

本文引用: 李华, 曲会娟, 孟鑫, 等. 牙周炎促进动脉粥样硬化的机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 178-184.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0178-07

牙周炎促进动脉粥样硬化的机制

李华¹, 曲会娟², 孟鑫¹, 张雪颖¹, 孙敏敏^{1,2}, 郭守东³, 冀洪海^{1,2}

1. 潍坊医学院口腔医学院, 山东省潍坊市 261053; 2. 潍坊医学院附属医院口腔科, 山东省潍坊市 261000;

3. 潍坊医学院药学院, 山东省潍坊市 261053

[摘要] 牙周炎作为一种常见病, 被认为与许多系统性疾病密切相关, 尤其是心血管疾病。动脉粥样硬化是心血管疾病发生发展的基础病变。近年来的研究表明牙周炎可促进动脉粥样硬化的发生与发展。文章回顾牙周炎在促进动脉粥样硬化方面的相关证据, 重点探讨其促进动脉粥样硬化的相关机制, 为临床诊治提供新思路。

[关键词] 牙周炎; 动脉粥样硬化; 牙周病原体; 心血管疾病

[中图分类号] R54; R78

[文献标识码] A

Mechanisms of action of periodontitis on accelerating atherosclerosis

LI Hua¹, QU Huijuan², MENG Xin¹, ZHANG Xueying¹, SUN Minmin^{1,2}, GUO Shoudong³, JI Honghai^{1,2}

1. School of Stomatology, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China; 2. Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China; 3. School of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

[ABSTRACT] Periodontitis, a common disease, is considered to be closely associated with many systemic diseases, especially cardiovascular disease. Atherosclerosis is the basic pathological change of cardiovascular disease, and recent evidence has indicated that periodontitis promotes the onset and progression of atherosclerosis. This article reviews the roles of periodontitis in accelerating atherosclerosis and highlights the involved mechanisms to provide new strategies for diagnosis and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] periodontitis; atherosclerosis; periodontal pathogenic bacteria; cardiovascular disease

牙周炎是一类以牙槽骨丢失、牙周韧带退化伴随牙周袋形成为主要临床特征的慢性炎症疾病^[1]。近些年, 越来越多的证据显示牙周炎与一些全身性疾病的发生发展有关, 如糖尿病、肥胖症、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)等^[2-3]。探寻牙周炎促进机体远隔器官病理性改变的机制是亟待阐明的科学问题。CVD 作为一类严重威胁人类生命的疾病, 包括冠心病、脑卒中、心律失常等, 已成为全球发病率和死亡率的主要原因。在中国每年就有四百多万人因 CVD 死亡^[4]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是 CVD 发生的病理基础, 其主要由血管细胞和免疫细胞引发的慢性炎症诱发^[5]。近年的研究认为牙周炎与动脉粥样硬化性心血管疾病

(atherosclerotic CVD, ASCVD)密切相关。本文将回顾牙周炎促进 As 的流行病学等证据, 对其促进 As 发生发展的潜在机制展开探讨。

1 牙周炎促进 As 的发生发展

1.1 流行病学及临床研究

流行病学研究为牙周炎与 As 的关联性提供了重要的参考和支持。一项为期 5 年的大型人群研究对早期 As 病变的标志物, 颈动脉内膜中膜厚度(intima media thickness, IMT)和踝肱压力指数进行了评估, 包含 1 343 名参与者的横断面数据显示牙周炎是 ASCVD 的重要危险因素^[6]。另一项通过 3 年

[收稿日期] 2023-06-29

[修回日期] 2023-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82070469); 山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH273)

[作者简介] 李华, 硕士研究生, 研究方向为牙周炎的发病机制, E-mail: lihua199805@163.com。通信作者冀洪海, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为口腔疾病的临床和基础研究, E-mail: sdwf_ji@163.com。

