

# 基于基因表达数据库筛选牙周炎与非酒精性脂肪性肝炎的潜在共同关键基因

李嘉怡<sup>1</sup> 武楠<sup>2</sup>

上海市口腔医院,复旦大学附属口腔医院检验科,上海 200001

通信作者:武楠,Email:ibicd06@163.com

**【摘要】目的** 采用生物信息学方法筛选牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的共同关键基因,探索两种疾病潜在的共同致病机制。**方法** 从基因表达数据库(GEO)中获取2008—2016年相关疾病数据集,选择GSE16134和GSE89632分别作为PD和NASH的训练数据集,筛选差异表达基因(DEG)并取交集得到重叠DEG。对重叠DEG进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结合加权基因共表达网络分析(WGCNA),以及最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析进一步筛选关键基因。分析关键基因在训练和验证数据集(PD:GSE10334; NASH:GSE33814)中的差异表达水平,并通过受试者工作特征(ROC)曲线评估其诊断价值。**结果** 从GSE16134和GSE89632中得到36个重叠DEG,其中包含19个上调基因和17个下调基因。GO和KEGG富集分析表明这些重叠DEG主要与细胞间黏附、细胞因子和趋化因子相关信号通路等有关。将重叠DEG与WGCNA获取的重叠模块基因取交集后得到8个候选关键基因(*ANXA6*、*CD48*、*GIMAP2*、*GPR34*、*ITGAL*、*PTPRCAP*和*SLC19A2*)。其中*ANXA6*、*CD48*、*GIMAP2*、*GPR34*、*ITGAL*和*PTPRCAP*在疾病组中表达显著上调( $P < 0.05$ ),*HAL*和*SLC19A2*则显著下调( $P < 0.05$ )。在此基础上,通过LASSO回归分析进一步筛选出4个候选共同关键基因(*ANXA6*、*GIMAP2*、*HAL*和*SLC19A2*),其中*ANXA6*、*GIMAP2*和*SLC19A2*在多数数据集验证中表现出稳定的表达差异和良好的诊断效能[曲线下面积(AUC) > 0.7],最终被确定为PD和NASH的共同关键基因。**结论** 本研究利用公共数据集挖掘出了3个PD和NASH的潜在共同关键基因,为PD和NASH共同致病机制研究、治疗策略提供了新的线索和方向。

**【关键词】** 牙周炎; 非酒精性脂肪性肝病; 计算生物学; 加权基因共表达网络分析; 最小绝对收缩和选择算子回归

**基金项目:**国家自然科学基金(81902110)

**引用著录格式:**李嘉怡,武楠.基于基因表达数据库筛选牙周炎与非酒精性脂肪性肝炎的潜在共同关键基因[J].中华口腔医学研究杂志(电子版),2025,19(3):170-180.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.03.004

## Identification of shared hub genes between periodontitis and non-alcoholic steatohepatitis based on the gene expression omnibus datasets

Li Jiayi, Wu Nan

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Stomatological Hospital, Fudan University, Shanghai 200001, China

Corresponding author: Wu Nan, Email: ibicd06@163.com

**【Abstract】 Objective** To identify shared hub genes between periodontitis (PD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) using bioinformatics methods, and to explore potential common pathogenic mechanisms of the two diseases. **Methods** Gene expression datasets related to the diseases were obtained from the gene expression omnibus (GEO) database between 2008 and 2016. GSE16134 and GSE89632 were selected as training datasets for PD and NASH, respectively. Differentially expressed genes (DEGs) were identified, and overlapping DEGs were extracted by intersecting the two datasets.

Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed on the overlapping DEGs. Hub genes were further screened through weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis. Subsequently, the expression levels of hub genes were validated in independent datasets (PD: GSE10334; NASH: GSE33814), and their diagnostic performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** A total of 36 overlapping DEGs were identified from GSE16134 and GSE89632, including 19 upregulated and 17 downregulated genes. GO and KEGG enrichment analysis indicated that these genes were associated with cell adhesion, cytokine and chemokine signaling pathway. By intersecting overlapping DEGs with module genes from WGCNA, eight candidate hub genes were identified: *ANXA6*, *CD48*, *GIMAP2*, *GPR34*, *HAL*, *ITGAL*, *PTPRCAP*, *SLC19A2*. Among them, *ANXA6*, *CD48*, *GIMAP2*, *GPR34*, *ITGAL* and *PTPRCAP* were significantly upregulated in disease groups ( $P < 0.05$ ), while *HAL* and *SLC19A2* were significantly downregulated ( $P < 0.05$ ). Further LASSO regression analysis identified four potential shared hub genes (*ANXA6*, *GIMAP2*, *HAL* and *SLC19A2*). Among these genes, *ANXA6*, *GIMAP2* and *SLC19A2* consistently exhibited stable differential expression and considerable diagnostic performance ( $AUC > 0.7$ ) across multiple datasets, and were ultimately identified as shared hub genes between PD and NASH. **Conclusions** This study identified three potential shared hub genes between PD and NASH based on bioinformatics analyses, providing novel insights into their common pathogenic mechanisms and offering potential targets for future therapeutic strategies.

**【Key words】** Periodontitis; Non-alcoholic fatty liver disease; Bioinformatics; Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA); Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81902110)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.03.004

牙周炎(periodontitis, PD)是一种由牙菌斑生物膜中的微生物引起的慢性炎症性疾病,主要病原体包括牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)、福赛斯坦纳菌和齿垢密螺旋体<sup>[1]</sup>。PD主要特征为牙龈、牙槽骨和牙周韧带等组织破坏,未及时治疗可能造成牙周组织持续破坏,最终导致牙齿松动脱落<sup>[2]</sup>。此外,炎症长期存在还会增加糖尿病、动脉粥样硬化和肝脏疾病等系统性疾病的风险<sup>[3]</sup>。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见慢性肝病,全球约25%的成年人受到影响<sup>[4]</sup>。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)作为NAFLD更严重的一种亚型,可能进展为肝硬化和肝细胞癌,严重危害患者的生命健康<sup>[4]</sup>。同时,NASH还与肥胖、血脂异常、2型糖尿病和代谢综合征密切相关<sup>[5]</sup>。近年来,已有不少研究表明PD和NASH之间存在双向关系<sup>[6]</sup>,但这两种疾病相互影响的作用机制尚不完全清楚。本研究拟通过基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)下载的芯片数据集GSE16134和GSE89632进行数据挖掘和分析,利用生物信息学方法鉴定PD和NASH的共同关键基因,以期为疾病治疗提供新思路。

