

# 牙周炎与心血管疾病联系机制的研究

左楠, 刘文辉, 李伟, 于洋, 胡腾龙

(哈尔滨医科大学附属第一医院口腔颌面外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:**牙周炎作为一种慢性进行性炎症性疾病,一定程度上影响着全身系统的健康。大量统计学数据证明了牙周炎与心血管疾病之间存在高度关联性,但其联系机制尚存在争议。近年来随着对牙周疾病和心血管疾病研究的不断深入,国内外学者将两者内在联系机制主要锁定在牙周致病菌的作用、长期慢性炎症影响、机体免疫反应以及内皮损伤上。本文对牙周炎及心血管疾病的关联性及其内在联系机制进行综述,旨在为牙周炎患者预防心血管疾病提供依据。

**关键词:**牙周炎;心血管疾病;牙周致病微生物

**中图分类号:**R54

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.014

**文章编号:**1006-1959(2021)10-0050-04

## Study on the Link Mechanism Between Periodontitis and Cardiovascular Disease

ZUO Nan, LIU Wen-hui, LI Wei, YU Yang, HU Teng-long

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**Abstract:** As a chronic progressive inflammatory disease, periodontitis affects the health of the system to a certain extent. A large amount of statistical data proves that there is a high correlation between periodontitis and cardiovascular disease, but the connection mechanism is still controversial. In recent years, with the continuous in-depth research on periodontal disease and cardiovascular disease, domestic and foreign scholars have focused on the role of periodontal pathogens, long-term chronic inflammation, immune response, and endothelial damage. This article reviews the relationship between periodontitis and cardiovascular disease and its internal linkage mechanism, aiming to provide evidence for the prevention of cardiovascular disease in patients with periodontitis.

**Key words:** Periodontitis; Cardiovascular disease; Periodontal pathogenic microorganisms

牙周炎(periodontitis)是一种由多致病因素引起的炎症性疾病,可导致牙齿周围支持组织受到不可逆转的损伤,最终导致牙齿丧失,很大程度上降低患者的生存质量<sup>[1,2]</sup>。流行病学研究调查显示<sup>[3]</sup>,牙周炎患者群体庞大,世界上有约50%以上的人口不同程度的饱受牙周疾病的困扰。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)以动脉粥样硬化为主要病理改变,是现今社会影响人类生存发展的首要疾病,对人类产生了极大的威胁<sup>[4]</sup>。研究发现<sup>[5,6]</sup>,牙周炎与CVD有许多共同危险因素,如糖尿病、肥胖、年龄、吸烟等,两者关系密切。自流行病学研究证实牙周炎可增加CVD发生风险以来,国内外学者对两者的联系机制进行大量研究及探索。本文以牙周炎与CVD的联系为中心,围绕两者最新的流行病学研究及内在联系机制进行综述,为两者联系机制的进一步研究以及牙周炎患者CVD的预防提供一定依据。

### 1 牙周炎与心血管疾病的流行病学研究

CVD主要包括心肌梗塞、冠心病、外周动脉疾病和心力衰竭等多种高发疾病。继1993年有学者首次发现牙周炎与心肌梗塞存在相关性后,国内外学者通过大量临床流行病学研究、观察性研究对牙

周炎与CVD的关系进行了进一步探索<sup>[7]</sup>。在Xu S等<sup>[8]</sup>对129630名参与者的22项观察性研究进行了分析,结果显示牙周炎患者发生心肌梗塞的风险较非牙周炎患者高出两倍(95%CI:1.59~2.57)。在最近的一篇病例对照研究中也报道了中重度牙周炎患者发生急性心肌梗塞风险较高<sup>[9]</sup>。然而,由于牙周炎均受多致病因素影响,学者们对该证据的可靠性提出了质疑。确实,有流行病学研究未能观察到牙周炎与心肌梗塞之间存在显著的联系<sup>[10]</sup>。该相反结论的得出可能是由于样本量相对较小且存在一些潜在混杂因素的干扰。

