

精神心理因素在口臭发病机制中的相关性研究进展

李聪聪¹ 赵曼¹ 刘传霞²

1. 浙江大学医学院附属口腔医院口腔综合科 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心
浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院
口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心 杭州 310000;
2. 浙江大学医学院附属口腔医院口腔黏膜病科 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心
浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院
口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心 杭州 310000

[摘要] 口臭在人群中一直有着较高的发病率,影响着世界上近一半的人口。随着人们的卫生意识提高,它成为人们社会交往中愈发关注和在意的的问题。研究发现心理因素与口臭的发生发展有着较为密切的联系,焦虑、抑郁等负性情绪可能直接引起妄想性口臭的发病,同时它们也可以通过影响口腔菌群、牙周炎、唾液、免疫功能及系统性疾病等方面间接促进口内挥发性硫化物的生成。本文就近年来精神心理因素在口臭发病机制中的直接和间接相关性的研究进展作进行综述,以期提高临床医生的认识,对口臭患者的临床诊疗起到一定的启示作用。

[关键词] 口臭; 精神心理因素; 负性情绪; 口腔微环境; 硫化物

[中图分类号] R781.9 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024042



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Research progress on psychological factors in the pathogenesis of halitosis

Li Congcong¹, Zhao Man¹, Liu Chuanxia²

1. Dept. of General Dentistry, Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang University School of Stomatology & Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases & Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province & Cancer Center of Zhejiang University & Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China; 2. Dept. of Oral Medicine, Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang University School of Stomatology & Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases & Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province & Cancer Center of Zhejiang University & Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China

Correspondence: Liu Chuanxia, Email: 0014806@zju.edu.cn

[Abstract] Halitosis has always been prevalent in humans, affecting nearly half of the world's population. With the improvement of people's health awareness, it has recently become a health concern among the public. Studies have shown that psychological factors were closely related to the occurrence and development of halitosis. Negative emotions such as anxiety and depression might directly lead to delusional halitosis while indirectly promoting the generation of volatile sulfur compounds in the oral cavity through affecting oral microbiota, periodontitis, saliva, immune function, and systemic diseases. This article provides a summary of research on direct and indirect correlations on the psychological factors in the pathogenesis of halitosis in recent years to improve the understanding of clinical doctors and provide some inspiration

for the clinical diagnosis and treatment of patients with halitosis in the future.

[Key words] halitosis; psychological factors; negative emotion; oral microenvironment; sulfide

[收稿日期] 2023-06-26; **[修回日期]** 2023-12-26

[作者简介] 李聪聪, 住院医师, 硕士, Email: china_lcc@zju.edu.cn

[通信作者] 刘传霞, 副主任医师, 博士, Email: 0014806@zju.edu.cn

1 概述

口臭,又名口腔异味,是指人们在呼吸时呼出的令人不愉快的气味^[1-2]。中国口臭检出率约为27.5%^[3],患有口臭的患者在与交流过程中常常容易陷入焦虑、尴尬、自卑等负面情绪中,甚至可能会出现严重的社交心理障碍,影响日常工作和生活。

口臭可分为真性口臭、假性口臭和口臭恐惧症三大类^[3-4]。真性口臭是具有生理或病理根源的、能够被客观察觉的超出社会可接受范围的口腔异味;假性口臭则是患者自觉存在异味,但通过感官法或仪器测量不能客观检出;口臭恐惧症又叫妄想性口臭,即使被告知客观检查未发现异味,少数患者仍坚持自己有口臭,后两者通常需要依托心理治疗进行辅助。

导致口臭的原因有很多,临床上约有90%的口臭来源于口腔内因素^[5],舌苔、龋齿、牙周炎、不良修复体及口腔黏膜病等都可能产生,全身性疾病、不良生活习惯、饮食因素、精神心理因素等则是引起口臭的口腔外因素。随着社会的高速发展,生活节奏加快的同时也给人们带来了更多的压力、焦虑、抑郁等负性情绪,精神心理因素对健康的影响也愈发受到关注。精神因素是许多口腔疾病的发病因素之一,包括口臭、非典型性牙痛、磨牙症、咬合异常等^[6]。而研究发现负性情绪可以提高口臭的发病率,精神因素是口臭的重要影响因素^[7]。本文就近年来精神心理因素在口臭发病机制中的直接和间接相关性的研究进展进行综述。

