

# 血浆磷酸化 tau217 在牙周炎与轻度认知功能障碍间的中介效应

张彦表<sup>1</sup> 魏美荣<sup>2</sup> 赵雪娟<sup>2</sup> 齐小蕾<sup>3</sup> 左姗姗<sup>3</sup> 毛淑梅<sup>4</sup> 王军<sup>1</sup> 丁刚<sup>1</sup>

1. 山东第二医科大学口腔医学院, 潍坊 261053;

2. 山东第二医科大学第一附属医院牙周病科, 潍坊 261042;

3. 山东第二医科大学第一附属医院神经内科, 潍坊 261042;

4. 山东第二医科大学药学院, 潍坊 261053

**[摘要]** 目的 探讨血浆磷酸化 tau217 (p-tau217) 在牙周炎与轻度认知功能障碍 (MCI) 间的中介效应。方法 病例对照研究设计, 选取 2023 年 11 月—2024 年 5 月在山东第二医科大学第一附属医院神经内科确诊为 MCI 的患者为病例组 (MCI 组), 以同期在体检中心招募的年龄及受教育水平相匹配的认知功能正常 (CN) 的志愿者为对照组 (CN 组)。收集研究参与者的一般人口学资料。采用北京版蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、临床痴呆评定量表 (CDR) 和日常生活能力评估量表 (ADL) 评估神经心理学功能。完成临床牙周检查, 计算牙周感染表面积 (PISA), 以 2018 年分类法进行牙周炎分期。抽取晨起空腹肘静脉血, 检测血液生化指标, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 p-tau217 水平。采用独立样本 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验、 $\chi^2$  检验、偏相关分析、多因素 Logistic 回归分析、多元线性回归分析、限制性立方样条 (RCS) 回归分析、中介效应分析进行统计学分析。结果 研究共纳入 192 例参与者, MCI 组和 CN 组各 96 例, 均完成所有试验检查项目。MCI 组牙周炎患病率 (63.5%) 显著高于 CN 组 (43.8%) ( $\chi^2=7.561$ ,  $P=0.006$ )。MCI 组血浆 p-tau217 水平 [7.00 (4.27–9.65) ng/mL] 显著高于 CN 组 [2.02 (0.80–3.81) ng/mL] ( $Z=-8.108$ ,  $P<0.001$ )。偏相关分析显示, 血浆 p-tau217 与各临床牙周指标均呈正相关 (均  $P<0.001$ )。校正基线协变量后, 多因素 Logistic 回归分析显示, 牙周炎是 MCI 的独立危险因素, 牙周炎患者的 MCI 患病风险是非牙周炎的 1.977 倍 (OR=1.977, 95%CI: 1.088–3.594,  $P=0.025$ ); I/II 期牙周炎、III/IV 期牙周炎的 MCI 患病风险分别是非牙周炎的 1.878 倍 (OR=1.878, 95%CI: 1.029–3.425,  $P=0.040$ ) 和 2.625 倍 (OR=2.625, 95%CI: 1.073–6.246,  $P=0.035$ )。趋势检验显示, MCI 患病风险随牙周炎分期数增大而增加 ( $P_{\text{trend}}=0.016$ )。校正基线协变量后, 多元线性回归分析显示, 牙周炎是血浆 p-tau217 水平升高的独立危险因素 ( $\beta=3.309$ , 95%CI: 2.363–4.254,  $P<0.001$ ); 与非牙周炎相比, I/II 期牙周炎 ( $\beta=1.838$ , 95%CI: 0.869–2.806,  $P<0.001$ ) 和 III/IV 期牙周炎 ( $\beta=5.539$ , 95%CI: 4.442–6.636,  $P<0.001$ ) 的血浆 p-tau217 水平均升高。趋势检验显示, 血浆 p-tau217 水平随牙周炎分期数增大而升高 ( $P_{\text{trend}}<0.001$ )。RCS 分析显示, 校正基线协变量后, PISA 与 MCI 患病风险 ( $P_{\text{overall}}=0.002$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.344$ ) 及血浆 p-tau217 水平 ( $P_{\text{overall}}<0.001$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.140$ ) 均呈正向线性剂量-反应关系。校正基线协变量后, 中介效应分析显示, 血浆 p-tau217 在牙周炎与 MCI 关联中存在中介效应, 中介占比为 13.99% (95% Bootstrap CI: 0.38%–49.39%,  $P=0.038$ )。结论 牙周炎是 MCI 患病风险增加和血浆 p-tau217 水平升高的危险因素, 血浆 p-tau217 负荷加重在牙周炎与 MCI 患病风险增加的关联中起中介效应。

**[关键词]** 牙周炎; 轻度认知功能障碍; 磷酸化 tau217; 中介效应

**[收稿日期]** 2025-03-01; **[修回日期]** 2025-07-03

**[基金项目]** 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2024MH147, ZR-2020MH381); 潍坊市鸢都学者项目 (ydxz2023002); 山东省中医药发展计划项目 (20190436)

**[第一作者]** 张彦表, 硕士, E-mail: zhangyb@sdsu.edu.cn

**[通信作者]** 王军, 讲师, 博士, E-mail: wangjun28@sdsu.edu.cn;

丁刚, 教授, 博士, E-mail: dinggang@sdsu.edu.cn

**[中图分类号]** 781.4

**[文献标志码]** A

**[doi]** 10.7518/hxkq.2025.2025078



本文链接

开放科学标识码

**Mediation analysis of plasma phosphorylated tau217 in the association between periodontitis and mild cog-**

**ognitive impairment**

Zhang Yanbiao<sup>1</sup>, Wei Meirong<sup>2</sup>, Zhao Xuejuan<sup>2</sup>, Qi Xiaolei<sup>3</sup>, Zuo Shanshan<sup>3</sup>, Mao Shumei<sup>4</sup>, Wang Jun<sup>1</sup>, Ding Gang<sup>1</sup>

1. School of Stomatology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; 2. Dept. of Periodontology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261042, China; 3. Dept. of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261042, China; 4. School of Pharmacy, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2024MH147, ZR2020MH381); Weifang City "Yuan Du" Scholar Program (ydxz2023002); Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program of Shandong Province (20190436)

Correspondence: Wang Jun, E-mail: wangjun28@sdsu.edu.cn; Ding Gang, E-mail: dinggang@sdsu.edu.cn

**[Abstract] Objective** This study aimed to investigate the potential mediating role of plasma phosphorylated tau217 (p-tau217) in the association between periodontitis and mild cognitive impairment (MCI). **Methods** In this case-control study, patients diagnosed with MCI in the Neurology Department of the First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University from November 2023 to May 2024 were selected as the case group (MCI group). Cognitively normal (CN) volunteers, matched for age and education level and recruited from the physical examination center during the same period, served as the control group (CN group). The general demographic data of the study participants were collected. The Beijing versions of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), clinical dementia rating (CDR), and activities of daily living scale (ADL) were used to assess neuropsychological functions. Clinical periodontal examinations were conducted, the periodontal inflamed surface area (PISA) was calculated, and the periodontitis stage was determined in accordance with the 2018 classification. Fasting elbow venous blood samples were collected in the morning, and blood biochemical indicators were measured. Plasma p-tau217 levels were detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analyses were performed using *t*-test, Mann-Whitney *U* test, chi-square test, partial correlation analysis, multivariate Logistic regression analysis, multiple linear regression analysis, restricted cubic spline (RCS) regression analysis, and mediation effect analysis. **Results** Among the 192 participants, 96 belong to the MCI group and 96 to the CN group. The prevalence of periodontitis was 63.5% in the MCI group and 43.8% in the CN group, with a statistically significant difference ( $\chi^2=7.561$ ,  $P=0.006$ ). The plasma p-tau217 levels in the MCI group were significantly higher than those in the CN group [7.00 (4.27–9.65) ng/mL versus 2.02 (0.80–3.81) ng/mL,  $Z=-8.108$ ,  $P<0.001$ ]. Partial correlation analysis revealed that plasma p-tau217 levels were positively correlated with all the clinical periodontal indices (all  $P<0.001$ ). After adjustments for baseline covariates, multivariate Logistic regression indicated that periodontitis was an independent risk factor for MCI. Patients with periodontitis had a 1.977-fold higher MCI risk than those without periodontitis (OR=1.977, 95%CI: 1.088–3.594,  $P=0.025$ ). Moreover, the MCI risk for stage I/II periodontitis and stage III/IV periodontitis was 1.878 times (OR=1.878, 95%CI: 1.029–3.425,  $P=0.040$ ) and 2.625 times (OR=2.625, 95%CI: 1.073–6.246,  $P=0.035$ ) higher than that for patients without periodontitis, respectively. Trend test showed that the MCI risk increased with periodontitis severity ( $P_{\text{trend}}=0.016$ ). After adjustments for baseline covariates, multiple linear regression analysis showed that periodontitis was an independent risk factor for increased plasma p-tau217 levels ( $\beta=3.309$ , 95%CI: 2.363–4.254,  $P<0.001$ ). Compared with patients without periodontitis, those with stage I/II periodontitis ( $\beta=1.838$ , 95%CI: 0.869–2.806,  $P<0.001$ ) and stage III/IV periodontitis ( $\beta=5.539$ , 95%CI: 4.442–6.636,  $P<0.001$ ) had significantly higher plasma p-tau217 levels. In addition, trend test indicated that plasma p-tau217 levels increased with periodontitis severity ( $P_{\text{trend}}<0.001$ ). After adjustments for baseline covariates, RCS regression analysis further revealed that PISA had a positive linear dose-response relationship with MCI risk ( $P_{\text{overall}}=0.002$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.344$ ) and plasma p-tau217 levels ( $P_{\text{overall}}<0.001$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.140$ ). After adjustments for baseline covariates, mediation analysis showed that plasma p-tau217 mediated the association between periodontitis and MCI, with a mediation proportion of 13.99% (95% Bootstrap CI: 0.38%–49.39%,  $P=0.038$ ). **Conclusion** Periodontitis was independently positively associated with MCI risk, and plasma p-tau217 plays a mediating role in this association.

