



安徽医科大学学报  
*Acta Universitatis Medicinalis Anhui*  
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：慢性束缚应激诱导的焦虑对牙周炎小鼠牙周组织的影响  
作者：刘坚，徐骏疾，王元银  
网络首发日期：2026-05-08  
引用格式：刘坚，徐骏疾，王元银. 慢性束缚应激诱导的焦虑对牙周炎小鼠牙周组织的影响[J/OL]. 安徽医科大学学报.  
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260507.1648.012>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 慢性束缚应激诱导的焦虑对牙周炎小鼠牙周组织的影响

刘 坚<sup>1</sup>, 徐骏疾<sup>2</sup>, 王元银<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>安徽医科大学口腔医学院, 安徽医科大学附属口腔医院, 安徽省口腔疾病研究重点实验室, 合肥 230032; <sup>2</sup>重庆医科大学附属口腔医院牙周科, 重庆 401147)

**基金项目:** 安徽省卫生健康科研项目 (编号: AHWJ2022a012)

**作者简介:** 刘 坚, 男, 硕士研究生;

徐骏疾, 男, 教授, 研究员, 博士生导师, 通信作者, E-mail:jjxu0713@hotmail.com;

王元银, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail:wyy1970548@ahmu.edu.cn

**摘要 目的** 探讨慢性束缚应激诱导的焦虑对小鼠实验性牙周炎病理进程的影响。**方法** 将 40 只 C57BL/6J 小鼠随机分为正常对照组 (Ctrl 组) 与慢性束缚应激组 (CRS 组), 每组 20 只小鼠。通过连续 7 d 慢性束缚应激建立焦虑模型, 应激结束后次日 (第 8 天) 及第 9 天分别进行旷场实验 (OFT) 和高架十字迷宫实验 (EPM) 以评估实验动物的焦虑样行为。行为学评估结束后, 从两组中各随机抽取 10 只小鼠, 于右侧上颌第 2 磨牙牙颈部结扎丝线建立牙周炎模型, 最终分为 4 组 (每组 10 只小鼠): 正常对照组 (Ctrl 组)、单纯牙周炎组 (PD 组)、慢性束缚应激组 (CRS 组) 及慢性束缚应激合并牙周炎组 (CP 组)。牙周炎建模后第 7 天取材, 通过 Micro-CT 量化牙槽骨破坏; 采用 HE、Masson 及 TRAP 染色观察牙槽骨吸收、牙周纤维排列及破骨细胞数量; 流式细胞术分析牙龈局部中性粒细胞比例; 采用 ELISA 检测血清皮质酮 (CORT) 及牙龈组织中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 表达水平; 采用糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮 (RU-486) 阻断糖皮质激素信号, 观察其对焦虑牙周炎小鼠模型病理进程的影响。**结果** 慢性束缚应激成功诱导小鼠出现焦虑样行为, 并加重牙周炎进展。Micro-CT 及组织学染色显示, 与 PD 组相比, CP 组牙槽骨吸收加剧、纤维结构破坏更显著、破骨细胞数量增多。流式细胞术检测显示, 与 PD 组相比, CP 组牙龈组织中性粒细胞比例显著升高。ELISA 结果表明, 与 PD 组相比, CP 组血清 CORT 水平显著上升, 且牙龈组织 NETs 表达水平升高。RU-486 干预可下调牙龈组织中 NETs 表达, 并缓解焦虑加重型牙周炎的进展。**结论** 慢性束缚应激诱导的焦虑通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 促进糖皮质激素释放, 进而上调 NETs 形成, 最终加剧实验性牙周炎的牙槽骨

破坏与组织炎症。

**关键词** 慢性束缚应激；焦虑；牙周炎；糖皮质激素；中性粒细胞；中性粒细胞胞外陷阱

中图分类号 R781.4

## **Impact of chronic restraint stress-induced anxiety on periodontal tissue destruction in mice with experimental periodontitis**

Liu Jian<sup>1</sup>, Xu Junji<sup>2</sup>, Wang Yuanyin<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>College & Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Anhui Provincial Key Laboratory of Oral Diseases Research, Hefei, 230032;*

*<sup>2</sup>Department of Periodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147)*

**Key words** chronic restraint stress; anxiety; periodontitis; glucocorticoids; neutrophils; NETs

**Fund program** Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2022a012)

**Corresponding authors** Xu Junji, E-mail: jjxu0713@hotmail.com; Wang Yuanyin, E-mail: wyy1970548@ahmu.edu.cn

焦虑症终身患病率达 33.7%，已成为全球公共卫生的重要负担<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明此类创伤与压力事件暴露可导致下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）轴功能失调，促进免疫系统激活，并提升循环炎症因子水平。应激诱发的焦虑与多种疾病进程密切相关，包括脑部疾病、肠道炎症及心血管疾病等<sup>[3-4]</sup>。

