

口腔病原菌与全身性疾病关联情况的研究进展

许静怡 何虹* 孙铭婕 黄文旺

浙江大学医学院附属口腔医院·浙江大学口腔医学院·浙江省口腔疾病临床医学研究中心·浙江省口腔生物医学研究重点实验室·浙江大学癌症研究院·口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心

DOI:10.12238/irnet.v3i1.16759

[摘要] 口腔健康是人类健康的一个重要组成部分,人类口腔中定植着人体第二大的微生物群:口腔微生物组。在健康状态下,口腔微生物群呈动态平衡,当这个平衡被打破时不仅引起口腔疾病,还可影响全身各系统引起不同疾病。探讨口腔病原菌感染与全身疾病联系,有助于详细了解患者的病史和健康状况,为临床医生提供更全面的视角,提高治疗效果和诊断准确性,推进口腔微生物影响口腔乃至全身疾病的研究进展。本文对口腔病原菌感染及与全身各系统主要疾病的相关性进行综述。

[关键词] 牙科; 口腔病原菌; 口腔微生物组; 全身疾病

中图分类号: R783.1 **文献标识码:** A

Research progress on the relationship between oral pathogens and systemic diseases

Jingyi Xu Hong He* Mingjie Sun Wenwang Huang

Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province

[Abstract] Oral health is an important component of human health. The oral microbiome which colonized in human oral is the second largest microbial community in the body, and maintains dynamic equilibrium in healthy state. This balance is closely associated with oral diseases and other systematic diseases. Investigating the relationship helps to gain a deeper understanding of the health status of patient, provides clinicians with a more comprehensive perspective and improves treatment outcomes and diagnostic accuracy. This article aim to provide a comprehensive overview of the advancements in research on how oral pathogens influence diseases both in the mouth and systemic diseases, in order to provide a reference for further research.

[Key words] dentistry; Oral pathogens; Oral microbiome; Systemic diseases

前言

人类口腔中定植着22个细菌门的318个细菌属及其上万种类型,是人体最大的菌库之一,这些细菌、病毒、真菌、支原体及衣原体等微生物被称作口腔微生物组(oral microbiome)^[1,2]。固有的口腔微生物和宿主之间呈动态平衡,有助于抵御外界不良刺激^[3],当这个平衡被打破时不仅引起口腔疾病,包括龋齿、根尖周炎、牙周病等,还可影响心血管系统、消化系统、呼吸系统等引起全身疾病。

相比起人体其他部位的菌库,口腔易于取样和进行治疗干预,是外界环境和人体微生物组的重要联系窗口^[4]。美国进行了“全民个体微生物组检测项目”,通过监测口腔、皮肤及肠道微生物群落,进行大规模人群微生物群落研究,以找到能更精准预测疾病的分子标记。我国参加了人类肠道宏基因组计划(MetaHIT)和国际微生物组联盟(IHMC)计划,并启动了中国口腔

微生物组计划(CHOMP),建立了中国口腔微生物资源数据库,在微生物分析技术方面取得重大进步^[5]。重视口腔病原菌感染是全球医学研究的重点内容之一,对人类健康具有重要意义。本文将对口腔病原菌感染和心血管疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病、内分泌系统疾病、生殖系统疾病与癌症等方面进行综述。

1 口腔病原菌感染与循环系统心血管病疾患

心血管疾病是一类发生于心脏和血管循环系统的病变的统称,具有逐年上升的发病率和较高致死率。心血管疾病包括动脉粥样硬化性心血管疾病,心力衰竭,心肌梗死以及高血压等,病理特征都表现为动脉粥样硬化,动脉管壁变硬、失去弹性,斑块形成后动脉管腔直径减小,血液供应受损,继而使心肌缺氧^[6]。研究表明患有牙周炎者发生动脉粥样硬化斑块形成的风险更高,DeStefano等^[7]在牙周袋和动脉粥样斑块中发现类似的细菌,

提示细菌可能在两个地方之间发生转移。牙周组织炎症和毛细血管损伤使牙周袋内上皮易发生破损,细菌通过破损的上皮进入全身血液循环,导致菌血症,或异位定植于体内其他器官,但在没有牙周炎的个体中,也有口腔细菌进入血液循环中,诱导动脉粥样硬化斑块形成,提示存在除了牙周炎以外的其他因素影响心血管疾病。