## 对象与方法

### 一、数据获取和处理

以“periodontitis”和“non-alcoholic steatohepatitis”为检索词,在GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中搜索并下载2008—2016年相关疾病芯片数据集。GSE16134(GPL570平台)被选为PD数据集,该数据集包含241例PD患者牙龈组织样本和69例健康者牙龈组织样本。GSE89632(GPL14951)被选为NASH数据集,其中包含19例NASH患者肝脏组织样本和24例健康者肝脏组织样本。为了进一步评估关键基因在疾病组中的差异表达水平和诊断效能,GSE10334(GPL570平台)和GSE33814(GPL6884平台)被分别选为PD和NASH的验证数据集。其中GSE10334包含183例PD患者牙龈组织样本和64例健康者的牙龈组织样本,GSE33814包含12例NASH患者肝脏组织样本和13例健康者肝脏组织样本。提取数据集中的表达数据后对其进行标准化处理,利用平台注释文件将探针名转换为基因名,并整理临床分组信息。所有数据分析均使用R软件(4.4.0)进行。

## 二、筛选差异表达基因

使用R软件的“limma”包进行差异表达基因(differentially expressed genes, DEG)分析,通过线性模型和经验贝叶斯检验评估基因表达差异。DEG筛选标准为 $\log_2FCI > 0.585$ 且 $P < 0.05$ 。使用“ggplot2”包绘制火山图和热图展现筛选后的DEG。利用在线分析工具 Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)绘制韦恩图以筛选重叠基因。

## 三、基因本体论、京都基因与基因组百科全书富集分析

使用R软件的“clusterProfiler”包对重叠DEG进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。采用超几何检验并通过Benjamini-Hochberg法校正,多重检验显著性标准为 $P < 0.05$ 。

## 四、加权基因共表达网络分析

使用R软件的加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)包构建加权基因共表达网络。基于pickSoftThreshold函数估算软阈值( $\beta$ 值)用于后续网络构建。然后构建加权邻接矩阵,并基于拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)构建相关基因模块,使用相异度量(1-TOM)构建基因间分层聚类树。模块-性状关联分析采用Pearson相关性分析,以 $P < 0.05$ 为显著标准。

## 五、最小绝对收缩和选择算子回归分析

使用R软件的“glmnet”包进行最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析,以筛选对疾病状态具有预测价值的关键基因。采用10折交叉验证选择最优惩罚参数 $\lambda$ ,筛选特征基因。

## 六、核心基因验证

使用R软件的“ggplot2”包绘制箱线图,比较核心基因在不同分组中的表达水平。采用Wilcoxon秩和检验评估组间差异( $P < 0.05$ )。使用R软件的“pROC”包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)以检测核心基因的诊断效能。

# 结 果

## 一、牙周炎和非酒精性脂肪性肝炎重叠差异表达基因的筛选

GSE16134数据集中DEG共有933个,其中包括

614个上调基因和319个下调基因(图1A、1C)。GSE89632数据集中DEG共有2307个,其中包括1024个上调基因和1283个下调基因,见图1B、1D。利用韦恩图对两种疾病相关的上、下调DEG分别取交集,得到19个共同上调的DEG和17个共同下调的DEG,总共为36个重叠DEG(图2A)。

## 二、重叠差异表达基因的基因本体功能和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

对36个重叠DEG进行GO和KEGG富集分析,结果见图3。GO功能富集分析结果显示,重叠DEG主要富集于白细胞细胞间黏附、皮肤表皮发育和淋巴细胞迁移等生物学过程;细胞组分主要富集于质膜外;分子功能富集于细胞因子受体结合、CCR趋化因子受体结合和趋化因子受体结合等方面。此外,KEGG通路富集分析结果显示这些基因主要涉及细胞因子和受体的相互作用、趋化因子信号通路等途径。

## 三、基于加权基因共表达网络分析筛选牙周炎与非酒精性脂肪性肝炎的共同关键基因

在GSE16134和GSE89632数据集的WGCNA分析中,分别选择软阈值为6(图4A)和13(图4B)。利用动态剪切树切割模块并构建无尺度网络,利用聚类算法对相似模块进行融合后分别得到9个模块和7个模块(图4C~4D)。由图4E可知,PD与pink模块正相关性最高( $r = 0.69, P < 0.001$ ),与midnightblue负相关性最高( $r = -0.45, P < 0.001$ );由图4F可知,NASH与midnightblue模块正相关性最高( $r = 0.76, P < 0.001$ ),与lightgreen负相关性最高( $r = -0.89, P < 0.001$ )。对两种疾病相关的上下调模块基因分别取交集,得到82个共同上调的模块基因和146个共同下调的模块基因,共228个重叠模块基因,见图2B。将重叠DEG和WGCNA得到的重叠模块基因取交集后得到8个与两种疾病相关的候选关键基因(*ANXA6*、*CD48*、*GIMAP2*、*GPR34*、*HAL*、*ITGAL*、*PTPRCAP*和*SLC19A2*),见图2C。这8个候选关键基因在GSE16134和GSE89632数据集中的表达情况见图5A~5B,其中*ANXA6*、*CD48*、*GIMAP2*、*GPR34*、*ITGAL*和*PTPRCAP*在疾病组中表达显著升高( $P < 0.05$ ),*HAL*和*SLC19A2*表达显著降低( $P < 0.05$ )。