牙周炎作为一种慢性炎症性疾病，可逐步破坏牙周支持组织，最终导致牙齿丧失，且与糖尿病、不良妊娠结局、心血管疾病等系统性疾病存在密切关联<sup>[5-6]</sup>。免疫细胞在牙周炎的启动、进展及组织破坏过程中发挥关键作用。研究<sup>[7-8]</sup>表明，在重度牙周炎中，口腔黏膜屏障内广泛的纤维蛋白沉积可招募并过度激活免疫细胞，进而触发活性氧生成及中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps, NETs）形成等炎症级联反应。然而，焦虑对牙周炎发生发展的影响及其免疫学机制尚不明确。为此，该研究旨在探讨焦虑状态下牙周局部免疫微环境中关键免疫细胞群体的动态变化，为阐明焦虑加重牙周炎的免疫调控机制提供实验依据。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 主要实验材料

#### 1.1.1 实验动物

40 只 6~8 周龄 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠，体质量 20~22 g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，每笼 5 只，饲养温度（23±1）℃，湿度 40%~70%，12 h 昼夜交替（光照时间 8:00—20:00），自由饮水摄食。动物实验及相关操作得到中国人民解放军军事科学院军事医学研究院实验动物伦理委员会批准（批号：IACUC-DWZX-2025-617）。

#### 1.1.2 主要试剂与amp;仪器

4%多聚甲醛通用型组织固定液（货号：G1101）、PBS 缓冲液（货号：G4202）和 EDTA 脱钙液（货号：G1105）购自武汉赛维尔生物技术有限公司；皮质酮（corticosterone, CORT）测试盒（货号：H205-1-2）购自南京建成生物工程研究所有限公司；髓过氧化物酶-DNA 复合物（myeloperoxidase-DNA, MPO-DNA）测试盒（货号：JM-12706M1）购自江苏晶美生物科技有限公司；糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮（mifepristone, RU-486）（货号：S2606）购自美国 Selleck 公司。小鼠旷场箱（型号：XR-XZ301）和小鼠高架十字迷宫（型号：XR-XG201）购自上海欣软信息科技有限公司；高速离心机（型号：5425R，德国 Eppendorf 公司）；多功能酶标仪（型号：FLX800，美国 BioTek 仪器有限公司）。

## 1.2 方法

### 1.2.1 小鼠焦虑模型的建立

C57BL/6J 雄性小鼠适应性饲养 7 d 以后，将 40 只小鼠随机分为正常对照（Ctrl）组和慢性束缚应激（CRS）组，每组 20 只。接受束缚应激的小鼠，需要每日束缚在 50 mL 的 EP 管中，每日 6 h，持续 7 d<sup>[9]</sup>。

### 1.2.2 行为学实验

束缚应激结束后次日（第 8 天），进行旷场实验（open field test, OFT）。测试时，将小鼠置于装置中央，任其自由活动。测试时间为 5 min，记录小鼠中央区域活动时间和活动路程。每次行为学实验测试完成后，清理小鼠的尿液粪便，用 75%乙醇擦拭实验装置以消除气味。第 9 天进行高架十字迷宫测试（elevated plus maze, EPM），将小鼠置于中央平台处，记录 5 min 内小鼠在开放臂和闭合臂的运动轨迹，然后分析开放臂停留时间和运动距离。

### 1.2.3 小鼠牙周炎模型的建立

第 10 天，从 Ctrl 组和 CRS 组各挑选 10 只小鼠进行牙周炎手术。小鼠用 2%三溴乙醇(0.1 mL/10 g)腹腔注射麻醉后固定于操作板上，用 5-0 外科丝线结扎双侧上颌第 2 磨牙牙颈部，定期检查结扎丝线在位情况，松脱者及时重新结扎。于实验第 17 天处死小鼠，实验流程如图 1 所示。

### 1.2.4 小鼠牙周组织取材

牙周炎建模结束后，麻醉处死小鼠，完整剥离右侧上颌骨。在体视显微镜下，精细分离并收集牙周牙龈软组织，置于 1.5 mL 无菌 EP 管中，立即转入-80 °C超低温冰箱保存，用于后续分子生物学检测。剩余上颌骨样本则置于 4%多聚甲醛溶液中，于 4 °C条件下固定 24-48 h，以备后续 Micro-CT 扫描及组织学分析使用。