间对 1 053 名受试者进行基于社区的横断面研究同样发现牙周状态与 As 标志物呈依赖性相关,如颈动脉 IMT 和心踝血管指数等^[7]。Yu 等^[8]通过对受试者的影像学分析研究同样得出颈动脉 IMT 和 As 斑块与牙周炎症状态存在关联。2023 年一项对高血压患者的报道显示,牙周炎增加颅内动脉以及颈动脉的亚临床 As 的发生概率和缺血性脑血管疾病的患病风险^[9]。Papi 等^[10]学者通过更为前沿的横断面研究来探究高血压患者中牙周炎症及种植体周围黏膜炎症与亚临床 As 标志物间的关联,对 151 名参与者进行颈动脉超声评估、血压监测和口腔检查,得出了口腔炎症与亚临床 As 之间呈正相关性;同时,高血压患者相较于其他参与者颈动脉存在斑块,且这种关联与传统的心血管危险因素无关。虽然上述研究存在的样本量相对较少、牙周状况评估不准确、高血压药物是否对结果有潜在影响以及不同流行病学研究间具体方法及标准也有一定差异等原因,但是结果仍可说明牙周炎患者的 CVD 患病风险更高,牙周炎与 As 之间存在正相关性。

随着对牙周炎和 As 临床病理认识的加深,一些学者开始关注临床病例方面的研究,并为牙周炎与 As 之间的相关性提供了一些证据。有研究发现动脉栓塞患者手术取下的 As 组织中存在着牙周病原菌,表明牙周致病菌可能迁移至动脉并促进 As 的发生发展^[11]。也有研究将龈下菌斑和颈动脉 As 斑块中的菌群进行分析,试图将牙周感染病原体与 As 斑块进行联系。唐路等^[12]学者对 47 例颈动脉内膜剥脱术患者的研究发现,牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonasgingivalis*, P. g)菌毛不同 *fimA* 基因型在龈下菌斑和 As 斑块中均存在。因此,As 斑块和牙周感染可能来源于相同的牙周致病菌 P. g。颈动脉 IMT 值可以用来评价临床 As,也是 ASCVD 的预测因子之一。Desvarieux 等^[13]学者通过对 657 名参与者的龈下菌斑样本进行了检测,发现颈动脉 IMT 值与累积牙周细菌负荷呈独立相关。另一方面,一些对临床患者的干预治疗研究也能为 As 与牙周炎之间的关系提供证据。一项临床试验结果表明,牙周治疗可以降低 As 患者血清炎症并改善血脂水平,减少 As 发生风险^[14]。一项荟萃分析则显示,牙周炎与颈动脉 IMT 值增加风险显著相关^[15]。在包含 186 例患者的四项非随机对照试验结果提示,牙周干预措施有助于在短期内减缓牙周病患者颈动脉内膜中膜的增厚。不难看出,牙周炎与 As 发生有关并且起一定促进作用。

1.2 动物模型研究

早在 2002 年就有学者通过给予载脂蛋白 E 基因敲除(*apolipoprotein E-knockout*, ApoE^{-/-})小鼠高脂饮食形成 As 病变,并用 P. g 感染该 As 模型小鼠分析牙周炎和 As 病变的关系^[16]。结果发现牙周炎致病菌加速主动脉粥样硬化斑块的形成,并在感染 24 周后的小鼠主动脉组织中发现了 P. g 的 DNA。王洲等^[17]通过在大耳白兔牙颈部丝线结扎、局部牙龈接种牙周病原体等方式建立牙周炎与 As 的复合模型,结果发现牙周炎+As 组和牙周炎组受损髂动脉管壁均可检测到 P. g 的 16 S rDNA,但牙周炎+As 组较单纯 As 组内膜增厚明显,而牙周炎组内膜无明显增生。Chukkapalli 等^[18]研究者使用 P. g、具核梭杆菌(*fusobacterium nucleatum*, F. n)、福赛坦氏菌(*tannerella forsythia*, T. f)、齿垢密螺旋体(*treponema denticola*, T. d)等牙周致病菌感染 ApoE^{-/-}小鼠,结果发现多种牙周致病菌感染均可以加速 As 斑块的形成。这些结果证实牙周炎在不同动物模型 As 发展中起促进作用。

