

# 牙周炎和骨质疏松症相关性研究现状的探讨

赖静, 余昕, 郭姗姗\*

(重庆牙科医院口腔内科, 重庆 400010)

**【摘要】**牙周炎(PDT)从牙槽骨的丧失这个层面上说的,可能在一定程度上和骨质疏松症(OP)存在相通性,都是与炎症和衰老密切相关的骨骼类疾病。临床上对 PDT 与 OP 究竟是如何相互作用的问题一直存在争议,而关于两者的相关性研究也在逐年递加,基于此,现就 PDT 与 OP 的流行病学调查、两者之间相互影响的可能机制及防治措施进行综述,以指导其临床治疗。

**【关键词】**牙周炎;牙槽骨;骨质疏松

**【中图分类号】**R781.4

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-3718.2023.15.0131.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.042

牙周炎(periodontitis, PDT)又被称为破坏性牙周病,是由微生物、宿主和环境各因素之间相互作用后,导致牙周附着丧失的炎症性疾病,其主要临床表现有牙龈出血、牙槽骨吸收,渐进性牙齿松动并最终脱落<sup>[1]</sup>。PDT 是成人牙缺失的首要原因,其可根据临床附着丧失(CAL)、探诊深度(PD)、骨缺损等的严重程度,将 PDT 划分为 I~IV 期,并代表病情程度;再可根据 CAL、牙槽骨丧失出现的速度及全身健康等因素,将 PDT 分为 A~C 3 个等级,并代表其进展速度<sup>[2]</sup>。在 PDT 易感个体中,某些炎症因子可以避开局部防御系统,入侵循环系统引起相应的全身反应,因此 PDT 可能与许多全身性疾病存在相互关联,除了早期发现的糖尿病、心血管疾病等,另有慢性肾病、阿尔茨海默综合征、骨质疏松症(osteoporosis, OP)等被相继报道,其中 OP 和 PDT 还有一个最为显著的共同点,即均存在骨质的丧失<sup>[3]</sup>。

OP 是最常见的骨骼疾病,是由机体内钙、磷代谢紊乱引起骨矿物质密度(BMD)降低、骨显微结构退变、骨脆性增加的全身性骨病,其主要特征有骨强度下降和骨折风险增加,且前者为后者主要危险因素,随着 OP 的发生发展可出现脊柱变形、骨折后残疾,从而导致患者活动受限、生活不能自理<sup>[4]</sup>。OP 根据形成病因可分为原发性和继发性,原发性骨质疏松症包括 I 型、II 型及特发性,其中,前两者为原发性最主要的类型, I 型常发生于女性绝经后 5~10 年内,即绝经后骨质疏松症,其与雌激素的缺乏相关; II 型常发生于 70 岁后,即老年骨质疏松症,其与年龄的增长有关;而特发性骨质疏松症主要发生于青少年,其主要与骨形成低下有关<sup>[5]</sup>。而本研究所讨论的 OP 主要是原发性骨质疏松症的 I、II 型。

骨丧失是 PDT 与 OP 两种疾病的共同特征,牙周病与 OP 的进展与低 BMD 之间的存在一定相关性,OP 中骨质的改变虽不能引发 PDT,但可能会潜在促进 PDT 的发展。早在 1968 年 GROEN 等<sup>[6]</sup>就首次报道了 PDT 和 OP 之间的关系,但其机制尚不明确。如今全世界有超过 2 亿人患有 OP,且随着我国老龄化进程加速,OP 人数居高不下,其已成为最常见的代谢性骨病<sup>[7]</sup>;另一方面,在中国成年人的口腔调查中发现 65~74 岁的人群中有 52.2% 患有牙周病<sup>[8]</sup>。两种疾病患病人数的日益增长使其严重影响人们生活质量的公共卫生问题,OP 和 PDT 的关联,可能会因有的研究样本量小和混杂因素不足而使结果不一致,因此需要投入更多的关注为跨学科的管理搭建桥梁。

## 1 流行病学调查

PDT 和 OP 之间的相关性研究结果并不明朗,只是一些初步证据。流行病学调查作为重要的临床基础数据支撑,近年已在全球多个国家及地区逐步开展,其主要包括以下几种研究方式:①横断面研究;②队列研究;③病例对照研究。每种研究方法、参照指标、时间指向不同,存在一定的差异性,现根据不同研究方式及其结论作简单的分析阐述。

