

经病理学过程。因此,牙周病被认为是AD发生和发展的一个高风险因素。

美国加州大学研究人员^[8]追踪了加州地区1个退休社区的5 468名居民,在追踪的18年间,该社区有1 145人患上AD。在调查上述人群初期,78名不按时刷牙的女性中,有21人于2010年时出现了痴呆症状;而在按时刷牙的女性中,平均4.5人发生1例AD。另外,男性中有1/6的人不按时刷牙,其患上AD的风险与按时刷牙的人相比,增加了22%。

进一步研究^[9]证实,牙周病病原体的血清学标记和患者年龄超过60岁的认知测试(第三次国民健康和营养调查)存在密切关联性,特别是在老年人。

此外,Sparks Stein等^[10]检测AD患者血清抗体水平和非AD健康人群血清抗体水平,发现具核梭杆菌和中间普雷沃菌抗体在AD患者血清含量较正常人群显著升高,表明牙周病是AD发生与发展潜在的风险之一。最近,Poole等^[11]评价了齿垢密螺旋体、福赛坦氏菌和牙龈卟啉单胞菌这3种重要牙周病细菌(被称为“红色复合体”)的细菌成分是否存在于AD患者脑组织中,他们利用免疫标记和免疫印迹检测发现,在AD患者脑组织中存在牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS),而这一成分并未在非AD患者死后43 h的脑组织中检测出,这项研究证实,在生命过程中的牙周致病菌及其炎症因子可能通过某种途径进入大脑,相关的炎症因子可导致AD病理学过程的发生。Riviere等^[12]利用分子和免疫技术在AD患者脑组织中发现了口腔致病菌密螺旋体,在16例AD患者的脑组织中,有14个检测出包括齿垢密螺旋体在内的密螺旋体,而在18例年龄相仿的非AD患者的脑组织中仅有4例检出了这些成分,AD患者脑组织中密螺旋体的检出率显著高于非AD患者。密螺旋体的抗原在三叉神经节、脑桥和海马组织被发现,该结果提示密螺旋体可能通过三叉神经进入脑组织。Noble等^[13]对110例AD患者和109例对照组进行了1个为期5年的队列研究,分析牙周致病菌血清水平与AD发病的关联性,结果发现,载脂蛋白E基因型、抗内氏放线菌高效价滴度与AD发病风险增加密切相关,证明血清免疫球蛋白G水平与AD发病存在关联性。

综上所述,临床证据表明牙周炎是AD发生发展的潜在高风险因素。

2 牙周病致病菌通过炎症因子引发AD的机制

严重的牙周病在系统性炎症以及AD的发生与发展中扮演重要角色,主要通过LPS引发的促炎因子,经过多种途径透过血脑屏障激活脑部神经胶质细胞产生炎症因子,导致 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白的产生,进而发生神经退行性病变。牙周炎可导致三叉神经末梢周围促炎因子的增加,也导致炎症细胞因子和其他系统性炎症标记物,如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对宿主的影响。在牙周炎的活跃期,致病菌通过逃避中性粒细胞的清除渗入更深的牙周组织进入血液;也可在口腔黏膜损伤后,通过口腔上皮细胞进入血液;也可通过牙周袋扩散到沟内上皮中的毛细血管进入血循环^[14]。进入血液的致病菌可释放内毒素,LPS能够促进炎症细胞因子的产生。动物实验^[15]证明,致病菌产生的LPS在小鼠大脑中可引起持续的炎症反应,包括活化的星形胶质细胞数量上升、促炎性细胞因子水平升高、海马椎体神经元的退化以及海马组织面积的减小。进入脑组织的密螺旋体表面的LPS与脑细胞表面的CD14受体可特异性结合,激活神经胶质细胞使其分泌大量的促炎性细胞因子,造成脑细胞炎症损伤和坏死,引发AD。

牙龈卟啉单胞菌和福赛坦氏菌的细菌膜中存在LPS,可诱导促炎性细胞因子的产生,如白细胞介素(interleukin, IL)-1、6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 。Kamer等^[16]研究了18位AD患者和16名认知正常人群后发现,较正常人群而言,AD患者的TNF- α 水平显著增加。当口腔黏膜由于糜烂、外伤,手术等因素受损时,口腔致病菌可以通过受损组织进入血液,细菌膜的LPS会引起急性炎症反应,导致血液中白细胞数量上升,促炎细胞因子的释放。研究^[17]表明,牙周炎患者血液中的白细胞和血浆CRP水平较健康的对照组人群持续增高。Bretz等^[18]检测发现,在携带口腔常见厌氧菌的AD患者中,其血浆CRP水平明显升高。另外,进入循环系统中的促炎性因子,可以通过缺乏血脑屏障的部位进入中枢神经系统。循环系统中的促炎性因子主要通过以下4种方式透过血脑屏障进入脑组织^[19]: 1)穿过血脑屏障的有孔毛细血管; 2)利用炎症因子的特异性载体; 3)增加血脑屏障的通透性; 4)间接激活大

