

益生菌辅助基础牙周治疗对肝硬化合并牙周炎患者的疗效及口腔菌群-肠-肝轴紊乱的调控作用分析

康芳芳, 孙晓彤
(首都医科大学附属北京佑安医院五官中心口腔科, 北京 100069)

【摘要】目的: 探讨益生菌辅助基础牙周治疗对肝硬化合并牙周炎患者的疗效及口腔菌群-肠-肝轴紊乱的调控作用。**方法:** 纳入 102 例肝硬化合并牙周炎患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为观察组与对照组, 每组各 51 例。两组患者均给予肝硬化基础治疗, 对照组在此基础上采用牙周治疗; 观察组采用益生菌辅助基础牙周治疗。比较两组患者牙周状态指标[菌斑指数(PI)、牙龈出血指数(GBI)、探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)]、口腔菌群、肠道菌群、龈沟液指标[白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)]、肝功能指标[总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]、肝纤维化指标[透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组 PI、GBI、PD、CAL 水平均低于对照组($P < 0.05$); 口腔福赛坦菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、伴放线杆菌菌群数量均低于对照组($P < 0.05$); 肠道菌群肠杆菌属、肠球菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属菌群数量均高于对照组, 白色念珠菌属菌群数量低于对照组($P < 0.05$); 龈沟液 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9 水平均低于对照组($P < 0.05$); 血清肝功能指标 TBIL、ALT、AST 水平均低于对照组($P < 0.05$); 两组患者血清肝纤维化指标 HA、PCⅢ、Ⅳ-C 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 益生菌辅助基础牙周治疗可改善肝硬化合并牙周炎患者牙周状况, 调节患者口腔及肠道菌群平衡, 降低龈沟液炎症因子水平, 改善机体肝功能, 且安全性良好。

【关键词】 牙周炎; 肝硬化; 基础牙周治疗; 益生菌; 口腔菌群-肠-肝轴

【中图分类号】 R781.42; R575.2 **【文献标志码】** A

Therapeutic effect of probiotic-assisted basic periodontal therapy and its regulatory role on oral microbiota-gut-liver axis dysregulation in patients with cirrhosis complicated by periodontitis

KANG Fang-fang, SUN Xin-tong

(Department of Stomatology, Otorhinolaryngology Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect of probiotic-assisted basic periodontal therapy in patients with cirrhosis complicated by periodontitis and its regulatory effect on dysregulation of the oral microbiota-gut-liver axis. **Methods:** 102 patients with liver cirrhosis and periodontitis were enrolled and divided into an observation group and a control group according to different treatment regimens, with 51 patients in each group. Both groups received basic treatment for liver cirrhosis. On this basis, the control group received periodontal treatment, and the observation group received probiotic-assisted basic periodontal treatment. Periodontal status indicators [Plaque Index (PI), Gingival Bleeding Index (GBI), Probing Depth (PD), Clinical Attachment Loss (CAL)], oral flora, intestinal flora, gingival crevicular fluid indicators [Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)], liver function indicators [Total Bilirubin (TBIL), Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST)], liver fibrosis indicators [Hyaluronic Acid (HA), Procollagen III (PCⅢ), Collagen IV (Ⅳ-C)], and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of PI, GBI, PD, and CAL in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), the quantities of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in the oral cavity of the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The quantities of *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium* in the intestinal flo-

基金项目: 首都医科大学附属北京佑安医院中青年人才孵育项目(2024-162)

作者简介: 康芳芳(1989-), 女, 护师。E-mail: sxt1222@sina.com

通讯作者: 孙晓彤。E-mail: 2567296853@qq.com

ra of the observation group after treatment were higher than those in the control group, and the quantity of *Candida albicans* was lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and MMP-9 in the gingival crevicular fluid of the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$), the levels of serum liver function indicators TBIL, ALT, and AST in the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the serum liver fibrosis indicators HA, PCⅢ, and Ⅳ-C between the two groups after treatment ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Probiotics as an adjunct to basic periodontal therapy can improve the periodontal condition of patients with cirrhosis and periodontitis, regulate the balance of oral and intestinal flora, reduce the level of inflammatory factors in the gingival crevicular fluid, improve liver function, and exhibit good safety.

