

良性前列腺增生与牙周炎

杨室淞^{1,2}, 朱 聪^{2,3}, 钱信行^{1,2}, 侯俊清^{4,5}, 方 程²



1. 河南大学医学院 (河南开封 475400)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)
4. 中国融通医疗健康集团有限公司开封一五五医院泌尿外科 (河南开封 475400)
5. 河南省前列腺疾病预防与诊断工程研究中心 (河南开封 475400)

【摘要】 良性前列腺增生和牙周炎均是中老年人常见的慢性疾病,二者在风险因素和发病机制上有很多共同之处。流行病学研究发现,牙周炎可增加前列腺增生的发生风险,但其机制尚未明确。据此,本文对牙周炎与良性前列腺增生相关性研究现状及可能机制进行综述,旨在为今后的临床诊疗和相关研究提供依据与思路。

【关键词】 良性前列腺增生; 牙周炎; 炎症; 氧化应激

Benign prostatic hyperplasia and periodontitis

YANG Shisong^{1,2}, ZHU Cong^{2,3}, QIAN Xinhang^{1,2}, HOU Junqing^{4,5}, FANG Cheng²

1. School of Clinical Medicine, Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China
2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
3. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
4. Department of Urology, Kaifeng 155 Hospital, China Rong Tong Medical Healthcare Group Co. Ltd., Kaifeng 475400, Henan Province, China
5. Henan Engineering Research Center of Prostate Disease Prevention and Diagnosis, Kaifeng 475400, Henan Province, China

Corresponding author: HOU Junqing, Email: hjq0418@sina.com; FANG Cheng, Email: vitsippa@whu.edu.cn

【Abstract】 Benign prostatic hyperplasia and periodontitis are common chronic diseases in middle-aged and elderly people, with many common risk factors and pathogenesis. Epidemiological studies have found that periodontitis can increase the risk of prostate hyperplasia, however, its mechanism is not clear yet. This article reviews the current research status and possible mechanisms of the correlation between periodontitis and benign prostatic hyperplasia, aiming to provide a basis and ideas for future clinical diagnosis, treatment, and related research.

【Keywords】 Benign prostatic hyperplasia; Periodontitis; Inflammation; Oxidative stress

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202402025

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82200862); 湖北省自然科学基金青年项目 (2022CFB681)

通信作者: 侯俊清, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: hjq0418@sina.com

方 程, 博士, 副研究员, Email: vitsippa@whu.edu.cn

牙周炎是一种常见的牙周炎症性疾病，牙周微生物群落失调引起的炎症反应，导致牙周支持组织的破坏，影响全球约 7.43 亿人^[1-2]。良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia, BPH）的特点是出现尿液储存和膀胱排空的异常，大多数 60 岁以上男性均会受到一定程度的影响^[3]。尽管已有较多文献表明牙周炎和 BPH 之间具有相关性，但探讨两种疾病关联机制的研究较少。本文对两种疾病的相关性研究现状和可能的关联机制进行综述，旨在为两种疾病的临床诊疗和后续研究提供新思路，并为早期改善口腔环境，预防 BPH 的发生或改善其预后提供依据。

1 牙周炎与良性前列腺增生的相关性

自 Loe 团队开创式将细菌和牙周炎的发病机制联系以来，已有非特异性菌斑假说、特异性菌斑假说和生态菌斑假说 3 个假说被提出，用来解释牙周炎的微生物病因，并确定了牙菌斑中的特定微生物群^[4-8]（表 1）。因未检测到牙菌斑的患者也可表现出侵袭性和晚期牙周炎症状，且假定的牙周病原菌，如牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌和齿垢密螺旋体，经常在健康的牙周部位发现^[9]，非特异性菌斑假说和特异性菌斑假说的概念受到质疑。随着牙周炎的加重，口腔微生物从主要由需氧和兼性厌氧革兰氏阳性菌群转变为主要由专性厌氧菌组成的菌群^[10]，这些特定的细菌产生有毒的产物，介导牙周组织的破坏。龈下菌斑的微生物被分为六组复合体，其中红色复合体（牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌和齿垢密螺旋体）与牙周炎的临床特征最为相关^[11]。有大量研究表明，口腔病原菌可能通过循环系统影响人体的其他组织器官，引起多种疾病，如心血管疾病、2 型糖尿病、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病、非酒精性脂肪性肝病和结直肠癌^[12]。

BPH 以尿道周围过渡区的前列腺基质细胞和上皮细胞增殖为特点，阻塞前列腺尿道，导致膀胱的解剖和功能发生变化，从而引起下尿路症状（lower urinary tract symptoms, LUTS）和膀胱出口梗阻（bladder outlet obstruction, BOO）^[13]。BPH 发病机制可能与雄激素、雌激素、胰岛素、炎症和干细胞等多种途径有关^[14]。BPH 的临床治疗依据其增生程度分为保守观察、药物治疗和手术治疗。虽然手术治疗能应对药物治疗效果不佳或拒绝接受药物治疗的患者^[15]，但仍可能引发并发症。目前 BPH 的发病机制尚未完全明确，进一步探究其发病机制有利于为 BPH 的防治提供新策略。

