

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.03.009

· 综述 ·

C反应蛋白介导的牙周炎与全身系统性疾病相关机制研究进展

张力木, 林晓萍

中国医科大学附属盛京医院口腔科, 辽宁 沈阳(110004)

【摘要】 大量研究证实牙周炎与全身多系统疾病有着密切的关系。牙周组织的局部炎症可能会引起全身炎症反应。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种炎性因子,被广泛用于监测各种炎症状态,不仅和牙周炎有着高度的相关性,同时与全身系统性疾病之间存在密切的联系。本文从牙周炎与全身系统性疾病流行病学关系、CRP在两者之间联系的机制等方面作一综述。文献复习表明,牙周炎与心血管疾病、糖尿病、早产及低出生体重儿、慢性肾病及类风湿关节炎等全身疾病之间有着密切联系。牙周炎作为慢性炎症性疾病可以使血清CRP水平增高,从而增加心血管疾病的危险性,影响糖尿病患者的血糖控制,可能与早产风险增加和低出生体重儿有关,可能影响慢性肾病发展,可作为类风湿性关节炎活动期的敏感指标之一。通过牙周治疗可以降低血清CRP水平从而有助于系统性疾病的治疗。CRP水平能够作为牙周炎和全身系统性疾病的预防、诊断和治疗的监测指标。

【关键词】 C反应蛋白; 牙周炎; 系统性疾病; 糖尿病; 类风湿性关节炎; 相关性; 发病机制

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)03-0184-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 张力木,林晓萍. C反应蛋白介导的牙周炎与全身系统性疾病相关机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(3): 184-188.

Research progress on the mechanism of C-reactive protein mediated periodontitis and systemic diseases

ZHANG Limu, LIN Xiaoping. Department of Stomatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Lin Xiaoping, Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

【Abstract】 A large number of studies have confirmed that periodontitis is closely related to systemic multisystem diseases. Local inflammation of periodontal tissue may cause systemic inflammation. As an inflammatory factor, C-reactive protein (CRP) is widely used to monitor various inflammatory states. CRP is not only highly related to periodontitis but also closely related to systemic diseases. This article reviews the relationship between periodontitis and systemic disease epidemiology as well as the mechanism of CRP in the relationship between them. The literature review shows that periodontitis is closely related to cardiovascular diseases, diabetes, premature and low-birth-weight infants, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis and other systemic diseases. Periodontitis, as a chronic inflammatory disease, can increase the level of serum CRP, thus increasing the risk of cardiovascular disease and affecting blood glucose control in diabetic patients, which may be related to the increased risk of premature delivery and low-birth-weight infants, may affect the development of chronic kidney disease, and may be used as one of the sensitive indicators of rheumatoid arthritis in the active stage. Through periodontal treatment, serum CRP levels can be reduced, which is helpful for the treatment of systemic diseases. CRP levels can be used as indicator for prevention, diagnosis and treatment of periodontitis and systemic diseases.

【收稿日期】 2018-11-20; **【修回日期】** 2019-12-26

【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(CSA-Z2015-07)

【作者简介】 张力木, 医师, 硕士研究生在读, Email: zhanglimu1993@163.com

【通信作者】 林晓萍, 教授, 博士, Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

【Key words】 C-reactive protein; periodontitis; systemic disease; diabetes; rheumatoid arthritis; correlation; pathogenesis

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(3): 184-188.

牙周炎是一种慢性炎症性疾病,牙周组织的慢性和渐进的细菌感染导致牙槽骨的破坏和牙周支持组织的丧失。有报道指出牙周炎和心血管疾病、糖尿病、早产低出生体重儿、慢性肾病及类风湿关节炎等疾病关系密切。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)主要是在白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)和白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)的调节下由肝细胞分泌合成,是目前公认的全身炎症的生物标志物,是非特异性的急性期蛋白,它通常存在于人体血清中,正常人体血清CRP水平 ≤ 10 mg/L^[1]。CRP能在创伤、炎症和感染等过程中被迅速合成,在短期内迅速增高,并随着病情的缓解而迅速减少。在临床实践中,血清CRP水平可以通过标准和高敏感性CRP(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)测定来确定。标准的检测方法不够灵敏,不能测量炎症的低级别,hs-CRP水平的测定可以准确检测低级别炎症状态^[2]。因此,CRP的测量被广泛用于监测各种炎症状态,为追踪感染过程提供有用的线索^[3]。CRP不仅和牙周炎有着高度的相关性,同时与全身系统性疾病之间存在密切的联系。本文从牙周炎与全身系统性疾病流行病学的关系、CRP在两者之间联系的机制等方面作一综述。

