

# 口腔菌群与认知功能障碍的研究进展

李云瑶 李正 任思敏 夏艳敏 崔蕾 李晓芳

【中图分类号】 R742 R749.1<sup>+</sup>6 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)06-0633-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.06.020

口腔菌群是人体内最重要的微生物群落之一,口腔微生物的失调已被证明与多种疾病的发生和发展有关,口腔菌群与认知功能障碍之间的关系是近年来备受关注的研究领域。越来越多的证据表明口腔菌群的紊乱可能与认知功能下降之间存在着密切的关联。本综述旨在总结口腔菌群与认知功能障碍的最新研究进展,并探讨相关机制及其临床意义;通过探索口腔微生物与认知障碍之间的相互作用,我们能够更好地理解这些疾病的发病机制,并为预防和治疗提供新的策略。

## 1 概述

口腔是进入呼吸道和消化道的门户,口腔菌群是指存在于口腔内的微生物群落,其数量和种类对于口腔健康和全身健康都有着重要的影响。目前已检测到口腔内 700 多种细菌,其中厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和放线菌门这五门的微生物组成构成了核心口腔微生物群<sup>[1]</sup>,它们是人体继肠道微生物群之后第二多样化的微生物群。这些微生物与各种宿主因子之间的相互作用是口腔生态系统共生或失调的主要因素。此外,口腔微生物经常通过单独吞咽、进食或饮水而转移到肠道,而大多数口腔细菌在健康的胃肠道中不能很好地生存,然而在疾病、药物和衰老的情况下口腔微生物异位定植的能力会增加。口腔微生物的失调已被证明与多种疾病的发生和发展有关,包括但不限于心血管疾病、肺炎、风湿性关节炎、胰腺癌、结直肠癌、食道癌、认知功能障碍、脑卒中和不良妊娠结局<sup>[2]</sup>。因此,口腔微生物群越来越被认为是人类疾病的潜在生物标志物,其研究对于全身健康具有重要意义。

认知功能障碍是一种影响人的认知能力的疾病,可以包括多种类型的认知功能障碍如轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、脑血管病等;通常表现为记忆力、注意力、思维、语言、判断力等方面的障碍。这种疾病会影响到人们的日常生活和社交能力,也会导致心理和情感问题。随着人们对于口腔健康的重视,越来越多的研究者开始关注口腔菌群与认知功能障碍之间的关系。一些研究发现,口腔微生物失调可能会导致大脑炎症反应和神经元损伤,从而增加患 AD 等认知功能障碍疾病的风险。

因此,研究口腔菌群和认知功能障碍之间的关系,不仅可以深入了解口腔微生物与认知功能之间的关联机制,还可以

为预防和治疗认知功能障碍提供新的思路和方法。具体来说,可以通过控制口腔微生物的平衡来预防和治疗认知功能障碍,例如通过口腔卫生、调整饮食、使用口腔抗菌药物等手段来促进口腔微生物的平衡,从而预防和治疗认知功能障碍。

## 2 口腔菌群的影响因素

口腔微生物群受多种因素的调控,一旦在口腔内定植,微生物会经历生态演替,最终形成相对稳定的微生物群落。核心口腔微生物群的构成应基于宿主的生活史阶段以及它们在口腔中的特定生态位点进行确定。宿主的生活史阶段包括婴儿期、儿童期、青少年期和成年期,每个阶段都具有不同的口腔生理特征和微生物定植情况。此外,口腔中的特定生态位点如牙齿表面、舌苔、龈沟等对微生物群的组成和功能也具有重要影响。

口腔微生物群的生态平衡容易受到多种内源性和外源性因素的干扰。这些因素包括宿主年龄、遗传因素、药物使用、宿主的的生活方式、环境条件、人种以及健康状况等,通过影响口腔微生物的组成、结构和代谢功能,进而导致个体在口腔疾病易感性方面的差异<sup>[3]</sup>。一些研究表明,雌激素对口腔微生物群的组成和丰度有影响,如女性月经周期中生理激素导致弯曲杆菌、嗜血杆菌、刺胞杆菌和普雷沃氏菌的变化<sup>[4]</sup>。怀孕妇女的奈瑟菌、卟啉单胞菌和密螺旋体的口腔丰度更高,而非怀孕妇女中链球菌和细球菌的丰度更高<sup>[5]</sup>。

