

慢性牙周炎与阿尔茨海默病相关性的研究进展

聂然 周延民*

(吉林大学口腔医院种植中心 吉林 长春 130021)

[摘要] 慢性牙周炎是由菌斑微生物始发,宿主免疫炎症反应及其他多种因素共同导致的牙齿支持组织破坏性疾病,其发生发展与全身系统性疾病密切相关。而阿尔茨海默病是较常见的进行性神经认知障碍。近年来研究发现,慢性牙周炎与阿尔茨海默病具有双向相关关系。本文就慢性牙周炎与阿尔茨海默病的相关性及其如何参与并促进阿尔茨海默病进展做一综述。

[关键词] 慢性牙周炎 阿尔茨海默病 牙龈卟啉单胞菌 促炎因子 β -淀粉样蛋白

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2019)05—0419—04

[doi] 10.13701/j.cnki.kqyxyj.2019.05.002

Research Progress on Relationship between Chronic Periodontitis and Alzheimer's Disease. NIE Ran, ZHOU Yan-min*. Department of Dental Implantology, School and Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China.

[Abstract] Chronic periodontitis is a destructive disease of dental support tissues which originated by dental plaque and generated by host immune-inflammatory responses and other factors. Its occurrence and development are closely associated with general systemic disease. Alzheimer's disease is one of the most common progressive neurocognitive disorder diseases. Recently, studies have found that chronic periodontitis is mutually associated with Alzheimer's disease. In this review, we conclude the correlation between chronic periodontitis and Alzheimer's disease, and summarize the mechanisms how chronic periodontitis participates in and promotes the progression of Alzheimer's disease.

[Key words] Chronic periodontitis Alzheimer's disease Porphyromonas gingivalis Proinflammatory cytokine Amyloid β -protein

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是一种慢性感染性疾病,是引起成人牙齿丧失的主要原因,其主要致病菌是以牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, P. g.)为主的革兰氏阴性厌氧菌,而宿主继发的免疫炎症反应可进一步加重牙周组织的损伤。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的神经认知障碍,属于神经退行性疾病,病情随着年龄增长呈进行性发展。在老年人群中,两种疾病发病率均较高,两者之间的关联引起了学者的广泛关注。传统观念中,由于AD患者的自我认知及自理能力发生一定程度的退化,导致其口腔卫生状况相对较差,进而增加了患CP的风险。近年来临床研究结果表明,CP患者也有较高的AD易感性。本文就两者之间的相关性及其潜在关联机制做一综述。

1 CP的病理生理学

CP是复杂的细菌和免疫反应的共同作用导致牙齿支持

组织的慢性炎症及破坏。CP患者的牙周组织处于持续感染状态,致病微生物与随之升高的血清炎症标志物使其与多种全身性疾病(如糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病等)密切相关^[1]。

牙菌斑生物膜细菌及其产物是CP的始动因子,菌斑内由6个主要微生物复合体组成,其中与CP密切相关的微生物病原体为红色复合体,包括P. g.、福赛坦氏菌和齿垢密螺旋体^[2]。这些细菌及抗原成分、酶、毒素、代谢产物等均可入侵宿主组织造成组织损伤,如革兰氏阴性菌细胞壁外膜的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、胶原酶、白细胞毒素、有机酸等^[3]。细菌微生物还可通过刺激宿主间接致病,宿主对微生物及毒性产物的免疫应答过程中,可产生白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 、前列腺素、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等细胞因子或效应分子。细菌和免疫反应产物造成牙周组织损伤的同时可引起全身炎症反应。此外,众多研究结果表明CP是全身氧化应激反应的来源之一^[4]。

2 AD的病理生理学

基金项目 国家自然科学基金面上项目(编号:81570983)

