

本文引用: 陈子君, 王以琴, 李杰, 等. 口腔微生物所致牙周炎在冠心病发病中的机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 909-915. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0909-07

· 文献综述 ·

口腔微生物所致牙周炎在冠心病发病中的机制研究进展

陈子君¹, 王以琴¹, 李杰¹, 陈伶利^{1,2}

(1. 湖南中医药大学, 2. 中西医结合病原生物学湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410208)

[摘要] 冠心病作为动脉粥样硬化导致器官病变和危害人类健康的常见疾病之一, 其可能的发病机制繁多且复杂, 如何防治已成为全球热点健康问题。研究发现, 在冠心病发病的危险因素之中, 口腔微生物组紊乱引起的各种口腔疾病如牙周炎等, 会极大增加冠心病的患病风险。为探讨冠心病与口腔微生物之间的相关性, 本综述从口腔微生物对冠心病可能存在的致病机制进行阐述, 以期对冠心病的预防和治疗提供新思路 and 参考。

[关键词] 冠心病; 牙周炎; 口腔微生物; 生物膜

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the mechanism of periodontitis caused by oral microorganisms in coronary heart disease

CHEN Zijun¹, WANG Yiqin¹, LI Jie¹, CHEN Lingli^{1,2}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[ABSTRACT] As one of the common diseases caused by atherosclerosis, coronary heart disease has various and complex pathogenesis. How to prevent and treat coronary heart disease has become a global hot health issue. Studies have found that among the risk factors for coronary heart disease, various oral diseases such as periodontitis, caused by oral microbiome disorders, can greatly increase the risk of coronary heart disease. In order to explore the correlation between coronary heart disease and oral microorganisms, this paper discusses the possible pathogenic mechanism of periodontitis caused by oral microorganisms on coronary heart disease, in order to provide new ideas and references for the prevention and treatment of coronary heart disease.

[KEY WORDS] coronary heart disease; periodontitis; oral microorganism; biofilm

冠心病(coronary heart disease, CHD)是指冠状动脉发生粥样硬化致管腔狭窄或闭塞,引起心肌缺血缺氧或坏死导致的心脏病^[1],其已成为心血管疾病中高死亡率的疾病之一^[2]。为冠心病的治疗寻找新方法新靶点已成为热点研究方向。人体除了受到自身基因的调控外,还受到大量共生、寄生微生物的影响^[3-5]。口腔微生物不仅能固定在口腔中发挥其正常作用,还能通过消化道、呼吸道或其他方式转移到身体其他部位引发感染和炎症反应等,例如:在梭杆菌属及牙龈卟啉单胞菌等口腔致病菌

增多的情况下,阑尾炎穿孔趋势显著增高^[6];蔡玉树等^[7]研究发现呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)的病原菌往往来自口腔;改良口腔护理可以明显降低VAP的发生率^[8]。

既往研究发现,年龄、肥胖、总胆固醇水平、体质指数、高血压、糖尿病及脂代谢异常等基础疾病、吸烟、酗酒及熬夜等不良生活方式、精神状态等临床传统危险因素与冠心病的发生关系密切^[9]。近期的研究表明,冠心病除了受到以上因素的影响外,还受到机体大量共生、寄生微生物的影响。王

[收稿日期] 2023-01-03

[修回日期] 2023-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874375);湖南省重点实验室开放基金项目(2022KFJJ03)

[作者简介] 陈子君, 硕士研究生, 主要从事微生物与中医病证结合相关性研究, E-mail: 969791624@qq.com。通信作者陈伶利, 教授, 博士研究生导师, 主要从事微生物与中医病证结合相关性研究, E-mail: 28394325@qq.com。通信作者李杰, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心病证候本质研究, E-mail: 317768870@qq.com。

诗等^[10]通过 16 s rRNA 高通量测序技术发现冠心病血瘀证大鼠的肠道链球菌属、梭杆菌属的变化与健康大鼠相比具有统计学意义,这些菌群与口腔菌群的构成十分相似。由于口腔与肠道的通信除了有解剖学层面的联系,也可以通过口腔微生物被宿主不断吞咽从而与肠道菌群连接,二者甚至可能存在双向关系。动脉粥样硬化斑块中存在的微生物

