

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202550049

· 牙周医学专栏 专家论坛 ·

牙周病对全身系统性疾病的影响及其机制研究进展与展望

陈斌, 闫福华

南京大学医学院附属口腔医院, 南京市口腔医院牙周病科, 南京大学口腔医学研究所, 江苏 南京(210008)

【摘要】 牙周病患病率高, 不仅影响口腔健康, 也威胁全身健康。近30年来, 牙周病对全身系统性疾病影响的相关研究得到了迅速发展, 但仍有很多问题亟待进一步解决。本文首先阐述牙周病和全身系统性疾病的关系, 并根据牛津大学循证医学中心的证据分级标准对其中关键证据与两者相关关系进行证据分级, 其中牙周病是糖尿病(A级证据)和心血管疾病(B级证据)的独立危险因素, 是类风湿性关节炎(B级证据)、慢性阻塞性肺疾病(B级证据)和炎症性肠病(B级证据)的可能危险因素, 也与不良妊娠结局等密切相关。其次, 分析了牙周病影响全身系统性疾病的可能机制, 明确提出了两者联系的主要物质基础是细菌和炎症, 两者联系的主要途径为血液途径和唾液途径, 总结了牙周病和全身系统性疾病联系机制的共性问题。最后, 基于目前牙周病和某些全身系统性疾病联系尚不明确、机制研究尚不深入现状, 指出了未来临床研究和动物实验设计中需要注意的问题, 并建议未来采用大样本、多中心的高质量临床研究, 采用多组学手段进行更加深入的机制研究, 并积极推动临床转化研究。本文旨在推动牙周医学发展, 同时为公共卫生政策的制订提供参考。

【关键词】 牙周病; 牙周炎; 全身健康; 全身系统性疾病; 联系机制; 细菌; 炎症; 血液途径; 唾液途径; 口-肠轴; 牙周医学

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2025)06-0433-11

【引用著录格式】 陈斌, 闫福华. 牙周病对全身系统性疾病的影响及其机制研究进展与展望[J]. 口腔疾病防治, 2025, 33(6): 433-444. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202550049.

Progress and prospects in the research on the impact of periodontal disease on systemic diseases and its mechanisms CHEN Bin, YAN Fuhua. Department of Periodontology, Nanjing Stomatological Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Institute of Stomatology, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: YAN Fuhua, Email: yanfh@nju.edu.cn, Tel: 86-25-83620253

【Abstract】 Periodontal disease is highly prevalent, exerting detrimental effects on oral health and posing serious threats to systemic health. Over the past three decades, research exploring the impact of periodontal disease on systemic diseases has rapidly advanced. Nevertheless, numerous challenges and unanswered questions remain, necessitating further investigation. Therefore, this article first elucidates the association between periodontal disease and systemic diseases. Then, the key evidence supporting their relationship is graded according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence criteria. Specifically, periodontal disease emerges as an independent risk factor for diabetes mellitus (level A evidence) and cardiovascular diseases (level B evidence). As such, it represents a potential risk factor for rheumatoid arthritis (level B evidence), chronic obstructive pulmonary disease (level B evidence), and inflammatory bowel disease (level B evidence). Furthermore, periodontal disease is closely linked to adverse pregnancy outcomes. Second, this article delineates the plausible mechanisms through which periodontal disease influences systemic diseases, explicitly showing that the foundational elements underlying their connection are bacteria and inflammation. The circula-

【收稿日期】 2025-02-10; **【修回日期】** 2025-04-22

【基金项目】 国家自然科学基金(82270979); 江苏省科技厅重点研发计划(BE2022670); 江苏省医学重点学科/实验室建设单位(JSDW202246)

【作者简介】 陈斌, 副主任医师, 博士, Email: 361734128@qq.com

【通信作者】 闫福华, 主任医师, 博士, Email: yanfh@nju.edu.cn, Tel: 86-25-83620253



微信公众号

tion pathway and saliva pathway specifically mediate this connection. Finally, in light of the current ambiguities surrounding the relationships between periodontal disease and certain systemic diseases, as well as the insufficient depth of mechanism research, this article outlines several considerations for future clinical research and animal experiment designs. Implementing large-sample, multi-center, high-quality clinical studies, utilizing multi-omics analyses for more in-depth exploration of mechanisms, and actively promoting clinical translational research are recommended. This article aims to advance the field of periodontal medicine, while simultaneously offering evidence-based insights to inform the implementation of public health policies.

【Key words】 periodontal disease; periodontitis; overall health; systemic diseases; association mechanism; bacteria; inflammation; circulation pathway; saliva pathway; oral-gut axis; periodontal medicine

J Prev Treat Stomatol Dis, 2025, 33(6): 433-444.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82270979), Jiangsu Province Key Research and Development Program (No. BE2022670), Jiangsu Provincial Medical Key Discipline Cultivation Unit (No. JSDW202246).

作为牙周组织的慢性炎症性疾病,牙周病累及全球约一半人口,是成年人失牙的主要原因,同时,与多种全身系统性疾病密切相关^[1]。牙周病与全身系统性疾病之间的联系及其机制研究持续被关注,近年来涌现大量新的高质量证据,为临床治疗和预防提供了新的视角,但仍有很多问题亟待进一步解决。因此,本文对牙周病和全身系统性疾病的关系进行阐述,并根据牛津大学循证医学中心的证据分级标准对其中关键证据与两者关系进行证据分级;分析牙周病影响全身系统性疾病的可能机制,明确提出两者联系的物质基础和具体途径的概念,以期总结牙周病和全身系统性疾病联系机制的共性问题;同时指出未来研究中需要注意的问题,并对未来研究的方向提出建议,以期推动牙周医学进步,并为公共卫生政策的制订提供参考。

1 牙周病对全身系统性疾病的影响

大量研究已证实牙周病和全身系统性疾病关系密切。其中,牙周病是糖尿病和心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的独立危险因素,证据最为充分^[2-4];另外,牙周病还和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、消化系统疾病尤其是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等关系密切,本文将其归纳为证据相对充分的疾病;再次,牙周病还和不良妊娠结局、阿尔茨海默病、骨质疏松等多种全身疾病存在一定联系,但证据尚不充分。现分别简述如下。

1.1 证据充分的疾病

1.1.1 糖尿病 糖尿病是一组以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,2021年全球20~79岁人群的糖尿病患病率为10.5%(5.366亿人),到2045年这一比例将上升至12.2%(7.832亿人)^[5]。其中,中国糖尿病患者人数最多,约1.4亿人,到2045年这一数字将达到1.74亿以上^[5]。2021年全球与糖尿病相关的卫生支出估计为9 660亿美元,预计到2045年将达到10 540亿美元^[5]。