在现有研究中,多数研究结果支持牙周炎与冠心病之间存在联系<sup>[11,12]</sup>。例如,在一项荟萃分析中发现<sup>[13]</sup>,牙周炎患者冠心病的发病风险显著增加(95%CI:1.13~1.26)。然而,在一项以年龄区间为分组的研究中,学者们得出了截然不同的结论。该研究发现<sup>[14]</sup>,在65岁以上的老年人群中并未观察到牙周炎与冠心病之间存在明显的相关性。这可能是由于年龄作为冠心病最主要的危险因素,其影响效力远高于牙周炎所带来的影响。

一项对韩国健康筛查数据库中514,832名受试者数据进行分析的研究发现<sup>[15]</sup>,牙周炎患者外周动脉疾病发病风险更高(95%CI:1.07~1.23)。此外,有研究证实<sup>[16]</sup>,在排除了年龄、性别、糖尿病和吸烟等影响因素后,牙周炎患者患心力衰竭的风险增加了近5倍(95%CI:1.57~18.89)。以上临床流行病学研

基金项目:哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金项目(编号:2020M12)

作者简介:左楠(1993.12-),女,黑龙江哈尔滨人,硕士,住院医师,主要从事牙周炎与心脑血管疾病联系机制研究工作

通讯作者:胡腾龙(1963.10-),男,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,主要从事头颈部肿瘤临床研究工作

究的证据均支持这样一个事实,即牙周炎患者的CVD发病率及发生风险远高于非牙周炎患者,且与牙周炎炎症水平正相关。

## 2 牙周炎与心血管疾病联系的机制

**2.1 牙周致病微生物** 牙周致病微生物通过创伤性或非创伤性牙周治疗进入到血液循环中,在不同的细胞上定植或相互作用是现今牙周炎促进CVD发生机制的主流学说之一。这主要基于Kozarov EV等<sup>[17]</sup>和Magan-Fernandez A等<sup>[18]</sup>分别在动物及人类动脉粥样硬化斑块上检测出牙卟啉单胞菌、中间普氏菌、韦荣菌等牙周致病微生物。据资料显示,最关键的牙周致病菌-牙龈卟啉单胞菌可以促进血小板凝集,并且诱导血管内皮细胞表达多种细胞粘附分子,常见的如细胞间粘附分子1(ICAM-1)、P选择素(P-selectin)等,参与动脉粥样硬化的发生<sup>[19-21]</sup>。此外有报道证明<sup>[22,23]</sup>,牙卟啉单胞菌所释放的牙龈素R(gingipain R)可以通过prekallikrein-kallikrein途径激活FX及促凝血酶,对患者凝血功能产生不良影响。另外,学者们使用动物模型更为直接的探究牙周炎和心血管疾病之间的联系机制。研究发现<sup>[24,25]</sup>,用牙周炎病原体或其内毒素处理后的ApoE-或LDLR-小鼠会发生一系列的病理变化,如脂质沉积、泡沫细胞形成等,导致动脉粥样硬化的发生。依据以上观点,牙周致病菌对CVD的直接影​​响依旧是未来研究的核心内容。

**2.2 长期慢性炎症** 入血的牙周炎致病菌及其产物会对循环中的细胞及组织产生炎症刺激作用,导致了长期慢性炎症的存在。有研究发现<sup>[26,27]</sup>,牙周炎患者外周血中存在着水平升高的炎症介质,使牙周炎患者长期暴露于慢性炎症状态中。作为牙周炎与CVD关系的纽带,相关炎症介质的介导作用是现今学术界研究的热点内容。横断面研究及回顾性研究均发现牙周炎患者循环中升高的炎症标志物(TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6)等与CVD进程密切相关。TNF- $\alpha$ 是一种炎症介质,可刺激胶原酶、前列腺素、细胞因子和骨吸收相关因子的产生<sup>[30]</sup>。TNF- $\alpha$ 可以与IL-6、MMP-9及其他炎症介质一并促进脂质在血管内皮上沉积胆固醇,缩窄血管,进而导致动脉粥样硬化斑块形成及破裂<sup>[29]</sup>。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是肝脏受到炎症刺激(主要为IL-6)后产生的反应物,因此可作为机体处于炎症状态的重要标志物之一<sup>[30]</sup>。CRP被认为是CVD的危险预测因子,由于牙周炎患者体内CRP水平异常,故推断牙周炎患者升高的CRP在CVD的发展中的有着极为重要的病理作用<sup>[31,32]</sup>。外周血白细胞计数的升高是

