四川大学学报（医学版） 2026，57（1）：30－36
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20260160110

在线全文

口腔微生态对炎症性肠病发展的影响*

万可心[1]， 杨丛艺[2]， 陈 宁[2]， 陈 峰[3△]

1. 北京大学医学部（北京 100191）；2. 北京大学人民医院 消化内科（北京 100044）；3. 北京大学口腔医学院 中心实验室（北京 100081）

【摘要】 本文旨在系统回顾口腔微生态与炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）之间的关联性及其机制。研究通过检索2000年1月–2025年10月PubMed数据库的相关文献，筛选出77篇符合标准的文章进行归纳分析。结果证实，口腔微生态失调与IBD存在双向因果关系：IBD患者口腔菌群多样性降低，致病菌（如具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌）丰度升高，且口腔免疫环境更活跃。口腔病原体可通过口-肠轴迁移至肠道，直接破坏肠道屏障、扰乱菌群稳态，或通过外泌体携带的miRNA、免疫细胞迁移等途径激活全身及肠道免疫反应，加剧IBD病情。然而，现有研究存在样本量小、结论异质性高、纵向数据缺乏及技术兼容性不足等局限。未来需拓展口腔真菌、病毒的作用研究，结合多组学技术推动口腔微生物在IBD诊断和治疗中的临床转化。

【关键词】 口腔健康 微生物群 炎症性肠病 口-肠轴 综述

The Impact of Oral Microecology on the Development of Inflammatory Bowel Disease

WAN Kexin[1], *YANG Congyi*[2], *CHEN Ning*[2], *CHEN Feng*[3△]. 1. *Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China*; 2. *Department of Gastroenterology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China*; 3. *Central Laboratory of Peking University School of Stomatology, Beijing 100081, China*

△ Corresponding author, E-mail: chenfeng2011@hsc.pku.edu.cn

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2025YFC3508503).

[Abstract] This article systematically reviews the associations and mechanisms between the oral microbiome and inflammatory bowel disease (IBD). Relevant literature was retrieved from the PubMed database from January 2000 to October 2025, and 77 articles meeting the criteria for inductive analysis were selected. The results confirm a bidirectional causal relationship between oral dysbiosis and IBD: patients with IBD exhibit reduced oral microbial diversity, increased abundance of pathogenic bacteria (such as Fusobacterium nucleatum and Porphyromonas gingivalis), and a more active oral immune environment. Oral pathogens can migrate to the gut via the oral-gut axis, directly disrupting the intestinal barrier and microbial homeostasis or activating systemic and intestinal immune responses through pathways such as miRNAs carried by exosomes and immune cell migration, thereby exacerbating IBD. However, current studies have several limitations, including small sample sizes, high heterogeneity in conclusions, lack of longitudinal data, and insufficient technical compatibility. Future research should expand investigations into the roles of oral fungi and viruses and integrate multiomics technologies to advance the clinical translation of oral microbiota in IBD diagnosis and treatment.

[Key words] Oral health Microbiota Inflammatory bowel disease Oral-gut axis Review

口腔环境中微生态为复杂的生态结构，呈现高度多样化。作为消化道的起始部位，口腔微生态与宿主全身健康密切相关[1-2]。已有研究证实，口腔微生态失调与多种全身系统性疾病密切相关，如心血管疾病[3]、慢性肾病[4-5]、阿尔茨海默病[6]等。近些年，随着口-肠轴概念的兴起[7]，研究者越来越重视口腔微生态与胃肠道疾病的相互联系。炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一种主要影响消化道的慢性疾病，其主要体现为克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）[8]。了解口腔微生态在IBD的发生和进展中起到的作用，可为IBD的诊断和治疗提供创新思路。为此，本综述总结了既往相关研究，阐述口腔微生态影响IBD发生和发展的机制，为未来有关二者的研究提供有价值的研究方向。

1 文献检索及纳入标准

为了回顾口腔微生态对IBD发展的影响，本研究对既往相关文献进行了检索、筛选和分析。

本研究于2025年10月，在PubMed上根据检索词（"oral microbiome" OR "oral microbiota" OR "oral-gut axis" OR "Periodontitis" OR "*Fusobacterium nucleatum*" OR "*F.*

* 国家重点研发计划项目（No. 2025YFC3508503）资助

△ 通信作者，E-mail: chenfeng2011@hsc.pku.edu.cn

出版日期：2026-01-20

nucleatum" OR "*Porphyromonas gingivalis*" OR "*P. gingivalis*") AND("IBD" OR "Ulcerative colitis" OR "mouth and gut" OR "Crohn's disease")进行搜索，检索时间为2000年1月–2025年10月，对文献类型不做限制。

文章初检共获得747篇文献，根据标题和摘要进行初筛，排除明显不相关的研究，剩余138篇文献。随后下载全文，根据以下纳入标准进行筛选：①研究主题必须是口腔微生态和IBD的关联性分析；②研究类型是实验研究、流行病学分析或高质量综述；③文献提供清晰的研究方法和可靠的实验数据。最终，本研究共纳入73篇文献。

