

## 新型烟草制品与传统卷烟对口腔常见疾病的影响研究进展

梁坤<sup>1,2</sup> 曾梓涵<sup>3</sup> 谢力<sup>1,2</sup> 于珂<sup>3</sup> 钟欣楠<sup>3</sup> 陈业娴<sup>1,2</sup> 刘锴<sup>1,2</sup> 黄睿洁<sup>3</sup>

<sup>1</sup>四川省新型烟草制品工程技术研究中心,成都 610101; <sup>2</sup>四川三联新材料有限公司,成都 610101; <sup>3</sup>口腔疾病防治全国重点实验室,国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,四川大学华西口腔医院儿童口腔科,成都 610041

通信作者:黄睿洁,Email:hwangrj@163.com

**【摘要】** 新型烟草制品逐步走进大众的视野,同时也在青少年之间愈来愈流行。新型烟草制品主要分为电子烟和加热卷烟。由于新型烟草制品相对于传统卷烟减少了部分有害燃烧产物,它的使用通常被认为和推广为吸烟者更安全的替代品,甚至是协助吸烟者戒烟的产品之一。然而,低毒不代表无毒;与此同时,使用电子烟的人群对传统卷烟接受度高于不吸烟人群。因此,在此综述新型烟草制品和传统卷烟的异同,阐明新型烟草制品与龋病、牙周病和口腔癌等口腔常见疾病的关系。由于加热卷烟相关报道较少,本文主要以电子烟的相关报道为主。龋病方面,虽然相比于传统卷烟,电子烟吸烟者龋风险较小,但电子烟的使用者比从未吸过烟的人群更有可能患有未经治疗的龋齿。牙周病方面,电子烟和加热卷烟均可引起牙周菌群的改变、引发牙龈上皮细胞的炎性反应而加重牙周组织的炎症。口腔癌方面,细胞学实验表明电子烟对口腔癌有一定促进作用,电子烟可一定程度上引起口干症,但其作用较传统卷烟较弱。在使用时,电子烟也会因爆炸而造成吸烟者的牙外伤及颌面部损伤。综上所述,新型烟草制品亦会引发口腔疾病,虽然其作用较传统卷烟小,但由于电子烟问世较短,尚缺乏长期前瞻性和大规模病例对照研究数据,需要更长期的研究来充分了解新型烟草制品对口腔健康的影响。

**【关键词】** 电子烟; 加热卷烟; 龋病; 牙周病; 口腔癌

**基金项目:**国家自然科学基金(31800114);四川三联新材料有限公司科技创新项目(KJSB202010230007)

**引用著录格式:**梁坤,曾梓涵,谢力,等.新型烟草制品与传统卷烟对口腔常见疾病的影响研究进展[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2024,18(2):137-142.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.02.010

### The impact of new tobacco products and traditional cigarettes on common oral diseases

Liang Kun<sup>1,2</sup>, Zeng Zihan<sup>3</sup>, Xie Li<sup>1,2</sup>, Yu Ke<sup>3</sup>, Zhong Xinnan<sup>3</sup>, Chen Yexian<sup>1,2</sup>, Liu Kai<sup>1,2</sup>, Huang Ruijie<sup>3</sup>

<sup>1</sup>New Tobacco Products Engineering and Technology Research Center of Sichuan Province, Chengdu 610101, China; <sup>2</sup>Sichuan Sanlian New Material Company Limited, Chengdu 610101,

China; <sup>3</sup>State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Huang Ruijie, Email: hwangrj@163.com

**【Abstract】** New types of cigarette products have gradually entered the public attention and become increasingly popular among teenagers. The new types of cigarette products usually refer to electronic cigarettes (e-cigarettes) and heat-not-burn tobacco (HNB). Because there are less harmful combustion products in the new types of cigarette products than the combusted cigarettes, the use of new types of cigarette products is often considered as a safer alternative to smoking, and even as one of the products to assist smokers to quit smoking. However, low toxicity does not mean non-toxic. The use of e-cigarettes may make people more prone to use cigarettes. Therefore, we reviewed the similarities and differences between e-cigarettes, HNB and combusted cigarettes, and clarified the relationship between new types of cigarette products and common oral diseases such as dental caries, periodontal diseases, and oral cancers. Since the reports of heat-not-burn tobacco are limited, this review would focus mainly on e-cigarettes. In terms of dental caries, e-cigarette users were more likely to have untreated dental caries than non-smokers, but e-cigarette smokers were less likely to have caries than combusted cigarette smokers. In terms of periodontal diseases, both e-cigarettes and heat-not-burn tobacco can cause changes in periodontal flora, trigger an inflammatory response in gingival epithelial cells, and aggravate the inflammation of periodontal tissue. In terms of oral cancers, *in vitro* experiments have shown that e-cigarettes have a certain promoting effect on oral cancer. E-cigarettes can cause dry mouth to a certain extent, but their effects are less than those of combusted cigarettes. Upon usage, e-cigarettes can also cause dental trauma and maxillofacial injuries to smokers due to e-cigarettes explosions. In summary, new types of cigarette products can promote oral diseases, although their

effects are less than those of combusted cigarettes. However, due to the short history of e-cigarettes, there is still a lack of long-term prospective and large-scale case-control study. Longer-term research is needed to fully understand the impact of new types of cigarette products on oral health.

