

# 血清炎症标志物在牙周炎与血浆磷酸化 tau217 间的中介效应分析

张彦表<sup>1</sup>, 魏美荣<sup>2</sup>, 赵雪娟<sup>2</sup>, 左姗姗<sup>3</sup>, 毛淑梅<sup>4</sup>, 丁刚<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>山东第二医科大学口腔医学院, 山东潍坊 261053; <sup>2</sup>山东第二医科大学第一附属医院牙周病科, 山东潍坊 261042;

<sup>3</sup>山东第二医科大学第一附属医院神经内科, 山东潍坊 261042; <sup>4</sup>山东第二医科大学药学院, 山东潍坊 261053

[中图分类号] R781.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0849.2025.1128

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张彦表, 魏美荣, 赵雪娟, 等. 血清炎症标志物在牙周炎与血浆磷酸化 tau217 间的中介效应分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 381-391.

[收稿日期] 2025-05-09

[录用日期] 2025-08-23

[上线日期] 2025-11-28

**[摘要]** 目的 探讨牙周炎与血浆磷酸化 tau217(p-tau217)蛋白的相关性, 并分析血清炎症标志物在此关联中的中介效应。方法 本研究为横断面研究。选取 2024 年 3—11 月在山东第二医科大学第一附属医院牙周病科就诊的认知功能正常的牙周炎患者作为牙周炎组( $n=127$ ), 同期招募认知功能正常的牙龈炎或临床牙周健康的志愿者作为对照组( $n=61$ )。收集参与者的临床资料, 完成临床牙周检查[包括探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)、探诊出血(BOP)、出血指数(BI)、菌斑指数(PLI)、牙周感染表面积(PISA)]。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 p-tau217 及血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  水平。采用 Spearman 秩相关分析评价临床牙周指标与血液标志物的相关性; 采用多因素线性回归模型分析牙周炎与血浆 p-tau217 的关联性, 并采用中介效应模型分析血清炎症标志物在此关联中的中介效应。结果 两组在性别、年龄、受教育年限、体重指数(BMI)和认知评分等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 牙周炎组吸烟者构成比及各项牙周临床指标(PD、CAL、BI、BOP、PISA)均明显高于对照组( $P<0.05$  或  $P<0.001$ )。与对照组比较, 牙周炎组患者血浆 p-tau217 及血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均明显升高( $P<0.001$ )。Spearman 秩相关分析显示, 血浆 p-tau217 与各临床牙周指标(PD、CAL、BOP、BI、PLI、PISA)均呈明显正相关( $P<0.001$ ), 并与血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  均呈明显正相关( $P<0.001$ )。校正协变量影响后, 多因素线性回归分析结果显示, 牙周炎与血浆 p-tau217 水平呈明显正相关( $\beta=2.699$ , 95%CI: 2.172~3.226,  $P<0.001$ ), 且血浆 p-tau217 水平随牙周炎分期增加呈升高趋势( $P_{趋势}<0.001$ )。中介效应分析结果显示, 校正协变量影响后, 血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  在牙周炎与血浆 p-tau217 的关联中均具有中介效应, 其中介效应占比分别为 47.32%、34.24%、17.53%、36.45%。结论 牙周炎与血浆 p-tau217 水平升高有关, 血清炎症标志物在此关联中具有中介效应。

**[关键词]** 牙周炎; 磷酸化 tau217; 炎症因子; 中介效应

## Mediation effect of serum inflammatory biomarkers in the association between periodontitis and plasma phosphorylated tau217

Zhang Yan-Biao<sup>1</sup>, Wei Mei-Rong<sup>2</sup>, Zhao Xue-Juan<sup>2</sup>, Zuo Shan-Shan<sup>3</sup>, Mao Shu-Mei<sup>4</sup>, Ding Gang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Stomatology, <sup>4</sup>School of Pharmacy, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

<sup>2</sup>Department of Periodontology, <sup>3</sup>Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261042, China

\*Corresponding author, E-mail: dinggang@sdsu.edu.cn

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2024MH147), the Weifang City Yuan Du Scholar Program (ydxz2023002), and the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program of Shandong

**[基金项目]** 山东省自然科学基金(ZR2024MH147); 潍坊市鸢都学者项目(ydxz2023002); 山东省中医药发展计划项目(2019-0436)

**[作者简介]** 张彦表, 硕士研究生, 主要从事牙周病学方面的研究

**[通信作者]** 丁刚, E-mail: dinggang@sdsu.edu.cn

Province (2019-0436)

**[Abstract] Objective** To investigate the association between periodontitis and plasma phosphorylated tau217 (p-tau217), and to assess the mediating effect of serum inflammatory biomarkers in this association. **Methods** A cross-sectional study design was adopted. Participants were recruited from March to November 2024 at the Department of Periodontology, First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University. Patients with periodontitis and normal cognitive function were included in the periodontitis group ( $n=127$ ). Meanwhile, volunteers with normal cognitive function who had gingivitis or were clinically periodontally healthy served as control group ( $n=61$ ). Clinical data of participants were collected, and clinical periodontal examinations were performed, including probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), bleeding on probing (BOP), bleeding index (BI), plaque index (PLI), and periodontal inflamed surface area (PISA). Plasma p-tau217 levels and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and IL-1 $\beta$  were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman's rank correlation analysis was used to assess correlations between clinical periodontal parameters and blood biomarkers. The association between periodontitis and plasma p-tau217 was evaluated using multiple linear regression, and a mediation analysis was conducted to assess the role of serum inflammatory biomarkers in this association. **Results** The two groups were comparable in sex, age, years of education, body mass index (BMI), and cognitive scores ( $P>0.05$ ). The proportion of smokers and all periodontal parameters (PD, CAL, BI, BOP, PISA) were significantly higher in periodontitis group ( $P<0.05$  or  $P<0.001$ ). Compared with control group, plasma p-tau217 and serum hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in periodontitis group were significantly elevated ( $P<0.001$ ). Spearman rank correlation analysis revealed that plasma p-tau217 was positively correlated with all clinical periodontal parameters (PD, CAL, BOP, BI, PLI, and PISA,  $P<0.001$ ) and with serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  ( $P<0.001$ ). After adjusting for covariates, multiple linear regression analysis revealed a significant positive association between periodontitis and plasma p-tau217 levels ( $\beta=2.699$ , 95%CI 2.172-3.226,  $P<0.001$ ). Plasma p-tau217 levels increased with the severity of periodontitis ( $P_{trend}<0.001$ ). Mediation analysis demonstrated that, after adjusting for covariates, serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  all mediated the association between periodontitis and plasma p-tau217, with mediating effect proportions of 47.32%, 34.24%, 17.53%, and 36.45%, respectively. **Conclusion** Periodontitis is associated with elevated plasma p-tau217 levels, and serum inflammatory biomarkers mediate this association.

