

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0013

文章编号 1671-8852(2026)02-0156-10

口腔菌群与颈椎病之间的因果关系: 一项双样本 孟德尔随机化研究

李北海 郭兰鸿 王俊武 李景峰

武汉大学中南医院脊柱与骨肿瘤科 湖北 武汉 430071

摘要 目的: 本研究采用双样本孟德尔随机化(MR)方法系统探究口腔菌群与颈椎病之间的因果关系。方法: 基于口腔微生物组的宏基因组-全基因组关联研究(GWAS)汇总统计数据, 并结合颈椎病相关 GWAS 数据, 通过逆方差加权、MR-Egger、加权中位数和简单中位数多维度分析其因果关联。同时, Cochran Q 检验证实工具变量异质性可控 ($P > 0.05$), 并进行敏感性分析验证结果稳定性。结果: 双样本 MR 分析显示, 47 种舌苔细菌和 34 种唾液细菌与颈痛存在统计学上的显著关联。对于颈椎间盘疾病, 有 19 种舌苔细菌和 57 种唾液细菌与之存在统计学上的显著关联。结论: 本研究利用遗传变异工具探究了口腔菌群对颈椎病的潜在因果影响, 为颈椎病的预防、早期筛查及治疗策略制定提供一个新视角。

关键词 口腔菌群; 颈椎病; 颈痛; 颈椎间盘疾病; 孟德尔随机化

中图分类号 R681.5⁺3

文献标志码 A

Causality between oral flora and cervical spondylosis: A two-sample Mendelian randomized study

LI Beihai, GUO Lanhong, WANG Junwu, LI Jingfeng

Department of Spine and Bone Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071,
Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the causal relationship between oral flora and cervical spondylosis, a two-sample Mendelian randomization (MR) method was employed in this study. **Methods:** Based on genome-wide association studies (GWAS) statistical data of oral microbiota, combined with GWAS statistical data related to cervical spondylosis, the causal relationship was analyzed using a multidimensional analysis framework, including inverse variance weighting, MR-Egger, weighted median, and simple median. At the same time, the Cochran Q test confirmed that the heterogeneity of tool variables was controllable ($P > 0.05$), and sensitivity analysis was carried out to verify the stability of the results. **Results:** Two-sample MR analysis showed that 47 species of tongue coating bacteria and 34 species of saliva bacteria were statistically significantly correlated with neck pain. There are 19 species of tongue-coating bacteria and 57 species of saliva bacteria associated with cervical intervertebral disc diseases. **Conclusion:** This study explored the potential causal effect of oral flora on cervical spondylosis by using the tool of genetic variation. It provides a new perspective on the prevention, early screen-

课题来源: 武汉市重点研发项目 (编号: 2024020702030105); 中央高校基本科研业务费专项资金项目 (编号: 2042023KF0199)。

作者简介: 李北海, 男, 1998—, 医学硕士生, 主要从事口腔菌群与脊柱退变研究, E-mail: northsea_1998@163.com。

通信作者: 李景峰, E-mail: jingfengli@whu.edu.cn。

ing, and treatment strategy of cervical spondylosis.

Key Words Oral Flora; Cervical Spondylosis; Neck Pain; Cervical Intervertebral Disc Diseases; Mendelian Randomization

颈痛是颈椎病最常见的临床症状之一,也是全球第二常见的肌肉骨骼疾病,更是导致残疾的主要原因之一^[1-2]。其严重影响社会劳动力,给医疗保健和社会经济带来了沉重负担^[3-4]。随着全球人口老龄化加剧,颈痛的发病率也在不断攀升^[5-7]。目前,颈痛的确切发病机制尚未完全明确,其病因复杂多样,涉及颈椎间盘退变^[8]、免疫、心理、遗传、生活方式和环境等多种因素^[9]。其中,颈椎间盘突出或退行性疾病引起的颈痛发病率随年龄增长而逐步上升,并在60岁的时候达到顶峰^[10-12]。最重要的是,颈痛在临床上是一种由遗传引发,但难以直接明确遗传发病机制的异质性疾病^[13]。而颈椎间盘疾病(cervical disc disorders, CDD)是导致颈部疼痛、神经根型颈椎病和/或脊髓病的最常见病因之一,其症状包括与神经压迫或头痛相关的轴性和神经根性疼痛、感觉丧失和运动无力^[14-16]。因此从遗传层面深入探究颈痛与CDD的发病机制并探究潜在的治疗方法对于颈椎病的防治显得尤为重要。

口腔生物群由数以万亿计的微生物组成,包括各种细菌、真菌、病毒等微生物,规模仅次于肠道微生物组^[17],是人体最重要、最复杂的微生物群落之一^[18]。研究^[19-20]指出,口腔微生物通过口腔感染或通过血液以及消化道影响全身。口腔微生物导致的牙源性感染是最常见的头颈部感染类型^[21-22],其沿着颈前筋膜或深筋膜迅速延伸到颈外侧^[23],引起头颈部的炎症^[24]。但尚无充分的证据表明,颈痛和CDD与口腔微生物组之间存在显著的因果关系,其因果关系有待进一步探讨。

孟德尔随机化分析在流行病学的因果关系研究中得到广泛应用,利用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs),推断暴露与结果之间的因果关系^[25],能有效减少混杂因素的影响,有效降低偏倚^[26]。因此,本研究旨在通过双样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法评估CDD和颈痛与口腔菌群之间的因果关系,从遗传变异水平分析他们之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究中,暴露变量为口腔菌群,

结局变量颈椎病包含颈痛和CDD两个指征。本研究利用来自口腔菌群的宏基因组全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)与来自FinnGen生物样本库的颈痛和CDD的GWAS汇总数据分析。为确保因果效应的无偏倚,MR分析必须遵循三个核心假设:(1)相关性假设,其中SNPs与暴露密切相关;(2)独立性假设,确保SNPs与潜在的混杂因素无关;(3)排他性假设,SNPs仅通过口腔菌群SNPs来影响结果。

