

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.11.001

· 专家论坛 ·

慢性牙周炎与心血管疾病关系的研究进展

吴亚菲, 刘程程

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周病科, 四川 成都 (610041)



【作者简介】 吴亚菲, 四川大学华西口腔医学院教授, 博士研究生导师。1984年毕业于原华西医科大学口腔医学院, 1997—1998年在美国加州大学旧金山分校牙学院学习。现任四川省口腔医学会牙周病学专业委员会主任委员, 中华口腔医学会牙周病学专业委员会常委, 国际牙医师学院(中国区)院士。担任《中华口腔医学杂志》等多本口腔医学杂志的编委。主编了人民卫生出版社出版的《牙周病学》研究生教材第2版, 参编人民卫生出版社出版的《牙周病学》本科生教材第2、3、4版。长期从事牙周病病因、防治以及牙周病与全身疾病关系的研究。主持多项国家自然科学基金项目及部省级科研项目, 参加国家“十五”、“十一五”科技攻关项目。发表论文200余篇, 其中SCI收录40余篇。指导博士研究生20名, 硕士研究生40余名。

【摘要】 牙周炎与心血管疾病具有共同的危险因素, 如吸烟、精神压力和糖尿病等。已有较充分的证据表明, 慢性牙周炎是心血管疾病发生的独立危险因素, 但两者相互作用的内在机制尚不十分明确。本文从牙周炎与心血管疾病的相关性、牙周治疗对心血管疾病的影响以及牙周炎与常见心血管疾病相关机制等方面, 对牙周炎与心血管疾病关系的研究进展进行阐述。

【关键词】 牙周炎; 心血管疾病; 高血压; 动脉粥样硬化; 牙周致病菌; 炎症介质

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)11-0681-06

【引用著录格式】 吴亚菲, 刘程程. 慢性牙周炎与心血管疾病关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(11): 681-686.

Research advances in relationship between chronic periodontitis and cardiovascular diseases WU Yafei, LIU Chengcheng. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WU Yafei, Email: yfw1110@163.com, Tel: 0086-28-85501439

【Abstract】 Many prevalent risk factors are shared by periodontitis and cardiovascular diseases. Strong evidence supports an independent association between periodontitis and cardiovascular diseases. However, the pathogenic mechanisms is not very clear. This article summarizes the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases, and the effects of periodontal treatment on the cardiovascular diseases risks. In addition, both direct and indirect mechanisms proposed are also elucidated.

【Key words】 Periodontitis; Cardiovascular diseases; Hypertension; Atherosclerosis; Periodontal pathogens; Inflammatory mediator

【收稿日期】 2017-05-28; **【修回日期】** 2017-07-28

【基金项目】 国家自然科学基金(81600871; 81371150)

【通信作者】 吴亚菲, 教授, 博士, Email: yfw1110@163.com

牙周炎是发生于牙齿支持组织的一种细菌感染性疾病。我国是牙周病高发的国家,80%~90%的成年人有不同程度的牙周疾患。牙周炎不仅危害牙周健康,也影响着全身健康。牙周炎与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、糖尿病、类风湿关节炎、骨质疏松症等多种系统性疾病有着共同的致病因素^[1]。CVD是当今人类的头号杀手,严重危害人类健康^[2]。根据2015年发布的《中国心血管病流行病学报告》,我国CVD患者已达2.9亿人。冠心病联合卒中成为影响我国人群预期寿命的最重要因素。1993年DeStefano等^[3]首次研究发现,牙周炎可能是引发CVD的危险因素之一。近二十多年来,研究者对牙周炎与CVD的相关性、相关机制以及二者之间的因果关系进行了大量研究。本文就牙周炎与CVD关系的研究进展进行阐述,旨在为相关研究提供新的思路。

1 牙周炎与CVD的相关性

CVD主要包括动脉粥样硬化性心血管疾病(冠状动脉、脑血管和外周血管疾病)和非动脉粥样硬化性心血管疾病,例如心脏瓣膜病、心力衰竭、心律失常、感染性心内膜炎和高血压病等。

