口腔疾病及口腔卫生行为与心血管疾病

刘明明　吕风华

【摘要】 口腔疾病与心血管疾病都具有吸烟、糖尿病、高龄等共同的危险因素。全身炎性反应、病原微生物介导的细胞功能障碍等是两者共同的潜在发病机制。日常口腔卫生行为如刷牙、定期洗牙等可降低口腔疾病患病风险，并可能降低长期心血管事件发生风险。该文介绍口腔疾病与心血管疾病相关性、口腔疾病与心血管疾病发病相关的机制及干预口腔卫生行为使心血管获益的相关研究进展。

【关键词】 口腔疾病；心血管疾病；口腔卫生行为
doi：10.3969/j.issn.1673-6583.2020.04.009

心血管疾病死亡率在我国所有疾病死亡率中居首位[1]。我国是牙周病高发国家，约 80％的成年人患有不同程度的牙周病。口腔疾病与心血管疾病关系密切，两者具有共同的危险因素，如吸烟、糖尿病及年龄等。

1　口腔疾病与心血管疾病相关的机制

1.1　口腔病原微生物直接参与动脉粥样斑块形成

健康成人的口腔有超过 10 亿个细菌，不同口腔区域菌群不同。牙龈附着物的缺失使正常为 1～2 mm的牙龈沟进一步加深至 5 mm 以上并形成牙周袋，而在牙周袋附近溃疡区域细菌易进入循环血流，研究发现牙周袋是对动脉粥样硬化影响最大的潜在区域[2]。菌血症可能发生在咀嚼和刷牙等日常活动中，对于牙周病患者，菌血症可能会在 1 天之内发生多次[3]。有研究表明，牙龈沟中的细菌是血液中检测到的口腔细菌的主要来源，牙周病原微生物进入血液循环后，被巨噬细胞吞噬，随后沉积到动脉粥样硬化斑块[3-4]。Harszthy 等[5]在 2000 年首次证实了牙周致病菌存在于动脉粥样硬化斑块，他们发现在手术切除的斑块中检测到与口腔牙龈下生物型相同的菌属；Fiehn 等[6]虽未能从 79 例颈动脉或股动脉粥样硬化患者的手术标本中分离出存活的口腔细菌，但检测到了牙周病原微生物的 DNA。在重度牙周炎患者中，无动脉粥样硬化的乳内动脉和隐静脉标本可检出比动脉粥样硬化斑块标本更多的牙周细菌，这似乎与牙周病原体直接侵入血流相矛盾[7]。因此，有学者假设先前鉴定的病原体可能是“无辜旁观者”，或者多种病原微生物菌属比单一菌属更易致动脉粥样硬化[8]。研究发现，抗生素并不能解决长期慢性牙周炎的问题，细菌存在于生物组织膜中，难以被清除，抗生素虽然能降低患者心血管事件发生率，但不能提高存活率[9]。一项荟萃分析通过对 1.9 万例患者的研究，发现对慢性牙周炎进行抗生素治疗后，患者心肌梗死或全因死亡率并未降低[10]。

1.2　口腔病原微生物参与促炎性反应

牙周病与人的局部炎性反应和系统性炎性反应相关。牙周炎患者的牙龈局部存在大量细胞因子，包括白细胞介素（IL）-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子等，这些细胞因子可以在相关牙齿的龈沟液样本中检测出。慢性牙周炎可导致以炎性细胞因子（如 IL-6）、凝血因子（如纤维蛋白原）和 C 反应蛋白（CRP）等急性期蛋白升高为特征的全身炎性反应。全身炎性反应是心血管疾病的危险因素，炎性指标如 CRP 水平越高，心血管事件发生风险越高[11]。研究发现，慢性炎症性疾病，如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肌病和炎症性肠病患者心血管疾病的患病率增加[12]。炎性反应在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用[13]。粥样硬化斑块的不稳定会导致斑块破裂，引发急性心肌梗死。斑块易损的主要决定因素是斑块脂质核心成份、炎性反应的存在以及覆盖细胞核的纤维帽变薄。已有研究表明，动脉粥样硬化斑块炎性反应的存在会干扰纤维帽的形成，并通过激活基质金属蛋白酶使细胞外基质降解，增加斑块破裂和心血管事件发生风

作者单位：453100　卫辉，新乡医学院第一附属医院心血管内科一病区
通信作者：吕风华，E-mail：doctorlvfh@163.com

险[14]。CRP 可作为心血管事件的独立预测因子，CRP 水平越高，发生心肌梗死的风险越大[15]。牙周病患者的 CRP 水平较高，提示牙周病可引起全身慢性炎性反应[2]。牙周病患者其他炎性标志物的水平也较高，如肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6 和 IL-8，有研究表明针对牙周病的干预治疗可以预防心血管疾病[16-17]。

