

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.09.012

· 综述 ·

牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状

成杪莹, 梁丹, 唐智群 综述; 吴红崑 审校

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床研究中心 四川大学华西口腔医院老年口腔科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 牙周炎是危害人类口腔健康的常见感染性疾病,是牙齿缺失的主要原因。牙周局部炎症会破坏上皮的完整性,导致牙周致病菌扩散到循环系统。同时牙周袋内含有大量的炎症介质,尤其是与慢性炎症相关的炎症介质,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素以及前列腺素均会从牙周袋进入血液循环系统从而引起系统性炎症反应。牙周炎与全身系统性疾病,包括心血管系统、内分泌系统、呼吸系统、免疫系统、神经系统等疾病的发生发展密切相关。炎症反应及其释放的炎症因子可能是牙周炎与多种系统性疾病关联的机制。本文就牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状做一综述。

【关键词】 牙周炎; 系统性疾病; 炎症因子; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 2型糖尿病; 慢性阻塞性肺疾病; 炎症

【中图分类号】 R781.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)09-0606-07

【引用著录格式】 成杪莹,梁丹,唐智群,等. 牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(9): 606-612.

Research status of the relationship between periodontitis and systemic disease CHENG Miaoying, LIANG Dan, TANG Zhiqun, WU Hongkun. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Dept. of Geriatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China Corresponding author: WU Hongkun, Email: 811120691@qq.com, Tel: 0086-28-85503609

【Abstract】 Periodontitis is a common infectious disease that is harmful to human oral health and is the main cause of tooth loss. Periodontal inflammation can damage the integrity of the epithelium, causing periodontal pathogens to spread to the systemic circulation, and the periodontal pocket contains a large number of inflammatory mediators, especially those related to chronic inflammation, such as tumor necrosis factor- α , interleukins and prostaglandins, which will enter the blood circulation system from periodontal pocket and cause systemic inflammatory response. Periodontitis is closely related to the occurrence and development of systemic diseases, including cardiovascular, endocrine, respiratory, immune, and nervous systems. Inflammatory responses and inflammatory factors may be the mechanism of the association between periodontitis and multiple systemic diseases. This article reviews the current research on the relationship between periodontitis and systemic disease.

【Key words】 Periodontitis; Systemic disease; Inflammatory factors; Cardiovascular disease; Atherosclerosis; Type 2 diabetes; Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammation

牙周炎是以牙周致病菌为始动因子破坏牙周支持组织,包括牙龈、牙周膜、牙槽骨及牙骨质的炎症性、破坏性疾病^[1]。口腔是一个开放的微生态

环境,寄居了700种以上的微生物,正常情况下这些微生物与宿主免疫系统保持动态平衡。当平衡遭到破坏后,包括牙周致病菌在内的病原体便会成为优势菌群。牙周致病菌导致的牙周炎会破坏牙齿与牙龈组织之间的上皮结合,形成牙周袋。牙周袋为牙周致病菌提供了厌氧并且富含营养物质的生长微环境,使其生存繁殖。除了牙周致病菌,牙周袋内还有大量的炎症介质。早期研究发

【收稿日期】 2018-03-08; **【修回日期】** 2018-03-31

【基金项目】 四川省干部保健科研课题(ZH2017-901)

【作者简介】 成杪莹,住院医师,硕士, Email: 1256936158@qq.com

【通信作者】 吴红崑,主任医师,博士, Email: whk811120691@qq.com

现常规的口腔操作过程例如口腔洁治、拔牙、口腔局部麻醉等会使细菌、细菌代谢产物、毒素及炎性因子进入循环系统并且定植到机体的其他部位,从而引起靶器官的炎症反应。尤其是有严重龋坏牙齿的儿童或牙周炎患者,这些宿主体内的免疫炎症反应可能会导致大量的细菌产物(如脂多糖和内毒素)以及免疫炎症介质被释放到血液循环系统中,从而引起系统性的炎症反应^[2-3]。研究已发现牙周炎与多种系统性疾病如心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等的发生发展相关。牙周炎的诊治不再是口腔局部的问题,必须关注其对全身疾病的影响。本文就牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状做一综述。