**[Key words]** Electronic cigarettes; Heat - not - burn tobacco; Dental caries; Periodontal diseases; Oral cancer

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (31800114); Sichuan Sanlian New Material Company Limited Science and Technology Innovation Project (KJSB202010230007)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.02.010

新型烟草制品主要指电子烟(electronic cigarettes, e-cigarettes)和加热卷烟(heat-not-burn tobacco, HNB, 加热不燃烧烟草制品),目前正在逐步走入大众视野。在电子烟的统计学调查中,有数据表明电子烟在青少年之间愈来愈流行。2018年美国全国青少年烟草调查(national youth tobacco survey, NYTS)报告指出,美国有360万青少年使用电子烟,特别是在过去几年,电子烟的使用急剧增加<sup>[1]</sup>。据2022年的统计,美国有14.1%的高中生和3.3%的初中生使用过电子烟<sup>[2]</sup>,且在中学生人群中,电子烟的使用率高于传统卷烟<sup>[3]</sup>。对于加热卷烟的统计学调查表明,加热卷烟也有愈发流行的趋势。在日本,加热卷烟自2014年起被引进<sup>[4]</sup>,到2017年已有4.7%的人口使用该产品<sup>[5]</sup>。近年来,日本吸烟的流行率大幅下降,尽管还未经证实,但有人推测是加热烟草的使用所导致的这种下降<sup>[5]</sup>。由于电子烟进入我国市场较晚,尚无相关报道。

由于新型烟草制品是新事物,国内外对其危害性的研究远远少于对传统香烟的研究。就目前的研究进展来看,两种新型烟草制品依然存在一定的危害。此前,由于电子烟减少了部分有害燃烧产物,它的使用通常被认为和推广为吸烟的更安全的替代品<sup>[1]</sup>。临床试验表明,电子烟可协助吸烟者戒烟;与戒烟咨询结合使用时,电子烟的效果优于传统的尼古丁替代疗法<sup>[6]</sup>。电子尼古丁传输系统(electronic nicotine delivery systems, ENDS)主要指含尼古丁制剂,可以将尼古丁传输给人体的电子系统,其可以含烟草的其他部分也可以只含尼古丁。电子烟、加热卷烟等都属于电子尼古丁传输系统<sup>[7]</sup>。然而,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)并没有批准ENDS用于戒烟。此外,ENDS的最初目的是戒烟,然其更易造成复吸烟,以及传统卷烟和电子烟的双重使用的可能。有文献研究表明,使用电子烟的人群相比于不吸烟人群更易接受传统卷烟,这一现象在青少年中尤为明显。Zhong等<sup>[8]</sup>的一项包含6篇文献总共91 051例青少年受试者的Meta分析研究结果显示,青少年使用电子烟后成为卷烟使用者的风险是从不使用电子烟者的2倍多[OR=2.21, 95% CI(1.86, 2.61)]。而电子烟的普及甚至会导致那些不吸烟的青少年开始吸烟<sup>[9]</sup>,而与最初的协助戒烟目标相背离。

此外,随着研究的逐渐深入,科学家们发现使用电子烟

也存在很多潜在的风险。新型烟草制品与传统卷烟不同,其主要经口腔吸入,因此口腔是新型烟草制品进入人体的第一站;本文将重点探讨新型烟草制品对口腔常见疾病的影响。Vora等<sup>[10]</sup>发现,与从未使用电子烟的人相比,目前使用电子烟的人患牙龈疾病发生率增加。Yang等<sup>[11]</sup>的研究表明,与电子烟使用者相比,使用传统卷烟者的口腔疾病症状更严重,但与从不吸烟者相比,电子烟使用者仍然会出现更多的口腔不适,如牙周症状的增加。同时,他们还发现电子烟产生的气溶胶会促使炎细胞因子水平显著升高<sup>[11]</sup>。此外,电子烟中的化学成分可引起与口腔癌潜在风险相关的细胞变化,但是电子烟尚未被确定为口腔癌的独立危险因素<sup>[12]</sup>。

对此,本文综述电子烟、加热卷烟和传统卷烟的异同,阐明电子烟、加热卷烟与龋病、牙周病和口腔癌等口腔常见疾病的关系,以期对电子烟、加热卷烟对口腔常见疾病的影响建立更全面的认识。

### 一、电子烟、加热卷烟与传统卷烟的比较

电子烟和加热卷烟,作为新型烟草制品,和传统卷烟一样主要成分均为尼古丁,但它们的工作原理与传统卷烟有较大不同,所以在释放物质、加热温度等方面与传统卷烟亦有很大差异(表1)。

