

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2026.07.016

苏牟潇, 廖波, 陈莎莎, 等. 基于神经影像学的牙周炎与脑小血管病认知障碍的关联性及其机制研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2026, 48(7): 203-214.

基于神经影像学的牙周炎与脑小血管病 认知障碍的关联性及其机制研究

苏牟潇¹, 廖波¹, 陈莎莎¹, 徐晓娅², 易倩宇³, 骆洋⁴

1. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院 康复医学科, 四川 绵阳 621000;
2. 自贡市第一人民医院 神经内科, 四川 自贡 643000;
3. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院 神经内科, 四川 绵阳 621000;
4. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院 口腔科, 四川 绵阳 621000

摘要: 为探讨牙周炎与脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)相关认知障碍及神经影像特征的相关性, 纳入 2024 年 5 月至 2025 年 2 月在绵阳市中心医院就诊的 172 例 CSVD 患者, 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估其认知功能。根据 MoCA 评分将患者分为 CSVD 认知障碍(CSVD-CI)和 CSVD 认知正常(CSVD-NC)两组, 所有受试者均接受头颅磁共振及牙周状况评估, 比较不同牙周炎程度患者的神经影像特征及 MoCA 评分, 分析 CSVD-CI 组和 CSVD-NC 组的牙周指标差异; 采用多因素 Logistic 回归分析牙周炎与 CSVD-CI 的相关性。结果表明: 所有 CSVD 患者均存在不同程度的牙周炎, 与 CSVD-NC 组相比, CSVD-CI 组中重度牙周炎患病率更高, 牙列缺损更重, 差异均具有统计学意义($p < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示, 中重度牙周炎与 CSVD-CI 及中重度 CSVD 负荷均呈独立相关($p < 0.05$)。中重度牙周炎可加重 CSVD 神经影像病变, 从而促进 CSVD-CI 的发生发展。结果提示: 牙周健康管理在 CSVD 防治中具有潜在的临床价值, 应在患者综合管理中予以重视。

关键词: 脑小血管病; 认知障碍; 牙周炎; 脑小血管病负荷

中图分类号: R743.9

文献标识码: A

文章编号: 1673-9868(2026)07-0203-12

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the correlation and mechanism between periodontitis and cerebral small vessel disease related cognitive impairment based on neuroimaging

Su Mouxiao¹, Liao Bo¹, Chen Shasha¹,
Xu Xiaoya², Yi Qianyu³, Luo Yang⁴

收稿日期: 2025-12-27

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFC0798); 四川省卫生健康委员会科研项目(20PJ261); 四川省医学科技创新研究会项目(YCH-KY-YCZD2024-165); 四川省医学会医学科研项目(S2024043)。

作者简介: 苏牟潇, 博士, 主任医师, 主要从事脑小血管病、认知障碍及神经调控研究。

1. Department of Rehabilitation Medicine, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Sichuan 621000, China;
2. Department of Neurology, Zigong First People's Hospital, Zigong Sichuan 643000, China;
3. Department of Neurology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Sichuan 621000, China;
4. Department of Stomatology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Sichuan 621000, China

Abstract: To investigate the association between periodontitis and cerebral small vessel disease (CSVD) related cognitive impairment, as well as its neuroimaging characteristics, a total of 172 patients with CSVD who were admitted to Mianyang Central Hospital from May 2024 to February 2025 were enrolled. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and patients were divided into the CSVD related cognitive impairment (CSVD-CI) group and the CSVD with normal cognition (CSVD-NC) group. All participants underwent brain magnetic resonance imaging and periodontal assessment. The neuroimaging characteristics and MoCA scores were compared among patients with different severities of periodontitis, and periodontal parameters were analyzed between the CSVD-CI and CSVD-NC groups. Multivariate logistic regression was conducted to evaluate the association between periodontitis and CSVD-CI. The results indicated that all CSVD patients had varying extents of periodontitis. Compared with the CSVD-NC group, the CSVD-CI group had a significantly higher prevalence of moderate-to-severe periodontitis and more severe dentition defect, and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that moderate-to-severe periodontitis was independently associated with both CSVD-CI and moderate-to-severe CSVD burden ($p < 0.05$). Moderate-to-severe periodontitis can exacerbate neuroimaging lesions of CSVD, thereby promoting the occurrence and development of CSVD-CI. These findings suggest that periodontal health management has potential clinical value in the prevention and treatment of CSVD and should be emphasized in the comprehensive management of CSVD patients.