抗生素的使用也会对口腔微生物的组成和功能产生影响,尽管其对口腔微生物组的影响要比对肠道微生物组的影响小得多,并且在抗生素干预期间还会引起特定的代谢变化<sup>[6]</sup>。

在婴儿阶段母乳喂养和配方喂养会导致口腔微生物的显著差异<sup>[7]</sup>。即使在成年人中饮食的改变也可以调节口腔微生物群,从而预防相关疾病的发生<sup>[8]</sup>。有研究表明,糖和精制碳水化合物的摄入与口腔细菌的丰度有关<sup>[9]</sup>,而过度饮酒则会导致口腔微生物群失衡<sup>[10]</sup>。

吸烟对口腔微生物群的影响是持久的,并且在戒烟后仍然能够持续数年。最近的调查表明,吸烟对口腔微生物组可能产生多种潜在影响,其中包括创建厌氧环境、削弱宿主的免疫力、改变口腔唾液的 pH 值和影响口腔细菌的粘附能力以及烟雾中的有毒物质对口腔微生物的抗菌作用<sup>[11]</sup>。

肥胖患者的唾液微生物群与正常体重的宿主不同,并且在减肥期间也会发生变化<sup>[12]</sup>。此外,一些特定疾病也可以对口腔微生物群产生显著影响。例如,原发性硬化性胆管炎患者的唾液微生物群发生明显改变<sup>[13]</sup>。了解这些影响因素对于维护口腔健康和预防口腔疾病至关重要,因为通过调节

这些因素,可以促进有益菌的生长,抑制病原菌的繁殖,从而维持口腔微生物群的平衡状态。

### 3 口腔菌群对认知功能的影响

#### 3.1 口腔菌群与大脑的通讯机制

口腔菌群可以通过口-脑轴<sup>[14]</sup>和血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)等途径与大脑进行通讯,这些途径可能导致口腔微生物中的细菌、代谢产物或炎症介质进入大脑区域,与认知功能的下降、神经炎症的产生以及神经变性等病理过程有关<sup>[15-16]</sup>。口-脑轴主要由三叉神经构成,根据神经解剖学的证据显示三叉神经核和蓝斑密切相关,而牙周自由神经末梢和本体感受器则直接连接到中枢神经系统。致病菌可以隐藏在神经节中,规避机体的初始免疫识别,从那里它们可以入侵大脑的邻近神经解剖区域,通过神经信号传递或神经-免疫相互作用等机制影响大脑的功能和状态<sup>[17]</sup>。这些细菌最终在 AD 受影响的其他大脑区域扩散,引起神经炎症,促进标志性病变形成,影响 BBB 的通透性,使更多口腔细菌通过血液进入中枢神经系统。另外,嗅觉系统作为一条直接连接鼻腔和脑部的通路,具有将外界气味信息传递到大脑的重要功能。口腔细菌如螺旋体可以沿嗅丝和嗅束进入中枢神经系统<sup>[18]</sup>,对大脑的功能产生影响,但目前这种机制需进一步研究来证明。

BBB 的破坏可以使细菌或其产物穿越 BBB 进入脑组织,引发炎症反应和免疫反应,牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*, Pg)通过菌血症性牙周袋渗漏进入血液,这表明其在神经炎症和淀粉样蛋白沉积中的作用<sup>[19]</sup>;其通过血液循环向大脑迁移可能涉及颞-杏仁核-眶额网络,这种迁移可能在体内产生急性炎症,导致炎症细胞因子的产生,炎症细胞因子可通过特定的细胞因子转运体穿过 BBB 进入脑,这可以解释晚期 AD 和痴呆的早期体征和症状<sup>[20]</sup>。

