Lisowska, H. and Kaca, W.R. (2024) Pathogenic Features of *Porphyromonas gingivalis* Influence Progression of Rheumatoid Arthritis. *Advancements of Microbiology*, **63**, 15-22. <https://doi.org/10.2478/am-2024-0002>
- [26] Messina, B.M., Grippaudo, C., Polizzi, A., Blasi, A. and Isola, G. (2025) The Key Role of *Porphyromonas Gingivalis* in the Pathogenesis of Periodontitis Linked with Systemic Diseases. *Applied Sciences*, **15**, Article 6847. <https://doi.org/10.3390/app15126847>
- [27] Olsen, I., Singhrao, S.K. and Potempa, J. (2018) Citrullination as a Plausible Link to Periodontitis, Rheumatoid Arthritis, Atherosclerosis and Alzheimer's Disease. *Journal of Oral Microbiology*, **10**, Article 1487742. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1487742>
- [28] Chen, J., Tong, Y., Zhu, Q., Gao, L. and Sun, Y. (2022) Neutrophil Extracellular Traps Induced by *Porphyromonas Gingivalis* Lipopolysaccharide Modulate Inflammatory Responses via a Ca^{2+} -Dependent Pathway. *Archives of Oral Biology*, **141**, Article 105467. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105467>
- [29] Carmona-Rivera, C., Kaplan, M.J. and O'Neil, L.J. (2024) Neutrophils in Inflammatory Bone Diseases. *Current Osteoporosis Reports*, **22**, 280-289. <https://doi.org/10.1007/s11914-024-00865-3>
- [30] Naylor, K.L. (2016) The Role of Outer Membrane Proteins of *Porphyromonas gingivalis* in Host-Pathogen Interactions. Ph.D. Thesis, University of Sheffield.
- [31] Johansson, L., Sherina, N., Kharlamova, N., Potempa, B., Larsson, B., Israelsson, L., *et al.* (2016) Concentration of

- Antibodies against Porphyromonas Gingivalis Is Increased before the Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1100-4>
- [32] Mei, F., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., *et al.* (2020) Porphyromonas Gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*, **9**, Article 944. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110944>
- [33] Shawkatova, I., Durmanova, V. and Javor, J. (2025) Alzheimer's Disease and Porphyromonas Gingivalis: Exploring the Links. *Life*, **15**, Article 96. <https://doi.org/10.3390/life15010096>