

DOI:10.13350/j.cjpb.231123

• 综述 •

口腔微生态失衡与牙周病孕妇妊娠结局的研究进展

沈君*, 段松海, 胥年红

(海宁市人民医院, 浙江嘉兴 314400)

【摘要】 牙周菌群中致病菌比例增大、有益菌比例下降所引起的口腔微生态失衡是导致牙周病发生的重要原因,亦是心血管疾病、糖尿病等全身疾病的重要诱因。研究发现,患有牙周病的孕妇发生流产、早产等不良妊娠结局(adverse pregnancy outcomes, APOs)的风险较口腔健康者更高。尽管口腔菌群失衡被视为 APOs 的危险因素,但其具体作用机制迄今尚不明确。故为提高对 APOs 的防控能力,了解孕妇妊娠期口腔微生物变化及对 APOs 的影响机制尤为重要。本研究从妊娠对孕妇口腔微生态的影响、口腔菌群变化和牙周病的关系、牙周病引起 APOs 的相关机制、胎盘菌群和口腔微生态的关联性、牙周病治疗对妊娠结局改善作用等 5 个方面入手进行总结,旨在为未来制定行之有效的举措预防 APOs 的发生提供指导。

【关键词】 口腔微生态失衡;妊娠;牙周病;胎盘菌群;妊娠结局;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)11-1355-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Nov. ;18(11):1355-1358.]

Research progress on the relationship between oral microbiota imbalance and pregnancy outcomes of pregnant women with periodontal disease

SHEN Jun, DUAN Songhai, XU Nianhong (*Haining People's Hospital, Jiaxing 314400, Zhejiang, China*)

【Abstract】 The oral microbiota imbalance caused by the increase in the proportion of pathogenic bacteria and the decrease in the proportion of beneficial bacteria in the periodontal flora is an important reason for the occurrence of periodontal disease, and also an important trigger for cardiovascular disease, diabetes and other systemic diseases. Research has found that pregnant women with periodontal disease have a higher risk of adverse pregnancy outcomes (APOs) such as miscarriage and premature birth compared to those with oral health. Although oral microbiota imbalance is considered a risk factor for APOs, its specific mechanism of action is still unclear. Therefore, in order to improve the prevention and control ability of APOs, it is particularly important to understand the changes in oral microbiota during pregnancy and the impact mechanism on APOs. This study summarizes the impact of pregnancy on the oral microbiota of pregnant women, the relationship between changes in oral microbiota and periodontal disease, the relevant mechanisms of APOs caused by periodontal disease, the correlation between placental microbiota and oral microbiota, and the effect of periodontal disease treatment on improving pregnancy outcomes, aiming to provide guidance for developing effective measures to prevent the occurrence of APOs in the future.

【Key words】 oral microbiota imbalance; pregnancy; periodontal disease; placental microbiota; pregnancy outcome; review

* 牙周病为成年人牙齿缺失的首要原因,包括牙龈炎与牙周炎两种,在妊娠期较为高发。据调查显示,孕妇妊娠期牙周病的发生率可达 30%^[1]。既往研究发现,患牙周病的孕妇更易发生不良妊娠结局(adverse pregnancy outcomes, APOs),如早产、新生儿低体重等^[2]。且其发生概率高于高龄、产道感染者。口腔为人体较大的一个细菌库,其微生态失衡被公认为是牙周病等口腔疾病的高危因素。故为更有效地预防 APOs,对孕妇口腔微生物变化及和 APOs 的相关性进行了解极为必要。本研究系统汇总了孕妇口腔微生物和 APOs 关联的证据,以期为孕妇口腔管理及 APOs 防控提供帮助。

1 妊娠对孕妇口腔微生态的影响

口腔微生态为人体一个较为复杂的菌落体系,其是否稳定和保持动态平衡受到宿主和外界环境因素的影响,诸如口腔 pH、性激素变化、饮食等。妊娠期受到性激素影响,孕妇口腔

微生态可出现明显变化。既往研究发现,口腔微生物的构成在妊娠早期即可发生病理性改变,产后随着时间推移,可逐渐恢复至正常水平^[3]。La 等^[4]研究显示,孕妇妊娠期普雷沃菌属、小阿托波菌等致病菌丰度较妊娠前明显增高,和激素波动有一定关系。Kato 等^[5]通过 16sRNA 测序技术检测孕妇和非孕妇的唾液样本,结果显示,孕妇双歧杆菌数量较非孕妇下降,且和孕酮浓度显著相关。Balan 等^[6]研究显示,孕妇与非孕妇之间的 α 和 β 多样性存在显著差异,和非孕妇相比,孕妇妊娠期间口腔细菌群落显示出更高的致病类群丰度。亦有研究发现,随着孕妇体内孕酮水平增高,其口腔微生态逐渐向病理炎性微生

