四川大学学报（医学版） 2026，57（1）：56－64
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20260160510

在线全文

衰老背景下口腔微生态失调与功能减退在阿尔茨海默病进程中的作用*

李雅卓[1]， 陈雨晴[1]， 陈 帅[1,2]， 黄晓晶[1,2△]

1. 福建省口腔疾病研究重点实验室，福建省口腔生物材料工程技术研究中心，福建省高校口腔医学重点实验室，福建医科大学口腔医学院/附属口腔医院（福州 350002）；2. 福建省口腔组织缺损性疾病临床医学研究中心，福建医科大学口腔医学院/附属口腔医院（福州 350002）

【摘要】 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种多因素介导的神经退行性疾病，给老龄化社会带来重大挑战。研究表明，口腔健康是影响AD病理进程的关键一环，因此积极探索这一可干预风险因素至关重要。本文提出，衰老驱动的口腔微生态失调与功能减退，可能通过诱发并加剧系统性炎症、干扰“口-肠-脑”轴稳态，促进AD进展。此外，两者还可能通过各自介导的特异性通路加剧损伤：微生态失调可导致口腔病原体直接侵入中枢，促进β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein, Aβ）沉积与Tau蛋白过磷酸化；口腔功能减退所致的慢性感觉剥夺可引发神经元退变和关键认知脑区的不良重塑。本综述旨在系统阐述衰老背景下口腔微生态失调与口腔功能减退在AD发生发展中的作用，解析其潜在生物学机制，并探讨将口腔健康管理纳入AD综合防治策略的潜在价值。

【关键词】 阿尔茨海默病 衰老 口腔 生态失调 综述

Aging-Associated Oral Microbiota Dysbiosis and Hypofunction: Their Role in Alzheimer's Disease Pathogenesis

LI Yazhuo[1], *CHEN Yuqing*[1], *CHEN Shuai*[1,2], *HUANG Xiaojing*[1,2△]. 1. *Fujian Key Laboratory of Oral Diseases & Fujian Provincial Engineering Research Center of Oral Biomaterial & Stomatological Key laboratory of Fujian College and University, School and Hospital of Stomatology, Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China*; 2. *Clinical Research Center for Oral Tissue Deficiency Diseases of Fujian Province, School and Hospital of Stomatology, Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China*

△ Corresponding author, E-mail: hxiaoj@163.com

This work was supported by the Health and Medical Science and Technology Project of Fujian Province (No. 2022GGA042).

[Abstract] Alzheimer's disease (AD), a multifactorial neurodegenerative condition, imposes a major burden on societies with aging populations. Recent research indicates that oral cavity health is a critical factor influencing AD pathology, making proactive investigation of this modifiable risk factor essential. This review proposes that aging-related oral microecological dysbiosis and oral hypofunction may promote AD progression by inducing or exacerbating systemic inflammation and disrupting the homeostasis of the "oral-gut-brain" axis. Moreover, each factor may worsen damage through distinct biological pathways: oral microbiota dysbiosis allows direct invasion of the central nervous system by oral pathogens, promoting amyloid β-protein (Aβ) deposition and Tau hyperphosphorylation, while chronic sensory deprivation from oral dysfunction triggers neuronal degeneration and adverse remodeling in key cognitive brain regions. This review aims to systematically elucidate the roles of oral microbiota dysbiosis and oral hypofunction in AD pathogenesis in the context of aging, clarify their underlying biological mechanisms, and explore the potential value of integrating oral cavity health management into comprehensive AD prevention and treatment strategies.

[Key words] Alzheimer's disease Aging Oral cavity Dysbiosis Review

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病，目前尚无从根本延缓或逆转病程的有效疗法[1]。流行病学显示，人口老龄化推动了全球AD患病率显著上升，预计将于2050年增至当前两倍[2]。最新调查数据显示，1990–2021年，中国AD及相关痴呆（Alzheimer's disease and related dementias, ADRD）的患者患病率与死亡率分别上升249%和239%。目前，中国ADRD相关的病例数、死亡数及伤残调整生命年负担已占全球近三成，且均居全球

* 福建省卫生健康科技计划项目（No. 2022GGA042）资助

△ 通信作者，E-mail: hxiaoj@163.com

出版日期：2026-01-20

首位，使公共卫生与社会经济压力持续攀升[3]。

高龄（通常指65岁及以上）和载脂蛋白E基因ε4等位基因（apolipoprotein E ε4, *APOE ε4*）是公认的AD高风险因素[4]。不同于遗传突变主导的早发型AD，绝大多数散发性AD被认为是中枢病理演进与可干预外周因素共同作用的复杂结果。在众多可干预的外周因素中，口腔健康的角色日益受到关注[2]。《中国阿尔茨海默病蓝皮书（精简版）》指出口腔健康不良（如牙周炎、牙齿脱落）可能是AD的可干预风险因素，提示AD患者的口腔状态值得关注[5]。伴随着机体老化，口腔微生态失调与功能减退可能引起脑血流、神经代谢失衡及结构重塑，最终加剧老年期认知退化。

因此，本文旨在系统梳理衰老背景下口腔微生态失调及功能减退与散发性AD的关联证据及潜在机制，并进一步探讨二者在AD进程中可能存在的相互促进与协同作用，并探讨将口腔健康管理纳入AD综合防控体系的前景。

1　衰老背景下的口腔微生态失衡与AD

1.1　流行病学证据

多项流行病学研究提示，口腔微生态失调相关疾病（尤其是牙周炎）与老年人认知功能下降及AD风险增加密切相关[6]。中重度牙周炎患者的整体认知评分显著低于口腔健康者，且在随访过程中以更快速度下降[7]。值得注意的是，部分研究基于血清或唾液炎症因子、口腔菌群组成等指标的分析结果，提出牙周致病菌丰度升高与认知功能减退程度呈剂量–效应关系[8]。此外，牙周炎与全身慢性低度炎症标志物（如C反应蛋白、促炎细胞因子）升高往往并存，可能通过驱动并加速全身性的生物学衰老进程导致大脑认知水平下降[9]。尽管现有流行病学研究多为观察性设计，尚难以完全排除反向因果关系，但总体证据支持：在衰老背景下，口腔微生态失调相关疾病可能通过长期累积效应，增加认知功能损害及AD发生发展的风险[10]。

1.2　衰老背景下的口腔微生态失调

口腔作为人体第二大微生物库，其微生物稳态与宿主的免疫、代谢及全身健康密切相关[11]。衰老能引起口腔菌群多样性与组成发生特征性改变：虽然菌群多样性一定程度增加，但机会性致病菌相对富集，有益共生菌的丰度相对下降[12]。这种衰老驱动的微生态失调不仅直接促进老年人口腔疾病，还与心血管疾病、认知障碍等衰老相关的全身性疾病密切相关[13]。

