

口腔微生物与全身系统性疾病的关系*

周陆军, 陈柏延, 李雨霖, 段胜仲[△]

上海交通大学口腔医学院 国家口腔疾病临床医学研究中心 上海市口腔医学重点实验室 上海市口腔医学研究所
上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔微生态与系统性疾病实验室(上海 200011)

【摘要】 口腔微生物组作为人体种类最为丰富的微生物群体之一,是维持人体健康的重要组成部分。口腔的不同部位具有差异明显的微生物组成,通过与外部环境、口腔局部以及远端器官的交流实现动态平衡。研究表明,口腔微生物稳态失衡与全身多种系统性疾病的发生或进展显著相关。本文基于口腔微生物与全身系统性疾病关系的研究进展,针对口腔微生物与全身健康之间的相互作用、病理机制进行综述,为全身系统性疾病的早期预防及临床诊疗提供新的思路。

【关键词】 口腔微生物 稳态失衡 系统性疾病

Oral Microbiome and Systemic Diseases ZHOU Lu-jun, CHEN Bo-yan, LI Yu-lin, DUAN Sheng-zhong[△]. Laboratory of Oral Microbiota and Systemic Diseases, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

[△] Corresponding author, E-mail: duansz@shsmu.edu.cn

【Abstract】 As one of the most diverse microbial communities within the human body, the oral microbiome is an important component that contributes to the maintenance of human health. The microbial composition of different sites in the oral cavity varies significantly and a dynamic equilibrium is maintained through communications with the environment and oral and distal organs of the host. It has been reported that there is significant correlation between dysbiotic oral microbiome and the occurrence or progression of a variety of systemic diseases. In this review, we summarized recent advances in research on the relationship between oral microbiome and systemic health, focusing on the interaction and pathological mechanisms between oral microbiome and systemic health and hoping to provide new avenues for the early prevention and clinical diagnosis and treatment of systemic diseases.

【Key words】 Oral microbiome Dysbiosis Systemic diseases

口腔微生物是人体中最多样化、最独特的微生物群落之一,也是人体微生物群落的重要组成部分^[1],包括细菌、真菌和病毒等。目前在人类口腔微生物组数据库(the expanded Human Oral Microbiome Database, eHOMD)收录的细菌种类已经接近800种。口腔微生物的稳态维持是口腔健康及全身健康的重要组成部分。正常情况下,口腔微生物多以生物膜形式存在,与宿主之间保持动态平衡。然而,口腔微生物稳态一旦失衡,不仅会导致多种口腔疾病,包括牙周病、龋病、牙髓根尖周炎等,而且与多种严重危害人类健康的重大慢病密切相关。本文主要介绍口腔微生物与全身系统性疾病关系的研究进展,为全身系统性疾病的早期预防及临床诊疗提供新的思路。

1 口腔微生物与心脑血管疾病

心脑血管疾病是全球人口死亡的重要原因之一。在我国,40%死亡人口可以归因于心脑血管疾病,且心脑血管疾病的发生率和死亡率逐年上升^[2]。基于流行病学、临床干预和动物模型的研究结果表明,口腔微生物紊乱引起的牙周炎主要通过免疫炎症及氧化应激加重心脑血管疾病(图1)。

牙周病是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的独立危险因素^[3]。除了冠心病患者牙周病的严重程度和其动脉粥样斑块面积之间存在显著正相关之外^[4],不同团队的临床研究发现患者的动脉粥样硬化斑块中均存在口腔中常见的微生物,这包含了经典的牙周致病菌,而相对丰度最高的是牙龈卟啉单胞菌。牙周致病菌加重动脉粥样硬化的具体机制可能包括但不限于促进氧化应激和炎症反应对血管内皮功能的破坏^[5]、促进巨噬细胞向泡沫