**[Key words]** periodontitis; phosphorylated tau217; inflammatory factors; mediating effect

Tau 蛋白是微管相关蛋白家族成员，在生理状态下，可通过调控微管动力学维持神经元骨架稳定；但在病理状态下，其异常磷酸化可导致不溶性神经纤维缠结形成，进而引发神经元死亡<sup>[1]</sup>。这种异常磷酸化 tau 蛋白的脑内沉积，是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等 tau 蛋白病的核心病理特征之一<sup>[2-3]</sup>。近年来，血浆磷酸化 tau217 (phosphorylated tau 217, p-tau217) 因其高诊断效能，被美国国立老龄化研究所-阿尔茨海默病协会 (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 推荐为 AD 诊断、分期及疗效评估的核心 1 类生物标志物<sup>[4]</sup>。值得注意的是，慢性炎症可通过促炎细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 介导的神经毒性作用，直接促进脑内 tau 蛋白特定位点的异常磷酸化、聚集、扩散<sup>[5]</sup>。抑制神经炎症已被证实能降低 tau 蛋白磷酸化水平<sup>[6-7]</sup>，提示炎症通路可能是调控 tau 蛋白异常磷酸化的关键靶点。

牙周炎是由龈下微生物群落稳态失衡驱动的炎症性疾病，其与认知障碍的关联日益受到关注<sup>[8-9]</sup>。本课题组前期研究发现，牙周炎是轻度认知功能障碍患者血浆 p-tau217 升高的独立危险因素<sup>[10]</sup>，但其潜在机制尚未明确。动物实验发现，牙周炎的关键

病原体牙龈卟啉单胞菌的外膜囊泡可穿越血脑屏障，在脑内定植并激活小胶质细胞，促使其释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子，从而加剧 tau 蛋白磷酸化<sup>[11]</sup>；提示牙周炎可能通过炎症通路影响 tau 蛋白的病理变化。既往研究表明，在 AD 无症状临床前期，tau 蛋白异常磷酸化的病理进程已隐蔽发生 15~20 年<sup>[12-15]</sup>。因此，本研究拟以认知功能正常的牙周炎患者为研究对象，检测其血清炎症标志物及血浆 p-tau217 水平，探讨牙周炎与认知功能正常人群血浆 p-tau217 的相关性，并分析炎症标志物在此关联中的中介效应，旨在从牙周医学角度为认知障碍的早期预防提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为横断面研究。连续纳入于 2024 年 3—11 月在山东第二医科大学第一附属医院牙周病科就诊的牙周炎患者为牙周炎组，依据年龄 ( $\pm 3$  岁) 和受教育年限 ( $\pm 3$  年) 进行个体匹配，同期招募牙龈炎或临床牙周健康的志愿者为对照组。匹配策略优先选择参与者的兄弟姐妹，其次为其朋友，以控制潜在的家族遗传及社会环境混杂因素的影响。纳入标准：(1) 认知功能正常；(2) 年龄 50~65 岁；(3) 左右眼视力至少 0.5；(4) 右利手；(5) 无 AD 等认

知障碍性疾病家族史；(6)自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准：(1)神经系统疾病(如神经炎症性疾病、神经血管性疾病、神经退行性疾病等)；(2)既往脑部器质性疾病史(如脑卒中、脑积水、脑瘤、脑部手术史或严重脑外伤史等)；(3)糖尿病、高血压、心脑血管疾病、肾功能不全、高胆固醇血症等系统性疾病；(4)语言和(或)听力障碍；(5)活动性感染或炎症性疾病(如新型冠状病毒肺炎、肝炎、艾滋病、类风湿关节炎、炎症性肠病、慢性支气管炎或哮喘等)；(6)过敏性疾病(如过敏性鼻炎)；(7)正在服用全身性抗生素、糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗者；(8)3个月内接受过牙周治疗者；(9)除第三磨牙及残根外，口内余留牙齿少于15颗。本研究方案遵循《赫尔辛基宣言(2013年修订版)》的伦理准则，已获山东第二医科大学医学伦理委员会审批(SDSMU2023YX-374)。参与者或家属均签署了研究知情同意书。本研究按照《加强流行病学观察性研究报告质量》指南清单进行报告<sup>[16]</sup>。

**1.2 样本量计算** 以组间血浆 p-tau217 水平差异为主要观测指标进行样本量计算。选择符合牙周炎组与对照组纳入、排除标准但未纳入本研究的志愿者各10例，经预试验测定其血浆 p-tau217 水平分别为(2.31±1.71) ng/ml 和(3.53±3.04) ng/ml。设定检验功效(1-β)=0.9，显著性水平(α)为0.05(双侧)，成组设计，因后续统计分析需探讨牙周炎分期与血浆 p-tau217 相关性，对照组与牙周炎组的样本量比例设为1:2，经PASS 15.0软件(美国NCSS公司)计算出对照组与牙周炎组分别至少54例和108例，脱落率设为15%，最终样本量分别确定为对照组64例和牙周炎组128例。

**1.3 一般临床资料** 采集临床基本信息，包括性别、年龄、婚姻状况、居住地、受教育年限、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟(定义为曾经或当前每天吸烟≥1支，持续至少6个月)、饮酒(定义为曾经或当前每周饮酒≥3次，持续至少6个月)、体育锻炼(定义为每周累积参与做家务、快步走、跑步、打球等身体活动至少150 min)、用药情况、既往病史、AD家族史、牙周治疗史等。采用标准视力表评估视力。

**1.4 认知功能评价** 由同一名具有AD知识背景且经标准一致性验证的神经内科副主任医师使用北京版蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[17]</sup>和简体中文版临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评估参与者的总体认知功能<sup>[18]</sup>。MoCA量表满分30分，得分26~30分为认知功能正常，<26分为认知功能障碍。CDR总分得分0分为正常，0.5分为可疑痴呆，1分为轻度痴

呆，2分为中度痴呆，3分为重度痴呆。认知功能正常的评估标准：无主观性认知能力降低主诉，MoCA≥26分且CDR=0。

**1.5 临床牙周检查** 所有牙周检查均由同一名训练有素的牙周病科副主任医师完成。试验前，招募5例未纳入本研究的Ⅲ期牙周炎志愿者，检查者间隔1 d对816个位点的探诊深度(pocket depth, PD)和临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL)进行两次测量。两次测量值的组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)分别为0.917和0.898，表明检查者具备良好的自身一致性。检查者使用UNC-15牙周探针(美国Hu-Friedy公司)测量除第三磨牙外每颗牙共计6个位点的菌斑指数(plaque index, PLI)<sup>[19]</sup>、出血指数(bleeding index, BI)<sup>[20]</sup>、PD、CAL及探诊出血(bleeding on probing, BOP)<sup>[21]</sup>。拍摄数字全景X线片，观察是否存在牙槽骨吸收。放射学骨丧失(radiographic bone loss, RBL)为影像片中牙槽嵴顶至釉质牙骨质界的距离与牙根长的百分比<sup>[22]</sup>。记录余牙数及牙齿松动度，以及因牙周炎导致的失牙数。根据口内剩余牙齿的数量、PD、BOP，计算牙周感染表面积(periodontal inflamed surface area, PISA)<sup>[23]</sup>。