* **【通讯作者(简介)】** 沈君(1983-),女,本科,浙江海宁人,主治医师,从事口腔内科临床方向研究。
E-mail: sj573504240@163.com

态发展,尤以妊娠晚期最为显著^[7]。

2 口腔菌群变化和牙周病的关系

牙龈炎为妊娠期最为高发的一种口腔疾患,尤其是妊娠中晚期。据统计,全世界约有30%~70%的孕妇受到牙龈炎影响,其在我国孕妇中的发生率达60%~75%^[8]。牙龈炎持续发展,可引发牙周炎,导致牙周组织受损、骨量减少,最终可造成牙齿脱落。

孕妇妊娠期易患牙周病,除和牙菌斑、牙结石堆积等局部因素有关外,还和激素刺激存在关联。孕妇雌激素和孕酮水平可随孕周增加不断升高,上述性激素的受体广泛存在于牙龈组织内,导致牙龈组织出现炎症。同时,升高的激素可诱导牙菌斑有关致病菌生长,改变牙龈微血管的通透性,从而增加牙周病发生的风险^[9]。此外,性激素过高时可影响细胞因子产生,如Boyapati等^[10]研究发现,性激素可通过调控牙龈成纤维细胞对多种白细胞介素(interleukin, IL)的分泌而影响牙龈组织抵御炎症反应的能力。

研究显示,患牙周病的孕妇口腔微生态 α 和 β 多样性和无牙周病孕妇无显著差异,但微生物构成有明显区别,即患牙周病的孕妇牙龈中致病菌属如密螺旋体菌属、假单胞菌属等增多,链球菌属等有益菌减少。且致病菌属数量显著升高和孕妇牙周病发生风险呈正相关^[11]。

3 牙周病引起 APOs 的相关机制

妊娠期微生物构成的改变可提高孕妇发生牙周病的概率,同时亦会增加APOs的可能性。APOs影响因素包括高龄妊娠、多胎妊娠、合并妊娠期并发症、产道感染、有吸烟史、有家族史等。一项综述研究指出,牙周病为新生儿低体重的危险因素,亦和流产、死产、早产、子痫等APOs存在关联^[12]。此外,母亲口腔状况可影响子女口腔健康,可能和母婴间口腔致病菌的垂直传播有关。目前,有关牙周病引起APOs的具体机制尚不清楚,多认为有以下两种途径。

3.1 牙周致病菌经血液途径异位定植于子宫 一部分牙周致病菌可经血液途径异位定植于胎盘,达到羊水后感染胎儿并干扰其发育过程。牙周病发生中,龈沟液内的病菌和牙周膜充分接触后可形成炎症反应,促使致病菌分泌的毒力因子更易进入牙周组织并到达血管内,导致菌血症发生,该情况常出现于患者日常刷牙、应用牙线引起牙龈出血时。Han等^[13]发表的一项研究为口腔致病菌异位定植引起APOs提供了证据。该研究发现,1例患牙龈炎的孕妇于孕39周时发生呼吸道感染,数天后死产。在其胎盘及胎儿内培养出核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, Fn),于孕妇龈下菌斑内检测到同一菌株,但在孕妇阴道内未检测出此菌株。提示在患有牙周病的孕妇因呼吸道感染致免疫功能下降时,Fn可能由其口腔经菌血症循环至于子宫。

Fn为龈下菌斑内最常见的一种牙周致病菌,一般情况下在人体其他位置极少被检出。但Fn在诸多系统性疾病的病变部位易被检出,且其抗体滴度可随病情进展而逐渐增高。因Fn可于牙周病及APOs的病变部位被高频检出,且可做到完全的体外培养,故其常作为研究牙周病与APOs关系的“模式菌种”^[14]。Han等^[15]于2004年通过静脉注射方式向受孕的CF-1小鼠给予来自口腔的Fn,发现小鼠早产、死产率明显提高,并由小鼠胎盘、羊水上培养出Fn,但相同时间序列下肝脾

