

牙周炎与心力衰竭相关性的研究进展

刘诗礼 赵蕾

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙周病科 成都 610041

[摘要] 心力衰竭（HF）是各类心脏疾病的严重表现或终末阶段，严重影响患者的身心健康。目前对HF病因学的探索涉及多个方面，炎症对HF进程的影响是学者们关注的热点之一。牙周炎是菌斑生物膜引起的牙周软硬组织破坏性疾病，是常见的口腔疾病之一。已有报道指出牙周炎与心血管疾病（CVD）存在关联，但牙周炎与HF的关系及其机制的研究目前尚处于起步阶段。近年来发现牙周致病菌及其毒性产物可以通过直接和间接途径对心肌功能产生影响，从而影响HF的进程。本文对牙周炎与HF的相关性及其影响机制的研究进展进行综述，以期对牙周炎及CVD的防治提供一定的研究思路。

[关键词] 心力衰竭；牙周炎；心肌重构；心肌细胞

[中图分类号] R783 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024059



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Progress of research on the correlation between periodontitis and heart failure

Liu Shili, Zhao Lei

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81970944); Sichuan Provincial Natural Science Foundation of China (2023NSFSC0553); Chengdu Science and Technology Project (2021-YF05-01864-SN)

Correspondence: Zhao Lei, Email: jollyzldoc@163.com

[Abstract] Heart failure (HF) is a serious manifestation or terminal stage of various heart diseases, seriously affecting the physical and mental health of patients. Its etiology is explored through many aspects, among which the influence of inflammation on the HF process is a scholarly research hotspot. Periodontitis is a destructive disease of periodontal soft and hard tissues caused by plaque biofilm and is one of the two major oral diseases. Periodontitis is reportedly associated significantly with cardiovascular disease (CVD). The relationship between periodontitis and HF and its mechanism remain in the initial stage of research. Periodontal pathogens and their toxic products can reportedly affect myocardial function directly and indirectly, thereby affecting HF progression. This work provides a review of the progress of research on periodontitis and HF to provide some research ideas for the joint prevention and treatment of periodontitis and CVD.

[Key words] heart failure; periodontitis; cardiac remodeling; cardiomyocyte

牙周炎是一种以菌斑生物膜为始动因素，多种因素共同作用导致的牙周组织进行性慢性炎症

性疾病，是成年人牙齿缺失的主要原因。牙周炎可能是各种系统疾病的危险因素，2020年的共识报告^[1]更新了牙周炎与心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）之间存在关联的流行病学证据和联系机制，以及牙周治疗对心血管健康和疾病的影响研究。

心力衰竭（heart failure, HF），简称心衰，其主要症状是呼吸困难、踝关节肿胀和疲劳，同时

[收稿日期] 2023-10-05；**[修回日期]** 2024-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金（81970944）；四川省自然科学基金（2023NSFSC0553）；成都市科技项目（2021-YF05-01864-SN）

[作者简介] 刘诗礼，住院医师，学士，Email: 1640286724@qq.com

[通信作者] 赵蕾，教授，博士，Email: jollyzldoc@163.com

伴有其他体征如颈静脉压升高等。2021年3月,《欧洲心力衰竭杂志》发布了由美国心力衰竭学会(Heart Failure Society of America, HFSA)牵头制定的第1版《心力衰竭通用定义和分类》共识声明^[2],将HF定义为不同病因引起的一组临床综合征,而不是一种特定疾病。这些临床综合征的病理生理机制存在差异,包含3个要素:1)心脏结构和(或)功能异常;2)HF的症状和(或)体征;3)利钠肽水平升高和(或)肺部或全身淤血的客观证据。目前公认,心肌重构是HF发展的重要机制,由一系列复杂的分子和细胞机制造成心肌结构、功能和表型的变化。心肌纤维化是心肌重构的主要病理表现,主要引起心肌舒张和收缩力下降。根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),将HF分为射血分数保留的HF(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF; LVEF \geq 50%)、射血分数轻度降低的HF(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF; 40% \leq LVEF $<$ 50%)及射血分数降低的HF(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF; LVEF $<$ 40%)。