## 四、最小绝对收缩和选择算子回归分析筛选关键基因

运用LASSO回归分析进一步筛选关键基因。在GSE16134数据集中,当 $\lambda = 0.0063$ 时模型拟合最

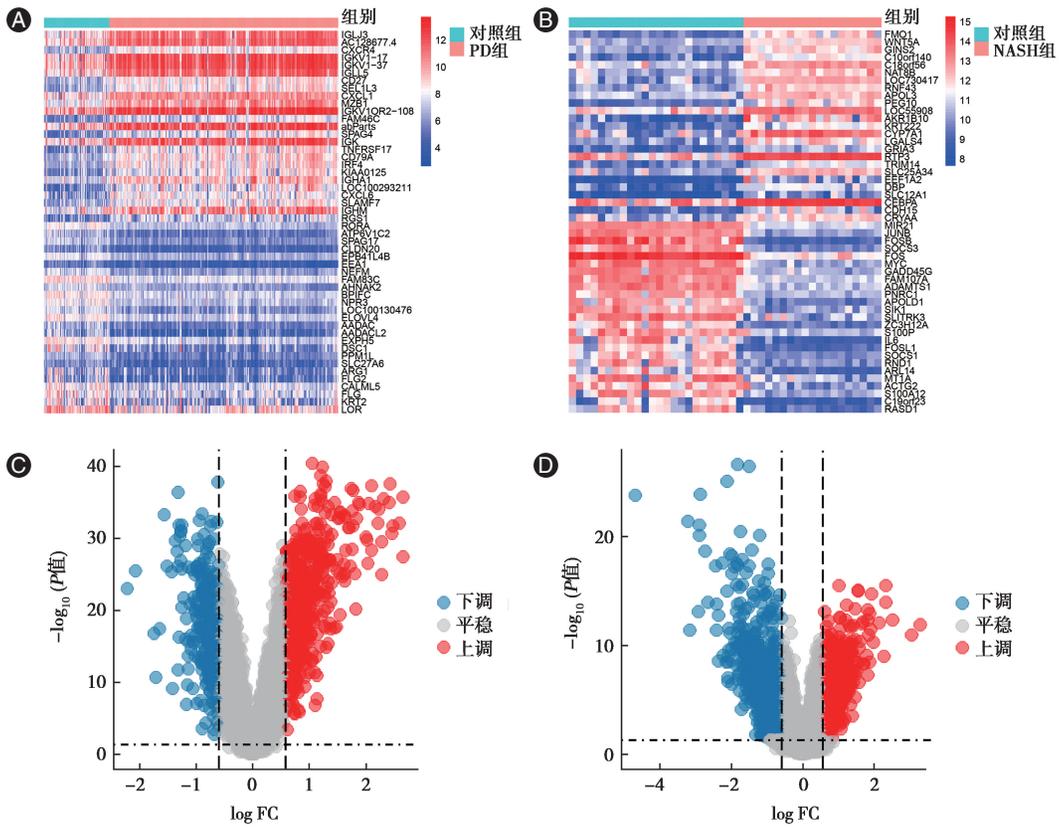


图1 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)差异表达基因(DEG)分析 A:GSE16134中上调和下调最显著的25个DEG的热图; B:GSE89632中上调和下调最显著的25个DEG的热图;C:GSE16134 DEG的火山图;D:GSE89632 DEG的火山图。蓝点代表下调大于1.5倍的基因,灰点代表无显著差异的基因,红点代表上调大于1.5倍的基因;横虚线为校正后P值( $P_{adj}$ )的显著性水平线,其上方的基因为 $P_{adj} < 0.05$ 的基因。

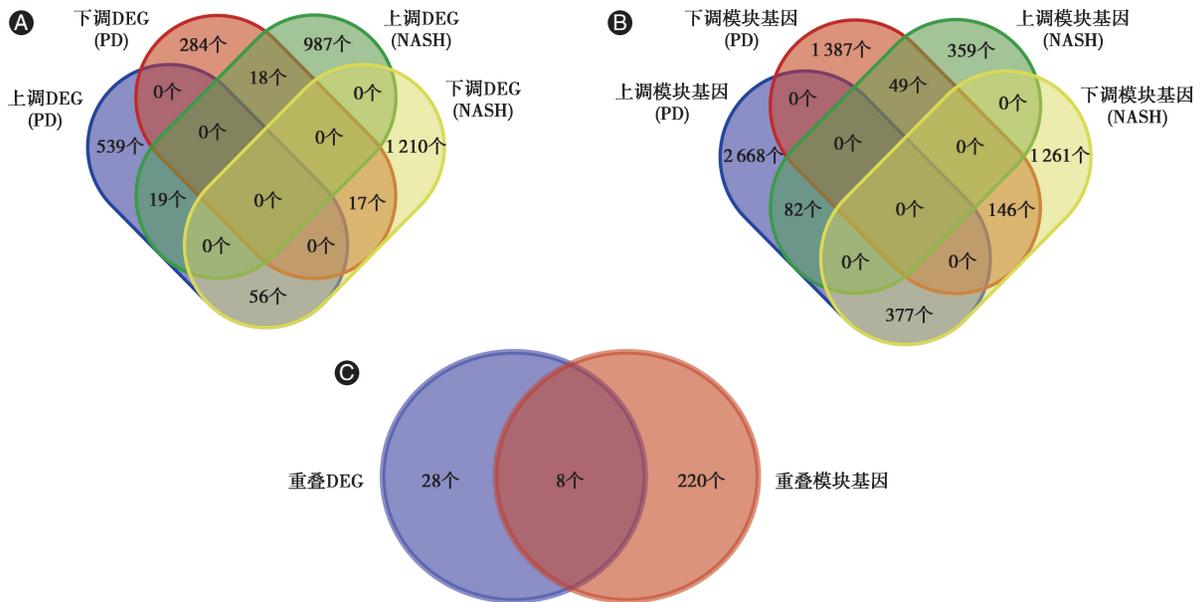


图2 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)重叠基因的韦恩图 A:PD和NASH差异表达基因(DEG)的韦恩图(共获得36个重叠DEG,其中上调19个、下调17个);B:PD和NASH模块基因的韦恩图(共获得228个重叠模块基因,其中上调82个、下调146个);C:重叠DEG和重叠模块基因的韦恩图交集。