内的活菌被逐渐清除,提示来自口腔的Fn异位感染倾向定植于宫腔内。进一步分析发现,黏附素FadA作为Fn侵袭宿主并附着于内皮细胞内的常见黏附蛋白,可作用于血管内皮钙粘蛋白,致紧密连接丧失,出现松动,易使Fn穿透内皮,定植于胎盘内^[16]。

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)为引起牙周病的另一常见致病菌,亦是引起APOs的关键风险菌。Leon等^[17]研究发现,孕妇出现APOs后,可于羊水或绒毛膜组织内检测出Pg。Ao等^[18]建立Pg经口感染模型,发现Pg可导致受孕小鼠早产、新生儿低体重。深入观察发现,小鼠血浆内多项促炎因子含量增高,且胎盘呈现大范围的变性、坏死。作为Pg的主要毒力因子,牙龈蛋白酶可侵蚀牙周组织,破坏其防御功能,并参与细菌表面蛋白的加工及营养成分的摄取过程。Takii等^[19]对受孕小鼠进行Pg注射,发现牙龈蛋白酶可诱导APOs发生。

3.2 炎症递质诱导的宫内炎症反应紊乱 妊娠过程中,子宫的非特异性免疫反应会受到有效地控制,以保持良好的免疫稳态,避免携带父方DNA的胎儿被母体免疫系统所排斥。而炎症递质水平的升高可扰乱上述稳态,引起炎症负荷,从而出现APOs。牙周致病菌的代谢产物脂多糖可刺激宿主释放细胞因子,后者介导的炎症递质如IL-6、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)可经由循环系统加重全身炎症状况,诱导宫颈成熟,并刺激子宫收缩,从而对胎儿发育造成不利影响^[20]。

诸多动物模型研究及体外实验支持了该致病途径。如Kunnen等^[21]构建了妊娠前、妊娠中的大鼠模型,静脉注射Pg的脂多糖后大鼠血压显著增加,胎儿生长受到限制,并出现了胎儿吸收的情况。但并未出现蛋白尿及全身炎症,且在未妊娠大鼠中未观察到任何变化。提示Pg的脂多糖可对妊娠发挥特定的毒性作用。Hasegawa-Nakamura等^[22]通过体外实验显示,Pg的脂多糖可作用于Toll样受体2,促使绒毛膜源细胞产生IL-6等炎症因子。

牙周致病菌及其它致病成分经牙周组织进入血液中,可经肝脏的急性反应上调C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,致使全身炎症发生,为引起APOs的重要机制。Chaparro等^[23]研究显示,牙周病所致的孕妇妊娠早期血浆CRP水平升高可增加先兆子痫发生的可能性。Sharma等^[24]研究显示,孕妇牙周病和妊娠早期血浆CRP水平升高有关,且和口腔健康的孕妇相比,其早产发生率更高。患牙周病的孕妇经牙周治疗后血浆CRP水平大幅度降低。且和未治疗者相比,其早产发生率(31.7%:15%)显著下降。但目前尚不明确牙周致病菌介导的肝内炎症引起APOs的具体机制,有待后续通过动物或细胞实验来做进一步剖析,以拓展这一领域研究的深度。

4 口腔、阴道微生态失衡和胎盘感染

宫内感染和APOs的关系已被临床证实,然而关于宫内感染的来源迄今尚未明确。在过去很长时间内,胎盘被认为是一个无菌器官。但近年来,有学者认为,胎盘可能有着独特的微生物群落,且健康孕妇和存在并发症的孕妇在微生物定植数量方面有明显差异^[25]。

胎盘含有微生物群,从距离上来说,其定植菌群源自阴道菌群上行感染的可能性最大。正常阴道菌群以乳杆菌占据优势,当乳杆菌比例降低,加特纳菌、大肠埃希菌杆菌等厌氧菌比

例增大时,便会导致阴道菌群失衡。基于测序技术的研究表明,阴道菌群失衡时 α 多样性增高,可增加细菌性阴道病的发生风险^[26]。阴道菌群失衡被认为是早产的高危因素。但有研究认为,在胎膜完整的情况下,阴道菌群上行感染引起的早产并不多见^[27]。