* 国家自然科学基金(No. 81991503, 81991500)和上海市高水平地方高校创新团队(No. SHSMU-ZDCX20212500)资助

[△] 通信作者, E-mail: duansz@shsmu.edu.cn

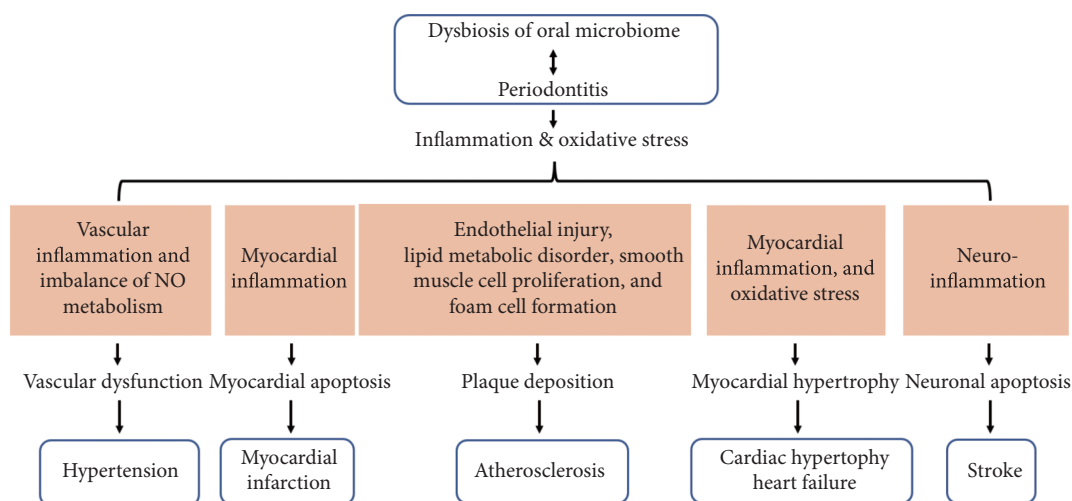


图 1 口腔微生物与心脑血管疾病

Fig 1 Oral microbiome and cardiocerebral vascular diseases

细胞转化^[6]、促进血脂水平改变^[7]以及平滑肌细胞增殖^[8]等四个方面。这些研究表明不同牙周致病菌促进动脉粥样硬化的复杂机制仍需要更全面的研究。

因为动脉粥样硬化是缺血性心脏病和缺血性脑卒中的重要风险因素,牙周炎在加重动脉粥样硬化的同时,也会对缺血性脑卒中和心肌梗死产生不利影响。一方面,临床研究发现,牙周病和心肌梗死患病风险及严重程度呈明显正相关^[9]。值得关注的是KWUN等^[10]2020年的一项病例对照研究揭示了ST段抬高型心肌梗死患者血栓、肠道和口腔微生物在丰度和构成上的改变,且发现肠道及口腔微生物的丰度和血栓微生物存在关联。另外,机制研究表明牙周病原体感染可通过炎症细胞浸润恶化心肌梗死后的心室重构^[11]。另一方面,研究者们发现牙槽骨丧失和缺牙数目增加会伴随显著升高的缺血性脑卒中风险率,初步确立了牙周炎和缺血性脑卒中之间的相关性^[12]。

目前关于牙周炎及口腔微生物与心肌肥厚和心力衰竭的相关性研究报道较少,其机制研究处于起步阶段。有研究发现不同的牙周健康状况评价指标与左心室肥厚均存在相关性^[13]。观察性研究表明慢性心力衰竭患者的牙周炎更严重,且其严重程度与心力衰竭存在正相关^[14];干预性研究则发现心力衰竭的血清标志物在牙周治疗后显著下降^[15]。机制方面,动物实验主要表明牙周炎通过炎症和氧化应激促进病理性心肌肥厚^[16]。

高血压是全球全因发病率和死亡率最重要的风险因素,它与各种心血管疾病的风险增加有关。大量的观察性研究认为牙周炎和高血压之间存在相关性。TSIOUFIS团队通过归纳了这些观察性的横断面研究结果,首次提出了“牙源性高血压”的概念^[17]。PIGNATELLI团队认为牙周炎和高血压之间的相关性由紊乱的口腔微生物介

导,他们发现一氧化氮还原性口腔细菌在介导这两种疾病时发挥重要作用^[18]。CHEN等^[19]通过临床及动物实验揭示牙周炎及口腔微生物可能通过微生物的口腔-肠道交流与高血压产生密切关联。