动脉粥样硬化斑块中可检出牙龈卟啉单胞菌(*P. g*)、链球菌、韦荣菌、具核梭杆菌(*F. n*)、福赛坦氏菌(*T. f*)、伴放线放线杆菌(*A. a*)、齿垢密螺旋体(*T. d*)、奈瑟菌属及铜绿假单胞菌等^[8-10],并且这些病原菌在动脉粥样硬化斑块中的丰度与在口腔中的丰度相关^[8]。Pessi等表明心肌梗死与口腔病原菌有关,在心梗患者的血栓样本中检出了口腔链球菌DNA^[11]。在包括主动脉在内的几种非口腔组织和器官中分离出*P. g*,并有动物模型证明*P. g*感染促进动脉粥样硬化斑块形成^[12]。Frida等发现检出单胞菌、噬二氧化碳噬细胞菌、卡氏菌和乳酸菌的浓度与血脂标记物水平密切相关。口腔病原菌可直接进入体循环对动脉造成损伤,引起菌血症,也可间接地通过各种机制参与动脉粥样硬化的形成过程。研究发现*A. a*、*P. g*、*T. f*和*T. d*能影响低密度脂蛋白(LDL),增加载脂蛋白B(ApoB)浓度,进而增加脂蛋白颗粒浓度^[13]。口腔病原菌*P. g*等产生的内毒素可刺激内皮细胞中的toll样受体(TLRs),通过先天免疫系统诱导内皮通透性增加,内皮功能失调,易于脂蛋白穿透并在动脉内膜积累下来,最终导致心血管疾病发生^[14]。

2 口腔病原菌感染与消化系统疾病

口腔与胃肠道的微生物群紧密关联,在进食吞咽中,口腔微生物进入消化道并定植其中,发生感染时可引起消化系统菌群失去平衡,导致消化系统炎症甚至肿瘤病变。

研究发现在浅表性胃炎和胃癌患者的胃黏膜中检出口腔病原菌,与幽门螺杆菌(*Hp*)共同影响疾病发生。虽然*Hp*是消化道内病原菌,但牙周炎患者的唾液和牙周袋内的牙菌斑也常检出*Hp*,概率远大于牙周健康人群,并且*Hp*阳性率与牙周袋深度相关联^[15-17]。研究发现,相较于仅行根除*Hp*的三联用药的患者,对患有慢性胃炎伴牙周病的患者进行三联用药和牙周系统治疗,*Hp*检出率明显下降,表明良好的牙周情况有助于*Hp*引起的消化系统疾病的预后^[18]。

炎症性肠病(IBD)的发生发展也与口腔病原微生物组有关。Atarashi等^[19]发现口腔病原菌克雷伯菌能在肠道菌群失调时定植于胃肠道内,增加肠道炎症发生风险。Said等^[20]研究表明炎症性肠病患者口腔中拟杆菌数量增加,变形菌减少,链球菌、奈瑟氏菌、嗜血杆菌、韦荣球菌、兼性双球菌、普氏菌等唾液微生物群失调,其中变异链球菌可逃脱吞噬细胞的吞噬作用,通过刺激 γ 干扰素($\text{IFN-}\gamma$)产生影响炎症反应,引起IBD发生^[21]。

口腔病原菌的异位定植与肝硬化有关,一些特定病原菌参与了病毒性肝炎发展为肝硬化的过程,Qin等^[22]发现肝硬化患者的肠道微生物群中有54%是来源于口腔,Nagao等^[23]在乙型和

丙型肝炎相关肝硬化患者的口腔样本中检出大量*P. g*。此外,还有学者发现,改善牙周状况可影响肝硬化的预后,降低炎症反应,利于治疗效果。

口腔病原菌与胰腺癌密切相关。研究发现胰腺癌患病风险增加与*P. g*和放线菌有关,另一方面,患胰腺癌风险降低与梭杆菌和纤毛菌有关。这些病原菌可通过炎症反应过程引起基质金属蛋白酶(MMP)释放,影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF- κ B信号通路,参与胰腺癌发生发展过程^[24]。