### 1.2.5 Micro-CT 分析小鼠牙槽骨组织破坏情况

采用 Micro-CT 技术对小鼠上颌骨进行扫描（扫描参数：层厚 25  $\mu\text{m}$ ，电压 70 kV，电流 114  $\mu\text{A}$ ），选取右侧上颌第 2 磨牙近中根分叉至远中根分叉区域作为感兴趣区，并进行三维重建以分析牙槽骨形态。定量测量釉牙骨质界至牙槽嵴顶距离（cementoenamel junction to alveolar bone crest, CEJ-ABC）及骨体积分数（bone volume per total volume, BV/TV），以评估牙槽骨吸收程度与骨量变化。

### 1.2.6 小鼠牙周组织染色

右侧上颌骨样本经 4%多聚甲醛固定 48 h 后，以 PBS 充分漂洗。随后依次经梯度乙醇(30%~100%)脱水、二甲苯透明、浸蜡，最后进行石蜡包埋。使用石蜡切片机连续切片，厚度控制在 4~7  $\mu\text{m}$ ，展片后于 60 °C烘片机中烘干备用。HE 染色：切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后，依次进行苏木精染色与伊红染色，常规脱水、透明，中性树胶封片，用于观察牙周组织整体形态结构。Masson 染色：切片脱蜡水化后，按试剂盒说明书依次浸染苏木精、丽春红酸性品红、磷钼酸及苯胺蓝溶液，以区分胶原纤维（呈蓝色）与肌纤维（呈红色）。染色完成后脱水透明、封片，于光学显微镜下观察并采集图像。TRAP 染色：切片预处理同上，按抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate resistant acid phosphatase, TRAP）染色试剂盒说明书，于 37 °C避光条件下孵育 20~60 min，蒸馏水洗涤后以苏木精复染细胞核，经分化、返蓝后脱水封片。TRAP 阳性破骨细胞胞质呈红色或红紫色。于显微镜下计数单位视野内破骨细胞数量并进行统计分析。

### 1.2.7 ELISA 检测小鼠血清中 CORT 和牙龈组织中 NETs 的表达水平

采用摘除眼球法采集小鼠全血，室温静置 2 h 后，于 4 °C、3 500 r/min 条件下离心 15 min，

收集上层血清，-80 °C保存备用。血清 CORT 及牙龈组织 NETs 标志物 MPO-DNA 均采用 ELISA 测定，严格按试剂盒说明书操作。

### 1.2.8 流式细胞术

无菌分离小鼠牙龈组织，剪碎后经胶原酶 IV 与 DNase I 于 37 °C 消化 45 min。研磨过滤后，裂解红细胞，制备成单细胞悬液。取  $1 \times 10^6$  个细胞，进行 Fc 受体封闭后，加入荧光标记抗体组合，冰上避光孵育 30 min，洗涤备用。使用流式细胞仪采集数据，通过 FSC/SSC 圈定活细胞，依据荧光设门分析各免疫细胞亚群百分比。

### 1.3 统计学处理

所有数据采用 Graped Prism 9.4 软件进行统计分析。数值表示为  $\bar{x} \pm s$ ，符合正态分布的两组之间的比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  示差异有统计学意义。

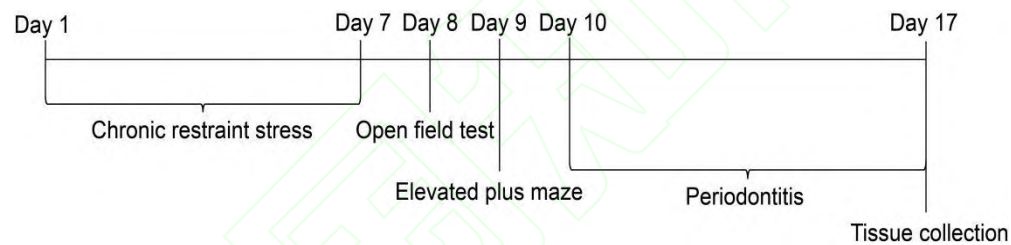


图 1 时间轴线图

Fig. 1 Timeline diagram

## 2 结果

### 2.1 慢性束缚应激对小鼠焦虑样行为的影响

为验证慢性束缚应激诱导的焦虑表型，采用 OFT 与 EPM 评估小鼠焦虑样行为。OFT 结果显示，与 Ctrl 组相比，CRS 组小鼠进入中央区域的运动时间 ( $t = 3.368, P < 0.001$ ) 及运动距离 ( $t = 3.842, P < 0.001$ ) 均减少 (图 2A、2B)，提示其对空旷环境的新颖性探索行为降低。EPM 测试中，CRS 组小鼠于开臂停留时间 ( $t = 2.789, P < 0.01$ ) 及运动距离 ( $t = 2.740, P < 0.001$ ) 亦低于 Ctrl 组 (图 2C、2D)，表明其趋避冲突情境下的焦虑水平升高。上述行为学数据一致证实，7 d 慢性束缚应激成功诱导小鼠焦虑样行为。

