

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221028.1028.006.html\(2022-10-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221028.1028.006.html(2022-10-28))

## 牙周炎与生殖健康的研究进展\*

王荣洁<sup>1</sup>综述,李汶洋<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属妇女儿童医院/重庆市妇幼保健院口腔科 401147; 2. 重庆医科大学口腔医学院口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室/重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室 401147)

**[摘要]** 牙周炎是由牙周致病菌引起的牙周支持组织的慢性炎症性疾病。研究发现,牙周炎不是一种单纯的口腔疾病,其与全身多种疾病密切相关。近年来,育龄夫妇不孕症的发生率逐年上升。尽管现代医学对不孕症的治疗取得了明显进步,但仍存在较高的治疗失败率。近年来的研究发现,牙周健康是影响生殖健康的重要因素。该文将梳理牙周炎对两性生殖健康的影响及可能机制的研究进展。

**[关键词]** 牙周炎;生殖健康;不孕症;综述

**[中图分类号]** R781.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0924-05

## Advances in the relationship between periodontitis and reproduction health\*

WANG Rongjie<sup>1</sup>, LI Wenyang<sup>2△</sup>

(1. Department of Stomatology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 401147, China; 2. College of Stomatology, Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences/Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China)

**[Abstract]** Periodontitis is a chronic inflammatory disease of periodontium caused by periodontal pathogenic bacteria. Some studies have found that periodontitis is not only an oral disease but also closely related to many systemic diseases. The incidence of infertility is increasing in recent years. Although modern medicine has made significant progress in the treatment of infertility, the failure rate of infertility treatments still remains considerable. Recent studies have found that periodontal health is an important factor affecting reproduction health. This study will systematically review the effects of periodontitis on reproductive health and related biological mechanisms.

**[Key words]** periodontitis; reproduction health; infertility; review

牙周炎是一种由牙周致病菌引起的牙周支持组织(包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质)慢性炎症,是最常见的公共卫生问题之一。在牙周组织中可检测到 200 多种微生物,每毫克牙菌斑含有千余个微生物<sup>[1]</sup>。这些微生物及其代谢物触发宿主反应,刺激多种细胞因子、炎性介质及金属蛋白酶的合成与释放,促进组织破坏。然而介导该炎症反应的细菌和炎性介质不仅局限于牙周组织,还可通过牙龈上皮屏障进入血液传播产生全身反应<sup>[2]</sup>。因此,牙周炎不单纯危

害口腔健康。现有的研究发现,牙周炎已经成为糖尿病、代谢综合征、心血管病、类风湿性关节炎、阿尔兹海默症等多种疾病的危险因素<sup>[3]</sup>。此外,母体患有牙周炎与不良妊娠结局密切相关<sup>[4]</sup>,如早产、子痫前期、宫内生长迟缓和低出生体重。牙周炎作为感染引起系统性菌血症的焦点,正在被越来越多的学科关注,其中也包括生殖医学<sup>[5]</sup>。本文将回顾最新的研究进展,系统阐述牙周炎对两性生殖健康的影响,并对可能的影响机制进行讨论。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82071088)。 作者简介:王荣洁(1986-),住院医师,硕士,主要从事口腔全科疾病诊疗研究。

