

# 慢性根尖周炎根管感染病原菌分布及与 NF-κB/NLRP3 信号通路表达的关系

杜池 戴方毅 洪飞

武汉市汉口医院口腔科 湖北 武汉 430000

**【摘要】**目的：本研究旨在探讨慢性根尖周炎（CAP）根管感染中的病原菌分布，并评估核因子κB/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NF-κB/NLRP3）信号通路相关分子在CAP中的表达水平。方法：本研究选取武汉市汉口医院在2023年1月—2024年10月期间收治的CAP根管感染患者60例作为研究组，30例同期智齿拔除的健康者作为对照组。分析：CAP根管感染病原菌分布和耐药情况；比较两组的NF-κB、NLRP3、半胱天冬酶-1（Caspase-1）和白细胞介素-1β（IL-1β）水平，并采用受试者工作特征（ROC）曲线分析其单独和联合对CAP根管感染的预测价值。结果：60例CAP根管感染患者共检出78株病原菌，其中革兰阳性菌43株（55.13%）和革兰阴性菌35株（44.87%）。在耐药性方面，革兰阳性菌如葡萄球菌属、粪肠球菌、微单胞菌分别对多黏菌素、阿米卡星、氨苄西林耐药性最高（分别为93.33%，90.00%、87.50%），革兰阴性菌如中间普雷沃菌对氨苄西林的耐药性最高（91.67%），产黑普雷沃菌、牙龈卟啉单胞菌均对氯霉素的耐药性最高（均为100%）。NF-κB、NLRP3、Caspase-1和IL-1β在研究组的mRNA表达水平显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。ROC曲线分析表明，NF-κB、NLRP3、Caspase-1和IL-1β的联合检测在诊断CAP根管感染中的曲线下面积（AUC）显著高于单独检测（ $P < 0.05$ ）。结论：CAP根管感染的病原菌多为革兰阳性菌，NF-κB/NLRP3信号通路参与了CAP感染的发生。NF-κB、NLRP3、Caspase-1和IL-1β联合检测具有较高的预测价值，可作为CAP根管感染诊断的有效辅助手段，有助于提高临床诊断的准确性和及时性。

**【关键词】**慢性根尖周炎；根管感染；病原；NF-κB；NLRP3

DOI:10.12417/2705-098X.26.08.029

慢性根尖周炎（CAP）是一种慢性炎症性疾病，通常伴随根尖周围组织的损伤和骨质破坏，该疾病的主要原因是根管内细菌感染，这些细菌通过根尖孔侵入根尖周围组织，导致局部炎症反应<sup>[1-2]</sup>。核因子κB（NF-κB）是一种重要的转录因子，在调控炎症反应、细胞增殖和凋亡等生物过程中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NLRP3）炎症小体是宿主细胞中一种多蛋白复合物，能够感知细胞内的病原体及损伤信号，激活炎症反应<sup>[4]</sup>。已有研究表明，NF-κB和NLRP3信号通路在多种炎症性疾病中具有重要的调控作用<sup>[5-6]</sup>。且近年来的研究发现，NF-κB及NLRP3在口腔炎症患者中的异常表达<sup>[7-8]</sup>。然而，关于NF-κB/NLRP3信号通路在CAP感染中的研究仍较为有限。本研究旨在探讨CAP根管感染中的病原菌分布情况，并评估NF-κB/NLRP3信号通路相关分子在CAP感染中的表达水平。通过与健康对照组的比较，分析这些分子与根管感染的相关性，根管感染的相关性，并探讨它们在临床诊断中的潜在价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究选取本院在2023年1月—2024年10月期间收治的CAP根管感染患者60例为研究组和30例同期智齿拔除的健康