免疫衰老可能是打破老年人口腔微生态平衡的关键始动因素。在固有免疫层面，衰老导致口腔黏膜紧密连接蛋白（如Claudin-1、Occludin）下调、唾液流量及其中的抗菌成分锐减，从而削弱口腔屏障和非特异性防御功能[14]；同时，中性粒细胞等先天免疫细胞募集、趋化和杀菌能力明显下降，进一步降低其清除致病菌的能力[15]。在适应性免疫层面，T/B亚群细胞比例失衡及功能异常削弱黏膜免疫应答，进一步促进口腔菌群组成紊乱[16]。此外，龈沟上皮中表达的苦味受体（Tas2Rs）可能作为非传统的免疫哨兵发挥着关键作用，它能通过感知细菌代谢产物来控制抗菌肽释放以调控菌群稳态[17]。鉴于味觉信号分子存在增龄性改变，推测衰老可能通过抑制其功能间接促进口腔微生态失衡。

除免疫调控衰退外，口腔组织中积累的衰老细胞还能通过衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）持续释放促炎因子，这种慢性炎症微环境会对菌群组成形成选择性压力，抑制有益共生菌生长，促使口腔内的牙龈卟啉单胞菌（*P. gingivalis*）、具核梭杆菌（*F. nucleatum*）等厌氧病原菌的过度增殖[18-19]。

综上，衰老诱发的内在生物学改变，共同塑造了一个易失衡的口腔微生态环境；长期用药、义齿佩戴等老年人常见外源性因素可进一步放大这一失衡[20]，通过改变口腔生态位并施加选择压力，加剧口腔微生态失调进程[21]。

1.3　衰老背景下口腔微生态失调引起AD的机制

在衰老进程中，口腔微生态失衡可诱发或加重宿主的全身慢性低度炎症，显著增加中枢系统的炎症负荷，从而可能影响AD相关病理过程[22]。动物研究表明，多种口腔致病菌感染可诱导海马区神经炎症反应，伴随突触蛋白减少及AD样病理特征的出现，提示口腔来源的病原及炎症信号可能是驱动神经退行性改变的重要外周驱动因素之一[23]。

从机制上看，现有研究提出口腔病原体及其毒力因子可能通过多种途径影响脑内稳态，其中包括病原体及相关成分的中枢暴露以及更为普遍的远程炎症放大效应。一方面，部分病原体在实验条件下能降解血脑屏障紧密连接蛋白（如claudin-5、occludin）增加其通透性，进而直接侵入中枢神经系统并激活脑内小胶质细胞、星形胶质细胞，引发局部神经炎症[24-25]。然而，该过程在人类AD中的发生频率及其病理意义仍有待进一步澄清。另一方面，目前证据更为一致支持的是远程炎症作用机制。以研究最深入的*P. gingivalis*为代表，可分泌相关毒力因子（脂多糖、牙龈蛋白酶等）或胞外囊泡激活TLR4-MyD88依赖信号，放大炎症效应进而诱导小胶质细胞中

NLRP3炎症小体通路及糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)通路等多条促炎通路持续激活[26-27],从而间接影响脑内代谢稳态及脑血管功能。此外,其产生的毒力因子磷酸甘油二氢神经酰胺(PGDHC)相较于LPS,能更显著提高SH-SY5Y神经元细胞中*TNF-α*和*IL-6* mRNA水平并使其关键调节因子SIRT1活性下降[28],这些结果,提示口腔来源毒力因子可能通过诱导衰老相关分泌表型促进神经元衰老,从而为连接口腔感染与神经退行性病变之间提供潜在分子层面解释。同时,衰老状态下由训练性免疫(trained immunity)驱动的先天免疫代谢重编程,可整体抬升机体炎症基线水平,进一步放大口腔来源炎症信号对中枢神经系统的影响[29-30]。

除直接作用或远程炎症作用外,在衰老背景下,口腔微生态失衡还可能通过"口-肠-脑"轴被进一步放大[29, 31]。牙周炎等口腔感染性疾病可通过破坏肠道稳态诱发AD,动物模型证实,牙周炎相关菌群移植或持续口腔感染均可诱发肠道菌群失衡和肠黏膜炎症,继而导致外周炎症放大、BBB功能受损以及中枢神经炎症反应增强[23, 32]。衰老相关的肠道微生态多样性下降及肠黏膜屏障功能减退,使来源于口腔的病理信号更易扰动肠道稳态,促使肠源性炎症介质进入循环系统,持续激活外周免疫反应,并可能加剧AD相关的神经炎症与神经元损伤[33-35]。

综上,在衰老这一共同背景下,口腔微生态失衡可通过病原体及相关成分的中枢暴露、系统性炎症放大及"口-肠-脑"轴等多重通路,持续抬升中枢神经系统的炎症负荷(图1)。这些机制可能共同影响 AD 相关的神经炎症状态及神经元稳态,但其在人体内发生发展中的因果作用及相对重要性仍有待进一步研究加以明确。

2 衰老背景下的口腔功能减退与AD

2.1 流行病学证据

衰老对口腔的影响不仅限于微生态,还表现为口腔软硬组织的功能性衰退。日本老年牙科医学会将这种与年龄相关的多维度、系统性的口腔功能减退定义为"口腔衰弱"(oral frailty, OF),它是反映老年人口腔及全身健康、营养状况及社会行为的重要综合征[36-37]。以牙齿缺失和咀嚼能力下降为代表的功能减退,与老年人认知功能损害之间的关联已在多项流行病学研究中得到验证[38-39]。牙齿缺失数量与认知功能下降风险呈显著正相关,每多缺失一颗牙齿,认知障碍风险增加1.4 %[40]。

进一步分析显示,即便在控制全身炎症指标、营养状况及社会经济因素后,咀嚼功能丧失本身仍然与认知衰退呈独立相关。这提示口腔功能减退并非仅通过炎症或营养途径间接影响大脑,还可能存在特异性的神经生物学机制。此外,部分前瞻性研究观察到,佩戴义齿或通过修复治疗恢复咀嚼功能的老年人,其认知功能下降速度较未修复者明显减缓,进一步支持口腔功能在维持认知健康中的潜在保护作用[8]。