我们从纳入的文献中提取与口腔微生态和IBD相关的信息，包括研究方法、研究结果和局限性等，并对所有信息进行归纳总结。

2　口腔微生态和IBD的基本介绍

2.1　口腔微生态呈高度多样化且与全身疾病密切相关

口腔微生态以口腔微生物组为主体，与宿主相互作用密切，常引起机体局部乃至全身免疫系统状态改变。口腔微生物组高度多样，目前已识别超过700种细菌物种，主要来自放线菌门、拟杆菌门和厚壁菌门等。此外，还包括候选门级辐射类群(CPR细菌，如沙漠糖芽孢杆菌)、真菌(如念珠菌和马拉色菌)、古菌(如甲烷短杆菌)以及病毒(主要是噬菌体)。这些微生物通过代谢交换和共生关系形成复杂的生态系统[1]。

口腔微生态失调不仅会导致多种常见的口腔疾病，如龋齿、牙周病、口腔癌等，近些年来，越来越多的研究表明口腔微生态失调与多种全身性疾病密切相关，包括阿尔茨海默病、心血管疾病、糖尿病、结直肠癌和类风湿关节炎等[9]。主要的失调机制包括病原体异位定植至远端器官的直接影响以及通过引发全身炎症和影响免疫调节从而间接影响全身健康状态[10]。

2.2　IBD的发生与肠道菌群紊乱和免疫系统失调相关

IBD是一类慢性、复发性胃肠道炎症性疾病，主要包括CD和UC，该病可导致患者生活质量严重下降[8]。IBD的发病机制涉及遗传易感性、肠道微生物群、上皮屏障功能异常以及先天性的免疫失调。肠道菌群的失衡，尤其是共生菌的异常反应，在疾病发生发展中起关键作用。此外，上皮屏障的破坏和免疫系统的异常活化都会促进IBD的发生和发展[11]。

2.3　口腔微生态与IBD密切相关

近年来，有多篇文献证实口腔微生态失调与IBD之间存在双向的联系。研究显示二者存在双向因果关系[12-13]、交叉作用基因[14]以及共有的病理机制[15]。

IBD患者的口腔菌群与健康人群对比，呈现出显著差异结构。这种差异性主要体现在IBD患者的口腔菌群多样性降低，正常菌群如链球菌属，奈瑟菌属和放线菌属等的相对丰度降低，其下降程度与牙周炎的严重程度呈负相关。而口腔致病菌如卟啉单胞菌、普雷沃氏菌丰度升高，且其水平与牙周炎的严重程度相关[16-21]。但目前仍有研究结果揭示了相反的变化[22]，有待进一步验证。

口腔炎症状态也可以在一定程度上促进IBD的进展，流行病学分析指出：口腔菌群紊乱如牙周炎会导致IBD加剧，在调整混杂因素后，患有牙周炎的个体发生IBD的风险更高；与UC相比，CD的发病风险增加更明显[23]。对其中具体机制的解读可以帮助医护人员从口腔菌群出发，开发治疗和诊断IBD的新方法。

3　口腔微生态与IBD之间的关联性研究成果

3.1　口腔微生态与IBD通过口-肠轴关联

口腔作为消化道的起始部位，可通过口-肠轴影响肠道微生态，进而影响胃肠道健康状态[9, 24]。口腔中的病原体可通过口-肠轴向胃肠道迁移定植，进而破坏肠道屏障和扰乱肠道微生物菌群稳态，加剧机体炎症反应。口腔免疫系统的激活也可通过淋巴迁移至肠道影响肠道炎症。此外，病原体可通过其分泌的外膜囊泡或改变患者的唾液外泌体，加剧IBD患者的炎症[25-26](图1)。

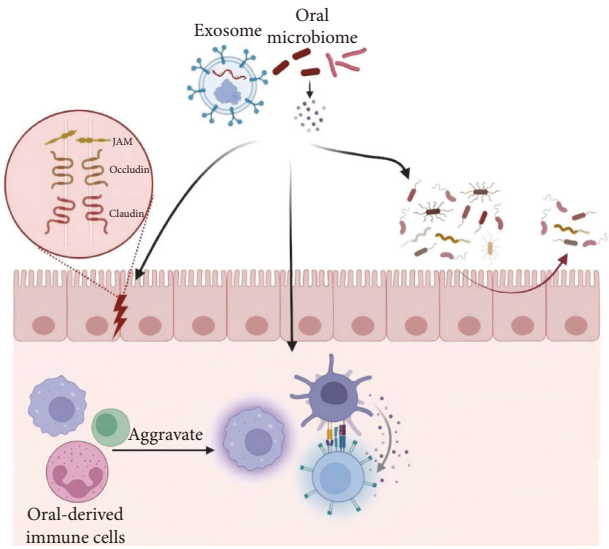

图 1　口腔微生态加剧IBD的微生物学、免疫学和分子学机制

Fig 1　The microbiological, immunological and molecular mechanisms by which oral microecology exacerbates IBD

This diagram illustrates how the oral microbiome exacerbates inflammatory bowel disease. Oral microorganisms, exosomes (containing miRNAs), and oral immune cells can migrate to the gut via the oral-gut axis. They worsen inflammatory bowel disease (IBD) by disrupting tight junctions, impairing gut microbiota homeostasis, and activating the gut immune system.

