© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

专家论坛

从口腔衰老到全身慢性病：牙周组织衰老与常见慢性病的关联机制及防治进展*

温琳琳[1,2] 孙宏晨[1,2]**

[1]吉林大学口腔医院 吉林省口腔颅颌面疾病与组织重建重点实验室，吉林 长春 130021；[2] 吉林大学口腔医院口腔病理科，吉林 长春 130021



孙宏晨，吉林大学口腔医学研究所所长。吉林大学“唐敖庆学者”杰出教授、主任医师、博士生导师，国家级领军人才，口腔颌面外科国家重点专科负责人，国务院政府特殊津贴获得者、宝钢优秀教师奖获得者，国家重点研发专项首席科学家。主要从事骨重塑与肿瘤微环境的应用基础与转化研究。担任第七届中华口腔医学会口腔病理学专业委员会主任委员，第六届、第七届国务院学位委员会学科评议组成员，第三届、第四届和第五届口腔生物医学专业委员会副主任委员，International Journal of Oral Science、Frontiers in Dental Medicine 编委及 Clinical and Experimental Dental Research、Chinese Journal of Dental Research 副主编等职务。主持包括重点项目、重点国际合作项目和区域联合基金重点项目在内的国家自然科学基金项目 11 项，多次参编教材《口腔组织病理学》，参与制定多项专家共识，发表国际期刊论文 190 余篇，H 因子 57，获国家发明专利授权 14 件，获省部级科技进步一等奖 1 项、二等奖 2 项及中华医学科技进步三等奖 1 项。

[摘 要] 牙周组织衰老是增龄性退变与炎症性衰老共同驱动的复杂病理过程，是连接口腔健康与全身慢性病的重要纽带。牙周组织衰老通过炎症介质全身循环、微生物及其毒力因子作用、免疫防御损伤等途径，驱动心血管疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病及慢性呼吸系统疾病等重要慢性病的发生与进展。重视牙周的预防可以降低慢性病发病风险，规范的牙周治疗有助于延缓慢性病病程。本文对牙周组织衰老影响上述慢性病的作用机制和防治的最新研究进展进行综述，为进一步探索以口腔健康为靶点的慢性病防控策略提供研究思路。

[关键词] 口腔；牙周组织衰老；慢性病；炎症介质

doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.06.001

From oral aging to systemic chronic diseases: mechanisms and management of periodontal tissue aging and common chronic conditions

Wen Linlin[1,2], Sun Hongchen[1,2]**

[1] Jilin Provincial Key Laboratory of Oral and Craniofacial Diseases & Tissue Reconstruction, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; [2] Department of Oral Pathology, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

** Corresponding author: Sun Hongchen, email: hcsun@jlu.edu.cn

[**Abstract**] Periodontal tissue aging is a complex pathological process driven by both age-related degenerative changes and inflammaging, and represents a critical nexus between oral health and systemic chronic diseases. Through mechanisms including the inflammatory mediators in blood circulation, the translocation of oral microorganisms and their virulence factors, and the impairment of host immune defenses, aging periodontal tissues may contribute to the initiation and progression of major chronic conditions, including cardiovascular disease, malignancies, metabolic disorders, and chronic respiratory diseases. Improved periodontal prevention may re-

收稿日期：2026-06-30 修回日期：2026-07-13 录用日期：2026-07-14

*国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目（U25A2095）

**通信作者：孙宏晨，电子邮箱 hcsun@jlu.edu.cn

duce the risk of developing these chronic conditions, while standardized periodontal therapeutic interventions may help delay their clinical progression. This review summarizes the latest advances in the mechanisms linking periodontal tissue aging to the aforementioned chronic diseases and the corresponding preventive and therapeutic strategies, aiming to provide insights for future research on oral health-targeted chronic disease prevention and management.

