

牙周致病菌在心血管疾病中的作用机制研究进展*

王泽坤, 徐欣, 周学东[△]

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 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内主要的致死原因,有研究指出牙周感染是CVD的独立危险因素,牙周病原体可通过直接侵袭、诱导血小板活化凝集、免疫炎症反应、菌血症、氧化应激等多种途径引发CVD。患者进行牙周干预治疗后CVD症状也得到了缓解。大量证据表明牙周病和CVD可能存在密切的关系,但牙周病是一种慢性疾病,牙周病的治疗及牙周健康的改善是一项长期工作,在临床上如何长期有效地通过预防牙周病来降低CVD的发生率是一项具有挑战性的研究。本文对牙周致病菌在CVD中的作用机制方面的研究进展作一综述,有助于更好地了解CVD的发病机制,为CVD的临床防治提供潜在的靶点和新的思路。

【关键词】 牙周病 口腔微生物 心血管疾病 机制

Latest Research Findings on the Mechanism of Periodontal Pathogens in Cardiovascular Disease WANG Ze-kun, XU Xin, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death worldwide. Research findings indicate that periodontal infection is an independent risk factor for CVD. Periodontal pathogens can cause cardiovascular diseases through various pathways, including direct invasion, induction of platelet activation and agglutination, immune inflammatory response, bacteremia, and oxidative stress. Moreover, CVD symptoms are relieved after the patients undergo periodontal interventional treatment. There have been substantial findings indicating that there may be a close connection between periodontal disease and CVD. However, periodontal disease is a chronic disease. The treatment of periodontal diseases and the improvement of periodontal health require long-term efforts. Long-term effective reduction of the incidence of CVD in clinical practice through prevention of periodontal disease remains a challenging area of study. Here we summarized and reported the latest findings on the mechanism of action of periodontal pathogens in cardiovascular diseases, intending to contribute to the better understanding of the pathogenesis of CVD and to provide potential targets and new ideas for its prevention and treatment.

【Key words】 Periodontal disease Oral microbes Cardiovascular disease Mechanisms

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是严重威胁人类健康的疾病之一,目前我国CVD死亡居首位,高于肿瘤及其他疾病,且患病率及死亡率仍处于上升阶段^[1]。在CVD中,冠心病、高血压、心律失常及心力衰竭是其常见的类型。CVD发病机制较为复杂,由遗传因素和环境因素(社会因素、行为因素和代谢因素)共同作用所致,以前的研究已证实高血脂、吸烟、糖尿病、肥胖、生活方式不良、缺少运动是造成CVD的主要危险因素^[2]。近年来研究显示口腔肠道菌群的变化可能是影响CVD的重要因素,口腔中存在着多种类型的微生物,包括细菌、真菌、支原体、古生菌及病毒等,这些微生物的占比并不是固定不变的,受宿主唾液、饮食及生活环境等的影响,由各类菌群组成的口腔微生物生态系统处于动态平衡中^[3]。当口腔内微生物稳态失调时,会引起龋齿、牙龈炎及牙周炎

等口腔疾病^[4],也通过多种机制引发CVD^[4-6]。多项研究表明牙周菌斑中的革兰阴性厌氧菌牙龈卟啉单胞菌代谢失调可引发宿主牙龈及牙周组织出现炎症病理状态、牙周袋形成及牙周附着丧失,最终导致牙周炎,患者进行牙周干预治疗后CVD症状也得到了缓解^[5-9]。

基于口腔微生物与CVD的密切关系,本文将对口腔微生物在CVD发生发展中的作用机制进行归纳总结,以期更好地了解口腔微生物与CVD间的关联性,对发现CVD的口腔微生物标志物及临床上CVD的精准干预治疗起到积极的推动作用。

1 直接侵袭

牙周病原体可以直接侵袭机体的心血管系统,当牙周病原体进入宿主的血液循环系统时,入血的细菌可直接侵入心血管内皮细胞和平滑肌细胞,引发血管病变。入血的牙周致病菌可定植在动脉粥样硬化斑块,影响冠