2 健康焦虑对妄想性口臭的直接影响

健康焦虑(health anxiety)是一个症状程度从轻到重连续的疾病谱^[8],患者常常表现为担心或者相信自己患有一种或几种躯体疾病,过度关注身体的各种异常或正常感觉,通常被医生告知无事时对其持不信任与怀疑态度,其中严重的健康焦虑曾被认为等同于疑病性神经症(hypochondriacal neurosis),后来在第5版《精神疾病诊断与统计手册》中归入疾病焦虑障碍(illness anxiety disorder, IAD)^[9]。健康焦虑对患者健康或其所患疾病都会造成负面影响,通常对于症状较轻的健康焦

虑患者,简单的心理治疗就可以缓解其症状,而对于较为极端的患者通常还需以药物辅助,如抗抑郁类药物能有效缓解健康焦虑症状^[10]。目前健康焦虑的心理治疗大多以认知理论为基础,包括认知行为疗法、元认知疗法、正念认知疗法,主要通过思维训练使患者改变以往对人对事的看法与态度,正视自己的错误认知,进而能够正确地评估自身身体状况,最终重建对健康的思维方式^[8]。

妄想性口臭可以理解为健康焦虑在口腔中的表现形式之一,是由患者的负性情绪直接引起的口臭假象,反映了精神心理因素对口臭的直接诱导作用。不良情绪可能会让患者更容易对自身产生负面印象,对口腔异味更加敏感。同时, Akpata等^[11]在研究口臭病因学时发现,口腔相关因素如味觉异常、拔牙等作为触发事件,易对那些具有心身疾病倾向的人造成心理暗示,更容易引起妄想性口臭的发病。妄想性口臭患者初次通常会选择于口腔科就诊,因此口腔医生在接诊此类患者时除了去除可能引起口臭的客观因素外,还应重视其精神状态,注重心理疏导,减轻其过重的心理负担,适当情况下引导患者接受专业的心理治疗。

3 精神心理因素对口臭的间接促进作用

伴有较重心理社会压力的患者常常无法保持良好的口腔卫生习惯或养成吸烟、酗酒等不良习惯,更易出现较差的口腔健康状况,因而引发口臭的出现^[12]。此外,不良情绪对口臭相关的影响因素包括口腔微生态、牙周炎、唾液、全身性疾病等都有不同程度的促进作用。

3.1 精神心理因素对口腔微生态的影响

口腔内栖息着继肠道菌群之后的第二大微生物群落,其中囊括了上百种口臭相关细菌如牙龈卟啉单胞菌、齿状密螺旋体、中间普氏菌等^[13]。口腔微生态的稳定有利于抵御外来细菌及异物的侵入,从而维持口腔环境的健康,而一旦这种平衡被打破,口腔内的菌群就会随之紊乱,口臭也会更容易产生^[14]。挥发性硫化物(volatile sulfur compounds, VSCs)是引起真性口臭的主要组成部分,是唾液、龈沟液和口腔黏膜中的葡萄糖、黏蛋白、多肽被微生物降解而产生的结果^[15]。研究^[16]表明,口臭患者口腔内的微生物多样性显著高于健康人群,其舌苔标本检测结果表明普氏菌、