2010 年美国一项研究发现，与单独患有前列腺炎或牙周临床附着水平（clinical attachment level, CAL）大于 2.7 mm 的患者相比，同时患有这两种疾病的患者血清前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）浓度显著升高^[16]。2022 年，我国一项研究纳入 479 名轻度 - 中度牙周炎患者、355 名重度牙周炎患者以及 162 名健康口腔对照，在调整年龄、BMI 等混杂因素后发现，牙周炎患者的 PSA 水平显著高于健康对照，但血清 PSA 水平与牙周炎的严重程度无显著相关性^[17]。此外，部分研究发现血清 PSA 水平与基线牙周测量指数、牙周病严重程度或牙缺失没有相关性^[18-19]。也有假说认为，前列腺的炎症反应是由 PSA 水平的局部升高引起的，即使这种升高发生在牙周组织中^[20]。可以看出牙周炎与 PSA 的关系仍存在争议，需要更多的数据来佐证。

Boland、Estemalik 等开展的临床研究表明，口腔致病菌可能通过人体循环从牙周迁移到前列腺组织，并导致前列腺疾病的发生发展，但尚未研究其中的通路或机制^[21-26]。本团队既往实验研究表明，牙周炎可能通过炎症、氧化应激、抑制凋亡和代谢改变等因素影响前列腺增生进

表1 牙周炎微生物病因研究

Table 1. Researches on the microbial etiology of periodontitis

研究	国家	关键结论
Loe 1965 ^[4]	丹麦	取消口腔卫生措施会导致牙龈炎的发展，同时牙龈微生物数量增加，菌群组成发生明显变化
Theilade 1986 ^[5]	丹麦	非特异性菌斑假说提出所有的菌斑细菌都具有引起牙龈炎和牙周破坏的毒性因子；特异性菌斑假说提出牙菌斑的致病潜力取决于龈下菌斑中特异性致病菌及其毒性产物的存在或增加
Marsh 1991 ^[6]	英国	生态菌斑假说提出龈下环境决定或选择了特定的微生物组成，这反过来又推动了牙周炎的发展
Socransky 1998 ^[7-8]	美国	牙菌斑中的微生物群分为六大复合体，红色复合体和橙色复合体主要与牙周病相关，其他四种复合体（绿色复合体、黄色复合体、紫色复合体和放线菌复合体）是辅助病原体

展^[27-28]，见表 2。鉴于牙周炎的可预防性，证实两者之间的关系以及探讨牙周炎参与 BPH 的机制，对从口腔水平预防 BPH 的发生或减缓 BPH 的进展有着重要意义。

表 2 牙周炎和前列腺增生相关研究

Table 2. Researches on the correlation between periodontitis and benign prostatic hyperplasia

研究	国家	研究类型	前列腺疾病	样本信息	牙周检测指标	关键结论
Boland 2013 ^[21]	美国	病例对照研究	BPH	2 475 名牙科治疗患者 (1 235 名患者和 1 240 名对照)	无	首次报告牙周炎与前列腺增生的相关性 [OR=1.50, 95%CI (1.05, 2.10)]
Estemalik 2017 ^[22]	美国	病例系列研究	前列腺炎、BPH	24 名被诊断为慢性前列腺炎或 BPH 的男性	探诊深度、探诊出血、牙齿活动度、牙龈指数和牙菌斑指数	10 例 BPH 患者中 9 例前列腺液包含至少一种牙周病原菌，如牙龈卟啉单胞菌和垢密螺旋体
Wu 2019 ^[23]	中国	横断面研究	BPH	516 名 BPH 患者和 1 655 名非 BPH 患者	社区牙周指数	首次报告中国人群，牙周炎患者患 BPH 的风险显著升高 [OR=4.18, 95%CI (2.75, 6.35)]，当前列腺体积 >60 g 时，此风险更高
Fu 2021 ^[24]	中国	队列研究	前列腺炎、BPH	5 510 名接受治疗的牙周炎患者和 5 510 名未治疗的牙周炎患者	无	牙周炎患者患前列腺炎的概率高于非牙周炎患者，而 BPH 的患病率没有差异
Hyun 2021 ^[25]	韩国	病例对照研究	LUTS/BPH	103 名接受 LUTS/BPH 和牙周炎检查的中年男性	牙菌斑指数、探诊深度、探诊出血和 CAL	LUTS/BPH 与慢性牙周炎显著相关
Alluri 2021 ^[26]	美国	病例对照研究	BPH、前列腺癌、前列腺炎	30 例行前列腺切除术男性患者的术后前列腺组织	无	在癌症、炎症和 BPH 的前列腺组织中发现具核梭杆菌
Fang 2021 ^[27]	中国	细胞实验 动物实验	BPH	牙龈卟啉单胞菌脂多糖感染 BPH-1 细胞体外模型；牙周炎、BPH 复合大鼠模型	牙槽骨丢失和组织病理学检查	牙周炎可能通过调节氧化应激和炎症促进 BPH 的发展
Guo 2023 ^[28]	中国	动物实验	BPH	牙周炎、BPH 复合大鼠模型	牙槽骨丢失和组织病理学检查	牙周炎合并 BPH 大鼠的肠道菌群、粪便代谢产物和代谢途径明显变化