2 牙周炎促进动脉粥样硬化发生发展的潜在机制

2.1 牙周炎与菌血症

菌血症是指细菌通过体表入口或通过其他感染部位进入血液,在血液内繁殖并随血液循环在身体各处散播的一类疾病。牙周炎可破坏连接上皮的完整性。上皮细胞变薄及其溃烂增加了口腔细菌及其产物侵入机体组织的机会。Emery 等^[19]学者运用二代测序技术发现血液中细菌约有 43% ~ 52% 来自于口腔。有研究发现牙周炎患者在日常生活如刷牙、咀嚼或者进行口腔诊疗如洁治、拔牙等过程中,牙周致病菌可通过牙周袋内溃疡进入牙周软组织,进而侵入血液循环形成一过性菌血症^[20]。一项临床随机试验表明,菌血症随着牙周损害程度的进展而增加^[21]。近期一项荟萃分析结果则显示,冠状动脉 As 斑块中一些牙周致病菌作为最常见的微生物,或许在 As 的发展中起重要作用^[22]。因此,口腔细菌可能通过受损的牙龈上皮,以血流作为载体,到达身体其他组织如主动脉,从而加速 As 的形成与发展。

2.2 牙周炎与血管内皮功能

血管内皮细胞发生功能障碍是 As 的早期标志与病理基础,内皮功能一旦发生障碍后,血管局部容易发生血栓和斑块,成为 As 发生发展的潜在危险

因素。Xie 等^[23]研究者通过尾静脉注射 *P. g* 的方式创建牙周炎感染小鼠模型,发现 *P. g* 可对血管内皮完整性造成严重损害。通过使用 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号拮抗剂以及核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 抑制剂等干预手段进行分析,得出 *P. g* 作为牙周致病菌可以通过激活 TLR/NF- κ B 信号传导通路来抑制内皮细胞的增殖,诱导内皮间充质转化和凋亡进而破坏血管内皮稳态。同样有其他学者对牙周致病菌导致内皮功能障碍的机制进行了研究,发现 *P. g* 感染在激活 NF- κ B p65 信号通路的同时上调活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 通路的表达,导致促炎细胞因子白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的表达,造成脑内皮细胞的凋亡^[24]。线粒体对于细胞功能的维持至关重要,早在 2010 年就有研究发现线粒体功能失衡促进 As 疾病进程^[25]。近期的一项研究发现 *P. g* 感染可以导致内皮细胞线粒体碎裂。动力相关蛋白 1 (dynamins related protein 1, DRP1) 作为线粒体融合和裂变机制中的关键蛋白,在 *P. g* 感染时其表达并易位上调,而其抑制剂 Mdivi-1 可抑制上述现象,挽救 *P. g* 感染导致的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 水平增加并上调血管内皮细胞线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 和 ATP 浓度。因此 Drp1 Ser616 处的磷酸化和在线粒体外膜募集,是 *P. g* 导致内皮细胞功能障碍的关键机制^[26]。在其他牙周病原体如 *T. d*、*F. n* 也观察到了牙周致病菌与内皮功能障碍之间的机制联系。有学者发现 ApoE^{-/-} 小鼠口服 *T. d* 可形成牙周炎并加速 As 进程,且发现感染小鼠的内皮功能受损^[27]。血小板内皮细胞黏附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) 可维持内皮细胞连接完整性,调控血管屏障。近期的一项研究通过建立斑马鱼感染模型,发现 *F. n* 可降低 PECAM-1 丰度并影响内皮通透性^[28]。从上述结果来看,牙周致病菌可通过不同机制参与内皮功能障碍进而影响 As 进程。