细胞毒性的比较结论源于Goniewicz<sup>[4]</sup>的细胞实验,该研究团队使用气液界面系统,将支气管上皮细胞暴露于由加热卷烟、电子烟、传统卷烟烟雾或空气(对照组)所产生的气溶胶中。与空气对照相比,暴露于烟草制品中的细胞均出现细胞活力降低和促炎性白细胞介素释放增加的情况,但毒性作用传统卷烟最强,加热卷烟居中,电子烟最弱。炎症反应的比较结论源于Goniewicz<sup>[4]</sup>的动物实验,他们将小鼠暴露于加热卷烟、电子烟和传统卷烟的排放物中。在2周的暴露后,肺部的炎症反应传统卷烟卷烟引起的反应最强,电子烟最弱。

值得注意的是,虽然电子烟加热温度较低,不像卷烟那样高温燃烧而产生数千种有害物质,但电子烟中含有金属成分,即使较低温度的加热也可能使这些成分吸入人体<sup>[13]</sup>。此外,Cheng<sup>[14]</sup>的研究中,不同品牌、种类电子烟中的尼古丁含量差异很大。对于一些有害物质(除尼古丁外),尽管有研究发现许多市售电子烟中的液体或气溶胶所含有毒物质含量较香烟烟雾中的含量低<sup>[14]</sup>,但电子烟使用溶剂载体,如丙二醇和甘油,作为保湿剂,以产生气溶胶,模拟传统的卷烟烟雾。当在气溶胶生成过程中使用大于3 V的加热电压时,这些湿润剂被氧化形成的醛与常规卷烟烟雾中发现的醛相同<sup>[14]</sup>。

### 二、龋病

Vemulapalli等<sup>[15]</sup>从2017—2018年美国健康与营养检查调查中提取数据,应用多重逻辑回归分析来评估未经治疗的龋齿与吸烟(传统卷烟、电子烟)之间的关联,统计同时消除了教育、种族或民族、收入、年龄、性别及自上次看牙医以来的时间等因素对结果的影响。该横断面研究的分析共有4 618名参与者。将以上统计变量进行消除后,研究发现电子烟的使用者比从未吸过烟的参与者更有可能患有未经治

表1 电子烟、加热卷烟与传统卷烟制品的比较

鉴别点	电子烟	加热卷烟	传统卷烟
结构和工作原理	电子烟的基本组成部分包括气溶胶发生器、流量传感器、电池和含尼古丁溶液的储存区。通过电加热和气雾化的方式使电子烟内由尼古丁、香味物质等组成的液体转化为类似于卷烟烟雾的气溶胶混合物 <sup>[1]</sup> 。	加热卷烟主要由加热装置和烟草构成,加热装置将烟草加热到足够高的温度以产生含尼古丁的气雾剂,但温度较低,烟草不会燃烧 <sup>[10]</sup> 。	卷烟纸将烟丝卷制成条状的烟制品,通过燃烧产生烟雾,从而被使用者吸入。
加热温度	145 ~ 334 ℃(常规状态下) <sup>[11]</sup>	350 ℃	最高可达800 ~ 900 ℃
尼古丁 <sup>[12]</sup>	电子烟液体尼古丁含量为0 ~ 100 mg/mL。尼古丁输送可以与传统香烟相近,但因装置设计(如:加热温度)、电子烟液体尼古丁含量和用户行为而异。	传送量与传统香烟类似。	烟杆中的平均值,13.5 mg(范围:11.9 ~ 14.5 mg);吸烟者的吸入量:1.0 ~ 1.5 mg/支。
有害物质(除尼古丁外)	以羰基和芳香族化合物以及胺为主,其产率比可燃卷烟的产率低1 ~ 2个数量级。	羰基和芳香族化合物以及胺的含量与电子烟的相对相似。此外,亚硝胺是在烟草烘烤过程中而不是在燃烧过程中产生的,可以转移至气溶胶中,但含量总体也低于传统卷烟,而高于电子烟 <sup>[4]</sup> 。	香烟烟雾中含有大约7000种不同的化合物,其中至少有70种被证实或怀疑是人类致癌物,包括砷、苯、甲醛、铅、亚硝胺和钋 <sup>[5]</sup> 。
细胞毒性 <sup>[4]</sup>	弱	中	强
炎症反应 <sup>[4]</sup>	弱	中	强

疗的龋齿[OR = 1.69, 95% CI(1.24, 2.29)]。然而,与双重吸烟者(电子烟和传统卷烟)相比,双重吸烟者患有未经治疗的龋齿比单纯电子烟吸烟者高[OR = 2.43, 95% CI(1.36, 4.36)]。另一项美国的横断面研究纳入13 216人(电子烟使用者136人,不使用电子烟者13 080人)对其进行龋风险评估,研究结果显示电子烟使用者的低龋、中龋和高龋风险分别为6.6%、14.3%和79.1%,而不使用电子烟者的低龋、中龋和高龋风险分别为14.5%、25.9%和59.6%,差异具有统计学意义<sup>[16]</sup>。综上所述,流行病学调查显示,吸烟增加患龋风险,而相比于传统卷烟,电子烟风险相对较小但依然有患龋风险。

