

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.02.011

· 综述 ·

牙周致病菌促进心血管疾病发生发展的分子机制研究进展

骆凯华¹, 彭显², 李继遥¹

1. 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体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 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 成都(610041)

【摘要】 牙周炎是发生于牙支持组织的一种多因素感染性疾病。牙周炎和心血管疾病之间关系密切, 牙周致病菌是联系牙周炎与心血管疾病的重要因子。本文综述了最新的临床研究和疾病分子机制的研究进展, 为牙周炎及牙周致病菌与心血管疾病的相关性研究提供依据。牙周致病菌影响心血管疾病的可能机制, 包括牙周致病菌通过直接或间接的方式进入血液循环引起菌血症, 牙周致病菌对心血管系统的直接侵袭; 牙周致病菌相关毒力因子导致的内毒素血症, 继而引发全身炎症状态、脂代谢异常及氧化应激状态, 进一步影响心血管系统局部炎症环境; 而分子拟态学说以及载脂蛋白E在牙周炎与心血管疾病的内在相关性还需要进一步的研究去探讨。结合现有的研究, 合理推测积极的牙周治疗和口腔卫生措施能够降低牙周炎患者罹患心血管疾病的风险。希望有更多的研究能够关注牙周致病菌和心血管疾病联系的分子机制, 尤其是牙周致病菌直接入侵心血管系统或间接入侵宿主细胞, 从病变区域组织中分离培养细菌的直接证据; 以及局部炎症状态、牙周致病菌及其产物对心血管疾病相关生物标志物(C反应蛋白、血管内皮生长因子、热休克蛋白等)的影响机制, 为今后对牙周炎和心血管疾病的有效防治提供参考。

【关键词】 牙周炎; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 牙龈卟啉单胞菌; 菌血症; 全身炎症状态; 免疫紊乱; 分子拟态; 载脂蛋白E

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)02-0147-06

【引用著录格式】 骆凯华, 彭显, 李继遥. 牙周致病菌促进心血管疾病发生发展的分子机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(2): 147-152. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.02.011.

Research progress on the molecular mechanism of periodontal pathogens promoting the development of cardiovascular diseases LUO Kaihua¹, PENG Xian², LI Jiyao¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LI Jiyao, Email: jiyao@163.com, Tel: 86-28-85501439

【Abstract】 Periodontitis is a multifactorial infectious and inflammatory disease occurring in tooth-supporting tissues. In recent decades, many studies have reported a potential relationship between periodontitis and cardiovascular disease, and periodontal pathogens are an important factor linking periodontitis and cardiovascular disease. In this review, we summarize updated preclinical studies and epidemiological evidence on the association of these two diseases. Moreover, possible mechanisms accounting for such links are introduced, including bacteremia and direct invasion of pathogens, endotoxemia caused by virulence factors of periodontal pathogens leading to systemic inflammation, abnormal lipid metabolism and oxidative stress, which further affect the inflammatory states of the cardiovascular system. The molecular

【收稿日期】 2021-12-16; **【修回日期】** 2022-06-27

【基金项目】 国家自然科学基金项目(NSFC81991500; NSFC81991501)

【作者简介】 骆凯华, 学士, Email: lkh0147@163.com

【通信作者】 李继遥, 主任医师, 博士, Email: jiyao@163.com, Tel: 86-28-85501439



微信公众号

mimicry theory and the intrinsic correlation of apolipoprotein E between periodontitis and cardiovascular disease require further study. Combined with existing studies, it is reasonable to assume that periodontal treatment and oral hygiene can reduce the risk of cardiovascular disease in patients with periodontitis. More studies are needed to focus on the molecular mechanism linking periodontal pathogens and cardiovascular diseases. These studies will provide evidence that periodontal pathogens directly invade the cardiovascular system or indirectly invade host cells as well as isolate and culture bacteria from the tissues of lesions. Studies should also explore how the local inflammatory state, periodontal pathogens and their products directly influence cardiovascular disease-related biomarkers (C-reactive protein, vascular endothelial growth factor, heat shock protein, etc.) and the mechanism. This information may provide a reference for the effective prevention and treatment of periodontitis and cardiovascular disease in the future.

【Key words】 periodontitis; cardiovascular disease; atherosclerosis; *Porphyromonas gingivalis*; bacteremia; systemic inflammatory state; immune disorders; molecular mimicry; apolipoprotein E

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(2): 147-152.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. NSFC81991500; No. NSFC81991501).