拟普雷沃氏菌属、纤毛菌及消化链球菌等的丰度均显著高于对照组，同样口臭儿童舌苔样本上检出的细菌丰度也显著高于健康儿童。

压力、抑郁和焦虑等负性情绪被认为是影响口腔内环境平衡的危险因素。目前已有研究表明，应激压力可以引起口腔微环境包括唾液和口腔微生物群落的改变。研究者们发现，肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇激素等应激相关因子能够调节牙周炎相关菌群的繁殖和VSCs的产生^[17]；Paudel等^[18]采用束缚模拟压力刺激，实验组发现应激导致大鼠口内微生物种类数量和唾液蛋白含量出现显著改变；de Lima等^[19]发现心理压力可以通过诱导口腔微环境的失衡促进口内具核梭杆菌和莫雷梭菌生成VSCs从而间接引发口臭；此外，学业相关压力也可促进受试者唾液中具核梭杆菌和莫雷梭菌数量的显著增加，且其压力与口腔中硫化氢的含量成正比^[20]。

3.2 精神心理因素对牙周炎的影响

牙周炎是一种由局部因素引起的牙周支持组织的慢性炎症，而牙周袋是口腔内细菌滋生与VSCs产生的重要部位^[17]。临床上可以发现中重度牙周炎患者通常都伴有口臭症状。以往的研究^[21]也提示牙周炎是口臭产生的重要原因之一，且临床上绝大多数口臭患者在接受牙周治疗后症状都能得到不同程度的缓解。

精神心理因素一直以来都被认为是牙周炎的影响因子，长期的工作/经济压力、抑郁和适应不良等不良情绪都是牙周炎的重要风险因素^[22-23]。皮质醇在心理学领域常被用作衡量抑郁症的指标，Lee等^[24]研究发现，唾液皮质醇水平越高的患者患牙周炎的风险可能更高，精神压力、抑郁和唾液皮质醇水平与牙周破坏程度呈正相关^[25]；同时，Botelho等^[26]通过检测健康老年受试者唾液中的皮质醇和脱氢表雄酮浓度，发现压力相关标志物的升高与其牙周炎严重程度之间存在显著的相关性；此外，Calil等^[27]报告的体外实验也表明，肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇可以调节牙周炎相关细菌的生长和VSCs的产生。

3.3 精神心理因素对唾液的影响

唾液是由颌下腺、腮腺和舌下腺三大主要唾液腺以及众多小唾液腺分泌产生的体液，唾液腺分泌主要受副交感神经支配，其分泌量与味觉、触觉刺激以及咀嚼的类型和强度相关^[28]。唾液的流量流速及其成分一旦发生变化，口腔内环境的

稳定性就会受到影响，因此唾液量少而黏稠的患者更易出现口臭症状^[29]。在抑郁症研究中，Gholami等^[30]发现焦虑抑郁患者的唾液流量与健康人群相比显著减少，患有抑郁症的女性比男性更容易罹患灼口综合征和干燥综合征；Hugo等^[31]也报告了50岁以上人群的压力、抑郁症状和唾液流速流量降低有显著相关性，提示精神因素在降低唾液腺功能方面也有潜在性影响。

此外，唾液中包含了许多非特异性蛋白包括黏蛋白、乳铁蛋白、凝集素等，其数量和组成结构都受到压力的调节。这些唾液蛋白在口腔微生物的生命活动中扮演了各种不同的角色，精神心理因素可以通过调控唾液蛋白间接改变口腔内VSCs的浓度，从而导致口臭的形成^[19]。Paudel等^[18]通过大鼠束缚应激实验发现，应激下口腔内发生改变的杀菌/通透性增加蛋白家族A成员2 (bactericidal/permeability-increasing protein fold-containing family A member 2, BPIFA2)、埃布纳腺蛋白1前体、淀粉酶1a等唾液蛋白会进一步影响口腔内VSCs的浓度变化；Nani等^[20]也得到了相似的研究结果，证实慢性刺激下受试者唾液成分的改变为口腔中硫化氢等VSCs的生成提供了有利环境；Engeland等^[32]则通过检测患者唾液发现，唾液中 α -淀粉酶、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素6、白细胞介素1b的浓度会随着特定心理变化而改变，提示了社会心理事件对口腔环境的直接生物效应。