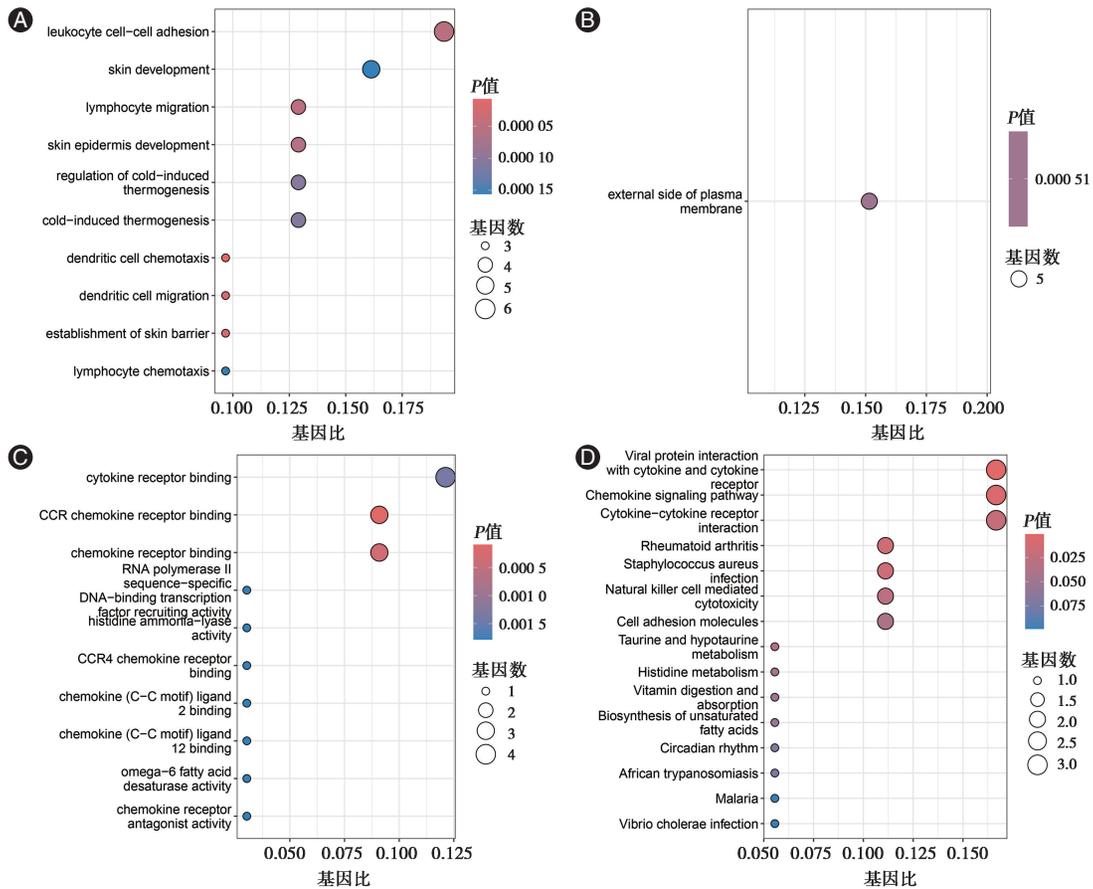


图3 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)重叠差异表达基因(DEG)的功能富集分析 A:基因本体(GO)富集分析生物过程;B:GO富集分析细胞组分;C:GO富集分析分子功能;D:京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。气泡大小表示富集基因数量,颜色表示富集显著性,颜色越红表示显著性越高。

优,筛选出 *ANXA6*、*CD48*、*GIMAP2*、*HAL* 和 *SLC19A2* 共5个变量(图6A、6C)。在GSE16134数据集中,当 $\lambda=0.0286$ 时模型拟合最优,筛选出 *ANXA6*、*GIMAP2*、*GPR34*、*HAL* 和 *SLC19A2* 共5个变量(图6B、6D)。将2个数据集筛选出来基因取交集后得到 *ANXA6*、*GIMAP2*、*HAL* 和 *SLC19A2* 共4个候选共同关键基因(图6E)。

五、候选关键基因的表达水平和诊断价值验证  
在验证数据集(GSE10334和GSE33814)中, *ANXA6*、*GIMAP2*、*HAL* 和 *SLC19A2* 的表达水平见图5C~5D。在GSE10334中,这些基因的表达趋势与训练数据集(GSE16134和GSE89632)一致,而在GSE33814中有所不同:*GIMAP2*表达显著降低,*HAL*表达虽有所降低,但差异无统计学意义。为了评估候选关键基因的诊断价值,本课题组进行了ROC曲线分析(图7)。结果显示, *ANXA6*、*GIMAP2* 和 *SLC19A2* 在各数据集中均表现出较好的预测能力(AUC>0.7)。相比之下, *HAL* 的表现不稳定,在多

个数据集中AUC低于0.7,且在GSE33814数据集中表达水平差异无统计学意义。因此,最终选定 *ANXA6*、*GIMAP2* 和 *SLC19A2* 作为PD和NASH潜在的关键基因。

## 讨论

近年来,已有多项研究表明PD和NASH可能存在密切关联。PD可通过改变肠道菌群、产生炎症因子等途径影响肝脏功能,而肝功能异常导致的免疫功能缺陷也可能增加PD的易感性<sup>[6]</sup>。Alazawi等<sup>[7]</sup>发现在肝活检证实的NASH纤维化患者中PD患病率显著升高,Furusho等<sup>[8]</sup>亦在NASH患者肝组织中检测到Pg,且其存在与肝纤维化程度相关。另外,NAFLD患者血清中抗Pg fimA4型抗体滴度与纤维化进展呈正相关,提示Pg可能在NASH的病理进程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。最近的研究还表明,牙周治疗能够调节口腔和肠道菌群,降低全身性炎症水平,从而降低肝细胞损伤<sup>[6]</sup>。Yoneda等<sup>[10]</sup>发现,牙周治