2 口腔微生物与2型糖尿病

2型糖尿病是一种在世界范围内流行的严重危害人类健康的常见多发病,是众多心脑血管疾病的重要危险因素。口腔微生物稳态失衡导致牙周炎,进一步通过固有免疫和适应性免疫及炎症细胞因子引起宿主胰岛素抵抗从而加重糖尿病(图2)。

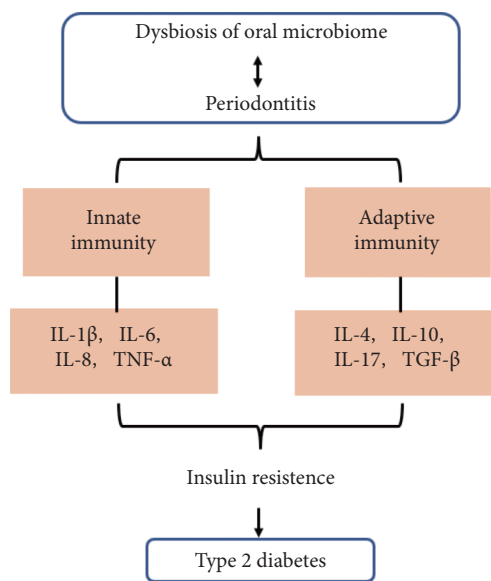


图 2 口腔微生物与2型糖尿病

Fig 2 Oral microbiome and type 2 diabetes

牙周炎对2型糖尿病的影响相对明确。一项研究筛查了1765名2型糖尿病患者并随访一年发现,完善的牙周

治疗能够降低糖化血红蛋白和空腹血糖,改善血管和肾脏功能,减少全身性炎症,对代谢控制的作用与添加第二种糖尿病药物所获得的作用在强度上相似^[20]。BLASCO-BAQUE等^[21]用牙龈卟啉单胞菌诱导小鼠牙周炎,发现致病菌能够通过调节适应性免疫加重胰岛素抵抗。

3 口腔微生物与神经系统慢性疾病

神经系统慢性疾病包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等。口腔微生物稳态失衡引起的牙周炎可以通过牙周条件致病菌(牙龈卟啉单胞菌或具核梭杆菌)影响中枢系统胶质细胞激活、神经炎症、A β 沉积或辅助性T细胞17(Th17)细胞活化等方式引起神经元凋亡,促进神经系统慢性疾病进展(图3)。

AD是一种发病原因至今不详的神经系统退行性疾病。口腔微生物和AD的发病存在一定的关联性,其紊乱所致的牙周病被认定为AD进展的一个重要危险因素。在正常非AD老年人群中,脑内淀粉样蛋白载量和牙周病的进展程度存在明显正相关^[22]。同时,AD患者的血清中,针对口腔条件致病菌(具核梭杆菌和中间普氏菌)的抗体浓度显著升高^[23]。最近的一项研究表明,牙龈卟啉单胞菌可以定植于AD患者的脑内,并且促进A β ₁₋₄₂的产生,其中牙龈卟啉单胞菌的毒力因子牙龈蛋白酶可能发挥了重要作用^[24]。除牙龈卟啉单胞菌外,具核梭杆菌最近也被证明可以在小鼠模型中加重AD^[25]。

MS是中枢神经系统最为常见的慢性炎症性疾病,目

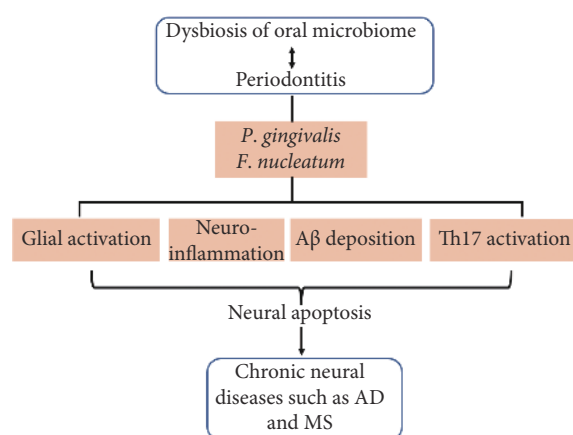


图3 口腔微生物与神经系统慢病

Fig 3 Oral microbiome and chronic neural diseases

前为止还没有治愈的方法。口腔微生物和MS之间的关系研究得较少。2013年, SHEU等^[26]报道了慢性牙周炎和MS的发生存在一定的正相关。一项横截面研究显示, MS患者的口腔微生物出现了明显的牙周炎致病菌属的富集^[27]。在动物水平, ZHOU等^[28]发现牙周炎通过激活外周免疫的Th17细胞加重MS进展。