者为对照者。所有研究对象均签署知情同意书，研究经医院伦理委员会批准。

**纳入标准：**年龄≥18岁；研究组患者均符合CAP诊断标准<sup>[9]</sup>，并经影像学确诊，根尖周围有明显的骨质破坏或根尖囊肿形成，根管系统存在病变迹象，首次接受根管治疗；对照组无CAP或其他口腔感染性疾病。

**排除标准：**患有影响免疫系统功能的疾病，如艾滋病、系统性红斑狼疮、多发性硬化等；患有糖尿病、肝肾功能不全等严重全身性疾病，可能影响研究结果或患者安全；在研究开始前3个月内接受过抗生素治疗的患者；孕妇及哺乳期妇女。

### 1.2 方法

（1）资料收集：根据医院电子病历系统收集所有研究对象的临床资料，包括年龄、性别、体质量指数（BMI）。

（2）根管内微生物样本采集及病原菌分析：根管内微生物样本采集研究组患者接受局部麻醉并使用橡皮障隔离患牙后，首先采用5.25%次氯酸钠溶液对牙齿表面进行消毒。随后执行开髓处理以暴露根管口，并通过无菌操作使用专用钻针逐步进入根管内部，将无菌标准纸尖插至根尖并紧贴根管壁，停留1min后取出，将无菌标准纸尖放入装有硫乙醇酸盐的无菌

容器中。采用 VITEK-2-COMPACT 全自动微生物鉴定系统(法国生物梅里埃公司)进行病原菌的鉴定及药敏试验。操作过程严格遵循《全国临床检验操作规程》中的规定<sup>[10]</sup>。

(3) NF-κB/NLRP3: 通路相关分子 mRNA 检测研究组采集 CAP 病损组织, 对照组采集健康牙周膜组织。提取组织总 RNA 反转录为 cDNA。使用特异性引物对 NF-κB、NLRP3、IL-1β、Caspase-1 及内参基因 (GAPDH) 进行实时定量 PCR 分析。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 方法计算 mRNA 表达相对水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

| 基因        | 上游引物(5'-3')               | 下游引物(5'-3')              |
|-----------|---------------------------|--------------------------|
| NF-κB     | GAGGAGGACC<br>TGTTGGGACT  | ACGCTGGAGG<br>AGGTGAGAA  |
| NLRP3     | ATGAGGTGGA<br>GTGAGGAGG   | CAGTGAAGAG<br>GTGAGTGGG  |
| IL-1β     | TGGGATGATGC<br>TTTCAGGCA  | CAGCTGGAAG<br>GTGGTTTGG  |
| Caspase-1 | GTTTCAGGAGG<br>AGGTGAAAGG | GTGGAGGGA<br>GGAAGAGAG   |
| GAPDH     | AAGGTCGGTGT<br>GAACGGATTG | GGAGTGGGTG<br>TCGCTGTTGA |

### 1.3 统计分析

所有数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。(x±s) 表示计量资料, 采用 t 检验或单因素方差分析; 计数资料以[n(%)] 表示, 采用 χ<sup>2</sup> 检验。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析预测价值。P<0.05 具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

两组患者年龄、性别、BMI 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 2。

表 2 两组患者临床资料比较

| 临床特征  | 研究组(n=60)   | 对照组(n=30)   | t/χ <sup>2</sup> | P      |
|-------|-------------|-------------|------------------|--------|
| 年龄(岁) | 42.23±12.45 | 40.67±11.89 | 0.569            | 0.571  |
| 性别    |             |             |                  |        |
| 男性    | 34(56.67)   | 16(53.33)   | 0.090            | 0.0764 |
| 女性    | 26(43.33)   | 14(46.67)   |                  |        |
| BMI   | 22.32±2.18  | 22.02±2.32  | 0.602            | 0.548  |

### 2.2 CAP 根管内病原菌分布

60 例 CAP 根管感染患者共检出病原菌 78 株, 其中革兰阳性菌 43 株 (55.13%), 主要包括金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、微单胞菌和放线菌; 革兰阴性菌 35 株 (44.87%), 主要包括中间普雷沃菌、产黑普雷沃菌、牙龈卟啉单胞菌和牙髓卟啉单胞菌。

### 2.3 主要病原菌耐药情况

药敏结果显示, 葡萄球菌属、粪肠球菌、微单胞菌分别对多黏菌素、阿米卡星、氨苄西林耐药性最高, 对美罗培南、亚胺培南、万古霉素耐药性较低; 中间普雷沃菌对氨苄西林的耐药性最高, 产黑普雷沃菌、牙龈卟啉单胞菌分别对氯霉素的耐药性最高, 对美罗培南、亚胺培南、万古霉素耐药性较低。

### 2.4 NF-κB/NLRP3 信号通路相关分子表达

实时定量 PCR 结果显示, 研究组 NF-κB、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 的 mRNA 表达水平均显著低于对照组 (P<0.05)。见表 3。

