

# 牙面黑色素沉着与铁、龋病关系的研究进展

王建鑫<sup>1,2</sup> 王舒婷<sup>2,3</sup> 马雷<sup>1,2</sup> 岳金<sup>4</sup> 乔传跃<sup>5</sup> 林凯杰<sup>1,2</sup> 韩蕊<sup>2,3</sup>

1. 青岛大学附属医院口腔修复科 青岛 266003; 2. 青岛大学口腔医学院 青岛 266023;  
3. 青岛大学附属医院儿童口腔科 青岛 266003; 4. 青岛大学附属医院口腔颌面外科 青岛 266003;  
5. 青岛市黄岛区中医医院口腔科 青岛 266000

**[摘要]** 牙面黑色素沉着 (BTS) 表现为沿牙面龈缘分布的黑褐色条带, 通常局限于牙颈部。BTS 的病因与口腔菌群 (放线菌、卟啉单胞菌等) 密切相关, 益生菌的应用也可能成为 BTS 治疗的一个潜在方向。流行病学研究表明, BTS 与铁补充剂的使用、含铁饮食及饮水存在相关性, 过量摄入含铁食物易增加 BTS 的发生风险。此外, 铁与龋病也存在相关性, 缺铁会增加龋病易感性。因此, 本文通过文献回顾旨在为 BTS 儿童提供饮食指导, 展望 BTS 相关菌群的研究方向, 并讨论 BTS、龋病和铁之间的相互关系, 以期为 BTS 和龋病的防治提供新的思路与策略。

**[关键词]** 牙面黑色素沉着; 铁; 口腔菌群; 含铁饮食; 龋病; 放线菌; 普氏菌; 卟啉单胞菌

**[中图分类号]** R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025051



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

## Advances in the research on the relationship among black tooth stain, iron, and caries

Wang Jianxin<sup>1,2</sup>, Wang Shuting<sup>2,3</sup>, Ma Lei<sup>1,2</sup>, Yue Jin<sup>4</sup>, Qiao Chuanyue<sup>5</sup>, Lin Kaijie<sup>1,2</sup>, Han Rui<sup>2,3</sup>

1. Dept. of Prosthodontics, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; 2. School of Stomatology, Qingdao University, Qingdao 266023, China; 3. Dept. of Pediatric Dentistry, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; 4. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; 5. Dept. of Stomatology, Traditional Chinese Medical Hospital of Huangdao District, Qingdao 266000, China

Supported by: The Shandong Provincial Key Research and Development Program (2018GSF118167)

Correspondence: Han Rui, Email: hanruiyezi@sina.com

**[Abstract]** Black tooth stain (BTS) is characterized by brownish-black bands along the gingival margin. It is typically confined to the cervical region of the teeth. The etiology of BTS is closely linked to the oral microbiota, particularly bacteria, such as *Actinomyces* and *Porphyromonas*. Additionally, the use of probiotics may represent a potential therapeutic approach for BTS. Epidemiological studies have demonstrated a significant correlation between BTS and iron supplement use, iron-rich diets, and iron-containing drinking water, with the excessive consumption of iron-rich foods increasing the risk of developing BTS. Moreover, an association exists between iron status and dental caries, with iron deficiency increasing susceptibility to caries. On the basis of the above findings, this review aims to provide dietary guidance for children with BTS; explore future research directions concerning the microbiota involved in BTS; and examine the interrela-

tionship among BTS, dental caries, and iron. The goal of this review is to propose new strategies for the prevention and management of BTS and dental caries.

**[Key words]** black tooth stain; iron; oral flora; iron-containing diet; caries; *Actinomyces*; *Prevotella*; *Porphyromonas*

[收稿日期] 2024-06-04; [修回日期] 2025-01-06

[基金项目] 山东省重点研发计划 (2018GSF118167)

[作者简介] 王建鑫, 硕士, Email: 1035274849@qq.com

[通信作者] 韩蕊, 副教授, 博士, Email: hanruiyezi@sina.com

口腔内黑色素沉着按照沉着部位可分为两大类:牙龈黑色素沉着和牙面黑色素沉着(black tooth stain, BTS),前者是指因色素在牙龈过度沉积而产生的颜色改变,黑色素的过量生成是其主要原因<sup>[1]</sup>。本文则主要聚焦于后者,BTS是沿着牙面龈缘分布,沉积在以牙颈部1/3为主的一条连续或不完全连续的黑色或黑褐色条带,可发生于任何年龄,但好发于儿童<sup>[2-3]</sup>,患病率为1%~20%,患病率未见明显的性别差异性<sup>[2,4]</sup>。BTS严重影响牙齿美观,其有别于龋病组织的色素吸附,BTS是牙齿完整表面上的沉积物,常呈线性分布于龈缘,可以通过超声仪器或抛光去除,而龋齿是釉质或牙本质的不可逆性脱钙,并伴有不同程度的牙体硬组织的缺损<sup>[5-6]</sup>。尽管BTS可以通过超声清洁、砂粒子旋转抛光、赤藓糖醇喷砂等方法清除,但儿童往往不易配合,更重要的是,清除后容易复发,因此通过病因探寻其进一步防治方法尤为重要<sup>[7]</sup>。研究表明,BTS与铁密切相关。首先,BTS患者通常有高铁饮食、饮水史;其次,牙面黑色素沉着物的成分中含大量硫化铁<sup>[8]</sup>。铁具有调节口腔微生物群、抑制龋病以及提高牙齿硬度和耐酸性的功能<sup>[9]</sup>,这与BTS患者较低的龋病发病率<sup>[10-12]</sup>相一致。BTS患者可能通过摄入较多的铁,调节口腔菌群和牙齿发育,从而减少了龋病的发生;相反,缺铁会增高牙齿患龋率<sup>[13-14]</sup>,这提示人们BTS与铁、口腔菌群及龋病密切相关。本文通过回顾BTS与铁、口腔菌群及龋病之间的关系,旨在为BTS儿童提供饮食指导并探讨BTS和龋病防治的研究方向,从而为BTS和龋病的防治提供新的策略。

