

新兴交叉学科

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002871

神经口腔科学:一个值得关注的新兴交叉学科

王 刚¹, 宋忠臣², 王金涛¹, 邱 澈²

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、神经病学研究所, 上海 200025;

2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院牙周病科、上海交通大学口腔医学院、国家口腔医学中心、国家口腔疾病临床医学研究中心、上海市口腔医学重点实验室, 上海 200011)

Neuro-stomatology: an emerging inter-discipline worthy of attention

Wang Gang¹, Song Zhongchen², Wang Jintao¹, Qiu Che²

(1. Department of Neurology, Neuroscience Institute, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 2. Department of Periodontology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology)

【中图分类号】R780.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-05-28

评论专家: 陈生弟, 二级教授, 上海交通大学医学院神经病学研究所所长, 脑病中心学术委员会共同主任, *Translational Neurodegeneration* 杂志主编。



专家评论: 由王刚主任医师(神经内科)和宋忠臣主任医师(口腔科)及其团队合作提出的神经口腔科学概念令人耳目一新, 迄今国内外罕见报道。这一交叉学科概念的提出离不开两位专家长期在相关疾病临床和基础研究领域的深耕细作, 期待在不久的将来, 这一新兴交叉学科专业在临床病史采集、临床检查、特殊辅助检查、诊断标准和治疗上有进一步进展和突破。



评论专家: 张志愿, 中国工程院院士, 国家口腔医学中心主任, 国家口腔疾病临床医学研究中心主任, 上海市口腔医学重点实验室主任。

专家评论: 许多口腔疾患和神经疾患密切相关, 并也可能相互影响, 使得相关疾病的诊治更加复杂。神经口腔科学这一概念的提出, 进一步丰富了口腔科学和神经病学的基础和临床研究内容, 也将进一步为指导相关疾病的临床诊治提供新思路。这一概念也是两位年轻专家合作研究的结晶, 为交叉学科的合作提供了有意义的尝试, 这一领域将大有可为。

作者介绍: 王 刚, 博士, 主任医师, 博士生和博士后导师, 现任上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科副主任医师。曾先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍中心和美国埃默多大学医学院神经退行性疾病中心从事临床进修和博士后研究。中国医师协会神经内科分会委员、中国神经科学学会神经退行性疾病分会常委兼秘书长、中国老年医学学会认知障碍分会常委、中华医学会神经病学分会认知障碍学组委员、中国医师协会神经内科分会第一届青委会副主委、中国医师协会老年医学分会青年委员、中国医师协会神经内科分会脑和脊髓损伤专委会委员、中国人脑组织库协作联盟学术委员会委员、中国微循环学会神经变性病专委会分子影像学组常委、中华医学会老年医学分会青年委员、*Journal of Alzheimer's disease* 副主编、*Genes & Diseases* 编委; 发表 SCI 论文 80 余篇, 主编(译)神经病学(PD/AD)专著 5 本, 获 8 项省部级科研成果奖励; 第二届中国杰出神经内科青年医师、上海医苑新星杰出青年医学人才、上海市曙光学者、上海市浦江人才。研究方向: 神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。Email: wgneuron@hotmail.com。



作者介绍: 宋忠臣, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 现任上海交通大学医学院附属第九人民医院牙周病科副主任(主持工作)、上海交通大学口腔医学院牙周病学教研室主任、上海交通大学口腔医学院口腔医学系副主任。中华口腔医学会牙周病学专业委员会常务委员、上海市口腔医学会牙周病学专业委员会副主任委员。负责国家自然科学基金青年基金、面上项目及上海市自然科学基金等基础和临床研究课题十余项。研究方向: 中重度牙周炎的序列治疗及牙周多学科联合治疗。Email: szhongchen@sina.com。



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82071112); 上海市医苑新星杰出青年医师计划资助项目(编号: 2018)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210628.1013.002.html> (2021-06-29)

