

• 综 述 •

牙周炎与肝脏疾病的关系研究进展

刘武逸 综述, 高 志[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院口腔科, 重庆 400010)

[摘要] 作为消化道的起点, 口腔与肠道和肝脏有着天然的联系。口腔疾病也与肝脏疾病密切相关, 牙周炎是最常见的口腔疾病, 其牙周细菌病变往往通过直接的解剖学侵袭和口-肠-肝轴影响肝病的预后和进展, 牙周细菌还可通过门静脉循环的受损肠上皮细胞影响肝脏。该文对牙周炎、口-肠-肝轴和肝脏疾病进行了系统综述。

[关键词] 牙周炎; 口肠肝轴; 牙龈卟啉单胞菌; 肝硬化; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.029

中图法分类号: R781.4+2; R575

文章编号: 1009-5519(2024)06-1044-05

文献标识码: A

Research progress on the relationship between periodontitis and liver diseaseLIU Wuyi, GAO Zhi[△]

(Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] As the beginning of the digestive tract, the mouth has a natural connection with the intestines and the liver. Oral diseases are also closely related to liver diseases. Periodontitis is the most common oral disease and its periodontal bacterial lesions often influence the prognosis and progression of liver disease through direct anatomical invasion and the oral-gut-liver axis. Periodontal bacteria can also affect the liver through damaged intestinal epithelium circulating through the portal vein. This article provided a systematic review of periodontitis, the oral-intestinal-hepatic axis, and liver disease.

[Key words] Periodontitis; Oral-intestinal-hepatic axis; Porphyromonas gingivalis; Cirrhosis; Review

牙周炎是一种口腔炎症性疾病, 以慢性进行性破坏牙齿支持组织为主要病理变化, 如不及时治疗是导致成年人牙齿缺失的首要原因。因其患病率高, 涉及年龄广泛, 在人类常见好发疾病中, 排在第 6 位^[1]。牙周炎的发生原因是牙周致病菌与宿主免疫失衡, 导致由早期的牙龈炎向牙周炎逐步进展, 不良的口腔卫生习惯及不成功的口腔治疗均是牙周炎的促进因素^[2]。近年来, 牙周炎与全身性疾病的关系逐渐引发关注, 研究者认为牙周致病菌可通过破溃的龈袋上皮入血而造成远隔器官的损害, 或者通过免疫介导, 播散毒素引起全身的微小炎症从而将牙周炎与全身其他器官疾病相联系^[3-4]。随着研究的深入, 牙周致病菌可通过吞咽的方式, 随唾液影响肠道菌群的变化, 而这种机制近年来被认为是牙周炎与肝脏性疾病的一种因果机制。

肝脏作为人体最大的固体器官, 肩负着人体代谢、免疫、营养等重要功能^[5]。同时肝脏也参与了对病原体的免疫监测和共生细菌耐受之间的平衡维持。因此肝脏也是受致病干扰, 牙周细菌异位感染影响最

大的器官^[6]。而肝脏疾病在持续的病毒和细菌感染下, 持续性的炎症会导致肝脏实质破坏, 天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)持续升高, 从而导致纤维组织结构替代, 肝细胞代偿性增生, 从而发展为肝硬化、肝癌等终末期肝脏疾病^[7]。

越来越多的研究证明, 长期慢性牙周感染会加速肝脏疾病发展过程^[8-9]。因此, 本文就牙周炎与肝脏疾病的关系, 以及口-肠-肝轴展开系统性综述。

1 口-肠-肝轴

口腔和肠道黏膜是人体重要的免疫屏障之一, 其可以识别和应对来自环境的微生物和抗原, 而肝脏具有丰富的免疫细胞和免疫因子^[10]。越来越多的研究发现, 口腔和肠道微生物与肝功能和肝脏疾病的发展密切相关^[11]。肠道微生物组成异常或不平衡可能有利于增加肠道通透性, 易发生微生物、微生物产物和细胞壁成分的易位。这些易位形成微生物相关分子模式(MAMP)或病原体相关分子模式(PAMP), 具有在富含免疫细胞的肠道固有层和肝脏中免疫细胞水平(即 Kupffer 细胞和星状细胞)中相互作用的潜

