

慢性牙周炎与缺血性脑卒中关系的研究进展

刘 静 贺小宁

摘 要 慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) 是一种口腔多细菌感染导致的炎症性疾病,通过释放促炎性细胞因子和牙周致病菌,引发低度全身性炎症。缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是一种脑血管病变,其特征是局灶性神经功能缺失,严重时还会导致死亡。目前,已有越来越多的证据表明,炎症在 IS 的病理过程中起着关键作用,而且 CP 与 IS 之间的关系也已被相关研究证实。本文就近年来有关 CP 与 IS 相关性的研究现状做一综述。

关键词 慢性牙周炎 缺血性卒中 炎症因子 氧化应激

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.035

慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) 是一类由菌斑微生物引起的慢性、非特异性、感染性疾病,可导致牙周支持组织的不可逆性破坏,已被世界卫生组织 (world health organization, WHO) 归为三大主要的口腔疾病之一,全球近 50% 的人口受其影响^[1]。CP 与全身系统性疾病密切相关,而且 CP 与缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 相关性的研究已成为近年来研究的热点。脑卒中又称脑血管意外 (cerebrovascular accident, CA) 或中风,是一种急性脑血管疾病,可严重影响患者的生活质量,而缺血性脑卒中约占所有脑卒中发病的 60% ~ 80%^[2]。2016 年全球疾病负担数据显示,脑卒中是造成我国过早死亡损失寿命年的第一位病因^[3]。尽管研究者和临床医生付出了巨大努力,但迄今尚无针对 IS 的有效治疗方式,而牙周感染可能是 IS 新的独立危险因素,因此,研究者对确定 CP 和 IS 的危险因素越来越感兴趣,其目的是制定预防策略,以期在未来几年内能降低脑卒中的发生率。本文就近年来有关 CP 与 IS 相关性的研究现状做一综述。

一、慢性牙周炎与缺血性脑卒中的相关性

1. 慢性牙周炎与缺血性脑卒中的流行病学调查:

Chiu^[4] 研究发现除常见的危险因素外,牙周感染可能是 IS 新的独立危险因素,而且这种相关性独立于已知的脑梗死的其他常见危险因素。Grau 等^[5] 调查了 166 例急性 IS 患者,并与年龄、性别匹配的 166 例非

IS 患者进行了病例对照研究,结果显示,口腔健康状况不良是脑血管缺血性病变的危险因素,并且定期进行牙周治疗可以降低中风的发生率^[5,6]。最近一项基于 3 项队列研究 (合并相对危险度 2.52, 95% CI: 1.77 ~ 3.58) 和 5 项病例对照研究 (合并相对危险度 3.04, 95% CI: 1.10 ~ 8.43) 的 Meta 分析显示了 CP 和 IS 之间存在显著相关性^[7]。近年来国内也有相关报道,范珍明等^[8] 将 IS 患者与健康体检者的牙周状况和血清炎性标志物水平进行比较,也证实 CP 与 IS 之间有较为密切的关系,其中高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 等炎性标志物可能与 CP 和 IS 的发病相关。张燕锋等^[9] 对 40 例中重度 CP 伴 IS 高危人群及 36 例单纯中重度 CP 患者进行牙周基础治疗,发现牙周基础治疗可降低中重度 CP 伴 IS 高危人群血清同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 水平,因而得出牙周基础治疗可在一定程度上降低 IS 高危人群向 IS 发展的结论。然而,并非所有流行病学调查结果都显示牙周状况与 IS 的发生存在相关性。Joshi 等^[10] 对 40 ~ 75 岁的 44119 例健康人群展开调查,并未发现牙周疾病与 IS 的发生存在显著相关性。在该研究中,临床医生是通过问卷的形式来确诊牙周疾病而不是临床检查,这在一定程度上限制了最终结果的可靠性。另有研究发现 CP 与 IS 和脑血管疾病之间不存在显著相关性。对上述结果的可能解释包括存在未校正的混杂因素、CP 的诊断标准和病情严重程度指标不一致。在未来的流行病学研究中,准确控制混杂因素和统一牙周疾病检测标准将是研究者需要着重考虑的问题。