【Key words】 Periodontitis; Cirrhosis; Basic periodontal therapy; Probiotics; Oral microbiota-gut-liver axis

肝硬化是全球高发的消化系统疾病,其发展进程与肠道微生态失衡密切相关。近年研究^[1]提出“口腔-肠-肝轴”概念,认为口腔菌群失调亦可参与肝脏病变。牙周炎作为常见慢性口腔感染疾病,其特征性菌群异常(如牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌过度增殖),可经血液、吞咽等途径干扰肠道菌群稳态,进而加剧肝脏炎症与纤维化,形成“牙周炎-菌群失衡-肝硬化”的恶性循环^[2]。现有基础牙周治疗虽能改善局部牙周状况,但对全身微生态调控及阻断菌群迁移作用有限^[3]。益生菌作为调节微生态平衡的干预措施,已在多种肠道疾病治疗中显示疗效。但其在“口腔-肠-肝轴”调控中的机制及对肝硬化伴牙周炎患者的效果尚不清楚。本研究旨在评估益生菌辅助基础牙周治疗对该类患者牙周指标、肝功能及口腔/肠道菌群的影响,探讨其改善疾病进程的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2023 年 11 月至 2024 年 12 月首都医科大学附属北京佑安医院收治的 102 例肝硬化合并牙周炎患者为研究对象,按照不同的治疗方式分为观察

组与对照组,每组各 51 例。纳入标准:(1)符合《牙周病学》^[4]慢性牙周炎诊断;(2)符合《肝硬化诊治指南(2022 年版)》^[5]肝硬化诊断;(3)年龄 18~70 岁,性别不限;(4)入组前 3 个月未接受过牙周基础治疗(龈上洁治、龈下刮治等)或益生菌干预;(5)具备清晰表达症状的能力,无严重精神障碍或认知缺陷,能配合完成随访评估。排除标准:(1)合并重要脏器(心、肺、肾)功能衰竭,如 NYHA 心功能Ⅳ级、COPD 急性加重期、尿毒症期等,无法承受牙周治疗或相关检查;(2)患有未控制的糖尿病(糖化血红蛋白 HbA1c>7%);(3)存在口腔恶性肿瘤、严重黏膜病变(如天疱疮、类天疱疮)或其他可能影响牙周检查或疗效评估的口腔疾病;(4)患有严重血液病(如白血病、再生障碍性贫血)或存在凝血功能障碍;(5)近 6 个月内使用过免疫抑制剂(如环孢素、他克莫司)或长期(>2 周)使用广谱抗生素,可能干扰口腔/肠道菌群构成;(6)合并其他可能显著干扰口腔或肠道菌群的疾病,如活动期炎症性肠病、重度肠易激综合征等;(7)对本研究涉及的治疗措施存在不耐受或过敏反应。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	吸烟史		饮酒史	
	男	女		有	无	有	无
观察组($n=51$)	30(58.82)	21(41.18)	45.25 $\pm$ 7.14	17(33.33)	34(66.67)	20(39.22)	31(60.78)
对照组($n=51$)	31(60.78)	20(39.22)	44.78 $\pm$ 6.87	15(29.41)	36(70.59)	22(43.14)	29(56.86)
$t/Z/\chi^2$ 值	0.041		0.339	0.182		0.162	
P 值	0.840		0.736	0.670		0.687	

续表 1

组别	肝硬化病因			Child-Pugh 分级			BMI(kg/m ²)
	病毒性肝炎	酒精性肝病	其他	A 级	B 级	C 级	
观察组($n=51$)	29(56.86)	14(27.45)	8(15.69)	29(56.86)	15(29.41)	7(13.73)	22.34 $\pm$ 2.02
对照组($n=51$)	27(52.94)	15(29.41)	9(17.65)	29(56.86)	14(27.45)	8(15.69)	22.18 $\pm$ 2.25
$t/Z/\chi^2$ 值	0.165			0.079			0.378
P 值	0.921			0.937			0.706