4 口腔微生物与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是由人体异常的免疫反应攻击正常细胞所导致。口腔微生物稳态失衡引起的牙周炎主要通过牙周条件致病菌的异位定植、免疫细胞迁移和训练免疫激活等方式产生自身抗原、炎症反应或引起菌群失调、免疫细胞活化等方式加重自身免疫性疾病(图4)。

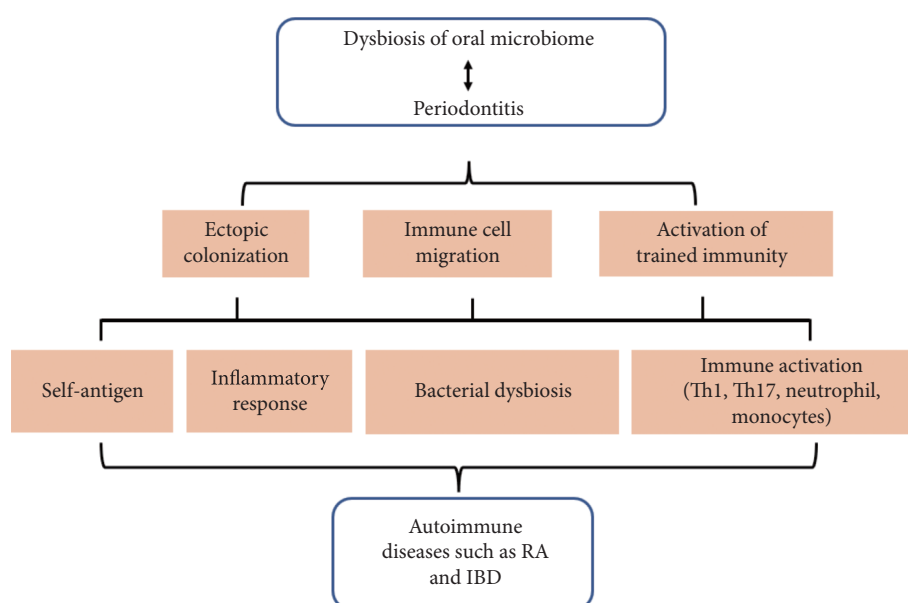


图4 口腔微生物与自身免疫性疾病

Fig 4 Oral microbiome and autoimmune diseases

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,临床上表现为对称性关节损伤、活动范围受限和关节肿胀等。在患有RA的患者中,牙龈卟啉单胞菌产生的精氨酸脱亚氨酶可以引起抗原瓜氨酸化^[29];伴放线聚集杆菌则可以通过影响宿主中性粒细胞的过度瓜氨酸化加重RA^[30]。LOPEZ-OLIVA等^[31]的研究显示,在牙周健康的RA患者中,龈下微生物稳态失衡,一种能够产生大量瓜氨酸的细菌——*Cryptobacterium curtum*显著增多。最近的一项动物实验揭示,牙周炎可以通过诱导训练免疫加重关节炎的进展^[32]。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是指包括从溃疡性结肠炎到克罗恩病的一系列肠道疾病。在克罗恩患者中,牙周炎的发病率显著高于对照人群^[33],这提示口腔微生物与IBD有潜在关联。2014年的一项研究表明,IBD患者唾液微生物群中的拟杆菌显著增加,同时变形菌明显减少^[34]。而一些典型的口腔常驻

细菌,包括梭杆菌、巴斯德氏菌和韦荣氏球菌在IBD患者的肠黏膜中有所富集^[35]。动物研究表明,牙周炎可以导致口腔来源的肠杆菌和克雷伯氏菌定植于肠道,一方面通过诱导肠道产生IL-1 β 促进肠炎,另一方面持续激活从口腔黏膜迁移到肠道的Th17加重肠炎^[36]。