3 口腔病原菌感染与呼吸系统疾病

当口腔病原菌及其分泌物被吸入肺部时会在肺黏膜中定殖下来,可能导致吸入性肺炎,研究中发现重度慢性牙周炎患者发生社区获得性肺炎的风险较健康人群高^[25],在老年人群中更甚^[26]。绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌和其他呼吸道、肠道病原菌可储存在牙菌斑中,通过呼吸进入下呼吸道和肺部,引起呼吸系统感染或加重原有疾病^[27]。研究发现COVID-19并发症与牙周炎的严重程度密切相关,越严重风险越高^[28],牙周炎中被吸入的口腔病原菌可能产生炎症细胞因子来加重COVID-19表现^[29]。

该炎症过程还能影响慢性阻塞性肺疾病(COPD)的发生发展,研究发现*P. g*等口腔病原菌被吸入后产生大量炎症细胞因子^[30],导致肺泡增大、胶原纤维重组,进而加重COPD病程^[31]。

4 口腔病原菌感染与神经系统疾病

阿尔茨海默症(AD)是一种神经系统退行性疾病,具有隐匿性、进行性发展的特点,表现为痴呆、记忆障碍、失认、失语、人格和行为改变等^[32]。AD的病因尚未明确,但有研究认为感染和慢性全身炎症与AD的发生发展有关。AD患者不能很好维护口腔卫生,牙周状况较差^[33],口腔病原菌感染引起牙周炎症过程进一步影响神经系统,导致AD发生发展,提示口腔病原菌与AD之间具有重要联系。在AD患者的脑组织中检出口腔源性螺旋体、*P. g*脂多糖、*T. d*和肺炎克雷伯菌,血浆中检出放线菌、*P. g*和牙周真菌,提示口腔病原菌可入侵大脑,引起体液免疫或细胞免疫,影响疾病发生^[34-36]。有研究表明AD患者的记忆延迟和计算能力下降与*P. g*抗体水平有关^[37]。口腔病原菌还可产生细胞炎性因子通过循环系统进入脑组织,活化小胶质细胞,影响中枢神经系统,导致AD发生^[38]。有学者研究证明*P. g*可上调小胶质细胞、神经元和星形胶质细胞产生的IL-8水平,影响小胶质细胞的蛋白标志物表达,引起神经炎症,提示神经元功能恶化^[39]。近些年“脑-骨轴”的发现揭示了神经系统和骨骼系统之间的交互影响^[40]。淀粉样蛋白A β 假说占据主导地位^[41],作为AD病致病因子,可望从口腔病原菌角度推进或补充研究。GSK-3 β 被关注作为A β 诱导骨血管内皮细胞凋亡Drp1介导的线粒体裂变失衡靶点^[42]。

5 口腔病原菌感染与内分泌系统疾病

糖尿病是一种常见的内分泌疾病,由于胰岛素分泌绝对或者相对不足或靶细胞对胰岛素敏感性降低引起。研究表明糖尿病与牙周炎可互相影响,糖尿病病人的牙周炎易感性高于血糖正常人群,改善牙周炎症也会影响血糖的控制和预后^[43]。牙周炎症过程中,口腔病原菌通过产生内毒素刺激内皮细胞中的

TLRs, 在糖尿病患者血清中发现TNF- α 和IL-6水平明显上升, 损害细胞内胰岛素信号传导, 导致胰岛素抵抗, 抵抗素水平升高^[44]; 口腔病原菌也可直接影响胰岛素敏感性, 导致血糖代谢紊乱, 糖尿病发生。血清IL-6可作为疾病的预测因子^[45]。有学者发现患有糖尿病和牙周炎人群与健康对照人群相比口腔微生物群的组成和丰度都发生很大改变, 检出更多的兼性双球菌、艾肯菌、月形单胞菌、放线菌、梭杆菌、二氧化碳噬纤维菌^[46, 47]。

