

牙周炎与慢性乙型肝炎的关联及机制

陈佳泰, 高 志*

重庆医科大学附属第二医院口腔科, 重庆

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘 要

牙周炎作为常见的口腔慢性感染性疾病, 与慢性乙型肝炎之间存在着复杂的相互关系。本文详细阐述了牙周炎的基本特征、影响因素及其全身性影响, 深入探讨了牙周炎与慢性乙型肝炎在病毒传播、炎症反应、免疫系统功能等方面的相互作用, 分析了慢性乙型肝炎向肝硬化及肝细胞癌进展过程中牙周炎及微生物群落失衡所起的作用, 同时阐述了口腔微生物群落失衡与口 - 肠 - 肝轴的关系, 强调了重视口腔健康对慢性乙型肝炎防治的重要意义, 并对未来研究方向提出展望。

关键词

牙周炎, 慢性乙型肝炎, 全身疾病, 微生物群落失衡, 口 - 肠 - 肝轴

The Association and Mechanisms between Periodontitis and Chronic Hepatitis B

Jiatai Chen, Zhi Gao*

Department of Stomatology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

As a common chronic infectious disease of the oral cavity, periodontitis has a complex interrelationship with chronic hepatitis B. This paper elaborates in detail on the basic characteristics, influencing factors and systemic impacts of periodontitis, and conducts an in-depth exploration of the interactions between periodontitis and chronic hepatitis B in terms of virus transmission, inflammatory response, immune system function, etc. It also analyzes the roles that periodontitis and the imbalance of the microbial community play in the progression of chronic hepatitis B to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Meanwhile, it expounds on the relationship between the imbalance of

*通讯作者。

the oral microbial community and the oral-gut-liver axis, emphasizes the great significance of attaching importance to oral health in the prevention and treatment of chronic hepatitis B, and presents prospects for future research directions.

Keywords

Periodontitis, Chronic Hepatitis B, Systemic Diseases, Microbiome Dysbiosis, Oral-Gut-Liver Axis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周炎和慢性乙型肝炎分别是口腔和肝脏领域的重要疾病，近年来的研究表明两者之间存在着千丝万缕的联系[1]。了解它们之间的关系对于全面认识这两种疾病的发病机制、病程进展以及制定有效的防治策略具有重要意义。

2. 牙周炎概述

2.1. 定义与特征

牙周炎是一种主要由牙菌斑中的细菌及其产物引发的慢性感染性疾病，其主要特征表现为牙龈炎症、牙周袋形成、牙槽骨吸收以及牙齿松动等。牙龈炎症可导致牙龈红肿、出血，这是牙周炎最常见的早期表现。随着病情发展，牙周袋逐渐形成，牙周组织与牙齿之间的附着丧失，为细菌滋生提供了更为有利的环境。牙槽骨吸收会使牙齿的支持结构受到破坏，牙齿逐渐松动，严重影响患者的咀嚼功能和口腔健康相关生活质量[2]。

2.2. 患病情况与影响因素

在全球范围内，牙周炎在成年人中的患病率处于较高水平。据多项研究显示，其患病率大致在 30%~50% 之间[3]。细菌感染是牙周炎发生的关键因素，牙菌斑中的细菌长期附着在牙齿表面，产生毒素和酶，破坏牙周组织。不良的口腔卫生习惯，如不按时刷牙、不使用牙线等，会促进牙菌斑的积聚，增加患病风险。遗传因素也在牙周炎的发病中起到一定作用，某些遗传基因可能影响个体对细菌感染的易感性以及炎症反应的程度[4]。全身性疾病如糖尿病等与牙周炎相互影响，糖尿病患者血糖控制不佳时，牙周炎病情往往更易加重，同时牙周炎也可能影响糖尿病的代谢控制[5]。

