

·专论与综述·

口源性口臭病因及治疗的研究进展*

续繁星¹ 李晓宇^{1,2,3,△} 刘贺¹ 金礼吉^{1,2} 徐永平^{1,2}

(1 大连理工大学生命科学与技术学院 辽宁 大连 116024; 2 教育部动物性食品安全保障技术工程研究中心 辽宁 大连 116620; 3 大连赛姆生物工程有限公司 辽宁 大连 116620)

摘要:口臭是指呼吸时出现的臭味气体,气体中所含的主要成分是挥发性硫化物。它由多种因素造成,但约 80-90%是来源于口腔内因素。研究表明,口腔微生物与口臭及口气中挥发性硫化物存在密切关系。传统的机械治疗方法和化学治疗方法虽然可以短期内改善口臭状况,但长期疗效不尽如人意。近年来,对化学抗菌剂替代品的研究和开发,成效显著。本文综述了口源性口臭病因及治疗的最新研究进展。

关键词:口臭;病因;挥发性硫化物;治疗

中图分类号:R780.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)04-791-04

Etiology and Treatment of Intra-oral Halitosis*

XU Fan-xing¹, LI Xiao-yu^{1,2,3,△}, LIU He¹, JIN Li-ji, XU Yong-ping^{1,2}

(1 School of Life Science and Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China; 2 MOE (Ministry of Education) Center for Food Safety of Animal Origin, Dalian 116620, China; 3 Dalian SEM Bio-Engineering Technology Co. Ltd.)

ABSTRACT: Halitosis, also known as oral malodor, is foul-smelling breath exhaled from the oral cavity. Most of the major compounds contributing to halitosis are volatile sulfur compounds (VSCs). Although halitosis is multifactorial and may involve both oral and non-oral conditions, in approximately 80-90% of all cases it is caused by oral conditions. Oral microorganisms have been correlated with halitosis and VSCs. Halitosis reduction may be obtained by a combination of mechanical treatments and chemotherapeutical. However, these two treatment approaches exhibit only temporary effects and some undesirable side-effects may occur when they are used in the oral cavity for long periods. Recently, several chemical agents alternatives present a promising approach for both the prevention and treatment of halitosis.

Key words: Halitosis; Etiology; Volatile sulfur compounds; Treatment

Chinese Library Classification: R780.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)04-791-04

前言

口臭(Halitosis)是指从口腔或其它充满空气的空腔,如鼻、鼻窦、咽所散发出的臭气。口臭作为一种特殊症状,严重影响着人们的社会交往,甚至给患者造成心理障碍。流行病学调查显示口臭的发病率较高,Liu等(2006)调查了2000名年龄为15-64岁的中国人,口臭患病率为27.5%^[1];在日本,对2762位受试者的调查显示,25%的人患有口臭^[2];而在北美,约有50%的人受口臭困扰^[3]。引起口臭的原因复杂,包括外因和内因两个方面,外因有香烟、酒精、洋葱、大蒜等刺激性食物及其它刺激性调料,从消化道及口腔直接发出暂时性的异味;内因则是源于口腔或由系统性疾病引起。其中,口源性口臭是引起口臭的主要原因,据统计,80-90%的口臭与口腔内因素有关^[4]。本文将就口源性口臭病因及治疗的最新研究进展作简要综述。

1 口臭的病因

大部分口臭与口腔内因素有关,如牙周病、舌苔、龋齿、假牙不清洁、不良修复体及口腔粘膜病等。口腔气味主要来源于口腔内的微生物(主要是革兰氏阴性厌氧菌)分解含硫氨基酸的代谢产物^[5],主要是挥发性硫化物(Volatile Sulfur Compounds, VSCs),其中90%是硫化氢和甲硫醇,其次有少量的二甲硫醇、二甲二硫醇等。其他异味,还有细菌代谢产生的吲哚、粪臭素、二元胺类(尸胺、腐胺)等。临床实验证明口腔微生物与口臭及口气中VSCs存在密切关系^[6]。目前研究认为牙周袋和舌苔是VSCs产生的主要部位,而这些部位中所隐藏的细菌是口腔内VSCs的主要制造者。