## 1 BTS与铁的关系

关于BTS成分的研究目前尚不明确。BTS被认为是一种特殊类型的牙菌斑,其中的铁含量显著高于正常牙菌斑,内含不溶性铁盐硫化铁,由唾液或牙龈分泌物中的铁与放线菌等产色细菌产生的硫化氢反应生成,产色细菌的生长发育需要血红素中的铁<sup>[8,15-16]</sup>。

流行病学调查同样发现,BTS与铁密切相关。有调查<sup>[17]</sup>结果显示,长期服用铁补充剂的儿童BTS患病率明显高于未服用铁补充剂的儿童,食用某些含铁量高的食物和饮用高铁含量饮水也会增加BTS的发病率<sup>[16,18]</sup>。大量调查<sup>[19-21]</sup>还显示,BTS患者患龋率低于正常人群。龋病相关研究<sup>[22-24]</sup>表明,高

铁可以减少龋病的病理性损伤,而缺铁易导致龋病的发生。铁作为口腔中一种重要的金属元素,可以为口腔细菌提供必需的营养,并且已被证明可以调节唾液微生物谱,提高牙齿硬度及耐酸性<sup>[9,25-26]</sup>。此外,由于乳铁蛋白具有很强的结合铁的能力,有临床研究<sup>[27]</sup>成功应用乳铁蛋白治愈了BTS。

综上所述,黑色沉着物中含有大量硫化铁,BTS的产生与摄入过量的铁(来自食物、饮水或铁补充剂)密切相关。铁通过影响口腔菌群结构导致BTS的形成,同时铁对致龋菌群的抑制作用减少了龋病的发生。铁防龋实验<sup>[28]</sup>也从另一角度佐证了BTS与铁之间的关联。此外,乳铁蛋白因其强大的铁结合能力,成功治愈了BTS,进一步证明了BTS与铁之间的关联。本部分从以下3个方面详细阐述BTS与铁的关系:1) BTS成分中铁含量较高;2) BTS与铁补充剂及高铁饮食、饮水的流行病学关联;3) BTS与乳铁蛋白的关联研究。

### 1.1 BTS成分中铁含量较高

Reid等<sup>[8]</sup>认为黑色沉着物是一种铁盐,可能是由细菌作用产生的硫化氢与唾液或牙龈渗出液中的铁反应形成的硫化铁。Parnas等<sup>[29]</sup>分别用石墨刮匙和金属刮匙采集BTS样本,并采用能量色散光谱法(energy dispersive spectrometry, EDS)分析样品,结果显示,金属刮匙组检测到金属离子,而石墨刮匙组未检测到金属离子,因此他们认为实验中检测到的金属离子是由于金属器械污染了样本。Zhang等<sup>[15]</sup>认为Parnas等未能检测到金属离子的痕迹可能是由于EDS检测元素的灵敏度较低,他们采用电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)分析了黑色沉着物中的金属含量,结果显示黑色沉着物的铁含量显著高于正常牙菌斑,证实了BTS中高铁含量的存在。

### 1.2 BTS与铁补充剂及高铁饮食、饮水的流行病学关联

在BTS的流行病学研究中,铁的影响也被人们广泛关注。吴海燕等<sup>[17]</sup>对675名儿童的流行病学调查显示,BTS与长期食用铁补充剂显著相关。钟南萍等<sup>[30]</sup>研究结果也表明,铁补充剂的应用与BTS显著相关。此外,经常口服铁补充剂治疗贫血的儿童中,BTS是一种常见的并发症<sup>[31]</sup>。在伊朗,有研究<sup>[32]</sup>报道儿童食用铁补充剂后牙面容易出现BTS。Garcia Martin等<sup>[16]</sup>的流行病学调查同样

显示，儿童BTS的发生与铁补充剂的摄入有统计学意义的关联，且母亲在怀孕期间服用铁补充剂也与儿童BTS显著相关。此外，BTS与经常食用富含铁的食物（如蔬菜、豆类、蛋类、乳制品）也显著相关。Prskalo等<sup>[33]</sup>的调查显示，BTS患者比无BTS人群食用更多的甜菜，而甜菜正是铁、铜等微量矿物元素的良好来源<sup>[34-35]</sup>。巴西莓是巴西北方的一种常见食物，其富含铁，有研究<sup>[36]</sup>表明其摄入与BTS之间也存在显著正相关（表1、图1）。由于产黑色素菌群（牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、变黑普氏菌）的生长需要血红素作为铁源<sup>[16]</sup>，高铁食物可能促进这些细菌在口腔内的生长和定植，进而导致BTS的形成。

表 1 BTS与含铁饮食相关性的流行病学调查结果

Tab 1 The epidemiological study on the association between BTS and iron-containing diet

研究	例数/例	年龄/岁	含铁饮食	相关性
吴海燕等 <sup>[17]</sup>	675	3~6	铁补充剂	相关
钟南萍等 <sup>[30]</sup>	597	3~6	铁补充剂	相关
Pushpanjali等 <sup>[39]</sup>	551	≥4	高铁饮水	相关
Elakiya等 <sup>[18]</sup>	600	5~74	高铁饮水	相关
Rebelo de Sousa等 <sup>[36]</sup>	346	1~87	巴西莓	相关
Nuraeni等 <sup>[45]</sup>	16	4~8	牛奶	相关
Garcia Martin等 <sup>[16]</sup>	3 273	6	乳制品 含铁高的豆类和蛋 铁补充剂	相关 相关 相关
Mesonjesi <sup>[46]</sup>	94	7~53	奶酪	相关
Prskalo等 <sup>[33]</sup>	60	15~25	甜菜 铁补充剂	相关 不相关
苗芬等 <sup>[37]</sup>	382	3~5	铁补充剂	不相关
Ortiz-López等 <sup>[38]</sup>	94	39.8	铁补充剂	不相关

然而，苗芬等<sup>[37]</sup>对3~5岁儿童的调查结果显示，BTS儿童与无BTS儿童在应用补充铁剂疗程上的差异没有统计学意义。Prskalo等<sup>[33]</sup>和Ortiz-López等<sup>[38]</sup>对成人的流行病学调查结果也表明，BTS患者与对照组在含铁药物摄入上的差异无统计学意义。这些不一致的结果可能是因为补铁会通过影响口腔菌群导致BTS，但口腔菌群受多种因素影响，并不局限于铁含量。此外，苗芬等<sup>[37]</sup>的调查对象来自医院门诊，可能存在选择性偏倚。由于成人的口腔菌群比儿童复杂，铁对BTS菌群的影响可能主要在儿童时期，因此成人间差异不显著。对于该方面有必要进一步开展流行病学调查以及对BTS成人及儿童微生物菌群分别深入研究。

