

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.06.013
文章编号: 1005-8982(2017)06-0065-06

综述

牙周炎与心血管疾病的相关性研究进展*

艾丽琼¹, 葛颂²

(1. 遵义医学院, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医学院附属口腔医院 牙周科, 贵州 遵义 563000)

摘要: 牙周炎 (PD) 和心血管疾病 (CVD) 是现阶段在人群中广泛流行的慢性炎症性疾病, 有着共同的危险因素。PD 与 CVD 存在一定相关性。本文就 PD 与 CVD 的流行病学研究、临床干预研究、动物模型研究、病理过程及相关机制方面做一综述。

关键词: 牙周炎; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

中图分类号: R781.4

文献标识码: A

Research advances on relationship between periodontitis and cardiovascular diseases*

Li-qiong Ai¹, Song Ge²

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Periodontal Section, Stomatological Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract: Periodontitis and atherosclerosis are highly prevalent at present. They have common risk factors. Many studies have shown that periodontitis is associated with cardiovascular diseases. This article reviews the epidemiology, clinical intervention study, animal model research, pathological process and mechanism of periodontitis and cardiovascular diseases.

Keywords: periodontitis; cardiovascular disease; atherosclerosis

牙周炎 (Periodontitis, PD) 是一类由菌斑微生物引起的慢性炎症性疾病, 其可导致牙周支持组织的不可逆破坏, 也是牙齿丧失的主要原因。心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是能够影响心脏和血管的疾病, 其主要病理基础为动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)。CVD 是发达国家、也是我国目前人口死亡的主要原因。PD 与 CVD 存在一定的相关性。目前在心血管疾病学科中, PD 作为 CVD 的独立危险因素被广泛研究和报道。本文就 PD 与 CVD 的相关性做一综述。

1 流行病学研究

早在 1989 年, MATTILA 等^[1]在一项病例对照研

究中发现 PD 与急性心肌梗死相关。随后, BLAIZOT 等^[2]研究表明, PD 会增加罹患 CVD 的风险; 类似的, SFYROERAS 等^[3]在前瞻性和回顾性研究中发现 PD 会增加发生缺血性中风的概率; 在最近一项荟萃分析中, ORLANDI 等^[4]提出, PD 能显著增加颈动脉内膜-中层的厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT) 及血流介导的舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD) 障碍。PD 和 CVD 也有着共同的危险因素。吸烟是影响 PD 与 CVD 相关性的一个强大的混杂因素。目前, 多变量分析调整吸烟有关的变量包括吸烟的状况、数量、时间及二手烟等, 校正吸烟有关的混杂因素能够更有效地观察 PD 与 CVD 的相关性。在不吸烟患者中, PD 与 CVD 存在明显的相关性。PD

收稿日期: 2016-12-26

* 基金项目: 国家自然科学基金 No. 30760271, 81260168)

[通信作者] 葛颂, E-mail: gesong007b@163.com

与 CVD 的相关性同时也受年龄因素的影响,最近在一项大型的回顾性研究中,CHOU 等^[9]发现,年龄 >60 岁的重度 PD 患者发生心血管事件的风险明显大于年龄 <60 岁的患者。

2 临床干预研究

终止效应是临床流行病学病因研究中判断可能发病因素与疾病结果间因果关联最有力的证据之一,即当怀疑病因减少或去除后,应引起疾病的发生率下降,这也是二者因果关联的有力支撑。临床干预研究的主要目的是评估牙周治疗能否改善心血管相关生化指标水平和内皮功能障碍。在一项为期 6 个月的临床研究中,CAÚLA 等^[9]发现,牙周非手术治疗可以有效降低重度 PD 患者全身炎症标志物和血脂水平;DEMMEER 等^[7]研究也显示,牙周治疗 1~3 个月后,患者血清中 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平下降。类似的,GUPTA 等^[9]发现冠状动脉粥样硬化性心脏病患者牙周非手术治疗 1~6 个月后,心血管相关生化指标下降。上述研究表明,在短期内牙周治疗能降低心血管相关标志物和炎症标志物水平,但目前并没有充足的证据证明其远期疗效。