1.2 数据来源 口腔菌群的GWAS数据来自目前在关注点和规模上处于领先地位的宏基因组GWAS。该研究报道了2 017个个体的舌苔样本和1 915个个体的唾液样本的宏基因组GWAS分析,但没有人口分层。本研究利用口腔微生物组相关的SNPs作为双样本MR分析的IVs^[27]。

颈椎病的数据来源于FinnGen联盟(<https://www.finnngen.fi/fi>)^[28],其中颈痛包括3 274例病例和164 682例健康对照样本,诊断基于国际疾病分类,特别是ICD-10(M50)、ICD-9(7 220, 7 224, 7 227, 7 228A)和ICD-8(7 250)编码标准。同时,CDD包括7 274例病例和164 682例健康对照样本,诊断基于国际疾病分类,特别是ICD-10(M54.2)、ICD-9(7231)和ICD-8(7289)编码标准。

1.3 IVs的选择 本研究采用与口腔微生物组密切相关的SNPs($P < 5 \times 10^{-6}$)作为IVs,为保证IVs的独立性,减少连锁不平衡(LD, $R^2 < 0.001$, window size $< 10\,000$ kb)。为了避免弱IVs偏差对结果的影响,我们计算了 F 统计量: $F = [R^2 / (1 - R^2) \times (n - k - 1) / k]$ 。其中 R^2 表示IVs对每个口腔菌群成分解释的方差比例, n 是样本量, k 是IVs的数量。使用次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF)和效应估计值(β)确定 R^2 如下: $R^2 = 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times (\beta/s)^2$ 。其中,MAF是次要等位基因频率, β 是效应量, s 是标准差。 $F > 10$ 表明结果不受弱IVs的偏倚影响。

1.4 MR分析 采用逆方差加权(inverse variance weighting, IVW)方法作为MR分析的主要方法。此外,MR-Egger回归、加权中位数和简单中位数分析被用来确保结果的稳定性。为了在统计分析过程中控制多重检验带来的错误发现率(false discov-

ery rate, *FDR*), 采用 Benjamini-Hochberg 校正检验以提高结果的准确性, 以 $FDR < 0.05$ 为统计显著性标准。

1.5 敏感性分析 敏感性分析利用 MR-PRESSO 检验和 MR Egger 截距检验评估 IVs 的水平多效性, $P > 0.05$ 表明 IVs 不存在多效性的证据。另一方面, 采用 Cochran Q 检验来评估结果的异质性, $P > 0.05$ 表明不存在异质性; Leave-one-out 检验确定不存在单个 SNP 会影响结果的推断。

2 结果

2.1 IVs 的选择 本研究通过保证 $P < 5 \times 10^{-6}$ 去除 SNPs 中的 LD, 并排除 $F < 10$ 的弱 IVs 之后, 筛选出与颈痛有关的 565 个 SNPs, 其中来自舌苔微生物组的 339 个, 来自唾液微生物组的 226 个。与 CDD 有关的 476 个 SNPs, 其中来自舌苔微生物组的 130 个, 来自唾液生物组的 346 个。

2.2 MR 分析结果 双样本 MR 分析和 Benjamini-Hochberg 校正检验确定了舌苔中的嗜血杆菌、心杆菌、链球菌等 47 种细菌(涉及 42 个物种, 23 个属, 16 个科, 15 个目, 9 个纲, 5 个门; 图 1)和唾液中弯曲杆菌、蜈蚣菌、链球菌等 34 种细菌(涉及 32 个物种, 20 个属, 18 个科, 16 个目, 9 个纲, 6 个门; 图 2)与颈痛存在统计学上的显著关联。对颈痛发生最显著的风险菌种是鞘氨醇单胞菌科的 *unclassified_mgs_3319* ($OR = 1.723$, 95% *CI*: 1.129~2.630)。对颈痛发生最显著的保护菌种是糖藻科的 *unclassified_mgs_2077* ($OR = 0.615$, 95% *CI*: 0.459~0.826)。

经过分析确定了舌苔中龋齿放线菌、保罗詹森菌、奈瑟菌等 19 种细菌(涉及 19 个物种, 15 个属, 12 个科, 10 个目, 9 个纲, 5 个门; 图 3)和唾液中链球菌、韦格斯卡多维亚菌、纤毛菌 57 种细菌(涉及 53 个物种, 27 个属, 20 个科, 16 个目, 9 个纲, 7 个门; 图 4)与 CDD 存在统计学上的显著关联。对 CDD 发生最显著的风险菌种是 *Scardovia_wiggisiae_mgs_247* ($OR = 1.5$, 95% *CI*: 1.202~1.927)。对 CDD 发生最显著的保护菌种是梭状芽胞杆菌属 CAG508_2130 菌种 ($OR = 0.725$, 95% *CI*: 0.539~0.976)。

2.3 敏感性分析 为确保 MR 结果的稳定性, 敏感性分析采用 Cochran Q 检验的 IVW 方法和 Egger 方法来检验 MR 分析的异质性, 结果均显示其对应的 $P > 0.05$ 。采用 MR-PRESSO 法和 MR-Egger 截距

检验评估了多效性, 所有 $P > 0.05$, 这表明不存在显著的多效性。Leave-one-out 检验证明了结果稳定性。综上所述, 本研究的 MR 分析结果稳定且可靠。

2.4 口腔菌属对颈痛的因果影响 在口腔微生物组的研究中, 广泛分析舌苔和唾液的数据发现, 链球菌属与糖单胞菌科 *TM7x* (*Saccharimonadaceae* *TM7x*) 属对颈痛主要发生发展表现出保护作用, 而孪生球菌属_3544 (*Gemella_unclassified_mgs_3544*) 与罗斯氏菌属 (*Rothia*) 对颈痛的发生发展主要表现出风险作用(图 5)。弯曲杆菌 (*Campylobacter_A*) 属则对颈痛表现出复杂的作用, 其中弯曲杆菌 A_209 (*Campylobacter_A_conciscus_I_mgs_209*) ($OR = 1.57$) 对颈痛主要表现风险作用; 弯曲杆菌 A_2704 (*unclassified_mgs_2704*) ($OR = 0.70$) 对颈痛则表现出保护作用。