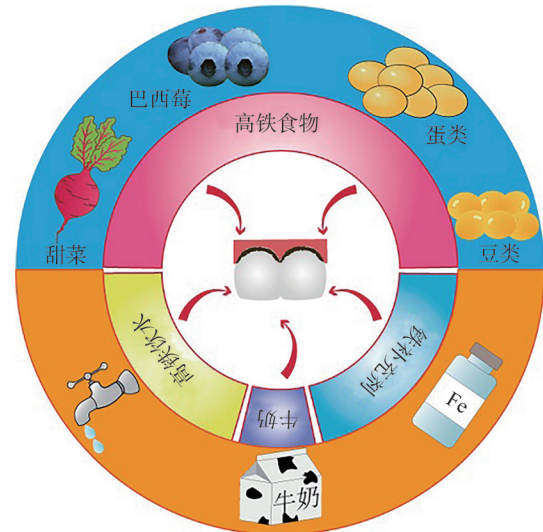


图 1 导致BTS的高铁饮食和饮水

Fig 1 High iron diet and water intake leading to BTS

BTS与饮水中铁含量也存在相关性。有学者<sup>[18,39-40]</sup>对饮水中铁含量进行了分析，结果显示BTS与饮水中的铁含量呈正相关（表1、图1）。França-Pinto等<sup>[41]</sup>对1 120名5岁儿童进行的队列研究表明，长期饮用矿泉水的儿童患BTS的概率低于长期饮用自来水的儿童。类似地，杨彬等<sup>[42]</sup>对164名儿童病例对照研究显示，无BTS组儿童饮用矿泉水人数明显多于BTS组，且BTS儿童唾液pH较无BTS儿童具有较高的趋势。Surdacka等<sup>[43]</sup>的研究结果也表明，BTS儿童的唾液pH显著高于无BTS儿童。Ortiz-López等<sup>[38]</sup>的研究进一步显示，饮用自来水会使患BTS的概率增加13倍，他们测量了唾液和不同饮用水的pH值及铁含量，结果显示，自来水中的铁含量及pH均高于矿泉水，BTS患者唾液的pH值明显高于正常人，而唾液铁含量则低于正常人；他们认为，低pH可以提高铁的溶解度，而高pH则会降低铁的溶解度。尽管自来水提供较高的铁含量，但pH升高会减少龈沟中细菌对铁的可利用性，从而改变正常的微生物群，导致口腔菌群生态失调进而引发BTS。

然而有学者<sup>[33,44]</sup>的研究结果与上述结果存在差异。Prskalo等<sup>[33]</sup>发现，BTS患者的唾液pH值低于正常人。而在Garan等<sup>[44]</sup>研究中，BTS患者与正常人的唾液pH值无差异。口腔菌群受多种因素影响，不局限于铁含量和唾液pH值，这可能导致研究结果存在差异。但上述研究结果均证实BTS与铁相关，且可能是由口腔菌群失调引起，口腔环

境的变化(如铁含量和唾液pH值)会影响口腔菌群,但铁含量和唾液pH值导致口腔菌群失调的具体菌种及机制尚不清楚,有待进一步研究。

### 1.3 BTS和乳铁蛋白的关联研究

牛奶的铁含量为4%~25%,长期饮用牛奶也容易导致BTS的形成。Nuraeni等<sup>[45]</sup>发现,经常饮用牛奶的BTS儿童唾液中的铁含量更高。Mesonjesi<sup>[46]</sup>同样发现BTS患者每天食用大量牛奶及奶酪,牛奶及奶酪中包含大量的乳铁蛋白,乳铁蛋白具有很强的结合铁的能力,因此推测BTS可能是铁饱和的牛乳铁蛋白(表1、图1)。Sangermano等<sup>[27]</sup>的研究则认为,BTS是因为铁稳态紊乱,组织和分泌物中的铁过载,循环铁缺乏,厌氧细菌合成的代谢物H<sub>2</sub>S与铁代谢紊乱中高浓度存在的铁离子发生化学反应所致。而乳铁蛋白恰好是一种每个分子能够整合2个铁离子的蛋白质,一方面它可以与细菌争夺铁离子执行铁依赖性抗菌作用,另一方面,这种阳离子蛋白质与细菌的阴离子表面成分结合,可以发挥铁非依赖性抗菌作用,这2个条件有利于抑制BTS的形成。基于以上理论,Sangermano等<sup>[27]</sup>将乳铁蛋白用于BTS的临床治疗,结果显示,9例病例均成功抑制了BTS的形成。此外,他们还将乳铁蛋白用于铁稳态紊乱孕妇的BTS治疗,结果不仅消除了BTS,还改善了铁循环。Zhou等<sup>[26]</sup>的研究表明,唾液铁可以为口腔细菌提供必需的营养,并能调节唾液微生物,唾液铁含量和唾液pH呈显著的负相关,不同的铁含量和pH值分别有利于不同种微生物群生长。综上所述,BTS并非单纯由于乳铁蛋白与铁结合引起,而是由口腔菌群失调所致。乳铁蛋白可能通过调节唾液中铁的浓度来调节口腔微生态,最终导致BTS的形成或治愈。

口腔微生态是一个复杂的生态环境,各种菌群保持着动态平衡,不同的饮食和饮水习惯打破这种平衡,就会导致口腔菌群失调,引发相关疾病。因此,有必要进一步研究乳铁蛋白调节铁含量治愈BTS的微生物学机制,以期为BTS的预防和治疗提供新的方法和策略。

