

牙周炎与焦虑抑郁双向关联的研究进展

林哲豪, 任昀坚, 朱赴东*

浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心, 全省口腔生物医学重点实验室, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

牙周炎是由牙菌斑生物膜介导的慢性感染性炎症性疾病, 焦虑和抑郁是全球患病率最高的两种精神障碍。近年来越来越多的证据表明, 牙周炎与焦虑抑郁之间存在双向关联。流行病学研究显示, 焦虑抑郁人群患慢性牙周炎的风险升高约54%, 而牙周炎患者后续发生抑郁的风险比可达1.73。这种双向作用的机制涉及行为途径(如口腔卫生忽视、不良生活习惯)、神经内分泌途径(HPA轴激活、皮质醇升高)、免疫炎症途径(促炎因子水平升高、中枢神经炎症)以及口腔微生物-脑轴途径。临床实践中, 应重视对两类疾病的联合筛查和多学科协作, 同时控制两类疾病可改善双方的治疗结局。本文系统综述了牙周炎与焦虑抑郁双向关联的流行病学证据、潜在机制及临床启示, 为整合医疗模式提供参考。

关键词

牙周炎, 焦虑, 抑郁, 双向关联, 机制

Research Progress on the Bidirectional Association between Periodontitis and Anxiety/Depression

Zhehao Lin, Yunjian Ren, Fudong Zhu*

Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Zhejiang Key Laboratory of Oral Biomedical, Hangzhou Zhejiang

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

Periodontitis is a chronic infectious inflammatory disease mediated by dental plaque biofilm, while

*通讯作者。

anxiety and depression are the two most prevalent mental disorders worldwide. Accumulating evidence in recent years suggests a bidirectional association between periodontitis and anxiety/depression. Epidemiological studies have shown that individuals with anxiety and depression have an approximately 54% increased risk of developing chronic periodontitis, while patients with periodontitis have a subsequent hazard ratio of 1.73 for depression. The mechanisms underlying this bidirectional interaction involve behavioral pathways (e.g., neglect of oral hygiene, unhealthy lifestyle habits), neuroendocrine pathways (HPA axis activation, elevated cortisol), immuno-inflammatory pathways (increased pro-inflammatory cytokine levels, central neuroinflammation), and the oral microbiota-brain axis. In clinical practice, joint screening for both conditions and multidisciplinary collaboration should be emphasized, and concurrent management of both disorders can improve treatment outcomes for each. This article systematically reviews the epidemiological evidence, potential mechanisms, and clinical implications of the bidirectional association between periodontitis and anxiety/depression, providing a reference for integrated medical models.

Keywords

Periodontitis, Anxiety, Depression, Bidirectional Association, Mechanism

Copyright © 2026 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

牙周炎是由牙菌斑生物膜介导的慢性感染性炎症性疾病，主要表现为牙周支持组织的进行性破坏，是成年人牙齿丧失的主要原因之一[1]。作为影响全球近半数成年人的常见慢性疾病，牙周炎不仅局限于口腔局部，还与多种全身性疾病存在密切关联。近年来，心理社会因素与慢性疾病的交互作用日益受到关注，大量研究开始探索牙周炎与焦虑、抑郁等常见精神心理疾病之间的潜在联系。焦虑和抑郁是当前全球患病率最高的两种精神障碍，严重影响患者的生活质量，同时也被认为是多种慢性疾病的潜在危险因素。越来越多的证据表明，牙周炎与焦虑抑郁之间存在双向的相互作用，这种关联不仅涉及行为学层面的改变，还通过神经内分泌、免疫炎症和微生物等多途径实现交互影响[2] [3]。本文将对近年来牙周炎与焦虑抑郁关联的流行病学证据、潜在作用机制以及临床启示进行系统综述，为临床实践和未来研究提供参考。

2. 流行病学研究证据

2.1. 焦虑抑郁与牙周炎患病风险的关联

早期流行病学研究已经开始关注心理因素对牙周健康的影响。多项横断面研究和队列研究显示，焦虑抑郁症状与牙周炎之间存在显著正相关。一项针对挪威人群的研究发现，在调整吸烟等混杂因素前，牙周炎与焦虑程度存在显著的双变量关联，但调整后关联不再具有统计学意义，研究提示不同社会医疗环境可能对这种关联产生影响[4]。然而，更多研究支持二者存在稳定关联：一项包含 14 项研究的荟萃分析结果显示，情绪障碍(包括焦虑和抑郁)与慢性牙周炎之间存在显著关联，合并效应值 OR 为 1.54 (95% CI: 1.27~1.86)，提示焦虑抑郁人群患慢性牙周炎的风险较健康人群升高 54% [5]。

在不同人群中的研究也得到了类似结论。针对妊娠女性的研究发现，焦虑抑郁评分与牙周临床参数(探诊深度、临床附着丧失等)呈显著正相关，提示孕期的焦虑抑郁状态可能增加牙周炎的患病风险[6]。在

