DOI:10.12441/spyswjs.20250731004 [文章编号] 1673-1689(2026)06-0043-09

# 唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠正畸诱导性骨吸收的影响

俞昌浩[1] 胡 凯[1] 毛丙永[1] 唐 鑫[1] 张秋香[1] 崔树茂[1] 徐贤寅[2*]

(1. 江南大学食品学院,江苏 无锡 214122; 2. 江南大学附属儿童医院(无锡市儿童医院),江苏 无锡 214042)

**摘要:**【目的】评估唾液联合乳杆菌(*Ligilactobacillus salivarius*, *L. salivarius*)CCFM1398及其后生元对大鼠正畸诱导性骨吸收的缓解作用。【方法】采用MC3T3-E1成骨细胞模型和正畸诱导性骨吸收大鼠模型,综合评价唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元调节牙槽骨骨吸收的生物活性。【结果】在MC3T3-E1细胞模型中,唾液联合乳杆菌CCFM1398能够显著上调骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的表达。在大鼠模型中,该菌株或其后生元能够显著降低探诊深度和牙龈指数评分,并通过减少破骨细胞数量改善骨吸收,同时下调牙龈组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)的表达水平,有效缓解牙龈炎症。【结论】证实唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元可有效改善大鼠正畸诱导性骨吸收,为开发具有骨吸收调节功能的益生菌/后生元制剂提供理论依据。

**关键词:**唾液联合乳杆菌CCFM1398;后生元;正畸;骨吸收;炎症

# Effects of *Ligilactobacillus salivarius* CCFM1398 and Its Postbiotics on Orthodontic-induced Bone Resorption in Rats

*YU Changhao*[1] *HU Kai*[1] *MAO Bingyong*[1] *TANG Xin*[1] *ZHANG Qiuxiang*[1]
*CUI Shumao*[1] *XU Xianyin*[2*]

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University (Wuxi Children's Hospital), Wuxi 214042, China)

**Abstract:** [**Objective**] This study aims to evaluate the alleviating effects of *Ligilactobacillus salivarius* (*L. salivarius*) CCFM1398 and its postbiotics on orthodontic-induced bone resorption in rats. [**Method**] This study used MC3T3-E1 osteoblast model and the rat model of orthodontic-induced bone resorption to comprehensively evaluate the biological activity of *L. salivarius* CCFM1398 and its postbiotics in modulating alveolar bone resorption. [**Result**] *L. salivarius* CCFM1398 significantly induced the expression of osteoprotegerin (OPG) in MC3T3-E1 cells. This strain or its postbiotics significantly reduced the probing depth and gingival index score of the rat model of orthodontic-induced bone resorption. They ameliorated bone resorption by reducing the number of osteoclasts and relieved gingival inflammation by down-regulating the expression levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and myeloperoxidase (MPO). [**Conclusion**] *L. salivarius* CCFM1398 and its postbiotics can ameliorate orthodontic-induced bone resorption in rats. The findings provide a theoretical basis for the development of probiotic/postbiotic agents with bone resorption-modulating functions.

**Keywords:** *Ligilactobacillus salivarius* CCFM1398; postbiotic; orthodontic; bone resorption; inflammation

---

**基金项目:**国家自然科学基金项目(32372300)。

**通信作者:**徐贤寅(1974—),男,硕士,主任医师,主要从事腔颌面部间隙感染、牙周炎、舌癌细胞研究。Email:imaginal_line@sina.com

**收稿日期:**2025-07-31 **修回日期:**2025-09-01

正畸治疗是矫正牙齿排列不齐的有效方法，其核心治疗原理依赖于正畸力驱动牙槽骨的移动，即施加压力部位发生骨吸收、施加拉力部位发生骨形成[1]。然而，在实际的正畸治疗过程中，由于矫正力过大超出牙周适应能力、口腔局部炎症或病变、口腔卫生不良等因素的影响，可引发过度的骨吸收，进而增加牙根吸收、牙槽骨流失、牙周袋形成和牙齿松动等并发症的发生风险，影响治疗效果和口腔健康[2-3]。骨吸收的发生机制主要归因于成骨细胞和破骨细胞的数量及两者表达的骨稳态相关因子的比例失衡[4]。在正畸诱导牙槽骨过度吸收的过程中，牙槽骨局部的成骨细胞受刺激后上调核因子κB受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）的表达，同时下调OPG的表达，使RANKL与破骨细胞上的核因子κB受体活化因子（receptor activator of nuclear factor-κB，RANK）结合程度更高，从而促进破骨细胞的增殖和分化，并加剧牙槽骨的骨吸收[5]。综上，OPG/RANKL/RANK信号通路是调控正畸诱导性骨吸收的重要干预靶点。

目前，用于治疗过度骨吸收相关疾病的药物主要是阿仑膦酸钠和地舒单抗。前者可直接诱导破骨细胞程序性凋亡[6]；后者则通过与RANKL竞争性结合RANK，抑制破骨细胞分化[7]。然而，两者均存在抑制骨重建和导致颌骨坏死等副作用[8-9]。因此，开发新型、有效且副作用较小的改善骨吸收的干预策略具有重要意义。

