

牙周炎与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究进展

李欢¹ 原韶钟^{1,2}

1. 山西医科大学口腔医学院 太原 030001;

2. 山西医科大学附属山西省人民医院口腔内科 太原 030012

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种以肝细胞脂肪堆积为特征的疾病, 牙周炎是发生在牙齿支持组织的慢性炎症性疾病, 已有研究发现两者密切相关, 但对两者的相关机制尚不明确。越来越多的证据表明, 牙周炎伴随着口腔炎症和微生物组的病理变化, 诱导肠道生态失调, 肠道微生物组的改变也可能在 NAFLD 的发病机制中发挥作用。本文将从 NAFLD 与牙周炎的流行病学、可能的相关机制、治疗等方面作一综述, 期待从口腔医学视角为 NAFLD 的防治提供新思路。

[关键词] 牙周炎; 非酒精性脂肪性肝病; 口腔-肠-肝轴; 牙龈卟啉单胞菌; 相关性

[中图分类号] R781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025053



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress on the relationship between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease

Li Huan¹, Yuan Shaozhong^{1,2}

1. Shanxi Medical University School and Hospital of Stomatology, Taiyuan 030001, China; 2. Dept. of Oral Medicine, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Correspondence: Yuan Shaozhong, Email: yszrmyy@163.com

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease characterized by the accumulation of liver cell fat, and periodontitis is a chronic inflammation of the supporting tissues surrounding the teeth. Previous studies found a close correlation between NAFLD and periodontitis, but the interaction mechanisms are still unclear. Increasing evidence shows that periodontitis, accompanied by oral inflammation and pathological changes in the microbiome, induces intestinal dysbiosis, and changes in the intestinal microbiome may also play a role in the pathogenesis of NAFLD. This review will focus on the epidemiology, possible mechanisms, and treatment of NAFLD and periodontitis, expecting to provide a new NAFLD prevention strategy from a dental science viewpoint.

[Key words] periodontitis; non-alcoholic fatty liver disease; oral-gut-liver axis; *Porphyromonas gingivalis*; correlation

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种以肝细胞脂肪堆积为特征的疾病, 近年来已超过病毒性肝炎, 成为慢性肝病的主要病因^[1]。随着肥胖和代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 的流行, NAFLD 已成为我国健康体检肝生物化学指标异常的首要原因^[2], 其疾病谱包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝

炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[3-4]。另外, NAFLD 还会伴发一系列肝外疾病, 如2型糖尿病、慢性肾病、心血管疾病等, 还可以增加结直肠腺癌等肝外癌症的发病风险, 严重影响人类的生命健康^[5]。

牙周病是牙周致病菌引起的牙周组织的慢性炎症性疾病, 慢性牙周炎是最常见的牙周病类型, 可导致牙周组织的破坏、丧失, 进而引起牙齿松动、脱落。我国成年人牙周病的患病率为 80%~97%, 其中慢性牙周炎的患病率占 60%~70%, 是导致我国成年人牙齿丧失的最主要原因^[6]。牙周致

[收稿日期] 2024-06-25; [修回日期] 2024-08-31

[作者简介] 李欢, 住院医师, 硕士, Email: 913314328@qq.com

[通信作者] 原韶钟, 主任医师, 硕士, Email: yszrmyy@163.com

病菌可引起局部牙周组织炎症,如牙龈红肿、出血等,同时可以直接入血或刺激产生炎症介质,刺激机体激活免疫系统,对全身各系统发挥炎症刺激作用^[7]。

大量研究表明,牙周炎患者相对于牙周健康者更易患肝脏疾病,牙周炎和NAFLD等肝脏疾病之间存在着联系。因此,预防或控制牙周炎的发生发展或许是预防NAFLD进程的潜在策略,本文就牙周炎与NAFLD之间的相关性及其可能的影响机制作一综述。

