

# 替代疗法中牙周益生菌发挥益生功能治疗牙周病的研究新进展

张晓霞

甘肃省兰州市兰州大学口腔医学院 甘肃兰州 730030

**摘要：**口腔微生态研究日益受到重视，将嗜酸乳杆菌等益生菌作为生态调节剂，应用于牙周组织治疗牙周病的疗法称之为牙周生态调节疗法，生态疗法中发挥作用的主要是牙周益生菌，关于牙周益生菌的研究成为现在的热点，这包括益生菌在牙周治疗中的应用，与抗生素的疗效对比，益生菌的商品形式，益生菌调节生态的分子机制，本文就牙周益生菌的这些研究新进展做一综述。

**关键词：**牙周病益生菌；牙周治疗；分子机制

“益生菌”的定义发生了几次变化，直到世界卫生组织 (WHO) 和美国粮食及农业组织 (FAO) 在 2002 年提出了一个被普遍接受的新定义：益生菌是“活的微生物，当服用足够剂量时，可以对宿主产生有益的影响”。近几十年来，口腔微生态研究日益受到重视，对不同组合病原微生物共生、拮抗、消长的研究发现嗜酸乳杆菌，血链球菌具有明显抑制牙周病致病菌的作用，将他们称之为牙周益生菌。这种将益生菌作为生态调节剂，应用于牙周疾病治疗的疗法称之为牙周生态调节疗法，本文就益生菌发挥益生功能的研究新进展做一综述<sup>[1,5]</sup>。

## 1 益生菌在牙周病临床治疗中的应用现状

牙周组织（牙龈、牙槽骨、牙周膜、牙骨质）的炎症被称为牙周病。龈下菌斑堆积是这种疾病的始动因素。探诊出血、牙周袋形成，牙槽骨吸收以及更晚期的牙齿松动，是牙周病的主要临床症状。益生菌通过降低唾液 pH 值，产生使龈下菌斑矿化所需的自由电子的抗氧化剂，可抑制致牙周致病菌的生长。许多研究已经证明，使用益生菌治疗牙周炎有积极效果，所以益生菌越来越多地用于牙周病的治疗和维持。益生菌有效抑制牙周病原体与炎症相关的生化标志物，如白细胞介素 IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶 MMP-8 和金属蛋白酶组织抑制剂 TIMP-1。此外它还能改善牙周健康指数、探诊出血 (BOP)、探诊袋深度 (PPD)、临床附着水平 (CAL) 和牙龈沟液 (GCF) 体积。牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌、连翘坦纳菌、密螺旋体是主要的牙周病原体。口腔链球菌和尤布里斯链球菌已被证明在动物模型和实验室模型中都能抑制牙周病原体感染的传播。当这些细菌不存在时，牙

周组织更容易受到牙周病的影响。Krause 等人对复发性牙龈炎患者进行了罗伊氏乳杆菌的评估。招募了中度至重度牙龈炎患者。除了牙齿表面的洗牙和根面平整 (SRP) 外，还给予罗伊氏乳杆菌菌株。咀嚼益生菌口香糖的组显示出其临床标志物的出现显著性差异。

益生菌有多种形式用于治疗牙周病，包括片剂、锭剂、牙膏和漱口水。虽然牙膏和漱口水中的益生菌常用于牙周维护，但牙周治疗中的益生菌通常被制成片剂。除了 SRP 之外，使用某些有益细菌可防止牙周病原体重新占据牙周袋，并通过维持紧密连接蛋白的表达来保留上皮屏障。益生菌漱口水具有抗牙菌斑特性，可减少细菌对牙齿表面的粘附，抑制牙齿表面微生物的生长和增殖，防止细胞间牙菌斑基质的形成，改变牙菌斑的生物学特性以减少细胞毒性产物的产生，并改变牙菌斑的生态，使其具有较少的致病性菌群，而治疗牙周病<sup>[2]</sup>。

## 2 牙周益生菌给药和牙周抗生素给药的对比

益生菌与抗生素在以下疾病状况中的疗效进行了比较：牙龈炎、侵袭性牙周炎和快速进展性牙周炎以及慢性牙周炎。将益生菌与以下抗生素进行比较：两项研究使用多西环素 (100mg)；一项研究使用四环素 (10mg)，两项研究使用阿莫西林 (500mg) 和甲硝唑 (400mg) 组合，一项研究使用阿奇霉素 (500mg)，四项研究使用葡萄糖酸氯己定等。这些研究分析了以下益生菌菌株：短乳杆菌、嗜酸乳杆菌和鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、孢子乳杆菌、嗜酸乳杆菌、布拉氏酵母菌、两歧双歧杆菌和长双歧杆菌。研究结果显示：发现益生菌是治疗牙周病的非手术牙周治疗的良好辅助手