国内外的研究表明,多数CVD是由传统危险因素和非传统危险因素诱发的慢性疾患。传统危险因素主要包括吸烟、肥胖、高血压、高血糖、高血脂及体力活动不足等^[4]。非传统危险因素常指一些与炎症、氧化应激及胰岛素抵抗有关的生物标记物的表达升高,如内皮细胞型纤溶酶原激活物抑制因子-1(plasminogen activator Inhibitor-1, PAI-1)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[5]。牙周炎与CVD均为由遗传、环境和生活习惯等多因素引发的疾病。其中年龄增长、吸烟、酗酒、种族、教育和社会经济状况、男性、糖尿病、肥胖是两种疾病共同的危险因素^[6-7]。横断面研究、病例分析和流行病学调查显示,慢性牙周炎与CVD之间关系密切,提示牙周感染可能是CVD的独立危险因素。

1.1 牙周炎与CVD事件的关系

来自美国、中国和德国等十多个国家的研究者分别对牙周炎与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的相关性进行了报道。大多数研究发现,慢性牙周炎与动脉粥样硬化性心血管事件的比值比(odds ratio, OR)、风险比和相对危险度增加相关^[8-9]。Senba等^[10]以近三万名日本人为研究对象,

对慢性牙周炎与动脉粥样硬化性心血管疾病之间的相关性进行了横断面研究,结果发现在男性被研究者中OR值为1.51(95% CI: 0.90~2.52),女性被研究者中OR值为1.48(95% CI: 0.95~2.32)。Dietrich等^[11]发现这种相关性在年轻人群中比年长人群中高,男性人群比女性人群高。仅有少数研究通过多元模型分析发现牙周炎与动脉粥样硬化性心血管事件的发生无关^[12]。

有研究对牙周炎和急性心肌梗死以及牙周炎和急性冠脉综合征之间的相关性也进行了报道。Górski等^[13]通过病例对照研究发现,慢性牙周炎与急性心肌梗死之间的OR值为2.4(95% CI: 1.1~5.2)。Andriankaja等^[14]进一步研究发现,急性心肌梗死与口腔中福赛斯坦纳菌和中间普雷沃菌的检出有关,OR值分别为1.62(95% CI: 1.18~1.22)和1.4(95% CI: 1.02~1.92)。然而有两项研究发现,牙周状况不佳与急性心肌梗死无关^[15-16]。以上研究结果的不一致可能是由于后面两项研究并没有对受试者进行详细的临床检查和影像学检查,仅仅依靠受试者自身的评估判定牙周状况造成的。现有研究结果还认为牙周炎与急性冠脉综合征相关,例如,Widén等^[17]通过一项纳入78名受试者的病例对照研究发现,急性冠脉综合征组比健康对照组慢性牙周炎的患病率更高。但是目前相关研究较少,且样本量偏小,结果有待进一步证实。

此外,牙周炎与卒中的关系也受到较多研究者关注。自1999年至今,关于两者的关系已有20余项流行病学研究。大部分研究发现牙周状况不佳与卒中有关,也有极少数研究认为两者不相关。Lafon等^[18]通过系统评价发现慢性牙周炎与卒中风险增加相关,OR值为1.63(95% CI: 1.25~2.00)。Sfyroeras等^[19]通过前瞻性和回顾性研究发现,慢性牙周炎患者缺血性卒中发生的危险度分别是牙周健康者的1.47倍和2.63倍。一项长达26年的队列研究也表明,牙龈炎症与卒中有关^[20]。系统评价还表明,重度牙周炎与高血压的发病率增加有关联,OR值为1.64(95% CI: 1.23~2.19)^[21]。

综上,慢性牙周炎与CVD发病风险增加有关,但尚缺乏证据支持牙周炎与CVD事件复发的关系。目前有较充足的流行病学调查结果支持慢性牙周炎与动脉粥样硬化性心血管疾病相关。与牙周健康者相比,慢性牙周炎患者动脉粥样硬化性心血管疾病的发生率更高。而且,两者之间的相关性可能与年龄和性别有关。仅有有限的证据支

持慢性牙周炎与卒中、急性心肌梗死、高血压病和急性冠脉综合征相关。

1.2 牙周炎与CVD替代标记物的关系

除直接与CVD相关外,牙周炎会影响CVD的替代指标。Orlandi等^[22]通过系统评价发现慢性牙周炎与颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)增加和血流介导的舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)损伤高度相关,慢性牙周炎患者的cIMT平均增加0.08 mm(95% CI: 0.07~0.09)。脉搏波波速(pulse wave velocity, PWV)是评估动脉僵硬度的一个指标。Houcken等^[23]研究发现,慢性牙周炎患者的PWV显著增加,这提示慢性牙周炎也可能通过影响PWV增加CVD的发病风险。