表 3 NF-κB/NLRP3 信号通路相关蛋白表达水平

| 指标        | 研究组(n=60) | 对照组(n=30) | t      | p      |
|-----------|-----------|-----------|--------|--------|
| NF-κB     | 3.54±0.62 | 1.02±0.08 | 22.110 | <0.001 |
| NLRP3     | 4.17±0.70 | 1.00±0.02 | 24.730 | <0.001 |
| Caspase-1 | 2.93±0.54 | 1.04±0.03 | 19.100 | <0.001 |
| IL-1β     | 4.08±0.56 | 1.03±0.03 | 29.730 | <0.001 |

### 2.5 NF-κB/NLRP3 信号通路相关分子预测价值

ROC 曲线发现, NF-κB、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 联合检测诊断慢性根尖周炎根管感染的曲线下面积 (AUC) 比各指标单独检测高 (P<0.05)。见表 4。

表 4 NF-κB、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1β 及联合的预测价值

| 指标        | AUC   | 截断值  | 95%CI       | 特异度(%) | 敏感度(%) | P      |
|-----------|-------|------|-------------|--------|--------|--------|
| NF-κB     | 0.789 | 3.15 | 0.752-0.830 | 85.32  | 75.31  | <0.001 |
| NLRP3     | 0.812 | 3.69 | 0.771-0.853 | 87.11  | 78.41  | <0.001 |
| Caspase-1 | 0.765 | 2.14 | 0.726-0.804 | 82.42  | 70.29  | <0.001 |
| IL-1β     | 0.793 | 3.53 | 0.750-0.831 | 86.24  | 76.48  | <0.001 |
| 联合        | 0.914 | —    | 0.882-0.941 | 89.29  | 85.81  | <0.001 |

## 3 讨论

CAP 是一种常见的牙科疾病, 与根管内病原菌感染密切相关。这些病原菌不仅能够直接破坏根尖周围的骨组织, 还通过激活宿主免疫反应引发持续性炎症。然而, 随着抗生素的广泛应用, 根管感染病原菌的种类和数量可能发生动态变化。因此, 研究其分布有助于为临床科学使用抗菌药物提供依据, 优化治疗方案, 提高治疗效果。本研究结果显示, CAP 根管感染的病原菌以革兰阳性菌为主, 其中金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、微单胞菌等较为常见, 这与既往研究中关于 CAP 病原菌多样性的报道相类似<sup>[11-12]</sup>。在耐药性方面, 革兰阳性菌对多黏菌素、阿米卡星、氨苄西林的耐药性最高, 而革兰阴性菌如中间普雷沃菌对氨苄西林的耐药性最高, 产黑普雷沃菌、牙龈卟啉单胞菌对氯霉素的耐药性最高。这一发现提示在临床治疗中应根据

病原菌的耐药性特点合理选择抗生素,以提高治疗效果并减少耐药菌株的产生。

已知 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路与炎症反应的调控密切相关,研究发现,针对 NF- $\kappa$ B 或 NLRP3 炎症小体的抑制剂可能在减轻炎症反应、控制病情进展方面具有潜在的应用价值<sup>[13]</sup>。NF- $\kappa$ B 作为一个主要的炎症调控因子,能够促进多种炎症介质的表达,从而加剧炎症反应<sup>[14]</sup>。而 NLRP3 是一种胞质复合物,属于 NOD 样受体(NLR)家族,它在炎症反应中通过形成炎症小体来激活 Caspase-1,进而促进 IL-1 $\beta$ 等炎症因子的成熟和分泌,增强了炎症反应的强度<sup>[15]</sup>。NLRP3 炎症小体的激活与 NF- $\kappa$ B 相助作用,NF- $\kappa$ B 的激活可以促进 NLRP3 的表达,而 NLRP3 的激活又可以进一步促进 NF- $\kappa$ B 的活化,形成一个正反馈循环<sup>[16]</sup>。本研究进一步分析 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路相关分子的表达水平,发现研究组中 NF- $\kappa$ B、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$ 的 mRNA 表达水平均显著高于对照组,这表明 NF-