益生菌是一类能够给宿主健康带来益处的活的微生物，而后生元是对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂[10-11]。益生菌和后生元凭借生物活性优异、安全性高且副作用低等优势，逐渐成为功能生物制剂领域的研究热点。近年来，益生菌和后生元在调节骨吸收方面也展现出优异的性能。例如，口服植物乳植杆菌GMNL-622能够改善卵巢切除小鼠的骨质疏松、下调小鼠胫骨中*rankl*的mRNA水平并上调*opg*的mRNA水平[12]。口服*Streptococcus cristatus* CA119可增加小鼠血清中OPG/RANKL的比例，进而显著改善牙周炎诱发的牙槽骨的骨吸收[13]。后生元方面，灭活的植物乳植杆菌MD35能够显著抑制RANKL诱导的小鼠骨髓来源巨噬细胞向破骨细胞的分化[14]。然而，益生菌或后生元对于正畸诱导性骨吸收的调节功能鲜有报道，亟待挖掘能够靶向OPG/RANKL/RANK信号通路以改善牙槽骨稳态的益生菌菌株。

通过体外MC3T3-E1细胞和正畸诱导性骨吸收大鼠模型，综合考察了作者所在实验室前期分离自健康青少年口腔牙菌斑的唾液联合乳杆菌CCFM1398调节正畸诱导性骨吸收的生物活性，以期为靶向调节骨吸收的益生菌菌株及其后生元的开发提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

#### 1.1.1 菌株

唾液联合乳杆菌CCFM1398：江南大学食品微生物菌种保藏中心。

#### 1.1.2 材料与试剂

雄性Wistar大鼠：北京维通利华实验动物技术有限公司；检测白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、OPG、TNF-α、IL-6、MPO的ELISA试剂盒：南京森贝伽生物科技有限公司；RNA提取试剂盒、cDNA逆转录及qPCR荧光定量试剂盒：南京诺唯赞生物科技有限公司；qPCR相关引物：生工生物工程（上海）股份有限公司；通用型组织固定液：武汉赛维尔生物科技有限公司；α-MEM培养基、胎牛血清、胰酶：美国赛默飞世尔科技公司；苏木精-伊红（hematoxylin-eosin，H&E）高清恒染试剂盒、抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate-resistant acid phosphatase，TRAP）染液套装、抗坏血酸（纯度≥99%）、地塞米松（纯度≥99%）：美国Servicebio公司；*β*-甘油磷酸钠（纯度≥98%）：上海麦克林生化科技股份有限公司。

#### 1.1.3 仪器与设备

高通量组织破碎仪：SCIENTZ-48型，宁波新芝生物科技股份有限公司；冷冻干燥机：SCIENTZ-10N/A型，宁波新芝生物科技股份有限公司；Micro-CT活体成像系统：Quantum GX型，美国Perkinelmer公司；数字切片扫描仪：Pannoramic DESK型，匈牙利3DHISTCH公司；多功能酶标仪：Multiscan Go型，美国赛默飞世尔科技公司；实时荧光定量PCR仪：CFX96型，美国Bio-Rad公司；冷冻离心机：5810R型，德国Eppendorf公司；隔水式恒温培养箱：GRP-9160型，上海森信实验仪器有限公司；电子天平：ME204E型，上海梅特勒-托利多有限公司；高压

蒸汽灭菌锅：GR60DA型，厦门致微有限公司；超净工作台：SW-CJ-1FD型，苏州安泰空气技术有限公司；小型台式高速离心机：5424R型，德国Eppendorf公司；台式高速冷冻离心机：5810R型，德国Eppendorf公司。

### 1.2　菌株培养及其后生元制备

#### 1.2.1　菌株培养

将冻存于−80 ℃的唾液联合乳杆菌CCFM1398在MRS固体培养基上划线，并于37 ℃恒温培养至形成单菌落。挑取单菌落于5 mL MRS液体培养基中活化，并以体积分数2%的接种量传代3次以获得高活性的菌株。

#### 1.2.2　菌株发酵上清液及菌体裂解液制备

采用无菌生理盐水将活化后的菌悬液浓度调整为$1\times10^9$ CFU/mL，2 500 *g*离心20 min，采用0.22 μm无菌滤膜过滤，获得发酵上清液。使用高压均质机，于1 200 MPa下将$1\times10^9$ CFU/mL的菌悬液均质10 min，采用0.22 μm无菌滤膜过滤，获得菌体裂解液。上述收集的样品于−20 ℃保存备用。

#### 1.2.3　活菌菌悬液及后生元制备

将活化后的菌液于8 500 *g*离心20 min，采用无菌生理盐水将菌体沉淀洗涤2次，使用10 g/L脱脂牛奶溶液重悬菌体以获得活菌菌悬液，将收集的样品冻干保存。菌株后生元的制备是将活化后的菌液于105 ℃灭活10 min后进行洗涤、重悬和冻干。活菌菌悬液及后生元用于大鼠干预试验，干预前使用无菌PBS将菌体浓度调整为$1\times10^9$ CFU/mL。

### 1.3　MC3T3-E1试验

#### 1.3.1　MC3T3-E1细胞向成骨细胞的诱导分化

将保藏于液氮中的MC3T3-E1细胞于37 ℃水浴中解冻，接种于α-MEM完全培养基，并于37 ℃、体积分数5%的$CO_2$条件下培养。待细胞密度达到90%以上，每隔2~3 d换1次成骨诱导培养基，持续培养21 d以诱导MC3T3-E1细胞分化为成骨细胞。细胞培养基成分如下：

1）α-MEM完全培养基：α-MEM培养基920 mL/L，胎牛血清70 mL/L，稀释100倍的抗生素溶液（10 000 U/mL青霉素+10 mg/mL链霉素）10 mL/L。