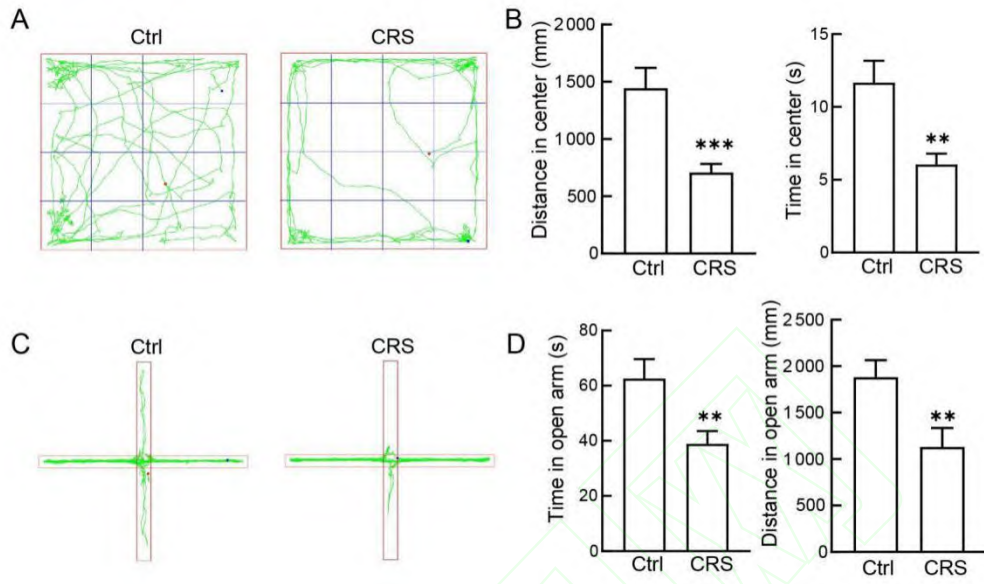


图 2 小鼠在 OFT 和 EPM 中的行为学表现

Fig. 2 Behavioral performance of mice in the OFT and EPM

注：A: OFT trajectory; B: Time and distance traveled in the central zone of the OFT;

C: EPM trajectory; D: Time and distance traveled in the open arms of the EPM; \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs Ctrl group.

## 2.2 慢性束缚应激诱导的焦虑对实验性牙周炎小鼠牙槽骨吸收的影响

为评估焦虑是否加重牙周炎的发展，行为学检测结束后，从 Ctrl 组与 CRS 组小鼠中各随机选取 10 只，通过结扎法建立为期 7 d 的实验性牙周炎模型，分别设为 PD 组与 CP 组。Micro-CT 定量分析结果表明，与 PD 组相比，CP 组小鼠上颌第 2 磨牙的牙槽骨 BV/TV 降低 ( $t = 3.888, P < 0.01$ )，CEJ-ABC 增大 ( $t = 3.636, P < 0.01$ )。HE 及 Masson 染色结果显示，与 PD 组相比，CP 组牙槽骨吸收程度加重，牙周软组织退缩明显，且牙周胶原纤维结构破坏加剧。TRAP 染色显示 CP 组破骨细胞数量显著高于 PD 组 ( $t = 2.640, P < 0.05$ )。值得注意的是，CRS 组与 Ctrl 组在牙周组织形态学指标上未见显著差异。见图 3。以上结果表明，慢性应激本身并不直接损伤牙周组织，但其诱导的焦虑样状态可显著加剧实验性牙周炎过程中的牙槽骨吸收及软组织炎症反应。