有研究指出,细菌借助胎盘血运传播进入羊膜内,所引起的感染可更大可能性地引起早产,而血运传播最大可能源自口腔菌群失衡^[15]。通过PCR检测显示,牙周致病菌在胎盘内被高频检出,说明牙周致病菌可能在胎盘内定植^[28]。Aagaard等^[29]通过16S测序、宏基因组测序方法对320个胎盘和非妊娠期对照组的人体五大菌库进行检测并做比较,发现胎盘内检出厚壁菌、变形杆菌、拟杆菌属及梭杆菌属等菌群,和口腔菌群的一致性较高。另外,牙周致病菌也可能通过伴侣的亲密行为进入阴道内。Cassini等^[30]研究发现,口腔细菌密螺旋体属、Pg可于孕妇阴道内被检测到,且早产孕妇阴道内的检出率和非早产孕妇相比更高。25%的阴道密螺旋体属呈阳性的孕妇,在其口腔内并未发现该菌种,可能来自伴侣。

近年来,亦有一些研究认为,人类胎盘内无微生物组。如de Goffau等^[31]通过16S测序及宏基因组测序方法对出现早产、低出生体重儿等APOs的318例非阴道分娩孕妇的胎盘予以检测,未在胎盘内检出微生态菌落,仅发现无乳链球菌等一些细菌,考虑上述细菌出现和分娩过程中获取、实验室试剂被污染有关。

目前,关于牙周致病菌是否真正定植于生殖道内尚不明确。此外,这些细菌对APOs的促进作用亦不确定。故未来此领域研究需更加着眼于病理分析、动物模型实验,以深入地了解该致病模式的可行性及具体机制。

5 牙周治疗的适宜时间及对APOs的影响

妊娠期从未次月经首日开始计算, ≤ 15 周视为妊娠早期,16~27周视为妊娠中期, ≥ 28 周视为妊娠晚期。在确认的妊娠中,自然流产发生率在15%左右,且多见于妊娠早期。此时期孕妇易出现一过性消化道反应,对治疗的耐受性差,可能出现显著性的应激反应,故不宜行牙周治疗。妊娠中期时,孕妇消化道反应基本消退,食欲有所好转,精神状况较佳,故妊娠中期为开展牙周治疗的最适宜时期。

妊娠期进行牙周治疗能够调节孕妇口腔菌群,但是否具有APOs改善的普遍性尚不明确。自本世纪以来,世界各国均尝试通过妊娠期牙周治疗来控制APOs的影响因素。最早的一项研究来自Lopez等人^[32],该研究观察了接受和未接受牙周治疗孕妇的妊娠结局,发现牙周治疗者APOs发生率为1.84%,低于未进行牙周治疗者的10.11%。此后其他研究团队亦指出,通过牙周治疗可在减少孕妇口腔致病菌的同时降低早产概率^[33]。但仍有某些研究发现,牙周治疗不会对孕妇妊娠结局产生影响^[34]。

近年来,临床更倾向于认为牙周治疗可调节口腔菌群,控制局部炎症,但无法降低APOs发生率。可能和牙周治疗前,致病菌已进入胎盘、羊水内有关。为此,有学者提出对牙周病孕妇辅以全身治疗。使用抗菌药物对口腔其他部位的菌群亦具有抑制作用,但其对胎儿具有毒害作用,且易产生抗药性,故在孕妇中不宜应用。而益生菌具有抗菌作用,且较为安全,故牙周病孕妇及早使用该药,可对口腔、生殖道内的牙周致病菌

起到良好的抑制作用,有望预防羊水或胎盘感染,降低APOs发生风险^[35]。故可将其作为未来研究的方向。

6 结语

妊娠可对口腔微生物构成影响,致孕妇发生牙周病。牙周病不仅会损害孕妇口腔健康,还可通过牙周致病菌经血液途径异位定植于子宫、炎症递质诱导宫内炎症反应紊乱等方式引起APOs。故患牙周病的孕妇应积极开展口腔治疗,必要时应用益生菌制剂,以有效控制口腔、生殖道内的牙周致病菌,降低APOs发生风险。