[**Key words**] Oral cavity; Periodontal tissue aging; Chronic conditions; Inflammatory mediators

随着全球人口老龄化进程加速，心血管疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病及慢性呼吸系统疾病等常见慢性疾病已成为威胁人类健康的主要公共卫生问题。口腔健康与全身健康之间存在密切关联，牙周组织作为口腔的重要组成部分，其衰老状态可能是连接口腔局部病变与全身慢性病发生发展的重要纽带[1]。牙周组织的衰老是指牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质随年龄增长或慢性炎症刺激而发生的退行性变化，主要分为增龄性衰老和炎症性衰老两种类型。增龄性衰老表现为牙周组织功能衰退、防御能力下降；炎症性衰老则以慢性牙周炎为典型表现，其特征是牙周组织发生免疫紊乱并持续处在慢性炎性环境中，最终导致附着丧失和牙槽骨破坏[2]。衰老的牙周组织通过释放衰老相关分泌表型（Senescence-associated secretory phenotype，SASP）因子等炎症介质入血、使微生物及其毒力因子播撒、诱导免疫防御损伤等途径，形成全身慢性低度炎症状态，进而参与心血管疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病及慢性呼吸系统疾病的发生发展[3]。本文旨在综述牙周组织衰老介导上述慢性疾病的相关机制，并阐述基于牙周干预的全身慢性病防治策略，为口腔健康与全身慢性病管理的跨学科整合提供理论依据与研究思路。

1 牙周组织衰老对全身慢性病的影响

1.1 对心血管疾病的影响

牙周组织衰老，尤其是炎症性衰老，是心血管疾病发生发展的重要危险因素[4]。

一项针对英国和美国的老年人横断面研究显示，口腔健康状况差与高水平的炎症指标和心血管标记物如 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白细胞介素（Interleukin，Il）-6、高敏肌钙蛋白 T 呈正相关[5]。牙周炎的病理进展中，牙周膜干细胞等牙周组织细胞的核因子-κB（Nuclear factor κB，NF-κB）信号通路的激活可促进 SASP 相关促炎因子如肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor α，TNF-α）、IL-6、IL-1β 的分泌，这些细胞因子不仅加剧局部炎症，还能进入体循环影响远端器官，在心脏和主动脉组织中均观察到 IL-1β 和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A 等经典衰老分子标志物的表达显著上调，提示牙周炎可通过激活 NF-κB 信号通路诱导心血管系统发生器官特异性衰老表型，进而促进动脉粥样硬化和心肌功能障碍等心血管疾病的发生发展[6]。

心肌、心脏瓣膜及动脉粥样硬化斑块中可检测到牙周病病原体的 DNA，尤其是牙龈卟啉单胞菌，通过循环系统从牙周炎灶转移到心房，可加剧心房纤维化的进展并增加房颤风险[7]。除了细菌本身定植，牙龈卟啉单胞菌的外膜囊泡可通过牙龈卟啉单胞菌肽基精氨酸脱亚胺酶/瓜氨酸化组蛋白 H3/β-1，3-葡糖醛酸基转移酶 1（Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase/ Citrullinated histone H3/ β-1，3-glucuronyltransferase 1，PPAD/CitH3/B3GAT1）途径诱导血管内皮糖萼损伤[8]。糖萼损伤可增加内皮细胞通透性，促进血管壁脂质沉积和炎性因子释放，加速动脉粥样硬化等心血管疾病的进展。

增龄性衰老所导致的牙周组织结构薄弱、屏障功能下降、免疫环境失调（如中性粒细胞趋化性下降、吞噬细胞摄入凋亡细胞的能力受损等），均加速了上述细菌易位及炎性因子进入全身循环的过程，使得心血管系统更易受到牙周组织来源的微生物及毒力因子的攻击[9]。