* 国家自然科学基金(No. 81670978)资助

△ 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

心病的发生、发展,还可定植在心包及心肌组织中,引发心包炎、心肌病和心内膜炎。LOUHELAINEN等^[10]通过RT-qPCR检测在心包液中发现了口腔微生物DNA,并发现冠状动脉粥样硬化的严重程度与心包液中细菌DNA总量之间存在一定的相关性。ZIEBOLZ等^[11]则在30例主动脉瓣手术患者的心房活检样本中均检测到了口腔微生物的DNA,该结果为口腔微生物DNA在心脏组织的出现提供了证据。溶血性链球菌是常见的口腔微生物,溶血性链球菌感染可引发心内膜炎,瓣膜是最常见的受累部位,二尖瓣及主动脉瓣功能受到影响,主动脉瓣关闭不全最终导致升主动脉扩张,充血性心力衰竭^[12]。这些研究结果充分表明:牙周病原体可以通过血液循环定植到心脏或血管,直接侵袭心血管系统,从而引发多种CVD。因此,积极预防牙周病,对于CVD的预防具有至关重要的作用。

2 诱导血小板凝集

牙龈卟啉单胞菌作为牙周病的主要病原体之一,可诱导血小板聚集和细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)及P选择素等的表达,此外,其释放的精氨酸特异性半胱氨酸牙龈蛋白酶R(arginine-specific cysteine proteinase, Rgp)可通过激活蛋白C、凝血因子X和凝血酶原引发CVD^[13]。有报道称牙龈卟啉单胞菌诱导的血小板聚集主要依赖于Rgp、赖氨酸特异性半胱氨酸牙龈蛋白酶Kgp(lysine-specific cysteine proteinase K, Kgp)和血凝素A(hemagglutinin A, HagA)等基因,这些基因可编码黏附蛋白Hgp44,由Rgp和Kgp蛋白酶加工而成的Hgp44黏附在细菌细胞表面,是牙龈卟啉单胞菌诱导血小板聚集的关键^[14]。CHEN等^[15]用不同浓度的牙龈卟啉单胞菌对人全血进行处理,并测定了血小板的堵塞程度,发现血小板堵塞时间与全血中牙龈卟啉单胞菌的浓度有关,提示牙龈卟啉单胞菌可促进全血血小板聚集,形成血栓。上述发现揭示了牙龈假单胞菌介导CVD的新机制,并为预防牙周病患者发生动脉粥样硬化和血栓形成提供理论依据。

3 免疫炎症反应

牙周病原体可以诱导宿主产生炎症反应,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是全身炎症的生物标志物,口腔感染发生后,机体CRP水平会显著升高。ESTEVES-LIMA等^[16]发表的一项研究显示,与健康对照组相比,牙周炎患者体内CRP含量显著增高,且CRP含量会随着牙周炎的

严重程度而增加,在此过程中牙龈卟啉单胞菌的丰富度与CRP水平呈正相关,牙周治疗可显著降低CRP水平。口腔微生物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与Toll样受体结合后,宿主上皮细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等促炎因子,这些促炎因子可以募集白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞产生局部炎症反应,导致平滑肌细胞增殖和细胞外基质沉积,从而促进动脉粥样硬化的发生^[17-18]。牙周病原体的炎症反应是由破骨细胞介导的,TNF- α 、IL-1和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等促炎因子均能促进破骨细胞活性^[19]。除了上述的炎症反应外,牙周病原体还可参与宿主的免疫反应。中性粒细胞是在牙周组织中最常见的细胞,其数量与慢性牙周炎的严重程度呈正相关,介导了牙周组织损伤的过程^[20]。CD14蛋白是LPS分子的白细胞受体,牙龈卟啉单胞菌分泌的牙龈蛋白酶可以水解CD14蛋白,进而抑制宿主的免疫应答反应^[21]。牙周炎介导的免疫炎症反应与不同类型CVD的相关性如下:

3.1 高血压

研究表明,牙周炎中与微生物稳态失调相关的炎症反应是口腔微生物影响血压的潜在机制,在高血压患者中,牙周炎可增加靶器官损伤的风险和损伤程度,牙周炎可通过局部口腔炎症的全身性扩散、宿主免疫反应、微生物对血管系统的直接作用及内皮功能障碍等方面来影响患者血压水平^[22]。GORDON等^[23]研究发现,与未服用降压药组相比,服用降压药的绝经妇女组普雷沃氏菌和口腔链球菌丰富度降低。此外,AOYAMA等^[24]对牙周炎合并高血压患者和牙周炎无高血压患者的唾液和龈下菌斑上的细胞表面抗原进行分析,发现牙周炎合并高血压患者中伴放线聚集杆菌和中间普氏菌的检出率明显高于无高血压患者。目前已鉴定的与高血压相关的口腔微生物有:直肠弯曲菌、微小单胞菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythus*)、口腔链球菌、变异链球菌、齿垢密螺旋体(*T. denticola*)、具核梭杆菌、放线菌、普雷沃氏菌(*Prevotella*)、奈瑟菌、小韦荣球菌等^[25]。这些细菌的检出有望为高血压的预防和治疗提供新的思路。