**[Key words]** periodontitis; mild cognitive impairment; phosphorylated tau217; mediation analysis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以记忆和认知能力下降为主要临床表现的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。AD的病理定义为 $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -Amyloid, A $\beta$ ) 斑块和磷酸化 tau 蛋白 (phosphorylated tau, p-tau) 神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 在大脑中广泛沉积<sup>[2]</sup>。AD起病隐匿, AD病理在认知障碍症状出现前10~20年就已悄然开始<sup>[3-4]</sup>。目前针对AD的治疗药物仅能缓解症状, 尚无法阻止或逆转疾病的病理进展<sup>[5]</sup>。

AD是一种慢性进行性疾病, 轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是AD的前驱阶段, 虽然患者的认知功能有所下降, 但尚未达到AD的诊断标准<sup>[6]</sup>。MCI阶段是干预AD发展的关键窗口期, 通过早期识别高风险群体并实施有效的干预策略, 可延缓MCI向AD转变<sup>[7]</sup>。牙周炎是一种由病原微生物引起的慢性炎症性疾病, 不仅损害口腔健康, 还可通过加剧全身炎症反应, 增加认知障碍风险<sup>[8-9]</sup>。一项纳入13篇研究的荟萃分析显示, 与非牙周炎人群相比, 牙周炎患者发生MCI和AD的风险均显著增加<sup>[10]</sup>。然而, 牙周炎与MCI和AD之间的确切联系机制尚不明确。

tau蛋白是一种微管结合蛋白, 参与神经元细胞的轴突运输和细胞信号传递等生理过程。tau蛋白异常磷酸化会导致微管分解、神经元完整性丧失并最终形成NFTs<sup>[11]</sup>。脑脊液、血液、唾液、汗液、黏膜、泪液和尿液中均可检测到p-tau<sup>[12]</sup>。脑脊液是检测tau蛋白病理的金标准, 但采集脑脊液需进行腰椎穿刺术。血液采集经济便捷, 血浆p-tau逐渐成为AD领域的研究焦点<sup>[13]</sup>, 尤其是血浆磷酸化tau217 (phosphorylated tau217, p-tau217) 已成为AD最有诊断价值的血液生物标志物<sup>[4]</sup>: 一方面, 血浆p-tau217与脑脊液p-tau217有很强的相关性, 其浓度变化的自然历程和脑脊液p-tau217变化趋势一致<sup>[14]</sup>; 另一方面, 血浆p-tau217是个体或群体不良认知发展轨迹的独立预测因子, 不仅能准确地识别AD相关的A $\beta$ 和tau病理, 也能准确预测MCI向AD转变, 还能准确区分神经病理学定义的AD和非AD, 且诊断效能可与脑脊液的金标准相媲美<sup>[15]</sup>。2024年, 美国国立老龄化研究所-阿尔茨海默病协会 (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 在《阿尔茨海默病诊断和分期的修订标准》中, 对生物标志物进行更新, 将血浆p-tau217列为AD诊断和分期的核心1类生物标志物, 和脑脊液生物标志物具有同等地位<sup>[16]</sup>。

基于牙周炎与MCI的相关性及血浆p-tau217在AD诊断中的关键作用, 本研究拟采用病例对照研究方法, 以MCI患者为病例组, 以认知功能正常 (cognitively normal, CN) 的志愿者为对照组, 分析牙周炎与血浆p-tau217水平之间的相关性, 并采用中介效应模型分析血浆p-tau217在牙周炎与MCI关联中的潜在中介效应, 初步探讨牙周炎与MCI之间的关联机制, 以期为MCI的预防和干预提供科学依据。

## 1 材料和方法

采用病例对照研究设计。研究方案通过山东第二医科大学医学伦理委员会审核批准 (批准号: SDSMU2023-YX374)。参与者或其监护人对研究方案知情同意, 试验前均已签署知情同意书。研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言 (2013年修订版)》涉及人的生命科学与医学研究伦理准则。研究报告遵循《加强流行病学观察性研究报告质量》(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) 条目清单<sup>[17]</sup>。

### 1.1 研究对象

#### 1.1.1 病例组

选取2023年11月—2024年5月在山东第二医科大学第一附属医院神经内科诊断为MCI的患者。纳入标准: 1) 年龄 $\geq$ 50岁; 2) MCI符合2011年NIA-AA诊断标准<sup>[18]</sup>; 3) 右利手; 4) 左右眼矫正后视力至少0.6; 5) 愿意并能配合完成身体和认知功能检查。排除标准: 1) 痴呆; 2) 癫痫; 3) 精神疾病 (如抑郁症、精神分裂症、分裂情感障碍和偏执型精神病等); 4) 既往有脑器质性疾病 (如脑瘤、中风、头部严重创伤或手术史等); 5) 糖尿病; 6) 肾功能不全; 7) 听力和语言障碍; 8) 活动性感染/炎症性疾病 (如艾滋病毒、肝炎、慢性支气管炎、炎症性肠病、类风湿性关节炎、过敏或哮喘); 9) 正使用抗凝药物、抗精神病药物、抗生素、糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗; 10) 全口余留牙数少于16颗; 11) 近12月内有牙周治疗史。

#### 1.1.2 对照组

选取同期在山东第二医科大学第一附属医院健康体检中心招募的认知功能正常的志愿者。纳入标准: 1) 无记忆和认知功能受损抱怨, 神经心理学测验得分正常<sup>[19]</sup>; 2) 受教育水平及年龄范围与MIC组匹配; 3) 右利手; 左右眼矫正后视力至

少0.6; 4) 愿意并能配合完成身体和认知功能检查。排除标准: 同MCI组。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 样本量计算

以组间血浆p-tau217水平差异为计算依据, 采用G\*Power软件(版本3.1.9.7, 德国杜塞尔多夫)进行事前样本量估计。设中等水平的效应量(Cohen's  $d=0.5$ ), 显著性水平 $\alpha=0.05$ , 双尾检验, 检验功效power=90% (即 $\beta=0.1$ ), 样本量组间比例为1:1, 基于上述参数, 计算得出每组所需最小样本量为86例, 考虑10%的潜在样本损失, 最终确定每组样本量为96例。

### 1.2.2 一般资料调查

回顾既往文献<sup>[20-21]</sup>, 研究团队自行编制一般人口学资料调查表, 通过面对面访谈, 收集参与者人口学特征(年龄、性别、受教育水平)、生活方式(烟酒嗜好、户外体育活动)、健康状况(既往病史、用药情况、记忆或认知抱怨)等基本信息。使用DHM-301A型超声波身高体重测量仪(郑州鼎恒电子科技有限公司)测量参与者清晨空腹且排尿后、脱帽、赤脚、穿轻薄衣时的身高和体重, 分别精确至0.1 cm和0.1 kg, 测量2次取平均值。计算体重指数(body mass index, BMI),  $BMI=体重/身高^2$ , 单位:  $kg/m^2$ 。使用标准对数视力表检查视力。安静环境坐位休息10 min后, 使用YE-650C型上臂式电子血压计(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)测量右上臂动脉收缩压和舒张压, 精确至1 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 测量2次取平均值。

### 1.2.3 神经心理学评估

1) 蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA): 原量表由Nasreddine等<sup>[22]</sup>研制, 是国际广泛使用的快速筛查MCI的专用敏感性工具。本研究使用的是北京版MoCA<sup>[23]</sup>, 其信效度已被以中国人为研究对象的列队研究验证<sup>[24]</sup>, 量表覆盖视空间与执行功能、抽象、命名、语言、注意、记忆、延迟回忆和定向8个认知领域, 满分30分。使用时, 受教育年限 $\leq 12$ 年的受试者总分加1分。量表得分越高表明认知功能越好, 得分26~30表示认知功能正常,  $< 26$ 分表示有认知功能障碍。本调查中, MoCA的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.842。2) 临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR): 原量表由美国Morris<sup>[25]</sup>修订研制, 是国际公认的痴呆严重程度分级评定工具。本研究使用的简体中文版CDR<sup>[26]</sup>是由中国老年医