## 2 BTS相关口腔微生物群研究

关于BTS的形成机制,目前存在2种主要假说<sup>[47]</sup>:一种假说认为,细菌代谢产物与铁反应生成硫化铁,从而在牙面上沉积形成BTS;另一种

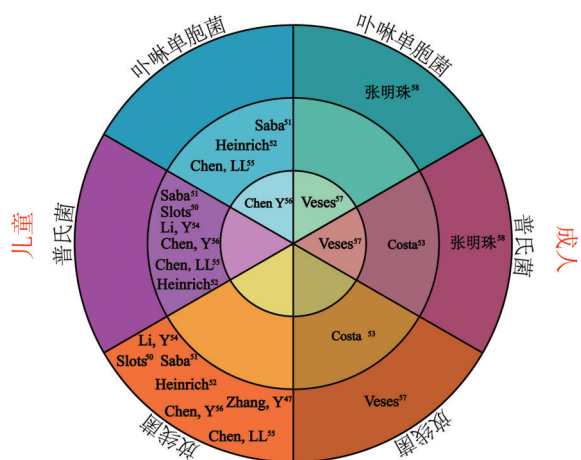
假说则认为,某些因素(如饮食、pH值等)改变了口腔微生物群,通过微生物间相互作用形成BTS。孙加义等<sup>[48]</sup>的流行病学调查结果显示,与正常儿童相比,BTS儿童既往使用抗生素的频率更高,他们认为,抗生素的频繁使用会影响口腔内的菌群平衡,致使产黑色素菌群增加,导致色素沉积。类似地,Chen等<sup>[2]</sup>的研究显示,儿童BTS与肺炎病史相关;Elelmi等<sup>[20]</sup>的调查发现,BTS与住院史相关,这些研究均表明,BTS可能由于抗生素及铁基药物的使用导致口腔菌群失调,从而引起BTS。关于BTS菌群的研究较为广泛,一些研究还进行了BTS微生物群功能分析,结果显示,铁转运系统在BTS组菌群中表现出增强的活性,进一步确认了铁与BTS及菌群之间的关联。因此,通过调节口腔菌群来防治BTS成为了一种新的策略。唾液链球菌M18作为一种益生菌,对BTS致病菌有抑制作用,已有临床研究将其应用于BTS的治疗和防止复发<sup>[49]</sup>。本部分详细阐述与BTS相关的致病菌和益生菌以及BTS微生物群功能分析。

### 2.1 放线菌属

在对BTS相关菌群的研究中,Reid等<sup>[8]</sup>认为,黑色沉积物是由唾液或牙龈渗出液中的铁与放线菌、卟啉单胞菌和普氏菌产生的硫化氢反应形成的。关于BTS菌群,1974年Slots<sup>[50]</sup>通过细菌培养的方法进行了研究,结果显示,BTS菌群以多种放线菌为主,因此推测放线菌是BTS形成的原因。在后来的研究中,Saba等<sup>[51]</sup>通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和电泳凝胶的方法检测了6~12岁BTS儿童和对照儿童的口腔微生物,结果显示放线菌在BTS组和对照组检出率分别为50%和20%。Heinrich-Weltzien等<sup>[52]</sup>采用相同方法检测了BTS儿童和对照儿童的口腔微生物,结果显示在BTS组中内氏放线菌的数量显著增加。上述研究均证实放线菌在BTS中增多。然而,Costa等<sup>[53]</sup>对9~50岁的BTS患者和对照组进行的PCR研究显示放线菌在两组之间无显著差异。随着年龄的增长,口腔菌群不断演替,Costa等<sup>[53]</sup>的研究对象年龄跨度大,不同个体间菌群的差异可能影响研究结果。综合上述对于放线菌的研究可以看出,放线菌是BTS的致病菌之一。

近年来,对放线菌的研究取得了进一步进展,一些研究<sup>[47,54-56]</sup>采用16S rRNA基因测序技术或Illumina MiSeq测序技术测定BTS儿童和无BTS儿童口腔微生物,结果均显示在BTS患儿中放线菌显著

富集，这与先前研究<sup>[50-52]</sup>结果一致，表明放线菌参与了BTS的形成。关于内氏放线菌，Zhang等<sup>[47]</sup>采用16S rRNA测序技术对3~4岁无龋的21名BTS儿童和48名无BTS儿童的菌斑微生物进行测定，结果显示在对照组中，内氏放线菌的数量较多，并且内氏放线菌数量随着BTS患牙数的增多而明显减少，这一结果与Heinrich-Weltzien等<sup>[52]</sup>发现内氏放线菌在BTS组显著增多的研究结果相悖。Zhang等<sup>[47]</sup>认为这种差异可能由于Heinrich-Weltzien等<sup>[52]</sup>的研究对象是有龋患儿，而Zhang等<sup>[47]</sup>的研究对象是无龋患儿，并且可视菌斑指数较低，因此，与龋相关的放线菌种类并不明显。然而，Chen等<sup>[55]</sup>对无龋BTS患儿的研究同样显示，内氏放线菌在BTS组中显著增多（图2）。尽管相关研究均表明BTS中放线菌属显著增多，放线菌与BTS形成有关，但在BTS形成中特定放线菌种类的功能及其相关病理生理机制尚不清楚。由于之前研究大多局限于属水平，因此关于BTS中特定放线菌种的功能还有待进一步研究。



左侧：研究对象为儿童 右侧：研究对象为成人  
 内圈：相关菌属在BTS组明显减少  
 中圈：相关菌属在BTS组和正常人间无明显差别  
 外圈：相关菌属在BTS组明显增多

图 2 富集在 BTS 和正常人间铁相关菌属的差异性研究

Fig 2 The study on the differences in iron-related bacterial flora enriched in BTS and healthy individuals

### 2.2 普氏菌属

关于普氏菌，Slots<sup>[50]</sup>的研究表明，在BTS菌群中，产黑色素拟杆菌的比例不到1%，产黑色素拟杆菌可能对BTS没有影响。Saba等<sup>[51]</sup>通过PCR的方法研究了BTS儿童的口腔微生物，未在BTS组中检测到产黑色素普氏菌。同样地，Heinrich-Weltzien等<sup>[52]</sup>和Costa等<sup>[53]</sup>通过PCR技术分析BTS口腔微生物，