1.3　口腔病原微生物参与内皮细胞功能障碍

内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的始动环节。血管内皮细胞发挥多种生理功能，包括通过一氧化氮和其他介质调节血管舒缩性，预防血栓形成，调节血管壁与血小板、白细胞和单核细胞之间的相互作用等。口腔疾病引起的炎性反应或菌血症导致内皮细胞功能障碍，影响血管收缩或舒张、血管重建等生理过程。目前常采用非侵入性方法评估人体内皮细胞功能，如血管内皮依赖性舒张功能(FMD)或硝酸甘油给药后臂动脉的高分辨率超声测量。Amar 等[18]通过 FMD 发现牙周病病变程度越重，患者内皮功能损害程度越重。Mercanoglu 等[19]通过对比牙周病患者与健康人发现牙周病 FMD 受损，但口腔干预治疗后 FMD 在一定程度上得到改善。Higashi 等[20]通过比较牙周病合并高血压患者与单纯高血压患者，发现前者有内皮功能障碍，在口腔干预治疗后，前者内皮功能也得到改善。

2　口腔状况与心血管疾病的关系

牙齿表面菌斑是引起牙周病的主要因素，牙周病可进一步进展为龋齿或牙齿脱落。研究发现，口腔疾病如牙周病、龋齿、牙齿缺失等与心血管疾病存在密切联系。

超声测量颈动脉内膜和中膜厚度(CIMT)可作为诊断冠状动脉疾病的潜在标志，这已在大规模人群中得到验证，如 MESA 研究发现 CIMT 增加与急性心肌梗死风险增加直接相关[21]。ARIC 研究首次证实牙周病与 CIMT 增加有关。Park 等[22]在韩国进行的一项队列研究中发现，牙周病患者心血管疾病风险增加，但在调整年龄、性别等多种因素后，发现两者并无明显统计学差异。Gonzalez-Navarro 等[23]究发现，牙周病与心血管事件及全因死亡率无明显相关。但是，此研究中针对入组人群牙周病状况主要采用问卷调查方式，调查对象对于牙周病认知情况可能受本身教育水平、社会地位等的限制，因此一定程度上可能产生选择偏移，对研究结果产生一定影响。也有研究发现，牙周病与心血管事件呈正相关[24]，该研究的前提是专业牙科医师检查或评估牙周病变情况。Park 等[22]发现在调整年龄、吸烟、高血压、糖尿病及高脂血症等心血管疾病的传统高危因素后，龋齿和牙齿脱落与心血管事件呈正相关。Lee 等[25]研究发现，牙齿缺失是心血管事件独立危险因素，每缺失 1 颗牙齿其心肌梗死风险约增加 1%(HR = 1.010，95%CI：1.007～1.014)；心力衰竭风险约增加 1.5%(HR = 1.016，95%CI：1.013～1.019)，卒中风险约增加 1.5%(HR = 1.015，95%CI：1.012～1.018)，死亡率增加 2%(HR = 1.022，95%CI：1.020～1.023)。牙齿缺失≥5 颗的患者心血管风险明显增加，即使少量缺牙(1～4颗)的患者心肌梗死风险也会增加。高血压是心血管疾病的常见危险因素。Pietropaoli 等[26]研究发现，牙周炎与降压治疗失败有关，牙周疾病程度越重，患者降压失败的可能性越大。牙周健康对于患者在高血压治疗期间维持较好的收缩压有一定影响，保持良好的牙周健康对于降压治疗具有积极意义。

3　口腔卫生行为与降低心血管病风险的相关性

Kajikawa 等[27]首次进行刷牙频率对血管功能影响的研究，发现刷牙次数减少与内皮细胞功能障碍相关，对多变量因素进行调整后，发现低频率刷牙仍是内皮细胞功能降低的独立危险因素。Matsui 等[28]根据刷牙频率和刷牙时长对患者进行分组，发现低频和短时组(刷牙频率＜2 次/d，刷牙时间＜2 min)的 FMD 明显低于低频或短时组(刷牙频率＜2 次/d 或刷牙时间＜2 min)和非低频和非短时组(刷牙频率≥2 次/d，刷牙时间≥2 min)(P = 0.001)，提示刷牙频率低、刷牙时间短等可降低内皮细胞功能。内皮细胞功能障碍通常伴随炎性介质释放，研究发现内皮功能损害与一氧化氮(NO)生物活性降低和水平降低有关。口腔疾病引起的慢性炎性反应可通过降低 NO 生物活性和水平导致内皮功能障碍。在全身慢性炎性反应条件下，促炎性细胞因子能够下调内皮 NO 合酶(eNOS)的表达，降低 eNOS mRNA 的半衰期，这些细胞因子同时还能够减弱内皮依赖性血管舒张功能。另外，CRP 可直接降低人主动脉内皮细胞 eNOS mRNA、蛋白水平和酶的活性，口腔健康状况不佳会激活多种促炎途径，从而导致 eNOS 表达下调，酶活性下降，NO 生成减少。随机对照研究表明，牙周治疗可以在一定程度上降低口腔和全身炎性反应，改善内皮功