脑内皮细胞使其产生诱导细胞因子的信号分子。例如, IL-6和其他细胞因子可以通过特殊的转运机制穿过完整的血脑屏障, 也可以通过脑底部室周器官的有孔毛细血管进入脑组织^[20]。炎症介质也可经神经通路进入脑组织, 可引起脑组织促炎性细胞因子水平的升高。McGeer等^[21]发现, IL-1、IL-6、CRP等在AD患者大脑皮层中的水平比对照组人群明显增高。Grammas和Ovase^[22]在AD患者脑组织中测得细胞因子IL-1、IL-6和TNF- α 水平比非AD患者的对照组人群高出60%~80%。此外还有研究^[15]证实, 口腔中金黄色葡萄球菌可以渗透口鼻黏膜, 并在6 h内到达嗅球。促炎性因子一旦进入脑组织, 可以直接提高局部促炎细胞因子的水平, 或者通过间接刺激神经胶质细胞合成其他促炎细胞因子。在信号分子的作用下, 激活神经胶质细胞, 使其产生 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白, 进而发生神经退行性病, 变包括产生老年斑和神经纤维缠结。Akiyama等^[23]研究也证实, 炎症可导致AD的病理性改变, 包括在老年斑内发现 β -淀粉样蛋白1-42 (A β 1-42), 过度的磷酸化造成神经元缠结的肽蛋白[磷酸化的Tau蛋白 (phosphory protein Tau, P-Tau)], 或神经退行性变。这些病理学提示, 刺激神经胶质细胞可以产生促炎性因子(如TNF- α , IL-1 β , IL-6和CRP等)。促炎性因子和CRP可以激活旁分泌和自分泌通道刺激神经胶质细胞, 进一步产生额外的A β 42、P-Tau。由此可见, 炎症介质发挥着刺激神经胶质细胞和激活分化通道的双重作用, 进而导致神经退行性病变的发生^[24]。以下几个途径的证据支持这个说法: 老年斑与反应性星形胶质细胞相关, 老年斑可以激活小神经胶质细胞; TNF- α 、IL-1 β 、IL-6能诱导A β 42的合成和Tau蛋白的磷酸化; A β 42和P-Tau可刺激胶质细胞产生TNF- α 和IL-1 β 、IL-6^[25-27]。

临床研究也证实了炎症在AD发病中的作用, CRP和其他系统炎症指标可以预测AD的发生。CRP的增加预示在各类人群中AD的发生和认知衰退风险的升高^[27-28]。Schmidt等^[29]对美国夏威夷地区1 050个老人跟踪25年的调查报告证实, CRP水平的升高伴随着AD发生风险的升高。Kálmán等^[30]和Holmes等^[31]研究发现, IL-6和IL-1 β 的升高伴随着AD发病风险的增加。Nicoll等^[32]发现, 复合基因型IL-1 2889和IL-1 β 3953的双重多态性会使AD发病的风险提高11倍。另有其他研究也证实, IL-6和CRP升高与AD患者认知能力的下降存在相

关性。因此, 炎症细胞因子可作为预测AD发生的指标之一。

AD的中枢发病机制主要是炎症分子, 如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和CRP的侵袭。牙周病细菌可直接侵袭或通过细菌代谢产物及炎症细胞因子, 导致脑组织炎症因子的升高。这些炎症因子可进一步增强神经胶质细胞的炎症信号, 增加 β -淀粉酶和P-Tau, 从而进一步引起神经退行性变。

3 牙周病致病菌通过免疫反应引发AD的机制

牙周致病菌在宿主的免疫反应中起关键性作用, 进入脑组织的牙周致病菌可以通过体液免疫或细胞免疫引发机体反应, 机体在清除致病菌的同时会造成脑组织的损伤, 进而引发了AD, 这可能也是AD的致病机制之一^[33]。有研究认为, 牙周病主要涉及的病原体(牙龈卟啉单胞菌和福赛斯坦纳菌)可以通过逃避宿主免疫监视进入机体。研究发现, 牙龈卟啉单胞菌是一种可以逃避宿主免疫监视的牙周致病菌, 不但与牙周病密切相关, 而且还与全身系统性疾病相关。在这一过程中, 牙龈卟啉单胞菌或其产物通过血液可能会达到一个远处的身体器官引起炎症介质的产生。常规牙科手术包括拔牙术、牙周手术、刮治术, 甚至刷牙和使用牙线, 均可使口腔细菌进入血液循环^[34-37]。引起“病灶感染”的牙周细菌有可能未被免疫系统发现(免疫逃避), 最终在远处身体器官引发炎症性疾病。目前, 大量临床和实验数据均证实了牙周病与心血管疾病直接相关^[38], 也与糖尿病^[39]和呼吸道感染^[40]等疾病相关。2013年英国科学家^[41]首次发现, 牙龈卟啉单胞菌会增加AD发病的风险, 他们对10名AD死亡患者的脑组织和10例非AD人群脑组织进行了研究, 结果发现, AD患者脑中牙龈卟啉单胞菌的含量远高于普通人。由此推测, 主要存在于口腔的牙龈卟啉单胞菌在咀嚼或牙科手术时, 进入了血液循环并进入脑部, 在脑部发生了免疫反应, 在清除这些病原菌的过程中会“误杀”脑细胞, 造成记忆力丧失、思维混乱等症状。另一项研究^[42]表明, 牙龈卟啉单胞菌可以侵袭小鼠脑组织, 这为牙龈卟啉单胞菌进入脑组织引发早期神经退行性变提供了依据。此外, 1项针对60岁以上人群的研究^[13]表明, 体内牙龈卟啉单胞菌的血浆抗体免疫球蛋白G水平的升高, 与认知功能的降低存在密切关系。