老年人群中,研究发现严重牙周炎与抑郁严重程度之间存在显著关联,且这种关联与年龄存在交互作用,即使调整了性别、糖尿病、吸烟等混杂因素后仍然显著[7]。一项出生队列研究也证实,抑郁症状与牙周炎以及中重度牙周炎存在正相关,支持了抑郁作为牙周炎危险因素的观点[8]。

也有部分研究得出了不一致的结论。一项针对老年人群的研究未发现抑郁证据与牙周炎风险存在关联,但观察到抑郁与牙齿缺失以及慢性疼痛相关疾病存在关联[9]。另一项基于孟德尔随机化的研究未发现抑郁与牙周炎之间存在共同遗传相关性或因果关联,提示二者的关联可能更多源于环境和行为因素的作用[10]。这种异质性可能源于不同研究在人群选择、疾病诊断标准以及混杂因素控制方面的差异,现有证据总体倾向于支持焦虑抑郁是牙周炎的危险因素。

2.2. 牙周炎增加焦虑抑郁发生风险

反向的流行病学研究也探索了牙周炎对焦虑抑郁发生风险的影响。一项大样本队列研究纳入了 12,708 例新诊断牙周炎患者和 50,832 例对照,经过长期随访发现,牙周炎组抑郁症的发病率密度高于对照组,调整混杂因素后风险比为 1.73 (95% CI: 1.58~1.89),提示牙周炎是后续发生抑郁的独立危险因素,且这种关联不受性别、年龄和大多数合并症的影响[11]。在年轻成人人群中,一项研究未发现局限型重度牙周炎与精神压力(包含焦虑抑郁维度)存在关联,但该研究样本量有限,结论需要进一步验证[12]。在牙周炎患者中,焦虑抑郁的患病率显著高于健康人群:一项针对牙周门诊患者的研究发现,18.9%的牙周炎患者存在抑郁症状,36.5%存在焦虑症状,且重度牙周炎患者的情绪障碍评分显著高于轻度牙周炎患者[13] [14]。

3. 双向作用的潜在机制

3.1. 焦虑抑郁促进牙周炎发生发展的机制

目前认为,焦虑抑郁对牙周炎的影响主要通过行为途径和生物学途径两种方式实现。

行为途径是最直接的解释:焦虑抑郁患者往往存在自我保健行为的减退,表现为忽视口腔卫生,减少刷牙、使用牙线等口腔清洁行为,同时更易养成吸烟、酗酒、高糖饮食等不良生活习惯,这些行为都会促进牙菌斑生物膜的堆积,增加牙周组织的炎症负荷,从而促进牙周炎的发生和进展[1] [15]。此外,焦虑抑郁患者由于社会功能减退,更倾向于推迟或逃避定期口腔检查和治疗,导致牙周疾病得不到及时控制,逐渐进展为重度牙周炎[16]。同时,抗焦虑抑郁药物常存在抗胆碱能副作用,可导致唾液分泌减少(口干症),唾液的抗菌和缓冲能力下降,进一步增加了牙周感染的风险[16]。

生物学途径主要涉及神经内分泌免疫调节异常。慢性焦虑抑郁状态会导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴持续激活,循环皮质醇水平升高。研究发现,牙周炎患者的唾液和龈沟液中皮质醇水平显著高于健康对照,且皮质醇水平与焦虑抑郁评分呈正相关[17] [18]。升高的皮质醇会抑制机体免疫功能,表现为吞噬细胞的趋化和吞噬功能下降,抗炎因子分泌减少,促炎因子释放增加,这种免疫抑制状态会打破口腔微生物与宿主免疫之间的平衡,使得牙周致病菌更易侵袭牙周组织,加重炎症反应和组织破坏[1] [19]。动物实验研究也证实,抑郁模型动物对牙周炎的易感性显著增加,而长期抗抑郁治疗可以逆转这种易感性,直接证明了抑郁状态对牙周炎症的促进作用[20]。

免疫功能改变还体现在局部炎症介质的变化:长期抑郁焦虑患者的龈沟液中白细胞介素-6(IL-6)等促炎细胞因子水平显著升高,这种局部炎症微环境的改变会加速牙周结缔组织和牙槽骨的破坏[21] [22]。一项研究发现,长期因病休假的抑郁女性相较于健康对照,不仅牙周探诊深度更深,龈沟液中 IL-6 浓度也显著升高,进一步支持了免疫炎症途径的作用[21]。此外,遗传药理学研究发现,与情绪调节相关的 5-羟色胺转运体基因多态性与侵袭性牙周炎存在关联,携带短等位基因 SS 基因型的个体患侵袭性牙周炎的风险升高 8 倍,提示遗传因素可能在二者的关联中发挥作用[23]。

