



唾液微生物在口腔疾病及全身系统性疾病 发生发展与诊断中的作用*

黄静娴^{ID}, 龚涛, 周学东, 郑欣^{ID}[△]

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓病科(成都 610041)

【摘要】 唾液微生物群在口腔健康与全身疾病中发挥着重要作用,对于疾病发生发展及早期诊断具有重要意义。正常情况下微生物与宿主保持平衡,但当平衡被打破时,可能导致口腔疾病的发生,如龋齿、牙周病和口腔癌等,唾液微生物变化为口腔疾病的早期诊断提供重要信息。此外,口腔微生物群的失调还可能促使病原微生物通过肠道、肺迁移以及菌血症在口腔外异位定植,进而参与全身性疾病如结直肠癌、心血管疾病及自身免疫性疾病的发生和发展。因此,本文基于唾液微生物与口腔疾病及全身疾病的研究进展,总结唾液微生物在疾病发生发展与诊断中的作用,为全身疾病的早期预防及临床诊疗提供新的思路。

【关键词】 唾液 口腔微生物 稳态失衡 口腔疾病 系统性疾病 综述

The Role of Salivary Microbiota in Oral and Systemic Disease Development and Diagnosis

HUANG Jingxian^{ID}, GONG Tao, ZHOU Xuedong, ZHENG Xin^{ID}[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Dental and Endodontic Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zxzdg@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32270120, No. 32470110) and the Natural Science Foundation of Sichuan Province (No. 2026NSFSC0672).

【Abstract】 The salivary microbiome plays a crucial role in both oral health and systemic diseases, offering significant insights into disease development and early diagnosis. Under normal conditions, a balanced relationship exists between the microbiota and the host; however, when this balance is disrupted, it can lead to the onset of oral diseases such as dental caries, periodontal disease, and oral cancer. Changes in the salivary microbiome provide valuable information for the early diagnosis of oral diseases. Moreover, microbial dysbiosis in the oral cavity may promote the translocation of pathogenic microorganisms via the gastrointestinal tract, lungs, or bacteremia, leading to ectopic colonization outside the oral cavity and contributing to the onset and progression of systemic diseases such as colorectal cancer, cardiovascular diseases, and autoimmune disorders. Therefore, this review summarizes the role of the salivary microbiome in disease development and diagnosis, based on recent advancements in research on salivary microbiota, offering new perspectives for the early prevention and clinical management of systemic diseases.

【Key words】 Saliva Oral microbiota Dysbiosis Oral diseases Systemic diseases Review

人类口腔是一个高度动态的微生态环境,是一个包含不同亚生态位的生态系统,比如唾液、牙菌斑、龈沟、舌、颊黏膜等。唾液被认为是人类口腔内所有生态位微生物的储藏库,并且具有长期的稳定性^[1]。人类唾液中的微生物群落及其表达的遗传物质,即“唾液微生物组”,对于理解人类健康状态至关重要。口腔的健康或疾病表型,直接反映了微生物群落的组成、功能及其复杂的种间

互作关系。正常情况下,唾液微生物与宿主处于动态平衡来帮助宿主抵御外界不良刺激。然而,唾液微生物稳态一旦失衡,就可能导致口腔疾病和全身性疾病,口腔疾病如龋齿^[2]、牙周病^[3]、口腔癌^[4]等,全身性疾病如胃肠道疾病^[5-6]、代谢性疾病^[7]、神经性疾病^[8]等。值得注意的是,新型冠状病毒感染引起的味觉障碍^[9],是近年来全身性病毒感染在口腔中呈现特征性表现的典型实例,针对该症状的味觉训练与药物干预等防治策略,亦成为口腔微生物生态与全身健康关联研究的重要临床切入点。事实上,口腔与全身健康之间存在双向联系,全身系统性疾病可在口腔中呈现特征性表现;反之,口腔疾病亦可能通过微生

* 国家自然科学基金(No. 32270120、No. 32470110)和四川省自然科学基金(No. 2026NSFSC0672)资助

[△] 通信作者, E-mail: zxzdg@126.com

出版日期: 2026-05-20

物移位、免疫炎症扩散等途径,诱发或加剧远端器官病变。当前,口腔微生物在口腔疾病发生中的作用已得到广泛研究,而口腔微生物异位定植及其在全身性疾病进展中的机制探索正成为前沿热点。因此,系统研究唾液微生物及其与人体其他部位微生物的交互作用,不仅有助于阐明口腔-全身疾病共通的微生物学基础,也将为相关疾病的早期预警、精准预防与靶向治疗提供全新视角。

1 唾液微生物组成与特点

口腔微生物组极为复杂且具有较高的异质性,包含了大量的革兰阳性和革兰阴性菌。其中变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、厚壁菌门与梭杆菌门是其中最主要的五个门类,合计约占口腔微生物总量的97.2%^[10]。健康人群口腔微生物组的组成并非固定不变,而是随着生命进程不断变化,这与口腔是一个动态微生物环境相一致^[11]。人类口腔微生物群在个体间差异显著,然而,口腔微生物群的功能特征往往在不同个体间保持一致。在婴儿牙齿尚未萌出的口腔中,最常见的早期定植菌属包括链球菌属、葡萄球菌属和梭杆菌属,其中唾液链球菌在新生儿中相对丰度最高,并在3个月后呈现稳定下降趋势。其他早期定植菌属如李生球菌属、罗氏菌属、颗粒链菌属和嗜血杆菌属则在3~6月龄时出现,并随时间增加丰度。随着乳牙的萌出,口腔微生物群的系统发育和功能多样性显著扩展。在成年人中,健康个体口腔内相对丰度超过10%的主要菌属为链球菌属,特别是口腔链球菌、缓症链球菌和链球菌(*Streptococcus peroris*)。除此之外,相对丰度超过1%的其他核心微生物菌属还包括李生球菌属、韦荣球菌属、普雷沃菌属、梭杆菌属、卟啉单胞菌属、奈瑟菌属、二氧化碳嗜纤维菌属、棒杆菌属和放线菌属等。

口腔环境包含不同生态位,不同生态位支持不同的微生物群落,影响不同部位微生物群落组成的因素包括底物、氧气、营养物质及与唾液腺的邻近程度^[12]。由于口腔各个部位的微生物都会脱落到唾液中,而唾液又覆盖口腔,因此大多数口腔微生物在任何口腔部位都能被检测到,但在被认为是其生态位或主要部位,微生物的相对丰度会高出几个数量级^[13-14]。研究表明,唾液微生物组在口腔健康个体中具有暂时稳定性。然而,关于唾液微生物组的了解仍然有限。在唾液微生物中,门级分类中拟杆菌门、变形菌门、厚壁菌门和梭杆菌门占主导地位。最近国内一项研究^[10]比较了唾液与龈上菌斑的微生物组成,研究发现,唾液中牙周致病菌的丰度高于龈上菌斑,而龈上菌斑中的致龋菌丰度则高于唾液。因此,推测唾

液微生物组可能更适用于识别牙周病易感个体,而龈上菌斑微生物组则可能更适合识别龋病易感个体。龈上菌斑微生物和唾液微生物之间的显著差异可能与它们所处生态位的理化特性不同有关,唾液中的微生物通常为游离型,而牙面生物膜中微生物间的协同与拮抗作用,也可能影响龈上菌斑微生物分布。