2.3. 微生物群落失衡

在牙周炎患者的口腔中，微生物群落发生显著失衡。革兰氏阴性厌氧菌如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等数量明显增加，这些细菌具有较强的致病性，能够产生多种毒力因子，如牙龈卟啉单胞菌产生的牙龈素等，破坏牙周组织的细胞外基质和细胞间连接[6]。而革兰氏阳性菌如链球菌等数量相对减少，正常情况下，口腔微生物之间存在着一种动态平衡，有益菌和有害菌相互制约，共同维持口腔微生态的稳定。但在牙周炎患者中，这种平衡被打破，有害菌占据优势，引发持续的牙周组织破坏。此外，某些病毒感染如艾巴-巴尔病毒、慢性乙型肝炎病毒(HBV)等也与牙周炎的发生和发展密切相关，病毒感染可能改变口腔局部的免疫环境，使牙周组织更容易受到细菌的侵袭[7]。

2.4. 全身性影响

随着微生物研究的不断深入, 口腔微生物与全身性疾病的关联日益受到重视。口腔微生物在正常情况下对人体有益或无害, 但在某些特定条件下, 如牙周炎时发生失调, 其影响不仅局限于口腔范围[8]。口腔微生物及其代谢产物可以通过破损的口腔黏膜、牙周袋等途径进入血液, 随着血液循环到达全身各个部位, 从而对全身健康产生影响。研究表明, 口腔微生物失调与心血管疾病、糖尿病、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化和类风湿关节炎等全身性疾病的发展之间存在显著联系[9]。例如, 牙周炎引发的全身炎症反应可能促使炎症因子释放进入血液循环, 影响血管内皮细胞功能, 进而增加心血管疾病的发病风险[10]。进入肠道的口腔细菌也可能干扰肠道微生物群落的平衡, 间接影响肝脏等器官的功能[11]。

3. 牙周炎与慢性乙型肝炎的关系

3.1. HBV 在唾液中的存在与传播风险

慢性乙型肝炎病毒 HBV 可以在唾液中存在, 这一现象使得牙周炎患者面临更高的 HBV 传播风险。牙周炎患者由于口腔黏膜长期处于炎症状态, 其完整性遭到破坏, 形成微小创口, 为 HBV 进入血液提供了可乘之机。多项研究通过检测 HBV 表面抗原和 HBV DNA 在唾液中的含量发现, 牙周炎患者唾液中这些标志物的阳性率相对较高[12]。在一些特定的人群调查中, 牙周炎患者唾液中 HBV DNA 阳性率可达到 90%, 而健康人群则相对较低[13]。这表明牙周炎患者在日常的社交活动中, 如共用餐具、接吻等, 可能更容易将 HBV 传播给他人, 同时也可能自身更易感染 HBV。

3.2. 致病菌与 HBV 的协同作用

牙周炎的主要致病菌, 如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等, 与 HBV 之间存在协同作用, 进一步增加了 HBV 的感染和发病风险。牙龈卟啉单胞菌产生的牙龈素等毒素以及具核梭杆菌的毒力因子能够破坏口腔和牙周组织的屏障功能, 使得口腔黏膜和牙周组织的通透性增加。这为 HBV 侵入人体提供了便利条件, HBV 可以更轻易地穿过受损的组织屏障进入血液循环, 进而到达肝脏等靶器官进行复制和感染。此外, 这些细菌的毒性因子会激活一系列炎症信号通路, 如核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路, 导致炎症因子如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等大量释放。炎症因子的释放不仅加重了牙周组织的炎症损伤, 还可能在局部形成一种有利于 HBV 感染和复制的微环境, 促进 HBV 在肝脏中的感染进程, 加剧慢性乙型肝炎的发病风险[14]。

3.3. 炎症因子对肝脏的影响

牙周炎患者体内持续产生的大量炎症因子通过血液循环到达肝脏后, 会引发一系列不良后果。白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子可激活肝脏内的免疫细胞, 如巨噬细胞、枯否细胞等[15], 使其释放更多的炎症介质, 进一步加剧肝脏炎症反应。长期的慢性炎症刺激会导致肝细胞反复受损, 细胞膜通透性增加, 细胞内的酶如谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等释放到血液中, 导致肝功能指标异常[16]。同时, 炎症反应还会促进肝脏星状细胞的活化, 使其转化为肌成纤维细胞, 合成大量的细胞外基质成分[17], 如胶原蛋白等。这些细胞外基质在肝脏内过度沉积, 逐渐形成纤维组织, 导致肝脏纤维化[18]。随着时间的推移, 肝脏纤维化不断进展, 正常的肝脏组织结构被破坏, 肝脏功能逐渐下降, 最终发展为肝硬化, 严重影响患者的健康和预后。

