

牙周炎与抑郁症相关性的研究进展

徐晟瀛, 黄佳萍, 石卓瑾, 丁佩惠

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.029

【中图分类号】 R781.4; 749.4 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)04-0433-04

牙周炎是由菌斑生物膜引起、多种因素共同作用导致的牙周组织慢性炎症疾病,是成年人牙齿缺失的主要原因^[1]。牙周炎不仅影响口腔健康,还能通过促炎性细胞因子和牙周致病菌,如牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, PG)引发全身性炎症。抑郁症是一种以持续情绪低落为主要特征,伴随兴趣减退、愉快感丧失的精神疾病,严重影响患者的生活,是重要的精神卫生问题^[2]。

近年来,牙周炎与抑郁症的关系引起了越来越多的关注^[3]。研究表明,抑郁症与全身性炎症反应密切相关,牙周炎通过激活免疫系统、引发慢性炎症,可能是导致抑郁症的因素之一^[4]。此外,抑郁症患者因情绪低落和自我管理能力下降,往往忽视口腔健康,进而加重牙周炎的症状。本文旨在分析牙周炎与抑郁症的相关性,为临床治疗提供参考。

1 全身性炎症和抑郁症

1.1 全身性炎症与抑郁症的相关性 全身性炎症是指免疫系统对病原、创伤、环境压力或慢性疾病的反应。通常表现为促炎细胞因子的释放,并调节免疫反应和修复过程^[5]。大量研究表明,抑郁症患者的血液中促炎细胞因子水平升高,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、C-反应蛋白(CRP)等。这些细胞因子的增加不仅与抑郁症的发生相关,还与其症状的严重性和持续时间呈正相关。Bryant Howren 等^[6]研究发现,抑郁症患者血清促炎细胞因子水平显著高于健康对照组,特别是 IL-6 和 TNF- α , 这表明慢性炎症反应可能是抑郁症的生物学基础之

一。此外,患有慢性炎症性疾病(如风湿性关节炎、心血管疾病、糖尿病等)的患者,患抑郁症的风险显著增加。这表明炎症可能是抑郁症发生的重要推动因素^[7]。

慢性炎症和急性炎症对抑郁症的影响有所不同。急性炎症反应通常是由感染或创伤等外界压力引发的,表现为一系列病态行为,如食欲下降、活动减少及嗜睡等。这些症状与抑郁症症状相似,通常是暂时的,一旦炎症反应缓解,症状就会消失,不会导致长期的情绪障碍。慢性炎症则是一种长期的、持续的低度炎症状态,常伴随有各种慢性病(如肥胖、糖尿病、心血管疾病等)^[8-9]。慢性炎症与抑郁症的关系更为紧密。慢性炎症状态下,促炎细胞因子通过多种途径持续升高,通过影响神经递质的代谢和大脑的免疫反应,导致抑郁症的发生发展^[10]。Wang 等^[11]研究发现,长期低度炎症与抑郁症状之间存在显著关联。

1.2 促炎细胞因子与抑郁症的关系 促炎细胞因子是免疫系统反应中的关键分子,它们通过调节免疫反应、启动修复机制来应对损伤或感染^[12]。而过度或长期的炎症反应可能对中枢神经系统产生负面影响,从而影响情绪和行为。促炎细胞因子通过多种途径影响抑郁症的发生。

1.2.1 血脑屏障的改变 促炎细胞因子(IL-6、TNF- α)能够穿过血脑屏障,进入大脑并激活大脑中的免疫细胞即:微胶质细胞。该细胞的激活可以导致大脑中的慢性炎症反应,从而干扰神经传递物质的平衡,影响情绪调节^[13]。Miller 等^[14]研究指出,IL-6 在神经炎症反应中的作用至关重要,其升高与抑郁症患者的情绪低落密切相关。

1.2.2 神经内分泌系统的影响 炎症反应还能影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴),该轴是身体应对

基金项目: 国家自然科学基金(82170953)

作者单位: 310000 杭州,浙江中医药大学口腔医学院(徐晟瀛、石卓瑾);浙江大学医学院附属口腔医院(黄佳萍、丁佩惠)

通信作者: 丁佩惠, Email: phding@zju.edu.cn

压力的关键系统。慢性炎症导致 HPA 轴功能失调,进而影响身体对压力的反应,并可能通过这种机制加剧抑郁症状。

1.2.3 神经生长因子的改变 促炎反应还通过降低脑源性神经营养因子(BDNF)的水平,影响神经元的存活与功能。BDNF 对神经回路的可塑性和神经修复具有重要作用,而其水平的下降与抑郁症的发生和严重程度密切相关。Dantzer 等^[15]提出,慢性炎症状态下 BDNF 的降低可导致神经回路功能失调,进而引发抑郁症。