牙周炎是一种多因素的慢性细菌感染性疾病,其特征是牙支持组织,包括牙龈、牙周韧带和牙槽骨等牙周组织完整性的进行性破坏。牙周炎和心血管疾病均有很高的发病率,并且拥有许多共同的危险因素。但当两种疾病发生在同一个体身上时,很难评估这两种疾病之间的相关或因果关系。尽管如此,越来越多的流行病学证据显示,牙周炎患者(包括接受牙周治疗的患者)罹患心血管疾病的风险显著增加^[1]。虽然临床上已经观察到牙周炎和心血管疾病之间存在密切相关性,但连接这两种疾病的详细机制尚未阐明。牙周致病菌作为牙周炎的始动因子,近年来在心血管疾病病变部位的检出^[2],进一步印证了牙周炎与心血管疾病之间的潜在关系,且牙周致病菌在其中扮演了重要的角色。本文对牙周致病菌促进心血管病发生发展的可能机制进行了综述。

1 牙周炎相关病原体直接或间接入侵心血管系统

在牙周炎患者中,细菌能够在龈沟或牙周袋中聚集,在某些情况下(如牙周治疗等)可以通过损伤的上皮进入血液循环,由此导致菌血症的发生。一项纳入了9项观察性研究的综述显示,在牙周手术后,219例患者中有106例(49.4%)存在菌血症^[3]。Castillo等^[4]在患者行牙周治疗干预后,利用分子鉴定的方法检测到外周血中存在特异性牙周病原体的患者比例为54.8%,而治疗干预前仅为16.6%。牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌及一些

链球菌是采取口腔卫生措施或牙周治疗后血液中检测到最常见的的致病菌^[4-5]。牙周致病菌除了能够直接进入血液外,还能够通过间接入侵宿主细胞(主要是吞噬细胞和树突状细胞)的方式,由宿主细胞转运至心血管系统^[6]。这些吞噬了牙周致病菌的宿主细胞能够在心血管系统与黏膜的界面大量聚集,从而间接地通过体循环的方式将细菌运送到身体远端。因此,牙周致病菌在血液中或在吞噬细胞的胞内及胞外循环,随后沉积在心血管疾病病变部位,尤其是粥样硬化斑块各个部位^[2]。

牙周致病菌侵入内皮细胞并进入血液的间接证据主要来自于粥样硬化斑块中牙周致病菌DNA的鉴定。近年来,大量研究在粥样硬化病变中检测到了不同细菌的DNA^[7]。在小鼠体内将粥样硬化斑块中存在的口腔细菌与小鼠龈沟液中的细菌及对应的牙周状况相匹配,一定程度上证明了两者的相关性^[8]。尽管在动脉粥样硬化病变中发现了大量不同种类的口腔细菌,但很少有研究报道能够从动脉粥样硬化斑块样本中成功分离培养出如牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌等牙周致病菌活菌。因此,需要更多的研究来阐释微生物在动脉粥样硬化斑块形成中的机制和影响能力,以及验证这些检出的牙周致病菌DNA是否来自于牙周局部。

牙周病原体也可直接入侵包括心血管系统在内的器官和组织。例如,Louhelainen^[9]等发现约40%的心包炎患者的心包液中存在牙周病原体。牙龈卟啉单胞菌是众多牙周病原体中入侵作用最

显著的细菌之一。在实验室培养过程中,它能够入侵多种人类血管细胞,牙龈卟啉单胞菌感染人主动脉内皮细胞还可诱导促凝血作用^[10-11]。最近的研究提供了某些牙周细菌在心脏组织中存在的证据,这些细菌的存在能够对心房和心肌组织造成不同程度的炎症影响^[12-13]。

2 牙周致病菌相关毒力因子与内毒素血症

某些牙周致病菌的毒力因子不仅能加速上皮黏膜屏障的破坏,还可经由破坏的上皮屏障入血,进一步引发内毒素血症与全身的炎症反应。例如牙龈卟啉单胞菌分泌的蛋白酶牙龈素可降解连接黏附分子1(junctional adhesion molecule 1, JAM1)、E-钙黏蛋白等增加上皮屏障的通透性,提高了细菌及其产物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和肽聚糖(peptidoglycan, PGN)等局部侵袭及扩散至外周血的能力^[14]。临床研究也表明,重度牙周炎患者血清中,LPS水平升高,且由此引发的内毒素血症随牙周炎严重程度的增加而加重^[15]。牙周局部炎症程度、龈下菌斑的微生物负担,均是内毒素血症的危险因素。Liljestrand等^[16]通过测定505名成年人的唾液和血清LPS活性,并与相应的冠状动脉造影结果进行线性回归分析,结果表明,包含牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌在内的11株细菌的水平与唾液LPS水平显著相关,且内毒素血症与心血管疾病显著相关,说明LPS可能是牙周炎与心血管疾病之间的分子媒介。血液循环中牙周致病菌相关毒力因子如LPS水平的升高与全身炎症反应、氧化应激、脂代谢都存在一定的联系,由此加剧高脂血症与动脉粥样硬化的病理进程,最终影响心血管疾病的发生发展。