电子烟可以促进致龋菌的生长和黏附,进而促进龋病的发生、发展<sup>[17]</sup>。Catala-Valentin等<sup>[17]</sup>研究发现,电子烟对主要致龋菌变异链球菌(*Streptococcus mutans*, Sm)的浮游生长无影响,但是会促进Sm的生物膜形成和黏附,其机制可能是促进了葡糖基转移酶(glucosyltransferase, Gtf)及葡聚糖结合蛋白(glucan-binding protein, GBP)基因的表达有关<sup>[12]</sup>。Kim等<sup>[18]</sup>进一步研究了电子烟的成分对Sm生长、黏附和牙面脱矿的影响。研究发现,电子烟气溶胶可以使牙釉质上的Sm黏附增加4倍。与未添加口味(如甜味剂)的电子烟相比,添加口味的电子烟可以使生物膜形成的数量增加2倍,同时牙釉质硬度则降低27%。电子烟液中的酯类(三氯蔗糖、丁酸乙酯、乙酸己酯和三醋精)可以显著促进Sm的生物膜形成,其中丁酸乙酯、乙酸己酯和三醋精可以显著引发的牙釉质脱矿,而糖醇(乙基麦芽酚)则抑制Sm的生长和黏附。电子烟液可通过影响变形链球菌的黏附力,促进其对离体牙点隙窝沟部位的黏附能力,能够黏附在凹坑和裂缝上<sup>[18]</sup>。其结果与Rouabhia等<sup>[12]</sup>的研究结果基本一致。

电子烟可以一定程度上抑制共生菌的生长和黏附,导致口腔龋病相关微生物的失衡,使口腔环境变成更倾向于发生龋病的微环境<sup>[17]</sup>。Catala-Valentin等<sup>[17]</sup>研究发现,电子烟可抑制

血链球菌(*Streptococcus sanguinis*)和戈登链球菌(*Streptococcus gordonii*)的浮游生长,但是对其生物膜形成和黏附无显著影响。结合其促进Sm生物膜形成和黏附,电子烟的使用会造成更多比例的Sm的黏附,进而增加龋风险。

### 三、牙周病

一项针对韩国电子烟的调查显示,在吸电子烟的187名男性和35名女性中,67名男性(35.8%)和10名女性(28.6%)患有牙周病。在吸传统卷烟的1 957名男性和363名女性中,861名男性(44.0%)和121名女性(35.3%)患有牙周病。电子烟的使用对男性牙周健康的影响,与不吸烟的相比,男性电子烟使用者和传统卷烟者的牙周病更为普遍[电子烟:OR = 2.34, 95% CI(1.52, 3.59);传统卷烟:OR = 2.17, 95% CI(1.76, 2.68)]<sup>[19]</sup>。澳大利亚流行病学调查发现,相对于不吸烟者,吸传统卷烟和电子烟者临床附着丧失(attachment loss, AL)更高,但吸传统卷烟者AL大于电子烟者<sup>[20]</sup>。而另一项荟萃分析研究了截止至2020年3月前有关电子烟使用对牙周炎影响的文献,最终纳入8篇的病例对照论文分析电子烟使用者的牙周状况[牙菌斑指数(plaque index, PI)、探诊出血(bleeding on probing, BOP)、AL、边缘骨丢失和探诊深度(probing depth, PD)],研究发现电子烟使用者其PI、AL有高于不吸烟人群趋势,但电子烟使用者BOP有低于不吸烟人群的趋势,以上趋势差异均无统计学意义<sup>[21]</sup>。对于牙周炎行全口超声洁刮治后的患者,跟踪术后恢复情况,术后3个月与术后6个月比较发现,吸传统卷烟者其PI、BOP和PD的恢复情况差于电子烟和非吸烟人群<sup>[22]</sup>。而另一项针对轻度传统卷烟吸烟者(小于20支/月)、电子烟吸烟者、已戒烟者在开展牙周非手术治疗后3个月的牙周临床检查,发现轻度传统卷烟吸烟者和电子烟吸烟者的PD和PI高于已戒烟人群<sup>[23]</sup>。