既往研究表明,PD 患者的肱动脉 FMD 水平明显低于健康受试者,提示 PD 可能损伤内皮功能,而相应的牙周治疗则可改善内皮功能,这可能是通过牙周治疗抑制牙周局部炎症来实现的^[9]。另外,脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是评价动脉硬度的经典指标。临床研究表明,PWV 能预测心血管疾病的发生率和死亡率。VIDAL 等^[10]在对难治性高血压患者进行牙周治疗后 6 个月的随访中发现,患者的动脉硬化、全身炎症标志物、血压和左室的功能都有所改善。但与之相对应地是 HOUCKEN 等^[11]提出 PD 能增加患者动脉硬化,但在牙周治疗后的 6 个月随访中,患者收缩压有所改善,但动脉硬化并没有降低。类似的 KAPELLAS 等^[12]研究也发现,在 PD 治疗后的 12 个月随访中,CIMT 显著降低,PWV 并没有降低。这些均提示 AS 患者在牙周治疗可能可以改善内皮的结构,但对功能改善作用并不明确。临床干预结果存在差异可能与样本数量及来源、牙周炎的严重程度及牙周治疗方法等因素相关。总之,临床干预研究说明牙周治疗能在一定程度上减轻心血管疾病的负担。

3 牙周致病菌在动脉粥样硬化动物模型中的作用

APOE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠是目前应用最广泛的动脉粥样硬化的动物模型。总体而言,一种或者多种牙周致病菌感染的 APOE^{-/-}或 LDLR^{-/-}小鼠都会导致各类心血管疾病表现增加,诸如斑块的增加、巨噬细胞浸润、炎症标志物水平的升高、动脉壁脂质的沉积和泡沫细胞的形成等。

在小鼠模型中,不同的牙周致病菌有不同的侵袭方式。在 APOE^{-/-}小鼠的主动脉、肝脏及心脏中均可检测出牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P.gingivalis*)的 DNA^[13],此外,*P.gingivalis*还可能经过血运途径侵入小鼠的大脑,引起补体激活和脑部炎症,而其他牙周致病菌如具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F.nucleatum*)、齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*, *T.denticola*)和福塞斯坦氏菌(*Tannerella forsythia*, *T.forsythia*)感染却未出现该现象^[14],而伴放线聚集杆菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *A.actinomycetemcomitans*)可以入侵肝脏刺激促炎基因的表达,并诱导肝巨噬细胞的浸润,影响脂质代谢^[15]。肝脏在脂质代谢中起关键作用,而引发肝脏炎症和肝依赖的脂质代谢的改变可能是牙周致病菌影响 AS 的另外一个途径。细菌的毒力因子也促进 AS 的发展,该毒力因子主要是在以 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)为主要受体的各类炎症通路中发挥效应^[16],例如 *P.gingivalis* 的菌毛蛋白通过与 CD14 和 CD11b/CD18 受体结合促进其黏附和定植,而 TLRs 受体在介导菌毛蛋白炎症反应过程中发挥重要作用,诱导内皮细胞表达细胞黏附分子、趋化因子及炎症因子等^[17]。

4 牙周炎促心血管疾病的可能机制

4.1 菌血症

牙周致病菌可破坏牙周袋上皮而进入血液循环,引发炎症反应。口腔卫生不良、咀嚼、刷牙或者口腔手术等都可引起短暂无症状的菌血症,特别是易发生于牙龈炎和牙周炎患者。菌血症的程度取决于创口的大小、牙菌斑中的细菌密度及局部组织的炎症程度等,牙周袋是细菌进入血液循环的主要来源和入口。在刷牙或拔出单颗牙后,能在血清中检测出 300 种口腔细菌,常见的为 *P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans* 及草绿色链球菌等^[18]。通过血液循