3.1.1 口腔病原体迁移定植至胃肠道加剧IBD

口腔中的病原体可通过吞咽等方式沿消化道进入胃肠道并定植。目前,多项针对IBD患者胃肠道和口腔微生物群的分析发现,疾病状态下口腔细菌在远端肠道的异位定植增加[17, 27-30]。迁移至胃肠道的口腔菌群在迁移定植过程中会破坏肠道屏障和扰乱肠道微生物菌群[31],加剧IBD。与UC小鼠相比,牙周炎和UC共病的小鼠中,观察到肠道屏障破坏更明显,紧密连接蛋白(occludin)水平明显降低,肠道通透性增加。同时肠道益生菌如嗜黏蛋白阿克曼菌丰度降低[32]。

具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum, F.nucleatum*),是一种革兰氏阴性厌氧菌,常见于口腔生物膜中,可分泌多种毒力因子直接损伤正常组织并激活机体免疫系统,可通过口-肠轴异位至消化道[33]。具核梭杆菌毒力因子可侵入肠固有层,通过铁死亡介导的肠道屏障破坏加剧UC,这也是牙周炎与UC的共同致病机制[34-35]。具核梭杆菌还可分泌携带毒力因子(FadA、Fap2)的细胞外囊泡促进M1型巨噬细胞分化,分泌促炎细胞因子,抑制抑炎细胞因子,升高活性氧水平。炎症进一步通过TNFR1-RIPK1/RIPK3坏死性凋亡通路促进坏死小体的形成,激活caspase-3,导致上皮细胞死亡[36]。此外,具核梭杆菌可促进机体分泌miR-129-2-3p外泌体,靶向抑制*TIMELESS*基因,TIMELESS缺失激活ATM/ATR/p53通路诱导细胞衰老[37]。

牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis, P.gingivalis*)是一种革兰氏阴性的厌氧杆菌,是公认的牙周炎关键病原体[38]。虽然牙龈卟啉单胞菌具有胃酸抗性且可到达肠道[39],但是无法在肠道定植。尽管如此,小鼠口服牙龈卟啉单胞菌后,肠道菌群多样性显著降低。同时,牙龈卟啉单胞菌可以分泌牙龈蛋白酶降解肠道黏液层和破坏紧密连接蛋白(如Tip-1和occludin)从而破坏肠道上皮屏障[17, 40]。

除却口腔病原体与肠上皮细胞的直接作用外,口腔病原体还可通过破坏肠道正常菌群微生态的方式加剧IBD,合并IBD和牙周炎的患者与健康人群相比,肠道细菌多样性降低[41],肠道共生菌丰度下降,与IBD相关的病原菌丰度增加[32]。这指出口腔微环境与肠道微环境联系紧密,牙周炎和IBD很可能需联合治疗以达到更好的预后效果。

3.1.2 口腔病原体激活机体免疫系统加剧IBD

口腔病原体也可直接激活系统免疫系统从而加剧IBD。口腔病原体可通过激活巨噬细胞中的炎症小体通路(如NLRP3-caspase-11-ASC炎症小体通路)诱导IL-1β分泌,加剧肠道炎症[10]。同时,其他免疫细胞,如Prdx1^{+}中性粒细胞和Mif^{+} T亚群也广泛参与免疫系统的激活[42-43]。某些病原体,如牙龈卟啉单胞菌可增加毒性因子诱导Th17细胞,减少Treg数量和IL-10分泌,从而加剧炎症反应[44-45]。这种免疫系统的激活也可能是肠道屏障破坏和肠道菌群稳态紊乱间接导致的结果[41]。值得关注的是,牙龈卟啉单胞菌可通过调控肠道菌群及机体代谢,降低不饱和脂肪酸水平(包括亚油酸和花生四烯酸等)从而加剧炎症反应[46]。如牙龈卟啉单胞菌可以通过调控肠道菌群及其代谢产物亚油酸进而通过AHR-Stat1通路影响Th17/Treg平衡,最终加剧IBD[47]。这指出不饱和脂肪酸等代谢产物在口腔菌群加剧IBD机制中的关键作用,为IBD合并牙周病的治疗提供了潜在靶点。

除病原体沿口-肠轴向胃肠迁移外,口腔中的免疫细胞(如Th1和Th17)等也可向肠道迁移[10, 26]。牙周炎等口腔炎症会导致机体免疫系统的激活,一方面牙周炎会异常活化免疫系统,尤其是肠杆菌科(Enterobacteriaceae)等细菌的扩增会异常激活口腔局部免疫反应,在口腔引流淋巴结中产生效应记忆T细胞,这些口腔来源的T细胞后归巢至肠道淋巴结[48-49],加剧IBD。

3.1.3 口腔病原体通过外泌体加剧IBD

外泌体是细胞外囊泡的一个亚类,可携带多种生物分子,包括核酸、蛋白质、脂质、氨基酸和多种代谢物。细菌感染可诱导外泌体呈递抗原,调节免疫反应等[50]。目前已证实外泌体可通过口-肠轴从口腔转移至肠道,并且IBD活动期患者的外泌体可显著加重小鼠结肠炎[25]。外泌体除经消化道迁移外,同时可经血液以及与机体交互作用的方式加重IBD。如牙周炎会导致全身miRNA表达异常[51],具核梭杆菌可刺激牙龈上皮细胞、牙周膜成纤维细胞和免疫细胞等分泌外泌体递送多种miRNA,随血液转移至远端器官如肠道,影响多种系统性疾病[37, 52]。同时,IBD活动期患者的唾液外泌体中检测出多种特异表达的miRNA;值得关注的是,CD和UC也分别显示独特的miRNA表达模式;这些差异miRNA的靶向基因显著富集于细胞发育、紧密连接、泛素介导的蛋白水解、IBD通路等与IBD病理机制密切相关的功能通路;唾液外泌体中的多种miRNA被发现与疾病活动显著相关[53]。这些都提示唾液外泌体中的miRNA可以作为一种新兴的非侵入性的诊断和监测IBD的生物指标。