3.2. 牙周炎促进焦虑抑郁发生发展的机制

牙周炎对焦虑抑郁的影响同样通过炎症途径和微生物途径实现。慢性牙周炎作为一种持续性低-grade 炎症状态,可导致循环中 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C 反应蛋白(CRP)等促炎因子水平持续升高[24]。这些促炎因子可以通过多种途径进入中枢神经系统:一部分促炎因子可以通过血脑屏障的薄弱部位直接进入脑实质,另一部分可以通过迷走神经传递炎症信号,或者激活脑血管内皮细胞产生炎症介质,间接诱发中枢神经炎症[25]。

中枢炎症会导致小胶质细胞激活,产生神经炎症反应,影响神经递质代谢,比如降低 5-羟色胺水平,改变下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,最终诱发抑郁样行为和焦虑情绪[24][26]。近期动物研究揭示了具体的分子机制:慢性牙周炎小鼠会出现抑郁样行为和海马记忆缺陷,伴随突触丢失和神经发生受损,其中白蛋白 D 位点结合蛋白(DBP)在小胶质细胞中显著上调,敲低小胶质细胞 DBP 可以改善牙周炎诱导的行为异常,逆转海马炎症和组织损伤,明确了小胶质细胞激活在牙周炎诱导抑郁中的关键作用[27]。另一项研究也发现, ProBDNF 信号通路参与了牙周炎诱导的小鼠抑郁样行为,为机制研究提供了新靶点[28]。

口腔微生物-脑轴是近年提出的新机制。牙周炎会导致口腔微生物群落失调,某些牙周致病菌及其代谢产物可以进入循环系统,甚至通过菌血症转移至中枢神经系统,直接影响脑功能[2][29]。研究发现,焦虑抑郁患者的口腔微生物组成与健康人群存在显著差异:焦虑障碍诊断与奈瑟菌丰度降低、解糖小纺锤菌丰度升高相关,而抑郁评分与组织普雷沃菌丰度正相关,这些微生物组成的改变可能通过色氨酸代谢途径影响中枢 5-羟色胺水平,研究已经证实焦虑抑郁人群血浆 5-羟色胺水平显著降低,提示微生物-代谢-神经轴可能是口腔微生物影响情绪的关键途径[26][30]。此外,牙周炎性唾液微生物可以通过改变肠道微生物组成,经肠脑轴加重结肠炎诱导的焦虑样行为,这种口腔-肠道-脑轴也是介导牙周炎影响情绪的重要途径[31]。

除了生物学机制外,牙周炎还可以通过社会心理途径影响情绪:牙周炎会导致牙齿松动、缺失,影响美观和咀嚼功能,降低患者的生活质量,进而影响患者的社会交往和自信心,长期的功能受损和疼痛不适会增加心理压力,最终诱发或加重焦虑抑郁[32][33]。研究证实,牙周炎严重程度与口腔健康相关生活质量呈负相关,而合并焦虑抑郁会进一步降低生活质量,形成恶性循环[32]。

4. 机制整合与展望

虽然上述机制被分类为行为、神经内分泌、免疫炎症和微生物途径,但在生物体内,这些通路并非独立运作,而是构成了一个高度互联、互为因果的动态网络。深入理解通路间的串扰对于开发精准干预靶点至关重要,如图 1 示。

4.1. HPA 轴-免疫-微生物轴及皮质醇的作用

焦虑抑郁状态引发的 HPA 轴过度激活导致循环皮质醇水平升高,这一环节是连接神经内分泌与免疫系统的关键枢纽。皮质醇作为一种强效的免疫调节剂,可直接作用于牙周组织中的免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞),抑制其抗菌活性并促进 M2 型巨噬细胞极化,从而削弱宿主对牙周致病菌的清除能力[1][8][19]。更重要的是,龈沟液和唾液中升高的皮质醇不仅直接改变局部免疫微环境,还可作为某些牙周致病菌(如牙龈卟啉单胞菌)的营养信号分子,促进其生长和毒力基因表达[2][29]。这种皮质醇介导的“免疫抑制-微生物失调”反馈回路,使得焦虑抑郁患者在面临同等牙菌斑负荷时,表现出更严重的附着丧失和牙槽骨吸收当然,宿主遗传背景(如 5-羟色胺转运体基因 SS 多态性)也决定了个体对应激诱导牙周破坏的易感性[22]。