6 口腔病原菌感染与生殖系统疾患

研究发现早产和宫内感染有关, Offenbacher等^[48]发现患有重度牙周炎的孕妇发生早产和低体重婴儿的风险远大于未患有牙周健康的孕妇。早产儿和足月产儿的胎盘微生物组成有很大区别, 孕妇没有发生感染时胎儿是无菌的^[49]。Madianos等^[50]从低体重婴儿的脐带血样本中检出了口腔病原菌中间普雷沃菌(P. i)、T. f的特异性IgM, 提示病原菌除了来自生殖道外, 还可来自呼吸道和口腔, 并且有学者认为宫内感染时胎盘的微生物组成类似口腔微生物群, 与孕妇的牙周疾病严重程度有关, 动物实验证明了这一观点^[48, 51]。

妊娠可导致孕妇的性激素水平升高, 血管通透性增加, 口腔病原菌易通过血液循环到达并定植于胎盘。已在感染的羊水中检出T. f、T. d、A. a、二氧化碳嗜纤维菌、微小消化链球菌、血链球菌及口腔链球菌, 提示口腔病原菌可进入并感染羊水^[52]。这些病原菌可产生促炎细胞因子, 通过前列腺素使宫颈成熟和子宫收缩, 导致羊膜内炎症和早产^[53]。另一方面, 羊膜腔感染引起胎儿出现免疫炎症反应, 改变胎盘结构, 易致早产、流产、出生低体重、子痫前期, 影响妊娠结局^[54]。

7 口腔病原菌感染与癌症和癌前疾患

口腔病原菌与癌症和癌前疾患之间的关系成为近年来的研究热点。起源于口腔、咽部和喉部的粘膜内层的鳞状细胞癌是全球范围内发病率最高的癌症之一^[55], 口腔鳞状细胞癌(OSCC)是最常见的亚型^[56]。口腔微生物群失衡可导致细胞增殖和血管生成, 正常凋亡过程受影响, 促进侵袭转移, 影响OSCC的发生发展。口腔病原菌感染的炎症过程可启动癌前病变细胞, 导致潜在的癌变细胞恶化^[57]。研究发现, 白色念珠菌可影响口腔白斑、口腔扁平苔藓等口腔潜在恶性疾患的癌变率^[58-60]。保持口腔卫生是预防口腔微生物群紊乱的关键内容, 口腔卫生情况、全口牙体牙列情况是影响口腔潜在恶性疾患发生的重要因素之一^[61-63]。研究发现与健康人相比, OSCC患者的口腔样本中二氧化碳噬纤维菌、P. n、梭杆菌属和缓症链球菌浓度明显上升, 而链球菌属、嗜血杆菌属、卟啉单胞菌属和放线菌属均显著减少^[64], 这些病原菌可作为OSCC的诊断标志物^[65]。Sankari SL等在72.2%的OSCC患者唾液中检出念珠菌^[66], 其中以白色念珠菌和假丝酵母菌最为常见^[67]。有学者认为热带假丝酵母菌的存在可以作为晚期癌症患者的预后诊断指标^[68]。Pagheh AS等研究发现与口腔念珠菌感染与出血性癌(46.7%)、乳腺癌(44.1%)、胃肠道癌(40%)等发生密切相关^[69]。口腔微生物组还与肺癌发生有关。有学者

发现无吸烟习惯的人群中, 患有重度牙周炎可增加肺炎发病率, Yan等在肺癌患者口腔样本中检出韦荣球菌属和二氧化碳噬纤维菌属阳性率高于健康对照人群。另外, 在胰腺癌患者的唾液中检出缓症链球菌及长奈瑟菌的比例较健康对照人群低, 提示这两种菌与胰腺癌的发生发展相关^[70]。

8 结语

口腔健康与全身健康直接相关, 口腔病原菌可导致全身多系统疾病的发生与发展, 并可作为相关疾病的检测因子。口腔健康是全身健康的窗口, 同时人体整体健康状况也能通过口腔健康反映与体现, 越来越多的研究探究其中的因果关系。当今微生物组学、宏基因组等分析方法不断进步, 人类对口腔微生物组的了解不断加深。深入了解口腔微生物组在口腔疾病和全身多系统疾病中的作用, 研究其作用机制, 可为临床提供更全面的诊疗方案, 有助于疾病的早期诊断和良好控制, 利于患者康复、社会全民健康, 同时可望为推进人类微生物组学科研究做出贡献。