3.2 口腔微生态与IBD相关性研究常用动物模型与主要研究方法

3.2.1 常用动物模型

现在常用的牙周炎动物模型主要分为两类:诱导模型和自然发生模型[54]。诱导模型中结扎诱导模型最常用,本综述中提到的研究也常用此方法诱导牙周炎[55]。

诱导模型中还包括细菌接种模型等，此种模型直接通过口腔灌胃、牙周局部涂抹或注射等方式，帮助口腔病原体如牙龈卟啉单胞菌和福赛坦氏菌等定植[56]。自然发生模型指老年小鼠会自然发生牙周炎，但由于周期太长，成本高，故使用范围局限。

现在最常用简便的IBD动物模型为化学诱导模型。硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate sodium, DSS)诱导模型可诱导UC疾病模型，DSS会破坏结肠上皮屏障，引发急性或慢性结肠炎，症状类似人类UC(血便、体质量下降、结肠缩短)[57]。三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)可用于诱导CD模型[58]。除却化学诱导模型外，IL-10 KO小鼠也常用于研究IBD，IL-10是关键的抗炎细胞因子，缺失后小鼠会在正常菌群刺激下自发地发展出结肠炎[59]。

在研究牙周炎是否会加重IBD时，一般采用先诱导牙周炎后诱导IBD的方式。值得注意的是，SAMP1/YitFc(SAMP)小鼠(一种能自发发生CD样回肠炎的小鼠模型)也会自发地出现牙周病。这很可能是由于CD和牙周炎可能共享某些致病机制，例如异常的免疫反应和菌群失调。

3.2.2　主要研究方法

目前在口腔菌群与IBD的关联性分析中应用最广泛、最经济的细菌群落研究方法是16S rRNA基因测序[20, 60-61]。但其分辨率不足，只能鉴定到属水平[62]，因而未来研究若希望提高鉴定分辨率，可以采用如宏基因组测序的方式进行菌群构成研究。

多组学测序在口腔菌群与IBD的研究中已有研究涉及，但数量较少。包括宏转录组学、宏蛋白质组学和宏代谢组学在内的多种分析方式可以帮助解释口腔菌群加剧IBD的具体机制[63]，将理论成果转换为临床成果。

除却传统的分析手段，近年的新兴技术手段也被引入口腔菌群与IBD的相关性分析中[63]。单细胞测序技术是微生物研究中的重要突破，具有极高的分辨率。单细胞测序合并空间组学的研究可以揭示复杂机制，如用于研究口腔病原体如何在肠道黏膜上定植等。

4　现有研究的局限性

4.1　现有研究结果分歧的成因与研究方向转变的需求

目前，流行病学研究发现牙周炎与IBD之间存在双向关系[23]。在人群中进行的IBD患者的口腔菌群测序研究在宏观上已得出了统一的结论，如IBD患者的口腔菌群结构与正常人差异显著，且更易出现口腔疾病如牙周炎、龋齿等。大部分研究支持IBD患者的口腔菌群失调，口腔益生菌〔如嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、奈瑟菌属(*Neisseria*)等〕丰度下降，而致病菌〔如普雷沃菌属(*Prevotella*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)等〕丰度上升[16-21]。

但是，在α多样性、β多样性和差异菌种的分析方面，不同研究的结论并不相同。有关α多样性，大部分研究指出IBD患者的口腔生物多样性呈下降趋势[17, 19, 60]，部分研究中并未观察到显著差异，也有研究指出其指标有所上升[20]。β多样性则是在大多数研究中未发现显著差异[19, 29, 60]，部分研究则发现IBD患者的口腔菌群呈现明显离群的现象[16, 22]。而差异菌种方面，各研究差异显著，如梭杆菌属(*Fusobacterium*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)和链球菌属(*Streptococcus*)等在多篇文献中都被列为IBD患者和健康对照组口腔菌群中的显著差异菌种，但是有关其富集组别却不一致[16-17, 22, 28]。这有可能由多方面因素导致：①多数研究样本量较小(每个组别$n<30$)。②菌属的分类标准对于IBD和口腔菌群分析过于宽泛，难以聚焦具体菌种的变化。③IBD为难以治愈的慢性病，部分研究中的样本超1/4，甚至超半数的IBD患者样本都处于缓解期，而非活动期，这导致其口腔样本并不能代表IBD活动期样本。④虽然大部分研究保证取样前患者未服用抗生素，但是治疗中的患者会服用慢性治疗药物，如类固醇类药物、生物制剂和免疫抑制剂等，会对疾病状态产生较大影响。⑤研究样本未能控制如口腔卫生状态、性别、吸烟状态、饮食习惯等混杂因素对疾病的影响。未来此领域的研究应在取样时着重克服这些局限性，或是结合以往研究，找出导致差异化结果的关键因素。同时，研究应由技术引领转向假设引领，针对在既往研究中呈现出差异化结果的菌属进行更深层次的针对性研究，将理论科研转化为临床成果[49]。

