

牙周炎和血浆炎症因子与良性前列腺增生之间的关联：一项中介孟德尔随机化研究



贾海昌^{1,2}, 樊九铭^{2,3}, 方程², 曾宪涛^{1,2}

1. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 河南大学淮河医院泌尿外科 (河南开封 475400)

【摘要】目的 利用双样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究方法探究牙周炎 (periodontitis, PD)、慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP)、复杂性慢性牙周炎 (complicated chronic periodontitis, CCP) 与良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 的因果关系以及血浆炎症因子的中介作用。方法 使用 FinnGen 与 GWAS 项目的 BPH、PD、CP、CCP, 以及循环炎症因子水平的遗传数据进行双样本 MR 分析。使用逆方差加权 (inverse-variance weighting, IVW)、MR Egger、加权中位数、简单众数法和加权众数法进行分析。使用 IVW 分析血浆炎症因子在 CCP 与 BPH 之间的中介效应。结果 IVW 显示 PD、CP 与 BPH 不存在显著的因果关系, CCP 增加 BPH 的发生风险 [OR=1.14, 95%CI (1.04, 1.25), $P_{FDR}=0.028$]。白血病抑制因子 [OR=1.14, 95%CI (1.02, 1.28), $P_{FDR}=0.024$] 和 C-C 基序趋化因子 28 [OR=1.11, 95%CI (1.00, 1.23), $P_{FDR}=0.047$] 可以促进 BPH; 活化诱导的受体核因子 κ B 配体 [OR=0.89, 95%CI (0.81, 0.99), $P_{FDR}=0.024$]、Fms 样酪氨酸激酶 3 配体 [OR=0.88, 95%CI (0.79, 0.98), $P_{FDR}=0.022$]、抑瘤素 M [OR=0.84, 95%CI (0.72, 0.98), $P_{FDR}=0.022$]、C-X-C 基序趋化因子 9 [OR=0.83, 95%CI (0.74, 0.93), $P_{FDR}=0.001$] 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 [OR=0.82, 95%CI (0.69, 0.96), $P_{FDR}=0.015$] 的血浆水平与 BPH 风险具有显著负向关联。但这些炎症因子在 CCP 与 BPH 之间并不存在显著的中介效应。结论 CCP 会增加 BPH 的发生风险, 部分炎症因子也会增加 BPH 发生风险, 但这些炎症因子未介导 CCP 对 BPH 的作用, 未来仍需进一步研究 CCP 增加 BPH 发生风险的相关机制。

【关键词】牙周炎; 良性前列腺增生; 炎症因子; 孟德尔随机化; 中介分析

【中图分类号】 R 697+.3; R 781.4+2 **【文献标识码】** A

The association between periodontitis, plasma inflammatory factors, and benign prostatic hyperplasia: a mediation Mendelian randomization study

JIA Haichang^{1,2}, FAN Jiuming^{2,3}, FANG Cheng², ZENG Xiantao^{1,2}

1. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
 2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
 3. Department of Urology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China
- Corresponding author: ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412135

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82100817)

通信作者: 曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@163.com

【Abstract】Objective To investigate the potential causal relationships between periodontitis (PD), chronic periodontitis (CP), complicated chronic periodontitis (CCP), and benign prostatic hyperplasia (BPH), as well as the mediating effect of plasma inflammatory factors, using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genetic data on BPH, PD, CP, CCP, and circulating inflammatory factors levels were obtained from the FinnGen and GWAS projects for two-sample MR analysis. The inverse-variance weighting (IVW) method, MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode methods were employed for analyses. The mediating effect of plasma inflammatory factors on the association between CCP and BPH was assessed using IVW. **Results** The IVW analysis indicated no significant causal relationship between PD, CP, and BPH. However, CCP was associated with an increased risk of BPH [OR=1.14, 95% CI (1.04, 1.25), $P_{\text{FDR}}=0.028$]. Among inflammatory factors, leukemia inhibitory factor [OR=1.14, 95%CI(1.02, 1.28), $P_{\text{FDR}}=0.024$] and C-C motif chemokine 28 [OR=1.11, 95%CI(1.00, 1.23), $P_{\text{FDR}}=0.047$] were found to promote BPH. Conversely, plasma levels of TNF-related activation-induced cytokine [OR=0.89, 95%CI(0.81, 0.99), $P_{\text{FDR}}=0.024$], Fms-like tyrosine kinase 3 ligand [OR=0.88, 95%CI(0.79, 0.98), $P_{\text{FDR}}=0.022$], Oncostatin M [OR=0.84, 95%CI(0.72, 0.98), $P_{\text{FDR}}=0.022$], C-X-C motif chemokine 9 [OR=0.83, 95%CI(0.74, 0.93), $P_{\text{FDR}}=0.001$], and caspase-8 [OR=0.82, 95%CI(0.69, 0.96), $P_{\text{FDR}}=0.015$] were significantly negatively associated with BPH risk. However, no significant mediating effect of these inflammatory factors was observed in the association between CCP and BPH. **Conclusion** CCP increases the risk of BPH, and certain inflammatory factors also contribute to BPH risk. However, these factors do not mediate the effect of CCP on BPH. Further studies are needed to elucidate the mechanisms underlying the association between CCP and BPH risk.