3.2 动脉粥样硬化

对冠心病合并牙周炎患者的粥样硬化斑块和龈下菌斑进行分析后发现,在上述两种斑块中均检测到了牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、中间普氏菌(*Prevotella intermedia*)和福氏拟杆菌(*Bacteroides forsythus*)等牙周病原菌^[26]。牙龈卟啉单胞菌可通过影响宿主脂质代谢促进动脉粥样硬化斑块的形成,Th17细胞和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg细胞)参与了这一过程,Th17/Treg

平衡可有效地抑制炎症的发展, Th17细胞通过分泌IL-17、IL-6和IL-23因子引起机体自身免疫和过敏反应, 而Treg细胞可分泌大量的IL-10和转化生长因子- β 1发挥免疫负调控作用, 与非动脉粥样硬化患者和健康对照组相比, 牙龈假单胞菌感染后动脉粥样硬化患者Treg细胞数量显著减少^[27-28]。此外, 牙龈卟啉单胞菌还可通过以IL-2因子为靶标来参与动脉粥样硬化的形成, 牙龈卟啉单胞菌感染后细胞内活性氧增加, Ca^{2+} 浓度也增加, 激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活性降低, 在牙龈假单胞菌来源的RGP蛋白酶作用下IL-2因子分泌受阻, 虽然AP-1因子也可抑制IL-2因子的分泌, 但RGP蛋白酶的抑制作用占主导地位, 粥样硬化斑块中效应性T细胞的增殖需要IL-2因子, 牙龈卟啉单胞菌通过抑制IL-2因子的积累减弱T细胞增殖促进斑块的形成^[29]。血链球菌也是一种牙周菌斑中常见的菌群, 研究显示: 血链球菌可通过诱导血小板聚集相关蛋白的表达促进血小板活化和凝集^[30], 还可引发血管炎症加速动脉粥样硬化斑块的形成^[31]。这些研究结果表明: 牙周致病菌通过增加多种炎症因子的表达, 促进了动脉粥样硬化的发生和发展, 通过干预牙周致病菌及其导致的炎症反应有望成为预防和治疗冠心病的一个新的有效的方法。

3.3 心律失常

心房颤动是最常见的持续性的心律失常, 而炎症是房颤的诱因之一, YU等^[32]利用犬牙周炎模型探讨牙周炎与房颤是否有联系, 发现牙周炎可引起心房心肌炎性反应, 破坏心房的结构和电生理特性, 促进房颤的发生, 而牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌可通过机体体液免疫途径刺激炎症细胞的释放。AOYAMA等^[33]也报道称, 与慢性心律失常组相比, 牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌在快速室上性心律失常组丰度较高, 这两种微生物可能通过促进心肌重构来影响心律失常的发生发展。另外, 伴放线聚集杆菌也参与了心律失常的发展^[33]。HOSOMI等^[34]通过随机对照试验发现: 动脉粥样硬化引起的脑栓塞患者血清中牙龈卟啉单胞菌抗体水平明显高于无卒中患者, 且血清牙龈卟啉单胞菌抗体也与房颤显著相关, 表明牙龈卟啉单胞菌感染与中风和房颤有关。这些研究从动物及临床研究层面揭示了牙周致病菌介导的炎症反应在心律失常发生中的作用, 然而牙周致病菌与心房颤动发生的病理联系尚需深入研究阐明, 下一步研究需明确牙周致病菌作为标志菌群预测心房颤动发病的价值。