电子烟会导致牙周微生物的菌群改变。Park等<sup>[24]</sup>研究发现,电子烟使用者唾液菌群及龈下菌斑的 $\alpha$ 多样性显著增

加,而其微生物 $\beta$ 多样性与不吸烟者亦存在差异。具体而言,唾液微生物组有36个微生物类群不同,龈下菌斑中有71个微生物类群不同;在菌属水平上,电子烟使用者拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、欧尔森菌属(*Olsenella*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、产线菌属(*Filifactor*)、消化链球菌科(*Peptostreptococcaceae*)、密螺旋体属(*Treponema*)等菌属增多,而卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、二氧化碳嗜纤维菌属(*Capnocytophaga*)、纤毛菌属(*Leptotrichia*)、放线菌属(*Actinomyces*)、罗斯氏菌属(*Rothia*)等菌属下降;欧尔森菌属与龈下牙周组织的炎症直接相关。Aldakheel等<sup>[7]</sup>发现,与不吸烟的牙周病患者相比,吸传统卷烟和使用ENDS者其牙周致病菌牙根卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)和放线共生放线杆菌(*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)显著升高。Xu等<sup>[25]</sup>研究了吸传统卷烟者、电子烟者和不吸烟者的唾液微生物组学,发现前两者较不吸烟者其唾液微生物种群更加相似,其中牙周病原微生物Pg和核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)数量相对增加。而吸电子烟者小杆菌属(*Dialister*)、月形单胞菌属(*Selenomonas*)和纤毛菌属的数量均有所增加,且其增加的量与促炎细胞因子白细胞介素8(IL-8)、干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达增加相关。

电子烟及其成分也可以引发牙周组织的炎症性反应,以加重牙周炎,但相比于传统卷烟,电子烟引发的牙周炎症更轻微,甚至与不吸烟者无明显差异。电子烟使用者,其龈沟液中基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinases 8, MMP-8)、I型胶原C末端交联肽(C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen, CTX)均高于不吸烟人群,且其增加的量与PD和AL呈正相关<sup>[20]</sup>。然而,另外一项研究则发现,传统卷烟使用者龈沟液的IL-8和TNF- $\alpha$ 均高于电子烟使用者和已戒烟人群,后两者龈沟液IL-8和TNF- $\alpha$ 表达差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。电子烟成分中的丙二醇和植物甘油不仅可以降低牙龈上皮细胞(gingival epithelial cell, GEC)的细胞活性,还能促进细胞表达IL-6、IL-9和MMP-9炎症因子<sup>[27]</sup>。Sundar等<sup>[28]</sup>发现电子烟会导致人牙周膜成纤维细胞、人牙龈上皮祖细胞(human gingival epithelium progenitors pooled, HGEPP)的氧化/羰基应激和炎症细胞因子释放增加,而氧化/羰基应激是引起炎症和DNA损伤的重要因素。进一步研究发现,电子烟引起牙龈上皮中的氧化/羰基应激后可以导致组织内的晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的上调,进而引起前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)和环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)水平的升高,导致炎症及并干扰牙周损伤后的修复<sup>[28]</sup>。D'Ambrosio等<sup>[29]</sup>提出加热卷烟由于温度相对于传统卷烟低,因此其细胞毒性及其对牙周组织、口腔黏膜组织的破坏低于传统卷烟。具体而言,加热卷烟可以促进成纤维细胞(fibroblast)和角质形成细胞(keratinocytes)的细胞活性和迁移<sup>[30]</sup>,其中,加热卷烟可通过促进抗凋亡基因*Bcl2*表达并同时抑制促凋亡基因*p53*表达,而影响角质形成细胞的增殖<sup>[30]</sup>。

#### 四、口腔癌

由于电子烟进入市场时间较短,电子烟对口腔癌的长期流行病学调查数据尚不足。Flach等<sup>[31]</sup>对电子烟和头颈肿瘤的影响行荟萃分析,其纳入数据大部分为细胞学研究及少量临床研究,研究团队发现电子烟对头颈肿瘤有着潜在威胁,且添加了口味的电子烟对头颈肿瘤有更大的影响。但由于缺乏长期前瞻性和大规模病例对照研究,还需进一步研究以明确电子烟对头颈肿瘤的具体影响。

电子烟中的化学成分可引起与口腔癌潜在风险相关的细胞变化,但是电子烟尚未被确定为口腔癌的独立危险因素<sup>[12]</sup>。与其他细胞一样,电子烟对癌细胞亦有细胞毒性。Yu等<sup>[32]</sup>研究发现,电子烟提取物可以抑制喉肿瘤细胞(HN30)和咽喉转移性淋巴细胞(UMSCC10B)的生长,诱发细胞的DNA断裂及细胞凋亡。相似地,Ganapathy等<sup>[33]</sup>发现电子烟和传统卷烟均能造成人口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)细胞DNA的损伤,但损伤作用较传统卷烟更小。进一步研究发现,电子烟和传统卷烟对细胞的DNA氧化损伤是相似的,当细胞暴露于电子烟液时,电子烟可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,同时抑制细胞的总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC),导致癌细胞损伤加重<sup>[33]</sup>。de Lima等<sup>[34]</sup>研究发现,电子烟可促进OSCC的增殖和不依赖贴壁的生长,并诱导OSCC与运动性增强和侵袭表型相关的形态变化。与其他研究相似的,无论电子烟是否添加香味,其可导致癌细胞活力显著降低<sup>[34]</sup>。然而,在基因水平上,电子烟可导致OSCC细胞和普通上皮细胞的上皮标志物如E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达减少、间质蛋白如波形蛋白和B-连环蛋白(B-catenin)的表达增强,揭示了电子烟与细胞的上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)相关<sup>[34]</sup>,而EMT的发生常提示上皮细胞向癌细胞的转变。此外,电子烟还能通过调控细胞的药物流入和流出转运蛋白以提升头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的耐药性,进而间接促进癌症的发生<sup>[35]</sup>。

