

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.10.010

· 综述 ·

牙周病与类风湿性关节炎相关性研究进展

赵莹 综述; 林晓萍 审校

中国医科大学附属盛京医院口腔科, 辽宁 沈阳(110004)

【摘要】 局部牙周组织的炎症反应可能会引发全身炎症及感染蔓延。类风湿性关节炎和牙周病两者都是慢性炎症反应性疾病, 类风湿性关节炎属于自身免疫性疾病, 牙周病属于牙周致病菌感染引起的炎症反应性疾病, 两者的临床表现均涉及结缔组织、骨组织的破坏。基因因素控制了两者的宿主反应; 宿主易感性及吸烟等行为危险因素在疾病的发生发展中起重要作用。本文从流行病学表现、细菌感染、炎症因子、基因等方面对类风湿性关节炎和牙周病两者的相关性做一综述。

【关键词】 牙周病; 类风湿性关节炎; 流行病学; 炎症因子; 细菌; 基因

【中图分类号】 R781.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)10-0663-06

【引用著录格式】 赵莹, 林晓萍. 牙周病与类风湿性关节炎相关性研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(10): 663-668.

A systematic analysis of the correlation between periodontal disease and rheumatoid arthritis ZHAO Ying, LIN Xiaoping. Department of Stomatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China
Corresponding author: LIN Xiaoping, Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 0086-24-96615-61522

【Abstract】 The local inflammatory response of the periodontium is a possible mechanism for systemic inflammation and the spread of infection. Both rheumatoid arthritis and periodontal disease are chronic inflammatory diseases. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease, and periodontitis has an infectious etiology with a complex inflammatory response; their clinical features involve the destruction of connective tissue and bone tissue. Genetic factors control the host response to the two diseases; host susceptibility and behavioral risk factors such as smoking play an important role in the development of periodontal disease and rheumatoid arthritis. In this paper, certain aspects of their correlation, including their characteristics in epidemiology, bacterial infection, and inflammatory cytokines and genes, are reviewed.

【Key words】 Periodontal disease; Rheumatoid arthritis; Epidemiology; Inflammatory cytokines; Bacteria; Gene

慢性牙周炎与全身系统性疾病如糖尿病、不良妊娠、动脉粥样硬化、心梗、中风、骨质疏松、关节炎等存在一定关联。牙周病(periodontal disease, PD)和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)两者的相关性研究从19世纪20年代开始逐渐受到关注。目前已有理论有力地支持了牙周病可能是类风湿性关节炎自身免疫炎症反应发生和持续的因素之一^[1]。免疫调节系统在牙周病和类风

湿性关节炎的发生发展中均起关键作用, 类风湿性关节炎局部组织破坏的特征与牙周病有相似之处, 均表现为相似的炎性细胞和炎症介质共同作用, 引起软硬组织的破坏。

1 牙周病

PD是一种多因素疾病, 是由牙菌斑中致病微生物引起的慢性感染性疾病, 引起牙周结缔组织与骨组织破坏, 最终导致牙齿丧失。在我国成人中牙周炎患病率为40%~60%, 是导致成年人丧失牙齿的首位原因。其中慢性牙周炎约占牙周炎患者95%^[2]。牙周组织炎症发生的病因除始动因子菌斑生物膜直接作用外, 细菌产物与宿主免疫防御系统的相互作用在牙周病的发生、发展中起重

【收稿日期】 2018-03-02; **【修回日期】** 2018-03-26

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81570988); 中华口腔医学会专项基金项目(CSZ-Z2015-07)

【作者简介】 赵莹, 在读硕士研究生, Email: 18240051828@163.com

【通信作者】 林晓萍, 教授, 博士, Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 0086-24-96615-61522

要作用,大多数牙周组织破坏是由于宿主对感染的免疫应答引起。宿主的遗传易感性以及吸烟等行为危险因素也会影响牙周病的类型和严重程度^[3]。

2 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA是一种以慢性对称性多关节炎为主要表现的炎性和自身免疫性疾病。基本病理特征包括软骨以及骨组织的侵袭、关节滑膜的炎症细胞浸润以及血管翳的形成,特点是白细胞在滑膜中的炎性浸润以及滑膜液中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素、基质金属蛋白酶等炎症因子聚集,导致不可逆的软骨和骨破坏。世界上接近1%的人罹患RA,男女比例1:3,随年龄增长,患病率增加,55岁以上妇女中约有5%罹患类风湿性关节炎^[4]。RA病因尚不明确,可能是由基因、环境、激素及感染共同作用引起的疾病。常见的症状是关节肿痛,晚期可引起关节的强直、畸形和功能严重受损。