结果显示中间普氏菌、变黑普氏菌在正常组和BTS组间差异无统计学意义。普氏菌属属于拟杆菌门，而上述研究无论是在拟杆菌门水平还是在普氏菌属以及种水平的研究均显示差异无统计学意义。由于PCR技术只能检测到预期的菌种，后续研究者应用其他技术更深入地了解BTS菌群。Li等<sup>[54]</sup>和Chen等<sup>[55]</sup>分别采用16S rRNA基因测序技术和Illumina MiSeq测序技术对儿童BTS菌斑和对照菌斑进行检测，结果同样显示普氏菌在BTS组中无明显增多。Veses等<sup>[57]</sup>对成人的研究结果表明，相比对照组，普氏菌反而在BTS组中丰度显著降低，且儿童与成人BTS菌群的组成差异明显。然而，张明珠等<sup>[58]</sup>的研究对象同样为成人，结果显示中间普氏菌在BTS组中显著增多，变黑普氏菌无显著差异。随着年龄增长，口腔菌群不断演替，成人口腔菌群相比儿童更复杂，可能导致了成人研究结果的不一致。此外，中间普氏菌还与牙周炎的发生和发展有关<sup>[59]</sup>。因此，尽管在张明珠等<sup>[58]</sup>的研究中中间普氏菌增多，但普氏菌可能并未参与BTS的形成（图2）。

### 2.3 卟啉单胞菌属

在对卟啉单胞菌属的研究中，Saba等<sup>[51]</sup>在两组间均未发现牙龈卟啉单胞菌的存在，Heinrich-Weltzien等<sup>[52]</sup>和Chen等<sup>[55]</sup>的研究表明，BTS组与对照组之间牙龈卟啉单胞菌的分布无显著差异。然而，Chen等<sup>[56]</sup>的研究结果显示，牙龈卟啉单胞菌在对照组中反而有更高的趋势，Veses等<sup>[57]</sup>的成人研究显示，与正常牙菌斑相比，BTS组中卟啉单胞菌的丰度有所降低。相反，张明珠等<sup>[58]</sup>关于成人的研究发现，牙龈卟啉单胞菌在BTS组中显著增加。上述研究结果的不一致表明，牙龈卟啉单胞菌可能并未在BTS的形成过程中发挥关键作用（图2）。

### 2.4 其他菌属

随着研究技术的不断发展，检测到的菌属种类日益丰富。Li等<sup>[54]</sup>对儿童的研究中检测到BTS患儿中棒状杆菌更为丰富，类似地，Veses等<sup>[57]</sup>和Çelik等<sup>[60]</sup>在成人研究中也发现BTS患者中棒状杆菌的丰度较高。棒状杆菌为革兰阳性、丝状、兼性厌氧菌，能够在血琼脂上形成类似于放线菌的黑色菌落<sup>[60]</sup>。因此，棒状杆菌可能也是BTS致病菌之一，需进一步对其进行研究。此外，Zhang等<sup>[47]</sup>和Chen等<sup>[56]</sup>的儿童研究中发现BTS患儿中大量罗氏菌富集；Veses等<sup>[57]</sup>和Çelik等<sup>[60]</sup>的成人研究也发

现, BTS患者中大量罗氏菌富集; 2022年Hirtz等<sup>[59]</sup>利用元蛋白质组学方法同样发现BTS患者中罗氏菌大量富集。罗氏菌是革兰阳性、丝状、兼性厌氧球菌, 属于放线菌科, 在许多特征上与放线菌相似。因此, 罗氏菌也可能是BTS的致病菌之一。

### 2.5 益生菌: 唾液链球菌 M18

唾液链球菌M18是一种从唾液链球菌中提取的商业益生菌, 体外研究表明, 唾液链球菌M18对内氏放线菌具有抑制作用, 因而可作为BTS治疗的潜在益生菌<sup>[61]</sup>。另一项研究<sup>[49]</sup>表明, BTS儿童在接受专业的BTS清除治疗后, 口服唾液链球菌M18益生菌能够预防BTS的复发。此外, 唾液链球菌M18能够分泌细菌素和抗菌蛋白, 对变异链球菌具有良好的抗菌作用, 唾液链球菌M18的存在, 可以减少儿童新龋的发生<sup>[62]</sup>。该益生菌还能够显著改善牙龈炎患者的牙龈状况和口腔卫生水平<sup>[63]</sup>。

### 2.6 微生物群功能分析

关于BTS微生物群功能分析的研究<sup>[15,47,59]</sup>结果均表明, 牙齿表面的BTS存在过度活跃的代谢状态。Zhang等<sup>[15]</sup>的研究显示, BTS中KEGG Orthology (简称KO, 对于每个功能已知的基因, 会把和其同源的所有基因都归为一类, 就是每一个KO) 数据库结果是亚铁复合物, 对照组菌斑中富集的KO是三价铁复合物。相反, Zhang等<sup>[47]</sup>的研究发现, BTS组中富集的KO是三价铁复合物, 同时三价铁和铁复合物运输系统在BTS组中表现出更高的活性。这2项研究均支持铁和微生物群在BTS形成中的关联。然而, 铁相关KO的差异可能表明, 虽然三价铁和亚铁均可能导致BTS的形成, 但它们影响的菌群并不完全相同。

## 3 BTS与铁、龋病的关系

大量研究表明, BTS的形成与铁和口腔菌群密切相关, 经常摄入高铁食物和铁补充剂会增加BTS的发生率。尽管BTS影响牙齿美观, 但BTS患者通常龋齿发生率低。相反, 缺铁会导致龋齿易感性升高。缺铁性贫血 (iron deficiency anaemia, IDA) 常见于孕妇及儿童, 流行病学调查显示, IDA与儿童早期龋病显著相关<sup>[64-65]</sup>, 血清铁和血清铁蛋白水平与儿童早期重度龋呈负相关<sup>[23]</sup>, IDA是儿童早期龋病的危险因素之一<sup>[66]</sup>。动物研究<sup>[22]</sup>同样

表明, 缺铁加重釉质脱矿, 增强龋病的病理损伤。铁的防龋作用主要有两方面, 一方面, 铁通过影响口腔微生物, 抑制致龋菌, 从而达到防龋效果<sup>[28]</sup>; 另一方面, 铁可以改善牙齿发育, 增强牙齿硬度和耐酸性。研究<sup>[9]</sup>表明, 在牙齿发育时期铁转运障碍的大鼠, 其切牙含铁量降低, 呈明显的白垩色, 牙齿硬度及耐酸性能显著下降。类似地, 基因敲除大鼠阻碍了铁从成釉细胞向成熟釉质的运输, 导致上颌切牙由黄褐色变为白垩色<sup>[67]</sup>。然而, 正常啮齿类动物切牙最外层存在一层色素沉着层, 富含铁表现出良好的耐酸蚀性能<sup>[68]</sup>。此外, 有研究<sup>[69]</sup>表明, 铁可以通过改变微观结构来增强硬度和力学性能。