**1.1 横断面研究** 通过相对省时的方法,研究抽样人群中 PDT 指标与 OP 指标是否存在一定的相关性,该类研究几乎都是于最近 20 年逐渐展开。在原发性 I 型 OP 相关的妇女中,由于围绝经期及绝经后普遍出现卵巢功能衰退、雌激素缺乏等,因此,可使得妇女对 OP 的易感性增加<sup>[9]</sup>。同样也可得出,雌激素在牙周组织中也存在特异性受体,其在基因及蛋白质水平上的表达也可成为其中一个

**作者简介:**赖静,大学本科,主治医师,研究方向:牙周病学。

**通信作者:**郭姗姗,大学本科,副主任医师,研究方向:牙周病学。E-mail: 27116139@qq.com

主要因素,因此大多数研究将研究人群定在了中老年妇女或绝经妇女范围,也成为了研究 PDT 与 OP 两者相关性的一个突破点。

通过测量常见骨折位置如腰椎、股骨、髌部等位置的 BMD 得出来的数据,对是否为 OP 进行划分,同时测量目标人群口腔内的各项牙周指标常见的有 PD、CAL,但在不同的研究中可能还涉及牙槽嵴高度(ACH)、牙龈指数(GI)、出血指数(BI)、探诊出血(BOP)、牙龈退缩(GR)、根分叉指数(FI)、菌斑指数(PI)、简化口腔卫生指数(OHI-S)等,大多数牙周指标均与 BMD 具有一定的相关性,研究者们通过横断面调查基本上都得出了一些积极的结论。

**1.2 队列研究** 通过队列研究的方法对中老年群体进行随访,时间从数月至数年各有不同,相对耗时费力。大部分研究报告了潜在混杂因素的调整优势比(OR),普遍认为受 OP 个体之间的性别、年龄、地理区域等变量差异,致使结果亦存在显著差异。例如, HUANG 等<sup>[10]</sup>在大样本纵向研究中就得出这样的结果:OP 的严重程度与 PDT 的严重程度呈正相关,不仅如此,若 PDT 患者没有定期接受牙科护理,那么罹患 OP 的风险也将是非 PDT 的 6.02 倍。CHOI 等<sup>[11]</sup>在韩国的大样本量研究中认为,女性更容易患 OP,年龄增长、体质指数、糖尿病、PDT 均为其发生 OP 的危险因素,且经 Cox 风险模型分析,患有 PDT 的女性更有可能患上 OP(风险比:1.22,95%可信区间:1.01~1.48),因此管理好牙齿是预防和延缓 OP 所必须的。

**1.3 病例对照研究** 使用病例对照方式的研究并不多,其中,SHUM 等<sup>[12]</sup>研究中以 67 例 OP 受试者、66 例骨量减少受试者及 67 例正常对照组受试者为研究对象,发现 OP 与中国老年男性严重的 CAL 和邻间 GR 相关。GOMES-FILHO 等<sup>[13]</sup>则认为,绝经后 OP 和文化程度低的女性,比没有患 OP 的女性患 PDT 的概率更高。不同的因素调整,使得学者们提出的结论也不尽相同。

## 2 发病机制

PDT 与 OP 可以通过多种的途径影响和诱导疾病的发生,列举以下 4 种相对常见的可能发病机制并进行简单的阐述。

**2.1 雌激素缺乏** 多种激素如睾酮、雌激素、皮质醇及甲状腺激素等,尤其是雌激素在调节钙磷代谢和骨稳态中发挥重要作用,其水平降低还会诱导骨细胞凋亡,从而破坏骨稳态。在 XU 等<sup>[14]</sup>研究中分析了雌激素缺乏对实验性牙周炎大鼠牙槽骨的影响发现,卵巢切除增加了实验性牙周炎大鼠的牙槽骨丢失,并降低了 ACH,因此,说明了绝经

后 OP 可能会影响 PDT 的进展。

**2.2 细胞内活性氧** 有研究已经确定,氧化应激或抗氧化剂的标志物水平与 PDT 的存在、严重程度或改善直接相关<sup>[15]</sup>;另外,活性氧在骨骼组织微环境中的过度积累,可使机体氧化应激升高,加剧破骨细胞生成和成骨细胞凋亡,导致 OP。