环,细菌可达远处器官,甚至可以引起严重的全身感染如脑脓肿、肺炎及心脏感染等。*P.gingivalis*能入侵并定植于单核细胞和巨噬细胞内,从而有助于牙周致病菌远处传播。菌血症是PD直接影响AS的机制。HARASZTHY等^[19]在AS斑块切除标本中检测出4种主要牙周致病菌阳性率达80%。但也有一些研究称,在AS斑块中未发现任何牙周致病菌的DNA^[20]。

4.2 内皮功能障碍

内皮在维持血管壁正常生理功能的中发挥关键作用,内皮功能障碍是AS发展的初始阶段,会影响血管的通透性、凝血功能及免疫功能等,导致包括AS在内的各种血管疾病,可能增加不良心血管事件的发生率。现认为牙周致病菌及其毒力因子诱导机体产生炎症反应与内皮功能障碍有直接关系。不同的牙周致病菌会诱导内皮细胞产生不同的炎症反应。在各类牙周致病菌中,*P.gingivalis*诱导内皮细胞产生单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的能力较*T.forsythia*强^[21];与*P.gingivalis*相比,*A.actinomycetemcomitans*诱导内皮细胞表达黏附分子的能力较弱^[22]。同样,不同的致病因子也会以不同的方式改变内皮细胞通透性及功能,*F.nucleatum*的毒力因子FadA通过与内皮细胞表面的钙黏蛋白结合而破坏细胞间链接,而*P.gingivalis*牙龈蛋白酶则可通过破坏血小板内皮细胞黏附分子-1破坏内皮细胞相邻间隙,增加内皮细胞的通透性,而其脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)则是通过核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)通路上调白介素8(Interleukin-8, IL-8)的表达,增加内皮细胞的通透性。*P.gingivalis*还可通过释放外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)的方式释放LPS和牙龈蛋白酶,且宿主细胞吞噬OMVs的效率是吞噬细菌的2~3倍。有研究证明,OMVs能抑制一氧化氮(NO)合酶的产生而影响内皮功能,*P.gingivalis*来源的OMVs还能抑制内皮细胞的增殖,并促进内皮细胞的凋亡^[23]。

4.3 泡沫细胞形成

泡沫细胞是AS斑块的重要组成部分,牙周致病菌及其毒力因子能够诱导内皮细胞表达黏附分子及炎症趋化因子,促进单核细胞迁移并黏附于内皮细胞,单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞表面表达清道夫受体吞噬脂质形成泡沫细胞。通常情况下,巨噬细胞通过摄取和释放脂质能有效的调节血清中脂蛋白和胆固醇的水平,而牙周致病菌及其毒力因子则

可以干扰巨噬细胞的脂质代谢,导致巨噬细胞内脂质沉积而形成泡沫细胞^[24]。各类牙周致病菌可能通过各自不同的途径对泡沫细胞的形成产生相应影响。*T.forsythia*及其毒力因子BspA能够导致脂代谢相关基因LXR α 、LXR β 及ABCA1表达下降,促进巨噬细胞形成泡沫细胞^[25]。*P.gingivalis*LPS则是通过上调巨噬细胞表面清道夫受体CD36的表达,增加巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白(oxylized low density lipoprotein, oxLDL)的能力^[26]。另外*P.gingivalis*LPS和oxLDL可以协同诱导和刺激巨噬细胞炎症反应,并诱导泡沫细胞的形成。*P.gingivalis*LPS通过NF- κ B通路能诱导oxLDL刺激巨噬细胞形成泡沫细胞,并上调促炎因子IL-1 β 及IL-12的表达^[27]。类似的GROENEWEG等^[28]报道在*P.gingivalis*LPS作用下,oxLDL能上调促炎因子肿瘤坏死因子- α 、IL-6及IL-12的表达,并下调抗炎因子IL-10水平。