**1.6 指标相关定义** (1)临床牙周健康<sup>[24-25]</sup>：BOP<10%，PD≤3 mm，CAL=0且RBL=0。(2)牙龈炎<sup>[26]</sup>：BOP≥10%，PD≤3 mm，CAL=0且RBL=0。(3)牙周炎<sup>[27]</sup>：至少有2颗非相邻的牙齿可探查到邻面CAL≥1 mm，或至少2颗牙齿的颊侧或舌侧可探查到CAL≥3 mm且PD>3 mm。(4)牙周炎分期<sup>[28-29]</sup>：①I期，邻面位点最大CAL为1~2 mm(RBL<15%)，最大PD≤4 mm且无因牙周炎缺失牙齿；②II期，邻面位点最大CAL为3~4 mm(RBL 15%~33%)，最大PD≤5 mm且无因牙周炎缺失牙齿；③III期，邻面位点最大CAL≥5 mm(RBL>33%)，或因牙周炎导致的失牙数1~4颗，或至少2颗非相邻的牙齿可探及PD≥6 mm，或存在垂直骨吸收≥3 mm，或根分叉病变II度或III度。④IV期，在III期基础上，存在以下复杂因素：因牙周炎导致的失牙数≥5颗，或至少2颗牙齿的牙齿松动度≥2度或咬合紊乱、牙齿移位或扇形移位，或余留天然牙<20颗。

**1.7 血液标志物检测** 采集参与者清晨空腹肘静脉血10 ml。其中5 ml置于不含抗凝剂的无菌试管中，4℃下1500×g离心15 min以分离上层血清，于-80℃冰箱保存。另5 ml置于含乙二胺四乙酸二钾的抗凝试管中，4℃下2000×g离心10 min后，收集上清液血浆，于-80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒检测血浆 p-tau217，以及超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、IL-6、TNF-α、IL-1β水

平。每个样本均测量2次,取其平均值。

**1.8 统计学处理** 采用SPSS 29.0和基于R语言的EmpowerStats(www.empowerstats.net)软件进行统计分析。计量资料所有数据均呈非正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。不同牙周炎分期组间血浆 p-tau217 及血清炎症标志物的比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验,多重比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,并采用Benjamini-Hochberg法控制多重比较时的错误发现率(false discovery rate, FDR)。采用Jonckheere-Terpstra检验分析不同牙周炎分期组间血浆 p-tau217 及血清炎症标志物的变化趋势。分类变量以例(%)表示,组间比较采用Person's  $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。采用Spearman秩相关系数( $\rho$ )评价双变量间的相关性。采用线性回归模型进行牙周炎与血浆 p-tau217 的相关性分析。采用广义加性模型(generalized additive model, GAM)和平滑曲线拟合观察PISA与血浆 p-tau217 的剂量-效应关系。以血浆 p-tau217 为因变量( $Y$ ),以是否牙周炎为自变量( $X$ ; 赋值:是=1,否=0),以血清炎症标志物(hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )为中介变量( $M$ ),根据Baron等<sup>[30]</sup>提出的方法,采用PROCESS 4.1插件,基于3个线性回归方程进行中介效应分析,探讨系统性炎症是否可以解释牙周炎与血浆 p-tau217 之间的潜在关联。中介效应模型见图1。采用非参数Bootstrap法重复抽样5000次检验中介效应的显著性,若Bootstrap 95%置信区间(CI)不含0,即认为中介效应显著。以上分析均为双尾检验,显著性水平均设为 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

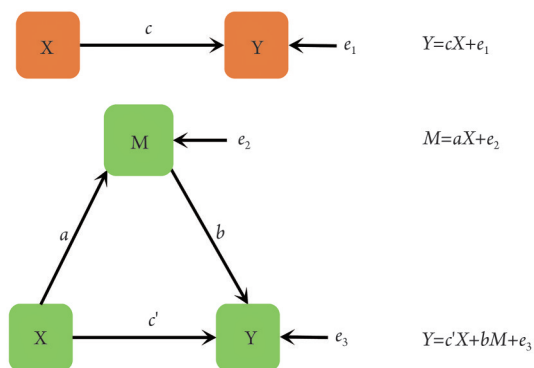


图1 中介效应分析路径模型

Fig.1 Model of mediation analysis

$X$ : 自变量;  $Y$ : 因变量;  $M$ : 中介变量;  $a$ :  $X$ 对 $M$ 的效应;  $b$ : 控制 $X$ 后 $M$ 对 $Y$ 的效应;  $c$ :  $X$ 对 $Y$ 的总效应;  $c'$ : 控制 $M$ 后 $X$ 对 $Y$ 的直接效应;  $e_1$ 、 $e_2$ 、 $e_3$ : 残差

## 2 结果

**2.1 两组临床资料比较** 对照组有3例参与者在临床牙周检查后因拒绝静脉抽血退出试验,牙周炎组

有1例IV期牙周炎患者在一般项目检查后撤回知情同意书退出试验。最终,对照组与牙周炎组分别有61例和127例参与者完成了全部试验。两组参与者的性别、年龄、受教育年限、婚姻状况、居住地、饮酒、体育锻炼、BMI、MoCA得分方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。牙周炎组吸烟者构成比及各项牙周临床指标(PD、CAL、BI、BOP、PISA)均明显高于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.001$ ),口内余牙数明显少于对照组( $P<0.01$ )(表1)。

**2.2 血液标志物检测结果比较** 牙周炎组患者的血浆 p-tau217 及血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均明显高于对照组( $P<0.001$ ,表1)。在127例牙周炎患者中,I期牙周炎42例(33.1%),II期牙周炎49例(38.6%),III期牙周炎27例(21.3%),IV期牙周炎9例(7.1%)。Benjamini-Hochberg校正的Mann-Whitney  $U$ 检验结果显示,I期牙周炎组、II期牙周炎组、III/IV期牙周炎组患者的血浆 p-tau217 水平及血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均高于对照组( $P<0.001$ ),且各牙周炎组分期组组间比较,差异均有统计学意义( $P_{FDR}<0.05$ ,附图1);Jonckheere-Terpstra检验显示,血浆 p-tau217 及血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平随牙周炎分期增加呈线性升高趋势( $P_{趋势}<0.001$ )。

**2.3 临床牙周指标与血液标志物的Spearman秩相关性分析** Spearman秩相关分析结果显示,临床牙周指标(PD、CAL、BOP、BI、PLI、PISA)与血浆 p-tau217 及血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  均呈明显正相关, $\rho$ 的范围为0.474~0.794( $P<0.001$ ,表2)。血浆 p-tau217 与血清 hs-CRP( $\rho=0.617$ , $P<0.001$ )、IL-6( $\rho=0.464$ , $P<0.001$ )、TNF- $\alpha$ ( $\rho=0.585$ , $P<0.001$ )、IL-1 $\beta$ ( $\rho=0.563$ , $P<0.001$ ,图2)均呈明显正相关。