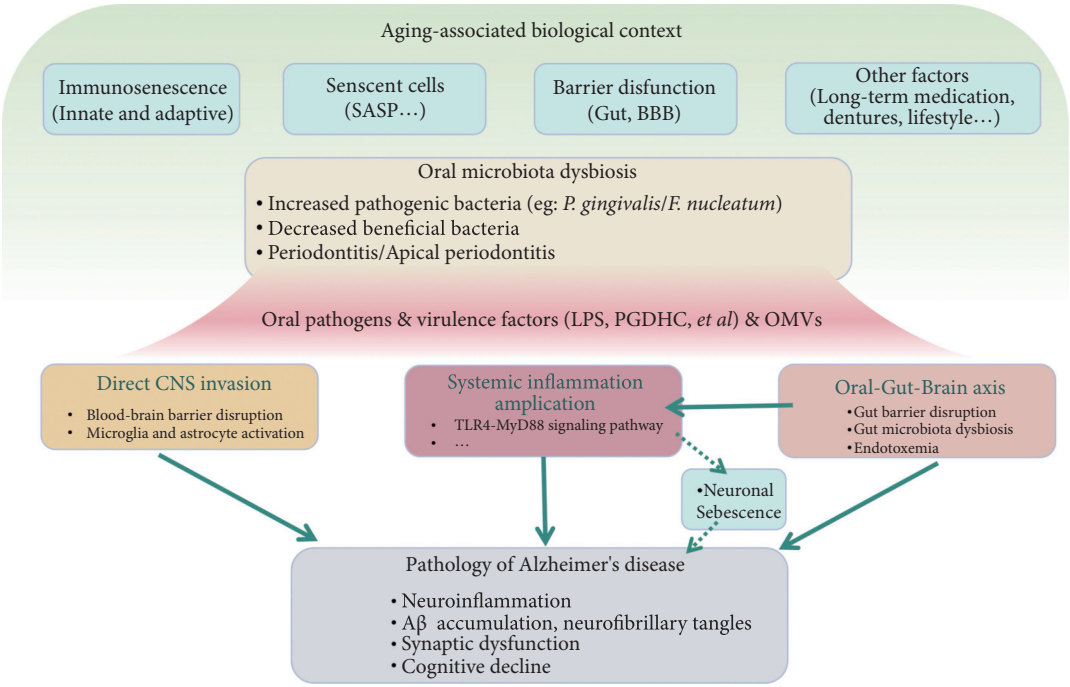

图 1 衰老背景下口腔菌群失调与阿尔茨海默病发病机制

Fig 1 Linking oral microbiota dysbiosis to Alzheimer's disease pathogenesis in aging

综上，现有流行病学证据支持：在衰老人群中，口腔功能减退不仅是AD的伴随现象，更可能是其发生发展过程中一个具有预测意义且可干预的风险因素。

2.2　衰老背景下的口腔功能减退

口腔功能减退通常伴随着口颌系统肌肉功能退化，这一变化与增龄相关的全身性肌肉衰减症（sarcopenia）密切相关，表现为咀嚼力下降、舌口唇功能减退、舌压降低等[41-42]。研究显示，老年恒河猴在咀嚼时舌部运动节律性显著降低，相对于下颌运动的反馈反应也出现了明显延迟[43]，这提示衰老过程中口内肌肉的协调控制能力下降。

口腔功能还高度依赖包含大脑指令输出与口腔感觉信息精确反馈在内的完整的神经调控环路。口腔内精细触压觉感受器（如Meissner小体、Piezo2机械敏感离子通道）增龄性地减少、退化，会导致三叉神经的感受输入减弱[44-45]。这种“去输入”现象使口腔失去了精准的本体感觉反馈，机体对早期牙周炎症、食物嵌塞或咬合创伤等物理刺激的感知变得迟钝，在全身内分泌改变及免疫衰老驱动的炎症作用下，引发成骨与破骨细胞功能失衡，最终表现为牙槽骨高度降低、密度降低及牙齿松动脱落[46-47]。

总之，年龄相关的口腔功能减退，由口颌肌群增龄性退化与神经感知钝化共同驱动。在机械刺激减弱与炎症的共同作用下，引发牙槽骨代谢失衡与结构退化，最终导致口腔软硬组织系统性退化的进程。

2.3　衰老背景下的口腔功能减退引起AD的机制

在衰老过程中，口腔功能减退状态可能通过多种神经生物学和系统调控通路影响神经稳态，并与AD相关的神经功能改变存在关联（图2）。

在神经环路方面，颌面部大部分触压觉和本体感觉信息主要经三叉神经上行传入，对脑干上行网状激活系统（ascending reticular activating system, ARAS）维持兴奋性具有重要作用。其中蓝斑核（locus coeruleus, LC）作为去甲肾上腺素（NE）的主要来源，对抑制神经炎症、维系海马体功能及调节认知功能具有重要作用。既往研究强调了海马体等部位在AD中的重要作用[22]，而近年研究发现，LC是AD病理过程中最早出现Tau蛋白缠结的区域之一，其退变可能是AD级联反应的始动事件[48-49]。动物实验表明，拔除大鼠上颌磨牙可导致中脑三叉神经核和LC中神经核细胞数显著降低，降低大脑皮层和海马体NE的供应，导致认知功能下降[50]。三叉神经输入异常（如三叉神经痛）也可导致大脑功能网络放电不对称并伴随认知功能下降[51]。这些研究提示，口腔相关感觉输入的改变可能通过影响 LC–NE 系统调节中枢神经功能稳态。在衰老过程中，这一机制损伤被进一步放大：表现为中脑三叉神经核神经元数量减少、细胞应激累积和自噬