诊断感染或炎症最为传统的方法。白细胞和中性粒细胞总数与牙周炎的严重程度(探诊深度、附着丧失程度等)呈正相关,全身中性粒细胞数量的增加趋势与牙周局部组织中性粒细胞浸润程度相同<sup>[33]</sup>。从牙周感染部位释放的炎症因子可能介导白细胞水平升高对牙周炎病原菌的局部和全身反应,推进动脉粥样硬化病变进程。

**2.3 免疫反应** 随着研究的不断深入,学者们认识到牙周炎患者自身的免疫反应也会在一定程度上促进CVD的发生<sup>[34]</sup>。自身免疫学说认为进入血液循环系统的牙周致病菌在激活机体免疫细胞后触发一系列生理反应,促进动脉粥样硬化形成,进而增加了CVD的发生风险。例如,牙周致病菌可激活巨噬细胞,提高其对低密度脂蛋白(LDLs)的摄取能力,进一步加速动脉粥样硬化的发生<sup>[35]</sup>。在动脉粥样硬化斑块形成的晚期,淋巴细胞或髓样细胞在牙周致病菌的刺激下可产生大量的基质金属蛋白酶(MMPs),导致动脉粥样硬化斑块破裂、CVD发生<sup>[36]</sup>。此外牙周致病菌表达的热休克蛋白(HSP)可以激活T细胞,HSP所激活的T细胞已被证实存在于动脉粥样硬化的斑块中,推动CVD的进展<sup>[37]</sup>。是否可以通过免疫抑制剂的干预减少牙周炎患者发生CVD的风险有待进一步研究。

**2.4 内皮损伤** 内皮损伤学说为牙周炎与CVD的联系机制提供了新的思路。该学说提出牙周致病菌及其毒性产物会破坏内皮的抗凝表面,使内皮细胞转变为促凝表型,导致内皮损伤,进而促进CVD的发生<sup>[38]</sup>。牙周炎病变过程中释放的炎症产物IL-1、TNF- $\alpha$ 、CRP、MMPs和前列腺素等进入到体循环中,会诱导内皮损伤发生、加重内皮损伤程度<sup>[39]</sup>。此外,Roth GA等<sup>[40]</sup>发现牙周致病菌通过上调内皮细胞黏附和趋化分子的表达,吸引单核细胞在内皮细胞表面聚集黏附导致内皮损伤,进而推动动脉粥样硬化的发生。针对牙周炎患者内皮损伤进行临床干预可能是牙周炎患者CVD的防治策略之一。

## 3 牙周治疗对心血管疾病的影响

越来越多的研究通过从牙周治疗对CVD的影响方面来探究牙周炎与CVD的联系机制。一项临床干预研究<sup>[41]</sup>对牙周炎患者治疗前后炎症标志物水平及CVD相关标志物水平进行了评估。经过6个月的随访发现,接受规范化牙周治疗的牙周炎患者外周血炎症标志物水平(包括IL-6、TNF- $\alpha$ )以及CVD相关标志物水平(CRP)全面下降。同样,Taylor BA等<sup>[42]</sup>也发现,重度牙周炎患者在拔除无保留价值牙齿的3个月后白细胞数、CRP、PAI-1、纤维蛋白原水

平显著降低。提示牙周治疗可以通过减轻牙周炎患者炎症负担来降低 CVD 发生风险。

有学者也关注到牙周治疗对内皮功能的积极影响。Tonetti MS 等<sup>[43]</sup>通过对 120 例重度牙周炎患者进行分析后发现,规范化牙周治疗组患者与对照组患者相比内皮激活标志物水平(FMD 及可溶性 E 选择素)明显降低。目前来看,牙周治疗确实可以降低牙周炎患者炎症水平、提高内皮功能,一定程度上的减少牙周炎患者 CVD 的发生风险,但依旧缺乏可靠度优的大样本报告以及对患者预后情况的长期追踪。