1.1 牙周致病菌与口臭

近年来,研究发现牙周致病菌如产黑色素类杆菌群(Black Pigmented Bacteroides Groups, BPB)、具核梭杆菌、福赛类杆菌、齿垢密螺旋体与口臭关系密切^[6,7]。Persson等通过体外培养,发现口腔中的许多细菌能够利用甲硫氨酸、半胱氨酸和血

* 基金项目:中国博士后科学基金(20090461164),中央高校基本科研业务费专项资金资助

作者简介:续繁星,(1985-),男,博士研究生;主要研究方向:特异性卵黄抗体替代抗生素的研究,Email: fanxing0011@163.com。

△通讯作者:李晓宇,(1980-),Email: xiaoyuli@dlut.edu.cn

(收稿日期:2010-09-23 接受日期:2010-10-18)

清产生 VSCs(见表 1)^[9]。其中,与牙周病有关的 4 种细菌(牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、中间普氏菌、洛氏普氏菌)在体外实验中表现出较活跃的产硫能力。除了牙周袋内发现牙周致病菌与口臭关系密切,舌背部和唾液的细菌检测中也分别发现大量牙周致病菌,而且这些致病菌的量与口臭程度成正相关。Tanaka 等利用定量 PCR 检测舌背五种牙周致病菌,结果发现这五种细菌的总比例与 VSCs 水平高度相关 ($r=0.88$)^[9]。

Roldan 等对 19 名口臭患者进行为期 3 个月的检测治疗,在口臭值下降的同时,唾液中的牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌等牙周致病菌也相应减少^[10]。范亚贤等对口臭患者的牙周菌斑、舌苔和唾液进行了取样分析,结果发现,口臭患者口腔中均能检出黑色素菌、具核梭杆菌,它们主要分布在龈下菌斑和舌苔上,唾液中较少,同时发现,产黑色素菌、具核梭杆菌与 VSCs 水平呈正相关^[11]。

表 1 体外产 VSCs 较活跃的细菌
Table 1 Bacteriology of the oral cavity in halitosis with regard to VSC production

通过半胱氨酸产 H ₂ S	通过甲硫氨酸产 CH ₃ SH	通过血清产 H ₂ S	通过血清产 CH ₃ SH
厌氧消化链球菌 (<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>)	具核梭杆菌 (<i>Fusobacterium nucleatum</i>)	中间普氏菌 (<i>Prevotella intermedia</i>)	齿垢密螺旋体 (<i>Treponema denticola</i>)
微小消化链球菌 (<i>Micros prevotii</i>)	牙周梭杆菌 (<i>Fusobacterium periodonticum</i>)	洛氏普氏菌 (<i>Prevotella loescheii</i>)	牙龈卟啉单胞菌(<i>Porphyromonas gingivalis</i>)
淤泥真杆菌 (<i>Eubacterium limosum</i>)	真细菌属 (<i>Eubacterium spp.</i>)	牙龈卟啉单胞菌(<i>Porphyromonas gingivalis</i>)	牙髓卟啉单胞菌(<i>Porphyromonas endodontalis</i>)
拟杆菌属 (<i>Bacteroides spp.</i>)	拟杆菌属 (<i>Bacteroides spp.</i>)	齿垢密螺旋体 (<i>Treponema denticola</i>)	
<i>Centipedia periodontii</i>			
<i>Selenomonas artermidis</i>			

注:资料来源于 Persson 等^[8]

1.2 舌与口臭

对于口腔卫生良好、牙周健康的患者来说,舌背是 VSCs 产生的主要部位。尤其是舌背后部的面积较大,表面的乳头状结构不仅可以滞留大量的食物残渣,而且还混合着大量微生物。当舌背菌斑的密度和数量足够时,其中的革兰氏阴性厌氧菌就可利用舌面上丰富的底物及适宜的微环境水解蛋白质成为氨基酸(如甲硫氨酸、半胱氨酸、胱氨酸等),再进一步分解形成大量 VSCs。舌苔对 VSCs 的产生发挥了重要作用,研究表明,口臭程度与舌苔存在与否、舌苔厚度及范围存在正相关关系,与舌苔厚度的关系更为密切。机械性清除舌苔可降低口腔内 VSCs 浓度的 35~56%^[12]。