口腔微生物组成在整个生命过程中受到多种因素的塑造,包括宿主遗传、母体传播、饮食习惯、口腔卫生措施、药物使用和全身性因素等,口腔生态系统的动态变化也为口腔微生物的生态失调及疾病发生提供了条件。尽管唾液微生物组具有长期稳定性,但唾液微生物的组成受个体差异影响,包括宿主年龄^[15]、饮食^[16]、吸烟^[17]、饮酒^[18]等多方面因素。随着年龄增长,唾液微生物组成呈现相应演变,这可能与老年阶段口腔组织结构与功能的改变密切相关,例如,牙齿缺失、多重用药、牙周状况恶化等^[15]。严重的咀嚼功能障碍也可能导致唾液微生物群发生改变^[19]。咀嚼功能正常与异常人群的唾液微生物组成存在差异,随着咀嚼能力的下降,唾液细菌群落的 α 多样性也随之降低。基于唾液微生物组成的分析甚至能够有效区分有牙与无牙个体^[20]。研究发现,当前吸烟者与非当前吸烟者(包括以前吸烟者和从未吸烟者)的口腔微生物群整体组成存在显著差异,并且以前吸烟者的整体唾液微生物组成与从不吸烟者相似,提示由吸烟导致的相关唾液微生物组变化是可逆的^[17]。一项横断面研究^[18]中发现,饮酒尤其是大量饮酒会影响唾液微生物的组成,包括益生菌减少和致病菌增加。总之,唾液微生物组具有长期稳定性,但个体差异性强,易受宿主相关因素的影响。

2 唾液微生物与口腔疾病早期诊断

2.1 龋病

龋病是一种由多种微生物导致的慢性感染性疾病,其发生与口腔微生态失衡有关,龋病患者口腔微生物群落的微生态网络较单一^[21]。唾液作为龋病发生的局部微环境,是影响龋病发展和维持口腔健康关键的宿主因素。患龋人群与健康人群的唾液微生物组存在显著差异,无论成人还是儿童,健康人群的唾液微生物多样性均高于患龋人群^[22-23],并且患龋人群微生物群落多样性水平的下降在龋病发病阶段可被检测。一项横断面研究^[24]发现,龋病发生阶段(即龋病症状尚未可检测时),唾液微生物多样性随着儿童龋齿的严重程度增加而显著增加;然而,在龋齿进展阶段(即龋病症状可检测时),微生物多样性趋于稳定。随着分子生物学技术的发展,基于唾液微生物组的分析有望用于识别龋病活跃个体。不管在牙齿

发育阶段人群还是成人中,变异链球菌与龋病存在强相关性^[25]。此外,念珠菌属真菌可与其他机会致病菌共同定植于口腔,在口腔微生态失衡时,从共生微生物转变为致病性微生物^[26]。白念珠菌常见于患有早期儿童龋患儿的口腔中,白念珠菌能够侵入牙本质小管并分泌酸性物质,从而促进牙釉质的脱矿,同时具有附着于羟基磷灰石基质的能力,并通过释放钙离子溶解羟基磷灰石晶体。白念珠菌不仅可以耐受高酸性环境,而且产生大量有机酸(主要为醋酸和丙酮酸),这些有机酸在降低环境pH值方面,比变异链球菌分泌的乳酸更为有效。因此,白念珠菌很可能是龋齿进展中的重要协同致病菌,其唾液计数亦显示出作为早期儿童龋风险预测生物标志物的潜力。

唾液微生物群组成变化可结合宿主唾液分子水平信息预测龋齿进展。龋齿的发生还受唾液的理化性质影响,如pH值、唾液流量、缓冲能力、蛋白质浓度的变化以及唾液中的其他成分。唾液含有许多先天防御分子,包括各种抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)和唾液糖蛋白。这些分子通过直接的抗菌作用或干扰微生物定植来参与口腔组织的保护,在口腔的第一道防线中发挥特定的功能作用。AMPs(如LL-37、 α -防御素、 β -防御素、组蛋白和黏蛋白)是先天免疫的重要组成部分,为口腔微生物定植和感染提供第一道防线,大多数AMPs对革兰阴性菌和革兰阳性菌、真菌以及病毒具有抗菌活性^[26]。IgA是唾液中的主要的免疫球蛋白亚类,是抵抗病原体的第一道防线。研究发现,唾液IgA水平升高与龋活动性增加之间存在关联,IgA对低龄儿童龋(early childhood caries, ECC)具有较强预测潜力。有研究报道,在ECC患者中唾液IgA水平显著升高^[26]。但也有部分研究认为IgA含量在无龋儿童中高于患龋儿童,推测其原因可能是口腔微生物感染、儿童免疫系统未成熟及反复吞咽^[27]。尽管目前关于ECC患者唾液IgA变化趋势的研究结果尚未完全一致,但其作为ECC预测标志物的潜力仍值得重视。

2.2 牙周病

牙周炎是一种由微生物引起的慢性炎症性疾病,可能导致牙齿丧失,还可能增加全身性疾病的风险。微生物失调是牙周病发生发展的核心,包括微生物群落的组成和功能发生了失衡或破坏。这种失调不仅表现为细菌类型的变化,更重要的是细菌相对丰度、整体群落结构以及功能输出(如代谢活动变化和毒力因子表达增加)的转变^[28]。健康的口腔中以共生菌种如链球菌属和放线菌属为主导维持着微生物群的稳态^[29],而牙周病致病菌如牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体和具核梭杆菌可在微生物群落和功能改变的失调环境中大量增殖^[30]。牙龈卟啉单

胞菌是一种革兰阴性厌氧菌,可扰乱生物膜群落的平衡,导致细菌失调,从而促进牙周病的进展,可通过牙龈蛋白酶降解宿主蛋白并调节补体系统,从而逃避免疫检测,同时促进炎症反应和深层组织入侵^[30]。齿垢密螺旋体是一种革兰阴性专性厌氧菌,与晚期牙周炎相关。齿垢密螺旋体利用蛋白酶分解细胞外基质成分并破坏细胞间连接,从而增强了生物膜的致病性^[31]。具核梭杆菌是革兰阴性厌氧菌,在生物膜中充当桥梁生物体,促进其他病原体的定植。具核梭杆菌具有较强的黏附能力,其外膜黏附素使其能够整合到多种微生物群落中,并促进其在不同生态位中的定植^[32]。这些特性突显了牙周致病菌在局部和全身疾病中的重要作用。

传统的临床评估方法,如临床牙周检查和放射学检查,为牙周病的诊断提供了关键信息,但无法预测疾病活动性或未来疾病进展的风险。有研究发现,慢性牙周炎患者和健康对照组的唾液微生物群落组成存在显著差异^[33]。牙周炎患者的唾液中特定菌群与龈下菌群存在相关性,且两者呈正相关^[34]。当口腔微生物失调时,龈下环境从通常由共生的革兰阳性菌主导的健康状态,推向革兰阴性厌氧菌占优势的疾病状态,疾病状态下,牙周致病菌释放毒力因子等激发并加剧炎症反应^[28]。一些即时检测唾液的测试能够检测大多数牙周病原体,如牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、福赛斯坦纳菌和中间普雷沃氏菌^[35]。因此,唾液中牙周致病菌的水平可作为牙周炎诊断与监测的潜在生物标志物。有趣的是,牙龈卟啉单胞菌是牙周炎的关键病原体,而唾液中牙龈卟啉单胞菌的存在和相对丰度与侵袭性牙周炎和慢性牙周炎相关,但无法区分侵袭性牙周炎和慢性牙周炎^[36]。