**2.4 牙周炎与血浆 p-tau217 的相关性分析** 单因素线性回归分析结果显示,年龄( $\beta=0.174$ , $P<0.001$ )、吸烟( $\beta=1.425$ , $P<0.01$ )、饮酒( $\beta=1.240$ , $P<0.01$ )、牙周炎( $\beta=2.837$ , $P<0.001$ )与血浆 p-tau217 水平呈明显正相关,体育锻炼( $\beta=-1.699$ , $P<0.001$ )与血浆 p-tau217 水平呈明显负相关。将单因素线性回归分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素线性回归分析,结果显示,年龄( $\beta=0.114$ , $P<0.01$ )、吸烟( $\beta=0.627$ , $P<0.05$ )、牙周炎( $\beta=2.699$ , $P<0.001$ )与血浆 p-tau217 水平呈独立正相关,体育锻炼( $\beta=-1.421$ , $P<0.001$ )与血浆 p-tau217 水平呈独立负相关(附表1)。共线性诊断结果显示,年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼及牙周炎的容差均 $>0.2$ ,而方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)均 $<5$ ,表明这些变量之间没有明显的共线性。

将牙周炎分期作为分类变量,设置(I期牙周炎

表1 两组参与者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between periodontitis group and control group

项目	对照组(n=61)	牙周炎组(n=127)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄[岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	55(52.5, 58.5)	55(53.0, 58.0)	-0.078	0.938
性别[例(%)]			0.414	0.520
女	28(45.9)	52(40.9)		
男	33(54.1)	75(59.1)		
婚姻状况[例(%)]			-	0.904
未婚	1(1.7)	4(3.2)		
已婚	57(93.4)	118(92.9)		
离异	3(4.9)	5(3.9)		
居住地[例(%)]			0.002	0.965
城市	44(72.1)	92(72.4)		
农村	17(27.9)	35(27.6)		
受教育年限[年, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	10(8, 12)	10(8, 11)	-0.304	0.761
吸烟[例(%)]	7(11.5)	35(27.6)	6.144	0.013
饮酒[例(%)]	15(24.6)	41(32.3)	1.166	0.280
体育锻炼[例(%)]	25(41.0)	53(41.7)	0.010	0.922
BMI[kg/m <sup>2</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	22.8(21.2, 25.1)	22.9(20.1, 24.1)	-1.469	0.142
MoCA[分, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	28(27, 29)	28(27, 29)	-0.171	0.864
临床牙周指标[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]				
PD(mm)	1.01(0.89, 1.23)	3.44(2.84, 4.15)	-10.208	<0.001
CAL(mm)	0.00(0.00, 0.00)	2.74(2.42, 3.50)	-11.283	<0.001
BOP(%)	32.92(30.59, 48.07)	64.86(44.14, 85.37)	-8.082	<0.001
BI	0.67(0.49, 0.93)	2.71(2.10, 3.33)	-10.908	<0.001
PLI	0.29(0.18, 0.50)	1.49(1.06, 2.25)	-9.674	<0.001
PISA(mm <sup>2</sup> )	37.38(32.15, 42.00)	338.95(207.01, 500.38)	-11.088	<0.001
余牙数(颗)	28(27, 28)	27(26, 28)	-3.332	0.001
血浆 p-tau217(pg/ml)	2.29(1.56, 3.09)	5.18(3.02, 7.14)	-7.903	<0.001
血清炎症标志物[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]				
hs-CRP(mg/L)	0.76(0.44, 1.08)	2.85(1.84, 4.20)	-9.346	<0.001
IL-6(pg/ml)	4.09(3.29, 5.98)	7.34(5.33, 9.27)	-7.058	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	1.66(1.27, 2.16)	4.23(2.50, 4.92)	-9.071	<0.001
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	4.84(4.33, 5.43)	7.02(5.59, 8.43)	-8.198	<0.001

“-” . 无数据; 对照组为牙龈炎或临床牙周健康者。BMI. 体重指数; MoCA. 蒙特利尔认知评估量表; PD. 探诊深度; CAL. 临床附着丧失; BOP. 探诊出血; BI. 出血指数; PLI. 菌斑指数; PISA. 牙周感染表面积; p-tau217. 血浆磷酸化 tau217; hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白; TNF- $\alpha$ . 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-6. 白细胞介素-6; IL-1 $\beta$ . 白细胞介素-1 $\beta$

表2 临床牙周指标与血液标志物的 Spearman 秩相关分析

Tab.2 Spearman correlation between biochemical biomarkers and clinical periodontal parameters

指标	hs-CRP		IL-6		TNF- $\alpha$		IL-1 $\beta$		p-tau217	
	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P	$\rho$	P
PD	0.712	<0.001	0.502	<0.001	0.675	<0.001	0.605	<0.001	0.618	<0.001
CAL	0.757	<0.001	0.590	<0.001	0.733	<0.001	0.648	<0.001	0.670	<0.001
BOP	0.792	<0.001	0.621	<0.001	0.777	<0.001	0.687	<0.001	0.711	<0.001
BI	0.664	<0.001	0.474	<0.001	0.674	<0.001	0.639	<0.001	0.648	<0.001
PLI	0.721	<0.001	0.501	<0.001	0.706	<0.001	0.665	<0.001	0.620	<0.001
PISA	0.794	<0.001	0.576	<0.001	0.785	<0.001	0.700	<0.001	0.692	<0.001

PD. 探诊深度; CAL. 临床附着丧失; BOP. 探诊出血; BI. 出血指数; PLI. 菌斑指数; PISA. 牙周感染表面积; p-tau217. 血浆磷酸化 tau217; hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白; TNF- $\alpha$ . 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-6. 白细胞介素-6; IL-1 $\beta$ . 白细胞介素-1 $\beta$

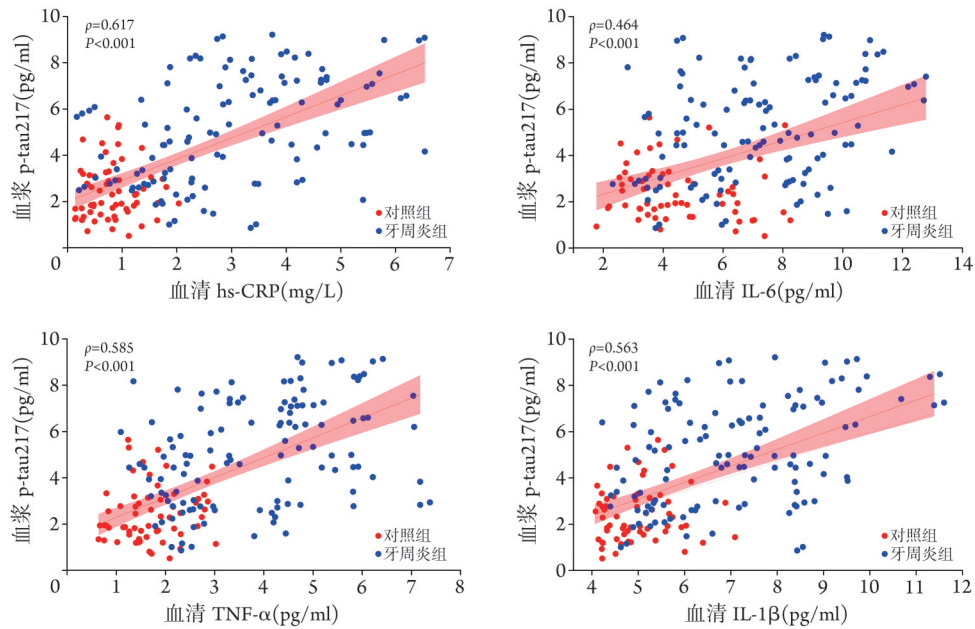


图2 血浆 p-tau217 与血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 Spearman 相关性分析散点图