综上所述, 铁可以通过影响口腔菌群导致BTS或龋病的发生。此外, 在牙齿发育时期, 铁通过影响发育间接增加龋病的易感性。虽然高铁摄入会影响口腔菌群增加患BTS的风险, 但同时也降低了龋病的易感性 (图3)。尽管铁补充剂的应用可能导致BTS的发生并影响美观, 但相比缺铁影响牙齿发育增加龋病的易感性, 以及龋病带来的疼痛不适、影响咀嚼和缺铁性贫血引起的全身不良影响, 显然BTS的影响相对较轻, 且BTS还可通过机械清除等方法控制, 远优于牙齿硬组织的不可逆性损伤。因此, 缺铁性贫血孕妇及儿童应积极应用铁补充剂调整机体铁稳态。

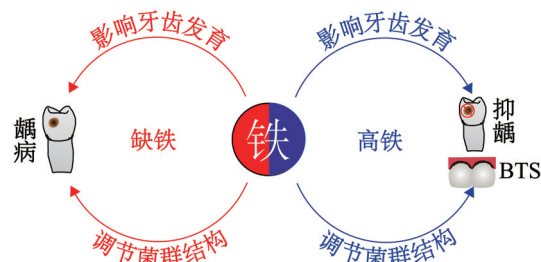


图3 BTS与铁、龋病的关系

Fig 3 The relationship between BTS, iron, and caries

## 4 总结与展望

总之, BTS成分分析证实了BTS中铁含量较高, 相关流行病学调查也证实了高铁饮食是BTS的危险因素之一。因此, 正常儿童应避免长期食用含铁量高的食物来预防BTS的发生。而对于缺铁的孕妇和儿童, 应积极进行补铁治疗以纠正全身铁稳态, 避免缺铁对牙齿发育带来的不良影响。同时, 补铁过程中可口服唾液链球菌M18以预防

BTS的发生。

微生物学研究表明,铁可影响口腔微生物群,导致口腔菌群失调,从而引发BTS。成人和儿童的菌群差异较大,因此有必要对成人和儿童的BTS微生物群分别进一步研究,以进一步了解BTS的致病菌和益生菌,进而通过调节菌群治愈BTS,并防止其复发。同时,研究铁的防龋作用及其对牙齿发育的影响机制,为龋病的预防提供新的思路。此外,口腔菌群影响因素众多,铁只是其中之一,有必要对铁以及其他口腔微生物影响因素进一步研究,以增强对口腔菌群的认识,更深入地了解口腔菌群,为临床上防治BTS和龋病提供新的方法策略。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 5 参考文献

- [1] 宋思行,赵蕾,肖诗梦.牙龈色素沉着诊疗研究进展[J].口腔疾病防治,2022,30(6):438-442.  
Song SX, Zhao L, Xiao SM. Research progress on diagnosis and treatment of gingival pigmentation[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(6): 438-442.
- [2] Chen X, Zhan JY, Lu HX, et al. Factors associated with black tooth stain in Chinese preschool children [J]. *Clin Oral Investig*, 2014, 18(9): 2059-2066.
- [3] Mousa HRF, Radwan MZ, Wassif GOM, et al. The association between black stain and lower risk of dental caries in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Egypt Public Health Assoc*, 2022, 97(1): 13.
- [4] Janjua U, Bahia G, Barry S. Black staining: an overview for the general dental practitioner[J]. *Br Dent J*, 2022, 232(12): 857-860.
- [5] Alammari ST, Al Rubaie FM, Shukr BS. Chromogenic black dental staining in children: a case report [J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51984.
- [6] Natoli V. Black stain in adult: a case report[J]. *Saudi J Oral Dent Res*, 2019, 4(8): 557-560.
- [7] 丁慧,周庆,冯汝舟,等.清除儿童外源性牙面黑色素两种方法的疗效比较[J].昆明医科大学学报,2023,44(8):133-138.  
Ding H, Zhou Q, Feng RZ, et al. Comparison of the therapeutic effects of two methods for removing black tooth stain in children[J]. *J Kunming Med Univ*, 2023, 44(8): 133-138.
- [8] Reid JS, Beeley JA, MacDonald DG. Investigations into black extrinsic tooth stain[J]. *J Dent Res*, 1977, 56(8): 895-899.
- [9] Fan L, Ou YJ, Zhu YX, et al. Lif deficiency leads to iron transportation dysfunction in ameloblasts[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(1): 63-72.
- [10] 高玮,韩蕊,马雷,等.2018年青岛市学龄前儿童龋齿状况及其相关因素分析[J].中华预防医学杂志,2019,53(6):611-613.  
Gao W, Han R, Ma L, et al. Analysis of dental caries and related factors in preschool children in Qingdao in 2018[J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(6): 611-613.
- [11] 纪帅旗,韩蕊,林豪,等.2019年青岛市学龄前儿童乳牙龋病患现况及影响因素分析[J].中华预防医学杂志,2021,55(9):1129-1132.  
Ji SQ, Han R, Lin H, et al. Prevalence and influencing factors of deciduous dental caries among preschool children in Qingdao city in 2019[J]. *Chin J Prev Med*, 2021, 55(9): 1129-1132.
- [12] Qiao C, Han R, Yang J, et al. Black stain and dental caries in primary dentition of preschool children in Qingdao, China[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2024, 48(4): 200-205.
- [13] Ji SQ, Han R, Huang PP, et al. Iron deficiency and early childhood caries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(23): 2832-2837.
- [14] Ji S, Guan X, Ma L, et al. Iron deficiency anemia associated factors and early childhood caries in Qingdao[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 104.
- [15] Zhang F, Li Y, Xun Z, et al. A preliminary study on the relationship between iron and black extrinsic tooth stain in children[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2017, 64(6): 424-429.
- [16] Garcia Martin JM, Gonzalez Garcia M, Seoane Leston J, et al. Prevalence of black stain and associated risk factors in preschool Spanish children[J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(3): 355-359.
- [17] 吴海燕,袁嘉璐,葛文娟,等.学龄前儿童乳牙色素沉着与乳牙龋关系研究[J].实用口腔医学杂志,2018,34(2):253-256.  
Wu HY, Yuan JL, Ge WJ, et al. The relationship between tooth discoloration and caries in primary teeth