学学会认知障碍分会译制而成, 量表涵盖判断与问题解决能力、记忆力、定向力、家务及业余爱好、社交事务、个人自理能力6个类别的功能, 通过与受试者和家属半结构化访谈, 提炼信息, 综合判断得出CDR总评分, 评分0、0.5、1、2、3分别对应正常、可疑痴呆、轻度痴呆、中度痴呆和重度痴呆。本调查中, CDR量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.833。3) 日常生活能力评估量表(activity of daily living scale, ADL): 量表由美国Lawton等<sup>[27]</sup>制作, 用于评估受试者日常生活能力, 量表共14个项目, 采用Likert 4级评分法, 每项按“自己完全可以做”“有些困难”“需要帮助”“根本无法做”依次赋1、2、3、4分; 总得分范围为14~56分, 分数越低表明日常生活越好, 14~16分为正常, 17~22分为轻度功能障碍, 23~28分为中度功能障碍, 29~56分为重度功能障碍。本调查中, ADL量表的Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.891。以上评估由2名经过一致性培训且具有认知领域知识背景的神经内科主治医师共同完成。

### 1.2.4 临床牙周检查

由同一名具有副高级职称的牙周科医师使用UNC-15牙周探针(Hu-Friedy公司, 美国)检查除第三磨牙外每颗牙齿颊侧、舌侧、近中、远中共4个位点的菌斑指数(plaque index, PLI)<sup>[28]</sup>、牙龈指数(gingival index, GI)<sup>[29]</sup>及颊/舌侧近中、正中、远中共6个位点的临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL)、探诊深度(probing depth, PD)和探诊出血(bleeding on probing, BOP)<sup>[30]</sup>。采用Nesse等<sup>[31]</sup>制作的电子版Excel表格(获取网址: <https://www.parsprototo.info>)根据剩余牙齿的数量、PD和BOP计算牙周感染表面积(periodontal inflamed surface area, PISA), 单位 $mm^2$ 。PISA反映的是牙周袋上皮所有出血区域的总和, 是一个用于评价牙周炎症组织炎症负担程度的量化指标<sup>[31]</sup>。实验前, 招募5名就诊于牙周科的牙周炎患者, 检查者间隔2 d对其全口共824个位点进行2次测量PD和CAL, 计算2次测量结果的组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)。本研究中, PD和CAL的ICC值分别为0.903 (95%CI: 0.869~0.926)和0.897 (95%CI: 0.848~0.927), 说明检查者自身一致性良好。神经心理学评估结果对牙周检查医师设盲。

### 1.2.5 血液检验

受试者禁食12 h后, 次日清晨6:00—7:00空腹状态时, 用22号口径(0.7 mm)真空采血针负压

抽取肘正中静脉血液标本 10 mL, 其中 5 mL 非抗凝静脉血置于常规管, 送检山东第二医科大学第一附属医院检验中心(符合 ISO 15189 医学体系认证标准), 采用 CX-7 型全自动生化分析仪(Beckman 公司, 美国)测定空腹血糖、糖化血红蛋白 A<sub>1c</sub> (glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>, GHbA<sub>1c</sub>)、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清肌酐。采用慢性肾脏病流行病学协作公式 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, CKD-EPI 公式)<sup>[32]</sup> 计算估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, e-GFR)。另 5 mL 置于含乙二胺四乙酸二钾的抗凝管中, 即刻轻柔颠倒采血管 5~10 次摇匀, 1 h 内干冰运输送至山东第二医科大学药理学实验室, 4 °C 2 000 g 离心机离心 10 min 后, 用低吸附的移液器吸头抽取上清液血浆, 迅速 -80 °C 冻存。静脉血采集至血浆冻存整个流程时间不超过 2 h。期间待检测冻存血浆样品仅冻融 1 次。采用人 p-tau217 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (Abcam 公司, 美国) 检测血浆 p-tau217 浓度, 检测灵敏度为 0.136 ng/mL, 检测范围为 0.469~30 ng/mL, 批内变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 4.5%, 批间 CV 为 2.9%。检测方法严格按照产品说明书进行。化验员对临床检查变量不知情。

### 1.2.6 相关定义及诊断标准

1) 吸烟: 目前或曾经吸烟 ≥1 支/天。2) 饮酒: 目前或曾经饮酒 ≥3 天/每周, 每天饮酒量等效乙醇 ≥20 g。3) 体育锻炼: 每周参加中等 (如散步、做家务、广场舞等) 及以上 (如跑步、打球等) 强度身体活动至少 120 min。4) 高血压<sup>[33]</sup>: 既往诊断为高血压, 或正服用降压药, 或诊室收缩压 ≥140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥90 mmHg。5) 糖尿病<sup>[34]</sup>: 既往诊断为糖尿病, 或正进行降糖治疗, 或 GHbA<sub>1c</sub> ≥6.5%, 和 (或) 空腹血糖 ≥7 mmol/L。6) 肾功能不全<sup>[35]</sup>: eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。7) MCI: 符合 2011 年 NIA-AA 诊断标准<sup>[17]</sup>: 受试者或其家属抱怨认知功能减退; 临床评估确认至少一个认知领域存在功能障碍, 本研究中以 MoCA <26 分作为客观证据; 个人独立日常生活自理能力基本正常, 但复杂性日常能力 (如理财、购物、出访) 可受轻微影响, 即 ADL <16 分; 未达到痴呆诊断标准, 即 CDR=0.5 分。8) CN<sup>[36-37]</sup>: 无主观认

知功能受损主诉; MoCA ≥26 分; ADL <16 分; CDR=0 分。9) 牙周炎: 符合 2018 年牙周炎诊断标准<sup>[38-39]</sup>; 颊/舌侧 CAL ≥3 mm 且至少有 2 颗牙 PD > 3 mm, 或至少有 2 颗非相邻牙的邻面 CAL ≥1 mm。10) 牙周炎分期: 参照 Holtfreter 等<sup>[40]</sup> 制定的流行病学调查研究中牙周状态分类方案新框架。首先, 根据邻面最大 CAL 对牙周炎初步分期, 1~2 mm 为 I 期, 3~4 mm 为 II 期, ≥5 mm 为 III/IV 期; 然后, 若 II 期牙周炎最大 PD ≥6 mm 或存在 II 度或 III 度根分叉病变, 则重新归类为 III 期; 若 III 期牙周炎余牙数 <20 颗, 则重新归类为 IV 期; 因本研究无法调查具体失牙原因, 故未将“因牙周炎失牙数”纳入牙周炎分期标准<sup>[40]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 (IBM 公司, 美国) 和 R 4.4.2 (<https://www.r-project.org/>) 进行统计学分析。双侧检验, 显著性水平  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。满足正态性的定量资料用  $\bar{x}\pm s$  描述, 2 组均数的比较用两独立样本  $t$  检验; 不满足正态性, 用中位数 (四分位间距) [median (interquartile range), M (IQR)] 描述, 2 组间比较用非参数检验中的两独立样本的 Mann-Whitney  $U$  检验; 多组间比较用非参数检验中的多个独立样本的 Kruskal-Wallis  $H$  检验, 事后组间多重比较用 Bonferroni 法校正的 Mann-Whitney  $U$  检验, 为控制多重比较时的总体 I 类错误膨胀, 校正后的显著性水平  $\alpha'=\alpha/n$ ,  $n$  为多重比较的次数。定性资料用频数 (百分比) [ $n$  (%)] 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析用于评估血浆 p-tau217 区分 MCI 于 CN 的性能。单因素线性回归分析探讨血浆 p-tau217 与基线临床因素的相关性, 基线临床因素各变量间的共线性诊断采用容差和方差膨胀因子, 容差小于 0.2 或方差膨胀因子大于 5 表示存在明显共线性。采用偏相关分析控制基线因素探讨血浆 p-tau217 与临床牙周指标的相关性。多因素 Logistic 回归模型分析牙周炎与 MCI 的相关性。多元线性回归模型分析牙周炎与血浆 p-tau217 水平的相关性。使用 R 语言“rms”包进行限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 回归分析并拟合平滑曲线, 探讨 PISA 水平与 MCI 患病风险及血浆 p-tau217 水平之间的剂量-反应关系, 并分析其中潜在的非线性关系, 似然比检验估计非线性  $P$  值。使用 R 语言“regmedint”包进行中介效应分析。直接效应为控制血浆 p-tau217 后牙周炎对 MCI 的直

接影响；间接效应为血浆 p-tau217 介导的牙周炎对 MCI 的影响；总效应为牙周炎对 MCI 的总影响。总效应等于直接效应加上间接效应。中介占比 (%) 计算公式为 (间接效应÷总效应)×100%。通过 Bootstrap 法模拟抽样 1 000 次估计效应量的大小及其 95% Bootstrap CI。如果 95% Bootstrap CI 不包含 0, 则表明中介效应显著。构建 4 个模型逐步校正协变量以观察结果的独立性和稳定性, 协变量的纳入是由先验理论和基线数据比较结果的统计学差异驱动。模型 1 为未校正模型; 模型 2 校正了性别、年龄和教育水平; 模型 3 校正了性别、年龄、教育水平、高血压、吸烟、体育锻炼、饮酒和 BMI; 模型 4 为完全校正模型, 校正的协变量包括性别、年龄、受教育水平、高血压、吸烟、体育锻炼、饮酒、空腹血糖、BMI、GHbA<sub>1c</sub>、LDL-C 和 eGFR。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