1.2 对恶性肿瘤的影响

流行病学研究表明，牙周炎与全身多系统恶性肿瘤的发生及进展存在明确正向关联，其中头颈部鳞状细胞癌的关联证据最为充分，食管癌、胃癌、胰腺癌等消化道肿瘤也呈现出较高的关联一致性，牙周炎相关致病菌如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌可经血行、呼吸道或消化道途径异位定植于远端肿瘤微环境，通过激活促炎与致癌信号通路、诱导上皮–间质转化等机制促进肿瘤恶性进展，且该关联效应在老年人群中因免疫衰老、全身低度炎症累积形成的共病易感的基础上而更为显著[10]。

牙周炎状态下，炎症介质 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 CRP 升高，它们通过血液循环引起全身慢性炎症，导致免疫调节功能障碍、髓系免疫抑制、T 细胞功能障碍和耗竭[11]。这种系统性免疫抑制状态为肿瘤细胞的免疫逃逸创造了有利的微环境。已有研究表明，牙周炎可促进前列腺癌的发展和免疫逃逸[12]。

牙周组织的免疫系统衰老和微生物紊乱可加重口–肠轴的微生物流动，可能包含高度毒性的病原体，能够定植于结肠并改变其微环境，具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌与结直肠癌的发生和进展有显著关联，其中牙龈卟啉单胞菌可以通过激活造血细胞 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体，促进结直肠癌的进展[13]。

增龄性衰老可诱发牙周组织免疫衰老，表现为吞噬能力减退、免疫受体表达下调及抗原呈递

功能受损，导致局部免疫屏障削弱，为牙龈卟啉单胞菌及疱疹病毒等病原体的定植与入侵创造有利条件，使机体对感染、肿瘤等疾病的全身易感性显著增加；同时衰老牙周细胞释放 SASP 因子进入循环，形成全身慢性低度炎症状态，营造全身的促肿瘤微环境[14]。

1.3 对代谢性疾病的影响

代谢性疾病主要包括糖尿病、高脂血症、肥胖症、非酒精性脂肪肝和代谢综合征等，研究表明，这些疾病与牙周组织衰老存在关联[15]。

一项对 80 例中老年牙周炎患者的牙龈上皮、血清和牙周检测结果显示，糖尿病患者伴随着牙周过度破坏，其牙龈组织中存在显著升高的衰老标志物，如细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A，同时全身循环的 SASP 水平升高，抗炎细胞因子如 IL-4 显著减少[16]。同时，牙周炎中微生物菌群失调使得牙龈卟啉单胞菌、伴放线杆菌、具核梭杆菌和齿垢密螺旋体的丰度增加，导致毒力因子如脂多糖、外膜囊泡等水平过高，这些毒力因子通过深层牙周袋或胃肠道进入血液循环，导致胰岛 β 细胞和肝脏、内脏脂肪组织及骨骼肌等外周胰岛素靶向组织的葡萄糖和脂质代谢异常，最终促进 2 型糖尿病的发生和发展[17]。虽然牙周炎相关的毒力因子可以在 β 细胞和外周胰岛素靶向细胞中检测到，但它们从牙周袋输送到这些细胞发挥作用的途径尚未明确。

高脂血症、肥胖症、非酒精性脂肪肝病是脂代谢紊乱的代表性疾病。牙周组织的衰老可以通过炎症介质和微生物代谢产物来干扰全身脂代谢稳态[18]。中至重度牙周炎与血脂异常呈正相关[19]。牙周炎可以加重肥胖期间的胰岛素抵抗，牙龈卟啉单胞菌可以升高脂肪细胞内反应活性氧水平和炎性因子浸润，脂肪细胞分泌的瘦素和抵抗素升高、脂联素降低，促进脂肪组织炎症和胰岛素抵抗，从而驱动肥胖相关代谢紊乱[20]。在牙周组织发生炎症和衰老期间，肝脏持续暴露于从口腔内扩散的各种致病因子，如细菌及其副产物、炎性因子和反应活性氧，这些因素可能参与非酒精性脂肪肝病的进展[21]。与无牙周炎或轻度牙周炎的患者相比，患有中至重度牙周炎的非酒精性脂肪性肝病患者的全因死亡风险及心血管疾病相关死亡风险升高[22]。