**2.3 免疫炎症系统** 多种细胞因子在生理性和病理性骨吸收中起着重要作用;在牙周炎中,宿主在识别牙周病原体后,免疫细胞如单核细胞和巨噬细胞分泌炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)及白细胞介素-6(IL-6)等,均可影响全身和牙周骨质流失。除了上述常见的炎症因子之外,白细胞介素-17(IL-17)也在研究中被发现其在 PDT 和 OP 中的生物学功能,即促进自身免疫性疾病及炎症疾病的发生与发展,IL-17 具有强促炎作用,可以诱导 IL-6、TNF- $\alpha$  及基质金属蛋白酶等过表达,引起组织细胞的浸润,导致组织的破坏,牙周病变组织中高度表达的 IL-17 会通过血液循环提升外周血 IL-17 浓度,引起对破骨细胞的刺激,从而反映出 OP<sup>[16]</sup>。

**2.4 糖基化** 糖基化终产物与其受体的相互作用不仅打破了 I 型胶原合成和降解之间的平衡,降低骨组织强度,增加骨脆性及骨折风险;而且通过启动若干信号通路,参与炎症的恶性循环,在牙周组织中,其受体在病理状态下的表达增加,从而提示该受体可能是牙周炎的促进因子之一,参与牙周组织的损伤<sup>[17]</sup>。

## 3 共同危险因素

虽然 OP 与 PDT 间尚未建立确切的因果关系,但两者之间存在着许多共同的危险因素。一些已确定的或潜在的风险因素也可能提供两者关系的重要信息,以帮助临床医师预防或管理该种疾病。

**3.1 年龄** 对于 PDT 而言,随着年龄的增长,其患病率和严重程度均呈上升趋势,重者可引起牙齿松动移位甚至脱落;此外,随着年龄增长,老年人的活动减少,骨骼负荷减少,骨吸收增加,骨强度降低。研究通过对比年轻人与老年人龈沟液中炎症因子水平变化可知,年轻人与老年人对新生斑块形成的炎症反应存在显著差异,老年人龈沟液中存在更高比例的炎性细胞浸润成分<sup>[18]</sup>;此外,根据流行病学调查显示,50 岁以上 OP 的患病率为 19% 左右,65 岁以上则高达 32%<sup>[5]</sup>。在许多调查 PDT 和 OP 相关性研究中,年龄都是一个重要的混杂因素,认为患病率和易感性都会随着年龄的增长而增加。

**3.2 糖尿病** 糖尿病早已成为公认的 PDT 发生及发展的主要危险因素之一,由于糖尿病会降低人体免疫力,使



患者容易感染细菌,而 PDT 则正是由细菌引起的一种炎症,因此两者存在双向的关系。在孟焕新<sup>[19]</sup>研究中通过分析牙周病与糖尿病的相关性发现,糖尿病、OP 等全身性疾病均可增加牙周菌斑形成,显著增加了 PDT 的发生风险。YAMAGUCHI 等<sup>[20]</sup>在研究中描述了葡萄糖、脂肪及骨代谢之间的联系,并提出与非糖尿病对照组相比,2 型糖尿病患者髌部骨折风险增加了 1.4~1.7 倍,且即使患者 BMD 未降低,2 型糖尿病的椎骨骨折风险也会增加。这可能是因为,糖尿病可使患者体内钙物质丢失增多,导致营养无法完全吸收,继而出现 OP。此外,糖尿病患者的胰岛素缺乏或抵抗及长期高血糖水平,不仅使得体内胶原纤维质量受损、成骨细胞形成减少,引发骨髓微环境的变化使得骨骼发生异常,而且还可刺激晚期糖基化终产物生成,并与单核巨噬细胞表面受体结合、分泌出大量炎症因子,促发过度炎症反应,从而引起牙周组织破坏<sup>[21]</sup>。

**3.3 吸烟** 吸烟会影响口腔环境和细菌的生态环境,同时也会降低牙周结缔组织的愈合能力。在相关动物实验中发现,牙周炎小鼠的牙周组织中破骨细胞的数量增加,而香烟烟雾冷凝物或烟草中所含的尼古丁的全身给药增加了牙槽骨的损失,从而减弱结扎线移除后的牙槽骨修复<sup>[22]</sup>。此外,也有研究认为,尼古丁对人体各个功能具有强烈的毒性,能促进骨骼中矿物质的溶解,使骨骼强度降低<sup>[23]</sup>。