本研究共纳入 192 例参与者, MCI 组和 CN 组各 96 例, 均完成所有试验检查项目。MCI 组年龄范围 50~65 岁, 女性 43 例, 男性 53 例。CN 组年龄范围 50~65 岁, 女性 38 例, 男性 58 例。一般资料及血液检查项目中, MCI 组和 CN 组的性别构成比、年龄、受教育水平、饮酒者占比、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、肌酐、HDL-C、eGFR 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ); MCI 组的高血压者占比、吸烟者占比、空腹血糖、BMI、GHbA<sub>1c</sub>、LDL-C 均显著高于 CN 组 (均  $P<0.05$ ); MCI 组体育锻炼者占比显著低于 CN 组 ( $P=0.001$ )。MCI 组牙周炎患病率 [63.5% (61/96)] 显著高于 CN 组 [43.8% (42/96)] ( $\chi^2=7.561, P=0.006$ )。根据 2018 年的分类法对牙周炎进行分期, 并将分期视为有序分类变量, Mann-Whitney  $U$  检验结果显示, 2 组间的牙周炎分期构成比存在差异 ( $Z=-3.054, P=0.002$ )。此外, MCI 组各项临床牙周指标测量值均高于 CN 组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 血浆 p-tau217

MCI 组血浆 p-tau217 水平明显高于 CN 组, 差异有统计学意义 ( $Z=-8.108, P<0.001$ ) (表 1 和图 1A)。血浆 p-tau217 区分 MCI 于 CN 的 AUC 为 0.839 (95%CI: 0.779~0.888,  $Z=11.624, P<0.001$ ), cut-off 值为 4.42 ng/mL, 特异度为 85.42%, 敏感度

为 75.00% (图 1B)。将所有研究参与者进一步分为 4 个亚组 (图 1C): 非牙周炎且认知功能正常组 (PD-MCI-)、认知功能正常伴牙周炎组 (PD+MCI-)、非牙周炎伴认知功能障碍组 (PD-MCI+) 和牙周炎伴认知功能障碍组 (PD+MCI+)。组间两两比较显示, 除 PD+MCI-与 PD-MCI+组间差异无统计学意义 ( $P=0.334$ ) 外, 其余各组间两两比较差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); Jonckheere-Terpstra 检验显示, 血浆 p-tau217 水平由 PD-MCI-、PD+MCI-、PD-MCI+至 PD+MCI+呈线性趋势逐渐升高 ( $Z=9.970, P_{\text{trend}}<0.001$ )。此外, 按照 2018 年牙周炎新分类法, 分别将 MCI 组和 CN 组参与者进一步分为非牙周炎、I/II 期牙周炎和 III/IV 期牙周炎 (图 1D、E), 两两比较显示, I/II 期牙周炎血浆 p-tau217 水平高于非牙周炎, III/IV 期牙周炎又高于 I/II 期牙周炎, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。Jonckheere-Terpstra 检验显示, MCI 组和 CN 组血浆 p-tau217 水平均随牙周炎分期数增大而呈趋势性升高 (均  $P_{\text{trend}}<0.001$ )。将所有研究参与者按是否发生牙周炎, 分为非牙周炎组和牙周炎组 (图 1F), Mann-Whitney  $U$  检验显示, 牙周炎组血浆 p-tau217 水平明显高于非牙周炎组 ( $Z=-6.834, P<0.001$ )。

### 2.3 血浆 p-tau217 水平与临床牙周指标的相关性

在全部研究参与者中, 以血浆 p-tau217 为因变量, 以基线临床因素为自变量, 单因素线性回归分析结果显示, 血浆 p-tau217 水平与年龄、高血压、吸烟、饮酒、BMI、收缩压、舒张压、GHbA<sub>1c</sub>、LDL-C、ADL、CDR 均呈显著正相关 (均  $P<0.05$ ), 与体育锻炼、eGFR、MoCA 均呈显著负相关 (均  $P<0.05$ ) (表 2)。将单因素回归分析中  $P<0.05$  的变量纳入共线性诊断, 剔除方差膨胀因子大于 5 的变量 CDR。控制单因素线性回归中  $P<0.05$  且方差膨胀因子  $<5$  的变量后, 偏相关分析结果显示, 血浆 p-tau217 与各临床牙周指标均呈显著正相关 (均  $P<0.001$ ) (图 2)。

### 2.4 牙周炎与 MCI 的相关性

以 MCI 为因变量 (赋值: MCI=1, CN=0), 以牙周炎为自变量 (赋值: 牙周炎=1, 非牙周炎=0), 未校正模型 (模型 1) 结果显示, 牙周炎是 MCI 的危险因素 (OR=2.241, 95%CI: 1.256~3.998,  $P=0.006$ ); 完全校正模型 (模型 4) 结果显示, 牙周炎是 MCI 的独立危险因素, 牙周炎患者的 MCI 患病风险是非牙周炎的 1.977 倍 (OR=1.977, 95%CI: 1.088~3.594,  $P=0.025$ )。

表 1 MCI组和CN组基线特征的比较

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between MCI group and CN group

项目	MCI组 (n=96)	CN组 (n=96)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
一般资料				
性别			0.534 <sup>a</sup>	0.465
女	43 (44.8%)	38 (39.6%)		
男	53 (55.2%)	58 (60.4%)		
年龄*/岁	55 (52-58)	54 (52-60)	-0.898 <sup>c</sup>	0.369
受教育水平*/年	10 (8-12)	9 (8-12)	-1.641 <sup>a</sup>	0.101
吸烟	24 (25.0%)	13 (13.5%)	4.051 <sup>a</sup>	0.044
饮酒	29 (30.2%)	22 (22.9%)	1.308 <sup>a</sup>	0.253
体育锻炼	37 (38.5%)	59 (61.5%)	10.083 <sup>a</sup>	0.001
高血压	30 (31.3%)	17 (17.7%)	4.761 <sup>a</sup>	0.029
BMI/ (kg/m <sup>2</sup> )	23.27±3.75	22.06±4.21	2.105 <sup>b</sup>	0.037
收缩压*/mmHg	129 (123-140)	129 (124-136)	-0.603 <sup>c</sup>	0.546
舒张压*/mmHg	83 (81-86)	83 (80-86)	-0.853 <sup>c</sup>	0.394
血液检验				
GHbA <sub>1c</sub> */%	5.3 (5.2-5.7)	5.2 (5.1-5.4)	-2.514 <sup>c</sup>	0.012
空腹血糖*/ (mol/mL)	5.5 (4.9-6.1)	5.3 (4.8-5.6)	-2.917 <sup>c</sup>	0.004
总胆固醇*/ (mol/mL)	4.5 (4.2-5.1)	4.6 (4.2-5.0)	-0.269 <sup>c</sup>	0.788
甘油三酯/ (mol/mL)	1.16±0.50	1.17±0.52	0.136 <sup>b</sup>	0.892
HDL-C*/ (mol/mL)	1.3 (1.2-1.5)	1.4 (1.1-1.5)	-0.251 <sup>c</sup>	0.802
LDL-C*/ (mol/mL)	3.0 (2.7-3.4)	2.8 (2.2-3.1)	-3.008 <sup>c</sup>	0.003
肌酐*/ (mol/mL)	86 (82-91)	87 (82-92)	-0.844 <sup>c</sup>	0.399
eGFR*/ [mL/min/ (1.73 m <sup>2</sup> ) ]	104 (97-110)	107 (99-112)	-1.285 <sup>c</sup>	0.199
神经心理学评估				
MoCA*/分	22 (20-24)	29 (28-30)	-11.743 <sup>c</sup>	<0.001
ADL*/分	19 (17-21)	15 (14-15)	-12.195 <sup>c</sup>	<0.001
CDR/分	0.5	0	—	—
牙周炎	61 (63.5%)	42 (43.8%)	7.561 <sup>a</sup>	0.006
牙周炎分期			-3.054 <sup>c</sup>	0.002
I期	11 (11.5%)	12 (12.5%)		
II期	24 (25.0%)	15 (15.6%)		
III期	17 (17.7%)	9 (9.4%)		
IV期	9 (9.4%)	6 (6.3%)		
临床牙周指标*				
PD/mm	3.31 (2.47-3.79)	2.49 (2.28-3.10)	-3.490 <sup>c</sup>	<0.001
CAL/mm	2.98 (1.63-3.54)	1.60 (1.39-3.10)	-3.965 <sup>c</sup>	<0.001
BOP/%	27.74 (21.36-48.17)	22.44 (17.47-43.03)	-2.600 <sup>c</sup>	0.009
GI (0~3)	1.36 (0.92-1.88)	1.07 (0.73-1.52)	-2.723 <sup>c</sup>	0.006
PLI (0~3)	1.60 (1.23-2.25)	1.37 (0.99-1.82)	-2.325 <sup>c</sup>	0.020
PISA/mm <sup>2</sup>	477.26 (27.57-803.55)	69.61 (22.98-451.68)	-3.270 <sup>c</sup>	0.001
p-tau217/ (ng/mL)	7.00 (4.27-9.65)	2.02 (0.80-3.81)	-8.108 <sup>c</sup>	<0.001