代谢综合征是肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等共同出现的一种代谢紊乱症候群，牙周衰老通过慢性炎症、全身氧化应激、微生物易位等多重路径同时干扰糖、脂代谢与血管功能，升高代谢综合征的发病风险，并推动疾病进展[23]。胰岛素抵抗是代谢综合征的常见病理特征，牙周炎会加重饮食诱发的胰岛素抵抗，且牙龈卟啉单胞菌在肠道中定植增多，其进入肠道后可引起肠道菌群失调和芳香烃受体信号失活，从而加剧胰岛素抵抗，促进代谢综合征的发生[24]。

1.4 对呼吸系统慢性疾病的影响

牙周组织衰老是慢性阻塞性肺疾病（Chronic obstructive pulmonary disease，COPD）、肺纤维化、阻塞性睡眠呼吸暂停、哮喘等呼吸系统慢性疾病的重要危险因素[25]。

COPD 是与牙周衰老关联证据最为充分的呼吸系统疾病之一。利用全国性的大规模前瞻性生物医学数据库英国生物样本库进行横断面研究发现，牙周病与气流受限之间存在明确关联，队列研究进一步证明牙周病与 COPD 发病风险增加相关[26]。一项包含 1 385 例 75 岁及以上患者的回顾性队列研究结果显示，牙周炎与呼吸道疾病总死亡率呈正相关，且随着牙周炎严重程度的增加，COPD 死亡率的风险也显著增加[27]。牙菌斑、牙周袋或唾液中的口腔微生物可能被吸入下呼吸道，导致或加重急性呼吸道感染和慢性疾病[28]。在 COPD 伴牙周炎小鼠模型中发现，牙龈卟啉单胞菌可经呼吸道移位至肺部，通过激活 NF-κB/p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导肺泡上皮细胞分泌趋化因子以招募中性粒细胞，并促使中性粒细胞释放基质金属蛋白酶-8 和中性粒细胞弹性蛋白酶，从而加重气道炎症、组织损伤及肺功能恶化[29]。

牙周衰老通过炎症介质循环、微生物易位定植及其毒力因子分泌促进肺纤维化、阻塞性睡眠呼吸暂停及哮喘的发展。牙周炎可通过促进牙龈卟啉单胞菌向肺部易位，增加中性粒细胞和辅助性 T 细胞 17 的浸润，其中辅助性 T 细胞 17 通过 IL-17A 调控中性粒细胞聚集，从而加重肺纤维化[30]。牙周炎患者患重度阻塞性睡眠呼吸暂停的患病率更高，可能通过系统性炎症介质如 IL-1β、IL-6 的循环播散、氧化应激加剧及口腔-呼吸道微生物易位参与阻塞性睡眠呼吸暂停的发生与加重[31]。慢性牙周炎中牙周病原体中间普氏菌与严重哮喘呈正相关，但具体机制不清[32]。

牙周增龄性退变会导致免疫衰老、累积的氧化损伤和组织修复能力下降，增加老年人群对慢性炎症疾病的易感性。免疫衰老通过重塑气道内的免疫应答反应，削弱宿主对牙周病原体的防御能力，为牙周炎和肺部疾病的发展创造了有利环境，同时在增龄牙周组织中的牙周致病菌定植增多，牙周致病菌经误吸侵入下呼吸道后可诱发肺部感染，上述多重机制共同推动 COPD、肺纤维化、阻塞性睡眠呼吸暂停、哮喘等呼吸系统慢性疾病的发生与发展[33]。