BIDIRECTIONAL CROSSTALK: PERIODONTITIS AND ANXIETY/DEPRESSION

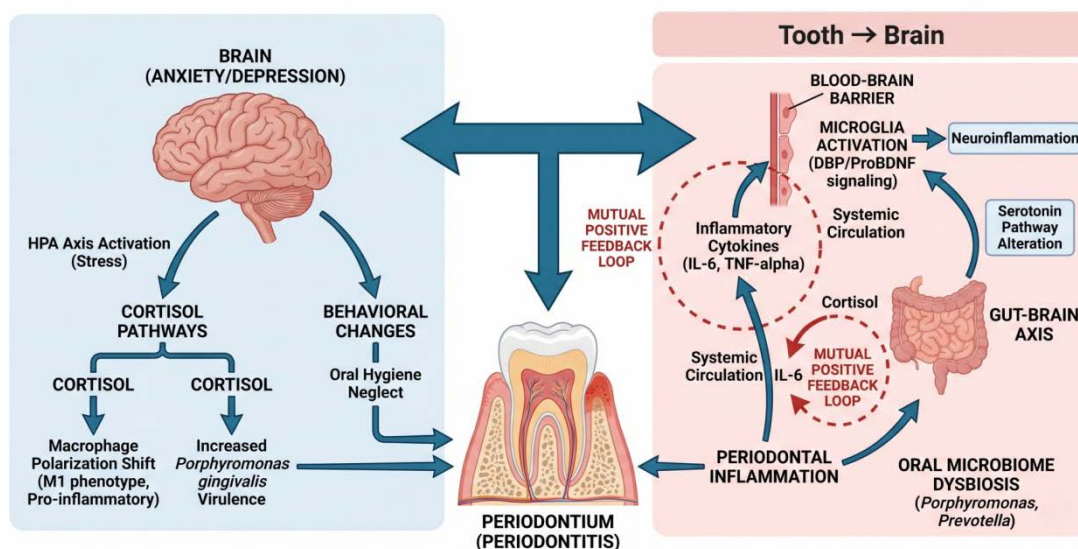


Figure 1. Mechanistic crosstalk network diagram of the bidirectional association between periodontitis and anxiety/depression
图 1. 牙周炎与焦虑抑郁双向关联的机制串扰网络图

4.2. 外周炎症诱导中枢神经炎症的效应

牙周炎产生的促炎细胞因子(IL-6、TNF- α)进入循环后,不仅通过血脑屏障诱发中枢小胶质细胞激活,还会进一步加剧外周 HPA 轴的紊乱。具体而言,外周 IL-6 可刺激下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),进一步强化皮质醇的释放[23] [24]。这种由炎症驱动的 HPA 轴过度激活会演变为“炎症介导的糖皮质激素抵抗”,形成一个恶性循环:高浓度皮质醇反而无法有效抑制炎症,导致中枢 5-羟色胺和多巴胺能神经传递受损,而神经发生减少和突触丢失正是抑郁核心症状的分子基础。近期研究证实,牙周炎小鼠海马区的 ProBDNF 信号通路被过度激活,这与突触可塑性损害和抑郁样行为直接相关,而牙周干预或靶向小胶质细胞 DBP 信号可逆转这一病理过程[26] [27]。这也解释了为何单纯的抗抑郁治疗对部分合并严重牙周炎的患者效果有限——口内持续的感染灶作为炎症源泉,不断冲破糖皮质激素的抗炎屏障,向中枢输送促炎信号。

4.3. 口腔 - 肠道 - 脑轴的微生物接力传递

牙周炎不仅是一个局限的口腔问题,其引发的菌群失调能通过吞咽作用重塑肠道微生态,形成“口 - 肠 - 脑轴”的接力传递。牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等牙周致病菌可耐受胃酸进入肠道,通过激活肠道免疫系统,增加肠壁通透性,使得内毒素和微生物代谢产物更易进入血液循环,引发全身性低度炎症[30]。同时,这些致病菌会扰乱肠道菌群的正常代谢,尤其是色氨酸代谢通路。当色氨酸被过度分解为犬尿氨酸而非 5-羟色胺时,中枢 5-羟色胺水平将随之下降,这一代谢偏移与焦虑抑郁症状严重程度密切相关。人群队列研究亦证实,焦虑抑郁患者的口腔微生物组成与牙周状况紧密相关,奈瑟菌属、普雷沃菌属等关键菌属的丰度变化,可能通过色氨酸 - 犬尿氨酸代谢轴影响中枢神经递质平衡[25] [30]。这种口腔 - 肠道 - 脑轴的传递机制,为通过改善口腔卫生或益生菌干预来调节情绪障碍提供了潜在靶点。

4.4. 机制研究的展望与未来干预靶点

尽管已发现多个串扰节点,但从基础研究向临床转化的过程中,仍有许多机制细节尚需厘清。首先,

因果关系的时间级联尚不明确：究竟是神经内分泌紊乱先于口腔菌群失调，还是低度炎症启动了下游一系列生物放大效应，需要前瞻性多时间点队列研究来验证。其次，未来研究应利用单细胞测序、空间转录组学和多组学联合分析，绘制牙周炎患者大脑关键脑区(如下丘脑、海马)的免疫细胞图谱和微生物代谢指纹，以精确定位关键致病通路。在治疗策略上，针对“皮质醇-毒力基因”轴的抑制剂(如基于牙龈卟啉单胞菌组氨酸激酶的靶向药物)，以及阻断中枢小胶质细胞 DBP/ProBDNF 的单克隆抗体，有望发展成为打破牙周炎-抑郁恶性循环的新型双向治疗药物[26][27]。此外，联合益生菌(靶向口-肠-脑轴)与心理行为的整合医学模式，可能是未来提高共病管理疗效的关键方向。