[△] 通信作者, E-mail: gaozhi@hospital.cqmu.edu.cn。

力^[12-13]。牙周炎患者吞咽的每毫升口腔唾液中含有 10^9 个细菌,而每日吞咽的细菌数大于 10^{12} 个,其中含有大量的革兰阴性致病菌^[14]。在长期服用奥美拉唑等质子泵抑制剂(PPI)药物的患者中发现,通过降低胃酸分泌,升高血清胃泌素,提升胃肠道 pH 值,可增加口腔来源细菌的存活率,使这些细菌通过吞咽的方式进入肠道成为可能,从而动态影响肠道微生物^[15]。越来越多证据表明,肠道微生物与肝脏的双向联系,血液通过肠道经过门静脉运输至肝脏,肝脏通过胆汁酸和抗体分泌途径反馈到肠道^[16],而生物失调可激活模式识别受体 TLR4 和促炎性细胞因子,从而促发下游炎症级联反应,导致肝脏疾病的进展^[17]。口腔细菌导致的肠道菌群紊乱,可削弱肠道紧密连接上皮,增加黏膜通透性从而进入到门静脉,通过上述途径影响肝脏疾病的进展^[11]。口腔、肠道微生物、肝脏通过这种途径成为一个整体,口腔微生物也往往通过口-肠-肝轴这样的双向联系互为因果。

2 牙周致病菌与肝脏

牙周致病菌,特别是牙龈卟啉单胞菌被发现与肝脏病理息息相关。牙龈卟啉单胞菌是一种革兰阴性厌氧菌,呈杆状^[18],其致病性在一定程度上取决于其毒力因子,包括脂多糖(LPS)、菌毛及其分泌的牙龈假单胞菌素^[19]。LPS 可激活 TOLL 和 TLR 受体从而触发免疫反应^[20]。而牙龈假单胞素,在细菌定植、组织破坏中发挥了重要作用^[21]。有研究发现,向大鼠注射牙龈卟啉单胞菌后,观察到肝脏甘油三酯及 ALT 的增加,这种现象在其他同类牙周致病菌的注射中是没有发现的^[22]。在高脂肪喂养的小鼠中,用牙龈卟啉单胞菌感染时,可促进肝脏纤维化,牙龈 LPS 受体、TOLL 样受体在脂肪变性的肝脏中明显增加^[23]。同时,牙龈卟啉单胞菌增加了促炎性细胞因子的表达,可促进非酒精性肝炎纤维化的进展^[24]。有研究显示,牙龈卟啉单胞菌还可以通过造成肠道菌群的紊乱作为介质从而影响肝脏疾病。该研究向实验大鼠喂食牙龈卟啉单胞菌后,发现肠道菌群拟杆菌属和厚壁菌属比例发生改变,随后,紊乱的肠道菌群下调肠道紧密连接上皮蛋白,促进炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-12 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)及 IL-17C 释放,从而造成肠道通透性的破坏^[12]。通过肠上皮入血的牙龈卟啉单胞菌及其代谢产物可造成肝脏的持续性感染,通过增加脂质细胞的数量,上调脂肪酸相关代谢基因的表达而诱导肝脏的脂肪变性^[25]。最近有研究发现,牙龈卟啉单胞菌的 LPS 可导致牙周炎患者外周血的中性粒细胞和单核细胞促发全身机体的高炎症状态,炎症因子[IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)]和活性氧(ROS)上升,而免疫细胞自身的吞噬功能降低,促进肝脏病理加重^[11]。