3.4 心肌肥厚与心力衰竭

心力衰竭是由多种因素引起的严重疾病, 肥厚型心

肌病是引起心力衰竭的病因之一^[35], 据报道牙龈卟啉单胞菌感染可诱导心肌细胞肥大, AOYAMA等^[36]对348名CVD患者进行了横断面研究, 比较牙龈卟啉单胞菌抗体水平高的患者和抗体水平低的患者CVD的患病率, 发现与低抗体组相比, 牙龈卟啉单胞菌高抗体组心力衰竭的患病率显著增加。提示牙龈卟啉单胞菌感染与心肌细胞肥大密切相关。SEKINISHI等^[37]向小鼠体内注射伴放线聚集杆菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), 探讨牙周炎病原体影响心肌肥厚的机制, 发现伴放线聚集杆菌通过激活基质金属蛋白酶-2, 导致压力超负荷所致的心肌肥厚加重。也有报道称, 牙龈卟啉单胞菌LPS可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路诱导心肌细胞凋亡、肥大、纤维化来降低心肌细胞的存活率, 损伤心肌细胞^[38]。由于心力衰竭由多种因素导致, 发病机理复杂, 因此, 牙周病是否为心力衰竭发生的独立危险因素还需要长期的探索和研究。对口腔微生物菌群失调所致口腔疾病的预防或治疗是否可以降低心力衰竭的发病率目前也尚无定论, 有待于进一步研究。

4 菌血症途径

一些牙周病原体可以进入宿主的血液循环系统, 但机体血液环境本身是无菌的, 再加上宿主有效的抗菌防御系统, 所以血液中出现菌血症的现象是短暂的, 这些致病菌是以血液循环为介质最后留存在机体的特定部位繁殖并致病^[39]。最常见的菌血症致病菌是口腔细菌, HORLIANA等^[40]在研究中收集了牙周病患者牙周手术前、手术期间及术后的血液样本, 发现219例患者中有106例出现了菌血症, 这些细菌主要为草绿色链球菌、伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌、微小单胞菌和放线菌。一项来自63项研究、涉及1791例患者、分布在10年间的荟萃分析结果显示: 几乎一半的就诊患者在牙周手术后可能出现菌血症。在冠心病患者动脉粥样硬化斑块样本中可检测到23种与CVD相关的口腔细菌, 随后该研究对这些细菌分泌的广谱蛋白进行分析, 证实了这些细菌通过血液循环发挥作用^[41]。然而, 由于纳入研究的设计不佳, 无法评估关于菌血症的严重程度、持续时间和性质的可靠性。因此, 还需要前瞻性队列研究和随机对照试验验证牙周病原体是否通过菌血症途径传播。

5 氧化应激途径

研究表明牙周病原体可通过氧化应激通路诱导心肌肥大。SATO等^[42]以C57BL/6J小鼠为实验对象, 向小鼠背

部皮下注射异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)和牙龈卟啉单胞菌,发现ISO(+)/牙龈卟啉单胞菌(+)小鼠的左心室心肌细胞明显比ISO(+)/牙龈卟啉单胞菌(-)小鼠大,且ISO(+)/牙龈卟啉单胞菌(+)组小鼠Toll样受体2和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)的mRNA水平显著高于ISO(+)/牙龈卟啉单胞菌(-)小鼠,表明牙周病原体可通过氧化应激通路介导ISO诱导的心肌肥大。这些发现需要进一步的临床研究来证实,在机制方面需要确定微生物菌群改变引起的氧化应激是导致心肌肥大的原因,还是该疾病存在时的反应。

6 总结与展望

虽然大量证据表明牙周病和CVD可能存在相当密切的关系。但牙周病和CVD都是多因素作用下的慢性疾病,其发病机理极为复杂,至今尚未完全清楚。因此,牙周病是否为CVD发生的独立危险因素还需要长期的探索和研究。其次,目前有许多研究报道称对牙周病进行治疗可在一定程度上降低CVD发生的风险,如牙周病治疗后宿主炎症因子水平降低,机体炎症相关反应减少可在一定程度上降低CVD发生的风险,但牙周病是一种慢性疾病,牙周病的治疗及牙周健康的改善是一项长期的工作,在临床上如何长期有效的通过预防牙周疾病引起的炎症反应来降低CVD的发生率是一项具有挑战的研究。最后,口腔微生物生态系统的动态平衡被打破时一些病原微生物会通过相应机制参与牙周病的发生,进而影响宿主免疫系统引起机体炎症反应,导致内皮细胞功能紊乱,引发CVD,所以通过维持口腔微生物的动态平衡来改善牙周健康可以降低CVD的发生,但是如何监测口腔微生物的动态平衡以预防牙周病及CVD的发生目前尚未提出有效措施。