**3.4 钙和维生素 D** LIU 等<sup>[24]</sup>研究发现,在炎症过程中牙髓成纤维细胞和牙周细胞会产生 25-羟化酶,从而刺激 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> [25 (OH) D<sub>3</sub>] 的产生,再由于病原微生物影响细胞膜受体,1 $\alpha$ -羟化酶合成被激活后形成 1, 25 (OH) D<sub>3</sub>,通过影响 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞在免疫系统中释放细胞因子和免疫球蛋白,其可特异性破坏由巨噬细胞和树突状细胞转移的细菌病原体。这种免疫过程会损害牙周组织并加重 PDT 的病程。有研究认为,低浓度 25 (OH) D<sub>3</sub> 在血浆中表明维生素 D 缺乏,这会使得机体免疫反应不平衡并促进 PDT 的进展,服用维生素 D 的女性发生 PDT 的概率低于未服用维生素 D 的女性<sup>[25]</sup>。原因可能是,维生素 D 通过免疫调节影响 PDT 的发病机制,增加 BMD,减少骨吸收。25 (OH) D<sub>3</sub> 作为血浆中维生素 D 的主要和最稳定的形式,其功能之一是通过调节其在肠道中的吸收和在肾脏中的重吸收来维持血液中钙和磷浓度的平衡,有助于促进骨骼的重塑<sup>[26]</sup>。JABBAR 等<sup>[27]</sup>研究证实了 OP 患者血浆中细胞因子与 25 (OH) D<sub>3</sub> 浓度的相关性,其发现患有 OP 的绝经后妇女发生活动性或既往牙周病或两者兼有的占比可达 87.6%,且其血浆 25 (OH) D<sub>3</sub> 浓度显著低于健康人。表明持续低摄入维生素 D 和钙会导致钙平衡、破坏骨矿化和骨结构。

## 4 防治措施

**4.1 预防方法** 针对 PDT: ①健康口腔行为。健康的口腔行为与 PDT 的患病有着密切的关系,例如每天早、晚两次的有效刷牙、饭后漱口、戒烟、定期口腔健康检查等行为都在很大程度上有效预防 PDT 的发生。②中药预防。如黄芩苷,是传统中药黄芩的主要活性成分,其具有抗菌抗炎等药理作用,黄芩苷作为抗菌药在使用时强调最低抑菌浓度,因此,一般以含药牙膏或漱口水的方式用药,在预防和治疗牙周炎中具有积极的治疗作用<sup>[28-29]</sup>。针对 OP: ①适量的有氧锻炼。适当的运动可以改善骨骼的血液循环,维护和提高 BMD;此外,户外运动可使患者接受阳光照射,从而加快维生素 D 的合成,促进钙吸收<sup>[30]</sup>。②钙和维生素 D 的补充。纠正维生素 D 缺乏状态,适当补充钙剂;③积极治疗相关系统性疾病。如糖尿病,可通过积极的降糖(服用降糖药物或胰岛素注射)方式来调节合并糖尿病患者<sup>[31]</sup>。

**4.2 治疗途径** ①药物治疗。服用药物雷尼酸锶,不仅能抑制骨吸收,也能有效促进骨的再生,有动物实验表明,雷尼酸锶辅助牙周局部治疗可促进成骨细胞的再生,起到促进牙槽骨再形成的作用<sup>[32]</sup>。另有左归丸与雌激素治疗 OP 与 PDT 大鼠,结果证实,其在改善 OP 与 PDT 大鼠牙槽骨结构的基础上,可促使颌骨骨量增加,这可能与有效降低破骨细胞活性,促进成骨细胞增殖有关<sup>[33]</sup>。此外,对于绝经后 OP 合并 PDT 患者的常用药物唑来磷酸的效果也在临床试验中得到证实,其可有效改善患者骨代谢情况及牙周健康状况,并且药物安全性良好<sup>[34]</sup>。②牙周基础治疗。通过洗牙、刮治、根面平整、牙周袋用药等方式,维护口腔健康。

## 5 小结与展望

PDT 和 OP 可能通过多种途径实现疾病的相通,并在流行病学研究中得到一定程度的证实,因此,在治疗患有 PDT 和 OP 患者时需考虑多种共同危险因素;同时治疗这两种疾病可能对改善跨学科护理的结果将具有积极的协同作用。它们之间的关系尽管被广泛报道,但仍然需要更多前瞻性、大样本的研究或介入性临床研究来为跨学科的有效管理治疗建立有力的证据基础,以期推荐共同管理这两种疾病的临床指南。

## 参考文献

- [1] 周佳佳,赵蕾,徐欣. 牙周炎相关基因多态性的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(4): 432-440.
- [2] 郭淑娟,刘倩,丁一. 牙周病和植体周病国际新分类简介[J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(2): 125-134.