2. 牙周致病菌的直接侵入及炎症反应:牙周致病

基金项目:海南省自然科学基金资助项目 (819MS125)

作者单位:571199 海口,海南医学院口腔医学院 (刘静、贺小宁);570216 海口,海南医学院第二附属医院 (贺小宁)

通讯作者:贺小宁,主任医师,硕士生导师,电子信箱:hexiaoningvv@aliyun.com

菌可能直接进入血流引起菌血症,Horlana 等^[11]总结了 9 项观察性研究,在 219 例慢性牙周炎患者的血液样本(牙周手术之前、期间或之后)中有 106 例(49.4%)出现菌血症,检测到的细菌是伴放线放线杆菌(*actinobacillus actinomycetemcomitans*, Aa)、牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, Pg)和微型微单胞菌。Pg 和 Aa 是在洁治和根面平整术前后血流中最常检测到的病原菌。相比之下,Ratto - Tesperini 等^[12]使用分子鉴定方法未识别到血流中的任何口腔病原体。这些研究结果证明了目前用于准确鉴定血液中牙周致病菌存在的微生物学方法的局限性,因此,需要更具可重复性和验证性的方法。因为口腔也携带多种病毒,如巨细胞病毒会导致动脉硬化疾病,但没有研究表明牙周治疗后病毒血症的发生率更高。

慢性牙周炎中表达的炎性因子可参加体循环释放到全身,并能刺激内皮细胞产生诱导或加剧全身炎症反应。而炎症与 IS 密切相关,IL - 10 可以限制 IS 脑损伤的大小,肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 和 IL - 6 的增加影响 NO 的产生导致血管内皮功能障碍,促进血管壁炎症,影响黏附分子和细胞因子的表达。C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)能够与修饰的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)结合,并对内皮细胞功能、斑块不稳定性 and 血栓形成产生影响,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)形成中发挥作用。CP 和脑血管疾病患者的 CRP 水平升高,两项横断面研究证实慢性侵袭性慢性牙周炎患者血清 CRP 水平升高^[13]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)不仅在斑块破裂中起关键作用,是脑血管疾病中重要的炎性介质,还是慢性牙周炎中动脉粥样硬化结缔组织破坏的重要介质。Rathnayake 等^[14]也报道了慢性牙周炎患者血清和龈沟液中 MMP - 8 水平升高。Moura 等^[15]研究认为,唾液中 MMP - 2/MMP 组织抑制剂 - 2 复合物的水平可能是 MMP 和 MMP 组织抑制剂与慢性牙周炎患者内皮功能障碍相关性的一个更好的指标。

近年来一些研究证实了慢性牙周炎患者的纤维蛋白原水平升高^[13, 16]。止血因子如纤维蛋白原(动脉粥样硬化的系统性风险因素)及其降解产物,能够刺激炎性细胞因子和 MMP 的产生,以及减少纤溶酶原激活物抑制物 - 1 的产生(通过阻碍组织纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物的活性,从而减少对纤溶的抑制)。此外血小板数量和功能可能有助

于促炎性介质的产生以及聚集和血栓形成,Al - Rasheed^[17]观察到,慢性牙周炎患者的血小板计数比牙周健康人的高,牙周基础治疗可以显著降低血小板计数。研究表明 Pg 的蛋白水解酶通过增加细胞内钙离子以及迁移抑制因子和纤溶酶原激活物抑制物 - 1 的水平来激活血小板,进一步得出 Pg 与血小板相互作用的总结果可能是改变细胞因子的表达,从而同时影响炎症反应和纤维蛋白溶解反应,促进脑血栓形成^[18, 19]。尽管牙周炎会增加促炎性细胞因子的循环水平,但另一项动物实验结果显示,牙周炎并没有改变实验性脑卒中后的梗死体积和血 - 脑脊液屏障破坏程度,表明牙周炎不会改变脑缺血后的急性预后^[20]。