Yang等^[24]通过Gensini Score(GS)评分系统对853例冠心病患者的冠状动脉狭窄严重程度进行评价,结果发现探诊深度、菌斑指数、牙龈指数与冠状动脉狭窄严重程度显著相关。牙周炎与心血管疾病的相关性还受到吸烟和年龄等因素的影响。与非吸烟者相比,吸烟者牙周炎与CVD的相关度更高^[25]。年龄也会影响牙周炎与CVD的相关性^[25]。Chou等^[26]报道,排除性别、高脂血症、高血压病和糖尿病等因素后,在年龄大于60岁的人群中,重度牙周炎将更显著增加CVD的发生风险。

此外,附着丧失、牙周袋深度和探诊出血均与急性期炎症标志物CRP和血管应激标志物可溶性细胞间粘附分子(soluble intercellular adhesion molecules, sICAM)的水平相关。其中,探诊出血与CRP水平呈高度相关,而牙周袋深度则与sICAM呈高度相关。Bokhari^[27]和Schallhorn等^[28]的研究也发现,冠心病患者的探诊出血情况与系统炎症标志物白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)水平相关($P=0.039$)。趋化因子-16(C-X-C motif chemokine ligand-16, CXCL-16)水平则与临床附着丧失 ≥ 5 mm($P=0.040$)或 ≥ 7 mm($P=0.047$)相关。

2 牙周治疗对CVD的影响

评估牙周治疗是否会影响CVD,可为临床治疗提供依据。已有多项研究比较了不同牙周治疗对CVD替代性标记物或全身炎症反应标记物水平的影响。临床随机对照试验发现牙周非手术治疗可以改善血管内皮功能。但是,基于美国医疗索赔数据库(US medicaid claims database)相关数据的研究表明,牙周治疗或者是口腔手术治疗后4周内

心肌梗死和卒中的发病风险短暂增加,3~6个月后发病风险恢复至基线水平^[29]。这可能与部分(大约49.4%)牙周炎患者在接受牙周基础治疗后发生一过性菌血症有关^[30]。

牙周治疗还会影响全身炎症水平。牙周非手术治疗可引起患者血清中TNF- α 、CRP和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平24 h内呈升高状态。而治疗后短疗程服用抗生素,3个月后血清中TNF- α 、CRP和IL-6水平和治疗前无显著差异^[31]。这提示全身应用抗生素有助于改善牙周治疗引起的全身炎症反应。基于相关研究的系统评价发现,牙周治疗可以降低血清CRP水平,改善血管内皮功能,降低cIMT^[32]。有中度的证据表明牙周治疗6个月后对血清IL-6和脂质水平的影响微不足道^[33]。另有少量的证据表明牙周治疗可缓解动脉血压升高、白细胞计数增多和氧化应激反应,并可降低纤维蛋白原、组织坏死因子、可溶性内皮细胞选择素、血管假性血友病因子、栓溶二聚体和基质金属蛋白酶的表达^[33]。尚无证据表明牙周治疗对亚临床动脉粥样硬化(是指存在动脉粥样硬化斑块证据但无明显临床症状的一种状态)有改善作用,也无证据表明牙周治疗对血清CD40配体、血清淀粉样蛋白A和单核细胞趋化蛋白水平产生影响^[34]。

因此,尽管牙周干预治疗会导致某些CVD替代性标记物或全身炎症反应标记物水平的降低,但是没有证据表明牙周干预治疗对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)病程进展的抑制和疾病预后的影响。牙周干预治疗对于全身炎症标记物水平的长期影响也有待进一步研究。

3 牙周炎与心血管疾病的相关机制

目前,牙周微生物及其代谢产物进入血液循环被认为是连接牙周感染和CVD的重要启动因素。一个广泛性中重度牙周炎患者的龈下微环境中,与牙菌斑生物膜接触的牙周袋内壁溃疡面积之和接近成年人手掌面积大小。细菌及其代谢产物可通过缺损的或松散的沟内上皮进入全身血液循环。感染以及机体对感染的炎症反应可能是牙周炎与CVD相关的关键和纽带。牙周炎是由致病微生物感染引起的炎症性疾病,导致机体多种细胞因子和炎症介质的水平升高,CVD风险增加。关于牙周炎与CVD具体相关机制的研究主要集中于牙周炎与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)以及牙周炎与高血压病。