△ 通信作者, E-mail: 332689856@qq.com。

## 1 牙周炎和女性生殖健康

### 1.1 牙周炎和不孕症

不孕症是由国际辅助生殖技术监测委员会和世界卫生组织定义的一种生殖系统疾病,其特征是在 12 个月或以上的常规无保护性交后无法实现临床妊娠<sup>[6]</sup>。女性不孕症与排卵功能障碍、宫颈黏液紊乱、子宫内膜异位症、子宫内膜粘连等多种因素有关<sup>[7]</sup>。此外,还有 15% 不孕症找不到明确的原因<sup>[8]</sup>。MCKINNON 等<sup>[9]</sup>报道了 1 例从未进行过性活动的盆腔炎患者,明确检查后发现致病菌是口腔中常见的梭核杆菌。还有学者发现在牙周炎母体的羊水或胎盘中含有牙根卟啉和核卟啉菌、放线菌等口腔常见细菌<sup>[10]</sup>。这些研究的发现提示口腔疾病,尤其是牙周炎,可能与生殖系统疾病相关。2012 年,HART<sup>[11]</sup>进行了一项观察性研究,发现在近 2 000 名孕妇中,患有牙周炎的女性平均受孕时间比牙周健康的女性长 2 个月,在校正其他影响女性生育能力的因素(年龄、BMI 和吸烟)后,牙周炎的存在仍然对受孕时间有明显的影响。YILDIZ 等<sup>[12]</sup>在一项病例对照研究中发现,不明原因不孕症女性的牙周指数明显高于对照组,牙周炎的发病率较对照组更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MACHADO 等<sup>[13]</sup>也发现,寻求生育治疗的女性牙周炎程度更加严重。

因此,牙周炎和女性受孕能力存在关联,其相关机制目前有以下两种推测:一种是口腔的病原菌通过血液循环扩散至生殖系统,另一种是牙周炎导致宿主激活免疫反应,产生细胞因子和免疫球蛋白,作用于生殖系统导致不孕。

### 1.2 牙周炎和多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)

PCOS 是一种女性常见的复杂的内分泌疾病,主要影响生殖系统、代谢及心血管系统。该病发病机制复杂,慢性炎症反应与其发生、发展密切相关,氧化应激、多种细胞因子、炎性介质可能参与了 PCOS 的病理生理过程<sup>[14]</sup>。此外,PCOS 与胰岛素抵抗相关的代谢综合征也有很高的相关性<sup>[15]</sup>,如糖尿病、肥胖、血脂异常和高血压。氧化应激和糖尿病是已经公认的牙周炎危险因素<sup>[16-17]</sup>。MACHADO 等<sup>[18]</sup>发表的 1 篇 meta 分析共纳入了 12 项病例对照研究,结果发现 PCOS 患者患牙周炎的风险增加了 28%,牙周炎患者患 PCOS 的风险增加了 46%,与无 PCOS 的牙周炎患者相比,牙周炎合并 PCOS 患者的牙龈炎症、牙周探诊深度、牙周附着丧失更严重。MARQUEZ ARRI-CO 等<sup>[19]</sup>发表的 1 篇系统评价共纳入了 9 项病例对

照研究和 1 项随机对照研究,结果发现 PCOS 患者牙周炎症及牙周指数更严重,推断两者可能存在关联。最近的一项研究表明,使用肌醇和牙周基础治疗组相比单纯肌醇治疗组可以减轻 PCOS 患者的系统性炎症指标,改善代谢参数<sup>[20]</sup>,更进一步阐述了两之间可能存在密切的关系。

目前,氧化应激水平升高、胰岛素抵抗和高雄激素血症,被认为是牙周炎和 PCOS 相互关联的重要介质<sup>[19-23]</sup>。(1)牙周炎和 PCOS 均是一种以非特异性持续轻微炎症状态为特征的亚临床炎症疾病<sup>[23]</sup>,两种疾病以协同的方式增加促炎细胞因子[C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17 和基质金属蛋白酶-9 等]的表达,进而增强了局部和全身的氧化应激状态,同时氧化应激又可直接或间接影响牙周炎和 PCOS。(2)很多炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、瘦素及脂联素等,可通过影响多种信号通路引起胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>。牙周炎和 PCOS 协同作用刺激全身炎性因子的分泌,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 IL-6 的增加,可进一步加重胰岛素抵抗,促进 PCOS 的进展<sup>[20]</sup>。已有研究表明糖尿病和牙周炎之间存在双向关系,糖尿病增加了牙周炎的风险,牙周炎症亦对血糖控制产生不良影响,牙周治疗有助于糖尿病的治疗<sup>[17]</sup>。因此,牙周炎可能通过加重胰岛素抵抗,影响血糖水平,从而影响 PCOS 的临床状态。(3)PCOS 患者雌激素和孕酮水平明显升高,牙龈组织中存在雄激素、雌激素和孕酮受体,激素变化作用于牙龈组织,导致更高的血管通透性和牙龈上皮细胞角化形成的减少,从而对牙周炎产生不良影响<sup>[21]</sup>。