#### 4 总结

虽然大量研究描述了牙周炎与 CVD 之间的生物学联系,牙周炎也被认为是 CVD 的独立危险因素之一,但牙周炎促进 CVD 发生的机制众说纷纭,在世界范围内尚未达成一致共识。因此,为了更好地理解牙周炎及 CVD 之间的复杂关系,需要进一步的前瞻性队列研究、临床干预研究以及更加深入的机制学研究进行深入分析。此外,虽然尚无足够证据证明 CVD 患者牙周治疗与临床预后改善存在明显的因果关系,但现有的科学证据足以清楚地表明牙周治疗可以有效降低患者全身炎症水平、改善内皮功能。鉴于牙周炎是可预防 and 治疗的,通过牙周治疗消除 CVD 危险因素可能可能是降低 CVD 发病率的有效手段。同时,将个人口腔卫生和专业牙周评估和治疗作为 CVD 的预防保健措施有待探讨及推广。

#### 参考文献:

[1]Minty M,Canceil T,Serino M,et al.Oral microbiota-induced periodontitis:a new risk factor of metabolic diseases[J].Rev Endocr Metab Disord,2019,20(4):449-459.  
[2]Shaddox LM,Morford LA,Nibali L.Periodontal health and disease:The contribution of genetics [J].Periodontol,2000(2020):23.  
[3]Kassebaum NJ,Bernabé E,Dahiya M,et al.Global burden of severe periodontitis in 1990-2010:a systematic review and meta-regression[J].J Dent Res,2014(93):1045-1053.  
[4]Alkema L,Chou D,Hogan D,et al.United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group collaborators and technical advisory group.Global,regional,and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015,with scenario-based projections to 2030:a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group [J].Lancet,2016,387(10017):462-474.  
[5]Górska R,Dembowska E,Konopka TP,et al.Correlation between the state of periodontal tissues and selected risk factors for periodontitis and myocardial infarction [J].Adv Clin Exp Med,2017,26(3):505-514.  
[6]Reiner Z.Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery

disease[J].Nat Rev Cardiol,2017,14(7):401-411.

[7]Naderi S,Merchant AT.The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease:an Update [J].Curr Atheroscler Rep,2020,22(10):52.  
[8]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):50.  
[9]Gomes-Filho IS,Coelho JMF,Miranda SS,et al.Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction[J].J Periodontol,2020,91(11):1444-1452.  
[10]Jansson L,Lavstedt S,Frithiof L.Relationship between oral health and mortality rate [J].J Clin Periodontol,2002,29 (11):1029-1034.  
[11]Winning L,Patterson CC,Linden K,et al.Periodontitis and risk of prevalent and incident coronary heart disease events [J].J Clin Periodontol,2020:30.  
[12]Sanz M,Del Castillo AM,Jepsen S,et al.Periodontitis and Cardiovascular Diseases.Consensus Report[J].Glob Heart,2020,15 (1):1.  
[13]Leng WD,Zeng XT,Kwong JS,et al.Periodontal disease and risk of coronary heart disease:An updated meta-analysis of prospective cohort studies[J].Int J Cardiol,2015(201):469-472.  
[14]Dietrich T,Jimenez M,Krall Kaye EA,et al.Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease[J].Circulation,2008,117(13):1668-1674.  
[15]Cho DH,Song IS,Choi J,et al.Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis:A nationwide,population-based,matched cohort study[J].Atherosclerosis,2020(297):96-101.  
[16]Frohlich H,Herrmann K,Franke J,et al.Periodontitis in Chronic Heart Failure[J].Tex Heart Inst J,2016,43(4):297-304.  
[17]Kozarov EV,Dorn BR,Shelburne CE,et al.Human atherosclerotic plaque contains viable invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis [J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25(3):e17-e18.  
[18]Magan-Fernandez A,Castellino G,Cappello F,et al.Editorial Commentary: The role of periodontal microorganisms in the pathogenesis of myocardial infarction. From PCR techniques to microbiome sequencing [J].Trends Cardiovasc Med,2021,31(1):83-84.  
[19]Senini V,Amara U,Paul M,et al.Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide activates platelet Cdc42 and promotes platelet spreading and thrombosis.J Periodontol [J].J Periodontol,2019,90 (11):1336-1345.  
[20]Jockel-Schneider Y,Kobsar A,Stellzig-Eisenhauer A,et al.Wild-type isolates of Porphyromonas gingivalis derived from periodontitis patients display major variability in platelet activation[J].J Clin Periodontol,2018,45(6):693-700.  
[21]Xu W,Pan Y,Xu Q,et al.Porphyromonas gingivalis ATCC 33277 promotes intercellular adhesion molecule-1 expression in

endothelial cells and monocyte-endothelial cell adhesion through macrophage migration inhibitory factor[J].BMC Microbiol,2018,18(1):16.