2 防治策略

2.1 基础预防措施

在牙周组织炎症及衰老发生前进行主动干预，不仅能够维护口腔健康，还可延缓全身慢性病的进展。

首先，应推广巴氏刷牙法并联合使用牙线、

牙缝刷等辅助清洁工具，可有效减少牙菌斑定植，降低牙龈炎症发生率，从而延缓炎症性衰老进程[34]。其次，吸烟会改变口腔、肺部和肠道的微生物群，导致牙周炎、哮喘、COPD、克罗恩病、溃疡性结肠炎和癌症等多种疾病[35]。戒烟限酒、控制体重、均衡膳食及减少高糖与加工食品摄入是减轻全身氧化应激、延缓牙周组织增龄性衰老的重要措施[36]。最后，适量补充维生素 D 可以降低牙周炎和心血管疾病、糖尿病、呼吸系统疾病等其他不良健康状态的风险，其机制可能是促进骨骼和软骨的形成、降低炎症风险、增强免疫保护、改善内皮完整性以及减少基质金属蛋白酶的产生[37]。

2.2 牙周衰老的防治

牙周衰老的防治以规范的牙周基础治疗为核心，包括龈上洁治、龈下刮治及根面平整，目的是清除局部感染源和衰老细胞聚集的微环境，降低全身炎症介质水平。研究结果显示，牙周基础治疗 6 个月后 CRP、IL-6、TNF-α 等炎性因子水平降低，血管内皮功能改善，心血管事件风险降低[38]。此外，牙周基础治疗能够在 6 个月随访期间逐步降低 2 型糖尿病吸烟者的血清 CRP 水平，辅助改善血糖控制[39]。

牙周基础治疗通过清除龈下菌斑生物膜、降低牙周袋内致病菌载量，从源头减少牙龈卟啉单胞菌等核心致病菌及其毒力因子向全身器官的易位扩散，削弱其对远端组织的病理损伤[40]。牙周基础治疗可减少牙龈卟啉单胞菌等致病菌向血循环的易位，降低脂多糖及肽基精氨酸脱亚胺酶等毒力因子的全身扩散水平，从而减轻心房纤维化刺激、降低房颤发生与复发风险[41]。对呼吸系统疾病，牙周基础治疗可减少口腔致病菌随唾液误吸入下呼吸道的风险，减少炎性细胞因子如 CRP 的释放，减轻气道慢性炎症与肺组织破坏[42]。

针对免疫防御损伤现象，牙周基础治疗可以通过清除菌斑生物膜、控制慢性炎症刺激，减少衰老细胞的产生与累积。牙周基础治疗后 3 个月 SASP 标志物如 IL-1β、基质金属蛋白酶-3 均趋近健康对照水平[43]。牙周基础治疗后辅助性 T 细胞 17 的比例在牙周炎症稳定位点和进展位点均显著下降，提示治疗可通过调整免疫细胞组成恢复局部免疫微环境稳态，从而降低全身促炎负荷，可能在心血管、肿瘤、呼吸、代谢等全身性疾病的辅助防治中发挥重要作用[44]。

2.3 共病的协调管理

全身慢性病的常规治疗药物中，多种药物也具有延缓牙周组织衰老的作用；而牙周治疗的辅助用药亦可对全身慢性病产生积极调控效应，这种共同治疗为共病患者的新型用药方案提供了理论依据。

在心血管疾病的治疗中，他汀类药物广泛用于高脂血症和冠心病的治疗，其同样适用于牙周炎的辅助治疗，局部应用可使牙周临床附着水平增加并促进骨再生，这可能与他汀类药物可以调节免疫系统活性，减少炎症，抑制微生物生长以及促进伤口愈合有关[45]。牙周炎常用四环素类抗生素，如多西环素、米诺环素，它们也可发挥抗肿瘤的辅助作用。在转移性前列腺癌的治疗中，接受多西环素治疗的患者，其血清前列腺特异性抗原水平显著下降，可能与多西环素减少前列腺癌细胞的增殖和迁移、抑制基质金属蛋白酶等机制有关，这提示多西环素在控制癌症进展和减轻肿瘤负担方面具有一定的潜力[46]。二甲双胍作为 2 型糖尿病一线用药和抗衰老药物，可以有效延缓牙周组织衰老，其机制可能是激活自噬、降低细胞衰老、减轻氧化应激损伤、缓解牙周组织破坏与附着丧失[47]。在呼吸系统疾病的治疗中，多西环素在囊性纤维化肺上皮细胞系中表现出较好的抗炎效果，可以降低 IL-8 和基质金属蛋白酶-9 的释放[48]。