### 1.3 牙周炎与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症在育龄妇女中的患病率为 6%~10%,其特征为在子宫腔外存在腺体和子宫内膜间质,它被认为是引起盆腔疼痛和不孕症的重要原因之一<sup>[24]</sup>。子宫内膜异位症常伴有细胞因子和促炎标志物的增加,这可能促进牙周炎的发生、发展<sup>[25]</sup>。THOMAS 等<sup>[26]</sup>发现子宫内膜异位症患者中患有中度到重度牙周炎的比例更高,并推测牙周炎引起的氧化应激反应和局部免疫功能障碍可能促进子宫内膜异位症的发展。

## 2 牙周炎与男性生殖健康

据估计,全球有 8%~12% 的夫妇患有不孕症,其中约 40% 可能归因于男性<sup>[7]</sup>。同女性不孕症一样,有部分男性不育病例找不到明确的病因<sup>[27]</sup>。近年来,有学者发现牙周炎可能通过影响精液质量、性激素水平、勃起功能来影响男性生殖健康。

## 2.1 牙周炎和精液质量

精液质量受多种因素影响<sup>[7]</sup>,如感染、化学污染、不良生活习惯等。牙周炎作为一种常见的口腔炎症性疾病,是否对精液质量有影响,受到了学者们的关注。近年来,多位学者均报道了口腔卫生或者牙周状况和精液质量(精子数量、精子活力、精子运动能力等)有关<sup>[27-29]</sup>。PRAGER 等<sup>[28]</sup>提出了两种理论来解释牙周炎对精液质量的影响,其中一种是由牙源性局部感染通过血液循环引起菌血症和细菌精子症;另一种则认为口腔细菌产生的毒素和抗原可诱导激活牙周组织中的巨噬细胞,释放大量的细胞因子进入循环系统,而部分细胞因子在调节血-睾丸屏障中起着重要作用,影响塞尔托利氏细胞(睾丸的营养细胞,在精子发生过程中哺育成长中的精子细胞)的功能,继而影响精液质量。

## 2.2 牙周炎和男性激素水平

男性主要的性激素是睾酮素,影响男性的性欲及性功能。低睾酮水平常伴有系统性炎症因子升高,还与心血管疾病、糖尿病、代谢综合征等有相关性,牙周炎也具有类似的特征。WANG 等<sup>[30]</sup>评估了恒河猴睾丸切除术对其口腔健康的影响,发现低睾酮水平的标本,牙槽骨丢失及牙周炎程度更严重。KELLESARIAN 等<sup>[31]</sup>通过对 7 项研究进行了系统分析,推测低睾酮水平可能像高血糖、肥胖、吸烟等因素一样,是牙周炎的 1 个风险指标,但其纳入的研究时间短、研究对象均为白种人,需要进一步研究。

## 2.3 牙周炎和勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)

牙周炎和 ED 均可通过内皮功能障碍参与心血管疾病的发生、发展,两者是否存在联系引起了学者们的关注。ZHOU 等<sup>[32]</sup>发表的 1 篇 meta 分析共纳入 5 项研究,结果发现牙周炎组患 ED 的概率为对照组的 2 倍,牙周炎可能是 ED 的 1 个危险因素。HUANG 等<sup>[33]</sup>进行了一项病例对照研究,在校正其他因素后对慢性牙周炎和 ED 之间的关系进行 logistic 回归分析发现,较高的牙周参数与 ED 患病率呈正相关,牙周炎随着 ED 的进展也变得更严重。基于目前的研究,两者可能通过全身炎症、内皮功能障碍、动脉粥样硬化这 3 种机制相互联系。具体如下,(1)牙周炎导致多种炎性介质释放,并通过循环系统扩散至全身,而系统的炎症因子升高与 ED 的严重程度相关。(2)一氧化氮(nitric oxide, NO)在海绵体神经和内皮中产生,在阴茎勃起的生理调节中起着关键作用。牙周炎相关的牙龈卟啉单胞菌可能导致内皮功能障碍,