【参考文献】

- [1] 虞菁. 妊娠期妇女牙周状况的调查和影响因素分析[J]. 山西医药杂志,2020,49(15):1953-1955.
- [2] 田恬,崔彩雯,张先娟,等. 孕妇牙周病与早产和低出生体重儿的相关性研究[J]. 实用口腔医学杂志,2018,34(1):106-108.
- [3] Gil L, M nquez I, Caffesse R, et al. Periodontal disease in pregnancy: The Influence of general factors and inflammatory mediators[J]. Oral Health Prev Dent, 2019, 17(1): 69-73.
- [4] La X, Jiang H, Chen A, et al. Profile of the oral microbiota from preconception to the third trimester of pregnancy and its association with oral hygiene practices[J]. J Oral Microbiol, 2022, 14(1): 205-389.
- [5] Kato S, Nagasawa T, Uehara O, et al. Increase in Bifidobacterium is a characteristic of the difference in the salivary microbiota of pregnant and non-pregnant women[J]. BMC Oral Health, 2022, 22(1): 260-269.
- [6] Balan P, Brandt BW, Chong YS, et al. Subgingival microbiota during healthy pregnancy and pregnancy gingivitis[J]. JDR Clin Trans Res, 2021, 6(3): 343-351.
- [7] Ramos-E-Silva M, Martins NR, Kroumpouzou G. Oral and vulvo-vaginal changes in pregnancy[J]. Clin Dermatol, 2016, 34(3): 353-358.
- [8] 刘程程, 丁一. 妊娠期常见口腔感染性疾病的临床诊疗和管理策略[J]. 国际口腔医学杂志, 2021, 48(6): 621-628
- [9] 张欣, 张小辉, 杨帆, 等. 妊娠与牙周炎症关系的研究进展[J]. 实用口腔医学杂志, 2017, 33(1): 114-116.
- [10] Boyapati R, Cherukuri SA, Bodduru R, et al. Influence of female sex hormones in different stages of women on periodontium[J]. J Midlife Health, 2021, 12(4): 263-266.
- [11] Borgo PV, Rodrigues VA, Feitosa AC, et al. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study[J]. J Appl Oral Sci, 2014, 22(6): 528-533.
- [12] Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews[J]. JDR Clin Trans Res, 2018, 3(1): 10-27.
- [13] Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum* [J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(2 Pt 2): 442-445.
- [14] 宋冰清, 任彪, 程磊. 具核梭杆菌与牙周炎关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(8): 557-561.
- [15] Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth[J]. Infect Immun, 2004, 72

- (4);2272-2279.
- [16] Fardini Y, Wang X, Temoin S, et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity[J]. Mol Microbiol, 2011, 82(6):1468-1480.
- [17] Leon R, Silva N, Ovalle A, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor[J]. J Periodontol, 2007, 78(7):1249-1455.
- [18] Ao M, Miyachi M, Furusho H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice[J]. PLoS One, 2015, 10(8):137-249.
- [19] Takii R, Kadowaki T, Tsukuba T, et al. Inhibition of gingipains prevents *Porphyromonas gingivalis*-induced preterm birth and fetal death in pregnant mice[J]. Eur J Pharmacol. 2018, 824(29):48-56.
- [20] 叶畅畅, 吴亚菲. 口腔微生态失衡与妊娠期牙周病和不良妊娠结局的相关性研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(6):636-642.
- [21] Kunnen A, van Pampus MG, Aarnoudse JG, et al. The effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy in the rat[J]. Oral Dis, 2014, 20(6):591-601.
- [22] Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, et al. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis* [J]. J Periodontal Res, 2011, 46(4):497-504.
- [23] Chaparro A, Sanz A, Quintero A, et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study[J]. J Periodontal Res, 2013, 48(3):302-307.
- [24] Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: A comparative study[J]. J Indian Soc Periodontol, 2009, 13(3):145-149.
- [25] Antony KM, Ma J, Mitchell KB, et al. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(5):1-16.
- [26] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(35):11060-11065.
- [27] Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, et al. Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection[J]. Lab Invest, 2009, 89(8):924-936.
- [28] Radochova V, Kacerovska Musilova I, Stepan M, et al. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(21):2852-2861.
- [29] Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(237):237ra65.
- [30] Cassini MA, Pilloni A, Condo SG, et al. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013, 26(4):931-939.
- [31] de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens [J]. Nature, 2019, 572(7769):329-334.
- [32] Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease[J]. J Dent Res, 2002, 81(1):58-63.
- [33] Offenbacher S, Lin D, Strauss R, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study[J]. J Periodontol, 2006, 77(12):2011-2024.
- [34] Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth[J]. N Engl J Med, 2006, 355(18):1885-1894.
- [35] 刘琳, 周婕妤, 吴亚菲, 等. 益生菌生态调节在牙周病防治中的应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2020, 47(2):131-137.

【收稿日期】 2022-07-18 【修回日期】 2023-09-10