

DOI:10.13350/j.cjpb.240826

• 综述 •

类风湿性关节炎病情与牙周病原菌感染的关系研究进展*

邹国强¹, 刘英²*, 王旭凤¹, 邹欣甫¹, 刘乾¹, 王悦¹, 孟祥雨¹

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南, 250000; 2. 山东中医药大学附属医院风湿免疫科)

【摘要】 类风湿性关节炎(RA)和牙周病是两种常见的慢性疾病,近年来研究发现二者间存在密切关联。牙周病原菌感染可能影响RA的病情进展,通过产生酶类、毒素等机制加剧关节炎症状。深入了解这一关系不仅有助于更全面地认识RA的发病机制,还为临床治疗与预防提供了新的思路。通过控制牙周病原菌感染,可能为RA患者提供新的治疗策略,减轻关节炎症状,提高生活质量。本文对RA与牙周病原菌感染的流行病学特征、共同病理机制以及相互影响进行综述,旨在为临床预防该病提供参考。

【关键词】 类风湿性关节炎;病情进展;牙周病原菌;感染;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)08-0990-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Aug.;19(8):990-992, inside back cover.]

Research progress on the relationship between the progression of rheumatoid arthritis and periodontal pathogen infection

ZOU Guoqiang¹, LIU Ying², WANG Xufeng¹, ZOU Xinfu¹, LIU Qian¹, WANG Yue¹, MENG Xiangyu¹ (1. *The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China*; 2. *Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) and periodontal disease are two common chronic diseases. Recent studies have found a close relationship between them. Periodontal pathogen infection may affect the progression of RA and aggravate the symptoms of arthritis through the production of enzymes and toxins. In-depth understanding of this relationship not only contributes to a more comprehensive understanding of the pathogenesis of RA, but also provides a new idea for clinical treatment and prevention. By controlling periodontal pathogenic bacterial infection, RA patients may be provided with new treatment strategies to reduce arthritis symptoms and improve quality of life. In this paper, the epidemiological characteristics, common pathological mechanism and mutual influence of RA and periodontal pathogenic bacteria infection were reviewed, aiming to provide reference for clinical prevention of this disease.

【Keywords】 rheumatoid arthritis; disease progression; periodontal pathogens; infection; review

***类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以滑膜炎为病理基础,可能导致关节畸形的自身免疫疾病。其病因复杂,可能与自身免疫、遗传、微生物感染等多种因素有关。Silman等^[1]调研发现,RA全球患病率为0.5%~1.0%,在中国患病率约为0.28%~0.41%,患者接近500万。RA会导致关节晨僵、肿胀、疼痛,甚至发展为关节畸形,严重影响患者关节功能和生活质量^[2-3]。牙周病是指发生在牙齿支持组织(牙周组织)的疾病,包括牙龈病和牙周炎。它是成年人牙齿丧失的主要原因之一,对牙齿和全身健康构成威胁。牙周病早期症状不明显,长期慢性感染会导致炎症反复发作,损害口腔咀嚼功能并影响全身健康。Gonzalez等^[4-5]研究表明,RA和牙周病在病理机制上存在共同点,如炎症反应、软组织肿胀和骨组织破坏等。深入探讨这些共同机制有助于更全面地理解两种疾病的发病和发展过程。同时,牙周病原菌感染可能通过引发或加剧自身免疫反应来影响RA的病情进展。同时,RA患者的免疫系统失衡也可能增加患牙周病的风险。因此,研究二者关系对于预防和治疗这两种疾病具有重要意义。