大量研究显示,牙周炎是糖尿病的独立危险因素(A级证据)。一项包含22 248位非糖尿病志愿者的前瞻性队列研究显示,牙周炎患者的空腹血糖水平和高血糖的发生率均显著高于牙周健康者^[6]。一项为期5年的队列研究显示,基线时牙周状态不佳和研究过程中牙周状态变差者的糖化血红蛋白A1c水平显著高于牙周健康者^[7]。另外,有充分的证据表明,与没有牙周炎者相比,伴有牙周炎的糖尿病患者会出现更严重的并发症^[4]。更重要的是,Meta分析的结果显示:牙周非手术治疗可以显著降低糖尿病患者的糖化血红蛋白水平^[4, 8]。以上结果提示:牙周炎可以加重糖尿病的进程,增加其并发症的出现率,而牙周治疗则可以改善血糖控制。

另外,值得关注的是,以往的研究多显示牙周炎对糖尿病患者的血糖影响,但是,近年来的研究(包括笔者团队的研究)还显示牙周炎可以影响糖尿病的发生^[9-11],这将牙周炎对糖代谢的影响扩大到健康人群,进一步提高了牙周健康的重要性,不仅为糖尿病的预防提供了新思路,也将为公共卫

生政策的制订提供重要参考。

1.1.2 心血管疾病(CVD) 2020年在 *Journal of Clinical Periodontology* 发布了关于牙周病和CVD相关关系的专家共识^[3],该共识报道了由欧洲牙周病学联合会(European Federation of Periodontology, EFP)和世界心脏联合会(World Heart Federation, WHF)联合举办的研讨会会议内容,该研讨会更新了现有流行病学证据,这些证据表明牙周炎与CVD之间存在显著关联。该共识基于最新的流行病学数据,提出并回答了以下问题:①牙周炎患者患亚临床CVD的概率是否更高?流行病学研究显示:牙周炎患者有明显的内皮功能障碍,这可能提高患CVD的风险,且抗牙周病原体抗体水平高与动脉粥样硬化斑块正向重塑程度较低存在关联(B级证据)^[3,12]。②牙周炎患者患冠状动脉疾病、心肌梗死和其他冠状动脉事件的概率是否更高?一篇纳入6项病例对照研究和队列流行病研究的Meta分析表明,与未患牙周炎者相比,临床确诊为牙周炎的患者首次发生冠状动脉疾病的风险更高。但由于人群特征和牙周炎定义的不同,各研究中的相对风险值存在差异(B级证据)^[3]。③牙周炎患者患脑血管疾病和中风的概率是否更高?一篇纳入3项病例对照研究和队列研究的Meta分析表明,临床诊断为牙周炎的患者首次发生脑血管事件风险增加(B级证据)^[13]。

另外,该共识还总结了最新的干预性研究数据,但是,鉴于伦理、方法和经费方面的考虑,共识参与人员对在人群水平上进行一级预防的充分效能随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的可行性表示质疑。目前没有足够的证据来支持或反驳牙周治疗在预防或延缓动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD)事件方面的潜在益处^[14]。有中等程度的证据表明,通过血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平以及内皮功能替代指标(肱动脉血流介导的舒张功能)的改善来评估,牙周治疗能降低机体低度炎症。中等程度的证据表明,牙周治疗对血脂水平没有影响,而有限证据表明,牙周治疗能降低动脉血压和僵硬、亚临床动脉粥样硬化性心血管疾病(ACVD)的风险,但对于凝血、内皮细胞活化和氧化应激等CVD生物标志物的影响,证据不足^[3]。

1.2 证据相对充分的疾病

1.2.1 类风湿性关节炎(RA) 长期以来,多项横断面研究显示了牙周炎可能是RA的危险因素^[15],但是,由于牙周炎和RA具有很多共同危险因素,因此,很多学者对于两者之间是否存在因果关系持保留态度。但是,2017年以来发表的多项干预性临床试验显示了牙周治疗可以改善RA的相关指标,这提示牙周炎与RA之间存在因果关系(B级证据)^[16-23]。2024年 *Periodontology 2000* 发表的一篇综述对牙周炎和RA的关系进行了总结,并提出牙周病和RA的流行病学关联的证据应从“最小”提升至“显著”^[24]。2024年 *Periodontology 2000* 发表的另一篇综述在列举牙周病和全身疾病的相关关系时,甚至将RA放在了糖尿病之前^[1]。

1.2.2 慢性阻塞性肺疾病(COPD) 一篇发表于2023年的Meta分析显示:在严格控制吸烟因素的情况下,牙周病不会增加COPD及COPD相关事件的风险^[25]。而另一篇发表于2021年的Meta分析则显示:牙周健康状况不佳可能与COPD患者的急性加重频率、住院率及生活质量之间存在关联,但该证据的确信程度为中到低,且因存在较高的偏倚风险而受限^[26]。但是,2024年发表的一项RCT研究显示:牙周炎与COPD独立相关,且是其一个重要的风险因素^[27]。2024年发表于 *Periodontology 2000* 的一篇综述认为牙周炎和COPD的相关性比较明确^[1],这与欧洲牙周病学联合会与欧洲全科医生协会/家庭医学学会共识报告摘要的结论一致:牙周炎与COPD、阻塞性睡眠呼吸暂停并发症独立相关,且牙周治疗与全身健康状况的改善有关(B级证据)^[28]。正如最近发表的一篇有关牙周炎和COPD的文献计量学分析结论所述:关于牙周炎与COPD的研究正在不断扩展,目前的研究重点在于探索风险因素和开展高质量的临床流行病学研究^[29]。

1.2.3 消化系统疾病 牙周病与多种消化系统疾病包括肝病^[30]和IBD^[31-32]相关,目前证据相对充分的是牙周炎和IBD之间的关系(B级证据)。横断面研究显示与未患牙周炎的健康对照组相比,牙周炎群体中IBD的患病率更高^[33]。回顾性队列研究显示,牙周病患者罹患溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的风险是非牙周病患者的1.56倍^[34]。2020年发表的一篇Meta分析结果显示:牙周炎患者罹患克罗恩病和UC的比值比分别为3.64和5.37^[31]。但是,由于IBD患病受多种因素影响,笔

者尚未检索到牙周治疗对IBD影响的临床研究发表。

1.3 证据有待完善的疾病

1.3.1 不良妊娠结局 尽管许多前瞻性研究表明牙周病与各种不良妊娠结局之间存在正相关关系,但支持这一关系的证据仍然薄弱;大多数高质量的随机对照试验显示,妊娠第二期进行非手术牙周治疗并不能改善妊娠结局(B级证据)^[35]。加拿大牙科卫生师协会的立场文章也据此指出牙周非手术治疗不能降低不良妊娠结局的风险,因此不支持牙周病与不良妊娠结局之间存在因果关系^[36]。但是,这些临床研究设计可能存在一定缺陷,详见下文“对未来研究的建议”。

1.3.2 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病患者的脑组织中可检出口腔来源的细菌^[37],一项短期的临床研究显示牙周炎与阿尔茨海默病患者认知功能下降速度加快相关,这种关联独立于基线认知状态,并可能通过影响全身炎症而发挥作用^[38],但是,仅有临床前研究支持其可能存在因果关系^[39],尚无可靠的临床研究验证两者之间的因果关系。