1.2 方法

所有患者均接受肝硬化基础治疗,方案根据个体病情制定。所有患者口服水飞蓟宾胶囊(140 mg/次,3次/d),依据肝功能检测结果调整剂量。同时,两组患者均接受统一的口腔健康指导,教授巴氏刷牙法(2次/d,每次≥3min)及牙线使用技巧。对照组给予基础牙周治疗,治疗前,进行全面的口腔检查,龈上洁治:使用超声波洁治器彻底清除全口牙的唇(颊)面、舌(腭)面及邻面龈上牙石与菌斑,术后应用3%过氧化氢溶液进行龈沟冲洗。龈下刮治与根面平整:龈上洁治1周后实施,使用 Gracey 刮治器(型号涵盖5/6、7/8、11/12、13/14),分象限操作。依据牙周袋深度选用适宜型号刮治器,确保彻底去除龈下牙石及病变牙骨质,每象限操作时间限定于15~20 min,术后指导患者使用0.12%氯己定含漱液含漱(每次1 min,2次/d),连续使用7 d。治疗后每四周复诊一次,每次复诊均重新评估牙周指标并实施局部冲洗,总随访期为3个月。观察组在对照组治疗方案基础上,加用复合益生菌制剂辅助干预。选用复合益生菌制剂(济南微生慧生物技术有限公司,批准文号 SC12736098200203,规格:0.5 g/粒,每粒含:双歧杆菌 BB-12® 1.5×10⁹ CFU,嗜酸乳杆菌 LA-5 1.5×10⁹ CFU,鼠李糖乳杆菌 GG 1.0×10⁹ CFU),2粒/次,2次/d,于早、晚餐后30 min以温水送服,避免与抗生素同时服用(服药间隔≥2 h),连续服用3个月。其余牙周治疗及肝硬化基础治疗措施与对照组完全一致,随访时间同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 牙周指标 于治疗前及治疗3个月后评估牙周状况,包括:菌斑指数(plaque index,PI)、牙龈出血指数(gingival bleeding index,GBI)、探诊深度(probing depth,PD)、临床附着丧失(clinical attachment loss,CAL)。

1.3.2 菌群样本 在治疗前与治疗3个月时,分别采集口腔和肠道菌群样本。口腔菌群取自牙周袋深度≥4 mm的位点,用无菌刮匙收集龈下菌斑,置于无菌离心管并立即-80℃保存。检测时提取细菌DNA,针对福赛坦菌、中间普氏菌、牙龈卟啉单胞菌和伴放线杆菌设计特异性引物,采用实时荧光定量PCR扩增,并依据标准曲线计算拷贝数,以每克样本含量反映菌群数量。肠道菌群则采集新鲜粪便5~10 g,放入无菌容器并-80℃保存,同样通过qPCR检测,提取DNA后针对肠杆菌属、肠球菌属、

双歧杆菌属、乳酸杆菌属及白色念珠菌属设计引物,扩增并定量分析,最终以每g粪便中细菌拷贝数呈现菌群分布情况。

1.3.3 龈沟液指标 治疗前及治疗3个月后,用无菌滤纸条在牙周袋内停留30 s收集龈沟液,通过滤纸条吸附前后的重量差值计算龈沟液体积。采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平,操作严格遵循试剂盒说明书步骤。

1.3.4 肝功能指标 治疗前及治疗3个月后,采集患者空腹静脉血5 mL,经离心取血清,-20℃保存。使用全自动生化分析仪检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)。

1.3.5 肝纤维化指标 取前述血清样本,采用放射免疫法对透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(type Ⅲ procollagen, PCⅢ)及Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, IV-C)水平进行测定。

1.3.6 不良反应 治疗期间口腔局部异常反应、胃肠道相关症状、过敏症状及其他全身性不适等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用独立样本χ²检验或Fisher确切概率法;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者牙周指标比较

治疗前,两组患者牙周指标水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组患者PI、GBI、PD、CAL水平均较治疗前降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05)。见表2。

2.2 两组患者口腔菌群数量比较

治疗前,两组患者口腔福赛坦菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、伴放线杆菌菌群数量比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组患者口腔福赛坦菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、伴放线杆菌菌群数量均较治疗前降低(P<0.05),且观察组低于对照组(P<0.05)。见表3。

表 2 两组患者牙周指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PI(分)		GBI(分)		PD(mm)		CAL(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	2.31±0.47	1.14±0.35 ^①	2.17±0.37	0.92±0.27 ^①	5.03±0.86	2.96±0.61 ^①	3.72±0.85	0.96±0.14 ^①
对照组($n=51$)	2.24±0.43	1.45±0.50 ^①	2.20±0.49	1.25±0.44 ^①	4.97±1.03	3.48±0.75 ^①	3.81±0.70	1.45±0.32 ^①
t 值	0.785	3.627	0.349	4.565	0.319	3.841	0.584	10.018
P 值	0.434	<0.001	0.728	<0.001	0.750	<0.001	0.561	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者口腔菌群数量比较($\bar{x}\pm s$,lg copies/mL)