从解剖学角度来看,口腔和大脑通过淋巴系统是相连的,尤其是通过静脉心室和口腔淋巴结引流到颈部深部淋巴结的途径。有研究曾在静脉脑室和脑脊液中检测到口腔密螺旋体。此外,牙齿脱落和咀嚼效率的下降可能会影响静脉和淋巴回流,进而促使细菌进入淋巴循环<sup>[21]</sup>。尽管如此,目前有关口腔细菌通过淋巴系统传播到大脑的研究较少,这种途径对于口腔细菌传播到大脑的重要性和确切机制仍然需要进一步的研究和证实。

口腔菌群通过上述途径产生的破坏和影响可能与认知功能的下降、神经炎症的产生以及神经变性等病理过程有关。进一步研究这些途径的作用和机制有助于我们更好地理解口腔微生物与大脑之间的相互关系以及其在认知功能障碍和神经疾病发展中的潜在作用。

#### 3.2 口腔菌群与肠道菌群的关系

口腔和肠道细菌可能有密切的相互作用,肠道微生物失调已被证明会促进大脑的认知功能障碍和 AD 病理。因为口腔和肠道通过消化道相互连接,随着唾液进入胃肠道的口腔微生物可能在一定程度上改变肠道微生物群落结构,导致代谢内毒素的产生,这将进一步诱导各种组织和器官的炎症相关变化。Pg 通过吞咽进入肠道,会改变肠道菌群的组成,

进一步增加肠道上皮的通透性<sup>[22]</sup>,甚至诱导多种促炎细胞因子 mRNA 表达水平上调<sup>[23]</sup>。因此,存活在肠道中的 Pg 和肠道定居微生物群或其代谢产物均可能进入肠神经系统的血流并进入大脑。这些数据支持了牙周病引发肠介导的系统性病理的观点。这一过程涉及多个环节,随着器官间微生物网络逐渐成为人类病理生理过程的重要调控因子,我们需要进一步研究口腔-肠道微生物轴,以深入了解其机制,为开发新的治疗策略和干预手段提供指导,促进口腔和肠道微生物群的平衡,维护整体健康和认知功能。

### 4 认知功能障碍与口腔疾病的关系

一些研究发现,口腔疾病和认知功能障碍之间存在一定的相关性,包括牙周病、龋齿和口腔癌<sup>[24]</sup>等。

#### 4.1 牙周病和认知功能障碍的关系

牙周病是一种口腔疾病,是全球第六大最流行疾病,它的患病率为全球成人的十分之一,这使得它比心血管疾病等其他疾病更加广泛<sup>[25]</sup>。牙周病可以多种方式诱发全身炎症,包括通过有毒物质或其产物的直接作用,或通过牙周病变中产生的细胞因子和趋化因子的过表达。对牙周病患者的队列研究表明,口腔菌群失调是认知功能障碍进展的 1 个重要危险因素<sup>[26]</sup>。此外,患有牙周病的受试者患 AD 的风险更大,牙周病是 AD 发展的独立危险因素<sup>[27]</sup>。

文献支持牙周病与 AD 是共病<sup>[28]</sup>。这种共病与不同的机制有关,其中年龄、易感基因、免疫抑制、咀嚼、牙齿脱落和牙周病原体发挥了关键作用。牙周病的病理病变是形成“囊袋”,通常包含 275 种不同的细菌,其中有基石牙周细菌 Pg 和口腔螺旋体(齿垢密螺旋体)(*Treponema denticola*, *T. denticola*)<sup>[29]</sup>。

Pg 具有大量的毒力因子,可操纵宿主免疫反应,促使其产生非特异性、持续的炎症反应,这种反应有利于细菌通过受损的牙周上皮系统传播,不仅损害牙周器官,还损害远端器官<sup>[30]</sup>。有研究表明,较高的抗牙龈卟啉单胞菌 IgG 滴度与正常人群的认知功能下降相关<sup>[31]</sup>。此外,体外实验也证实了 Pg 在神经元内侵袭并持续存在,且产生 AD 样病理反应, Pg 的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、牙龈素(Gingipains, GP)和核酸均可参与发病过程<sup>[32]</sup>。牙周病损一旦形成,通过细胞因子级联效应诱导和激活全身性炎症反应, Pg 可以进入血液循环,进一步加剧炎症反应,并可能对中枢神经系统产生负面影响<sup>[33]</sup>。