此外,入侵血液循环中的牙周致病菌在与内皮细胞、免疫细胞相互作用的同时,细菌相关毒力因子如菌体表面的菌毛、LPS、分泌的蛋白酶等也能够通过干扰内皮细胞及血管平滑肌功能、促进泡沫细胞及不稳定斑块形成,从而促进动脉粥样硬化进程,促进心血管疾病的发生与发展^[17]。

3 牙周炎与心血管疾病关联的分子机制

3.1 全身炎症状态、脂代谢与氧化应激

在牙周炎状态下,牙周致病菌通过直接或间接的方式进入血液循环能够引发菌血症,并有可能于机体远端定植,甚至可以诱发全身的炎症反应。多项研究表明,牙周炎患者全身炎症介质水平升高,如C反应蛋白、pentaxin-3和纤维蛋白原

等^[18]。而在积极的牙周治疗干预下,这些系统性炎症生物标志物能够明显下调^[19]。Hajishengallis^[20]提出:牙周炎患者紊乱的口腔菌群,不仅可以介导局部炎症状态,同时也能够影响到身体远端的全身炎症反应状态。O'boyle等^[21]通过动物实验证明了结扎诱导的实验性牙周炎能够诱发全身性的炎症状态。Richardson等^[22]研究也证明了身体局部的感染因子可以导致炎症的激活,并加速高胆固醇血症兔子的动脉粥样硬化病理进程。因此,由牙周局部炎症状态或血液循环内的牙周致病菌所导致的全身炎症状态,被认为是牙周炎和心血管病之间一种可能的联系机制。

此外,全身炎症程度通常决定牙周炎和心血管病的易感性和预后。一项横断面研究表明,牙周炎症和颈动脉炎症在心血管疾病患者中并存时,全身炎症的程度是预后的重要评估因子^[23]。Leira等^[24]研究指出,在心血管疾病患者中,牙周炎导致的全身炎症状态能够进一步导致内皮功能受损,由此造成动脉粥样硬化风险升高。体外实验表明,反复暴露于牙龈卟啉单胞菌可以诱导人冠状动脉内皮细胞促炎分子和血管收缩分子的激活上调,从而导致内皮功能障碍^[25]。

牙周细菌及其产物还能够通过影响脂质代谢,例如对脂质的结构修饰,或者通过激活炎症通路间接影响脂质合成与修饰,从而影响全身的炎症状态,进一步造成炎症细胞向心血管系统病变部位募集,增加动脉粥样硬化斑块的硬化程度^[3]。研究表明,牙周炎能够导致机体甘油三酯、氧化型低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白的血清水平升高^[26]。在牙周炎患者中,全身炎症状态引起的氧化应激干扰了正常的脂代谢过程,同时由牙周致病菌释放的毒力因子也可影响内源性脂代谢^[26]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质途径过氧化的重要产物,已被证明在冠心病发展过程的内皮功能损伤中具有重要作用。研究发现,牙周炎患者的唾液和血清MDA水平高于健康受试者,而C反应蛋白是唾液和血清MDA水平增加的显著预测因子^[27]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)在调节循环低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇水平中发挥着关键作用。Miyazawa等^[28]动物研究发现,牙龈卟啉单胞菌可上调固醇调节元件结合蛋白,促进PCSK9的表达。同样地,牙周炎患者血清的PCSK9表达水平上升^[29]。牙龈卟啉单胞菌

诱导的PCSK9的上调可能与Toll样受体的激活和肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)的分泌有关^[30]。