2.5 口腔菌属在 CDD 中的因果作用 梭菌 (*Fusobacterium*) 属, 兰斯菲尔德拉 (*Lancefieldella*) 属和 *TM7x* 属对 CDD 的发生发展主要起到保护作用, 放线菌 (*Actinomyces*) 属与凝聚杆菌 (*Aggregatibacter*) 属对 CDD 的发生发展起到风险作用(图 6)。弯曲杆菌 A (*Campylobacter_A*) 属则对颈痛表现出复杂的作用, 其中弯曲杆菌 A_2061 (*Campylobacter_A_unclassified_mgs_2061*) ($OR = 1.40$) 对 CDD 主要表现风险作用。弯曲杆菌 A_1149 (*Campylobacter_A_unclassified_mgs_1149*) ($OR = 0.75$) 对 CDD 则表现出保护作用。

3 讨论

口腔微生物组是人体中仅次于肠道微生物组的第二大微生物群^[29]。经过近百年的研究, 已有大量证据表明口腔微生物群与癌症^[30-32]、高血压^[33]、糖尿病^[34]和神经炎症^[27]等全身性疾病间存在密切关联。此外, 口腔微生物群还可能通过菌血症的途径引发或加重全身性疾病^[35]。颈椎病的主要临床表现之一是颈痛, 其主要的病因之一是 CDD。目前有文献^[36]报道了一例牙源性感染导致颈痛的病例。对于口腔菌群是否与 CDD 和颈痛存在潜在关联, 目前研究尚不充分。既往研究主要聚焦于肠道菌群对椎间盘退变以及下腰痛及其他骨骼肌肉系统疾病的影响^[37-40], 而针对口腔菌群的研究则相对不足。而本研究首次探讨了口腔菌群对颈椎病相关指标的因果影响, 填补了该领域的空白。

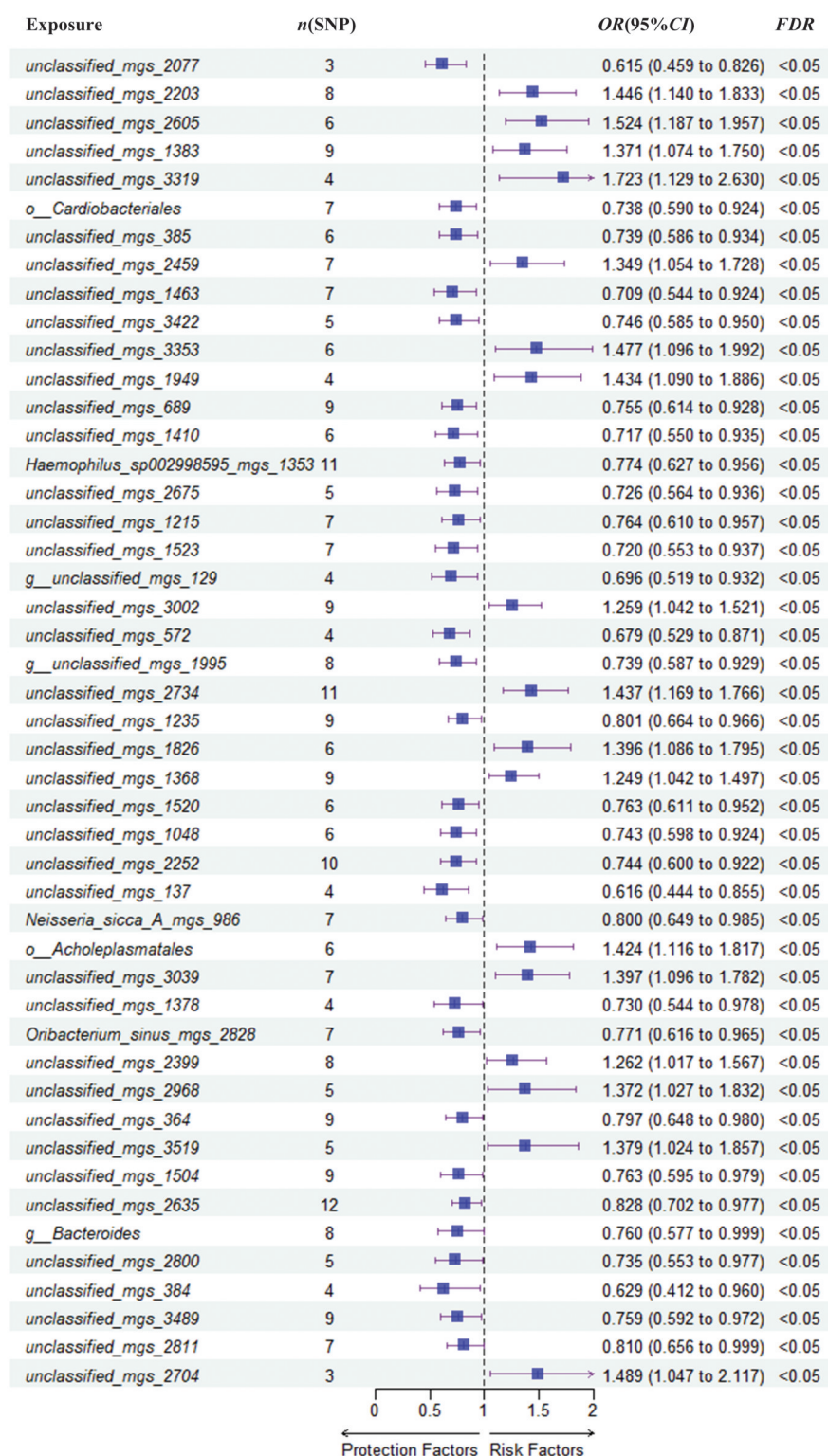


图 1 舌苔口腔菌群与颈痛因果关系的MR分析

孪生球菌(*Gemella*)属和罗斯氏菌(*Rothia*)属是本研究中发现的对颈痛的发生发展表现出主要风险作用的菌属。已有研究^[41]表明,*Gemella*属感染可导致感染性脊柱炎并引发颈痛,甚至引起颈椎髓内脓肿,导致严重的颈髓病变及随之出现的颈痛等症

