

益生菌防治口腔疾病的研究

范丽平, 陈晶*

上海农林职业技术学院生物医药与健康系, 上海

收稿日期: 2024年4月3日; 录用日期: 2024年6月14日; 发布日期: 2024年6月26日

摘要

口腔健康是一个重要的公共卫生议题。益生菌作为一种对人类有益的微生物, 能够调节微生物生态系统的平衡, 在预防口腔疾病方面展现出巨大的潜力。本文综合评述了益生菌在预防龋齿、口臭和牙周炎方面的研究进展, 探讨了其在口腔疾病防治中的潜在应用价值。

关键词

益生菌, 龋齿, 口臭, 牙周炎

Research on the Prevention and Treatment of Oral Diseases with Probiotics

Liping Fan, Jing Chen*

Department of Biomedicine and Health Sciences, Shanghai Vocational College of Agriculture and Forest, Shanghai

Received: Apr. 3rd, 2024; accepted: Jun. 14th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

Abstract

Oral health is an important public health issue. Probiotics, as a beneficial microorganism for humans, can regulate the balance of the microbiota and demonstrate enormous potential in preventing oral diseases. This article comprehensively reviews the research progress of probiotics in preventing dental caries, halitosis, and periodontitis, and explores their potential application value in the prevention and treatment of oral diseases.

*通讯作者。

Keywords

Probiotics, Dental Caries, Halitosis, Periodontitis

Copyright © 2024 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

人体内定植的微生物数量极其庞大, 总数可超过 100 万亿个。这些微生物种类繁多, 它们在人体内的不同部位形成了各自独特的微环境和小群落。这些微生物群落在人类的健康和疾病中扮演着极其重要的角色。口腔拥有一个独特且复杂的微生态系统, 作为消化系统的入口, 它是人体内第二大微生物群落, 仅次于结肠[1]。口腔中定植的微生物群主要包括细菌、真菌、螺旋体、支原体、病毒等, 其中细菌占据了主导地位[2]。据 2005 年 AaS 的数据, 从口腔中分离并鉴定的细菌种类已经超过 700 种, 这些细菌分属于 11 个不同的菌属[3]。大约有 54% 的细菌菌株已经被成功培养并命名, 而 14% 的菌株虽然已被培养但尚未命名, 另外 32% 的菌株则属于未培养的系统型, 这些数据来源于人类口腔微生物组数据库[4]。当口腔微生物稳态因为生活方式的改变、外源性致病菌的侵入等因素被打破, 就会造成部分菌株的不良生长, 从而引发一系列口腔健康问题, 如龋齿、牙周炎和口臭等。近年来, 学者们发现多种益生菌能抑制口腔致病菌的生长, 通过抑制致病菌黏附定植、释放抗菌物质、调节粘膜免疫等机制发挥口腔疾病的防治作用[5]。随着研究的不断拓展, 口腔益生菌用于防治口臭、龋齿、牙周病、咽扁桃体炎、念珠病、中耳炎等疾病日益受到研究者的重视, 并取得了积极的预防及治疗效果。

2. 益生菌防治龋齿的研究

2.1. 龋病及其发生的微生物原因

龋病是全球普遍发生的口腔疾病, 影响各年龄段人群。全球口腔健康数据库显示, 龋齿患病率占有所有疾病的 1/3, 且主要发生在青少年时期。全球疾病研究数据表明, 乳牙龋齿发病率在所有疾病中排名第五。而中国第 4 次口腔健康流行病学调查结果显示, 5 岁儿童龋患率高达 71.9% [6]。该病是由细菌等多重因素引起的, 变形链球菌被认为是主要的致龋病原体[7]。变形链球菌通过粘附能力和生物膜形成能力, 在牙齿表面尤其是牙釉质缺陷处和牙缝中形成牙菌斑。变形链球菌通过代谢产生大量酸, 降低牙齿表面的 pH 值, 导致牙釉质和牙本质的矿物质溶解, 从而形成龋洞。变形链球菌具有很强的耐酸性, 能在低 pH 环境中生存和繁殖, 这使得它们能在牙齿表面形成酸性环境, 进一步促进龋齿的发展。此外, 变形链球菌的变异能力使它们能适应口腔环境的变化, 从而在龋齿的发展过程中持续生存和繁殖。