此外,随着循环炎症水平的上调,免疫细胞的活化将释放大量的活性氧,导致氧化应激。研究显示,牙周炎患者血清和唾液的总抗氧化状态(total oxidant status, TOS)和氧化应激指数(oxidant stress index, OSI)升高^[31],同时龈沟液、唾液和外周血中的氧化应激相关标志物如髓过氧化物酶、还原型辅酶II、氧化低密度脂蛋白(oxidative-LDL, Ox-LDL)水平均升高^[32]。Ox-LDL与LPS对巨噬细胞的促炎功能还具有协同作用。这种协同作用引起的局部微环境改变可能正反馈调节氧化应激,增加LDL的氧化修饰。在LPS等牙周致病菌的毒力因子作用下,过量的活性氧带来的脂质过氧化将促进细胞铁死亡,引起巨噬细胞的胞内脂质堆积和血管炎症加重^[17]。最新研究还发现,牙龈卟啉单胞菌还能通过调节控制昼夜节律的时钟基因BMAL1,以反馈调节的方式增强下游的NF- κ B信号转导,提高主动脉内皮细胞的氧化应激和炎症反应,从而加速动脉粥样硬化进程^[26]。而牙周治疗干预则能够一定程度上改善脂质分布,降低总胆固醇、血清低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白等,通过改善脂质的代谢从而减轻全身炎症反应^[19]。

3.2 分子拟态

分子拟态是感染或化学制剂诱导自身免疫的主要机制之一。由于外来多肽和自身多肽之间存在相似性而诱发的自体反应的T细胞或B细胞的激活,从而导致组织损伤或自身免疫反应。分子拟态和自身免疫被认为是联系牙周炎与动脉粥样硬化的可能机制,而牙周致病菌的产物如LPS、热休克蛋白(heat shock protein, HSPs)以及牙龈卟啉单胞菌的牙龈素是心血管组织中自我免疫反应的潜在靶点。

有研究表明,牙龈卟啉单胞菌的LPS能够诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVECs)的细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1的表达,显著增强炎症细胞的跨内皮迁移^[33]。部分牙周炎患者血清中还可出现高水平的由牙龈素和磷酸甘油酸激酶诱导产生的抗心磷脂/ β 2糖蛋白1抗体。 β 2糖蛋白1可以调控血小板的聚集,影响内皮功能和动脉粥样硬化斑块的发展^[17]。此外,许多牙周致病菌都能够表达人热休

克蛋白(heat shock proteins, HSPs)的同源物,如牙龈卟啉单胞菌的HSP60/65同源物(也称GroEL蛋白)能够与宿主内源性HSPs发生交叉反应,诱导宿主体液免疫和细胞免疫反应,导致内皮损伤加重^[34]。Huang等^[35]证明了牙龈卟啉单胞菌的GroEL蛋白能够通过上调Toll样受体4的表达调控内皮细胞的动脉粥样硬化。Wu等^[36]认为牙龈卟啉单胞菌的GroEL蛋白还能通过调节内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和血管内皮细胞钙粘连蛋白(VE-cadherin)的表达水平,加剧HUVECs的内皮功能障碍,并通过激活caspase-3/5诱导细胞凋亡。此外,GroEL蛋白在动脉粥样硬化的发病过程中可能还具有诱导天然低密度脂蛋白氧化的能力^[37]。

3.3 载脂蛋白E

载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)是除LDL外脂蛋白的重要组成部分,参与了甘油三酯和胆固醇在各种组织中的再分配。APOE与其他载脂蛋白相似,在血液循环时有助于稳定和溶解脂蛋白,其在脂质代谢中的作用包括维持脂蛋白结构的完整性和作为脂蛋白受体的配体。

因此,APOE基因敲除的小鼠模型因而也常用于牙周炎与心血管疾病的关系研究。利用APOE基因敲除小鼠模型,进一步证明了牙周致病菌能够加速APOE小鼠的动脉粥样硬化,且致病菌及其产物能够从口腔菌群转移到动脉粥样硬化斑块中^[38]。

APOE基因具有多态性,其等位基因APOE4被认为是免疫炎症相关因子,也是心血管疾病的危险因素。然而,目前仅有少量的研究报道了APOE基因的多态性对口腔疾病个体的影响及其与心血管风险的关系^[39]。一项研究显示,APOE4在无牙人群中发现的频率明显高于有牙人群^[40]。Pereira等^[41]提出APOE4与循环胆固醇、LDL和促炎细胞因子水平升高有关。而循环中LDL水平的升高更有利于ox-LDL的形成,激活内皮细胞和血管炎症反应,最终导致单核-巨噬细胞的招募和分化,加速动脉粥样硬化进程。另有一项研究指出了APOE4患者相比于APOE4等位基因缺失的患者,口腔内放线菌属水平下降,提示可能存在的口腔菌群紊乱^[42]。