Key words: cerebral small vessel disease; cognitive impairment; periodontitis; cerebral small vessel disease burden

血管性认知障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)是继阿尔茨海默病之后,我国 60 岁及以上人群认知障碍的第二大病因^[1]。脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)是 VCI 的重要病因,其患病率随年龄增加而显著增加^[2]。CSVD 相关认知功能障碍(CSVD with Cognitive Impairment, CSVD-CI)约占 VCI 的 35%~67%^[3],起病隐袭,从轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)缓慢进展到痴呆,造成严重的社会和家庭负担,且目前尚缺乏有效治疗手段,故早期识别并干预尤为重要^[4]。CSVD 累及脑内小动脉、小动脉分支、毛细血管及小静脉,临床表现包括认知障碍、步态障碍和自主神经功能异常等,其典型影像学特征包括脑白质高信号(White Matter Hyperintensity, WMH)、腔隙、血管周围间隙(Perivascular Space, PVS)扩大及脑微出血(Cerebral Microbleed, CMB)等^[5]。既往研究表明,全身性炎症与 CSVD 的严重程度及进展密切相关^[6-7]。

牙周炎是中老年人中最常见的口腔疾病之一,在我国人群中的患病率高达 80%~90%^[8],其特征为牙周附着及牙槽骨逐渐破坏,伴慢性炎症^[9]。牙周致病菌及其代谢产物可通过菌血症持续进入血液循

环, 诱发全身炎症, 促进炎症介质释放, 导致血管内皮功能障碍、氧化应激加剧及动脉粥样硬化, 进而造成血脑屏障破坏及脑血流灌注障碍等^[10-11]。目前, 关于牙周炎与 CSVD 的因果关系尚无定论, 已有临床研究结果也存在差异^[12-13]。关于牙周炎与认知障碍相关性的系统综述和流行病学研究也未能得出一致结论^[14-16], 尤其在牙周炎与 CSVD-CI 关联性方面, 相关报道仍然有限, 其潜在作用机制尚待阐明。基于此, 本研究拟对 CSVD 患者的牙周临床指标、神经影像学特征及认知功能进行综合评估, 探讨牙周炎严重程度与 CSVD-CI 患者神经影像负荷及认知障碍的相关性, 从口腔健康管理角度为 CSVD-CI 的早期识别和干预提供新的思路。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2024 年 5 月至 2025 年 2 月在绵阳市中心医院就诊的 172 例 CSVD 患者作为研究对象。

纳入标准: 1) 年龄为 50~80 岁。2) 头颅磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)显示 CSVD 神经影像标志物^[17], 符合以下任一情况: ① WMH, Fazekas 评分 ≥ 2 ; ② WMH, Fazekas 评分为 1, 且存在两种以上血管危险因素(包括高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖、当前吸烟及既往除卒中以外的血管事件); ③ WMH, Fazekas 评分为 1, 且伴有皮层下腔隙; ④ 近期皮层下小梗死。

排除标准: 1) 扩散加权成像显示最大直径超过 20 mm 的急性缺血性梗死; 2) 急性出血性脑卒中; 3) 急性蛛网膜下腔出血、未治疗的脑血管畸形或未治疗的直径大于 3 mm 的颅内血管瘤; 4) 神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病和帕金森病; 5) 疑似非血管性起源的 WMH, 如多发性硬化症、脑白质营养不良和代谢性脑病; 6) 根据《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版标准确诊的精神障碍; 7) 无法完成 MRI 检查; 8) 严重器质性疾病, 如恶性肿瘤, 预期寿命少于 5 年; 9) 不能配合完成认知测评及牙周检查者。

本研究经绵阳市中心医院伦理委员会批准(批准号: S2020034), 受试者均自愿参加并签署知情同意书。按照研究统一标准化问卷收集 CSVD 患者的人口学信息(包括年龄、性别、受教育程度、目前吸烟或饮酒情况)以及既往病史(包括高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病、卒中)。

1.2 MRI 神经影像评估

在西门子 3.0T 磁共振上完成图像采集, 使用标准化头部线圈。扫描方案包括轴位 T1 加权, 轴位 T2 加权、液体衰减反转恢复(Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR)和弥散加权成像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)、磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI)。T1 加权成像: 采用三维磁化准备快速梯度回波序列, 重复时间(Repetition Time, TR) 2 000 ms, 回波间隔 7 ms, 回波时间(Echo Time, TE) 2.3 ms, 反转时间 450 ms, 扫描视野 $240 \times 240 \text{ mm}^2$, 矩阵 256×256 , 激励次数 1, 层厚 1 mm, 无层间隔, 偏转角 12° 。T2 加权成像: 采用三维快速自旋回波序列采集, TR 3 200 ms, TE 380 ms, 扫描视野 $230 \times 230 \text{ mm}^2$, 矩阵 256×256 , 体素大小 $0.9 \times 0.9 \times 1.2 \text{ mm}^3$, 层厚 1.2 mm, 无层间隔。FLAIR 序列: 采用三维快速自旋回波序列进行采集, TR 5 000 ms, TE 380 ms, 反转时间 1 800 ms, 翻转角 120° , 扫描视野 $230 \times 230 \text{ mm}^2$, 矩阵 256×256 , 体素大小 $0.9 \times 0.9 \times 1.2 \text{ mm}^3$, 层厚 1.2 mm, 无层间隔。DWI 采用单次激发自旋回波-平面回波成像序列采集, TR 6 800 ms, TE 85 ms, 扫描视野 $240 \times 240 \text{ mm}^2$, 矩阵 128×128 , 体素大小 $1.9 \times 1.9 \times 3.0 \text{ mm}^3$, 层厚 3.0 mm, 无层间隔。SWI 采用三维流动补偿梯度回波序列, TR 35 ms, TE 20 ms, 翻转角 15° , 扫描视野 $240 \times 240 \text{ mm}^2$, 矩阵 384×384 , 体素大小 $0.6 \times 0.6 \times 1.5 \text{ mm}^3$, 层厚 1.5 mm, 无层间隔。WMH 定义为 T2 加权或 FLAIR 序列上脑白质区高信号区域, 采用 Fazekas 视觉分级法对脑室周围 WMH(Periventricular WMH, PWMH)和深部 WMH(Deep WMH, DWMH)进行评分^[18]。PWMH 评分标准: 0 分为无病变; 1 分为帽