4.4 斑块破裂

随着动脉粥样硬化斑块的发展,可能会出现斑块的不稳定。不稳定斑块由一个大的脂质核心和薄而糜烂的纤维帽组成,纤维帽的降解导致斑块破裂和血栓形成,斑块的不稳定与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)直接相关,其纤维帽可直接由炎症细胞产生的MMPs降解。*P.gingivalis*的LPS能诱导巨噬细胞和成纤维细胞产生MMPs。SATO等^[29]研究也表明,*P.gingivalis*的提取物能导致成纤维细胞的基质金属蛋白酶组织抑制物1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)和TIMP-2的表达下调,即促进MMPs的活性。牙周致病菌及其毒力因子促进内皮细胞和成纤维细胞等细胞凋亡和氧化应激也有助于斑块的不稳定性。在小鼠急性心肌梗死模型中,DELEON-PENNELL等^[30]研究发现,*P.gingivalis*LPS会导致巨噬细胞MMP-9过表达,导致单核细胞迁移至损伤部位,增加心肌炎症并诱导左室心肌梗死后的组织重塑,心肌重塑会导致左心室变薄,并影响心功能障碍,增加心脏破裂和猝死的风险。MMP-9的过量表达可以被TIMP-1中和,但*P.gingivalis*可通过抑制TIMP-1的表达来进一步增加心脏破裂风险,对心肌梗死后的心脏功能产生严重影响^[31],这也在一定程度上解释PD患者在心肌梗死后死亡率上升的原因。除此之外,*P.gingivalis*的牙龈素还能侵入凝血区域,与血凝素结合获取血红蛋白中的氯化血红素,*T.forsythia*及其LPS也可导致颈动脉AS斑块的中性粒细胞活化而致斑块内出血,

牙周致病菌及其内毒素对斑块内出血和斑块不稳定可能有潜在的贡献,进而增加 AS 及相关疾病的风险^[32]。

4.5 血栓形成

血栓形成是机体对血管损伤和维持血管完整性的正常的生理反应过程,在 AS 的形成过程中发挥重要作用。AS 血栓的形成通常发生在动脉病变区域特别是斑块破损区域,大血栓的形成影响血流,导致组织缺氧,血栓脱落到血液循环中常导致缺氧和梗死。正常的内皮具有抗凝和抗黏附的功能,而牙周致病菌如 *P.gingivalis* 可以通过其牙龈素降解内皮细胞的血栓调节蛋白 (Thrombomodulin, TM) 增加内皮细胞的促凝血功能,进而增加血栓风险^[33]。*P.gingivalis* 表面还可表达血小板聚集相关蛋白引起血小板聚集^[34],其是白色血栓最基本的成因之一。另外, *F.nucleatum* 的 HSPs 也被报道,可通过诱导组织因子 (tissue factor, TF) 和抑制组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 的产生,发挥促凝作用^[35]。LALLA 等^[36]研究也表明,AS 早期阶段感染 *P.gingivalis* 会促进 TF 生成而导致血栓形成。

5 牙周炎促心血管疾病的其他相关机制

5.1 分子模拟和表位扩展

分子模拟现象是因病原微生物的抗原与宿主抗原之间存在序列同源性而导致的交叉免疫反应。热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 是一种在进化上高度保守的蛋白,人的 HSP60 与牙周致病菌的 HSP60 有高度的同源性。生理状态下, HSP60 定位于线粒体中,在牙周致病菌的作用下,内皮细胞表面表达 HSP60,牙周致病菌的 HSP60 抗体与内皮细胞表面的 HSP60 发生免疫交叉反应,从而导致内皮损伤^[37]。*P.gingivalis* 牙龈素与丙二醛化低密度脂蛋白 (malondialdehyde-modified low density lipoprotein, MDA-LDL) 也具有同源性,用 MDA-LDL 和 *P.gingivalis* 分别作用于 LDLR^{-/-} 小鼠,发现 MDA-LDL 刺激小鼠能减少动脉壁的脂质沉积并有抗 AS 免疫反应^[38]。另外,丙二醛-乙醛低密度脂蛋白 (malondialdehyde acetaldehyde-low-density lipoprotein, MAA-LDL) 的免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 抗体能与 *A.actinomycescomitans* 的 HSP60 发生免疫交叉反应,而发挥抗 AS 作用。MDA-LDL、MAA-LDL 及其他修饰性 LDL 具有高度的免疫原性、促炎性和致 AS 性, IgM 抗体可能通过分子模拟识别细菌的抗原