注: <sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值; <sup>b</sup>为t值; <sup>c</sup>为Z值。\*为不满足正态性,用M (IQR)表示。

为进一步探讨牙周炎严重程度与MCI的相关性,以牙周炎分期为自变量,并以非牙周炎为参照,设置(I/II期=1,其他=0)和(III/IV期=1,其他=0)2个哑变量,未校正模型(模型1)结果显示,I/II期、III/IV期牙周炎的MCI患病风险分别是非牙周炎的2.000倍(OR=2.000,95%CI:

1.036~3.862,  $P=0.039$ )和2.674倍(OR=2.674,95%CI: 1.245~5.745,  $P=0.012$ );完全校正模型(模型4)结果显示,I/II期、III/IV期牙周炎的MCI患病风险分别是非牙周炎的1.878倍(OR=1.878,95%CI: 1.029~3.425,  $P=0.040$ )和2.625倍(OR=2.625,95%CI: 1.073~6.246,  $P=0.035$ )。

将牙周炎分期视为有序分类自变量（赋值：非牙周炎=1，I/II期=2，III/IV期=3）纳入Logistic回归模型进行线性趋势检验，4个模型均显示，MCI患病风险随牙周炎分期数增大而增加， $P_{trend}$ 值依次为0.006、0.009、0.013、0.016。此外，4个模型均

显示，PISA与MCI风险增加显著正相关（均 $P<0.001$ ）。在完全校正模型（模型4），PISA每增加 $10\text{ mm}^2$ （PISA per  $10\text{ mm}^2$ ），MCI患病风险增加1.7%（OR=1.017，95%CI: 1.008~1.026， $P<0.001$ ）（表3）。

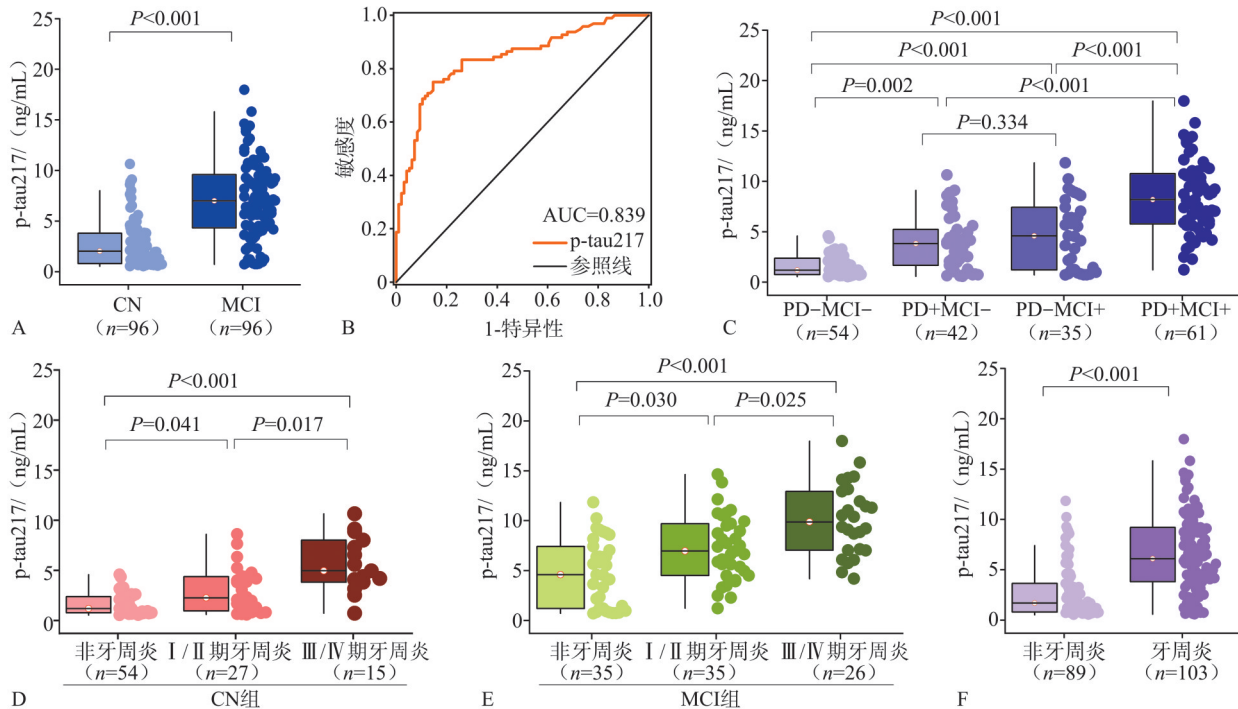


图 1 血浆 p-tau217  
Fig 1 Plasma p-tau217

A: CN组与MCI组间血浆 p-tau217水平的比较; B: 血浆 p-tau217区分MCI与CN的ROC曲线图; C: PD-MIC-、PD+MIC-、PD-MIC+、PD+MIC+4组间血浆 p-tau217水平的两两比较; D: CN组的非牙周炎、I/II牙周炎、III/IV牙周炎患者间血浆 p-tau217水平的两两比较; E: MCI组的非牙周炎、I/II牙周炎、III/IV牙周炎患者间血浆 p-tau217水平的两两比较; F: 牙周炎与非牙周炎患者间血浆 p-tau217水平的比较。

### 2.5 牙周炎与血浆 p-tau217 的相关性

以血浆 p-tau217为因变量，以牙周炎为自变量（赋值：牙周炎=1，非牙周炎=0），未校正模型（模型1）结果显示，与非牙周炎相比，牙周炎患者血浆 p-tau217水平显著升高（ $\beta=3.753$ ，95%CI: 2.765~4.742， $P<0.001$ ）；完全校正模型（模型4）结果显示，牙周炎患者血浆 p-tau217水平仍比非牙周炎显著升高（ $\beta=3.309$ ，95%CI: 2.363~4.254， $P<0.001$ ），牙周炎是血浆 p-tau217水平升高的独立危险因素。当以牙周炎分期为自变量时（哑变量设置方法同前所述），未校正模型（模型1）结果显示，与非牙周炎相比，I/II期（ $\beta=2.527$ ，95%CI: 1.454~3.600， $P<0.001$ ）和III/IV期牙周炎（ $\beta=5.607$ ，95%CI: 4.383~6.831， $P<0.001$ ）血浆 p-tau217水平均显著升高；完全校正模型（模型4）结果显示，与非牙周炎相比，I/II期（ $\beta=1.838$ ，

95%CI: 0.869~2.806， $P<0.001$ ）和III/IV期牙周炎（ $\beta=5.539$ ，95%CI: 4.442~6.636， $P<0.001$ ）血浆 p-tau217水平仍均显著升高。以牙周炎各分期组血浆 p-tau217水平的中位数进行线性趋势检验（赋值：非牙周炎=1.70，I/II期=4.63，III/IV期=8.71），4个模型均显示，血浆 p-tau217水平随牙周炎分期数增大而升高（均 $P_{trend}<0.001$ ）。此外，4个模型均显示，PISA与血浆 p-tau217水平升高显著正相关（均 $P<0.001$ ）。在完全校正模型（模型4），PISA每增加 $10\text{ mm}^2$ （PISA per  $10\text{ mm}^2$ ），血浆 p-tau217水平升高0.053 ng/mL（ $\beta=0.053$ ，95%CI: 0.041~0.066， $P<0.001$ ）（表4）。

### 2.6 RCS分析

为进一步验证牙周炎与MIC和血浆 p-tau217水平的相关性，以PISA为暴露因素，分别以MIC和血浆 p-tau217为结局因素，选取PISA第5、35

(参照)、65、95百分位数,构建4节点的RCS回归模型拟合平滑曲线,分析PISA与MCI患病及血浆p-tau217水平的剂量-反应关系,并探讨潜在的非线性关系。结果显示,在校正性别、年龄、教育水平、吸烟、饮酒、体育锻炼、高血压、BMI、GHbA<sub>1c</sub>、空腹血糖、LDL-C和eGFR后,PISA与MIC患病风险呈正向线性剂量-反应关系( $P_{\text{overall}}=0.002$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.344$ ,图3),PISA与血浆p-tau217水平亦呈正向线性剂量-反应关系( $P_{\text{overall}}<0.001$ ,  $P_{\text{nonlinear}}=0.140$ ,图4),即MIC患病风险及血浆p-tau217水平均随PISA的升高呈线性趋势上升。

2.7 中介效应分析

4个中介效应模型均显示,血浆p-tau217在牙周炎暴露与MCI风险之间起中介效应。未校正模型(模型1)结果显示,血浆p-tau217在牙周炎与MCI关联中的中介占比为17.04%(95% Bootstrap CI: 0.51%~78.31%,  $P=0.044$ ),即牙周炎与MCI相关联的17.04%可由血浆p-tau217解释;完全校正模型(模型4)结果显示,血浆p-tau217在牙周炎与MCI关联中仍存在中介效应,中介占比为13.99%(95% Bootstrap CI: 0.38%~49.39%,  $P=0.038$ ),即血浆p-tau217介导了牙周炎与MCI关联的13.99%(表5)。