利益冲突声明: 所有作者声明本文无利益冲突。

[基金项目]

(1)浙江省教育厅一般科研项目(专业学位研究生培养模式改革专项)浙江大学科研项目资助(XY2022050)A Project Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang University.(2)院内探索课题《DNA倍体联合涎液相关miRNA对OSCC早期指征的意义》(5022270)。(3)浙江省科技厅分析测试公益性项目《DNA倍体分析联合涎液相关miRNA检测提高口腔鳞癌早期诊断率的临床转化研究》(LGC22H140001)。(4)浙江大学双一流《新时代思想政治教育创新计划》2021年本科生(2-2050205-21-005)。(5)浙江大学医学院教育改革课题《PowerPoint-Karaoke串讲型团体教学模式在口腔黏膜病学课程教学中的应用》(xyyb20172030)。

[参考文献]

- [1]WADE W G.The oral microbiome in health and disease [J]. Pharmacological research,2013,69(1):137-43.
- [2]KEIJSER B J,ZAURA E,HUSE S M,et al.Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults[J].J Dent Res, 2008,87(11):1016-20.
- [3]CHHIBBER-GOEL J,SINGHAL V,BHOWMIK D,et al.Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients[J].NPJ Biofilms Microbiomes,2016,2:7.
- [4]徐欣,何金枝,周学东.口腔微生物群落在口腔与全身疾病预警中的作用[J].华西口腔医学杂志,2015,33(06):555-560.
- [5]周学东,徐健,施文元.人类口腔微生物组学研究:现状、挑战及机遇[J].微生物学报,2017,57(6):806-821.
- [6]陈珊珊,吕亚林.口腔疾病与心血管疾病关系的研究进展[J].中国医刊,2018,53(07):706-709.
- [7]DESTEFANO F,ANDA R F,KAHN H S,et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality[J].BMJ,1993, 306(6879):688-91.

- [8]KOREN O,SPOR A,FELIN J,et al.Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108 Suppl 1(Suppl 1):4592-8.
- [9]FIGUERO E,SANCHEZ-BELTRAN M,CUESTA-FRECHOSO S, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction [J].*J Periodontol*,2011, 82(10):1469-77.
- [10]PUCAR A,MILASIN J,LEKOVIC V,et al.Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries[J]. *J Periodontol*,2007,78(4):677-82.
- [11]PESSI T,KARHUNEN V,KARJALAINEN P P,et al.Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with myocardial infarction[J].*Circulation*,2013,127(11):1219-28,e1-6.
- [12]PEREIRA R B,VASQUEZ E C,STEFANON I,et al.Oral *P.gingivalis* infection alters the vascular reactivity in healthy and spontaneously atherosclerotic mice[J].*Lipids in health and disease*,2011,10: 80.
- [13]T H. Small dense LDL concentration is closely associated with serum apolipoprotein B, comparisons of non-LDL cholesterol or LDL cholesterol[J].*Rinsho Byori*,2006:569-75.
- [14]MANN D L.The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls [J]. *Circulation research*,2011,108(9):1133-45.
- [15]YANG J, ZHANG Q, CHEN M, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Periodontal Diseases in Han Chinese:A Case-Control Study[J].*Med Sci Monit*,2016, 22:121-6.
- [16]SOUTO R,COLOMBO A P.Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients[J].*J Periodontol*,2008,79(1):97-103.
- [17]DYE B A,KRUSZON-MORAN D,MCQUILLAN G.The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States [J]. *Am J Public Health*,2002,92(11):1809-15.
- [18]ZARIC S,BOJIC B,JANKOVIC L,et al.Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication[J].*J Dent Res*,2009,88(10):946-50.
- [19]ATARASHI K,SUDA W,LUO C,et al.Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T(H)1 cell induction and inflammation[J].*Science*,2017,358(6361):359-65.
- [20]SAID H S,SUDA W,NAKAGOME S,et al.Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers[J].*DNA Res*,2014,21(1):15-25.
- [21]KIJIMA A,NAKANO K,WADA K,et al.Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis[J].*Sci Rep*,2012,2:332.
- [22]QIN N,YANG F,LI A,et al.Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*,2014,513(7516):59-64.
- [23]NAGAO Y,KAWAHIGASHI Y,SATA M.Association of Periodontal Diseases and Liver Fibrosis in Patients With HCV and/or HBV infection[J].*Hepat Mon*,2014,14(12):e23264.
- [24]OLSEN I,YILMAZ O.Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers[J].*J Oral Microbiol*, 2019,11(1): 1563410.
- [25]DE MELO NETO J P, MELO M S,DOS SANTOS-PEREIRA S A,et al.Periodontal infections and community-acquired pneumonia: a case-control study[J].*Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2013, 32(1):27-32.
- [26]AZARPAZHOOH A,LEAKE J L.Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health[J].*J Periodontol*,2006,77(9):1465-82.
- [27]钟卓光.牙周病的发生机制和全身系统性疾病之间的关系分析[J].*中国医学创新*,2014(16):150-153.
- [28]MAROUF N,CAI W,SAID K N,et al.Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection:A case-control study[J].*J Clin Periodontol*,2021,48(4):483-91.
- [29]TAKAHASHI Y,WATANABE N,KAMIO N,et al.Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19[J].*J Oral Sci*, 2020,63(1):1-3.
- [30]HAYATA M,WATANABE N,TAMURA M,et al.The Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice[J].*Cell Physiol Biochem*,2019,53(1):49-61.
- [31]ROSA E P,MURAKAMI-MALAQUIAS-DA-SILVA F, PALMA-CRUZ M, et al. The impact of periodontitis in the course of chronic obstructive pulmonary disease: Pulmonary and systemic effects[J].*Life Sci*,2020,261:118257.
- [32]NICHOLS E,STEINMETZ J D,VOLLSET S E,et al.Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050:an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J].*The Lancet Public Health*,2022,7(2): e105-e25.
- [33]MARTANDE S S,PRADEEP A R,SINGH S P,et al.Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease[J].*Am J Alzheimers Dis Other Demen*,2014,29(6):498-502.
- [34]POOLE S, SINGHRAO S K,CHUKKAPALLI S,et al.Active Inva