表位和修饰性低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的脂质与蛋白质结构,与修饰性低密度脂蛋白结合发挥抗炎作用。

最近有学者提出, *P.gingivalis* HSP60 的 19 肽能通过表位扩展诱导 LDL 的氧化从而促进 AS 的发展,且 *P.gingivalis* HSP60 的 19 肽诱导 LDL 的氧化能力强于 14 肽^[39-40]。19 肽作为免疫显见表位,能够增强 Th1 细胞的免疫反应来促进 AS^[41]。众所周知,表位扩展是最初从某种表位发展到多样化表位的现象。分子内和分子间的表位扩展在自身免疫性疾病的发生中发挥重要作用,损伤组织的慢性或持续性感染可能通过释放抗原诱发表位扩展而引发、维持和加重自身免疫性疾病,而 19 肽引起表位扩展诱导 LDL 氧化可能是 *P.gingivalis* HSP60 的 19 肽引起 PD 和 AS 的一个新机制。

5.2 氧化应激

氧化应激是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和抗氧化剂代谢失衡的结果。ROS 的过量产生会导致机体生物分子 (DNA、核酸、蛋白质等) 的损伤。ROS 主要来源于线粒体, NADPH 氧化酶 (NADPH oxidases, NOXs) 是生成 ROS 的主要酶体。氧化应激可导致脂质过氧化,特别是在 LDL 氧化修饰方面对心血管疾病有显著影响。

氧化应激在 PD 的发生、发展过程中发挥重要作用。在牙周致病菌的作用下,牙龈成纤维细胞产生炎症趋化因子,引起白细胞的聚集,从而产生大量 ROS,而且 ROS 会导致成纤维细胞的 DNA 损伤,造成牙周组织的破坏。在临床研究中, PD 患者的病损部位的龈沟液中 NOXs 水平较非病损部位升高,且 PD 患者的龈沟液、血液及唾液中脂质过氧化水平升高,脂质过氧化水平与 PD 的严重程度呈正相关^[42-43]。有研究表明,牙周组织中的脂质过氧化物大量释放入血可导致大鼠心肌细胞的 DNA 氧化损伤,脂质过氧化物还可以激活炎症体产生炎症因子而导致慢性炎症^[44]。另外, *A.actinomycescomitans* 感染的 APOE^{-/-} 小鼠导致主动脉氧化应激和脂质过氧化水平增加,并伴随磷脂酶 A2、髓过氧化物酶及 NOXs 的升高;最近, KÖSE 等^[45]在牙周炎对心脏氧化应激的影响实验研究中发现,牙周炎小鼠左心室氧化损伤指标、氧化应激指标及抗氧化指标明显高于对照组,并指出牙周炎引起的心脏的氧化应激并不是因为抗氧化能力的下降,而是因为活性氧产生的增加导致的, ROS 的生成增加而导致氧化应激的发生,反过来又可导致

抗氧化剂生成和需要量增加,而用抗氧化剂作用于 *P. gingivalis* 感染的小鼠后发现 AS 斑块减少,血清中 CRP、MCP-1 及 OX-LDL 均降低^[49]。以上研究说明氧化应激是联系 PD 与 CVD 的机制之一,而抗氧化剂为将来 PD、CVD 的治疗提供新思路。

6 总结和展望

总体而言,心血管疾病是一个全身性的疾病,即全身各类疾病均可成为其发生、发展中的一个重要环节,其研究不可太局限于个别环节。另外,虽然牙周炎与心血管疾病相关,但是众多的牙周致病菌及其大量致病因子在动脉粥样硬化的各个阶段中发挥的作用仍是一个很模糊的概念,目前没有研究直接证实两者之间的因果关系,其具体机制仍待进一步摸索和探究。但因两者有相关性,牙周炎相关机制的研究对心血管相关疾病的诊疗提供一定的帮助,弥补很多心血管领域的空白,也为心血管领域开拓一个新的视野。