1.3 免疫-神经-内分泌轴的作用 免疫-神经-内分泌轴在炎症与抑郁症中发挥复杂作用。炎症通过免疫系统、神经系统和内分泌系统的交互作用,推动抑郁症的发生和发展。慢性低度炎症使免疫系统持续激活,促炎细胞因子进入全身循环并通过血脑屏障,激活微胶质细胞,改变神经递质代谢,进而影响情绪和行为^[4]。促炎细胞因子通过激活微胶质细胞、改变神经递质代谢及影响神经回路功能,引发或加重抑郁症症状。在抑郁症患者大脑中的前额叶皮层和海马区域,常出现较强炎症反应,从而导致情绪低落、认知功能衰退。此外,慢性炎症通过影响 HPA 轴功能调节内分泌系统^[16]。研究发现,HPA 轴过度激活导致皮质醇分泌异常,干扰情绪调节和应激反应,加剧抑郁症症状^[17]。综上,免疫-神经-内分泌轴的交互作用揭示了炎症、免疫反应及神经和内分泌系统之间的密切联系,在抑郁症的发生和发展中至关重要。

2 全身性炎症与牙周炎

牙周炎是由牙菌斑中的细菌感染引起的慢性炎症性疾病,主要影响牙龈和牙周组织,临床表现为牙龈出血、牙周袋形成、牙齿松动等^[18]。牙周炎的发生不仅是局部免疫反应,它通过一系列免疫机制引发全身性炎症反应^[19-20]。局部细菌感染激活了口腔内的免疫细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞。这些免疫细胞释放大量的促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 等,促炎细胞因子不仅在牙周组织中促进局部炎症,还能通过血液进入全身,进而影响其他器官和系统。这对健康产生广泛影响,尤其是在心血管疾病、糖尿病等慢性疾病的发生和发展中起着重要作用^[18]。

全身性炎症与牙周炎之间存在双向作用。一方面,牙周炎的炎症反应导致全身性炎症因子(CRP、IL-6)水平升高,加剧了牙周炎病程,影响免疫功能和牙周组织修复能力^[21-22]。另一方面,慢性全身性炎症直接破坏牙周组织,损伤血管内皮、改变血流,影响牙周组织供氧和营养,促进牙槽骨吸收和牙齿松动。因此,慢性全身炎症可能加重牙周炎症状,而牙周炎的持续感染也可能加剧全身性炎症^[23]。

牙周炎不仅影响口腔健康,还与多种全身性疾病密切相关,尤其是心血管疾病、糖尿病、呼吸系统疾病等。研究表明,牙周炎引发的慢性低度炎症可能增加全身性炎症负担,促进心血管疾病的发生。如牙周炎中的 PG、中间普氏菌等及其代谢产物(如脂多糖)可通过血液进入全身,激活免疫系统并增加动脉硬化的风险^[24-25]。此外,糖尿病患者因免疫功能异常和血糖升高,易感染牙周病,同时牙周炎可能加剧糖尿病病程,形成恶性循环^[26]。

3 牙周炎和抑郁症

牙周炎与抑郁症存在复杂的相互作用关系^[27]。牙周炎引发慢性炎症反应,通过免疫系统和神经系统的相互作用,可能增加抑郁症的风险^[28]。抑郁症也可能影响患者的口腔健康,形成恶性循环^[29]。

抑郁症患者因情绪低落、动力缺乏和睡眠障碍等,导致自我管理能力下降^[30],尤其在口腔卫生方面,增加了牙周炎风险^[31]。研究表明^[27],抑郁症患者因缺乏足够的动力和情绪支持,忽视刷牙和使用牙线,导致牙菌斑的积累和牙龈的炎症。长期口腔卫生不良使细菌和牙菌斑在牙龈边缘积聚,引发牙龈出血、牙周袋形成和牙齿松动等问题^[32]。此外,抑郁症患者在刷牙频率、牙齿护理和定期检查方面投入较少,与健康人群存在显著差异^[8]。

抑郁症患者因缺乏动力或消极情绪,对治疗的依从性较差,减少就诊率并推迟必要治疗,导致牙周炎加重。口腔健康恶化加剧焦虑和抑郁情绪,形成恶性循环^[31]。Kiecolt-Glaser 等^[33]的研究发现,抑郁症与全身性炎症之间存在紧密的联系,慢性炎症可导致患者情绪的进一步恶化。牙周炎引发口腔疼痛、牙齿松动和牙龈出血等,导致情绪低落和社交回避,加重抑郁症症状。此外,抑郁症患者血液中促炎细