近年来,大量研究集中于采用分子生物学手段与传统的细菌培养技术相结合全面分析舌上菌群结构与口臭的关系^[13-17],以确定舌背上与口臭有关的产臭菌。Kazor 等运用 16S rDNA 技术对健康者和口臭患者舌背上微生物菌群进行比较分析,发现口臭患者极小阿托波氏菌(*Atopodium parvulum*)、沟迹优杆菌(*Eubacterium sulci*)和牙周梭杆菌等检出率较健康者高^[15]。Washio 等研究发现,口臭患者舌背上细菌总数和产 H₂S 细菌总数要明显高于健康者;韦荣球菌属(*Veillonella*)、放线菌属(*Actinomyces*)和普氏菌属(*Prevotella*)在两者舌背上都是产 H₂S 的优势菌,与口臭密切相关^[16]。最近,Haraszthy 等应用 16S rDNA 技术对 8 名口臭患者和 5 名健康者的舌背菌群进行了研究,32 种包括 13 种体外无法培养的细菌仅在口臭患者舌背上被发现^[17]。

此外,目前研究认为,革兰氏阳性厌氧菌 *Solobacterium moorei* 和口臭紧密相关,是引起口臭的主要致病菌。*S. moorei* 最初由 Kageyama 等从人的粪便中分离出来,无芽孢和鞭毛,

是 *Solobacterium* 属目前唯一的一种细菌^[18]。Kazor 等通过研究证实 *S. moorei* 与口臭的产生有密切关系^[15]。Haraszthy 等对 21 名口臭患者和 36 名健康者的口腔菌群进行了研究,发现所有口臭患者舌背上都存在 *S. moorei*,而健康者中仅有 4 人舌背上发现了 *S. moorei*,并且实验证明该菌能够产生 H₂S^[19]。因此推测 *S. moorei* 寄生在口臭患者的舌头背面,分解食物残渣,并产生有腐臭味道的硫化物。

2 口源性口臭的治疗

2.1 常见方法^[20]

口源性口臭治疗的最基本原理是减少产臭菌数量,降低 VSCs 的浓度。目前治疗方法主要有:(1)机械疗法,包括清洁舌体、牙周基础治疗、清洁牙间隙及必要的刷牙和漱口等;(2)化学疗法,主要是使用各种抗菌剂来抑制产臭菌的增殖,包括广谱抗菌剂:氯己定(*Chlorhexidine*, CHX, 又名洗必泰)、三氯羟苯醚(*Triclosan*)西吡氯铵(*Cetylpyridinium chloride*, CPC)等,这类抗菌剂虽然临床治疗效果好,但长期使用可使牙齿和粘膜着色,引起口腔菌群失调等问题;金属离子(Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 等)、精油和氧化剂等方法都能短期改善口臭状况,但长期疗效欠佳。(3)机械疗法与化学疗法相结合,Roldan 等^[9]对 19 名病人进行 3 个月的追踪研究,发现机械方法结合含漱药物能降低口气值、VSCs 水平、舌苔指数和细菌数量,有效控制口臭。

2.2 新方法

2.2.1 药用植物疗法 对药用植物治疗口臭研究中,以药用植物对口臭致病菌的抑制及对 VSCs 减少的研究居多。多项研究表明绿茶茶多酚,黄芩,五倍子等药用植物及其活性成分对口腔产臭厌氧菌有明显的抑制作用。朱彩莲等通过长期和大量的实