【Keywords】 Periodontitis; Benign prostatic hyperplasia; Inflammatory factors; Mendelian randomization; Mediation analysis

牙周炎 (periodontitis, PD) 是一种常见的牙颌系统疾病, 根据炎症过程可分为急性牙周炎和慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) [1-2]。CP 又可根据骨丧失严重程度和局部因素复杂程度分为单纯性慢性牙周炎和复杂性慢性牙周炎 (complicated chronic periodontitis, CCP) [3]。PD 的发生与牙龈和牙周组织中菌群的失调以及免疫系统异常密切相关 [4-6]。其病理表现包括牙周组织的破坏、牙槽骨的萎缩, 进一步可导致牙齿松动甚至脱落 [7]。

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性中常见的疾病, 主要引起老年男性的下尿路症状 [8], 其发病率随着年龄增长而上升 [9-11]。BPH 的发生与炎症和性激素的作用有关 [12], 临床研究显示, 超过 77% 的 BPH 患者前列腺组织中存在慢性炎症浸润, 且炎症程度与前列腺体积增大、下尿路症状加重及手术干预需求呈正相关 [13]。多种炎症因子 (如 IL-1 β 、IL-6、CXCL12 等) 已被证明可以激活炎症相关信号通路, 导致前列腺细胞增殖 [14-15]。

一项横断面研究显示牙周病可以使 BPH 的风

险显著增加 [16]。最近提出的口腔-前列腺轴概念, 即包括 PD 在内的慢性口腔感染可能通过全身系统性传播影响前列腺等远端器官 [17]。这一假设认为, 与 PD 相关的口腔致病菌, 尤其是牙龈卟啉单胞菌, 不仅造成了牙周疾病, 还可以激活前列腺细胞 IL-6/IL-6R 信号通路, 导致前列腺上皮和基质明显增生、胶原纤维化增加。这些研究提示 PD 与 BPH 可能存在着一定联系 [18-19]。本研究通过孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究探讨 PD、CP、CCP 与 BPH 之间是否存在因果关系, 以及这种因果关系是否通过血浆炎症因子介导, 以期为牙周病和 BPH 的关联提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

首先, 分别以 PD、CP、CCP 作为暴露因素, BPH 作为结局因素, 以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 利用双样本 MR 方法探究不同类型牙周病对 BPH 的影响。然后, 使用双样本 MR 分析筛选与 BPH 相关的血浆炎症

因子,并探讨筛选出的炎症因子是否受牙周病的影响,以确定炎症因子是否在牙周病与BPH之间存在中介效应^[20](附件图1)。

1.2 数据来源

BPH数据来源于GWAS Catalog的公开数据集(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。循环炎症因子数据同样来自GWAS Catalog的公开数据集(编号:GCST90274758至GCST90274834)。PD、CP、CCP的数据来源于FinnGen数据库(<https://www.finnngen.fi/en>)。BPH与PD、CP、CCP数据详细信息与来源见表1。研究数据均公开来源,无需伦理委员会审批。