1 牙周炎与NAFLD之间的关系

大量流行病学及动物实验研究表明了全球范围内NAFLD与牙周炎之间的显著关联。Akinkugbe等^[8]在德国西波美拉尼亚进行的一项健康调查中,对2 623名非NAFLD受试者进行了超过5年(平均7.7年)的随访,发现牙周炎病史是导致NAFLD发生的独立危险因素;Weintraub等^[9]对美国成人进行口腔健康的横断面调查,在5 421份可用数据中发现,NAFLD的发生发展与中、重度牙周炎有显著相关性;Helenius-Hietala等^[10]在芬兰一项基于人群的健康研究中,对6 165名受试者进行了为期13年的队列研究,发现牙周袋的深度与发生严重肝脏疾病的危险比呈正相关;Qiao等^[11]在中国一项对24 470人进行的缺牙数量与NAFLD关系的流行病学研究显示,男性的缺牙数量与NAFLD的高发生率之间存在显著相关性;Kuroe等^[12]报道的一项为期5年的随访队列研究表明,在341名无肝纤维化并发症的日本NAFLD患者中,通过肥胖分层分析发现,在肥胖患者中,牙周破坏严重程度与肝纤维化显著相关;此外,国内学者^[13-14]对牙周炎与NAFLD进行了孟德尔随机化分析,研究结果显示,NAFLD对牙周炎存在中度因果影响关系,牙周炎可增加人群患有NAFLD的风险。Vasconcelos等^[15]研究大鼠牙周炎对肝脏的影响,结果显示,实验性牙周炎引起了大鼠肝细胞出现微囊性脂肪变性、双核肝细胞和碱性磷酸酶阳性肝细胞数量和大小显著增加,同时,肝脏和血浆甘油三酯及总胆固醇水平明显增高、肝脏氧化应激反应增强;de Andrade等^[16]在高脂肪饮食或高胆固醇饮食诱导的代谢性疾病动物模型中发现,结扎诱导的实验性牙周炎和牙周致病菌感染均加重了肝脏糖脂代谢紊乱,促进了NAFLD的进展。

迄今为止,虽然牙周炎与NAFLD之间的关系尚无定论,但以上研究有助于促进人们对NAFLD患者口腔健康的关注,可见进一步探讨牙周炎与NAFLD的关联尤为重要。

2 牙周炎对NAFLD的影响机制

2.1 口腔-肠-肝轴

目前,人们提出了2种途径来解释牙周病与肝脏病理之间的联系,即肝毒性成分的血液和肠内扩散^[17]。肝脏是最大的实质器官,由于其独特的解剖位置,它具有来自体循环和胃肠道的双重血液供应,这有助于解释毒性因子如何从牙周组织扩散并到达肝脏。

2.1.1 血行途径 将牙周病与NAFLD联系起来的一个可能途径是来自牙周组织的免疫源性因子和牙周致病菌的血液物理扩散。在病变的牙周组织中,牙龈上皮通透性和微溃疡的增加很容易使有害物质和微生物通过牙周组织进入血液循环直接定植于肝脏,发挥致病作用。此外,炎症引起的毛细血管结构改变、血管舒张和血流紊乱可能增强致病因子的扩散^[18]。流行病学研究^[19]表明,促炎细胞因子和C反应蛋白的血清水平升高可能导致了牙周炎后NAFLD的进展。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)被广泛认为是牙周炎的主要致病菌。Fujita等^[20]将同位素标记的*P.gingivalis*脂多糖注射入大鼠上颌第一磨牙腭侧牙龈,24 h后观察到大部分放射信号都局限于大鼠肝脏中;Furusuo等^[21]报道在NAFLD患者肝组织内检测到*P.gingivalis*的存在,且*P.gingivalis*的检出与肝组织纤维化评分呈正相关;Kuraji等^[22]研究表明,对大鼠的上颌磨牙颈部进行结扎诱导实验性牙周炎,并在结扎处涂抹*P.gingivalis*浆液可加重NAFLD,并伴有血清脂多糖活性和血清C反应蛋白水平的升高。