实验室研究得出川连、白菊花、牡丹皮、大戟、虎杖、五加皮、佩兰、百部、乌梅干、黄柏、金银花、板兰根、五倍子和紫草,抑制 VSCs 的效果最为明显,VSCs 值在 23.75~75.5 ppb 之间;牡丹皮、金银花、板兰根、大戟、白菊花、仙鹤草、五倍子和川连的抑菌效果最为明显,抑菌率在 70%~100%之间^[21]。但中草药抑制 VSCs 和抑菌率的相关分析显示二者并不平行。综合评价表明川连、白菊花、牡丹皮、大戟、虎杖、五加皮、佩兰、百部、乌梅干、黄柏、金银花、板兰根、五倍子、紫草抑制 VSCs 的效果较强,适合作为预防和抑制口臭的保健用药。Sterer 等^[22]将含有四种药用植物(鼠尾草、紫锥菊、熏衣草和乳香黄连木树胶)活性成分的上腭黏附片用于 56 名健康的年轻人(平均年龄 27.3 岁),发现受试者口气值($P<0.001$)和 VSCs 水平($P=0.013$)明显降低,使用效果优于锌和氯己定。Lodhia 等^[23]比较绿茶粉与其它四种除口臭产品(佳洁士牙膏、薄荷糖、无糖口香糖和欧芹油)的临床治疗效果,发现绿茶粉能够迅速降低 VSCs 水平,但持续时间短(仅 1 小时)。

2.2.2 益生菌 WHO 对益生菌的定义是以适当剂量服用时,对宿主(人或动物)健康有益的活体微生物制剂。益生菌包括双歧杆菌族、乳酸杆菌族和链球菌族等。从口腔中寻找有益菌直接作用于口腔,从而有效地恢复口腔内菌群正常的生态平衡,为治疗口臭提供了一个新方法。唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)是一种益生菌,它是婴幼儿口腔中最先定植的细菌,是口腔内正常菌群。唾液链球菌可参与宿主局部生物屏障的构成,维持宿主口腔菌群的生态平衡。*S. salivarius* K12 是唾液链球菌的一个亚种,可从健康儿童口腔中分离获取。研究发现 *S. salivarius* K12 可分泌某种细菌素,对口臭相关细菌有抑制作用^[24]。近年国外将这种细菌作为益生菌直接用于口腔治疗链球菌性咽喉炎及口臭,取得了较满意效果^[25]。

魏斯菌属是 1993 年 Collins 等提议建立的一个新菌属,属乳酸菌群(lactic acid bacteria),目前至少由 12 个菌种组成。食物魏斯菌(*Weissella cibaria*)为不形成芽孢、无动力、触酶阴性的革兰阳性杆菌,广泛分布于发酵食物(如腊肠、泡菜)中,还可分离于人类或其他动物^[26]。Kang 等研究发现从儿童唾液分离获取的三株食物魏斯菌与具核梭杆菌 37℃ 共培养 24 h 后,均能有效抑制具核梭杆菌 VSCs 的产生($P<0.05$),并使具核梭杆菌浓度降低 5 log CFU/ml^[27]。研究还发现食物魏斯菌产生的大量抗菌物质 -- 过氧化氢对具核梭杆菌的繁殖扩增具有抑制作用。他们同时对 46 名健康者进行了食物魏斯菌的临床应用研究,受试者 1 天两次(14:00~15:00;19:00~20:00)分别口含 15 ml 食物魏斯菌制剂(10^9 CFU/ml)或安慰剂 2 min。于治疗前、治疗后第 2 天清晨起床后未行任何口腔护理时,检测每位受试者口腔中的 VSCs 水平,以评价食物魏斯菌制剂的治疗效果。结果显示,在治疗后试验组口臭患者的硫化氢和甲硫醇水平分别降低约 48.2%($P<0.05$)和 59.4%($P<0.05$)。该研究提示,服用这种生物制剂,将使口腔内 VSCs 维持在较低水平。

2.2.3 抗口臭主要致病菌特异性卵黄抗体(IgY) 鸡卵黄抗体 IgY 是指由鸡血清进入到鸡卵黄中的免疫球蛋白 G。因此 IgY 的结构与 IgG 非常相似,具有典型的免疫球蛋白空间构象。研究表明 IgY 具有高度的稳定性,同时对热、酸、碱等条件的耐受