1.3.3 骨质疏松 观察性研究支持牙周炎可能是骨质疏松的危险因素,但缺乏两者因果联系的强有力证据(C级证据)^[40-41]。值得注意的是,两者之间有可能通过交互作用基因和焦亡相关基因产生联系^[42]。

1.3.4 肿瘤 关于牙周病与癌症风险相关性的流行病学研究大多表明:牙周病与整体癌症风险及某些特定类型的癌症存在正相关关系,横断面研究和纵向研究的结果通常与这一发现相一致(C级证据)^[43]。但缺乏两者之间因果联系的强有力的证据。

1.3.5 慢性肾炎 一篇于2024年发表的Meta分析显示:在低偏倚风险亚组内或基于通过临床附着丧失定义的牙周炎的情况下,牙周炎与慢性肾炎患者全因死亡率和心血管死亡率增加的风险显著相关(C级证据)^[44]。但牙周炎与其之间的因果关系尚待进一步验证^[45]。

2 牙周病对全身系统性疾病影响的机制

牙周病对不同疾病的影响程度并不相同。不仅如此,牙周病与全身系统性疾病之间的关联机制也非常复杂,笔者从物质基础和具体途径两方面进行阐述,以期总结共性问题,使牙周病和不同疾病之间的机制研究可以相互参考,从而推动有

关牙周病对全身系统性疾病的影响机制研究。

2.1 牙周病和全身系统性疾病联系的物质基础

菌斑是牙周病的始动因素^[46],而菌斑及其代谢产物和机体免疫系统之间的失衡则是牙周组织发生破坏的根本原因^[47]。换言之,牙周病的核心机制是细菌和由细菌引发的免疫反应。本文以这两方面为切入点,讨论牙周病对全身系统性疾病的影响。

2.1.1 细菌及其代谢产物 全身健康的多个方面都与口腔生物膜中的细菌及其代谢产物有关,包括CVD、慢性肾脏病、糖尿病、肺部疾病、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、早产、勃起功能障碍、阿尔茨海默病和RA^[48]。牙周袋内的有害细菌及其代谢产物可以在炎症反应期间进入血液,并由此播散到身体的其他部位,产生全身效应。例如,大量来自于临床样本的研究结果显示动脉粥样硬化斑块中存在牙周致病菌^[49-53],但是,这种作用可能是间接的,因为动脉粥样硬化斑块的微生物组构成与牙周袋内的微生物组构成完全不同,且只有在部分动脉粥样硬化斑块中才能检测到口腔细菌。但值得注意的是,牙周炎确实可以影响动脉粥样硬化斑块中的微生物组构成^[54]。这些结果提示,口腔细菌可能会参与动脉粥样硬化斑块的发展^[55]。另外,牙周致病菌,例如牙龈卟啉单胞菌能够诱导血小板聚集,导致血栓形成^[17]。近年来,细菌细胞外囊泡(bacterial extracellular vesicles, bEVs)的作用也逐渐被重视,它是一类由细菌分泌和释放的囊泡状结构,含有多种生物活性分子,这些成分可以扩大牙周致病菌的生物学效应^[56-58]。

2.1.2 炎症标志物或具有免疫调节功能的物质

①CRP CRP主要由肝脏合成,在感染或炎症时迅速升高,是全身系统炎症的主要标志物,也用于监测很多全身疾病的控制情况,例如CVD、RA、代谢综合征、肥胖和肿瘤^[59]。大量临床研究证实了CRP和牙周炎之间的相关关系^[3,60]。首先,横断面研究的结果显示:相对于牙周健康组,牙周炎患者的CRP水平有所升高^[61]。其次,CRP水平升高与牙周炎的严重程度呈正相关^[62-63]。更重要的是,临床研究显示牙周治疗可以降低CRP水平^[64-65]。笔者和其他学者发表的Meta分析结果也都支持牙周治疗可以降低牙周炎患者的CRP水平这一结论^[60,66-68]。以上结果表明,CRP可能是牙周炎影响全身健康的重要介质。

②IL-6和肿瘤坏死因子 在炎症过程中分泌的

诸多免疫介质中,促炎性白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在牙周炎和其他全身炎症性疾病之间可能具有共同的致病作用^[3]。首先,多项研究表明牙周炎与系统性促炎因子的升高密切相关。一项横断面研究显示:牙周炎患者的血浆/血清和龈沟液中特定细胞因子水平升高,这反映了局部疾病对整体健康的影响^[69]。并且,这种关联在不同人群中普遍存在^[70]。一项病例对照研究评估了慢性牙周炎患者和牙周健康个体的唾液和血清中TNF- α 的水平。在没有全身系统性疾病的情况下,慢性牙周炎患者的唾液和血清中的TNF- α 水平均高于牙周健康者^[71]。其次,大量RCT研究进一步显示,牙周治疗可以降低全身促炎介质水平。例如,在患冠状动脉疾病和慢性牙周炎的患者中,牙周非手术治疗降低了TNF- α 、IL-6和CRP的血清水平。这从另一个层面证明了促炎因子的系统性增加与牙周炎有关^[72-74],且牙周治疗有助于减轻全身炎症负担。此外,许多Meta分析也支持这一结论^[75]。这些发现为牙周炎与全身系统性疾病之间的潜在联系提供了重要证据。

③其他 例如非传统炎症介质-线粒体^[76]。日益增多的研究证据表明,牙周炎与诸如2型糖尿病、CVD以及认知障碍等多种系统性疾病之间存在着通过线粒体功能障碍与氧化应激相互关联的密切联系^[77]。例如,线粒体分裂及质量控制机制的异常可能是CVD(例如动脉粥样硬化)与牙周炎共同的病理生理学机制,而线粒体能量代谢失衡的标志物甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)则在牙周炎与认知功能之间发挥着重要的中介作用^[78-80]。因此,针对这些共同病理机制所制定的治疗策略,如抗氧化干预措施和线粒体修复疗法,有望为相关疾病的预防与治疗提供新的思路。

2.2 牙周病和全身系统性疾病联系的具体途径

研究牙周病和全身系统性疾病之间的联系途径,首先要从牙周组织本身的特点入手。毫无疑问,牙周组织的循环系统是全身循环系统的一部分,牙周组织中的细菌及其代谢产物、炎症介质等都可以通过破溃的牙周袋内壁进入循环系统,从而影响全身健康。另外,作为消化系统的开端,牙周相关细菌也可以通过唾液进入消化系统,从而影响全身健康。因此,下文将分别阐述牙周病对全身系统性疾病的影响的途径。

2.2.1 血液途径 血液途径是牙周病和全身疾病

相关关系机制中最早发现的途径,已有大量研究证实了血液途径的存在。血液途径主要通过菌血症^[81]、低度慢性炎症^[1]、氧化应激^[82]等联系牙周病和全身疾病。相关证据参考上文牙周病和全身系统性疾病联系的物质基础,此处不再赘述。