2001年美国心脏病学会/美国心脏协会^[3]和2018年中华心血管杂志^[4]发布的HF诊疗指南将HF的心脏病变按严重程度分为ABCD共4个阶段。阶段A包括由冠状动脉疾病引起收缩功能减弱、高血压等;阶段B包括已有的心肌梗死或左心室收缩功能障碍;阶段C为已有器质性心脏病;阶段D为难治性终末期HF阶段。HF是心脏疾病发展的终末阶段,目前认为高血压、心房颤动(atrial fibrillation, AF)、心肌梗死等心脏疾病可以进展为HF。

目前已有部分证据表明牙周炎可能与HF存在关联。目前关于牙周炎与HF的研究多为流行病学研究,且多为横断面研究,有关二者之间的机制探讨较少。本文旨在就近年来HF和牙周炎相关的临床及基础研究进展进行总结,以期对HF和牙周炎的预防、诊断和治疗提供新思路。

1 牙周炎与HF的相关性

1.1 牙周炎与HF存在相关性的直接证据

目前,横断面研究多以HF患者为研究对象以评估牙周指标,其结果具有极高的相似性,提示HF患者罹患牙周炎尤其是重度牙周炎的风险更高。Fröhlich等^[5]检查了71名慢性心力衰竭(chro-

nic heart failure, CHF)患者的牙周健康状况,结果发现:CHF患者更容易发生牙周炎而非牙龈炎($P=0.03$)。分析CHF患者与普通人群的牙周炎患病率,结果显示:重度牙周炎的患病率在CHF患者中最高,普通人群主要罹患中度牙周炎($P<0.000\ 01$)。Ziebolz等^[6]分析了226名缺血性(ischemic cardiomyopathy, ICM)和非缺血性扩张型心力衰竭(dilated cardiomyopathy, DCM)患者的牙周临床指标,结果发现:ICM和DCM患者的II、III期牙周炎罹患率均很高(ICM组为83.6%,DCM组为84.6%),说明重度HF患者的牙周健康状况不容乐观。Walther等^[7]招募了10 000人进行研究,其中6 209名接受了全面的牙周检查,确定167名同时罹患牙周炎和HF的受试者,分析牙周炎是否与经胸超声心动图测量的形态学和功能心脏变化以及不同的HF表型有关,结果发现:10 000人中,342名参与者患有HF(包括HFmrEF及HFrEF患者187名,HFpEF患者155名)。在342名HF患者中,从无/轻度牙周炎,到中度再到重度牙周炎的患病率逐渐升高,分别为2.5%、3.8%、6.0%($P=0.001$);HFmrEF及HFrEF患者的患病率分别为1.0%、1.9%、3.3%($P=0.006$),HFpEF患者的患病率分别为1.4%、1.8%、2.6%($P=0.006$),均有类似的趋势。除左心室舒张末期内径外,所有研究的超声心动图变量均与中度或重度牙周炎无关。该研究者认为这个现象与左心室舒张末期内径会根据体积状态而出现波动有关。应用2021年欧洲心脏病协会关于HF的指南,在调整后的多项逻辑回归分析中,重度牙周炎与HFmrEF及HFrEF呈显著相关性(OR: 3.16, 95% CI: 1.21~8.22, $P=0.019$)。

有少量的横断面研究以牙周健康状况设置分类标准来评估HF发病率,结果提示牙周炎尤其是中重度牙周炎与HF发生率密切相关。Yan等^[8]使用第3次美国健康和营养调查数据分析牙周炎与HF的关系,该研究共纳入13 202名被调查者,根据牙周状况分为无/轻度牙周炎组和中/重度牙周炎组,结果显示:后者的HF发生率较前者高5.72倍(95% CI: 3.76~8.72, $P<0.001$);调整混杂因素后,后者HF发生率仍然是前者的3.03倍(95% CI: 1.29~7.13, $P=0.012$)。