2.1.2 肠道途径 另一种连接口腔和肝脏的可能途径是口腔细菌通过胃肠道的运输,导致肠道微生物群的异常^[23]。牙周炎患者具有特征性的口腔微生物群,其可能作为一个内源性储存库,为肠道微生物群提供新的细菌^[24]。Lourenço等^[25]的一项研究报道,在个体的肠道微生物群中检测到许多与牙周炎症和破坏相关的口腔分类群。研究^[26]显示,肠道菌群组成和代谢物的改变与NAFLD的发病密切相关。因此,肝脏不断暴露于各种肠源性

物质, 这些物质通过肠肝门静脉循环扩散到肝脏。Yamazaki等^[27]研究表明, 在喂食高脂肪饮食的NAFLD小鼠模型中, 口服*P. gingivalis*或中间普氏菌改变了肠道微生物群和血液代谢组的组成, 导致肝脏转录组表达向NAFLD致病形式转移; Sasaki等^[28]发现注射*P. gingivalis*内毒素会改变肠道微生物组成并降低菌群多样性, 导致肠道内微生物稳态失调, 同时破坏葡萄糖与脂质代谢, 促进炎症反应和内毒素血症发生, 最终加重NAFLD; Xing等^[29]通过结扎诱导牙周炎大鼠模型, 使用RNA测序对大鼠的肝组织及肠道菌群进行分析后发现, 牙周致病菌通过激活硬脂酰辅酶A去饱和酶1 (stearoyl-coenzyme A desaturase 1, SCD1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 促进肝脏内SCD1 mRNA和蛋白的表达、AMPK的磷酸化水平降低, 引起肠道菌群的促炎反应和通透性改变, 最终导致肝损伤。

综上所述, 牙周炎与NAFLD关系密切, *P. gingivalis*等致病菌与其产物及各种炎症因子通过口腔-肠-肝轴促进NAFLD的发展。

2.2 胰岛素抵抗

NAFLD的发展可能与脂肪组织通过胰岛素抵抗导致的肝脏脂肪积累密切相关。脂肪组织是一个多功能器官, 它通过多种炎症介质, 如白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6、瘦素、抵抗素、内脏脂肪素、肿瘤坏死因子 α 、脂联素、纤溶酶原激活物抑制剂-1等调节能量消耗、胰岛素敏感性和炎症过程。而炎症脂肪组织产生的促炎脂肪因子的血液水平升高可以引起胰岛素抵抗, 并伴有低度全身性炎症, 导致肝脏内流和脂肪酸积累增加^[30]。

大量流行病学研究表明, 牙周炎可加重各种代谢紊乱, 如糖尿病、肥胖、血脂异常等。牙周炎相关的全身性炎症可能通过血液中脂肪细胞因子水平升高而导致胰岛素抵抗, 这些细胞因子抑制胰岛素受体及其下游信号传导^[31]。Wijarnpreecha等^[32]研究显示, NAFLD与牙周炎之间存在显著关联。然而, 当调整胰岛素抵抗和各种代谢参数时, 这种关联就失去了意义, 这表明这些代谢条件 (而不是牙周炎本身) 是NAFLD的易感因素; Wu等^[33]研究表明, *P. gingivalis*可通过上调血清支链氨基酸水平来加剧高脂饮食小鼠胰岛素抵抗和肝脏损伤。此外有研究^[34-35]报道, 小鼠口服牙周致病菌, 如*P. gingivalis*或放线菌, 会通过上调与脂肪