2.2.2 唾液途径 唾液途径是近年来才被证实的牙周病与全身疾病联系途径。口腔内约有700种不同的微生物,肠道内大约有500~1 000种不同的微生物,人每天吞咽1~1.5 L唾液,致病菌可能随着唾液进入肠道并在肠道存活、调节肠道菌群^[83-85],通过肠道菌群影响全身健康^[86-89]。

笔者课题组在唾液途径方面进行了一系列工作。在前人研究的基础上^[83],通过临床研究再次比较了牙周健康者与牙周炎患者肠道菌群的差异,确认了口腔、肠道菌群之间的关联性;然后,通过临床前研究首次验证了牙周炎患者唾液菌群可在肠道健康状态下打破肠道菌群平衡、扰乱肠道免疫稳态^[85]。在此基础上,通过牙周炎伴IBD模型,发现牙周炎患者唾液菌群会促进小鼠实验性结肠炎的发展,激活Th2细胞和M2型巨噬细胞,造成肠道菌群和代谢物紊乱,破坏肠道屏障功能^[90]。另外,牙周炎患者唾液菌群灌胃后小鼠血清色氨酸、吡啶乳酸水平显著降低,提示牙周炎患者唾液菌群可能通过下调色氨酸-AhR信号轴,促进肠道炎症^[91]。与此同时,课题组的研究结果还显示:牙周炎患者唾液菌群诱导的肠道菌群紊乱与阿尔茨海默病、骨质疏松、糖尿病、非酒精性脂肪肝密切相关^[11, 30, 31, 92-93]。上述的序列研究提示:牙周炎患者唾液菌群通过口-肠轴,激活免疫应答,促进肠道局部及全身疾病的进程。

2.2.3 其他途径 除了以上两种途径,牙周来源的细菌和炎症介质还可能通过三叉神经影响中枢神经系统,从而影响大脑健康^[94]。

本文列举牙周病和全身疾病联系的物质基础和具体途径(图1),旨在帮助读者理解牙周局部对全身影响的共性问题,例如,炎症在糖尿病和CVD的发生发展中都有重要作用,因此,牙周病影响两者的共同机制肯定包括牙周炎造成的机体长期的低度炎症状态,但由于糖尿病和CVD的发病机制存在巨大差异,因此,牙周病对其影响的具体机制尚需具体分析。值得注意的是,物质基础和具体途径之间,可能存在不同的“排列组合”,例如,牙周来源的细菌既可以通过血液途径向远处播散影响全身健康,也可以通过唾液途径进入消化系统

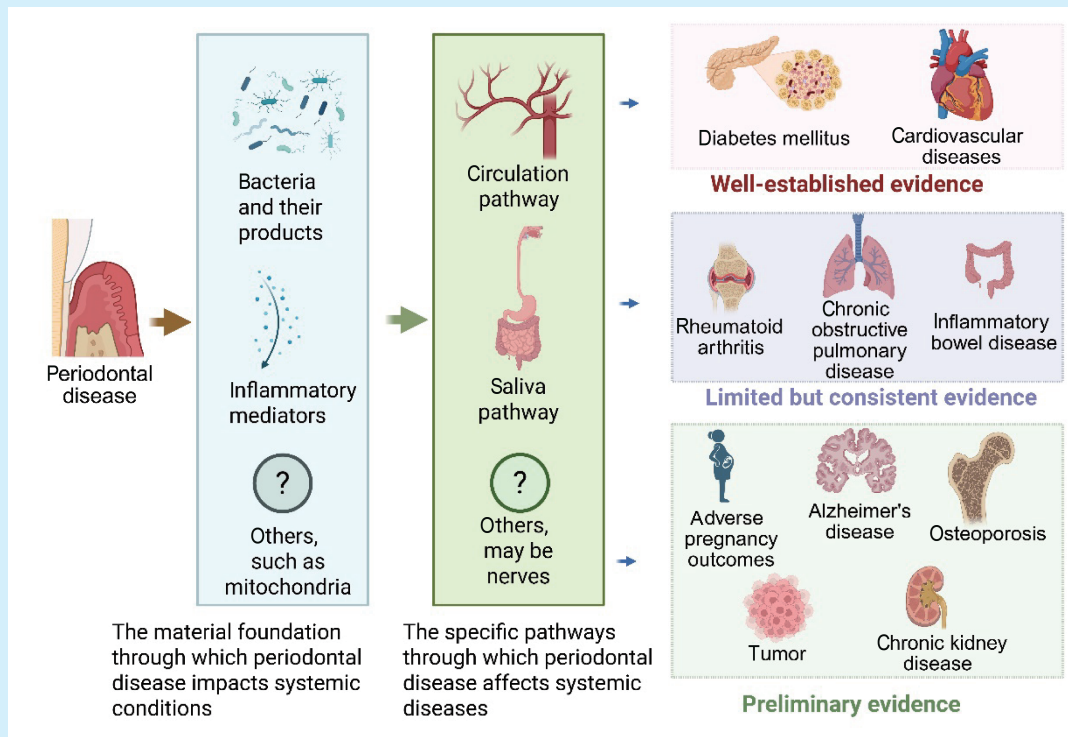


Figure 1 The impact of periodontal disease on systemic diseases and the material foundation and specific pathways of their association. Created in <https://BioRender.com>

图1 牙周病对全身系统性疾病的影响及其联系的物质基础和途径

从而影响全身健康。另外,随着口腔疾病和全身疾病之间联系研究的深入,很多“疾病轴”被提出,例如“口-肠轴”^[31]、“口-肠-脑轴”^[95]、“口-肠-肝轴”^[96],本文总结的物质基础和途径,也可以为这些“疾病轴”的研究提供思路。

3 对未来研究的建议

3.1 高质量的临床研究

在牙周炎与全身系统性疾病关系的研究中,高质量的临床研究是核心和关键。尤其是对于目前和牙周病的关系尚不明确的疾病而言,高质量的临床研究是未来研究的主要方向。因为只有通过高质量的临床研究确认牙周炎和全身系统性疾病的相关关系,后续的机制探索才更有价值。而对于临床研究而言,对于干扰因素和混杂因素的处理和分析至关重要,需要注意的事项总结如下。

3.1.1 研究设计类型 尽可能采用RCT,从而减少混杂因素的影响。如果RCT难以实现,则尽可能设计高质量的前瞻性队列研究。在研究设计时,可考虑配对设计,即在病例对照研究中,根据可能的混杂因素(如年龄、性别、吸烟状况等)进行配

对。另外,应尽可能扩大样本量。最后,根据实际情况进行合理分层,例如牙周炎的严重程度可能导致其对全身系统性疾病状态有不同影响,因此,对牙周炎的严重程度进行分层,也有助于得出更加可靠的结论。

3.1.2 研究设计中的观察指标和观察时间点 关于观察指标,应收集尽可能多的潜在混杂因素信息,如人口统计学数据、生活方式、共病情况等。尤其要注意牙周炎和目标研究疾病的共同危险因素的数据收集,例如,吸烟是牙周炎和很多全身系统性疾病共同危险因素,这在研究设计中应给予充分关注^[97-98]。并采用标准化工具和方法测量牙周炎和全身系统性疾病指标,减少测量误差。