3 牙周炎与肝脏疾病

3.1 牙周炎与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

NAFLD 是一种以肝脏脂肪堆积为特征的疾病,在不饮酒的情况下发生,其包括非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH),进行性 NASH 常伴肝细胞破坏和门静脉炎症。这可能导致肝硬化甚至肝细胞癌^[11]。NAFLD 的病理生理学涉及脂毒性环境,其中过量的脂肪酸代谢导致肝细胞线粒体中过量的 ROS 产生,这种病理生理过程也存在于牙周炎中^[26]。在日本对 341 例 NAFLD 患者进行为期 5 年的跟踪研究后发现,患有中度至重度牙周炎的患者发生肝纤维化的风险增加。在后续研究中,NAFLD 的发生与 C 反应蛋白升高呈正相关,表明与牙周炎有关^[27]。有研究表明,牙龈卟啉单胞菌感染是 NAFLD 的独立危险因素,控制着 NAFL 向 NASH 的转变,牙龈卟啉单胞菌 LPS 和一系列细胞因子激活的免疫细胞在 NASH 疾病的进展中发挥着重要作用,其会导致并加剧 NASH 的进展^[27]。牙龈卟啉单胞菌通过一系列级联反应引起 TNF- α 和 IL-1 β 升高,并增加 ps-mad2,从而促进静止造血干细胞(HSC)分化为成纤维细胞^[11,28]。长期喂食牙龈卟啉单胞菌的实验组小鼠,其肝脏的脂肪酸化水平高于对照组^[29]。在一项评估牙龈卟啉单胞菌感染对晚期 NASH 风险影响的研究结果提示,牙龈卟啉单胞菌感染是 NAFLD 病理进展的重要危险因素^[22]。牙龈卟啉单胞菌促进 NAFLD 的发展,其可能的机制包括细菌通过血液循环在肝脏定植^[30],其分泌的内毒素和细胞因子通过血液循环引起肝脏免疫反应^[31]。此外,牙龈卟啉单胞菌可以影响肠道相关微生物群,通过破坏葡萄糖/脂质代谢肠道菌群,并引起肝脏炎症变化^[12,25]。TIAN 等^[32]建立的小鼠牙周模型,通过结扎后牙,伴随肠道通透性的变化,小鼠肝脏中 TNF- α 和 IL-1 β 水平升高,提示肝脏炎症状态和甘油三酯沉积,可能与 SCD1/AMPK 信号通路有关。在另一项实验中,将健康人牙周细菌和牙周炎患者的龈下细菌灌胃给健康实验小鼠,发现牙周炎组比正常组表现出更明显的肝脏脂肪变性。与正常口腔细菌相比,牙周炎细菌的肠道定植导致肝脏 Neat1、SPINDIN1 基因表达增加,促进肝脏脂肪变性、纤维化和癌症^[33]。牙龈卟啉单胞菌的 LPS 通过激活核因子- κ B(NF- κ B)和 JNK 信号通路诱导肝脏中过量脂质积累^[31]。近年来,Th17 与 NAFLD 的关系逐渐引起人们的关注。在 NAFLD 动物模型中,肝脏中存在大量 Th17 细胞,牙周炎患者牙龈中分泌 IL-17A 的细胞也比健康人多^[34]。这表明 2 种疾病之间可能存在联系,此外,牙周细菌可通过破坏肠道细菌、破坏肠连接上皮而造成肝脏损伤,因此 NAFLD 患者及时进行牙周治疗可有效阻止 NAFL 发展为 NASH 及随后的肝纤维化。

3.2 牙周炎与慢性乙型肝炎(CHB) CHB 是由乙型肝炎病毒引起的肝脏损害性疾病,其感染特征是血

清中检测到乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)抗体^[35]。这种病毒通过接触感染者的体液或血液进行传播,而长期 HBV 的感染可引起肝硬化和肝细胞癌的发生^[36]。在早年的研究中,约 90% 乙型肝炎患者的龈沟液标本中发现了 HBsAg^[37]。由于体液渗透压差异,病毒在血液系统中循环,到达淋巴系统,最终进入到龈沟液中,因此乙型肝炎患者患有牙周炎时,处理牙周炎症会造成较高的乙型肝炎传染率^[38]。而龈沟来源的血液,携带病毒进入唾液,相比血液接触感染者唾液的概率是十分高的,因此伴牙周炎的乙型肝炎患者具有更高的传染性^[39]。通过酶联免疫吸附试验分析,患牙周炎的 CHB 患者唾液中较牙周健康的 CHB 患者拥有更多的 IL-2、IL-4、IL-10^[40]。SHARIFIAN 等^[41]也在自己的研究中发现,HBV 常见的感染因素是牙周诊断阳性和家族史,而感染率也与牙龈出血指数是呈正相关的。因此,利用唾液标本作为 HBV 感染的诊断具有良好敏感性及特异性。最近一项宿主免疫研究指出,重度牙周炎患者体内 CD4⁺ T 细胞总量增加,但这类细胞表现出了 IFN- γ 分泌能力的降低^[42],而 IFN- γ 是针对病毒免疫力的关键,合成不足可造成慢性肝炎中抗病毒免疫防御^[43]。关于 HBV 感染与牙周炎的关系仍然需要进一步研究,但可以肯定的是牙周炎和 HBV 感染引起的广泛免疫反应可以成为两者联系的桥梁,随着慢性肝炎与类风湿关节炎等一系列炎症性疾病的双向关系被揭示,这些疾病同样与牙周炎相似且存在联系,这也将推动牙周疾病与病毒性肝炎更深层次的研究。