3.1 牙周炎与AS

AS是发病率和死亡率极高的一类常见CVD,是冠心病、脑梗死和外周血管病的主要病因,也是CVD中严重威胁人类生命健康的疾病之一^[33]。关于其发病机制,目前大多数学者认同Ross提出的损伤-炎症反应学说,即AS的形成是各种损伤因子致动脉壁内皮功能障碍后产生的过度炎症性反应^[35]。已有大量研究表明,牙周炎与AS发生发展密切相关。其可能机制如下。

3.1.1 牙周细菌及其毒素直接侵入血管内皮细胞层 1998年Deshpande等^[36]首次报道主动脉和心脏内皮细胞层内有牙周致病菌牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)的基因复制。进一步研究证实,44%的AS斑块中可检测到牙周致病菌,主要是福赛斯坦氏菌(*Tannerellaforsythus*, *T. forsythus*)(26%),*P. gingivalis*(18%),伴放线聚集杆菌(*Aggregatibacteractinomycetemcomitans*, *A.actinomycetemcomitans*)(18%)和中间普氏菌(*Prevotallainintermedius*, *P. intermedius*)(14%)。研究也发现AS斑块中含有链球菌、韦荣菌、具核梭杆菌和福赛斯坦纳菌^[37]。韦荣菌和链球菌在口腔中的合并丰度与AS斑块中的丰度呈正相关关系^[37]。这说明牙周病原体可直接进入AS斑块的病变区域并可能在斑块形成过程中发挥作用。

3.1.2 牙周致病菌促进血小板凝集 有学者报道,牙菌斑中的血链球菌(*Streptococcus sanguis*, *S. sanguis*)和*P. gingivalis*,能够通过其表面血小板凝集相关蛋白(platelet aggregation-associated protein, PAAP)的激活,促进血小板在血管内凝集,而血小板凝集在AS和血栓形成中具有重要作用^[31]。

3.1.3 牙周致病菌促进AS斑块的形成 有研究发现,*P. gingivalis*能提高血管内皮细胞间黏附分子-1(intracellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、可溶性内皮细胞选择素和血小板选择蛋白(P-selectin)的表达,从而促进巨噬细胞迁移至内皮细胞下并转化成AS形成过程中特征性的泡沫细胞。牙周致病菌还可导致大量的多形核白细胞和单核细胞聚集,这一过程产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),可促使低密度脂蛋白氧化成为导致AS形成的氧化低密度脂蛋白^[31]。

3.1.4 牙周致病菌引发机体自体免疫反应损伤血管 牙周致病菌如*P. gingivalis*、*P. intermedius*和*A.actinomycetemcomitans*表面有热休克蛋白的表达,

牙周炎患者体内产生的热休克蛋白抗体,可与血管内皮细胞表面正常表达的热休克蛋白发生交叉反应,导致内皮细胞损伤,通过进一步的炎症反应,促进AS的形成^[38]。

3.1.5 牙周炎症过程中产生的炎症介质促进AS的形成 牙周致病菌及其内毒素(lipopolysaccharide, LPS)刺激宿主细胞,促进炎症介质前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)和TNF- α 等的表达和分泌。这些炎症介质通过激活花生四烯酸途径,进一步促进血栓形成物质如白三烯、前列腺素E等的合成。这些物质能提高单核细胞和巨噬细胞的趋化性和黏附能力,造成细胞内脂质沉积和泡沫细胞的形成,促进AS的发生^[39]。

3.2 牙周炎与高血压病

高血压病指以体循环收缩压和(或)舒张压持续升高为主要临床表现伴有或不伴有多种心血管危险因素的综合征^[40]。根据2015年6月30日国务院新闻办发布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)》,中国18岁及以上居民高血压患病率为25.2%。据2013年的数据报道,高血压病直接经济负担占中国卫生总费用的6.61%^[41]。

3.2.1 高血压病的发病机制 主要集中在以下四个环节:①肾性水钠潴留;②神经-内分泌系统对血管张力的调节障碍;③血管反应性升高;④血管重塑^[42]。近年来研究显示,炎症和氧化应激在高血压病发生发展中扮演了重要角色^[40,42-43]。因此,炎症介质和氧化应激可能是联系牙周炎与高血压病的枢纽。

3.2.2 牙周炎症过程中产生的炎症介质引起血管损伤 牙周炎患者血液中炎症介质CRP、IL-6和TNF- α 均高于牙周健康者^[44]。CRP可损伤血管内皮细胞,引起一氧化氮和前列腺素E释放减少,血管内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱,血管平滑肌血管紧张素I型受体表达上调,影响肾素、血管紧张素水平,促进高血压病的发生发展^[40]。血浆中IL-6浓度与血压高低呈正相关。IL-6能引起内皮功能失调,外周血管阻力增加;同时,IL-6还能刺激CRP、血清淀粉样蛋白A、纤维蛋白原、TNF- α 和IL-1 β 等蛋白的合成,从而参与血压的调控^[40,45]。