1.3 工具变量筛选

为保证从相关GWAS数据库中选择的SNPs的可靠性,对所选SNPs要求如下:①SNP与暴露因子有显著关联,为保证SNP的数量,筛选标准设定为 $P < 5 \times 10^{-6}$,并通过连锁不平衡筛选(参数设定为 $r^2 < 0.001$, $kb < 10\ 000$)剔除可能存在连锁的SNP, F 值 > 10 ,以排除弱IVs偏倚的影响;②IVs仅通过暴露因素影响结局,即IVs与结局无直接关联;③IVs与其他混杂因素无关^[21-22]。

1.4 统计学分析

使用R 4.3.2软件和TwoSampleMR包进行数据分析,采用逆方差加权法(inverse-variance weighting,IVW)作为主要方法,同时结合加权中位数法(weighted median estimator,WME)、MR-Egger回归法、简单众数法(simple mode,SM)和加权众数法(weighted mode,WM)评估因果关系。结果以优势比(odds ratio,OR)和95%置信区间(95% confidence interval,95%CI)表示。为控制多重遗传工具所引入的假阳性率,IVW的 P 值均采用假发现率(false discovery rate,FDR)进行校正,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。使用Cochran's Q 统计量评估异质性($P > 0.05$ 提示不存在异质性)。通过MR-Egger截距法检验水平多效性($P > 0.05$ 表明无显著水平多效性)。利

用MR-PRESSO方法检测多效性并识别潜在的离群值。使用漏斗图反映MR分析结果是否存在异质性。使用留一法逐一剔除SNP,评估单个SNP对结果稳定性的影响^[23]。

2 结果

2.1 工具变量

根据筛选标准($P < 5 \times 10^{-6}$, $r^2 < 0.001$, $kb < 10\ 000$, F 值 > 10)对IVs进行筛选。以三种类型的牙周病作为暴露因素,BPH作为结局,每组均有8个SNPs纳入MR分析(附件表1)。对于血浆炎症因子,筛选得到的显著SNPs数量范围为15~51(附件表2)。

2.2 三种牙周病对BPH的因果效应

2.2.1 MR分析结果

分别以PD、CP、CCP为暴露因素,BPH为结局因素,IVW结果显示,PD[OR=1.04,95%CI(0.95,1.14), $P_{FDR}=0.358$]、CP[OR=1.15,95%CI(1.00,1.32), $P_{FDR}=0.113$]与BPH之间没有显著的因果关系;CCP与BPH之间存在显著正向关联[OR=1.14,95%CI(1.04,1.25), $P_{FDR}=0.028$]。基于MR Egger法、WME、SM和WM的MR分析结果显示,三种牙周病与BPH关联的 β 值均与IVW的 β 值方向一致,见表2。

2.2.2 敏感性分析

Cochran's Q 检验结果显示,三种牙周病与BPH的MR分析中所有SNPs效应无显著异质性($P > 0.05$);MR-Egger检验结果显示,三种牙周病与BPH的Egger截距值与0均不存在统计学差异($P > 0.05$);MR-PRESSO离群值检验评估显示,三种牙周病各自的SNP均不存在显著水平多效性($P > 0.05$)(表3)。IVW的漏斗图结果显示,浅蓝色分界线两侧散点分布较为均匀(附件图2)。留一法结果显示,三种牙周病对BPH的MR分析中,在剔除单个SNP后的效应估计结果稳健,未受单个SNP的显著影响(附件图3)。

表1 MR研究所用样本特征

Table 1. Characteristics of samples used for MR study

变量	病例数	对照数	人群	年份	数据来源
BPH	6 505	202 303	European	2024	GCST90044257
PD	12 289	22 326	European	2021	PMID31235808
CP	5 364	288 472	European	2024	finngen_R11_K11_PERIODON_CHRON
CCP	3 010	450 723	European	2024	finngen_R11_K11_PERIODON_CHRON_COMPL

注: BPH.良性前列腺增生; PD.牙周炎; CP.慢性牙周炎, CCP.复杂性慢性牙周炎。

表2 三种牙周病与BPH的MR分析结果

Table 2. Results of Mendelian randomization analysis of three types of periodontal disease and BPH