与导致龋齿形成的口腔微生物有相同的种属^[11]。口腔菌群失调导致的牙周炎的严重程度与动脉粥样硬化斑块的大小存在正相关^[12]。口腔微生物引起的牙周疾病等与冠心病有一定程度的关系(图 1),但其具体作用的靶点和机制尚不明确,以下就二者的相关性进行综述。

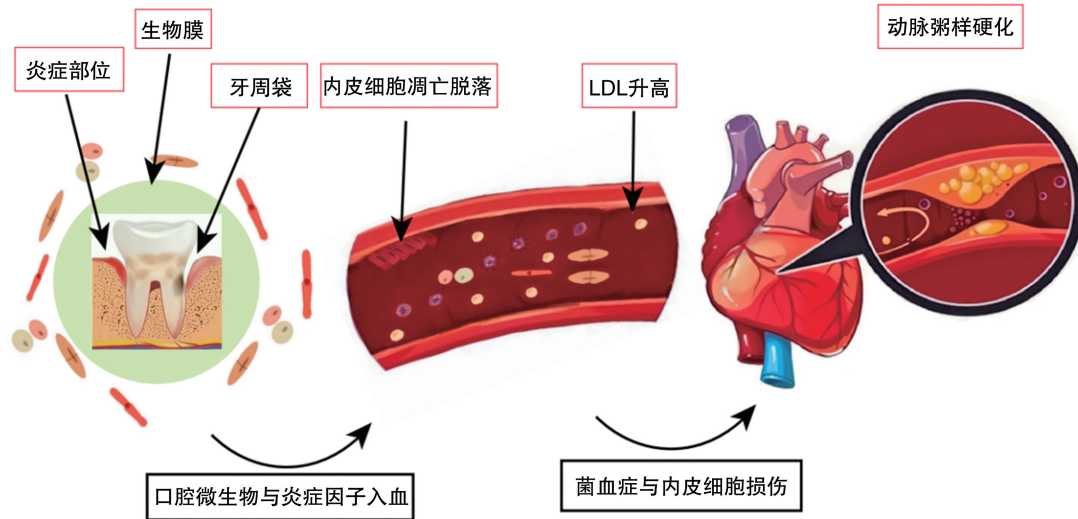


图 1. 口腔微生物与冠心病的关系示意图

Figure 1. Schematic diagram of the association between oral microorganisms and coronary heart disease

1 口腔微生物生物膜在冠心病发病中的作用

口腔是人体的第一个入口,口腔菌群的稳定对于维持口腔及全身健康具有重要意义,口腔微生态失衡形成生物膜通常是多种口腔疾病的起点。细菌生物膜是由胞外聚合物(extracellular polymeric substance, EPS)组成, EPS 通常包括聚糖、蛋白质、eDNA 及其他小分子物质^[13]。群体感应(quorum sensing, QS)是一种细菌能通过产生、分泌和感应自诱导肽的小分子来相互交流的方式^[14]。产生 QS 的菌群如具核梭杆菌,在生物膜内大量繁殖,产生大量的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),如 MMP-2、MMP-8、MMP-9 等,口腔微生物与宿主间的反应变得剧烈,口腔炎症的发生,如龋齿、复发性口腔溃疡、牙髓炎等,这种现象被称为“早期生态失调”^[15]。在非易感个体中仅会引起牙龈炎;在易感患者中,早期生态失调引起的牙周组织损伤,同时口腔中的病毒也能激活炎症反应,牙龈组织中的炎症激活中性蛋白酶、弹性蛋白酶、胶原酶和 MMP,破坏上皮和结缔组织附着在牙齿上,并破坏免疫细胞内的各种信号通路,损伤相关分子