1 牙周炎与CRP的相关性

牙周炎是慢性感染性疾病,其主要致病菌是革兰氏阴性菌,可诱发牙周组织中的单核巨噬细胞分泌并释放IL-6、CRP等多种炎性因子,造成牙槽骨的破坏性吸收。CRP为多功能细胞因子,可以调理细菌,有利于补体结合,使细菌较易被吞噬,诱发炎性细胞聚集、活化,加快炎性介质释放^[4]。Podzimek等^[5]将患者分为4组,A组为侵袭性牙周炎患者,B组为慢性牙周炎患者,C组为牙龈炎患者,D组为牙龈退缩患者。4组血清CRP水平分别为:(2.82 ± 0.48)mg/L、(2.16 ± 0.19)mg/L、(2.13 ± 0.48)mg/L、(1.33 ± 0.26)mg/L,并得出结论:牙周炎可使血清CRP水平增加,且随着牙周炎的严重程度增加。Mallapragada等^[6]在研究中发现:慢性牙周炎患者接受非手术牙周治疗3个月

后,牙周局部炎症减轻,血清hs-CRP水平降低,治疗前(3.37 ± 0.54)mg/L,治疗后(1.77 ± 0.64)mg/L,有助于降低全身系统性疾病的风险。血清CRP浓度升高是影响全身疾病发生发展的独立危险因素^[7],提示CRP在牙周炎与全身系统性疾病间可能存在密切的联系。

2 牙周炎与心血管疾病

心血管疾病泛指由于动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。流行病学调查显示,心血管疾病常见危险因素有年龄、吸烟、高脂血症、糖尿病等,近来发现慢性感染也是心血管疾病的重要病因^[8]。

2.1 牙周炎与动脉粥样硬化

近年来,有研究发现感染可能是动脉粥样硬化加速发展的原因^[9]。牙周感染造成牙周致病菌的长期存在并使其释放入血,使机体出现慢性、反复发作低水平菌血症,通常会引起血液中细胞因子如IL-1,IL-6水平升高,继而使血清CRP水平升高,引起全身性的炎症反应,损伤血管内皮细胞,使血管壁增殖变厚、管腔狭窄及血管弹性减弱,导致动脉斑块形成,最终导致动脉粥样硬化^[8,10]。多种流行病学研究证实了hs-CRP等加速了动脉粥样硬化的进展,增加了心血管疾病的危险性^[8]。美国疾病控制与预防中心和美国心脏协会建议根据hs-CRP水平对患者进行心血管疾病危险分类: < 1.0 mg/L为低度危险性, $1.0 \sim 3.0$ mg/L为中度危险性, > 3.0 mg/L为高度危险性^[11]。慢性牙周炎患者血清hs-CRP水平(3.89 ± 2.8)mg/L已进入重度危险范围^[12]。Leite等^[13]在牙周治疗前收集了28例重度牙周炎患者和27例健康对照者的血清,从23名完成治疗(9~12个月)的受试者中获得血液样本进行研究,牙周炎组hs-CRP > 3 mg/L的比率比健康组要高(分别为60.87%和23.08%; $P = 0.0216$),表明重度牙周炎患者血清中hs-CRP水平增加。研究结果显示,非手术牙周治疗能够将血清hs-CRP水平降低到接近健康受试者的水平(hs-CRP < 3 mg/L的比率:健康组76.92%,治疗前牙周炎组39.13%,治疗后牙周炎组65.22%),从而降低了心

血管疾病的炎症风险。可能的原因是牙周治疗能够有效减少甚至清除牙周致病菌,减少牙周组织的炎症反应,降低了血清CRP水平。因此临床上通过必要的牙周治疗降低血清CRP水平从而进一步降低心血管疾病的风险有着重要的意义。