结局	暴露	方法	SNP数	β值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
BPH	PD	MR Egger	8	0.068	0.063	1.07 (0.95, 1.21)	0.320
		WME	8	0.080	0.059	1.08 (0.96, 1.22)	0.175
		IVW (fixed effects)	8	0.042	0.048	1.04 (0.95, 1.14)	0.358
		WM	8	0.075	0.063	1.08 (0.95, 1.22)	0.275
		SM	8	0.041	0.087	1.04 (0.88, 1.24)	0.653
BPH	CP	MR Egger	8	0.195	0.177	1.22 (0.86, 1.72)	0.313
		WME	8	0.132	0.095	1.14 (0.95, 1.37)	0.162
		IVW (fixed effects)	8	0.137	0.072	1.15 (1.00, 1.32)	0.113
		WM	8	0.184	0.122	1.20 (0.95, 1.53)	0.174
		SM	8	0.160	0.147	1.17 (0.88, 1.57)	0.312
BPH	CCP	MR Egger	8	0.024	0.115	1.02 (0.82, 1.28)	0.839
		WME	8	0.093	0.067	1.10 (0.96, 1.25)	0.169
		IVW (fixed effects)	8	0.129	0.048	1.14 (1.04, 1.25)	0.028
		WM	8	0.036	0.128	1.04 (0.81, 1.33)	0.786
		SM	8	0.056	0.117	1.06 (0.84, 1.33)	0.647

注: IVW.逆方差加权法; WME.加权中位数法; SM.简单单数法; WM.加权众数法; MR-Egger.MR-Egger回归法; BPH.良性前列腺增生; PD.牙周炎; CP.慢性牙周炎; CCP.复杂性慢性牙周炎。

表3 三种牙周病与BPH的异质性与水平多效性分析结果

Table 3. The results of heterogeneity analysis and horizontal pleiotropy of three types of periodontal disease and BPH

结局	暴露	方法	Cochran's Q检验		MR-Egger回归检验		MR-PRESSO离群值检验	
			Q值	P值	截距	P值	RSSobs	P值
BPH	PD	MR Egger	4.030	0.673	-0.01	0.570	4.39	0.968
		IVW	4.390	0.734	-	-	-	-
BPH	CP	MR Egger	3.942	0.685	-0.01	0.733	4.07	0.989
		IVW	4.070	0.772	-	-	-	-
BPH	CCP	MR Egger	6.988	0.322	0.02	0.350	5.19	0.909
		IVW	8.186	0.316	-	-	-	-

注: IVW.逆方差加权法; MR-Egger.MR-Egger回归法; BPH.良性前列腺增生; PD.牙周炎; CP.慢性牙周炎; CCP.复杂性慢性牙周炎。

2.3 炎症因子对BPH的因果效应

使用IVW筛选出7种与BPH显著相关的炎症因子,其中白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF) [OR=1.14, 95%CI (1.02, 1.28), $P_{FDR}=0.024$]、C-C基序趋化因子28 (C-C motif chemokine 28, CCL28) [OR=1.11, 95%CI (1.00, 1.23), $P_{FDR}=0.047$]的血浆水平与BPH风险具有显著正向关联;活化诱导的受体核因子κB配体(TNF-related activation-induced cytokine, TRANCE) [OR=0.89, 95%CI (0.81, 0.99), $P_{FDR}=0.024$]、Fms样酪氨酸激酶3配体(Fms like tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L) [OR=0.88, 95%CI (0.79, 0.98), $P_{FDR}=0.022$]、抑瘤素M (Oncostatin M, OSM) [OR=0.84, 95%CI (0.72,

0.98), $P_{FDR}=0.022$]、C-X-C基序趋化因子9 (C-X-C motif chemokine 9, CXCL9) [OR=0.83, 95%CI (0.74, 0.93), $P_{FDR}=0.001$]和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8 (caspase-8, CASP-8) [OR=0.82, 95%CI (0.69, 0.96), $P_{FDR}=0.015$]的血浆水平与BPH风险具有显著负向关联(表4)。

2.4 炎症因子在CCP与BPH间的中介效应

使用中介MR进一步探讨以上7种炎症因子是否在CCP与BPH之间存在中介效应,结果显示CCP与这些炎症因子无显著因果关联($P > 0.05$),炎症因子在CCP与BPH之间不存在中介效应,见表5。

