

# 骨质疏松与口腔环境的相关性研究

孙鹏飞<sup>1</sup>, 张佳铭<sup>2</sup>, 周 钺<sup>3</sup>, 闵 文<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029;

2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 312000;

3. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:**随着我国老龄化的进程加快,以骨量降低、骨质脆性增加为特征的骨质疏松症在人群中的发病率呈逐年上升趋势。全身骨丢失及骨质量的下降会导致口腔环境不断恶化,牙齿脱落及松动可能诱发相关慢性炎症,并破坏口腔微生态的平衡。口腔环境改变与骨质疏松症在致病因素及治疗方面均存在一定相关性。为此,本文主要就骨质疏松与口腔环境之间的关系进行综述,以期提高骨质疏松症与口腔疾病的预防和治疗效果。

**关键词:**骨质疏松;口腔微生态;牙周炎

中图分类号:R781;R681

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.09.011

文章编号:1006-1959(2021)09-0045-04

## Study on the Correlation Between Osteoporosis and Oral Environment

SUN Peng-fei<sup>1</sup>, ZHANG Jia-ming<sup>2</sup>, ZHOU Cheng<sup>3</sup>, MIN Wen<sup>1</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China;

2. The Second Clinical School of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 312000, Zhejiang, China;

3. The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

**Abstract:** With the accelerating process of aging in my country, the incidence of osteoporosis, which is characterized by decreased bone mass and increased bone fragility, is increasing year by year. Systemic bone loss and the decline of bone quality will cause the oral environment to deteriorate. Tooth loss and loosening may induce related chronic inflammation and disrupt the oral microecological balance. There is a certain correlation between changes in the oral environment and osteoporosis in terms of pathogenic factors and treatment. To this end, this article mainly reviews the concerns between osteoporosis and the oral environment, with a view to improving the prevention and treatment effects of osteoporosis and oral diseases.

**Key words:** Osteoporosis; Oral microecology; Periodontitis

骨质疏松症(osteoporosis)是一种表现为骨量减少及骨的微观结构破坏,从而引起骨质脆性增加和易骨折的全身性代谢性骨骼疾病。一些研究认为其可能与严重的牙周组织疾病发病有关。骨代谢受全身激素如性激素、甲状旁腺激素的调控,由成骨细胞、破骨细胞对骨质进行生成、吸收,在骨质的生成与吸收的平衡遭到打破时,即出现骨质疏松<sup>[1]</sup>。机体由于骨质的丢失,骨密度和强度也持续下降,骨折的风险呈上升趋势。人体口腔颌面部是全身矿化组织最多的部位,骨质疏松常导致颌骨的骨矿物质丢失,牙槽骨的吸收、下颌骨的萎缩<sup>[2]</sup>,从而继发口腔微环境的改变,使牙周炎致病菌大量繁殖,并在牙龈、牙槽骨等口腔深处形成牙菌斑生物膜,造成持续的感染与炎症反应<sup>[3]</sup>。患有骨质疏松症的患者往往会出现牙齿过早脱落,这种脱落与上颌及下颌骨骨密度的降低有关。本文主要就骨质疏松与口腔环境之间的关系进行综述,以期提高骨质疏松症与口腔疾病的预防和治疗效果。

### 1 口腔环境

口腔具有特殊的解剖组织结构,唇、舌、牙、牙周

组织、硬腭和软腭、口底和颊粘膜等不同部位 pH、氧含量、湿度等微环境的不同,形成了不同微生物群落的定植特性<sup>[4]</sup>。口腔微生物群是一个复杂的生态系统,微生物聚集于牙齿表面或粘膜表面,形成牙菌斑生物膜,对口腔内空间及营养物质进行竞争<sup>[5]</sup>。牙龈下缝隙内的多形核白细胞(PMNs)是抵御细菌的第一道防线,与结缔组织中的巨噬细胞、浆细胞、T 细胞和 B 细胞共同协调先天性和适应性免疫,分泌表达细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(MMP)等多种炎症和免疫介质<sup>[6]</sup>。绝经后的妇女不仅患骨质疏松症的风险较大,也常伴发一些口腔症状,如口干症、口腔烧灼感和味觉改变等。绝经后,唾液流速降低和口腔 pH 值较低可能使女性更容易出现口腔健康问题。另外,雌激素水平的降低,加上牙周状况的恶化,增加了绝经后妇女患骨质疏松的风险<sup>[7]</sup>。