1 牙周炎与心血管系统疾病

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是危害人类健康的一类慢性疾病,包括心脏及血管疾病,其主要的病理学改变为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。早期研究发现慢性感染是AS的危险因素,许多慢性炎症因子如肿瘤坏死因子、白介素、前列腺素等均与AS相关。牙周炎是一种常见的慢性炎症性疾病,它导致的全身系统性炎症反应及血管内皮的损伤与心血管疾病的发生发展相关。

已有大量流行病学调查揭示了CVD与牙周炎之间的关系。在校正了与CVD发病相关的其他危险因素后,发现牙周炎是CVD的独立危险因素,与口腔另一大细菌感染性疾病龋病相比,牙周炎患者的CVD的发病风险是龋病患者的4倍^[4]。Meta分析发现牙周疾病会提高心肌梗塞的发病风险^[5]。

临床研究中通过检测外周动脉疾病患者和非外周动脉疾病患者的血清及龈沟液中的炎症因子及C-反应蛋白,发现牙周炎提高了外周动脉疾病的危险比,外周动脉疾病患者的牙周状况较差,同时伴随着较高的系统性炎症因子水平^[6-7]。Mahalakshmi等^[8]采集冠脉搭桥术患者的AS斑块及龈下牙石,发现牙周致病菌及其分泌的粘附因子与AS密切相关。急性心肌梗塞患者其血清及唾液中的脂联素与C反应蛋白的水平与其体重指数及口腔卫生情况相关,其中急性心肌梗塞患者的口腔卫生状况明显比对照组差^[9]。同时有随机对照试验研究表明对高血压病伴牙周炎患者不进行任何抗

高血压药物治疗,仅通过密集型牙周治疗干预可能是降低血压和内皮细胞微粒水平的有效手段^[10]。

在动物实验中研究者将牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)接种于Apo-E基因敲除的小鼠口腔内建立牙周炎模型,发现Pg引起的口腔感染会加速AS的形成,并且在小鼠主动脉组织中细检出了该菌的DNA^[2]。Widziolek等^[11]通过给斑马鱼幼鱼注射Pg,建立了一个新的牙周致病菌引起系统性疾病的研究模型,试验显示Pg迅速粘附并穿透斑马鱼血管内皮,导致剂量和时间依赖性心包积水和心脏损伤。Kose等^[12]通过动物实验研究发现长期暴露于牙周炎导致的全身性炎症反应,会增加发生心肌肥大的风险。

欧洲牙周病联盟及美国牙周病学会认为虽然有证据支持牙周致病菌能诱发系统性炎症从而影响AS的形成,并且通过体外实验、动物模型进行了生物学机制的研究,但是迄今为止的干预实验不足以下确切的结论^[13]。

2 牙周炎与内分泌系统疾病

糖尿病是常见的内分泌系统疾病,在我国主要为2型糖尿病。牙周炎已经被确认为糖尿病的第六大并发症。已有大量的研究表明2型糖尿病与牙周炎密切相关,两者相互影响。

伴2型糖尿病的牙周炎患者比单纯牙周炎患者具有更强的脂多糖诱导免疫反应性,并且与牙周病严重程度相关,揭示了糖尿病人群牙周炎易感性的原因^[14]。高糖环境可通过炎症因子诱发炎症反应,抑制牙周再生过程中硬组织的分化及矿化,同时可刺激一系列炎症因子及其介质分泌增加,引发全身性的炎症反应,促进牙周组织破坏^[15]。在2型糖尿病患者体内伴有单核细胞/巨噬细胞功能的转变,导致机体对牙周致病菌产生免疫应答时产生过量的细胞因子,细胞因子的过度产生可能加剧牙周炎的破坏作用。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)在牙周炎的免疫炎症反应中发挥着重要作用,高糖环境可诱导牙龈上皮中TLR4的表达,从而破坏牙周组织^[16]。同时糖尿病患者体内的活性氧簇生成增多,通过激活氧化应激通路引起炎症因子的分泌异常,也会促进牙周组织的破坏。

牙周炎对糖尿病也有影响,它可改变糖尿病患者体内炎症介质水平,干扰机体正常代谢。牙周组

织破坏引起的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高与胰岛素抵抗有关。同时牙周治疗可以改变口腔菌群比例,降低炎症水平,有助于改善伴牙周炎的2型糖尿病患者血糖血脂水平和胰岛素抵抗^[17-18]。脂联素是胰岛素增敏激素,它可以改善胰岛素抵抗,具有抗炎作用,通过牙周治疗可以提高血清脂联素水平,降低炎症因子水平。