状或者铅笔样薄层病变;2分为病变呈光滑的晕圆;3分为脑室旁白质高信号延伸至脑深部。DWMH 评分标准:0分为无病变;1分为零星点状病变;2分为点状病变开始融合;3分为大片融合高信号。PWMH 和 DWMH 评分之和即为 WMH 总分,总分分级:总分 0 分为 Fazekas 0 级,1~2 分为 Fazekas 1 级,3~4 分为 Fazekas 2 级,5~6 分为 Fazekas 3 级。PVS 定义为 T2 序列上直径小于 3 mm 的点状或线状高信号,PVS 用半定量评分量表进行分级^[19]。腔隙定义为 FLAIR 序列上直径 3~20 mm 的圆形或椭圆形脑脊液信号且周围环绕高信号。脑微出血(Cerebral Microbleed, CMB)在 SWI 序列上表现为直径 2~10 mm 的圆形低密度病变^[17],记录腔隙和脑微出血的总数。由经过统一培训的两名资深神经内科医师进行阅片评定,CSVD 负荷计算:腔隙 ≥ 1 个计 1 分、脑微出血灶 ≥ 1 个计 1 分、基底节区中至重度 PVS 计 1 分、WMH(PWMH Fazekas 3 级或 DWMH Fazekas 2~3 级)计 1 分,上述 4 项影像学标志物所得分值相加,即为 CSVD 总体负荷评分。根据此评分评价 CSVD 的严重程度,0~1 分为轻度,2 分为中度,3~4 分为重度^[20]。由两名对临床资料不知情的资深神经影像医生评估 CSVD 神经影像标志物,评估结果出现不一致情况时由另一名神经内科高级医生进行判定,对判定结果进行一致性评估。评估者之间可靠性由 Kappa 系数评价,结果显示:WMH 的 Fazekas 评分为 0.89,腔隙为 0.82,脑微出血为 0.80,PVS 为 0.922。

1.3 牙周指标评估

根据 2018 年牙周病分类标准进行牙周炎诊断及严重程度分级(用临床附着水平(Clinical Attachment Level, CAL)表示,CAL 1~2 mm 为轻度;CAL 3~4 mm 为中度;CAL ≥ 5 mm 为重度)^[21]。使用牙周探针探查 6 颗指数牙(16、21、24、36、41、44)的 6 个位点(唇/颊侧近中、正中和远中,舌/腭侧近中、正中和远中),采用 Löe^[22]的标准记录相关牙周指数,对缺失牙数、探诊深度(Probing Depth, PD)、临床附着水平(CAL)及牙龈指数(Gingival Index, GI)进行评分。牙列缺损分为 3 类:简单牙列缺损(≤ 8 颗牙齿的缺失)、复杂牙列缺损(> 8 颗牙齿的缺失)以及完整牙列(无牙齿缺失)。PD 具体指牙龈边缘至牙周袋底部的距离。CAL 为从牙釉牙骨质交界处到牙龈沟或牙周袋底部的距离。GI 半定量分级标准:0 分为牙龈正常;1 分为轻度牙龈水肿,但无出血;2 分为牙龈水肿并伴有出血;3 分为牙龈有自发性出血倾向或出现溃疡。依据 Quigley-Hein 菌斑指数(Plaque Index, PLI)的 Turesky 改良法^[23]记录 PLI,记录牙齿缺失数量,由同一名经过培训的牙周病专科医生完成患者牙周检查评估。

1.4 认知功能测评

采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估,量表包括视空间、执行能力、记忆力、注意力、语言能力、抽象思维、计算力、定向力 8 个认知领域,总分为 30 分。受教育年限 ≤ 12 年者总分加 1 分;MoCA 分值 ≥ 26 分为认知正常, < 26 分为认知障碍。

1.5 统计学分析

连续变量先进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov 检验)。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,并进行方差齐性检验;不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数表示,组间差异采用 χ^2 检验,当理论频数小于 5 时采用 Fisher 精确检验。采用二元 Logistic 回归分析评估牙周炎程度与 CSVD 负荷及 CSVD-CI 的独立相关性,因变量为 CSVD-CI 状态(有/无)或 CSVD 负荷等级(轻度/中重度),自变量为牙周炎严重程度(轻度/中重度),协变量包括可能的混杂因素,如年龄、性别、受教育程度、高血压、糖尿病等。回归模型采用 Enter 法逐步纳入自变量,结果以优势比(Odds Ratio, OR)及 95% 置信区间(95% CI)表示。采用有序 Logistic 回归分析,探讨牙周炎病变程度与 WMH 分级的相关性。所有统计分析使用 SPSS 22.0 软件,采用双侧检验, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 纳入 CSVD 患者的基线资料