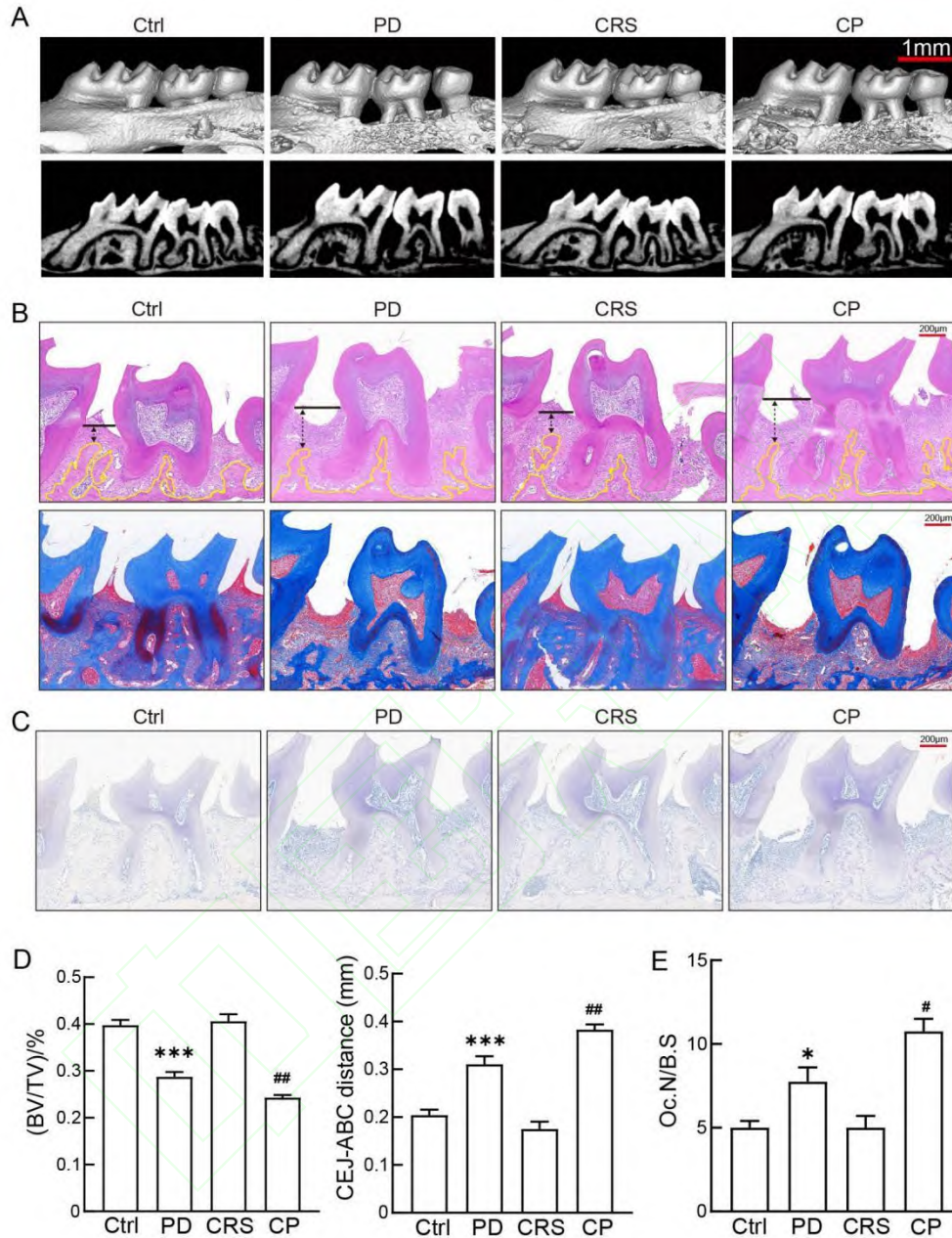


图 3 焦虑状态对实验性牙周炎小鼠牙槽骨的影响

**Fig 3 Impact of anxiety on alveolar bone destruction in mice with experimental periodontitis**

注: A: Three-dimensional reconstruction of the right maxilla (upper panel: buccal view of the alveolar bone and molar; lower panel: sagittal section) at  $\times 10$  magnification, scale bar = 1 mm; B: HE staining (upper panel) and Masson staining (lower panel) of the right maxilla at  $\times 15$  magnification, scale bar = 200  $\mu\text{m}$ ; C: TRAP staining of the right maxilla at  $\times 15$  magnification, scale bar = 200  $\mu\text{m}$ ; D: BV/TV and CEJ-ABC distance of the right maxilla; E: Quantification of TRAP-positive osteoclasts; \*  $P < 0.05$ ,

\*\*\*  $P < 0.001$  vs Ctrl group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  vs PD group.

### 2.3 焦虑状态下牙周炎小鼠中免疫细胞的变化

流式细胞术分析显示，与 PD 组相比，CP 组小鼠牙龈组织中  $CD3^+ CD4^+$  T 细胞比例无显著变化 ( $t = 1.463, P > 0.05$ ) (图 4A、4B)，而  $CD11b^+ Ly6G^+$  中性粒细胞比例显著升高 ( $t = 5.145, P < 0.01$ ) (图 4C、4D)。上述结果提示，焦虑状态下牙周组织中性粒细胞浸润增加。