5. 临床启示

5.1. 对疾病预防和筛查的启示

牙周炎和焦虑抑郁的双向关联提示，临床工作中需要重视对两类疾病的联合筛查。对于焦虑抑郁患者，口腔科医生应该将其列为牙周炎高危人群，定期进行牙周检查，加强口腔健康教育，早期干预控制牙周炎症[2][11]。另一方面，对于重度或难治性牙周炎患者，也需要关注其是否存在未被诊断的焦虑抑郁症状，及时转诊或联合精神心理科进行干预，打破二者之间的恶性循环[34]。研究发现，年龄、疾病认知、睡眠障碍、应对方式和牙科恐惧等因素都与牙周炎患者的焦虑抑郁发生相关，识别这些危险因素有助于早期筛查[33]。

5.2. 对治疗的启示

现有研究已经证实，同时控制两类疾病可以改善双方的治疗结局。一方面，控制焦虑抑郁可以改善牙周治疗的效果：研究发现，焦虑抑郁水平与非手术牙周治疗后的临床反应相关，高焦虑抑郁评分与治疗后更高的菌斑指数、探诊深度和附着丧失相关，提示心理状态会影响牙周治疗效果，在牙周治疗同时关注情绪状态可以提高治疗成功率[35]。非药物干预如规律瑜伽可以降低慢性牙周炎患者的血清皮质醇水平，降低焦虑抑郁评分，同时改善牙周健康，为临床干预提供了无创选择[36]。动物实验也显示，运动可以减轻结扎诱导牙周炎大鼠的牙槽骨丢失和焦虑样行为，同时降低炎症蛋白表达，证实生活方式干预对合并疾病的益处[37]。

另一方面，有效的牙周治疗也可以改善焦虑抑郁症状。一项随机对照研究显示，对合并牙周炎的抑郁患者进行非手术牙周治疗后，6个月时患者的贝克抑郁量表评分显著降低，身体意象评分显著改善，提示牙周治疗可以改善抑郁症状[38]。其机制可能在于牙周治疗控制了局部和全身炎症，降低了循环促炎因子水平，同时改善了口腔功能和美观，提高了患者的生活质量和自信心，从而缓解抑郁情绪[38]。新型治疗方法如补充牛磺酸或激活 SIRT1 通路可能通过调节 TNF- α 水平而改善牙周局部炎症，减少牙槽骨破坏，同时牛磺酸本身具有抗氧化、抗炎以及潜在的抗抑郁/抗焦虑活性，为针对合并情绪障碍的老年牙周炎患者提供了新的治疗思路[39]。

5.3. 提供给口腔科医生的具操作性精神健康筛查指南

为了将“身心同治”从学术理念落实为每日的临床常规，构建一套适用于高通量、快节奏的口腔专科门诊的筛查与转诊路径至关重要。因此，根据目前初级卫生保健系统及医疗-牙科整合模式的黄金标准，引入 PHQ-2(极简初筛)、PHQ-9(抑郁特异性评估)、GAD-2(初筛焦虑状态)和 GAD-7(焦虑特异性评估)这四款被数百项研究验证其高灵敏度与高特异性的自评量表[40]-[43]。

国家牙科实践研究网络(NDPBRN)的一项试点研究表明，由前台助理、口腔卫生士或主诊医生利用平板电脑在候诊期间让患者填写这些量表，不仅完全可行，而且在 93% 的接诊中完全没有干扰正常的牙科

工作流程。在接受筛查的牙科患者中，高达 61.1% 的患者在一个或多个指标上触发了阳性预警需要后续干预，凸显了该路径极高的临床检出价值。下表详细列出了推荐口腔科使用的筛查工具、量化分界值，以及极具实操性的临床干预与转诊指南[44]，见表 1：

Table 1. Recommended brief mental health screening tools and referral recommendations for dental outpatient clinics
表 1. 推荐用于口腔科门诊的简易心理健康筛查工具及转诊建议