被释放,炎症被进一步扩大,发展为牙周炎^[16],造成全身性的炎症反应,通过炎症通路影响冠状动脉的健康^[17]。

口腔生物膜-宿主细胞共培养模型是了解口腔疾病发病引发全身炎症反应机制的重要工具。Brown 等^[18]将人类牙龈上皮(human gingival epithelium, HGE)与口腔角质形成细胞分别与共生生物膜(3 种菌)、牙龈炎生物膜(7 种菌)、牙周炎生物膜(10 种菌)共培养,牙龈炎生物膜中口腔角质形成细胞死亡,而 HGE 组织在暴露于多物种生物膜后保持高活力,且炎症因子如 IL-8、TNF- α 在牙龈炎生物膜与牙周炎生物膜中显著上升。Shang 等^[19]将收集的健康人类口腔唾液分别暴露在共生生物膜、致龋生物膜及牙周炎生物膜三种生物膜中,发现三种生物膜均上调了 TLR2 和 TLR4 的转录,其中牙周炎生物膜诱导的 TLR4 转录上调最明显。

已知口腔微生物生物膜的致病性主要表现在影响口腔菌群的稳定性,改变口腔微生物组的结构,不同的口腔微生物结构的生物膜功能各异,引发口腔中龋齿、牙龈炎、牙周炎等相关反应改变机体的免疫状态,造成口腔中炎症因子升高及入血;

在生物膜的特定环境下,口腔致病微生物可以诱导其他微生物的毒力因子释放,对机体健康造成系统性的影响。细胞因子积聚引起炎症反应及 MMP 导致的细胞外基质重构和转化均参与动脉粥样硬化的进程中,动脉粥样硬化为冠心病的主要病理基础之一。

2 口腔微生物本身的致病机制

口腔微生态失调时牙槽骨损坏丢失的局部发生炎症反应会释放胶原溶解酶,使附着在牙槽骨表面的牙龈组织肿胀,甚至脱落,形成牙周袋和溃疡,当牙周袋的形成深度 ≥ 4 mm 时,会引发牙周炎^[20]。牙周炎的牙周袋中主要的致病微生物包括牙龈卟啉单胞菌、口腔具核梭杆菌、血链球菌、伴放线聚集杆菌、中间普氏链球菌、齿垢密螺旋体、福赛坦氏菌等。这些细菌在口腔中的生态平衡或失调及与宿主的相互作用,可能是炎症反应影响全身健康与疾病发生的重要机制之一。

牙周炎的发病机制始于口腔微生物生物膜在牙龈附近的积累,生物膜中微生物结构改变呈现出生态失调,成倍逸出的脂多糖和毒素可以激活各种炎症介质(如前列腺素 E)和细胞因子(如白细胞介素、TNF- α 、MMP 等)的释放。在牙周炎合并冠心病患者的血液中也检测到口腔微生物的存在。临床介入研究表明,积极进行口腔炎症的治疗可以减少全身炎症,并对动脉粥样硬化的亚临床标志物产生有利影响,包括有血流介导的血管扩张和改善血管内皮功能^[21]。在欧洲牙周病学联盟(European Federation of Periodontology, EFP)与美国牙周病学会(American Academy of Periodontology, AAP)联合报告中已将牙周炎列为心血管疾病的独立危险因素^[22]。牙周炎病原体通过远距离直接在血管内皮细胞定植和影响炎症因子的产生和释放,其与心血管疾病间的关联性可能是直接或间接引发局部乃至全身的炎症反应。

2.1 直接引发的炎症反应

牙周炎中口腔微生物的直接作用可以分为菌血症和损伤血管内皮细胞两种。菌血症是牙周炎的直接后果,牙周炎患者一天之内会多次发生^[23],此时口腔微生物可以通过某种方式进入血液或其他脉管系统。牙龈卟啉单胞菌是牙周炎的一种主要病原体,下文以牙龈卟啉单胞菌的作用为例说明牙周炎对心血管系统的感染性作用,其他主要牙周炎病原体作用见表 1。