参 考 文 献:

- [1] MATTILA K J, NIEMINEN M S, VALTONEN V V, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction[J]. *BMJ*, 1989, 298(6676): 779-781.
- [2] BLAIZOT A, VERGNES J N, NUWWAREH S, et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies[J]. *Int Dent J*, 2009, 59(4): 197-209.
- [3] SFYROERAS G S, ROUSSAS N, SALEPTIS V G, et al. Association between periodontal disease and stroke[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4): 1178-1184.
- [4] ORLANDI M, SUVAN J, PETRIE A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 39-46.
- [5] CHOU S H, TUNG Y C, LIN Y S, et al. Major adverse cardiovascular events in treated periodontitis: a population-based follow-up study from Taiwan[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): DOI: 10.1371/journal.pone.0130807.
- [6] CA ÚLA A L, LIRA- JUNIOR R, TINOCO E M, et al. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(9): 875-882.
- [7] DEMMER R T, TRINQUART L, ZUK A, et al. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0077441.
- [8] GUPTA M, CHATURVEDI R, JAIN A. Role of cardiovascular disease markers in periodontal infection: Understanding the risk[J]. *Indian J Dent Res*, 2015, 26(3): 231-236.
- [9] SEINOST G, WIMMER G, SKERGET M, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(6): 1050-1054.
- [10] VIDAL F, CORDOVIL I, FIGUEREDO C M, et al. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(7): 681-687.
- [11] HOUCKEN W, TEEUW W J, BIZZARRO S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(1): 24-29.
- [12] KAPELLAS K, MAPLE-BROWN L J, JAMIESON L M, et al. Effect of periodontal therapy on arterial structure and function among aboriginal australians: a randomized, controlled trial[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 702-708.
- [13] LI L, MESSAS E, BATISTA E L, et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model[J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 861-867.
- [14] POOLE S, SINGHRAO S K, CHUKKAPALLI S, et al. Active invasion of Porphyromonas gingivalis and infection-induced complement activation in ApoE(-/-) mice brains[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 67-80.
- [15] HYVÄRINEN K, TUOMAINEN A M, LAITINEN S, et al. Chlamydial and periodontal pathogens induce hepatic inflammation and fatty acid imbalance in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(8): 3442-3449.
- [16] GIBSON F C, HONG C, CHOU H H, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2801-2806.
- [17] HAJISHENGALLIS G, WANG M, HAROKOPAKIS E, et al. Porphyromonas gingivalis fimbriae proactively modulate beta2 integrin adhesive activity and promote binding to and internalization by macrophages[J]. *Infect Immun*, 2006, 74(10): 5658-5666.
- [18] LOCKHART P B, BRENNAN M T, SASSER H C, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction[J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3118-3125.
- [19] HARASZTHY V I, ZAMBON J J, TREVISAN M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques[J]. *J Periodontol*, 2000, 71(10): 1554-1560.
- [20] ROMANO F, BARBUI A, AIMETTI M. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques[J]. *Minerva Stomatol*, 2007, 56(4): 169-179.
- [21] NIU J, KOLATTUKUDY P E. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(3): 95-109.
- [22] DIETMANN A, MILLONIG A, COMBES V, et al. Effects of Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin on endothelial