2 牙周炎与良性前列腺增生相关性的可能机制

牙周炎和 BPH 有许多共同的危险因素，如年龄、吸烟、饮酒等^[29-30]，尽管大量研究发现两种疾病有一定联系，但其机制尚未明确。

2.1 牙周病原菌及其产物远距离传播

牙龈卟啉单胞菌被认为是牙周炎的主要病原体之一，可分泌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和蛋白酶等多种毒性因子，这些毒性因子可直接破坏牙周组织，并激活牙周组织中广泛的宿主免疫细胞，引发局部免疫反应，使防御细胞释放大

量炎症介质并对牙周组织造成二次损伤^[12]。牙龈卟啉单胞菌及其毒性因子可以通过调节宿主免疫反应，引起局部和全身性的病理变化，从而在大脑、心血管、肺、骨骼、消化道和围产期等非口腔系统疾病中发挥致病作用^[31]。在前列腺组织或前列腺液中能检测到牙周病原菌的 DNA，说明牙周病原菌可能通过血液循环或某种途径，从牙周迁移到前列腺，发挥在口腔中类似的作用^[22,26]。

2.2 炎症

牙周炎与 BPH 的发生发展中有许多相同的炎症介质发挥作用。牙周炎患者牙周组织 CXC 趋化因子配体 13 (CXC-chemokine ligand 13,

CXCL13) 和血清中环氧化酶2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、TNF- α 、IL-17 等细胞因子升高^[13, 32-33]。在 BPH 组织中 CXCL13 也显著升高^[34]。COX-2 会催化花生四烯酸, 产生各种前列腺素, 引起机体疼痛、炎症等反应, 炎细胞浸润的 BPH 组织中 COX-2 表达量高于无炎细胞浸润的 BPH 组织^[35], 表明 BPH 的炎症导致 COX-2 过表达。ICAM-1 促进炎症部位的黏连性, BPH 患者的血清 ICAM-1 浓度显著高于健康人群^[36]。IL-17 被认为是 BPH 发生和发展的关键细胞因子, 可以调节 IL-6、IL-8、IL-1 和 TNF- α 的表达, 其浓度在正常前列腺中可忽略不计, 但在前列腺增生组织中升高^[37]。牙周炎导致这些炎症因子增多, 可能促进 BPH 的发生。

2.3 氧化应激

氧化应激是由机体内自由基、活性氧(reactive oxygen species, ROS) 和抗氧化系统间的不平衡产生, ROS 水平的提高会对脂质、蛋白质和 DNA 等生物分子造成损害, 导致细胞功能障碍和细胞死亡^[38]。常见的氧化应激标志物, 详见表 3。氧化应激通过下调 LPS 引发的 Toll 样受体

(Toll-like receptor, TLR) 信号的负调节因子, 抑制牙龈卟啉单胞菌 LPS 在巨噬细胞中诱导的内毒素耐受, 从而促进牙周炎的进展^[39]。多项研究证明了氧化应激标志物局部浓度与牙周炎进展之间的关系, 例如牙周炎患者在非手术治疗后, 唾液中谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 和白蛋白 (ALB) 等抗氧化水平升高^[40]。与牙周健康人群相比, 牙周炎患者的氧化应激标志物水平, 如总抗氧化能力、丙二醛 (MDA)、GPx、一氧化氮 (NO)、8-羟基脱氧鸟苷酸 (8-OHdG) 明显上升, 并显示出与牙周恶化和探诊出血相关的线性趋势^[41]。此外, 已有大量研究发现氧化应激和 BPH 的发生发展有关^[42-43]。ROS 已被揭示通过激活 NF- κ B 诱导激酶 (NIK) 和 TNF- α /AP-1 转导途径刺激 NF- κ B, 从而诱导前列腺疾病^[44]。BPH 患者血清和前列腺组织氧化损伤增加^[45-46], 本团队在体外使用牙龈卟啉单胞菌的 LPS 刺激人源 BPH-1 细胞系, 结果发现细胞内 ROS 和过氧化氢水平升高^[27]。牙周炎导致的氧化微环境, 可能调节炎症、增殖、凋亡及迁移的基因, 增加 BPH 的发病风险。

2.4 激素水平变化

牙周炎和 BPH 均受到体内激素水平的影响。流行病学研究表明, 糖尿病患者牙周炎的严重程度高于健康人, 且胰岛素抵抗可以促进牙周炎的发展, 糖尿病患者 BPH 发病率增加^[47-48], 且高胰岛素血症和胰岛素抵抗都被认为是 BPH 的独立风险因素^[49]。