3.4. 对免疫系统功能的影响

牙周炎会对免疫系统功能产生显著影响, 而在慢性乙型肝炎患者中, 这种免疫系统功能的改变可能进一

步加重肝脏损伤[19]。在牙周炎状态下, 树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞的活性和功能发生异常。树突状细胞在抗原提呈过程中出现障碍, 不能有效地将 HBV 抗原提呈给 T 淋巴细胞, 导致机体对 HBV 的免疫识别能力下降。巨噬细胞的吞噬功能和杀菌能力减弱, 无法及时清除入侵的 HBV 和细菌, 使得病原体在体内持续存在。在慢性乙型肝炎患者中, 本身免疫系统就处于与 HBV 长期斗争的状态, 牙周炎的存在进一步削弱了免疫系统的功能, 使得机体对 HBV 的免疫应答失衡。免疫细胞分泌的细胞因子如干扰素- γ 等减少, 不能有效地抑制 HBV 的复制, 同时调节性 T 细胞等免疫抑制细胞的功能可能增强[20], 抑制了机体的免疫清除能力, 导致 HBV 在肝脏内持续复制, 加重肝细胞的损伤, 形成恶性循环, 加速慢性乙型肝炎的病情进展。

4. 慢性乙型肝炎与肝硬化及肝细胞癌

4.1. 慢性乙型肝炎进展为肝硬化的机制

慢性乙型肝炎患者长期处于患病状态, 肝细胞周围持续存在炎症细胞浸润, 这些炎症细胞释放大量的炎症介质, 如白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等, 直接对肝细胞造成损伤。HBV 持续感染肝细胞, 病毒的基因组整合到肝细胞基因组中, 干扰肝细胞的正常基因表达和功能调控, 导致肝细胞的代谢紊乱。肝细胞受损后, 会启动一系列修复机制, 其中包括分泌细胞外基质成分, 如胶原蛋白、纤维连接蛋白等。在正常情况下, 细胞外基质的合成与降解处于平衡状态, 但在慢性乙型肝炎患者中, 由于炎症反应持续存在, 炎症细胞和肝细胞释放的细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)等激活肝星状细胞。肝星状细胞从静止状态转化为活化状态, 大量增殖并合成更多的细胞外基质, 同时抑制细胞外基质的降解酶活性, 使得细胞外基质在肝脏内过度沉积。随着时间的推移, 纤维组织逐渐增多, 形成纤维间隔, 破坏肝脏的正常结构, 导致肝脏纤维化[21]。当肝脏纤维化进一步发展, 肝脏的小叶结构被严重破坏, 形成假小叶, 肝脏质地变硬, 即发展为肝硬化。肝硬化患者肝脏的血液循环和代谢功能严重受损, 容易出现腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血等一系列严重并发症, 严重威胁患者的生命健康[22]。

4.2. 肝硬化进展为肝细胞癌的因素

随着慢性乙型肝炎患者肝硬化程度的加重, 肝细胞发生恶变的风险显著增加。长期的 HBV 感染和持续的炎症反应可导致肝细胞的 DNA 损伤及基因突变。HBV 基因组中的某些基因片段可能整合到肝细胞基因组的关键区域, 如抑癌基因 p53、Ras 等基因附近, 干扰这些基因的正常功能, 导致其突变失活或异常激活。p53 基因作为重要的抑癌基因, 其突变会使细胞失去对 DNA 损伤的监测和修复能力, 无法启动细胞凋亡程序清除受损细胞, 从而增加细胞恶变的可能性。Ras 基因的突变则可使其持续激活下游的信号通路, 促进细胞增殖和转化。同时, HBV 感染可导致肝脏内的氧化应激水平升高, 产生过多的活性氧物质, 如超氧阴离子、过氧化氢等。这些活性氧物质具有较强的氧化活性, 能够损伤肝细胞的膜结构、线粒体、内质网等细胞器, 导致肝细胞死亡。氧化应激还可以激活细胞内的多种信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路等, 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 进一步推动肝细胞向恶性转化[23]。此外, HBV 编码的病毒蛋白, 如乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗原(HBeAg)等, 也可能具有致癌作用。这些病毒蛋白可以干扰细胞内的正常信号转导通路, 影响细胞周期调控、细胞分化和凋亡等过程, 为肝细胞癌的发生创造有利条件[24]。