表 2 血浆 p-tau217 与基线临床因素的相关性分析

Tab 2 Correlation analysis of plasma p-tau217 and baseline clinical factors n=192

变量	单因素线性回归分析		共线性诊断	
	β值	P值	容差	方差膨胀因子
性别	0.198	0.731		
受教育水平	0.068	0.540		
年龄	0.235	<0.001	0.836	1.196
高血压	2.499	<0.001	0.398	2.511
吸烟	2.678	<0.001	0.719	1.392
饮酒	1.344	0.036	0.755	1.325
体育锻炼	-1.394	0.014	0.923	1.084
BMI	0.274	<0.001	0.830	1.205
收缩压	0.106	<0.001	0.422	2.368
舒张压	0.108	0.040	0.832	1.202
GHbA <sub>1c</sub>	2.109	0.001	0.873	1.146
空腹血糖	0.210	0.625		
总胆固醇	0.217	0.611		
甘油三酯	0.696	0.219		
HDL-C	0.249	0.826		
LDL-C	1.879	<0.001	0.854	1.171
肌酐	0.026	0.533		
eGFR	-0.133	0.001	0.900	1.111
MoCA	-0.767	<0.001	0.263	3.807
ADL	0.654	<0.001	0.322	3.106
CDR	9.024	<0.001	0.154	6.490

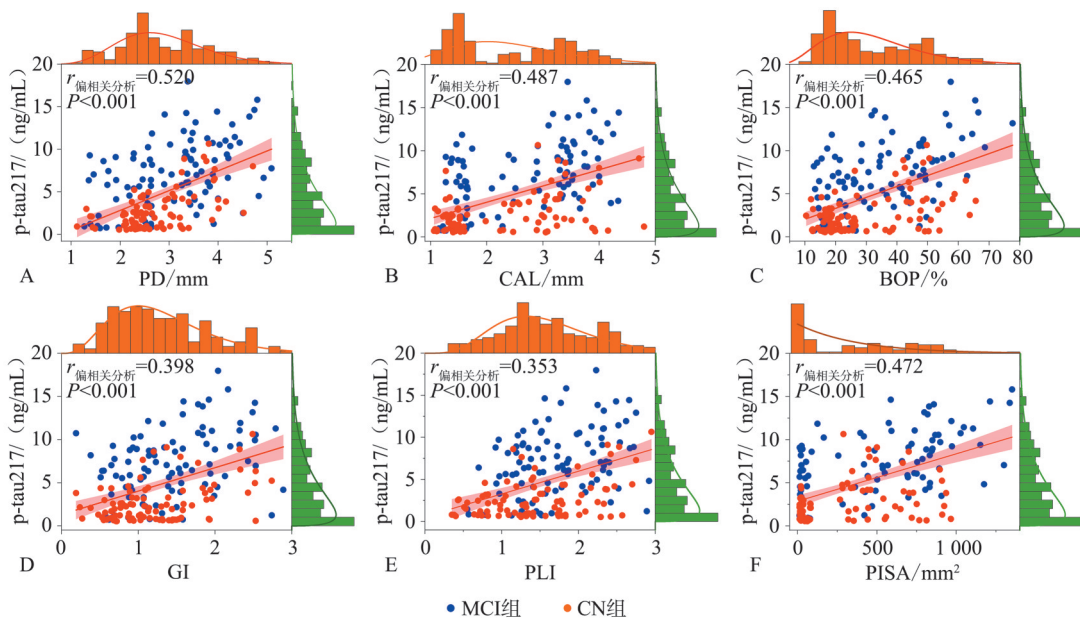


图 2 血浆 p-tau217 水平与临床牙周指标的偏相关分析散点图

Fig 2 Scatter plot of partial correlation analysis between plasma p-tau217 levels and clinical periodontal indicators

3 讨论

本研究采用病例对照研究设计,初步探讨了

血浆 p-tau217 在牙周炎与 MCI 间的中介效应, 研究结果显示, 在校正基线因素后, 牙周炎是 MCI 患病风险增加的独立危险因素, 牙周炎患者的血浆 p-tau217 水平比非牙周炎显著升高, 血浆 p-

tau217在牙周炎与MCI患病风险之间发挥中介效 机制提供了新视角。  
应。本研究结果为理解牙周炎与MCI之间的关联

表 3 牙周炎与MCI相关性的多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate Logistic regression analysis of the association between periodontitis and MCI

自变量	例数		模型1		模型2		模型3		模型4	
	MCI组	CN组	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
是否牙周炎										
非牙周炎	35	54	1 (参照)		1 (参照)		1 (参照)		1 (参照)	
牙周炎	61	42	2.241 (1.256~3.998)	0.006	2.153 (1.158~4.003)	0.015	2.024 (1.074~3.814)	0.029	1.977 (1.088~3.594)	0.025
牙周炎分期										
非牙周炎	35	54	1 (参照)		1 (参照)		1 (参照)		1 (参照)	
I/II期	35	27	2.000 (1.036~3.862)	0.039	2.082 (1.061~4.087)	0.039	1.919 (1.055~3.419)	0.033	1.878 (1.029~3.425)	0.040
III/IV期	26	15	2.674 (1.245~5.745)	0.012	2.845 (1.308~6.188)	0.008	2.747 (1.042~7.244)	0.041	2.625 (1.073~6.246)	0.035
$P_{trend}$ 值				0.006		0.009		0.013		0.016
PISA per 10 mm <sup>2</sup>	96	96	1.021 (1.011~1.031)	<0.001	1.018 (1.009~1.027)	<0.001	1.020 (1.010~1.030)	<0.001	1.017 (1.008~1.026)	<0.001

表 4 牙周炎与血浆 p-tau217 相关性的多元线性回归分析

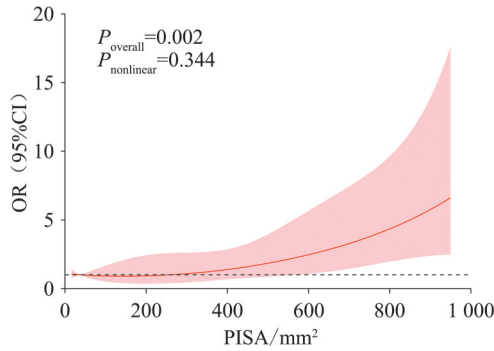
Tab 4 Multiple linear regression analysis of the association between periodontitis and plasma p-tau217

自变量	例数	p-tau217* / (ng/mL)	模型1		模型2		模型3		模型4	
			β (95%CI)	P值	β (95%CI)	P值	β (95%CI)	P值	β (95%CI)	P值
是否牙周炎										
非牙周炎	89	1.70 (0.80~3.88)	0 (参照)		0 (参照)		0 (参照)		0 (参照)	
牙周炎	103	6.11 (3.81~9.22)	3.753 (2.765~4.742)	<0.001	3.692 (2.722~4.662)	<0.001	3.431 (2.437~4.425)	<0.001	3.309 (2.363~4.254)	<0.001
牙周炎分期										
非牙周炎	89	1.70 (0.80~3.88)	0 (参照)		0 (参照)		0 (参照)		0 (参照)	
I/II期	62	4.63 (2.27~7.85)	2.527 (1.454~3.600)	<0.001	2.364 (1.323~3.404)	<0.001	2.121 (1.049~3.192)	<0.001	1.838 (0.869~2.806)	<0.001
III/IV期	41	8.71 (5.28~11.15)	5.607 (4.383~6.831)	<0.001	5.651 (4.475~6.827)	<0.001	5.333 (4.131~6.536)	<0.001	5.539 (4.442~6.636)	<0.001
$P_{trend}$ 值				<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
PISA per 10 mm <sup>2</sup>	192	4.04 (1.22~7.48)	0.056 (0.043~0.069)	<0.001	0.055 (0.041~0.068)	<0.001	0.055 (0.043~0.067)	<0.001	0.053 (0.041~0.066)	<0.001

注: \*为M (IQR)。

既往多项荟萃分析均表明牙周炎是MCI的危险因素。一项发表于2021年共纳入8项研究共4 805名参与者的荟萃分析结果显示,与非牙周炎人群相比,牙周炎患者的MCI患病风险升高1.60倍 (OR=1.60, 95%CI: 1.24~2.06),重度牙周炎患者的MCI患病风险升高2.32倍 (OR=2.32, 95%CI: 1.24~4.36) [10]。另一项纳入7项研究共3 973名参与者的Meta分析结果显示,牙周炎患

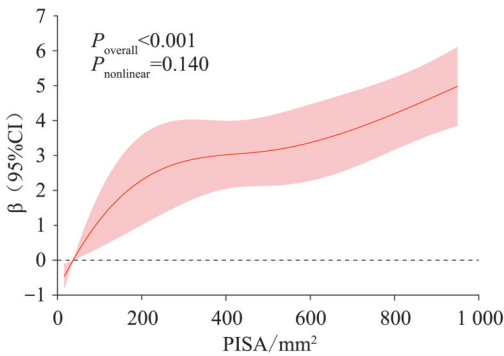
者的MCI患病风险是牙周健康者的1.70倍 (OR=1.70, 95%CI: 1.24~2.32),亚组分析显示,重度牙周炎患者的MCI患病风险是非重度牙周炎的2.09倍 (OR=2.09, 95%CI: 1.49~2.92) [41]。还有一项发表于2024年纳入22项研究共4 246 608例患者的Meta分析结果显示,牙周健康状况不佳 (包括牙周炎) 的老年人的认知障碍风险 (包括MCI) 显著增加 [42]。