2.3 口腔鳞状细胞癌

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔癌的主要类型,约占所有口腔/颌面癌的90%,预后较差^[37]。唾液与口腔癌病灶直接接触,可能携带大量与肿瘤相关的分子信息,基于现代鉴定技术对口腔癌患者与健康人群唾液成分的系统比较分析表明,二者在DNA、RNA、蛋白质及微生物组成等多个维度均存在显著差异^[38]。本节重点阐述口腔微生物群失调与OSCC之间的关联。最近,有报道^[4]在OSCC样本中富集的细菌包括链球菌属、乳杆菌属、普雷沃菌属、*Bulleidia moorei*、嗜血杆菌属等。其中链球菌属是口腔癌患者唾液中最常见的属,尤其在活动性病变患者中富集。研究表明,该菌可通过乙醇和葡萄糖代谢产生致癌物乙醛。乳杆菌属在OSCC患者的唾液微生物群的丰度高于对照样本,尤其是在T期和N期较晚的患者中,乳杆菌属的过

度富集激活芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 通路, 抑制免疫反应并促进OSCC的进展。此外, 具核梭杆菌被发现在OSCC样本中高度富集, 且定植于肿瘤侵袭边缘^[39]。具核梭杆菌可通过激活GalNAc-自噬-TBC1D5信号轴, 不仅促进葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1, GLUT1) 在质膜上的聚集及糖酵解过程, 还导致细胞外乳酸沉积, 进而诱导M2型肿瘤相关巨噬细胞的形成。进一步发现, 联合抑制GalNAc与GLUT1可重塑肿瘤微环境, 促使M1型抗肿瘤巨噬细胞极化, 并有效抑制OSCC的恶性进展。这些发现为晚期OSCC患者的靶向治疗策略提供了新思路。

关于与OSCC相关的特定唾液微生物类群, 现有研究结果尚不一致。最近两篇文章^[4, 40]中关于OSCC患者唾液中链球菌属变化就持有不同意见。此外, 癌症治疗前后唾液微生物组可能发生变化。与治疗前相比, 治疗后随访发现OSCC患者唾液微生物组的 α 多样性降低, 且与术前存在显著差异^[41]。鉴于唾液采样方便且无创, 唾液微生物组分析有望成为OSCC筛查与早期诊断的潜在辅助工具。图1总结了龋病、牙周病及口腔鳞状细胞癌患者唾液中丰度显著升高的代表性微生物。

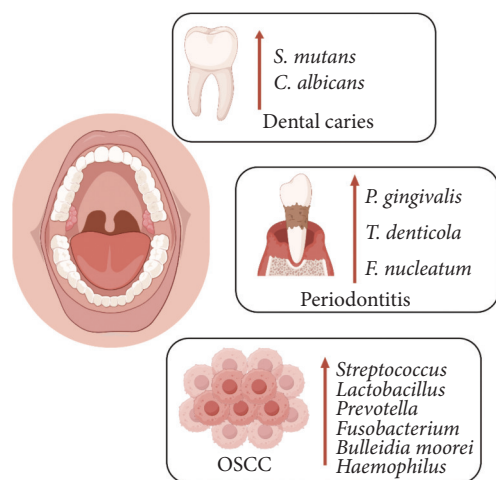


图1 口腔疾病中丰度增加的唾液微生物

Fig 1 Salivary microbiota with increased abundance in oral diseases
OSCC: oral squamous cell carcinoma.

3 唾液微生物异位定植与全身疾病

3.1 唾液微生物异位定植途径

口腔来源的细菌可能在肠道中异常定植, 破坏肠道菌群平衡, 从而参与或加剧全身性疾病。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 是一种病因不明的肠道炎症性疾病, 涉及遗传、免疫和肠道微生物组。有证据表明, 唾液微生物组与

IBD存在关联, 在IBD患者中出现了口腔来源的微生物富集, 尤其是链球菌属^[42]。在克罗恩病患者的结肠样本中, 定植的口腔微生物*Atopobium parvulum*增加, 并与疾病严重程度呈正相关^[43]。具核梭杆菌可以改变肠道的微生物组成, 从而导致消化系统癌变的发展, 最终可能会导致肠道恶性肿瘤^[44]。笔者课题组最近的研究^[45]也发现具核梭杆菌在结直肠癌的发生发展中发挥关键作用, 其外泌体FnEVs通过膜融合促进黏附素蛋白FomA转移到结直肠癌细胞表面, 从而为具核梭杆菌的黏附和定植建立有利微环境, 加速结直肠癌进展。此外, 牙周炎相关唾液微生物可以通过口腔-肠-脑轴加剧阿尔茨海默病^[8]。牙周炎相关唾液微生物可通过改变肠道菌群、扰乱肠道稳态, 激活肠道免疫细胞, 促进促炎因子释放。一方面, 促炎因子通过血脑屏障进入血浆, 激活反应性胶质细胞; 另一方面, 肠道产生的炎症介质可通过迷走神经/淋巴系统到达中枢神经系统, 进而加剧脑部炎症, 促进阿尔茨海默病进展。

与皮肤和肠道等具有自给自足微生物群落的部位不同, 肺部微生物组可能是从邻近部位如口咽部和上呼吸道迁移而来, 这种持续迁移意味着肺部微生物群处于不断变化的状态, 新的物种会随机地被引入或移除^[46]。唾液流动和微吸入是肺部微生物组的主要来源, 因为口腔与肺部解剖结构上紧密相连, 肺部微生物组与口腔微生物组通常有重叠^[47]。口腔细菌尤其是牙周致病菌可能参与呼吸系統性疾病的发生发展。慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的呼吸系統疾病, 牙周健康状况差和口腔卫生差与COPD加重相关, 提供牙周治疗和改善牙周健康可减少COPD患者的住院频率并提高其生活质量^[48]。口腔微生物 (如牙龈卟啉单胞菌、韦荣球菌属和普雷沃菌属) 可从口腔迁移到下呼吸道, 在下呼吸道分泌致癌代谢物、激活促炎信号通路或诱导局部免疫抑制微环境, 促进肺癌的进展^[49]。

菌血症是指细菌从其他生态位进入血液循环, 可能引起全身性炎症反应, 并引发严重并发症。口腔、肠道、生殖道等都被认为是血液微生物的来源生态位。口腔健康尤其是牙周健康与全身健康密切相关, 在牙周组织健康的个体中, 菌血症通常是短暂且低水平的, 被宿主免疫系统有效清除, 但在牙周炎患者中, 龈下细菌负荷较高, 发炎和溃疡的上皮提供了一个更持久的进入途径, 可能导致频繁的菌血症, 并可能持续较长时间^[50]。病原菌一旦进入循环, 会扩散到其他组织和器官, 可能有助于全身疾病的发病机制。菌血症被认为是大多数心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 病理的主要促成