状^[42]。同时,*Gemella*属与心内膜炎(endocarditis)的发展有密切关系^[43],并有4例病例报道了*Gemella*属引起的椎间盘脓肿而引起相应的症状^[44]。*Rothia*属可导致包括心内膜炎、肺炎和败血症在内的机会性感染^[45]。部分菌株可以通过免疫原性肽降解^[46]、激活

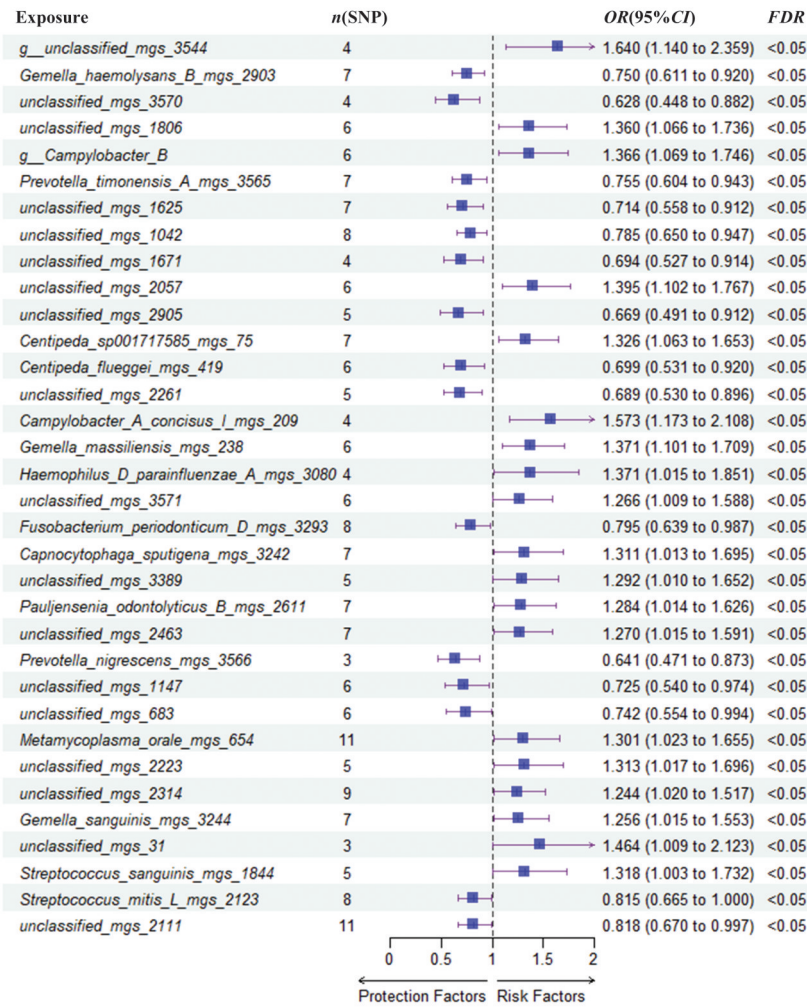


图 2 唾液口腔菌群与颈痛因果关系的 MR 分析

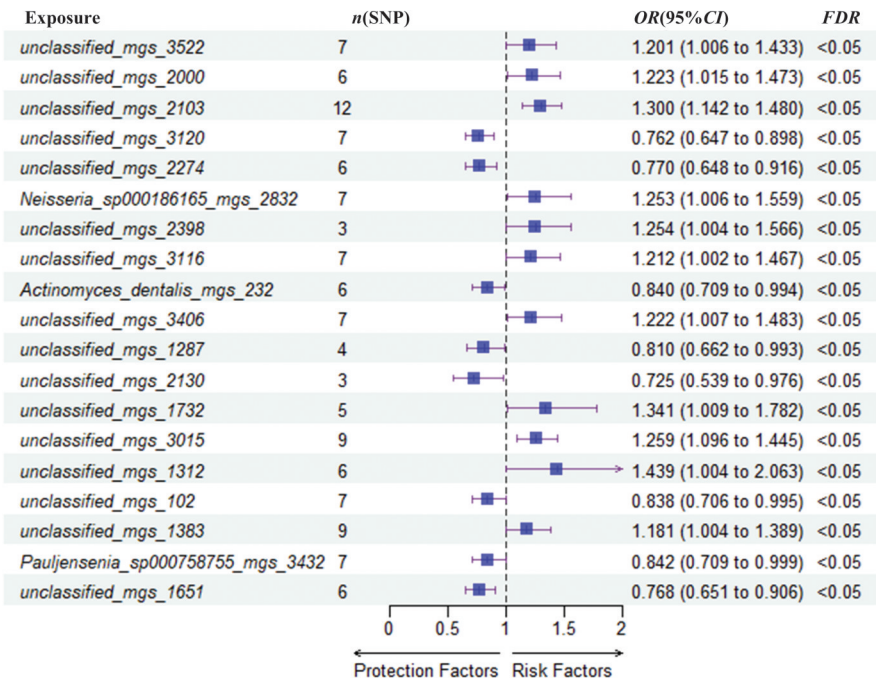


图 3 舌苔口腔菌群与 CDD 因果关系的 MR 分析

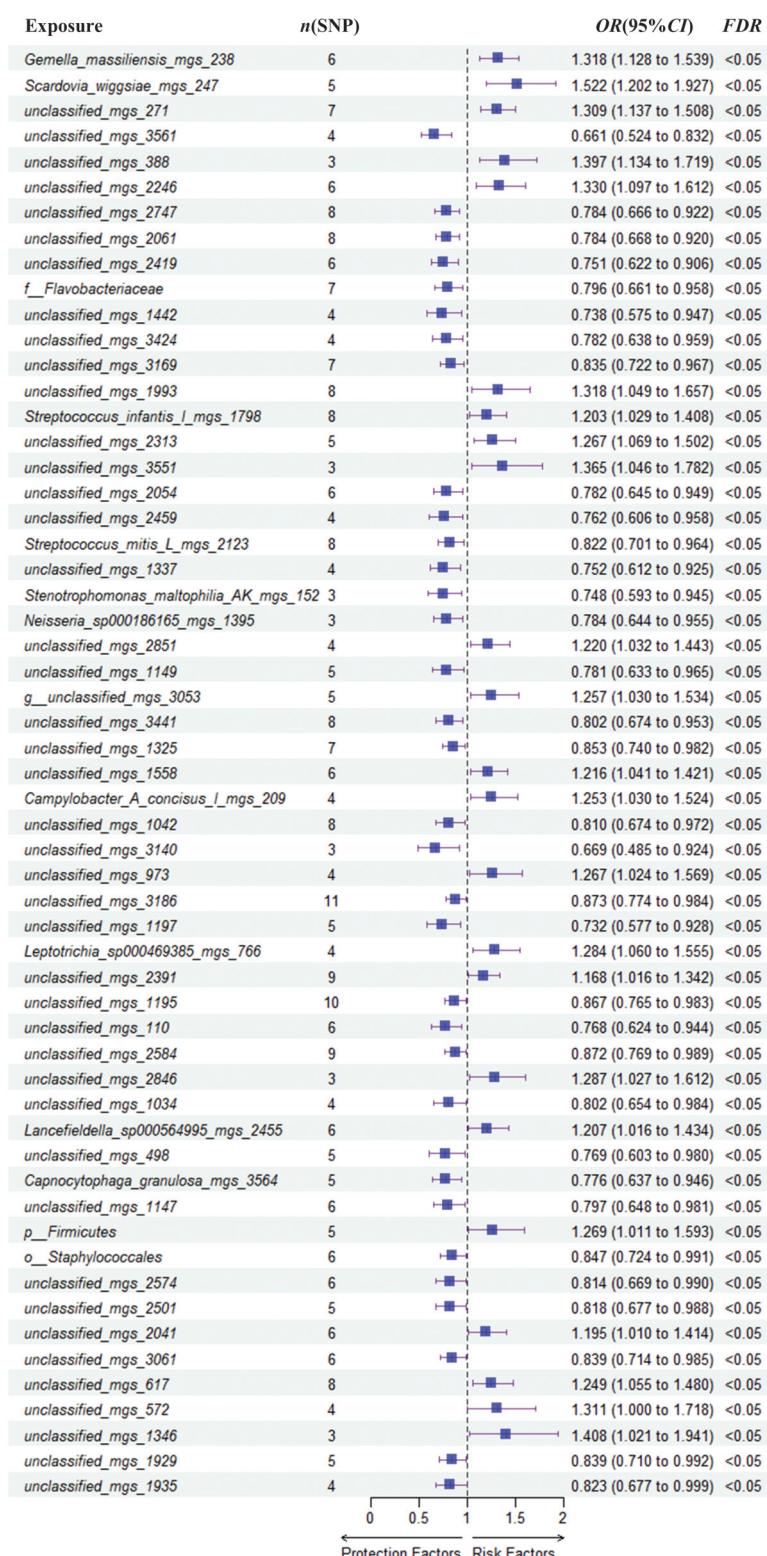


图 4 唾液口腔菌群与 CDD 因果关系的 MR 分析

TLR2和I κ B- α 磷酸化^[47]等多种途径与患者的免疫系统相互作用,而激活TLR2信号通路可增强破骨细胞分化诱导骨吸收^[48],从而可能进一步加剧颈痛。

此外,研究^[49]显示,*Rothia*属会导致侵袭性颈

部脓肿和坏死性淋巴结炎,从而导致剧烈颈痛。综上所述,*Gemella*属和*Rothia*属都可能通过多重免疫炎症机制参与颈痛的发生与进展,为后续深入研究及临床干预提供了潜在的生物标志物和靶点。