2）成骨诱导培养基：α-MEM完全培养基中加入10 mmol/L的*β*-甘油磷酸钠、50 μg/mL抗坏血酸、100 nmol/L地塞米松。

#### 1.3.2　OPG表达水平测定

MC3T3-E1细胞以$1\times10^4$个/孔接种于6孔板中，每孔加入2 mL含有体积分数5%的菌株发酵上清液或菌体裂解液的成骨诱导培养基，其中空白组采用2 mL不含发酵上清液和菌体裂解液的成骨诱导培养基。诱导21 d后收集细胞培养上清液，使用ELISA试剂盒测定细胞培养上清液中OPG的水平。

#### 1.3.3　*opg*转录水平测定

MC3T3-E1细胞以$5\times10^4$个/孔接种于24孔板中，每孔加入2 mL含有体积分数5%的菌株发酵上清液或菌体裂解液的成骨诱导培养基，其中空白组采用2 mL不含发酵上清液和菌体裂解液的成骨诱导培养基。诱导21 d后，严格按照试剂盒说明书的方法提取细胞的RNA，进行逆转录及qPCR，*opg*的mRNA相对水平通过$2^{-\Delta\Delta C_t}$法计算，内参基因为*β-actin*，引物设计见表1。

### 1.4　正畸大鼠模型构建

#### 1.4.1　动物试验设计

本次动物试验获得无锡血吸虫病防治研究所动物伦理委员会批准（伦理编号：IACUC-JIPD-2023-141）。24只大鼠随机分成4组（$n$=6），分别为对照组、模型组、活菌干预组及后生元干预组，在温度（23±2）℃、相对湿度（50±10）%、明暗交替12 h的SPF屏障中饲养。大鼠适应性饲养1周后，除对照组外，均采用Wang等[15]的方法并联合中间普雷沃氏菌（*Prevotella intermedia*，*P. intermedia*）构建正畸大鼠模型。造模方法简述如下：采用镍钛弹簧于大鼠第一磨牙与中切牙间施加50 g牵引力并用1 mL的$1\times10^9$ CFU/mL中间普雷沃氏菌在0~6 d和8~14 d进行每天1次的口腔灌洗。活菌干预组及后生元干预组的大鼠在灌洗后6 h，分别再用1 mL的$1\times10^9$ CFU/mL唾液联合乳杆菌CCFM1398活菌菌悬液和后生元进行口腔灌洗。在第7天和第14天时，收集大鼠唾液样本并记录体质量、正畸牙齿移动（orthodontic tooth movement，OTM）、牙龈指数和探诊深度的数据。所有大鼠于第14天麻醉后处死，并收集上颌骨和牙龈组织。大鼠试验流程见图1。

#### 1.4.2　OTM、探诊深度和牙龈指数测定

OTM：大鼠右侧第一磨牙至中切牙之间的距离，用游标卡尺测定[16]。探诊深度：使用探针测定

表 1　引物序列

Table 1　Primer sequences

| 基因 | 正向引物（5′—3′） | 反向引物（5′—3′） |
|---|---|---|
| *opg* | AGAGACGCACCTAGCACTGA | GATGTGACAGTGACACCAGGA |
| *β-actin* | CTATTGGCAACGAGCGGTTCC | GCACTGTGTTGGCATAGAGGTC |

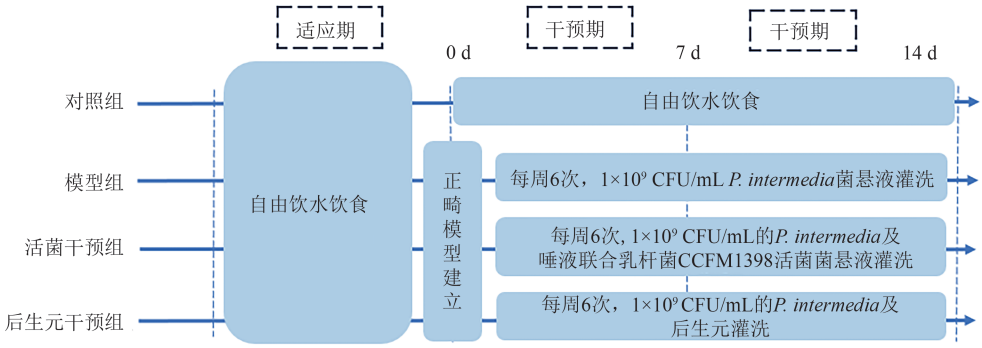



图 1　大鼠试验流程

Fig. 1　Experimental procedure in rats

表 2　牙龈指数评分

Table 2　Gingival index scoring criteria

| 评分/分 | 病理现象 |
|---|---|
| 0 | 健康，无炎症 |
| 1 | 轻度炎症，探诊时牙龈不易出血 |
| 2 | 中度炎症，探诊时牙龈易出血 |
| 3 | 重度炎症，未探诊即可观察到牙龈出血 |

大鼠右侧第一磨牙处的龈下深度。牙龈指数：根据表 2 描述的病理情况对牙龈指数进行评分。

1.4.3　组织病理学和破骨细胞数量分析

将上颌骨组织置于 4 g/dL 多聚甲醛中固定 24 h，使用 10 g/dL 乙二胺四乙酸（EDTA）在 4 ℃下进行脱钙处理并使用石蜡包埋，最后沿大鼠第一磨牙长轴方向矢状面，将牙齿切成 2 μm 厚的组织切片。采用 H&E 和 TRAP 染色法对组织切片进行染色，分别用于观察上颌骨第一磨牙处的组织病理情况及破骨细胞数量。