4.3. 口腔和肠道微生物失衡的促进作用

4.3.1. 肠道微生物失衡的影响

慢性乙型肝炎患者常伴有肠道微生物失衡, 其中革兰氏阴性菌如大肠杆菌等数量增加。大肠杆菌

细胞壁成分脂多糖(LPS)可释放到血液中, 通过与肝脏中的免疫细胞如巨噬细胞表面的 Toll 样受体 (TLR)结合, 激活炎症信号通路。TLR 识别 LPS 后, 激活细胞内的 NF- κ B 等转录因子, 促使炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等大量释放。这些炎症介质会吸引更多的免疫细胞浸润肝脏, 形成炎症细胞浸润灶, 持续加重肝脏炎症反应。同时, 炎症因子还可上调肝细胞表面的黏附分子表达, 促进免疫细胞与肝细胞的黏附, 增强免疫细胞对肝细胞的杀伤作用, 进一步破坏肝脏组织, 这些炎症因子持续损伤肝细胞, 导致肝细胞坏死和凋亡, 进一步促进肝纤维化的发展, 最终形成肝硬化[25]。

4.3.2. 口腔微生物进入肠道后的作用

部分口腔微生物通过吞咽等方式进入肠道后, 会对肠道微生物群组成、肠道屏障功能及肠道微生物向肝脏传播产生影响。以牙龈卟啉单胞菌为例, 在小鼠实验中发现, 其进入肠道后可改变肠道微生物群, 主要表现为拟杆菌门比例增加, 厚壁菌门比例降低, 血清内毒素水平升高。同时, 肠道组织中紧密连接蛋白基因 Tjp-1 和 occludin 表达下调, 导致肠道屏障功能受损, 感染小鼠肝脏中细菌 DNA 量增加[26]。微生物群落的改变会影响肠道免疫系统, 使肠道免疫平衡失调, 免疫细胞功能异常。肠道屏障功能受损后, 细菌及其产物更容易进入血液循环到达肝脏, 进一步激活肝脏内的免疫细胞, 引发过度的免疫反应, 形成恶性循环, 促进肝硬化和肝细胞癌的发生发展。此外, 微生物群落紊乱还能影响肝脏的免疫微环境, 抑制免疫细胞功能, 如抑制自然杀伤细胞(NK 细胞)、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)活性, 诱导免疫抑制细胞如调节性 T 细胞(Treg 细胞)和髓源性抑制细胞(MDSC)产生, 使肿瘤细胞逃避免疫监视, 促进肝癌细胞生长和转移[27]。肠道微生物失衡还可能改变胆汁酸代谢, 使次级胆汁酸水平升高, 通过激活相关受体促进肝细胞增殖、抑制凋亡, 同时诱导肝脏炎症和纤维化, 为肝癌发生创造有利微环境(图 1) [28]。