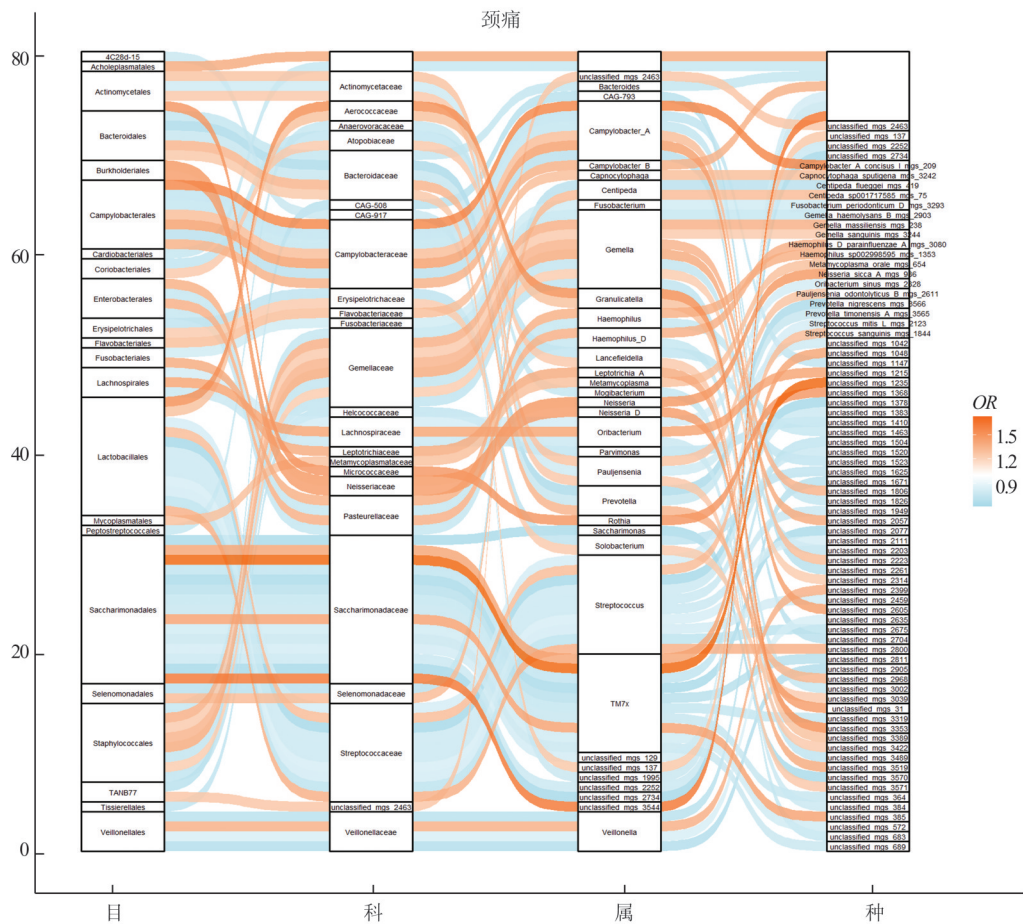


图5 口腔菌群在目-科-属-种水平上与颈痛的综合关系

注:红色表示危险因素,蓝色表示保护因素,颜色越深,OR值越显著。

放线菌(*Actinomyces*)属和凝聚杆菌(*Aggregatibacter*)属是本研究中发现的对CDD发生发展表现出主要风险作用的菌属。颈椎关节疼痛综合征占脊柱疼痛综合征的55%,其中最常见的原因包括椎间盘退变^[50]与化脓性关节炎^[51]。由*Actinomyces*属引起的放线菌病是一种慢性化脓性感染,主要发生在颈面部,通过血行途径传播^[52]。肌肉骨骼放线菌病由*Actinomyces*属引起,通常与患者的口腔卫生状况不佳等诱因相关^[53]。研究^[52]报道了第一例因口腔*Actinomyces*移位而导致颈椎脓肿的病例。值得注意的是,*Actinomyces*属不分泌经典的外毒素,并具有逃避宿主免疫系统清除的能力,从而引起慢性病变^[53]。此外,*Aggregatibacter*属是一种与局部侵袭性牙周炎和其他系统性疾病相关的革兰阴性细菌,其主要的毒力因子LtxA与淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)相互作用,从而逃避宿主免疫反应^[54]。研究^[55]指出,凝聚杆菌(*Aggregatibacter*)属通过血行播散到达椎体引起椎间盘炎并发脊髓硬膜外脓肿,这与本研究结果一致。上述发现为进一步探讨CDD的发病

机制与防治策略提供了新的思路 and 前景。

*TM7x*属是颈痛与CDD的最重要的保护菌属。其属于一种细菌-细菌共生种,*Actinomyces*属的27种细菌,有13种是可以承载*TM7x*属。然而,*Actinomyces*属对*TM7x*的不同敏感性的微小遗传差异会导致最终细菌选择性轨迹的不同^[55]。在本研究中,*Actinomyces*是重要的风险菌群之一。*TM7x*属细菌是糖尿病的保护菌群,会降低其发病率^[56]。吸烟^[57]和糖尿病^[58]均为颈痛发生风险因素。当前尚缺乏关于*TM7x*属与颈痛及CDD之间关系的深入研究,进一步阐明其间潜在的因果机制将为相关疾病的预防和治疗提供新的研究前景。

尽管本研究初步探究了颈椎病的两个指征(颈痛和CDD)与口腔微生物组之间的因果关系。但仍存在一些局限性:首先,虽然已鉴定出若干重要口腔菌群,但其深层分子机制尚需进一步探究。其次,已知抗生素和常用的非抗生素药物的使用会影响口腔菌群。由此导致的口腔菌群组成差异可能会在一定程度上降低MR分析的效能。最后,缺乏