1 提出神经口腔科学概念的背景和意义

从解剖学的角度,头面部器官与神经系统联系最为紧密,除了眼(视觉系统)、耳(听觉系统)、鼻(嗅觉系统)之外,口腔与神经系统的关系尤其密切。同时,作为最常见的两大类系统性疾病,神经系统疾病和口腔科疾病的发病率、患病率及相关疾病负担随着近年来的社会发展不断增加^[1-3],并且出现日益明显的交叉趋势。从经典的面神经炎、三叉神经痛到神经变性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病)在内的一系列神经系统疾病无论是临床表型,还是发病机制都与口腔系统息息相关,而对于口腔系统症状或疾病的干预也可能(部分)缓解或延缓神经系统疾病的进展,因此将两者有机统一起来进行探索研究可能会对上述疾病的发病机制、诊断与治疗提供新的线索与方向,开创一门新兴的交叉学科。而目前临床上已有的神经肌肉口腔科学(neuromuscular dentistry)主要专注于肌肉、牙齿与关节的功能学研究^[4],并不能很好地解决已有问题,因此,本研究拟借鉴神经眼科学(neuro-ophthalmology)及口腔心理学(stomatopsychology)的概念及定义,对神经病学与口腔科学的关系在解剖、病理生理等多维度进行阐释,首次尝试提出神经口腔科学(neuro-stomatology)的概念,以期更加全面和系统地理解和诊治上述疾病。

2 神经口腔科学的定义和涵盖范围

“神经口腔科学”是介于神经病学和口腔科学之间的一门交叉学科,其范畴涵盖口腔科学和神经病学两方面的知识,狭义上的“神经口腔科学”是指定位于口腔颌面部的神经系统疾病,包括原发于神经系统的某些疾病以及某些继发于口腔颌面的疾病,如面神经炎、三叉神经痛、睫状神经节炎、耳颞综合征(Frey 综合征)、梅-罗综合征(Melkersson-Rosenthal syndrome, MRS)、干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等。更广泛意义上的“神经口腔科学”则是指一系列具有相似或相同发病机制、病理病生特点、临床表现,或有相互因果作用的神经系统疾病与口腔疾病。根据目前已有的研究,本研究认为神经变性疾病[阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)]、部分神经心理疾病、头痛、慢性牙周炎、颞下颌关节紊乱、流涎等均可纳入神经口腔科学的研究范畴。

3 神经口腔科学的解剖学基础

口腔颌面部主要分布神经、血管、腺体和肌肉:①神经系统主要由三叉神经、面神经、舌咽神经、迷走神经、副神经、舌下神经等脑神经、颈部的脊神经及颈部的内脏运动神经等周

围神经组成;②动脉血供则来源于颈总动脉和锁骨下动脉,而浅、深静脉则汇总口腔颌面部血液通过颈内、外静脉向心脏回流;口腔颌面部软组织疏松,有丰富的神经血管走行且包含多个蜂窝组织间隙,蜂窝组织伴随血管神经与相邻间隙彼此交通,构成颌面部繁杂的组织网络,且与颅脑组织解剖密切相关^[5];③由神经支配的肌肉运动及腺体分泌也是口腔颌面部的重要解剖生理结构和正常功能基础^[6]:三叉神经主要支配咀嚼肌运动,损伤后主要表现为咀嚼功能障碍;面神经主要支配面部表情肌和舌下腺、下颌下腺及泪腺的分泌,损伤后面部表情肌瘫痪,唾液和泪腺分泌障碍;舌咽神经主要支配腮腺分泌,损伤后腮腺分泌减少,迷走神经主要支配咽喉肌运动,损伤后常导致发声困难和吞咽障碍;舌下神经主要支配除腭舌肌以外的全部舌内、外肌,损伤后造成舌肌瘫痪及萎缩,伸舌偏斜。因此,神经口腔科学本质上是研究支配口腔效应器(肌肉、腺体和血管)的神经功能障碍所致疾病的分支学科,既包括由于神经功能障碍导致的效应器紊乱,也包括效应器自身的功能异常并继而反向影响对应的神经系统。

4 神经口腔科学的病理生理机制

口腔颌面部的解剖学基础将神经系统与口腔颌面部的健康和疾病紧密相连,即口腔颌面部疾病可能影响神经系统的健康或疾病,而神经系统疾病也可能影响口腔颌面部的健康或疾病。如三叉神经主要传递口腔黏膜、舌、牙及头面部皮肤感觉并支配咀嚼肌运动,但当出现颅内解剖异常、占位性病变或口腔颌面部感染时,可能造成三叉神经的颅内段或周围分支“脱髓鞘”改变^[6],不仅导致面部剧烈疼痛、面部感觉和表情障碍,还会影响咀嚼功能甚至面部继发感染^[7]。而来源于神经组织的肿瘤还可能造成口腔颌面部畸形,如来源于神经鞘细胞和成纤维细胞的神经纤维瘤沿皮下的周围神经分布,造成结缔组织异常增生、皮肤松弛或折叠下垂,遮盖眼部甚至侵犯颅骨,造成颅面畸形^[8]。此外,牙体牙髓疾病(如急性牙髓炎)及侵犯周围神经的口腔颌面部感染(如带状疱疹)可能导致剧烈的中枢神经疼痛^[7,9],部分口腔颌面部的特异性感染或肿瘤还可能沿周围神经或血脑屏障侵犯中枢神经系统,造成疼痛、脑膜炎或颅内感染等,如单纯疱疹(单纯疱疹病毒)^[10]、手足口病(肠道病毒 71 型)^[11]、口腔结核(结核分枝杆菌)^[12]和腺样囊性癌的颅内转移^[7]。