与 Pg 一样, *T. denticola* 是牙周炎的主要病原体,具有明显的神经性趋向性。在牙周炎活动进展之前 *T. denticola* 在龈下菌斑中的相对丰度急剧增加。*T. denticola* 和 Pg 在口腔中非生态平衡生物膜中的协同作用可能导致 *T. denticola* 重新获得其运动能力,并通过周围破坏的牙周组织中的神经细胞移动。*T. denticola* 可以绕过 BBB,进入脑干的三叉神经中脑核(Mesencephalic nucleus of trigeminal nerve, Vmes)和蓝斑区域,引发炎症过程,导致神经退行性变和去甲肾上腺素失衡,从而引起认知功能障碍。尽管与健康对照组比较, AD 患者的口腔微生物群多样性趋于下降,但现有证据并未发现属于 AD 患者的特征性口腔微生物群组成<sup>[34]</sup>。

此外,有研究表明 MCI 患者巴氏杆菌科更为丰富,而奇异口动菌(*Lautropia mirabilis*)减少<sup>[35]</sup>。巴氏杆菌与 4 种细胞因子水平呈正相关,这些细胞因子包括白介素(Interleukin, IL)-1 $\alpha$ , IL-10RA, IL-13 和胸腺基质淋巴细胞生成素(Thymic stromal lymphopoietin, TSLP)。IL-10RA 是白细胞介素-10(IL-10)受体的 1 个亚单位,已被证明能够介导免疫抑制信号。在 AD 患者的大脑中 IL-10RA 的表达增加。体循环中的 IL-10RA 与牙周病症状呈正相关<sup>[36]</sup>。此外,IL-13 水平已被发现在 AD 中升高,并被确定为 AD 的检测标志物之一。Watanabe 等<sup>[37]</sup>的小鼠实验发现胶原结合蛋白(Cnm)基因变异链球菌(Cnm 阳性变形链球菌)通过破坏 BBB 引起脑出血,Cnm 阳性变形链球菌的胶原结合活性与脑深部微出血的发生密切相关,可能是认知功能障碍的危险因素。口腔中的幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)也可以通过嗅觉系统到达嗅球,或者通过 BBB 导致化学介质释放,引发炎症过程,进而引起神经退行性病变<sup>[38]</sup>。

## 4.2 龋齿和认知功能障碍的关系

一般来说,龋齿和牙周病是牙齿脱落和咬合塌陷最常见的原因;其发生和发展与饮食和口腔卫生有关。牙齿缺失会引起中枢神经炎症和神经退化,与认知功能障碍密切相关<sup>[39-40]</sup>。有研究表明,早期和中年的牙齿脱落会导致晚年的记忆障碍,35 岁之前牙齿脱落和受教育程度低是 AD 发病的重要危险因素<sup>[41]</sup>。

随着牙齿脱落的数量增加,咀嚼肌和口周肌的强度下降,咀嚼功能会严重受损。咀嚼过程涉及多个脑区及与认知功能相关的不同系统之间的相互作用<sup>[42]</sup>。由牙周病引起的慢性炎症可能会引起海马神经退行性变,并损害涉及咀嚼系统的反射。实验动物在拔牙 12 周后与认知功能相关的区域受到显著影响<sup>[43]</sup>,这是由于缺失咬合支持会降低大脑整体的血液供应,外周神经变性会导致新生神经元的数量减少<sup>[43]</sup>。此外,由于肌肉无力而导致的咀嚼能力减退可能会减少脑啡肽酶运输至 Vmes,从而使大脑病理倾向的解剖区域积累更多的 A $\beta$ ,并引发神经炎症<sup>[44]</sup>。

## 5 口腔菌群的调节与认知功能的改善

保持良好的口腔卫生和均衡的饮食可能有助于维持健康的口腔菌群,从而预防认知功能障碍的发生。牙周病治疗被证明可以有效阻止 AD 相关脑萎缩的进展,但具体机制尚不明确<sup>[45]</sup>。