### 2 骨质疏松与口腔环境

**2.1 激素水平** 体内激素水平的变化对骨的质量及口腔环境的影响存在连锁反应。女性绝经前后骨质疏松的患病率差异较大,主要在于雌激素分泌减少导致破骨细胞功能增强,加速骨丢失<sup>[8]</sup>。一份大样本报告指出,45~54 岁妇女骨质疏松患病率为 8%,55~64 岁妇女为 19.2%,65 岁以上妇女为 32.7%,绝经时间越早,雌激素缺乏越严重,骨丢失的量也越多<sup>[9]</sup>。骨质疏松症被认为是一个骨破坏的问题,并与雌激素水平波动有关,它增加了稳固牙齿的牙槽骨丢失,导

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81774335)

作者简介:孙鹏飞(1995.1-),男,江苏淮安人,硕士研究生,主要从事中医药治疗骨伤科疾病的临床研究

通讯作者:闵文(1977.8-),男,江苏淮安人,博士,主任中医师,教授,硕士生导师,主要从事中医药防治劳损和退变性疾病的研究

致牙齿脱落。牙槽骨密度的降低对口腔也有影响,包括牙周炎恶化的风险。牙槽骨密度的丧失可能使骨更容易受到牙周细菌的感染,增加患牙周炎和牙齿脱落的风险<sup>[10]</sup>。Xu XC等<sup>[11]</sup>发现去卵巢后的小鼠雌激素分泌减少,导致小鼠牙槽骨丢失并伴随牙周炎,同时出现骨质疏松。绝经期激素水平的改变会降低骨密度,并可能恶化口腔健康,有利于牙周病原体的生长,因此雌激素缺乏可能是骨质疏松和牙周炎的共同危险因素。甲状旁腺激素是调节骨代谢的重要激素,通过刺激成骨细胞产生 IL-6 和 CCL2,并激活髓系细胞,参与骨重塑<sup>[12]</sup>。Kuroshima S等<sup>[13]</sup>发现口服甲状旁腺激素可以加快牙周伤口愈合速度,改善牙周环境,并使促进拔牙部位的骨质再生。

**2.2 血糖水平** 糖尿病是严重危害人们身体健康的慢性疾病,随着老龄化社会的到来,糖尿病的发病率呈逐年升高趋势。骨骼是支持人体运动的组织器官,当人体长期处于高血糖的环境下,持续性高血糖和波动性高血糖会影响糖尿病患者的骨代谢,增加糖尿病患者发生骨质疏松的风险。高血糖亦能抑制牙周韧带中成纤维细胞和成骨细胞的活性,降低骨基质和胶原精氨多糖生成以及牙周自我修复再生能力,提高糖尿病患者骨质疏松症发生机会,降低下颌骨密度,从而引发骨质疏松症及牙槽骨缺损缺失、牙齿松动脱落等牙周改变。长期高血糖可促进晚期糖基化终末产物(AGEs)的累积,AGEs产生多种促使骨吸收细胞因子,如 IL-1、IL-6 等,增加破骨细胞的活性,促进破骨细胞形成,导致骨吸收大于骨形成,影响骨骼生物学功能。对于大多数口腔疾病的治疗,正常的颌骨结构和生物学功能是保证良好疗效的基础。相关研究表明,胰岛素及胰岛素样生长因子的缺乏可导致骨形成减少<sup>[14]</sup>。Fang Y等<sup>[15]</sup>通过给拔牙后的糖尿病大鼠腹腔注射胰岛素生长因子 I,发现胰岛素生长因子 I 可增加了糖尿病大鼠拔牙后新骨体积,在骨形成和矿化中发挥重要作用,这说明血糖水平参与骨质疏松症和口腔疾病的相互影响过程。

**2.3 免疫与炎症反应** 炎症在骨质疏松症及牙周疾病的发病过程中发挥一定作用<sup>[16]</sup>。炎症介质可进入骨组织,通过刺激破骨细胞活性而导致骨质疏松的形成。部分炎症反应可以通过激活 T 细胞释放细胞因子在骨质疏松形成中发挥作用。骨质疏松症患者体内的促炎细胞因子如 IL-1、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平较正常人群升高,骨质疏松可能导致全身较轻的炎症反应<sup>[17]</sup>。其中促炎细胞因子 IL-6 可能在骨吸收中起关键作用。在正常稳态下,成骨细胞产生的 IL-6 可刺激破骨细胞活性,导致骨破坏增加<sup>[18]</sup>。Scheidt-Nave C等<sup>[19]</sup>发现血清 IL-6 是绝经后骨质丢失的预测因子,能预测骨折发生率,并在绝经的最初几年预