1 RA与牙周病原菌感染的流行病学研究

RA在全球范围内均有发病,患者群体庞大,累计接近500万人。RA的发病年龄多在20~55岁之间,但也可发生于任何年龄。女性患者明显多于男性,男女患病比率高达约1:3。RA几乎见于世界所有地区和民族,Marin等^[6]在近年调研发现,在新型冠状病毒肺炎疫情后,RA发病率有所增加,其中最大的增幅发生在新型冠状病毒肺炎发生后的第一年之前,该研究指出,50岁左右的女性更容易表现出RA。牙周病是口腔疾病中发病率相当高的疾病。《临床牙周病学》一书指出,我国成年人中,牙周炎疾病发病率为40%~60%,在某些特定人群中,如儿童和青少年,牙龈炎的患病率可高达70%~90%牙周病的患病率通常随年龄的增长而上升^[7]。5~6岁时幼儿就可能患牙

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2023MH332)。

** **【通讯作者】** 刘英, E-mail: lytt_1994@163.com

【作者简介】 邹国强(1999-),男,重庆垫江人,硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗风湿免疫疾病的研究。
E-mail: gq15650079564@163.com

龈炎,之后随年龄增长,如果未经适当治疗,部分牙龈炎可能发展成牙周炎。关于性别差异,虽然各项研究结果不尽相同,但多数报告显示男性牙周病患者略多于女性^[8]。牙周病的患病情况在不同民族间存在显著差异。这些差异可能与各民族的社会经济地位、环境条件、文化传统以及饮食和口腔卫生习惯有关。总之,从患病率及患病结构来看,RA和牙周病在流行病学上表现出各自的独特性。

RA与牙周病之间的关系一直是医学研究的热点。近年来,多项研究揭示了这两者之间的密切联系,特别是在牙周病原菌感染对RA的影响方面。例如,Yun等^[9]招募了来自英国生物样本库的489 125名参与者,并用四种不同模型进行多变量Cox比例风险回归分析,以评估牙周病与炎症性关节炎发展之间的关联,结果发现,Cox危害分析表明,牙周病的存在是RA复合结局发生的独立预测因子,即使使用不同的标准来定义牙周病,这些关联也被重复,这表明牙周病与RA发病有显著联系,对于有牙周病体征的患者,建议予更高的临床关注与更好的牙科护理,以便早期发现疾病并降低RA发生、发展风险。

2 RA与牙周病原菌感染的共同病理机制

RA与牙周病原菌感染的共同病理机制是一个复杂且多方面的问題,涉及病程、遗传因素、环境风险因素、自身抗体产生、细胞因子活动以及核因子- κ B配体受体激活剂(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand,RANKL)的作用等多个方面。

RA和牙周病原菌感染都是慢性炎症性疾病,它们的病程具有显著的相似性。这两种疾病都会随着免疫细胞的积累而逐渐发展。在RA中,免疫系统错误地攻击关节组织,导致关节炎、疼痛、肿胀和僵硬^[10]。而在牙周病原菌感染中,细菌侵入牙周组织,引发免疫反应,最终导致牙周炎症和破坏。这种免疫细胞的积累和炎症反应是两者共同的病理特征。遗传因素在RA和牙周病原菌感染的发病中都起着重要作用。Bonfil等^[11]表明与RA和牙周病相关的遗传因素包括HLA-DRB3和HLA-DR4等。这些遗传因素可能通过影响机体的免疫应答,增加个体对疾病的易感性。值得注意的是,这些遗传因素并非单一疾病的特异标志,而是两种疾病都可能存在的风险因子。除了遗传因素外,环境风险因素也在RA和牙周病原菌感染的发病中扮演着重要角色。Horta-Baas等^[12-13]指出,空气污染、吸烟和肠道微生物组失调等环境因素被认为是这两种疾病的共同危险因素。这些环境因素可能通过干扰机体的免疫系统,诱发或加重炎症反应,从而增加疾病的发病风险。特别是吸烟,已被证实是牙周病和RA的重要诱因之一。在RA中,自身抗体的产生是导致关节炎和破坏的关键因素。而在牙周病原菌感染中,也观察到类似的现象。例如,抗环瓜氨酸肽抗体(Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody,ACPA)在两种疾病中都可能出现。这种自身抗体的产生可能与免疫系统的紊乱有关,进一步加剧了疾病的进程。在牙周炎中,特定的牙周病原菌可能触发免疫系统的异常反应,导致自身抗体的生成,这些抗体进而可能攻击关节组织,引发RA。RA和牙周病原菌感染在发病过程中都涉及多种细胞因子共同调控^[14]。这些细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β ,IL-1 β)和白细胞介素-