[22]Matsushita K,Imamura T,Tancharoen S,et al.Selective inhibition of Porphyromonas gingivalis growth by a factor Xa inhibitor,DX-9065a[J].J Periodontal Res,2006,41(3):171-176.

[23]Imamura T,Banbula A,Pereira PJ,et al.Activation of human prothrombin by arginine-specific cysteine proteinases(Gingipains R)from porphyromonas gingivalis [J].J Biol Chem,2001(276):18984-18991.

[24]Bian T,Li L,Lyu J,et al.Human  $\beta$ -defensin 3 suppresses Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW 264.7 cells and aortas of ApoE-deficient mice[J].Peptides,2016(82):92-100.

[25]Chukkapalli SS,Easwaran M,Rivera-Kweh MF,et al.Sequential colonization of periodontal pathogens in induction of periodontal disease and atherosclerosis in LDLRnull mice [J].Pathog Dis,2017,75(1):ftx003.

[26]Zhang B,Li XL,Zhao CR,et al.Interleukin-6 as a Predictor of the Risk of Cardiovascular Disease:A Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies [J].Immunol Invest,2018,47(7):689-699.

[27]Swirski FK.Inflammation and CVD in 2017:From clonal haematopoiesis to the CANTOS trial [J].Nat Rev Cardiol,2018,15(2):79-80.

[28]Zoller V,Funcke JB,Keuper M,et al.TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)inhibits human adipocyte differentiation via caspase-mediated downregulation of adipogenic transcription factors[J].Cell Death Dis,2016,7(10):e2412.

[29]Foley JH,Conway EM.Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation[J].Circ Res,2016,118(9):1392-1408.

[30]Hung SK,Lan HM,Han ST,et al.Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection[J].Biomedicines,2020,8(11):E494.

[31]Torrunguang K,Katudat D,Mahanonda R,et al.Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers-Soluble ST2 and C-reactive protein [J].J Clin Periodontol,2019,46(8):809-818.

[32]Li C,Lv Z,Shi Z,et al.Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodon-

titis[J].Cochrane Database Syst Rev,2014(8):CD009197.

[33]Bokhari SA,Khan AA,Butt AK,et al.Periodontitis in coronary heart disease patients:strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers [J].J Clin Periodontol,2014,41(11):1048-1054.

[34]Hajishengallis G.Periodontitis:from microbial immune subversion to systemic inflammation [J].Nat Rev Immunol,2015,15(1):30-44.

[35]Hafiane A,Favari E,Daskalopoulou SS,et al.High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity and cardiovascular risk in autoimmune and non-autoimmune diseases[J].Metabolism,2020(104):154141.

[36]Carrion J,Scisci E,Miles B,et al.Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells(DCs)in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential [J].J Immunol,2012,189(6):3178-3187.

[37]Rahman M,Steuer J,Gillgren P,et al.Malondialdehyde Conjugated With Albumin Induces Pro-Inflammatory Activation of T Cells Isolated From Human Atherosclerotic Plaques Both Directly and Via Dendritic Cell-Mediated Mechanism[J].JACC Basic Transl Sci,2019,4(4):480-494.

[38]Shah PK.Inflammation,infection and atherosclerosis[J].Trends Cardiovasc Med,2019,29(8):468-472.

[39]Chistiakov DA,Orekhov AN,Bobryshev YV.Links between atherosclerotic and periodontal disease [J].Exp Mol Pathol,2016,100(1):220-235.

[40]Roth GA,Moser B,Huang SJ,et al.Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells[J].J Thromb Haemost,2006(4):2256-2261.

[41]D'Aiuto F,Nibali L,Parkar M,et al.Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol[J].J Dent Res,2005(84):269-273.

[42]Taylor BA,Tofler GH,Carey HMR,et al.Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk[J].J Dent Res,2006(85):74-78.

[43]Tonetti MS,D'Aiuto F,Nibali L,et al.Treatment of periodontitis and endothelial function[J].N Engl J Med,2007,356(9):911-920.

收稿日期:2020-11-18;修回日期:2020-11-27

编辑/林瑞颖