2.2. 益生菌防治龋病的研究

益生菌对龋病的影响受到国内外研究者的广泛关注, 特别是乳酸杆菌。副干酪乳杆菌菌株 SD1 因其对变形链球菌的抑制作用以及对人类口腔健康潜在的益处而受到关注。Rawee 等[8]招募了 40 名健康年轻人, 并随机分配到测试组或安慰剂组。测试组每天摄入含有副干酪乳杆菌 SD1 的奶粉, 安慰剂组摄入标准奶粉, 持续 4 周。给药后的第 1 周、第 2 周、第 3 周和第 4 周对唾液中的变形链球菌、乳酸菌和酵母进行计数。使用 AP-PCR 对副干酪乳杆菌 SD1 的持续性进行 DNA 指纹鉴定。与安慰剂组相比, 测试组中的变形链球菌数量出现了统计学上显著的减少, 而酵母数量的减少则不具有统计学意义。测试组中

乳酸菌的数量显著增加, 并且在停止给药后长达 4 周内, 益生菌菌株仍然可以被检测到。试验结果表明短期每日摄取人类来源的副干酪乳杆菌 SD1 可以减少口腔中的变形链球菌数量, 这可能有助于降低患龋病的风险。Nuntiya 等[9]选取了 40 名儿童, 将他们随机分为两组, 益生菌组和对照组。益生菌组儿童接受含有副干酪乳杆菌 SD1 的奶粉, 而对照组儿童则接受不含该副干酪乳杆菌 SD1 的奶粉。在 3、6 和 12 个月时, 收集两组儿童的唾液样本, 并对其中的相关菌株和 IgA 水平进行评估。研究结果显示, 摄入含有副干酪乳杆菌 SD1 的奶粉的儿童, 其变形链球菌数量减少, 同时唾液中 IgA 的分泌得到了刺激。

我国学者也在积极寻找能够抑制龋齿菌的益生菌。目前, 研究人员已经分离到植物乳杆菌 FB-T9、AR113、AR501、HB13-2, 发酵乳杆菌 Y29 和唾液链球菌 BD3900 等。体外试验显示这些菌株不仅具有较强的抑制龋齿菌的能力, 而且具有良好的益生特性[6] [10] [11] [12] [13]。

3. 益生菌防治口臭的研究

3.1. 口臭产生的微生物原因及常规治疗方法

口臭是一种呼吸时出现的臭味症状, 它主要由口腔内的细菌, 如牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、中间普雷沃菌和具核梭杆菌等产生的挥发性硫化物、戊酸、丁酸和腐胺等, 这些细菌聚集在舌后、牙龈、牙缝中, 繁殖并产生臭气[14] [15]。

治疗口臭的基本原理是减少这些产臭菌的数量和降低挥发性硫化物的浓度。传统的口臭治疗方法包括机械方法和生物化学方法。机械方法涉及清洁舌体、牙周洁治、清理牙间隙, 以及定期的刷牙和漱口, 以物理方式去除口腔内的细菌和食物残渣。生物化学方法则使用抗菌剂来抑制产臭菌的繁殖, 这些抗菌剂可以是口腔护理产品, 如漱口水或牙膏中的成分。

3.2. 益生菌防治口臭的研究

口臭的根源主要来自口腔, 也有部分是肠道的原因, 而益生菌能同时解决口腔和肠道问题, 有效防治口臭。Iwamoto 等[16]给口臭患者服用唾液乳杆菌 WB21 后, 发现口臭的各项指标明显下降, 患者口臭的感官评分降低, 牙周探诊时出血减少。

Masdea L 等[17]的研究结果显示唾液链球菌对与口臭有关的细菌具有抗菌活性。Jung-Eun Moon 等[18]研究了唾液链球菌 K12 对挥发性硫化物水平的影响, 发现当唾液链球菌 K12 与中间普雷沃菌共培养时, 硫化氢的产生量相较于中间普雷沃菌单独培养时有所减少, 且随着唾液链球菌 K12 浓度的增加, 这种抑制效果愈发显著。Burton 等[19]对 23 名口臭患者进行了为期 3 天的氯己定漱口方案, 然后间隔使用含有唾液链球菌 K12 或安慰剂的喉糖。治疗开始后 1 周对受试者挥发性硫化物水平进行评估, 发现 K12 治疗组中有 85% 的受试者以及安慰剂组中有 30% 的受试者显示出显著的挥发性硫化物水平下降。为了监测唾液中的细菌组成, 研究人员采用了细菌培养和 PCR-变性梯度电泳(PCR-DGGE)技术。治疗后, 大多数受试者的 PCR-DGGE 指纹图谱出现了变化, 表明口腔微生物组成发生了改变。体外测试显示, 唾液链球菌 K12 抑制了与口臭有关的各种参考菌株的生长。