3 牙周炎与呼吸系统疾病

口腔是消化道与呼吸道共同的门户,牙周炎患者口腔内有大量的牙周致病菌生存,这些致病菌与呼吸系统疾病发病相关,其可能的作用机制包括:①口腔细菌或者呼吸系统疾病相关的细菌通过口腔进入到下支气管;②牙周病患者的唾液蛋白酶含量会增多,同时患者的吸烟等不良习惯会导致口腔黏膜的理化性质改变,从而增强了肺部致病菌在口腔黏膜的粘附力,提高了肺部感染机会;③牙周炎会导致循环系统中炎症因子的释放,这些炎症因子可引起呼吸系统黏膜的改变^[19]。

3.1 牙周炎与肺炎

肺炎多由细菌感染引起,口腔卫生差或者没有良好的口腔卫生习惯会导致大量致病菌在口腔内堆积,这些细菌可进入呼吸系统成为肺炎发生的危险因素^[20]。与牙周致病菌密切相关的主要是住院患者发生的吸入性肺炎或呼吸机肺炎,住院患者罹患吸入性肺炎的人群体内可检出牙周致病菌如 *Pg*、具核梭杆菌、伴放线聚集杆菌等。通过牙周治疗,可有效降低吸入性肺炎发生的风险^[2]。此外,意识水平降低会使患者清除口咽分泌物的能力下降或消失,提高吸入性肺炎的发病风险。Bassim 等^[21]发现口腔卫生护理的干预可有效降低养老院相关性肺炎的死亡率。

3.2 牙周炎与慢性阻塞性肺部疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,以持续气流受限为特征,同时与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关。流行病学研究发现牙周炎引起的牙槽骨丧失与COPD的发病风险相关,口腔卫生差和牙周状况不佳是COPD的独立危险因素^[22-23]。

目前认为炎症反应是慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)与COPD之间的关联机制,研究发

现细胞因子,尤其是白细胞介素参与COPD与慢性牙周炎的发生发展,包括:白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、白细胞介素-17、白细胞介素-18、白细胞介素-20等。通过建立慢性牙周炎及COPD疾病模型,发现COPD伴慢性牙周炎组其肺功能明显降低,实验组血清IL-1和TNF- α 水平明显高于对照组^[24]。其次TLR4基因多态性在慢性牙周炎和COPD的病理生理学中发挥重要作用,Toll样受体(toll-like receptor, TLR)与革兰阴性菌的内毒素结合后诱导炎症因子的表达,引发炎症反应,破坏牙周组织;同时TLR4与COPD的发生密切相关,细菌内毒素可提高COPD患者呼吸道上皮内TLR4的mRNA表达;在矫正了年龄、性别、口腔卫生习惯及吸烟的影响因素后,发现携带TLR41927907基因的牙周炎患者更易罹患COPD^[25-27]。其他如牙周致病菌作为始动因子引起免疫系统的应答后,导致氧化应激及蛋白酶-抗蛋白酶系统的不平衡,也会促进慢性牙周炎及COPD的发生发展^[28]。虽然大量临床研究表明牙周炎与肺部疾病有关,但是由于缺乏前瞻性研究,因此没有足够的证据推断两者之间的关系,需要进一步的深入研究^[29]。

4 牙周炎与免疫系统疾病

4.1 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,其临床特征表现为滑膜炎、软骨和骨骼的进行性变形。牙周炎与RA具有共同的炎症表型,两种疾病均表现为高水平的细胞因子、基质金属蛋白酶及嗜中性粒细胞的过度活化。白细胞介素基因和Fc- γ 受体的多态性以及MHC II类HLA-DRB1等位基因的过表达也是两种疾病的共同点。此外,牙周炎和RA还具有共同的危险因素,如吸烟、较低的社会经济状况等^[30-32]。

机体对瓜氨酸化蛋白质的自身免疫应答是类风湿性关节炎的病理学机制之一。*Pg*分泌肽基精氨酸脱亚胺酶影响机体瓜氨酸化过程是牙周炎影响类风湿性关节炎的机制之一。瓜氨酸是一种非标准氨基酸,可通过瓜氨酸化生成。瓜氨酸化是神经元发育和染色质重塑中重要的生理过程;同时它会在细胞凋亡、细胞应激反应和炎症期间发生上调,尤其是发生细菌感染。*Pg*是目前体内已知的唯一能产生肽基精氨酸脱亚胺酶的微生物,它可诱发内源性蛋白质瓜氨酸化^[33-35]。已有研究