3 RA与PD的相关性

作为慢性炎症性疾病,PD与RA两者具有相似的破坏机制,均是由促炎因子和抗炎因子平衡失调所致结缔组织和骨组织的破坏,促炎因子水平上升和抗炎因子水平降低。近年来两者之间相关性研究包括流行病学表现、牙周致病菌感染、遗传与环境因素、细胞因子等方面,尤其是由感染引起的机体免疫反应。

3.1 PD与RA在流行病学表现方面相关性

与非RA患者相比,类风湿性关节炎患者的牙周疾病的临床病程更为严重,牙龈出血指数、口腔卫生简化指数、牙周探诊深度和临床附着丧失等情况更严重。在Joseph等^[5]的研究中发现RA患者100%患有PD,非RA患者中82%患PD;RA组42例(42%),NRA组84例(75%)有轻度牙周炎,RA组58例(58%),NRA组8例(7%)有中度至重度慢性牙周炎,中重度牙周炎的OR值为3.055。在中国台湾地区进行的一项牙周炎病史与类风湿性关节炎发病率关系的病例对照研究,包括13 779例新确诊RA病例和137 790例对照组,研究显示牙周炎和新确诊类风湿性关节炎之间具有一定的相关性^[6]。在Cantley等^[7]的动物实验结果表明预先存在牙周炎的小鼠发展出更严重的关节炎,并以较快的速度发展。在一项病例对照研究中,将60名类风湿性关节炎合并中重度慢性牙周炎患者,随机分成

两组,接受牙周非手术治疗(洁治、龈下刮治和根面平整、口腔卫生宣教)的患者与未接受治疗的对照组患者相比,3个月后接受牙周非手术治疗的患者牙周指数和类风湿关节炎指数均有显著提高^[8]。然而,对于两者相关性的讨论并未得到一致性结论,有研究认为两者不存在相关性,Mobini等^[9]通过对74名RA患者进行牙周检查发现RA患者中约有60%患PD,但是类风湿性关节炎的发病与牙周炎的严重程度之间没有相关性,而且类风湿的活动与牙齿缺失、菌斑指数、牙龈指数和附着丧失之间没有联系。通过对75名RA患者和75名健康对照者进行全口检查,RA患者和对照组相比,牙周炎患病率和牙周炎严重程度无显著性差异^[10]。

3.2 PD和RA在细菌感染方面的相关性

引起PD的牙周致病菌主要包括牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, Pg)、伴放线聚集杆菌(*actinobacillus actinomycetemcomitans*, Aa)、齿垢密螺旋体(*treponema denticola*, Td)和福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythia*, Tf)。龈下菌斑内Pg和Td的水平有助于识别存在显著发展风险的牙周炎位点。Pg能够表达脂多糖、菌毛和血凝素使细菌能够侵入牙周组织。牙周致病菌不仅直接损伤牙周组织,还可以进入循环系统促发机体免疫反应,造成组织损伤^[11]。

利用动物模型研究已证实Pg能够促进实验性关节炎的发展,提高血清CRP、TNF- α 、IL-17、MMP-13和RANKL的水平^[7]。Reichert等^[12]的实验证明在RA患者的滑膜液中可以检测到牙周致病菌DNA,而且在滑膜液中发现Pg DNA比对照组更为常见,提示牙周病原菌影响类风湿性关节炎的发病机理。Pg作为牙周感染主要致病菌,通过瓜氨酸化和刺激瓜氨酸抗体产生直接影响RA的发病^[13]。Pg可以合成表达肽酰精氨酸脱亚氨酶(peptidylarginine deiminase, PAD),通过PAD的活化,将精氨酸转化为瓜氨酸,产生环瓜氨酸蛋白(cyclic citrullinated peptide, CCP),诱导CCP抗体(anti-cyclic citrullinated peptide, ACPA)产生^[14]。Jung等^[15]研究表明Pg会加剧自身免疫性关节炎小鼠模型的关节炎症反应,并且增加滑膜中瓜氨酸抗原的表达,可见Pg介导的瓜氨酸化可以解释PD和RA之间的联系。ACPA阳性的RA患者牙槽骨丧失超过20%的比例较骨关节炎患者明显升高^[16]。在Gully等^[17]研究中对已建立实验性龈炎