Fig.2 Scatter plots of Spearman correlation between plasma p-tau217 and serum hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  p-tau217. 血浆磷酸化 tau217; hs-CRP. 超敏 C 反应蛋白; TNF- $\alpha$ . 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL-6. 白细胞介素-6; IL-1 $\beta$ . 白细胞介素-1 $\beta$

组=1, 其他=0)、(II期牙周炎组=1, 其他=0)、(III/IV期牙周炎组=1, 其他=0)3个哑变量, 并以对照组为参照。未校正任何协变量的粗模型结果显示, I期牙周炎组( $\beta=0.911$ ,  $P<0.01$ )、II期牙周炎组( $\beta=3.153$ ,  $P<0.001$ )、III/IV期牙周炎组( $\beta=4.654$ ,  $P<0.001$ )患者的血浆 p-tau217 水平均高于对照组。校正多因素线性回归分析  $P<0.1$  且  $VIF<5$  的变量(年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼)后, 校正模型结果显示, I期牙周炎组( $\beta=0.942$ ,  $P<0.001$ )、II期牙周炎组( $\beta=3.066$ ,  $P<0.001$ )、III/IV期牙周炎组( $\beta=4.271$ ,  $P<0.001$ )患者的血浆 p-tau217 水平仍明显高于对照组。粗模型和校正模型的趋势性线性回归分析结果均显示, 血浆 p-tau217 水平随牙周炎分期增加而呈升高趋势( $P_{趋势}<0.001$ )。此外, 粗模型结果显示, PISA 每增加  $10\text{ mm}^2$ , 血浆 p-tau217 水平增加  $0.079\text{ pg/ml}$ ; 校正模型结果显示, PISA 每增加  $10\text{ mm}^2$ , 血浆 p-tau217 水平增加  $0.073\text{ pg/ml}$ (附表2)。使用 GAM 和平滑曲线拟合观察 PISA 与血浆 p-tau217 间的剂量-效应关系, 结果显示, 在校正年龄、吸烟、饮酒及体育锻炼后, 血浆 p-tau217 水平随 PISA 的增加而逐渐升高(图3)。

**2.5 中介效应分析** 粗模型结果显示, 牙周炎与血清 hs-CRP( $\beta=2.293$ ,  $P<0.001$ )、TNF- $\alpha$ ( $\beta=2.247$ ,  $P<0.001$ )、IL-6( $\beta=2.846$ ,  $P<0.001$ )、IL-1 $\beta$ ( $\beta=2.223$ ,  $P<0.001$ )均呈明显正相关。控制协变量(年龄、吸烟、饮酒及体育锻炼)后, 校正模型结果显示, 牙周炎与血清 hs-CRP( $\beta=2.248$ ,  $P<0.001$ )、TNF- $\alpha$ ( $\beta=2.255$ ,  $P<0.001$ )、IL-6( $\beta=2.747$ ,  $P<0.001$ )、IL-1 $\beta$ ( $\beta=2.248$ ,

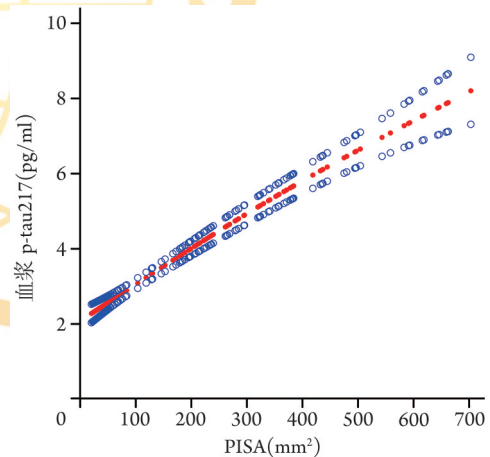


图3 PISA 与血浆 p-tau217 水平相关性的平滑曲线拟合图

Fig.3 Smooth curve fitting of the correlation between PISA and plasma p-tau217

红色实心点状虚线表示血浆 p-tau217 均值, 蓝色空心点状虚线为其 95%CI; p-tau217. 血浆磷酸化 tau217; PISA. 牙周感染表面积

$P<0.001$ )均仍呈明显正相关(表3)。

粗模型结果显示, 血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在牙周炎与血浆 p-tau217 相关联间的中介作用分别为  $1.389$ (Bootstrap 95%CI  $0.954\sim1.837$ )、 $1.069$ (Bootstrap 95%CI  $0.603\sim1.596$ )、 $0.688$ (Bootstrap 95%CI  $0.320\sim1.102$ )、 $1.064$ (Bootstrap 95%CI  $0.675\sim1.477$ )。Bootstrap 95%CI 均不包括 0, 表明中介效应具有显著性, 中介效应占比分别为  $48.97\%$ 、 $37.70\%$ 、 $24.26\%$ 、 $37.51\%$ 。控制协变量(年龄、吸烟、饮酒及体育锻炼)后, 校正模型结果显示, 血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6

及IL-1β在牙周炎与血浆p-tau217相关的中介作用分别为1.277(Bootstrap 95%CI 0.925~1.663)、0.924(Bootstrap 95%CI 0.523~1.348)、0.473(Bootstrap 95%CI 0.171~0.821)、0.984(Bootstrap 95%CI 0.629~1.353), Bootstrap 95%CI均不包括0, 表明中介效应具有显著性, 中介效应占比分别为47.32%、34.24%、17.53%、36.45%(表3, 附图2)。

### 3 讨 论

尽管越来越多的流行病学证据提示牙周炎与AD风险增加相关<sup>[8-9]</sup>, 但在认知功能完全正常的人群中, 牙周炎症是否已启动AD核心病理过程仍缺乏直接证据。本研究采用横断面研究设计, 初步探讨了认知功能正常人群中牙周炎与血浆p-tau217水平的相关性, 以及血清炎症因子在此关联的中介效应。本研究结果显示, 牙周炎与血浆p-tau217水平升高明显正相关, 且临床牙周参数与血浆p-tau217水平

呈明显正相关, 血清hs-CRP、IL-6、TNF-α、IL-1β在牙周炎与血浆p-tau217的关联中发挥中介效应。鉴于牙周炎是一种可有效干预的慢性炎症性疾病, 而血浆p-tau217是对AD诊断价值较高的血液生物标志物<sup>[4]</sup>, 本研究结果提示, 通过积极的临床措施改善牙周炎症状态, 可能有助于降低血浆p-tau217水平, 更有望为降低AD患病风险提供新的干预途径, 为通过牙周健康管理进行认知障碍的早期预防提供了重要的参考依据。

IL-1β、TNF-α、IL-6均是调控急性期反应的炎症细胞因子<sup>[31]</sup>, CRP是由肝脏合成的急性期反应蛋白<sup>[32]</sup>, 它们均为广泛用于评估低度系统性慢性炎症及其严重程度的关键标志物。牙周炎作为一种由牙菌斑生物膜引起的慢性炎症性疾病, 牙周局部的慢性炎症会持续向血液释放TNF-α、IL-1β、IL-6等促炎因子。同时, 牙周致病菌可通过受损的牙龈屏障进入血液循环, 导致短暂性菌血症, 其毒力因子(如