2.2 牙周炎与高血压

流行病学调查显示高血压与牙周炎具有显著相关性^[14]。有研究表明,内皮功能障碍与高血压的发病机制有关,内皮功能障碍是解释高血压与牙周炎之间关系的重要机制,它在高血压的发生过程中起着重要的作用。牙周炎时血清CRP水平升高会导致内皮功能的障碍^[15]。这可能对血压控制和靶器官病变的发展有影响。有证据表明,牙周炎会减弱实验大鼠依赖内皮的血管舒张,这种不良反应部分是由于全身炎症生物标志物CRP升高造成的^[15]。CRP水平增高可能使高血压患者处于心血管疾病的更高风险。而Khocht等^[16]在研究中发现,高血压患者龈沟液CRP水平升高,即使在健康牙龈的龈沟液中也是如此。这种情况会导致牙周环境的改变,以促进病原微生物的繁殖和生长,从而可能增加炎症反应和牙槽骨的丧失。高血压患者在非病变部位收集的龈沟液中CRP水平升高,这可能会加剧牙周组织损伤,从而促进慢性牙周炎(该研究的纳入标准是牙龈炎及慢性牙周炎患者)的发生发展^[16]。对于有牙周炎的患者,在合理的牙周综合检查的基础上建议进行血压测量。

3 牙周炎与糖尿病

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素抵抗所致的以高血糖为特征的代谢性疾病^[17]。有研究发现T2DM的发病机制和炎症因子之间具有联系,牙周炎在病理机制方面与T2DM之间可能有关联^[18]。牙周炎患者牙周组织表达CRP等促炎介质,进入系统循环,干扰胰岛素受体的功能,从而扰乱胰岛素信号传递的过程,进一步的级联有助于胰岛素抵抗和葡萄糖稳态受损,葡萄糖不可逆转地血红蛋白结合,导致糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)的形成^[17]。GHb可有效地反映糖尿病患者过去1~2个月内血糖控制的情况,GHb由HbA1a、HbA1b、HbA1c组成,通常将HbA1c用作糖尿病控制的监测指标^[19]。Altamash等^[20]发现,牙周治疗可以降低T2DM伴慢性牙周炎患者3个月和6个月的HbA1c水平。Wang

等^[21]将44例T2DM伴慢性牙周炎患者依据是否进行牙周治疗随机分为两组,3个月后两组HbA1c水平较基线明显下降,干预组下降显著。得出结论:牙周治疗可以减轻牙周的局部炎症,减少胰岛素抵抗,从而有助于血糖的控制。长期呈高血糖症,则易伴发重度牙周炎。对小鼠动物模型的研究表明,慢性高血糖促进了牙龈微血管中大分子外渗过程的增加,可能导致一个促炎的环境,致使血清CRP增高,加剧牙周疾病的严重程度,造成牙周炎和T2DM的双向关系^[17]。因此临床上通过监控牙周炎及T2DM患者的血清CRP的水平、对T2DM患者进行牙周基础治疗以及对牙周炎患者进行血糖控制都是十分必要的,可以为T2DM和牙周炎的诊断及治疗提供帮助。

4 牙周炎与早产低出生体重儿

妊娠周期少于37周为早产(preterm birth, PTB),体重低于2 500 g的新生儿定义为低出生体重儿(low birth weight, LBW),PTB、LBW是婴儿死亡的最常见原因^[22]。多项流行病学研究显示牙周炎与PTB、LBW间具有一定的联系。Meqa等^[23]对高加索人种的研究显示,患有牙周炎的女性生育LBW的几率为健康女性的3.2倍,而PTB的风险则是健康女性的3.4倍。妊娠期间血浆中孕酮和雌激素水平升高,干扰牙周膜微区系及母体免疫系统,影响牙周结构,并促进促炎介质的产生^[24]。促炎介质的产生造成血清CRP的升高。有研究发现,妊娠女性血清CRP的增高与早产风险的增加有关^[23]。牙周炎引起不良妊娠的可能机制为牙周袋内的牙周致病菌及其产物诱发宿主的炎症反应,从而使机体产生更多的炎性细胞因子如CRP等,这些细胞因子可能会引起组织的破坏,当胎盘组织损伤时可能会对胎儿生长产生影响甚至导致低体重新生儿^[22]。到目前为止,牙周炎与早产低出生体重儿之间的关系仍不明确,但众多的研究表明它们之间具有联系,如果能够通过牙周治疗降低早产及低出生体重儿的概率,那么将具有重大的意义。

5 牙周炎与慢性肾脏疾病

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)是威胁人类健康的常见疾病,肾功能丧失是CKD最严重的临床后果^[25]。流行病学研究显示,CKD与牙周炎之间的关联显著。Kapellas等^[26]对牙周炎与