和实验性关节炎的小鼠模型,分别接种经转基因后的PAD缺陷株*Pg*和野生型*Pg*,采用微CT扫描对实验性牙周炎进行监测,对下颌磨牙周围牙周组织进行组织学评价,并通过腕关节肿胀及腕关节微CT分析监测实验性关节炎,与接种野生型*Pg*相比,PAD缺陷株的牙周炎发生率明显减少,而且实验性关节炎的小鼠血清ACPA浓度减低,足肿胀程度和骨质破坏程度更轻。

以上证据说明了*Pg*感染及PAD在牙周炎发病及关节炎发病机理中的作用,目前需要进一步的研究来阐明驱动发病过程的机制,以明确两者在细菌感染方面的相关性。

3.3 基质金属蛋白酶的作用

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组结构上含有 Zn^{2+} 的内源性肽酶,来源于多种细胞,如多形核白细胞,巨噬细胞,骨、上皮细胞,内皮细胞和成纤维细胞。MMPs家族通过结构及底物特异性可分为6组:胶原酶(MMP-1、8、13)、明胶酶(MMP-2、9)、间质溶解素(MMP-3、10)、基质溶解素(MMP-7、26)、膜型MMPs(MMP-14、15、16、24)以及其它类型^[18]。MMPs除在组织的生理性重建过程中发挥重要作用外,在结缔组织的病理性降解过程中也具有重要角色,与类风湿性关节炎、骨关节炎、牙周炎和肿瘤的浸润等密切相关。

牙周炎患者龈沟液中MMP-3、MMP-9水平与健康对照组相比明显升高,而且水平与牙周病的严重程度密切相关^[19]。MMP-8和MMP-9可以反应牙周炎症的严重程度、进展和治疗后反应。在Gonzalez等^[16]的研究中,治疗前局限性侵袭性牙周炎的患者患病位点龈沟液MMP-9的水平高于健康位点,在全口刮治及根面平整术后6个月时MMP-9水平显著降低。Toyman等^[20]的实验表明无论是侵袭性牙周炎还是慢性牙周炎患者龈沟液中的MMP-3的检测水平显著高于健康对照人群。MMPs可以引起软骨细胞外基质的降解,促进破骨细胞对骨的吸收以及促进新血管形成。RA患者滑膜成纤维细胞可分泌MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13, MMP-1和MMP-13切割胶原蛋白,而MMP-3和MMP-9裂解蛋白多糖。表面蛋白多糖和深层胶原纤维的降解共同导致关节软骨的破坏。因此,基质金属蛋白酶在RA关节软骨退变中发挥关键作用。Silosi等^[21]的研究表明,RA合并CP患者的龈沟液中MMP-9水平明显高于CP和RA患者,血清

中MMP-9水平明显高于CP患者。

3.4 炎性细胞因子

牙周组织内免疫细胞数量的变化影响牙周破坏的临床表现和进展,多种细胞因子参与牙周组织的破坏。RA患者关节滑膜炎的特征是白细胞浸润、滑膜成纤维细胞增殖、成骨细胞活化、肥大细胞、B细胞聚集等。滑膜液含有丰富的促炎细胞因子:白细胞介素(interleukin, IL)、细胞核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)和MMPs等,此类炎性细胞因子与牙周炎炎症相关。