有前瞻性研究^[9-10]提示牙齿脱落数量与CVD事件具有显著相关性,但牙齿脱落数量与牙周炎严重程度、牙周炎与CVD事件的相关性并未得到证

实。2019年Lee等^[9]纳入2007—2008年接受韩国国民健康保险提供的常规牙科检查和健康检查的受试者共4 440 970人,随访受试者心血管事件发生情况至2016年,按照牙齿脱落数量进行分组(失牙数分别为0、1~4、5~14、15~27、28颗,共5组)。经多变量分析,牙齿脱落是CVD事件的独立危险因素($P<0.05$)。这种关联有按照心肌梗死、HF和中风的顺序增强的趋势,与死亡率的关联最强。额外缺失1颗牙齿,心肌梗死的风险增加约1%,HF风险增加约1.5%,中风风险增加约1.5%,死亡率增加2%,但是该试验无法提供牙齿脱落原因及牙周炎严重程度相关信息。2023年日本也进行了类似的研究^[10],在纳入1 000名曾因活动性心血管疾病(主要包括缺血性心脏病、心律失常和HF)住院的中等规模患者队列中,中位4.6年随访期内观察到牙齿缺失总数与主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)之间存在密切关联,但并未检测到与牙周炎变量的明显关系。在多变量Cox比例风险模型中,额外缺失1颗牙齿与MACE的风险增加3%(95% CI: 1%~6%, $P=0.002$)。与缺失0~4颗牙齿的患者相比,缺失5~7颗、8~13颗和超过13颗牙齿患者的MACE风险率(hazard rate, HR)分别为1.26(0.70~2.28)、1.66(0.92~3.00)和2.01(1.14~3.56)。牙周炎的3项指标与MACE无关,平均探诊深度、平均临床附着丧失和探诊出血与MACE相关性的 P 值分别为0.95、0.79、0.27,均无统计学意义。

不论是基于CVD患者研究牙周健康状况,还是基于牙周炎患者研究HF患病率,其对应临床指标的改变大多具有统计学意义。研究^[11]发现:与对照组相比,HF患者和心脏移植术后患者的血液、唾液和龈沟液样本中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和骨吸收标志物C-末端肽水平更高($P<0.05$),其中HF组血清C-末端肽水平最高,而25-羟维生素D水平最低;HF患者的探诊深度、临床附着丧失均高于心脏移植术后组和对照组($P<0.05$),提示HF患者表现出更严重的牙周炎,且伴有骨转换标志物尤其是骨吸收标志物的增加。另有研究^[12]将348名CVD患者根据唾液中牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)抗体水平,以中位数214单位/mL为界,分为高抗体组(>214单位/mL)和低抗体组(<214单位/mL),结果发现:低抗体组和高抗体

组的HF患病率分别为6.9%和13.2%,二者间的差异有统计学意义($P<0.05$)。Molinsky等^[13]对6 707名受试者是否发生HF事件进行纵向追踪,同时评估C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和N末端脑利钠肽(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的变化水平,结果发现:在中位13年的观察期间,共出现了1 178例HF病例(350例HF-pEF、319例HF-rEF、509例未知类型的HF),其中59%的HF患者基线时患有牙周炎,18%的患者基线时为无牙颌;牙周炎与HFpEF(HR: 1.35, 95% CI: 0.98~1.86)和HF-rEF(HR: 1.69, 95% CI: 1.18~2.43)的风险增加存在明显相关性;无牙颌与HFpEF(HR: 2.00, 95% CI: 1.37~2.93)、HF-rEF(HR: 2.19, 95% CI: 1.43~3.36)的风险增加也存在密切的相关性;此外,无牙颌与CRP和NT-proBNP的不利变化有相关性,而牙周炎仅与CRP有相关性。

上述研究表明:HF患者罹患牙周炎风险可能更高,同样地,中重度牙周炎患者罹患HF的风险也较非/轻度牙周炎患者更高。

1.2 牙周炎与HF存在相关性的间接证据

高血压、AF等疾病可以进展为HF,而牙周炎也与可进展为HF的心脏疾病存在一定关联。一项纳入40项研究的系统性评价^[14]分析了牙周炎与高血压的相关性,选择主要结局为牙周炎组(中度和重度牙周炎)与非牙周炎组的高血压患病率,结果显示:1)中度牙周炎(OR: 1.22; 95% CI: 1.10~1.35)和重度牙周炎(OR=1.49; 95% CI: 1.09~2.05)与高血压存在相关性;2)前瞻性研究证实,诊断为牙周炎的患者发生高血压的可能性增加(OR: 1.68; 95% CI: 0.85~3.35);3)牙周炎患者表现出较高的平均收缩压(加权平均差为0.598 8 kPa; 95% CI: 0.384 0~0.814 6 kPa)和平均舒张压(加权平均差为0.270 6 kPa; 95% CI: 0.166 7~0.374 6 kPa)。另有研究^[15]对汉堡市5 634名无异常病史的受试者进行了前瞻性队列研究,以评估口腔健康状况与AF患病率的关系,在多元回归模型中调整混杂因素后,显示牙菌斑指数与AF具有显著相关性($P<0.001$)。综上所述可以看出:牙周炎可能促进其他CVD事件的发生发展,逐步走向HF的结局。