OR为MIC患病风险的比值比;黑色虚线为OR=1的参照线,红线为PISA与MIC相关性的OR值,红色区域为OR值的95%CI。

图3 PISA与MIC间的剂量-反应关系

Fig 3 Dose-response relationship between PISA and MIC



黑色虚线为 $\beta=0$ 的参照线,红线为PISA与血浆p-tau217相关性的 $\beta$ 值,红色区域为 $\beta$ 值的95%CI。

图4 PISA与血浆p-tau217的剂量-反应关系

Fig 4 Dose-response relationship between PISA and plasma p-tau217

与既往类似研究相比,本研究具有以下优势:首先,本研究校正了多项认知下降的危险因素。《Lancet》常务委员会发布的2024年度痴呆症预防、干预和护理报告中,共提到14项认知下降的

危险因素,包括缺乏身体活动、受教育程度低、吸烟、过量饮酒、肥胖、糖尿病、高血压、LDL-C水平过高、创伤性脑损伤、听力损失、视力丧失、抑郁、社交孤立和空气污染<sup>[5]</sup>。本研究通过设置纳排标准和基线检查,对除社交孤立和空气污染外的12项危险因素进行了控制。其次,本研究采用2018年牙周病分类法进行牙周炎分期,探讨了不同牙周炎分期对MCI发病风险的影响及其趋势。第三,本研究采用PISA作为牙周炎炎症组织炎症负担的量化指标,构建RCS模型拟合平滑曲线,分析了PISA与MCI患病风险间的剂量-反应关系。本研究结果显示,在校正了基线协变量后,牙周炎患者的MCI患病风险是非牙周炎的1.977倍,进一步分析显示,I/II期(轻/中度)牙周炎和III/IV期(重度)牙周炎的MCI患病风险分别是非牙周炎的1.878倍和2.625倍,这与既往荟萃分析<sup>[10,41]</sup>结果基本接近。本研究结果还显示,MCI患病风险随牙周炎分期数增大而增加,PISA每增加10 mm<sup>2</sup>,MCI患病风险增加1.7%(OR=1.017,95%CI:1.008~1.026)。Iwasaki等<sup>[43]</sup>的一项前瞻性队列研究,对179名老年社区居民随访5年,研究发现,在校正随访时间和其他基线健康特性(年龄、性别、吸烟状况、受教育程度、身体活动水平、肥胖、抑郁症和糖尿病)后,基线PISA每增加10 mm<sup>2</sup>,MCI发病风险增加5%(OR=1.05,95%CI=1.01~1.10)。此外,本研究RCS分析结果显示,PISA与MIC患病风险呈正向线性剂量-反应关系,这进一步证实了牙周炎与MCI发病风险增加的相关性。因此,维护牙周健康、积极改善牙周组织炎症状态,可作为MCI高危患者延缓认知下降的重要策略。

表5 血浆p-tau217在牙周炎与MCI关联中的中介效应

Tab 5 Mediation analysis of plasma p-tau217 in the association between periodontitis and MCI

模型	总效应		直接效应		间接效应		中介占比	
	效应量 (95% Bootstrap CI)	P值	效应量 (95% Bootstrap CI)	P值	效应量 (95% Bootstrap CI)	P值	效应量 (95% Bootstrap CI)	P值
模型1	0.180 (0.038~0.308)	0.020	0.150 (0.003~0.282)	0.044	0.031 (0.002~0.076)	0.028	17.04% (0.51%~78.31%)	0.044
模型2	0.195 (0.054~0.339)	0.012	0.159 (0.013~0.304)	0.034	0.036 (0.004~0.086)	0.014	18.57% (1.68%~70.59%)	0.026
模型3	0.202 (0.068~0.332)	0.004	0.169 (0.026~0.302)	0.020	0.033 (0.005~0.076)	0.016	16.41% (2.39%~61.93%)	0.020
模型4	0.197 (0.057~0.332)	0.012	0.169 (0.032~0.307)	0.024	0.028 (0.001~0.067)	0.026	13.99% (0.38%~49.39%)	0.038

既往尚未见牙周炎与血浆p-tau217的相关性报道,但有研究报道了牙周炎与tau蛋白其他位点磷酸化的联系。Carballo等<sup>[44]</sup>研究发现,牙周炎患者血浆磷酸化 tau181 (phosphorylated tau181, p-tau-181) 浓度较健康人群显著升高,牙周炎是血浆p-

tau181升高的独立危险因素。Yamada等<sup>[45]</sup>用ELISA法对痴呆症患者龈沟液内p-tau181水平进行了检测,研究发现,女性痴呆症患者龈沟液p-tau181水平显著高于男性痴呆症患者。Fu等<sup>[46]</sup>研究发现,AD患者血浆p-tau水平与抗牙龈卟啉单胞菌脂多

糖抗体效价正相关。以上研究提示,牙周炎与tau蛋白的异常磷酸化存在相关性。本研究结果显示,在控制基线临床因素影响后,血浆p-tau217与各临床牙周指标均呈显著正相关,多因素线性回归模型控制协变量后,牙周炎患者血浆p-tau217水平比非牙周炎显著升高,牙周炎是血浆p-tau217水平升高的独立危险因素,血浆p-tau217水平随牙周炎分期数增大呈线性趋势性升高,PISA每增加10 mm<sup>2</sup>,血浆p-tau217水平升高0.053 ng/mL,RCS分析进一步证实PISA与血浆p-tau217水平存在正向线性剂量-反应关系。

血浆p-tau217是AD目前最具诊断前景的外周血生物标志物<sup>[47]</sup>。血浆p-tau217鉴定AD病理和临床表型方面的准确性已在多个队列研究中得到证实<sup>[14-15, 48-49]</sup>。NIA-AA发布的2024年《阿尔茨海默病诊断和分期的修订标准》<sup>[16]</sup>和国内发布的最新版《阿尔茨海默病体液标志物临床应用中国指南(2024版)》<sup>[50]</sup>均推荐血浆p-tau217作为AD诊断的关键生物标志物。本研究结果显示,MCI组血浆p-tau217水平明显高于CN组,血浆p-tau217区分MCI于CN的AUC为0.839,说明血浆p-tau217对MCI有良好诊断价值,这与既往研究<sup>[49]</sup>结论一致。本研究中,中介效应分析结果显示,在校正基线因素后,血浆p-tau217在牙周炎与MCI关联中存在中介效应,中介占比为13.99%,这提示,促进tau蛋白磷酸化,可能是牙周炎增加MCI患病风险的潜在机制之一。

牙周炎促进tau蛋白磷酸化的机制可能与牙周炎导致的系统性低度炎症反应有关。炎症在tau蛋白病理积累中起关键作用<sup>[51]</sup>。有研究<sup>[52]</sup>报道,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白-3(nucleotide-binding oligomerized domain-like receptor protein-3, NLRP-3)炎症小体通过激活tau磷酸酶和激酶,可导致tau蛋白的过度磷酸化和聚集。另有研究<sup>[53]</sup>发现,白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 可通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和/或糖原合酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )加剧tau蛋白磷酸化。此外,其他炎症因子,如IL-6<sup>[54]</sup>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[55]</sup>和半乳糖凝集素-3(Galectin-3)<sup>[56]</sup>也参与了tau蛋白的磷酸化。牙周炎可导致血清和唾液中NLRP-3炎症小体、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和Galectin-3的浓度显著升高<sup>[57-58]</sup>,因此,炎症可能是牙周炎促进tau蛋白磷酸化的信号通路。炎症在tau病理的发生

和发展中发挥双刃剑作用:一方面,炎症因子破坏血脑屏障,引发脑内特异性神经炎症反应,加剧tau蛋白过度磷酸化和异常聚集;另一方面,tau病理的加剧又促进了神经炎症反应,这种相互作用,形成恶性循环,加速了tau病理进展<sup>[59]</sup>。动物实验也证实牙源性感染导致的炎症与tau蛋白磷酸化存在相关性。Jiang等<sup>[60]</sup>研究报告,牙龈卟啉单胞菌脂多糖能通过增加小鼠皮质中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达,同时降低IL-10和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的表达,促进神经炎症,从而导致神经元tau蛋白的过度磷酸化。Tang等<sup>[61]</sup>研究指出,齿垢密螺旋体感染也能通过激活小鼠海马区的神经炎症,促进tau蛋白在丝氨酸396、苏氨酸181和苏氨酸231位点的过度磷酸化。Yan等<sup>[62]</sup>研究发现,具核梭杆菌感染能在AD模型大鼠的脑内上调p-tau181的表达。但炎症机制能否解释牙周炎导致血浆p-tau217升高尚有待进一步研究。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究中MCI的诊断是基于临床症状而非脑病理检查,MCI诊断结论缺乏脑病理验证。其次,本研究参与者的既往史、认知主诉、症状及神经心理学量表数据均源于自我报告,主观性较强,可能存在回忆偏倚和报告偏倚。第三,虽然血浆p-tau217可反映大脑中tau病理变化,但外周血与大脑之间的具体联系机制以及p-tau217的转运机制仍不完全清楚。第四,本研究是一项较小样本量的观察性研究,尽管在基线资料中考虑了多项风险因素,但MCI和血浆p-tau217水平还可能会受到遗传、基因、营养和社交活动等未测量或未知混杂因素的影响,本研究未收集这些数据,故无法解释这些潜在的偏倚。第五,所有参与者均来自华北地区同一家三级甲等医院,可能存在社会经济地位和健康行为等方面的选择性偏倚,故须谨慎解释本研究结论对其他地域不同暴露特征人群的外推性。因此,未来仍需扩大样本量,控制更多混杂风险因素,并以中枢系统AD病理标志物为中介,继续探讨牙周炎与MCI相关性的潜在机制。