5 口腔微生物与肿瘤

近年来,口腔微生物与肿瘤之间的联系也越来越被人们所重视。大量的流行病学研究表明,口腔微生物与人体众多器官或组织内肿瘤的发生、发展以及预后有着密切的关系。口腔微生物除了可以原位定植外,还可以通过血液或体液迁移到人体其他器官,参与其他器官内肿瘤的发生发展。在成功定植和存活后,致病性菌群可通过炎症反应、抑制细胞凋亡、激活Toll样受体、免疫抑制、促进上皮细胞恶性转化、分泌致癌物质、引起局部菌群失调等方式促进肿瘤的发展(图5)。

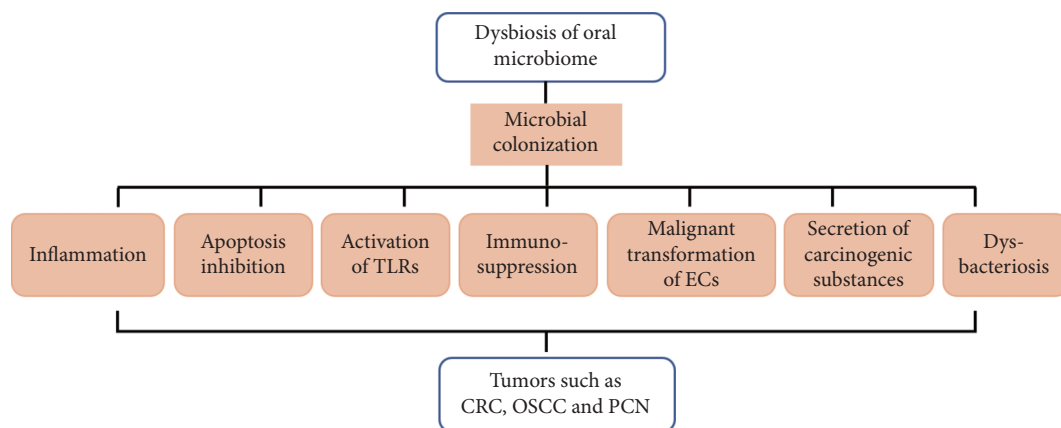


图 5 口腔微生物与肿瘤

Fig 5 oral microbiome and tumors

具核梭杆菌是口腔中的常见菌,它也作为共生菌参与牙菌斑生物膜的形成。流行病学研究的结果显示,具核梭杆菌的丰度越高,结直肠癌患者的预后越差,肿瘤复发的概率越高^[37]。

除了具核梭杆菌,临床研究表明牙周健康状况不佳与口腔癌死亡率有关^[38]。KATZ等^[39]证实牙周病的主要致病菌牙龈卟啉单胞菌存在于口腔鳞状细胞癌组织中。HAYES等^[40]则发现口腔内棒状杆菌属(*Corynebacterium*)和金氏菌属(*Kingella*)的丰度升高与头颈部鳞状细胞癌的风险降低有关。除了头颈部鳞状细胞癌外,口腔微生物组的改变还与胰腺癌(PCN)的发展风险增加有关^[41],胰腺囊肿液的微生物组分析显示其中有口腔细菌共存和富集,而胰腺囊内细菌DNA和白细胞介素1- β 升高与胰腺导管内乳头状黏液瘤的进展和肿瘤分级

协同相关。

6 口腔微生物与其他慢性疾病

口腔微生物在其他慢性疾病中也发挥重要的作用。TERPENNING等^[42]的研究表明龋齿、龋齿细菌的存在以及其他牙周病原体是吸入性肺炎的潜在重要危险因素,并可能加重慢性阻塞性肺病。WU等^[43]则发现当慢性阻塞性肺病和牙周炎同时发生时,肺部和牙周组织中丰度发生显著变化的细菌存在部分重叠。

其他研究表明,口腔微生物与慢性肾病也存在着相关性。牙周治疗可以一定程度上改善慢性肾病患者的肾功能^[44]。一项动物实验揭示牙周炎可以加重慢性肾病的炎症反应^[45]。