1.4.4　微型计算机断层扫描（micro-computed tomography，Micro-CT）分析

将大鼠上颌骨置于 4 g/dL 多聚甲醛中固定 48 h，用 PBS 洗涤并晾干。采用 Micro-CT 技术检测大鼠牙槽骨的骨吸收情况，工作参数设定为：电压 100 kV，电流 88 μA，视野范围 18 μm，成像旋转 360°，采集时间 4 min。基于 Micro-CT 图像计算造模处骨体积（bone volume，BV）与牙槽骨总体积（total volume，TV）的比值（BV/TV 值）。

1.4.5　ELISA 试验

采用 ELISA 试剂盒测定大鼠牙龈组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 MPO 的质量浓度。

1.5　数据统计

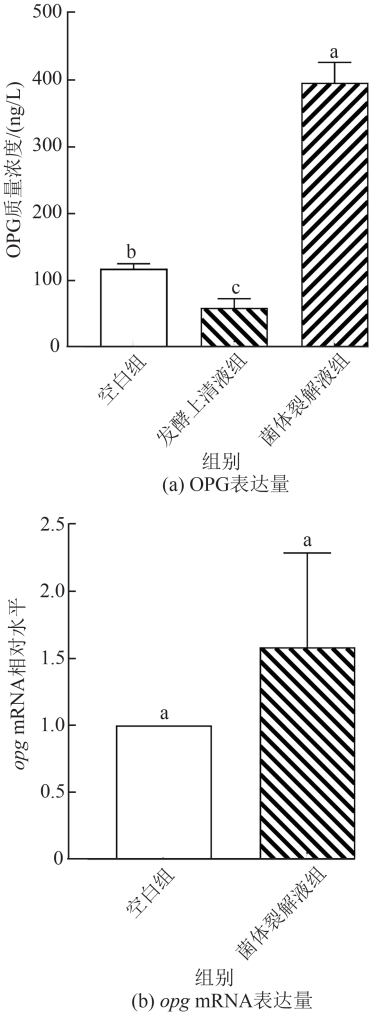
所有试验结果均表示为平均值±标准差。采用 GraphPad Prism 10.1.2 软件对数据进行统计分析，2 组间差异性分析采用 *t* 检验，3 组及以上的组间差异性分析采用单因素方差分析中的 Tukey 事后检验。

## 2　结果与讨论

### 2.1　唾液联合乳杆菌 CCFM1398 对 MC3T3-E1 细胞 OPG 表达水平的影响

OPG 是 RANKL 的诱饵受体，可通过与 RANKL 直接结合，削弱 RANKL 与 RANK 的相互作用，从而减少破骨细胞分化[17]。因此，基于 MC3T3-E1 细胞系，首先考察了唾液联合乳杆菌 CCFM1398 诱导 OPG 表达的能力。如图 2（a）所示，唾液联合乳杆菌 CCFM1398 的菌体裂解液能够显著诱导 MC3T3-E1 细胞表达 OPG，其表达量为空白组的 3.36 倍。经菌体裂解液干预后，MC3T3-E1 细胞的 *opg* 转录水平也有上调趋势，而用发酵上清液干预不能起到相似的效果，见图 2（b）。上述结果表明，唾液联合乳杆菌 CCFM1398 的菌体成分（后生元）对 MC3T3-E1 细胞的 OPG 表达水平具有上调作用。由此推断，唾液联合乳杆菌 CCFM1398 的后生元可能具备调节 OPG/RANKL/RANK 通路、减少破骨细胞分化，从

而缓解骨吸收的生物学功能。综上，唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元在缓解正畸诱导性骨吸收方面具有一定潜力。因此，进一步开展正畸诱导性骨吸收大鼠模型试验，以验证该菌株及其后生元调节骨吸收的活性。