因素^[51]。在CVD中,可以检测到多种口腔细菌种类,如伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、中间普雷沃氏菌、福赛斯坦纳菌、变异链球菌、血链球菌^[51]。口腔微生物如血链球菌、伴放线聚集杆菌和牙龈卟啉单胞菌可能参与感染性心内膜炎的发展^[52]。此外,除了CVD外,口腔微生物还可能参与其他全身性疾病的发展。牙周菌血症引起的急性期反应可能促进肾性高血压、肾小动脉硬化和肾脏损伤^[53]。

3.2 唾液微生物在全身疾病发生发展中的作用

见图2。CVD是全球主要的死亡原因之一。牙周病与心血管事件风险增加之间存在显著关联。研究表明,患有牙周病的人群相较于健康人群,更容易出现心脏病发作、中风或其他严重的心血管事件^[28]。牙周致病菌从牙周区域通过菌血症进入血液循环系统,在血液循环中,这些细菌可能附着在血管壁上,导致血管壁内的斑块沉积。支持牙周致病菌参与CVD的重要证据还包括在动脉粥样硬化斑块中发现了如牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌和福赛斯坦纳菌等致病菌的DNA^[28]。牙龈卟啉单胞菌特定的毒力因子——牙龈蛋白酶,在CVD的发

生和进展中发挥重要作用。牙龈蛋白酶能够降解细胞外基质蛋白和细胞间连接成分,可能破坏内皮屏障的完整性,导致内皮功能障碍,这是动脉粥样硬化发生的关键早期步骤。此外,牙龈蛋白酶还能直接激活凝血级联反应的关键元素,同时还能够降解纤维蛋白原,进而促进了促凝状态,增加血栓形成的风险。牙龈卟啉单胞菌因其独特的LPS结构还能够逃避固有免疫系统。此外,牙龈卟啉单胞菌还能够诱导血小板聚集,进一步增加血栓形成的风险。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一,全球发病率排名第三,癌症相关死亡率排名第二^[54]。两种主要的牙周致病菌,牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌都与CRC相关,尤其是具核梭杆菌。具核梭杆菌通过一系列毒力因子发挥作用,包括FadA、Fap2和RadD,以及如脂多糖等毒素^[55]。主要的致病机制涉及FadA介导的细胞相互作用,FadA有助于细菌附着和侵入宿主的上皮细胞和内皮细胞,此过程通过增加血管通透性,破坏内皮的完整性,从而使细菌能够跨越内皮屏障。接下来,FadA激活E-cadherin/ β -catenin信号通路,从

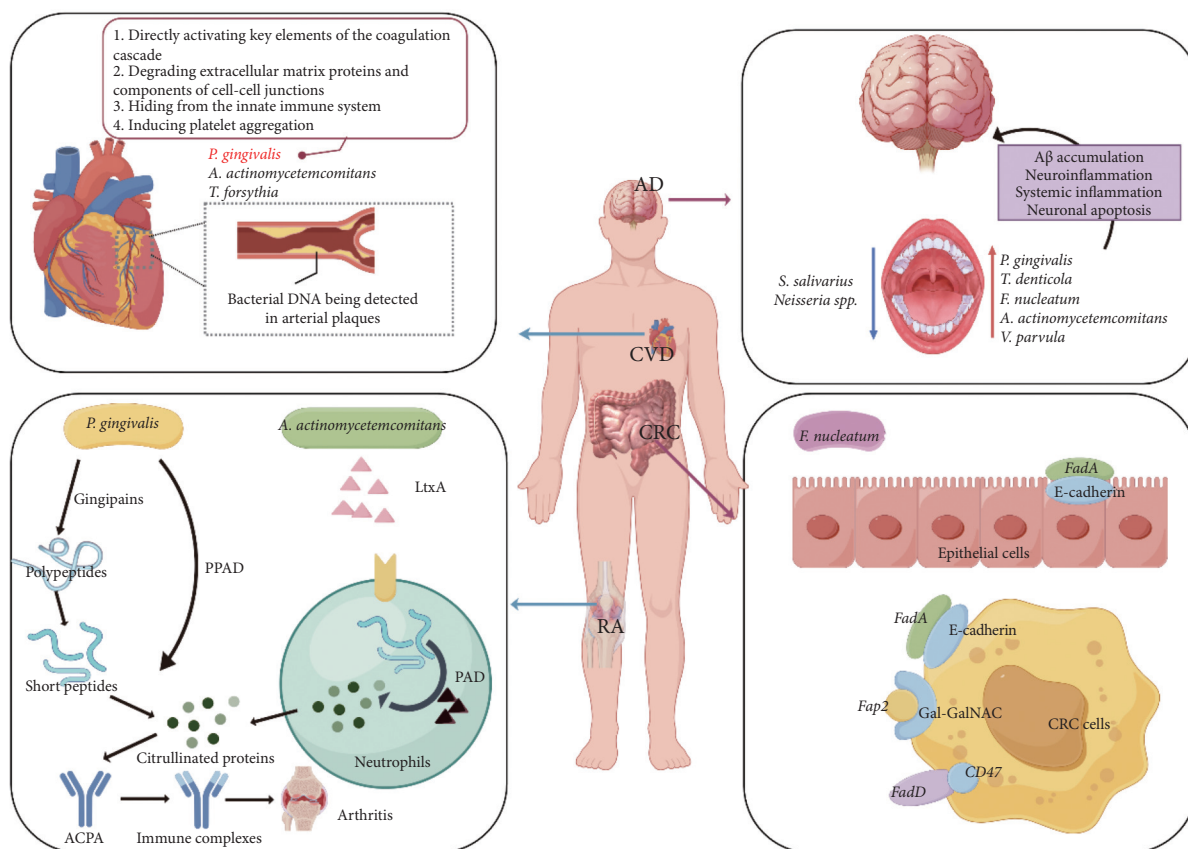


图2 唾液微生物与全身疾病关联机制

Fig 2 Mechanisms linking salivary microbiota to systemic diseases

PAD: peptidylarginine deiminase; PPAD: *P. gingivalis* peptidylarginine deiminase; LtxA: leukotoxin A; ACPA: anti-citrullinated protein antibody; CVD: cardiovascular diseases; CRC: colorectal cancer; RA: rheumatoid arthritis.