性也较强。有关研究已证实,特异性 IgY 对口腔中引起龋齿的变异链球菌^[28]、牙周病的可疑致病菌 -- 牙龈卟啉单胞菌^[29]具有显著抑制效果,治疗效果较理想,其最大的特点就是专一性强,无毒副作用,同时 IgY 成本相对较低,易于形成规模生产,是一种安全、高效的口腔局部防治制剂,作为一种绿色治疗手段具有很好的市场前景。

目前关于特异性 IgY 防治口臭的研究鲜见报道,大连理工大学"动物生物技术与营养研究室"正在积极开展该方面的研究工作,并已取得阶段性进展。这种治疗方法的原理是采用口臭主要致病菌(牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、具核梭杆菌、齿垢密螺旋体、福塞斯拟杆菌以及 *Solobacterium moorei* 等)作为抗原,免疫产蛋母鸡并诱导其体液免疫系统产生高效价的免疫球蛋白。通过改良水溶法精提其中的有效物质,之后通过被动免疫的方法应用于人口腔,从而达到治疗的目的。徐永平等^[30]已发明了抗口臭主要致病菌 *S. moorei* 特异性 IgY 制剂,该制剂可以广泛应用于漱口液、口腔喷剂、牙膏、含片或口香糖等产品中,使用方便,安全有效。

3 展望

口臭作为一种特殊症状直接影响着人们的身心健康,关于口臭在口腔内的成因已较为明确,即牙周病和舌苔中所隐藏的细菌是导致口源性口臭的主要来源。目前口臭治疗所采用的化学抗菌剂虽然效果明显,但是在杀灭产臭菌的同时,容易使口腔微生态环境遭到破坏。这使人们把目光投向了化学抗菌剂替代品的研究,如使用天然植物、口腔益生菌和特异性 IgY 治疗口臭。随着研究的不断深入,相信这些绿色生物制剂必将具有广阔的应用前景。

参考文献(References)

- [1] Liu XN, Shinada K, Chen XC, et al. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population [J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(1): 31-36
- [2] Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, et al. Oral malodour in the general population in Japan. In: Rosenberg, M (ed.): Bad Breath: Research Perspectives [M], Tel Aviv, Ramot Publishing, 1995, 119-136
- [3] Delanghe G, Ghyselen J, Bollen C, et al. An inventory of patients' response to treatment at a multidisciplinary breath odor clinic [J]. Quintessence Int, 1999, 30(5): 307-310
- [4] Delanghe G, Ghyselen J, Feenstra L, et al. Experiences of a Belgian multidisciplinary breath odour clinic [J]. Acta Otorhinolaryngol Belg, 1997, 51(1): 43-48
- [5] Boever De EH, Loesche WJ. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor [J]. J Am Dent Assoc, 1995, 126(10): 1384-1393
- [6] Nakano Y, Yoshimura M, Koga T. Correlation between oral malodor and periodontal bacteria [J]. Microbes Infect, 2002, 4(6): 679-683
- [7] Figueiredo LC, Rosetti EP, Marcantonio E Jr, et al. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease [J]. J Periodontol, 2002, 73(11): 1338-1345
- [8] Persson S, Edlund MB, Claesson R, et al. The formation of hydrogen sulfide and methyl-mercaptan by oral bacteria [J]. Oral Microbiol Immunol, 1990, 5(4): 195-201