5 常见神经口腔科疾病症状和分类

常见的神经口腔科疾病症状主要包括流涎、吞咽功能障碍、构音障碍等,其中流涎最具有代表性:流涎(sialorrhoea)一般分为生理性和病理性两大类。生理性常见于 1 岁左右的婴儿,发生于断奶前后:婴儿的口腔较浅,尚无意识控制,且

在牙萌出过程中对三叉神经的机械性刺激导致唾液分泌增多。而病理性流涎常见于患有面神经麻痹、延髓麻痹、脑性瘫痪、唐氏综合征或脑膜炎后遗症等智力低下、吞咽和表情肌功能障碍的患者^[12]。流涎严重影响生活质量,不仅会造成患者的社交障碍,影响心理健康,长期唾液浸渍口角还为白色念珠菌、链球菌、葡萄球菌和疱疹病毒等微生物提供了生长条件,可能引起念珠菌性口角炎、球菌性口角炎、疱疹性口角炎等口腔黏膜疾病^[13]。

5.1 面神经麻痹

面神经麻痹又称面瘫(facial paralysis),是部分或完全面神经功能丧失,造成的面部表情肌群运动功能障碍。面神经麻痹分为中枢性面瘫和周围性面瘫^[7],是典型的神经口腔科疾病。中枢性面神经炎病变位于面神经核以上至大脑皮层之间的皮质延髓束,通常由脑血管病变、颅内肿瘤压迫、脑外伤或手术意外等引起神经变性,可能导致面部表情肌功能永久丧失。而贝尔麻痹(Bell palsy)则是临床常见的急性周围性面神经麻痹,患者额纹消失,口角下垂,眼睑不能闭合,饮水漏水,不能鼓腮吹气,神经病变部位较高的患者还可出现味觉障碍,听觉障碍或唾液腺、泪腺分泌障碍。复发性周围性面瘫还可见于 MRS 患者^[13-14],通常为交替性、间歇性单侧面神经麻痹,可自行消失,但继而转变为永久性面瘫,造成部分或全部面神经支配区域出现麻痹症状,有的 MRS 病例甚至出现嗅神经(嗅觉异常)、舌咽神经(吞咽障碍)和舌下神经麻痹(舌运动障碍)症状。

5.2 头痛

引起头痛的病因众多,主要是由于颅内、外痛敏结构内的痛觉感受器受到刺激,经痛觉传导通路传导到达大脑皮质而引起。由国际头痛协会(International Headache Society, IHS)发表的国际头痛疾患分类(international classification of headache disorders, ICHD)包括 3 个主要分类:原发性头痛、继发性头痛和疼痛性颅神经病、其他面痛及其他头痛^[15]。口腔颌面部的痛敏结构分布于颅内的三叉神经、舌咽神经及颅外的口腔颌面部皮肤、皮下组织、肌肉、牙髓和口腔黏膜等,因此能够刺激痛敏结构的口腔颌面部疾病均可能造成头痛。如中枢血管神经压迫、解剖结构异常可能导致的三叉神经颅内段或周围分支“脱髓鞘”改变,当由脱髓鞘神经纤维支配的面部或口内“扳机点”受到轻微刺激时即导致面部及中枢神经的刀割样剧烈疼痛,这类疾病即为原发性三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)^[6,16]。此外,当发生急性牙髓炎时,由于炎症无法及时引流,会造成局部组织压力增高,压迫神经产生剧烈的自发性尖锐疼痛,疼痛常呈放射性或牵涉性,沿三叉神经第二支或第三支放射至同侧的头、耳、面、颞部,导致继发性 TN。由水痘-带状疱疹病毒引起的带状疱疹、链球菌或厌氧菌等引起的颌面部间隙感染或颅内占位性病变均可引起继发性 TN^[7]。