3. 牙周致病菌和 As 斑块:动脉粥样硬化性血栓形成是造成缺血性脑卒中最重要病因之一。1999 年,Chiu^[4]利用人类颈动脉内膜切除术样本的研究发表动脉粥样斑块中检测到牙周细菌 DNA,有研究使用了巢式定量 - PCR 和高通量测序,有使用 16SrRNA 基因测序技术,检查了 As 斑块中的细菌多样性,并记录了除了来自口腔细菌的遗传物质之外和肠道微生物群的序列。然而,Figuerro 等^[21]在单个 As 病变中没有检测到任何口腔细菌的 DNA。这些差异可能是由于标本采集的差异或用于从复杂的 As 病变中提取和鉴定 DNA 的分子技术的差异。也有证据表明 As 中存在病毒,目前的证据表明包括单纯疱疹病毒和巨细胞病毒。As 含有一个复杂的微生物群,其微生物来源于口腔、肠道、呼吸道和皮肤。此外,从 As 组织样品中培养出存活的 Pg 和 Aa 的研究很少,也还没有从 As 组织中培养出生物体的系统研究。

4. 基因:研究表明,牙周炎与缺血性脑卒中之间存在多基因遗传关系^[22]。牙周炎患者增多的 Pg 与宿主的相互作用改变宿主易感基因的表达,形成宿主/病原体相互作用,促进脑血管壁组织结构变化,与 IS 高度相关的多态基因位点 CDKN2B - AS1 (9 号染色体, p21.3) 也与牙周炎相关^[23, 24]。有研究表明纤溶酶原是 IS 和牙周炎的共同遗传危险因素。这些共同的遗传因素提示 IS 与牙周炎之间存在机制上的联系或免疫学上的共性。有研究表明,确定 CDKN2B - AS1 和纤溶酶原等造成的异常炎症反应可以部分解释牙周炎与脑血管疾病之间的流行病学联系。

二、影响 CP 与 IS 炎性发生、发展的因素

1. 氧化应激反应与血脂异常:低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very

low density lipoprotein, VLDL) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 是 As 的诱因; 在扩散到血管内膜层后, LDL 可以被修饰, 这促进了动脉粥样硬化的发生与发展。通过氧化、蛋白水解或其他方式修饰的脂质容易被吞噬细胞上的细胞受体识别, 吞噬细胞进而释放炎性介质和趋化因子, 增强炎性细胞对的促进作用。有研究表明慢性或侵袭性慢性牙周炎患者存在血脂异常、LDL 水平升高、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平降低、TG 增加、氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, Ox - LDL) 水平升高和小密度低密度脂蛋白升高。在一些研究中, 牙周治疗改善了血脂水平, 降低了总胆固醇、血清 LDL 和循环 Ox - LDL。另有研究注意到 Pg 及其菌毛和蛋白酶促进泡沫细胞的形成, 此外, 还描述了 LDL 的聚集和载脂蛋白 B - 100 的降解。Kim 等^[25]研究证明 Pg 在体外氧化 HDL, 将其从抗炎脂质转化为促炎脂质, 通过其诱导单核细胞产生炎性细胞因子的能力来评估, 还进一步检测了 Pg 对血脂的修饰。牙周细菌, 尤其是 Pg, 对脂质结构的直接影响仍在研究中。Lönn 等^[26]用缺乏牙龈蛋白酶 R 或牙龈蛋白酶 K 的 Pg 菌株处理分离的血浆脂蛋白。他们注意到 LDL 的载脂蛋白 E 和载脂蛋白 B 的断裂, 以及牙龈蛋白酶 K 对 HDL 的蛋白水解, 这些碎片脂质被确定具有增加动脉粥样硬化的作用。牙周感染, 氧化应激及血清脂质水平和结构之间的关系揭示了 As 形成的炎症机制, 提示了 CP 与 IS 相关的机制。

2. 免疫反应: 牙周微生物诱导的许多抗体, 可以与心脑血管疾病病理中相关的非细菌抗原发生反应, 增加心脑血管风险。这些抗原中研究最广泛的是微生物热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)。目前观点认为牙周生物膜中能表达 HSP 并诱导与人热休克蛋白反应的热休克蛋白抗体的细菌包括 P. g (HSP60, GroEL)、F. n (GroEL)、T. f 和 Aa。牙周病原体的 HSP 可以激活内皮细胞, 增加单核细胞的黏附和迁移, 增加泡沫细胞的形成, 通过 Toll 样受体刺激炎性细胞因子的产生, 促进凝血^[27]。慢性牙周炎患者的 GroEL 抗体水平升高, 渗透到动脉粥样硬化的病变中, 以增强炎性反应。研究表明精氨酸 - 牙龈蛋白酶的血凝素结构域免疫可诱导丙二醛 - 乙醛修饰的 LDL 产生保护性的 IgM 反应, 也能诱导 LPS 和磷酸胆碱的 IgA 反应。此外, 有研究已证实自然产生的 IgM 与丙二醛 - 乙醛修饰的 LDL 和 Aa 之间存在交叉反应, 另有研究记录了 IgA 和 IgG 与 Ox - LDL 和 Pg 之