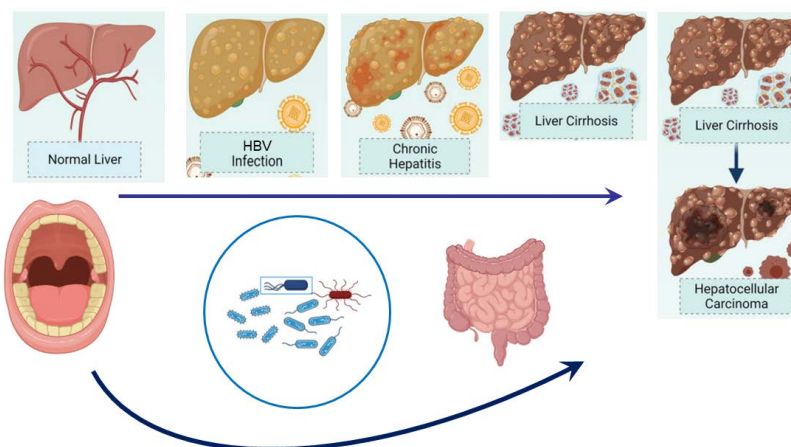


Figure 1. Dysbiosis of the oral microbiota may affect the pathological process of HBV
图 1. 口腔菌群失调可能影响 HBV 的病理过程

5. 口腔微生物群落失衡与口 - 肠 - 肝轴

5.1. 口腔微生物群落失衡表现

5.1.1. 微生物群落组成变化

口腔微生物群落失衡时, 有害菌如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、放线共生放线杆菌等数量显著增加。牙龈卟啉单胞菌可通过其表面的菌毛和毒力因子黏附于牙周组织细胞表面, 释放牙龈素等蛋白酶,

降解细胞外基质和免疫球蛋白, 破坏牙周组织的结构和免疫防御功能。具核梭杆菌能够诱导炎症细胞释放炎症因子, 加剧炎症反应, 并与其他细菌形成共聚体, 增强致病性。放线共生放线杆菌产生白细胞毒素等有害物质, 损伤牙龈上皮细胞和免疫细胞[28]。与此同时, 有益菌如双歧杆菌、乳酸菌等数量减少。双歧杆菌具有调节肠道微生态平衡、增强肠道屏障功能、抑制有害菌生长等多种有益作用, 其数量减少会导致口腔微生物群落的稳定性和多样性受到破坏, 使口腔微生态系统更容易受到外界因素的干扰, 难以维持正常的生理功能[29]。

5.1.2. 代谢产物改变

口腔微生物群落失衡会影响微生物的代谢功能, 导致一些代谢产物的产生和分泌发生变化。短链脂肪酸是口腔微生物代谢的重要产物之一, 其主要由厌氧微生物发酵膳食纤维产生, 包括乙酸、丙酸和丁酸等。在口腔微生物群落失衡时, 短链脂肪酸的产生减少。短链脂肪酸对维持肠道黏膜屏障功能、调节免疫反应等具有重要作用, 其减少可能会导致肠道功能紊乱[30]。例如, 丁酸可以促进肠道上皮细胞的增殖和分化, 增强肠道屏障功能, 同时抑制炎症反应。当丁酸产生不足时, 肠道黏膜屏障可能受损, 肠道通透性增加, 细菌和内毒素更容易进入血液循环, 导致菌血症, 引发全身炎症反应。此外, 一些有害菌增加可能导致毒素如脂多糖、内毒素等产生增加。脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 当细菌死亡或裂解时释放到周围环境中。牙周炎患者口腔中脂多糖水平明显升高, 它可以通过激活免疫细胞表面的 TLR4 等受体[31], 引发炎症信号通路的激活, 导致牙周组织炎症反应加剧, 并可能通过血液循环到达全身, 引起全身炎症反应和组织损伤, 与多种全身性疾病的发生发展密切相关。