3.4.1 白细胞介素 T淋巴细胞代表牙周免疫反应的重要成分,影响机体固有免疫和获得性免疫的功能活性,经抗原刺激后,CD4⁺T细胞活化、增殖,并分化成可以分泌特定细胞因子的效应细胞亚群。调节T细胞(regulatory T cells, Tregs)和Th17细胞是两个密切相关的CD4⁺T细胞亚群,它们对自身免疫疾病的发展具有作用,Th17细胞通过分泌IL-6、IL-21、IL-22、IL-23、IL-26、IL-17及RANKL,促进炎症反应,尤其是IL-17和RANKL参与了破骨细胞的分化、活化及骨吸收;与此相反,Treg细胞亚群抑制自身免疫反应,产生具有抑制功能的IL-10,转化生长因子(TGF)- β 1,与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)^[22]。IL-17通过聚集和激活免疫细胞,促进了局部炎症反应,导致了大量的炎症细胞因子生成如IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),以及增强RANKL的表达,降低成骨细胞的骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的表达^[23]。IL-17可以通过TNF- α 或RANK-RANKL直接诱导单核细胞向破骨细胞分化^[24]。作为促炎因子,IL-17在聚集中性粒细胞和诱导粒细胞生成清除牙周致病菌的过程中起重要的作用。牙周病患者牙龈组织中的Th17/Treg表达呈失衡状态^[25]。在Gao等^[26]的动物实验中证实了这一观点,局部炎症可以上调Th17/Treg比例,Th17/Treg失衡可能与牙周炎的进展和牙周组织破坏相关。在1999年就已经报道过,RA患者滑膜液中IL-17水平明显高于骨关节炎患者,抗IL-17抗体可以显著抑制RA滑膜液组织培养的破骨细胞的分化,提示IL-17是RA患者中由破骨细胞引起骨吸收的重要细胞因子^[27]。Th17细胞表达失衡对两者疾病发生与发展起关键作用,可能是PD与RA联系的基础,因此深入探索Th17细胞的含量和水平有助于进一步解释两者的相关性。

3.4.2 OPG/RANKL/RANK RANKL-OPG系统参与了骨代谢疾病的发病机制, RANKL表达增加或OPG表达减少会引起人体不同部位骨吸收。RANKL属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)配体超家族成员,可由成骨细胞、成纤维细胞和活化的T细胞分泌,可以与破骨细胞的前体细胞和破骨细胞表面的RANK结合,刺激破骨细胞分化和成熟,造成骨吸收。OPG是RANKL的天然抑制剂,主要由成骨细胞分泌,作用于破骨细胞分化末期,与RANKL竞争结合RANK,抑制破骨细胞生成,阻碍破骨细胞活化,诱导破骨细胞死亡,OPG还可以与RANKL-RANK复合体结合,直接抑制其作用。在Gumus等^[28]研究中RA患者与骨关节炎和健康组相比,血清中sRANKL显著升高而OPG明显降低,所以RA组中sRANKL/OPG比率高于其余两组,且差异具有统计学意义。Gibertoni^[29]将102只大鼠随机分成3组,PD0组(未经过结扎)、PD15和PD60组(使用3-0无菌结扎丝对双侧上颌第一磨牙分别结扎15 d和60 d,创建实验性牙周炎模型),对牙龈组织进行免疫组织化学分析发现,PD60组RANK和RANKL水平显著高于PD15和PD0组,此结果证实了RANKL、RANK水平的增加与牙周组织免疫炎症反应具有相关性的观点。牙周致病菌可以上调RANKL的表达,尤其是龈下菌斑的作用更明显,但对OPG的表达影响较小^[30]。Lin等^[31]的实验研究证实了Pg通过增加RANKL的表达引起破骨细胞生成,进而导致牙周炎的骨质丧失,经过抗RANKL治疗之后明显减少牙周骨质的吸收。目前已知OPG/RANKL/RANK系统在两者疾病的发病机理中均发挥作用,但是RA和PD涉及的具体信号通路仍需进一步研究。

3.4.3 TNF- α 在几种慢性免疫性和炎症性关节炎疾病中,TNF- α 在调节骨动态平衡方面起重要作用。目前已知TNF- α 可以抑制成骨细胞分化、激活破骨细胞生成并且诱导其它促炎因子生成如IL-17和IL-1,从而影响骨质的代谢平衡^[32]。TNF- α 主要存在血清和炎症组织中,浓度升高与疾病的活跃程度和组织的破坏程度相关。脂多糖等细菌产物可以刺激TNF- α 的释放,局部TNF- α 浓度升高会导致红、肿、热、痛等炎症反应及功能丧失。血清中TNF水平升高会诱导C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)产生,促进内皮细胞黏附分子表达,促使中性粒细胞渗出和IL-1活化。IL-1能够刺激滑膜细胞产生基质金属蛋白酶,导致软骨破坏;高水平