2.3 牙周炎与肠道菌群

近些年来肠道微生物在人类各种疾病中的作用越来越被重视,包括糖尿病、肥胖以及心血管疾病等常见疾病的进展中都发现了它们的身影^[29]。牙周炎作为一类口腔微生物引起的慢性炎症性疾病,口腔菌群往往会发生改变,而口腔作为消化道的一部分,口腔微生物会进入肠道定植并改变肠道

菌群的状态^[30],从而通过口腔-肠轴影响系统性疾病。肠道菌群在动脉粥样硬化性疾病中也发挥作用。宏基因组关联研究发现来自 ASCVD 患者和健康对照者的粪便中肠道菌群组成有明显不同^[31]。肠道菌群组成改变是肠道微生物群生态失调的结果,其可加速 As 的进展^[32]。随着对肠道微生物研究的深入,研究者们发现氧化三甲胺 (trimethylamine N-Oxide, TMAO) 可能在牙周炎与 As 之间起重要的作用。首先 TMAO 作为肠道菌群的代谢物,可促进 As;其次,随着牙周炎患者疾病的加剧,TMAO 在外周血中循环水平增加^[33]。Xiao 等^[34]通过在 ApoE^{-/-} 小鼠上构建牙周炎模型,发现实验性牙周炎小鼠中的 As 斑块加重,并且伴随着外周血中 TMAO 水平升高以及肝脏炎症导致的黄素单加氧酶 3 表达增强;同时,肠道菌群的组成和丰度也会发生变化。这些实验结果表明牙周炎可能通过影响肠道菌群和肝肠代谢来促进 As 的进展。因此,口腔菌群或许可以通过引起肠道菌群生态失调以及改变微生物代谢促进 As 发展。但是否可通过牙周治疗来改善 TMAO 代谢,进而减少 As 发生风险,是亟需阐明的问题。

2.4 牙周炎与全身炎症

As 是一种慢性炎症性疾病,促炎症介质伴随整个疾病过程。牙周炎的特点之一是对口腔环境中共生生物膜的异常炎症反应,从而导致牙周组织发生破坏^[35],在牙周炎的致病机制中,牙周致病菌会刺激牙周组织,牙周组织中的相关细胞分泌促炎细胞因子,如 IL- 1β 、IL-6 和 IL-8 等,以应对牙周病原体。并且牙周炎过程中的牙周细菌可通过口腔不完整的上皮进入血液循环导致菌血症引起全身性的炎症,进而引起 As 的发生发展。在一项研究中发现^[36],牙周炎患者血清中炎症介质 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白和纤维蛋白原的含量较正常人更高,意味着牙周炎患者存在着全身性炎症。这些炎症介质是血管和全身炎症的重要介质,促进 As 形成;而在 As 的后期阶段,促炎细胞因子往往通过引起斑块细胞的凋亡和基质降解导致血管斑块的不稳定,从而促进 As 的疾病发展。因此,牙周炎促 As 的潜在机制可能与诱发全身炎症相关联。

2.5 牙周炎与免疫反应

牙周炎的发病机制之一是易感宿主对常驻口腔菌群的过度免疫反应,牙周炎中特定的牙周微生物可以诱导机体产生交叉免疫反应和一些特异性抗体,而这些抗体不仅增加患者的全身炎症负担,

同时可以增强 As 斑块中的炎症^[37]。热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 是热休克蛋白家族中的重要成员之一, 机体对 HSP60 的免疫反应与 As 的发生有关^[38]。P. g 等牙周致病菌的 HSP60 氨基酸序列与人的 HSP60 具有很高的同源性, 在一些牙周致病菌进入人体循环后, 它们的 HSP60 抗体可识别人体的 HSP60 特异性表位, 而这些交叉反应表位作为 As 的自身免疫靶点, 使得自身 HSP60 在应激的动脉内皮细胞表面表达, 从而促进 As 的发展。而在一项研究中, 研究者通过对 74 名心血管疾病患者的牙周病原体载量以及血清抗体进行分析, 发现 P. g 和 T. f 含量增加导致牙周感染负荷增加, 并与 HSP60 抗体水平升高相关, 而较高的 HSP60 抗体水平又与 As 有关^[39-40]。除此之外牙周病原体可以引发与心磷脂交叉反应的抗体。有研究证实牙周炎患者的血清含有高浓度的抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin, aCl), 并且牙周病原体可与 aCl 的靶抗原 β 2-糖蛋白 I (β 2-glycoprotein I, β 2-GP I) 发生交叉反应^[41]。aCl 可以与内皮相互作用, 上调黏附分子如单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的水平, 进而促进 As 发展^[42]。

辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 在自身免疫反应中起关键作用, 并与 As 和牙周炎的进展有关^[43-44]。Jia 等^[45]学者在研究中发现伴放线聚集杆菌 (aggregatibacter actinomycetemcomitans, Aa) 诱导牙周感染的 ApoE^{-/-}小鼠模型中, 主动脉中 Th17 细胞因子以及 As 斑块随时间推移增加; 且其上调 miR-155 和 miR146b 在主动脉中的表达。表明 Aa 可能通过增强 miR-155 和 miR-146b 的表达来调节 Th17 分化, 进而加重 As。近期的一项临床研究表明 P. g 可通过降低吲哚胺 2,3 双加氧酶 (indoleamine 2,3 dioxygenase, IDO) 活性, 导致 Th17/Treg 失衡, 进而促进 As 发展^[46]。综上, 自身免疫反应可能是牙周炎促进 ASCVD 的重要纽带。

2.6 牙周炎与脂代谢

血液中脂质的异常是 ASCVD 的危险因素。例如, 低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯等脂质在以往的研究中被证实与内皮功能稳态相关, 参与 As 的发生发展^[47]。高脂血症作为血脂异常的主要形式, 诱导血管 As 病变, 并与牙周炎同样存在关联。动物实验中发现高脂血症会加速牙周炎小鼠的骨吸收, 促进牙周炎的发展^[48]。近期的一项研究中则对高脂血症在牙周炎和 As 中的作用机制展开了探索, 通过在正常血脂野生型小

鼠和 ApoE^{-/-}小鼠中分别结扎诱导牙周炎, 并给予高脂饮食创建实验动物疾病模型, 发现高脂血症作为 As 的危险因素, 其对于与牙周炎相关的 As 的发展是必要的^[49]。而在一项临床干预荟萃分析中则发现, 牙周治疗可以改善 As 患者的血脂异常水平^[50]。因此, 血脂水平的异常可以作为牙周炎与 As 间的关联因子。有学者对牙周炎影响脂质代谢进而促进 As 的机制进行了深入研究。Zhou 等^[51]学者发现 F. n 可以显著提高血清氧化型低密度脂蛋白水平, 并可激活巨噬细胞吞噬作用导致细胞脂质积累过多, 加速泡沫细胞形成, 影响 As 病变的早期阶段。今年的一项研究则通过在 As 易感小鼠结扎磨牙处接种牙周炎患者的龈下菌斑, 结合高脂饮食建立新型复合模型探究牙周炎与 As 疾病间的相关性, 结果表明牙周炎可以通过 F. n 促进磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路调节肝细胞的糖酵解和脂质代谢, 增加甘油三酯和胆固醇的循环水平并促进 As 的发展^[52]。