牙龈卟啉单胞菌入血的机制可能为该菌通过炎症细胞从牙周炎感染损伤部位进入脉管系统^[24]。在进入脉管系统后,牙龈卟啉单胞菌黏附并侵入内皮细胞,被感染的内皮细胞产生高水平的促炎因子、细胞黏附分子、趋化因子和一氧化氮。有研究发现,牙龈卟啉单胞菌进入脉管系统后可以激活 TLR/NF- κ B 信号转导通路来诱导内皮间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)和内皮细胞凋亡^[25]。通过 EndMT,内皮细胞失去了细胞极性,从原位点脱落,获得了较高的迁移和侵袭的能力,同时失去其做为血管屏障的完整性。Park 等^[25]发现牙龈卟啉单胞菌影响了血管平滑肌细胞的表型转变、细胞凋亡和基质囊泡释放,并在主动脉血管平滑肌细胞层有明显的钙沉积。血管钙化的特征是磷酸钙在脉管系统中的病理性沉积,是心血管事件的危险因素^[26]。Sampath 等^[27]发现牙龈卟啉单胞菌以时间依赖性降低了人主动脉内皮细胞中 NOS、Nrf2 和 II 期酶(血红素加氧酶 1、CAT、SOD)等的 mRNA 表达水平,而炎症标志物,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等的表达显著增多。研究发现,牙龈卟啉单胞菌通过上调 miR-155 的表达来抑制脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白 1(brain and muscle ARNT-like protein-1, BMAL1), BMAL1 属于血管内皮中的生物节律基因,具有抑制炎症反应的作用^[28-29]。此系列的酶与炎症因子表达量的改变可以促进梗死心肌中其他促炎趋化因子的释放和黏附分子的合成,进一步增加白细胞浸润,加重内皮细胞损伤和炎症反应程度,促进动脉粥样硬化形成与血栓破裂。

2.2 间接引发的炎症反应

严重牙周炎时牙龈沟液中微生物为红色和橙色复合体,成员主要是含有脂多糖的革兰氏阴性菌,革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖成分是一种重要的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),主要通过激活 TLR4 和 TLR2 来触发先天免疫反应^[30]。低浓度脂多糖进入血液循环中形成长期亚临床的内毒素血症,实验发现随着低剂量的脂多糖不断诱导小鼠骨髓中性粒细胞适应性免疫灵敏度的提升^[31],宿主细胞释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)被激活^[32]。NET 虽然有可能有助于感染期间细菌的清除,但还参与了许多病理过程,如深静脉血栓的形成、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化等^[33],这些病理过程在冠心病的发病及发展中都具有不

利影响。NET 及其组蛋白通过转录因子 ROR γ t 诱导了 Th17 细胞的增殖分化,该过程由 TLR2/MyD88 依赖性途径介导^[34];但 ROR γ t 对炎症细胞的调节也存在于肠道微生物失调造成的炎症中,然而肠道微生物失调引发 ROR γ t 活化的具体触发点还需进一步研究证明^[35]。Th17 细胞作为成骨细胞辅助性 T 细胞亚群起作用,将 T 细胞活化与骨破坏联系起来,在牙周炎的发生及进程中都表现出不容忽视的促炎作用和炎性骨质流失作用^[36]。研究表明,牙周炎中 Th17 细胞的增殖和积累是由口腔微生物失调触发的,且在牙周炎稳态期 Th17 细胞数量显著减少^[36]。虽然在牙周炎中 Th17 细胞的作用对全身炎症性作用有数据支持,但大部分数据来自于动物实验,在将来应更加注重人类牙周炎影响的 Th17 细胞与冠心病的相互作用。