3.4 精神心理因素对免疫功能的影响

临床和流行病学研究发现，情绪障碍可以诱导激活丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统，交感神经系统通过激活免疫细胞的肾上腺素受体直接影响免疫功能，或通过调节淋巴细胞及促炎物质的释放间接改变免疫功能^[33]。Sherer等^[34]通过检测细胞因子水平和免疫细胞表型，发现焦虑患者的免疫状况与健康人群有显著不同，且不同焦虑水平患者的免疫情况也有所不同。

免疫功能紊乱可以影响口腔微生态平衡，使口臭相关细菌增多，从而导致口内VSCs增多^[18]。异常的免疫功能通过调节全身炎症性反应及免疫细胞的激活，促进牙周炎的发生发展及口臭的发生^[35]。自身免疫性疾病如多发性硬化症患者的口臭发病率已被证实显著高于健康组^[36]。同时学者们^[37]还发现另一种自身免疫紊乱性疾病——溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)，其患者的口臭

发病率高达68%。Enver等^[38]报告,与健康人群相比UC患者的唾液和龈沟液中TNF- α 水平明显升高,且其唾液中的白细胞介素17A浓度与牙周附着丧失水平呈正相关。此外,Schmidt等^[39]研究表明UC患者龈沟液中基质金属蛋白酶浓度升高,可能促进牙周炎和口臭的形成。

3.5 精神心理因素对系统性疾病的影响

口臭的口腔外因素多来源于呼吸道、消化道、代谢性疾病及恶性肿瘤等^[2],如肝衰竭患者口腔中的腐烂气息和糖尿病酮症酸中毒患者典型的烂苹果气息。而精神心理因素在多种系统性疾病的发病中也起着重要作用。流行病学证据表明,生活事件压力、抑郁和社会孤立对癌症的发生和转移中都起着较为突出的作用,而癌症导致的全身营养不良及免疫功能紊乱则会进一步影响口臭的进展^[40]。人体的紧张情绪可通过神经内分泌作用减少肝糖原合成,致使血糖升高,从而引发或加重糖尿病^[41]。糖尿病患者的高血糖状态能够激活蛋白激酶C、抑制中性粒细胞的功能活动、影响炎症介质的产生^[42]。这种变化不仅会在微生物感染过程中参与炎症过程,而且还可能干扰宿主对微生物的防御功能,由此提高人体对微生物的易感性,影响口腔内的微生态平衡,进而产生口臭。

众所周知,消化道疾病与口臭的发病密切相关,而精神因素已被证明能够改变胃肠道的生理性和病理性功能^[29,43],因此心理因素也能间接调控消化道来源的口臭。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种典型的与精神心理因素相关的系统性自身免疫性疾病,包括克罗恩病(Crohn disease, CD)和UC。研究^[44]发现,抑郁症患者的IBD发病率较对照人群显著提高,且抗抑郁治疗有助于减轻UC和CD的症状,表明心理障碍在IBD的发病机制中有着不容忽视的作用。精神心理因素可触发脑-肠轴的神经-内分泌网络,通过诱导肠道菌群失调、炎症因子过度分泌、改变迷走神经信号等途径^[45],引起结肠黏膜损伤和结肠的炎症反应,随之促进口腔菌群的改变和唾液中促炎因子水平的提升,影响口臭的发生发展。