因子、脂肪酸生物合成和葡萄糖代谢相关的基因, 导致肝组织中脂滴的形成, 同时, 这些研究发现感染牙周致病菌的小鼠会表现出葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗, 最终导致肝脏脂肪沉积和炎症增加。Ding等^[36]发现, *P. gingivalis*产生的内毒素脂多糖会与肝细胞表面的Toll样受体4相结合, 激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和c-jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 上调髓系分化因子 (myeloid differential protein-88, MyD88) 水平, 并释放大量的IL-6及IL-1 β 等, 进一步激活肝Kupffer细胞, 加剧肝脏内胰岛素抵抗过程, 从而造成肝细胞内脂质累积和炎症反应。Lu等^[37]研究表明, 牙周致病菌产生的脂多糖与MetS相关的主要饱和脂肪酸, 如棕榈酸, 协同刺激性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASMase), 导致巨噬细胞神经酰胺的产生增加、IL-6和IL-1 β 的上调, 从而促进胰岛素抵抗和肝脏炎症, 导致NAFLD的发生发展, 同时, 该实验还发现用丙咪嗪抑制ASMase可降低胰岛素抵抗, 改善动物模型中的NAFLD和牙周炎。

同时, 肝脏疾病也可能会加重牙周炎患者的牙周状况。Ahmad等^[38]证明, 代谢综合征和血清丙氨酸转氨酶的升高与低饮酒量的成年男性牙周袋深度呈正相关。NAFLD本身就可以通过增强胰岛素抵抗而加剧代谢综合征, 代谢综合征的构成部分, 如肥胖和糖尿病, 是牙周病的重要危险因素, 因此NAFLD可能间接参与牙周病的病理生理学。

由上述研究可以看出, 胰岛素抵抗可能是牙周炎与NAFLD相互影响的重要因素。

2.3 氧化应激

氧化应激被定义为由活性氧和抗氧化能力之间的不平衡引起的一种有害状态^[39]。在生理条件下, 活性氧的作用会被体内的抗氧化防御和修复酶迅速消除^[40]。然而, 当产生过多的活性氧时, DNA、脂肪酸和蛋白质由于其高反应性而受到氧化损伤, 从而导致非特异性细胞死亡和组织损伤。活性氧在氧化应激反应过程中发挥至关重要的作用, 被认为是氧化应激反应的“马达”^[41]。氧化应激也是用来解释牙周炎和全身性疾病之间机制的主要介质之一, 因为它与多种疾病有关, 包括牙周炎、肥胖和NAFLD。

一些研究已经表明, 牙周炎症可能与全身氧化应激有关。流行病学调查结果发现, 牙周炎患

者龈沟液、唾液和血清中氧化应激生物标志物水平较牙周健康者显著升高^[42]；而通过手术或非手术治疗等方式对牙周炎进行干预可有效降低全身氧化应激生物标志物水平^[43]。因此，牙周炎相关的系统性氧化应激可能参与肝脏的氧化损伤。Tomofuji等^[44]的动物研究表明，牙周炎症后血液活性氧和脂质过氧化己醇赖氨酸升高参与了大鼠肝脏DNA氧化损伤和细胞凋亡；曹牛奔等^[45]研究表明，牙周炎可能通过诱导肝脏中活性氧大量积累，导致肝组织内发生氧化应激反应，进而激活 JNK/NF- κ B 信号分子，导致促凋亡介质 Caspase-3、Bax 蛋白表达水平显著升高，抗凋亡介质 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达水平下降，并促进炎症介质大量释放，最终引起肝损伤；此外，有研究^[46-47]表明，口服 *P. gingivalis* 可直接诱导小鼠 NAFLD，其可能依赖于由微生物代谢紊乱引起的 Th17/Treg 失衡或通过激活 NF- κ B 信号通路诱导肝细胞铁死亡，铁死亡是一种铁依赖性调节细胞死亡的形式，通过影响细胞内谷胱甘肽过氧化物酶4的功能，进而导致抗氧化能力下降，活性氧积累，脂质过氧化，最终造成肝细胞和组织损伤；Wu等^[48]研究发现，具核梭杆菌通过抑制核因子- κ B 相关因子2/Kelch样ECH关联蛋白1通路调节氧化应激反应，加剧了高脂饮食喂养的载脂蛋白E敲除小鼠的肝脏炎症和纤维化，同时也增强了肝脏活性氧的产生和脂质过氧化，从而促进肝脏脂肪变性和NAFLD的发展。