4 展望

综上所述,牙周病是老年AD发生的危险因素之一,主要的机制是牙周致病菌产生的炎性因子以及牙周致病菌进入宿主体内,引起宿主的免疫反应,在清除致病菌的同时,损伤了神经组织,进而造成神经退行性病变。但目前对AD发病和进展机制的认识有限,并没有大量临床病例资料来证实和阐明牙周致病菌是通过何种机制诱发AD的。因此,今后的研究可以通过建立牙周致病菌诱发AD的动物模型,来明确牙周感染、炎症反应与AD发病之间的相互关系,以及口腔致病菌进入脑组织后,如何通过免疫机制引起神经退行性病变,从而为通过预防和控制牙周炎来预防AD提供理论依据和临床依据。

5 参考文献

- [1] Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease[J]. J Oral Microbiol, 2015, 7:29143.
- [2] Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease [J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2014, 29(6): 498-502.
- [3] Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomenigeal cells[J]. J Pharmacol Sci, 2014, 126(1):8-13.
- [4] Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases[J]. J Periodontol, 1996, 67(10 Suppl):1041-1049.
- [5] Gamboa F, Acosta A, García DA, et al. Occurrence of *Porphyromonas gingivalis* and its antibacterial susceptibility to metronidazole and tetracycline in patients with chronic periodontitis[J]. Acta Odontol Latinoam, 2014, 27(3):137-144.
- [6] Hussain M, Stover CM, Dupont A. *P. gingivalis* in periodontal disease and atherosclerosis-scenes of action for antimicrobial peptides and complement[J]. Front Immunol, 2015, 6:45.
- [7] Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(4):242-250.
- [8] Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise[J]. Gerodontology, 2013, 30(3):239-242.
- [9] Noble JM, Borrell LN, Papananou 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.
- [10] Sparks Stein P, 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114959.
- [14] Grammas P, Ovase R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(6):837-842.
- [15] van Exel E, Eikelenboom P, Comijs H, et al. Vascular factors and markers of inflammation in offspring with a parental history of late-onset Alzheimer disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(11):1263-1270.
- [16] Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects[J]. J Neuroimmunol, 2009, 216(1/2):92-97.
- [17] Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis[J]. J Periodontol, 2005, 76(11 Suppl):2106-2115.
- [18] Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population[J]. J

- Am Geriatr Soc, 2005, 53(9):1532-1537.
- [19] Kook SY, Seok Hong H, Moon M, et al. Disruption of blood-brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis[J]. Tissue Barriers, 2013, 1(2):e23993.
- [20] Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes[J]. Neuroimmunomodulation, 2002, 10(6):319-327.
- [21] McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1994, 8(3):149-158.
- [22] Grammas P, Ovase R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(6):837-842.
- [23] Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2000, 21(3):383-421.
- [24] McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease[J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(6):799-809.
- [25] Konsman JP, Drukarch B, Van Dam AM. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology[J]. Clin Sci, 2007, 112(1):1-25.
- [26] Gosselin D, Rivest S. Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr. Jekyll/Mr. Hyde duality of the innate immune system[J]. Brain Behav Immun, 2007, 21(3):281-289.
- [27] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study[J]. Arch Neurol, 2004, 61(5): 668-672.
- [28] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline[J]. JAMA, 2004, 292(18):2237-2242.
- [29] Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study[J]. Ann Neurol, 2002, 52(2):168-174.
- [30] Kálmán J, Juhász A, Laird G, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease[J]. Acta Neurol Scand, 1997, 96(4):236-240.
- [31] Holmes C, El-Okl M, Williams AL, et al. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(6):788-789.
- [32] Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2000, 47(3):365-368.
- [33] Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease[J]. Aust Dent J, 2001, 46(1):2-12.
- [34] Forner L, Larsen T, Kilian M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(6):401-407.
- [35] Savarrio L, Mackenzie D, Riggio M, et al. Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment[J]. J Dent, 2005, 33(4):293-303.
- [36] Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, et al. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation[J]. J Periodontol, 2001, 72(2): 210-214.
- [37] Tomás I, Alvarez M, Limeres J, et al. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions[J]. Oral Dis, 2007, 13(1):56-62.
- [38] 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.
- [39] Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, et al. Periodontal disease and diabetes-review of the literature[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2011, 16(6):e722-e729.
- [40] Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection[J]. J Periodontol, 1999, 70(7):793-802.
- [41] 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.
- [42] Poole S, Singhrao SK, Chukkappalli S, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brainsns [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(1):67-80.

(本文编辑 张玉楠)