

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.10.009

· 综述 ·

齿垢密螺旋体与口腔疾病关系的研究进展

彭瑞婷^{1,2}, 程磊^{1,2}, 彭显²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓科, 四川 成都(610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041)

【摘要】 齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*, *T. denticola*), 是人类口腔中一种重要的密螺旋体致病菌。早期研究发现齿垢密螺旋体与牙周病的发生发展密切相关, 随着近年来技术手段的发展, 众多研究显示齿垢密螺旋体不仅可通过多种机制参与牙周病的发生发展, 而且在多种口腔疾病发生发展进程中发挥重要作用。齿垢密螺旋体在牙髓根尖周病、种植体周围疾病中高度检出, 其表面蛋白也在口腔肿瘤样本中普遍存在。本文就齿垢密螺旋体在牙周病、牙髓根尖周病、种植体周围疾病、口腔肿瘤等方面的研究进展作一综述, 并总结相关作用机制: 齿垢密螺旋体可通过糜蛋白酶样蛋白酶复合物(chymotrypsin-like protease complex, CTLP)、主要外鞘蛋白(major outer sheath protein, Mosp)、Td92、LOS等多种表面蛋白引起机体免疫调节紊乱, 破坏上皮屏障, 诱导骨吸收, 促进炎症的发生发展; 还可通过表面FhbB脂蛋白逃脱补体介导的杀伤作用; 还可能通过调节肿瘤微环境促进口腔肿瘤的发生发展等。

【关键词】 齿垢密螺旋体; 牙菌斑; 感染; 牙周炎; 牙髓根尖周病; 种植体周围疾病; 口腔肿瘤; 外膜蛋白; 糜蛋白酶样蛋白酶复合物; 主要外鞘蛋白

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)10-0664-04



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 彭瑞婷, 程磊, 彭显. 齿垢密螺旋体与口腔疾病关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(10): 664-667.

Advances in *Treponema denticola* and oral diseases PENG Ruiting^{1,2}, CHENG Lei^{1,2}, PENG Xian². 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & Department of Endodontics in West China Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610064, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610064, China

Corresponding author: PENG Xian, Email: pengx@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501787

【Abstract】 *Treponema denticola* is an important pathogenic *Treponema* pathogen in the human oral cavity. Early studies have found that *Treponema denticola* is closely related to the occurrence and development of periodontal diseases. With the development of technical methods in recent years, many studies have shown that *Treponema denticola* not only can participate in periodontal diseases through a variety of mechanisms but also can play an important role in the development of various oral diseases. *Treponema denticola* is detected in high concentrations in peri-apical diseases and peri-implant diseases, and its surface protein is also prevalent in oral tumor samples. This paper reviews the research progress of *Treponema denticola* in periodontal diseases, pulp peri-apical diseases, peri-implant diseases and oral tumors, and summarizes the relevant mechanisms. For example, *Treponema denticola* can cause immune regulation disorder, destroy the epithelial barrier, induce bone absorption, promote the occurrence and development of inflammation through a variety of surface proteins, including chymotrypsin-like protease complex (CTLP), major outer sheath protein (Mosp),

【收稿日期】 2019-11-17; **【修回日期】** 2020-06-21

【基金项目】 国家自然科学基金(81700963); 四川省科技计划项目(2018JY0561)

【作者简介】 彭瑞婷, 医师, 硕士研究生, Email: 751233069@qq.com

【通讯作者】 彭显, 副教授, 博士, Email: pengx@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501787

Td92, and LOS. It can also escape complement-mediated killing effects through surface FhbB lipoproteins and promote the occurrence and development of oral tumors by regulating the tumor microenvironment. These theories provide a theoretical basis for further understanding the development of oral diseases, controlling the infection of *Treponema denticola*, and exploring more effective treatment strategies.

【Key words】 *Treponema denticola*; dental plaque; infection; periodontitis; pulp peri-apical diseases; peri-implant diseases; oral tumor; outer membrane protein; chymotrypsin-like protease complex; major outer sheath protein

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(10): 664-667.

齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*, *T. denticola*)是一种最早在口腔中发现的革兰氏阴性厌氧菌,属解糖密螺旋体,全长5~20 μm,直径0.1~0.5 μm,具有独特的超微结构和运动方式。外膜蛋白为主要的抗原物质,如糜蛋白酶样蛋白酶复合物(chymotrypsin-like protease complex, CTLP),主要外鞘蛋白(major outer sheath protein, Mosp)等,介导其与宿主的相互作用;周质轴丝(periplasmic flagella)为主要运动器官,位于胞内,可使齿垢密螺旋体进行旋转、伸缩、蛇状运动^[1]。齿垢密螺旋体可以破坏上皮屏障,侵入牙龈上皮细胞和深层组织中,诱导骨吸收,引起机体的免疫反应,导致细胞因子释放紊乱,最终导致口腔内软硬组织的严重破坏^[2-4]。齿垢密螺旋体不仅与急性坏死性溃疡性牙龈炎、侵袭性牙周炎以及严重的慢性牙周炎等密切相关^[5],也与急性牙龈炎、根尖周脓肿、种植体周围疾病以及多种口腔和消化道肿瘤的发生发展联系密切^[6-8]。本文就齿垢密螺旋体相关研究进展作一综述。

1 齿垢密螺旋体与牙周疾病

龈下菌斑生物膜是目前公认的引起牙周病的最主要的致病因素,齿垢密螺旋体常与多种细菌共同检出,如牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃菌、福赛斯坦纳菌、放线共生放线杆菌、具核梭杆菌等。齿垢密螺旋体与其他牙周致病菌的相互作用是多样且复杂的,体外研究显示齿垢密螺旋体与牙龈卟啉单胞菌存在共生现象,其可与牙龈卟啉单胞菌 hgp44 结构域蛋白产生共聚,用 r-Hgp446 (199-316) 抗体竞争性抑制齿垢密螺旋体和牙龈卟啉单胞菌的结合,即可抑制两者形成菌斑微生物膜^[8]。Shin 等^[9]研究指出具核梭杆菌可促进齿垢密螺旋体侵入上皮细胞,同时齿垢密螺旋体可抑制具核梭杆菌介导的人 β-防御素(human beta-defensins, HBDs)、白细胞介素(interleukin, IL)的产生。

齿垢密螺旋体还可通过多种机制参与牙周病的发生发展(机制详见 OSID 码)。其中, Kokubu 等^[2]研究发现齿垢密螺旋体可通过其表面蛋白 Mosp、CTLP 等刺激牙周膜上皮细胞产生 β-防御素 2(β-defensin 2, BD-2),从而激活免疫系统。Ruby 等^[3]研究显示,齿垢密螺旋体还可通过周质轴丝刺激人单核细胞 Toll 样受体 2(toll-like receptor 2, TLR-2)导致 NF-κB 产物的生成,继而激活先天免疫系统,导致肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、IL-1β、IL-6、IL-10 和 IL-12 的大量产生,促进炎症的发生发展。Kikuchi 等^[4]研究发现齿垢密螺旋体可致犬肾上皮(madin-darby canine kidney, DMCK)细胞跨膜电阻明显降低,并降解紧密结合蛋白,如带状闭合蛋白-1(zonula occludens-1)、claudin-1 等,从而破坏上皮细胞间的紧密连接。齿垢密螺旋体还可通过表面 FhbB 脂蛋白与补体调节蛋白 Factor H 结合,从而逃脱补体介导的杀伤作用^[10]。此外,也有研究指出齿垢密螺旋体可以诱导骨吸收,降解组织蛋白,调节宿主免疫蛋白酶等促进牙周病的发生发展。然而,目前齿垢密螺旋体对与牙周疾病相关的理化变化的感知和响应的机制在仍然是未知的,菌体内双组分调节系统(主要为 AtcS-AtcR 和 Hpk2-Rrp2 激酶反应调节因子)在响应环境刺激时如何感应和传递信号等仍有待研究。

2 齿垢密螺旋体与牙髓根尖周病

牙髓根尖周病是一种以革兰氏阴性厌氧菌为主的混合菌群感染性疾病^[6]。密螺旋体属在感染根管以及病变的根尖周组织的合并检出率达 41.5%(95% CI, 35.9~47.0)^[11],并以齿垢密螺旋体的检出最普遍。有学者指出齿垢密螺旋体与牙髓感染,尤其是初次及急性感染关系密切。齿垢密螺旋体在成人急性感染根管内的检出率达 42%^[12],另一项研究显示齿垢密螺旋体在乳牙急性

感染根管内的检出率达45%,并与牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌等的检出密切相关^[13]。

与牙髓感染相比,齿垢密螺旋体在根尖周病中的检出率更高。Siqueira团队应用16S rDNA巢式PCR研究根尖周脓肿的样本,发现齿垢密螺旋体在根尖脓肿中的检出率高达79%(15/19),并推测其与根尖骨质破坏相关^[14]。相关动物实验显示^[15],单一感染齿垢密螺旋体的严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠与感染“红色复合体”的相比,单一感染者表现出范围更广的根尖周骨吸收,并更易出现脾肿大、恶病质等,提示齿垢密螺旋体对根尖周组织以及全身都有高致病性。另一项半定量研究显示,在检测水平大于 10^5 CFU时,急性根尖周脓肿的样本中齿垢密螺旋体的检出率明显高于无症状根尖周炎者,提示齿垢密螺旋体的大量增殖,可能引起急性且严重破坏的根尖周炎^[6]。同样, Nelson-Filho等^[16]也发现乳牙根尖周炎样本中齿垢密螺旋体的含量也高于不可复性牙髓炎者。但也有研究显示在牙髓感染、根尖周脓肿样本中完全没有或很少量地检出齿垢密螺旋体。由于取样方式不同,样本量差异等,所获得的结论也不尽相同,齿垢密螺旋体在牙髓根尖周病中的精确检测方式还有待考究,其在疾病中所起的作用机制也有待研究。