间的交叉反应。也有研究发现心血管疾病伴慢性牙周炎患者的血清 Ox - LDL 抗体水平高于仅有心血管疾病的患者, Ox - LDL 抗体存在于心血管疾病患者的血清中, 也可能是心血管风险的一个标志。总之, 交叉反应和自身反应性抗体参与 IS 和 CP 的慢性炎性反应。产生这些抗体的主要原因与牙周感染的微生物群和牙周炎中宿主抗原的模拟物有关。

三、展 望

综上所述, 关于慢性牙周炎与缺血性脑卒中的临床症状和体征, 及联系二者的生物学基础已有较多的报道, 多项研究证实慢性牙周炎与缺血性脑卒中存在着相关性, 然而其因果关系仍不明确。未来需要大规模的纵向研究来验证。由于我国口腔保健意识相对薄弱, 患慢性牙周炎的比例会更高, 因此需要加强这方面的研究, 并积极宣传口腔保健的重要性。另外, 对牙周基础治疗能否降低缺血性脑卒中的发生率尚无定论, 还需要开展深入的研究与总结。随着对慢性牙周炎等慢性非传染性疾病在脑卒中发病机制中作用的深入研究, 在积极寻找炎症上游靶点的同时, 早期诊断和干预慢性牙周炎, 有可能对预防脑卒中中具有潜在的应用前景。

参考文献

- 1 Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, *et al.* Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability - adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990 - 2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors [J]. J Dent Res, 2017, 96(4): 380 - 387
- 2 方邦江, 李志军, 李银平, 等. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193 - 197
- 3 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019 (中文版) [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(10): 1037 - 1043
- 4 Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques [J]. Atherosclerosis, 1999, 138(5): S534 - S536
- 5 Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, *et al.* Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35(2): 496 - 501
- 6 Sen S, Giamberardino LD, Moss K, *et al.* Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke [J]. Stroke, 2018, 49(2): 355 - 362
- 7 Leira Y, Seoane J, Blanco M, *et al.* Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and Meta - analysis [J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(1): 43 - 53
- 8 范珍明, 郭梦黔, 夏剑波. 牙周炎和血清炎症因子与缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(26): 98 - 100
- 9 张燕锋, 孙晓菊, 谢洪, 等. 中重度牙周炎伴脑卒中高危人群牙周基础治疗效果观察 [J]. 中国实用口腔杂志, 2016, 9(10): 618 - 621