共纳入 CSVD 患者 172 例, 平均年龄为 66.13 ± 8.56 岁, 其中男性 103 例(59.88%); MoCA 评分为 18.62 ± 5.36 , 105 例(61.05%)患者存在认知障碍。共有 106 例(61.63%)患者的 CSVD 总负荷为轻度。纳入 CSVD 患者均患有牙周炎, 其中轻度牙周炎患者 83 例(48.26%), 中重度牙周炎患者 89 例(51.74%), 见表 1。

表 1 纳入 CSVD 患者的基线资料

变量	CSVD 患者(172 例)
年龄/岁	66.13 ± 8.56
男/例(%)	103(59.88)
高血压/例(%)	80(46.51)
糖尿病/例(%)	40(23.26)
颈动脉粥样硬化/例(%)	96(55.81)
吸烟/例(%)	73(42.44)
受教育程度/例(%)	
小学及以下	69(40.12)
初中及以上	103(59.88)
牙周炎/例(%)	
轻度	83(48.26)
中重度	89(51.74)
CSVD 总负荷/例(%)	
轻度	106(61.63)
中重度	66(38.37)
MoCA	18.62 ± 5.36
认知障碍/例(%)	105(61.05)

2.2 轻度与中重度牙周炎患者临床特征和 CSVD 神经影像特征比较

轻度与中重度牙周炎患者在性别、高血压、糖尿病、吸烟情况及受教育程度方面差异无统计学意义($p > 0.05$)。中重度牙周炎组的脑室周围及深部 WMH 分级均高于轻度牙周炎组($p < 0.05$), 两组的腔隙病变及 PVS 程度差异无统计学意义($p > 0.05$)。中重度牙周炎组的 CSVD 负荷较轻度牙周炎组更高($p = 0.001$); 轻度牙周炎组的 MoCA 评分(20.69 ± 4.70)高于中重度牙周炎组(16.84 ± 5.28)($p < 0.001$), 结果见表 2。

表 2 不同牙周炎严重程度患者临床特征与 CSVD 神经影像特征比较

变量	轻度牙周炎组 ($n = 83$)	中重度牙周炎组 ($n = 89$)	p 值
年龄/岁	64.18 ± 8.70	67.80 ± 8.14	0.021
男/例(%)	43(51.81)	60(67.42)	0.464
高血压/例(%)	33(39.75)	47(52.81)	0.198
糖尿病/例(%)	15(18.07)	25(28.09)	0.279
颈动脉粥样硬化/例(%)	34(40.96)	62(69.66)	0.003

续表 2

变量	轻度牙周炎组 (<i>n</i> = 83)	中重度牙周炎组 (<i>n</i> = 89)	<i>p</i> 值
吸烟/例(%)	33(39.76)	40(44.94)	0.559
受教育程度/例(%)			0.133
小学及以下	39(46.99)	30(33.71)	
初中及以上	44(53.01)	59(66.29)	
PWMH/例(%)			0.001
0~1 分	59(71.08)	24(26.97)	
2~3 分	24(28.92)	65(73.03)	
DWMH/例(%)			0.004
0~1 分	73(87.95)	50(56.18)	
2~3 分	10(12.05)	39(43.82)	
WMH 总分/例(%)			0.002
0 级	12(14.46)	4(4.49)	
1 级	36(43.37)	28(31.46)	
2 级	24(28.92)	18(20.23)	
3 级	11(13.25)	39(43.82)	
腔隙/例(%)			0.117
无	55(66.27)	45(50.56)	
有	28(33.73)	44(49.44)	
CMB/例(%)			0.019
无	71(85.54)	59(66.29)	
有	12(14.46)	30(33.71)	
基底节区 PVS 分级/例(%)			0.815
1~2 级	68(81.93)	72(80.90)	
3~4 级	15(18.07)	17(19.10)	
CSVD 总负荷/例(%)			0.001
轻度	64(77.11)	42(47.19)	
中重度	19(22.89)	47(52.81)	
MoCA	20.69±4.70	16.84±5.28	<0.001

注：WMH：脑白质高信号；CMB：脑微出血；PVS：血管周围间隙；MoCA：蒙特利尔认知评估量表。

2.3 CSVD-CI 和 CSVD-NC 两组临床特征与牙周指标比较

CSVD-CI 组患者年龄显著高于 CSVD-NC 组($p=0.003$)，而两组在性别、吸烟情况及受教育程度方面差异无统计学意义($p>0.05$)。CSVD-CI 组高血压、糖尿病及颈动脉粥样硬化的患病比例均高于 CSVD-NC 组($p<0.05$)。牙周指标比较显示，CSVD-CI 组中重度牙周炎患者 68 例(64.76%)，显著高于 CSVD-NC 组的 14 例(20.90%， $p<0.001$)，且牙列缺损程度更重。CSVD-CI 组的 PLI、GI 及 CAL 均高于 CSVD-NC 组，差异有统计学意义($p<0.01$)。此外，PD 超过 6 mm 位点数 ≥ 1 个的患者在 CSVD-CI 组占 51.43%，显著高于 CSVD-NC 组的 28.36%($p=0.015$)，结果见表 3。