3 齿垢密螺旋体与口腔肿瘤

慢性炎症是肿瘤的危险因素之一,病原菌定植与炎症和癌症进展高度相关。不良的牙周状况,如牙龈炎和牙周炎等,也是口腔、消化道肿瘤重要危险因素之一^[17]。齿垢密螺旋体作为重要的牙周致病菌之一,最新的研究发现其与口腔肿瘤也有着密切的联系。Narikiyo等^[18]对来自多个国家的共69例食管癌患者的肿瘤组织进行研究,发现齿垢密螺旋体在肿瘤组织中的克隆(45%)显著高于健康组织(20%)。此外也有证据显示齿垢密螺旋体在口腔鳞癌患者唾液样本中丰度增加^[19]。体外研究发现,齿垢密螺旋体表面蛋白CTLP在舌鳞癌、扁桃体鳞癌、食管鳞癌、胃腺癌、胰腺腺癌、结肠腺癌等多种口腔、消化道肿瘤中检出,并可能通过调节肿瘤相关免疫调节蛋白,如上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),降解 α -1-抗胰蛋白酶(α -1-antichymotrypsin)、补体C1q等促进肿瘤的发生发展^[7]。Kylmä等^[20]也发现,齿垢密螺旋体表面蛋白CTLP在HPV阴性的口咽部鳞

癌的检出率较高,并指出其可能促进HPV阴性的口咽部鳞癌向低分化发展,影响肿瘤的预后。Listyarifah等^[21]也发现齿垢密螺旋体表面蛋白CTLP在早期舌鳞状细胞癌中显著存在,其表达与肿瘤侵袭深度、肿瘤直径、TLR-7, TLR-9表达等相关,并可能有助于肿瘤的发生发展。

尽管齿垢密螺旋体在肿瘤中涉及的确切机制尚不清楚,但由于其能产生毒力蛋白酶、激活基质金属蛋白酶、刺激产生多种趋化因子、还可激活控制细胞增殖和细胞存活的上皮细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[2,4]等,都提示其可能是一种增加细胞增殖和突变的危险因素。

4 齿垢密螺旋体与种植体周围疾病

种植体周围疾病是一种发生于种植体周围软、硬组织的炎症性疾病,其微生物学特征不同于牙周炎,更为丰富且复杂多变。齿垢密螺旋体作为可疑致病菌之一,常与其他微生物在种植体周围疾病中共同检出。研究者应用16S rDNA测序技术对炎性种植体周围龈下菌斑微生物进行检测,发现拟杆菌门、螺旋体门、互养菌门在疾病位点明显富集,并以牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、福赛斯坦纳菌、嗜麦芽密螺旋体等最普遍检出。早期系统性回顾研究共发现17个属、23种细菌与种植体周围疾病相关,其中中等证据支持的有牙龈卟啉单胞菌、福塞斯坦纳菌、齿垢密螺旋体。近期系统性回顾研究及Meta分析显示,种植体周围疾病主要相关微生物有牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、中间普雷沃菌、具核梭杆菌,以及福塞斯坦纳菌、放线共生放线杆菌、嗜蚀艾肯氏菌等^[22]。5年的随访研究显示,未定期进行种植体维护治疗者,其种植体周围疾病发生率及龈下菌斑微生物总量明显高于定期维护者,且牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、具核梭杆菌的检出明显高于对照组^[23]。

在作用机制方面,Wang等^[24]研究显示,齿垢密螺旋体与靶向生物标志物白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of matrix metalloprotein-2, TIMP-2)的显著表达密切相关,靶向生物标记物与齿垢密螺旋体组合检测有助于提高对相应疾病部位的诊断能力。动物研究显示,种植体周围疾病