口腔微生物对肝脏疾病也显现出一定的影响。多个

临床队列表明,牙周炎及牙周条件致病菌与非酒精性脂肪肝、肝硬化、肝癌、肝纤维化等存在明显正相关。肝硬化患者中,超过一半的肝硬化相关肠道微生物来源于口腔^[46]。最近,通过使用人源牙菌斑构建的牙周炎小鼠模型^[47],BAI等^[48]发现牙周炎可能通过炎症反应及改变肝脏微生物生态加剧四氯化碳诱导的肝脏纤维化。

7 全身疾病对口腔微生物的影响

全身的健康状况同样会对口腔的微生物产生影响。研究表明,系统性疾病如糖尿病、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮都会增加机体对牙周病的易感性^[49]。在临床研究和动物模型中,这些疾病已被证实能够增强牙周组织的炎症,增加牙周炎的风险或严重程度。这三种全身性疾病都伴随着口腔内正常菌群丰度下降,致病菌群丰度上升。在动物模型中,糖尿病增加了口腔微生物群的致病性,当把糖尿病小鼠的口腔菌群转移到正常无菌宿主时,宿主口腔内的炎症水平、破骨细胞发生和牙周骨的吸收会随之增加^[50]。此外,在糖尿病动物中,抑制白介素17可显著逆转致病性的增加,这表明宿主的炎症水平改变了微生物的致病性。这些数据表明,以炎症增强为特征的全身性疾病扰乱了口腔微生物群,并指出白介素17可能是这一过程的关键媒介。

8 结语

综上,口腔微生物与全身健康之间的关系越来越受到研究人员的关注,一系列临床和基础研究揭示了口腔微生物对包括心脑血管疾病、神经系统慢病等在内的全身系统性疾病的重要作用。同时,随着宏基因组学等高通量测序技术的发展和无菌动物实验的推广,人们对口腔微生物在系统性疾病中的分布及功能有了更深入的了解。但是,口腔微生物与这些系统性疾病的关系尚需建立或进一步完善;口腔微生物稳态失衡在其中所发挥的关键作用也还需要被进一步证实;口腔微生物与宿主之间的相互作用和具体机制尚待系统地解析和详尽地阐明。因此,进一步深入研究口腔微生物与全身健康的关系和作用机制,有助于系统性疾病的早期预防和诊疗,也为口腔疾病和系统性疾病联合防控提供新的依据和思路。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486(7402): 207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- [2] ZHAO D, LIU J, WANG M, *et al.* Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203–212. doi: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [3] KIM J, AMAR S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, 2006, 94(1): 10–21. doi: 10.1007/s10266-006-0060-6.
- [4] JONSSON D, ORHO-MELANDER M, DEMMER R T, *et al.* Periodontal disease is associated with carotid plaque area: the Malmo Offspring Dental Study (MODS). *J Intern Med*, 2020, 287(3): 301–309. doi: 10.1111/joim.12998.
- [5] XU T, DONG Q, LUO Y, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 28. doi: 10.1038/s41368-021-00134-4.
- [6] RHO J H, KIM H J, JOO J Y, *et al.* Periodontal pathogens promote foam cell formation by blocking lipid efflux. *J Dent Res*, 2021, 100(12): 1367–1377. doi: 10.1177/00220345211008811.
- [7] NEPOMUCENO R, PIGOSSI S C, FINOTI L S, *et al.* Serum lipid levels in patients with periodontal disease: a meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(12): 1192–1207. doi: 10.1111/jcpe.12792.
- [8] ZHANG B, SIRSJO A, KHALAF H, *et al.* Transcriptional profiling of human smooth muscle cells infected with gingipain and fimbriae mutants of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep*, 2016, 6: 21911. doi: 10.1038/srep21911.
- [9] GOMES-FILHO I S, COELHO J M F, MIRANDA S S, *et al.* Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction. *J Periodontol*, 2020, 91(11): 1444–1452. doi: 10.1002/JPER.19-0703.
- [10] KWUN J S, KANG S H, LEE H J, *et al.* Comparison of thrombus, gut, and oral microbiomes in Korean patients with ST-elevation myocardial infarction: a case-control study. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12): 2069–2079. doi: 10.1038/s12276-020-00543-1.
- [11] DELEON-PENNELL K Y, IYER R P, ERO O K. Periodontal-induced chronic inflammation triggers macrophage secretion of Ccl12 to inhibit fibroblast-mediated cardiac wound healing. *JCI Insight*, 2017, 2(18): e94207. doi: 10.1172/jci.insight.94207.
- [12] YOU Z, CUSHMAN M, JENNY N S, *et al.* Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2): 615–619. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037.
- [13] SHIMAZAKI Y, SAITO T, KIYOHARA Y, *et al.* Relationship between electrocardiographic abnormalities and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol*, 2004, 75(6): 791–797. doi: 10.1902/jop.2004.75.6.791.
- [14] LEE H J, CHOI E K, PARK J B, *et al.* Tooth loss predicts myocardial infarction, heart failure, stroke, and death. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 164–170. doi: 10.1177/0022034518814829.
- [15] CZERNIUK M R, BARTOSZEWICZ Z, FILIPIAK K J, *et al.* Plasmatic NT-proBNP concentrations in patients with coexistent periodontal disease and congestive heart failure: pilot studies. *Kardiologia Pol*, 2017, 75(2): 135–142. doi: 10.5603/KP.a2016.0148.
- [16] SUZUKI J I, SATO H, KANEKO M, *et al.* Periodontitis and myocardial hypertrophy. *Hypertens Res*, 2017, 40(4): 324–328. doi: 10.1038/hr.2016.146.
- [17] TSIIOUFIS C, KASIAKOGIAS A, THOMOPOULOS C, *et al.* Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030.
- [18] PIGNATELLI P, FABIETTI G, RICCI A, *et al.* How Periodontal disease