4.2　人类样本库亟需拓展

一方面，在口腔菌群与IBD的研究中，应当整合目前已有的数据库，并且关注地域、人种、年龄和性别等因素对结果的影响，同时补全数据库的不足。由于IBD为慢性炎症疾病，故目前很多研究中参与者在采集样本时正处于疗程下(包括免疫抑制剂、生物制剂和类固醇类药物等)，而未经治疗的IBD患者样本少，地域人种局限，故而需扩展人类样本库以获取足够多处在疾病活跃期的IBD患者。

另一方面，现阶段缺少可用于纵向研究的人类样本，无法明确口腔菌群失调与胃肠道疾病之间的因果关系。纵向研究大多停留在动物模型层面，人类样本大都注重分析某一时间节点口腔菌群构成和胃肠道炎症情况，无法用于研究疾病发生顺序[64-65]。

4.3 数据库兼容与更新欠缺

从技术层面上来看,随着生命科学的发展,前沿技术(如单细胞测序、多组学分析等)逐渐成熟。但这些前沿技术还未被广泛应用于口腔菌群与IBD相关性的分析研究中。这一方面是由于前沿技术成本较高,使用难度大;另一方面则是由于前沿技术无法与旧数据库兼容,使得样本数量受限[25, 63]。如何将过去研究构建起的广大口腔微生物数据库应用于新研究和新技术,是未来的研究应当注重解决的问题。

5 未来展望

5.1 口腔微生态概念拓宽

目前有关口腔微生态与IBD相关性的研究集中于口腔细菌的作用,对口腔微生态中的其他重要组成部分的研究缺乏。真菌和病毒作为肠道微生态的重要组成部分,已被证实在IBD的发展中起到重要作用。IBD患者中,噬菌体(如Caudovirales噬菌体)表现出明显失衡,并可通过IFN-γ等多种途径加剧IBD[66-67]。同样,IBD患者的肠道真菌群落组成也发生显著变化,关键致病真菌包括白色念珠菌、马拉色菌和德巴利酵母等。白色念珠菌在多项研究中被证实与IBD相关,其高损伤菌株内产生毒素,直接破坏肠上皮细胞,激活MAPK通路和NLRP3炎症小体,招募Th17细胞和中性粒细胞,加剧炎症[68-69]。白色念珠菌作为口腔机会致病菌,常在免疫力失调人群中引起复发性口疮性口炎等[70]。这些证据都提示口腔微生态失调情况下口腔内真菌(如白色念珠菌)和病毒(如噬菌体)有可能通过口-肠轴迁移定植至肠道加剧IBD。有关这方面的研究仍然存在很大空缺,未来的研究应着重于此。

5.2 口腔益生菌的临床应用

口服益生菌可作为安全有效的口服疫苗,通过调节免疫系统、产生抗肿瘤代谢产物和调节基因表达,从而在结肠癌的预防和治疗中发挥重要作用[71]。临床研究可以探寻口服益生菌是否对于IBD也有相同的治疗和预防效果[31]。同时,考虑到牙周炎会加剧IBD的炎症反应,靶向牙周治疗是否会对IBD有干预效果,效果如何?这些问题仍需通过更多的临床研究来解决[64]。

5.3 口腔微生物作为IBD生物标志物的潜在可能性

多项研究已证实口腔微生物可作为IBD的潜在生物标志物[19, 21, 72],同时,口腔微生物也可作为IBD患者治疗后的非侵入性预后生物标志物[73-74]。尽管已有研究依据数据构建了机器学习模型,但由此产生的结论仍需扩大样本进行验证,以实现向临床实践的转化。

6 结论

本研究系统阐述了口腔微生态通过口-肠轴影响IBD的多重机制,确认了口腔微生态失调与IBD之间存在密切的双向关联。具体而言,口腔致病菌可迁移至肠道,通过破坏屏障、扰乱菌群稳态及激活免疫系统等途径加剧IBD;同时,口腔微生物特征有望成为IBD潜在的非侵入性生物标志物。然而,现有研究存在明显局限,如不同研究结论存在异质性、人类纵向样本匮乏,以及前沿技术与传统数据库兼容不足等,限制了因果关系的明确和临床转化。未来研究应超越细菌范畴,深入探索口腔真菌、病毒的作用,并积极利用多组学等新技术推动临床转化,如开发基于口腔微生物的诊断工具和靶向治疗策略,以期为IBD的防治提供新视角。

* * *

作者贡献声明 万可心负责论文构思、调查研究、研究方法、研究项目管理、验证、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,杨丛艺和陈宁负责监督指导和审读与编辑写作,陈峰负责经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution WAN Kexin is responsible for conceptualization, investigation, methodology, project administration, validation, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. YANG Congyi and CHEN Ning are responsible for supervision and writing--review and editing. CHEN Feng is responsible for funding acquisition, project administration, resources, supervision, 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 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] 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.

[2] SULAIMAN Y, PACAUSKIENĖ I M, ŠADZEVIČIENĖ R, *et al*. Oral and Gut Microbiota Dysbiosis Due to Periodontitis: Systemic Implications and Links to Gastrointestinal Cancer: A Narrative Review. Medicina (Kaunas), 2024, 60(9): 1416. doi: 10.3390/medicina60091416.