#### 五、其他口腔疾病

口干症是患者感到口腔干燥,有异物感和烧灼感,多见于各种药物或增龄变化引起的唾液分泌减少,或者没有明确的原因。Chaffee等<sup>[3]</sup>对美国北加州公立高中招募的一组青少年进行的12个月随访调查( $n=976$ )进行了横断面分析,比较了使用30 d电子烟和传统卷烟后,对口干(从不、偶尔、经常/总是)的感觉。研究发现,过去30 d内使用过电子烟的人群占12%,传统卷烟的人群占3%。经常使用(>5天/月)电子烟者出现“经常/总是口干”的比例比不吸烟人群高14%,而传统卷烟使用者则比不吸烟人群则高出19%。然而,进一步使用有序逻辑回归对口干体验进行建模,并使用学校类别的聚类,对性别、种族/民族、酒精使用、哮喘、体力活动以及烟草种类的因素进行调整后,发现使用电子烟不再与口干直接相关[OR=1.40, 95% CI(0.69, 2.84)],而使用传统卷烟者其口干依然显著相关[OR=1.92, 95% CI(1.38, 2.68)]<sup>[3]</sup>。

牙外伤(dental trauma)是指发生于牙体硬组织、牙周软组织、牙龈及黏膜、牙槽骨等的外伤。电子烟由于含电子零配件,在极端的情况下,也可以在吸烟时爆炸而引起牙外伤。Rogér等<sup>[36]</sup>报道了1例由于电子烟爆炸,而引起18岁男性嘴唇、硬腭及软腭的撕裂伤、2颗前齿的复杂冠根折裂和1颗前牙的全脱出。无独有偶,Harrison等<sup>[37]</sup>报道了另外1例由于电子烟在28岁男性口腔内爆炸,造成上颚、颊部和舌体的烧伤,11牙根折伴冠方脱出、21牙部分脱出、22牙全脱出和牙槽骨骨折。而对于颌面部的外伤,Tran等<sup>[38]</sup>的队列研究纳入28项报道的32个病例(累计105个外伤诊断)研究发现,弹射伤占有面部伤害的73.3%( $n=77$ ),烧伤占26.7%( $n=28$ )。有14名患者(43.8%)同时遭受弹射伤和烧伤。烧伤主要涉及面部(64.3%, $n=18$ )、口腔(25%, $n=7$ )和眼睛(10.7%, $n=7$ )。大多数(81.8%, $n=63$ )射弹损伤发生在下面部1/3处。有20例(62.5%)患者出现骨折或牙齿折裂。62.5%( $n=20$ )的患者接受了手术治疗,其中包括骨折切开复位内固定、拔牙、骨和皮肤移植及眼科手术。在报告随访的研究中观察到并发症发生率为44.4%( $n=8$ )。

#### 六、总结与展望

综上所述,由于电子烟和加热卷烟相对于传统卷烟减少了部分有害燃烧产物,由于无高温燃烧其理论上对口腔癌的影响更小,它的使用通常被认为和推广为吸烟的更安全的替代品,甚至是协助吸烟者戒烟的产品之一。然而,低毒不代表无毒,使用电子烟或加热卷烟亦会引发口腔常见疾病,尽管其作用较传统卷烟更小。需要注意的是,电子烟也会因爆炸而造成吸烟者的牙外伤及颌面部损伤,此部分口腔问题乃电子烟特有的。然而,由于缺乏长期前瞻性和大规模随机对照病例研究数据,现有文献通常采用横断面设计<sup>[39]</sup>,因此需要更多和更长期的研究来充分了解新型烟草制品对口腔健康的影响。此外,需要注意的是,电子烟的使用仅在过去5~10年内才获得大量普及,而牙周炎等口腔疾病为慢性疾病,考虑到牙周炎的风险随着年龄的增长而增加,年轻人中更高的电子烟使用率有可能混淆了其及相关疾病的相关性,并可能掩盖了晚期才显示的其对口腔健康的影响。而年轻人使用电子烟后,其吸食卷烟的风险进一步增高,因而如何防止该部分人群成为吸烟者也值得深入研究。新型烟草制品监管方法在世界各地差异很大,在英国和欧洲,电子烟被视为消费品或药品并允许自由使用。因此,是否有必要将电子烟的使用纳入医生的处方权以限制其使用等还需进一步考究。