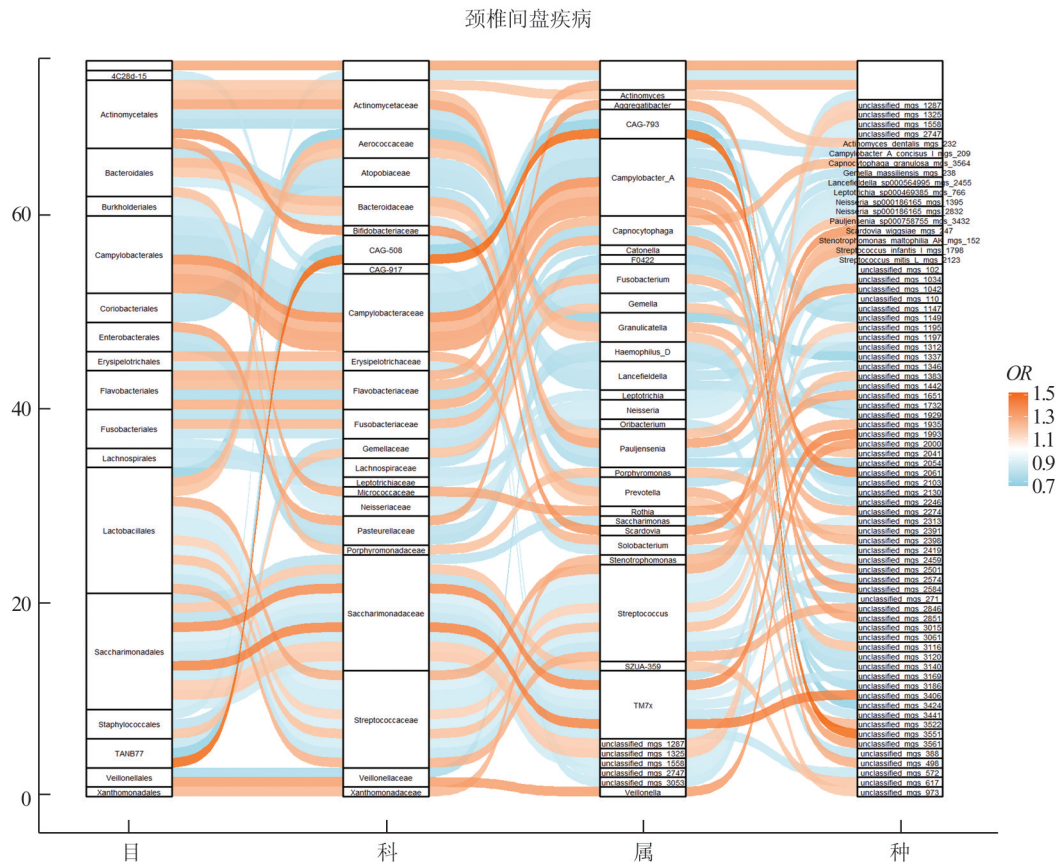


图 6 口腔菌群在目-科-属-种水平上与 CDD 之间的综合关系

注:红色表示危险因素,蓝色表示保护因素,颜色越深,OR 值越显著。

个体基本人口统计学信息和临床表现数据,难以开展不同人群亚组分析并探讨各人群之间可能存在的差异。后续需要更高水平的多中心的更大规模的数据来进一步提高本研究结果的证据等级。

综上所述,本研究创新性地利用遗传变异作为工具,探究了不同口腔菌群对颈椎病的两个指征,颈痛和 CDD 的潜在因果影响,并发现了口腔菌群中存在增加颈椎病发生的风险性菌种或菌属,同时口腔菌群中还存在降低颈椎病发生的保护性菌种或属。这些发现对从口腔微生物角度出发制定颈椎病的预防、早期筛查及治疗策略提供一个新的视角。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] FEJER R, KYVIK K O, HARTVIGSEN J. The prevalence of neck pain in the world population: A systematic critical review of the literature[J]. Eur Spine J, 2006, 15(6): 834-848.
- [2] SAFIRI S, KOLAHI A A, HOY D, et al. Global, re-

gional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: Systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. BMJ, 2020, 368: m791.

- [3] JUN D, ZOE M, JOHNSTON V, et al. Physical risk factors for developing non-specific neck pain in office workers: A systematic review and meta-analysis[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2017, 90(5): 373-410.
- [4] MESAS A E, GONZÁLEZ A D, MESAS C E, et al. The association of chronic neck pain, low back pain, and migraine with absenteeism due to health problems in Spanish workers[J]. Spine, 2014, 39(15): 1243-1253.
- [5] COLLABORATORS G 2 N P. Global, regional, and national burden of neck pain, 1990-2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(3): e142-e155.
- [6] DIELEMAN J L, BARAL R, BIRGER M, et al. US spending on personal health care and public health, 1996-2013[J]. JAMA, 2016, 316(24): 2627-2646.
- [7] MURRAY C J, ATKINSON C, BHALLA K, et al. The state of US health, 1990-2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors[J]. JAMA, 2013, 310(6):

- 591-608.
- [8] JAHRE H, GROTE M, SMEDBRÅTEN K, et al. Risk factors for non-specific neck pain in young adults. A systematic review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 366.
 - [9] COHEN S P, MICHAEL HOOTEN W. Advances in the diagnosis and management of neck pain[J]. *BMJ*, 2017, 358: j3221.
 - [10] ALVIN M D, QURESHI S, KLINEBERG E, et al. Cervical degenerative disease: Systematic review of economic analyses[J]. *Spine*, 2014, 39(22 Suppl 1): S53-S64.
 - [11] RADHAKRISHNAN K, LITCHY W J, O'FALLON W M, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990[J]. *Brain*, 1994, 117(Pt2): 325-335.
 - [12] SCHOENFELD A J, GEORGE A A, BADER J O, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2012, 25(1): 17-22.
 - [13] WALTON D M, ELLIOTT J M. An integrated model of chronic whiplash-associated disorder[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(7): 462-471.
 - [14] COREY D L, COMEAU D. Cervical radiculopathy [J]. *Med Clin North Am*, 2014, 98(4): 791-799, xii.
 - [15] GROB D. Surgery in the degenerative cervical spine [J]. *Spine*, 1998, 23(24): 2674-2683.
 - [16] PERSSON L C, MORITZ U, BRANDT L, et al. Cervical radiculopathy: Pain, muscle weakness and sensory loss in patients with cervical radiculopathy treated with surgery, physiotherapy or cervical collar. A prospective, controlled study[J]. *Eur Spine J*, 1997, 6(4): 256-266.
 - [17] CASELLIE, FABBRIC, D'ACCOLTIM, et al. Defining the oral microbiome by whole-genome sequencing and resistome analysis: The complexity of the healthy picture[J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 120.