6(Interleukin-6,IL-6)等炎症因子,它们在两种疾病中都呈现上调趋势。同时,具有抗炎作用的细胞因子,如转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β ,TGF- β)和白细胞介素-10(Interleukin-10,IL-10)则可能下调。这种细胞因子的失衡加剧了炎症反应和组织破坏,是两种疾病共同的病理机制之一。破骨细胞中RANKL的过量产生是RA和牙周病原菌感染的另一个共同病理机制。RANKL能够诱导破骨细胞的生成和骨吸收,从而导致关节和牙周组织的破坏。在两种疾病中,都观察到RANKL的过量表达和破骨细胞的异常激活,这进一步加剧了疾病的进程。

由此可知,RA与牙周病原菌感染之间存在多种共同病理机制。这些机制涉及免疫反应、遗传因素、环境因素、自身抗体产生、细胞因子调控以及破骨细胞激活等多个方面。深入理解这些共同机制有助于临床发现新的治疗靶点和预防策略,从而更有效地应对这两种疾病。此外,这些共同病理机制还提示,RA和牙周病原菌感染之间可能存在某种内在联系。例如,牙周病原菌感染可能通过触发免疫反应和自身抗体产生,进而增加RA的发病风险。因此,在临床上应重视RA患者的口腔卫生状况,及时发现和治疗牙周病原菌感染,以降低RA的发病和进展风险。

3 牙周病原菌感染对RA病情进展的影响

RA作为复杂的自身免疫性疾病,其发病和病情进展受到多种因素的影响,其中,牙周病原菌感染在RA的病情进展中扮演着重要角色。牙周病原菌可能通过多种机制,包括产生酶类和毒素,来影响RA的病情。

3.1 牙周病原菌 如何通过产生酶类、毒素等影响RA病情进展

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas Gingivalis*,Pg)是牙周病的主要病原菌之一,它具有合成肽酰精氨酸脱亚胺酶(PAD)的能力。PAD是一种能够催化精氨酸残基转化为瓜氨酸残基的酶。在PAD的活化作用下,会产生环瓜氨酸蛋白(Cyclic Citrullinated Peptide,CCP)。这一过程在RA的发病和病情进展中起到了关键作用。研究表明,CCP能够诱导机体产生抗-CCP抗体^[15]。这种抗体在RA患者中的阳性率显著高于健康人群,且其滴度与RA的病情活动度密切相关。抗-CCP抗体的产生加速了RA的发生,并可能加重其症状。因此,Pg通过产生PAD和CCP,进而诱导抗-CCP抗体的产生,成为影响RA病情进展的重要途径。Svard等^[16]分析发现,除血清抗Pg抗体外,唾液中抗Pg抗体也可证实牙周病原菌Pg与RA病情活动度的联系,该研究纳入了196名RA患者和101名健康对照者,在RA患者和对照组中针对Pg特异性Arg特异性牙龈蛋白酶B(Arginine-specific Gingipain B,RgpB)唾液IgA抗体进行分析发现,与健康对照组相比,RA患者的唾液IgA抗RgpB抗体水平更高。唾液IgA抗RgpB抗体可能与RA疾病活动度相关。

除了Pg之外,其他牙周病原菌也可能通过产生各种酶类和毒素来影响RA的病情。放线菌聚集杆菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,Aa)是另一影响RA发生、发展的牙周病原菌。Aa在重度牙周炎患者中的感染率高达89%~100%^[17]。Aa的基本毒力机制是产生白细胞毒素A(Leukotoxin A,LtxA),该毒素可以导致白细胞膜破坏,进而引