**利益冲突** 梁坤、谢力、陈业娟、刘锴为四川省新型烟草制品工程技术研究中心和四川三联新材料有限公司雇佣员工;黄睿洁曾接受四川三联新材料有限公司经费支持;其他作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 梁坤:研究设计、研究经费、论文撰写;曾梓涵:研究设计、论文撰写;谢力、于珂、钟欣楠、陈业娟、刘锴:研究设计、材料支持、论文审阅与修改;黄睿洁:研究指导、研究经费、论文审阅与修改

#### 参 考 文 献

[1] Sapru S, Vardhan M, Li Q, et al. E-cigarettes use in the United States: Reasons for use, perceptions, and effects on health[J].

BMC Public Health, 2020, 20(1): 1518. DOI: 10.1186/s12889-020-09572-x.

- [2] Cooper M, Park-Lee E, Ren C, et al. Notes from the field: E-cigarette use among middle and high school students—United states, 2022[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71(40): 1283-1285. DOI: 10.15585/mmwr.mm7140a3.
- [3] Chaffee BW, Halpern-Felsher B, Cheng J. E-cigarette, cannabis and combustible tobacco use: Associations with xerostomia among California adolescents [J]. Community Dent Oral Epidemiol, 2023, 51(2): 180-186. DOI: 10.1111/cdoe.12721.
- [4] Goniewicz M. IBS11.01 Electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products — How are they different [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10 Suppl): S101. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.221.
- [5] Prochaska JJ, Benowitz NL. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction [J]. Sci Adv, 2019, 5(10): eaay9763. DOI: 10.1126/sciadv.aay9763.
- [6] Chaffee BW, Couch ET, Vora MV, et al. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products [J]. Periodontol 2000, 2021, 87(1): 241-253. DOI: 10.1111/prd.12395.
- [7] Aldakheel FM, Alduraywish SA, Jhugroo P, et al. Quantification of pathogenic bacteria in the subgingival oral biofilm samples collected from cigarette - smokers, individuals using electronic nicotine delivery systems and non - smokers with and without periodontitis [J]. Arch Oral Biol, 2020, 117: 104793. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104793.
- [8] Zhong J, Cao S, Gong W, et al. Electronic cigarettes use and intention to cigarette smoking among never-smoking adolescents and young adults: A meta-analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(5): 465. DOI: 10.3390/ijerph13050465.
- [9] Rouabhia M. Impact of electronic cigarettes on oral health: A review [J]. J Can Dent Assoc, 2020, 86: k7.
- [10] Vora MV, Chaffee BW. Tobacco-use patterns and self-reported oral health outcomes: A cross-sectional assessment of the Population Assessment of Tobacco and Health study, 2013-2014 [J]. J Am Dent Assoc, 2019, 150(5): 332-344.e332. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.12.004.
- [11] Yang I, Sandeep S, Rodriguez J. The oral health impact of electronic cigarette use: A systematic review [J]. Crit Rev Toxicol, 2020, 50(2): 97-127. DOI: 10.1080/10408444.2020.1713726.
- [12] Rouabhia M, Semlali A. Electronic cigarette vapor increases Streptococcus mutans growth, adhesion, biofilm formation, and expression of the biofilm-associated genes [J]. Oral Dis, 2021, 27(3): 639-647. DOI: 10.1111/odi.13564.
- [13] Cunningham A, McAdam K, Thissen J, et al. The evolving e-cigarette: Comparative chemical analyses of e-cigarette vapor and cigarette smoke [J]. Front Toxicol, 2020, 2: 586674. DOI: 10.3389/ftox.2020.586674.
- [14] Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes [J]. Tob Control, 2014, 23(Suppl 2): ii11-ii17. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051482.
- [15] Vemulapalli A, Mandapati SR, Kotha A, et al. Association