3.2.3 牙周炎症过程中生成的ROS影响高血压病的发生发展 生理状态下,机体内ROS生成、利用和清除处于平衡状态。在牙周炎状态下,大量ROS产生,机体易发生氧化应激状态^[46]。大量动物模型实验支持ROS通过多种不同的机制影响高

血压病的发生发展^[43,47]。高血压病血管损伤加重、内皮功能破坏加剧、血管炎性反应增加,这些过程都受氧化应激的影响。氧化应激引起并维持高血压病的机理主要有以下几个方面:①过氧化物灭活血管扩张因子一氧化氮;②生成具有血管收缩作用的过氧化产物;③耗竭一氧化氮合酶合成的重要辅助因子四氢叶酸;④损伤血管的结构和功能,主要包括直接损伤血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,改变氧化还原状态,增加内皮细胞通透性,刺激炎症反应,刺激生长因子的表达。因此,氧化应激可促进血管平滑肌细胞的增殖和肥厚以及胶原的沉积,这将会导致血管壁增厚以及血管腔变窄。

氧化应激也可能会诱导血管内皮的通透性增加,血浆蛋白、炎症蛋白和其他大分子物质均可能透过血管内皮,这将会更进一步损伤血管内皮功能。高血压病可引起ROS的进一步增加。氧化应激、炎症和血压升高三者之间互为因果,皆为高血压病的始动因素,促进高血压病的发生发展。

此外,牙周致病菌*P. gingivalis*可以诱导ICAM-1、VCAM-1和血小板选择蛋白等表达,激活内皮细胞,引起平滑肌细胞增殖,从而损害血管舒缩功能,影响血压^[48]。

综上所述,炎症和氧化应激可能是牙周炎与高血压关联的中介,牙周炎使机体处于炎症和氧化应激状态,使血管的结构和功能受损,一氧化氮生成受到抑制,导致血压升高,从而影响高血压病的发生发展。但是,牙周感染或牙周炎与高血压的直接关系尚需要动物实验或临床研究进一步证实。

4 小结和展望

通过国内外学者的不懈努力,已有高质量且充分的证据表明,慢性牙周炎和CVD,尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病相关。慢性牙周炎是动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素也已得到证实。但是尚无研究表明慢性牙周炎与心血管疾病之间的因果关系。需要设计严谨的纵向研究来进一步证实牙周炎与CVD发生以及牙周炎与CVD替代指标之间的关系;需要进行观察性研究评估和CVD高危人群不良事件之间的相关性;需要对牙周炎与非动脉粥样硬化性心血管疾病(高血压病、心律失常与心力衰竭等)的关系进行流行病学研究。此外,慢性牙周炎和CVD均是在多种因素作用下发生的慢性疾病,且二者具有共同的危险因素。因此,对这些因素之间的相互作用还需要进

行深入研究,特别是相关的前瞻性研究显得尤为重要。关于牙周干预治疗对CVD的影响也仍需大样本、高质量的随机病例对照研究进行证实。

参考文献

- [1] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases [J]. Nature reviews. Disease primers, 2017, 3: 17039.
- [2] Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and National levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(153): 1775-1812.
- [3] Destefano F, Anda RF, Kahn HS, et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality[J]. BMJ, 1993, 306(6879): 688-691.
- [4] Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(7): 401-411.
- [5] Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9(9): 25.
- [6] Ionel A, Lucaciu O, Bondor C, et al. Assessment of the relationship between periodontal disease and cardiovascular disorders: a questionnaire-based study[J]. Clujul Medical, 2016, 89(4): 534-541.
- [7] 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 Clin Periodontol, 2013, 40(Suppl 14): S24-S29.
- [8] Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature[J]. Int Endod J, 2017, 50(9): 847-859.
- [9] Holmlund A, Lampa E, Lind L. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients[J]. Atherosclerosis, 2017, 262: 101-106.
- [10] Senba T, Kobayashi Y, Inoue K, et al. The association between self-reported periodontitis and coronary heart disease--from MY Health Up Study [J]. J Occup Health, 2008, 50(3): 283-287.
- [11] 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.
- [12] Lockhart, PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2012, 125(20): 2520-2544.
- [13] Górski B, Nargiełło E, Grabowska E, et al. The association between dental status and risk of acute myocardial infarction among poles: case-control study [J]. Adv Clin Exp Med, 2016, 25(5): 861-870.
- [14] Andriankaja O, Trevisan M, Falkner K, et al. Association between periodontal pathogens and risk of nonfatal myocardial infarction [J]. Community Dent Oral Epidemiol, 2011, 39(2): 177-185.