段。益生菌可以改善牙龈炎症、PI、CAL和PPD，然而，与抗生素相比，结果在统计学上并不显著。益生菌在降低胃肠道和PI方面并不优于抗生素。根据现有证据和有限数量的低偏倚风险研究，不能确认益生菌可以替代抗生素，但是，益生菌应与抗生素联合使用，因为发现一种组合比抗生素或单独使用益生菌更有效治疗牙周病<sup>[3]</sup>。

### 3 常见牙周益生菌的商品形式

益生菌是一种活的、有益的微生物，它为宿主提供了多种健康益处。在过去的50年里，形成孢子的芽孢杆菌一直被以益生菌的形式使用。表1中列举了典型的商用牙周益生菌<sup>[4]</sup>。

表1 常见牙周益生菌的商品形式

常见益生菌产品	商品形式
BACIPRO® Unique Biotech	口服混悬液，胶囊，膳食补充剂
ENTEROGERMINA® Sanofi	口服悬浮液，胶囊
TUFPRO® Unique Biotech	口服悬浮液
BENEGUT® Abbott	口服悬浮液
PROALANA - B® Sparlife	口服悬浮液
PROCILLUS® Du Pont nutrition	Oro 分散颗粒

### 4 主要的牙周益生菌种类和它们的安全性

常见的牙周益生菌主要有

(1) 乳杆菌属，乳酸杆菌属 (2) 嗜酸乳杆菌 (3) 罗伊乳杆菌 (4) 鼠李糖乳杆菌

(5) 双歧杆菌属 (6) 动物双歧杆菌亚属，乳酸菌 (7) 链球菌属 (8) 唾液链球菌

(9) 韦斯埃拉

这些益生菌促进牙周健康的作用机制尚未完全阐明。然而，临床试验、动物实验和体外实验的大量研究表明，益生菌可以通过多种机制调节牙周微生物群或免疫反应，引导宿主牙周健康。其中乳酸菌是一种革兰氏阳性兼性厌氧菌或专性厌氧菌，杀死嗜酸乳杆菌 ATCC 4356 下调 IL-6/8 的表达。KB 和 HOK 细胞激活核杆菌 ATCC 23726 与核杆菌 ATCC 23726 和 ATCC 25586，抑制其毒性因子 *fap2* 的表达，从而干扰核杆菌自聚集和粘附上皮细胞。嗜酸杆菌 ATCC 4356 引起了人们的兴趣，因为它可以避免耐药性和菌失调，更安全。石川等进一步揭示 A. 放线菌生物膜用嗜酸乳杆菌中和 LA5 和 NCFM (CFS) 降解。嗜酸乳杆菌 LA5 CFS 可减少浮游芽枝杆菌的数量。

选择和评估益生菌的一个重要阶段是安全性评估。证

明许多益生菌安全性的最广泛的证据可能来自于它们长期的安全使用历史。尽管如此，只有少数益生菌菌株进行了严格的安全性测试。尽管少数乳酸菌和双歧杆菌在极少数情况下与菌血症有关，通常在患者有严重的基础条件，这些属的成员的安全被广泛承认，因为它们长期的安全使用历史并且没有毒性<sup>[5]</sup>。

### 5 牙周益生菌发挥益生功能的分子研究

益生菌的使用在人体许多方面取得了成功，如消化道疾病、咽喉部疾病。益生菌在牙周病的使用也正成为日益关注的焦点，科学家就其发挥功能的分子机制做了进一步的研究。

#### 5.1 牙周益生菌没有致病基因序列

口腔存在 700 种生存细菌，这些细菌构成口腔细菌微生态。使用标准基因序列检测法检测到这些益生菌不含有致病基因序列。这些益生菌主要包括乳杆菌和链球菌属。这一分析使得益生菌可以安全的在食品、饮食中使用<sup>[6]</sup>。

#### 5.2 益生菌代谢产物可抑制有害牙周细菌

乳酸菌或与链球菌类可产生乳酸或其它有机酸，这些有机酸可抑制有害牙周细菌，如 *P.g Aa Pi* 的生长。乳酸菌还可产生细胞外蛋白促使 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的产生，从而抑制有害牙周细菌。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的产生是由于乳酸菌中有许多酶类的存在，如丙酮酸氧化酶、乳酸氧化酶、NADH 氧化酶、NADH 黄素依赖性还原酶等<sup>[7]</sup>。

#### 5.3 牙周益生菌能产生细菌素抑制有害菌

细菌素是由益生菌分泌的具有抑菌活性的蛋白或信使。细菌素由分子大小和功能可分为三类。有关口腔的细菌素有从唾液乳杆菌、唾液链球菌中分泌的唾液链球菌素，从植物乳杆菌中分泌的植物乳杆菌素，以及从乳酸杆菌中分泌的尼生素从罗伊氏乳杆菌中分泌的罗氏菌素。唾液乳杆菌素对系统健康有益，

植物乳杆菌素对抑制 *P.g* 有显著效果。唾液乳杆菌素可抑制与口臭相关的细菌。罗伊氏乳杆菌素对引起牙周疾病的福赛坦纳菌 ATCC43037 有抑制效果 [8,9,10]。