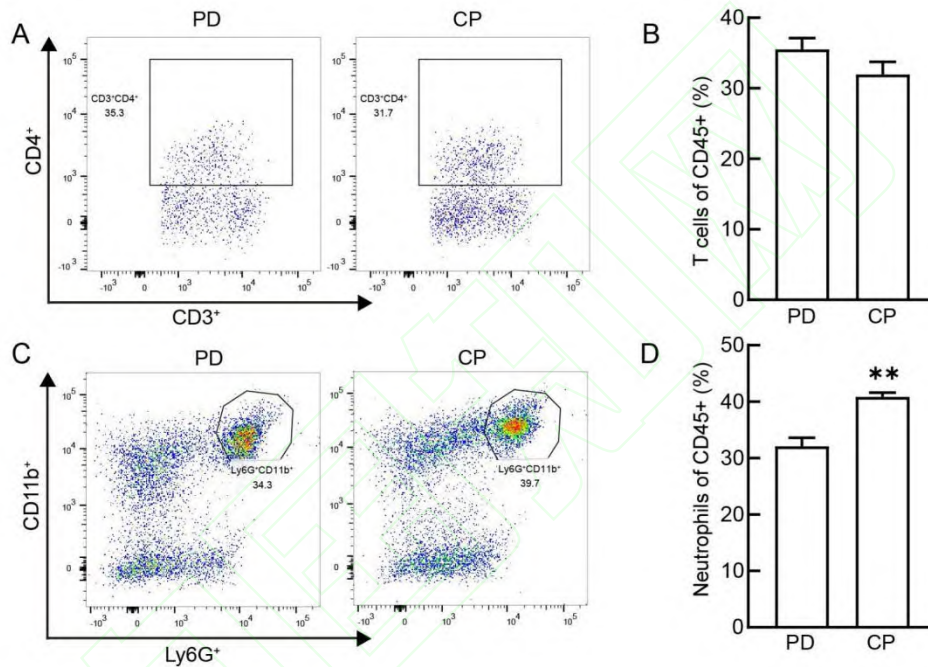


图 4 焦虑状态对实验性牙周炎小鼠牙龈组织免疫细胞的影响

Fig. 4 Impact of anxiety on immune cell populations in gingival tissues of mice with experimental periodontitis

注: A: Representative flow cytometry plots of  $CD4^+$  T cells in gingival tissue; B: Quantitative changes in T cell numbers; C: Representative flow cytometry plots of neutrophils in gingival tissue; D: Quantitative changes in neutrophil numbers; \*\*  $P < 0.01$  vs PD group.

### 2.4 焦虑通过促进 NETs 形成对牙周组织的影响

为阐明慢性束缚应激如何调控牙龈局部中性粒细胞的募集、活化或功能极化，进而加剧牙周炎的进展，本研究首先验证慢性心理应激模型中关键神经内分泌通路的激活状态。CORT 为 HPA 轴的核心应激标志物。ELISA 结果表明，CP 组小鼠血清 CORT 水平较 PD 组显著升高 ( $t = 4.182, P < 0.001$ )，见图 5A。同时，与 PD 组相比，CP 组牙龈组织中 NETs 表达水平显著上升 ( $t = 3.489, P < 0.01$ )，见图 5B。为进一步探究糖皮质激素是否通过直接调控中性粒细胞参与牙

周炎进展，实验采用糖皮质激素受体拮抗剂 RU486 进行干预。Micro-CT 分析表明，与 CP 组相比，RU-486 干预显著改善了焦虑牙周炎小鼠上颌第 2 磨牙的牙槽骨结构参数：BV/TV 明显升高 ( $t = 4.725, P < 0.01$ )，CEJ-ABC 显著缩短 ( $t = 4.216, P < 0.01$ )，表明阻断糖皮质激素受体信号传导可有效缓解焦虑诱导的牙周炎骨破坏，见图 5C、5D。此外，ELISA 检测结果显示，RU-486 处理显著下调焦虑牙周炎小鼠牙龈组织中 NETs 的表达水平 ( $t = 2.760, P < 0.05$ )，见图 5E。综合上述数据，糖皮质激素对中性粒细胞的直接调控作用可能是其促进牙周炎进展的重要机制之一。