表 3 CSVD-CI 和 CSVD-NC 两组临床特征与牙周指标比较

变量	CSVD-CI (<i>n</i> = 105)	CSVD-NC (<i>n</i> = 67)	<i>p</i> 值
年龄/岁	68.43±7.63	63.78±8.87	0.003
男/例(%)	65(61.90)	37(55.22)	0.464
高血压/例(%)	61(58.10)	24(35.82)	0.017
糖尿病/例(%)	35(33.33)	9(13.43)	0.017
颈动脉粥样硬化/例(%)	82(79.10)	22(32.84)	<0.001
吸烟/例(%)	47(44.76)	27(40.30)	0.712
受教育程度/例(%)			0.093
小学及以下	34(32.38)	32(47.76)	
初中及以上	71(67.62)	35(52.24)	
PLI	3.25±0.63	2.14±0.84	<0.001
GI	2.10±0.75	1.53±0.82	<0.001
GI/例(%)			<0.001
0~1	40(38.1)	45(67.16)	
2~3	65(61.9)	22(32.84)	
PD 超过 6 mm 位点数/例(%)			
0 个	51(48.57)	48(71.64)	0.015
≥1 个	54(51.43)	19(28.36)	
牙列缺损情况/例(%)			
简单牙列缺损	31(29.52)	32(47.76)	<0.001
复杂牙列缺损	67(63.81)	21(31.34)	
完整牙列	7(6.67)	21(31.34)	
CAL/mm	4.65±0.67	4.12±0.43	0.002
中重度牙周炎/例(%)	68(64.76)	14(20.90)	<0.001
CSVD 总负荷/例(%)			<0.001
轻度	52(49.52)	54(80.6)	
中重度	53(50.48)	13(19.4)	

注: PLI: 菌斑指数; GI: 牙龈指数; PD: 探诊深度; CAL: 临床附着水平, 下同。

2.4 牙周指标与 CSVD 总体负荷的相关性

根据 CSVD 总体负荷评分, 将研究对象分为轻度 CSVD 组和中重度 CSVD 组。比较结果显示, 中重度 CSVD 组中重度牙周炎患者的患病率(66.67%)显著高于轻度 CSVD 组(42.45%)(*p* = 0.001), 牙列缺损程度更重(*p* = 0.015)。此外, 中重度 CSVD 组的 PLI、GI、PD 超过 6 mm 位点数和 CAL 水平均显著高于轻度 CSVD 组, 差异有统计学意义, 结果见表 4。

以中重度 CSVD 总体负荷为因变量进行二元 Logistic 回归分析, 由表 5 可知, 未调整混杂因素时, 中重度牙周炎与中重度 CSVD 独立相关(OR: 2.923, 95%CI: 1.328~6.434, *p* = 0.008)。在进一步纳入年龄、高血压和糖尿病等变量后, 中重度牙周炎仍与中重度 CSVD 独立相关(OR: 3.538, 95%CI: 1.526~8.202, *p* = 0.003), 同时糖尿病亦与中重度 CSVD 独立相关(OR: 3.295, 95%CI: 1.218~8.918, *p* = 0.019)。由表 6 可知, 以 WMH 分级为因变量, 调整牙周炎、年龄、高血压、糖尿病等变量, 有序 Logistic

回归分析显示,中重度牙周炎是 WMH 严重程度更高的独立危险因素(OR: 2.621, 95%CI: 1.197~5.743, $p=0.016$)。

表 4 中重度 CSVD 负荷组与轻度 CSVD 负荷组牙周指标的比较

变量	轻度 CSVD ($n=106$ 例)	中重度 CSVD ($n=66$ 例)	p 值
牙列缺损情况/例(%)			0.015
简单牙列缺损	49(46.23)	14(21.21)	
复杂牙列缺损	37(34.91)	44(66.67)	
完整牙列	20(18.87)	8(12.12)	
PLI	2.41±0.60	2.68±0.84	0.023
GI	1.67±0.80	2.04±0.83	0.016
GI/例(%)			<0.01
0~1	62(58.50)	23(34.85)	
2~3	44(41.51)	43(65.15)	
PD 超过 6 mm 位点数/例(%)			
≥1 个	35(33.02)	38(57.58)	0.002
CAL/mm	4.32±0.45	4.62±0.27	0.007
中重度牙周炎/例(%)	45(42.45)	44(66.67)	0.001

表 5 牙周炎程度与 CSVD 总体负荷的二元 Logistic 回归分析

变量	模型 1		模型 2	
	OR(95%CI)	p 值	OR(95%CI)	p 值
中重度牙周炎	2.923(1.328~6.434)	0.008	3.538(1.526~8.202)	0.003
年龄			1.015(0.965~1.068)	0.560
高血压			1.670(0.715~3.898)	0.236
糖尿病			3.295(1.218~8.918)	0.019