5.2. 口 - 肠 - 肝轴的联系机制

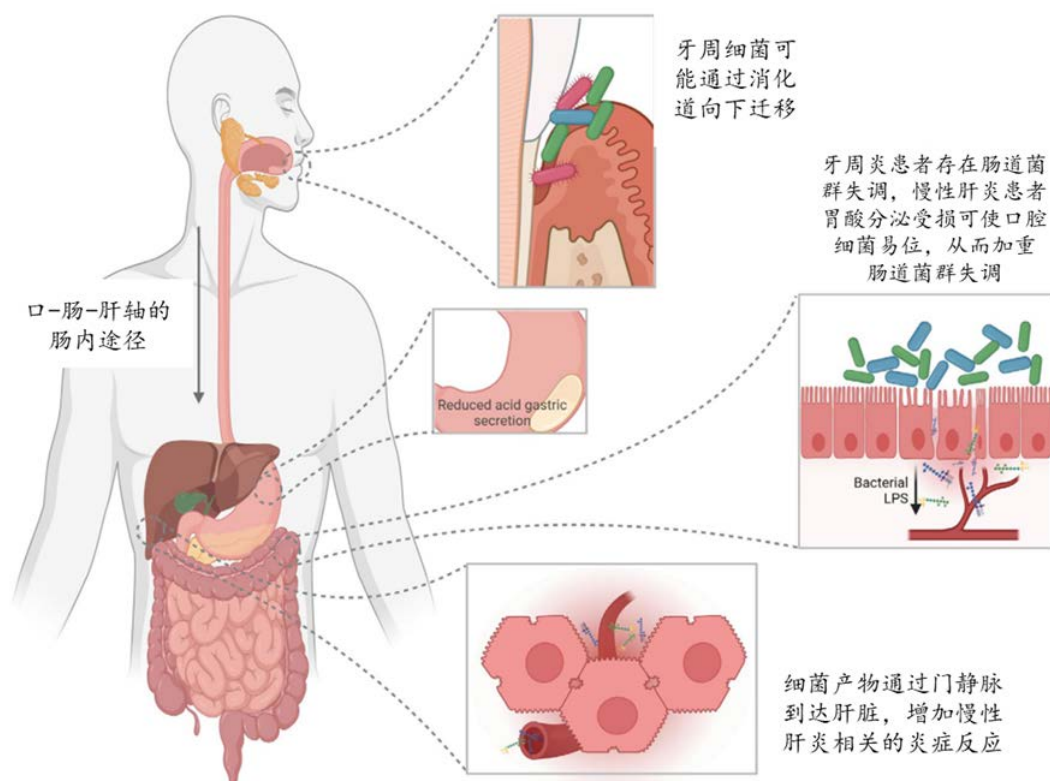


Figure 2. Proposed role of oral microbiome in oral-gut-liver axis
图 2. 口腔微生物组在口腔 - 肠道 - 肝脏轴中的潜在作用

5.2.1. 口腔微生物对肠道的影响

口腔微生物群落失衡通过口-肠-肝轴对肝脏疾病的发生发展产生重要影响(图 2) [28]。牙周炎患者口腔中的牙龈卟啉单胞菌等细菌可以通过吞咽等方式进入肠道[32], 影响肠道微生物群落的结构和功能。进入肠道后的牙龈卟啉单胞菌等细菌可能与肠道内原有的微生物竞争营养物质和生存空间, 改变肠道微生物群的组成比例。同时, 它们还可能通过分泌代谢产物或直接与肠道上皮细胞相互作用, 影响肠道上皮细胞的功能, 如改变肠道上皮细胞的通透性、影响黏液分泌等。这使得肠道屏障功能受损, 肠道内的细菌和毒素更容易进入血液循环, 引发全身炎症反应, 进而影响肝脏等器官的功能。

5.2.2. 肠道微生物对口腔的影响

肝-肠轴是微生物重要交互联系通道, 肠道和肝脏之间通过胆道、门静脉和胆汁分泌系统形成紧密的双向连接[33]。肠道微生物的变化也可能反过来影响口腔微生物群落的平衡。肠道菌群失调时, 肠道内的有害物质如内毒素等可能通过血液循环或其他途径到达口腔, 引起口腔炎症和疾病的发生。

6. 总结与展望

牙周炎与慢性乙型肝炎之间存在着复杂而密切的关系。牙周炎不仅可能增加 HBV 的传播风险, 其致病细菌还与 HBV 协同作用, 加重肝脏炎症和纤维化, 影响免疫系统功能, 对慢性乙型肝炎的病情进展产生不利影响。同时, 慢性乙型肝炎患者的口腔和肠道微生物失衡在肝硬化和肝细胞癌的发生发展中起到重要的促进作用, 而口腔微生物群落失衡通过口-肠-肝轴与慢性乙型肝炎相互关联, 形成一个复杂的疾病网络。鉴于此, 在临床实践中, 应高度重视慢性乙型肝炎患者的口腔健康状况, 积极预防和治疗牙周炎。