针对全身衰老相关指标如 SASP 因子水平进行干预，可有效减少系统性炎症负荷。达沙替尼联合槲皮素的干预可有效清除衰老细胞、降低 SASP 相关炎症介质如 IL-8、基质金属蛋白酶-3 的表达，在体内外实验中均显著减轻了牙龈衰老和牙槽骨丢失，同时在特发性肺纤维化、糖尿病、动脉粥样硬化及肥胖等多种与衰老相关的慢性疾病中具有良好的治疗效果，提示衰老细胞和 SASP 的清除不仅可作为牙周炎的辅助治疗手段，还为延缓上述全身衰老相关疾病的进展提供了新方向[49]。

牙周组织衰老和炎症相关分子标志物，如 IL-6、TNF-α、CRP、基质金属蛋白酶等指标，可在唾液与血清中稳定检出，因唾液样本无创，易获取，可定期对老年人群开展心血管疾病、糖尿病等慢性病的早期风险预警[50]。同时也可用于监测牙周干预后全身炎症状态的改善情况，量化评估牙周治疗对全身慢性病的治疗效果。

3 小结

牙周组织衰老作为增龄性退变与炎症性损伤共同作用的结果，可连接口腔健康与心血管、恶性肿瘤、代谢及呼吸等全身慢性病。增龄性衰老导致牙周组织功能衰退、防御能力下降，而炎症性衰老则在其基础上进一步通过炎症介质全身循环、口腔致病菌及其毒力因子作用，放大全身低度炎症反应，加速全身慢性病进展。通过口腔卫生指导、定期专业维护及全身危险因素控制可有效延缓牙周衰老，规范化牙周治疗能够降低全身炎症负荷、延缓慢性病进展。针对共有机制开展协同干预，可为慢性病防控提供新的治疗策略。

参考文献

[1] Glavina A, Martić D, Perko M A, et al. The oral micro-

biome and systemic health: current insights into the mouth-body connection[J]. Life, 2026, 16(2): 294.

[2] Cheng J, Aung C T Z, Suslavich S F, et al. From senescence and inflammaging to systemic comorbidities: drivers of aging-associated periodontitis[J]. Periodontol 2000, 2026. doi: 10.1111/prd.70049.

[3] Romandini M, Hajishengallis G, Curtis M, et al. Periodontal medicine rewired: mechanisms linking periodontitis to systemic diseases[J]. J Periodontal Res, 2026, 61(4). doi: 10.1111/jre.70099.

[4] Orlandi M, Graziani F, D'Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 107-124.

[5] Kotronia E, Wannamethee S G, Papacosta A O, et al. Poor oral health and inflammatory, hemostatic, and cardiac biomarkers in older age: results from two studies in the UK and USA[J]. J Gerontol Ser A, 2021, 76(2): 346-351.

[6] Lo S C, Wang Y F, Deng X L. Periodontitis-induced systemic multi-organ aging mediated by the NF-κB signalling pathway[J]. Chin J Dent Res, 2025, 28(3): 173-184.

[7] Miyauchi S, Kawada-Matsuo M, Furusho H, et al. Atrial translocation of Porphyromonas gingivalis Exacerbates atrial fibrosis and atrial fibrillation[J]. Circulation, 2025, 151(21): 1527-1540.