作者简介 聂然(1992~)女,吉林人,硕士在读,主要从事口腔种植学及牙周病学方向的研究。

*** 通讯作者** 周延民, E-mail:zhouym62@126.com

AD的发病分为早发性和迟发性。目前普遍认为早发性AD主要由遗传因素决定;而迟发性AD是遗传及环境因素共同作用导致大脑中 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)产生和清除不平衡所致。AD可能的病因现已提出“淀粉样蛋白级联假说”与“线粒体级联假说”。“淀粉样蛋白级联假说”认为:大脑中A β 由 β -分泌酶和 γ -分泌酶依次裂解淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)产生,使A β 积累过多导致AD,另外载脂蛋白E4等位基因(ApoE- ϵ 4)、早老素1(presenilin 1)及早老素2(presenilin 2)基因也被认为是AD的危险因素^[5,6]。“线粒体级联假说”认为:线粒体DNA、RNA、脂质和蛋白质的氧化损伤会增加细胞对活性氧的合成和分泌,而过量氧化应激因子进入大脑中并分泌超过其承受阈值的自由基,将导致大脑应对氧化损伤过程中A β 沉积、tau蛋白磷酸化和神经原纤维缠结等病理过程^[5,7]。AD重要的病理过程是脑内A β 的沉积和下游神经元变性或受损(脑脊液中tau蛋白水平升高、颞顶叶皮质氟脱氧葡萄糖摄取下降、颞叶以及内侧顶叶不呈比例的萎缩)^[8]。

AD中发挥作用的关键细胞是小胶质细胞(microglia)和星形胶质细胞(astroglia),两者诱导的中枢神经系统持续性慢性炎症反应在一定程度上导致认知障碍^[9]。AD的病理过程可以刺激小胶质细胞和星形胶质细胞的活化(AD的重要标志之一)并产生大量炎症因子,炎症因子可通过刺激小胶质细胞、星形胶质细胞和激活分子途径的双重作用,导致神经变性,诱发AD^[9,10]。

3 CP与AD的相关性

传统意义上,患有AD的老年人由于自我护理和认知能力较差,易出现口腔卫生不佳,导致其牙周组织持续性感染^[11]。通过对比CP与AD的病理生理过程我们发现,CP与AD发生发展存在许多相关点,如促炎因子、氧化应激等,中枢神经系统(central nervous system, CNS)慢性炎症可参与并加速AD进展,外周感染会对CNS的炎症状态产生影响^[12]。因此,CP也可能是AD的一个危险因素,参与并促进AD进展。

Noble等^[13]对CP的血清学标记物P. g. 和60岁以上老年人认知测试横断面研究进行相关性分析,发现CP与老年人认知功能障碍具有相关性。Rai等^[14]研究结果表明,AD和CP患者体内白细胞、中性粒细胞、血小板计数及血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、MMP-8、MMP-9、TNF- α 水平均显著高于健康对照组,表明了AD和CP炎症介质之间的密切关系。Sparks等^[15]通过检测AD患者不同时期的牙周细菌血清抗体水平发现,受试者出现认知障碍之前,与牙周病相关细菌抗体水平较高,提示CP可能会增加AD发病风险。Kubota等^[16]在CP患者牙龈组织中发现APP、IL-1 β 、补体成分1q(complement component 1qA, C1qA)表达升高,认为CP可以促进AD的进展。由此可见,有充足的流行病学、生物化学和微生物学证据表明CP与AD两者密切相关。

目前研究认为,CP可能通过以下4种机制促进AD的进展。

(1)遗传多态性

基因的遗传多态性与早发性AD密切相关,其中IL-1、TNF- α 和晚期糖化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)基因多态性已被认为是CP和AD的危险因素^[5]。

IL-1基因多态性:IL-1 α -889 T型携带者的早发型AD风险增加,纯合+3953 T等位基因产生IL-1 β 水平是纯合C等位基因携带者的4倍。而IL-1 α -889和IL-1 β +3953的T/T等位基因共同携带者患AD的风险增加了10倍,同时两者组成的IL-1复合基因型在高加索非吸烟人群中与CP密切相关^[17]。TNF- α 基因多态性:TNF-308启动子、TNF-238启动子和微卫星TNF- α 多态性形成了1种单倍型——2-1-2,该多态性基因与AD相关。TNF- α -308 A/G多态性与巴西、亚洲和土耳其人群中CP的易感性有关^[18]。在日本人群中,TNF- α -1031、-857和-863的单核苷酸多态性常与较严重的CP相关^[19]。RAGE基因多态性:RAGE调节血浆衍生的A β 进入CNS,与RAGE相关的基因多态性可由于该受体的表达增加而对AD的易感性增加。研究认为,RAGE编码基因中功能性单核苷酸多态性的82S等位基因G82S与AD之间存在关联^[20]。RAGE基因1704G/T多态性对慢性牙周炎的易感性增加^[21]。