基于以上发现，可以推测牙周炎引起的活性氧等氧化应激标志物参与了肝损伤。

3 治疗

3.1 常规牙周治疗

鉴于许多流行病学研究支持牙周病与NAFLD之间的关系，牙周治疗干预可能是NAFLD的预防措施。

Kim等^[49]的一项横断面研究报告显示，刷牙频率与NAFLD患病率呈负相关，即刷牙频率越高，牙周状态越好，NAFLD的发生率越低；Nakahara等^[50]在一项单臂干预研究中，对有4个或更多牙周袋 ≥ 5 mm的NAFLD患者进行牙周治疗，包括口腔卫生指导和龈上洁治、龈下刮治和根面平整术 (scaling and root planning, SRP)，治疗后3个月天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶 (ala-

nine aminotransferase, ALT) 均有显著改善。丁成等^[51]研究结果表明，NAFLD伴牙周炎患者经过牙周基础治疗可获得良好的临床疗效，不仅牙周状态明显好转，患者的肝功能和血脂水平也得到改善。Kamata等^[52]的一项多中心随机对照试验结果显示，与对照组相比，SRP组的ALT水平、内毒素水平和肝脏脂肪含量显著降低。此外，SRP组 *P. gingivalis* 免疫球蛋白G抗体滴度的下降幅度显著高于对照组，证明牙周治疗对NAFLD和牙周病患者有显著疗效。

3.2 微生物靶向治疗

有报道^[53]指出，使用细菌素、益生菌和益生元进行微生物组靶向治疗的方法，可能有助于预防牙周病患者NAFLD的发生和进展。

Sharpton等^[54]的Meta分析得出结论，NAFLD患者服用益生菌或共生菌（益生菌和益生元结合使用）是改善肝功能、肝硬度和肝损伤血液标志物的有效治疗方式。Naudin等^[55]研究发现，给小鼠喂食高热量饮食，口服乳杆菌可改善葡萄糖耐量，降低血清胆固醇水平，减少肝脏脂质沉积和炎症；此外，该研究还发现，乳酸链球菌产生的抗菌肽（乳酸链球菌素）还可能通过调节线粒体功能和肝组织氧化应激产生来预防肝脂质沉积，其中，乳酸链球菌素是一种广泛应用于食品工业和医疗领域的细菌素，被归类为 I 类细菌素。有报道指出，使用益生菌和乳酸链球菌素对治疗牙周病有效。Radaic等^[56]研究发现，在取自唾液的人工口腔生物膜中，给予乳酸链球菌素可显著抑制生物膜的形成和细菌活力，减少牙周病原体。在使用益生菌作为单一治疗或辅助治疗的研究中，唾液乳杆菌WB21、植物乳杆菌和各种链球菌都显示出一定的抑制牙周病细菌的效果。此外，一些乳酸菌被认为对NAFLD和牙周病都有保护作用^[57]。

综上所述，使用益生菌、益生元和细菌素可能是牙周病和NAFLD患者的潜在治疗策略。然而，针对NAFLD的微生物靶向治疗尚处于起步阶段，需要进一步阐明微生物靶向治疗对宿主免疫调节机制的有效性。