参考文献

- [1] Sehgal, R., Bedi, O. and Trehanpati, N. (2020) Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 341. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00341>
- [2] Frencken, J.E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Laverty, D. and Dietrich, T. (2017) Global Epidemiology of Dental Caries and Severe Periodontitis—A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Periodontology*, **44**, S94-S105. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12677>
- [3] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) 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. *The Lancet*, **390**, 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- [4] Loos, B.G. and Van Dyke, T.E. (2020) The Role of Inflammation and Genetics in Periodontal Disease. *Periodontology* 2000, **83**, 26-39. <https://doi.org/10.1111/prd.12297>
- [5] Lalla, E. and Papapanou, P.N. (2011) Diabetes Mellitus and Periodontitis: A Tale of Two Common Interrelated Diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, **7**, 738-748. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.106>
- [6] Farrugia, C., Stafford, G.P., Potempa, J., Wilkinson, R.N., Chen, Y., Murdoch, C., et al. (2020) Mechanisms of Vascular Damage by Systemic Dissemination of the Oral Pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *The FEBS Journal*, **288**, 1479-1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
- [7] Diaz, P.I. (2020) Subgingival Fungi, Archaea, and Viruses under the Omics Loupe. *Periodontology* 2000, **85**, 82-89. <https://doi.org/10.1111/prd.12352>
- [8] O'Toole, P.W. and Cooney, J.C. (2008) Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, **2008**, Article ID: 175285. <https://doi.org/10.1155/2008/175285>
- [9] Hajishengallis, G. and Chavakis, T. (2021) Local and Systemic Mechanisms Linking Periodontal Disease and Inflammatory Comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- [10] Pussinen, P.J., Tuomisto, K., Jousilahti, P., Havulinna, A.S., Sundvall, J. and Salomaa, V. (2007) Endotoxemia, Immune Response to Periodontal Pathogens, and Systemic Inflammation Associate with Incident Cardiovascular Disease Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1433-1439. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.106.138743>