今后发展方向应从以下几方面着手:①通过多中心大样本的临床研究,对牙周疾病和CVD发生过程中口腔微生物的动态变化进行追踪,进一步明确常见牙周致病菌与CVD的因果关系。②利用宏基因组学、蛋白组学和代谢组学等高通量多组学联合技术,结合体外实验与动物疾病模型验证,解析牙周炎及CVD患者口腔微生物的结构、生物学功能、物种丰富度及群落结构,研究口腔微生物在牙周炎及CVD发生发展过程中的分子机制,为疾病的临床防治提供理论依据和潜在靶点。③在牙周治疗的基础上进行口腔微生物干预治疗,重塑口腔微生态平衡,实现牙周疾病和CVD的“慢病同治”。④采用系统生物学手段,建立基于口腔微生物群落大数据的口

腔感染性疾病及CVD预警系统,推动牙周炎和CVD的精准治疗。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LIU S, LI Y, ZENG X, *et al.* Burden of cardiovascular diseases in China, 1990-2016: Findings from the 2016 Global Burden of Disease Study. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342-352.
- [2] WANG M, HUANG Y, SONG Y, *et al.* Study on environmental and lifestyle factors for the north-south differential of cardiovascular disease in China. *Front Public Health*, 2021, 9: 615152[2021-12-23]. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.615152>.
- [3] SAMARANAYAKE L, MATSUBARA V H. Normal oral flora and the oral ecosystem. *Dent Clin North Am*, 2017, 61(2): 199-215.
- [4] ARWEILER N B, NETUSCHIL L. The oral microbiota. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 902: 45-60.
- [5] TONETTI M S, GREENWELL H, KORNMAN K S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 2018, 89 Suppl 1: S159-S172.
- [6] CARVALHO-FILHO P C, GOMES-FILHO I S, MEYER R, *et al.* Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in immunopathogenesis of chronic periodontitis. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 7465852[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1155/2016/7465852>.
- [7] OLSEN I, TAUBMAN M A, SINGHRAO S K. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*, 2016, 8: 33029[2021-12-23]. <https://doi.org/10.3402/jom.v8.33029>.
- [8] HANSEN P R, HOLMSTRUP P. Cardiovascular diseases and periodontitis. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1373: 261-280.
- [9] HOW K Y, SONG K P, CHAN K G. *Porphyromonas gingivalis*: An overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front Microbiol*, 2016, 7: 53[2021-12-23]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>.
- [10] LOUHELAINEN A M, AHO J, TUOMISTO S, *et al.* Oral bacterial DNA findings in epicardial fluid. *J Oral Microbiol*, 2014, 6: 25835[2021-12-23]. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.25835>.
- [11] ZIEBOLZ D, JAHN C, PEGEL J, *et al.* Periodontal bacteria DNA findings in human cardiac tissue--Is there a link of periodontitis to heart valve disease? *Int J Cardiol*, 2018, 251: 74-79.
- [12] RUCH Y, HANSMANN Y, RIEGEL P, *et al.* Virulence of beta-hemolytic streptococci in infective endocarditis. *Infection*, 2020, 48(1): 91-97.
- [13] LICCARDO D, CANNAVO A, SPAGNUOLO G, *et al.* Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1414.
- [14] NAITO M, SAKAI E, SHI Y, *et al.* *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp

- proteinase. *Mol Microbiol*, 2006, 59(1): 152–167.
- [15] CHEN W A, FLETCHER H M, GHEORGHE J D, *et al*. Platelet plug formation in whole blood is enhanced in the presence of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol*, 2020, 35(6): 251–259.
- [16] ESTEVES-LIMA R P, REIS C S, SANTIROCCHI-JÚNIOR F, *et al*. Association between periodontitis and serum c-reactive protein levels. *J Clin Exp Dent*, 2020, 12(9): e838–e843[2021-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511054/>. doi: 10.4317/jced.57041.
- [17] NADERI S, MERCHANT A T. The association between periodontitis and cardiovascular disease: An update. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10): 52.
- [18] PRIYAMVARA A, DEY A K, BANDYOPADHYAY D, *et al*. Periodontal inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(7): 28.
- [19] HIEN S A, PALIWAL S, IVANOVSKI S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 615486[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>.
- [20] SCZEPANIK F S C, GROSSI M L, CASATI M, *et al*. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*, 2020, 84(1): 45–68.
- [21] BEHM C, BLUFSTEIN A, GAHN J, *et al*. Soluble CD14 enhances the response of periodontal ligament stem cells to toll-like receptor 2 agonists. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 8127301[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1155/2019/8127301>.
- [22] DEL PINTO R, PIETROPAOLI D, MUNOZ-AGUILERA E, *et al*. Periodontitis and hypertension: Is the association causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(4): 281–289.
- [23] GORDON J H, LAMONTE M J, GENCO R J, *et al*. Is the oral microbiome associated with blood pressure in older women? *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2019, 26(3): 217–225.
- [24] AOYAMA N, SUZUKI J I, KUMAGAI H, *et al*. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. *Heart Vessels*, 2018, 33(2): 198–204.
- [25] PIETROPAOLI D, DEL PINTO R, FERRI C, *et al*. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol*, 2019, 90(8): 866–876.
- [26] ZENG Y M, HU A K, SU H Z, *et al*. A review of the association between oral bacterial flora and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome comorbid with cardiovascular disease. *Sleep Breath*, 2020, 24(4): 1261–1266.
- [27] ZHANG X, ZHANG X, QIU C, *et al*. The imbalance of Th17/Treg via STAT3 activation modulates cognitive impairment in *P.gingivalis* LPS-induced periodontitis mice. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(3): 511–524.
- [28] HE X, LIANG B, GU N. Th17/Treg imbalance and atherosclerosis. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8821029[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1155/2020/8821029>.
- [29] KHALAF H, BENGTSSON T. Altered T-cell responses by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45192[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045192>.
- [30] JIA M, XIONG Y, LU H, *et al*. Platelet activation is a key event in the pathogenesis of streptococcal infections. *Front Biosci*, 2015, 20(6): 910–918.
- [31] HASHIZUME-TAKIZAWA T, YAMAGUCHI Y, KOBAYASHI R, *et al*. Oral challenge with *Streptococcus sanguinis* induces aortic inflammation and accelerates atherosclerosis in spontaneously hyperlipidemic mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3): 507–513.
- [32] YU G, YU Y, LI Y N, *et al*. Effect of periodontitis on susceptibility to atrial fibrillation in an animal model. *J Electrocardiol*, 2010, 43(4): 359–366.
- [33] AOYAMA N, SUZUKI J I. Detrimental effects of specific periodontopathic bacterial infection on tachyarrhythmia compared to bradyarrhythmia. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 267.
- [34] HOSOMI N, AOKI S, MATSUO K, *et al*. Association of serum antiperiodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(5/6): 385–392.
- [35] LAHOTI N, JABBOUR R J, ARIFF B, *et al*. Cardiac MRI in cardiomyopathies. *Future Cardiol*, 2022, 18(1): 51–65.
- [36] AOYAMA N, KURE K, MINABE M, *et al*. Increased heart failure prevalence in patients with a high antibody level against periodontal pathogen. *Int Heart J*, 2019, 60(5): 1142–1146.
- [37] SEKINISHI A, SUZUKI J, AOYAMA N, *et al*. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J*, 2012, 53(5): 324–330.
- [38] CHEN T S, KUO C H, BATTSINGEL S, *et al*. Adipose-derived stem cells decrease cardiomyocyte damage induced by *porphyromonas gingivalis* endotoxin through suppressing hypertrophy, apoptosis, fibrosis, and MAPK markers. *Environ Toxicol*, 2018, 33(4): 508–513.
- [39] SCHENKEIN H A, PAPAPANOU P N, GENCO R, *et al*. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1): 90–106.
- [40] HORLIANA A C, CHAMBRONE L, FOZ A M, *et al*. Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: A systematic review. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98271[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098271>.
- [41] CHHIBBER-GOEL J, SINGHAL V, BHOWMIK D, *et al*. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2016, 2: 7[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0009-7>.
- [42] SATO H, SUZUKI J I, AOYAMA N, *et al*. A Periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* deteriorates isoproterenol-induced myocardial remodeling in mice. *Hypertens Res*, 2017, 40(1): 35–40.

(2021-08-25 收稿, 2022-03-31 修回)

编辑 余琳