3.3 牙周炎与肝硬化 肝硬化是肝脏疾病的终末期,是世界范围内发病率和死亡率的常见原因之一^[44]。常见的病毒性肝炎、酒精性肝炎、NAFLD/NASH,在经过几十年的肝脏炎症和纤维化最终发展成为肝硬化^[45]。近期有研究首次报道了肝硬化患者的肠道微生物有其特殊的构成,即 28 种细菌与肝硬化密切相关,并首次发现肝硬化患者口腔菌移位至肠道,在肝硬化发生发展中起到了重要作用^[46]。在一项回顾性研究中,研究者发现了牙周病与慢性肝病的关系^[24]。一项体外小鼠实验中,牙龈卟啉单胞菌感染可加速 NAFLD 小鼠向 NASH 发展并最终导致肝硬化的发生^[29]。肝硬化患者往往表现出较差的口腔情况,在一项对照观察中,与健康组相比,研究者发现,肝硬化患者的牙周炎发病率有所增加,且肝硬化患者唾液中含有更高的牙龈卟啉单胞菌^[47]。从免疫的角度,牙周病过程中会导致外周血中中性粒细胞、单核细胞数量升高,升高的单核细胞可通过 NF- κ B/ERK 途径激活高炎症反应,也导致粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 TNF- α 的减少,破坏肠道紧密连接上皮,通过口-肠-轴影响肝硬化的预后^[48]。外周血循环中的 CD14⁺ 单核细胞可诱导 CD4⁺ T 细胞过度产生

IL-17,进而引发 Th17 免疫反应,而 IL-17 在近年来被发现是肝硬化病理中的促纤维化 IL^[49]。因此,对于肝硬化进行牙周治疗有助于病情的预后,甚至降低肝硬化死亡率,但目前对于这方面研究尚少。有研究指出,牙周治疗可降低肝硬化死亡率且影响肝硬化肝脏指标,包括血清内毒素、IL-1 β 的降低,但这仍然需要更大的数据支持^[6,50]。

3.4 牙周炎与肝癌 肝癌是全球第六大常见肿瘤,约 80% 的病例与乙型肝炎、酗酒、NASH 和 NAFLD 相关^[51]。90% 的肝癌表现为肝硬化,而肝硬化最终进展为肝癌的病例极少,是源于肝癌的发病机制复杂,是多种因素共同作用的结果^[52]。牙周炎引发全身炎症状态,与肝癌的发生率呈正相关^[53]。牙周炎是成年男性牙齿脱落的首要原因,而一项前瞻性研究表明了牙齿缺损与肝癌发病率的关系^[53]。患有中/重度牙周炎的肝癌患者较无牙周炎者血液中 ROS 升高更明显,且有更差的预后和肿瘤分级^[8],但肝癌与牙周炎之间的关系还需要更进一步的研究来证实。

4 小 结

牙周炎是口腔常见的慢性疾病,随着微生物组学的发展,对口-肠-肝轴的研究逐渐深入,口腔微生物与肝脏疾病关系更加紧密,牙周炎与肝脏疾病的关系及其中的机制也在逐渐被发现,这也说明牙周炎与肝脏疾病相关性并非偶然,提示口腔相关问题并不再仅仅是局部的问题,关注口腔健康,对于牙周炎患者进行干预和牙周治疗,不再简单只是对于口腔局部的保健起到作用,对于肝脏疾病预后也有一定的作用。随着越来越多相关研究发表,可以更好地理解口-肠轴微生物与肝脏疾病之间的关系,也将有助于揭示口-肠轴微生物在肝脏疾病发展中的作用机制,并为肝脏疾病的治疗和预防提供新的思路和策略。

参考文献

[1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259.

[2] FRENCKEN J E, SHARMA P, STENHOUSE L, et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis: A comprehensive review [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44 (Suppl 18): S94-S105.

[3] LALLA E, PAPAPANOU P N. Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*,