sion of Porphyromonas gingivalis and Infection-Induced Complement Activation in ApoE-/- Mice Brains[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2014, 43(1): 67-80.

[35] RIVIERE G R, RIVIERE K H, SMITH K S. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease [J]. Oral Microbiol Immunol, 2002, 17(2): 113-8.

[36] POOLE S, SINGHRAO S K, KESAVALU L, et al. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2013, 36(4): 665-77.

[37] NOBLE J M, BORRELL L N, PAPAPANOU P N, et al. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(11): 1206-11.

[38] DICKSTEIN J B, MOLDOFSKY H, HAY J B. Brain-blood permeability: TNF- α promotes escape of protein tracer from CSF to blood[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 279(1): R148-51.

[39] TRAN V T A, KANG Y J, KIM H K, et al. Oral Pathogenic Bacteria-Inducing Neurodegenerative Microgliosis in Human Neural Cell Platform[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13).

[40] ZHANG F, ZHANG W. Research progress in Alzheimer's disease and bone-brain axis[J]. Ageing Res Rev, 2024, 98: 102341.

[41] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-90.

[42] MATUSZYK M M, GARWOOD C J, FERRAIUOLO L, et al. Biological and methodological complexities of beta-amyloid peptide: Implications for Alzheimer's disease research [J]. J Neurochem, 2022, 160(4): 434-53.

[43] KUMAR P S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease[J]. Journal of Physiology, 2017, 595(2): 465-76.

[44] ROTTER V, NAGAEV I, SMITH U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects[J]. J Biol Chem, 2003, 278(46): 45777-84.

[45] PRESRAW P M, ALBA A L, HERRERA D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 21-31.

[46] CASARIN R C, BARBAGALLO A, MEULMAN T, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2013, 48(1): 30-6.

[47] CIANTAR M, GILTHORPE M S, HUREL S J, et al. Capnocytoph

aga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus[J]. J Periodontol, 2005, 76(2): 194-203.

[48] OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, et al. Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight [J]. Journal of Periodontology, 1996, 67(10S): 1103-13.