在 Jamali Z 等[20]的研究中, 将 208 例口臭患儿随机分成 4 组, A 组: 常规口腔清洁, 包括刷牙和使用牙线; B 组: 在 A 组基础上增加清洁舌头; C 组: 在 B 组基础上增加使用氯己定; D 组: 在 C 组基础上增加口服唾液链球菌 K12。所有参与者在 1 周和 3 个月时接受测试评估。结果显示, D 组患儿的口臭治疗效果显著并长时间改善; C 组患儿的口臭情况也得以显著改善, 但持续时间不长; A 和 B 组患儿口臭情况无明显改善。有研究者发现唾液链球菌 K12 可分泌某种细菌素, 这种细菌素可以抑制口臭相关细菌, 这也许是唾液链球菌 K12 治疗口臭的机制之一。

我国的研究人员在益生菌对改善口臭的效果方面进行了研究。蒋振涛等[21]筛选出的植物乳杆菌

CCFM1214 和唾液乳杆菌 CCFM1215 在减少口腔中具核梭杆菌产生的挥发性硫化物、抑制其生物膜形成以及限制其生长方面的效果明显, 显示出作为改善口臭的口腔益生菌的潜力。

4. 益生菌防治牙周炎的研究

4.1. 牙周炎产生的微生物原因及常规治疗方法

牙周炎是一种炎症性疾病, 它影响牙齿的支持结构, 包括牙龈、牙周膜和牙槽骨, 是成人牙齿丧失的主要原因之一。这种疾病的进展与口腔中的微生物密切相关。牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌是已知的牙周炎致病菌, 而在牙周炎患者的病灶部位, 也常常检测到具核梭杆菌。除了微生物本身的作用外, 这些微生物的代谢产物也能刺激宿主, 引发炎症反应, 从而导致牙周组织的炎性损伤[22]。牙周病的经典治疗方法仍是机械方式去除菌斑。

4.2. 益生菌防治牙周炎的研究

Tekce 等[23]进行了一项临床试验, 将 40 名符合条件的患者随机分配到两个实验组中。纳入标准为患者至少拥有两颗牙齿, 每颗牙齿的近端位置在四个象限中至少有一个探测深度在 5~7 mm 范围内, 且牙龈指数不低于 2。试验一组是接受标准的非手术牙周治疗, 即洁治和根刨以及额外的路氏乳杆菌含片治疗。试验二组同样接受 SRP 治疗, 但给予的是安慰剂而非路氏乳杆菌含片。治疗后, 在所有时间点, 试验一组的菌斑指数、牙龈指数、探针出血和探针深度均显著低于试验二组($p < 0.05$)。试验一组牙周炎进展风险也更低, 需要手术的患者数及牙位点数更少。

Invernici 等[24]进行的临床试验中, 招募了 41 名慢性牙周炎患者, 并对他们在接受牙周基础治疗之前、牙周基础治疗之后 30 天和 90 天进行了临床、免疫学和微生物学指标的监测。患者被随机分配到试验组($n = 20$, 接受牙周基础治疗加乳酸双歧杆菌 HN019)或对照组($n = 21$, 接受牙周基础治疗加安慰剂)。研究结果显示, 在 90 天时, 试验组在探测袋深度下降和临床附着物增益方面显著优于对照组。此外, 与对照组相比, 试验组中红色和橙色复合物的牙周病原体数量显著减少, 促炎细胞因子水平也显著降低。在 30 天和 90 天的随访中, 仅在试验组观察到龈下生物膜上乳酸双歧杆菌 HN019 DNA 拷贝数的增加。这表明, 乳酸双歧杆菌 HN019 作为牙周基础治疗的辅助治疗, 在改善慢性牙周炎患者的临床指标、减少牙周病原体和降低炎症水平方面提的益处。

徐晚晴等[22]筛选到植物乳杆菌 CCFM1137 和发酵乳杆菌 CCFM1139 抑制牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌和中间普氏菌混菌生物膜效果好。植物乳杆菌 CCFM1137 能显著抑制 LPS 刺激 Ca9-22 细胞所形成的牙周炎细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌, 发酵乳杆菌 CCFM1139 能显著抑制 LPS 刺激 Ca9-22 细胞所形成的牙周炎细胞 TNF- α 和 IL-8 的分泌。两株乳杆菌还可提高紧密连接蛋白的表达量。

5. 展望

益生菌能够降低牙周病、减少口腔病原菌、减轻口臭等口腔疾病的风险。其作用机制包括竞争性抑制口腔病原菌的生长、产生抗菌物质、改善口腔免疫状态等。然而, 目前对于口腔益生菌的研究仍存在一些争议和挑战, 作为一种新的防治多样化口腔疾病的手段, 未来需要更多的高质量研究来深入探讨口腔益生菌的作用机制和应用效果, 为开发新的口腔健康产品提供科学依据。