As 的机制可以简要描述为血液中脂质的异常导致内皮功能受损, 脂质中的低密度脂蛋白进入血管内膜, 并在单核细胞产生的自由基作用下发生氧化, 随后巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白变成泡沫细胞, 泡沫细胞凋亡后内容物释放并被其他巨噬细胞再次吞噬, 最终形成斑块^[53]。脂质过氧化在 As 机制中发挥重要作用, 并与牙周炎的发生发展有关。Ekuni 等^[54]研究证实牙周炎大鼠的主动脉以及牙周组织均可发现脂质过氧化增加, 并且 As 相关的基因表达上调, 因此, 牙周炎诱导产生的脂质过氧化可能与 As 的早期发展有关。Lönn 等^[55]学者则通过体外实验发现 P. g 诱导脂质过氧化, 并且可以修饰血管中的脂蛋白增加导致 As。总的来看, 目前关于脂质过氧化在牙周炎促进 As 的发生发展中的研究相对较少, 具体作用机制仍待探索, 如铁死亡机制是否在这个过程中发挥作用。铁死亡是一种细胞死亡方式, 与细胞凋亡不同, 以细胞亚铁离子及大量脂质过氧化物的积累为特征^[56]。现在的研究发现铁死亡在 As 以及牙周炎中的疾病进展中均发挥作用, 铁死亡机制或可作为连接两种疾病的关键因子^[57-58]。

3 总结与展望

综上所述, 现有的流行病学及临床等方面的研

究结果表明牙周炎可促进 As 的发生发展,本文在菌血症、血管内皮功能、肠道菌群、全身炎症、自身免疫反应和脂代谢等方面探讨了牙周炎与 As 发生发展的潜在联系。牙周炎可参与 As 的各个阶段,早期牙周病原体可经牙周袋进入血液并可影响脂代谢诱发血管病变;疾病进程中内皮稳态破坏、机体免疫作用、肠道菌群失调以及牙周炎加重全身炎症等机制促进 As 的疾病发展。该结论对 CVD 的预防和诊疗具有临床意义。牙周炎的预防及治疗或可降低高危人群 As 的发生风险,并减缓 ASCVD 患者疾病的进展。然而,As 的疾病进程受多因素影响,尽管牙周炎在 As 诊疗方面具有积极的应用前景,未来仍需更多的研究去揭示牙周炎促进 As 发生发展具体的作用机制,并对 As 与牙周炎间双向作用展开进一步的研究,为两种疾病的治疗思路提供新理念。

[参考文献]