[3] TONELLI A, LUMNGWENA E N, NTUSI N A B. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(6): 386-403. doi: 10.1038/s41569-022-00825-3.

[4] 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.

[5] LALLA E, PAPAPANOU P N. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(12): 738-748. doi: 10.1038/nrendo.2011.106.

[6] SUREDA A, DAGLIA M, ARGÜELLES CASTILLA S, *et al*. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? Pharmacol Res, 2020, 151: 104582. doi:10.1016/j.phrs.2019.104582.

[7] KITAMOTO S, KAMADA N. The oral-gut axis: a missing piece in the IBD puzzle. Inflamm Regen, 2023, 43(1): 54. doi: 10.1186/s41232-023-00304-3.
[8] HODSON R. Inflammatory bowel disease. Nature, 2016, 540(7634): S97. doi: 10.1038/540S97a.
[9] RAY K. The oral-gut axis in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 532. doi: 10.1038/s41575-020-0346-0.
[10] KITAMOTO S, NAGAO-KITAMOTO H, JIAO Y, *et al*. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. Cell, 2020, 182(2): 447-462. e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.048.
[11] XAVIER R J, PODOLSKY D K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature, 2007, 448(7152): 427-434. doi: 10.1038/nature06005.
[12] WANG Y, ZHOU Y, SONG F, *et al*. Unraveling the Association between Apical Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease Through Mendelian Randomization. J Endod, 2025, 51(8): 1044-1052. e13. doi:10.1016/j.joen.2025.05.008.
[13] QING X, ZHANG C, ZHONG Z, *et al*. Causal Association Analysis of Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30(8): 1251-1257. doi: 10.1093/ibd/izad188.
[14] ZHAN C, ZHOU Z, HUANG Y, *et al*. Exploration of the shared gene signatures and molecular mechanisms between periodontitis and inflammatory bowel disease: evidence from transcriptome data. Gastroenterol Rep, 2023, 11: goad041. doi: 10.1093/gastro/goad041.
[15] FENG Z, CHEN Z, WANG X, *et al*. Immune-Mediated Bidirectional Causality Between Inflammatory Bowel Disease and Chronic Periodontitis: Evidence from Mendelian Randomization and Integrative Bioinformatics Analysis. Biomedicines, 2025, 13(2): 476. doi: 10.3390/biomedicines13020476.
[16] XIA K, GAO R, WU X, *et al*. Characterization of Specific Signatures of the Oral Cavity, Sputum, and Ileum Microbiota in Patients With Crohn's Disease. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 864944. doi: 10.3389/fcimb.2022.864944.
[17] 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.
[18] HAMMAD M I, CONRADS G, ABDELBARY M M H. Isolation, identification, and significance of salivary *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, and *Prevotella salivae* in patients with inflammatory bowel disease. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1278582. doi:10.3389/fcimb.2023.1278582.
[19] ELZAYAT H, MALIK T, Al-AWADHI H, *et al*. Deciphering salivary microbiome signature in Crohn's disease patients with different factors contributing to dysbiosis. Sci Rep, 2023, 13(1): 19198. doi: 10.1038/s41598-023-46714-8.
[20] SUN B, WANG Y, WU M, *et al*. Key periodontal pathogens may mediate potential pathogenic relationships between periodontitis and Crohn's disease. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 668. doi: 10.1186/s12903-024-04425-0.
[21] HU S, MOK J, GOWANS M, *et al*. Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. J Crohns Colitis, 2022, 16(10): 1628-1636. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac063.
[22] ELMAGHRAWY K, FLEMING P, FITZGERALD K, *et al*. The Oral Microbiome in Treatment-Naïve Paediatric IBD Patients Exhibits Dysbiosis Related to Disease Severity that Resolves Following Therapy. J Crohns Colitis, 2023, 17(4): 553-564. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac155.
[23] PARK Y, PARK J H, LEEM G H, *et al*. Periodontitis and the Incidence of Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Am J Gastroenterol, 2025, 120(10): 2361-2372. doi: 10.14309/ajg.0000000000003326.
[24] KUNATH B J, De RUDDER C, LACZNY C C, *et al*. The oral-gut microbiome axis in health and disease. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(12): 791-805. doi: 10.1038/s41579-024-01075-5.
[25] YANG C, CHEN J, ZHAO Y, *et al*. Salivary exosomes exacerbate colitis by bridging the oral cavity and intestine. IScience, 2024, 27(11): 111061. doi: 10.1016/j.isci.2024.111061.