5.3 口腔源性中枢感染

由于口腔与中枢神经系统在解剖位置上的毗邻关系以及丰富的神经血管沟通,口腔的感染性疾病或菌群在一定因素下将会移行至脑部造成中枢神经系统感染。有诸多病例报道口腔操作后^[17]、口腔感染灶^[18-19]的病原菌通过血液系统或神经纤维或直接蔓延^[20]造成颅内感染。除感染之外,脑血管内部菌团、免疫细胞、凝血组分结合产生细菌栓造成脑卒中^[21]。致病菌及致病物质 LPS 鞭毛蛋白进入脑内后造成慢性炎症还会进一步导致其他神经退行性疾病和神经心理疾病^[22]。

5.4 腺性囊性癌

腺性囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是最常见于颌部小唾液腺和腮腺的口腔颌面部肿瘤,易沿神经扩散,造成头颈部神经浸润(perineural invasion, PNI);侵犯面神经造成面瘫,侵犯三叉神经造成面部疼痛,侵犯舌咽神经和舌下神经造成舌麻木和舌运动障碍等^[7,23]。发生于颌部小唾液腺的肿瘤可沿腭大孔的颌大神经进入翼腭管,侵犯三叉神经的翼腭神经节甚至经翼腭窝上部和圆孔侵犯颅内,因此部分患者肿瘤切除术后仍出现疼痛,可能提示肿瘤复发或侵犯中枢神经系统。此外,ACC 易侵入血管造成血行转移,因此也可能通过血脑屏障造成颅内转移。

5.5 AD 及相关认知障碍

作为最常见的一种神经退行性疾病,AD 以进行性认知功能障碍为主要临床症状。有研究表明,AD 患者罹患龋病、牙周病等口腔疾病的风险显著升高,这是由于 AD 患者记忆力下降及日常生活自理能力减退,往往不能独立实施有效的口腔卫生管理,加上口腔护理缺失,导致口腔卫生状况较差,菌斑、牙石堆积,继而产生牙体龋坏、牙龈炎症、牙松动、牙体缺损,最终脱落^[24]。此外,也有研究发现牙周致病菌及其毒力因子如脂多糖可能通过血液循环破坏血脑屏障入侵脑组织诱发神经炎症反应,或持续的牙周慢性感染可引发全身炎症反应,大量的炎症细胞因子进入脑组织,引起神经元损伤,造成认知功能障碍^[25-27],因此牙周病患者罹患 AD 的风险显著升高^[28]。

5.6 PD 及相关运动障碍

PD 是第二大类最常见的神经退行性疾病,但发病机制尚未阐明。PD 患者常因肌肉僵硬、运动迟缓,自主神经功能紊乱等原因更易发生口腔问题,如龋齿、流涎、口干、磨牙症、颞下颌关节功能紊乱、牙周炎等^[29-30]。近期一项回顾性研究发现新诊断为牙周炎的患者后续发生 PD 的风险有所增加^[31],佐证了牙周炎对 PD 也可能存在一定的影响。后续的研究中,又发现正常人群持续进行牙周检查能够有效降低 PD 的发生^[32],而缺乏对牙周炎的检查与治疗则是 PD 发病的危险因素。诸多学者认为牙周炎导致的促炎细胞因子可通过神经、激素、细胞途径介导神经炎症的产生继而导致多种神经精神疾病的发生^[33]。

5.7 口腔心理科疾病

作为精神心理疾病和口腔科疾病的交叉,口腔心理学较神经口腔科学提出早,可归为神经口腔科学的一个亚支。多项研究已经发现心理因素、情绪压力及精神分裂症可能会诱发口腔溃疡、游走性口炎、舌炎多形性红斑、黏膜类天疱疮、慢性牙周炎等多种口腔疾病^[33-34]。并且通过认知行为疗法可以有效治疗颞下颌关节紊乱、非典型性牙痛、灼口综合征等^[35],三环类抗抑郁药也能够很好控制非典型性牙痛^[36]。同时有多项研究发现牙周炎患者更易罹患抑郁症^[37-38]。从社会心理角度,有学者认为牙周炎患者糟糕的口腔卫生、牙齿缺损等可能会导致患者出现焦虑抑郁心理从而导致心理问题的产生^[39],然而目前并没有充足的基础研究以阐释牙周炎导致抑郁症的机制^[29]。