- [15] Buhlin K, Gustafsson A, Håkansson J, et al. Oral health and cardiovascular disease in Sweden[J]. *J Clin Periodontol*, 2002, 29(3): 254-259.
- [16] Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, et al. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 445-450.
- [17] Widén C, Holmer H, Coleman M, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome[J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(9): 713-719.
- [18] Lafon A, Pereira B, Dufour T, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies[J]. *European J Neurol*, 2014, 21(9): 1155-1161, e66-67.
- [19] Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, et al. Association between periodontal disease and stroke[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4): 1178-1184.
- [20] Söder B, Meurman JH, Söder PÖ. Gingival inflammation associates with Stroke--A role for oral health personnel in prevention: a database study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137142.
- [21] Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2016, 180: 98-112.
- [22] Orlandi M, Suvan J, Petrie A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 39-46.
- [23] Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A casecontrol and pilot intervention study[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(1): 24-29.
- [24] Yang J, Feng L, Ren J, et al. Correlation between the severity of periodontitis and coronary artery stenosis in a Chinese population [J]. *Aust Dent J*, 2013, 58(3): 333-338.
- [25] Costa FO, Cota LO, Lages EJ, et al. Associations of duration of smoking cessation and cumulative smoking exposure with periodontitis[J]. *J Oral Sci*, 2013, 55(3): 245-253.
- [26] Chou SH, Tung YC, Lin YS, et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: a population-based follow-up study from Taiwan[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130807.
- [27] 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.
- [28] Schallhorn RA, Patel DN, Chandrasekar B, et al. Periodontal disease in association with systemic levels of interleukin-18 and CXC ligand 16 in patients undergoing cardiac catheterization[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(8): 1180-1186.
- [29] Minassian C, D'aiuto F, Hingorani AD, et al. Invasive dental treatment and risk for vascular events: a self-controlled case series[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(8): 499-506.
- [30] Horliana AC, Chambrone L, Foz AM, et al. Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98271.
- [31] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Links between atherosclerotic and periodontal disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(1): 220-235.
- [32] Parenti A, Paccosi S, Cairo F, et al. Treatment of periodontitis for the prevention of endothelial dysfunction: a narrative review[J]. *CurrVasc Pharmacol*, 2015, 13(6): 749-758.
- [33] Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, et al. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease[J]. *Br Dent J*, 2017, 222(5): 381-385.
- [34] Jia SJ, Gao KQ, Zhao M. Epigenetic regulation in monocyte/macrophage: A key player during atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(3):doi: 10.1111/1755-5922.12262.
- [35] Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 637-652.
- [36] Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Infect Immun*, 1998, 66(11): 5337-5343.
- [37] Figuero E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction[J]. *J Periodontol*, 2011, 82(10): 1469-1477.
- [38] Janket SJ, Javaheri H, Ackerson LK, et al. Oral infections, metabolic inflammation, genetics, and cardiometabolic diseases[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(9 Suppl): 119S-127S.
- [39] Huang CY, Shih CM, Tsao NW, et al. The GroEL protein of *Porphyromonas gingivalis* regulates atherogenic phenomena in endothelial cells mediated by upregulating toll-like receptor 4 expression[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 384-404.
- [40] Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, et al. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2017, 11(4): 12.
- [41] 李静. 复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(5): 339-344.
- [42] Samson R, Lee A, Lawless S, et al. Novel pathophysiological mechanisms in hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 21-35.
- [43] Loperena R, Harrison DG. Oxidative stress and hypertensive diseases[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(1): 169-193.
- [44] Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, et al. Evaluation of C-Reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinical-biochemical study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): ZC41-ZC45.
- [45] Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(2): 149-154.
- [46] Dahiya P, Kamal R, Gupta R, et al. Reactive oxygen species in periodontitis[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2013, 17(4): 411-416.
- [47] Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Nox, and hypertension: focus on translational and clinical research[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 164-182.
- [48] Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, et al. TNF- α augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1[J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14: 229.

(编辑 张琳,徐琛蓉)