- [3] SLADE G D, OFFENBACHER S, BECK J D, et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population[J]. J Dent Res, 2000, 79(1): 49-57.
- [4] BIJLSMA A Y, MESKERS C G, WESTENDORP R G, et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia[J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(2): 320-324.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [6] GROEN J J, MENCZEL J, SHAPIRO S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis[J]. J Periodontol, 1968, 39(1): 19-23.
- [7] REGINSTER J Y, BURLET N. Osteoporosis: a still increasing prevalence[J]. Bone, 2006, 38(2 Suppl 1): S4-9.
- [8] 齐小秋. 第三次全国口腔健康流行病学调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 276.
- [9] 陈荣滋, 陈昆, 刘爱刚, 等. 妇女围绝经期雌激素水平与骨质疏松发生的临床分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(7): 811-812, 821.
- [10] HUANG Y F, CHANG C T, LIU S P, et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis: A nationwide population-based cross sectional study[J]. Medicine, 2016, 95(6): e2348.
- [11] CHOI J K, KIM Y T, KWEON H I, et al. Effect of periodontitis on the development of osteoporosis: Results from a nationwide population-based cohort study (2003-2013)[J]. BMC Womens Health, 2017, 17(1): 77.
- [12] SHUM I, LEUNG P C, KWOK A, et al. Periodontal conditions in elderly men with and without osteoporosis or osteopenia[J]. J Periodontol, 2010, 81(10): 1396-1402.
- [13] GOMES-FILHO I S, PASSOS J D E S, CRUZ S S, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease[J]. J Periodontol, 2007, 78(9): 1731-1740.
- [14] XU X C, 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.
- [15] LEAN J M, DAVIES J T, FULLER K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss[J]. J Clin Invest, 2003, 112(6): 915-923.
- [16] 于佳帅. 血清 IL-17 与牙周炎和绝经后骨质疏松症的相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [17] HEIN G, WIEGAND R, LEHMANN G, et al. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis[J]. Rheumatology, 2003, 42(10): 1242-1246.
- [18] FRANSSON C, MOONEY J, KINANE D F, et al. Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis[J]. J Clin Periodontol, 1999, 26(7): 453-460.
- [19] 孟焕新. 牙周炎与糖尿病的关系 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2007, 39(1): 18-20.
- [20] YAMAGUCHI T, SUGIMOTO T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus (Review)[J]. Endocr J, 2011, 58(8): 613-624.
- [21] 刘努, 贺涛, 张馨艺, 等. 牙周基础治疗对 2 型糖尿病伴牙周炎患者疗效的研究进展 [J]. 口腔疾病防治, 2014, 22(5): 278-280.
- [22] KUBOTA M, YANAGITA M, MORI K, et al. The effects of cigarette smoke condensate and nicotine on periodontal tissue in a periodontitis model mouse[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155594.
- [23] CUSANO N E. Skeletal effects of smoking[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13(5): 302-309.
- [24] LIU K N, MENG H X, HOU J X. Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52053.
- [25] MILLEN A E, HOVEY K M, LAMONTE M J, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women[J]. J Periodontol, 2013, 84(9): 1243-1256.
- [26] 刘爽. 慢性肾脏病 1-3 期患者血清 25(OH)D<sub>3</sub> 与左心室肥厚的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [27] JABBAR S, DRURY J, FORDHAM J, et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis[J]. J Periodontal Res, 2011, 46(1): 97-104.
- [28] 李伶俐, 李潇. 黄芩苷预防和治疗牙周炎研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(1): 200-203.
- [29] 顾磊, 廖维, 周建萍. 聚焦网络药理学: 黄芩苷治疗急性牙周炎的效应机制研究 [J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 17-22.
- [30] 蒋燕飞. 女性绝经后发生骨质疏松症的危险因素及其预防措施分析 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2857-2859.
- [31] 陶天遵, 邱贵兴, 朱汉民, 等. 原发性骨质疏松症的治疗与预防 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(5): 377-384.
- [32] 梁向阳, 李春年. 雷尼酸锶对实验性牙周炎大鼠牙槽骨改建的影响 [J]. 口腔医学研究, 2021, 37(4): 310-313.
- [33] 李春年, 李淑娟, 杨冬茹, 等. 骨质疏松性牙周炎大鼠左归丸与雌激素治疗后颌骨结构和骨量的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(33): 6211-6215.
- [34] 张力. 唑来磷酸治疗绝经后骨质疏松症合并牙周炎的效果分析 [J]. 临床医学, 2021, 41(1): 100-101.