发细胞死亡。Huang等^[18]发现,LtxA可能通过模拟RA中自身抗原瓜氨酸化的途径,参与诱导整体瓜氨酸化,这一结果说明,Aa牙周感染可产生RA特异性自身抗体识别的抗原决定簇。Martinsson等^[19]表示,RA与Aa的热休克蛋白(DnaJ Heat Shock Protein Family,DnaJ)之间有显著联系,RA患者针对DnaJ蛋白N端保守区(J结构域和G/F区)的IgG抗体滴度明显更高,这表明该区域可能在RA发病机制中发挥病因作用。

3.2 控制牙周和牙龈下的感染可以减轻RA的关节炎症状
近年来有临床证据显示,牙周治疗可以在一定程度上改善RA的症状和体征^[20]。这进一步支持了控制牙周和牙龈下感染对于减轻RA症状的重要性。在多数讨论牙周病与RA之间相关性的研究中,牙周组织的修复被认为是降低RA之严重程度的有用策略。因为牙周病与RA之间存在潜在的相似致病机制,如RA和PD患者的细胞因子失衡程度相同,包括牙龈沟液促炎细胞因子水平较高,抗炎细胞因子水平较低^[21]。

Bialowas等^[22]在开展牙周病及牙周治疗对RA患者疾病活动度的影响时发现,RA患者牙菌斑指数显著较高(80% vs 63%, $P=0.01$),牙齿数量更少(20 vs 25, $P=0.001$),在接受牙周治疗后,RA患者疾病活动度显著降低($P=0.002$),其关节炎症状得到了显著改善,具体来说,经过牙周非手术治疗患者在关节肿胀、疼痛和功能障碍等方面均表现出明显的缓解。这表明控制牙周感染有助于减轻RA的关节炎症状。在Khare等^[23]学者研究中,共有60名年龄在18~65岁之间患有中度至重度慢性全身性牙周炎和活动性RA受试者被选入分为A组(未接受牙周治疗)、B组(接受非手术牙周治疗包括洗牙、牙根规划和口腔卫生指导)。结果显示,B组患者在3个月时所有牙周和RA参数均得到显著改善,由此可知,非手术牙周治疗可能有助于减轻RA的严重程度和症状。另一项研究聚焦于牙龈下菌斑控制与RA病情的关系,研究结果显示,通过定期洁牙和口腔卫生指导等措施有效控制牙龈下菌斑后,RA患者的炎症指标(如C反应蛋白和血沉)显著降低,同时关节炎症状也有所缓解^[24]。这进一步证实了控制牙龈下感染对改善RA病情的重要性。

综上所述,牙周病原菌感染通过产生酶类、毒素等机制对RA的病情进展产生显著影响。特别是牙龈卟啉单胞菌通过合成PAD和CCP诱导抗-CCP抗体的产生,加速了RA的发生并可能加重其症状。然而,通过有效的牙周治疗和牙龈下菌斑控制可以显著减轻RA的关节炎症状,这为RA治疗提供了新的思路和方法。

4 RA与牙周病原菌感染的临床治疗与预防策略

RA与牙周病原菌感染之间存在密切的联系,二者在病理机制上有所重叠,且相互影响。因此,在临床治疗与预防上,需要综合考虑这两种疾病的特点。

临床针对RA患者,主要采取药物治疗、非药物治疗方式。药物治疗包括非甾体抗炎药、免疫抑制剂、生物制剂。非甾体抗炎药如布洛芬、吲哚美辛等,主要用于缓解疼痛和消炎。它们通过抑制体内的炎症反应来减轻关节疼痛和肿胀,从而改善患者的生活质量。Bobek等^[25]对连续住院的确诊RA患者进行了一项横断面单中心研究结果发现,在73例被诊断为RA的患者中,48例(66%)定期服用非甾体抗炎药,与非使用者相