[49] HANSEN R, SCOTT K P, KHAN S, et al. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133320.

[50] MADIANOS P N, LIEFF S, MURTHA A P, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure[J]. Ann Periodontol, 2001, 6(1): 175-82.

[51] BLANC V, O'VALLE F, POZO E, et al. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients[J]. Oral Dis, 2015, 21(7): 905-12.

[52] FARDINI Y, CHUNG P, DUMM R, et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection[J]. Infect Immun, 2010, 78(4): 1789-96.

[53] FIORINI T, VIANNA P, WEIDLICH P, et al. Relationship between cytokine levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) in pregnant women[J]. Cytokine, 2012, 58(1): 34-9.

[54] HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44.

[55] JOHNSON D E, BURTNESS B, LEEMANS C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92.

[56] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49.

[57] IRANI S, BARATI I, BADIEI M. Periodontitis and oral cancer-current concepts of the etiopathogenesis[J]. Oncol Rev, 2020, 14(1): 465.

[58] 夏昕雨, 何虹. 口腔黏膜白斑病诊断与治疗研究新进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(01): 61-9.

[59] 杨海萍, 何虹, 苗卓伟, 等. 口腔白色念珠菌感染的机体免疫机制研究进展[J]. 浙江医学, 2011, (33): 1257-9.

[60] HE H, WANG Y, FAN Y, et al. Hypha essential genes in Candida albicans pathogenesis of oral lichen planus: an in-vitro study[J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 614.

[61] 李聪聪, 何虹. 口腔潜在恶性疾患明确排序法对因诊疗在医患沟通中的患者人文因素[D]. 浙江大学, 2020.

[62] 何虹, 张洁莹, 孙晓爽, 等. 口腔潜在恶性疾患的病因排序和综合序列治疗新思路[J]. 浙江医学, 2016, (38): 1139-41.

[63] 范艳, 何虹. OLP白念菌丝特异基因HSGs双相表达差异及

菌丝培养和RNA提取方法的探讨[D].浙江大学,2013.

[64]YANG C Y,YEH Y M,YU H Y,et al.Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging[J].Front Microbiol,2018,9:862.

[65]MAGER D L,HAFFAJEE A D,DEVLIN P M,et al.The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer:a descriptive,non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects[J].J Transl Med,2005,3:27.

[66]SANKARI S L,MAHALAKSHMI K,KUMAR V N.A comparative study of Candida species diversity among patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders[J].BMC Res Notes,2020,13(1):488.

[67]PERERA M,AL-HEBSHI N N,PERERA I,et al.A dysbiotic mycobiome dominated by Candida albicans is identified within oral squamous-cell carcinomas[J].J Oral Microbiol,2017,9(1): 1385369.

[68]SHIMOSATO M,KADA S,YASE E,et al.Oral candida lesions and Candida tropicalis: Potential prognostic markers in end-of-life cancer patients[J].Spec Care Dentist,2024,44(4):1097-106.

[69]PAGHEH A S,KARDAN F,GHOJOGHI A,et al.Exploring oral

candidiasis among cancer patients undergoing chemotherapy in eastern Iran[J].Iran J Microbiol,2024,16(6):803-11.

[70]FARRELL J J,ZHANG L,ZHOU H,et al.Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer[J].Gut,2012,61(4):582-8.

作者简介:

许静怡(1997--),女,汉族,海南海口人,硕士,医师,研究方向:口腔医学。

孙铭婕,(1998--),女,汉族,山东日照人,硕士,医师,研究方向:口腔医学。

黄文旺(1999--),男,汉族,浙江温州人,硕士研究生,医师,研究方向:口腔医学。

*通讯作者:

何虹(1970--),女,汉族,浙江杭州人,主任医师,医学博士,研究生导师,国家公派澳大利亚悉尼大学生命科学院病原分子微生物系访问学者、美国宾夕法尼亚尼亚大学牙学院和英国伦敦大学学院医用工程材料所高级访问学者。浙江省151人才二层。科技部评审专家、教育部学位与研究生教育发展中心通讯评议专家、国家自然科学基金信审专家。浙江省卫健委验审评审专家。研究方向:口腔医学。