- in preschool children[J]. *J Pract Stomatol*, 2018, 34(2): 253-256.
- [18] Elakiya S, Rajmohan M, Prabu D, et al. Assessing the effect of iron on oral health status among the general population residing in high and low levels of iron blocks in namakkal district, Tamil Nadu, India: a cross-sectional study[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2023, 15(Suppl 1): S729-S733.
- [19] Han R, Yue J, Lin H, et al. Salivary microbiome variation in early childhood caries of children 3-6 years of age and its association with iron deficiency anemia and extrinsic black stain[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 628327.
- [20] Elelmi Y, Mabrouk R, Masmoudi F, et al. Black stain and dental caries in primary teeth of Tunisian preschool children[J]. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2021, 22(2): 235-240.
- [21] de Rezende VS, Fonseca-Silva T, Drumond CL, et al. Do patients with extrinsic black tooth stains have a lower dental caries experience? A systematic review and meta-analysis[J]. *Caries Res*, 2019, 53(6): 617-627.
- [22] Xu L, Wang J, Han R, et al. Iron level participates in the pathological damages of dental caries in infant rats by affecting enamel mineralization[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2023, 47(4): 86-94.
- [23] Atri Y, Garg N, Pathivada L, et al. Association between serum iron, serum ferritin levels, and severe early childhood caries: a case-control study[J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2023, 16(Suppl 3): 288-292.
- [24] Hesse D, Bonifácio CC. Is there an association between early childhood caries and iron deficiency anaemia[J]. *Evid Based Dent*, 2022, 23: 146-147.
- [25] Wang R, Kaplan A, Guo L, et al. The influence of iron availability on human salivary microbial community composition[J]. *Microb Ecol*, 2012, 64(1): 152-161.
- [26] Zhou J, Jiang N, Wang Z, et al. Influences of pH and iron concentration on the salivary microbiome in individual humans with and without caries[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2017, 83(4): e02412-e02416.
- [27] Sangermano R, Pernarella S, Straker M, et al. The treatment of black stain associated with iron metabolism disorders with lactoferrin: a literature search and two case studies[J]. *Clin Ter*, 2019, 170(5): e373-e381.
- [28] Miguel JC, Bowen WH, Pearson SK. Effects of iron salts in sucrose on dental caries and plaque in rats [J]. *Arch Oral Biol*, 1997, 42(5): 377-383.
- [29] Parnas L, Chevion M, Berenshtein E, et al. Are there metallic traces in black extrinsic dental stain [J]. *Quintessence Int*, 2013, 44(5): 427-432.
- [30] 钟南萍, 李炯, 王妍, 等. 儿童乳牙外源性黑色素沉着的影响因素分析[J]. *名医*, 2021(2): 100-103.
- Zhong NP, Li J, Wang Y, et al. Analysis of factors influencing black tooth stain in primary teeth in children[J]. *Renowned Doc*, 2021(2): 100-103.
- [31] Pani SC, Alenazi FM, Alotain AM, et al. Extrinsic tooth staining potential of high dose and sustained release iron syrups on primary teeth[J]. *BMC Oral Health*, 2015, 15: 90.
- [32] Talebi M, Parisay I, Mokhtari N. The parents' knowledge and behavior towards the effects of using iron supplements on tooth staining and dental caries in Mashhad, Iran[J]. *Dent Res J*, 2012, 9(6): 715-718.
- [33] Prskalo K, Klarić Sever E, Alerić I, et al. Risk factors associated with black tooth stain[J]. *Acta Clin Croat*, 2017, 56(1): 28-35.
- [34] Brzezińska-Rojek J, Rutkowska M, Brzezicha J, et al. Mineral composition of dietary supplements-analytical and chemometric approach[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 106..
- [35] Chhikara N, Kushwaha K, Sharma P, et al. Bioactive compounds of beetroot and utilization in food processing industry: a critical review[J]. *Food Chem*, 2019, 272: 192-200.
- [36] Rebelo de Sousa K, Batista MJ, Rocha Gonçalves J, et al. Extrinsic tooth enamel color changes and their relationship with the quality of water consumed[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(10): 3530-3539.
- [37] 苗芬, 马浩然, 刘子晗. 乳牙列色素沉着相关因素及患龋情况探讨[J]. *上海口腔医学*, 2022, 31(3): 282-285.
- Miao F, Ma HR, Liu ZH. Research on the pathogeny of black tooth stain and association between black tooth stain and primary dentition caries in chil-