表明,*Pg*的感染先于类风湿性关节炎的发病,同时抗瓜氨酸化蛋白抗体滴度在侵袭性牙周炎中更高^[36]。

4.2 牙周炎与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是以出现自身抗体为特点累及多系统及器官的自身免疫性疾病。SLE病理特征为B细胞与T细胞过度激活,导致自身免疫复合物的沉积。

牙周炎与SLE之间的关系尚未明确,流行病学研究发现SLE患者中牙周炎的患病率高,且与非SLE患者相比其牙周炎症更严重,并且龈下微生物群落构成也发生了改变^[37-38]。牙周炎可通过促进炎症细胞因子的表达加重SLE病情,随机对照试验发现接受牙周治疗的SLE患者其系统性红斑狼疮活动度评分显著下降,牙周治疗对控制SLE的活动性有益^[39]。TLR参与先天免疫反应并可引发自身免疫反应,它与SLE及牙周炎的发生发展有关,在SLE和牙周炎患者中,Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2)和TLR4的表达都增加,牙周炎会升高TLR,导致伴牙周炎的SLE患者免疫应答的过度激活,引发自身免疫反应发生,加速SLE病情进展^[40]。SLE对慢性牙周炎也有影响,在一项关于青少年SLE患者的研究中评估了SLE治疗对慢性牙周炎的影响,结果显示SLE治疗中糖皮质激素的应用会导致牙周状况变差^[41]。

当然,也有研究指出慢性牙周炎与SLE的活动性或治疗无关,其研究结果表明SLE患者和对照组的牙周情况相关参数相似,但是慢性牙周炎在SLE病程早期就会出现^[42]。研究结果出现相悖,可能与实验设计、样本选择等有关。当然牙周炎对SLE具体的影响及关联机制则需要进一步的深入研究。

5 牙周炎与神经系统疾病

阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经退行性疾病,其临床特征为认知功能的障碍,学习记忆能力的减退和人格出现异常变化,特征性病理改变为脑组织中的 β 淀粉样蛋白沉积、tau蛋白过度磷酸化、神经元丢失及炎症反应。阿尔兹海默症的发病机制包括APOE- ϵ 4基因、感染(细菌病毒)、免疫反应、系统性疾病(脑卒中、脑外伤)等。

流行病学研究发现牙周炎是阿尔兹海默症的

危险因素。牙周致病菌可通过血脑屏障,其内外毒素、致病酶发挥直接的损伤作用,在脑脊液及神经节中分离出牙周炎致病菌如*Pg*、福赛坦氏菌等^[43]。在一项长达32年的队列研究中发现:牙齿缺失、牙周袋及牙槽骨的丧失均与认知障碍相关,这一现象在45岁以上的研究对象中更为明显,牙周状况及牙齿缺失的数目可以预估其认知障碍的严重程度^[44]。动物实验中发现易感宿主体内,*Pg*可通过血脑屏障引起C3补体反应及神经元的损伤^[45]。牙周炎也可通过引发宿主免疫炎症反应发挥间接作用,牙周致病菌诱发机体免疫应答后,神经胶质细胞活化使得 β 淀粉样蛋白沉积及tau蛋白磷酸化,淀粉样斑块及神经纤维缠结又可继续活化神经胶质细胞,使脑组织中形成炎症级联反应,加速神经元的损伤^[46]。此外,有研究表明*Pg*进入脑组织后可改变小胶质细胞的昼夜节律,导致睡眠模式的紊乱,睡眠模式的紊乱反过来又可以影响免疫系统对 β 淀粉样蛋白的清除,促进阿尔兹海默症的发生发展^[47]。目前免疫炎症反应认为牙周炎与阿尔兹海默症的关联机制,但是具体牙周炎对阿尔兹海默症的作用机制需要进一步的研究。

6 牙周炎与癌症

癌症的外源性致病因素中包括了微生物因素,口腔内有种类繁多且数目庞大的微生物定居,研究发现这些微生物除维持正常的口腔生理环境外,还可通过炎症反应及代谢产生的化学致癌物质促进癌症的发生发展^[48]。