- 10 Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, *et al.* Poor oral health and coronary heart disease[J]. J Dent Res, 1996, 75(9): 1631–1636
- 11 Horliana AC, Chambrone L, Foz AM, *et al.* Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98271
- 12 Ratto – Tespestini AC, Pérez – Chaparro PJ, Romito GA, *et al.* Comparison of independent and dependent culture methods for the detection of transient bacteremia in diabetic subjects with chronic periodontitis [J]. Biomedica, 2016, 36(1): 156–161
- 13 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
- 14 Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, *et al.* Salivary matrix metalloproteinase – 8 and – 9 and myeloperoxidase in relation to coronary heart and periodontal diseases: a subgroup report from the PAROKRANK study (periodontitis and its relation to coronary artery disease) [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0126370
- 15 Moura MF, Navarro TP, Silva TA, *et al.* Periodontitis and endothelial dysfunction: periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin – 1 β , tumor necrosis factor – α , matrix metalloproteinase – 2, tissue inhibitor of metalloproteinases – 2 complex, and nitric oxide [J]. J Periodontol, 2017, 88(8): 778–787
- 16 Gocke C, Holtfrete B, Meisel P, *et al.* Abdominal obesity modifies long – term associations between periodontitis and markers of systemic inflammation [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 351–357
- 17 Al – Rasheed A. Elevation of white blood cells and platelet counts in patients having chronic periodontitis [J]. Saudi Dent J, 2012, 24(1): 17–21
- 18 Klarström Engström K, Khalaf H, Kälvegren H, *et al.* The role of Porphyromonas gingivalis gingipains in platelet activation and innate immune modulation [J]. Mol Oral Microbiol, 2015, 30(1): 62–73
- 19 Jockel – Schneider Y, Kobsar A, Stellzig – Eisenhauer A, *et al.* Wild – type isolates of porphyromonas gingivalis derived from periodontitis patients display major variability in platelet activation [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(6): 693–700
- 20 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 J, 2020, 15(2): 175–187
- 21 Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, *et al.* Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms [J]. J Periodontol, 2014, 85(9): 1182–1193
- 22 Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, *et al.* Periodontitis and cardiovascular diseases. consensus report [J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 1
- 23 Munz M, Richter GM, Loos BG, *et al.* Genome – wide association Meta – analysis of coronary artery disease and periodontitis reveals a novel shared risk locus [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13678
- 24 Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, *et al.* Genetic susceptibility contributing to periodontal and cardiovascular disease [J]. J Dental Research, 2017, 96(6): 610–617
- 25 Kim HJ, Cha GS, Kim HJ, *et al.* Porphyromonas gingivalis accelerates atherosclerosis through oxidation of high – density lipoprotein [J]. J Periodont Implant Sci, 2018, 48(1): 60–68
- 26 Lönn J, Ljunggren S, Klarström – Engström K, *et al.* Lipoprotein modifications by gingipains of porphyromonas gingivalis [J]. J Periodon Res, 2018, 53(3): 403–413
- 27 Suh JS, Kim S, Boström KI, *et al.* Periodontitis – induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial – mesenchymal transition in mice [J]. Int J Oral Sci, 2019, 11(3): 21
(收稿日期: 2021 – 03 – 29)
(修回日期: 2021 – 04 – 13)

(上接第 71 页)

- 7 Nishina SYA, Kawaguchi T, Kaku K, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors reduce hepatocellular carcinoma by activating lymphocyte chemotaxis in mice[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 7(1): 115–134
- 8 Nistala R, Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312(4): F661–F670
- 9 彭年春,郭晓蕙,袁振芳,等. CD26/DPP4、galectin – 3 在甲状腺乳头状癌的表达及意义[J]. 基础医学与临床, 2009, 29(10): 1079–1082
- 10 Yang F, Yoshitomi Y, Ikeda T, *et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase – 4 accelerates epithelial – mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR Axis[J]. Cancer Res, 2019, 79(4): 735–746
- 11 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, *et al.* CD26 expression is attenuated by TGF – β and SDF – 1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers[J]. Cancer Med, 2019, 8(8): 3936–3948
- 12 王文军,何蕾,李佳嘉,等. 胃癌组织中 CD26 的表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. 临床与实验病理杂志, 2020, 36(2): 148–153
- 13 De Chiara L, Páez de la Cadena M, Rodríguez – Berrocal J, *et al.* CD26 – related serum biomarkers: sCD26 protein, DPP4 activity, and anti – CD26 isotype levels in a colorectal cancer – screening context [J]. Dis Markers, 2020, 2020: 4347936
- 14 Busek P, Stremenova J, Sromova L, *et al.* Dipeptidyl peptidase – IV inhibits glioma cell growth independent of its enzymatic activity[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(5): 738–747
- 15 Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, *et al.* A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target [J]. Front Biosci: Landmark Ed, 2018, 23: 1754–1779
- 16 Zou S, Xu Z, Wen X, *et al.* JMJD3 promotes the epithelial – mesenchymal transition and migration of glioma cells via the CXCL12/CXCR4 axis[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5930–5940
- 17 Ehtesham MME, Issar NM, Kasl RA, *et al.* The role of the CXCR4 cell surface chemokine receptor in glioma biology[J]. J Neurooncol, 2013, 113(2): 153–162
(收稿日期: 2020 – 12 – 26)
(修回日期: 2021 – 01 – 20)