表4 血浆炎症因子水平与BPH的MR分析结果

Table 4. Results of Mendelian randomization analysis of plasma inflammatory factor levels and BPH

结局	暴露	方法	SNP数	β 值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
BPH	LIF	IVW (fixed effects)	29	0.132	0.059	1.14 (1.02, 1.28)	0.024
	CCL28	IVW (fixed effects)	38	0.104	0.053	1.11 (1.00, 1.23)	0.047
	TRANCE	IVW (fixed effects)	51	-0.111	0.049	0.89 (0.81, 0.99)	0.024
	Flt3L	IVW (fixed effects)	47	-0.126	0.055	0.88 (0.79, 0.98)	0.022
	OSM	IVW (fixed effects)	25	-0.175	0.076	0.84 (0.72, 0.98)	0.022
	CXCL9	IVW (fixed effects)	37	-0.191	0.059	0.83 (0.74, 0.93)	0.001
	CASP-8	IVW (fixed effects)	20	-0.203	0.084	0.82 (0.69, 0.96)	0.015

注: BPH.良性前列腺增生; LIF.白血病抑制因子; CCL28.C-C基序趋化因子28; TRANCE.活化诱导的受体核因子 κ B配体; Flt3L.Fms样酪氨酸激酶3配体; OSM.抑瘤素M; CXCL9.C-X-C基序趋化因子9; CASP-8.半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8。

表5 血浆炎症因子在CCP与BPH间的中介效应分析结果

Table 5. Results of mediating effect analysis of plasma inflammatory factors between CCP and BPH

暴露	结局	SNP数	OR值 (95%CI)	P值	间接效应OR值 (95%CI)	中介比例 (95%CI)
CCP (暴露)	LIF (中介)	15	0.98 (0.93, 1.03)	0.506	0.998 (0.994, 1.003)	-1.3% (-5.0%, 2.3%)
LIF (中介)	BPH (结局)	29	1.14 (1.02, 1.28)	0.024		
CCP (暴露)	CCL28 (中介)	15	1.00 (0.96, 1.05)	0.879	1.003 (0.999, 1.006)	2.0% (-0.8%, 4.9%)
CCL28 (中介)	BPH (结局)	38	1.11 (1.00, 1.23)	0.047		
CCP (暴露)	TRANCE (中介)	15	1.00 (0.96, 1.05)	0.867	1.002 (0.999, 1.005)	1.5% (-1.0%, 4.0%)
TRANCE (中介)	BPH (结局)	51	0.89 (0.81, 0.99)	0.024		
CCP (暴露)	Flt3L (中介)	15	1.02 (0.97, 1.06)	0.499	1.004 (0.999, 1.009)	3.0% (-1.3%, 7.4%)
Flt3L (中介)	BPH (结局)	47	0.88 (0.79, 0.98)	0.022		
CCP (暴露)	OSM (中介)	15	0.98 (0.94, 1.03)	0.502	1.006 (0.999, 1.012)	4.3% (-1.4%, 9.9%)
OSM (中介)	BPH (结局)	25	0.84 (0.72, 0.98)	0.022		
CCP (暴露)	CXCL9 (中介)	15	1.00 (0.96, 1.05)	0.993	1.004 (0.999, 1.010)	3.4% (-1.2%, 8.1%)
CXCL9 (中介)	BPH (结局)	37	0.83 (0.74, 0.93)	0.001		
CCP (暴露)	CASP-8 (中介)	15	1.01 (0.96, 1.07)	0.665	1.003 (0.999, 1.007)	2.2% (-1.1%, 5.5%)
CASP-8 (中介)	BPH (结局)	20	0.82 (0.69, 0.96)	0.015		

注: BPH.良性前列腺增生; CCP.复杂性慢性牙周炎; LIF.白血病抑制因子; CCL28.C-C基序趋化因子28; TRANCE.活化诱导的受体核因子 κ B配体; Flt3L.Fms样酪氨酸激酶3配体; OSM.抑瘤素M; CXCL9.C-X-C基序趋化因子9; CASP-8.半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8。