- between vaping and untreated caries: A cross-sectional study of National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018 data [J]. *J Am Dent Assoc*, 2021, 152(9): 720-729. DOI: 10.1016/j.adaj.2021.04.014.
- [16] Irua KF, Finkelman M, Magnuson B, et al. A comparison of the caries risk between patients who use vapes or electronic cigarettes and those who do not: A cross-sectional study [J]. *J Am Dent Assoc*, 2022, 153(12): 1179-1183. DOI: 10.1016/j.adaj.2022.09.013.
- [17] Catala-Valentin A, Bernard JN, Caldwell M, et al. E-Cigarette aerosol exposure favors the growth and colonization of oral *Streptococcus mutans* compared to commensal *Streptococci* [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0242121. DOI: 10.1128/spectrum.02421-21.
- [18] Kim SA, Smith S, Beauchamp C, et al. Cariogenic potential of sweet flavors in electronic-cigarette liquids [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203717. DOI: 10.1371/journal.pone.0203717.
- [19] Jeong W, Choi DW, Kim YK, et al. Associations of electronic and conventional cigarette use with periodontal disease in South Korean adults [J]. *J Periodontol*, 2020, 91(1): 55-64. DOI: 10.1002/jper.19-0060.
- [20] Akram Z, Aati S, Alrahlah A, et al. Longitudinal evaluation of clinical, spectral and tissue degradation biomarkers in progression of periodontitis among cigarette and electronic cigarette smokers [J]. *J Dent*, 2021, 109: 103678. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103678.
- [21] Figueredo CA, Abdelhay N, Figueredo CM, et al. The impact of vaping on periodontitis: A systematic review [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2021, 7(3): 376-384. DOI: 10.1002/cre2.360.
- [22] ALHarthi S, BinShabaib M, Akram Z, et al. Impact of cigarette smoking and vaping on the outcome of full-mouth ultrasonic scaling among patients with gingival inflammation: A prospective study [J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(6): 2751-2758. DOI: 10.1007/s00784-018-2725-2.
- [23] Alhumaidan AA, Al-Aali KA, Vohra F, et al. Comparison of whole salivary cortisol and interleukin 1-beta levels in light cigarette-smokers and users of electronic nicotine delivery systems before and after non-surgical periodontal therapy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(18): 11290. DOI: 10.3390/ijerph191811290.
- [24] Park B, Koh H, Patatanian M, et al. The mediating roles of the oral microbiome in saliva and subgingival sites between e-cigarette smoking and gingival inflammation [J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 35. DOI: 10.1186/s12866-023-02779-z.
- [25] Xu F, Pushalkar S, Lin Z, et al. Electronic cigarette use enriches periodontal pathogens [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2022, 37(2): 63-76. DOI: 10.1111/omi.12361.
- [26] Karaaslan F, Dikilitaş A, Yiğit U. The effects of vaping electronic cigarettes on periodontitis [J]. *Aust Dent J*, 2020, 65(2): 143-149. DOI: 10.1111/adj.12747.
- [27] Beklen A, Uckan D. Electronic cigarette liquid substances propylene glycol and vegetable glycerin induce an inflammatory response in gingival epithelial cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(1): 25-34. DOI: 10.1177/0960327120943934.
- [28] Sundar IK, Javed F, Romanos GE, et al. E-cigarettes and flavorings induce inflammatory and pro-senescence responses in oral epithelial cells and periodontal fibroblasts [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 77196-77204. DOI: 10.18632/oncotarget.12857.
- [29] D'Ambrosio F, Pisano M, Amato A, et al. Periodontal and peri-implant health status in traditional vs. heat-not-burn tobacco and electronic cigarettes smokers: A systematic review [J]. *Dent J (Basel)*, 2022, 10(6): 103. DOI: 10.3390/dj10060103.
- [30] Pagano S, Negri P, Coniglio M, et al. Heat-not-burn tobacco (IQOS), oral fibroblasts and keratinocytes: Cytotoxicity, morphological analysis, apoptosis and cellular cycle. An *in vitro* study [J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(5): 917-928. DOI: 10.1111/jre.12888.
- [31] Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: A systematic review of the current literature [J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(5): 749-756. DOI: 10.1111/coa.13384.
- [32] Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines [J]. *Oral Oncol*, 2016, 52: 58-65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.018.
- [33] Ganapathy V, Manyanga J, Brame L, et al. Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177780. DOI: 10.1371/journal.pone.0177780.
- [34] de Lima JM, Macedo CCS, Barbosa GV, et al. E-liquid alters oral epithelial cell function to promote epithelial to mesenchymal transition and invasiveness in preclinical oral squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3330. DOI: 10.1038/s41598-023-30016-0.
- [35] Manyanga J, Ganapathy V, Bouharati C, et al. Electronic cigarette aerosols alter the expression of cisplatin transporters and increase drug resistance in oral cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1821. DOI: 10.1038/s41598-021-81148-0.
- [36] Rogér JM, Abayon M, Elad S, et al. Oral trauma and tooth avulsion following explosion of e-cigarette [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(6): 1181-1185. DOI: 10.1016/j.joms.2015.12.017.
- [37] Harrison R, Hicklin D Jr. Electronic cigarette explosions involving the oral cavity [J]. *J Am Dent Assoc*, 2016, 147(11): 891-896. DOI: 10.1016/j.adaj.2016.03.018.
- [38] Tran V, Mian M, Sreedharan S, et al. Oral and maxillofacial injuries associated with e-cigarette explosions: A systematic review and management guidelines proposal [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2023, 81(5): 583-592. DOI: 10.1016/j.joms.2023.01.009.
- [39] Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS, et al. Electronic cigarettes and oral health [J]. *J Dent Res*, 2021, 100(9): 906-913. DOI: 10.1177/00220345211002116.

(收稿日期:2023-12-17)

(本文编辑:王嫚)