测价值较高。许多对骨密度的产生影响的物质可能通过调节 IL-6 水平来实现。如雌激素可减低 IL-6 的产生,从而降低破骨细胞活性,并对骨密度产生有益影响。吸烟是牙周病的主要危险因素,且亦与骨质疏松症有关,尼古丁可增加 IL-6 的产生,激活破骨细胞活性,并干扰雌激素的作用,这也有助于解释长期吸烟者比不吸烟者患骨质疏松症及口腔疾病的患病率高。口腔疾病的发生也会导致局部感染,若感染加重,则会出现内毒素血症以及肠道内口腔菌群的异位定植,释放炎症因子,参与全身炎症反应<sup>[20]</sup>。慢性牙周炎在骨质疏松症发病过程中发挥一定的作用,牙周感染会增加局部细胞因子的产生,进而增加局部破骨细胞活动,导致骨吸收增加。Johnson RB等<sup>[21]</sup>在对绵羊卵巢切除的研究中发现术后 1 年绵羊牙槽骨丢失,IL-6 在血清和深牙周袋附近的牙龈组织中表达升高,表明骨质疏松症和炎症之间存在重叠关系。因此,骨质疏松症与牙周炎通过炎症这一途径来实现互相影响。

**2.4 钙与维生素 D** 饮食中钙的低摄入与肠道中的维生素 D 的吸收障碍常常是骨质疏松发生的重要原因,而近年来研究发现这也是牙周炎发生的危险因素之一<sup>[22]</sup>。维生素 D 通过调控钙和磷酸盐的代谢发挥其生理功能,促进骨质生长,并诱导必要的骨骼和牙齿的重塑。维生素 D 对口腔健康的影响不仅限于对牙齿矿化的直接影响,还通过抗炎作用和刺激抗微生物肽的产生发挥作用。每日钙摄入量较低的牙周炎患者口腔环境更差,炎症更加严重,并且女性口腔症状较男性表现更加明显<sup>[23]</sup>。口服补钙和维生素 D 对骨质疏松症和牙周病的治疗都有积极的影响,口服补钙( $\geq 1000$  mg/d)和维生素 D(400 IU)可改善牙周状况,维持口腔健康,每天补充 700~800 IU 的维生素 D 可以减少骨折的风险,并预防牙周疾病进展<sup>[24]</sup>。较高的维生素 D 水平有益于口腔健康。研究发现,体内维生素 D 水平降低与怀孕期间牙龈炎症、牙齿脱落和孕产妇牙周病的增加有关,而补充钙和维生素 D 则可以降低牙周疾病的严重程度<sup>[25]</sup>。目前,越来越多的牙科专家意识到保持良好的体内维生素 D 水平是保证口腔健康的必要条件。由于维生素 D 的主要来源是阳光照射,因此适当的光照可维持体内足够的维生素 D 水平,从而预防骨质疏松症及牙周疾病的发生及发展。

### 3 口腔微生物与骨科疾病

消化道菌群参与骨质疏松症与关节炎的形成和发展。目前大多数研究方向多为肠道菌群与骨科疾病的联系,肠道菌群在维持肠道黏膜屏障、营养物质吸收、介导固有及适应性免疫上具有重要作用。Guss JD等<sup>[26]</sup>通过对小鼠肠道微生物组进行破坏发