6.1 牙周炎与口腔鳞状细胞癌

口腔微生物与口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的发生发展相关,研究发现牙周致病菌*Pg*、*Fn*等与OSCC有关;变黑普氏菌、血链球菌及*Pg*的高唾液计数也可作为OSCC诊断的参考指标^[49-50]。慢性炎症被认为是牙周炎促进口腔癌发生发展的主要原因,牙周致病菌*Pg*和*Fn*等对上皮细胞信号传导的影响与OSCC相关,它们可诱导多种上皮细胞程序性凋亡或死亡。*Pg*可激活Jak1/Akt/Stat3信号通路,该信号通路控制内在线粒体凋亡通路,它可促进Stat3基因的表达,改变促凋亡蛋白Bax与抗凋亡蛋白Bcl-2的比值,使线粒体固有的促凋亡活性受到抑制^[51-52]。同时*Pg*能够分泌二磷酸核苷激酶,该酶功能与三磷酸腺苷激酶相似,它能作用于胞外的三磷酸腺苷(adenos-

ine triphosphate, ATP), 阻断了胞外 ATP 与嘌呤受体 P2X7 结合, 从而抑制了 ATP 依赖的细胞凋亡^[53]。与 *Pg* 相似, 具核梭杆菌可激活 P38 信号通路, 促进基质金属蛋白酶 9 及基质金属蛋白酶 13 的表达, 促进了肿瘤的侵袭和转移^[54]。

6.2 牙周炎与胰腺癌

胰腺癌是全球因癌症死亡的第四大病因, 吸烟是目前认为胰腺癌的主要病因, 其他包括饮酒、肥胖、糖尿病、慢性胰腺炎、炎症及牙周疾病等都是它发病可能的环境因素^[55]。

在早期就有关于牙周炎与胰腺癌的流行病学研究, 研究结果不尽相同。Michaud 等^[56]通过多中心研究共对 405 例胰腺癌患者和 416 例健康人群进行了研究, 发现胰腺癌患者血清中抗牙周致病菌 *Pg* ATCC 53978 抗体浓度 (>200 ng/mL) 是对照组 (≤ 200 ng/mL) 的两倍。近期的一项研究通过对台湾地区健康保险研究数据库中有牙周疾病的 139 805 名患者和没有牙周疾病的 75 085 名受试者进行 Cox 比例风险回归分析两组间胰腺癌的发生率, 发现牙周炎与胰腺癌的发病风险具有极显著的正相关性^[57]。

NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLRP) 信号通路是经典的与免疫炎症反应相关的信号序列, NLRP3 基因上 Q705K 及 NLRP 2 基因上 F359L 基因的多态性, 与炎症反应相关, 可以上调 IL-8、IL-18 及 IL-1 的表达^[58-61]。Q705K 与 F359L 的基因多态性与临床上牙周炎的附着丧失有关, 同时 Q705K 与牙龈出血指数相关。临床研究发现与正常健康人群相比, 慢性胰腺炎患者体内 F359L 基因高表达; 在胰腺癌患者体内 Q705K 基因高表达, 这提示 Q705K 与 F359L 的基因多态性引起过度的炎症反应可能与牙周炎、慢性胰腺炎及胰腺癌的发病相关^[62]。

最近也有报告提出慢性牙周炎可能是结肠直肠癌和非霍奇金淋巴瘤发展的危险因素^[63-64]。在结肠直肠癌的患者中炎症细胞因子水平和具核梭杆菌的 mRNA 水平呈正相关, 具核梭杆菌所产生的促炎微环境, 促进了结肠直肠癌的发展^[65-66]。同时, 研究发现牙周炎与前列腺癌存在相关性^[67]。

7 总结

牙周炎是常见的口腔慢性感染性疾病, 流行病学调查、临床实验和动物实验揭示了牙周炎与

多种系统性疾病之间存在关联。虽然对于多因素慢性系统性疾病而言, 很难确定牙周炎在其致病机制中发挥的具体作用, 但是大量的研究结果说明牙周炎与系统性疾病的相关性并非源于偶然, 具体机制还需要严谨设计的前瞻性研究及具有高度代表性的动物实验来加以说明。有必要认识到牙周炎不再是口腔局部的问题, 其防治与全身健康息息相关, 需要不断地深入研究以更好将其应用于临床治疗。