### 5.1 牙龈蛋白酶抑制剂

Pg 产生的最重要的毒力因子是 GP,它是由赖氨酸-牙龈素(Lysine-gingipain, Kgp)、精氨酸-牙龈素 A(Arginine-gingipains A, RgpA)和精氨酸-牙龈素 B(Arginine-gingipains B, RgpB)组成的半胱氨酸蛋白酶。Kgp 和 RgpA/B 在牙龈卟啉单胞菌的生存和致病性中起着关键作用。在 AD 患者的大脑中可以检测到 Pg 产生的 LPS 和 GP,它们可以诱导 Tau 蛋白的磷酸化和聚集,从而导致神经元损伤和认知能力下降<sup>[46]</sup>。有选择性的 Kgp 抑制剂治疗可以减少牙龈卟啉单胞菌在大脑中的感染,减缓或防止 AD 患者进一步的神经退化和病理积聚。此外,牙龈卟啉单胞菌对广谱抗生素莫西沙

星产生快速耐药性,这使得治疗感染变得困难。然而,对于 Kgp 抑制剂 COR388 并未产生耐药性。这意味着抑制牙龈蛋白的活性可能成为治疗牙龈卟啉单胞菌感染和 AD 的有效方法,并且可以减轻抗生素耐药性带来的压力<sup>[47]</sup>。

### 5.2 原花青素

原花青素(Procyanidins, PCs)广泛存在于各种植物的花、坚果、水果、树皮和种子中<sup>[48]</sup>。近年来,PCs 因其抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗过敏、降脂和抗肥胖<sup>[49-50]</sup>等特性而具有重要的药用价值。以往的研究表明,原花青素是一类具有预防和治疗牙周病作用的植物营养素<sup>[51]</sup>,具有较高的抗菌和免疫调节活性,可以抑制 *P. gingivalis* 和放线菌等牙周病原菌的粘附,发挥抗炎作用,并增强上皮屏障的完整性<sup>[52]</sup>。此外,PCs 在治疗 AD 方面也有很好的药理作用<sup>[53]</sup>。

### 5.3 益生菌

益生菌是一类非致病性活性微生物,对预防和治疗口腔传染病具有积极作用;这些益生菌释放的细菌素能有效拮抗酸性牙菌斑,并且在定植于口腔黏膜后产生葡聚糖酶和脲酶,分别抑制牙菌斑的形成和唾液酸的产生。此外,益生菌还被证明对于慢性牙周炎和口腔念珠菌病等口腔疾病的治疗具有积极效果。然而,仍然存在一些问题需要考虑。举例来说,一些常见的益生菌乳酸菌却可能促进龋齿的发展<sup>[54]</sup>,并且在给予益生菌之后口腔健康状况并没有得到明显的改善<sup>[55]</sup>。综上所述,尽管益生菌在预防和治疗口腔传染病方面显示出潜力,但我们仍需要更多的研究来解决剂量、菌株选择、生存定植能力以及口腔微生物复杂性等问题,以实现其在口腔健康中的最大效益。

## 6 结束语

口腔菌群和认知功能之间存在着一定的关系,口腔菌群的紊乱可能会影响到人的认知功能,而良好的口腔卫生和饮食、益生菌和预生物的摄入以及针对口腔疾病的治疗等方法可以调节口腔菌群,从而有助于预防和改善认知功能障碍。未来的研究需要进一步探讨口腔菌群和认知功能之间的关系,并寻找更加有效的预防和治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Yang I, Arthur RA, Zhao LP, et al. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 147: 111273.
- [2] Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 308.
- [3] Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, et al. The oral microbiome: role of key organisms and complex networks in oral health and disease[J]. *Periodontol* 2000, 2021, 87(1): 107-131.
- [4] Bostanci N, Krog MC, Hugerth LW, et al. Dysbiosis of the human oral microbiome during the menstrual cycle and vulnerability to the external exposures of smoking and dietary sugar[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625229.
- [5] Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: a bidirectional relationship[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 145: 103293.