一项纳入 5 468 名参与者的队列研究表明, 较低的血清促甲状腺激素 (TSH) 水平与较高的牙周炎患病率相关^[50]。而在另一项研究中, 排除患有前列腺癌、甲状腺和类甲状腺疾病、其他引起 LUTS 的疾病、糖尿病、肾病和炎症性疾病的受试者后, 纳入 40 名 BPH 患者和 40 名同年龄段的健康人群, 发现 BPH 患者的血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4) 显著增加, TSH 显著降低; 前列腺大小与血清 FT3、甲状旁腺激素 (PTH) 和 PSA 呈正相关, 与 TSH 呈负相关^[51]。说明甲状腺功能紊乱在牙周炎和 BPH 中都有一定影响。

褪黑素作为一种内源性激素, 具有调节昼夜节律、抗氧化、抗炎等多种生物学功能, 牙周炎患者唾液褪黑素含量明显降低, 但经过治疗后得

表3 常见氧化应激标志物

Table 3. Common oxidative stress markers

标志物分类	关键指标
脂质氧化	丙二醛 (MDA)、4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal)、8-异前列腺素 F2 α (8-iso-prostanol F2 α)、硫代巴比妥酸反应物质 (TBARS)
蛋白质氧化	羰基 (carbonyl)
DNA氧化	8-羟基脱氧鸟苷酸 (8-OHdG)、8-羟基脱氧鸟嘌呤 (8-oxo-dG)
酶系抗氧化物	超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽还原酶 (GR)、过氧化氢酶 (CAT)、过氧化物酶 (POD)、谷胱甘肽S-转移酶 (GST)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、硫氧还蛋白过氧化物酶 (TPx)
非酶系抗氧化物	谷胱甘肽 (GSH)、维生素C (VC)、维生素E (VE)、尿酸 (UA)、褪黑素 (MT)、胡萝卜素 (carotene)、锌 (Zn)、铜 (Cu)

到恢复^[52]。已有多项研究证明了褪黑素对牙周炎具有治疗作用^[53-54]。尿频及夜尿增多是 BPH 储尿期症状的早期信号,褪黑素分泌与夜尿症严重程度呈显著负相关,而褪黑素治疗可一定程度改善夜尿症状^[55-56]。

患有 BPH 和 LUTS 的男性雄激素水平较低,雌激素水平升高,而睾酮治疗可以改善炎症和胰岛素等因素对前列腺的影响^[13]。研究发现,雌二醇水平较高或睾酮水平较低的男性,牙周炎患病率和严重程度也有所增加^[57]。体外研究发现,阻断雄激素受体会增加牙槽骨丧失和炎症水平^[58]。但在另一项体外研究中,使用睾丸切除的牙周炎大鼠模型,发现睾酮耗竭可能通过减少 IL-1 β 的产生来减轻牙周炎的炎症性骨吸收^[59]。表明激素失调可能共同参与了牙周炎和 BPH 的发生,但这一机制又和年龄、炎症等因素密切相关,而且低雄激素水平对牙周炎的影响还存在一定争议。

2.5 节律

昼夜节律使生物体能够适应和预测环境的时间变化。在哺乳动物中,几乎所有的生理学活动都受到生物节律的调节,比如睡眠-苏醒、体温周期、消化、内分泌和代谢等活动^[60]。昼夜节律紊乱(circadian rhythm disorders, CRD)已成为现代社会的一种常见现象,其发生往往与轮班工作、睡眠障碍和各种炎症性疾病有关,它可以诱导炎症细胞和炎症因子的产生,并增加了许多疾病的发生风险,如肥胖、癌症、心血管和代谢疾病^[61-62]。CRD 通过抑制免疫力和促进炎症对健康产生有害影响^[63]。生物钟中包含许多节律性基因,可以调节与细胞生理和代谢相关的基因表达^[64]。

研究发现轮班工作与牙周病患病风险增加显著相关,其影响超过了睡眠不足^[65]。牙周炎患者节律相关基因表达降低,表现出昼夜节律途径的改变^[66],在体外研究中,CRD 可能通过增加巨噬细胞的浸润和活化,促进牙槽骨的吸收,加剧牙周炎^[67],并且牙骨质被证明确实存在节律基因^[68],CRD 可能导致牙周炎的潜在分子机制改变。

Bmal1 和 *Per2* 是两种关键的节律相关基因,已有研究证明了小鼠前列腺中 *Bmal1* 和 *Per2* 的节律性改变^[69],*Bmal1* 可通过调节细胞周期参与前列腺生长^[70]。昼夜节律综合征是一种潜在病因,其比代谢综合征可更好地预测老年男性 BPH 导致的 LUTS^[52]。

2.6 微量元素和维生素等营养物质

多种营养物质对牙周健康有重要影响。牙周炎患者唾液中的钠、镁、钾、钙、镉、铁、铷、铯、锰和钒浓度都高于健康口腔人群^[71]。锌是仅次于铁的人体内最丰富的微量矿物,可能参与免疫防御、炎症反应和骨重建阶段,适当剂量范围的锌补充或锌转运蛋白的调节可以通过增强免疫防御或上调局部细胞增殖和分化功能来促进牙周再生^[72],牙周炎患者锌浓度较低^[73-74]。与健康前列腺比较,BPH 组织中锌水平下降了 61%,前列腺癌组织锌水平下降了 82.6%^[75]。另一项研究发现 BPH 组织中央部分锌水平明显升高,外周部分锌水平只是略有下降,但前列腺癌外围部分的锌含量急剧下降至 30 $\mu\text{g/g}$ 以下^[76],说明低水平的锌对牙周炎和 BPH 的发生发展具有一定的促进作用,并且锌在 BPH 中的变化还需进一步研究,而它在前列腺癌中起着更关键的作用,可以作为前列腺癌的检测指标之一。