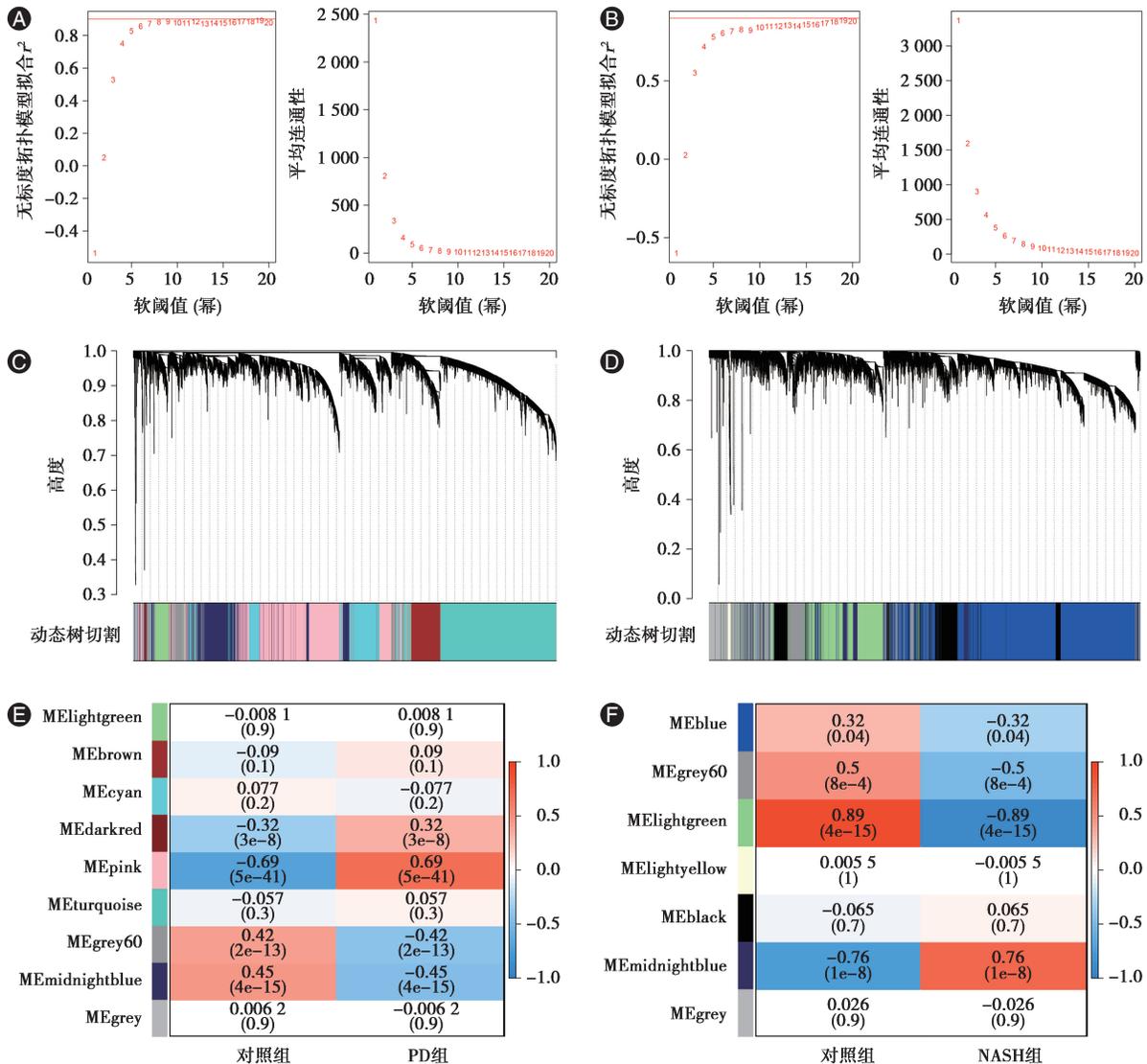


图4 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)相关的加权基因共表达网络分析 A:GSE16134无尺度软阈值的筛选结果;B:GSE89634无尺度软阈值的筛选结果;C:GSE16134基因聚类树与模块构建;D:GSE89634基因聚类树与模块构建;E:GSE16134模块基因和临床性状相关性分析热图;F:GSE89634模块基因和临床性状相关性分析热图。E~F中横坐标代表疾病表型,纵坐标代表对应模块,单元格内数值上方为相关系数r值,下方为P值。单元格颜色呈红色表示正相关,蓝色表示负相关,颜色越深相关性越强。

疗后NAFLD患者的ALT和AST水平显著下降。此外,在高脂饮食诱导的NASH小鼠模型中,使用大环内酯类抗生素治疗P<sub>g</sub>感染也能够显著抑制NASH的进展<sup>[11]</sup>。因此,PD和NASH的发病机制之间可能存在密切关联,深入挖掘两者的潜在生物标志物 and 共同发病机制具有重要的临床意义。

本研究基于GEO数据库的GSE16134和GSE89632数据集,筛选出3个PD和NASH潜在的共同关键基因:ANXA6、GIMAP2和SLC19A2。在不同数据集中,ANXA6和SLC19A2分别呈现稳定的表达上调和表达下调趋势( $P < 0.05$ ),但GIMAP2在部分数据集中表达水平存在差异。三者在各数据集中

均表现出较好的预测能力( $AUC > 0.7$ ),提示其在PD和NASH的共同病理过程中可能发挥重要作用。以下将分别探讨这3个基因在代谢紊乱、免疫炎症及氧化应激等方面的潜在作用机制。

本研究中,ANXA6在PD和NASH两种疾病中均显著上调。已有研究表明,ANXA6在肥胖、糖尿病等代谢疾病中表达水平升高<sup>[12]</sup>,并可通过促进脂肪酸释放<sup>[13]</sup>、加剧氧化应激和胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>参与代谢紊乱。胰岛素抵抗是PD与NASH的重要致病机制之一<sup>[15-16]</sup>,而高脂饮食喂养下的ANXA6敲除小鼠显示出胰岛素抵抗的显著改善<sup>[17]</sup>,进一步证实ANXA6在胰岛素信号通路异常中发挥关键作用。此外,

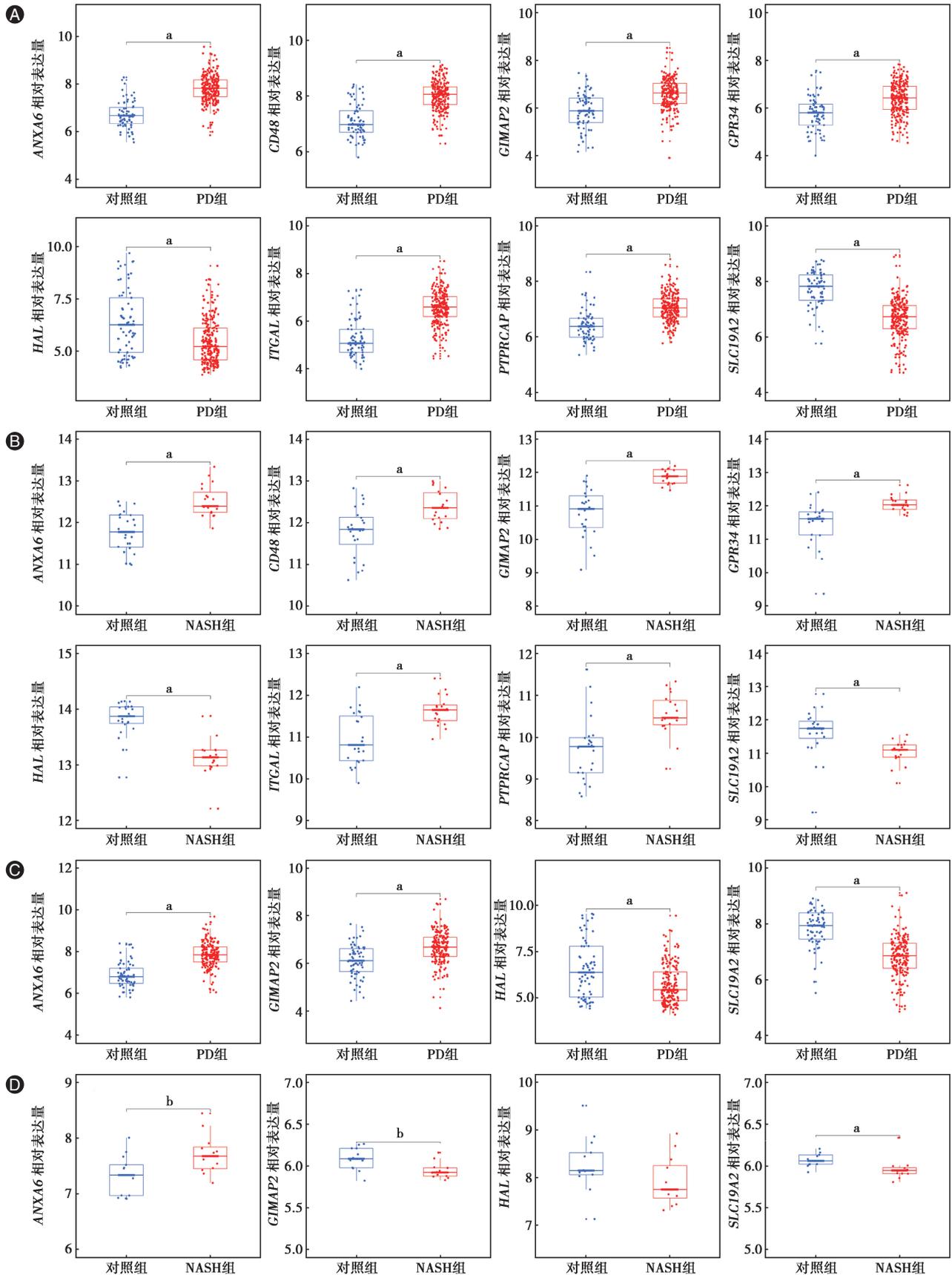


图5 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)相关的候选关键基因表达水平的箱线图 A:GSE16134中候选关键基因的表达水平; B:GSE89632中候选关键基因的表达水平;C:GSE10334中候选关键基因的表达水平;D:GSE33814中候选关键基因的表达水平。 $^*P < 0.001$ ,  $^bP < 0.05$ 。