注:OR 为优势比;CI 为置信区间。模型 1:仅纳入中重度牙周炎;模型 2:在模型 1 的基础上,调整年龄、高血压、糖尿病。

表 6 WMH 分级的有序 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	p 值
中重度牙周炎	0.964	0.400	5.800	2.621	1.197~5.743	0.016
年龄	0.034	0.025	1.861	0.967	0.985~1.087	0.174
高血压	0.360	0.422	0.728	1.433	0.627~3.275	0.394
糖尿病	0.288	0.513	0.314	1.333	0.488~3.645	0.575

注:牙周炎等级,轻度为 1,中重度为 2;高血压,未患病为 1,患病为 2;糖尿病,未患病为 1,患病为 2,年龄变量原值带入。

2.5 牙周病变与 CSVD-CI 的相关性

以 CSVD-CI 为因变量的二元 Logistic 回归分析显示(表 7),未校正模型中,中重度牙周炎与 CSVD-CI 显著相关(OR: 1.175, 95%CI: 1.100~1.254, $p=0.001$)。在调整年龄、高血压及糖尿病等潜在混杂因

素后, 结果仍显示中重度牙周炎为 CSVD-CI 的独立危险因素(OR: 2.172, 95%CI: 1.172~4.027, $p=0.014$)。同时, 糖尿病(OR: 2.389, 95%CI: 1.212~4.708, $p=0.012$)及高血压(OR: 1.072, 95%CI: 1.003~1.147, $p=0.041$)也与 CSVD-CI 独立相关, 而年龄差异无统计学意义。调整 PLI、GI、CAL、PD 超过 6 mm 位点数共 4 项牙周指标后, 结果显示 CAL 与 CSVD-CI 独立相关(OR: 3.119, 95%CI: 1.669~5.829, $p=0.001$)。

表 7 牙周炎程度与 CSVD-CI 的二元 Logistic 回归分析

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	p 值	OR(95%CI)	p 值	OR(95%CI)	p 值
中重度牙周炎	1.175(1.100~1.254)	0.001	2.172(1.172~4.027)	0.014		
年龄			1.025(0.960~1.094)	0.458		
高血压			1.072(1.003~1.147)	0.041		
糖尿病			2.389(1.212~4.708)	0.012		
PLI					1.767(0.863~3.618)	0.120
GI					1.425(0.702~2.894)	0.327
CAL					3.119(1.669~5.829)	0.001
PD 超过 6 mm 位点数					1.950(0.628~6.056)	0.248

注: 模型 1: 仅纳入中重度牙周炎; 模型 2: 在模型 1 的基础上, 调整年龄、高血压、糖尿病; 模型 3: 调整 PLI、GI、CAL、PD 超过 6 mm 位点数。

3 讨论与结论

3.1 讨论

本研究系统分析了牙周炎病变与 CSVD-CI 以及 CSVD 神经影像特征负荷的相关性, 结果显示, 中重度牙周炎患者脑室旁和深部 WMH 负荷显著高于轻度牙周炎患者, CMB 发生率也更高, 而 PVS 和腔隙未见明显差异, CSVD 总负荷在中重度牙周炎组显著增加。与 CSVD-NC 相比, CSVD-CI 组患者牙周炎更为严重, 伴随更重的牙列缺损, PLI、GI、CAL、PD 等牙周指标均显著升高。多因素 Logistic 回归分析显示, 中重度牙周炎不仅与 CSVD 总体负荷独立相关, 同时也是 CSVD-CI 的危险因素。综合表明, 牙周炎可能通过炎症及血管病理机制参与 CSVD 的发生发展, 并与认知功能障碍密切相关。

牙周炎作为一种由牙周致病菌及其产物驱动的慢性炎症状态, 通过炎症介质、细菌组分以及免疫反应扩散至全身, 与多系统疾病相关。既往研究显示, 牙周炎可显著增加动脉粥样硬化、冠心病及脑卒中的风险^[24-26]。牙周致病菌(如牙龈卟啉单胞菌)可进入血液循环并定植于血管内皮, 诱导内皮功能障碍, 促进黏附分子和趋化因子表达, 增强炎性细胞浸润, 继而推动动脉粥样硬化斑块的形成与发展^[27]。此外, 牙周致病菌诱导的平滑肌细胞凋亡及相关囊泡释放, 可通过 miRNA 信号通路抑制巨噬细胞的清除功能, 从而导致斑块坏死核心扩大与稳定性下降^[28]。本研究发现中重度牙周炎患者颈动脉粥样硬化患病率显著高于轻度牙周炎患者($p=0.003$)。鉴于动脉粥样硬化与 CSVD 存在共同的病理基础, 即血管内皮功能障碍、慢性炎症及脑血流调节异常^[5], 本研究发现牙周炎对 CSVD 的影响与其对动脉粥样硬化的作用一致: 中重度牙周炎组 CSVD 总负荷显著高于轻度牙周炎组($p=0.001$)。以中重度 CSVD 总负荷为因变量的 Logistic 回归分析显示, 未调整混杂因素时, 中重度牙周炎为其独立危险因素(OR: 2.923, 95%CI: 1.328~6.434, $p=0.008$), 在调整年龄、高血压和糖尿病等变量后, 中重度牙周炎仍是 CSVD 总负荷的独立危险因素(OR: 3.538, 95%CI: 1.526~8.202, $p=0.003$)。牙周炎参与 CSVD