1.3 改善口腔卫生可降低包括HF在内的CVD风险

一项前瞻性观察性研究^[16]将692名受试者根据

刷牙行为分为低频率和短持续时间组 (<2次/d 和 <2 min/次), 低频率或短持续时间组 (<2次/d 或 <2 min/次) 以及非低频和非短时间组 (≥2次/d 和 ≥2 min/次), 以评估刷牙行为与MACE的关联, 包括心血管原因死亡、急性心肌梗死、HF和中风。中位随访期间为28.5个月 (15.4~35.1个月), 共发生32起事件 (10起心血管原因死亡、1起急性心肌梗死、13起HF和8起中风)。调整心血管危险因素后, 与非低频和非短时间刷牙组相比, 低频率和短时间的刷牙行为与MACE高发生率有显著的相关性 (HR: 3.06; 95% CI: 1.24~7.63; $P=0.02$); 低频或短持续时间组的MACE发生率与非低频和非短时间组的差异则无统计学意义 (HR: 1.15; 95% CI: 0.47~2.77; $P=0.75$)。Park等^[17]从韩国国家健康保险系统-国家健康检查队列中提取了247 696名40岁及以上接受过口腔健康检查且无重大心血管事件病史的健康成年人的数据进行分析, 结果显示: 中位随访9.5年后发生了14 893起主要心血管事件; 每天多刷牙1次可降低9%的心血管事件风险 (HR: 0.91; 95% CI: 0.89~0.93; $P<0.001$), 而定期专业牙周清洁可降低14%的风险 (HR: 0.86; 95% CI: 0.82~0.90; $P<0.001$)。另一项研究^[18]从韩国国家健康保险系统-健康筛查队列中筛选了161 286名没有AF、HF或心脏瓣膜病史的受试者, 在10.5年的中位随访期间共发生了4 911例 (3.0%) AF和7 971例 (4.9%) HF病例, 调整混杂因素后发现; 刷牙频次 (≥3次/天) 与AF (HR: 0.90, 95% CI: 0.83~0.98) 和HF (HR: 0.88, 95% CI: 0.82~0.94) 风险降低显著相关; HF风险与专业牙周清洁呈负相关 (HR: 0.93, 95% CI: 0.88~0.99), 而与缺失牙齿数量≥22呈正相关 (HR: 1.32, 95% CI: 1.11~1.56)。

由上述研究可以看出, 口腔卫生状况不良与包括HF在内的CVD事件的发生具有关联性, 而改善口腔卫生状况可以降低这类事件的风险。

2 牙周炎影响HF发生发展的可能机制

牙周炎与CVD的研究逐年递增, 已发现动脉粥样硬化与牙周炎存在密切关联^[1]; 但牙周炎与其他心血管疾病如HF之间的潜在机制研究尚处于起步阶段。HF_{rEF}主要源于直接心肌损伤, HF_{pEF}似乎是左心室松弛受损、容量调节异常的结果, 并破坏了心室-动脉相互作用。而牙周炎介导血管

炎症和血管通透性增加, 导致内皮功能障碍^[19]; 内皮功能障碍本身也可导致心肌缺血和直接心肌损伤。牙周炎环境对心肌细胞的影响可能是发生HF等心血管疾病的促进因素。