3 讨论

本研究通过MR分析探讨了PD、CP、CCP与BPH之间的因果关系。尽管既往MR分析结果未显示PD和BPH之间存在因果关系^[24],但其并未纳入CP及CCP作为暴露因素,无法全面评估各类型PD对BPH的影响。本研究分析结果表明CCP与BPH之间存在显著因果关系。但本研究结果未显示PD与BPH发生之间存在显著的因果关系,这可能是受限于PD作为暴露变量时涵盖了更广泛的患者群体,包含了炎症作用时间更短急性PD,继而稀释了PD整体与BPH的因果关联。

本研究进一步探讨了血浆炎症因子水平是否与BPH存在关联。研究结果显示,炎症因子LIF和CCL28对BPH的发生具有促进作用,这一结果表明特定的炎症因子可能通过激活炎症反应加剧前列腺的增生进程。LIF是IL-6超家族的一员,可通过激活gp130/JAK/STAT3信号通路,调

节机体免疫,促进肿瘤进展^[25]。一项在BPH组织上皮和基质的免疫组织化学分析研究中也观察到LIF表达的上调^[26]。CCL28属于CC型趋化因子家族^[27],可以通过激活PI3K/AKT信号通路促进细胞增殖^[28]。这两种炎症因子可能是BPH的潜在研究靶点。此外,TRANCE、Flt3L、OSM、CXCL9、CASP-8在炎症反应、抗肿瘤免疫、细胞程序性死亡等过程中发挥重要的调节作用,可能在BPH中发挥着潜在的保护作用^[28-32]。

然而,中介分析结果提示炎症因子水平在CCP与BPH之间并不存在显著的中介效应,这提示了CCP可能并不是通过提高全身血浆炎症因子水平促进BPH。CCP促进BPH的机制可能是PD病原体的毒力因子(如脂多糖、外膜囊泡、蛋白酶、鞭毛等)对前列腺细胞的直接刺激^[33]。这些毒力因子可以激活前列腺细胞Toll样受体,继而触发JAK2/STAT3、PI3K/Akt、NF- κ B/Nrf2等炎症信号通路,促进前列腺细胞增殖,抑制前列腺细

胞凋亡^[34-35]。同时这些炎症因子可能通过复杂的信号通路或不同的旁路影响 BPH，而非单一的线性中介作用。需要注意得是，本研究中炎症因子来源于血浆，虽然结果显示这些来源于血浆的炎症因子在 CCP 与 BPH 之间并不存在中介效应，但存在于前列腺组织中的炎症因子是否介导 CCP 对 BPH 的作用仍需进一步研究。

本研究仍存在着一些局限性。尽管 MR 方法能够有效减少混杂因素的干扰，但其仍然受到遗传工具的质量和可获得性的限制。本研究仅使用了欧洲人群数据，这可能限制了结果的外部适用性。不同种族群体可能在基因背景、环境因素以及生活方式方面存在差异，未来的研究应当扩展到多种族人群中，评估这些结果在不同种族群体中的稳定性和适用性。

综上所述，MR 分析结果显示 CCP 会增加 BPH 的发生风险。LIF 和 CCL28 等血浆炎症因子对 BPH 存在显著影响，但这些炎症因子未介导 CCP 对 BPH 的作用。这些发现强调了控制 PD、减轻全身性炎症对于降低 BPH 发生发展风险的重要性。未来仍需进一步研究 CCP 增加 BPH 发生风险的相关机制。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202412135.pdf>)

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计与论文撰写：贾海昌、樊九铭、方程；数据采集与分析：贾海昌、樊九铭；研究指导与经费支持：曾宪涛

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可在<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>和<https://www.finngen.fi/en>网站获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri, implant diseases and conditions[J]. J Periodontol, 2018, 89 Suppl 1: S173-S182. DOI: 10.1002/jper.17-0721.
- Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future[J].