另外,非常重要但却容易被忽略的,是观察时间点的选择。例如前面提到的,大多数高质量的随机对照试验显示,妊娠第二期进行非手术牙周治疗并不能改善妊娠结局^[35]。从生物学角度来看,这在一定程度上是因为妊娠4~6个月进行治疗为时已晚,无法阻止牙周病原体在胎盘中定植,因此也无法影响病原体对胎儿-胎盘单元的损伤。另外,也可能因为牙周治疗后全身的炎症反应经

历了一过性炎症水平增加^[66],并由此带来负面影响,从而导致牙周治疗的收益并不能被凸显。因此,孕前干预可能更有意义。

3.1.3 数据分析 可考虑使用多变量回归模型(如多元线性回归、Logistic 回归)控制混杂因素。例如,调整年龄、性别、吸烟、糖尿病状态等变量。其次,将数据按混杂因素分层,分析各层内牙周炎与全身系统性疾病的关系。再次,可通过计算倾向评分,将具有相似特征的研究对象进行匹配,减少混杂因素的影响。另外,也可考虑中介分析,探讨潜在的中介变量(如炎症标志物)在牙周炎与全身系统性疾病关系中的作用。最后,还应评估研究结果对混杂因素假设的敏感性,检验结果的稳健性。

通过上述方法,可以更准确地评估牙周炎与全身系统性疾病之间的关系,提高研究的可信度。

3.2 设计合理的动物实验

高质量的动物实验是研究牙周炎对全身健康影响的重要方法,尤其是在两者联系机制研究中,动物实验具有不可替代的作用。

动物模型的选择是动物实验的关键。常见的模拟牙周炎对全身影响的造模方法主要有丝线结扎、注射细菌内毒素、细菌灌胃和注射细菌抗原等,应根据研究目的选择动物模型。如果研究牙周炎整体对全身系统性疾病的影响,建议采用丝线结扎模型构建牙周炎模型;但如果研究牙周细菌通过唾液途径对全身系统性疾病的影响,可考虑采用灌胃模型模拟牙周细菌对全身的影响,以排除结扎后导致的牙周组织炎症带来的免疫扩大反应对全身系统性疾病的影响。

除了牙周炎的模型选择,全身系统性疾病的模型选择也很关键。如果要研究牙周炎对IBD急性期的影响,需要选择急性IBD模型;如果要研究牙周炎对IBD的长期影响,则需要选择慢性IBD模型。慢性IBD的诱发一般采用长期连续给药低剂量的葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)或重复循环给药的DSS,也有采用IL-10基因缺陷鼠的自发性IBD模型,后者有助于明确遗传因素在IBD发病中的作用,但其疾病发展时间很长,且微生物群落差异高度影响发病情况^[99]。研究人员应了解每个模型特定的优势和局限性,根据实验目的选择最合适的模型。

3.3 深入的机制研究

正如本文联系机制的物质基础部分所示,大

量研究显示细菌和炎症介质在牙周病和全身系统性疾病联系机制中的可能作用。但是,具体是哪种细菌或者哪些细菌组合发挥了关键作用,目前尚无定论。目前较多关注的有牙龈卟啉单胞菌^[100]和克雷伯菌^[101-102]等。未来研究应着重寻找具体的有害菌或有益菌,以期对疾病治疗提供新方向。炎症介质方面,虽然CRP、IL-6等的作用得到了较为充分的研究,但是,绘制牙周病和全身系统性疾病相关的具体的炎症因子互作网络,还有很多很艰巨的工作有待完成。最后,有关牙周病和全身系统性疾病联系的关键信号通路和关键靶点分子,尚需深入研究,从而为未来药物研发提供理论依据。

3.4 采用先进的研究方法和技术

细菌是牙周炎和全身系统性疾病联系的物质基础之一,因此,菌群分析是研究牙周炎和全身系统性疾病联系机制的主要技术之一。16S rRNA基因测序技术广泛应用于微生物群落分析,但其存在一些局限性^[103-104]。首先,16S rRNA基因的变异区域有限,分辨率较低,难以区分亲缘关系较近的物种,尤其是在属和种水平上。其次,PCR扩增过程中可能引入偏差,如引物偏好性和扩增效率差异,导致某些微生物被过度或不足代表。此外,16S rRNA基因测序无法提供功能信息,难以揭示微生物群落的代谢潜力和生态功能。

为克服这些缺陷,研究者提出了多种替代方案。宏基因组测序可以直接对环境中的所有微生物的DNA进行测序,提供更高分辨率的物种鉴定和功能基因信息。宏转录组测序则通过分析RNA揭示微生物的活性基因表达,进一步了解其功能状态。单细胞基因组学能够对单个微生物细胞进行基因组测序,避免群落分析中的混杂效应。此外,新兴的长读长测序技术提高了序列读长,随着准确性的提升,长读长测序的应用变得越来越广泛,有助于更准确的物种鉴定和基因组组装^[105]。另外,也可考虑采用细菌示踪技术了解细菌在特定环境中的分布和行为,从而了解牙周来源的细菌在全身的播散情况。这些技术各有优势,可根据研究需求选择合适的方法,以更全面、精确地解析微生物群落。

此外,还应关注可以提高对牙周组织本身变化理解的新技术,这可能为揭示牙周炎症向全身的扩散提供机制方面的线索。空间转录组学可以帮助解析牙周组织不同区域的基因表达情况,而

单细胞 RNA 测序有助于分析不同免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞)在牙周病发展过程中的功能变化,这都可能为牙周病对全身系统性疾病的影响研究提供新的视角。

3.5 及时、有效的转化研究

根据以上研究中获得的关键分子或关键细菌,开发合适的靶向药物或者益生菌,对牙周炎和(或)全身系统性疾病进行有效干预,是进行牙周炎和全身系统性疾病研究的终极目的。应对基础研究成果积极进行转化。

综上,虽然牙周炎和全身系统性疾病的研究取得了可喜进展,但前路漫长,仍需高质量的临床研究、可靠的动物实验、深入的机制研究,并最终开发有效的药物或者益生菌,从而预防和治疗疾病,维护人类健康。