- [1] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T, LAMBRIS J D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy[J]. *Periodontol*, 2000, 2020, 84(1): 14-34.
- [2] JEPSEN S, SUVAN J, DESCHNER J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity [J]. *Periodontol*, 2000, 2020, 83(1): 125-153.
- [3] LICCARDO D, CANNAVO A, SPAGNUOLO G, et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1414.
- [4] LI X, WU C Q, LU J P, et al. Cardiovascular risk factors in China: a nationwide population-based cohort study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e672-e681.
- [5] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [6] AHN Y B, SHIN M S, HAN D H, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 311-318.
- [7] HAYASHIDA H, SAITO T, KAWASAKI K, et al. Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling People in Japan: the Nagasaki Islands study [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(1): 186-191.
- [8] YU H, QI L T, LIU L S, et al. Association of carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaque with periodontal status[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(8): 744-751.
- [9] VÁZQUEZ-REZA M, LÓPEZ-DEQUIDT I, OURO A, et al. Periodontitis is associated with subclinical cerebral and carotid atherosclerosis in hypertensive patients: a cross-sectional study [J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(7): 3489-3498.
- [10] PAPI P, PRANNO N, DI MURRO B, et al. Association between subclinical atherosclerosis and oral inflammation: a cross-sectional study[J]. *J Periodontol*, 2023, 94(4): 477-486.
- [11] RAFFERTY B, JÖNSSON D, KALACHIKOV S, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions [J]. *J Intern Med*, 2011, 270(3): 273-280.
- [12] 唐路, 薛栋, 白雨豪, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中牙龈卟啉单胞菌菌毛 fimA 基因型的分布研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2017, 31(6): 321-325.
TANG L, XUE D, BAI Y H, et al. The distribution of fimA genotype of porphyromonas gingivalis in carotid atherosclerotic lesions [J]. *J Mod Stomatol*, 2017, 31(6): 321-325.
- [13] DESVARIEUX M, DEMMER R T, RUNDEK T, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness [J]. *Circulation*, 2005, 111(5): 576-582.
- [14] 索南, 张虹, 宋雪婧, 等. 牙周基础治疗对动脉硬化患者血清炎症因子和血脂水平的影响[J]. *北京口腔医学*, 2017, 25(1): 36-38.
SUO N, ZHANG H, SONG X J, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on the level of inflammatory factors and lipids in serum of patients with periodontitis and atherosclerosis[J]. *Beijing J Stomatol*, 2017, 25(1): 36-38.
- [15] DING L F, YOU Q Q, JIANG Q Q, et al. Meta-analysis of the association between periodontal disease, periodontal treatment and carotid intima-media thickness[J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(4): 690-697.
- [16] LI L, MESSAS E, BATISTA E L J, et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model[J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 861-867.
- [17] 王洲, 张明珠, 喻卓, 等. 牙周炎对动脉粥样硬化影响的动物实验研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2012, 30(3): 308-313.
WANG Z, ZHANG M Z, YU Z, et al. An animal experiment study on the effect of periodontitis on atherosclerosis [J]. *West China J Stomatol*, 2012, 30(3): 308-313.
- [18] CHUKKAPALLI S S, VELSKO I M, RIVERA-KWEH M F, et al. Polymicrobial oral infection with four periodontal bacteria orchestrates a distinct inflammatory response and atherosclerosis in ApoE null mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143291.
- [19] 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.
- [20] TOMÁS I, DIZ P, TOBÍAS A, et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/Meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(3): 213-228.
- [21] BALEJO R D P, CORTELLI J R, COSTA F O, et al. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial[J]. *J Appl Oral Sci*, 2017, 25(6): 586-595.
- [22] RAZEGHIAN-JAHROMI I, ELYASPOUR Z, ZIBAEEN-EZHAD M J, et al. Prevalence of microorganisms in atherosclerotic plaques of coronary arteries: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8678967.
- [23] XIE M R, TANG Q M, YU S L, et al. Porphyromonas gingivalis disrupts vascular endothelial homeostasis in a TLR-NF- κ B axis dependent manner[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 28.
- [24] CHAROENSAENSUK V, CHEN Y C, LIN Y H, et al. Porphyromonas gingivalis induces proinflammatory cytokine expression leading to apoptotic death through the oxidative stress/NF- κ B pathway in brain endothelial cells[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3033.
- [25] MERCER J R, CHENG K K, FIGG N, et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome[J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 1021-1031.
- [26] XU T, DONG Q, LUO Y X, et al. Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 28.
- [27] CHUKKAPALLI S S, RIVERA M F, VELSKO I M, et al. Invasion of oral and aortic tissues by oral spirochete treponema denticola in ApoE^{-/-} mice causally links periodontal disease and atherosclerosis[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(5): 1959-1967.
- [28] FARRUGIA C, STAFFORD G P, GAINS A F, et al. Fusobacterium nucleatum mediates endothelial damage and increased permeability following single species and polymicrobial infection[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(9): 1421-1433.
- [29] JIN M C, QIAN Z Y, YIN J Y, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2343-2350.
- [30] DI STEFANO M, SANTONOCITO S, POLIZZI A, et al. A reciprocal link between oral, gut microbiota during periodontitis: the potential role of probiotics in reducing dysbiosis-induced inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1084.
- [31] JIE Z Y, XIA H H, ZHONG S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [32] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570.
- [33] ZHOU J M, CHEN S, REN J, et al. Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(5): 770-779.
- [34] XIAO L, HUANG L, ZHOU X, et al. Corrigendum: experimental periodontitis deteriorated atherosclerosis associated with trimethylamine N-oxide metabolism in mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 919013.
- [35] SUN M M, JI Y T, LI Z, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits Pro-inflammatory cytokines via MAPK/AKT/NF- κ B pathways and attenuates rat alveolar bone resorption in response to porphyromonas gingivalis LPS[J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4815.
- [36] DYE B A, CHOUDHARY K, SHEA S, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(12): 1189-1199.
- [37] HERRERA D, MOLINA A A, BUHLIN K, et al. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease[J]. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1): 66-89.
- [38] PERSCHINKA H, MAYR M, MILLONIG G, et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(6): 1060-1065.
- [39] LEISHMAN S J, FORD P J, DO H L, et al. Periodontal pathogen load and increased antibody response to heat shock protein 60 in patients with cardiovascular disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(10): 923-930.
- [40] GALOVIĆ R, FLEGAR-MEŠTRIĆ Z, VIDJAK V, et al. Heat shock protein 70 and antibodies to heat shock protein 60 are associated with cerebrovascular atherosclerosis[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(1/2): 66-69.
- [41] SCHENKEIN H A, BERRY C R, BURMEISTER J A, et al. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(11): 919-922.
- [42] SCHENKEIN H A, SABATINI R, KOERTGE T E, et al. Anti-cardiolipin from periodontitis patients induces MCP-1 production by human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(3): 212-217.
- [43] WANG H, IDEGUCHI H, KAJIKAWA T, et al. Complement is required for microbe-driven induction of Th17 and periodontitis[J]. *J Immunol*, 2022, 209(7): 1370-1378.
- [44] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. *中国动脉*