而刺激CRC细胞的生长。在病理条件下, FadA的淀粉样形式增强了抗酸耐受性, 进一步支持具核梭杆菌在胃肠道中的迁移和定植。随着CRC的进展, Fap2——一种特异性识别半乳糖(Gal)的凝集素, 通过与恶性细胞上大量表达的GalNAc基团的特异性相互作用, 介导了肿瘤定植, 从而促进了肿瘤的进展。RadD通过与CRC细胞上高表达的受体蛋白CD147相互作用, 促进了具核梭杆菌的肿瘤定植, 通过调控肿瘤微环境的变化, 促进细菌的持久性和肿瘤生长, 从而增强了具核梭杆菌的致病潜力。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 会逐渐损害患者的记忆、认知及日常活动能力, 其主要病理特征包括 β 淀粉样蛋白($A\beta$)斑块的沉积和tau蛋白的神经原纤维缠结^[56]。目前, AD的诊断主要依赖临床症状。然而, AD早期症状隐匿且不典型, 可能导致AD患者延迟就医; 更严峻的是, 目前几乎没有能够逆转AD病程的有效药物。因此, 早期发现AD对保护大脑功能、改善患者生活质量, 并减轻全球老龄化社会的负担具有重要意义。研究证明, 口腔微生物群失调与AD之间存在显著关联, 这一关联主要由慢性炎症、微生物易位和全身性代谢功能障碍等相互关联的通路所介导^[57]。研究发现, 牙周关键病原体(如牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、具核梭杆菌)可通过菌血症或外周免疫激活进入体循环, 牙周病原体及其DNA均可在AD患者脑组织中被检测到, 一方面可导致慢性炎症, 另一方面侵入的病原体或其分泌的毒性因子(如牙龈卟啉单胞菌产生的牙龈蛋白酶)能够直接促进 $A\beta$ 蛋白的异常沉积(斑块形成)并诱导神经元凋亡。其他口腔致病菌如伴放线聚集杆菌则是通过其脂多糖(LPS)参与AD相关病理过程, LPS可能穿过血脑屏障, 直接促进神经炎症和 $A\beta$ 沉积。与致病菌过度增长相反, AD患者体内某些有益口腔细菌似乎有所减少。唾液链球菌是一种以抑制病原菌过度生长而闻名的共生菌, 在AD患者中显著减少; 通常非致病且有助于维持微生物多样性的奈瑟菌属(*Neisseria*)物种, 在AD患者中的丰度也低于健康对照者。这种有益共生菌的耗竭可能破坏口腔微生物稳态, 助长病原体的优势地位, 从而放大与神经退行相关的全身性炎症。近期一项研究^[58]探索了口腔微生物组谱在AD中的诊断潜力, 他们发现小韦荣球菌(*Veillonella parvula*)在AD患者的唾液和龈沟液样本中均显著富集, 而牙龈卟啉单胞菌则在龈沟液中特异性升高, 因此可将唾液中的小韦荣球菌与龈沟液中的牙龈卟啉单胞菌作为非侵入性AD生物标志物。此外, 慢性系统性疾病, 包括2型糖尿病、高血压、慢性肾脏病和自身免疫性疾病, 通过重叠的病理机制显著加剧AD的进展^[59]。例

如, 糖尿病引发的胰岛素抵抗与高血压导致的低灌注^[60-61], 会与口腔菌群失调协同作用, 破坏血脑屏障、助长微生物的神经侵袭, 并加速神经元损伤。

口腔菌群失调还与自身免疫性疾病相关, 大量证据表明, 口腔微生物失调会增加个体患类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的易感性。研究发现, 早期RA患者和高风险群体的口腔微生物组成发生了显著变化, 为了进一步识别可能与RA相关的具体微生物种类, 利用下一代测序技术分析口腔样本的微生物群发现, 在唾液中韦荣球菌属、普雷沃菌属和坦纳菌属的丰度在RA患者中较高^[62-63]。牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌被认为与RA有关^[62]。PPAD(*P. gingivalis* peptidylarginine deiminase)是牙龈卟啉单胞菌产生的独特肽酰基精氨酸脱亚氨酶(peptidylarginine deiminase, PAD), 牙龈卟啉单胞菌释放牙龈蛋白酶, 将多肽切割成末端带有精氨酸的短肽片段, 然后这些短肽片段被PPAD催化, 导致内源性蛋白质的瓜氨酸化。伴放线聚集杆菌释放白细胞毒素A(leukotoxin A, LtxA), 该毒素特异性地与中性粒细胞表面白细胞受体结合, 促使肽酰基精氨酸脱亚氨酶催化自体抗原的生成, 这些抗原通过裂解细胞以白细胞毒性超瓜氨酸化的形式释放出来。通过这两条途径产生的超瓜氨酸化蛋白触发了抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibody, ACPA)的生成, 导致免疫复合物的积累。此外, 具核梭杆菌也与RA相关联^[28]。具核梭杆菌通过诱导免疫失调并释放促炎症细胞因子, 进一步加重了RA的关节疼痛和肿胀。这种慢性炎症状态加剧了RA的症状, 并创造了一个恶性循环, RA患者由于免疫系统失调, 更容易发展为严重的牙周炎。

口腔微生物群在全身疾病的发生与发展中扮演着重要角色。口腔菌群失调与CVD、CRC、RA等多种全身疾病密切相关。唾液微生物群的变化有助于揭示疾病的早期预警信号。唾液作为一种无创、便捷的样本, 已经被广泛应用于全身疾病的诊断中。通过分析唾液中的微生物群落, 结合先进的基因组学技术, 可以帮助医生识别潜在的疾病风险并预测疾病的进展。未来, 分子遗传学、下一代测序、细菌微阵列等新兴技术的最新发展可以推进唾液微生物组的调查研究, 进一步揭示口腔微生物组与全身疾病之间的关联。

4 唾液微生物诊断技术的现状与挑战

随着对唾液微生物在口腔及全身疾病中变化规律研究的不断深入, 其作为疾病诊断与预警生物标志物的潜力日益受到重视。这为将唾液微生物组从基础科研转化

至临床诊断应用提供了重要的科学依据。目前,以快速检测试纸、PCR、16S rRNA基因测序及宏基因组测序为代表的检测技术已逐步应用于唾液微生物分析。这些技术虽各具优势,但在灵敏度、特异性及临床转化方面仍面临显著挑战,亟待深入探索与优化。

传统细菌检测技术(如细菌培养)虽具有较高的灵敏度与特异性,但其操作过程通常耗时费力,且需依赖专业仪器,难以满足现场快速、简便、低成本的检测需求。随着个性化医疗的发展与公众口腔健康意识的提升,开发快速、便捷、经济适用的致病性微生物检测方法,对于实现口腔及全身性疾病的早期诊断与动态监测具有重要意义。胶体金试纸条是一种基于胶体金标记与免疫层析原理的固相免疫检测技术,具有操作简便、检测快速、成本低廉、结果直观、特异性强等特点。国内一项研究^[64]用制备的胶体金试纸条与实时定量PCR检测唾液样本,他们发现胶体金试纸条对牙龈卟啉单胞菌的检出与PCR无差异。除微生物检测外,唾液试纸还可用于疾病相关生物标志物的无创检测,为早期诊断提供可能。目前,临床对头颈部肿瘤的诊断多依赖侵入性活检或影像学检查,缺乏快速、非侵入性的筛查工具。近年来,唾液因其易采集、富含生物标志物等优势,已成为肿瘤早期检测的重要样本来源,尤其针对其中的抗原、抗体等分子进行分析,已成为该领域的研究热点。然而,目前市面上较少有专门针对头颈部肿瘤的即时检测试纸。值得关注的是,最近国内研究者发明了一种快速检测唾液中针对头颈部肿瘤标志物的试纸^[65],该检测试纸可以从唾液中精准识别头颈部肿瘤相关标志物,结果准确快速,最快五分钟即可出结果,填补了市面上暂时没有直接从唾液中检测头颈部肿瘤的试纸的空白。

聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)是一种在体外快速、特异性扩增目标DNA片段的分子生物学技术,广泛应用于基因研究、疾病诊断等领域。PCR技术灵敏、快速,多重PCR更能实现多种细菌的同时检测,然而多数常规PCR方法仍难以提供精准的定量信息。实时荧光定量RT-PCR(real-time quantitative PCR)是一种广泛应用于基因表达水平分析的分子检测技术。其核心原理是在PCR反应体系中加入荧光标记基因,通过实时监测荧光信号的累积来动态追踪PCR产物的扩增过程,从而实现对目标基因、RNA或DNA样本的精准定量分析。RT-PCR技术不仅能够实现对DNA的精准定量,还具备高特异性、高灵敏度及高通量等显著优势^[66-67]。因此,RT-PCR技术在检测特定菌种方面展现出广阔的应用前景。

目前确定微生物组分类学组成的主流测序方法主要

分为两类,即针对微生物特有基因的靶向测序(如16S rRNA测序)和全宏基因组测序(metagenomic shotgun sequencing, WMS)。尽管靶向测序广泛应用于研究微生物群落的表征,但其存在以下局限:分类学上分辨率有限,通常难以精确到种水平;引物偏倚,可能影响特定细菌类群的检出与代表性;PCR扩增偏倚,易导致物种错误鉴定及丰度估计失真;在宿主DNA高占比样本中易发生脱靶扩增,从而将宿主序列误判为微生物来源^[68]。相比之下,WMS通过无偏好性地分析样本全部DNA序列,避免了引物依赖性扩增偏倚,从而克服上述问题。然而,WMS亦存在挑战:其需要较高的起始DNA量(通常 $\geq 20 \sim 50$ ng)及深度的测序覆盖,方能在宿主高背景样本中获得可靠的微生物基因组信息^[69]。虽然进一步提高测序深度有助于提升检测灵敏度,但实际应用受以下因素制约:因宿主序列占比高而导致的成本大幅增加;宿主高背景样本中低丰度微生物信号难以有效识别;超深度测序所需的数据存储与计算分析成本较高,对多数实验室构成负担。

值得关注的是,在唾液、癌组织等临床样本中,宿主DNA占比常高达90%,严重掩盖微生物信号。宏基因组测序虽然能提供物种分辨率,但对测序深度和数据量要求极高;而16S rRNA则存在引物偏好、分辨率低、假阳性高等问题。此外,现有宿主去除方法操作复杂、样本要求高,且易造成微生物DNA损失,限制其在大规模临床研究中的应用。因此,亟需一种无需宿主去除、操作简便、物种分辨率高、适合低生物量样本的微生物组检测技术。最近一项研究^[70]评估了一种2bRAD-M微生物组技术,该技术在无需宿主去除的背景下,实现高宿主样本中的微生物检测,为宿主背景复杂的微生物组样本分析提供了高效、精准的解决方案。2bRAD-M技术有效突破了高宿主背景样本中微生物检测的技术瓶颈。该方法操作简便,无需预先去除宿主DNA,具备高物种分辨率、低检测成本、高数据可靠性以及对低生物量样本的良好适应性等优势,特别适用于大规模临床队列研究、疾病相关微生物标志物筛选及宿主-微生物互作机制解析。

在口腔微生物组研究中,样本采集方法、保存介质类型以及从采集到冷冻的时间间隔等因素,均可能对最终的微生物群落结构产生影响^[71]。基于16S rRNA基因测序的研究发现,微生物组成与多样性可能因采集方法不同而产生差异,这一方面源于所采集的口腔内特定微生物生态位点不同,另一方面也受采集介质对微生物活性与稳定性的影响^[72-73]。此外,不同研究在样本处理、保存及测序策略上的不一致,使得样本比较变得困难。尽管对

这些挑战的认识日益增强,但目前仍未建立金标准方法,这凸显了对采集流程进行系统评估的必要性,从而为口腔微生物组研究的最佳实践提供指导。

5 展望

本文阐述了唾液微生物组的组成特点,揭示了其与龋病、牙周炎、OSCC等口腔疾病的相关性,并通过肠道异位定植、迁移入肺及血液循环途径论证了其异位定植参与全身疾病发生的机制。唾液因其无创、安全、简便、经济、丰富的生物信息承载能力等优势,使其在疾病早期诊断和治疗方面具有不可估量的应用前景。然而,该领域的转化应用仍面临挑战:样本收集与分析方法的差异直接影响结果的可靠性与可比性,且唾液微生物组成存在显著的个体差异,受口腔局部及全身多重因素影响。尽管唾液微生物用于疾病诊断具有局限性,但仍是极具潜力的无创诊断工具。应建立标准化的检测方法,扩大临床队列以纳入多样化人群,并在研究设计中充分考虑影响因素,从而提高研究结果的可靠性;同时,需开展更多研究以全面阐明唾液微生物与疾病之间的关系。总之,唾液微生物有望为口腔及全身疾病的早期诊断、动态监测与精准防治提供全新视角与临床解决方案。深入理解口腔微生物群的复杂性及病原菌的具体作用,将有助于识别靶向治疗方法并制定恢复微生物平衡的策略。

* * *

作者贡献声明 黄静娴和龚涛负责论文构思与初稿写作,周学东和郑欣负责论文构思和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HUANG Jingxian and GONG Tao are responsible for conceptualization and writing--original draft. ZHOU Xuedong and ZHENG Xin are responsible for conceptualization and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者周学东是本刊编委会编委。该在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests ZHOU Xuedong is a member of the Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the authors. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] SHAW L, RIBEIRO A L R, LEVINE A P, *et al.* The human salivary microbiome is shaped by shared environment rather than genetics: evidence from a large family of closely related individuals. *mBio*, 2017, 8(5): e01237-17. doi: 10.1128/mBio.01237-17.