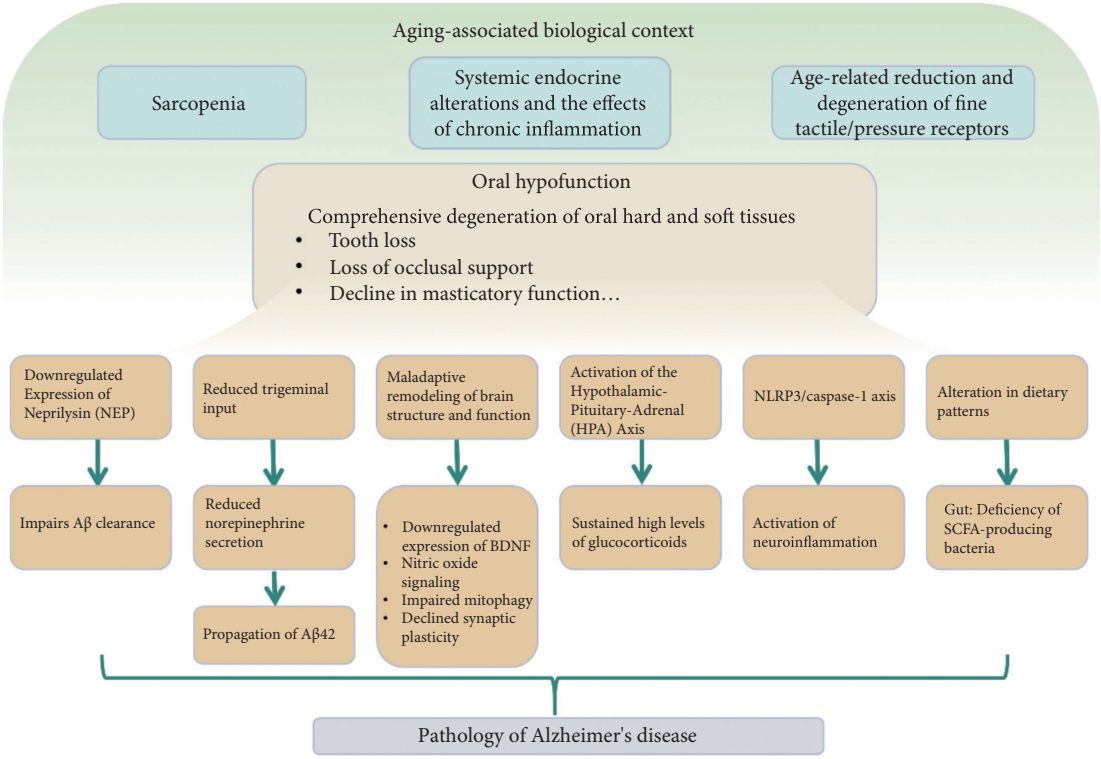

图 2　衰老背景下口腔功能减退与阿尔茨海默病发病机制

Fig 2　Age-related decline in oral function and the pathogenesis of Alzheimer's disease

功能恶化,导致Aβ_{42}扩散增加,从而加重LC退变及其对海马投射的损伤[52-54]。同时,随着年龄增长出现的咀嚼肌力量下降,会削弱正常咀嚼诱导的脑啡肽酶(neprilysin)的转运,降低Aβ清除效率,引发神经炎症,加重AD进程[55]。

与此同时,咀嚼感觉输入的缺失还可诱发大脑结构与功能的适应不良性重塑。影像学研究显示,老年人咀嚼能力下降或牙齿缺失与特定脑区血流减少相关,长期灌注不足与灰质体积丧失及认知下降相关[56]。在分子层面,该过程伴随着一氧化氮信号异常、线粒体自噬受抑、突触可塑性下降和脑源性神经营养因子(BDNF)的表达下调[56-57]。临床研究表明,通过义齿或种植牙修复来恢复咀嚼功能,可一定程度上改善老年人的脑血流量并提升其认知表现,提示咀嚼活动可能作为一种主动的、积极的神经保护性刺激,对维持脑功能具有潜在益处[58-61]。

此外,口腔功能异常还可通过内分泌与炎症通路进一步调制其对中枢神经系统的影响。咬合失衡作为一种慢性躯体应激源,可长期激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,使糖皮质激素持续升高,诱发中枢糖皮质激素耐受、神经可塑性抑制及小胶质细胞功能障碍,从而加重神经炎症和Aβ相关病理[62-64]。此外,在SAMP小鼠中,牙齿缺失或可激活NLRP3/caspase-1等多条促炎通路加剧神经胶质细胞活化与神经炎症[65-66]。同时,拔牙及相关饮食结构改变可扰动肠道微生态,如肠道厚壁菌门/拟杆菌门比值增加,显著减少盲肠中产抗炎性短链脂肪酸(SCFA)细菌丰度,削弱机体抑制炎症的内源性能力,从而使由口腔问题引发的“炎症信号”更易从外周传递至中枢,并被放大[31,67]。

总体而言,在衰老这一共同背景下,口腔相关感觉输入减弱及功能衰退通过神经环路失衡、脑结构与代谢重塑、内分泌应激反应以及炎症与微生态紊乱的共同作用,共同降低中枢神经系统对病理刺激的适应与代偿能力。这些改变可能增加 AD 相关神经退行性改变的易感性,然而,目前相关证据主要来源于实验模型,其在人类 AD 中的可转化意义仍有待明确。

3 衰老背景下口腔微生态失调与功能减退相互促进推动恶性循环

3.1 口腔功能减退加剧口腔微生态失调

口腔功能减退是衰老过程中最直观、最常见的口腔改变之一,对口腔微生态稳态具有重要的调控作用。正常的咀嚼活动不仅承担食物加工功能,还通过机械清洁、刺激唾液分泌及调节局部血流等多种方式,维持口腔生态位的动态平衡[68]。随着牙齿缺失、咀嚼效率下降及舌口唇协调能力减退,口腔的自洁能力明显削弱,口腔微生物种类多样性减少,为促炎细菌(如乳酸杆菌和脂质乳酸杆菌)的定植和扩增创造了有利条件[69]。同时,咀嚼力下降促使老年人饮食结构转向缺乏纤维的机械自洁作用且富含发酵性碳水化合物的精制软食,极易创造出有利于致病菌扩张的酸性微环境[70]。

此外,与天然牙列状态相比,无牙颌的存在显著影响口腔的整体微生物组成;作为功能代偿的义齿引入了易于附着生物膜的非生物表面,更易富集念珠菌及各类条件致病菌,形成持续威胁残余组织的“病原库”。而从力学免疫角度看,咀嚼产生的生理性机械应力能诱导牙周膜干细胞释放多种炎症相关细胞因子,进而调控多个免疫细胞产生稳态免疫响应;当咀嚼频率和强度大幅降低时,这种由“机械-免疫轴”介导的监控机制随之减弱,导致共生微生物稳态崩溃,增强了口腔屏障对感染的易感性[71]。

3.2 口腔微生态失调加速口腔功能减退

反过来,持续存在的口腔微生态失调亦是推动口腔功能减退的重要生物学驱动因素。以牙周炎为代表的慢性炎症性疾病,是老年人牙齿丧失和咀嚼功能下降的主要原因之一。长期暴露于以牙龈卟啉单胞菌、密螺旋体等为代表的牙周致病菌及其毒力因子,可引发牙周支持组织的渐进性破坏,导致牙齿松动、脱落及咬合稳定性丧失。持续的促炎信号可损害牙周膜机械感受器和口腔黏膜感觉末梢,削弱本体感觉输入,进而影响咀嚼运动的精细调控[72]。除直接结构损伤外,口腔微生物组功能失调可能影响宿主从摄入硝酸盐中获益的能力,可能通过炎症相关的代谢改变及细胞应激反应,上调MuRF1和Atrogin-1等肌肉特异性泛素连接酶,进而影响颌面部肌肉体积和力量[72-73]。