病理生理过程可能的机制主要包括: 1) 牙周炎所致的全身慢性低水平炎症的介质(如 IL-6、TNF- α 、CRP)可进入血液循环, 诱发系统性炎症反应, 导致脑小血管内皮功能障碍和脑白质损伤^[29]; 2) 牙周致病菌及其毒性成分(如脂多糖)可通过血流及内皮细胞表面的 Toll 样受体激活炎症反应, 同时诱导活性氧过量产生, 导致一氧化氮生物利用度下降, 损害血管舒张功能, 并可进入脑血管或通过颅神经进入颅内, 激活小胶质细胞, 导致脑实质炎症反应、破坏血脑屏障^[30]; 3) 通过分子模拟, 牙周致病菌诱发自身免疫反应造成脑微循环损伤^[10]; 4) 牙周炎影响全身代谢状态, 并与炎症协同, 加速内皮功能障碍的进程, 促进血小板活化与高凝状态, 加速动脉粥样硬化斑块进展并提高急性心脑血管事件风险^[27]。WMH 作为 CSVD 最主要的神经影像学标志之一, 被认为是 CSVD-CI 的核心病理基础。WMH 导致大脑白质纤维传导受损, 影响执行功能和信息处理速度。WMH 病变与脑小血管慢性缺血、髓鞘脱失及小胶质细胞炎症密切相关。有研究表明, 全身性炎症在 WMH 形成和进展中起重要作用^[31]。一项纳入 2 030 名受试者的横断面研究发现, 仅调整年龄和性别, CAL、PD 等牙周指标与 WMH 负荷显著相关, 但进一步调整受教育水平及心血管危险因素后, 上述相关性消失^[12]。与之不同, 本研究结果显示, 以 WMH 分级为因变量, 在控制年龄、高血压、糖尿病等混杂变量后, 有序 Logistic 回归分析结果显示中重度牙周炎与 WMH 严重程度显著相关(OR: 2.621, 95% CI: 1.197~5.743, $p=0.016$), 提示中重度牙周炎是 WMH 高负荷的风险因素。与之前研究结果存在差异的原因可能包括: 1) 本研究对象均为确诊的 CSVD 患者, 其中中重度牙周炎占比高(51.74%); 2) 研究人群心血管危险因素负担相对较低(高血压 46.51%, 糖尿病 23.26%); 3) 研究样本中 WMH 总分 2~3 分比例较高, 提示中重度牙周炎是 WMH 负荷的风险因素。因此, 本研究认为, 牙周炎可能通过炎症及血管损伤机制独立促进 CSVD 影像病变的进展, 提示口腔健康管理在 CSVD 防治中的潜在价值, 需大样本、前瞻性研究进一步验证。

一项纳入 1 883 名超过 60 岁人群的横断面研究显示, III/IV 期牙周炎患者的认知能力显著低于 I/II 期患者, 可能与线粒体功能障碍介导的机制有关^[32]。有研究发现牙龈炎症、CAL、PD 及牙槽骨丧失均与认知功能障碍相关, 但其潜在机制尚未完全阐明^[33]。本研究结果与上述研究一致, CSVD-CI 组的中重度牙周炎患病率显著高于 CSVD-NC 组, 且牙列缺损程度更重。进一步分析发现, CSVD-CI 组的 PLI、GI、CAL 及 PD 超过 6 mm 位点比例均明显升高。PLI 水平升高提示口腔卫生状况差, 并与反映炎症活动度的 PD 增加呈正相关, 提示 CSVD 患者应加强口腔清洁与牙周健康管理。CAL 能够客观反映牙周组织的长期累积性损害, 在调整 PLI、GI 及 PD 超过 6 mm 位点后, CAL 与 CSVD-CI 显著相关。这与 Zhuang 等^[34]研究结果一致, 提示 CAL 作为牙周炎的核心指标, 不仅能反映疾病的严重程度, 还能在 CSVD-CI 中发挥关键作用, 因此在 CSVD-CI 防治管理中应予以重视。本研究系统性分析了牙周炎与 CSVD-CI 的相关性, 以 CSVD-CI 为因变量的二元 Logistic 回归分析显示, 无论是否校正年龄、高血压及糖尿病等传统危险因素, 中重度牙周炎均与 CSVD-CI 独立相关。该结果提示, 牙周炎对 CSVD-CI 的影响可能独立于传统心脑血管危险因素。结合中重度牙周炎亦是 CSVD 总负荷独立危险因素这一发现, 提示牙周炎可能通过加剧 CSVD 病变负荷在认知功能损害中的作用。

3.2 结论

本研究系统地探讨了牙周炎与 CSVD 神经影像学负荷及 CSVD-CI 的相关性, 发现中重度牙周炎为 CSVD-CI 的独立危险因素, 其作用可能部分通过加重 CSVD 总负荷而介导。结果提示, 牙周健康管理在 CSVD 防治中具有潜在的临床价值, 应在患者综合管理中予以重视。本研究亦存在一定局限性: 1) 研究设计为单中心横断面研究且样本量相对有限, 可能存在选择偏倚, 因果关系尚无法明确, 需要开展多中心、大样本、前瞻性研究验证。2) 研究未做各亚认知域与牙周指数的相关性分析, 有待后续进一步研究。