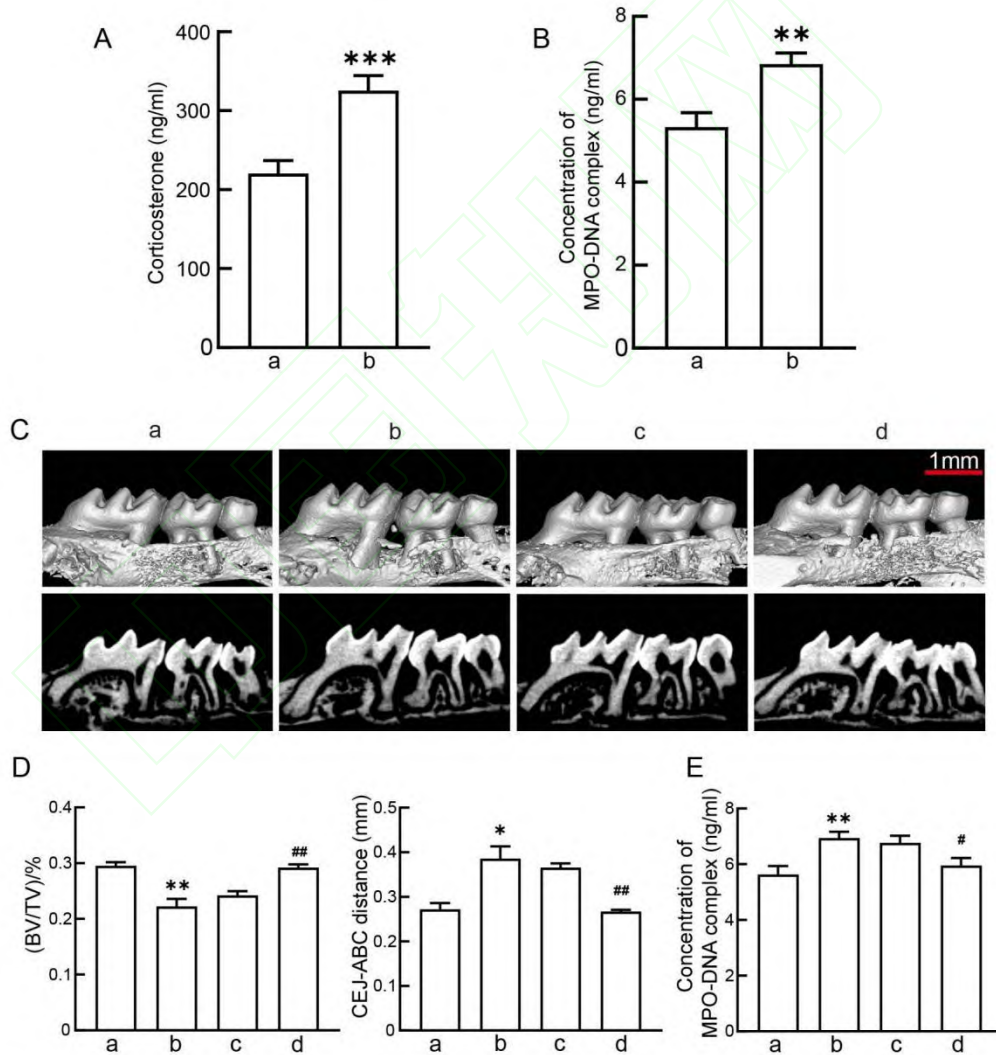


图 5 糖皮质激素对焦虑状态实验性牙周炎小鼠牙龈组织中性粒细胞的影响

Fig. 5 The Effects of glucocorticoids on neutrophils in gingival tissues of anxiety-like mice with experimental periodontitis

注: A: Expression levels of CORT in serum; B: Expression levels of MPO-DNA complexes in gingival tissues; C: Three-dimensional reconstruction of the right maxilla (upper panel: buccal view of the alveolar bone and molar; lower panel: sagittal section) at  $\times 10$  magnification, scale bar = 1 mm; D: BV/TV and CEJ-ABC distance of the right maxilla; E: Expression levels of MPO-DNA complexes in gingival tissues of mice in each group after RU-486 injection; a: PD group; b: CP group; c: PD+RU-486 group; d: CP+RU-486 group; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs PD group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  vs CP group.

### 3 讨论

牙周炎作为一种由菌斑生物膜引发、宿主免疫反应介导的慢性炎症性疾病,其发生发展与全身系统状态密切相关。近年来,心理应激作为牙周炎的重要风险因素日益受到关注,但其通过何种具体生物学途径影响牙周局部病变进程,尚未完全阐明。本研究通过构建慢性束缚应激诱导的焦虑合并实验性牙周炎小鼠模型,系统探讨了焦虑情绪对牙周组织破坏的影响及潜在机制。

慢性束缚应激作为经典的心理应激模型,通过限制动物活动空间诱发焦虑样行为并激活 HPA 轴<sup>[9]</sup>。本研究通过 OFT 及 EPM 实验证实,慢性束缚应激成功诱导小鼠出现焦虑样行为,与既往研究结果一致。更为重要的是,本研究发现焦虑状态可显著加重实验性牙周炎的病理进程,为理解心理因素与牙周疾病之间的关联提供了直接的实验证据。