比,非甾体抗炎药使用者使用糖皮质激素的频率较低,说明非甾体抗炎药可以排除糖皮质激素的使用,使患者免受糖皮质激素相关副作用的影响。免疫抑制剂包括甲氨蝶呤、环磷酰胺等,用于抑制免疫系统的过度激活,减缓RA的进展。这类药物通过干扰免疫细胞的增殖和功能,降低自身免疫反应,从而控制疾病的活跃度^[26]。但免疫抑制剂可能会增加感染的风险,并可能产生其他副作用。生物制剂如肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂,能够更精确地调节免疫反应,减少关节炎症和破坏。生物制剂通常用于对传统治疗反应不佳的患者。非药物治疗包括物理治疗、心理治疗、外科手术治疗。物理治疗包括热敷、冷敷、电疗等,有助于缓解疼痛、改善关节功能^[27]。RA患者常伴随焦虑、抑郁等心理问题,心理治疗有助于缓解这些情绪障碍,提高治疗依从性。在药物和其他非手术治疗无效时,可考虑关节置换术、滑膜切除术等外科手术来纠正畸形、恢复关节功能。针对牙周病原菌感染患者,药物治疗包括抗菌药物、局部用药,抗菌药物如阿莫西林、克林霉素等,用于消除或控制细菌感染。这些药物通过破坏细菌细胞壁或抑制细菌蛋白质合成来发挥抗菌作用。局部用药如漱口水、口腔药膏等,可直接作用于感染部位,减少口腔内的细菌数量。近年来,随着医疗技术的不断发展,新型可注射压电水凝胶等药物也开始应用于牙周病治疗。Roldan等^[28]发现,由明胶甲基丙烯酸酯基(GelMA)与钛酸钡(BTO)的生物相容性压电填料相结合后开发的注射的压电水凝胶可较好降低致病性生物膜生物量(~41%)、代谢活性(~75%)和活细胞数量(~2-3对数),该凝胶有效减少了牙周炎症并增加了骨组织再生。非药物治疗包括定期刷牙、使用牙线、间隙刷等机械方法去除菌斑和结石,减少细菌滋生^[29-30]。由牙医进行专业的口腔清洁和牙周治疗,包括洗牙、刮治等,以彻底清除菌斑和牙结石。

对于RA和牙周病原菌感染,预防策略同样重要。患者至少每半年到一年进行一次专业洁牙,以去除菌斑和牙结石,减少细菌滋生。每天至少刷牙两次,使用牙线清洁牙缝,保持口腔清洁。此外,保持充足的睡眠、均衡的饮食和适当的运动,以增强身体免疫力,也可降低感染风险。对于RA患者,应定期进行关节检查和评估,对于牙周健康,也应定期到牙医处进行检查和咨询。

总之,RA和牙周病原菌感染的临床治疗需要综合考虑药物治疗和非药物治疗。同时,预防策略在降低这两种疾病的发生风险中起着至关重要的作用。通过保持口腔卫生、定期洁牙和健康生活方式等预防措施,可以有效降低RA和牙周病原菌感染的发生率,提高生活质量。

5 小结

RA与牙周病原菌感染之间存在密切关联。牙周病原菌,如牙龈卟啉单胞菌,可能引发RA的自身免疫反应。同时,RA患者的免疫功能紊乱和药物使用也增加了牙周感染的风险。两者在病理上有显著相似之处,这种相互关系对病情进展有重要影响,牙周炎病原菌感染可能加速RA的疾病进程。

【参考文献】

- [1] Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res, 2002, Suppl 3(Suppl 3): S265-72.
- [2] Diaz-Gonzalez F, Hernandez-Hernandez MV. Rheumatoid