 - [18] PENG X, ZHOU X D, XU X, et al. The oral microbiome bank of China[J]. *Int J Oral Sci*, 2018, 10(2): 16.
 - [19] LIAO C, ROLLING T, DJUKOVIC A, et al. Oral bacteria relative abundance in faeces increases due to gut microbiota depletion and is linked with patient outcomes[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(6): 1555-1565.
 - [20] MILLER W D. The human mouth as a focus of infection[J]. *Lancet*, 1891, 138(3546): 340-342.
 - [21] HUANG T T, TSENG F Y, YEH T H, et al. Factors affecting the bacteriology of deep neck infection: A retrospective study of 128 patients[J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126(4): 396-401.
 - [22] PARHISCAR A, HAR-EL G. Deep neck abscess: A retrospective review of 210 cases[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(11): 1051-1054.
 - [23] ROBERTSON D, SMITH A J. The microbiology of the acute dental abscess[J]. *J Med Microbiol*, 2009, 58 (Pt 2): 155-162.
 - [24] TENT P A, JUNCAR R I, ONISOR F, et al. The pathogenic microbial flora and its antibiotic susceptibility pattern in odontogenic infections[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(3): 340-355.
 - [25] SWANSON S A, TIEMEIER H, IKRAM M A, et al. Nature as a trialist?: Deconstructing the analogy between mendelian randomization and randomized trials [J]. *Epidemiology*, 2017, 28(5): 653-659.
 - [26] QIU Y J, WEI X Z, TAO Y C, et al. Causal association of leisure sedentary behavior and cervical spondylosis, sciatica, intervertebral disk disorders, and low back pain: A Mendelian randomization study[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1284594.
 - [27] LI X, KIPROWSKA M, KANSARA T, et al. Neuroinflammation: A distal consequence of periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(12): 1441-1449.
 - [28] KURKI M I, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613: 508-518.
 - [29] BAKER J L, BOR B, AGNELLO M, et al. Ecology of the oral microbiome: Beyond bacteria[J]. *Trends Microbiol*, 2017, 25(5): 362-374.
 - [30] FAN X Z, ALEKSEYENKO A V, WU J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: A population-based nested case-control study [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 120-127.
 - [31] KWAK S, WANG C, USYK M, et al. Oral microbiome and subsequent risk of head and neck squamous cell cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(11): 1537-1547.
 - [32] LI Z, LIU Y, ZHANG L. Role of the microbiome in oral cancer occurrence, progression and therapy[J]. *Microb Pathog*, 2022, 169: 105638.
 - [33] CHEN B Y, LIN W Z, LI Y L, et al. Roles of oral microbiota and oral-gut microbial transmission in hypertension [J]. *J Adv Res*, 2023, 43: 147-161.
 - [34] XIAO E, MATTOS M, VIEIRA G H A, et al. Diabetes enhances IL-17 expression and alters the oral microbiome to increase its pathogenicity[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(1): 120-128. e4.
 - [35] HAN Y W, WANG X. Mobile microbiome: Oral bacteria in extra - oral infections and inflammation [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(6): 485-491.
 - [36] TOKUOKA K, HAMANO H, OHTA T, et al. An adult case of purulent meningitis secondary to retropharyngeal and deep neck abscess after treatment of odontogenic infection[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1997, 37(5): 417-419.
 - [37] ANG B S, NGAN C C. *Eikenella corrodens* discitis af-