- [2] HURLEY E, BARRETT M P J, KINIRONS M, *et al.* Comparison of the salivary and dental microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 13. doi: 10.1186/s12903-018-0693-1.
- [3] REGUEIRA-IGLESIAS A, SUÁREZ-RODRÍGUEZ B, BLANCO-PINTOS T, *et al.* The salivary microbiome as a diagnostic biomarker of periodontitis: a 16S multi-batch study before and after the removal of batch effects. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1405699. doi: 10.3389/fcimb.2024.1405699.
- [4] HAN Z, HU Y, LIN X, *et al.* Systematic analyses uncover robust salivary microbial signatures and host-microbiome perturbations in oral squamous cell carcinoma. *mSystems*, 2025, 10(2): e0124724. doi: 10.1128/mSystems.01247-24.
- [5] BAO J, LI L, ZHANG Y, *et al.* Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 32. doi: 10.1038/s41368-022-00183-3.
- [6] QIAN J, LU J, HUANG Y, *et al.* Periodontitis salivary microbiota worsens colitis. *J Dent Res*, 2022, 101(5): 559-568. doi: 10.1177/00220345211049781.
- [7] DŽUNKOVÁ M, LIPTÁK R, VLKOVÁ B, *et al.* Salivary microbiome composition changes after bariatric surgery. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20086. doi: 10.1038/s41598-020-76991-6.
- [8] LU J, ZHANG S, HUANG Y, *et al.* Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2126272. doi: 10.1080/19490976.2022.2126272.
- [9] 郑欣, 徐欣, 周学东, 等. 新型冠状病毒感染中味觉障碍及防治. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(2): 334-341. doi: 10.12182/20230260306.
- ZHENG X, XU X, ZHOU X D, *et al.* Dysgeusia in COVID-19 and its prevention and treatment. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(2): 334-341. doi: 10.12182/20230260306.
- [10] 李玉姣, 程小刚, 钱飞, 等. 健康人口腔微生物组成及功能的宏基因组学研究. *口腔疾病防治*, 2022, 30(8): 533-541. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.08.001.
- LI Y J, CHENG X G, QIAN F, *et al.* Metagenomic study of the composition and function of the oral microbiome in healthy adults. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(8): 533-541. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.08.001.
- [11] SEDGHI L, DIMASSA V, HARRINGTON A, *et al.* The oral microbiome: role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol* 2000, 2021, 87(1): 107-131. doi: 10.1111/prd.12393.
- [12] BAKER J L, MARK WELCH J L, KAUFFMAN K M, *et al.* The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(2): 89-104. doi: 10.1038/s41579-023-00963-6.
- [13] MARK WELCH J L, DEWHIRST F E, BORISY G G. Biogeography of the oral microbiome: the site-specialist hypothesis. *Annu Rev Microbiol*, 2019, 73: 335-358. doi: 10.1146/annurev-micro-090817-062503.
- [14] EREN A M, BORISY G G, HUSE S M, *et al.* Oligotyping analysis of the human oral microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): E2875-E2884. doi: 10.1073/pnas.1409644111.
- [15] SCHWARTZ J L, PEÑA N, KAWAR N, *et al.* Old age and other factors associated with salivary microbiome variation. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 490. doi: 10.1186/s12903-021-01828-1.
- [16] HANSEN T H, KERN T, BAK E G, *et al.* Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5847. doi: 10.1038/s41598-018-24207-3.
- [17] WU J, PETERS B A, DOMINIANNI C, *et al.* Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J*, 2016, 10(10): 2435-2446. doi: 10.1038/ismej.2016.37.
- [18] FAN X, PETERS B A, JACOBS E J, *et al.* Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome*, 2018, 6(1): 59. doi: 10.1186/s40168-018-0448-x.
- [19] LIU T, WU M H, HU P H, *et al.* Relationship between masticatory dysfunction and salivary microbiota. *J Oral Rehabil*, 2025, 52(7): 991-1000. doi: 10.1111/joor.13963.

- [20] GAZDECK R K, FRUSCIONE S R, ADAMI G R, *et al.* Diversity of the oral microbiome between dentate and edentulous individuals. *Oral Dis*, 2019, 25(3): 911-918. doi: [10.1111/odi.13039](#).
- [21] 郑欣, 程磊, 周学东. 龋病研究的前沿与进展. *中华口腔医学杂志*, 2024, 59(1): 14-22. doi: [10.3760/cma.j.cn112144-20231010-00187](#).
ZHENG X, CHENG L, ZHOU X D. Frontiers and advances in caries research. *Chin J Stomatol*, 2024, 59(1): 14-22. doi: [10.3760/cma.j.cn112144-20231010-00187](#).
- [22] BELSTRÖM D, FIEHN N E, NIELSEN C H, *et al.* Altered bacterial profiles in saliva from adults with caries lesions: a case-cohort study. *Caries Res*, 2014, 48(5): 368-375. doi: [10.1159/000357502](#).
- [23] ZHANG Y, HUANG S, JIA S, *et al.* The predictive power of saliva electrolytes exceeds that of saliva microbiomes in diagnosing early childhood caries. *J Oral Microbiol*, 2021, 13(1): 1921486. doi: [10.1080/20002297.2021.1921486](#).
- [24] TENG F, YANG F, HUANG S, *et al.* Prediction of early childhood caries via spatial-temporal variations of oral microbiota. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(3): 296-306. doi: [10.1016/j.chom.2015.08.005](#).
- [25] MAZUREL D, BRANDT B W, BOOMSMA M, *et al.* *Streptococcus mutans* and caries: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res*, 2025, 104(6): 594-603. doi: [10.1177/00220345241303880](#).
- [26] HEMADI A S, HUANG R, ZHOU Y, *et al.* Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci*, 2017, 9(11): e1. doi: [10.1038/ijos.2017.35](#).
- [27] 王思维, 郑黎薇, 周媛. 唾液标志物预测低龄儿童龋研究进展. *中国医药导报*, 2024, 21(6): 54-57. doi: [10.20047/j.issn1673-7210.2024.06.12](#).
WANG S W, ZHENG L W, ZHOU Y. Research progress of salivary biomarkers in predicting early childhood caries. *China Med Her*, 2024, 21(6): 54-57. doi: [10.20047/j.issn1673-7210.2024.06.12](#).
- [28] FOROUGH M, TORABINEJAD M, ANGELOV N, *et al.* Bridging oral and systemic health: exploring pathogenesis, biomarkers, and diagnostic innovations in periodontal disease. *Infection*, 2025, 53(6): 2277-2302. doi: [10.1007/s15010-025-02568-y](#).
- [29] KINANE D F, STATHOPOULOU P G, PAPAPANOU P N. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17038. doi: [10.1038/nrdp.2017.38](#).
- [30] HAJISHENGALLIS G, LAMONT R J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*, 2012, 27(6): 409-419. doi: [10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x](#).
- [31] DASHPER S G, SEERS C A, TAN K H, *et al.* Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J Dent Res*, 2011, 90(6): 691-703. doi: [10.1177/0022034510385242](#).
- [32] CASTELLARIN M, WARREN R L, FREEMAN J D, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*, 2012, 22(2): 299-306. doi: [10.1101/gr.126516.111](#).
- [33] LUNDMARK A, HU Y O O, HUSS M, *et al.* Identification of salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 216. doi: [10.3389/fcimb.2019.00216](#).
- [34] HARIRIAN H, ANDRUKHOV O, BERTL K, *et al.* Microbial analysis of subgingival plaque samples compared to that of whole saliva in patients with periodontitis. *J Periodontol*, 2014, 85(6): 819-828. doi: [10.1902/jop.2013.130306](#).
- [35] SAYGUN I, NIZAM N, KESKINER I, *et al.* Salivary infectious agents and periodontal disease status. *J Periodontol Res*, 2011, 46(2): 235-239. doi: [10.1111/j.1600-0765.2010.01335.x](#).
- [36] DAMGAARD C, DANIELSEN A K, ENEVOLD C, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J Oral Microbiol*, 2019, 11(1): 1653123. doi: [10.1080/20002297.2019.1653123](#).
- [37] TAN Y, WANG Z, XU M, *et al.* Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 44. doi: [10.1038/s41368-023-00249-w](#).
- [38] 龚涛, 郑欣, 周学东. 唾液肿瘤标志物的研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3): 462-468. doi: [10.12182/20230560112](#).
- [39] GONG T, ZHENG X, ZHOU X D. Research progress on salivary tumor biomarkers. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(3): 462-468. doi: [10.12182/20230560112](#).
- [40] SUN J, TANG Q, YU S, *et al.* *F. nucleatum* facilitates oral squamous cell carcinoma progression via GLUT1-driven lactate production. *EBioMedicine*, 2023, 88: 104444. doi: [10.1016/j.ebiom.2023.104444](#).
- [41] HISHIDA M, NOMOTO K, HASHIMOTO K, *et al.* Identification of non-invasive diagnostic markers for oral squamous cell carcinoma through salivary microbiome and gene expression analysis. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(16): 8104. doi: [10.3390/ijms26168104](#).
- [42] MÄKINEN A I, PAPPALARDO V Y, BUIJS M J, *et al.* Salivary microbiome profiles of oral cancer patients analyzed before and after treatment. *Microbiome*, 2023, 11(1): 171. doi: [10.1186/s40168-023-01613-y](#).
- [43] ABDELBARY M M H, HATTING M, BOTT A, *et al.* The oral-gut axis: salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1010853. doi: [10.3389/fcimb.2022.1010853](#).
- [44] MOTTAWEA W, CHIANG C K, MÜHLBAUER M, *et al.* Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun*, 2016, 7: 13419. doi: [10.1038/ncomms13419](#).
- [45] LI Q, LUO W, XIAO L, *et al.* Microbial manipulators: *Fusobacterium nucleatum* modulates the tumor immune microenvironment in colorectal cancer. *J Oral Microbiol*, 2025, 17(1): 2544169. doi: [10.1080/20002297.2025.2544169](#).
- [46] ZHENG X, GONG T, LUO W, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* extracellular vesicles are enriched in colorectal cancer and facilitate bacterial adhesion. *Sci Adv*, 2024, 10(38): eado0016. doi: [10.1126/sciadv.ado0016](#).
- [47] LI R, LI J, ZHOU X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 19. doi: [10.1038/s41392-023-01722-y](#).
- [48] GARMENDIA J, CEBOLLERO-RIVAS P. Environmental exposures, the oral-lung axis and respiratory health: the airway microbiome goes on stage for the personalized management of human lung function. *Microb Biotechnol*, 2024, 17(6): e14506. doi: [10.1111/1751-7915.14506](#).
- [49] KELLY N, WINNING L, IRWIN C, *et al.* Periodontal status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: a systematic review. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 425. doi: [10.1186/s12903-021-01757-z](#).
- [50] ZHOU M, LIU Y, YIN X, *et al.* The role of oral microbiota in lung carcinogenesis through the oral-lung axis: a comprehensive review of mechanisms and therapeutic potential. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 1651. doi: [10.1007/s12672-025-03440-z](#).
- [51] FIGUERO E, SÁNCHEZ-BELTRÁN M, CUESTA-FRECHOSO S, *et al.* Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol*, 2011, 82(10): 1469-1477. doi: [10.1902/jop.2011.100719](#).
- [52] EMERY D C, CERAJEWSKA T L, SEONG J, *et al.* Comparison of blood bacterial communities in periodontal health and periodontal disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 577485. doi: [10.3389/fcimb.2020.577485](#).
- [53] DEL GIUDICE C, VAIA E, LICCARDO D, *et al.* Infective endocarditis: a focus on oral microbiota. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1218. doi: [10.3390/microorganisms9061218](#).
- [54] CHAPPLE I L C, HIRSCHFELD J, COCKWELL P, *et al.* Interplay between periodontitis and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2025, 21(4): 226-240. doi: [10.1038/s41581-024-00910-5](#).
- [55] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. doi: [10.3322/caac.21708](#).
- [56] LU J, WEI W, ZHENG D. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: ally mechanism and targeted therapy strategies. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0640. doi: [10.34133/research.0640](#).
- [57] GUO H, YANG R, CHENG W, *et al.* An update of salivary biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2059. doi: [10.3390/ijms26052059](#).