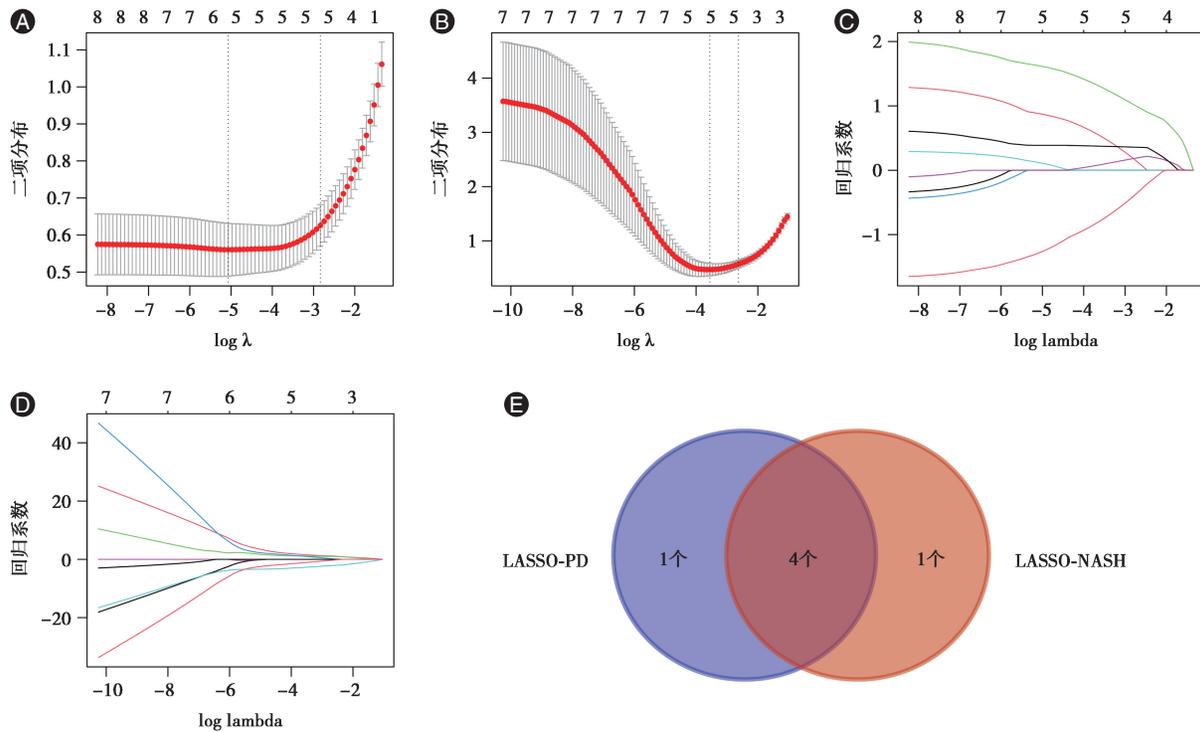


图6 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)重叠基因最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析 A:GSE16134的LASSO回归交叉验证曲线;B:GSE89634的LASSO回归交叉验证曲线;C:GSE16134的LASSO系数路径图;D:GSE89634的LASSO系数路径图;E:LASSO分析的韦恩图交集。

ANXA6作为脂筏结构的重要调控因子,参与胆固醇稳态、胞吞胞吐和信号传导等过程<sup>[14]</sup>,可改变脂质微环境,进一步激活免疫反应,形成代谢-炎症的恶性循环。在免疫方面,PD的核心特征是免疫系统的异常活化,其中CD4<sup>+</sup>T细胞在牙周组织破坏过程中起到关键作用<sup>[18]</sup>。已有研究表明,ANXA6敲除可改变T细胞脂质构成并干扰白细胞介素2信号通路,导致CD4<sup>+</sup>T细胞增殖能力降低<sup>[19]</sup>,提示其在T细胞免疫调控中发挥重要作用。值得注意的是,ANXA6的上调还与肝纤维化及PI3K/Akt信号通路激活密切相关<sup>[20]</sup>,该信号通路亦参与PD的炎症反应和组织修复<sup>[21]</sup>。综合来看,ANXA6可能通过代谢异常与免疫失衡的双重机制,在PD与NASH发病过程中发挥桥梁作用。

*GIMAP2*在本研究的不同数据集中的表达趋势存在一定差异,这可能与样本差异、疾病阶段及代谢状态变化有关。从代谢调控角度来看,*GIMAP2*是脂滴形成的调控因子,定位于内质网及脂滴表面,其过表达会增加脂滴的形成<sup>[22]</sup>。脂滴不仅是脂质储存的场所,其中含有的长链脂肪酸也是炎症介质的来源<sup>[23]</sup>。因此,*GIMAP2*的激活在高脂状态下可能导致脂滴异常积累,进而加剧脂肪肝形成及牙周

组织的炎症反应,促进NASH和PD的病理进程。在免疫调节方面,*GIMAP2*是免疫相关GTP结合蛋白家族的成员之一,该家族主要在免疫细胞中表达,参与淋巴细胞的发育和炎症调控<sup>[24]</sup>。研究表明,*GIMAP2*敲除可显著降低B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的水平<sup>[25]</sup>。Bcl-2对牙周组织稳态和PD进展具有重要保护作用<sup>[26]</sup>,在NASH中亦有维持线粒体功能、抑制肝细胞凋亡及减少炎症与纤维化的保护作用<sup>[27]</sup>。本课题组推测*GIMAP2*可能在疾病中呈现阶段性的动态表达模式:在早期或代谢应激阶段,*GIMAP2*表达上调以促进脂质储存和细胞适应;而在疾病持续进展、炎症反应加剧及组织损伤累积阶段,*GIMAP2*表达可能因代谢失衡、细胞应激或免疫调节机制变化而下调。综上,*GIMAP2*可能通过调控脂质代谢和细胞凋亡途径,成为连接NASH和PD共同发病机制的重要分子节点。