组别	福赛坦菌		牙龈卟啉单胞菌		中间普氏菌		伴放线杆菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	6.75±1.06	4.35±0.82 ^①	6.98±1.12	4.55±0.81 ^①	5.18±1.05	2.73±0.70 ^①	5.76±0.81	3.67±0.74 ^①
对照组($n=51$)	6.90±0.96	5.61±0.75 ^①	6.84±1.01	5.86±0.92 ^①	5.24±0.91	3.90±0.88 ^①	5.69±0.76	4.41±0.67 ^①
t 值	0.749	8.097	0.663	7.632	0.308	7.431	0.450	5.294
P 值	0.456	<0.001	0.509	<0.001	0.758	<0.001	0.654	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者肠道菌群数量比较

治疗前,两组患者肠道菌群数量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组肠杆菌属、肠球菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属菌群数量均较治疗前升高($P<0.05$),且高于对照组($P<0.05$);白

色念珠菌属菌群数量较治疗前降低($P<0.05$),且低于对照组($P<0.05$);治疗前后对照组肠道菌群数量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$,lg copies/g)

组别	肠杆菌属		肠球菌属		双歧杆菌属		乳酸杆菌属		白色念珠菌属	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	7.18±1.26	8.25±1.15 ^①	6.75±1.15	7.61±0.92 ^①	5.18±0.77	6.67±0.91 ^①	5.08±0.66	6.71±1.10 ^①	4.84±0.88	3.69±0.55 ^①
对照组($n=51$)	7.24±1.38	7.37±1.04	6.67±0.97	6.80±1.08	5.08±0.82	5.22±1.12	5.16±0.78	5.29±0.97	4.90±0.76	4.73±0.80
t 值	0.229	4.053	0.380	4.077	0.635	7.176	0.559	6.915	0.369	7.650
P 值	0.819	<0.001	0.705	<0.001	0.527	<0.001	0.577	<0.001	0.713	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者龈沟液指标水平比较

治疗前,两组患者龈沟液 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9 水平比较,差异均无统计学意义($P>$

0.05)。治疗后,两组患者龈沟液 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者龈沟液指标水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	IL-6		IL-1 β		TNF- α		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	34.86±5.15	19.23±3.80 ^①	28.61±4.06	15.06±2.81 ^①	33.90±5.44	16.15±2.42 ^①	46.36±6.06	21.17±4.06 ^①
对照组($n=51$)	35.17±5.04	22.06±4.24 ^①	29.14±3.91	18.85±2.29 ^①	34.39±4.90	19.88±3.11 ^①	47.08±7.11	26.24±5.08 ^①
t 值	0.307	3.550	0.671	7.467	0.478	6.760	0.550	5.568
P 值	0.759	0.001	0.504	<0.001	0.634	<0.001	0.583	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者肝功能指标水平比较

治疗前,两组患者血清肝功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清肝功能指标 TBIL、ALT、AST 水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。

见表 6。

2.6 两组患者肝纤维化指标水平比较

治疗前后,两组患者血清肝纤维化指标 HA、PCⅢ、Ⅳ-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者肝功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	45.20 $\pm$ 6.27	27.17 $\pm$ 3.30 ^①	69.48 $\pm$ 7.14	37.27 $\pm$ 4.09 ^①	65.11 $\pm$ 6.80	39.94 $\pm$ 3.97 ^①
对照组($n=51$)	46.02 $\pm$ 5.19	31.08 $\pm$ 3.88 ^①	68.85 $\pm$ 7.55	41.13 $\pm$ 4.35 ^①	64.60 $\pm$ 7.23	43.47 $\pm$ 4.60 ^①
t 值	0.719	5.482	0.433	4.617	0.367	4.149
P 值	0.474	<0.001	0.666	<0.001	0.714	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 7 两组患者肝纤维化指标水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	HA		PCⅢ		Ⅳ-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	355.10 $\pm$ 36.14	348.92 $\pm$ 24.15 ^①	281.34 $\pm$ 25.70	273.14 $\pm$ 18.29 ^①	167.11 $\pm$ 19.19	162.30 $\pm$ 16.06 ^①
对照组($n=51$)	353.27 $\pm$ 38.80	350.05 $\pm$ 26.22 ^①	279.78 $\pm$ 28.48	276.39 $\pm$ 16.14 ^①	166.06 $\pm$ 17.33	164.81 $\pm$ 15.24 ^①
t 值	0.246	0.226	0.290	0.951	0.290	0.810
P 值	0.806	0.821	0.772	0.344	0.772	0.420