- Periodontology 2000, 2017, 75(1): 7-23. DOI: 10.1111/prd.12221.
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri, implant diseases and conditions[J]. J Periodontol, 2018, 89 Suppl 1: S237-S248. DOI: 10.1002/jper.17-0733.
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44. DOI: 10.1038/nri3785.
- Kim HY, Lim Y, Jang JS, et al. Extracellular vesicles from periodontal pathogens regulate hepatic steatosis via toll-like receptor 2 and plasminogen activator inhibitor-1[J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(1): e12407. DOI: 10.1002/jev.2.12407.
- Abusleme L, Hoare A, Hong BY, et al. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis[J]. Periodontol 2000, 2021, 86(1): 57-78. DOI: 10.1111/prd.12362.
- Hsu YT, Chang AM, Daubert D, et al. Inflammation and tissue remodeling mediator expression during gingivitis: a comparison between experimental, naturally occurring gingivitis, and periodontal health[J]. J Periodontol, 2024, 95(12): 1139-1149. DOI: 10.1002/jper.23-0692.
- 曾明辉, 蒋东方, 秦锁炳. 钬激光前列腺剜除术治疗前列腺增生疗效的影响因素[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2024, 18(2): 157-161. [Zeng MH, Jiang DF, Qin SB, et al. The influence factors of holmium laser prostate enucleation in the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition), 2024, 18(2): 157-161.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2024.02.007.
- Zhu C, Wang DQ, Zi H, et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 64. DOI: 10.1186/s40779-021-00359-8.
- Zi H, Liu MY, Luo LS, et al. Global burden of benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, and prostate cancer from 1990 to 2021[J]. Mil Med Res, 2024, 11(1): 64. DOI: 10.1186/s40779-024-00569-w.
- 陆沛文, 警豪, 钱信行, 等. 1990 与 2019 年中国、美国与德国良性前列腺增生疾病负担分析[J]. 医学新知, 2024, 34(5): 545-553. [Lu PW, Zi H, Qian XH, et al. Analysis of the disease burden of benign prostatic hyperplasia in China, the United States and Germany at 1990 and 2019[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(5): 545-553.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202403012.
- Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Benign prostatic hyperplasia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16031. DOI: 10.1038/nrdp.2016.31.
- Norström MM, Rådestad E, Sundberg B, et al. Progression of benign prostatic hyperplasia is associated with pro-inflammatory mediators and chronic activation of prostate-infiltrating lymphocytes[J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23581-23593. DOI: 10.18632/oncotarget.8051.
- El-Sahar AE, Bekhit N, Eissa NM, et al. Targeting HMGB1/PI3K/