【Author contributions】 Chen B wrote the article. Yan FH conceptualized and wrote the article, reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Villoria GEM, Fischer RG, Tinoco EMB, et al. Periodontal disease: a systemic condition[J]. *Periodontol* 2000, 2024, 96(1): 7-19. doi: 10.1111/prd.12616.
- [2] Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, et al. Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1414. doi: 10.3390/ijms20061414.
- [3] Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(3): 268-288. doi: 10.1111/jcpe.13189.
- [4] Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 59 - 65. doi: 10.1111/prd.12271.
- [5] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [6] Islam SK, Seo M, Lee YS, et al. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes[J]. *Endocr J*, 2015, 62(11): 981-989. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0350.
- [7] Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, et al. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP)[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5): 1037-1043. doi: 10.2337/dc09-1778.
- [8] Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4.
- [9] Graziani F, Gennai S, Solini A, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes an update of the EFP-AAP review[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 167-187. doi: 10.1111/jcpe.12837.
- [10] Banjar A, Alyafi R, AlGhamdi A, et al. The relationship between glycated hemoglobin level and the stage of periodontitis in individuals without diabetes[J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0279755. doi: 10.1371/journal.pone.0279755.
- [11] Li L, Bao J, Chang Y, et al. Gut microbiota may mediate the influence of periodontitis on prediabetes[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(12): 1387-1396. doi: 10.1177/00220345211009449.
- [12] de Boer SP, Cheng JM, Rangé H, et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 84-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.050.
- [13] Dietrich T, Sharma P, Walter C, et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 84(4 Suppl): S70-S84. doi: 10.1902/jop.2013.134008.
- [14] Li C, Lv Z, Shi Z, et al. Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD009197. doi: 10.1002/14651858.CD009197.pub3.
- [15] Silva DS, de Vries C, Rovisco J, et al. The impact of periodontitis and periodontal treatment on rheumatoid arthritis outcomes: an exploratory clinical trial[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2025, 64(4): 1679-1688. doi: 10.1093/rheumatology/keae358.
- [16] Balci Yuce H, Gokturk O, Aydemir Turkal H, et al. Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis[J]. *J Oral Sci*, 2017, 59(3): 397-404. doi: 10.2334/josnusd.16-0677.
- [17] Chen WA, Fletcher HM, Gheorghe JD, et al. Platelet plug formation in whole blood is enhanced in the presence of *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2020, 35(6): 251-259. doi: 10.1111/omi.12314.
- [18] 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. doi: 10.12659/MSM.909117.
- [19] Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(1): 141-151. doi: 10.1007/s00784-018-2420-3.
- [20] Kaneko C, Kobayashi T, Ito S, et al. Association among periodontitis severity, anti-agalactosyl immunoglobulin G titer, and the disease activity of rheumatoid arthritis[J]. *J Periodontal Res*, 2021, 56(4): 702-709. doi: 10.1111/jre.12867.
- [21] Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, et al. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J].

- Rheumatol Int, 2020, 40(3): 455-463. doi: 10.1007/s00296-019-04460-z.
- [22] Möller B, Kollert F, Sculean A, et al. Infectious triggers in periodontitis and the gut in rheumatoid arthritis (RA): a complex story about association and causality[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1108. doi: 10.3389/fimmu.2020.01108.
- [23] Elsadek MF, Farahat MF. Impact of photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical parameters among patients having mild rheumatoid arthritis with periodontitis[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 37: 102698. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102698.
- [24] Lopez-Oliva I, Malcolm J, Culshaw S. Periodontitis and rheumatoid arthritis - global efforts to untangle two complex diseases[J]. Periodontol 2000, 2024. doi: 10.1111/prd.12530.
- [25] Yang M, Peng R, Li X, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and periodontal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(6): e067432. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067432.
- [26] Kelly N, Winning L, Irwin C, et al. Periodontal status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a systematic review[J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 425. doi: 10.1186/s12903-021-01757-z.
- [27] Zhao BL, Yu FY, Zhao ZN, et al. Periodontal disease increases the severity of chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization study[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 220. doi: 10.1186/s12890-024-03025-6.
- [28] Herrera D, Sanz M, Shapira L, et al. Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: summary of the consensus report by the European federation of periodontology and WONCA Europe[J]. Eur J Gen Pract, 2024, 30(1): 2320120. doi: 10.1080/13814788.2024.2320120.
- [29] Guo Z, Wang Z. Relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease: a bibliometric analysis from 1945 to 2023[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2025, 30(1): e1-e16. doi: 10.4317/medoral.26582.
- [30] Wang M, Li L, Qian J, et al. Periodontitis salivary microbiota exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obese mice[J]. iScience, 2023, 26(4): 106346. doi: 10.1016/j.isci.2023.106346.
- [31] She YY, Kong XB, Ge YP, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 67. doi: 10.1186/s12903-020-1053-5.
- [32] 涂缘, 丁一. 牙周炎与炎症性肠病相关研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(9): 715 - 721. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202330546.
- Tu Y, Ding Y. Research progress on association between periodontitis and inflammatory bowel disease[J]. J Prev Treat Stomat Dis, 2024, 32(9): 715-721. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202330546.
- [33] Baima G, Muwalla M, Testa G, et al. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: a case-control study[J]. J Periodontol, 2023, 94(3): 313-322. doi: 10.1002/JPER.22-0322.
- [34] Lin CY, Tseng KS, Liu JM, et al. Increased risk of ulcerative colitis in patients with periodontal disease: a nationwide population-based cohort study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(11): 2602. doi: 10.3390/ijerph15112602.
- [35] Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 154-174. doi: 10.1111/prd.12294.
- [36] Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a position paper from the Canadian dental hygienists association[J]. Can J Dent Hyg, 2020, 54(2): 92-100.
- [37] Parra-Torres V, Melgar-Rodríguez S, Muñoz-Manríquez C, et al. Periodontal bacteria in the brain-implication for alzheimer's disease: a systematic review[J]. Oral Dis, 2023, 29(1): 21 - 28. doi: 10.1111/odi.14054.
- [38] Ide M, Harris M, Stevens A, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151081. doi: 10.1371/journal.pone.0151081.
- [39] Salhi L, Al Taep Y, Salmon E, et al. How periodontitis or periodontal bacteria can influence Alzheimer's disease features? A systematic review of pre-clinical studies[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 96(3): 979-1010. doi: 10.3233/JAD-230478.
- [40] Wu J, Yao L, Liu Y, et al. Periodontitis and osteoporosis: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Braz J Med Biol Res, 2024, 57: e12951. doi: 10.1590/1414-431X2024e12951.
- [41] Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases - an update on their association and mechanistic links[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 99-113. doi: 10.1111/prd.12422.
- [42] Liu J, Zhang D, Cao Y, et al. Screening of crosstalk and pyroptosis-related genes linking periodontitis and osteoporosis based on bioinformatics and machine learning[J]. Front Immunol, 2022, 13: 955441. doi: 10.3389/fimmu.2022.955441.
- [43] Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ. Periodontal disease and cancer: epidemiologic studies and possible mechanisms[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 213-233. doi: 10.1111/prd.12329.
- [44] Wu H, Wang S, Wei Z. Periodontitis and risk of mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review with meta-analysis[J]. J Periodontol Res, 2024, 59(5): 868-876. doi: 10.1111/jre.13255.
- [45] Chapelle ILC, Hirschfeld J, Cockwell P, et al. Interplay between periodontitis and chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21(4): 226-240. doi: 10.1038/s41581-024-00910-5.
- [46] Zhang Y, Wang X, Li H, et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 883-893. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.146.
- [47] Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 14-25. doi: 10.1111/prd.12296.
- [48] Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnson R, et al. The systemic oral health connection: biofilms[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(46): e30517. doi: 10.1097/MD.00000000000030517.
- [49] Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of peri-