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.7 两组患者不良反应发生情况比较

对照组不良反应发生率为 5.88%(3/51),其中,口腔局部反应者 2 例,牙龈轻微肿胀,未予特殊处理,3~5 d 后缓解;胃肠道反应 1 例,表现为轻度腹胀,调整饮食后症状消失。观察组不良反应发生率为 7.84%(4/51),其中口腔局部反应者 1 例,表现为轻度的口腔溃疡,予局部溃疡凝胶后 1 周左右愈合;胃肠道反应 3 例,2 例轻度腹泻,1 例轻度腹胀,均自行缓解。两组患者治疗期间均无异常心电图改变,肾功能监测正常,所有不良反应均轻微,未影响治疗进程。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

研究^[6]表明,牙周炎致病菌(如牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌)可经血液循环或唾液吞咽等途径迁移至肠道,破坏肠道屏障,诱发炎症并加剧肝损伤与纤维化。而肝硬化患者因免疫低下与营养障碍,更易出现牙周破坏,形成“牙周炎-肝硬化”的恶化循环^[7-8]。当前,基础牙周治疗虽能有效清除局部菌斑、缓解牙周炎症,但难以阻断微生物异位定植及全身效应。肝硬化常规治疗难以纠正口腔与肠道菌群间的协同失调。益生菌一方面可抑制口腔病原体,另一方面重建肠道稳态,有望打破上述循环^[9]。

本研究中,联合益生菌的观察组在 PI、GBI、PD、CAL 方面改善明显。可能机制包括:有机酸降低口腔氧化还原电位并抑制致病菌定植与生物膜形成;经 TLR2/4 调节免疫,提升 Treg/IL-10、抑制 Th17/IL-17;短链脂肪酸激活 GPR43,促进 I 型胶原合成与附着修复。机械清创移除生物膜后,益生菌快速占位,阻断再定植,形成“物理清除+生物占

位”的协同防护^[10-11]。观察组龈下牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、中间普氏菌、伴放线杆菌下降;益生菌通过竞争性黏附、抗菌肽与过氧化氢等作用抑制病原。在肠道,双歧杆菌、乳酸杆菌增加,pH 值下降,紧密连接蛋白与黏液分泌上调,减少有害物质易位,微生态趋于平衡^[12-13]。观察组龈沟液 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及 MMP-9 水平均明显降低,提示益生菌通过抑制病原毒力、下调 NF- κ B 及促进金属蛋白酶抑制剂产生来减轻组织破坏^[14]。肝功能方面,TBIL、ALT、AST 改善更为明显,或与致病菌负荷与肠源性内毒素减少、Kupffer 细胞激活受抑有关^[15]。但肝纤维化指标 HA、PCⅢ、Ⅳ-C 短期未见差异,提示既有纤维化难在观察期内逆转。

综上,采用益生菌辅助基础牙周治疗,能够改善肝硬化合并牙周炎患者的牙周状况,调节其口腔及肠道菌群的平衡状态,降低龈沟液中炎症因子的水平,改善机体的肝功能,且该治疗方案具有良好的安全性。

参考文献

[1] 符仲标,唐明亮,刘昌江,等.乙肝肝硬化患者肠道菌群的特征及微生态制剂的疗效[J].中国老年学杂志,2022,42(7):1614—1616.

[2] Nie Q,Wan X,Tao H,*et al*. Multi-function screening of probiotics to improve oral health and evaluating their efficacy in a rat periodontitis model[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2023,13:1261189.

[3] Benavides-Reyes C,Cabello I,Magán-Fernández A,*et al*. Clinical effects of probiotics on the treatment of gingivitis and periodontitis:a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Oral Health,2025,25(1):490.

[4] 孟焕新.牙周病学[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,2012:45—49.

[5] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南(2022 年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(11): 1101—1135.