[8] Yin S, Qiao Q, Li Z, et al. Porphyromonas gingivalis-derived outer membrane vesicles promote vascular endothelial glycocalyx injury via the PPAD/CitH3/B3GAT1 pathway[J]. J Nanobiotechnol, 2026, 24(1): 137.

[9] Ebersole J L, Graves C L, Gonzalez O A, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease[J]. Periodontol 2000, 2016, 72(1): 54-75.

[10] Baima G, Minoli M, Michaud D S, et al. Periodontitis and risk of cancer: mechanistic evidence[J]. Periodontol 2000, 2024, 96(1): 83-94.

[11] Bogdan-Andreescu C F, Albu D, Slăvescu D A, et al. Periodontitis-induced immune reprogramming: implications for cancer immunotherapy response[J]. Biomedicines, 2026, 14(2): 480.

[12] Wang S, Nie F, Yin Q, et al. Periodontitis promotes tumor growth and immune evasion via PD-1/PD-L1[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 74(1): 22.

[13] Chauca-Bajaña L, Ordoñez Balladares A, Lorenzo-Pouso A I, et al. Periodontitis and oral pathogens in colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis[J]. Dent J, 2025, 13(12): 595.

[14] Villalobos V, Garrido M, Reyes A, et al. Aging envisage imbalance of the periodontium: a keystone in oral disease and systemic health[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1044334.

[15] Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(4): 449-459.

[16] Song X, Yue Z, Fan L, et al. Relationship between circulating senescence-associated secretory phenotype levels and severity of type 2 diabetes-associated periodontitis: a cross-sectional study[J]. J Periodontol, 2023, 94(8): 986-996.

[17] Su Y, Ye L, Hu C, et al. Periodontitis as a promoting factor of T2D: current evidence and mechanisms[J]. Int J Oral Sci, 2023, 15: 25.

[18] Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 125-153.

[19] Gomes-Filho I S, Oliveira M T, da Cruz S S, et al. Periodontitis is a factor associated with dyslipidemia[J]. Oral Dis, 2022, 28(3): 813-823.

[20] Thouvenot K, Turpin T, Taïlé J, et al. Links between insulin resistance and periodontal bacteria: insights on molecular players and therapeutic potential of polyphenols[J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 378.

[21] Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, et al. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an emerging concept of oral-liver axis[J]. Periodontol 2000, 2021, 87(1): 204-240.

[22] Zhang Z, Zheng Q, Liu Y, et al. Association between periodontitis and mortality in participants with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: results from NHANES[J]. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 567.

[23] Aizenbud I, Wilensky A, Almoznino G. Periodontal disease and its association with metabolic syndrome—a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 13011.

[24] Niu C, Lv W, Zhu X, et al. Intestinal translocation of Live Porphyromonas gingivalis drives insulin resistance[J]. J Dent Res, 2024, 103(2): 197-207.

[25] Liu X, Shi F, Zeng J, et al. Oral microbiota and respiratory diseases: advances and perspectives[J]. Clin Microbiol Rev, 2025, 38(2): e00150-e00124.

[26] Wang D, Dai L, Cui Z, et al. Association between periodontal diseases and chronic obstructive pulmonary disease: evidence from sequential cross-sectional and prospective cohort studies based on UK Biobank[J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(1): 97-107.

[27] Qian Y, Yuan W, Mei N, et al. Periodontitis increases the risk of respiratory disease mortality in older patients[J]. Exp Gerontol, 2020, 133: 110878.

[28] Mammen M J, Scannapieco F A, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 234-241.

[29] Zhang L, Tian H, Ma Y, et al. Periodontitis pathogen Porphyromonas gingivalis promotes chronic obstructive pulmonary disease via affecting neutrophils chemotaxis and function[J]. Int J Oral Sci, 2026, 18: 4.

[30] Ye H L, Meng X Q, Li H, et al. Periodontitis aggravates pulmonary fibrosis by Porphyromonas gingivalis-promoted infiltration of neutrophils and Th17 cells[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1595500.