- odontal pathogens in atheromatous plaques[J]. J Periodontol, 2000, 71(10): 1554-1560. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1554.
- [50] Mastragelopoulos N, Haraszthy VI, Zambon JJ, et al. Detection of periodontal pathogenic microorganisms in atheromatous plaque. Preliminary results[J]. Chirurg, 2002, 73(6): 585 - 591. doi: 10.1007/s00104-001-0385-1.
- [51] Mahendra J, Mahendra L, Felix J, et al. Prevalence of periodontal pathogenic bacteria in subgingival biofilm and atherosclerotic plaques of patients undergoing coronary revascularization surgery [J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(6): 719-724. doi: 10.4103/0972-124X.124476.
- [52] Serra e Silva Filho W, Casarin RCV, 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.
- [53] Pardo A, Signoriello A, Signoretto C, et al. Detection of periodontal pathogens in oral samples and cardiac specimens in patients undergoing aortic valve replacement: a pilot study[J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3874. doi: 10.3390/jcm10173874.
- [54] Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, et al. Microbiome composition comparison in oral and atherosclerotic plaque from patients with and without periodontitis[J]. Odontology, 2021, 109(1): 239-249. doi: 10.1007/s10266-020-00524-w.
- [55] Rao A, Kumar BK. Role of periodontal pathogens in atherosclerotic plaque development and progression: an overview[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2023, 70(4): 272 - 277. doi: 10.1556/030.2023.02145.
- [56] Huang S, Lin J, Han X. Extracellular vesicles - potential link between periodontal disease and diabetic complications[J]. Mol Oral Microbiol, 2024, 39(4): 225-239. doi: 10.1111/omi.12449.
- [57] Yoshida K, Yoshida K, Fujiwara N, et al. Extracellular vesicles of *P. gingivalis*-infected macrophages induce lung injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(11): 166236. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166236.
- [58] Lin J, Huang D, Xu H, et al. Macrophages: a communication network linking *Porphyromonas gingivalis* infection and associated systemic diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 952040. doi: 10.3389/fimmu.2022.952040.
- [59] Lee JH, Mun SJ. Relationship between C-reactive protein level and periodontitis and systemic diseases[J]. J Periodontol, 2024, 95(5): 494-501. doi: 10.1002/JPER.23-0008.
- [60] Machado V, Botelho J, Escalda C, et al. Serum C-reactive protein and periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 706432. doi: 10.3389/fimmu.2021.706432.
- [61] Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, et al. Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinico-biochemical study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): ZC41 - ZC45. doi: 10.7860/JCDR/2017/23100.9552.
- [62] Goyal L, Bey A, Gupta ND, et al. Comparative evaluation of serum C-reactive protein levels in chronic and aggressive periodontitis patients and association with periodontal disease severity[J]. Contemp Clin Dent, 2014, 5(4): 484 - 488. doi: 10.4103/0976 - 237X.142816.
- [63] 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, 2015: 564858. doi: 10.1155/2015/564858.
- [64] Shah B, Shah M, Geisinger M, et al. Effect of non-surgical therapy on plasma C-reactive protein levels in patients with periodontitis: a single arm prospective clinical trial[J]. J Periodontol, 2023, 94(3): 336-343. doi: 10.1002/JPER.22-0231.
- [65] Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, et al. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial[J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(9): 875 - 882. doi: 10.1111/jcpe.12290.
- [66] 常雅琴, 房方方, 秦莎莎, 等. 中重度慢性牙周炎患者牙周洁刮治前后血清C反应蛋白水平变化的系统评价和Meta分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(4): 385 - 392. doi: 10.7518/hxkq.2020.04.006.
- Chang YQ, Fang FF, Qin SS, et al. Effect of scaling and root planing on serum C-reactive protein levels in patients with moderate to severe chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis [J]. West China J Stomatol, 2020, 38(4): 385-392. doi: 10.7518/hxkq.2020.04.006.
- [67] Orlandi M, Muñoz Aguilera E, Marletta D, et al. Impact of the treatment of periodontitis on systemic health and quality of life: a systematic review[J]. J Clin Periodontol, 2022, 49(Suppl 24): 314-327. doi: 10.1111/jcpe.13554.
- [68] Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, et al. Treatment of periodontitis and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Clin Periodontol, 2023, 50(1): 45-60. doi: 10.1111/jcpe.13709.
- [69] Zekeridou A, Mombelli A, Cancela J, et al. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: what is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid?[J]. Clin Exp Dent Res, 2019, 5(2): 128-135. doi: 10.1002/cre2.162.
- [70] Delange N, Lindsay S, Lemus H, et al. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives[J]. J Periodontol, 2018, 89(2): 219-227. doi: 10.1002/JPER.17-0319.
- [71] Rathinasamy K, Ulaganathan A, Ramamurthy S, et al. Estimation of TNF- α levels in saliva and serum of patients with periodontal health and chronic periodontitis: a case-control study[J]. J Contemp Dent Pract, 2020, 21(2): 148-151.
- [72] Montenegro MM, Ribeiro IWJ, Kampits C, et al. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: preliminary findings of 3 months[J]. J Clin Periodontol, 2019, 46(3): 321-331. doi: 10.1111/jcpe.13085.
- [73] Zhou SY, Duan XQ, Hu R, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease[J]. Chin J