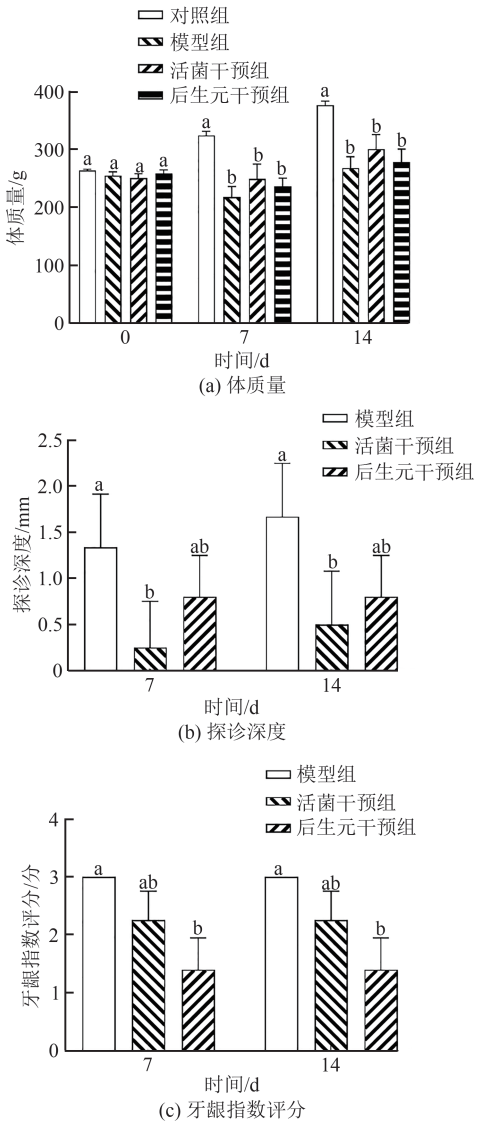

不同字母表示组间差异显著（$P$<0.05）。

图2　MC3T3-E1细胞的OPG表达水平

Fig. 2　Expression levels of OPG in MC3T3-E1 cells

## 2.2　唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠体质量及口腔表观指标的影响

体质量直接反映了宿主的健康状态。如图3(a)所示，相较于对照组，模型组、唾液联合乳杆菌CCFM1398活菌干预组及后生元干预组大鼠的体质量在第7天和第14天均显著降低，表明正畸模型的构建过程对大鼠的摄食或生长发育产生了负面影响。探诊深度反映了牙周组织的破坏程度，其数值的增加表示牙槽骨骨吸收和牙周炎症的加剧[18]。牙龈指数评分直接反映大鼠牙龈的病理情况，评分提高预示着牙龈健康水平欠佳和炎症水平提高。由图3(b)~(c)可知，在第7天和第14天，相较于模型组，活菌干预组的探诊深度显著下降，后生元干预组大鼠的探诊深度也有下降趋势。牙龈指数评分方面，与模型组相比，唾液联合乳杆菌CCFM1398后生元的干预可显著降低大鼠的牙龈指数评分，活菌干预组大鼠的牙龈指数评分也具有下降趋势。研究表明，罗伊氏乳杆菌DSM17938、副干酪乳酪杆菌SD1等益生菌能够通过抑制口腔致病菌，改善正畸患者牙周健康情况[19]。而唾液联合乳杆菌CCFM1398调节牙周健康的机制可




不同字母表示组间差异显著（$P$<0.05）。

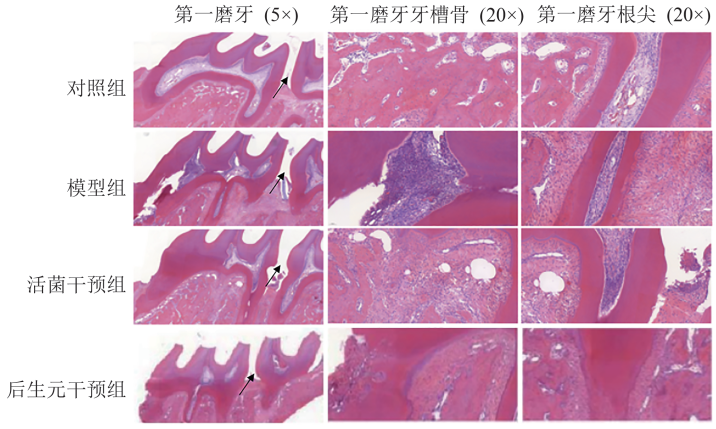
图3　唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠体质量、探诊深度、牙龈指数评分的影响

Fig. 3　Effects of *L. salivarius* CCFM1398 and its postbiotics on the body mass, probing depth, and gingival index score of rats

能与上述菌株有所差异。由于唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元具备上调MC3T3-E1细胞OPG表达的功能，其更可能通过靶向调节骨细胞分化，从而改善正畸诱导的牙周健康问题。

### 2.3 大鼠上颌骨第一磨牙处的组织病理学分析

采用H&E染色进一步分析唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元干预对正畸大鼠上颌骨第一磨牙处病理情况的影响。如图4所示，对照组大鼠的牙周组织结构完整，未见炎症细胞浸润及牙槽骨吸收。相较于对照组，模型组牙周组织破坏程度加剧，第一磨牙和第二磨牙间缝隙增大，同时伴有牙槽骨吸收和第一磨牙根尖处炎症细胞聚集的现象。而唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元的干预缓解了牙周组织损伤、牙槽骨吸收和炎症细胞的聚集，改善了上颌骨的病理情况。H&E染色的结果进一步证明了唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元能够缓解正畸诱导的大鼠牙槽骨过度骨吸收及牙周组织炎症。




黑色箭头指示第一磨牙和第二磨牙的间距。

图4 大鼠上颌骨第一磨牙处的组织病理学分析结果

Fig. 4 Histopathological analysis results of the maxillary first molar in rats

### 2.4 唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠上颌骨骨吸收的影响

TRAP是破骨细胞中的生物标记物，利用TRAP染色可对破骨细胞的数量进行比较[20]。通过破骨细胞的TRAP染色和上颌骨的Micro-CT扫描图像，综合评估了唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对正畸大鼠牙槽骨骨吸收的调节作用。如图5(a)~(b)所示，相较于对照组，模型组大鼠的第一磨牙牙槽骨处的破骨细胞数量显著升高。在同等大小视野下，破骨细胞的数量增加了329.18%，表明正畸模型构建成功。而唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元的干预减少了破骨细胞数量。相较于模型组，唾液联合乳杆菌CCFM1398的干预使破骨细胞数量降低了30.00%。其后生元的干预效果更为显著，破骨细胞数量相较于模型组下降了64.00%。因此，唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元可降低正畸诱导的牙槽骨破骨细胞数量。结合MC3T3-E1细胞试验结果推断，唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元可能通过上调OPG/RANKL/RANK信号通路中OPG的表达，在一定程度上阻止了RANKL与RANK的结合并抑制了破骨细胞的分化和增殖，从而缓解了正畸造成的过度骨吸收。