另外,*SLC19A2*在PD与NASH组中均呈显著下调趋势,其编码的硫胺素转运蛋白1(thiamine transporter 1, THTR-1)功能缺陷会导致硫胺素摄取障碍<sup>[28]</sup>。硫胺素作为能量代谢中的重要辅助因子参与多种代谢过程,硫胺素缺乏可能导致细胞应激和凋亡等异常<sup>[29-30]</sup>。在PD研究中,硫胺素可能通过

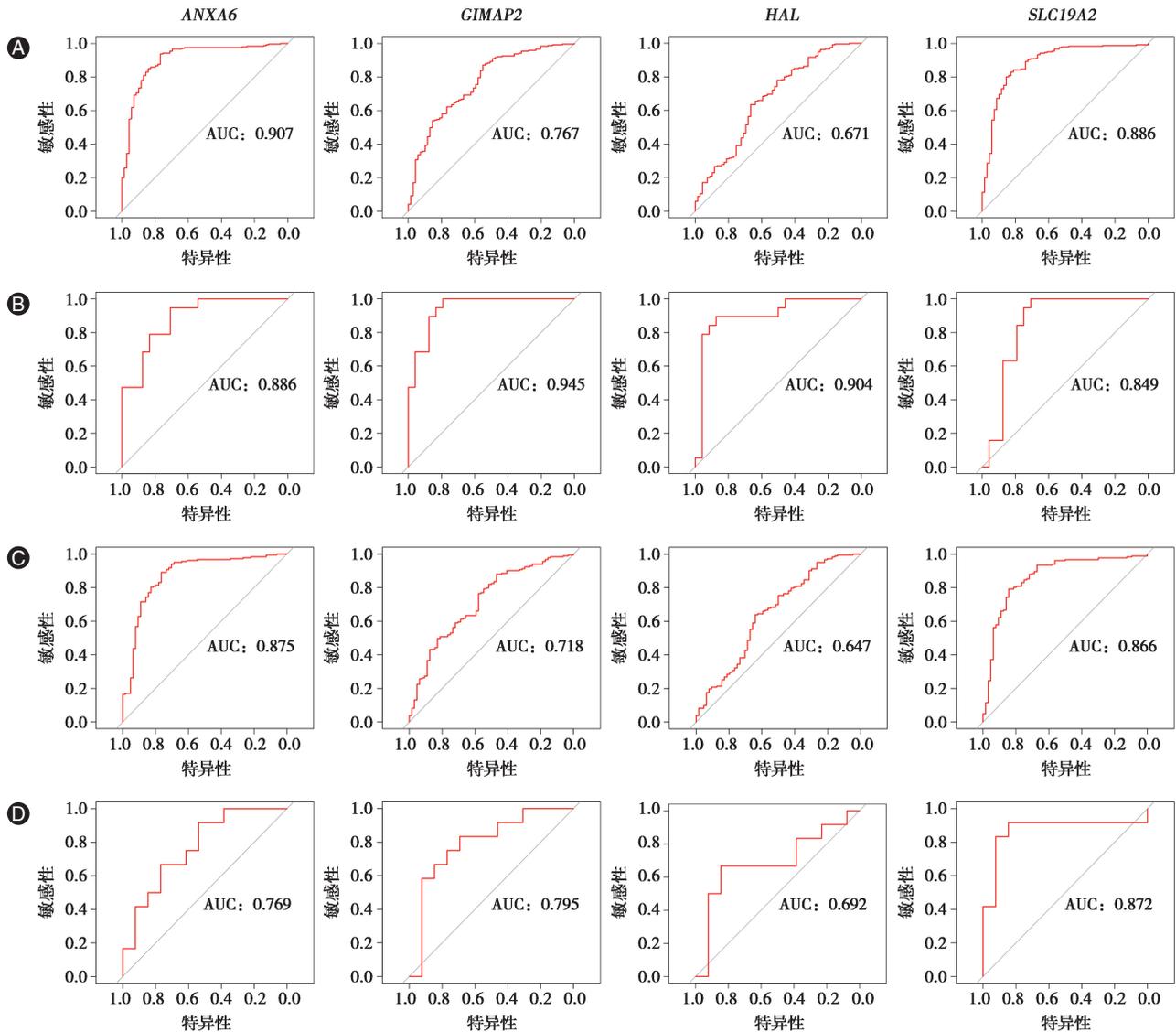


图7 牙周炎(PD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)候选关键基因受试者工作特征(ROC)曲线 A:GSE16134中关键基因ROC曲线; B:GSE89632中关键基因ROC曲线;C:GSE10334中关键基因ROC曲线;D:GSE33814中关键基因ROC曲线。AUC:曲线下面积。

抗氧化作用减轻氧化应激,从而对牙周组织产生保护作用<sup>[31]</sup>。日常饮食中摄入富含硫胺素的食物可能有助于降低PD的风险<sup>[32]</sup>。此外,硫胺素缺乏可能导致肝脏能量代谢途径改变和糖脂代谢紊乱,促进脂肪肝形成<sup>[33]</sup>,而高剂量硫胺素治疗能够改善乙醇诱导的脂肪肝模型中的肝脏细胞损伤<sup>[34]</sup>。这提示SLC19A2可能通过调控氧化应激和能量代谢,在PD和NASH的共同病理过程中发挥作用。

综上所述,ANXA6、GIMAP2和SLC19A2可能通过糖脂代谢、免疫炎症及氧化应激等途径连接PD和NASH,揭示了两者潜在的共同致病机制。这不仅为解析两种疾病的共同发病机制提供了新线索,也为临床上PD患者的肝脏风险预警和NASH患者

的牙周健康管理提供了理论依据。然而,本研究仍存在一定局限性,未来需结合临床数据和实验验证,进一步探索这些基因的具体作用及其潜在的临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李嘉怡:设计实验、分析数据、论文撰写;武楠:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1):30-44. DOI:10.1038/nri3785.
- [2] Ray RR. Periodontitis: An oral disease with severe consequences [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2023, 195(1):17-32. DOI: 10.