口腔和牙周组织健康需要各种维生素,缺乏维生素会导致牙龈出血和炎症等口腔疾病^[77]。维生素 C (VC) 对氧化应激和促炎介质的合成具有抑制作用,维生素 D (VD) 对促炎细胞因子的分泌具有抑制作用,并且两者都可以减少牙龈出血^[78]。VD3 可能通过 NF- κ B 途径,抑制 TNF- α /牙龈卞啉单胞菌脂多糖诱导的人牙龈成纤维细胞中 β -防御素、IL-8 和 p65 等趋化因子的表达^[79]。前列腺和膀胱上具有 VD 受体,VD 可以通过这些受体抑制前列腺生长,降低过度收缩力,减少炎症^[80],还有减少前列腺体积和 PSA 水平以及改善 BPH 症状方面的作用^[81]。

3 结语

牙周炎和前列腺增生都是衰老相关的慢性疾病,其发病率和患病率随着男性年龄的增长而增加。现有研究认为牙周炎使牙周组织局部损伤,从而让牙周病原菌及其毒性因子进入人体血液循环,通过炎症、氧化应激、代谢等途径影响人的泌尿系统。牙周炎也可能通过调节激素、微量元素和维生素等的变化,间接影响前列腺增生进展。提示保护口腔环境可以早期干预 BPH 的发生发展。未来仍需开展更多的高质量研究,进一步证实两者的关系并探讨具体的关联机制,为两种疾病的防治提供新的策略。

参考文献

- Williams DW, Greenwell-Wild T, Brenchley L, et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 4090–4104. e15. DOI: [10.1016/j.cell.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.013).
- Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge[J]. *Lancet*, 2019, 394(10194): 249–260. DOI: [10.1016/s0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31146-8).
- Miernik A, Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(49): 843–854. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0843](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0843).
- Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man[J]. *J Periodontol* (1930), 1965, 36: 177–187. DOI: [10.1902/jop.1965.36.3.177](https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.3.177).
- Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases[J]. *J Clin Periodontol*, 1986, 13(10): 905–911. DOI: [10.1111/j.1600-051x.1986.tb01425.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb01425.x).
- Marsh PD. Sugar, fluoride, pH and microbial homeostasis in dental plaque[J]. *Proc Finn Dent Soc*, 1991, 87(4): 515–525. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1775479/>.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(2): 134–144. DOI: [10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x).
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets[J]. *Periodontol 2000*, 2002, 28: 12–55. DOI: [10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x).
- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis, unlearning learned concepts[J]. *Periodontol 2000*, 2013, 62(1): 203–217. DOI: [10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x).
- Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2197779. DOI: [10.1080/20002297.2023.2197779](https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2197779).
- Chigasaki O, Aoyama N, Sasaki Y, et al. Porphyromonas gingivalis, the most influential pathogen in red-complex bacteria: a cross-sectional study on the relationship between bacterial count and clinical periodontal status in Japan[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(12): 1719–1729. DOI: [10.1002/jper.21-0011](https://doi.org/10.1002/jper.21-0011).
- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7): 426–440. DOI: [10.1038/s41577-020-00488-6](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6).
- Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Benign prostatic hyperplasia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16031. DOI: [10.1038/nrdp.2016.31](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.31).
- Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia—what do we know?[J]. *BJU Int*, 2021, 127(4): 389–399. DOI: [10.1111/bju.15229](https://doi.org/10.1111/bju.15229).
- 赖良海, 赵伟, 肖云新, 等. 1 470 nm 激光 " 平均三分法 " 剜除术与等离子剜除术治疗前列腺增生的比较 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版)*, 2023, 17(3): 252–256. [Lai LH, Zhao W, Xiao YX, et al. A comparative study of 1 470 nm laser "mean trichotomy" enucleation of the prostate and transurethral plasmakinetic enucleation for benign prostatic hyperplasia[J]. *Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition)*, 2023, 17(3): 252–256.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.03.011](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.03.011).
- Joshi N, Bissada NF, Bodner D, et al. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients[J]. *J Periodontol*, 2010, 81(6): 864–869. DOI: [10.1902/jop.2010.090646](https://doi.org/10.1902/jop.2010.090646).
- Mao M, Zhu H, Xie Y, et al. Correlation between periodontitis and prostate-specific antigen levels in the elderly Chinese male population[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 163. DOI: [10.1186/s12903-022-02171-9](https://doi.org/10.1186/s12903-022-02171-9).
- Huang Y, Michaud DS, Lu J, et al. The association between clinically determined periodontal disease and prostate-specific antigen concentration in men without prostate cancer: the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(12): 1293–1300. DOI: [10.1007/s10552-019-01238-3](https://doi.org/10.1007/s10552-019-01238-3).
- Kruck S, Hennenlotter J, Amend B, et al. Chronic periodontitis does not impact serum levels of prostate-specific antigen[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3163–3167. DOI: [10.21873/anticancer.11675](https://doi.org/10.21873/anticancer.11675).
- Ortíz De Urbina Comerón P, Zubizarreta-Macho Á, Lobo Galindo AB, et al. Relationship between prostate inflammation and periodontal disease—a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 6070. DOI: [10.3390/jcm12186070](https://doi.org/10.3390/jcm12186070).
- Boland MR, Hripesak G, Albers DJ, et al. Discovering