3 口腔微生物影响血脂水平的致病作用

冠心病的病理基础是冠状动脉粥样硬化,其通常是由脂质分布失衡而堆积产生的。口腔微生态失调导致牙周袋中细菌种类和数量增多,所触发的慢性炎症与代谢功能障碍(如血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗等)也具有一定联系。一项荟萃分析比较了健康对照者与牙周炎患者(无系统性疾病,如心血管疾病、糖尿病等,且无吸烟史)的血脂水平,牙周炎患者低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平明显高于健康对照组^[37]。将酗酒、吸烟及代谢异常等危险因素纳入样本进行分析时,结果发现牙周炎的严重程度与血脂异常呈正比^[38]。TG/高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) ≥ 2.3 作为血脂异常的参考值。研究发现,牙周炎与 TG/HDLC 之间存在正相关,即牙周炎越严重血脂异常越明显^[39],但该研究的缺陷在于未能将性别纳入分组标准后进行分析。在老年牙周炎群体中 HDLC 水平降低^[40],在女性群体中也出现了 LDLC 和 TG 水平升高、HDLC 水平降低的现象^[41]。除了 TG/HDLC,甘油三酯-葡萄糖(triglyceride-glucose, TyG)指数和胰岛素抵抗代谢评分(metabolic score for insulin resistance, METS-IR)也与较高的牙周病患病率相关^[42]。虽然这些数据都指向口腔微生物失调引起的口腔炎症影响血脂水平,从而影响冠状动脉粥样硬化致使冠心病的发生发展,但该过程的具体通路还需要进一步研究。

表 1. 口腔微生物入血后的作用机制

Table 1. Mechanism of action of oral microorganisms after introduction into blood

菌名	作用机制	参考文献
具核梭杆菌	通过表面黏附素 FadA 入侵宿主的内皮细胞并在其表面形成生物膜;其自诱导分子 2 (auto-inducer-2, AI-2) 能诱导巨噬细胞 M1 极化,产生全身炎症反应	[43-44]
血链球菌	富含丝氨酸重复体 (serine-rich repeat, SRR) 黏附素是血链球菌的细胞壁黏附糖蛋白,释放 SRR 黏附素介导血小板糖蛋白 GPIb 上的唾液糖苷醇结合,导致血小板聚集,形成血栓	[45]
伴放线聚集杆菌	依赖 TLR 和 ERK 介导的信号通路,通过上调 Beclin 1、ATG5/12 结合和 LC3-I/II 激活巨噬细胞自噬,存活于吞噬细胞中,并限制 IL-1 β 和 ROS 的产生	[46]
中间普氏链球菌	产生黏性的胞外多糖干扰吞噬细胞的内化,并通过血红素介导与牙龈卟啉单胞菌形成共聚体	[47]
齿垢密螺旋体	其主要外鞘蛋白损害调节中性粒细胞趋化性的细胞磷酸肌醇的平衡,并影响炎症信号转导,刺激先天免疫细胞从头合成和释放肿瘤素 M	[48]
福赛坦氏菌	分泌金属蛋白酶溶血素抑制补体系统的所有途径,微融合素 mirolysin 和核融合素 karilysin 协同保护细菌免受补体系统的杀菌作用	[49]

4 小结与展望

从口腔微生物与冠心病发生发展的相关性来看,口腔微生物对冠心病的作用机制主要表现在致病性生物膜的作用下口腔微生物多样性的增多造成口腔炎症,不同的口腔微生物结构的生物膜功能各异,引发口腔中龋齿、牙龈炎、牙周炎等相关反应并改变机体的免疫状态,造成口腔中炎症因子升高及入血,细菌入血后影响血脂水平,对血管内皮的物理损伤并促进脂质和钙沉积,以及在致病性生物膜的作用下口腔微生物多样性增多,口腔炎症恶化进一步波及全身,造成全身以炎症因子升高、细胞外基质重构和转化为主要表现的病理状态;且与冠