参考文献

- [1] Wolf DL, Lamster IB. Contemporary concepts in the diagnosis of periodontal disease[J]. Dent Clin North Am, 2011, 55(1): 47-61.
- [2] Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease[J]. J Physiol, 2017, 595(2): 465-476.
- [3] Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases [J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(18, SI): S39-S51.
- [4] Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke[J]. Stroke, 2004, 35(2): 496-501.
- [5] Xu S, Song M, Xiong Y, et al. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 2-11.
- [6] Calapkorur MU, Alkan BA, Tasdemir Z, et al. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum[J]. J Periodontol Res, 2017, 52(3): 532-539.
- [7] Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, et al. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation[J]. Heart Vessels, 2017, 32(11): 1314-1319.
- [8] Mahalakshmi K, Krishnan P, Arumugam SB. "Association of periodontopathic anaerobic bacterial co-occurrence to atherosclerosis" - a cross-sectional study[J]. Anaerobe, 2017, 44: 66-72.
- [9] Ebersole JL, Kryscio RJ, Campbell C, et al. Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health[J]. J Periodontol Res, 2017, 52(3): 419-427.
- [10] Zhou Q, Xia W, Ren J. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in prehypertensive patients with periodontitis: a randomized controlled trial[J]. J Periodontol, 2017, 88(8): 711-722.
- [11] Widziolek M, Prajsnar TK, Tazzyman S, et al. Zebrafish as a new model to study effects of periodontal pathogens on cardiovascular disease[J]. SciRep, 2016, 6: 36023. DOI: 10.1038/

- srep36023.
- [12] Kose O, Arabaci T, Gedikli S, et al. Biochemical and histopathologic analysis of the effects of periodontitis on left ventricular heart tissues of rats[J]. *J Periodont Res*, 2017, 52(2): 176-185.
 - [13] Tonetti MS, Van dyke TE, working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(4): S24-S29.
 - [14] Mesia R, Gholami F, Huang H, et al. Systemic inflammatory responses in patient with 2 diabetes with chronic periodontitis[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1): e000260.
 - [15] Okuda M, Taguchi Y, Takahashi S, et al. Effects of high glucose for hard tissue formation on type II diabetes model rat bone marrow cells *in vitro*[J]. *Hard Tissue Biol*, 2015, 24(1): 77-83.
 - [16] Yang X, Zhang J, Ni J, et al. Toll-Like receptor 4 mediated hyper-responsiveness of gingival epithelial cells to LPS in high glucose environment[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(11): 1620-1628.
 - [17] Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(12): 738-748.
 - [18] Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes [J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(Suppl 14): S113-S134.
 - [19] Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections[J]. *Oral Dis*, 2007, 13(6): 508-512.
 - [20] Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, et al. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly[J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 16(4): 314-316.
 - [21] Bassim CW, Gibson G, Ward T, et al. Modification of the risk of mortality from pneumonia with oral hygiene care[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(9): 1601-1607.
 - [22] Hayes C, Sparrow D, Cohen M, et al. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA dental longitudinal study[J]. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1): 257-261.
 - [23] Scannapieco F, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases[J]. *J Periodontal Res*, 1999, 34(7): 340-345.
 - [24] 林梅, 张冬雪, 王左敏. 牙周炎对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺损伤的作用研究[J]. *实用口腔医学*, 2012, 28(5): 545-549.
 - [25] Yu H, Lin M, Wang X, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism is associated with increased susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han Chinese patients with chronic periodontitis [J]. *J Oral Sci*, 2016, 58(4): 555-560.
 - [26] Macredmond RE, Greene CM, Dorscheid DR, et al. Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke[J]. *Respir Res*, 2007, 8(1): 84.
 - [27] Pace E, Giarratano A, Ferraro M, et al. TLR4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(1): 54-62.
 - [28] Ramesh A, Varghese SS, Jayakumar ND. Chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis-unwinding their linking mechanisms[J]. *J Oral Biosci*, 2016, 58(1): 23-26.
 - [29] Gj L, Herzberg MC, working group 4 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(14): 20-23.
 - [30] Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the Link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 905-909.
 - [31] Song GG, Bae SC, Kim JH, et al. Interleukin-4, interleukin-4 receptor, and interleukin-18 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Immunol Invest*, 2013, 42(6): 455-469.
 - [32] Mikuls TR, Payne JB, Yu F, et al. Periodontitis and porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(5): 1090-1100.
 - [33] Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, et al. Periodontitis in RA - the citrullinated enolase connection[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(12): 727-730.
 - [34] Gilliam BE, Reed MR, Chauhan AK, et al. Evidence of fibrinogen as a target of citrullination in IgM rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011, 9(1): 8.
 - [35] Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, et al. Immunization with porphyromonas gingivalis enolase induces autoimmunity to mammalian alpha-enolase and arthritis in Dr4-IE-transgenic mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12): 3818-3823.
 - [36] Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(12): 1389-1394.
 - [37] Calderaro DC, Ferreira GA, De Mendonça SM, et al. Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease?[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2016, 56(3): 280-284.
 - [38] Corrêa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status[J]. *Microbiome*, 2017, 5(34): 2-13.
 - [39] Fabbri C, Fuller R, Bonfa E, et al. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(4): 505-509.
 - [40] Marques CP, Maor Y, De Andrade MS, et al. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 183(2): 187-192.
 - [41] Fernandes E, Savioli C, Siqueira J, et al. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2007, 16(9): 713-719.
 - [42] Calderaro DC, Ferreira GA, Corrêa JD, et al. Is chronic periodontitis premature in systemic lupus erythematosus patients?[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(3): 713-718.
 - [43] Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, et al. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(4): 1151-1161.