5.8 颞下颌关节紊乱

作为代表性功能性神经口腔科疾病,颞下颌关节紊乱(temporomandibular disorders,TMD)是口腔颌面部常见的一类疾病,一般伴有颞下颌关节区和(或)咀嚼肌疼痛,下颌运动异常和伴有功能障碍以及关节弹响、破碎音及杂音等症状^[7]。TMD的发病机制尚未阐明,病因包括精神因素、社会心理因素和免疫因素等。近年来,有研究报道疼痛性TMD患者唾液和血液中的谷氨酸明显升高,而谷氨酸是神经系统中主要的兴奋性神经递质,存在于中枢神经和末梢神经,常在伤害性刺激、组织或神经损伤时大量释放,并激活周围感觉传入神经元来释放神经肽,引起疼痛^[40]。还有研究发现TMD患者部分基因表达严重的抑郁症、焦虑症和较高的心理压力等多种中间表型的比例较高,如儿茶酚氧位甲基转移酶基因,而焦虑抑郁等异常的心理状况可造成TMD发生风险显著增高^[41]。

5.9 干燥综合征

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome,PSS)是一种累及外分泌腺的慢性炎症反应性自身免疫性疾病,极易累及神经系统和口腔,泪腺和唾液腺最易受累,在口腔中主要表现为口干及随之伴随的吞咽食物困难、猖獗性龋齿、反复发作的腮腺炎、舌痛以及舌乳头萎缩甚至溃烂等^[42],PSS患者也会出现如张口困难、咀嚼肌肉疼痛等颜面部与下颌关节症状^[43]。除此之外也可累及其他组织,如皮肤、骨骼肌、肾脏、肺、神经系统等。因淋巴细胞浸润外分泌腺,唾液腺分泌减少造成口干等症状累及神经系统可发生于原发性干燥综合征病程的任意阶段,并且存在如感觉性轴索性多神经病、局灶性脑部病变等多种外周、中枢神经系统临床表现^[44-45]。此外,其他多种结缔组织病如白塞病、红斑狼疮、硬皮病^[46]等均会累及神经系统和口腔造成相应症状^[14]。

6 展 望

作为神经病学和口腔科学的一个交叉分支,神经口腔科疾病长期以来被神经科医师和口腔科医师所忽视,然而越来越

越多的证据显示某些神经系统疾病与口腔疾病的关系密切,在疾病的发生发展中相互促进、相互作用,从神经口腔科学的角度统一疾病的认识,必将提升上述疾病研究的丰度和深度,最终达到为患者提供科学、系统、先进诊疗措施的宗旨和目的。

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–480.
- [2] Peres MA, MacPherson LMD, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge[J]. *Lancet*, 2019, 394(10194): 249–260.
- [3] Khan MT, Verma SK, Maheshwari S, et al. Neuromuscular dentistry: occlusal diseases and posture[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2013, 3(3): 146–150.
- [4] 何三纲. 口腔解剖生理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [5] 赵士杰, 皮 昕. 口腔颌面部解剖学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [6] Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia—diagnosis and treatment[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(7): 648–657.
- [7] 张志愿. 口腔颌面外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [8] Denadai R, Buzzo CL, Takata JPI, et al. Comprehensive and global approach of soft-tissue deformities in craniofacial neurofibromatosis type 1[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 77(2): 190–194.
- [9] Siqueira JT, Lin HC, Nasri C, et al. Clinical study of patients with persistent orofacial pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, 62(4): 988–996.
- [10] Nguyen I, Urbanczyk K, Mtui E, et al. Intracranial CNS infections: a literature review and radiology case studies[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2020, 41(1): 106–120.
- [11] Lee TC, Guo HR, Su HJJ, et al. Diseases caused by enterovirus 71 infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(10): 904–910.
- [12] McGeachan AJ, McDermott CJ. Management of oral secretions in neurological disease[J]. *Pract Neurol*, 2017, 17(2): 96–103.
- [13] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [14] Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, et al. Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity: diagnosis and clinical management[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6061825.
- [15] Olesen J. From ICHD-3 beta to ICHD-3[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(5): 401–402.
- [16] Maarbjerg S, Sørensen MT, Gozalov A, et al. Field-testing of the ICHD-3 beta diagnostic criteria for classical trigeminal neuralgia[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(4): 291–300.
- [17] Lin GY, Yang FC, Lee JT, et al. Streptococcus anginosus, tooth extraction and brain abscess[J]. *QJM*, 2014, 107(8): 671–672.