[26] MUKHERJEE S, CHOPRA A, KARMAKAR S, *et al*. Periodontitis increases the risk of gastrointestinal dysfunction: an update on the plausible pathogenic molecular mechanisms. Crit Rev Microbiol, 2025, 51(1): 187-217. doi: 10.1080/1040841X.2024.2339260.
[27] RAYCHAUDHURI S, GEM H, CHUNG K, *et al*. Distal gut colonization by oral bacteria during intensive chemotherapy: direct evidence from strain-level analysis of paired samples. NPJ Biofilms Microbiomes, 2025, 11(1): 88. doi: 10.1038/s41522-025-00725-7.
[28] IMAI J, ICHIKAWA H, KITAMOTO S, *et al*. A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. JCI Insight, 2021, 6(23): e148543. doi: 10.1172/jci.insight.148543.
[29] HU S, PNG E, GOWANS M, *et al*. Ectopic gut colonization: a metagenomic study of the oral and gut microbiome in Crohn's disease. Gut Pathogens, 2021, 13(1): 13. doi: 10.1186/s13099-021-00409-5.
[30] ZHENG Z, JIN W, GUO W, *et al*. Oral Fusobacterium nucleatum exacerbates ulcerative colitis via the oral-gut axis: mechanisms and therapeutic implications. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1564169. doi: 10.3389/fcimb.2025.1564169.
[31] QI Y, WU H M, YANG Z, *et al*. New Insights into the Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci, 2022, 67(1): 42-55. doi: 10.1007/s10620-021-06837-2.
[32] YU J, LYU J, ZHU T, *et al*. Oral-gut axis in inflammation: periodontitis exacerbates ulcerative colitis via microbial dysbiosis and barrier disruption. BMC Oral Health, 2025, 25(1): 894. doi: 10.1186/s12903-025-06269-8.
[33] BRENNAN C A, GARRETT W S. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 156-166. doi: 10.1038/s41579-018-0129-6.
[34] ZHANG X, CHENG S, CHEN S, *et al*. Periodontitis-associated *Fusobacterium nucleatum* promotes ulcerative colitis by ferroptosis-mediated gut barrier disruption. NPJ Biofilms Microbiomes, 2025, 11(1): 155. doi: 10.1038/s41522-025-00763-1.
[35] DING S Q, LEI Y, ZHAO Z M, *et al*. Crosstalk Between Microbiome and Ferroptosis in Diseases: From Mechanism to Therapy. Compr Physiol, 2025, 15(4): e70042. doi: 10.1002/cph4.70042.
[36] LIU L, LIANG L, YANG C, *et al*. Extracellular vesicles of *Fusobacterium nucleatum* compromise intestinal barrier through targeting RIPK1-mediated cell death pathway. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-20. doi: 10.1080/19490976.2021.1902718.
[37] WEI S, WU X, CHEN M, *et al*. Exosomal-miR-129-2-3p derived from *Fusobacterium nucleatum*-infected intestinal epithelial cells promotes experimental colitis through regulating TIMELESS-mediated cellular senescence pathway. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2240035. doi: 10.1080/19490976.2023.2240035.
[38] LAMONT R J, FITZSIMONDS Z R, WANG H, *et al*. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral and orodigestive squamous cell carcinoma. Periodontology 2000, 2022, 89(1): 154-165. doi: 10.1111/prd.12425.
[39] SATO K, TAKAHASHI N, KATO T, *et al*. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. Sci Rep, 2017, 7(1): 6955. doi: 10.1038/s41598-017-07196-7.
[40] TSUZUNO T, TAKAHASHI N, YAMADA-HARA M, *et al*. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. J Periodontal Res, 2021, 56(2): 275-288. doi: 10.1111/jre.12816.
[41] SOHN J, LI L, ZHANG L, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* indirectly elicits intestinal inflammation by altering the gut microbiota and disrupting epithelial barrier function through IL9-producing $CD4^+$ T cells. Mol Oral Microbiol, 2022, 37(2): 42-52. doi: 10.1111/omi.12359.
[42] LIU Y, XU T, JIANG W, *et al*. Single-Cell Analyses of the Oral Mucosa Reveal Immune Cell Signatures. J Dent Res, 2023, 102(5): 514-524. doi: 10.1177/00220345221145903.
[43] De MELLO-NETO J M, ELANGOVAN G, ERVOLINO E, *et al*. Higher expression of Th1/Th2-related cytokines in the intestine of Wistar rats with ligature-induced periodontitis. J Periodontal Res, 2023, 58(3): 588-595. doi: 10.1111/jre.13121.
[44] ZHAO X, LIU J, ZHANG C, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates ulcerative colitis via *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. Int J Oral Sci, 2021, 13(1): 31. doi: 10.1038/s41368-021-00136-2.
[45] HAMAMOTO Y, OUHARA K, MUNENAGA S, *et al*. Effect of