- 2011,7(12):738-748.
- [4] NWIZU N, WACTAWSKI-WENDE J, GENCO R J. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1):213-233.
- [5] TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN D H. The liver[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(21):R1147-R1151.
- [6] BAJAJ J S, MATIN P, WHITE M B, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(5):G824-G837.
- [7] BEDOSSA P, PARADIS V. Liver extracellular matrix in health and disease[J]. *J Pathol*, 2003, 200(4):504-515.
- [8] TAMAKI N, TAKAKI A, TOMOFUJI T, et al. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(11):1015-1020.
- [9] LADEGAARD GRØNKJÆR L, HOLMSTRUP P, SCHOU S, et al. Severe periodontitis and higher cirrhosis mortality[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(1):73-80.
- [10] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl 1):4592-4598.
- [11] ALBUQUERQUE-SOUZA E, SAHINGUR S E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis[J]. *Periodontol*, 2022, 89(1):125-141.
- [12] ARIMATSU K, YAMADA H, MIYAZAWA H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4828.
- [13] NAKAJIMA M, ARIMATSU K, KATO T, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0134234.
- [14] SAYGUN I, NIZAM N, KESKINER I, et al. Salivary infectious agents and periodontal disease status[J]. *J Periodontal Res*, 2011, 46(2):235-239.
- [15] BAJAJ J S, COX I J, BETRAPALLY N S, et al. Systems biology analysis of omeprazole therapy in cirrhosis demonstrates significant shifts in gut microbiota composition and function[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(10):G951-G957.
- [16] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7):397-411.
- [17] KAPIL S, DUSEJA A, SHARMA B K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1):213-221.
- [18] YILMAZ Ö. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: The microbium, the human oral epithelium and their interplay[J]. *Microbiology (Reading)*, 2008, 154(Pt 10):2897-2903.
- [19] CHOPRA A, BHAT S G, SIVARAMAN K. *Porphyromonas gingivalis* adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: A critical update[J]. *J Oral Microbiol*, 2020, 12(1):1801090.
- [20] XU W Z, ZHOU W, WANG H Z, et al. Roles of *porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120:45-84.
- [21] JEONG E, LEE J Y, KIM S J, et al. Predominant immunoreactivity of *porphyromonas gingivalis* heat shock protein in autoimmune diseases[J]. *J Periodontal Res*, 2012, 47(6):811-816.
- [22] NAKAHARA T, HYOGO H, ONO A, et al. Involvement of *porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(2):269-280.
- [23] FURUSHO H, MIYAUCHI M, HYOGO H, et al. Dental infection of *porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(11):1259-1270.
- [24] ACHARYA C, SAHINGUR S E, BAJAJ J S. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(19):e94416.
- [25] SASAKI N, KATAGIRI S, KOMAZAKI R, et al. Endotoxemia by *porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver

- disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2470.
- [26] KURAJI R. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis[J]. *Periodontol*, 2021, 87(1): 204-240.
- [27] KURAJI R, SEKINO S, KAPILA Y, et al. Elimination of porphyromonas gingivalis inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(10): 1367-1378.
- [28] RINČIĆ G, GAČINA P, JUKIĆ L V, et al. Association between periodontitis and liver disease[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 60(3): 510-518.
- [29] LIU Y M, HUANG W K, DAI K, et al. Inflammatory response of gut, spleen, and liver in mice induced by orally administered porphyromonas gingivalis[J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1):2088936.
- [30] ISHIKAWA M, YOSHIDA K, OKAMURA H, et al. Oral porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12):2035-2043.
- [31] DING L Y, LIANG L Z, ZHAO Y X, et al. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(7): 1789-1797.
- [32] TIAN X, LIU Y J, CHENG H X, et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway[J]. *Life Sci*, 2022, 288:120162.
- [33] YAMAZAKI K, MIYAUCHI E, KATO T, et al. Dysbiotic human oral microbiota alters systemic metabolism via modulation of gut microbiota in germ-free mice[J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1):2110194.
- [34] ZHANG C, XU C R, GAO L, et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide promotes T-hel per17 cell differentiation by up-regulating Delta-like ligand 4 expression on CD14(+) monocytes[J]. *Peer J*, 2021, 9: e11094.
- [35] TU T, BLOCK J M, WANG S, et al. The lived experience of chronic hepatitis B: A broader view of its impacts and why we need a cure[J]. *Viruses*, 2020, 12(5):515.
- [36] WILKINS T, SAMS R, CARPENTER M. Hepatitis B: Screening, prevention, diagnosis, and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(5): 314-323.
- [37] POLLOCK J J, ANDORS L, GULUMOGLU A, et al. Direct measurement of hepatitis B viral antibody and antigen markers in gingival crevicular fluid[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1984, 57(5):499-503.
- [38] LAMSTER I B, AHLO J K. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1098:216-229.
- [39] KAMIMURA H, WATANABE J, SUGANO T, et al. Relationship between detection of hepatitis B virus in saliva and periodontal disease in hepatitis B virus carriers in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(3):492-496.
- [40] AZATYAN V, YESSAYAN L, SHMAVONYAN M, et al. Evaluation of IL-2, IL-10, IL-4 and γ -interferon levels in the oral fluids of patients with hepatitis C, B and HIV[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13(5.1):69S-74S.
- [41] SHARIFIAN A, ASHTARI S, HATAMI B, et al. Risk factors of transmission and natural history of chronic hepatitis B infection in Iranian patients[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12(Suppl1):S149-S155.
- [42] CİFCİBASİ E, CİBLAK M, KIRAN B, et al. The role of activated cytotoxic T cells in etio-pathogenesis of periodontal disease: Does it harm or does it heal? [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9262.
- [43] SHIN E C, SUNG P S, PARK S H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(8):509-523.
- [44] SCAGLIONE S, KLIETHERMES S, CAO G C, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: A population-based study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(8):690-696.
- [45] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376.