此外，采用Micro-CT技术对大鼠牙槽骨的微观形态进行检测，并通过计算BV/TV值初步反映牙槽骨骨密度的相对水平[21]。由图5(c)可知，相较于对照组，模型组大鼠的第一磨牙与第二磨牙间的缝隙增大，两磨牙间的骨密度降低，证明正畸模型构建过程中大鼠牙槽骨发生了骨吸收。模型组的BV/TV值相较于对照组显著降低了42.82%，表明大鼠牙槽骨骨吸收加剧，进一步佐证正畸模型构建成功，见图5(d)。经唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元干预后，大鼠的第一磨牙与第二磨牙间的骨流失程度较模型组有所降低。另外，两者的干预使大鼠牙槽骨的BV/TV值分别较模型组分别提高了34.95%和12.07%。上述结果证明，唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元能够通过调节破骨细胞数量缓解大鼠的正畸诱导性骨吸收。据报道，唾

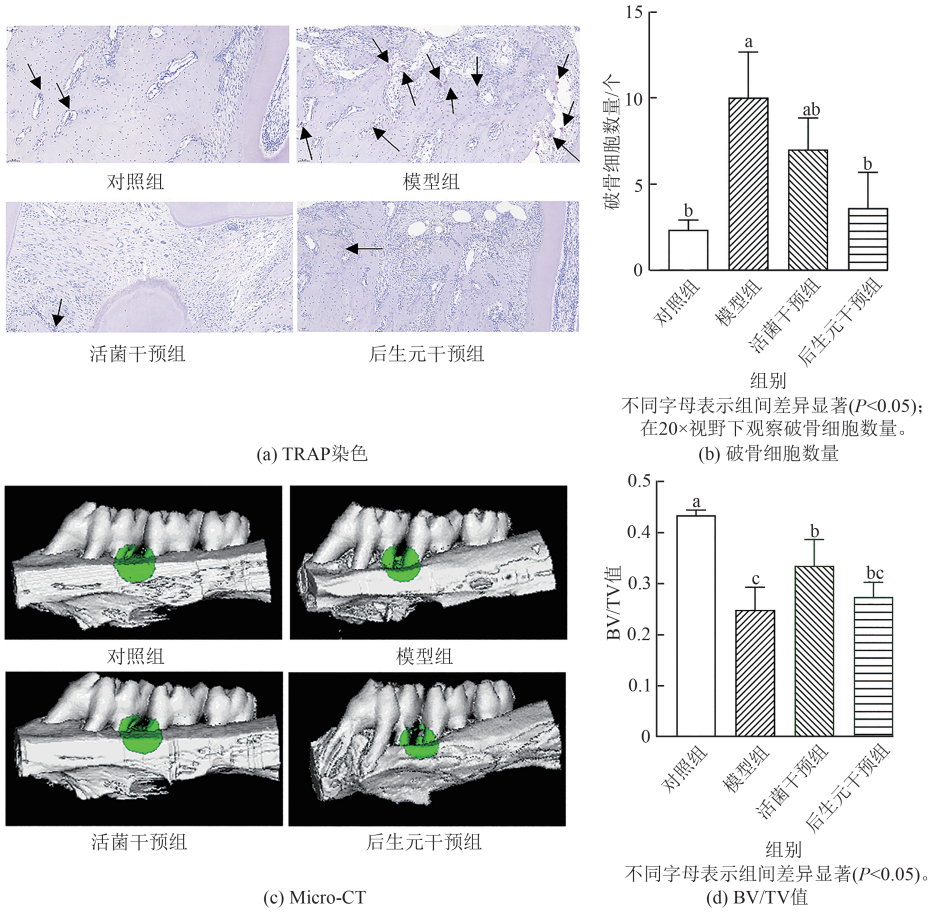


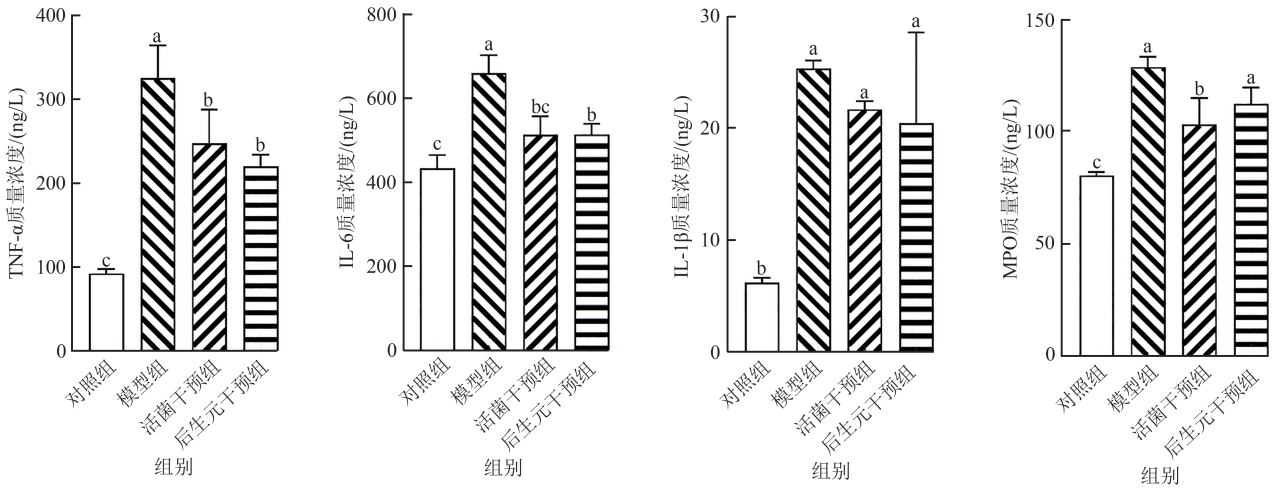

图5　唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠上颌骨骨吸收程度的影响

Fig. 5　Effects of *L. salivarius* CCFM1398 and its postbiotics on the extent of maxillary bone resorption in rats