中性粒细胞是牙周组织中的主要炎症效应细胞,在牙周炎的发生发展中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。本研究发现,焦虑状态下牙龈组织中中性粒细胞比例显著升高,提示心理应激可促进中性粒细胞向牙周组织的募集与浸润。这一现象可能与糖皮质激素诱导的炎症介质表达上调及血管内皮细胞黏附分子表达增强有关。此外,中性粒细胞在牙周局部微环境中释放的蛋白水解酶及活性氧可直接参与牙周支持组织的破坏。NETs 是由 DNA 纤维骨架及镶嵌其上的颗粒蛋白组成的网状结构,在捕获病原体的同时亦可放大炎症反应。然而,过度形成的 NETs 可造成组织损伤,并参与多种炎症性疾病的病理进程<sup>[7]</sup>。本研究发现,焦虑状态下牙龈组织中 NETs 表达水平显著升高,且与血清 CORT 水平呈正相关,提示 HPA 轴激活所致的高糖皮质激素环境可促进 NETs 形成。NETs 可通过激活多种信号通路促进破骨细胞分化,并直接损伤牙周膜细胞及成骨细胞,因此焦虑加重型牙周炎模型中牙槽骨破坏的加剧可能与 NETs 过度形成密切相关。

糖皮质激素作为 HPA 轴的终末效应激素,通过与糖皮质激素受体结合调控多种免疫细胞功能<sup>[11]</sup>。既往研究<sup>[12]</sup>表明,糖皮质激素可延长中性粒细胞寿命、抑制其凋亡,并通过激活 PAD4 等关键酶促进 NETs 形成。本研究发现,焦虑状态下血清 CORT 水平显著升高,且采用糖皮质激素受体拮抗剂 RU-486 干预后,NETs 表达水平下调,焦虑加重型牙周炎的病理进程得到明显缓解。这一结果直接证实糖皮质激素信号通路在焦虑加重牙周炎中的关键作用,提示 NETs 可能是连接心理应激与牙周组织破坏的重要分子桥梁。

综上所述,本研究证实慢性束缚应激诱导的焦虑可通过激活 HPA 轴,促进糖皮质激素释放,进而上调 NETs 形成,最终加剧实验性牙周炎的牙槽骨破坏与组织炎症。这一发现揭示了心理

因素加重牙周疾病的潜在分子机制，为临床干预心理应激相关牙周炎提供了新的靶点。

## 参考文献

- [1] Fan Y, Fan A, Yang Z, et al. Global burden of mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2021: results from the global burden of disease study 2021[J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1): 486. doi:10.1186/s12888-025-06932-y.
- [2] Yan L, Yang F, Wang Y, et al. Stress increases hepatic release of lipocalin 2 which contributes to anxiety-like behavior in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3034. doi:10.1038/s41467-024-47266-9.
- [3] Levine G N, Cohen B E, Commodore-Mensah Y, et al. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 143(10): e763-83. doi:10.1161/CIR.0000000000000947.
- [4] Cain D W, Cidlowski J A. Immune regulation by glucocorticoids[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(4): 233-47. doi:10.1038/nri.2017.1.
- [5] Su Y, Ye L, Hu C, et al. Periodontitis as a promoting factor of T2D: current evidence and mechanisms[J]. Int J Oral Sci, 2023, 15: 25. doi:10.1038/s41368-023-00227-2.
- [6] Starzyńska A, Wychowański P, Nowak M, et al. Association between maternal periodontitis and development of systematic diseases in offspring[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2473. doi:10.3390/ijms23052473.
- [7] Kim T S, Silva L M, Theofilou V I, et al. Neutrophil extracellular traps and extracellular histones potentiate IL-17 inflammation in periodontitis[J]. J Exp Med, 2023, 220(9): e20221751. doi:10.1084/jem.20221751.
- [8] Chen Y, Jin X, Wang Q, et al. Causal role of immune cells in chronic periodontitis: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 806. doi:10.1186/s12903-024-04592-0.
- [9] 杜桐宇, 李群涛, 殷洁婷, 等. 罗布麻叶提取物通过下丘脑室旁核改善慢性应激小鼠的焦虑样行为[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(12): 2072-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.002.
- [9] Du T Y, Li Q T, Yin J T, et al. Improvement of *Apocynum venetum* leaves on anxiety behavior through hypothalamus paraventricular nucleus in chronic stress mice[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(12): 2072-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.002.
- [10] Bassani B, Cucchiara M, Butera A, et al. Neutrophils' contribution to periodontitis and periodontitis-associated cardiovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15370. doi:10.3390/ijms242015370.
- [11] Zhang Y, Dai Z, Hu J, et al. Stress-induced changes in modular organizations of human brain functional networks[J]. Neurobiol Stress, 2020, 13: 100231. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100231.
- [12] He X Y, Gao Y, Ng D, et al. Chronic stress increases metastasis *via* neutrophil-mediated changes to the microenvironment[J]. Cancer Cell, 2024, 42(3): 474-86.e12. doi:10.1016/j.ccell.2024.01.013.