4 小结与展望

口臭易导致患者出现社交心理障碍,影响患者的日常工作和生活,甚至可能引发或加重潜在的相关精神疾病。本文从健康焦虑角度分析了健

康焦虑对妄想性口臭的直接影响,同时从口腔微环境、牙周炎、唾液、免疫功能及系统性疾病等口臭致病因素的角度初步阐述了精神压力对口臭的间接促进作用,如应激可能通过调节神经内分泌反应影响口腔环境,从而促进口臭的形成和加重。但精神因素在口臭发病机制中的作用仍缺乏有力的证据,还需要进一步临床和基础研究的支持,以期明确精神心理因素对口臭的直接和间接性影响的具体机制,进而更好地指导口臭的临床工作,这对减轻口臭患者的心理负担和临床症状、提高其生活质量有着非同凡响的意义。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Oshiro A, Zaito T, Inoue Y, et al. Concerning perceived and clinically-measured levels of halitosis[J]. *J Breath Res*, 2022, 17(1). doi: 10.1088/1752-7163/ac9db3.
- [2] 冯希平,杜民权,林焕彩.口腔预防医学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2020:107-108.
Feng XP, Du MQ, Lin HC. Preventive dentistry [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 107-108.
- [3] 孟焕新.牙周病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2020:176-177.
Meng HX. Periodontics[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 176-177.
- [4] Izidoro C, Botelho J, Machado V, et al. Revisiting standard and novel therapeutic approaches in halitosis: a review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(18): 11303.
- [5] Memon MA, Memon HA, Muhammad FE, et al. Aetiology and associations of halitosis: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1432-1438.
- [6] 曹阳,季若桐,吴琳.口腔心身疾病的研究进展[J].心理月刊,2021,16(2):215-218.
Cao Y, Ji RT, Wu L. Research progress of oral psychosomatic disorders[J]. *Psychol Magazine*, 2021, 16(2): 215-218.
- [7] Mento C, Lombardo C, Milazzo M, et al. Adolescence, adulthood and self-perceived halitosis: a role of psychological factors[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(6): 614.

- [8] 姚敏, 束余声. 健康焦虑的研究进展[J]. 中西医结合护理, 2022, 8(5): 139-143.
Yao M, Shu YS. Research progress of health anxiety [J]. *Chin J Integr Nurs*, 2022, 8(5): 139-143.
- [9] Scarella TM, Boland RJ, Barsky AJ. Illness anxiety disorder: psychopathology, epidemiology, clinical characteristics, and treatment[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(5): 398-407.
- [10] Arnáez S, García-Soriano G, López-Santiago J, et al. Illness-related intrusive thoughts and illness anxiety disorder[J]. *Psychol Psychother*, 2021, 94(1): 63-80.
- [11] Akpata O, Omeregie OF, Ibhawoh LO. The role of dentists as a stop-gap in the initial management of patients with delusional halitosis[J]. *West Afr J Med*, 2013, 32(4): 291-296.
- [12] Seizer L, Schubert C. On the role of psychoneuroimmunology in oral medicine[J]. *Int Dent J*, 2022, 72(6): 765-772.
- [13] Wu DD, Ngowi EE, Zhai YK, et al. Role of hydrogen sulfide in oral disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1886277.
- [14] Foo LH, Balan P, Pang LM, et al. Role of the oral microbiome, metabolic pathways, and novel diagnostic tools in intra-oral halitosis: a comprehensive update[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021, 47(3): 359-375.
- [15] Hampelska K, Jaworska MM, Babalska ZŁ, et al. The role of oral microbiota in intra-oral halitosis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2484.
- [16] Ye W, Zhang Y, He M, et al. Relationship of tongue coating microbiome on volatile sulfur compounds in healthy and halitosis adults[J]. *J Breath Res*, 2019, 14(1): 016005.
- [17] Izidoro C, Botelho J, Machado V, et al. Periodontitis, halitosis and oral-health-related quality of life—a cross-sectional study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4415.
- [18] Paudel D, Kuramitsu Y, Uehara O, et al. Proteomic and microbiota analyses of the oral cavity during psychological stress[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0268155.
- [19] de Lima PO, Nani BD, Almeida B, et al. Stress-related salivary proteins affect the production of volatile sulfur compounds by oral bacteria[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(7): 1358-1366.
- [20] Nani BD, Lima PO, Marcondes FK, et al. Changes in salivary microbiota increase volatile sulfur compounds production in healthy male subjects with academic-related chronic stress[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173686.
- [21] Silva MF, Nascimento GG, Leite FRM, et al. Periodontitis and self-reported halitosis among young adults from the 1982 Pelotas Birth Cohort[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(4): 843-846.
- [22] D'Ambrosio F, Caggiano M, Schiavo L, et al. Chronic stress and depression in periodontitis and peri-implantitis: a narrative review on neurobiological, neurobehavioral and immune-microbiome interplays and clinical management implications[J]. *Dent J (Basel)*, 2022, 10(3): 49.
- [23] Bertolini Botelho MC, Cintra LTA, da Silva CC, et al. Early life stress exacerbates bone resorption and inhibits anxiety-like behaviour induced by apical periodontitis in rats[J]. *Int Endod J*, 2023, 56(2): 203-212.
- [24] Lee YH, Suk C, Shin SI, et al. Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone, and chromogranin A levels in patients with gingivitis and periodontitis and a novel biomarker for psychological stress[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1147739.
- [25] Silva MF, Cademartori MG, Leite FRM, et al. Is periodontitis associated with halitosis? A systematic review and meta-regression analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(10): 1003-1009.
- [26] Botelho J, Machado V, Mascarenhas P, et al. Stress, salivary cortisol and periodontitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 96: 58-65.
- [27] Calil CM, Oliveira GM, Cogo K, et al. Effects of stress hormones on the production of volatile sulfur compounds by periodontopathogenic bacteria[J]. *Braz Oral Res*, 2014, 28: S1806-S83242014000100228.
- [28] Proctor GB, Shaalan AM. Disease-induced changes in salivary gland function and the composition of saliva[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(11): 1201-1209.
- [29] Wu J, Cannon RD, Ji P, et al. Halitosis: prevalence, risk factors, sources, measurement and treatment—a review of the literature[J]. *Aust Dent J*, 2020, 65(1):