- medical conditions associated with periodontitis using linked electronic health records[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(5): 474–482. DOI: [10.1111/jcpe.12086](https://doi.org/10.1111/jcpe.12086).
- 22 Estemalik J, Demko C, Bissada NF, et al. Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(9): 823–829. DOI: [10.1902/jop.2017.160477](https://doi.org/10.1902/jop.2017.160477).
- 23 Wu L, Li BH, Wang YY, et al. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study[J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 34. DOI: [10.1186/s40779-019-0223-8](https://doi.org/10.1186/s40779-019-0223-8).
- 24 Fu E, Cheng CM, Chung CH, et al. Association of chronic periodontitis with prostatic hyperplasia and prostatitis: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(1): 72–86. DOI: [10.1002/jper.19-0706](https://doi.org/10.1002/jper.19-0706).
- 25 Hyun H, Park YW, Kwon YC, et al. Relationship between chronic periodontitis and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia[J]. *Int Neurourol J*, 2021, 25(1): 77–83. DOI: [10.5213/inj.2040072.036](https://doi.org/10.5213/inj.2040072.036).
- 26 Alluri LSC, Paes Batista Da Silva A, Verma S, et al. Presence of specific periodontal pathogens in prostate gland diagnosed with chronic inflammation and adenocarcinoma[J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e17742. DOI: [10.7759/cureus.17742](https://doi.org/10.7759/cureus.17742).
- 27 Fang C, Wu L, Zhao MJ, et al. Periodontitis exacerbates benign prostatic hyperplasia through regulation of oxidative stress and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2094665. DOI: [10.1155/2021/2094665](https://doi.org/10.1155/2021/2094665).
- 28 Guo XP, Yang J, Wu L, et al. Periodontitis relates to benign prostatic hyperplasia via the gut microbiota and fecal metabolome[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1280628. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1280628](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280628).
- 29 Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Chronic periodontal disease increases risk for prostate cancer in elderly individuals in South Korea: a retrospective nationwide population-based cohort study[J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4716–4723. DOI: [10.7150/jca.45369](https://doi.org/10.7150/jca.45369).
- 30 Vignozzi L, Rastrelli G, Corona G, et al. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(4): 313–322. DOI: [10.1007/s40618-014-0051-3](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0051-3).
- 31 Bregaint S, Boyer E, Fong SB, et al. *Porphyromonas gingivalis* outside the oral cavity[J]. *Odontology*, 2022, 110(1): 1–19. DOI: [10.1007/s10266-021-00647-8](https://doi.org/10.1007/s10266-021-00647-8).
- 32 Chen Y, Wang H, Yang Q, et al. Single-cell RNA landscape of the osteoimmunology microenvironment in periodontitis[J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1074–1096. DOI: [10.7150/thno.65694](https://doi.org/10.7150/thno.65694).
- 33 Kim WJ, Park SY, Kim OS, et al. Autophagy upregulates inflammatory cytokines in gingival tissue of patients with periodontitis and lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(3): 380–391. DOI: [10.1002/jper.21-0178](https://doi.org/10.1002/jper.21-0178).
- 34 Liu D, Li M, Fu X, et al. Changes in the expression and functional activities of C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL13) in hyperplastic prostate[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 56. DOI: [10.3390/ijms24010056](https://doi.org/10.3390/ijms24010056).
- 35 Kim BH, Kim CI, Chang HS, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression in chronic inflammation associated with benign prostatic hyperplasia: is it related to apoptosis and angiogenesis of prostate cancer?[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52(4): 253–259. DOI: [10.4111/kju.2011.52.4.253](https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.4.253).
- 36 Wolff JM, Stephenson RN, Chisholm GD, et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with metastatic cancer of the prostate and benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31A(3): 339–341. DOI: [10.1016/0959-8049\(94\)00446-c](https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)00446-c).
- 37 De Nunzio C, Presicce F, Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia[J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(10): 613–626. DOI: [10.1038/nrurol.2016.168](https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.168).
- 38 Dong C, Zhang NJ, Zhang LJ. Oxidative stress in leukemia and antioxidant treatment[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(16): 1897–1907. DOI: [10.1097/cm9.0000000000001628](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001628).
- 39 Yamaguchi T, Yamamoto Y, Egashira K, et al. Oxidative stress inhibits endotoxin tolerance and may affect periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(3): 331–339. DOI: [10.1177/00220345221138523](https://doi.org/10.1177/00220345221138523).
- 40 Novaković N, Cakić S, Todorović T, et al. Antioxidative status of saliva before and after non-surgical periodontal treatment[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2013, 141(3–4): 163–168. DOI: [10.2298/sarh1304163n](https://doi.org/10.2298/sarh1304163n).
- 41 Almerich-Silla JM, Montiel-Company JM, Pastor S, et al. Oxidative stress parameters in saliva and