心病公认的发病机制学说——炎症反应学说、内皮损伤反应学说相契合。

把控口腔微生物菌群的结构特征,维持“核心微生物组”的稳定性;防控致病性生物膜,通过控制口腔微生物中致病菌过度增殖等针对性的措施,避免或防止生物膜恶化;防治口腔疾病如牙周炎、龋齿等减少全身炎症反应的发生;降低因口腔微生物生态失调而带来的血脂水平等指标的改变都有利于预防冠心病的发生和进展。虽然目前已获得一些启发性的实验结果,但口腔微生物的紊乱和致病菌的入侵,以多种不同的机制对冠心病造成负面影响,这些机制的具体作用靶点和通路还有待深入研究。在冠心病患者的硬化斑块中还有许多其他口腔相关的微生物作用机制尚未阐明,在诸多的口腔细菌中谁才起主要作用,牙龈卟啉单胞菌是旁观者还是协同者?口腔微生物侵入动脉壁后在细胞内存活是否形成免疫逃逸的机制?如何将动物实验的牙周炎数据转换应用在人类冠心病治疗上?与肠道微生物重叠的细菌如何确定致病源头?单纯抑制炎症通路是否能够有效抵御致病性生物膜的影响?因此,体外、体内和临床以及精确的细菌致病定量,延长随访时间确认口腔微生物引起的疾病与冠心病之间的因果关系都有待于进一步深入研究,未来还需要更多的研究成果。

[参考文献]

- [1] 庞晓彬, 耿建慧. 冠状动脉粥样硬化患者血清 hs-CRP、Hcy 表达水平与冠状动脉斑块稳定性的相关性分析[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(24): 41-43.
PANG X B, GENG J H. Correlation between the expression of hs-CRP, Hcy in sersum and the stability of coronary artery plaque in patients with coronary atherosclerosis[J]. Chin J Pract Med, 2019, 46(24): 41-43.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2020[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10): 1005-1009.
National Center for Cardiovascular Disease. Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2020[J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2021, 40(10): 1005-1009.
- [3] 李博磊, 程磊, 周学东, 等. 口腔微生物与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2018, 36(3): 331-335.
LI B L, CHENG L, ZHOU X D, et al. Research progress on the relationship between oral microbes and digestive system diseases[J]. West Chin J Stomatol, 2018, 36(3): 331-335.
- [4] 李佳珊, 关秀茹. 体细胞基因突变在心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2022, 53(3): 195-199.
LI J S, GUAN X R. The role of somatic gene mutations in cardiovascular diseases[J]. Prog Physiol Sci, 2022, 53(3): 195-199.
- [5] 刘凤龙, 刘达瑾. 肠道微生物群及肠道屏障功能与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1420-1423.
LIU F L, LIU D J. Research progress on the relationship between intestinal microbiome, intestinal barrier function and cardiovascular disease[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2022, 20(8): 1420-1423.
- [6] BLOHS M, MAHNERT A, BRUNNADER K, et al. Acute appendicitis manifests as two microbiome state types with oral pathogens influencing severity[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2145845.
- [7] 蔡树玉, 林晓悦, 陈斌. 重症患者牙周情况与呼吸机相关性肺炎发生的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(9): 995-999.
CAI S Y, LIN X Y, CHEN B. Study on the relationship between periodontal disease and ventilator-associated pneumonia of patients in ICU[J]. J Clin Exp Med, 2021, 20(9): 995-999.
- [8] 严文一, 张露. 改良口腔护理对降低肺癌术后呼吸机相关性肺炎的效果分析[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(1): 44-46.
YAN W Y, ZHANG L. Analysis of the effects of improved oral care to reduce ventilator associated pneumonia after lung cancer surgery[J]. J Multidiscipl Cancer Manag (Electr Vers), 2021, 7(1): 44-46.
- [9] 王海明, 邵钧捷, 周晶晶, 等. 早发冠心病患者的临床特征及发病危险因素分析[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(2): 154-160.
WANG H M, SHAO J J, ZHOU J J, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of patients with premature coronary heart disease[J]. Chin J Cardiovasc Res, 2022, 20(2): 154-160.
- [10] 王诗, 李杰, 刘垠杏, 等. 基于小肠黏膜菌群及肠紧密连接探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠的作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 85-92.
WANG S, LI J, LIU Y X, et al. Mechanism of Yangxin Tongmai prescription for coronary heart disease with blood stasis syndrome rats based on intestinal mucosal flora and intestinal tight junction[J]. Chin J Inform Trad Chin Med, 2022, 29(8): 85-92.
- [11] PAVLIC V, PERIC D, KALEZIC I S, et al. Identification of periopathogens in atheromatous plaques obtained from carotid and coronary arteries[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9986375.
- [12] JÖNSSON D, ORHO-MELANDER M, DEMMER R T, et al. Periodontal disease is associated with carotid plaque