的IL-1也能增加NO的产生,杀死软骨细胞;IL-1调节RANKL诱导破骨细胞活化,这些炎症反应将导致RA和PD的骨破坏。Kobayashi等^[33]对类风湿性关节炎患者进行3个月的抗TNF治疗后,RA患者血清TNF- α 水平显著降低,而且患者牙周指数如探诊深度、探诊出血、牙龈指数明显改善,同时类风湿性关节炎指数如DAS28关节疾病活动指数(DAS28-CRP)得到明显改善。所以抗TNF治疗可以改善类风湿患者的牙周状态。Nilsson等^[34]通过反复检测19名PD伴RA患者血液样本中的炎症标志物和介质,发现血液标本中持续存在高水平TNF- α 的牙周病患者与低水平相比,探诊出血的频率更高,临床附着丧失和探诊深度情况更严重。

3.5 其他

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是免疫系统的重要组成部分,触发免疫系统T细胞产生抗体。PD的易感性与HLA II类密切相关,HLA-DQA1*03:01、HLA-DQB1*03:02、HLA-DQB1*03:05、HLA-DRB1*04:01在侵袭性牙周炎患者中检出频率明显较高^[35]。HLA-DRB1*0401和HLA-DRB1*0404会导致个体处于RA发展的高风险状态,并且影响疾病的严重程度^[36]。三个功能模块:“白细胞激活和分化”、“模式识别受体信号通路”、“趋化因子及其受体”与RA病因学相关,可以用来解释基因突变诱导的RA的病因^[37]。在表位基因阳性表达HLA-DRB1*0401的转基因小鼠中,与对照组相比,上颌骨骨组织密度明显降低,下颌骨中炎症浸润增加导致牙槽骨明显破坏,阳性小鼠的胫骨骨髓、骨皮质及骨总面积明显减低^[38]。

基因-环境交互作用在RA易感性中起重要作用,包括吸烟、HLA-DRB1等位基因和ACPA等。HLA-DRB1等位基因与ACPA的数量和水平相关联,等位基因控制了ACPA反应的强度和多样性,基因-环境的交互作用与ACPA阳性有关。在缺乏等位基因的情况下,吸烟只增加ACPA阴性个体的发病风险^[39]。在ACPA阳性的RA患者中,目前仍吸烟患者与之前曾吸烟、从未吸烟患者相比,RA相关的血清炎症因子及DAS-28均显著升高,提示吸烟影响RA的疾病活动度并且与RA相关性炎症因子水平升高相关^[40]。吸烟也是牙周病危险因素,De Hair等^[41]纳入IgM-RF和(或)ACPA阳性,有关节痛和(或)有类风湿性关节炎家族史但未确诊关节炎的患者共55人,对55人进行随访观察发现,

在曾吸烟和目前仍吸烟的群体中患RA的比例明显高于从未吸烟者,吸烟可以增加RF/ACPA阳性的个体罹患RA的风险。Eriksson等^[42]研究表明吸烟是PD和RA疾病发展的共同危险因素。