此外,衰老个体中普遍存在的免疫衰老和炎症放大状态,可能使口腔微生态失调对功能系统的损害效应更加显著。在这一背景下,微生态失调不再只是口腔疾病的结果,而逐渐演变为驱动功能退化的重要内在因素。

3.3 二者可能于AD进程发挥协同放大作用

基于上述相互促进关系,可以提出一个合理的假说(图3):在衰老背景下,口腔微生态失调与口腔功能减退通过相互影响,形成自我强化的负向反馈进程,从而在一定条件下共同放大对AD发生发展的不利影响[31]。与单一口腔异常状态相比,二者并存时更可能诱发持续性系统性炎症、代谢紊乱及神经调控失衡,从而降低中枢神经系统对病理应激的耐受能力。此外,体外细胞实验提示,机械压力应激可在特定实验条件下与病原体刺激协同放

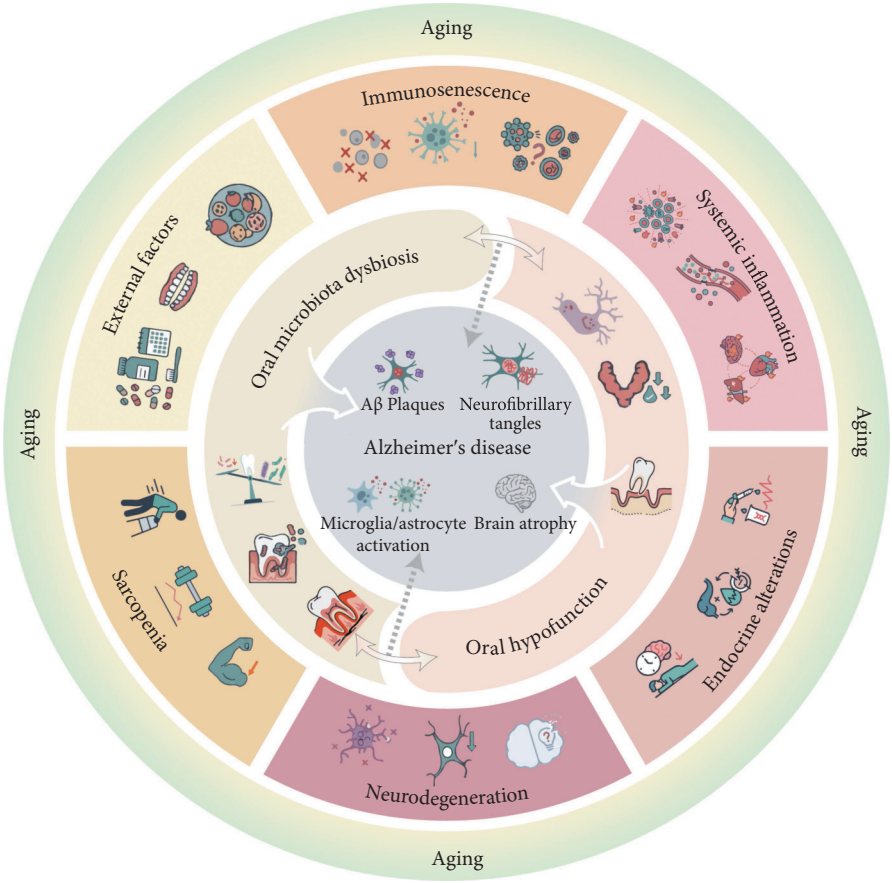

图 3 衰老背景下口腔菌群失调与口腔功能减退在阿尔茨海默病进程中的作用

Fig 3 The role of aging-related oral microbiota dysbiosis and oral hypofunction in the progression of Alzheimer's disease

大炎症，使牙周局部感染与组织应力共同促进持续系统性炎症的形成[74]。

现有流行病学及统计分析模型已初步提示该协同趋势。即兼有牙周炎和牙齿缺失，或牙周炎和严重咀嚼功能障碍的老年人，其认知功能下降风险在统计学上往往高于仅存在其中一种口腔问题的个体[75-76]。然而，需要强调的是，目前直接针对“协同效应”的分子机制研究仍然有限，多数证据仍停留在关联性或推断层面。

从机制层面看，二者可能通过若干共享的潜在通路实现协同放大效应，包括：(1)持续低度炎症的叠加与延长，导致血脑屏障易损性增加；(2)感觉剥夺与炎症信号共同作用，削弱脑干关键核团(如LC)的神经保护功能；(3)通过“口-肠-脑”轴放大外周微生态扰动，并对中枢神经代谢和免疫稳态的影响。这些通路并非相互独立，且在衰老这一共同背景下更易形成复杂的网络化相互作用。

总体而言，口腔微生态失调与口腔功能减退在AD进程中可能存在的协同作用，代表了一种从“单因素风险评估”向“系统性风险组合”转变的研究视角。尽管其因果链条仍需进一步实验证实，但该假说为理解衰老相关口腔问题如何共同影响脑健康提供了一个具有解释力的整合框架。

4　结语与展望

2025年发布的《应对老年期痴呆国家行动计划(2024–2030年)》作为首个国家级痴呆综合应对计划，标志着ADRD防治工作进入系统化、全局化推进的新阶段[77]。因此，综述现有研究对ADRD防治的意义十分重大。本文通过综述既往及前沿进展，旨在强调口腔健康管理、早防早治在维护认知健康的巨大潜力，以期为新型公共卫生策略的构建提供理论依据。

然而，要将研究转化为有效的临床实践，未来仍需审慎地应对现存的几个关键挑战。首先，尽管流行病学关联日益明确，但多数现有研究为横断面或观察性队列设计，尚难以彻底辨析其因果关系方向，即究竟是“口腔问题诱发AD”还是“AD所致认知与自理行为改变导致口腔健康恶化”这一经典“鸡与蛋”难题。其次，现有动物模型还无法完全模拟病因复杂的人类散发性AD。最后，目前已勾勒出炎症、病原体入侵和感觉剥夺等多条通路，但这

些通路如何相互作用、各自的重要性如何,以及何时会触发关键的病理过程,目前的认识还相当有限。

因此,未来的研究重心应从关联性验证转向因果性探索。这不仅需要设计更为严谨的大规模、长周期前瞻性队列研究,更需要开展随机对照试验来检验牙周治疗或功能性咀嚼重建是否能真正延缓认知衰退的进程。同时,应大力倡导多学科交叉,综合利用先进的人类神经影像技术(如用于追踪LC早期变化的MRI技术)、体液生物标志物(如血液及唾液中的Aβ、磷酸化Tau蛋白、乳铁蛋白等[78])分析,以及多组学技术,以期在人体直接验证机制,并揭示更精细的分子网络。进一步,还应将理论转化为实践,培养公众"早发现早干预"、"口腔健康保健与年度口腔检查结合"等意识,完善口腔健康管理体系。未来,我们或能通过评估口腔健康情况及口腔菌群比例、检测唾液标志物、靶向特异性通路等方式,将"口-脑轴"这一极具潜力的理论,转化为能切实延缓认知衰退、改善老年生活质量的临床策略和公共卫生政策。