- Dent Res, 2013, 16(2): 145-151.
- [74] Almaghlouth AA, Cionca N, Cancela JA, et al. Effect of periodontal treatment on peak serum levels of inflammatory markers[J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(9): 2113-2121. doi: 10.1007/s00784-014-1187-4.
- [75] Lima RPE, Belém FV, Abreu LG, et al. Effect of periodontal therapy on serum levels of IL-6 in type 2 diabetics: a systematic review[J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2019, 39(1): e1-e10. doi: 10.11607/prd.3866.
- [76] Deng Y, Xiao J, Ma L, et al. Mitochondrial dysfunction in periodontitis and associated systemic diseases: implications for pathomechanisms and therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1024. doi: 10.3390/ijms25021024.
- [77] Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology *via* oxidative stress and mitochondrial dysfunction?[J]. Periodontol 2000, 2014, 64(1): 139-153. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00455.x.
- [78] Picca A, Mankowski RT, Burman JL, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(9): 543-554. doi: 10.1038/s41569-018-0059-z.
- [79] Xu T, Dong Q, Luo Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells[J]. Int J Oral Sci, 2021, 13(1): 28. doi: 10.1038/s41368-021-00134-4.
- [80] Li A, Du M, Chen Y, et al. Periodontitis and cognitive impairment in older adults: the mediating role of mitochondrial dysfunction[J]. J Periodontol, 2022, 93(9): 1302-1313. doi: 10.1002/JPER.21-0620.
- [81] Murray PE, Coffman JA, Garcia-Godoy F. Oral pathogens' substantial burden on cancer, cardiovascular diseases, Alzheimer's, diabetes, and other systemic diseases: a public health crisis-a comprehensive review[J]. Pathogens, 2024, 13(12): 1084. doi: 10.3390/pathogens13121084.
- [82] Mirnic J, Djuric M, Brkic S, et al. Pathogenic mechanisms that may link periodontal disease and type 2 diabetes mellitus-the role of oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 9806. doi: 10.3390/ijms25189806.
- [83] Kunath BJ, De Rudder C, Laczny CC, et al. The oral-gut microbiome axis in health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(12): 791-805. doi: 10.1038/s41579-024-01075-5.
- [84] Wang A, Zhai Z, Ding Y, et al. The oral-gut microbiome axis in inflammatory bowel disease: from inside to insight[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1430001. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430001.
- [85] Bao J, Li L, Zhang Y, et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis *via* salivary microbiota[J]. Int J Oral Sci, 2022, 14(1): 32. doi: 10.1038/s41368-022-00183-3.
- [86] Schneider E, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis [J]. Nat Metab, 2024, 6(8): 1454-1478. doi: 10.1038/s42255-024-01108-6.
- [87] Khuu MP, Paeslack N, Dremova O, et al. The gut microbiota in thrombosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2025, 22(2): 121-137. doi: 10.1038/s41569-024-01070-6.
- [88] Aburto MR, Cryan JF. Gastrointestinal and brain barriers: unlocking gates of communication across the microbiota-gut-brain axis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(4): 222-247. doi: 10.1038/s41575-023-00890-0.
- [89] Chen Y, Feng S, Li Y, et al. Gut microbiota and intestinal immunity-a crosstalk in irritable bowel syndrome[J]. Immunology, 2024, 172(1): 1-20. doi: 10.1111/imm.13749.
- [90] Qian J, Lu J, Huang Y, et al. Periodontitis salivary microbiota worsens colitis[J]. J Dent Res, 2022, 101(5): 559-568. doi: 10.1177/00220345211049781.
- [91] 钱俊, 张杨珩, 程书瑜, 等. 牙周炎患者唾液菌群对小鼠色氨酸-芳香烃受体信号轴的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(6): 595-603. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20220323-00126.
- Qian J, Zhang YH, Cheng SY, et al. Effects of salivary microbiota on tryptophan-aryl hydrocarbon receptor signaling axis in mice with periodontitis[J]. Chin J Stomatol, 2022, 57(6): 595-603. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20220323-00126.
- [92] Wang N, Zheng L, Qian J, et al. Salivary microbiota of periodontitis aggravates bone loss in ovariectomized rats[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 983608. doi: 10.3389/fcimb.2022.983608.
- [93] Lu J, Zhang S, Huang Y, et al. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease *via* gut-brain axis crosstalk [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2126272. doi: 10.1080/19490976.2022.2126272.
- [94] Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, et al. Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with Incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75(1): 157-172. doi: 10.3233/JAD-200064.
- [95] Sansores-España LD, Melgar-Rodríguez S, Olivares-Sagredo K, et al. Oral-gut-brain axis in experimental models of periodontitis: associating gut dysbiosis with neurodegenerative diseases[J]. Front Aging, 2021, 2: 781582. doi: 10.3389/fragi.2021.781582.
- [96] Albuquerque-Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 125-141. doi: 10.1111/prd.12427.
- [97] Chang JT, Anic GM, Rostron BL, et al. Cigarette smoking reduction and health risks: a systematic review and meta-analysis[J]. Nicotine Tob Res, 2021, 23(4): 635-642. doi: 10.1093/ntr/ntaa156.
- [98] Amaral AL, da Costa Andrade PA, Lwaleed BA, et al. Impacts of smoking on oral health-what is the role of the dental team in smoking cessation? [J]. Evid Based Dent, 2023, 24(4): 186-187. doi: 10.1038/s41432-023-00930-3.
- [99] Baydi Z, Limami Y, Khalki L, et al. An update of research animal models of inflammatory bowel disease[J]. ScientificWorldJournal, 2021, 2021: 7479540. doi: 10.1155/2021/7479540.
- [100] Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, et al. *Porphyromonas gingivalis* as a risk factor to Alzheimer's disease: a systematic review[J]. J Alzheimers Dis Rep, 2021, 5(1): 721-732. doi: 10.3233/ADR-200237.

- [101] Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: evidence, mechanisms, and implications[J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89(1): 9-18. doi: 10.1111/prd.12430.
- [102] Goździewska M, Łyszczarz A, Kaczoruk M, et al. Relationship between periodontal diseases and non-specific inflammatory bowel diseases – an overview. Part I[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2024, 31(1): 1-7. doi: 10.26444/aaem/185764.
- [103] Carrocci TJ, Neugebauer KM. Emerging and re-emerging themes in co-transcriptional pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(19): 3656-3666. doi: 10.1016/j.molcel.2024.08.036.
- [104] Jin J, Yamamoto R, Shiroguchi K. High-throughput identification and quantification of bacterial cells in the microbiota based on 16S rRNA sequencing with single-base accuracy using BarBIQ[J]. *Nat Protoc*, 2024, 19(1): 207-239. doi: 10.1038/s41596-023-00906-8.
- [105] Pardo-Palacios FJ, Wang D, Reese F, et al. Systematic assessment

of long-read RNA-seq methods for transcript identification and quantification[J]. *Nat Methods*, 2024, 21(7): 1349 - 1363. doi: 10.1038/s41592-024-02298-3.

(编辑 张琳, 曾曙光)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

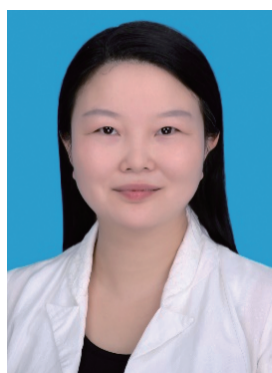
Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of

Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网



【作者简介】 陈斌, 南京大学医学院附属口腔医院牙周病科副主任医师, 副教授、硕士生导师, 中华口腔医学会牙周病学专业委员会委员, 江苏省口腔医学会口腔激光专业委员会副主任委员, 南京市“紫金山英才”。主持国家自然科学基金等项目7项, 发表学术论文60余篇, 其中包括F5000论文、ESI高被引论文、*Int J Oral Sci*杰出论文等。共同主译专著4部, 其中《临床牙周病学和口腔种植学》原著是牙周病学领域最经典的著作之一; 参编专著3部, 包括“十四五”规划教材《牙周病学》第6版(编委兼主编助理)等。获江苏省医学新技术引进二等奖(第一完成人), 教育部科技进步二等奖(参与)。参与2项国家级行业内团体标准的制订, 以第一作者起草专家共识并发表于*Int J Oral Sci*。



【通信作者简介】 闫福华, 主任医师、教授、博士研究生导师; 南京大学口腔医学研究所所长, 中华口腔医学会第七届牙周病学专业委员会主任委员, 中国医师协会口腔医师分会第五届副会长, 享受国务院政府特殊津贴专家, 江苏省特聘医学专家、江苏省双创计划引进人才, “十三五”规划教材《牙周病学》第5版副主编, “十四五”规划教材《牙周病学》第6版主编。主持省部级及以上科研项目20项, 参与十四五国家科技重点研发项目1项。发表学术论文300余篇。主编(审)、主译学术专著29部。