4 小结与展望

综上所述，牙周炎与NAFLD存在紧密联系。牙周致病菌及各种促炎细胞因子可能通过口腔-肠-肝轴、胰岛素抵抗、氧化应激等生物学机制促进

NAFLD的发展;大量的流行病学和临床证据也显示出NAFLD与牙周炎存在的潜在相关性。总之,人们仍需探明两者的相互关系和相互作用的具体机制,从而通过口腔医学视角为NAFLD的防治提供新理念、新思路。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11-20.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J].*临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 947-957.
- [3] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [4] Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2063-2072.
- [5] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [6] 孟焕新.牙周炎与糖尿病的关系[J].*北京大学学报(医学版)*, 2007, 39(1): 18-20.
Meng HX. Association between periodontitis and diabetes mellitus[J]. *J Peking Univ (Heal Sci)*, 2007, 39(1): 18-20.
- [7] Pradeep AR, Kathariya R, Arjun Raju P, et al. Risk factors for chronic kidney diseases may include periodontal diseases, as estimated by the correlations of plasma pentraxin-3 levels: a case-control study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(3): 829-839.
- [8] Akinkugbe AA, Slade GD, Barritt AS, et al. Periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease, a population-based cohort investigation in the study of health in Pomerania[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(11): 1077-1087.
- [9] Weintraub JA, Lopez Mitnik G, Dye BA. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(11): 1219-1226.
- [10] Helenius-Hietala J, Suominen AL, Ruokonen H, et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease: a population-based cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39(3): 583-591.
- [11] Qiao F, Fu K, Zhang Q, et al. The association between missing teeth and non-alcoholic fatty liver disease in adults[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(8): 941-951.
- [12] Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, et al. Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(3): 368-377.
- [13] Tan L, He Y, Wang T, et al. A Mendelian randomization study between chronic periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Periodontol Res*, 2024, 59(2): 346-354.
- [14] Qiao F, Li X, Liu Y, et al. Periodontitis and NAFLD-related diseases: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(5): 3452-3461.
- [15] Vasconcelos ACCG, Vasconcelos DFP, Pereira da Silva FR, et al. Periodontitis causes abnormalities in the liver of rats[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(3): 295-305.
- [16] de Andrade RSB, de Carvalho França LF, dos Santos Pessoa L, et al. High-fat diet aggravates the liver disease caused by periodontitis in rats[J]. *J Periodontol*, 2019, 90(9): 1023-1031.
- [17] Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, et al. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an emerging concept of oral-liver axis[J]. *Periodontol 2000*, 2021, 87(1): 204-240.
- [18] Kuraji R, Wu YH, Hashimoto S, et al. Temporal and dynamic changes in gingival blood flow during progression of ligature-induced periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(6): 1292-1301.

- [19] Matsuda Y, Kato T, Takahashi N, et al. Ligature-induced periodontitis in mice induces elevated levels of circulating interleukin-6 but shows only weak effects on adipose and liver tissues[J]. *J Periodontol Res*, 2016, 51(5): 639-646.
- [20] Fujita M, Kuraji R, Ito H, et al. Histological effects and pharmacokinetics of lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis* on rat maxilla and liver concerning with progression into non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(9): 1101-1111.
- [21] Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(11): 1259-1270.
- [22] Kuraji R, Ito H, Fujita M, et al. Porphyromonas gingivalis induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2016, 2(3): 216-225.
- [23] Wieland A, Frank DN, Harnke B, et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(9): 1051-1063.
- [24] Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract[J]. *Elife*, 2019, 8: e42693.
- [25] Lourenço TGB, Spencer SJ, Alm EJ, et al. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study[J]. *J Oral Microbiol*, 2018, 10(1): 1487741.
- [26] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261-273.
- [27] Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, et al. Oral pathobiont-induced changes in gut microbiota aggravate the pathology of nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766170.
- [28] Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2470
- [29] Xing T, Liu YJ, Cheng HX, et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway[J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120162.
- [30] Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(1): 2-13.
- [31] Graziani F, Gennai S, Solini A, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 167-187.
- [32] Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W, et al. The association between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020, 29(2): 211-217.
- [33] Wu L, Shi R, Bai HM, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces increases in branched-chain amino acid levels and exacerbates liver injury through livh/livk[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 776996.
- [34] Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4828.
- [35] Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, et al. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13950.
- [36] Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, et al. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(7): 1789-1797.
- [37] Lu ZY, Li YC, Chowdhury N, et al. The presence of periodontitis exacerbates non-alcoholic fatty liver disease via sphingolipid metabolism-associated insulin resistance and hepatic inflammation in mice with metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8322.
- [38] Ahmad A, Furuta M, Shinagawa T, et al. Association of periodontal status with liver abnormalities and metabolic syndrome[J]. *J Oral Sci*, 2015, 57(4): 335-343.
- [39] Masi S, Orlandi M, Parkar M, et al. Mitochondrial oxidative stress, endothelial function and metabolic