* * *

作者贡献声明 李雅卓负责论文构思、调查研究和初稿写作,陈雨晴负责调查研究和审读与编辑写作,陈帅负责经费获取、研究项目管理和审读与编辑写作,黄晓晶负责论文构思、研究项目管理和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LI Yazhuo is responsible for conceptualization, visualization, and writing--original draft. CHEN Yuqing is responsible for visualization and writing--review and editing. CHEN Shuai is responsible for funding acquisition, project administration, and writing--review and editing. HUANG Xiaojing is responsible for conceptualization, project administration, and writing--review and editing. All authors consented tothe submission of the article to the Journal. All authors approved the finalversion to be published and agreed to take responsibility for all aspects ofthe work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] 2024 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement, 2024, 20(5): 3708-3821. doi: 10.1002/alz.13809.

[2] SCHELTENS P, De STROOPER B, KIVIPELTO M, *et al*. Alzheimer's disease. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32205-4.

[3] ZHI N, REN R, QI J, *et al*. The China Alzheimer Report 2025. Gen Psychiatr, 2025, 38(4): e102020. doi: 10.1136/gpsych-2024-102020.

[4] GONZALES M M, GARBARINO V R, POLLET E, *et al*. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. J Clin Invest, 2022, 132(10):e158453. doi: 10.1172/JCI158453.

[5] 首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心, 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 等. 中国阿尔茨海默病蓝皮书(精简版). 中华医学杂志, 2024, 104(29): 2701-2727. doi: 10.3760/cma.j.cn12137-20240416-00883.
National Center for Neurological Disorders, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Center for Chronic and Noncommunicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center, *et al*. Blue paper on Alzheimer's disease in China(simplified version). Chin Med J, 2024, 104(29): 2701-2727. doi: 10.3760/cma.j.cn12137-20240416-00883.

[6] 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. Age Ageing, 2023, 52(2):afad015. doi: 10.1093/ageing/afad015.

[7] WADIA R. Periodontal health and links with cognitive impairment. Br Dent J, 2024, 237(8): 639. doi: 10.1038/s41415-024-8031-2.

[8] WANG W, TAO Y, ZHU W, *et al*. Periodontitis and Subgingival Plaque Microbiota Associated With Brain Grey Matter Volume and Cognitive Impairment. J Clin Periodontol, 2025, 52(9): 1327-1337. doi: 10.1111/jcpe.14196.

[9] QI X, LUO H, XU Z, *et al*. Accelerated biological aging mediates the association between periodontal disease and cognitive function in older adults. Innov Aging, 2025, 9(9): igaf086. doi: 10.1093/geroni/igaf086.

[10] DIBELLO V, CUSTODERO C, CAVALCANTI R, *et al*. Impact of periodontal disease on cognitive disorders, dementia, and depression: a systematic review and meta-analysis. Geroscience, 2024, 46(5): 5133-5169. doi: 10.1007/s11357-024-01243-8.

[11] BAKER J L, MARK WELCH J L, KAUFFMAN K M, *et al*. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(2): 89-104. doi: 10.1038/s41579-023-00963-6.

[12] REN Y, CHEN M, WANG Z, *et al*. Oral microbiota in aging and diseases. Life Med, 2024, 3(3): lnae024. doi: 10.1093/lifemedi/lnae024.

[13] YANG I, ARTHUR R A, ZHAO L, *et al*. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. Exp Gerontol, 2021, 147: 111273. doi: 10.1016/j.exger.2021.111273.

[14] LI N, YE Y, WU Y, *et al*. Alterations in histology of the aging salivary gland and correlation with the glandular inflammatory microenvironment. iScience, 2023, 26(5): 106571. doi: 10.1016/j.isci.2023.106571.

[15] EBERSOLE J L, GRAVES C L, GONZALEZ O A, *et al*. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. Periodontol 2000, 2016, 72(1): 54-75. doi: 10.1111/prd.12135.

[16] MIZUNO H, KAWAMOTO S, UEMURA K, *et al*. B cell senescence promotes age-related changes in oral microbiota. Aging Cell, 2024, 23(12): e14304. doi: 10.1111/acel.14304.

[17] ZHENG X, TIZZANO M, REDDING K, *et al*. Gingival solitary chemosensory cells are immune sentinels for periodontitis. Nat Commun, 2019, 10(1): 4496. doi: 10.1038/s41467-019-12505-x.

[18] XU F, GUO Y, THOMAS S C, *et al*. Succinate modulates oral dysbiosis and inflammation through a succinate receptor 1 dependent mechanism in aged mice. Int J Oral Sci, 2025, 17(1): 47. doi: 10.1038/s41368-025-00376-6.

[19] 连健, 吴志辉. 基于口腔内微生物群落分析牙周炎及阿尔茨海默病的相关性. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4708-4711. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.19.018.

[20] LARSSON A, ERICSON U, JÖNSSON D, *et al*. New connections of medication use and polypharmacy with the gut microbiota composition and functional potential in a large population. Sci Rep, 2024, 14(1): 23723. doi: 10.1038/s41598-024-71571-4.

[21] SARAFIDOU K, ALEXAKOU E, TALIOTI E, *et al*. The oral microbiome in older adults –a state-of-the-art review. Archives of Gerontology and Geriatrics Plus, 2024, 1(4): 100061. doi: 10.1016/j.aggp.2024.100061.

[22] 李语晨, 刘媛, 陈峰, 等. 口腔菌群与阿尔茨海默症的关系. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(2): 194-200. doi: 10.12182/20220360304.
LI Y C, LIU Y, CHEN F, *et al*. Relationship between Oral Microbiota and Alzheimer's Disease. J Sichuan Univ (Med Sci), 2022, 53(2): 194-200. doi: 10.12182/20220360304.

[23] 马国武, 王福, 孔令雯瑶. 神经免疫: 牙周病和阿尔茨海默病口-脑轴研究的新进展. 口腔医学研究, 2023, 39(10): 857-861. doi: 10.13701/j.cnki.

kqyxyj.2023.10.001.
MA G W, WANG F, KONG L W Y. Neuroimmune: New insights into oral-brain axis for periodontal disease and Alzheimer's disease. J Oral Sci Res, 2023, 39(10): 857-861. doi: 10.13701/j.cnki.kqyxyj.2023.10.001.