#### 5.4 牙周益生菌生长调节因子使口腔微生态有益化

酸性环境抑制有害菌的生长，乳酸菌和链球菌的抗菌活动受多种因素的调节：包括生长的中介环境，当辅加以 1%-2% 的葡萄糖，唾液乳酸菌显示了更好的抗菌活性。而厌氧菌包括 *P.g.FN* 则被高糖阻碍。营养富予的环境和益生

物质的应用可以让益生菌的活性增加 [11,12]。

### 5.5 益生性定植特点

益生菌在口腔的停留的时间较在小肠中短。但口腔益生菌简显示了良好的定植特点。口腔粘膜与小肠不同,口腔黏膜上皮被覆有薄的一层粘蛋白获得性膜。而乳酸菌等益生菌表面显示了能提高定植能力的特征:包括高磁水性,自动侵袭,高粘附。在口腔中它们在获得性膜表面与有害菌竞争定植。这些有益菌改变口腔腔粘膜表面上皮的特点,从而抑制有害菌的定植<sup>[13]</sup>。

### 5.6 益生菌具有免疫调节炎症介质的功能

益生菌的益生活动可以改变免疫识别和免疫应答。诸如 L-1B, IL-6, TNF- $\alpha$ , 在牙周细菌 PG 等致病菌感染的时候升高,但使用乳酸菌后它们的水平均下降。同时,乳酸菌激活 CXCL8, 一种 IE-8 的启动基因,可以增加 IL-8 的水平。从而达到抗炎作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,由于益生菌影响动物免疫、肠道微生物群、饮食摄入和生产力,它们可能会在未来作为促进生长和改善健康的补充添加剂得到显著使用。牙周益生菌益生功能的分子机制被不断发现,我们选择介绍了一些近些年关注的焦点,相信这些益生功能的发现为我们理解牙周替代化疗法提供了科学的依据。

### 参考文献:

[1] 孟焕新. 牙周病学 第5版 42-43

[2] Unnati Shirbhate, Pavan Bajaj, Manoj Chandak Clinical Implications of Probiotics in Oral and Periodontal Health: A Comprehensive Review Cureus 2023 Dec 27;15(12):e511177.

[3] Trang Nguyen Hanna Brody Alan Radsic Probiotics for periodontal health-- Current molecular findings periodontology 20002021;87:254-267

[4] Unnati Shirbhate, Pavan Bajaj, Manoj Chandak Clinical Implications of Probiotics in Oral and Periodontal Health: A Comprehensive Review Cureus 2023 15(12): 1-8

[5] Yuwei Zhang, Yi Ding, Qiang Guo Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview Cellular and Infection Microbiology 2022 12 1-15

[6] Hazards EPB Ricci A, Allende A et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food

or feed as notified to EFSA8 suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2018 EFSAJ 2018 16(7):e0531

[7] Cornacchione LP Klein BA, Duncan MJ Hu LT. Interspecies inhibition of Porphyromonas gingivalis by yogurt-derived Lactobacillus delbrueckii requires active pyruvate oxidase. Appl Environ Microbiol. 2019;85(18):e01271-19

[8] Baca-Castanon ML, DelaGarza-Ramos MA, Alcazar-Pizana AG, et al. Antimicrobial effect of Lactobacillus reuteri on cariogenic bacteria Streptococcus gordonii, Streptococcus, and periodontal disease Actinomyces naeslundii and Tannerella forsythia. Probiotics Antimicrob Proteins. 2015;7(1):1-8

[9] Heeney DD, Zhai Z, Bendis Z, et al. Lactobacillus plantarum bacteriocin is associated with intestinal and systemic improvements in diet-induced obese mice and maintains epithelial barrier integrity in vitro. Gut Microbe. 2018;10:382-397

[10] Shin JM, Ateia I, Paulus JR, et al. Antimicrobial nisin acts against saliva-derived multi-species biofilms without cytotoxicity to human oral cells. Front Microbiol. 2015;6:617.

[11] Slomka V, Herrero ER, Boon N, et al. Oral prebiotics and the influence of environmental conditions in vitro. J Periodontol. 2018;89(6):708-717.

[12] Slomka V, Hernandez-Sanabria E, Herrero ER, et al. Nutritional stimulation of commensal oral bacteria suppresses pathogens: the prebiotic concept. J Clin Periodontol. 2017;44(4):344-352.

[13] Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, et al. Adhesion of Lactocilli and their anti-infectivity potential. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(10):2042-2056.

[14] Albuquerque-Souza E, Balzarini D, Ando-Sugimoto et al. Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by Porphyromonas gingivalis. J Periodontol. 2019;54(2):115-127.

### 作者简介:

张晓霞(1975—),女,汉,籍贯甘肃省白银市,硕士学历,兰州大学口腔医学院讲师,研究方向为牙周病学。