表3 血液标志物在牙周炎与血浆p-tau217水平间的中介效应分析

Tab.3 Mediation of biochemical biomarkers in the association between periodontitis and plasma p-tau217 levels

中介变量	方程	效应	粗模型		校正模型	
			β(95% CI)	P	β(95% CI)	P
hs-CRP	$Y=cX+e_1$	<i>c</i>	2.837(2.233~3.440)	<0.001	2.699(2.172~3.226)	<0.001
	$M=aX+e_2$	<i>a</i>	2.293(1.871~2.715)	<0.001	2.248(1.817~2.679)	<0.001
	$Y=c'X+bM+e_3$	<i>c'</i>	1.448(0.750~2.145)	<0.001	1.422(0.834~2.010)	<0.001
		<i>b</i>	0.606(0.418~0.794)	<0.001	0.568(0.410~0.727)	<0.001
		<i>ab</i>	1.389(0.954~1.837)*	-	1.277(0.925~1.663)*	-
		<i>ab/c'</i>	48.97	-	47.32	-
TNF-α	$Y=cX+e_1$	<i>c</i>	2.837(2.233~3.440)	<0.001	2.699(2.172~3.226)	<0.001
	$M=aX+e_2$	<i>a</i>	2.247(1.808~2.687)	<0.001	2.255(1.807~2.702)	<0.001
	$Y=c'X+bM+e_3$	<i>c'</i>	1.767(1.061~2.474)	<0.001	1.775(1.160~2.390)	<0.001
		<i>b</i>	0.476(0.289~0.663)	<0.001	0.410(0.248~0.572)	<0.001
		<i>ab</i>	1.070(0.603~1.596)*	-	0.924(0.523~1.348)*	-
		<i>ab/c'</i>	37.70	-	34.24	-
IL-6	$Y=cX+e_1$	<i>c</i>	2.837(2.233~3.440)	<0.001	2.699(2.172~3.226)	<0.001
	$M=aX+e_2$	<i>a</i>	2.846(2.144~3.548)	<0.001	2.747(2.052~3.442)	<0.001
	$Y=c'X+bM+e_3$	<i>c'</i>	2.149(1.475~2.822)	<0.001	2.226(1.632~2.820)	<0.001
		<i>b</i>	0.242(0.122~0.362)	<0.001	0.172(0.064~0.281)	0.002
		<i>ab</i>	0.689(0.320~1.102)*	-	0.473(0.171~0.821)*	-
		<i>ab/c'</i>	24.26	-	17.53	-
IL-1β	$Y=cX+e_1$	<i>c</i>	2.837(2.233~3.440)	<0.001	2.699(2.172~3.226)	<0.001
	$M=aX+e_2$	<i>a</i>	2.223(1.729~2.718)	<0.001	2.248(1.751~2.745)	<0.001
	$Y=c'X+bM+e_3$	<i>c'</i>	1.773(1.109~2.437)	<0.001	1.715(1.138~2.292)	<0.001
		<i>b</i>	0.479(0.316~0.642)	<0.001	0.438(0.296~0.579)	<0.001
		<i>ab</i>	1.064(0.675~1.477)*	-	0.984(0.629~1.353)*	-
		<i>ab/c'</i>	37.51	-	36.45	-

“-” 无数据; X. 自变量; Y. 因变量; M. 中介变量; a. X对M的效应; b. 控制X后M对Y的效应; c. X对Y的总效应; c'. 控制M后X对Y的直接效应; ab. 中介效应; c=c'+ab; ab/c. 中介效应占比(\*此行数据以%表示); \*Bootstrap 95%CI值。p-tau217. 血浆磷酸化tau217; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL-6. 白细胞介素-6; IL-1β. 白细胞介素-1β

脂多糖、外膜囊泡、蛋白酶)可激活宿主免疫反应,释放上述促炎因子,导致全身性炎症。既往研究已充分证实,牙周炎与全身炎症的相关性<sup>[33-36]</sup>,以及牙周治疗对降低外周血促炎标志物水平的有效性<sup>[37-38]</sup>。本研究结果发现,牙周炎与血清hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 水平升高相关,各临床牙周指标(PD、CAL、BOP、BI、PLI、PISA)与这4种全身炎症标志物均呈明显正相关,这与既往不同队列的观察研究结果一致<sup>[33-36]</sup>。本研究还显示,血清hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平随牙周炎分期增加呈线性趋势升高,进一步支持牙周炎患者全身炎症水平升高的结论。

tau蛋白沉积在AD的发病机制中起关键作用。随着对AD研究的深入,在2024年版的AD诊断和分期标准中,NIA-AA将核心生物标志物分为核心1和核心2两类;其中,脑脊液或血浆中的 $\beta$ -淀粉样蛋白42( $\beta$ -Amyloid42, A $\beta$ <sub>42</sub>)、p-tau217、p-tau181及p-tau231均属于核心1标志物<sup>[4]</sup>。核心1标志物定义了可在体内检测的AD初始阶段,这些标志物在临床症状出现之前就已发生异常,可用于诊断有症状或无症状个体的潜在AD病理,并预测个体从正常认知到AD的未来进展。核心1标志物的异常结果足以确立AD的诊断,并为整个疾病过程中的临床决策提供依据。核心2标志物则在AD发展后期出现异常,与临床症状的出现关系更为紧密。

既往已有研究探讨了牙周炎与外周血A $\beta$ <sub>42</sub><sup>[39]</sup>和p-tau181<sup>[9]</sup>之间的相关性。Leira等<sup>[39]</sup>的一项研究中,以认知功能正常的牙周炎患者为病例组,以认知功能正常的非牙周炎为对照组,结果显示,外周血A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>水平与各项临床牙周指标均呈明显正相关;多因素线性回归分析显示,牙周炎诊断与外周血中A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>水平升高相关,且牙周炎程度越严重,外周血A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>水平越高,而血清IL-6和hs-CRP在牙周炎与外周血A $\beta$ <sub>1-40</sub>和A $\beta$ <sub>1-42</sub>水平升高的关联中可发挥中介作用。此外,还有研究通过动物实验发现,口腔感染可导致AD样大鼠脑中p-tau181<sup>[40]</sup>和p-tau231<sup>[41]</sup>的过度表达。与其他血浆核心标志物相比,血浆p-tau217在反映脑A $\beta$ 病理或tau病理阳性诊断的准确性方面更为出色,高于血浆ptau181、ptau231、A $\beta$ <sub>42</sub><sup>[42]</sup>。有研究显示,血浆p-tau217能在AD连续疾病谱的早期阶段有效筛查和监测疑似AD的病理变化<sup>[43]</sup>,即使在认知功能未受损者和认知功能障碍者中也能表现出与脑脊液生物标志物相似的诊断性能<sup>[44-45]</sup>。另有研究表明,血浆p-tau217能准确识别认知正常的老年人群在10年内出现认知障碍的风险<sup>[46]</sup>。本课题组前期研究发现,牙周炎是轻度认知功能障碍患者血浆p-tau217升高