- [9] Tanaka M, Yamamoto Y, Kuboniwa M, et al. Contribution of periodontal pathogens on tongue dorsa analyzed with real-time PCR to oral malodor [J]. *Microbes Infect*, 2004, 6(12): 1078-1083
- [10] Roldan S, Herrera D, O'Connor A, et al. A combined therapeutic approach to manage oral halitosis: A 3-month prospective case series [J]. *J Periodontol*, 2005, 76(6): 1025-1033
- [11] 范亚贤, 王者玲, 杨圣辉, 等. 口臭与主要产臭菌的相关性分析 [J]. *北京口腔医学*. 2005, 13(4): 221-223
Fan Ya-xian, Wang Zhe-ling, Yang Sheng-hui, et al. Analysis of the relationship between halitosis and oral bacteria [J]. *Beijing Journal of Stomatology*, 2005, 13(4): 221-223 (In Chinese)
- [12] Yaegaki K, Sanada K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients [J]. *J Periodontol*, 1992, 63(9): 783-789
- [13] Hartley MG, El-Maaytah MA, McKenzie C, et al. The tongue microbiota of low odour and malodorous individuals [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 1996, 9(5): 215-223
- [14] Hartley G, McKenzie C, Greenman J, et al. Tongue microbiota and malodour: Effects of metronidazole mouthrinse on tongue microbiota and breath odour [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 1999, 11(4): 226-233
- [15] Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients [J]. *J Clin Microbiology*, 2003, 41(2): 558-562
- [16] Washio J, Sato T, Koseki T, et al. Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue biofilm and their relationship with oral malodour [J]. *J Med Microbiol*, 2005, 54(9): 889-895
- [17] Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK, et al. Identification of oral bacterial species associated with halitosis [J]. *J Am Dent Assoc*, 2007, 138(8): 1113-1120
- [18] Kageyama A, Benno Y. Phylogenic and phenotypic characterization of some Eubacterium-like isolates from human feces: Description of *Solobacterium moorei* Gen. Nov., Sp. Nov [J]. *Microbiol Immunol*, 2000, 44(4): 223-227
- [19] Haraszthy VI, Gerber D, Clark B, et al. Characterization and prevalence of *Solobacterium moorei* associated with oral halitosis [J]. *J Breath Res*, 2008, 2: 1-8
- [20] Loesche WJ, Kazor C. Microbiology and treatment of halitosis [J]. *Periodontology*, 2000, 28: 256-279
- [21] 朱彩莲, 李鸣宇. 抑制口臭作用中药的筛选和评价 [J]. *上海第二医科大学学报*. 2005, 25 (4): 345-348
Zhu Cai-lian, Li Ming-yu. Screening of Chinese herbs for anti-halitosis activity [J]. *Academic Journal of Shanghai Second Medical University*. 2005, 25 (4): 345-348 (In Chinese)
- [22] Sterer N, Nuas S, Mizrahi B, et al. Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation [J]. *J Dent*, 2008, 36(7): 535-539
- [23] Lodhia P, Yaegaki K, Khakbaznejad A, et al. Effect of green tea on volatile sulfur compounds in mouth air [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2008, 54(1): 89-94
- [24] Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ, et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters [J]. *J Appl Microbiol*, 2006, 100(4): 754-764
- [25] Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, et al. Safety Assessment of the Oral Cavity Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(4): 3050-3053
- [26] Björkroth KJ, Schillinger U, Geisen R, et al. Taxonomic study of *Weissella confusa* and description of *Weissella cibaria* sp. nov., detected in food and clinical samples [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2002, 52(Pt 1):141-148
- [27] Kang MS, Kim BG, Chung J, et al. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds [J]. *J Clin Periodontol*, 2006, 33(3): 226-232
- [28] Carlander D, Kollberg H, Larsson A. Retention of specific yolk IgY in the human oral cavity [J]. *Bio Drugs*, 2002, 16 (6): 433-437
- [29] Yokoyama K, Sugano N, Shimada T, et al. Effects of egg yolk antibody against *Porphyromonas gingivalis* gingipains in periodontitis patients [J]. *J Oral Sci*, 2007, 49(3): 201-206
- [30] 徐永平, 李晓宇, 续繁星, 等. 一种防治口臭致病菌的特异性卵黄抗体制剂及其应用 [P]. 中国, 200810228819.8, 2008.
Xu Yong-ping, Li Xiao-yu, Xu Fan-xing, et al. Preparation and application of specific egg yolk immunoglobulins against halitosis [P]. 2008, Application No.: 200810228819.8 (in Chinese)