而内皮功能障碍导致 NO 的合成和释放受损,NO 的生物利用度降低,加速 NO 的降解,从而导致 ED。(3)牙周细菌及其产物被认为参与了动脉粥样硬化发生的各个阶段,阴茎血管系统动脉粥样硬化可导致动脉血流量及压力减少,导致海绵体无法最大限度地充盈和勃起。

## 3 总 结

结合目前的研究资料,牙周炎与两性生殖健康可能存在关联。但目前的研究资料多局限于回顾性分析,且样本量较小,缺乏大规模前瞻性、设计严谨的随机对照试验,同时还需要更多的基础实验及动物实验来进一步阐明其关联的具体机制。牙周炎不再是一个单独的口腔疾病,可能促进多种系统疾病的发生、发展,重视牙周健康是十分必要的。因此,当计划生育或接受任何形式的不孕症治疗时,进行口腔健康检查,接受口腔保健知识宣教,努力改变不良口腔卫生习惯,并对包括牙周炎在内的口腔疾病进行积极防治,可能有助于正常生育。遗憾的是,国内仍未将夫妻双方口腔健康作为常规产前检查的一部分,在进行不孕不育症治疗时也很少考虑患者的牙周情况。促进该项工作需要多学科的合作,为了进一步提高人民群众的生殖健康水平,男科、产科、妇科、口腔科等学科需要在今后的工作中加强协作及交流。

## 参考文献

- [1] HAJISHENGALLIS G, LAMONT R J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2012, 27(6): 409-419.
- [2] AARABI G, HEYDECKE G, SEEDORF U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1978.
- [3] AHMAD P, ARSHAD AI, DELLA B E, et al. Systemic manifestations of the periodontal disease: a bibliometric review[J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4508.
- [4] CHOI S E, CHOUDHARY A, AHER J M, et al. Association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: an analysis of claims data[J]. *Fam Pract*, 2021, 38(6): 718-723.
- [5] LUDOVICHETTI F S, SIGONRIELLO A G,

- GOBBATO E A, et al. Can periodontal disease affect conception? A literature review[J]. *Reprod Fertil*, 2021, 2(1):R27-34.
- [6] ZEGER H F, ADAMSON G D, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(9):1786-1801.
- [7] VANDER B M, WYNS C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. *Clin Biochem*, 2018, 62:2-10.
- [8] CARSON S A, KALLEN A N. Diagnosis and management of infertility: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(1):65-76.
- [9] MCKINNON A, BLACK A Y, LORTIE K, et al. A case of adolescent pelvic inflammatory disease caused by a rare bacterium: *fusobacterium nucleatum*[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(6):e113-115.
- [10] KHANNA S S, DHAIMADE P A, MALHOTRA S. Oral health status and fertility treatment including IVF[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2017, 67(6):400-404.
- [11] HART R. Periodontal disease: could this be a further factor leading to subfertility and is there a case for a prepregnancy dental check-up? [J]. *Womens Health (Lond)*, 2012, 8(3):229-230.
- [12] YILDIZ T G, GURLEK B, TELATAR B C. Periodontal and caries status in unexplained female infertility: a case-control study[J]. *J Periodontol*, 2021, 92(3):446-454.
- [13] MACHADO V, BOTELHO J, PROENCA L, et al. Comparisons of periodontal status between females referenced for fertility treatment and fertile counterparts: a pilot case-control study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(15):5281.
- [14] SAGLAM E, CANAKCI C F, SEBIN S O, et al. Evaluation of oxidative status in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(1):76-84.
- [15] VICTOR V M, ROVIRA-LLOPIS S, et al. Insulin resistance in PCOS patients enhances oxidative stress and leukocyte adhesion: role of myeloperoxidase[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151960.
- [16] CHEN M, CAI W, ZHAO S, et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(6):608-622.
- [17] ROMANO F, PEROTTO S, MOHAMED S, et al. Type 2 diabetes mellitus and periodontitis: Are diabetic patients aware about this bidirectional association? [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(9):1277-1280.
- [18] MACHADO V, ESCALDA C, PROENCA L, et al. Is there a bidirectional association between polycystic ovarian syndrome and periodontitis? a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1961.
- [19] MARQUEZ ARRICO C F, SILVESTRE-RANGIL J, et al. Association between periodontal diseases and polycystic ovary syndrome: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1586.
- [20] DEEPTI, TEWARI S, NARULA S C, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy along with myo-inositol on high-sensitivity c-reactive protein and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and chronic periodontitis: a randomized controlled trial[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(10):999-1011.
- [21] ISIK Y, ELATART G Y, et al. Evaluation of periodontal status in different phenotypes of polycystic ovary syndrome in untreated patients of early reproductive age: a case-control study[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(3):459-465.
- [22] TANGUTUR S C, NAGARAKANTI S. Polycystic ovary syndrome and periodontal disease: underlying links: a review[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(2):267-273.
- [23] WENDLAND N, OPYDO-SZYMACZEK J, FORMANOWICZ D, et al. Association between metabolic and hormonal profile, proinflammatory cytokines in saliva and gingival health in adolescent fe-