CKD的观察性研究进行了荟萃分析,从最初的4055篇摘要中选择了17篇研究,CKD合并牙周炎的几率要比未合并牙周炎的几率高60%,并得出结论:有中度证据表明牙周炎与CKD是正相关关系。CKD患者死亡的主要原因是心血管疾病,CKD患者的心血管疾病死亡率不仅与肾脏疾病的严重程度有关,而且与全身炎症负担的增加有关^[27]。牙周炎的存在是慢性肾病患者慢性炎症的重要来源之一^[28]。Kugler等^[29]在历史性的前瞻性研究中得出结论:血清CRP升高是影响慢性肾脏疾病未来发展的一个独立风险因素,CRP对慢性肾脏疾病的预测非常显著。同时CRP水平升高与慢性肾病患者死亡率和心血管死亡率的高风险显著相关^[30]。因此,在CKD患者中,识别并改善导致全身炎症的疾病,降低血清CRP水平,可能是降低CKD患者死亡率的重要战略。积极有效的牙周治疗以及对CRP的观测对减轻肾脏功能的损害有着积极的作用。

6 牙周炎与类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一个与多种因素密切相关的慢性全身性自身免疫性疾病。牙周炎与RA在症状、病理机制上非常相似,在细胞因子的表达方面都会引起胶原溶解、软组织破坏和骨破坏^[31]。流行病学数据研究发现牙周炎和RA之间具有相关性^[32]。众所周知CRP在牙周炎的病理过程中发挥作用,同样的在调节RA病理过程中也发挥了重要作用,CRP可作为RA疾病活动期的敏感指标之一。Zhao等^[33]为评估牙周炎与RA之间的相关性,招募64位患者分成4组:18例有慢性牙周炎无RA患者(PD+RA-)、18例RA无慢性牙周炎患者(PD-RA+)、18例患类风湿关节炎的慢性牙周炎患者(PD+RA+)、和10个健康者(PD-RA-)。在非手术牙周治疗后1个月进行牙周和类风湿的参数检查。结果表明,PD+RA+组患者的hs-CRP水平明显较高,PD+RA+为(14.06 ± 19.77)mg/L,PD-RA+为(4.23 ± 5.13)mg/L,PD+RA-为(3.55 ± 4.90)mg/L,PD-RA-为(1.73 ± 1.78)mg/L。此外,非手术牙周治疗1个月后对于改善PD+RA+组患者的风湿病参数是有效的,非手术牙周治疗前类风湿关节炎疾病活动评分:28关节疾病活动指数(disease activity score, DAS28)为4.60 ± 0.96,治疗后DAS28为3.45 ± 1.01。以上研究表明牙周炎可能通过增加血清CRP的水平促进了RA病情的发

展,非手术牙周治疗对改善风湿病参数有很大的帮助。

7 小结

牙周炎与心血管疾病、糖尿病、早产及低出生体重儿、慢性肾病及类风湿关节炎等全身疾病之间有着密切的联系,C反应蛋白作为临床上一种常用的检验指标,价格低廉,方便获取,同时也为临床医生评估两者病情活动性和选择治疗方案提供帮助,有助于指导临床医生改善对牙周感染的治疗,从而改善系统性疾病。因此,不仅要继续发现更多关于牙周病和系统性疾病之间关系的信息,还要关注治疗牙周病作为改善系统性疾病的手段可能产生的积极作用。

参考文献

- [1] Alade GO, Ayanbadejo PO, Umeizudike KA, et al. Association of elevated C-reactive protein with severe periodontitis in hypertensive patients in Lagos, Nigeria: a pilot study[J]. *Contemp Clin Dent*, 2018, 9(Suppl1): 95-99.
- [2] Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 75-82.
- [3] Gupta B, Sawhney A, Patil N, et al. Effect of surgical periodontal therapy on serum c-reactive protein levels using elisa in both chronic and aggressive periodontitis patient[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(10): ZC01-ZC05.
- [4] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1, 93.
Meng HX. *Periodontology*[M]. 4ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 1, 93.
- [5] Podzimek S, Mysak J, Janatova T, et al. C-reactive protein in peripheral blood of patients with chronic and aggressive periodontitis, gingivitis, and gingival recessions[J]. *Mediators Inflamm*, 2015: 564858.
- [6] Mallapragada S, Kasana J, Agrawal P. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum highly sensitive capsule reactive protein and homocysteine levels in chronic periodontitis: a pilot study[J]. *Contemp Clin Dent*, 2017, 8(2): 279-285.
- [7] Cotic J, Ferran M, Karisik J, et al. Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2017, 22(4): e432-e439.
- [8] Fonseca FA, Izar MC. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease across countries and ethnicities[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71(4): 235-242.
- [9] Tawfig A. Effects of non-surgical periodontal therapy on serum lipids and C-reactive protein among hyperlipidemic patients with chronic periodontitis[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2015, 5(Suppl1): 49-56.