- [6] Moraes LC, Lang PM, Arcanjo RA, et al. Microbial ecology and predicted metabolic pathways in various oral environments from patients with acute endodontic infections[J]. *Int Endod J*, 2020, 53(12):1603-1617.
- [7] Holscher H, Mathai R, Kim J, et al. Diet influences the oral microbiota of infants during the first six months of Life[J]. *FASEB J*, 2015, 29:121. 8.
- [8] Anderson AC, Rothballer M, Altenburger MJ, et al. Long-term fluctuation of oral biofilm microbiota following different dietary phases[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86(20):e01421-20.
- [9] Chumponsuk T, Gruneck L, Gentekaki E, et al. The salivary microbiota of Thai adults with metabolic disorders and association with diet[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 122:105036.
- [10] Yussof A, Yoon P, Krkljes C, et al. A meta-analysis of the effect of binge drinking on the oral microbiome and its relation to Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):19872.
- [11] Jia YJ, Liao Y, He YQ, et al. Association between oral microbiota and cigarette smoking in the Chinese population[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:658203.
- [12] Džunková M, Lipták R, Vlková B, et al. Salivary microbiome composition changes after bariatric surgery[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):20086.
- [13] Lapidot Y, Amir A, Ben-Simon S, et al. Alterations of the salivary and fecal microbiome in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1):191-201.
- [14] Parra-Torres V, Melgar-Rodriguez S, Munoz-Manriquez C, et al. Periodontal bacteria in the brain-Implication for Alzheimer's disease; a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(1):21-28.
- [15] Singhrao SK, Harding A. Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(4):275-277.
- [16] Chen C, Ahn EH, Kang SS, et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP $\beta$ /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31):eaba0466.
- [17] Bulgart HR, Neczypor EW, Wold LE, et al. Microbial involvement in Alzheimer's disease development and progression[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):42.
- [18] Sundar S, Battistoni C, McNulty R, et al. An agent-based model to investigate microbial initiation of Alzheimer's via the olfactory system[J]. *Theor Biol Med Model*, 2020, 17(1):5.
- [19] Olsen I, Singhrao SK. Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease; a hypothesis[J]. *Med Hypotheses*, 2021, 146:110393.
- [20] Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, et al. The mechanistic pathways of periodontal pathogens entering the brain; the potential role of *Treponema denticola* in tracing Alzheimer's disease pathology[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(15):9386.
- [21] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia [J]. *Science (1979)*, 2020, 370(6512):50-56.
- [22] Feng YK, Wu QL, Peng YW, et al. Oral *P. Gingivalis* impairs gut permeability and mediates immune responses associated with neurodegeneration in LRRK2 R1441G mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):347.
- [23] Ohtsu A, Takeuchi Y, Katagiri S, et al. Influence of *Porphyromonas gingivalis* in gut microbiota of streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(3):868-880.
- [24] Hashimoto K, Shimizu D, Hirabayashi S, et al. Changes in oral microbial profiles associated with oral squamous cell carcinoma vs leukoplakia[J]. *J Investig Clin Dent*, 2019, 10(4):e12445.
- [25] Janakiram C, Dye BA. A public health approach for prevention of periodontal disease[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 84(1):202-214.
- [26] Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, et al. Oral health status in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: data from the zabut aging project[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(1):173-183.
- [27] Choi S, Kim K, Chang J, et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(6):1234-1239.
- [28] Harding A, Singhrao SK. Periodontitis and dementia; a bidirectional relationship? [J]. *J Dent Res*, 2022, 101(3):245-246.
- [29] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1):30-44.
- [30] Lunar Silva I, Cascales E. Molecular strategies underlying *Porphyromonas gingivalis* virulence[J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(7):166836.
- [31] 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.
- [32] Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, et al. Alzheimer's disease-like neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* infected neurons with persistent expression of active gingipains[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(4):1361-1376.
- [33] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7):426-440.
- [34] Liu SX, Dashper SG, Zhao R. Association between oral bacteria and Alzheimer's disease; a systematic review and Meta-Analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 91(1):129-150.
- [35] Papananou PN, Park H, Cheng B, et al. Subgingival microbiome and clinical periodontal status in an elderly cohort; the WHICAP ancillary study of oral health, *J Periodontol*, 91 Suppl 1[Z], 2020: S56-s67.
- [36] Panezai J, Ghaffar A, Altamash M, et al. Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188945.
- [37] Watanabe I, Kuriyama N, Miyatani F, et al. Oral *Cnm*-positive streptococcus mutans expressing collagen binding activity is a risk factor for cerebral microbleeds and cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38561.
- [38] Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. *Helicobacter pylori* infection; beyond gastric manifestations[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28):4076-4093.
- [39] Kim JH, Oh JK, Wee JH, et al. Association between tooth loss and Alzheimer's disease in a nested case-control study based on a national health screening cohort [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17):3763.
- [40] Kang J, Wu B, Bunce D, et al. Bidirectional relations between cognitive function and oral health in ageing persons; a longitudinal cohort study[J]. *Age Ageing*, 2020, 49(5):793-799.
- [41] Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins[J]. *Alzheimers*