- ter spinal surgery: Case report and literature review [J]. J Infect, 2002, 45(4): 272-274.
- [38] JHA S C, SAIRYO K. The role of *Propionibacterium acnes* in and Modic type 1 changes: A literature review [J]. J Med Invest, 2020, 67(1. 2): 21-26.
- [39] RAJASEKARAN S, SOUNDARARAJAN D C R, TANGAVEL C, et al. Human intervertebral discs harbour a unique microbiome and dysbiosis determines health and disease[J]. Eur Spine J, 2020, 29(7): 1621-1640.
- [40] ZHENG D Q, WU Z M, LI L, et al. Genetic analysis of the causal relationship between gut microbiota and intervertebral disc degeneration: A two-sample Mendelian randomized study[J]. Eur Spine J, 2024, 33(5): 1986-1998.
- [41] ARNETH B. Tumor microenvironment[J]. Medicina, 2020, 56(1): 15.
- [42] WARSJ N M, WILSON A, MALHOTRA A K, et al. Cryptogenic cervical intramedullary abscess with rapidly progressive myelopathy: Illustrative case[J]. J Neurosurg Case Lessons, 2021, 1(4): CASE2035.
- [43] YOUSSEF D, YOUSSEF I, MARROUSH T S, et al. *Gemella* endocarditis: A case report and a review of the literature[J]. Avicenna J Med, 2019, 9(4): 164-168.
- [44] FANGOUS M S, HÉMON F, GRAF P, et al. Bone infections caused by *Gemella haemolysans*[J]. Médecine Mal Infect, 2016, 46(8): 449-452.
- [45] WEST S R, SUDDABY A B, LEWIN G R, et al. *Rothia*[J]. Trends Microbiol, 2024, 32(7): 720-721.
- [46] ZHANG Q, LIU J, MA L, et al. LOX-1 is involved in TLR2 induced RANKL regulation in peri-implantitis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105956.
- [47] TOMINARI T, MATSUMOTO C, TANAKA Y, et al. Roles of Toll-like Receptor Signaling in Inflammatory Bone Resorption [J]. Biology (Basel), 2024, 13(9):692.
- [48] JIA Y C, CHEN H C, HUANG S B, et al. Causal effects of skin microbiota on intervertebral disk degeneration, low back pain and sciatica: A two-sample Mendelian randomization study[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 476.
- [49] LIANA FALCONE E, ZELAZNY A M, HOLLAND S M. *Rothia aeria* neck abscess in a patient with chronic granulomatous disease: Case report and brief review of the literature[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1400-1403.
- [50] YOO Y M, KIM K H. Facet joint disorders: From diagnosis to treatment[J]. Korean J Pain, 2024, 37(1): 3-12.
- [51] ANAYA J E C, COELHO S R N, TANEJA A K, et al. Differential diagnosis of facet joint disorders[J]. Radiographics, 2021, 41(2): 543-558.
- [52] JAIN H, SINGH G, ERANKI A. *Actinomyces odontolyticus* causing meningitis and cervical abscess[J]. Proc, 2021, 34(4): 492-493.
- [53] KÖNÖNEN E, WADE W G. *Actinomyces* and related organisms in human infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(2): 419-442.
- [54] KRUEGER E, BROWN A C. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: From mechanism to targeted anti-toxin therapeutics[J]. Mol Oral Microbiol, 2020, 35(3): 85-105.
- [55] HONAN M, WHITE G W, EISENBERG G M. Spontaneous infectious discitis in adults[J]. Am J Med, 1996, 100(1): 85-89.
- [56] LYU X Y, XU X Y, SHEN S H, et al. Genetics causal analysis of oral microbiome on type 2 diabetes in East Asian populations: A bidirectional two-sample Mendelian randomized study[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1452999.
- [57] BUITENHUIS J, SPANJER J, FIDLER V. Recovery from acute whiplash: The role of coping styles[J]. Spine, 2003, 28(9): 896-901.
- [58] POZZOBON D, FERREIRA P H, DARIO A B, et al. Is there an association between diabetes and neck and back pain? A systematic review with meta-analyses [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212030.

(2025-01-03 收稿)
编辑 袁 靓