综上,牙周炎是MCI患病风险增加和血浆p-tau217水平升高的危险因素,血浆p-tau217负荷加重在牙周炎与MCI患病风险增加的关联中起中介效应。这提示,对MCI共病牙周炎的患者,采取积极的临床措施修改牙周炎症状况,并定期监测血浆p-tau217水平,或有助于延缓认知功能衰退,降低MCI向AD转变的风险。未来,课题组将观察

牙周炎患者在接受牙周基础治疗后的血浆 p-tau217 水平变化, 并增加龈沟液 p-tau217 水平的检测, 以进一步揭示牙周炎与 p-tau217 之间的关联。此外, 牙周炎与 p-tau217 相关联的机制亦需进一步深入研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 43-73.
- [2] Peng L, Bestard-Lorigados I, Song W. The synapse as a treatment avenue for Alzheimer's Disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(7): 2940-2949.
- [3] Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 712-722.
- [4] Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 398-407.
- [5] Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission[J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 572-628.
- [6] Kiani L. A biomarker for mild cognitive impairment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(8): 459.
- [7] Mian M, Tahiri J, Eldin R, et al. Overlooked cases of mild cognitive impairment: implications to early Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102335.
- [8] Li A, Chen Y, van der Sluis LWM, et al. White blood cell count mediates the association between periodontal inflammation and cognitive performance measured by digit symbol substitution test among older U.S. adults [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(7): 1309-1315.
- [9] Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, et al. Periodontal disease and periodontal disease-related bacteria involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 275-283.
- [10] Hu X, Zhang J, Qiu Y, et al. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 21(5): 813-825.
- [11] Di Lorenzo D. Tau protein and tauopathies: exploring tau protein-protein and microtubule interactions, cross-interactions and therapeutic strategies[J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(21): e202400180.
- [12] Rajendran K, Krishnan UM. Biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 562: 119857.
- [13] Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3): 255-263.
- [14] Gonzalez-Ortiz F, Ferreira PCL, González-Escalante A, et al. A novel ultrasensitive assay for plasma p-tau217: Performance in individuals with subjective cognitive decline and early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(2): 1239-1249.
- [15] Lehmann S, Schraen-Maschke S, Vidal JS, et al. Clinical value of plasma ALZpath pTau217 immunoassay for assessing mild cognitive impairment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(11): 1046-1053.
- [16] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [17] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(12): 1495-1499.
- [18] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 270-279.
- [19] Fu Z, Zhao M, Wang X, et al. Altered neuroanatomical asymmetries of subcortical structures in subjective cognitive decline, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(3): 1121-1132.
- [20] 于丹丹, 周学玲, 牛叠静, 等. 血浆骨桥蛋白水平与2型糖尿病患者合并轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(38): 3593-3599.
- Yu DD, Zhou XL, Niu DJ, et al. Association between plasma osteopontin level and mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Med J*

- Chin, 2024, 104(38): 3593-3599.
- [21] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(5): 421-440.
- [22] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [23] Yu J, Li J, Huang X. The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study[J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 156.
- [24] Hong Y, Zeng X, Zhu CW, et al. Evaluating the Beijing version of Montreal Cognitive Assessment for identification of cognitive impairment in monolingual Chinese American older adults[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2022, 35(4): 586-593.
- [25] Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules[J]. Neurology, 1993, 43(11): 2412-2414.
- [26] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 367-371. Academy of Cognitive Disorder of China. The Clinical Dementia Rating (simplified Chinese)[J]. Chin J Geriatr, 2018, 37(4): 367-371.
- [27] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. Gerontologist, 1969, 9(3): 179-186.
- [28] Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition[J]. Acta Odontol Scand, 1964, 22: 121-135.
- [29] Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems[J]. J Periodontol, 1967, 38(6): 610-616.
- [30] Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque[J]. Int Dent J, 1975, 25(4): 229-235.
- [31] Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden [J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(8): 668-673.
- [32] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [33] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. J Hypertens, 2023, 41(12): 1874-2071.
- [34] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1): S20-S42.
- [35] DiseaseKidney: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [36] Miller AA, Sharp ES, Wang S, et al. Self-reported hearing loss is associated with faster cognitive and functional decline but not diagnostic conversion in the ADNI cohort[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(11): 7847-7858.
- [37] He Q, Li Q, Zhao J, et al. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: a case-control study[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 146.
- [38] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions[J]. J Periodontol, 2018, 89 Suppl 1: S173-S182.
- [39] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition[J]. J Periodontol, 2018, 89 Suppl 1: S159-S172.
- [40] Holtfreter B, Kuhr K, Borof K, et al. ACES: a new framework for the application of the 2018 periodontal status classification scheme to epidemiological survey data [J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(5): 512-521.
- [41] Lin J, Pathak JL, Shen Y, et al. Association between periodontitis and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2024, 53(1): 37-46.
- [42] Fu YD, Li CL, Hu CL, et al. Meta analysis of the correlation between periodontal health and cognitive impair-

- ment in the older population[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2024, 11(5): 1307-1315.
- [43] Iwasaki M, Kimura Y, Ogawa H, et al. Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: a 5-year cohort study[J]. *J Periodontal Res*, 2019, 54(3): 233-240.
- [44] Carballo Á, López-Dequidt I, Custodia A, et al. Association of periodontitis with cognitive decline and its progression: contribution of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease to this relationship[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(11): 1444-1454.
- [45] Yamada C, Ho A, Garcia C, et al. Dementia exacerbates periodontal bone loss in females[J]. *J Periodontal Res*, 2024, 59(3): 512-520.
- [46] Fu KL, Chiu MJ, Wara-Aswapati N, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(8): 3677-3687.
- [47] Howe MD, Britton KJ, Joyce HE, et al. Clinical application of plasma P-tau217 to assess eligibility for amyloid-lowering immunotherapy in memory clinic patients with early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 154.
- [48] Saloner R, VandeVrede L, Asken BM, et al. Plasma phosphorylated tau-217 exhibits sex-specific prognostication of cognitive decline and brain atrophy in cognitively unimpaired adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 376-387.
- [49] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 772-781.
- [50] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 中国神经科学学会, 衰老标志物联合体, 等. 阿尔茨海默病体液标志物临床应用中国指南(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(35): 3292-3306.
- National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center, Chinese Neuroscience Society, Aging Biomarker Consortium, et al. Chinese guideline for clinical application of fluid biomarkers for Alzheimer's disease(2024 edition) [J]. *Nat Med J Chin*, 2024, 104(35): 3292-3306.
- [51] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [52] Shippy DC, Evered AH, Ulland TK. Ketone body metabolism and the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease[J]. *Immunol Rev*, 2025, 329(1): e13365.
- [53] Sen T, Saha P, Jiang T, et al. Sulphydration of AKT triggers Tau-phosphorylation by activating glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4418-4427.
- [54] Quintanilla RA, Orellana DI, González-Billault C, et al. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 295(1): 245-257.
- [55] Wang RP, Huang J, Chan KWY, et al. IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 71.
- [56] Siew JJ, Chen HM, Chiu FL, et al. Galectin-3 aggravates microglial activation and tau transmission in tauopathy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(2): e165523.
- [57] Kabacaoğlu B, Öztürk Özener H. Evaluation of inflammasomes as biomarker following non-surgical periodontal treatment[J]. *Arch Oral Biol*, 2024, 164: 105987.
- [58] Sahinkaya S, Yilmaz M, Yay E, et al. Behçet's disease modifies the gingival inflammatory response[J]. *J Periodontol*, 2025, 96(4): 321-329.
- [59] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165.
- [60] Jiang M, Zhang X, Yan X, et al. GSK3 $\beta$  is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in amyloid precursor protein NL-F/NL-F knock-in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 1-12.
- [61] Tang Z, Cheng X, Su X, et al. *Treponema denticola* induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating hippocampal neuroinflammation in mice[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(8): 992-1001.
- [62] Yan C, Diao Q, Zhao Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection-induced neurodegeneration and abnormal gut microbiota composition in Alzheimer's disease-like rats [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 884543.