能[29]。Park 等[22]发现每天多刷 1 次牙可降低 9% 的心血管事件风险(HR = 0.91,95% CI:0.89～0.93,P<0.001),每天刷牙≥3 次与每天刷牙 1 次或更少次数相比,前者可使心血管事件风险减少 19%。在不考虑潜在的混杂因素或口腔健康问题等情况下,定期洗牙可降低 14%的心血管事件风险(HR = 0.86,95%CI:0.82～0.90,P<0.001)。严重龋齿等牙周晚期疾病可导致不可逆的牙髓损害或牙髓坏死。Meurman 等[30]探讨根管填充术治疗牙髓炎与心血管事件的相关性,发现≥1 根牙根管填充可使患者冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)风险降低 84%(OR = 0.16,95% CI:0.09～0.28,P<0.0001);前瞻性研究表明,至少有 1 根牙根充填的患者,心血管疾病死亡风险降低 49%(HR = 0.51,95%CI:0.27～0.97,P = 0.04)。该研究还发现,牙根填充不依赖于有无牙周炎病变或血清 CRP 水平,与心血管事件具有独立相关性。目前,大部分数据来自观察性研究,评估的主要终点事件为心肌梗死、心力衰竭、卒中或心血管疾病导致的死亡等,这些研究表明良好的口腔卫生行为在改善口腔卫生状况的同时,也能一定程度降低心血管事件风险。

4 小结

口腔疾病与心血管疾病之间存在密切联系,两者均是多种因素作用下发生的慢性疾病,但两者之间的因果关系仍不明确。口腔卫生不良会导致牙周病、龋齿甚至牙齿脱落,这些可能是心血管疾病的危险因素。保持良好的口腔卫生行为,如经常刷牙和定期专业清洁牙齿,可降低发生重大心血管事件的风险。然而,目前大部分研究为观察性研究,尚需在疾病早期更加深入地探讨心血管疾病与口腔疾病之间的关系[31],以期尽早干预,使患者获益。

参 考 文 献

[1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.

[2] Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2012, 125(20):2520-2544.

[3] Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction[J]. Circulation, 2008, 117(24):3118-3125.

[4] Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, et al. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(6):2129-2132.

[5] Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques[J]. J Periodontol, 2000, 71(10):1554-1560.

[6] Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels[J]. J Periodontol, 2005, 76(5):731-736.

[7] Elkaim R, Dahan M, Kocgozlu L, et al. Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions, atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study[J]. J Periodontal Res, 2008, 43(2):224-231.

[8] Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels[J]. Am J Cardiol, 2000, 85(2):140-146.

[9] Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA)[J]. Circulation, 2002, 106(10):1219-1223.

[10] Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 2005, 293(21):2641-2647.

[11] Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials[J]. J Clin Periodontol, 2009, 36(suppl10):15-19.

[12] Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(2):174-182.

[13] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23):2129-2138.

[14] Golia E, Limongelli G, Natale F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target[J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(9):435.

[15] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. N Engl J Med, 1997, 336(14):973-979.

[16] D'Isidoro O, Perrotti V, Hui WL, et al. The impact of non-surgical therapy of periodontal disease on surrogate markers for cardiovascular disease: a literature review[J]. Am J Dent, 2019, 32(4):191-200.

[17] Jönsson D, Orho-Melander M, Demmer RT, et al. Periodontal disease is associated with carotid plaque area: the Malmö Offspring Dental Study (MODS)[J]. J Intern Med, 2020, 287(3):301-309.

[18] Amar S, Gokce N, Morgan S, et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(7):1245-1249.

[19] Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy[J]. J Periodontol, 2004, 75(12):1694-1700.

[20] Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients[J]. Hypertension, 2008, 51(2):446-453.

[21] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group[J]. N Engl J Med, 1999, 340(1):14-22.

[22] 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.

[23] Gonzalez-Navarro B, Pintó-Sala X, Corbella E, et al. Associations between self-reported periodontal disease, assessed using a very short questionnaire, cardiovascular disease events and all-cause mortality in a contemporary multi-ethnic population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Atherosclerosis, 2018, 278:110-116.

[24] Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study[J]. Circulation, 2016, 133(6):576-583.

[25] 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.

[26] Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults[J]. Hypertension, 2018, 72(6):1365-1373.

[27] Kajikawa M, Nakashima A, Maruhashi T, et al. Poor oral health, that is, decreased frequency of tooth brushing, is associated with endothelial dysfunction[J]. Circ J, 2014, 78(4):950-954.

[28] Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, et al. Decreased frequency and duration of tooth brushing is a risk factor for endothelial dysfunction[J]. Int J Cardiol, 2017, 241:30-34.

[29] Qi J, Zihang Z, Zhang J, et al. Periodontal antibodies and all-cause and cardiovascular disease mortality[J]. J Dent Res, 2020, 99(1):51-59.

[30] Meurman JH, Janket SJ, Surakka M, et al. Lower risk for cardiovascular mortality for patients with root filled teeth in a Finnish population[J]. Int Endod J, 2017, 50(12):1158-1168.

[31] Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, et al. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(11):1327-1334.

（收稿:2019-10-21　修回:2020-04-17）

（本文编辑:胡晓静）