液联合乳杆菌CCFM1332及其后生元也可通过减少破骨细胞数量缓解大鼠牙周炎诱导的牙槽骨的骨吸收，两者干预可以使BV/TV值较模型组分别提高49.50%和40.40%[22]。唾液联合乳杆菌作为口腔原位菌，与其他口腔微生物经过长期共生和竞争，成为口腔微生态的重要调节者。因此，在调节口腔骨稳态方面，采用合适剂量且具备特定活性的唾液联合乳杆菌及其后生元或将成为极具潜力的干预策略。

### 2.5　唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠牙龈组织炎症细胞因子水平的影响

TNF-α、IL-6和IL-1β等炎症细胞因子是加剧牙槽骨骨吸收的关键因素，它们既能够显著诱导成骨细胞表达RANKL以增强破骨细胞分化，又能够直接靶向结合破骨细胞上肿瘤坏死因子受体1（tumor necrosis factor receptor 1，TNFR1）等炎症因子受体，以激活下游核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）等信号通路，进一步加剧骨吸收[23-24]。牙槽骨的骨吸收加剧会导致牙周袋加深，为强致病菌提供分泌毒力因子的定植环境，从而引起牙龈和深部结缔组织发生更为强烈的炎症反应。如图6（a）~（c）所示，模型组大鼠牙龈组织的TNF-α、IL-6和IL-1β质量浓度较对照组显著升高，分别为对照组的3.53倍、1.52倍和4.07倍，表明正畸模型的构建显著提高了大鼠牙龈组织的炎症水平，这与H&E染色结果中炎症细胞聚集浸润的现象一致。而唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元的干预均能够显著降低TNF-α和IL-6质量浓度，但对IL-1β影响较小，表明唾液联合乳杆菌CCFM1398及其后生元对大鼠牙龈组织的炎症水平具有一定的调节作用。此外，在口腔炎症发生进程中，中性粒细胞可通过血管迁移至牙龈组织，吞噬和杀灭致病菌，并释放出MPO来抑制致病菌定植。因此，MPO常作为口腔炎症水平的生物标志物，其质量浓度越高，表明口腔炎症越严重[25]。由图6（d）可知，模型组大鼠牙龈组织的MPO质量浓度较对照组大




(a) TNF-α质量浓度 (b) IL-6质量浓度 (c) IL-1β质量浓度 (d) MPO质量浓度

不同字母表示组间差异显著($P$<0.05)。

图 6 唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元对牙龈组织炎症水平的影响

Fig. 6 Effects of *L. salivarius* CCFM1398 and its postbiotics on gingival inflammatory level

鼠显著提高,为对照组的 1.60 倍,表明牙龈组织炎症加剧。而唾液联合乳杆菌 CCFM1398 干预后,牙龈组织的 MPO 质量浓度较模型组显著降低了 19.90%。MPO 可能是益生菌调节口腔炎症的重要靶点,研究表明,动物双歧杆菌乳亚种 HN019 也可显著降低 MPO 表达并缓解根尖周病变大鼠的口腔炎症($P$<0.001)[26]。唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元缓解牙龈组织炎症的机制可能有如下 2 种:1)唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元通过降低牙槽骨的骨吸收程度,缓解牙周袋的加深,从而降低致病菌在牙周深处的定植和毒力因子分泌水平,降低宿主炎症激活水平;2)唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元可能对牙龈组织的炎症信号通路有直接抑制作用。上述机制的推断仍需开展后续试验进行验证。

## 3 结论

作者结合 MC3T3-E1 细胞模型和大鼠正畸诱导性骨吸收模型,综合评估了唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元调节牙槽骨骨吸收的生物活性。细胞试验方面,唾液联合乳杆菌 CCFM1398 能够显著诱导 MC3T3-E1 细胞中 OPG 的表达。大鼠试验中,唾液联合乳杆菌 CCFM1398 及其后生元通过降低破骨细胞数量以及调节牙龈组织的炎症因子水平,达到缓解大鼠正畸诱导性骨吸收和牙周组织炎症的效果。该研究为口腔益生菌/后生元的开发,尤其是在正畸诱导性骨吸收的调控方面,提供了新思路及新的菌株资源。但菌株作用机制尚需深入解析,后续将聚焦于唾液联合乳杆菌 CCFM1398 调节骨吸收的关键成分和菌株与 OPG/RANKL/RANK 通路的互作机制。

## 参考文献

[1] Alghamdi B, Jeon H H, Ni J, et al. Osteoimmunology in periodontitis and orthodontic tooth movement[J]. Current Osteoporosis Reports, 2023, 21(2): 128-146.

[2] Zamanian M Y, Golmohammadi M, Vadiyan F V, et al. A narrative review of the effects of vitamin $D_3$ on orthodontic tooth movement: focus on molecular and cellular mechanisms [J]. Food Science & Nutrition, 2024, 12(5): 3164-3176.