的独立危险因素<sup>[10]</sup>,但其潜在机制尚未阐明。

本研究借鉴Leira等<sup>[39]</sup>的研究设计方案,初步探讨了牙周炎与认知功能正常个体血浆p-tau217水平之间的相关性,结果显示,牙周炎组血浆p-tau217水平较对照组明显升高,血浆p-tau217水平随着牙周炎分期的增加呈线性上升趋势,且与各项临床牙周指标(PD、CAL、BOP、BI、PLI、PISA)呈明显正相关。本研究结果还显示,多因素线性回归分析校正协变量影响后,牙周炎与血浆p-tau217水平之间呈独立正相关,PISA每增加10 mm<sup>2</sup>,血浆p-tau217水平则增加0.073 pg/ml。GAM和平滑曲线拟合结果也显示,血浆p-tau217水平随PISA的增加而逐渐升高,提示牙周炎诊断可能与认知功能正常人群血浆p-tau217水平升高存在独立相关性。

炎症是导致突触功能紊乱、脑部异常变化、神经退行性进展及认知障碍等一系列病理事件的关键环节<sup>[47]</sup>。研究发现,外周炎症标志物升高与老年认知障碍的发病风险增加呈正相关,提示外周炎症可能是引起或加重AD相关认知衰退的重要因素<sup>[48]</sup>。炎症在tau蛋白病理积累中也发挥关键作用<sup>[49]</sup>。有研究发现,IL-1 $\beta$ 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶-p38(mitogen-activated protein kinase-p38, MAPK-p38)和糖原合酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )促进tau蛋白异常磷酸化<sup>[50]</sup>。IL-6<sup>[51]</sup>和TNF- $\alpha$ <sup>[52-53]</sup>也被证实参与了tau蛋白的磷酸化过程。小胶质细胞和星形胶质细胞是脑内中枢神经系统的主要免疫细胞,在炎症过程中发挥关键作用:一方面,外周促炎细胞因子破坏血脑屏障,诱发脑内星形胶质细胞和小胶质细胞的神经炎症反应,释放包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子,导致突触功能障碍和tau蛋白的磷酸化、聚集、扩散,而抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor NF-kappa B, NF- $\kappa$ B)信号通路则可下调促炎细胞因子的表达,降低tau蛋白的磷酸化水平;另一方面,tau病理可诱导上述促炎细胞因子的合成与释放,进一步加剧神经炎症,形成tau病理恶性循环<sup>[54]</sup>。

动物实验已证实,牙周致病菌诱导的炎症与tau蛋白磷酸化存在相关性。Tang等<sup>[55]</sup>发现,牙龈卟啉单胞菌感染可通过抑制蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)活性,诱导tau蛋白超磷酸化。Ciccotosto等<sup>[56]</sup>发现,反复口服接种牙龈卟啉单胞菌的小鼠出现海马、皮层及中脑区神经元损伤,星形胶质细胞和小胶质细胞激活,IL-1 $\beta$ 和IL-6表达水平升高及tau蛋白过度磷酸化。此外,Zhang等<sup>[57]</sup>发现,牙龈卟啉单胞菌暴露可导致小鼠肠道微生物失调,损伤肠道及血脑屏障,并激活小鼠肠道和大脑中的NOD样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体3

炎症小体 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome, NLRP3), 使 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平升高, 促进 tau 蛋白磷酸化。本研究结果显示, 血清 hsCRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  均与血浆 p-tau217 呈正相关, 提示外周炎症与血浆 p-tau217 过度表达存在关联。中介效应分析进一步表明, 血清 hsCRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  在牙周炎与血浆 p-tau217 之间的关联中发挥中介作用, 提示外周炎症水平升高可解释牙周炎与血浆 p-tau217 间的相关性。然而, 外周炎症因子与血浆 p-tau217 关联的具体机制有待进一步探讨。此外, 牙周炎患者中升高的血浆 p-tau217 是否能穿过血脑屏障在脑内积聚并引发认知衰退, 也有待后续研究验证。

本研究局限性: (1) 本研究为横断面设计, 由于所有临床牙周指标、血清炎症因子及血浆 p-tau217 均为在同一时间点采集, 无法确定三者之间的时间顺序及因果关系, 可能存在反向因果(如 AD 病理影响口腔健康), 因此, 研究结果仅能提示关联而非因果关系; 中介效应分析的重点在于探讨影响机制, 而非因果关系证明, 图 1 所示的中介路径也不应理解为因果关系推导, 中介效应显著仅是从统计学上支持中介因素的存在<sup>[58]</sup>。(2) 样本量有限且经过严格筛选, 普遍性不足, 限制了研究结论的外推性。(3) 本研究牙周炎组患者的吸烟率明显高于对照组, 而吸烟不仅是牙周炎的公认危险因素, 也是 AD 的独立危险因素<sup>[9]</sup>, 尽管已通过多因素分析方法对吸烟的影响进行了一定程度的控制, 但仍可能存在一些未被完全控制的残余混杂因素, 如吸烟的剂量和年限等, 因此, 有待进一步开展研究以阐明吸烟在牙周炎与血浆 p-tau217 关联中的作用。(4) 本研究中仅检测了血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$ , 无法全面了解炎症在牙周炎与血浆 p-tau217 间的作用机制, 今后应将检测更多的血清炎症指标, 并增加检测龈沟液炎症指标, 进一步探讨相关的作用机制。(5) 研究数据未包含载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因型信息, 也未考虑社会经济地位、精神状态及饮食习惯等潜在混杂变量对血浆 p-tau217 水平的影响。(6) 本研究缺乏长期随访数据, 无法观察牙周炎的发展、血浆 p-tau217 变化, 以及认知功能变化的动态过程, 难以确定牙周炎与血浆 p-tau217 变化之间的长期关系, 以及其对认知功能的潜在影响。今后课题组将持续随访病例, 不断了解相关动态变化及长期影响。因此, 未来研究应扩大样本规模, 控制更多混杂因素, 纳入不同人群开展队列研究, 采集纵向数据验证牙周炎与血浆 p-tau217 之间的因果关系, 并研究其他炎症因子在牙周炎与血浆 p-tau217 间的中介作用。

综上所述, 本研究发现, 在认知功能正常人群中, 牙周炎与血浆 p-tau217 水平升高显著相关, 且血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在该关联间发挥中介作用。未来, 本课题组将开展牙周治疗的干预研究, 动态监测治疗前后患者血浆 p-tau217 及全身炎症指标的变化, 深化对牙周炎与血浆 p-tau217 相关性的理解, 为从牙周角度早期预防认知障碍提供高级别循证依据。

#### 【附加材料】

附图 1—2 及附表 1—2 见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0849.2025.1128FJ>。  
扫描右方二维码获取。