- cells[J]. *Microb Pathog*, 2013, 61-62: 43-50.
- [23] BARTRUFF JB, YUKNA RA, LAYMAN D L. Outer membrane vesicles from *Porphyromonas gingivalis* affect the growth and function of cultured human gingival fibroblasts and umbilical vein endothelial cells[J]. *J Periodontol*, 2005, 76(6): 972-979.
- [24] GRAHAM A. Mitochondrial regulation of macrophage cholesterol homeostasis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 982-992.
- [25] LEE H R, JUN H K, CHOI B K. *Tannerella forsythia* BspA increases the risk factors for atherosclerosis in ApoE (-/-) mice[J]. *Oral Dis*, 2014, 20(8): 803-808.
- [26] BROWN P M, KENNEDY D J, MORTON R E, et al. CD36/SR-B2-TLR2 dependent pathways enhance *porphyromonas gingivalis* mediated atherosclerosis in the *Ildr* KO mouse model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0125126.
- [27] LEI L, LI H, YAN F, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells[J]. *J Periodontol Res*, 2011, 46(4): 427-437.
- [28] GROENEWEG M, KANTERS E, VERGOUWE M N, et al. Lipopolysaccharide-induced gene expression in murine macrophages is enhanced by prior exposure to α LDL[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(10): 2259-2267.
- [29] SATO Y, KISHI J, SUZUKI K, et al. Sonic extracts from a bacterium related to periapical disease activate gelatinase A and inactivate tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2[J]. *Int Endod J*, 2009, 42(12): 1104-1111.
- [30] DELEON-PENNELL K Y, de CASTRO BRÁS L E, LINDSEY M L. Circulating *porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide resets cardiac homeostasis in mice through a matrix metalloproteinase-9-dependent mechanism[J]. *Physiol Rep*, 2013, 1(5): DOI: 10.1002/phy2.79.
- [31] MUTHUKURU M, CUTLER C W. Resistance of MMP9 and TIMP1 to endotoxin tolerance[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(5): DOI: 10.1093/femspd/ftu003.0.1002/phy2.79.
- [32] RANGÉ H, LABREUCHE J, LOUEDEC L, et al. Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a potential trigger for neutrophil activation[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 448-455.
- [33] INOMATA M, ISHIHARA Y, MATSUJAMA T, et al. Degradation of vascular endothelial thrombomodulin by arginine- and lysine-specific cysteine proteases from *Porphyromonas gingivalis*[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(9): 1511-1517.
- [34] HERZBERG M C, WEYER M W. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases[J]. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1): 151-160.
- [35] LEE H R, JUN H K, KIM H D, et al. *Fusobacterium nucleatum* GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE (-/-) mice[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2012, 27(2): 109-123.
- [36] LALLA E, LAMSTER I B, HOFMANN M A, et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8): 1405-1411.
- [37] FORD P J, GEMMELL E, HAMLET S M, et al. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2005, 20(5): 296-302.
- [38] TURUNEN S P, KUMMU O, WANG C, et al. Immunization with malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL) reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice challenged with *porphyromonas gingivalis*[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(4): 370-385.
- [39] KWON E Y, CHA G S, JEONG E, et al. Pep19 drives epitope spreading in periodontitis and periodontitis-associated autoimmune diseases[J]. *J Periodontol Res*, 2016, 51(3): 381-394.
- [40] JOO J Y, CHA G S, CHUNG J, et al. Peptide 19 of *porphyromonas gingivalis* heat shock protein is a potent inducer of low-density lipoprotein oxidation[J]. *J Periodontol*, 2016: 1-14.
- [41] JEONG E, KIM K, KIM J H, et al. *Porphyromonas gingivalis* HSP60 peptides have distinct roles in the development of atherosclerosis[J]. *Mol Immunol*, 2015, 63(2): 489-496.
- [42] WEI P F, HO K Y, HO Y P, et al. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases[J]. *J Periodontol Res*, 2004, 39(5): 287-293.
- [43] BASTOS A S, GRAVES D T, LOUREIRO A P, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1353-E1362.
- [44] JIANG Y, WANG M, HUANG K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425 (2): 121-126.
- [45] KÖSE O, ARABACI T, YEMENOGLU H, et al. Influence of experimental periodontitis on cardiac oxidative stress in rats: a biochemical and histomorphometric study[J]. *J Periodontol Res*, 2016: DOI: 10.1111/jre.12428.
- [46] CAI Y, KURITA-OCHIAI T, HASHIZUME T, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate attenuates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis[J]. *Pathog Dis*, 2013, 67(1): 76-83.

(童颖丹 编辑)