- Dement,2006,2(2):110-117.
- [42] Lin CS,Wu CY,Wu SY,et al. Age-Related difference in functional brain connectivity of mastication[J]. *Front Aging Neurosci*,2017,9:82.
- [43] Hu JQ,Wang XY,Kong W,et al. Tooth loss suppresses hippocampal neurogenesis and leads to cognitive dysfunction in juvenile Sprague-Dawley rats[J]. *Front Neurosci*,2022,16:839622.
- [44] Kobayashi T,Nagai MSZ,Da Silva JD,et al. Retrograde transport of masseter muscle-derived neprilysin to hippocampus[J]. *Neurosci Lett*,2019,698:180-185.
- [45] Schwahn C,Frenzel S,Holtfreter B,et al. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease-results of a trial emulation approach[J]. *Alzheimers Dement*,2022,18(1):127-141.
- [46] Tetz G,Tetz V. Bacterial extracellular DNA promotes  $\beta$ -amyloid aggregation[J]. *Microorganisms*,2021,9(6):1301.
- [47] Dominy SS,Lynch C,Ermini F,et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors[J]. *Sci Adv*,2019,5(1):eaau3333.
- [48] Li W,He Y,Zhao H,et al. Grape Seed Proanthocyanidin Ameliorates FB(1)-induced meiotic defects in porcine oocytes[J]. *Toxins (Basel)*,2021,13(12):841.
- [49] Nawrot-Hadzik I,Matkowski A,Hadzik J,et al. Proanthocyanidins and flavan-3-Ols in the prevention and treatment of periodontitis-antibacterial effects[J]. *Nutrients*,2021,13(1):165.
- [50] Wang QQ,Gao HW,Yuan RYU,et al. Procyanidin a2, a polyphenolic compound, exerts anti-inflammatory and anti-oxidative activity in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells[J]. *PLoS One*,2020,15(8):e0237017.
- [51] Odai TMI,Terauchi M,Kato K,et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on vascular endothelial function in participants with prehypertension:a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nutrients*,2019,11(12):2844.
- [52] Ben Lagha A,Pellerin G,Vaillancourt K,et al. Effects of a tart cherry (*Prunus cerasus* L.) phenolic extract on *Porphyromonas gingivalis* and its ability to impair the oral epithelial barrier[J]. *PLoS One*,2021,16(1):e0246194.
- [53] Zhao S,Zhang L,Yang C,et al. Procyanidins and Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*,2019,56(8):5556-5567.
- [54] Zheng H,Xie TF,Li SK,et al. Analysis of oral microbial dysbiosis associated with early childhood caries[J]. *BMC Oral Health*,2021,21(1):181.
- [55] Sivamaruthi BS,Kesika P,Chaiyasut C. A review of the role of probiotic supplementation in dental caries[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*,2020,12(4):1300-1309.