- [18] Clifton TC, Kalamchi S. A case of odontogenic brain abscess arising from covert dental sepsis[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2012, 94(1): e41–e43.
- [19] Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP, et al. Intracranial bacterial infections of oral origin[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(5): 800–806.
- [20] Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease[J]. Oral Microbiol Immunol, 2002, 17(2): 113–118.
- [21] Aarabi G, Thomalla G, Heydecke G, et al. Chronic oral infection: an emerging risk factor of cerebral small vessel disease[J]. Oral Dis, 2019, 25(3): 710–719.
- [22] Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, et al. The possible causal link of periodontitis to neuropsychiatric disorders; more than psychosocial mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3723.
- [23] Liu X, Yang X, Zhan C, et al. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands; where we are and where we need to go [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1493.
- [24] Syrjälä AMH, Ylöstalo P, Ruoppi P, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older[J]. Gerodontology, 2012, 29(1): 36–42.
- [25] Wu Z, Nakanishi H. Old and new inflammation and infection hypotheses of Alzheimer's disease; focus on Microglia–aging for chronic neuroinflammation[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2017, 150(3): 141–147.
- [26] Rivera–Serrano CM, Man LX, Klein S, et al. Melkersson–Rosen–thal syndrome; a facial nerve center perspective[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 67(8): 1050–1054.
- [27] Qiu C, Yuan Z, He Z, et al. Lipopolysaccharide preparation derived from induces a weaker immuno–inflammatory response in BV–2 microglial cells than by differentially activating TLR2/4–mediated NF–κB/STAT3 signaling pathways[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 606986.
- [28] Choi S, Kim K, Chang J, et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(6): 1234–1239.
- [29] Van Stiphout MAE, Marinus J, Van Hilten JJ, et al. Oral health of Parkinson's disease patients; a case–control study[J]. Parkinsons Dis, 2018, 2018: 9315285.
- [30] 祖洁, 徐传英, 杨锋, 等. 帕金森病患者口腔健康情况分析[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28(6): 665–670.
- [31] Chen CK, Huang JY, Wu YT, et al. Dental scaling decreases the risk of Parkinson's disease; a nationwide population–based nested case–control study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(8): 1587.
- [32] Chen CK, Wu YT, Chang YC. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease; a population–based retrospective matched–cohort study[J]. Peer J, 2017, 5: e3647.
- [33] Eltas A, Kartalci S, Eltas SD, et al. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication[J]. Int J Dent Hyg, 2013, 11(2): 78–83.
- [34] 曹阳, 季若桐, 吴琳. 口腔心身疾病的研究进展[J]. 心理月刊, 2021, 16(2): 215–218.
- [35] Matsuoka H, Chiba I, Sakano Y, et al. Cognitive behavioral therapy for psychosomatic problems in dental settings[J]. Biopsychosoc Med, 2017, 11: 18.
- [36] Tu TTH, Miura A, Shinohara Y, et al. Pharmacotherapeutic outcomes in atypical odontalgia; determinants of pain relief[J]. J Pain Res, 2019, 12: 831–839.
- [37] Hsu CC, Hsu YC, Chen HJ, et al. Association of periodontitis and subsequent depression; a nationwide population–based study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(51): e2347.
- [38] Laforgia A, Corsalini M, Stefanachi G, et al. Assessment of psychopathologic traits in a group of patients with adult chronic periodontitis; study on 108 cases and analysis of compliance during and after periodontal treatment[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(10): 832–839.
- [39] Dumitrescu AL. Depression and inflammatory periodontal disease considerations; an interdisciplinary approach[J]. Front Psychol, 2016, 7: 347.
- [40] Jasim H, Ghafouri B, Gerdle B, et al. Altered levels of salivary and plasma pain related markers in temporomandibular disorders[J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 105.
- [41] 骆丹锋, 魏晓曦, 周颖, 等. 心理因素在颞下颌关节紊乱病诊疗中作用的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2020, 55(10): 794–798.
- [42] 梅永君, 李志军. 干燥综合征的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(6): 890–891.
- [43] Crincoli V, Di Comite M, Guerrieri M, et al. Orofacial manifestations and temporomandibular disorders of Sjögren syndrome; an observational study[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(5): 475–483.
- [44] 黄丽玉, 郭阳. 原发性干燥综合征合并神经系统病变研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(1): 54–59.
- [45] Margaretten M. Neurologic manifestations of primary Sjögren syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43(4): 519–529.
- [46] Puzio A, Przywara–Chowanec B, Postek–Stefańska L, et al. Systemic sclerosis and its oral health implications[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(4): 547–554.

(责任编辑: 冉明会)