[24] BELTRAN-VELASCO A I, CLEMENTE-SUÁREZ V J. Impact of Peripheral Inflammation on Blood-Brain Barrier Dysfunction and Its Role in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2440. doi: 10.3390/ijms26062440.

[25] HUANG X, HUSSAIN B, CHANG J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(1): 36-47. doi: 10.1111/cns.13569.

[26] PARK J H, HWANG J W, LEE H J, *et al*. Lomerizine inhibits LPS-mediated neuroinflammation and tau hyperphosphorylation by modulating NLRP3, DYRK1A, and GSK3α/β. Front Immunol, 2023, 14: 1150940. doi: 10.3389/fimmu.2023.1150940.

[27] ZHANG Y, LIANG X, BAO X, *et al*. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective. Eur J Med Chem, 2022, 235: 114291. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114291.

[28] YAMADA C, AKKAOUI J, HO A, *et al*. Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Front Immunol, 2020, 11: 591571. doi: 10.3389/fimmu.2020.591571.

[29] XI M, RUAN Q, ZHONG S, *et al*. Periodontal bacteria influence systemic diseases through the gut microbiota. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1478362. doi: 10.3389/fcimb.2024.1478362.

[30] VAVOUGIOS G D, MAVRIDIS T, ARTEMIADIS A, *et al*. Trained immunity in viral infections, Alzheimer's disease and multiple sclerosis: A convergence in type Ⅰ interferon signalling and IFNβ-1a. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(9): 166430. doi: 10.1016/j.bbadis.2022.166430.

[31] DONG L, JI Z, HU J, *et al*. Oral microbiota shifts following tooth loss affect gut health. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 213. doi: 10.1186/s12903-025-05581-7.

[32] LU J, ZHANG S, HUANG Y, *et al*. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2126272. doi: 10.1080/19490976.2022.2126272.

[33] SALMINEN A. Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in Alzheimer's disease: role of tryptophan metabolites generated by gut host-microbiota. J Mol Med (Berl), 2023, 101(3): 201-222. doi: 10.1007/s00109-023-02289-5.

[34] CUI J, XIAO S, CAO Y, *et al*. Organophosphate Insecticide Malathion Induces Alzheimer's Disease-Like Cognitive Impairment in Mice: Evidence of the Microbiota-Gut-Brain Axis. Environ Sci Technol, 2024, 58(50): 21966-21977. doi: 10.1021/acs.est.4c07427.

[35] ZHU H, HUANG C, LUO Z, *et al*. Porphyromonas gingivalis Induces Disturbance of Kynurenine Metabolism Through the Gut-Brain Axis: Implications for Alzheimer's Disease. J Dent Res, 2025, 104(4): 439-448. doi: 10.1177/00220345241303141.

[36] MASUTOMI K, BANDO M, INAGAKI Y, *et al*. Relationship between oral hypofunction and salivary biomarkers in older adults: a cross-sectional study. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 766. doi: 10.1186/s12903-024-04556-4.

[37] MORINAGA D, ITOH T, SOEJIMA Y, *et al*. Relationships Between Test Results for Oral Hypofunction, Subjective Frailty Symptoms and Oral Health-Related Quality of Life of Japanese Dental Outpatients: A Multicentre, Cross-Sectional Study. J Oral Rehabil, 2024, 51(12): 2634-2642. doi: 10.1111/joor.13858.

[38] CHEN H M, LI K Y, LI T L, *et al*. The association between tooth loss and cognitive decline in the aged population: The mediating role of HDL-cholesterol. J Dent, 2023, 135: 104570. doi: 10.1016/j.jdent.2023.104570.

[39] QI X, ZHU Z, PEI Y, *et al*. Denture use and a slower rate of cognitive decline among older adults with partial tooth loss in China: A 10-year prospective cohort study. Aging Med (Milton), 2024, 7(6): 781-789. doi: 10.1002/agm2.12383.

[40] QI X, LUO H, WU B. Reflections on The Lancet's Commission on dementia prevention, intervention, and care. Lancet, 2025, 405(10479): 625. doi: 10.1016/s0140-6736(25)00149-7.

[41] SEKUNDO C, FRESE C, ALICH N, *et al*. Very old age impacts masticatory performance: a study among sexagenarians to centenarians. Clin Oral Investig, 2024, 28(6): 349. doi: 10.1007/s00784-024-05742-y.

[42] MOTANOVA E, PIRAZZINI M, NEGRO S, *et al*. Impact of ageing and disuse on neuromuscular junction and mitochondrial function and morphology: Current evidence and controversies. Ageing Res Rev, 2024, 102: 102586. doi: 10.1016/j.arr.2024.102586.

[43] PUNACHA S, HUANG K, ARCE-MCSHANE F I. Effects of Healthy Aging on Tongue-Jaw Kinematics During Feeding. J Oral Rehabil, 2025, 52(10): 1746-1756. doi: 10.1111/joor.14035.

[44] IIDA S, TACHIBANA T. Age-related changes in Meissner corpuscles in the mouse palate: a histochemical and ultrastructural study. Arch Histol Cytol, 1996, 59(3): 281-290. doi: 10.1679/aohc.59.281.

[45] MOAYEDI Y, DUENAS-BIANCHI L F, LUMPKIN E A. Somatosensory innervation of the oral mucosa of adult and aging mice. Sci Rep, 2018, 8(1): 9975. doi: 10.1038/s41598-018-28195-2.

[46] WANG J, HUANG Y, CHEN F, *et al*. The age-related effects on orthodontic tooth movement and the surrounding periodontal environment. Front Physiol, 2024, 15: 1460168. doi: 10.3389/fphys.2024.1460168.

[47] CHEN Y, YIN Y, LUO M, *et al*. Occlusal Force Maintains Alveolar Bone Homeostasis via Type H Angiogenesis. J Dent Res, 2023, 102(12): 1356-1365. doi: 10.1177/00220345231191745.

[48] JACOBS H I L, BECKER J A, KWONG K, *et al*. *In vivo* and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. Sci Transl Med, 2021, 13(612): eabj2511. doi: 10.1126/scitranslmed.abj2511.

[49] PISANI F, PISANI V, ARCANGELI F, *et al*. Locus Coeruleus Dysfunction and Trigeminal Mesencephalic Nucleus Degeneration: A Cue for Periodontal Infection Mediated Damage in Alzheimer's Disease? Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(2):1007. doi: 10.3390/ijerph20021007.

[50] ICHIKAWA-KATO T, HARA T, YAMADA-KUBOTA C, *et al*. Effects of intracerebral noradrenaline on cognitive decline associated with the loss of occlusal support. J Prosthodont Res, 2025, 69(2): 243-248. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_23_00231.