- [11] Qin, N., Yang, F., Li, A., Prifti, E., Chen, Y., Shao, L., *et al.* (2014) Alterations of the Human Gut Microbiome in Liver Cirrhosis. *Nature*, **513**, 59-64. <https://doi.org/10.1038/nature13568>
- [12] Kamimura, H., Watanabe, J., Sugano, T., Kohisa, J., Abe, H., Kamimura, K., *et al.* (2021) Relationship between Detection of Hepatitis B Virus in Saliva and Periodontal Disease in Hepatitis B Virus Carriers in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **27**, 492-496. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.10.028>
- [13] Pollock, J.J., Andors, L., Gulumoglu, A. and Ells, P.F. (1984) Direct Measurement of Hepatitis B Viral Antibody and Antigen Markers in Gingival Crevicular Fluid. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, **57**, 499-503. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90307-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90307-4)
- [14] Ding, L., Liang, L., Zhao, Y., Yang, Y., Liu, F., Ding, Q., *et al.* (2019) *Porphyromonas gingivalis*-Derived Lipopolysaccharide Causes Excessive Hepatic Lipid Accumulation via Activating NF- κ B and JNK Signaling Pathways. *Oral Diseases*, **25**, 1789-1797. <https://doi.org/10.1111/odi.13153>
- [15] Schroeder, B.O. and Bäckhed, F. (2016) Signals from the Gut Microbiota to Distant Organs in Physiology and Disease. *Nature Medicine*, **22**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
- [16] Moon, A.M., Singal, A.G. and Tapper, E.B. (2020) Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2650-2666. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
- [17] Tsuchida, T. and Friedman, S.L. (2017) Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
- [18] Bedossa, P. and Paradis, V. (2003) Liver Extracellular Matrix in Health and Disease. *The Journal of Pathology*, **200**, 504-515. <https://doi.org/10.1002/path.1397>
- [19] Hajishengallis, G. (2014) Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- [20] Chen, R., Xu, L., Du, S., Huang, S., Wu, H., Dong, J., *et al.* (2016) *Lactobacillus rhamnosus* GG Supernatant Promotes Intestinal Barrier Function, Balances T Reg and TH 17 Cells and Ameliorates Hepatic Injury in a Mouse Model of Chronic-Binge Alcohol Feeding. *Toxicology Letters*, **241**, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.019>
- [21] Wight, T.N. and Potter-Perigo, S. (2011) The Extracellular Matrix: An Active or Passive Player in Fibrosis? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **301**, G950-G955. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2011>
- [22] Schuppan, D. and Afdhal, N.H. (2008) Liver Cirrhosis. *The Lancet*, **371**, 838-851. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60383-9)
- [23] Tamaki, N., Takaki, A., Tomofuji, T., Endo, Y., Kasuyama, K., Ekuni, D., *et al.* (2011) Stage of Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **38**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2011.01777.x>
- [24] Wei, C., Ni, C., Song, T., Liu, Y., Yang, X., Zheng, Z., *et al.* (2010) The Hepatitis B Virus X Protein Disrupts Innate Immunity by Downregulating Mitochondrial Antiviral Signaling Protein. *The Journal of Immunology*, **185**, 1158-1168. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903874>
- [25] Isayama, F., Hines, I.N., Kremer, M., Milton, R.J., Byrd, C.L., Perry, A.W., *et al.* (2006) LPS Signaling Enhances Hepatic Fibrogenesis Caused by Experimental Cholestasis in Mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **290**, G1318-G1328. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00405.2005>
- [26] Arimatsu, K., Yamada, H., Miyazawa, H., Minagawa, T., Nakajima, M., Ryder, M.I., *et al.* (2014) Oral Pathobiont Induces Systemic Inflammation and Metabolic Changes Associated with Alteration of Gut Microbiota. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 4828. <https://doi.org/10.1038/srep04828>
- [27] Cifcibasi, E., Ciblak, M., Kiran, B., Badur, S., Firatli, E., Issever, H., *et al.* (2015) The Role of Activated Cytotoxic T Cells in Etiopathogenesis of Periodontal Disease: Does It Harm or Does It Heal? *Scientific Reports*, **5**, Article No. 9262. <https://doi.org/10.1038/srep09262>
- [28] Albuquerque-Souza, E. and Sahingur, S.E. (2022) Periodontitis, Chronic Liver Diseases, and the Emerging Oral-Gut-Liver Axis. *Periodontology 2000*, **89**, 125-141. <https://doi.org/10.1111/prd.12427>
- [29] Dubinkina, V.B., Tyakht, A.V., Odintsova, V.Y., Yarygin, K.S., Kovarsky, B.A., Pavlenko, A.V., *et al.* (2017) Links of Gut Microbiota Composition with Alcohol Dependence Syndrome and Alcoholic Liver Disease. *Microbiome*, **5**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0359-2>
- [30] Ziegler, K., Kerimi, A., Poquet, L. and Williamson, G. (2016) Butyric Acid Increases Transepithelial Transport of Ferulic Acid through Upregulation of the Monocarboxylate Transporters SLC16A1 (MCT1) and SLC16A3 (MCT4). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **599**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.01.018>
- [31] Xu, W., Zhou, W., Wang, H. and Liang, S. (2020) Roles of *Porphyromonas gingivalis* and Its Virulence Factors in Periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **120**, 45-84.

<https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>

- [32] Saygun, I., Nizam, N., Keskiner, I., Bal, V., Kubar, A., Açikel, C., *et al.* (2011) Salivary Infectious Agents and Periodontal Disease Status. *Journal of Periodontal Research*, **46**, 235-239. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01335.x>
- [33] Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D.A., Karin, M., Loomba, R., Schnabl, B., *et al.* (2018) The Gut-Liver Axis and the Intersection with the Microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-z>