- 665-677.
- [44] Kaye EK, Valencia A, Baba N, et al. Tooth loss and periodontal-disease predict poor cognitive function in older men[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(4): 713-718.
 - [45] Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases[J]. Alzheimers & Dementia, 2008, 4(4): 242-250.
 - [46] Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease[J]. Br Dent J, 2015, 218(1): 29-34.
 - [47] Takayama F, Hayashi Y, Wu ZI, et al. Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y6 receptor system[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30006, doi:10.1038/srep30006.
 - [48] Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi MA, et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 84: 552-558.
 - [49] Momen-Heravi F, Babic A, Tworoger SS, et al. Periodontal disease, tooth loss and colorectal cancer risk: results from the nurses' health study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(3): 646-652.
 - [50] Takeuchi H, Hirano T, Whitmore SE, et al. The serine phosphatase SerB of *Porphyromonas gingivalis* suppresses IL-8 production by dephosphorylation of NF- κ B RelA/p65[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003326.
 - [51] Mao S, Park Y, Hasegawa Y, et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis* [J]. Cell Microbiol, 2007, 9(8): 1997-2007.
 - [52] Yilmaz O, Jungas T, Verbeke P, et al. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*[J]. Immun, 2004, 72(7): 3743-3751.
 - [53] Yilmaz O, Yao L, Maeda K, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(4): 863-875.
 - [54] Binder GA, Fischman S, Revach B, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model[J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22613-22623.
 - [55] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(12): 699-708.
 - [56] Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study[J]. Gut, 2013, 62(12): 1764-1770.
 - [57] Chang JS, Tsai CR, Chen LT, et al. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2016, 45(1): 134-141.
 - [58] Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response[J]. Trends Immunol, 2014, 35(1): 3-11.
 - [59] Hu YW, Yu ZL, Xue NN, et al. Expression and protective role of two novel NACHT-containing proteins in pathogen infection[J]. Dev Comp Immunol, 2014, 46(2): 323-332.
 - [60] Verma D, Särndahl E, Andersson H, et al. The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1 beta and IL-18 production[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34977.
 - [61] Belibasakis GN, Johansson A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans targets NLRP3 and NLRP6 inflammasome expression in human mononuclear leukocytes[J]. Cytokine, 2012, 59(1): 124-130.
 - [62] Miskiewicz A, Szparecki G, Durlak M, et al. The Q705K and F359L Single-Nucleotide polymorphisms of NOD-Like receptor signaling pathway: association with chronic pancreatitis, pancreatic cancer, and periodontitis[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63(6): 485-494.
 - [63] Bertrand KA, Shingala J, Evens A, et al. Periodontal disease and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Health Professionals Follow-Up Study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(5): 1020-1026.
 - [64] Yilmaz O, Yao L, Maeda K, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(4): 863-875.
 - [65] McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53653.
 - [66] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma[J]. Genome Res, 2012, 22(2): 292-298.
 - [67] Lee JH, Kweon HH, Choi JK, et al. Association between periodontal disease and prostate cancer: results of a 12-year longitudinal cohort study in South Korea[J]. J Cancer, 2017, 8(15): 2959-2965.

(编辑 张琳)