- [10] Akinkugbe AA, Saraiya VM, Preisser JS, et al. Bias in estimating the cross-sectional smoking, alcohol, obesity and diabetes associations with moderate-severe periodontitis in the atherosclerosis risk in communities study: comparison of full versus partial-mouth estimates[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(7): 609-621.
- [11] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511.
- [12] 薛媛, 赵文峰, 刘继延. 慢性牙周炎牙周基础治疗前后血清超敏C反应蛋白与单核细胞趋化蛋白-1变化研究[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2018, 11(2): 84-87.
Xue Y, Zhao WF, Liu JY. Changes of serum hypersensitive c-reactive protein and monocyte chemotaxis protein-1 before and after periodontal basic treatment of chronic periodontitis[J]. *Chin J Pract Stomatol*, 2008, 11(2): 84-87.
- [13] Leite AC, Carneiro VM, Guimaraes MC. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis[J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014, 29(1): 69-77.
- [14] Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(3): 388-396.
- [15] Leong XF, Ng CY, Badiah B, et al. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms[J]. *Sci World J*, 2014: 768237.
- [16] Khocht A, Rogers T, Janal MN, et al. Gingival fluid inflammatory biomarkers and hypertension in African Americans[J]. *JDR Clin Trans Res*, 2017, 2(3): 269-277.
- [17] Gurav AN. Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: are we doing enough?[J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(4): 50-66.
- [18] Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 138-149.
- [19] Kwon SS, Kwon JY, Park YW, et al. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(1): 38-43.
- [20] Altamash M, Klinge B, Engstrom PE. Periodontal treatment and HbA1c levels in subjects with diabetes mellitus[J]. *J Oral Rehabil*, 2016, 43(1): 31-38.
- [21] Wang S, Liu J, Zhang J, et al. Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis[J]. *Braz Oral Res*, 2017, 31: e90.
- [22] Ren H, Du M. Role of maternal periodontitis in preterm birth[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 139.
- [23] Meqa K, Dragidella F, Disha M, et al. The association between periodontal disease and preterm low birthweight in Kosovo[J]. *Acta Stomatol Croat*, 2017, 51(1): 33-40.
- [24] Reza KM, Hamissi JH, Naeini SR, et al. The relationship between maternal periodontal status of and preterm and low birth weight infants in Iran: a case control study[J]. *Glob J Health Sci*, 2015, 8(5): 184-188.
- [25] Cholewa M, Madziarska K, Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients [J]. *J Appl Oral Sci*, 2018, 26: e20170495.
- [26] Kapellas K, Singh A, Bertotti M, et al. Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(2): 202-212.
- [27] Sharma P, Cockwell P, Dietrich T, et al. Influence of successful periodontal intervention in renal disease (INSPIRED): study protocol for a randomised controlled pilot clinical trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 535.
- [28] Tasdemir Z, Ozsari TF, Gurgan C, et al. The effect of periodontal disease treatment in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1519-1528.
- [29] Kugler E, Cohen E, Goldberg E, et al. C reactive protein and long-term risk for chronic kidney disease: a historical prospective study [J]. *J Nephrol*, 2015, 28(3): 321-327.
- [30] Li WJ, Chen XM, Nie XY, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(4): 301-311.
- [31] 辛蔚妮, 侯志铎, 龚瑶. 类风湿关节炎和慢性牙周炎临床指标的相关性研究[J]. *口腔疾病防治*, 2017, 25(4): 227-230.
Xin WN, Hou ZD, Gong Y. Relationship of clinical index between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2017, 25(4): 227-230
- [32] Araujo VM, Melo IM, Lima V. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis: review of the literature[J]. *Mediators Inflamm*, 2015: 259074.
- [33] Zhao X, Liu Z, Shu D, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5802-5810.

(编辑 张琳, 徐琛蓉)



官网



公众号