- area: the Malmö Offspring Dental Study (MODS) [J]. *J Intern Med*, 2020, 287(3): 301-309.
- [13] YAN J, BASSLER B L. Surviving as a community: antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(1): 15-21.
- [14] 吕铄言, 张贵鑫, 朱禹奇, 等. 细菌的信号转导系统及其在耐药中的作用 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2022, 49(1): 23-33.
- LÜ S Y, ZHANG G X, ZHU Y Q, et al. Study on bacterial signal transduction systems and the roles in drug resistance [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2022, 49(1): 23-33.
- [15] 安婷, 王左敏. 菌群失调在牙周炎促进结肠癌发生发展中的作用 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(5): 523-528.
- AN T, WANG Z M. Can periodontitis affect colorectal cancer by altering microbiota balance [J]. *Chin J Stomatol*, 2022, 57(5): 523-528.
- [16] 段胜仲. 牙周微生态与心脑血管疾病研究进展 [J]. *口腔医学*, 2021, 41(7): 577-582.
- DUAN S Z. Research progress in periodontal microbiota and cardio-cerebrovascular diseases [J]. *Stomatology*, 2021, 41(7): 577-582.
- [17] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 287-296.
- WANG M Y, LIU J, HUANG Y, et al. Nonvascular diseases and atherosclerosis: the critical role of endothelial inflammation and oxidative stress [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 287-296.
- [18] BROWN J L, JOHNSTON W, DELANEY C, et al. Biofilm-stimulated epithelium modulates the inflammatory responses in co-cultured immune cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15779.
- [19] SHANG L, DENG D, BUSKERMOLLEN J K, et al. Commensal and pathogenic biofilms alter Toll-like receptor signaling in reconstructed human gingiva [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 282.
- [20] 陈洁, 夏凤君, 王慧. 广泛型侵袭性牙周炎患者治疗期间牙齿缺失和牙槽嵴骨丢失情况分析 [J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(9): 846-849.
- CHEN J, XIA F J, WANG H. Analysis of tooth loss and alveolar bone loss in the treatment of patients with generalized aggressive periodontitis [J]. *J Oral Sci Res*, 2019, 35(9): 846-849.
- [21] HAO Y, YUAN X, YAN J, et al. Metabolomic markers in tongue-coating samples from damp phlegm pattern patients of coronary heart disease and chronic renal failure [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 4106293.
- [22] TONETTI M S, VAN DYKE T E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases [J]. *J Periodontol*, 2013, 84(4 Suppl): S24-S29.
- [23] EMERY D C, CERAJEWSKA T L, SEONG J, et al. Comparison of blood bacterial communities in periodontal health and periodontal disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 577485.
- [24] PAPANAKOU P, BLETSA A, YASSIN M A, et al. Role of hyperplasia of gingival lymphatics in periodontal inflammation [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(4): 467-476.
- [25] PARK H J, KIM Y, KIM M K, et al. Infection of *Porphyromonas gingivalis* increases phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2694.
- [26] VILLA-BELLOSTA R. Vascular calcification: key roles of phosphate and pyrophosphate [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13536.
- [27] SAMPATH C, OKORO E U, GIPSON M J, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection alters Nrf2-phase II enzymes and nitric oxide in primary human aortic endothelial cells [J]. *J Periodontol*, 2021, 92(7): 54-65.
- [28] XIE M, TANG Q, NIE J, et al. BMAL1-downregulation aggravates porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): e15-e29.
- [29] ZHU M, TANG H, TANG X, et al. BMAL1 suppresses ROS-induced endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis plaque progression via BMP signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3150-3161.
- [30] OBI A T, ANDRASKA E, KANTHI Y, et al. Endotoxaemia-augmented murine venous thrombosis is dependent on TLR-4 and ICAM-1, and potentiated by neutropenia [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 339-348.
- [31] LAJQI T, BRAUN M, KRANIG S A, et al. LPS induces opposing memory-like inflammatory responses in mouse bone marrow neutrophils [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9803.
- [32] JOHNSON L, ALMEIDA-DA-SILVA C, TAKIYA C M, et al. Oral infection of mice with *Fusobacterium nucleatum* results in macrophage recruitment to the dental pulp and bone resorption [J]. *Biomed J*, 2018, 41(3): 184-193.
- [33] ZHU X, HUANG H, ZHAO L. PAMPs and DAMPs as the bridge between periodontitis and atherosclerosis: the potential therapeutic targets [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 856118.
- [34] WILSON A S, RANDALL K L, PETTIT J A, et al. Neutrophil extracellular traps and their histones promote Th17 cell differentiation directly via TLR2 [J]. *Nat Com-*