2.1 牙周致病菌对心肌功能的直接影响

2.1.1 *P. gingivalis* 内毒素 (lipopolysaccharides, LPS) 处理后的心肌细胞炎症反应明显 *P. gingivalis*是牙周炎的重要致病菌, LPS是其主要的毒力因子。Chen等^[20]研究表明: *P. gingivalis*-LPS分别以0、0.5、1、3 μg/mL的质量浓度刺激H9c2心肌细胞后, 一些蛋白标志物, 包括凋亡标志物[truncated Bid (t-Bid)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (cysteine aspartate protease3, Caspase 3)]、肥大标志物[活化T-细胞核因子 (nuclear factor activated T3, NFAT3)、心房利尿钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)]、纤维化标志物[基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2和MMP-9]和促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等, 均可以剂量依赖的方式表达。进一步研究^[21]表明: *P. gingivalis*-LPS以剂量依赖性方式降低H9c2心肌细胞活力, 上调炎症标志物 [如 Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、核因子-κB (nuclear factor κB, NF-κB)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)] 和凋亡标志物 [如 Fas相关死亡结构域 (Fas-associated protein with death domain, FADD)、细胞色素C] 的表达。此外, 该研究指出*P. gingivalis*-LPS可以降低miR-181b的表达, 而添加miR-181b激活物显著增加了*P. gingivalis*-LPS处理后的H9c2心肌细胞的活力。另有研究^[22]发现: *P. gingivalis*-LPS处理后的H9c2心肌细胞可促进MAPK家族成员的磷酸化; 并通过时间依赖性方式促进NF-κB抑制蛋白α降解, 但对NF-κB抑制蛋白β没有影响; 同时可诱导COX-2的表达。

并非所有研究均显示*P. gingivalis*-LPS对心肌细胞一定产生负面影响。Fan等^[23]提出: 在0.5 mg/kg的剂量下, *P. gingivalis*-LPS赋予心脏保护作用, 可以防止缺血再灌注引起的损伤, 并改善细胞内钙离子浓度过载, 从而可以改善心肌细胞的功能。该作者认为LPS诱导的心脏保护作用与Toll样跨膜受体 (Toll-like receptors, TLR) 的激活有关。*P. gingivalis*-LPS是TLR2和TLR4的配体, TLR2或

TLR4的刺激可导致磷脂酰肌醇-3-激酶(p-Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(p-Protein kinase B, AKT)依赖性信号的激活,可以保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤;另外,TLR2被认为对新生大鼠心肌细胞的氧化应激具有保护作用。研究结论的不同可能与LPS选择的剂量和浓度不同有关,0.5 mg/kg LPS可以赋予心脏保护作用,而当LPS增加到1~4 mg/kg时,心肌损伤加剧,梗死面积明显增加。基于这些结果,目前仍需进行深入研究,进一步验证牙周致病菌对心肌细胞的作用。

2.1.2 *P. gingivalis*-LPS长期慢性刺激诱导小鼠心功能障碍 有学者^[24-25]使用腹腔注射*P. gingivalis*-LPS处理小鼠,探究其对小鼠心肌的影响及可能机制,结果发现:*P. gingivalis*-LPS处理组小鼠的心脏功能明显受损,超声心动图显示注射1周后小鼠左心室射血分数和缩短分数显著降低,心肌细胞凋亡、纤维化和氧化应激显著增加;在使用TLR4抑制剂后,上述变化明显被抑制。该研究进一步对TLR4及其下游通路的作用进行探索,发现TLR4-NOX4通路可能扮演重要角色。*P. gingivalis*-LPS组小鼠尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4重组蛋白(recombinant NADPH oxidase 4, NOX4)表达显著增加,而NOX4可在心肌细胞中催化活性氧的产生。源自NOX4的活性氧可以通过激活受体相互作用蛋白3(receptor-interacting proteins 3, RIP3)引起细胞凋亡和坏死性凋亡,RIP3是内皮细胞程序性坏死(坏死性凋亡)的关键决定因素,钙调蛋白激酶II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)是RIP3的靶标之一。该研究进一步发现:磷酸化的RIP3和CaMKII在*P. gingivalis*-LPS处理组小鼠心脏中表达显著增加。NOX4的活性氧通过改变Thr-17上的受磷蛋白和Ser-2814上的兰尼碱受体2的磷酸化来诱导Ca²⁺处理错误,导致心脏重塑和功能障碍,由此*P. gingivalis*-LPS组小鼠受磷蛋白和兰尼碱受体2含量显著增加。以上研究结果提示:小鼠经*P. gingivalis*-LPS刺激后,可能通过TLR4信号通路诱导心功能障碍;但该研究也存在一定问题,实验中采用了相当于循环水平的*P. gingivalis*-LPS当量(每天0.8 mg/kg)直接注射,该方法的效果目前仍存疑,尚需要更多证据来支持该设计方式的可行性及结果的准确性。