- control in patients with type II diabetes and periodontitis: a randomised controlled clinical trial[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 263-268.
- [40] Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(7/8): 466-472.
- [41] Matyas C, Haskó G, Liaudet L, et al. Interplay of cardiovascular mediators, oxidative stress and inflammation in liver disease and its complications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(2): 117-135.
- [42] Martínez-Herrera M, Abad-Jiménez Z, Silvestre FJ, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on oxidative stress markers in leukocytes and their interaction with the endothelium in obese subjects with periodontitis: a pilot study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2117.
- [43] Altıngöz SM, Kurgan Ş, Önder C, et al. Salivary and serum oxidative stress biomarkers and advanced glycation end products in periodontitis patients with or without diabetes: a cross-sectional study[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(9): 1274-1285.
- [44] Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, et al. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats[J]. *Biomed Res*, 2011, 32(5): 343-349.
- [45] 曹牛奔, 刘笑梦, 邓愉, 等. 活性氧/c-Jun氨基末端激酶/核因子- κ B信号分子通过调控凋亡参与牙周炎诱导肝损伤[J]. *华西口腔医学杂志*, 2022, 40(5): 532-540.
- Cao NB, Liu XM, Deng Y, et al. Reactive oxygen species/c-Jun N-terminal kinase/nuclear factor kappa-B signaling molecules are involved in periodontitis-induced liver injury by regulating apoptosis[J]. *West China J Stomatol*, 2022, 40(5): 532-540.
- [46] Yao C, Lan D, Li X, et al. *Porphyromonas gingivalis* is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis[J]. *Microbes Infect*, 2023, 25(1/2): 105040.
- [47] Yao C, Lan D, Li X, et al. *Porphyromonas gingivalis* triggers inflammation in hepatocyte depend on ferroptosis via activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(3): 1680-1694.
- [48] Wu P, Bie M, Zhou J, et al. Periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum* infection accelerates hepatic steatosis in high-fat diet-fed ApoE knockout mice by inhibiting Nrf2/Keap1 signaling[J]. *J Periodontol Res*, 2024, 59(6): 1220-1233.
- [49] Kim JY, Park YM, Lee GN, et al. Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0243686.
- [50] Nakahara T, Hyogo H, Ono A, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(2): 269-280.
- [51] 丁成, 马语卓, 黄兴兆, 等. 牙周基础治疗对非酒精性脂肪性肝病伴牙周炎患者肝功能及血脂水平的影响[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8): 1280-1282, 1299.
- Ding C, Ma YZ, Huang XZ, et al. Effect of periodontal basic treatment on liver function and lipid levels in periodontitis patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Gener Pract*, 2021, 19(8): 1280-1282, 1299.
- [52] Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(11): e00520.
- [53] Kuraji R, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease and nonalcoholic fatty liver disease: new microbiome-targeted therapy based on the oral-gut-liver axis concept[J]. *Curr Oral Health Rep*, 2022, 9: 89-102.
- [54] Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E, et al. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(1): 139-149.
- [55] Naudin CR, Maner-Smith K, Owens JA, et al. *Lactococcus lactis* subspecies cremoris elicits protection against metabolic changes induced by a western-style diet[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 639-651.e5.
- [56] Radaic A, Ye C, Parks B, et al. Modulation of pathogenic oral biofilms towards health with nisin probiotic[J]. *J Oral Microbiol*, 2020, 12(1): 1809302.
- [57] Jang HR, Park HJ, Kang D, et al. A protective mechanism of probiotic *Lactobacillus* against hepatic steatosis via reducing host intestinal fatty acid absorption[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8): 1-14.