- dren[J]. *Shanghai J Stomatol*, 2022, 31(3): 282-285.
- [38] Ortiz-López CS, Veses V, Garcia-Bautista JA, et al. Risk factors for the presence of dental black plaque [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16752.
- [39] Pushpanjali K, Khanal SS, Niraula SR. The relationship of dental extrinsic stains with the concentration of trace elements in water sources in a district of Nepal[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2004, 2(1): 33-37.
- [40] Tirth A, Srivastava BK, Nagarajappa R, et al. An investigation into black tooth stain among school children in chakkar ka milak of Moradabad city, India [J]. *J Oral Health Community Dent*, 2009, 3(2): 34-37.
- [41] França-Pinto CC, Cenci MS, Correa MB, et al. Association between black stains and dental caries in primary teeth: findings from a Brazilian population-based birth cohort[J]. *Caries Res*, 2012, 46(2): 170-176.
- [42] 杨彬, 张皓, 张颖. 82例儿童牙色素沉着危险因素分析[J]. *上海口腔医学*, 2022, 31(4): 410-413.
- Yang B, Zhang H, Zhang Y. Risk factors for the presence of dental black stain in 82 children[J]. *Shanghai J Stomatol*, 2022, 31(4): 410-413.
- [43] Surdacka A. Amount and pH of the saliva in children and adolescents with black tartar[J]. *Czas Stomatol*, 1989, 42(6): 381-386.
- [44] Garan A, Akyüz S, Oztürk LK, et al. Salivary parameters and caries indices in children with black tooth stains[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2012, 36(3): 285-288.
- [45] Nuraeni A, Budiardjo SB, Fauziah E. Ferum and magnesium levels in the plaque and saliva of children with dental black stain who consume UHT milk [J]. *J Int Dent Med Res*, 2018, 11(3): 994-996.
- [46] Mesonjesi I. Are extrinsic black stains of teeth iron-saturated bovine lactoferrin and a sign of iron deficient anemia or iron overload[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(2): 219-221.
- [47] Zhang Y, Yu R, Zhan JY, et al. Epidemiological and microbiome characterization of black tooth stain in preschool children[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 751361.
- [48] 孙加义, 赵霞, 滕琦, 等. 学龄前儿童牙面色素沉着形成原因及与龋病关系的研究[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2013, 6(9): 538-541.
- Sun JY, Zhao X, Teng Q, et al. The research on the pathogeny of black tooth stain and the association between black tooth stain and primary dentition caries in preschool children[J]. *Chin J Pract Stomatol*, 2013, 6(9): 538-541.
- [49] Bardellini E, Amadori F, Gobbi E, et al. Does *Streptococcus salivarius* strain M18 assumption make black stains disappear in children[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2020, 18(2): 161-164.
- [50] Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth[J]. *Scand J Dent Res*, 1974, 82(7): 484-490.
- [51] Saba C, Solidani M, Berlutti F, et al. Black stains in the mixed dentition: a PCR microbiological study of the etiopathogenic bacteria[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2006, 30(3): 219-224.
- [52] Heinrich-Weltzien R, Bartsch B, Eick S. Dental caries and microbiota in children with black stain and non-discoloured dental plaque[J]. *Caries Res*, 2014, 48(2): 118-125.
- [53] Costa MT, Dorta ML, Ribeiro-Dias F, et al. Biofilms of black tooth stains: PCR analysis reveals presence of *Streptococcus mutans*[J]. *Braz Dent J*, 2012, 23(5): 555-558.
- [54] Li Y, Zhang Q, Zhang FF, et al. Analysis of the microbiota of black stain in the primary dentition[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137030.
- [55] Chen L, Zhang Q, Wang Y, et al. Comparing dental plaque microbiome diversity of extrinsic black stain in the primary dentition using Illumina MiSeq sequencing technique[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 269.
- [56] Chen Y, Dou G, Wang D, et al. Comparative microbial profiles of caries and black extrinsic tooth stain in primary dentition[J]. *Caries Res*, 2021, 55(4): 310-321.
- [57] Veses V, González-Torres P, Carbonetto B, et al. Dental black plaque: metagenomic characterization and comparative analysis with white-plaque[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15962.
- [58] 张明珠, 税艳青, 吕罕鲜, 等. 成人牙面色素沉着与口腔产黑菌关系的研究[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2012, 22(11): 650-652.

- Zhang MZ, Shui YQ, Lü HX, et al. Correlation between black-pigmented bacteria and tooth pigmentation[J]. Chin J Conserv Dent, 2012, 22(11): 650-652.
- [59] Hirtz C, Mannaa AM, Moulis E, et al. Deciphering black extrinsic tooth stain composition in children using metaproteomics[J]. ACS Omega, 2022, 7(10): 8258-8267.
- [60] Çelik ZC, Çakiris A, Yanıkoğlu F, et al. Metagenomic analysis of black-stained plaques in permanent dentition[J]. Arch Oral Biol, 2021, 128: 105171.
- [61] Gobbi E, de Francesco MA, Piccinelli G, et al. *In vitro* inhibitory effect of two commercial probiotics on chromogenic actinomycetes[J]. Eur Arch Paediatr Dent, 2020, 21(6): 673-677.
- [62] Salim HP, Mallikarjun SB, Raju S, et al. Randomized clinical trial of oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on salivary *Streptococcus mutans* in preprimary children[J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2023, 16(2): 259-263.
- [63] Babina K, Salikhova D, Doroshina V, et al. Antigingivitis and antiplaque effects of oral probiotic containing the *Streptococcus salivarius* M18 strain: a randomized clinical trial[J]. Nutrients, 2023, 15(18): 3882.
- [64] Velliyagounder K, Chavan K, Markowitz K. Iron deficiency anemia and its impact on oral health—a literature review[J]. Dent J (Basel), 2024, 12(6): 176.
- [65] Leon-Rodriguez JA, Espinoza-Salcedo M, Gutierrez-Polanco YM, et al. Iron deficiency anemia as a risk factor for pulp disease in children from the central Peruvian jungle: a case-control study[J]. J Appl Oral Sci, 2024, 32: e20240014.
- [66] Nadeeshani H, Kudagammana ST, Herath C, et al. Early childhood caries and nutritional status of children: a review[J]. Food Nutr Bull, 2023, 44(4): 249-264.
- [67] Sukseree S, Schwarze UY, Gruber R, et al. ATG7 is essential for secretion of iron from ameloblasts and normal growth of murine incisors during aging[J]. Autophagy, 2020, 16(10): 1851-1857.
- [68] Shah FA. High-resolution Raman spectroscopy reveals compositional differences between pigmented incisor enamel and unpigmented molar enamel in *Rattus norvegicus*[J]. Sci Rep, 2023, 13: 12301.
- [69] Li Y, Ping H, Xie Q, et al. Fluorapatite nanorod arrays with enamel-like bundle structure regulated by iron ions[J]. RSC Adv, 2023, 13(40): 28112-28119.
- ( 本文编辑 张玉楠 )

## 《口腔诊疗必备数字化技术全流程详解》出版发行

书籍名称:《口腔诊疗必备数字化技术全流程详解》

主编:刘峰

出版日期:2025年4月

出版社:人民卫生出版社

内容简介:本书内容涵盖了口腔诊疗必备的各项数字化技术,从数据采集、诊断分析、方案制订等各个步骤予以细致讲解。章节设置包括数字化印模技术、数字化美学诊断和设计流程、数字化咬合诊断和设计方法、美学区种植数字化设计和手术流程、美学区数字化即刻种植即刻修复、全口种植数字化设计和手术流程、咬合重建中的数字化咬合转移方法等。本书适用于口腔全科医生、口腔各专科医生、口腔规培医生、口腔医学生等。