- Akt and NF- κ B/Nrf-2 signaling pathways by vildagliptin mitigates testosterone-induced benign prostate hyperplasia in rats[J]. *Life Sci*, 2023, 322: 121645. DOI: [10.1016/j.lfs.2023.121645](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121645).
- 15 Li LY, Han J, Wu L, et al. Alterations of gut microbiota diversity, composition and metabonomics in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rats[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 12. DOI: [10.1186/s40779-022-00373-4](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00373-4).
- 16 Wu L, Li BH, Wang YY, et al. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study[J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 34. DOI: [10.1186/s40779-019-0223-8](https://doi.org/10.1186/s40779-019-0223-8).
- 17 Wang SY, Cai Y, Hu X, et al. P. gingivalis in oral-prostate axis exacerbates benign prostatic hyperplasia via IL-6/IL-6R pathway[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 30. DOI: [10.1186/s40779-024-00533-8](https://doi.org/10.1186/s40779-024-00533-8).
- 18 杨室淞, 朱聪, 钱信行, 等. 良性前列腺增生与牙周炎[J]. *医学新知*, 2024, 34(3): 330-338. [Yang SS, Zhu C, Qian XH, et al. Benign prostatic hyperplasia and periodontitis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(3): 330-338.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402025).
- 19 骆华, 魏强. 牙周炎与良性前列腺增生和前列腺炎[J]. *华西医学*, 2021, 36(7): 990-994. [Luo H, Wei Q. Periodontitis and benign prostatic hyperplasia and prostatitis [J]. *West China Medical Journal*, 2021, 36(7): 990-994.] DOI: [10.7507/1002-0179.201909104](https://doi.org/10.7507/1002-0179.201909104).
- 20 Sergeeva I, Meng Z, Ma Y. Periodontitis and hepatocellular carcinoma: a two-sample mendelian randomisation study[J]. *Int Dent J*, 2024, 1: S0020-6539(24)01503-X. DOI: [10.1016/j.identj.2024.09.015](https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.09.015).
- 21 Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6. DOI: [10.1038/s43586-021-00092-5](https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5).
- 22 Burgess S, Labrecque JA. Mendelian randomization with a binary exposure variable: interpretation and presentation of causal estimates[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(10): 947-952. DOI: [10.1007/s10654-018-0424-6](https://doi.org/10.1007/s10654-018-0424-6).
- 23 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525. DOI: [10.1093/ije/dyv080](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- 24 Wei H, Tian G, Xu S, et al. Evaluation of bi-directional causal association between periodontitis and benign prostatic hyperplasia: epidemiological studies and two-sample mendelian randomization analysis[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1326434. DOI: [10.3389/fgene.2024.1326434](https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1326434).
- 25 Wang J, Chang CY, Yang X, et al. Leukemia inhibitory factor, a double-edged sword with therapeutic implications in human diseases[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(2): 331-343. DOI: [10.1016/j.yimthe.2022.12.016](https://doi.org/10.1016/j.yimthe.2022.12.016).
- 26 Royuela M, Ricote M, Parsons MS, et al. Immunohistochemical analysis of the IL-6 family of cytokines and their receptors in benign, hyperplastic, and malignant human prostate[J]. *J Pathol*, 2004, 202(1): 41-49. DOI: [10.1002/path.1476](https://doi.org/10.1002/path.1476).
- 27 Mohan T, Deng L, Wang BZ. CCL28 chemokine: an anchoring point bridging innate and adaptive immunity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 51: 165-170. DOI: [10.1016/j.intimp.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.08.012).
- 28 Mergia Terefe E, Catalan Opulencia MJ, Rakhshani A, et al. Roles of CCR10/CCL27-CCL28 axis in tumour development: mechanisms, diagnostic and therapeutic approaches, and perspectives[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2022, 24: e37. DOI: [10.1017/erm.2022.28](https://doi.org/10.1017/erm.2022.28).
- 29 Lantieri F, Bachetti T. OSM/OSMR and interleukin 6 family cytokines in physiological and pathological condition[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11096. DOI: [10.3390/ijms231911096](https://doi.org/10.3390/ijms231911096).
- 30 Huyghe J, Priem D, Bertrand MJM. Cell death checkpoints in the TNF pathway[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(8): 628-643. DOI: [10.1016/j.it.2023.05.007](https://doi.org/10.1016/j.it.2023.05.007).
- 31 Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1135-1148. DOI: [10.1038/s42255-020-00287-2](https://doi.org/10.1038/s42255-020-00287-2).
- 32 Momenilandi M, Lévy R, Sobrino S, et al. FLT3L governs the development of partially overlapping hematopoietic lineages in humans and mice[J]. *Cell*, 2024, 187(11): 2817-2837. e31. DOI: [10.1016/j.cell.2024.04.009](https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.009).
- 33 Baima G, Minoli M, Michaud DS, et al. Periodontitis and risk of cancer: mechanistic evidence[J]. *Periodontol 2000*, 2024, 96(1): 83-94. DOI: [10.1111/prd.12540](https://doi.org/10.1111/prd.12540).
- 34 Zhang M, Lin D, Luo C, et al. Tissue kallikrein protects rat prostate against the inflammatory damage in a chronic autoimmune prostatitis model via restoring endothelial function in a bradykinin receptor B2-dependent way[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1247806. DOI: [10.1155/2022/1247806](https://doi.org/10.1155/2022/1247806).
- 35 Sheng J, Yang Y, Cui Y, et al. M2 macrophage-mediated interleukin-4 signalling induces myofibroblast phenotype during the progression of benign prostatic hyperplasia[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 755. DOI: [10.1038/s41419-018-0744-1](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0744-1).

收稿日期: 2024 年 12 月 25 日 修回日期: 2024 年 01 月 25 日

本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 贾海昌, 樊九铭, 方程, 等. 牙周炎和血浆炎症因子与良性前列腺增生之间的关联: 一项中介孟德尔随机化研究[J]. *医学新知*, 2025, 35(3): 312-318. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412135](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412135).

Jia HC, Fan JM, Fang C, et al. The association between periodontitis, plasma inflammatory factors, and benign prostatic hyperplasia: a mediation Mendelian randomization study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(3): 312-318. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412135](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412135).