筛查工具	推荐使用场景	条目数	临界值/分界值 (总分)	转诊或行动建议
PHQ-2 (患者健康问卷-2)	初筛抑郁状态(建议所有牙周初诊患者)	2 项	≥3 分	阳性结果提示需进一步评估。建议询问近两周情绪状态，或使用 PHQ-9 复筛。若伴有口腔卫生极差或治疗依从性异常，应警惕抑郁可能。
PHQ-9 (患者健康问卷-9)	PHQ-2 阳性者；或难治性/重度牙周炎患者	9 项	5~9 分：轻度 10~14 分：中度 ≥15 分：重度	≥10 分建议转诊精神心理科或综合医院心身科进一步评估。≥15 分或条目 9(自伤意念)阳性需紧急干预。同时告知患者抑郁状态可能影响牙周愈合(效应量：探诊深度减少量较非抑郁者低约 0.5~1.0 mm)
GAD-2 (广泛性焦虑障碍-2)	初筛焦虑状态(尤其针对有牙科恐惧症者)	2 项	≥3 分	阳性提示可能存在广泛性焦虑或牙科恐惧症。此类患者对疼痛更敏感，牙周治疗后不适感更重，需加强行为管理和术前沟通。
GAD-7 (广泛性焦虑障碍-7)	GAD-2 阳性者；或存在颞下颌关节紊乱症状者	7 项	5~9 分：轻度 10~14 分：中度 ≥15 分：重度	≥10 分建议转诊。高焦虑水平与牙周治疗后愈合延迟相关(OR = 2.1)，需在治疗前后给予更多的心理支持或药物辅助(如短效抗焦虑药指导下进行牙周治疗)。

6. 结论与展望

大量流行病学和基础研究证据表明，牙周炎与焦虑抑郁之间存在双向关联，二者通过行为、神经内分泌、免疫炎症和微生物-脑轴等多种途径相互促进，形成恶性循环。虽然部分研究结果存在异质性，因果关系的确认还需要更多高质量前瞻性队列研究和机制研究，但现有证据已经足够提示临床工作中需要重视二者的共病现象。未来研究需要进一步探索二者关联的分子机制，尤其是口腔微生物组和宿主免疫交互作用在其中的作用，开发更有效的联合干预策略。临床实践中，推广多学科协作的整合医疗模式，对两类疾病进行早期筛查和联合干预，对于改善患者预后和提高生活质量具有重要意义。

参考文献

- [1] Warren, K.R., Postolache, T.T., Groer, M.E., Pinjari, O., Kelly, D.L. and Reynolds, M.A. (2013) Role of Chronic Stress and Depression in Periodontal Diseases. *Periodontology* 2000, **64**, 127-138. <https://doi.org/10.1111/prd.12036>
- [2] Martínez, M., Postolache, T.T., García-Bueno, B., Leza, J.C., Figuro, E., Lowry, C.A., et al. (2022) The Role of the Oral Microbiota Related to Periodontal Diseases in Anxiety, Mood and Trauma- And Stress-Related Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 814177. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.814177>
- [3] Ganesan, A., Kumar, G., Gauthaman, J., Lakshmi, K.C. and Kumbalparambil, Y.A. (2024) Exploring the Relationship between Psychoneuroimmunology and Oral Diseases: A Comprehensive Review and Analysis. *Journal of Lifestyle Medicine*, **14**, 13-19. <https://doi.org/10.15280/jlm.2024.14.1.13>