#### 【参考文献】

- [1] Parra Bravo C, Naguib SA, Gan L. Cellular and pathological functions of tau[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(11): 845-864.
- [2] Hong X, Huang L, Lei F, et al. The role and pathogenesis of tau protein in Alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(6): 824.
- [3] 田娜, 朱敏. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(10): 817-822.
- [4] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): S143-S169.
- [5] Botella Lucena P, Heneka MT. Inflammatory aspects of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 31.
- [6] Li S, Cai Y, Guan T, et al. Quinic acid alleviates high-fat diet-induced neuroinflammation by inhibiting DR3/IKK/NF- $\kappa$ B signaling via gut microbial tryptophan metabolites[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2374608.
- [7] 石琳, 田迅瑶, 魏秋雨, 等. 阿尔茨海默病的体液标志物和临床应用[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(10): 827-831, 863.
- [8] Larvin H, Gao C, Kang J, et al. The impact of study factors in the association of periodontal disease and cognitive disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2023, 52(2): afad015.
- [9] Carballo Á, López-Dequidt I, Custodia A, et al. Association of periodontitis with cognitive decline and its progression: Contribution of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease to this relationship[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(11): 1444-1454.
- [10] 张彦表, 魏美荣, 赵雪娟, 等. 血浆磷酸化 tau217 在牙周炎与轻度认知功能障碍间的中介效应[J]. *华西口腔医学杂志*, 2025, 43(6): 845-859.
- [11] Jiang M, Ge Z, Yin S, et al. Cathepsin B modulates Alzheimer's disease pathology through SAPK/JNK signals following administration of *Porphyromonas gingivalis*-derived outer membrane vesicles[J]. *J Clin Periodontol*, 2025, 52(3): 434-456.
- [12] Guo Y, Shen XN, Wang HF, et al. The dynamics of plasma biomarkers across the Alzheimer's continuum[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 31.
- [13] Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 712-722.

- [14] Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, *et al.* A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 398-407.
- [15] 孙维琦, 朱凌云, 徐小磊, 等. 阿尔茨海默病老年患者外周血相关生物学标志物表达及富硒食品的干预效果[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(5): 1333-1339.
- [16] von Elm E, Altman DG, Egger M, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(8): 573-577.
- [17] Yu J, Li J, Huang X. The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 156.
- [18] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(4): 367-371.
- [19] Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition[J]. *Acta Odontol Scand*, 1964, 22: 121-135.
- [20] Mazza JE, Newman MG, Sims TN. Clinical and antimicrobial effect of stannous fluoride on periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 1981, 8(3): 203-212.
- [21] Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque[J]. *Int Dent J*, 1975, 25(4): 229-235.
- [22] Gür B, Afacan B, Çevik Ö, *et al.* Gingival crevicular fluid periodontal ligament-associated protein-1, sclerostin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2023, 94(10): 1166-1175.
- [23] Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, *et al.* Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(8): 668-673.
- [24] Chapple ILC, Mealey BL, van Dyke TE, *et al.* Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S68-S77.
- [25] Lang NP, Bartold PM. Periodontal health[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(S1): S9-S16.
- [26] Trombelli L, Farina R, Silva CO, *et al.* Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S44-S67.
- [27] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(Suppl 1): S159-S172.
- [28] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, *et al.* Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(Suppl 1): S173-S182.
- [29] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S1-S8.
- [30] Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations[J]. *J Pers Soc Psychol*, 1986, 51(6): 1173-1182.
- [31] Bourgognon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity[J]. *Brain Neurosci Adv*, 2020, 4: 2398212820979802.
- [32] Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG. C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237729.
- [33] Dopico J, Botelho J, Ouro A, *et al.* Association between periodontitis and peripheral markers of innate immunity activation and inflammation[J]. *J Periodontol*, 2023, 94(1): 11-19.
- [34] Knie LV, Leknes KN, Xue Y, *et al.* Serum biomarker levels in smokers and non-smokers following periodontal therapy. A prospective cohort study[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 463.
- [35] Serdar CC, Guney Z, Balci N, *et al.* Salivary trimethylamine N-oxide: a novel non-invasive marker for periodontal inflammation[J]. *Clin Oral Investig*, 2025, 29(4): 206.
- [36] Orlandi M, Pranno N, Patel V, *et al.* Peri-implant diseases and systemic inflammation: a preliminary analysis from a cross-sectional survey of patients with hypertension[J]. *J Periodontol*, 2024, 95(6): S25-S34.
- [37] Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, *et al.* Treatment of periodontitis and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(1): 45-60.
- [38] Teles FRF, Chandrasekaran G, Martin L, *et al.* Salivary and serum inflammatory biomarkers during periodontitis progression and after treatment[J]. *J Clin Periodontol*, 2024, 51(12): 1619-1631.
- [39] Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, *et al.* Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: a case-control study[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(5): S61-S71.
- [40] Yan C, Diao Q, Zhao Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* infection-induced neurodegeneration and abnormal gut microbiota composition in Alzheimer's disease-like rats[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 884543.
- [41] Tang Z, Cheng X, Su X, *et al.* *Treponema denticola* induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating hippocampal neuroinflammation in mice[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(8): 992-1001.
- [42] Salvadó G, Ossenkopp R, Ashton NJ, *et al.* Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(5): e17123.
- [43] Gonzalez-Ortiz F, Ferreira PCL, González-Escalante A, *et al.* A novel ultrasensitive assay for plasma p-tau217: Performance in individuals with subjective cognitive decline and early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(2): 1239-1249.
- [44] Ashton NJ, Brum WS, di Molfetta G, *et al.* Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3): 255-263.
- [45] Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, *et al.* Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1085-1095.
- [46] Yakoub Y, Gonzalez-Ortiz F, Ashton NJ, *et al.* Plasma p-tau217 identifies cognitively normal older adults who will develop cognitive impairment in a 10-year window[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14537.
- [47] Zhang Q, Yang G, Luo Y, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease: insights from peripheral immune cells[J]. *Immun Ageing*, 2024, 21(1): 38.
- [48] Walker KA, Le Page LM, Terrando N, *et al.* The role of peripheral

- inflammatory insults in Alzheimer's disease: a review and research roadmap[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 37.
- [49] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [50] Kitazawa M, Cheng D, Tsukamoto MR, *et al.* Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal  $\beta$ -catenin pathway function in an Alzheimer's disease model[J]. *J Immunol*, 2011, 187(12): 6539-6549.
- [51] Quintanilla RA, Orellana DI, González-Billault C, *et al.* Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 295(1): 245-257.
- [52] Zheng C, Zhou XW, Wang JZ. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$ [J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5: 7.
- [53] Wang RP, Huang J, Chan KWY, *et al.* IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 71.
- [54] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165.
- [55] Tang Z, Liang D, Cheng M, *et al.* Effects of *Porphyromonas gingivalis* and its underlying mechanisms on Alzheimer-like tau hyperphosphorylation in sprague-dawley rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(1): 89-100.
- [56] Ciccotosto GD, Mohammed AI, Paolini R, *et al.* Chronic oral inoculation of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* induce different brain pathologies in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(Supplement\_2): S109-S116.
- [57] Zhang P, Liu Y, Jin X, *et al.* Alzheimer's disease-like pathology induced by *Porphyromonas gingivalis* in middle-aged mice is mediated by NLRP3 inflammasome *via* the microbiota-gut-brain axis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 103(2): 487-505.
- [58] Preacher KJ, Hayes AF. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models[J]. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 2004, 36(4): 717-731.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®