(2023-06-19 收稿)

(上接第 632 页)

- [59] Rabbani N,Xue MZ,Thornalley PJ. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments[J]. *Clin Sci (Lond)*,2016,130(19):1677-1696.
- [60] Allaman I,Bélanger M,magistretti PJ. Methylglyoxal,the dark side of glycolysis[J]. *Front Neurosci*,2015:23.
- [61] Rabbani N,Thornalley PJ. Methylglyoxal, glyoxalase 1 and the dicarbonyl proteome[J]. *Amino Acids*,2012,42(4):1133-1142.
- [62] Cianfruglia L,Morresi C,Bacchetti T,et al. Protection of polyphenols against glyco-oxidative stress: involvement of glyoxalase pathway[J]. *Antioxidants*,2020,9(10):1006.
- [63] Shangari NDA,O'Brien PJ. The cytotoxic mechanism of glyoxal involves oxidative stress[J]. *Biochem Pharmacol*,2004,68(7):1433-1442.
- [64] Rabbani N,Xue MZ,Thornalley PJ. Activity, regulation, copy number and function in the glyoxalase system[J]. *Biochem Soc Trans*,2014,42(2):419-424.
- [65] Kuhla B,Boeck K,Schmidt A,et al. Age- and stage-dependent glyoxalase I expression and its activity in normal and Alzheimer's disease brains[J]. *Neurobiol Aging*,2007,28(1):29-41.
- [66] de Bari LD,Atlante A,Armeni T,et al. Synthesis and metabolism of methylglyoxal, S-D-lactoylglutathione and D-lactate in cancer and Alzheimer's disease. Exploring the crossroad of eternal youth and premature aging[J]. *Ageing Res Rev*,2019,53:100915.
- [67] Koike S,Ando C,Usui Y,et al. Age-related alteration in the distribution of methylglyoxal and its metabolic enzymes in the mouse brain[J]. *Brain Res Bull*,2019,144:164-170.
- [68] Lai Y,Dang YJ,Sun Q,et al. Design of an activatable NIR-II nanoprobe for the in vivo elucidation of Alzheimer's disease-related variations in methylglyoxal concentrations[J]. *Chem Sci*,2022,13(42):12511-12518.
- [69] Chen K,Kazachkov M,Yu PH. Effect of aldehydes derived from oxidative deamination and oxidative stress on beta-amyloid aggregation; pathological implications to Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*,2007,114(6):835-839.
- [70] Bittencourt LDS,Zeidán-Chuliá F,Yatsu FKJ,et al. Guarana (*Paullinia cupana* mart.) prevents  $\beta$ -amyloid aggregation, generation of advanced glycation-end products (AGEs), and acrolein-induced cytotoxicity on human neuronal-like cells[J]. *Phytother Res*,2014,28(11):1615-1624.
- [71] Wei CC,Li SW,Wu CT,et al. Dietary methylglyoxal exposure induces Alzheimer's disease by promoting amyloid  $\beta$  accumulation and disrupting autophagy in *Caenorhabditis elegans*[J]. *J Agric Food Chem*,2022,70(32):10011-10021.
- [72] Caruso G,Godos J,Castellano S,et al. The therapeutic potential of carnosine/anserine supplementation against cognitive decline: a systematic review with meta-analysis[J]. *Biomedicines*,2021,9(3):253.
- [73] Webster J,Urban C,Berbaum K,et al. The carbonyl scavengers aminoguanidine and tenilsetam protect against the neurotoxic effects of methylglyoxal[J]. *Neurotox Res*,2005,7(1/2):95-101.
- [74] Li QL,Song WQ,Tian Z,et al. Aminoguanidine alleviated MMA-induced impairment of cognitive ability in rats by down-regulating oxidative stress and inflammatory reaction[J]. *Neurotoxicology*,2017,59:121-130.
- [75] Song QH,Liu JJ,Dong LY,et al. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2021,140:111750.
- [76] Pant T,Uche N,Juric M,et al. Clinical relevance of lncRNA and mitochondrial targeted antioxidants as therapeutic options in regulating oxidative stress and mitochondrial function in vascular complications of diabetes[J]. *Antioxidants*,2023,12(4):898.

(2023-05-09 收稿)