- mun, 2022, 13(1): 528.
- [35] WITHERS D R, HEPWORTH M R, WANG X, et al. Transient inhibition of ROR- γ t therapeutically limits intestinal inflammation by reducing Th17 cells and preserving group 3 innate lymphoid cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 319-323.
- [36] DUTZAN N, KAJIKAWA T, ABUSLEME L, et al. A dysbiotic microbiome triggers Th17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(463): eaat0797.
- [37] NEPOMUCENO R, PIGOSSI S C, FINOTI L S, et al. Serum lipid levels in patients with periodontal disease: a Meta-analysis and Meta-regression[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(12): 1192-1207.
- [38] BITENCOURT F V, NASCIMENTO G G, COSTA S A, et al. The role of dyslipidemia in periodontitis[J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 300.
- [39] GOMES-FILHO I S, SANTOS P, CRUZ S S, et al. Periodontitis and its higher levels of severity are associated with the triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(11): 1509-1521.
- [40] ZHU H, YE G, XIE Y, et al. Association of high-density lipoprotein cholesterol and periodontitis severity in Chinese elderly: a cross-sectional study[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(7): 4753-4759.
- [41] LEE S, IM A, BURM E, et al. Association between periodontitis and blood lipid levels in a Korean population[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(1): 28-35.
- [42] LEE Y C, LEE J W, KWON Y J. Comparison of the triglyceride glucose (TyG) index, triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio, and metabolic score for insulin resistance (METS-IR) associated with periodontitis in Korean adults[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221122671.
- [43] ROMANDINI M, LAFORÍ A, ROMANDINI P, et al. Periodontitis and platelet count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(11): 1299-1310.
- [44] WU J, LI K, PENG W, et al. Autoinducer-2 of *Fusobacterium nucleatum* promotes macrophage M1 polarization via TNFSF9/IL-1 β signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105724.
- [45] STUBBS H E, BENSING B A, YAMAKAWA I, et al. Tandem sialoglycan-binding modules in a *Streptococcus sanguinis* serine-rich repeat adhesin create target dependent avidity effects[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(43): 14737-14749.
- [46] LEE H A, PARK M H, SONG Y, et al. Role of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced autophagy in inflammatory response[J]. *J Periodontol*, 2020, 91(12): 1682-1693.
- [47] KWACK K H, JANG E Y, YANG S B, et al. Genomic and phenotypic comparison of *Prevotella intermedia* strains possessing different virulence *in vivo* [J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 1133-1145.
- [48] JONES M M, VANYO S T, VISSER M B. The Msp protein of *Treponema denticola* interrupts activity of phosphoinositide processing in neutrophils[J]. *Infect Immun*, 2019, 87(11): e00553-19.
- [49] JUSKO M, POTEMPA J, MIZGALSKA D, et al. A metalloproteinase mirolysin of *Tannerella forsythia* inhibits all pathways of the complement system [J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2231-2240.
- (此文编辑 文玉珊)