中牙槽骨的吸收与TLR-2信号传导有关^[25],而齿垢密螺旋体多个表面蛋白均可激活TLR-2信号,由此推其可能通过此通路在种植体周围疾病的发生发展中发挥作用。

5 小 结

齿垢密螺旋体作为口腔疾病的重要致病菌之一,近年来对其的研究不断增多,但齿垢密螺旋体在各种口腔疾病中的作用机制还有待深入研究。

参考文献

- [1] Johnson DI. *Treponema* spp[M]. Bacterial Pathogens and Their Virulence Factors. Springer, Cham, 2018: 381-387.
- [2] Kokubu E, Inoue T, Ishihara K. Response of epithelial cells infected by *Treponema denticola* [J]. Oral Dis, 2018, 24(1-2): 14-18.
- [3] Ruby J, Martin M, Passineau MJ, et al. Activation of the innate immune system by *Treponema denticola* periplasmic flagella through Toll-like receptor 2[J]. Infect Immun, 2017, 86(1): e00573-17.
- [4] Kikuchi Y, Kimizuka R, Kato T, et al. *Treponema denticola* induces epithelial barrier dysfunction in polarized epithelial cells[J]. Bull Tokyo Dent Coll, 2018, 59(4): 265-275.
- [5] Tsai CY, Tang CY, Tan TS, et al. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 51(2): 226-234.
- [6] Rôças IN, Siqueira JF. Frequency and levels of candidate endodontic pathogens in acute apical abscesses as compared to asymptomatic apical periodontitis[J]. PloS One, 2018, 13(1): e0190469.
- [7] Nieminen MT, Listyarifah D, Hagstrom J, et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation[J]. Br J Cancer, 2018, 118(3): 428-434.
- [8] Yoshikawa K, Kikuchi Y, Kokubu E, et al. Identification of a specific domain of Porphyromonas gingivalis Hgp44 responsible for adhesion to *Treponema denticola*[J]. Pathog Dis, 2018, 76(5). DOI: 10.1093/femspd/fty047.
- [9] Shin JE, Baek KJ, Choi YS, et al. A periodontal pathogen *Treponema denticola* hijacks the Fusobacterium nucleatum-driven host response[J]. Immunol Cell Biol, 2013, 91(8): 503-510.
- [10] Barbosa AS, Isaac L. Complement immune evasion by spirochetes [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2018, 415: 215-238.
- [11] Fouad AF. *Treponema* spp. shown to be important pathogens in primary endodontic infections[J]. J Evid Based Dent Prac, 2016, 16(1): 50-52.
- [12] Pattanshetty S, Kotrashetti VS, Bhat K, et al. Multiplex polymerase chain reaction detection of selected bacterial species from symptomatic and asymptomatic non-vital teeth with primary endodontic infections[J]. J Investig Clin Dent, 2018, 9(2): e12312.
- [13] Guven Y, Ustun N, Aksakal SD, et al. Assessment of the endodontic microbiota of abscessed primary teeth using microarray technology[J]. Indian J Dent Res, 2018, 29(6): 781-786.
- [14] Siqueira JrJF, Rôças IN. *Treponema* species associated with abscesses of endodontic origin[J]. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19(5): 336-339.
- [15] Foschi F, Izard J, Sasaki H, et al. *Treponema denticola* in disseminating endodontic infections[J]. J Dent Res, 2006, 85(8): 761-765.
- [16] Nelson-Filho P, Ruvière DB, de Queiroz AM, et al. Comparative molecular analysis of Gram-negative bacteria in primary teeth with irreversible pulpitis or periapical pathology[J]. Pediatr Dent, 2018, 40(4): 259-264.
- [17] Shin YJ, Choung HW, Lee JH, et al. Association of periodontitis with oral cancer: a case-control study[J]. J Dent Res, 2019, 98(5): 526-533.
- [18] Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, et al. Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal cancers[J]. Cancer Sci, 2004, 95(7): 569-574.
- [19] Ganly I, Yang L, Giese RA, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus[J]. Int J Cancer, 2019, 145(3): 775-784.
- [20] Kylmä AK, Jouhi L, Listyarifah D, et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like protease as associated with HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2018, 119(1): 89-98.
- [21] Listyarifah D, Nieminen MT, Mäkinen LK, et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase is present in early-stage mobile tongue squamous cell carcinoma and related to the clinicopathological features[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(8): 764-772.
- [22] Tallarico M, Canullo L, Caneva M, et al. Microbial colonization at the implant-abutment interface and its possible influence on peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Prosthodont Res, 2017, 61(3): 233-241.
- [23] Costa FO, Ferreira SD, Cortelli JR, et al. Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up[J]. Clin Oral Investig, 2019, 23(8): 3161-3171.
- [24] Wang H L, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, et al. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis[J]. Clin Oral Implants Res, 2016, 27(9): 1129-1136.
- [25] Yu X, Hu Y, Freire M, et al. Role of toll-like receptor 2 in inflammation and alveolar bone loss in experimental peri-implantitis versus periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(1): 98-106.

(编辑 周春华,徐琛容)



官网



公众号