[51] DENG X, LIU L, CHEN J, *et al*. Cognitive Decline in Patients With Trigeminal Neuralgia: A Resting-State fMRI Study. Brain Behav, 2025, 15(3): e70434. doi: 10.1002/brb3.70434.

[52] STURROCK R R. Changes in the number of neurons in the mesencephalic and motor nuclei of the trigeminal nerve in the ageing mouse brain. J Anat , 1987, 151: 15-25.

[53] SONODA R, KURAMOTO E, MINAMI S, *et al*. Reduced Autophagy in Aged Trigeminal Neurons Causes Amyloid β Diffusion. J Dent Res, 2023, 102(8): 938-946. doi: 10.1177/00220345231156095.

[54] GOTO T, KURAMOTO E, DHAR A, *et al*. Neurodegeneration of Trigeminal Mesencephalic Neurons by the Tooth Loss Triggers the Progression of Alzheimer's Disease in 3×Tg-AD Model Mice. J Alzheimers Dis, 2020, 76(4): 1443-1459. doi: 10.3233/jad-200257.

[55] KOBAYASHI T, NAGAI M, Da SILVA J D, *et al*. Retrograde transport of masseter muscle-derived neprilysin to hippocampus. Neurosci Lett, 2019, 698: 180-185. doi: 10.1016/j.neulet.2019.01.021.

[56] LOPEZ-CHAICHIO L, GALINDO-MORENO P, PADIAL-MOLINA M, *et al*. Mastication Influences Human Brain Anatomy. J Oral Maxillofac Res, 2024, 15(4): e4. doi: 10.5037/jomr.2024.15404.

[57] WANG X, PANG Q, HU J, *et al*. Cognitive decline in Sprague-Dawley rats induced by neuroplasticity changes after occlusal support loss. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(6): e14750. doi: 10.1111/cns.14750.

[58] MA X, ZHANG Y, WANG J, *et al*. Association between denture restoration for tooth loss and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Prosthodont Res, 2025, 69(3): 313-320. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_24_00060.

[59] AFRASHTEHFAR K I, JURADO C A, ABU FANAS S H, *et al*. Short-term data suggests cognitive benefits in the elderly with single-implant overdentures. Evid Based Dent, 2024, 25(2): 71-72. doi: 10.1038/s41432-024-00999-4.

[60] PADMANABHAN H, VIJAYAKUMAR S S, N P, *et al*. Comparison of the effect of conventional and implant-retained overdentures on brain activity and cognition in a geriatric population - A functional MRI study. J Prosthodont Res, 2022, 66(3): 431-437. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_21_00099.

[61] ZHULEV E N, ALEKSANDROV A A. Estimation of prosthodontic treatment results in dyscirculatory encephalopathy patients. Stomatologiia (Mosk), 2013, 92(6): 45-47.

[62] KNEZEVIC E, NENIC K, MILANOVIC V, *et al*. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. Cells, 2023, 12(23): 2726. doi: 10.3390/cells12232726.

[63] ZHANG S Q, CAO L L, LIANG Y Y, *et al*. The Molecular Mechanism of Chronic High-Dose Corticosterone-Induced Aggravation of Cognitive Impairment in APP/PS1 Transgenic Mice. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 613421. doi: 10.3389/fnmol.2020.613421.

[64] WANG Y, SHEN J, YANG X, *et al*. Akebia saponin D reverses corticosterone hypersecretion in an Alzheimer's disease rat model. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 219-225. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.149.

[65] TASLIMA F, JUNG C G, ZHOU C, *et al*. Tooth Loss Induces Memory Impairment and Gliosis in App Knock-In Mouse Models of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis, 2021, 80(4): 1687-1704. doi: 10.3233/jad-201055.

[66] OCHI S, YAMADA K, SAITO T, *et al*. Effects of early tooth loss on chronic stress and progression of neuropathogenesis of Alzheimer's disease in adult Alzheimer's model AppNL-G-F mice. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1361847. doi: 10.3389/fnagi.2024.1361847.

[67] YAOITA F, WATANABE K, KIMURA I, *et al*. Impact of habitual chewing on gut motility via microbiota transition. Sci Rep, 2022, 12(1): 13819. doi: 10.1038/s41598-022-18095-x.

[68] YAMAMOTO Y, YAMAMOTO T, MIYAMOTO N, *et al*. Oral Function and the Oral Microbiome in the Elderly in the Kyotango Area. Dent J (Basel), 2024, 12(1): 16. doi: 10.3390/dj12010016.

[69] LIU T, WU M H, HU P H, *et al*. Relationship Between Masticatory Dysfunction and Salivary Microbiota. J Oral Rehabil, 2025, 52(7): 991-1000. doi: 10.1111/joor.13963.

[70] LETTIERI M, ROSA A, SPATARO F, *et al*. Chewing matters: Masticatory function, oral microbiota, and gut health in the nutritional management of aging. Nutrients, 2025, 17(15): 2507. doi: 10.3390/nu17152507.

[71] ROJASAWASTHIEN T, SRITHANYARAT S S, BULANAWICHIT W, *et al*. Effect of Mechanical Force Stress on the Inflammatory Response in Human Periodontal Ligament Cells. Int Dent J, 2025, 75(1): 117-126. doi: 10.1016/j.identj.2024.12.001.

[72] YUE Z, LI C, YAN F, *et al*. The oral microbiome in aging: a window into health and longevity. J Oral Microbiol, 2025, 17(1): 2589648. doi: 10.1080/20002297.2025.2589648.

[73] GUMUCIO J P, MENDIAS C L. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. Endocrine, 2013, 43(1): 12-21. doi: 10.1007/s12020-012-9751-7.

[74] STEMMLER A, SYMMANK J, STEINMETZ J, *et al*. GDF15 supports the inflammatory response of PdL Fibroblasts stimulated by *P. gingivalis* LPS and concurrent compression. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13608. doi: 10.3390/ijms222413608.

[75] KIM D H, JEONG S N, LEE J H. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. J Periodontal Implant Sci, 2020, 50(5): 303-312. doi: 10.5051/jpis.2000600030.

[76] AGARWAL B, BIZZOCA M E, MUSELLA G, *et al*. Tooth loss in periodontitis patients-a risk factor for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Pers Med, 2024, 14(9): 953. doi: 10.3390/jpm14090953.

[77] 关于印发《应对老年期痴呆国家行动计划(2024-2030年)》的通知. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2024(12): 29-33.

[78] NAZIR S. Salivary biomarkers: The early diagnosis of Alzheimer's disease. Aging Med (Milton), 2024, 7(2): 202-213. doi: 10.1002/agm2.12282.

(2025 – 11 – 18收稿, 2026 – 01 – 15修回)

编辑 汤 洁

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0),详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*