然而,目前尚没有研究评估APOE4等位基因对牙周炎患者的心血管疾病风险的研究,需要进一步的研究证明APOE4等位基因在牙周炎及心血管疾病之间的联系机制。

4 小 结

牙周炎和心血管疾病是非常普遍的健康问题,且拥有许多共同的危险因素。本文回顾了近年来两者的相关研究,证实牙周炎与心血管疾病之间的潜在相关性。为了评估牙周致病菌在两种疾病之间扮演的角色,笔者基于大量的实验性研究总结了牙周炎相关牙周致病菌促进心血管疾病发生发展的分子机制:牙周炎相关病原体及其产物的入侵,及由此引发的全身炎症状态、脂代谢与氧化应激是目前被广泛接受的联系两种疾病关系的可能机制,而分子拟态学说以及载脂蛋白E在牙周炎与心血管疾病的内在相关性还需要进一步的研究去探讨。

【Author contributions】 Luo KH and Peng X wrote the article. Li JY reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.224.
- [2] Joshi C, Bapat R, Anderson W, et al. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(1): 69-82. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.005.
- [3] Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, et al. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 90-106. doi: 10.1111/prd.12304.
- [4] Castillo DM, Sánchez-Beltrán MC, Castellanos JE, et al. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(5): 418-427. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01717.x.
- [5] Beutler J, Jentsch HFR, Rodloff AC, et al. Bacteremia after professional mechanical plaque removal in patients with chronic periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(4): 1185-1194. doi: 10.1111/odi.13047.
- [6] Reyes L, Herrera D, Kozarov E, et al. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(Suppl 14): S30-S50. doi: 10.1111/jcpe.12079.
- [7] Serra E, Silva Filho W, Casarin RC, Nicoleta EL Jr, et al. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109761. doi: 10.1371/journal.pone.0109761.
- [8] 任秀云,王冲,刘欣,等.口腔干预措施对牙周炎大鼠颈动脉牙龈卟啉单胞菌检出量及C-反应蛋白表达的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(2): 192-197. doi: 10.7518/hxkq.2017.02.016.
- [9] Ren XY, Wang C, Liu X, et al. Effects of oral interventions on carotid artery in rats with chronic periodontitis for the detection of *Porphyromonas gingivalis* and the expression of C-reactive protein [J]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2017, 35 (2): 192-197. doi: 10.7518/hxkq.2017.02.016.
- [9] Louhelainen A M, Aho J, Tuomisto S, et al. Oral bacterial DNA findings in pericardial fluid [J]. *Journal of oral microbiology*, 2014, 6(25835). doi: 10.3402/jom.v6.25835
- [10] 邓辉,吴亚菲,丁一,等.四种牙周致病菌侵入血管内皮细胞能力的体外研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2010, 45(4): 203-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2010.04.003
- [10] Deng H, Wu YF, Ding Y, et al. Invasion of four common periodontal pathogens into vascular endothelial cells in vitro [J]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2010, 45 (4): 203-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2010.04.003
- [11] 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(10): 2256-2261. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02128.x.
- [12] Ziebolz D, Jahn C, Pegel J, et al. Periodontal bacteria DNA findings in human cardiac tissue - is there a link of periodontitis to heart valve disease?[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 251: 74-79. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.001.
- [13] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1.
- [14] Takeuchi H, Yamaga S, Sasaki N, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of coxsackievirus and adenovirus receptor[J]. *Cell Microbiol*, 2021, 23(11): e13388. doi: 10.1111/cmi.13388.
- [15] Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients [J]. *Innate Immun*, 2008, 14(4): 247-253. doi: 10.1177/1753425908095130.
- [16] Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(8): 784-792. doi: 10.1111/jcpe.12751.
- [17] 申道南,吴亚菲,赵蕾.牙周致病菌在动脉粥样硬化发生发展中的作用研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(6): 584-590. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20210222-00085
- [17] Shen DN, Wu YF, Zhao L. Roles of periodontal pathogens in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi*, 2021, 56(6): 584-590. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20210222-00085
- [18] Torrungruang 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. doi: 10.1111/jcpe.13149.
- [19] Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons MM, et al.

- Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(6): e681-e690. doi: 10.4317/medoral.22725.
- [20] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 30-44. doi: 10.1038/nri3785.
- [21] O'boyle C, Haley MJ, Lemarchand E, et al. Ligature-induced periodontitis induces systemic inflammation but does not alter acute outcome after stroke in mice[J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(2): 175-187. doi: 10.1177/1747493019834191.
- [22] Richardson M, De RM, Delaney K, et al. Respiratory infection in lipid-fed rabbits enhances sudanophilia and the expression of VCAM-1[J]. *Am J Pathol*, 1997, 151(4): 1009-1017.
- [23] Fifer KM, Qadir S, Subramanian S, et al. Positron emission tomography measurement of periodontal 18F-fluorodeoxyglucose uptake is associated with histologically determined carotid plaque inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(8): 971-976. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.056.
- [24] Leira Y, Rodríguez-Yúñez M, Arias S, et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(5): 465-474. doi: 10.1002/JPER.18-0560.
- [25] Maekawa T, Takahashi N, Honda T, et al. Porphyromonas gingivalis antigens and interleukin-6 stimulate the production of monocyte chemoattractant protein-1 via the upregulation of early growth response-1 transcription in human coronary artery endothelial cells [J]. *J Vasc Res*, 2010, 47(4): 346-354. doi: 10.1159/000265568.
- [26] 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. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315502.
- [27] Isola G, Polizzi A, Santonocito S, et al. Expression of salivary and serum malondialdehyde and lipid profile of patients with periodontitis and coronary heart disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6061. doi: 10.3390/ijms20236061.
- [28] Miyazawa H, Tabeta K, Miyauchi S, et al. Effect of Porphyromonas gingivalis infection on post-transcriptional regulation of the low-density lipoprotein receptor in mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 1: 121. doi: 10.1186/1476-511X-11-121.
- [29] Sun HL, Wu YR, Song FF, et al. Role of PCSK9 in the development of mouse periodontitis before and after treatment: a Double-Edged sword[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(4): 667-680. doi: 10.1093/infdis/jix574.
- [30] Yokoji-Takeuchi M, Tabeta K, Takahashi N, et al. Indirect regulation of PCSK9 gene in inflammatory response by Porphyromonas gingivalis infection[J]. *Heliyon*, 2019, 5(1): e01111. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01111.
- [31] Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, et al. Effect of periodontal disease on oxidative stress markers in patients with atherosclerosis[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(2): 1713-1724. doi: 10.1007/s00784-021-04144-8.
- [32] Fentoğlu Ö, Tözüm Bulut M, Doğan B, et al. Is the relationship between periodontitis and hyperlipidemia mediated by lipoprotein-associated inflammatory mediators?[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2020, 50(3): 135-145. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.135.
- [33] Nakamura N, Yoshida M, Umeda M, et al. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from Porphyromonas gingivalis facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.039.
- [34] Aarabi G, Schnabel RB, Heydecke G, et al. Potential impact of oral inflammations on cardiac functions and atrial fibrillation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 66. doi: 10.3390/biom8030066.
- [35] 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.
- [36] Wu C, Guo S, Niu Y, et al. Heat-shock protein 60 of Porphyromonas gingivalis may induce dysfunction of human umbilical endothelial cells via regulation of endothelial-nitric oxide synthase and vascular endothelial-cadherin[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 243-247. doi: 10.3892/br.2016.693.
- [37] Joo JY, Cha GS, Chung J, et al. Peptide 19 of porphyromonas gingivalis heat shock protein is a potent inducer of low-density lipoprotein oxidation[J]. *J Periodontol*, 2017, 88 (2): e58 - e64. doi: 10.1902/jop.2016.160402.
- [38] Kobayashi R, Hashizume-Takizawa T, Kurita-Ochiai T. Lactic acid bacteria prevent both periodontitis and atherosclerosis exacerbated by periodontitis in spontaneously hyperlipidemic mice[J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(4): 753-760. doi: 10.1111/jre.12874.
- [39] Borilova Linhartova P, Bartova J, Poskerova H, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms in relation to chronic periodontitis, periodontopathic bacteria, and lipid levels[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(3): 456-462. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.10.003.
- [40] Bergdahl M, Bergdahl J, Nyberg L, et al. Difference in apolipoprotein E type 4 allele (APOE epsilon 4) among dentate and edentulous subjects[J]. *Gerodontology*, 2008, 25(3): 179 - 186. doi: 10.1111/j.1741-2358.2008.00225.x.
- [41] Pereira LC, Nascimento JCR, Rêgo JMC, et al. Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 204 - 212. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.009.
- [42] Liu XX, Jiao B, Liao XX, et al. Analysis of salivary microbiome in patients with alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72 (2): 633-640. doi: 10.3233/JAD-190587.

(编辑 罗燕鸿)



官网