2.1.3 感染*P. gingivalis*可促进心肌肥厚 心肌肥厚是心肌损伤后的一种代偿表现,在一定程度上

会增加心脏做功,改善心肌收缩功能;但是长期心肌肥厚会导致间质纤维化和心肌细胞凋亡,最终诱发HF^[26]。基于这些因素,病理性心肌肥厚被认为是HF发展的重要预测指标。

牙周炎可引起全身慢性炎症反应,而慢性炎症可能是心肌肥厚的原因。牙周炎对心脏组织的早期慢性影响表现为退行性和低营养性改变。长时间系统炎症应激反应可能增加发生心肌肥厚变化的风险^[27]。不同研究者针对几类酶及通路在*P. gingivalis*诱导的心肌细胞肥大和凋亡中的作用进行研究。在分别针对P38丝裂原活化蛋白激酶通路^[28]、MAPK/细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路^[29]、钙调神经磷酸酶通路^[30]的研究中,都可以观察到*P. gingivalis*条件培养基上调了H9c2心肌细胞中相应酶的含量,同时增加了H9c2心肌细胞中DNA断裂数量、线粒体Bad含量、细胞色素C含量、Caspase-9的活性等。在一项关于牙周炎对主动脉弓缩窄术诱导小鼠心肌肥厚的作用的研究^[31]中提出:牙周炎可以加重术后小鼠的心脏功能损害、心肌肥厚和心肌纤维化,并在一定程度上加重心脏的炎症反应。

综上所述,牙周炎与心肌肥厚的相关研究仍然较少且处于探索阶段。笔者推测:牙周致病菌及其产物可能直接刺激心肌细胞引起心功能障碍,或者通过促进心肌肥厚引起心肌损伤,通过慢性炎症刺激引起心功能障碍的机制和信号通路还有待进一步探索。

2.2 牙周炎通过影响其他CVD事件加剧心脏重塑,影响HF进程

2.2.1 心肌梗死后感染*P. gingivalis*可能加剧心脏重构 Srisuwantha等^[32]将*P. gingivalis*注射至心肌梗死小鼠背区皮下的生物腔室,心肌梗死后感染*P. gingivalis*的小鼠出现心脏重构恶化。Shiheidou等^[33]的研究也表明:感染*P. gingivalis*后,心肌易损性加剧,可以促进心肌梗死后心脏破裂。该研究观察到*P. gingivalis*可侵入缺血性心脏中的心肌细胞中,从而提出:感染*P. gingivalis*可能破坏了细胞清除受损线粒体的功能,进而促进梗死心肌的氧化应激反应。

2.2.2 牙周炎相关的AF可诱发心脏重塑 AF伴随着中风和HF等主要并发症。Goette^[34]的研究认为:牙周炎是AF的一项危险因素。Yu等^[35]认为:慢性炎症是AF的病因,并特别指出CRP与TNF- α 的作

用。一方面, CRP与磷酸胆碱结合, 识别受损细胞的磷脂成分和部分外来病原体, 激活经典的补体途径; 另一方面, CRP下调内皮细胞中一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 转录, 并使内皮NOS mRNA不稳定, 导致一氧化酶释放减少, 促进内皮细胞的凋亡, 进而增加CVD事件的风险。TNF- α 过表达可下调连接蛋白40, 进而增加传导屏障和心房心律失常的发生率; 也可下调部分钾离子通道蛋白, 缩短心脏有效不应期。该学者提出炎症至少是部分AF病例的病因因素。Zhang等^[36]提出的牙周病与AF相关的可能机制中包括了*P. gingivalis*和聚集放线菌的促进作用。该学者认为:*P. gingivalis*可增加TLR-2和TLR-4的表达, 诱发心脏纤维化, 促进心房重构; 聚集放线菌也可通过促进炎症细胞浸润诱导心脏重塑。

综上, 心肌梗死与AF可能通过引起心脏重塑进入HF阶段, 但具体机制如炎症反应、免疫反应等仍有待深入研究。另外, 考虑到HF是很多心脏疾病的终末阶段, 牙周炎与其他CVD事件的联系也有待探索。