现股骨整体骨强度下降,表明肠道微生物组的改变导致骨组织质量受损。近年来关于调节肠道菌群改善骨代谢的研究有很多,如益生菌与益生元、运动、饮食、中药、粪便移植等,但主要集中于益生菌与益生元的研究。罗氏乳杆菌能够有效抑制人单核细胞系  $TNF-\alpha$  的产生,可通过调节激素及刺激免疫调节反应来改善骨质代谢,从而减轻关节炎症<sup>[27]</sup>。含低聚半乳糖的益生元产品可增加肠道双歧杆菌的含量,口服低聚半乳糖 3 周,肠道双歧杆菌的相对丰度就可显著升高,钙的吸收增加,口服菊粉型果聚糖也有同样的效果<sup>[28]</sup>。口腔中存在着超过 700 种微生物,是仅次于胃肠道的第二大微生物群落,牙菌斑微生物群可通过侵入牙龈囊进入血液,刺激特定的细胞因子来调节关节炎。研究发现,与健康人相比,类风湿性关节炎和骨性关节炎患者的口腔微生物群具有更高的多样性,这表明关节炎患者的口腔中可能存在更多的能够对疾病预后产生负面影响的病理情况<sup>[29]</sup>。每日进入下消化道的唾液达到 1500 ml,口腔微生物与肠道微生物构成具有同源性及相似性,并时刻进行着信息的交换,口腔微生物可通过对肠道微生物的影响参与关节炎的发生发展。肠道微生物区系的改变会激活肠道内皮细胞内微生物相关分子模式(MAMPs),包括脂多糖(LPS)、肽聚糖和细菌DNA等代谢物的分泌增加,这些因子通过刺激骨、软骨和滑膜免疫细胞中的免疫受体而触发促炎途径<sup>[30]</sup>。Chen B 等<sup>[31]</sup>发现类风湿性关节炎和关节炎患者口腔微生物多样性高于健康人群,并且这两种疾病可通过口腔中的黑素普氏杆菌、普氏杆菌、奈瑟氏菌、卟啉单胞菌、韦洛氏菌等进行鉴别诊断。除某些特殊菌群之外,其他微生物也可能参与局部关节或软骨的损伤和腐蚀,加重全身炎症反应。口腔菌群分泌的脂多糖聚集至关节滑膜液中,上调相关促炎因子及免疫因子,与关节炎症反应和关节退化的严重程度呈正相关<sup>[32]</sup>。研究表明,骨关节炎与骨质疏松存在相同的致病因子,且基因组甲基化水平均较低,二者在疾病的发生发展中相互影响<sup>[33]</sup>。

#### 4 总结

骨质疏松症与牙周炎的均发生骨吸收的疾病,并存在共同的致病因素。引起骨质疏松症的危险因素,如饮食、激素水平、吸烟、糖尿病等,也可能导致牙周炎。骨质疏松症患者的口腔状况不如健康人群,而牙周炎等口腔疾病又会加重骨质疏松的病情,使牙周炎患者骨折的风险增加。因此,为了对这两种疾病进行有效的干预,一方面在治疗口腔疾病的同时不能忽略针对全身疾病的治疗,另一方面要从预防的角度考虑骨质疏松症继发的牙周疾病,以达到对口腔疾病进行预防和提高疗效的目的。口腔及肠

道有益菌群的增加可促进骨量的增加,改善骨质疏松症状,但是相关消化道菌群与骨质疏松症治疗关系的研究还处于起步阶段,还需要大量研究进一步明确其作用机制。

#### 参考文献:

- [1]Sotornik I.Osteoporosis -epidemiology and pathogenesis [J]. Vnitr Lek,2016,62(Suppl6):84-87.
- [2]Wang CJ,Mccauley LK.Osteoporosis and Periodontitis[J].Curr Osteoporos Rep,2016,14(6):284-291.
- [3]Darcey J,Devlin H,Lai D,et al.An observational study to assess the association between osteoporosis and periodontal disease[J]. Br Dent J,2013,215(12):617-621.
- [4]周铨,刘力,赵唯含,等.消化疾病的口腔菌群基础及在诊断中的应用[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(8):935-938.
- [5]Ng HM,Kin LX,Dashper SG,et al.Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque[J].Microb Pathog,2016(94):60-69.
- [6]Liukkonen J,Gursoy UK,Kononen E,et al.Immunological and Microbiological Profiling of Cumulative Risk Score for Periodontitis[J].Diagnostics(Basel),2020,10(8):560.
- [7]Hernandez -Vigueras S,Martinez -Garriga B,Sanchez MC,et al.Oral Microbiota,Periodontal Status, and Osteoporosis in Postmenopausal Females[J].J Periodontol,2016,87(2):124-133.
- [8]Pereira FM,Rodrigues VP,de Oliveira AE,et al.Association between periodontal changes and osteoporosis in postmenopausal women[J].Climacteric,2015,18(2):311-315.
- [9]Martini LA,Moura EC,Santos LC,et al.Prevalence of self-reported diagnosis of osteoporosis in Brazil,2006 [J].Rev Saude Publica,2009,43(Suppl2):107-116.
- [10]Helmi MF,Huang H,Goodson JM,et al.Prevalence of periodontitis and alveolar bone loss in a patient population at Harvard School of Dental Medicine [J].BMC Oral Health,2019,19(1):254
- [11]Xu XC,Chen H,Zhang X,et al.Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis[J].Mol Med Rep,2015,12(3):3494-3502.
- [12]Wein MN,Kronenberg HM.Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone [J].Cold Spring Harb Perspect Med,2018,8(8):a031237.
- [13]Kuroshima S,Kovacic BL,Kozloff KM,et al.Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing[J].J Dent Res,2013,92(6):553-559.
- [14]Ojala R,Motiani KK,Ivaska KK,et al.Bone Marrow Metabolism Is Impaired in Insulin Resistance and Improves After Exercise Training [J].J Clin Endocrinol Metab,2020,105(12):e4290-e4303.
- [15]Fang Y,Wang LP,Du FL,et al.Effects of insulin-like growth factor I on alveolar bone remodeling in diabetic rats [J].J Periodontal Res,2013,48(2):144-150.