- 1007/s12010-022-04127-9.
- [3] Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases [J]. Biomed Rep, 2016, 5(3): 267-276. DOI: 10.3892/br.2016.718.
- [4] 周娟, 白帅婷, 董鸿智. 非侵入性检查诊断非酒精性脂肪性肝病研究进展 [J]. 护理学, 2023, 12(6): 1063-1070. DOI: 10.12677/NS.2023.126148.
- [5] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A review [J]. JAMA, 2020, 323(12): 1175-1183. DOI: 10.1001/jama.2020.2298.
- [6] Rinčić G, Gačina P, Virović Jukić L, et al. Association between periodontitis and liver disease [J]. Acta Clin Croat, 2022, 60(3): 510-518. DOI: 10.20471/acc.2021.60.03.22.
- [7] Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, et al. Oral pathobiont-induced changes in gut microbiota aggravate the pathology of nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. Front Immunol, 2021, 12: 766170. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766170.
- [8] Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet - induced steatohepatitis in mice [J]. J Gastroenterol, 2013, 48(11): 1259-1270. DOI: 10.1007/s00535-012-0738-1.
- [9] Nakahara T, Hyogo H, Ono A, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol, 2018, 53(2): 269-280. DOI: 10.1007/s00535-017-1368-4.
- [10] Yoneda M, Naka S, Nakano K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 16. DOI: 10.1186/1471-230X-12-16.
- [11] Nagasaki A, Sakamoto S, Arai T, et al. Elimination of *Porphyromonas gingivalis* inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(10): 1367-1378. DOI: 10.1111/jcpe.13523.
- [12] Yang J, Pei T, Su G, et al. AnnexinA6: A potential therapeutic target gene for extracellular matrix mineralization [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1201200. DOI: 10.3389/fcell.2023.1201200.
- [13] Krautbauer S, Haberl EM, Eisinger K, et al. Annexin A6 regulates adipocyte lipid storage and adiponectin release [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 439: 419-430. DOI: 10.1016/j.mce.2016.09.033.
- [14] Grewal T, Enrich C, Rentero C, et al. Annexins in adipose tissue: Novel players in obesity [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3449. DOI: 10.3390/ijms20143449.
- [15] Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M, et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: A systematic review and Meta-analysis of cohort studies [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13686. DOI: 10.1038/s41598-021-93062-6.
- [16] Wree A, Kahraman A, Gerken G, et al. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes [J]. Digestion, 2011, 83(1-2): 124-133. DOI: 10.1159/000318741.
- [17] Cairns R, Fischer AW, Blanco-Munoz P, et al. Altered hepatic glucose homeostasis in AnxA6-KO mice fed a high-fat diet [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201310. DOI: 10.1371/journal.pone.0201310.
- [18] 郑旭, 谢琛, 高畅, 等. 白细胞介素-37与牙周炎关系的研究进展 [J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(12): 859-864. DOI: 10.12016/j.jissn.2096-1456.2021.12.010.
- [19] Cornely R, Pollock AH, Rentero C, et al. Annexin A6 regulates interleukin - 2 - mediated T - cell proliferation [J]. Immunol Cell Biol, 2016, 94(6): 543-553. DOI: 10.1038/icb.2016.15.
- [20] Liao J, Zhang Z, Yuan Q, et al. The mouse Anxa6/miR - 9 - 5p/ Anxa2 axis modulates TGF -  $\beta$ 1 - induced mouse hepatic stellate cell (mHSC) activation and CCl4 - caused liver fibrosis [J]. Toxicol Lett, 2022, 362: 38 - 49. DOI: 10.1016/j.toxlet.2022.04.004.
- [21] Xu X, Li Y, Yang Z, et al. Transient receptor potential vanilloid type - 1 regulates periodontal disease damage via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Iran J Basic Med Sci, 2022, 25(5): 635-642. DOI: 10.22038/IJBMS.2022.62992.13924.
- [22] 覃鸿泉, 郑幽, 王嫚娜, 等. 免疫相关GTP结合蛋白2的亚细胞定位分析 [J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(2): 221-226. DOI: 10.19723/j.jissn.1671-167X.2020.02.005.
- [23] Dai P, Tang Z, Qi M, et al. Dispersion and utilization of lipid droplets mediates respiratory syncytial virus - induced airway hyperresponsiveness [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2022, 33(1): e13651. DOI: 10.1111/pai.13651.
- [24] Yao Y, Du Jiang P, Chao BN, et al. GIMAP6 regulates autophagy, immune competence, and inflammation in mice and humans [J]. J Exp Med, 2022, 219(6): e20201405. DOI: 10.1084/jem.20201405.
- [25] Komatsu M, Saito K, Miyamoto I, et al. Aberrant GIMAP2 expression affects oral squamous cell carcinoma progression by promoting cell cycle and inhibiting apoptosis [J]. Oncol Lett, 2022, 23(2): 49. DOI: 10.3892/ol.2021.13167.
- [26] Pourhajibagher M, Ghareh S, Chiniforush N, et al. The effect of indocyanine green antimicrobial photothermal/photodynamic therapy on the expression of Bcl - 2 and BAX messenger RNA levels in human gingival fibroblast cells [J]. Folia Med (Plovdiv), 2020, 62(2): 314 - 323. DOI: 10.3897/folmed.62.e48038.
- [27] Lu H, Fan L, Zhang W, et al. The mitochondrial genome - encoded peptide MOTS - c interacts with Bcl - 2 to alleviate nonalcoholic steatohepatitis progression [J]. Cell Rep, 2023, 43(1): 113587. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113587.
- [28] Enogieru OJ, Koleske ML, Vora B, et al. The effects of genetic mutations and drugs on the activity of the thiamine transporter, SLC19A2 [J]. AAPS J, 2021, 23(2): 35. DOI: 10.1208/s12248-021-00562-4.
- [29] Katipoğlu N, Karapinar TH, Demir K, et al. Infantile - onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with SLC19A2 mutation: A case report [J]. Arch Argent Pediatr, 2017, 115(3): e153-e156. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.e153.

- [30] Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(4):581-597. DOI: 10.1002/jimd.12125.
- [31] Al-Basrawi R, Al-Mashhadane F. Antioxidant effect of folic acid and its relation to salivary proteins and oral health [J]. *Al-Rafidain Dent J*, 2020, 20(1): 83-94. DOI: 10.33899/rden.2020.164540.
- [32] Kono G, Hendiani I, Komara I. Dietary habit of chronic periodontitis patients based on Balanced Nutrition Guidelines from the Ministry of Health of the Republic of Indonesia [J]. *Padjadjaran J Dent*, 2021, 33(1): 1. DOI: 10.24198/pjd.vol33no1.15404.
- [33] Liang X, Yee SW, Chien HC, et al. Organic cation transporter 1 (OCT1) modulates multiple cardiometabolic traits through effects on hepatic thiamine content [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(4): e2002907. DOI: 10.1371/journal.pbio.2002907.
- [34] Pavlova OS, Tykhomyrov AA, Mejenskaya O. High thiamine dose restores levels of specific astroglial proteins in rat brain astrocytes affected by chronic ethanol consumption [J]. *Ukr Biochem J*, 2019, 91(4):41-49. DOI: 10.15407/ubj91.04.041.

(收稿日期:2025-03-19)

(本文编辑:王嫚)