- 硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.
- XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.
- [45] JIA R, HASHIZUME-TAKIZAWA T, DU Y, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces Th17 cells in atherosclerotic lesions[J]. Pathog Dis, 2015, 73(3): ftu027.
- [46] YANG J, HAO T, LIU Y, et al. Th17/Treg balance and indoleamine 2, 3 dioxygenase activity in periodontitis-associated atherosclerotic patients[J]. J Int Med Res, 2022, 50(2): 3000605221080877.
- [47] HIGASHI Y. Endothelial function in dyslipidemia: roles of LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides [J]. Cells, 2023, 12(9): 1293.
- [48] SILVA N L C, MOTTA N A V, SOARES M A, et al. Periodontal status, vascular reactivity, and platelet aggregation changes in rats submitted to hypercholesterolemic diet and periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2020, 55(3): 453-463.
- [49] SUH J S, KIM S Y J, LEE S H, et al. Hyperlipidemia is necessary for the initiation and progression of atherosclerosis by severe periodontitis in mice[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(2): 273.
- [50] TEEUW W J, SLOT D E, SUSANTO H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(1): 70-79.
- [51] ZHOU J Y, LIU L, WU P Y, et al. Fusobacterium nucleatum accelerates atherosclerosis via macrophage-driven aberrant proinflammatory response and lipid metabolism [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 798685.
- [52] ZHOU L J, LIN W Z, MENG X Q, et al. Periodontitis exacerbates atherosclerosis through Fusobacterium nucleatum-promoted hepatic glycolysis and lipogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(8): 1706-1717.
- [53] KHATANA C, SAINI N K, CHAKRABARTI S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5245308.
- [54] EKUNI D, TOMOFUJI T, SANBE T, et al. Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis[J]. J Periodontal Res, 2009, 44(4): 434-442.
- [55] LÖNN J, LJUNGGREN S, KLARSTRÖM-ENGSTRÖM K, et al. Lipoprotein modifications by gingipains of porphyromonas gingivalis[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(3): 403-413.
- [56] 孔湘柠, 兰 玥, 严文静, 等. 铁死亡在代谢性心血管疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 369-374.
- KONG X N, LAN Y, YAN W J, et al. The role of ferroptosis in metabolic cardiovascular diseases[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(5): 369-374.
- [57] MA J D, ZHANG H Q, CHEN Y F, et al. The role of macrophage Iron overload and ferroptosis in atherosclerosis [J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1702.
- [58] XING L, DONG W, CHEN Y L, et al. Fibroblast ferroptosis is involved in periodontitis-induced tissue damage and bone loss[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109607.
- (此文编辑 许雪梅)