3 总结与展望

当前牙周炎与HF之间的流行病学研究大部分为横断面研究, 从结果来看两者存在相关性; 但缺乏直接的前瞻性队列研究证明两者之间的因果关系。未来可以通过跨学科合作的前瞻性队列研究进一步明确牙周炎与HF的关系, 以期为两种疾病的防治提供理论支持。

牙周治疗在控制牙周炎症的同时, 可能对HF的预防发挥一定作用。牙周炎可能通过直接和间接途径促进HF的发生发展: 1) 牙周致病菌及其毒性产物可通过直接刺激心肌细胞或诱导心肌肥厚促进心功能障碍; 2) 感染牙周致病菌可能通过影响其他CVD事件加速HF进程。然而, 现有研究仍未清晰阐述牙周致病菌及其致病产物影响心肌细胞的具体机制及其相关通路, 牙周炎与HF之间的联系及作用机制还有待深入探索。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

[1] Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus re-

- port[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(3): 268-288.
- [2] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 352-380.
- [3] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(7): 2101-2113.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.
- [5] Fröhlich H, Herrmann K, Franke J, et al. Periodontitis in chronic heart failure[J]. *Tex Heart Inst J*, 2016, 43(4): 297-304.
- [6] Ziebolz D, Binner C, Reuschel F, et al. Comparison of periodontal parameters between patients with ischemic and dilative cardiomyopathy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 304.
- [7] Walther C, Wenzel JP, Schnabel RB, et al. Association between periodontitis and heart failure in the general population[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 4189-4197.
- [8] Yan Y, Mao M, Li YQ, et al. Periodontitis is asso-

- ciated with heart failure: a population-based study (NHANES III)[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 854606.
- [9] Lee HJ, Choi EK, Park JB, et al. Tooth loss predicts myocardial infarction, heart failure, stroke, and death[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 164-170.
- [10] Hamaya R, Yonetsu T, Aoyama N, et al. Contribution of periodontal health in cardiovascular secondary prevention: analyses on hospitalized patients in cardiology units[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(6): 708-716.
- [11] Schulze-Späte U, Mizani I, Salaverry KR, et al. Periodontitis and bone metabolism in patients with advanced heart failure and after heart transplantation [J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 4(2): 169-177.
- [12] Aoyama N, Kure K, Minabe M, et al. Increased heart failure prevalence in patients with a high antibody level against periodontal pathogen[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(5): 1142-1146.
- [13] Molinsky RL, Yuzefpolskaya M, Norby FL, et al. Periodontal status, C-reactive protein, NT-proBNP, and incident heart failure: the ARIC study[J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(10): 731-741.
- [14] Muñoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(1): 28-39.
- [15] Struppek J, Schnabel RB, Walther C, et al. Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259652.
- [16] Matsui S, Maruhashi T, Kishimoto S, et al. Poor tooth brushing behavior is associated with high risk of cardiovascular events: a prospective observational study[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 350: 111-117.
- [17] Park SY, Kim SH, Kang SH, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(14): 1138-1145.
- [18] Chang Y, Woo HG, Park J, et al. Improved oral hygiene care is associated with decreased risk of occurrence for atrial fibrillation and heart failure: a nationwide population-based cohort study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(17): 1835-1845.
- [19] Farrugia C, Stafford GP, Potempa J, et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* [J]. *FEBS J*, 2021, 288(5): 1479-1495.
- [20] Chen TS, Kuo CH, Battsengel S, et al. Adipose-derived stem cells decrease cardiomyocyte damage induced by *Porphyromonas gingivalis* endotoxin through suppressing hypertrophy, apoptosis, fibrosis, and MAPK markers[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(4): 508-513.
- [21] Chen TS, Battsengel S, Kuo CH, et al. Stem cells rescue cardiomyopathy induced by *P. gingivalis*-LPS via miR-181b[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5869-5876.
- [22] Gutiérrez-Venegas G, Torras-Ceballos A, Gómez-Mora JA, et al. Luteolin, quercetin, genistein and quercetagenin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in H9c2 cardiomyoblasts[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22: 19.
- [23] Fan MH, Wong KL, Wu S, et al. Preconditioning with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide may confer cardioprotection and improve recovery of the electrically induced intracellular calcium transient during ischemia and reperfusion[J]. *J Periodontal Res*, 2010, 45(1): 100-108.
- [24] Matsuo I, Kawamura N, Ohnuki Y, et al. Role of TLR4 signaling on *Porphyromonas gingivalis* LPS-induced cardiac dysfunction in mice[J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0258823.
- [25] Matsuo I, Ohnuki Y, Suita, et al. Effects of chronic *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide infusion on cardiac dysfunction in mice[J]. *J Oral Biosci*, 2021, 63(4): 394-400.
- [26] 刘革铭, 马洪俊, 刘毅, 等. 心力衰竭的机制及诊疗的研究[J]. *医学信息*, 2022, 35(10): 91-94.
Liu GM, Ma HJ, Liu Y, et al. Mechanism, diagnosis and treatment of heart failure[J]. *J Med Inf*, 2022, 35(10): 91-94.
- [27] Köse O, Arabacı T, Gedikli S, et al. Biochemical and histopathologic analysis of the effects of periodontitis on left ventricular heart tissues of rats[J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(2): 176-185.
- [28] Wu HC, Yeh YL, Kuo WW, et al. P38 mitogen-activated protein kinase pathways are involved in the