[3] Moradinejad M, Mazhari M, Mazhary M, et al. Effects of fixed orthodontic lingual retainers on PDL stress, root resorption risk, and tooth displacement [J]. Scientific Reports, 2025, 15: 20559.

[4] Fu Y F, Shi S W, Wu J J, et al. Osteoclast secretes stage-specific key molecules for modulating osteoclast-osteoblast communication[J]. Journal of Cellular Physiology, 2025, 240: e31484.

[5] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(14): 5169.

[6] Camargo W A, Hoekstra J W, Jansen J A, et al. Influence of bisphosphonate treatment on bone substitute performance in osteoporotic conditions[J]. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2023, 25(3): 490-501.

[7] Lewiecki E M. Denosumab：an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis [J]. Biologics：Targets and Therapy，2008，2(4)：645-653.
[8] Bullock G，Miller C A，McKechnie A，et al. A review into the effects of pamidronic acid and zoledronic acid on the oral mucosa in medication-related osteonecrosis of the jaw [J]. Frontiers in Oral Health，2021，2：822411.
[9] Liu F C，Luk K C，Chen Y C. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates *vs*. denosumab：a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan [J]. Osteoporosis International，2023，34(10)：1729-1737.
[10] Merenstein D，Pot B，Leyer G，et al. Emerging issues in probiotic safety：2023 perspectives [J]. Gut Microbes，2023，15(1)：2185034.
[11] Vinderola G，Sanders M E，Cunningham M，et al. Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition [J]. Frontiers in Microbiology，2023，14：1324565.
[12] Tsai W H，Lin W C，Chou C H，et al. The probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* attenuates ovariectomy-induced osteoporosis through osteoimmunological signaling[J]. Food & Function，2023，14(15)：6929-6940.
[13] Zhao D Y，Li M H，Pan T X，et al. Preventive and therapeutic potential of *Streptococcus cristatus* CA119 in experimental periodontitis in rats [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins，2025，17(5)：3026-3040.
[14] Myeong J Y，Jung H Y，Chae H S，et al. Protective effects of the postbiotic *Lactobacillus plantarum* MD35 on bone loss in an ovariectomized mice model [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins，2024，16(2)：541-551.
[15] Wang W，Qiao S C，Wu X B，et al. Circ_0008542 in osteoblast exosomes promotes osteoclast-induced bone resorption through M6A methylation[J]. Cell Death & Disease，2021，12：628.
[16] Zhou C H，Shi Z L，Meng J H，et al. Sophocarpine attenuates wear particle-induced implant loosening by inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption *via* suppression of the NF-κB signalling pathway in a rat model[J]. British Journal of Pharmacology，2018，175(6)：859-876.
[17] De Leon-Oliva D，Barrena-Blázquez S，Jiménez-Álvarez L，et al. The RANK-RANKL-OPG system：a multifaceted regulator of homeostasis，immunity，and cancer [J]. Medicina，2023，59(10)：1752.
[18] Li J L，Xu Z，Ayre W N，et al. AMY-101 as complement C3 inhibitor for periodontitis therapy：mechanisms，efficacy，and clinical translation [J]. Frontiers in Immunology，2025，16：1587126.
[19] Seidel C L，Gerlach R G，Weider M，et al. Influence of probiotics on the periodontium，the oral microbiota and the immune response during orthodontic treatment in adolescent and adult patients（ProMB Trial）：study protocol for a prospective，double-blind，controlled，randomized clinical trial[J]. BMC Oral Health，2022，22(1)：148.
[20] Yang Q，Mu Z S，Ma X Y，et al. Collagen peptides alleviate estrogen deficiency-induced osteoporosis by enhancing osteoblast differentiation and mineralization [J]. Journal of the Science of Food and Agriculture，2025，105(6)：3284-3295.
[21] Shibusaka K，Negishi S，Sakai N，et al. Synergistic effects of estrogen deficiency and articular disk derangement on condylar bone loss[J]. Journal of Oral Biosciences，2025，67(1)：100616.
[22] Hong Q，Ren Y，Tang X，et al. Impact of live *Ligilactobacillus salivarius* CCFM1332 and its postbiotics on *Porphyromonas gingivalis* colonization，alveolar bone resorption and inflammation in a rat model of periodontitis [J]. Microorganisms，2025，13(7)：1701.
[23] Fan Z Q，Kitaura H，Ren J Y，et al. Azilsartan inhibits inflammation-triggered bone resorption and osteoclastogenesis *in vivo via* suppression of TNF-α expression in macrophages [J]. Frontiers in Endocrinology，2023，14：1207502.
[24] Zhang H Y，Xia Y J，Yu J，et al. *Lactobacillus plantarum* AR495 improves bone health of ovariectomized mice by improving gut microbiota[J]. Food Frontiers，2024，5(2)：735-752.
[25] Xie Y X，Li Q，Huang L Y，et al. Spatial configuration-guided design of covalent organic framework-based artificial metalloantioxidases for inhibiting inflammatory cascades and regulating bone homeostasis[J]. Journal of the American Chemical Society，2025，147(22)：19113-19131.
[26] Gomes-Moura A P，Araujo L D C，Lucisano M P，et al. Probiotic-based irrigation solution reduces neutrophil extracellular trap formation and stimulates CRAMP antimicrobial peptide expression in rat teeth with induced periapical lesions[J]. Clinical Oral Investigations，2025，29(6)：317.