- arthritis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(12):533-542.
- [3] Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416):2019-2033.
- [4] Gonzalez DA, Bianchi ML, Armada M, et al. Hyposalivation and periodontal disease as oral non-articular characteristics in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(1):95-102.
- [5] Inchingolo F, Inchingolo AM, Avantario P, et al. The Effects of periodontal treatment on rheumatoid arthritis and of anti-rheumatic drugs on periodontitis: A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17228.
- [6] Marin JS, Mazonett-Granados EA, Salazar-Uribe JC, et al. Increased incidence of rheumatoid arthritis after COVID-19[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(10):103409.
- [7] 孟焕新. 临床牙周病学[M]. 2版. 北京:北京大学医学出版社, 2014:242-248.
- [8] Herrera D, Sanz M, Shapira L, et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe)[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(6):819-841.
- [9] Yun HR, Koh HB, Park JT, et al. Presence of periodontal disease and the incidence of inflammatory arthritides in the general population: data from the UK Biobank [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(4):1084-1092.
- [10] Lin YJ, Anzaghe M, Schulke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4):880.
- [11] Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, et al. A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR, SSO) [J]. *J Clin Periodontol*, 1999, 6(2):77-84.
- [12] Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis; A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017:4835189.
- [13] Luo S, Li W, Li Q, et al. Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1160993.
- [14] Rodriguez-Montano R, Bernard-Medina AG, Oregon-Romero E, et al. IL-23/IL-17 axis and soluble receptors isoforms sIL-23R and sIL-17RA in patients with rheumatoid arthritis-presenting periodontitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9):e23963.
- [15] Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):604-613.
- [16] Svard A, Kastbom A, Ljungberg KR, et al. Antibodies against *Porphyromonas gingivalis* in serum and saliva and their association with rheumatoid arthritis and periodontitis. Data from two rheumatoid arthritis cohorts in Sweden [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1183194.
- [17] Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks[J]. *Immune Net*, 2018, 18(1):e8.
- [18] Huang Y, Ni S. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* With Periodontitis and Rheumatoid Arthritis[J]. *Int Dent J*, 2024, 74(1):58-65.
- [19] Martinsson K, Di Matteo A, Ohman C, et al. Antibodies to leukotoxin A from the periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients at an increased risk of rheumatoid arthritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1176165.
- [20] Rahajoe PS, Smit MJ, Kertia N, et al. Cytokines in gingivocrevicular fluid of rheumatoid arthritis patients: A review of the literature[J]. *Oral Dis*, 2019, 25:1423-1434.
- [21] Li R, Tian C, Postlethwaite A, et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? [J] *Int J Rheum Dis*, 2017, 20:1887-1901.
- [22] Bialowas K, Radwan-Oczko M, Dus-Ilnicka I, et al. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40:455-463.
- [23] Khare N, Vanza B, Sagar D, et al. Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis: A case-control study[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2016, 17(6):484-488.
- [24] D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol[J]. *J Dent Res*, 2005, 84(3):269-273.
- [25] Bobek D, Banic Stipetic A, Franic M, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with advanced active rheumatoid arthritis[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(4):588-598.
- [26] Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, et al. Elderly-onset rheumatoid arthritis: characteristics and treatment options[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10):1878.
- [27] Cao Y, Yang Y, Hu Q, et al. Identification of potential drug targets for rheumatoid arthritis from genetic insights: a Mendelian randomization study[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):616.
- [28] Roldan L, Montoya C, Solanki V, et al. A novel injectable piezoelectric hydrogel for periodontal disease treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(37):43441-43454.
- [29] Jepsen K, Sculean A, Jepsen S. Complications and treatment errors involving periodontal tissues related to orthodontic therapy[J]. *Periodontol*, 2023, 92(1):135-158.
- [30] Sen S, Curtis J, Hicklin D, et al. Periodontal disease treatment after stroke or transient ischemic attack: The premiers study, a Randomized Clinical Trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(9):2214-2222.

【收稿日期】 2024-03-22 【修回日期】 2024-06-05