- [4] Torabi-Gaarden, R., *et al.* (2004) Negative Life Events, Anxiety, Depression and Coping Ability (Stress) as Related to Chronic Periodontitis. *Periodontal Practice Today*, **1**, 35-42.
- [5] Liu, F., Wen, Y., Zhou, Y., Lei, G., Guo, Q. and Dang, Y. (2018) A Meta-Analysis of Emotional Disorders as Possible Risk Factors for Chronic Periodontitis. *Medicine*, **97**, e11434. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011434>
- [6] Naveed, N. and Ramesh, A. (2017) Assessment of the Relationship between Anxiety, Depression with the Periodontal Status in Pregnant Indian Women—A Cross Sectional Study. *International Journal of Multidisciplinary Research and Modern Education*, **3**, 405-409.
- [7] Walther, C., Lieske, B., Borof, K., Kühn, S., Härter, M., Löwe, B., *et al.* (2023) Association between Periodontitis and Depression Severity—A Cross-Sectional Study of the Older Population in Hamburg. *Brain, Behavior, & Immunity—Health*, **34**, Article ID: 100689. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100689>
- [8] Nascimento, G.G., Gastal, M.T., Leite, F.R.M., Quevedo, L.A., Peres, K.G., Peres, M.A., *et al.* (2019) Is There an Association between Depression and Periodontitis? a Birth Cohort Study. *Journal of Clinical Periodontology*, **46**, 31-39. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13039>
- [9] Persson, G.R., Persson, R.E., MacEntee, C.I., Wyatt, C.C.I.I., Hollender, L.G. and Kiyak, H.A. (2003) Periodontitis and Perceived Risk for Periodontitis in Elders with Evidence of Depression. *Journal of Clinical Periodontology*, **30**, 691-696. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.00360.x>
- [10] Nolde, M., Holtfreter, B., Kocher, T., Alayash, Z., Reckelkamm, S.L., Ehmke, B., *et al.* (2022) No Bidirectional Relationship between Depression and Periodontitis: A Genetic Correlation and Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 918404. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.918404>
- [11] Hsu, C., Hsu, Y., Chen, H., Lin, C., Chang, K., Lee, C., *et al.* (2015) Association of Periodontitis and Subsequent Depression. *Medicine*, **94**, e2347. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002347>
- [12] Tsai, K., Tsai, S., Lin, K., Chang, Y., Lin, Y. and Lin, G. (2022) Associations of Decayed Teeth and Localized Periodontitis with Mental Stress in Young Adults: CHIEF Oral Health Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 19139. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23958-4>
- [13] Al-Ani, A.S.R. and Faisal, G.G. (2017) Assessment of Depression, Anxiety and Stress Symptoms among Patients with Periodontal Disease. <http://irep.iium.edu.my/58091/>
- [14] Faisal, G.G. and Al-Ani, A.S.R. (2017) Depression, Anxiety and Stress among Diabetic and Non-Diabetic Patients with Periodontitis. *Journal of International Dental and Medical Research*, **10**, 248-252.
- [15] Shappell, A.V. and Cartier, P.M. (2023) Understanding the Mental-Dental Health Connection Said to Be Integral to Patient Care. *Psychiatric News*, **58**. <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2023.07.6.15>
- [16] Fereidooni, M., Nouri, P., Faramarzi, M., *et al.* (2021) Evaluation of Association between Perceived Stress, Anxiety, Depression, Salivary Alpha-Amylase and Salivary Cortisol with Chronic Periodontitis. *Journal of Dentistry & Oral Disorders*, **7**, Article No. 1152.
- [17] Duseja, S., Parikh, H.A. and Duseja, S. (2025) Evaluating the Clinico-Biochemical Association between Stress and Chronic Periodontitis by Estimation of Serum Cortisol and Serum Chromogranin A Levels. *Advances in Human Biology*, **15**, 73-80. <https://doi.org/10.4103/aihb.aihb.58.23>
- [18] Spector, A.M., Postolache, T.T., Akram, F., Scott, A.J., Wadhawan, A. and Reynolds, M.A. (2020) Psychological Stress: A Predisposing and Exacerbating Factor in Periodontitis. *Current Oral Health Reports*, **7**, 208-215. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00282-2>
- [19] Breivik, T., Gundersen, Y., Myhrer, T., Fonnum, F., Osmundsen, H., Murison, R., *et al.* (2006) Enhanced Susceptibility to Periodontitis in an Animal Model of Depression: Reversed by Chronic Treatment with the Anti-Depressant Tianeptine. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 469-477. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2006.00935.x>
- [20] Johannsen, A., Rydmark, I., Söder, B. and Åsberg, M. (2007) Gingival Inflammation, Increased Periodontal Pocket Depth and Elevated Interleukin-6 in Gingival Crevicular Fluid of Depressed Women on Long-Term Sick Leave. *Journal of Periodontal Research*, **42**, 546-552. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.00980.x>
- [21] Li, Q., Yang, J.X., Mo, Z.Y., Tang, X.H., Ma, G.W. and Yang, Y. (2012) Relationship between the IL-6 in the Gingival Crevicular Fluid of the Chronic Periodontitis and the Depression-Anxiety Psychological Factor. *China Modern Medicine*, No. 5, 34-35.
- [22] Costa, J.E., Gomes, C.C., Cota, L.O.M., Pataro, A.L., Silva, J.F.C., Gomez, R.S., *et al.* (2008) Polymorphism in the Promoter Region of the Gene for 5-HTT in Individuals with Aggressive Periodontitis. *Journal of Oral Science*, **50**, 193-198. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.193>
- [23] Hashioka, S., Inoue, K., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A. and Miyaoka, T. (2018) Implications of Systemic Inflammation and Periodontitis for Major Depression. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, 483-483. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00483>