- [57] ROZENBLUM G, AIT-AISSA K, ZAHARAN G, *et al.* Unraveling the oral microbiome's role in Alzheimer's disease: from pathophysiology to therapeutic potential. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(12): e71011. doi: 10.1002/alz.71011.
- [58] GUO H, LI B, YAO H, *et al.* Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Dis*, 2023, 29(3): 1341-1355. doi: 10.1111/odi.14110.
- [59] SANTIAGO J A, POTASHKIN J A. The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 631770. doi: 10.3389/fnagi.2021.631770.
- [60] CHIANG G C, MAO X, KANG G, *et al.* Relationships among cortical glutathione levels, brain amyloidosis, and memory in healthy older adults investigated *in vivo* with ¹H-MRS and Pittsburgh compound-B PET. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(6): 1130-1137. doi: 10.3174/ajnr.A5143.
- [61] KOEPESELL H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1299-1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
- [62] FANG H, LIN J, QIU Y, *et al.* Epidemiology and pathogenesis of the link between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2025, 26(5): 448-460. doi: 10.1631/jzus.B2300519.
- [63] ERIKSSON K, LUNDMARK A, DELGADO L F, *et al.* Salivary microbiota and host-inflammatory responses in periodontitis affected individuals with and without rheumatoid arthritis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 841139. doi: 10.3389/fcimb.2022.841139.
- [64] 徐玉, 陈园园, 朱斐然, 等. 检测牙龈卟啉单胞菌胶体金试纸条的制备与应用. *北京口腔医学*, 2024, 32(4): 261-265. doi: 10.20049/j.bjkqyx.1006-673X.2024.04.007.
- XU Y, CHEN Y Y, ZHU F R, *et al.* Preparation and application of colloidal gold test strip for detection of *Porphyromonas gingivalis*. *Beijing J Stomatol*, 2024, 32(4): 261-265. doi: 10.20049/j.bjkqyx.1006-673X.2024.04.007.
- [65] 项益榛, 沈一鸣. 一种快速检测唾液中对头颈部肿瘤标志物的试纸: CN120779035A.
- [66] BECKER K, PAN D, WHITLEY C B. Real-time quantitative polymerase chain reaction to assess gene transfer. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(15): 2559-2566. doi: 10.1089/10430349950016898.
- [67] 孙同正. 基于荧光定量PCR检测龋病相关病原菌及风险评估模型构建. 青岛: 青岛大学, 2018.
- SUN T Z. Detection of caries-related pathogens based on fluorescent quantitative PCR and construction of risk assessment model. Qingdao: Qingdao University, 2018.
- [68] BEDARF J R, BERAZA N, KHAZNEH H, *et al.* Much ado about nothing? Off-target amplification can lead to false-positive bacterial brain microbiome detection in healthy and Parkinson's disease individuals. *Microbiome*, 2021, 9(1): 75. doi: 10.1186/s40168-021-01012-1.
- [69] KNIGHT R, VRBANAC A, TAYLOR B C, *et al.* Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(7): 410-422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9.
- [70] JIANG Y, LIU J, ZHANG Y, *et al.* High-resolution microbiome analysis of host-rich samples using 2bRAD-M without host depletion. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025, 11(1): 223. doi: 10.1038/s41522-025-00851-2.
- [71] HERRERA G, ZOUIOUICH S, DIAZ-MAYORAL N, *et al.* Comparison of oral collection methods for 16S rRNA gene and shotgun metagenomic sequencing. *Microbiol Spectr*, 2025: e0180625. doi: 10.1128/spectrum.01806-25.
- [72] YANO Y, HUA X, WAN Y, *et al.* Comparison of oral microbiota collected using multiple methods and recommendations for new epidemiologic studies. *mSystems*, 2020, 5(4): e00156-20. doi: 10.1128/mSystems.00156-20.
- [73] VOGTMANN E, CHEN J, KIBRIYA M G, *et al.* Comparison of oral collection methods for studies of microbiota. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(1): 137-143. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0312.

(2025-11-27收稿, 2026-03-18修回)

编辑 刘 华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*