的应用[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(4): 436-439.

[4] 胡培培, 徐文平. 浅谈医学高职院校教师的专业化发展: 以医学检验技术专业为例[J]. 科教文汇, 2022(9): 31-34.

[5] 郝小康, 杜伟平. 危急值案例解读在医学检验教学中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3059-3061.

[6] 陈萍. 计算机模拟在临床医学检验实习教学中的应用与进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2422-2425.

[7] 于海川, 李平法, 王凡平, 等. 医学检验技术专业科研创新人才培养模式实施效果分析[J]. 基础医学教育, 2020, 22(9): 688-691.

[8] 张瑞娴, 郑雪莲. 项目导向教学法在医学检验实习生产临床实习中的应用[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(1): 100-102.

[9] 何鹏, 梁静, 陶华林. 医学检验专业学生临床沟通能力的培养[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(2): 305-307.

[10] 潘静, 孙园园, 艾丽梅. 提高临床医学生技能培训教学方式的探讨[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(4): 21-23.

[11] 牟永平, 梁秀清, 田晓燕. 临床与检验医学教学中加强医学检验技术专业学生沟通能力培养[J]. 中国医药科学, 2017, 7(23): 43-46.

[12] 曹向红, 彭传梅, 王佳, 等. 案例教学法在部分医学检验实习教学中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(22): 3225-3227.

[13] 林树森, 杨钰杰, 李喜春, 等. PBL 联合 CBL 教学方法在血管外科临床见习中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(13): 1725-1727.

[14] 赵强元, 尹华, 荣扬, 等. 医学检验人员的临床思维[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 858-859.

[15] 刘洋, 万腊根. 浅谈微生物检验与临床沟通在病原学诊治中的作用[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(1): 52-53.

[16] 谢晓英, 李红玉, 邓雅文, 等. 医学检验师临床沟通能力培养的探讨[J]. 中国医学教育技术, 2016, 30(1): 104-106.

[17] 夏寅辉, 邓小芳, 敬金玉. 3 种不同教学法在临床医学检验专业带教中的应用体会[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(23): 3605-3607.

[18] 唐翠连, 黄泽智, 李小民, 等. 以 LBL 为基础结合病例分析在医学检验教学中的应用[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(18): 2511-2513.

[19] 于建平, 王芳. 加强检验与临床的有效沟通促进医学检验质量的提高[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 906-907.

[20] 孙韬, 杨燕军, 黄启钊. 加强检验医学专业学生临床知识学习的思考与体会[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(2): 180-181.

[21] 林雪金. 加强实践教学培养高素质技能型医学检验人才[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(8): 200-201.

(收稿日期: 2023-07-20 修回日期: 2023-12-21)

(上接第 1048 页)

[46] LI Y T, YU C B, HUANG J R, et al. Pathogen profile and drug resistance analysis of spontaneous peritonitis in cirrhotic patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(36): 10409-10417.

[47] NAGAO Y, TANIGAWA T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis[J]. Biomed Rep, 2019, 11(5): 199-206.

[48] GAUDILLIERE D K, CULOS A, DJEBALI K, et al. Systemic immunologic consequences of chronic periodontitis[J]. J Dent Res, 2019, 98(9): 985-993.

[49] PAQUISSI F C. Immunity and fibrogenesis: The role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1195.

[50] LADEGAARD GRØNKJÆR L, HOLMSTRUP P, JEPSEN P, et al. The impact of oral diseases in cirrhosis on complications and mortality[J]. JGH Open, 2021, 5(2): 294-300.

[51] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666.

[52] Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 7.

[53] MICHAUD S D. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk[J]. Epidemiol Rev, 2017, 39(1): 49-58.

(收稿日期: 2023-10-13 修回日期: 2024-01-08)