$\kappa$ B/NLRP3 信号通路可能在 CAP 根管感染的发生和发展中发挥重要作用。此外,在临床实践中,早期诊断 CAP 根管感染对于及时治疗、改善预后至关重要。CAP 根管感染患者除在急性期症状明显,一般症状体征轻微,若不能及时治疗易发生尖周脓肿、尖周囊肿等并发症,严重危害患者健康。因此,寻找新的诊断标志物,提高诊断准确性和及时性,对预防并发症、保留天然牙具有重要意义。ROC 曲线分析显示,NF- $\kappa$ B、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$ 的联合检测在诊断 CAP 根管感染中的 AUC 显著高于单独检测,表明这些分子的联合检测具有较高的预测价值,可作为 CAP 根管感染诊断的有效辅助手段。

综上所述,本研究揭示了 CAP 根管感染中的病原菌分布及其耐药性情况,并进一步阐明了 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路在 CAP 感染中的潜在作用。未来可进一步深入研究这些信号通路在 CAP 中的具体作用机制,以及探索基于这些发现的新型治疗方法,为 CAP 患者提供更有效的治疗方案。

## 参考文献:

- [1] 李昱志,苏旭,陈晓涛,等.基于 16S rDNA 测序的慢性牙髓炎及根尖周炎感染根管内菌群多样性研究[J].安徽医科大学学报,2024,59(09):1669-1674+1687.
- [2] 毛鸿晨,王铮,杨德琴.牙龈卟啉单胞菌外膜囊泡在口腔疾病中的作用及其机制的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2024,51(05):608-615.
- [3] 肖林雨,段婷,夏勇生,等.蒙花苷通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路抑制小鼠脊髓损伤后小胶质细胞活化介导的神经炎症和神经元凋亡[J].南方医科大学学报,2024,44(8):1589-1598.
- [4] Honglin Y,Wenxian H,Jie Y J Y.Demethylase FTO-Mediated m6A Modification of lncRNA MEG3 Activates Neuronal Pyroptosis via NLRP3 Signaling in Cerebral Ischemic Stroke[J].Molecular Neurobiology,2024,61(2):1023-1043.
- [5] Xu J X,Zhang J,Liu Q Y,et al.Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes promote spinal cord injury repair through the miR-497-5p/TXNIP/NLRP3 axis[J].Journal of Molecular Histology,2025,56(1):1-16.
- [6] Juan José Izquierdo Gonzalez,Hossain M F,Neef J,et al.TLR4 sensing of IsdB of Staphylococcus aureus induces a proinflammatory cytokine response via the NLRP3-caspase-1 inflammasome cascade[J].mBio,2024,15(1).
- [7] Schieffer L,Manzl C,Schatz C,et al.Nrf2 in the Field of Dentistry with Special Attention to NLRP3[J].Antioxidants(Basel).2022;11(1):149.Published 2022 Jan 12.
- [8] Chen Z,Lang G,Xu X,et al.The role of NF-kappaB in the inflammatory processes related to dental caries,pulpitis,apical periodontitis, and periodontitis-a narrative review[J].PeerJ.2024;12:e17953. Published 2024 Aug 29.
- [9] 樊明文,周学东.牙体牙髓病学[J].北京:人民卫生出版社,2012.
- [10] 尚红,王颖三,申子瑜.全国临床检验操作规程(第4版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [11] 陈建珊,陆文斌,许雯倩.慢性根尖周炎根管感染病原菌及耐药性和 IL-34 mRNA、Wnt3a mRNA、NLRP3、IL-1 $\beta$ 表达[J].中华医院感染学杂志,2024,34(21):3311-3315.
- [12] 鲍启燕,李蓉莹,丁南,等.慢性根尖周炎患者 IL-34 与 miR-146a-5p 的测定、病原学分布及相关因素分析[J].中国病原生物学杂志,2019,14(05):584-587+591.
- [13] 程园园,黄传兵,钱爱,等.中药通过 NF- $\kappa$ B 相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损伤作用机制的研究进展[J/OL].中成药,1-9[2025-01-23].<http://kns--cnki--net--https.cnki.gzzyy.qfelo.com:2222/kcms/detail/31.1368.R.20250120.2217.002.html>.
- [14] 王晓晨,吉爱国.NF- $\kappa$ B 信号通路与炎症反应[J].生理科学进展,2014,45(1):4.
- [15] 唐依婷,高岩,邵凌云.NLRP3 炎症小体在感染性疾病中作用机制研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2024,24(5):607-612.
- [16] Xu S,Wang D,Tan L,Lu J.The role of NLRP3 inflammasome in type 2 inflammation related diseases[J].Autoimmunity.2024;57(1):2310269.