参考文献:

- [1] Mok V C T, Cai Y, Markus H S. Vascular cognitive impairment and dementia: mechanisms, treatment, and future directions [J]. *International Journal of Stroke*, 2024, 19(8): 838-856.
- [2] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 38(4): 345-354.
- [3] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(7): 689-701.
- [4] 中国卒中学会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(31): 2881-2894.
- [5] Wardlaw J M, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(7): 684-696.
- [6] Low A, Mak E, Rowe J B, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Research Reviews*, 2019, 53(11): 100916.
- [7] Evans L E, Taylor J L, Smith C J, et al. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(13): 2575-2588.
- [8] Sun H Y, Du M Q, Tai B J, et al. Prevalence and associated factors of periodontal conditions among 55- to 74-year-old adults in China: results from the 4th National Oral Health Survey [J]. *Clinical Oral Investigations*, 2020, 24(12): 4403-4412.
- [9] Nilsson H, Berglund J S, Renvert S. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults [J]. *Clinical Oral Investigations*, 2018, 22(5): 2103-2109.
- [10] Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(7): 426-440.
- [11] Lei S, Li J, Yu J J, et al. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway [J]. *International Journal of Oral Science*, 2023, 15(1): 3.
- [12] Mayer C, Walther C, Borof K, et al. Association between periodontal disease and microstructural brain alterations in the Hamburg City Health Study [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2024, 51(12): 1598-1609.
- [13] Adam H S, Lakshminarayan K, Wang W, et al. The prospective association between periodontal disease and brain imaging outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities study [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2022, 49(4): 322-334.
- [14] Demmer R T, Norby F L, Lakshminarayan K, et al. Periodontal disease and incident dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) [J]. *Neurology*, 2020, 95(12): 1660-1671.
- [15] Ye N S, Deng B, Hu H, et al. The association between oral health and mild cognitive impairment in community-dwelling older adults [J]. *Frontiers in Public Health*, 2024, 12: 1464439.
- [16] Deng Z X, Li J M, Zhang Y H, et al. No genetic causal associations between periodontitis and brain atrophy or cognitive impairment: evidence from a comprehensive bidirectional Mendelian randomization study [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 571.
- [17] Wardlaw J M, Smith E E, Biessels G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(8): 822-838.
- [18] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities [J]. *Neurology*, 1993, 43(9): 1683-1689.
- [19] Doubal F N, MacLulich A M J, Ferguson K J, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [20] Staals J, Makin S D J, Doubal F N, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease

- burden [J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [21] Tonetti M S, Greenwell H, Kornman K S. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45(S20): S149-S161.
- [22] Loe H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems [J]. *The Journal of Periodontology*, 1967, 38(6): 610-616.
- [23] Turesky S, Gilmore N D, Glickman I. Modified quigley hein plaque index [J]. *Journal of Periodontology*, 1970, 41(10): 41-43.
- [24] Zhou L J, Lin W Z, Meng X Q, et al. Periodontitis exacerbates atherosclerosis through *Fusobacterium nucleatum*-promoted hepatic glycolysis and lipogenesis [J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(8): 1706-1717.
- [25] Hansen P R, Holmstrup P. Cardiovascular diseases and periodontitis [M] // *Periodontitis: Advances in Experimental Research*. Cham: Springer, 2022: 261-280.
- [26] León-López M, Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, et al. Atherosclerosis and chronic apical periodontitis: systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, 14(5): 1504.
- [27] Gualtero D F, Lafaurie G I, Buitrago D M, et al. Oral microbiome mediated inflammation, a potential inductor of vascular diseases: a comprehensive review [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023, 10: 1250263.
- [28] Xie H Y, Qin Z Y, Ling Z J, et al. Oral pathogen aggravates atherosclerosis by inducing smooth muscle cell apoptosis and repressing macrophage efferocytosis [J]. *International Journal of Oral Science*, 2023, 15: 26.
- [29] Li X, Kiprowska M, Kansara T, et al. Neuroinflammation: a distal consequence of periodontitis [J]. *Journal of Dental Research*, 2022, 101(12): 1441-1449.
- [30] Kouki M A, Pritchard A B, Alder J E, et al. Do periodontal pathogens or associated virulence factors have a deleterious effect on the blood-brain barrier, contributing to Alzheimer's disease? [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 85(3): 957-973.
- [31] Hu H Y, Ou Y N, Shen X N, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021, 120: 16-27.
- [32] Li A, Du M, Chen Y T, et al. Periodontitis and cognitive impairment in older adults: the mediating role of mitochondrial dysfunction [J]. *Journal of Periodontology*, 2022, 93(9): 1302-1313.
- [33] Said-Sadier N, Sayegh B, Farah R, et al. Association between periodontal disease and cognitive impairment in adults [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(6): 4707.
- [34] Zhuang J B, Zhang S F, Chen H W, et al. Evidence of microbiota-host dysbiosis between periodontitis and cerebral small vessel disease [J]. *Oral Diseases*, 2025, 31(1): 248-263.

责任编辑 周仁惠