- [24] Hashioka, S., Inoue, K., Miyaoka, T., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A., *et al.* (2019) The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More than Psychosocial Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3723. <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>
- [25] Malan-Müller, S., Vidal, R., O'Shea, E., Montero, E., Figuero, E., Zorrilla, I., *et al.* (2024) Probing the Oral-Brain Connection: Oral Microbiome Patterns in a Large Community Cohort with Anxiety, Depression, and Trauma Symptoms, and Periodontal Outcomes. *Translational Psychiatry*, **14**, Article No. 419. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03122-4>
- [26] Cao, T., Tian, D., Wang, S., Pan, Y., Xia, Z., Chen, W., *et al.* (2024) Microglial DBP Signaling Mediates Behavioral Abnormality Induced by Chronic Periodontitis in Mice. *Advanced Science*, **11**, e2406269. <https://doi.org/10.1002/advs.202406269>
- [27] Li, Y., Guan, X., He, Y., Jia, X., Pan, L., Wang, Y., *et al.* (2023) ProBDNF Signaling Is Involved in Periodontitis-Induced Depression-Like Behavior in Mouse Hippocampus. *International Immunopharmacology*, **116**, Article ID: 109767. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109767>
- [28] Mei, F., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., *et al.* (2020) Porphyromonas Gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*, **9**, Article No. 944. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110944>
- [29] Singh Solorzano, C., De Cillis, F., Mombelli, E., Saleri, S., Marizzoni, M. and Cattaneo, A. (2025) From Gums to Moods: Exploring the Impact of the Oral Microbiota on Depression. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, **48**, Article 101057. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.101057>
- [30] Qian, J., Lu, J., Cheng, S., Zou, X., Tao, Q., Wang, M., *et al.* (2023) Periodontitis Salivary Microbiota Exacerbates Colitis-Induced Anxiety-Like Behavior via Gut Microbiota. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **9**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00462-9>
- [31] Goh, V., Hassan, F.W., Baharin, B. and Rosli, T.I. (2022) Impact of Psychological States on Periodontitis Severity and Oral Health-Related Quality of Life. *Journal of Oral Science*, **64**, 1-5. <https://doi.org/10.2334/josnusd.21-0267>
- [32] Kong, Y. (2024) Analysis of Influencing Factors of Anxiety and Depression in Patients with Periodontitis. *World Journal of Psychiatry*, **14**, 141-147. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i1.141>
- [33] D'Ambrosio, F., Caggiano, M., Schiavo, L., Savarese, G., Carpinelli, L., Amato, A., *et al.* (2022) Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune-Microbiome Interplays and Clinical Management Implications. *Dentistry Journal*, **10**, Article No. 49. <https://doi.org/10.3390/dj10030049>
- [34] Petit, C., Anadon-Rosinach, V., Tuzin, N., Davideau, J. and Huck, O. (2021) Influence of Depression and Anxiety on Non-Surgical Periodontal Treatment Outcomes: A 6-Month Prospective Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 9394. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179394>
- [35] Katuri, K., Dasari, A., Kurapati, S., Vinnakota, N., Bollepalli, A. and Dhulipalla, R. (2016) Association of Yoga Practice and Serum Cortisol Levels in Chronic Periodontitis Patients with Stress-Related Anxiety and Depression. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, **6**, Article No. 7. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.175404>
- [36] Andrade, E.F., Orlando, D.R., Gomes, J.A.S., Foureaux, R.d.C., Costa, R.C., Varaschin, M.S., *et al.* (2017) Exercise Attenuates Alveolar Bone Loss and Anxiety-Like Behaviour in Rats with Periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **44**, 1153-1163. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12794>
- [37] Gokturk, O., Inanir, S., Yuce, H., Demir, O. and Turkal, H. (2021) The Effect of Periodontal Treatment on Depression, Body Image, Self Esteem and Anxiety in Individuals: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Annals of Medical Research*, **28**, Article No. 1155. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.05.471>
- [38] Kim, S.W., Shrestha, S.K., Chuluunbaatar, B. and Soh, Y. (2024) Combination of Cannabidiol with Taurine Synergistically Treated Periodontitis in Rats. *Biomolecules & Therapeutics*, **33**, 203-209. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.104>
- [39] Sayedyousef, H., Yilmaz, O., Ozturk, C., Demir, B., Toygar, H.U. and Balci, N. (2025) Taurine, Sirtuin-1 and TNF- α Levels in Different Aged Adults with Periodontitis: A Pilot Study. *BMC Oral Health*, **25**, Article No. 1354. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06690-z>
- [40] Levis, B., Sun, Y., He, C., Wu, Y., Krishnan, A., Bhandari, P.M., *et al.* (2020) Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination with the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **323**, Article No. 2290. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6504>
- [41] Kroenke, K., Spitzer, R.L. and Williams, J.B.W. (2001) The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure. *Journal of General Internal Medicine*, **16**, 606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- [42] Luo, Z., Li, Y., Hou, Y., Zhang, H., Liu, X., Qian, X., *et al.* (2019) Adaptation of the Two-Item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-2) to Chinese Rural Population: A Validation Study and Meta-Analysis. *General Hospital Psychiatry*, **60**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.07.008>

- [43] Toussaint, A., Hüsing, P., Gumz, A., Wingenfeld, K., Härter, M., Schramm, E., *et al.* (2020) Sensitivity to Change and Minimal Clinically Important Difference of the 7-Item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). *Journal of Affective Disorders*, **265**, 395-401. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.032>
- [44] Smith, T.B., Berryhill, M.B., Culmer, N., McBurnie, M.A., Kopycka-Kedzierawski, D., Gilbert, G.H., *et al.* (2024) Mental Health Screenings in Dental Settings: Feasibility and Outcomes from a Study by the National Dental Practice-Based Research Network. *The Journal of the American Dental Association*, **155**, 963-971. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2024.09.001>