- males with polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1):193.
- [24] VALLVE-JUANICO J, SANTAMARIA X, VO K C, et al. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(6):1118-1128.
- [25] MACHADO V, LOPES J, PATRAO M, et al. Validity of the association between periodontitis and female infertility conditions; a concise review [J]. *Reproduction*, 2020, 160(3):R41-54.
- [26] THOMAS V, UPPOOR A S, PRALHAD S, et al. Towards a common etiopathogenesis: periodontal disease and endometriosis [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2018, 11(3):269-273.
- [27] CHIDAMBAR C K, SHANKAR S M, AGARWAL R K, et al. Evaluation of periodontal status among men undergoing infertility treatment [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(2):130-135.
- [28] PRAGER N, PASZTOR N, VARNAGY Á, et al. Idiopathic male infertility related to periodontal and caries status [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(9):872-880.
- [29] TAO D Y, ZHU J L, XIE C Y, et al. Relationship between periodontal disease and male infertility: a case-control study [J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3):624-631.
- [30] WANG Q, KESSLER M J, KENSLER T B, et al. The mandibles of castrated male rhesus macaques (*Macaca mulatta*): the effects of orchidectomy on bone and teeth [J]. *Am J Phys Anthropol*, 2016, 159(1):31-51.
- [31] KELLESARIAN S V, MALMSTROM H, ABDULJABBAR T, et al. Low testosterone levels in body fluids are associated with chronic periodontitis [J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(2):443-453.
- [32] ZHOU X, CAO F, LIN Z, et al. Updated evidence of association between periodontal disease and incident erectile dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2019, 16(1):61-69.
- [33] HUANG N, LI C, SUN W, et al. Association between chronic periodontal disease and erectile dysfunction: a case-control study [J]. *Am J Mens Health*, 2022, 16(2):15579883221084798.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-11-01)

(上接第 923 页)

- [32] ROSTI G, TASSANO E, BOSSI S, et al. Intra-genic duplication of *KCNQ5* gene results in aberrant splicing leading to a premature termination codon in a patient with intellectual disability [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(9):103555-103560.
- [33] MUSELLA S, CAROTENUTO L, IRACI N, et al. Beyond retigabine: design, synthesis, and pharmacological characterization of a potent and chemically stable neuronal Kv7 channel activator with anticonvulsant activity [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(16):11340-11364.
- [34] MONNI L, KRAUS L, DIPPER-WAWRA M, et al. In vitro and in vivo anti-epileptic efficacy of eslicarbazepine acetate in a mouse model of *KCNQ2*-related self-limited epilepsy [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(1):84-102.
- [35] KUERSTEN M, TACKE M, GERSTL L, et al. Antiepileptic therapy approaches in *KCNQ2* related epilepsy: a systematic review [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(1):103628-103654.
- [36] 陈俊, 袁梦, 李杨, 等. *KCNQ2* 基因变异相关吡哆醛反应性癫痫性脑病 2 例报告并文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(8):574-578.
- [37] AMORE G, BUTERA A, SPOTO G, et al. *KCNQ2*-related neonatal epilepsy treated with vitamin B6: a report of two cases and literature review [J]. *Front Neurol*, 2022, 13(1):826225-826237.

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-12-11)