- its association with periodontal disease and types of bacteria[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 653537. DOI: [10.1155/2015/653537](https://doi.org/10.1155/2015/653537).
- 42 Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, et al. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review[J]. *Urol Int*, 2015, 94(3): 249–254. DOI: [10.1159/000366210](https://doi.org/10.1159/000366210).
- 43 Zhao MJ, Yuan S, Zi H, et al. Oxidative stress links aging-associated cardiovascular diseases and prostatic diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5896136. DOI: [10.1155/2021/5896136](https://doi.org/10.1155/2021/5896136).
- 44 Roumeguère T, Sfeir J, El Rassy E, et al. Oxidative stress and prostatic diseases[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(5): 723–728. DOI: [10.3892/mco.2017.1413](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1413).
- 45 Merendino RA, Salvo F, Saija A, et al. Malondialdehyde in benign prostate hypertrophy: a useful marker?[J]. *Mediators Inflamm*, 2003, 12(2): 127–128. DOI: [10.1080/0962935031000097745](https://doi.org/10.1080/0962935031000097745).
- 46 Vital P, Castro P, Ittmann M. Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2016, 76(1): 58–67. DOI: [10.1002/pros.23100](https://doi.org/10.1002/pros.23100).
- 47 Zeze T, Shinjo T, Sato K, et al. Endothelial insulin resistance exacerbates experimental periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(10): 1152–1161. DOI: [10.1177/00220345231181539](https://doi.org/10.1177/00220345231181539).
- 48 Chen Z, Miao L, Gao X, et al. Effect of obesity and hyperglycemia on benign prostatic hyperplasia in elderly patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11289–11294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379937/>.
- 49 Nandeesh H, Koner BC, Dorairajan LN, et al. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-diabetic benign prostatic hyperplasia[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 370(1–2): 89–93. DOI: [10.1016/j.cca.2006.01.019](https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.01.019).
- 50 Song E, Park MJ, Kim JA, et al. Implication of thyroid function in periodontitis: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22127. DOI: [10.1038/s41598-021-01682-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-01682-9).
- 51 Eldhose A, Nandeesh H, Dorairajan LN, et al. Thyroid and parathyroid hormones in benign prostatic hyperplasia[J]. *Br J Biomed Sci*, 2016, 73(2): 94–96. DOI: [10.1080/09674845.2016.1173333](https://doi.org/10.1080/09674845.2016.1173333).
- 52 Xiong Y, Zhang F, Wu C, et al. The circadian syndrome predicts lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia better than metabolic syndrome in aging males: a 4-year follow-up study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 715830. DOI: [10.3389/fmed.2021.715830](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.715830).
- 53 Virto L, Cano P, Jiménez-Ortega V, et al. Melatonin as adjunctive therapy in the treatment of periodontitis associated with obesity[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(11): 1336–1346. DOI: [10.1111/jcpe.13013](https://doi.org/10.1111/jcpe.13013).
- 54 Liu RY, Li L, Zhang ZT, et al. Clinical efficacy of melatonin as adjunctive therapy to non-surgical treatment of periodontitis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(3): 695–704. DOI: [10.1007/s10787-022-00959-3](https://doi.org/10.1007/s10787-022-00959-3).
- 55 Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort[J]. *J Urol*, 2014, 191(6): 1816–1821. DOI: [10.1016/j.juro.2013.12.043](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.043).
- 56 Drake MJ, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement[J]. *J Urol*, 2004, 171(3): 1199–1202. DOI: [10.1097/01.ju.0000110442.47593.ea](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000110442.47593.ea).
- 57 Steffens JP, Wang X, Starr JR, et al. Associations between sex hormone levels and periodontitis in men: results from NHANES III[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(10): 1116–1125. DOI: [10.1902/jop.2015.140530](https://doi.org/10.1902/jop.2015.140530).
- 58 Steffens JP, Valenga HM, Santana LCL, et al. Role of testosterone and androgen receptor in periodontal disease progression in female rats[J]. *J Periodontol*, 2020, 91(4): 545–553. DOI: [10.1002/jper.19-0099](https://doi.org/10.1002/jper.19-0099).
- 59 De Paiva Gonçalves V, Ortega AAC, Steffens JP, et al. Long-term testosterone depletion attenuates inflammatory bone resorption in the ligature-induced periodontal disease model[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(4): 466–475. DOI: [10.1002/jper.17-0457](https://doi.org/10.1002/jper.17-0457).
- 60 Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, et al. Clocking in to immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(7): 423–437. DOI: [10.1038/s41577-018-0008-4](https://doi.org/10.1038/s41577-018-0008-4).
- 61 Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2014, 26(2): 139–154. DOI: [10.3109/09540261.2014.911149](https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149).
- 62 Morris CJ, Yang JN, Scheer F. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function[J]. *Prog Brain Res*, 2012, 199: 337–358. DOI: [10.1016/b978-](https://doi.org/10.1016/b978-)