胞因子(IL-6、TNF- α)水平较高,这些因子干扰神经递质功能,影响情绪和认知能力,并导致神经回路改变。牙周炎引发的全身性炎症通过类似机制增加抑郁症风险,炎症因子(IL-1、TNF- α)进入大脑,影响神经递质(如 5-羟色胺、多巴胺)代谢,引发情绪低落和抑郁症状^[34]。

免疫反应在牙周炎和抑郁症中起关键作用。牙周炎通过局部免疫反应释放全身性炎症因子,影响神经系统功能。牙周炎的细菌感染激活免疫系统,产生炎症介质,影响全身器官和大脑中的微胶质细胞^[35],微胶质细胞激活与抑郁症密切相关^[36]。牙周炎诱发全身性炎症,增加促炎因子水平,影响口腔和大脑免疫系统。系统性炎症通过血脑屏障激活大脑免疫细胞,增加抑郁症风险。反之,抑郁症通过增加全身炎症负担,加剧牙周炎症状。抑郁症患者的慢性低度炎症状态使更容易感染和加重牙周疾病。

免疫反应在牙周炎与抑郁症中起到“桥梁”作用,揭示了免疫系统在身体健康与心理健康之间的联系。两者均伴随慢性低度炎症,这种持续炎症状态不仅影响局部组织,还可能对全身及大脑功能产生广泛影响。牙周炎中,口腔细菌感染诱发免疫反应,释放促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6)^[6,22]。这些因子不仅破坏牙周组织,导致牙槽骨吸收、牙龈出血和牙齿松动,还通过血液循环激活全身免疫系统。促炎因子通过血脑屏障影响微胶质细胞,引发大脑炎症反应,干扰神经递质代谢^[20]。TNF- α 和 IL-1 等因子通过改变神经递质(如 5-羟色胺、多巴胺)平衡,干扰情绪调节机制,导致情绪波动、焦虑加剧,引发或加重抑郁症状^[10]。抑郁症患者常见慢性炎症和低效免疫反应,可能通过改变神经回路影响情绪和认知功能。

4 总结和展望

牙周炎不仅是一种局部炎症性疾病,还通过免疫系统的激活和全身炎症反应,与抑郁症形成潜在关联。研究发现,牙周炎引发的促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-6 等)能影响中枢神经系统的功能,引发神经炎症,从而干扰神经递质代谢和脑部区域的情绪调节;同时,牙周炎可能通过 HPA 轴引起神经内分泌系统的紊乱,从而加重抑郁症的病理进程。这

为牙周炎和抑郁症之间的相互作用提供了重要依据,揭示了牙周健康对全身系统性疾病管理的意义。

未来的研究应进一步探索牙周炎与抑郁症之间的关系及其潜在的分子机制,特别是炎症因子对大脑功能的影响以及个体的情绪调节。此外,多学科交叉研究可帮助揭示心理、免疫和社会环境等综合因素,对两种疾病的协同作用,为建立更精准的诊断与干预手段提供科学依据。在临床实践中,将牙周炎的治疗与心理健康管理相结合,可能成为改善患者生活质量的一种新策略。通过研究牙周健康与全身系统性疾病相互作用,能提升医学对炎症性疾病的理解,还为抑郁症的综合治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] EASTER Q T, MATUCK B F, STARK G B, et al. Single-cell and spatially resolved interactomics of tooth-associated keratinocytes in periodontitis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5016.
- [2] CHEN M, XIE C R, SHI Y Z, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A bidirectional Mendelian randomization[J]. *J Affect Disord*, 2022, 316: 187-193.
- [3] HIGHAM J, SCANNAPIECO F A. Epidemiological associations between periodontitis and cancer[J]. *Periodontol 2000*, 2024, 96(1): 74-82.
- [4] O'CONNOR D B, THAYER J F, VEDHARA K. Stress and health: A review of psychobiological processes[J]. *Annu Rev Psychol*, 2021, 72: 663-688.
- [5] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble[J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [6] BRYANT HOWREN M, LAMKIN D M, SULS J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(2): 171-186.
- [7] WANG Y B, CAI X Y, MA Y C, et al. Metabolomics on depression: A comparison of clinical and animal research[J]. *J Affect Disord*, 2024, 349: 559-568.
- [8] 范凯健,曹丰弟,王丽彬,等.牙周炎与抑郁症的相关性研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(2): 187-192.
- [9] 李丽丽,谢晓婷,吴贇,等.牙周炎与糖尿病关联机制的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(1): 71-76.
- [10] HENRY C J, HUANG Y, WYNNE A, et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia[J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 15.
- [11] WANG Y L, HAN Q Q, GONG W Q, et al. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 21.
- [12] CURFS J H, MEIS J F, HOOGKAMP-KORSTANJE J A. A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers[J]. *Clin*