[31] Arango Jimenez N, Morales Vera D Z, Latorre Uriza C, et al. Relationship of obstructive sleep apnea with periodontal condition and its local and systemic risk factors [J]. Clin Oral Investig, 2023, 27(6): 2823-2832.

[32] Lopes M P, Cruz Á A, Xavier M T, et al. Prevotella intermedia and periodontitis are associated with severe asthma[J]. J Periodontol, 2020, 91(1): 46-54.

[33] Gomes-Filho I S, Passos J S, Seixas da Cruz S. Respiratory disease and the role of oral bacteria[J]. J Oral Microbiol, 2010, 2(1): 5811.

[34] Worthington H V, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, et al. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4): CD012018.

[35] Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 225.

[36] Suvan J E, Sabalic M, Araújo M R, et al. Behavioral strategies for periodontal health[J]. Periodontol 2000, 2022, 90(1): 247-261.

[37] Grant W B, van Amerongen B M, Boucher B J. Periodontal disease and other adverse health outcomes share risk factors, including dietary factors and vitamin D status [J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2787.

[38] Luthra S, Orlandi M, Hussain S B, 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.

[39] da Silva Barbirato D, Nogueira N S, Guimarães T C, et al. Improvement of post-periodontitis-therapy inflammatory state in diabetics: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Oral Investig, 2024, 28(9): 514.

[40] Krajewski A, Perussolo J, Ercal P, et al. The effect of non-surgical periodontal therapy on subgingival microbiota: a systematic review and meta-analysis[J]. J Periodontal Res, 2025, 60(10): 963-993.

[41] Surma S, Lip G Y H. Periodontitis and atrial fibrillation [J]. Eur J Prev Cardiol, 2025: zwaf626.

[42] Røsland A, Bertelsen R J, Heinrich J, et al. Effect of periodontal therapy on lung function: a twelve-month follow-up intervention study[J]. Respir Res, 2025, 26 (1): 172.

[43] Koidou V P, Hagi-Pavli E, Nibali L, et al. Elucidating the molecular healing of intrabony defects following non-surgical periodontal therapy: a pilot study[J]. J Periodontal Res, 2024, 59(1): 53-62.

[44] Duran-Pinedo A E, Solbiati J, Teles F, et al. Subgingival host-microbiome metatranscriptomic changes following scaling and root planing in grade Ⅱ/Ⅲ periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2023, 50(3): 316-330.

[45] Pietrzko M M, Pietrzko M, Niemczyk W, et al. Subgingival delivery of statins as an adjunct in the non-surgical treatment of periodontitis: a systematic review[J]. Biomedicines, 2025, 13(1): 182.

[46] Guzmán-Esquivel J, Garcia-Garcia H S, Hernández-Fuentes G A, et al. The impact of doxycycline as an adjunctive therapy on prostate-specific antigen, quality of life, and cognitive function in metastatic prostate cancer patients: a phase Ⅱ randomized controlled trial [J]. Pharmaceutics, 2025, 17(4): 404.

[47] Ye X, Wang Y, Tian Y, et al. Metformin alleviates junctional epithelium senescence via the AMPK/SIRT1/autophagy pathway in periodontitis induced by hyperglycemia[J]. Heliyon, 2024, 10(6): e27478.

[48] Bensman T J, Nguyen A N, Rao A P, et al. Doxycycline exhibits anti-inflammatory activity in CF bronchial epithelial cells [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25 (5): 377-382.

[49] Rattanaprukskul K, Xia X J, Hysa M, et al. Dasatinib and quercetin limit gingival senescence, inflammation, and bone loss [J]. J Dent Res, 2025, 104 (4): 419-427.

[50] Fahim S M, Miah M, Marcotte M, et al. Saliva as a matrix for primary care: feasibility and scoping of its use for assessment of nutrition and inflammation[J]. Adv Nutr, 2026, 17(5): 100625.