(2)微生物

一些学者认为,牙菌斑生物膜的微生物可通过血液循环和周围神经通路入脑,在CNS内引起炎症,进而促进AD的发生和发展^[9]。然而此机制目前尚未达成广泛共识。

Riviere等^[22]通过检测额叶皮质和三叉神经节密螺旋体数量和种类,认为口腔密螺旋体有可能通过三叉神经分支入脑。然而,此假说在后续研究中受到反驳^[23]。Poople等^[24]通过在大部分口腔感染红色复合物的ApoE^{-/-}小鼠脑中可以检测到P. g. DNA序列,认为口腔病原体P. g. 能够突破血脑屏障,进入ApoE^{-/-}小鼠大脑,从而促进促神经元损伤的补体系统激活。而该团队发现在AD患者死后12 h脑组织中可检测来自P. g. 的LPS,该人体研究进一步为该理论提供了支持^[25]。Wu等^[26]发现腹腔注射P. g. LPS的中年小鼠会出现学习记忆缺陷明显、A β 沉积等表现,P. g. LPS通过刺激小胶质细胞,可以提高海马神经元中APP的分泌。

(3)促炎因子

在CP免疫应答的过程中产生的促炎因子(如TNF- α 、IL-1、IL-6等)可通过全身循环系统或者神经通路进入大脑,促进AD进展。促炎因子可通过循环系统从缺乏血脑屏障的区域进入大脑,导致脑内炎症因子聚集,并刺激小胶质细胞进一步产生更多的炎性因子;或可通过神经通路刺激周围神经传入纤维引起脑内炎症因子升高,以及利用与周围神经相关的通路传入大脑^[9]。即使大脑中炎症因子水平较低,但这种局部炎性环境持续作用也会导致细胞完整性及神经元破坏,从而导致认知障碍。

Ding 等^[27]发现经口腔喂食 P. g. 的中年小鼠脑组织中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达增加,学习记忆能力减退。Ishida 等^[28]发现在 APP 转基因小鼠中,P. g. 诱导的牙周炎模型小鼠相比于对照小鼠会有较严重的认知功能减退,脑中 A β 、IL-1 β 、TNF- α 水平较高,同时脑和血清中 LPS 较高,同时体外实验结果也提示 P. g. 诱发的牙周炎可能导致脑部炎症加重并诱发认知障碍。Liu 等^[29]通过在小鼠大脑躯体感觉皮质区注入 P. g., 脑内炎症介质 IL-6、TNF- α 升高,并发现 P. g. 的蛋白酶成分通过激活蛋白酶激活受体 2 促进小胶质细胞活化迁移和促炎介质的表达,而小胶质细胞活化是 AD 的重要标志之一。

(4)氧化损伤

研究表明,CP 极有可能通过诱发氧化损伤加剧 AD 发生发展。由于大脑大部分由易氧化的脂质组成,具有高耗氧率,缺乏强抗氧化剂保护,因此易受氧化应激的影响^[5]。大量证据表明大脑中氧化应激反应增加和 AD 的发生密切相关。CP 是全身性氧化应激反应的主要来源之一,虽然与大脑中的氧化应激的直接证据尚不充分,但是 CP 可诱导大量自由基产生,超过全身抗氧化能力,从而导致氧化应激,产生的活性氧簇扩散入血并影响全身其他器官,并极有可能对脑组织产生损伤^[4,5]。

Rokad 等^[30]发现 P. g. 感染的 ApoE^{-/-} 小鼠的海马微血管结构氧化应激水平升高,导致相关的紧密连接蛋白易于氧化降解致功能丧失,脑内氧化损伤可能使神经元功能障碍,从而诱发 AD。

4 结论

CP 与 AD 发病相关的风险因素如年龄、遗传因素有相似之处。根据上述研究结果提示,CP 与 AD 之间的关联已经初步得到了国内外学者的证实,有望将 AD 加入到与 CP 相关的全身性疾病中。而 CP 与 AD 的相关性研究为 AD 的防治提供可能,通过菌斑控制、定期口腔检查与维护、系统性牙周治疗等方式维持口腔健康、防治 CP,可以在一定程度上预防并延缓 AD 的发生发展。然而,CP 与 AD 之间的具体的相关机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, et al. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: a review [J]. *Oral Health Prev Dent*, 2017, 15(1): 7-12.
- [2] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque [J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(2): 134-144.
- [3] 孟焕新. 牙周病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013. 52-53.
- [4] Kumar J, Teoh SL, Das S, et al. Oxidative stress in oral diseases: understanding its relation with other systemic diseases [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 693.
- [5] Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(4): 391-404.