- Microbiol Rev, 1997, 10(4): 742-780.
- [13] D'MELLO C, SWAIN M G. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 31: 73-94.
- [14] MILLER A H, RAISON C L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34.
- [15] DANTZER R, O'CONNOR J C, FREUND G G, et al. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 46-56.
- [16] ZHOU F N, JIANG H, KONG N, et al. Electroacupuncture attenuated anxiety and depression-like behavior via inhibition of hippocampal inflammatory response and metabolic disorders in TNBS-induced IBD rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8295580.
- [17] BROCK J, BASU N, SCHLACHETZKI J C M, et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(12): 790-804.
- [18] 刘诗礼,赵蕾.牙周炎与心力衰竭相关性的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2024,51(4):425-432.
- [19] MARTINEZ M, POSTOLACHE T T, GARCIA-BUENO B, et al. The role of the oral microbiota related to periodontal diseases in anxiety, mood and trauma- and stress-related disorders[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 814177.
- [20] HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44.
- [21] CUI Y, HONG S B, XIA Y H, et al. Melatonin engineering M2 macrophage-derived exosomes mediate endoplasmic reticulum stress and immune reprogramming for periodontitis therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(27): e2302029.
- [22] LEE H S, JOO J Y, SONG J M, et al. Immunological link between periodontitis and type 2 diabetes deciphered by single-cell RNA analysis[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(12): e1503.
- [23] WANG R P, HUANG J P, CHAN K W Y, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 71.
- [24] BARTOVA J, SOMMEROVA P, LYUYA-MI Y, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 636893.
- [25] SCHENKEIN H A, LOOS B G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases[J]. J Clin Periodontol, 2013, 40 Suppl 14(0 14): S51-S69.
- [26] BAIMA G, MINOLI M, MICHAUD D S, et al. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence[J]. Periodontol 2000, 2024, 96(1): 83-94.
- [27] MARTÍ N-HERNÁNDEZ D, MARTÍ NEZ M, ROBLEDO-MONTAÑA J, et al. Neuroinflammation related to the blood-brain barrier and sphingosine-1-phosphate in a pre-clinical model of periodontal diseases and depression in rats[J]. J Clin Periodontol, 2023, 50(5): 642-656.
- [28] HUANG Y Q, XU J N, HUANG Y, et al. Independent and combined effects of smoking, drinking and depression on periodontal disease[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 535.
- [29] ZHANG Y H, LIN S F, CHEN X Z, et al. Association of periodontitis with all-cause and cause-specific mortality among individuals with depression: A population-based study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 21917.
- [30] WANG J J, WANG Y N, LI H H, et al. Associations between oral health and depression and anxiety: A cross-sectional and prospective cohort study from the UK Biobank[J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(11): 1466-1477.
- [31] DIBELLO V, CUSTODERO C, CAVALCANTI R, et al. Impact of periodontal disease on cognitive disorders, dementia, and depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Geroscience, 2024, 46(5): 5133-5169.
- [32] SARI A, HANIFI KOKACYA M, IDE M. Periodontal conditions and association of periodontitis with oral-health-related quality of life in patients experiencing different episodes of bipolar disorder compared with healthy controls[J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(3): 274-287.
- [33] KIECOLT-GLASER J K, MCGUIRE L, ROBLES T F, et al. Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology[J]. Annu Rev Psychol, 2002, 53: 83-107.
- [34] ALHARTHI S S, BINSHABAIB M S, ALWAHIBI A, et al. Periodontal and peri-implant status and whole salivary interleukin 1-beta levels among individuals using selective serotonin reuptake inhibitors: An observational study[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 310.
- [35] FRISTER A, SCHMIDT C, SCHNEBLE N, et al. Phosphoinositide 3-kinase γ affects LPS-induced disturbance of blood-brain barrier via lipid kinase-independent control of cAMP in microglial cells[J]. Neuromolecular Med, 2014, 16(4): 704-713.
- [36] 陈梦洁,徐文华,刘青青,等.全身免疫炎症指数与牙周炎患者分级诊断的相关性研究[J].国际口腔医学杂志,2024,51(6):706-712.

收稿日期:2024-12-12

(本文编辑:方能)