- 0-444-59427-3.00019-8.
- 63 Alqaderi H, Goodson JM, Agaku I. Association between sleep and severe periodontitis in a nationally representative adult US population[J]. *J Periodontol*, 2020, 91(6): 767-774. DOI: [10.1002/jper.19-0105](https://doi.org/10.1002/jper.19-0105).
- 64 Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 67-84. DOI: [10.1038/s41580-019-0179-2](https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2).
- 65 Park JS, Jeong Y, Jung J, et al. Shift work sleep disorder is closely associated with an increased risk for periodontal disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(8): 1066-1075. DOI: [10.1111/jcpe.13508](https://doi.org/10.1111/jcpe.13508).
- 66 Ebersole JL, Gonzalez OA. Mucosal circadian rhythm pathway genes altered by aging and periodontitis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0275199. DOI: [10.1371/journal.pone.0275199](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275199).
- 67 Ma X, Chen X, Duan Z, et al. Circadian rhythm disruption exacerbates the progression of macrophage dysfunction and alveolar bone loss in periodontitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109796. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.109796](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109796).
- 68 Liu G, Sun Q, Wu X, et al. Clock genes are expressed in cementum and regulate the proliferation and mineralization of cementoblasts[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(1): 76-84. DOI: [10.1007/s11626-023-00748-4](https://doi.org/10.1007/s11626-023-00748-4).
- 69 Bebas P, Goodall CP, Majewska M, et al. Circadian clock and output genes are rhythmically expressed in extratesticular ducts and accessory organs of mice[J]. *Faseb J*, 2009, 23(2): 523-533. DOI: [10.1096/fj.08-113191](https://doi.org/10.1096/fj.08-113191).
- 70 Ueda M, Kono J, Sengiku A, et al. Bmal1 regulates prostate growth via cell-cycle modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11272. DOI: [10.3390/ijms231911272](https://doi.org/10.3390/ijms231911272).
- 71 Inonu E, Hakki SS, Kayis SA, et al. The association between some macro and trace elements in saliva and periodontal status[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(1): 35-42. DOI: [10.1007/s12011-019-01977-z](https://doi.org/10.1007/s12011-019-01977-z).
- 72 Liu Y, Li X, Liu S, et al. The changes and potential effects of zinc homeostasis in periodontitis microenvironment[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(8): 3063-3077. DOI: [10.1111/odi.14354](https://doi.org/10.1111/odi.14354).
- 73 Gaur S, Agnihotri R. Trace mineral micronutrients and chronic periodontitis—a review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176(2): 225-238. DOI: [10.1007/s12011-016-0832-y](https://doi.org/10.1007/s12011-016-0832-y).
- 74 Baima G, Iaderosa G, Corana M, et al. Macro and trace elements signature of periodontitis in saliva: a systematic review with quality assessment of ionomics studies[J]. *J Periodontal Res*, 2022, 57(1): 30-40. DOI: [10.1111/jre.12956](https://doi.org/10.1111/jre.12956).
- 75 Christudoss P, Selvakumar R, Fleming JJ, et al. Zinc status of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma[J]. *Indian J Urol*, 2011, 27(1): 14-18. DOI: [10.4103/0970-1591.78405](https://doi.org/10.4103/0970-1591.78405).
- 76 Daragó A, Klimczak M, Stragierowicz J, et al. Age-related changes in zinc, copper and selenium levels in the human prostate[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1403. DOI: [10.3390/nu13051403](https://doi.org/10.3390/nu13051403).
- 77 Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, et al. The role of nutrition in periodontal health: an update[J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 530. DOI: [10.3390/nu8090530](https://doi.org/10.3390/nu8090530).
- 78 Ustianowski Ł, Ustianowska K, Gurazda K, et al. The role of vitamin C and vitamin D in the pathogenesis and therapy of periodontitis—narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7). DOI: [10.3390/ijms24076774](https://doi.org/10.3390/ijms24076774).
- 79 Zhang C, Han Y, Miao L, et al. Human β -defensins are correlated with the immune infiltration and regulated by vitamin D₃ in periodontitis[J]. *J Periodontal Res*, 2023, 58(5): 986-996. DOI: [10.1111/jre.13159](https://doi.org/10.1111/jre.13159).
- 80 Adorini L, Penna G, Fibbi B, et al. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1193: 146-152. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2009.05299.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05299.x).
- 81 Zendeheel A, Ansari M, Khatami F, et al. The effect of vitamin D supplementation on the progression of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 3325-3331. DOI: [10.1016/j.clnu.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.005).

收稿日期: 2024 年 01 月 07 日 修回日期: 2024 年 03 月 07 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 杨室淞, 朱聪, 钱信行, 等. 良性前列腺增生与牙周炎[J]. 医学新知, 2024, 34(3): 330-338. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402025)
Yang SS, Zhu C, Qian XH, et al. Benign prostatic hyperplasia and periodontitis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(3): 330-338. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402025)