4 结 论

本文介绍了PD和RA两者之间的潜在联系,目前的治疗方法主要是通过机械疗法治疗牙周疾病,药物治疗类风湿性关节炎,所以需要完善更多的临床研究和基础研究来证实两种疾病的相关性,以及两种疾病并存的情况下,牙周疾病的临床参数改变和类风湿性关节炎的全身性炎症因子的变化,探讨出两种疾病细胞和炎症介质水平所共有的病理生理通路。通过深入了解两种疾病的相关性,将有助于提高对疾病的认识以及制定RA和PD的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Santegoets KC, Wenink MH, Braga FA, et al. Impaired porphyromonas gingivalis-induced tumor necrosis factor production by dendritic cells typifies patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(4): 795-804.
- [2] 孟焕新. 临床牙周病学[M]. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 242-248.
- [3] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17038.
- [4] Myasodova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1576-1582.
- [5] Joseph R, Rajappan S, Nath SG, et al. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(1): 103-109.
- [6] Chen HH, Huang N, Chen YM, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(7): 1206-1211.
- [7] Cantley MD, Haynes DR, Marino V, et al. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(6): 532-541.
- [8] Khare N, Vanza B, Sagar D, et al. Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis: a case-control study[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2016, 17(6): 484-488.
- [9] Mobini M, Maboudi A, Ali Mohammadpour R. Periodontitis in rheumatoid arthritis patients, abundance and association with disease activity[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2017, 31: 44.
- [10] Susanto H, Nesse W, Kertia N, et al. Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(8): 1067-1074.
- [11] Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, et al. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview[J]. *J Immunol Res*, 2014: 476068. doi: 10.1155/2014/476068.
- [12] Reichert S, Haffner M, Keyßer G, et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(6): 591-598.
- [13] Torkzaban P, Hjiabadi T, Basiri Z, et al. Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2012, 42(3): 67-72.
- [14] Nesse W, Westra J, Van Der Wal JE, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which May play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation[J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(7): 599-607.
- [15] Jung H, Jung SM, Rim YA, et al. Arthritic role of Porphyromonas gingivalis in collagen-induced arthritis mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188698.
- [16] Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, et al. Alveolar bone loss is associated with circulating anti-citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(2): 222-231.
- [17] Gully N, Bright R, Marino V, et al. Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100838.
- [18] Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, et al. The significance of matrix metalloproteinases in oral diseases[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(2): 383-390.
- [19] Escalona LA, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis[J]. *Invest Clin*, 2016, 57(2): 131-142.
- [20] Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-β in patients with different periodontal diseases[J]. *J Periodontal Res*, 2015, 50(1): 44-51.
- [21] Silosi I, Cojocaru M, Foia L, et al. Significance of circulating and crevicular matrix metalloproteinase - 9 in rheumatoid arthritis - chronic periodontitis association[J]. *J Immunol Res*, 2015: 218060. doi: 10.1155/2015/218060.
- [22] Zheng Y, Song T, Zhang L, et al. Immunomodulatory effects of T helper 17 cells and regulatory T cells on cerebral ischemia[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1): 29-35.
- [23] Takahashi S, Fukuda M, Mitani A, et al. Follicular dendritic cell-secreted protein is decreased in experimental periodontitis concurrently with the increase of interleukin - 17 expression and the Rankl/Opg mRNA ratio[J]. *J Periodontal Res*, 2014, 49(3): 390-397.
- [24] Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(4): 469-482.
- [25] Karthikeyan B, Arun KV, Kalaivani S. Evaluation of transcription factor that regulates T helper 17 and regulatory T cells function in periodontal health and disease[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2015, 7(Suppl 2): S672-S676.

- [26] Gao L, Zhao Y, Wang P, et al. Detection of Th17/Treg cells and related factors in gingival tissues and peripheral blood of rats with experimental periodontitis[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(3): 294-300.
- [27] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(9): 1345-1352.
- [28] Gumus P, Buduneli E, Biyikoglu B, et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-kb ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(11): 1627-1637.
- [29] Gibertoni F, Sommer MEL, Esquisatto MAM, et al. Evolution of periodontal disease: immune response and RANK/RANKL/OPG system[J]. *Braz Dent J*, 2017, 28(6): 679-687.
- [30] Belibasakis GN, Meier A, Guggenheim B, et al. The RANKL-OPG system is differentially regulated by supragingival and subgingival biofilm supernatants[J]. *Cytokine*, 2011, 55(1): 98-103.
- [31] Lin J, Bi L, Yu X, et al. Porphyromonas gingivalis exacerbates ligature-induced, RANKL-dependent alveolar bone resorption via differential regulation of Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(10): 4127-4134.
- [32] Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 48.
- [33] Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(11): 1480-1488.
- [34] Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Periodontol*, 2008, 79(9): 1689-1696.
- [35] Jazi MM, Solgi G, Roosta HA, et al. HLA-DRB and HLA-DQA/HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis[J]. *J Periodontal Res*, 2013, 48(4): 533-539.
- [36] Pratesi F, Petit Teixeira E, Sidney J, et al. HLA shared epitope and ACPA: just a marker or an active player?[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(12): 1182-1187.
- [37] Nakaoka H, Cui T, Tajima A, et al. A systems genetics approach provides a bridge from discovered genetic variants to biological pathways in rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25389.
- [38] Gehlot P, Volk SL, Rios HF, et al. Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding HLA-DRB1 allele[J]. *RMD open*, 2016, 2(2): e000349.
- [39] Fisher BA, Bang SY, Chowdhury M, et al. Smoking, the HLA-DRB1 shared epitope and ACPA fine-specificity in Koreans with rheumatoid arthritis: evidence for more than one pathogenic pathway linking smoking to disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 741-747.
- [40] Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(11): 1969-1977.
- [41] De Hair MJ, Landewé RB, Van De Sande MG, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10): 1654-1658.
- [42] Eriksson K, Nise L, Kats A, et al. Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155956.

(编辑 罗燕鸿,徐琛蓉)