- and presence of nitric oxide reducing oral bacteria can affect blood pressure. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7538. doi: [10.3390/ijms21207538](https://doi.org/10.3390/ijms21207538).
- [19] CHEN B Y, LIN W Z, LI Y L, *et al.* Roles of oral microbiota and oral-gut microbial transmission in hypertension. *J Adv Res*, 2022, 43: 147–161. doi: [10.1016/j.jare.2022.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.03.007).
- [20] D'AIUTO F, GKRIANAS N, BHOWRUTH D, *et al.* Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(12): 954–965. doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30038-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30038-X).
- [21] BLASCO-BAQUE V, GARIDOU L, POMIE 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](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309897).
- [22] KAMER A R, PIRAGLIA E, TSUI W, *et al.* Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 627–633. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038).
- [23] SPARKS STEIN P, STEFFEN M J, SMITH C, *et al.* Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(3): 196–203. doi: [10.1016/j.jalz.2011.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.04.006).
- [24] DOMINY S S, LYNCH C, ERMINI F, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*, 2019, 5(1): eaau3333. doi: [10.1126/sciadv.aau3333](https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333).
- [25] WU H, QIU W, ZHU X, *et al.* The periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum* exacerbates Alzheimer's pathogenesis via specific pathways. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 912709. doi: [10.3389/fnagi.2022.912709](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.912709).
- [26] SHEU J J, LIN H C. Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: a population-based pilot study. *Eur J Neurol*, 2013, 20(7): 1053–1059. doi: [10.1111/ene.12103](https://doi.org/10.1111/ene.12103).
- [27] ZANGENEH Z, ABDI-ALI A, KHAMOOSHIAN K, *et al.* Bacterial variation in the oral microbiota in multiple sclerosis patients. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0260384. doi: [10.1371/journal.pone.0260384](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260384).
- [28] ZHOU L J, LIN W Z, LIU T, *et al.* Oral pathobionts promote MS-like symptoms in mice. *J Dent Res*, 2022, 0(0): 00220345221128202. doi: [10.1177/00220345221128202](https://doi.org/10.1177/00220345221128202).
- [29] SAKKAS L I, DAOUSSIS D, LIOSSIS S N, *et al.* The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1853. doi: [10.3389/fmicb.2017.01853](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853).
- [30] KONIG M F, ABUSLEME L, REINHOLDT J, *et al.* *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*, 2016, 8(369): 369ra176. doi: [10.1126/scitranslmed.aaj1921](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921).
- [31] LOPEZ-OLIVA I, PAROPKARI A D, SARASWAT S, *et al.* Dysbiotic subgingival microbial communities in periodontally healthy patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7): 1008–1013. doi: [10.1002/art.40485](https://doi.org/10.1002/art.40485).
- [32] LI X, WANG H, YU X, *et al.* Maladaptive innate immune training of myelopoiesis links inflammatory comorbidities. *Cell*, 2022, 185(10): 1709–1727.e1718. doi: [10.1016/j.cell.2022.03.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.043).
- [33] VAVRICKA S R, MANSER C N, HEDIGER S, *et al.* Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(13): 2768–2777. doi: [10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b](https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b).
- [34] SAID H S, SUDA W, NAKAGOME S, *et al.* Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res*, 2014, 21(1): 15–25. doi: [10.1093/dnares/dst037](https://doi.org/10.1093/dnares/dst037).