- [6] Zuroff L, Daley D, Black KL, et al. Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: reassessing the role of microglia and monocytes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(12): 2167-2201.
- [7] Pohanka M. Alzheimer's disease and oxidative stress: a review [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(3): 356-364.
- [8] 梁兵,袁芳. 国际新近阿尔茨海默病痴呆诊断标准解读[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(6): 682-683.
- [9] Abbayya K, Puthanankar NY, Naduwinmani S, et al. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(6): 241-246.
- [10] McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(6): 799-809.
- [11] Delwel S, Binnekade TT, Perez RSGM, et al. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues [J]. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(1): 93-108.
- [12] Kamera AR, Dasanayake AP, Brys M, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases [J]. *Alzheimers Dement*, 2008, 4(4): 242-250.
- [13] Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, et al. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(11): 1206-1211.
- [14] Rai B, Kaur J, Anand SC. Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: a pilot study [J]. *Gerodontology*, 2012, 29(2): 200-205.
- [15] Sparks SP, Steffen MJ, Smith C, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(3): 196-203.
- [16] Kubota T, Maruyama S, Abe D, et al. Amyloid beta (A β) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues [J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(6): 586-594.
- [17] Karimbux NY, Saraiya VM, Elangovan S, et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2012, 83(11): 1407-1419.
- [18] Song GG, Choi SJ, Ji JD, et al. Association between tumor necrosis factor- α promoter -308 A/G, -238 A/G, interleukin-6 -174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(8): 5191-5203.
- [19] Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, et al. Tumour necrosis factor- α gene (TNF- α) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese [J]. *J Clin Periodontol*, 2003, 30(6): 524-531.
- [20] Li K, Dai D, Zhao B, et al. Association between the RAGE G82S polymorphism and Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(1): 97-104.
- [21] Hollá LI, Kanková K, Fassmann A, et al. Distribution of

- the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis: a preliminary study [J]. *J Periodontol*, 2001, 72(12): 1742-1746.
- [22] Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2002, 17(2): 113-118.
- [23] McLaughlin R, Kin NM, Chen MF, et al. Alzheimer's disease may not be a spirochetosis [J]. *Neuroreport*, 1999, 10(7): 1489-1491.
- [24] Poole S, Singhrao SK, 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.
- [25] Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, et al. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(4):665-677.
- [26] Wu Z, Ni J, Liu Y, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65:350-361.
- [27] Ding Y, Ren J, Yu H, et al. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice [J]. *Immun Ageing*, 2018, 15:6.
- [28] Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2017, 3: 15.
- [29] Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11759.
- [30] Rokad F, Moseley R, Hardy RS, et al. Cerebral oxidative stress and microvasculature defects in TNF- α expressing transgenic and *Porphyromonas gingivalis*-infected ApoE^{-/-} mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2):359-369.
- [收稿日期:2018-06-20] (本文编辑 关隽)

欢迎订阅 2019 年《口腔医学研究》杂志

《口腔医学研究》(原名口腔医学纵横)为武汉大学口腔医学院主办、国内外公开发行的口腔医学专业学术期刊。是科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),《中文核心期刊要目总览》核心期刊,美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼索引》(国际医学科学数据库)收录期刊。

《口腔医学研究》创刊于 1985 年 6 月,现任主编为陈智教授,编委会由 18 家国内知名口腔医学院校各学科专家组成。《口腔医学研究》创刊 30 多年来,始终坚持刊物的科学性、实用性,面向院、系和基层,以普及、提高、服务为宗旨。最快捷地报道国内外口腔医学的新进展、新技术,为口腔医学临床和科研及教学服务,为读者服务。辟有专家论坛、基础研究论著、临床研究论著、讲座、综述、病例报道、学术动态、会务消息等栏目,读者对象为全国各地口腔医疗、教学、科研人员、口腔专业学生、护理、医技人员等。《口腔医学研究》也可为国内外各医疗器械、材料、药品和保健牙膏生产商或经营商刊登广告,是国家认定的处方药广告的宣传媒体。

《口腔医学研究》为月刊,每月 28 日出版。每期定价 7.00 元,全年 12 期,共 84.00 元(含邮资),欢迎广大读者到当地邮局订阅。如错过邮局订阅时间,可随时向编辑部邮购。编辑部地址:武汉市洪山区珞瑜路 237 号武汉大学口腔医学院,邮政编码:430079。电话:027-87686117,传真:027-87873260。http://www.kqxyj.com, E-mail:kqxyj@163.com。

《口腔医学研究》国内统一刊号:CN 42-1682/R,国际标准出版物号:ISSN 1671-7651。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局,邮发代号 38-119。国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱),国外代号 6427BM。广告发布登记编号:鄂广登准字(2019)420000008。