[6] Minić I, Pejić A, Bradić-Vasić M. Effect of the local probiotics in the therapy of periodontitis A randomized prospective study [J]. International Journal of Dental Hygiene, 2022, 20 (2): 401—407.

[7] 孙欣彤, 康芳芳. 慢性牙周炎合并肝硬化患者口腔微生物群失调对疾病严重程度的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 25—29.

[8] 哈丽娅, 徐隽, 古丽努尔·阿吾提, 等. 慢性牙周炎与原发性肝硬化的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (7): 1309—1312.

[9] Chen YW, Lee ML, Chiang CY, *et al.* Effects of systemic *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* probiotics on the ligature-induced periodontitis in rat[J]. Journal of Dental Sciences, 2023, 18(4): 1477—1485.

[10] Mendonça CD, Mata ADSP, Azevedo LFR, *et al.* Probiotics in the non-surgical treatment of periodontitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. BMC Oral Health, 2024, 24 (1): 1224.

[11] Silva GA, Moreira ALG, Silva PHF, *et al.* The use of probiotics can reduce the severity of experimental periodontitis in rats with metabolic syndrome: an immunoenzymatic and microtomographic study[J]. Journal of Periodontology, 2022, 93(2): e1—e12.

[12] 洪嘉蔚, 姜钰, 何科泰, 等. 噬菌体与益生菌疗法在口腔微生态调控中的研究进展[J]. 医学综述, 2024, 30(5): 588—594.

[13] O'Donnell R, Holliday R, Jakubovics N, *et al.* Methods used to deliver adjunctive probiotic treatment during the non-surgical management of periodontitis: a scoping review[J]. Journal of Dentistry, 2025, 155: 105623.

[14] Zhang Q, Guo S, Li Y, *et al.* Analysis of risk indicators for implant failure in patients with chronic periodontitis[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 1051.

[15] 丁成, 马语卓, 黄兴兆, 等. 牙周基础治疗对非酒精性脂肪性肝病伴牙周炎患者肝功能及血脂水平的影响[J]. 中华全科医学, 2021, 19(8): 1280—1282, 1299.

(收稿日期: 2025—07—02

修回日期: 2025—09—01)

(上接第 1586 页)

[6] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV[M]. 4th ed. Washington, D. C. : American Psychiatric Association, 1994: 156—188.

[7] 王娟, 庄靖卿, 陈元花, 等. 耳穴压豆联合五行音乐疗法在肝气郁结型产后抑郁患者中的应用效果[J]. 西部中医药, 2025, 38 (1): 155—157.

[8] 廖娟, 李静, 蔡晓青, 等. 揸针联合中医五行音乐改善晚期肿瘤相关抑郁状态随机对照临床研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(8): 2702—2709.

[9] An Y, Liu Z, Wang S, *et al.* Effect of Chaihu plus Longgu Muli decoction plus five-element music therapy in the treatment of cancer-related depression[J]. Supportive Care in Cancer, 2022, 30(10): 7955—7962.

[10] 王开欣, 孙雪平, 罗涛, 等. 丹栀逍遥散联合五行音乐疗法治疗轻度卒中后抑郁临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(2): 52—56.

[11] Zheng G, Ye B, Xia R, *et al.* Traditional Chinese mind-body exercise Baduanjin modulate gray matter and cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a brain imaging study[J]. Brain Plasticity, 2021, 7(2): 131—142.

[12] 王玥, 栗泉杰, 吕鹏, 等. 柴胡类方对比选择性五羟色胺再摄取抑制剂治疗肿瘤相关抑郁 Meta 分析[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(2): 75—81.

[13] 李书园, 刘晓菲, 王凤仪, 等. 养心疏肝方防治 HER-2 阳性乳腺癌相关抑郁状态疗效观察[J]. 中医药学报, 2022, 50(9): 93—98.

[14] 李玮, 张慧和, 朱政羽, 等. 颞颥解郁方联合五行音乐对轻中度卒中后抑郁患者血清 5-HT、NE 的影响研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4): 826—832.

[15] Yang H, Brand JS, Fang F, *et al.* Time-dependent risk of depression, anxiety, and stress-related disorders in patients with invasive and in situ breast cancer[J]. International Journal of Cancer, 2017, 140(4): 841—852.

(收稿日期: 2025—06—24

修回日期: 2025—09—11)