- [35] SCHIRMER M, DENSON L, VLAMAKIS H, *et al.* Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(4): 600–610.e604. doi: [10.1016/j.chom.2018.09.009](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.09.009).
- [36] 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. doi: [10.1016/j.cell.2020.05.048](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.048).
- [37] YU T, GUO F, YU Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*, 2017, 170(3): 548–563.e516. doi: [10.1016/j.cell.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.008).
- [38] QIAN Y, YU H, YUAN W, *et al.* Alveolar bone loss, tooth loss and oral cancer mortality in older patients: a retrospective cohort study. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 1419–1425. doi: [10.2147/CIA.S263947](https://doi.org/10.2147/CIA.S263947).
- [39] KATZ J, ONATE M D, PAULEY K M, *et al.* Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*, 2011, 3(4): 209–215. doi: [10.4248/IJOS11075..](https://doi.org/10.4248/IJOS11075..)
- [40] HAYES R B, AHN J, FAN X, *et al.* Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 358–365. doi: [10.1001/jamaoncol.2017.4777](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4777).
- [41] GAISER R A, HALIMI A, ALKHARAAN H, *et al.* Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*, 2019, 68(12): 2186–2194. doi: [10.1136/gutjnl-2018-317458](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317458).
- [42] TERPENNING M S, TAYLOR G W, LOPATIN D E, *et al.* Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49(5): 557–563. doi: [10.1046/j.1532-5415.2001.49113.x](https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49113.x).
- [43] WU X, CHEN J, XU M, *et al.* 16S rDNA analysis of periodontal plaque in chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis patients. *J Oral Microbiol*, 2017, 9(1): 1324725. doi: [10.1080/20002297.2017.1324725](https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1324725).
- [44] ARTESE H P, SOUSA C O, LUIZ R R, *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res*, 2010, 24(4): 449–454. doi: [10.1590/S1806-83242010000400013](https://doi.org/10.1590/S1806-83242010000400013).
- [45] BI C, HAN X L, LI X Z, *et al.* Periodontitis aggravates renal inflammatory response in a mouse model of renal fibrosis. *Oral Dis*, 2022, 28(2): 521–528. doi: [10.1111/odi.13764](https://doi.org/10.1111/odi.13764).
- [46] BAJAJ J S, BETRAPALLY N S, HYLEMON P B, *et al.* Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1260–1271. doi: [10.1002/hep.27819](https://doi.org/10.1002/hep.27819).
- [47] BAI L, CHEN B Y, LIU Y, *et al.* A mouse periodontitis model with humanized oral bacterial community. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 842845. doi: [10.3389/fcimb.2022.842845](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.842845).
- [48] BAI L, WANG Y L, CHEN Y L, *et al.* The combination of experimental periodontitis and oral microbiota from periodontitis patients aggravates liver fibrosis in mice. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(10): 1067–1078. doi: [10.1111/jcpe.13682](https://doi.org/10.1111/jcpe.13682).
- [49] GRAVES D T, CORREA J D, SILVA T A. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 148–156. doi: [10.1177/0022034518805739](https://doi.org/10.1177/0022034518805739).
- [50] XIAO E, MATTOS M, VIEIRA G H A, *et al.* Diabetes enhances IL-17 expression and alters the oral microbiome to increase its pathogenicity. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(1): 120–128.e124. doi: [10.1016/j.chom.2017.06.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.014).

(2022-08-26收稿, 2022-12-31修回)

编辑 汤洁