基金项目

上海农林职业技术学院科研课题(编号: KY2-0000-21-12); 上海农林职业技术学院中青年领军人才培养计划项目(编号: A2-0265-22-37)。

参考文献

- [1] Wade, W.G. (2013) The Oral Microbiome in Health and Disease. *Pharmacological Research*, **69**, 137-143. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
- [2] 郑乐铭, 贾小玥, 杨燃, 等. 益生菌制剂在牙周病防治中的应用进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2020, 47(5): 515-521.
- [3] Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., et al. (2005) Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 5721-5732. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
- [4] 陈敏珊, 郑娟, 李平. 口腔微生态的研究进展及益生菌在口腔护理中的应用研究[J]. 口腔护理用品工业, 2023(1): 4-12.
- [5] 赵琛, 华红, 闫志敏. 益生菌预防和治疗口腔疾病的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(4): 418-420.
- [6] 宁亚维, 赵忠情, 孙颖, 等. 抗龋齿口腔益生乳酸菌的筛选[J]. 食品科学, 2023, 44(10): 195-204.
- [7] 付琢惠, 邓佳欣, 陈媛, 等. 益生菌预防龋病的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(9): 603-608.
- [8] Rawee, T. and Supatcharin, P. (2014) *Lactobacillus paracasei* SD1, a Novel Probiotic, Reduces Mutans Streptococci in Human Volunteers: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clinical Oral Investigations*, **18**, 857-862. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1057-5>
- [9] Pahumunto, N., Sophatha, B., Piwat, S., et al. (2019) Increasing Salivary IgA and Reducing *Streptococcus mutans* by Probiotic *Lactobacillus paracasei* SD1: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Journal of Dental Sciences*, **14**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2019.01.008>
- [10] 张秋香, 黄银, 姚沛林, 等. 植物乳杆菌 FB-T9 抑制变异链球菌及其生物膜形成的研究[J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(9): 17-26.
- [11] 于亚男, 吴正钧, 韩璠. 唾液链球菌 BD3900 作为口腔益生菌的特性[J]. 食品与机械, 2017, 33(11): 13-17.
- [12] 杨娟, 堵国成, 陈坚, 等. 口腔乳酸杆菌的分离及其益生特性[J]. 微生物学报, 2013, 53(4): 403-408.
- [13] 方玲, 夏拥军, 刘罡, 等. 两株植物乳杆菌作为口腔益生菌的特性[J]. 食品与发酵科技, 2019, 55(2): 68-72.
- [14] 温艳丽. 唾液链球菌在口臭治疗中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2008, 35(5): 523-525.
- [15] Loseche, W.J. (2003) Microbiology and Treatment of Halitosis. *Current Infectious Disease Reports*, **5**, 220-226. <https://doi.org/10.1007/s11908-003-0077-8>
- [16] Iwamoto, T., Suzuki, N., Tanabe, K., et al. (2010) Effects of Probiotic *Lactobacillus salivarius* WB21 on Halitosis and Oral Health: An Open-Label Pilot Trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **110**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.03.032>
- [17] Masdea, L., Kulik, E.M., Hauser-Gerspach, I., et al. (2012) Antimicrobial Activity of *Streptococcus salivarius* K12 on Bacteria Involved in Oral Malodour. *Archives of Oral Biology*, **57**, 1041-1048. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.02.011>
- [18] Moon, J.E., Moon, Y.M. and Cho, J.W. (2016) The Effect of *Streptococcus salivarius* K12 against *Prevotella Intermedia* on the Reduction of Oral Malodor. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry*, **12**, 153-161. <https://doi.org/10.15236/ijcpd.2016.12.3.153>
- [19] Burton, J.P., Chilcott, C.N., Moore, C.J., et al. (2006) A Preliminary Study of the Effect of Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Oral Malodour Parameters. *Journal of Applied Microbiology*, **100**, 754-764. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x>
- [20] Jamali, Z., Aminabadi, N.A., Samiei, M., et al. (2016) Impact of Chlorhexidine Pretreatment Followed by Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain K12 on Halitosis in Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Oral Health and Preventive Dentistry*, **14**, 305-313.
- [21] 蒋震涛, 单宝坤, 张秋香, 等. 改善口臭的乳杆菌筛选及口腔医生特性评价[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(24): 24-29.
- [22] 徐晚晴, 张秋香, 郑彦懿, 等. 治疗牙周炎的乳杆菌筛选及口腔益生特性评价[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(15): 70-76.
- [23] Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., et al. (2015) Clinical and Microbiological Effects of Probiotic Lozenges in the Treatment of Chronic Periodontitis: A 1-Year Follow-Up Study. *Journal of Clinical Periodontology*, **42**, 363-372. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12387>
- [24] Invernici, M.M., Salvador, S.L., Silva, P.H.F., et al. (2018) Effects of Bifidobacterium Probiotic on the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, **45**, 1198-1210. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12995>