- 4-11.
- [30] Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, et al. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia[J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2017, 11(4): 247-252.
- [31] Hugo FN, Hilgert JB, Corso S, et al. Association of chronic stress, depression symptoms and cortisol with low saliva flow in a sample of south-Brazilians aged 50 years and older[J]. *Gerodontology*, 2008, 25(1): 18-25.
- [32] Engeland CG, Bosch JA, Rohleder N. Salivary biomarkers in psychoneuroimmunology[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2019, 28: 58-65.
- [33] Dich N, Rozing MP, Kivimäki M, et al. Life events, emotions, and immune function: evidence from Whitehall II cohort study[J]. *Behav Med*, 2020, 46(2): 153-160.
- [34] Sherer ML, Voegtline KM, Park HS, et al. The immune phenotype of perinatal anxiety[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106: 280-288.
- [35] Liu JQ, Dan RC, Zhou XM, et al. Immune senescence and periodontitis: from mechanism to therapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(5): 1025-1040.
- [36] Gonçalves MLL, Kalil Bussadori S, Dadalti Frago-so Y, et al. Effect of photodynamic therapy in the reduction of halitosis in patients with multiple sclerosis: clinical trial[J]. *J Breath Res*, 2017, 11(4): 046006.
- [37] Elahi M, Telkabadi M, Samadi V, et al. Association of oral manifestations with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2012, 5(3): 155-160.
- [38] Enver A, Ozmeric N, Isler SC, et al. Evaluation of periodontal status and cytokine levels in saliva and gingival crevicular fluid of patients with inflammatory bowel diseases[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(11): 1649-1660.
- [39] Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(6): 699-707.
- [40] Kruk J, Aboul-Enein BH, Bernstein J, et al. Psychological stress and cellular aging in cancer: a meta-analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1270397.
- [41] Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et al. Psychosocial factors and diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2023, 131(1/2): 94-109.
- [42] Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 148-156.
- [43] Person H, Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: update on the brain-gut-microbiome axis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 107: 110209.
- [44] Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression[J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1606-1612.
- [45] Chen T, Wang R, Duan ZL, et al. *Akkermansia muciniphila* protects against psychological disorder-induced gut microbiota-mediated colonic mucosal barrier damage and aggravation of colitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 723856.

(本文编辑 吴爱华)