(上接第 47 页)

- [16]Al-Daghri NM,Aziz I,Yakout S,et al.Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis[J].*Medicine(Baltimore)*,2017,96(4):e5780.
- [17]Brincat SD,Borg M,Camilleri G,et al.The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis [J].*Minerva Ginecol*,2014,66(4):391-407.
- [18]Loi F,Cordova LA,Pajarinen J,et al.Inflammation,fracture and bone repair[J].*Bone*,2016,86:119-130.
- [19]Scheidt-Nave C,Bismar H,Leidig-Bruckner G,et al.Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause [J].*J Clin Endocrinol Metab*,2001,86(5):2032-2042.
- [20]Arweiler NB,Netuschil L.The Oral Microbiota [J].*Adv Exp Med Biol*,2016(902):45-60.
- [21]Johnson RB,Gilbert JA,Cooper RC,et al.Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep [J].*J Periodontol*,1997,68(9):864-871.
- [22]Lee K,Kim J.Dairy Food Consumption is Inversely Associated with the Prevalence of Periodontal Disease in Korean Adults[J].*Nutrients*,2019,11(5):1035.
- [23]Nishida M,Grossi SG,Dunford RG,et al.Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease [J].*J Periodontol*,2000,71(8):1215-1223.
- [24]Jagelaviciene E,Vaitkeviciene I,Silingaite D,et al.The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology [J].*Medicina(Kaunas)*,2018,54(3):45.
- [25]Uwitonze AM,Murererehe J,Ineza MC,et al.Effects of vitamin D status on oral health[J].*J Steroid Biochem Mol Biol*,2018(175):190-194.
- [26]Guss JD,Horsfield MW,Fontenele FF,et al.Alterations to the Gut Microbiome Impair Bone Strength and Tissue Material Properties[J].*J Bone Miner Res*,2017,32(6):1343-1353.
- [27]Collins FL,Rios-Arce ND,Schepper JD,et al.The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis [J].*Microbiol Spectr*,2017,5(4).
- [28]Whisner CM,Martin BR,Schoterman MH,et al.Galacto-oligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls:a double-blind cross-over trial [J].*Br J Nutr*,2013,110(7):1292-1303.
- [29]Lorenzo D,Gianvincenzo Z,Carlo LR,et al.Oral-Gut Microbiota and Arthritis:Is There an Evidence-Based Axis[J].*J Clin Med*,2019,8(10):0.
- [30]Hernandez CJ.The Microbiome and Bone and Joint Disease [J].*Curr Rheumatol Rep*,2017,19(12):77.
- [31]Chen B,Zhao Y,Li S,et al.Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening[J].*Sci Rep*,2018,8(1):17126.
- [32]Li Y,Xie B,Jiang Z,et al.Relationship between osteoporosis and osteoarthritis based on DNA methylation [J].*Int J Clin Exp Pathol*,2019,12(9):3399-3407.
- [33]Geusens PP,van den Bergh JP.Osteoporosis and osteoarthritis:shared mechanisms and epidemiology[J].*Curr Opin Rheumatol*,2016,28(2):97-103.

收稿日期:2020-09-10;修回日期:2020-11-30

编辑/成森