Porphyromonas gingivalis infection on gut dysbiosis and resultant arthritis exacerbation in mouse model. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 249. doi: 10.1186/s13075-020-02348-z.

[46] 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.

[47] JIA L, JIANG Y, WU L, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* aggravates colitis via a gut microbiota-linoleic acid metabolism-Th17/Treg cell balance axis. Nat Commun, 2024, 15(1): 1617. doi: 10.1038/s41467-024-45473-y.

[48] MORA J R, BONO M R, MANJUNATH N, *et al*. Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. Nature, 2003, 424(6944): 88-93. doi: 10.1038/nature01726.

[49] GAO C, LI X, ZHAO X, *et al*. Standardized studies of the oral microbiome: From technology-driven to hypothesis-driven. IMeta, 2022, 1(2): e19. doi: 10.1002/imt2.19.

[50] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science, 2020, 367(6478): eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.

[51] STOECKLIN-WASMER C, GUARNIERI P, CELENTI R, *et al*. MicroRNAs and their target genes in gingival tissues. J Dent Res, 2012, 91(10): 934-940. doi: 10.1177/0022034512456551.

[52] SANTONOCITO S, POLIZZI A, PALAZZO G, *et al*. The Emerging Role of microRNA in Periodontitis: Pathophysiology, Clinical Potential and Future Molecular Perspectives. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5456. doi: 10.3390/ijms22115456.

[53] YANG C, CHEN J, ZHAO Y, *et al*. Identification of Salivary Exosome-Derived miRNAs as Potential Biomarkers for Non-Invasive Diagnosis and Proactive Monitoring of Inflammatory Bowel Disease. Int J Mol Sci, 2025, 26(16):7750. doi: 10.3390/ijms26167750.

[54] LAM G A, ALBARRAK H, MCCOLL C J, *et al*. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(7): 1153-1164. doi: 10.1093/ibd/izac241.

[55] MARCHESAN J, GIRNARY M S, JING L, *et al*. An experimental murine model to study periodontitis. Nat Protoc, 2018, 13(10): 2247-2267. doi: 10.1038/s41596-018-0035-4.

[56] BLASCO-BAQUE V, GARIDOU L, POMIÉ C, *et al*. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. Gut, 2017, 66(5): 872-885. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309897.

[57] CLAPPER M L, COOPER H S, CHANG W C L. Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: a promising model for the development of chemopreventive interventions. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(9): 1450-1459. doi: 10.1111/j.1745-7254.2007.00695.x.

[58] NEURATH M F, FUSS I, KELSALL B L, *et al*. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. J Exp Med, 1995, 182(5): 1281-1290. doi: 10.1084/jem.182.5.1281.

[59] TAMAKI H, NAKAMURA H, NISHIO A, *et al*. Human thioredoxin-1 ameliorates experimental murine colitis in association with suppressed macrophage inhibitory factor production. Gastroenterology, 2006, 131(4): 1110-1121. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.023.

[60] DECLERCQ V, WRIGHT R J, Van LIMBERGEN J, *et al*. Characterization of the salivary microbiome of adults with inflammatory bowel disease. J Oral Microbiol, 2025, 17(1): 2499923. doi: 10.1080/20002297.2025.2499923.

[61] HAN A, YANG M, CHEN B, *et al*. Microbiome and its relevance to indigenous inflammatory bowel diseases in China. Gene, 2024, 909: 148257. doi: 10.1016/j.gene.2024.148257.

[62] CHURCH D L, CERUTTI L, GÜRTLER A, *et al*. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(4): e00053-19. doi: 10.1128/CMR.00053-19.

[63] YUAN J, SUN B, LI M, *et al*. OSaMPle workflow for salivary metaproteomics analysis reveals dysbiosis in inflammatory bowel disease patients. NPJ Biofilms Microbiomes, 2025, 11(1): 63. doi: 10.1038/s41522-025-00692-z.

[64] NEWMAN K L, KAMADA N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. Trends Mol Med, 2022, 28(12): 1030-1039. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.006.

[65] BAIMA G, MASSANO A, SQUILLACE E, *et al*. Shared microbiological and immunological patterns in periodontitis and IBD: A scoping review. Oral Dis, 2022, 28(4): 1029-1041. doi: 10.1111/odi.13843.

[66] ZUO T, LU X J, ZHANG Y, *et al*. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. Gut, 2019, 68(7): 1169-1179. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318131.

[67] GOGOKHIA L, BUHRKE K, BELL R, *et al*. Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis. Cell Host Microbe, 2019, 25(2): 285-299. e8. doi:10.1016/j.chom.2019.01.008.

[68] ILIEV I D, ANANTHAKRISHNAN A N, GUO C J. Microbiota in inflammatory bowel disease: mechanisms of disease and therapeutic opportunities. Nat Rev Microbiol, 2025, 23(8): 509-524. doi: 10.1038/s41579-025-01163-0.

[69] LI X V, LEONARDI I, PUTZEL G G, *et al*. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. Nature, 2022, 603(7902): 672-678. doi: 10.1038/s41586-022-04502-w.

[70] STOOPLER E T, VILLA A, BINDAKHIL M, *et al*. Common Oral Conditions: A Review. JAMA, 2024, 331(12): 1045-1054. doi: 10.1001/jama.2024.0953.

[71] SINGH S, SINGH M, GAUR S. Probiotics as multifaceted oral vaccines against colon cancer: A review. Front Immunol, 2022, 13: 1002674. doi: 10.3389/fimmu.2022.1002674.

[72] KANG S B, KIM H, KIM S, *et al*. Potential Oral Microbial Markers for Differential Diagnosis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Using Machine Learning Models. Microorganisms, 2023, 11(7): 1665. doi: 10.3390/microorganisms11071665.

[73] XU F, XIE R, HE L, *et al*. Oral Microbiota Associated with Clinical Efficacy of Ustekinumab in Crohn's Disease. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2025, 25(15): 1228-1239. doi: 10.2174/0118715303363951241209060903.

[74] XU J, ZHANG Y, FANG X H, *et al*. The oral bacterial microbiota facilitates the stratification for ulcerative colitis patients with oral ulcers. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2023, 22(1): 99. doi: 10.1186/s12941-023-00646-3.

(2025 – 11 – 15收稿, 2026 – 01 – 08修回)

编辑 余 琳

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)*