hypertrophy and apoptosis of cardiomyocytes induced by *Porphyromonas gingivalis* conditioned medium[J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(2): 246-255.

[29] Lee SD, Chang SH, Kuo WH, et al. Role of mitogen-activated protein kinase kinase in *Porphyromonas gingivalis*-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis[J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(2): 154-159.

[30] Lee SD, Kuo WW, Lin DY, et al. Role of calcineurin in *Porphyromonas gingivalis*-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis[J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(2): 251-260.

[31] 李露, 李雨霖, 柳燕, 等. 牙周炎加重主动脉弓狭窄诱导的小鼠心肌肥厚[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(9): 1275-1287.

Li L, Li YL, Liu Y, et al. Periodontitis aggravates transverse aortic constriction-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2022, 42(9): 1275-1287.

[32] Srisuwantha R, Shiheido Y, Aoyama N, et al. *Porphyromonas gingivalis* elevated high-mobility group box 1 levels after myocardial infarction in mice[J]. *Int Heart J*, 2017, 58(5): 762-768.

[33] Shiheido Y, Maejima Y, Suzuki JI, et al. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontal pathogen, enhances myocardial vulnerability, thereby promoting post-infarct cardiac rupture[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 123-137.

[34] Goette A. Is periodontitis a modifiable risk factor for atrial fibrillation substrate[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2023, 9(1): 54-56.

[35] Yu G, Yu Y, Li YN, et al. Effect of periodontitis on susceptibility to atrial fibrillation in an animal model [J]. *J Electrocardiol*, 2010, 43(4): 359-366.

[36] Zhang ZX, Chen F, Gao XY, et al. Effects of oral inflammatory diseases and oral hygiene on atrial fibrillation: a systematic review[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023: 1750981.

(本文编辑 吴爱华)

《口腔种植：治疗计划与临床决策》出版发行

书籍名称：口腔种植：治疗计划与临床决策

主编：Mithridade Davarpanah, Serge Sz mukler-Moncler, Philippe Rajzbaum, Keyvan Davarpanah, Nit-zan Bichacho, Eric van Dooren

主译：宿玉成

出版日期：2023年11月

出版社：人民卫生出版社



内容简介：本书由法国种植学专家 Mithridade Davarpanah 团队编写，出版此书的初衷在于分享其团队在口腔种植手术、修复和科研方面丰富的经验，帮助口腔种植领域的医生共同成长。本书首先总结了目前国际口腔种植领域的热点问题和共识性结论，并结合临床病例，创新性地提出了两个种植治疗的辅助工具，即种植治疗前的评估表和治疗方案表。这两个图表以简单明了的可视化方式，帮助医生准确评估治疗前的临床情况，并指导医生建立标准化、个性化的手术和修复方案，使每一位患者的治疗方案有章可循。此外，本书所展示的口腔种植病例数目多、种类全，涵盖了不同类型、不同难度的牙列缺损和牙列缺失病例，图文并茂、内容详尽，既是一本实用的参考书，也是一本丰富的病例集。