

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.06.009

· 综述 ·

## 口腔微生物群落结构的影响因素

唐灿<sup>1,2</sup>, 刘诗雨<sup>1</sup>, 程磊<sup>1</sup>

1. 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, 四川 成都(610041); 2. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院口腔科, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 口腔微生物群落作为人体最多样化的微生物群落之一,其生态失衡不仅可以诱发多种口腔疾病,如龋病、牙髓根尖周病、牙周病等,还与心血管疾病、糖尿病等多种系统性疾病紧密相关。口腔微生物群落结构受多种因素影响,本文就口腔微生物群落结构的影响因素作一综述,文献复习结果表明:环境因素在口腔微生物群落的塑造中起重要作用,而遗传和饮食因素的影响目前尚有争议;此外,系统性疾病也可能影响口腔微生物群落结构。目前,高通量测序研究已确定一些“核心微生物群”,不同环境、不同遗传背景下的“核心微生物群”将是下一步的研究方向。

**【关键词】** 口腔微生物群落; 多样性; 核心微生物群; 遗传; 环境; 饮食; 龋病; 牙髓病; 根尖周病; 心血管疾病; 糖尿病

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)06-0390-04

**【引用著录格式】** 唐灿,刘诗雨,程磊. 口腔微生物群落结构的影响因素[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(6): 390-393.

**Factors influencing the structure of the oral microbiome** TANG Can<sup>1,2</sup>, LIU Shiyu<sup>1</sup>, CHENG Lei<sup>1</sup>. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Stomatology, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610041, China

Corresponding author: CHENG Lei, Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439

**【Abstract】** The oral microbiome has been identified as one of the most diverse microbial communities in the human body, and the ecological imbalance of the oral microbiome can not only induce a variety of oral diseases, such as dental caries, pulpitis, apical periodontitis, and periodontal diseases, but also is closely related to cardiovascular diseases, diabetes and other systemic diseases. The structure of the oral microbiome is affected by multiple factors. This paper reviews and summarizes the effects of genetics, the environment, diet and systemic diseases. Literature reviews have shown that environmental factors play an important role in the structure of the oral microbiome, while the influence of genetic and dietary factors is still controversial. In addition, systemic diseases may also affect the oral microbial community. High-throughput sequencing studies have identified some “core microbiota”, and “core microbiota” in different environments and in different genetic backgrounds will be the next research direction.

**【Key words】** oral microbiome; diversity; core microbiota; genetic; environment; diet; caries; pulp disease; periapical disease; cardiovascular diseases; diabetes

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(6): 390-393.**

人的口腔中寄居着大量微生物,基于现代高

通量测序技术,在牙齿、龈沟、颊舌部、腭部等组织表面,已发现多达700余种不同的细菌、病毒、真菌、支原体及衣原体等微生物,这些微生物统称为口腔微生物群<sup>[1]</sup>。口腔微生物在出生几分钟后即在口腔内定植,依赖于口腔的有利环境进行繁殖并形成稳定的生态系统,与机体保持着动态的依

**【收稿日期】** 2019-11-13; **【修回日期】** 2020-02-08

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(81870759)

**【作者简介】** 唐灿,医师,硕士,Email: tangcan721@126.com

**【通信作者】** 程磊,教授,博士,Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439

赖与制约的共生关系。口腔微生物生态失衡不仅可以引起口腔疾病,还与心血管疾病、糖尿病等系统性疾病紧密相关。然而有研究发现这些疾病在不同人群间的易感性存在差异<sup>[2]</sup>,由于口腔微生物与疾病发展相关,疾病易感性的差异可能由微生物群落结构不同引起。因此,有大量学者对口腔微生物群落结构的影响因素进行了研究。

## 1 遗传因素对口腔微生物群落结构的影响

### 1.1 遗传对口腔微生物群落结构的影响

双生子研究是利用基因共享程度及表型相似性,来确定复杂疾病或性状的遗传学基础,并判断遗传和环境因素对表型变异的相对贡献大小。双生子分为同卵双生子和异卵双生子,同卵双生子理论上拥有相同的遗传基因,而异卵双生子则有大约50%基因相同。由于双生子接触的环境基本相同,环境因素在个体间差异较小;因此,众多学者对双生子口腔菌群进行了分析。

Papapostolou等<sup>[3]</sup>研究宿主基因型对龈上龈下微生物群组成的影响发现:同卵和异卵双生子共有物种数量及龈上、龈下微生物群落的相似性无显著差异,宿主基因型对已建立的口腔微生物群落作用并不明显。

但有学者得出了不同结论。Demmitt等<sup>[4]</sup>分析双生子口腔微生物群落结构表明:同卵双生子的样本间多样性明显低于异卵双生子,且与居住环境无关;即使居住环境发生变化,双生子遗传力依然存在;且一些微生物组表型有50%以上的遗传性,这与人类基因影响微生物种群的假设一致。Corby等<sup>[5]</sup>研究双生子口腔生物膜中细菌定植能力的可遗传性也发现:有20种微生物在无龋组和龋活跃组间有显著差异,无龋组中检出较多的是一些有益于口腔健康的细菌,且具有可遗传性,它们的相对丰度在一定程度上受到遗传调控。

### 1.2 民族对口腔微生物群落结构的影响

除了典型的双生子研究,也有学者对同一地区不同民族人群口腔微生物群落结构进行了分析。Mason等<sup>[6]</sup>比较美国四个主要民族口腔微生物群落聚类强度,发现龈下群落表现出最强的民族特异性聚类,其次是唾液样本,不同民族间的微生物丰度存在显著差异。Ozga等<sup>[7]</sup>也得到了类似结果,来自美国俄克拉荷马州夏延人和阿拉帕霍人及该州非本地个体唾液样本分析显示:3组个体之间微生物群多样性有显著差异,本地两组个体

中观察到的变异范围更广,与系统性疾病有关的细菌检出频率更高。

综上可知,有部分研究发现遗传因素可以影响口腔微生物群落,但目前这方面研究相对较少,尚需更多研究以支持这一结论。

## 2 环境因素对口腔微生物群落结构的影响

### 2.1 环境对口腔微生物群落结构的影响

有学者提出环境因素对口腔微生物群落的作用更为显著。Stahringer等<sup>[8]</sup>通过对双生子从青春早期到成年早期唾液微生物群落的纵向调查显示:在所有时间点上,双生子之间相似度比整个群体都要高,当不再一起居住时,则相似度降低,表明影响微生物群落的主要因素为共享环境。Ooi等<sup>[9]</sup>也发现:在同卵和异卵双生子中,变形链球菌和乳酸菌定植以及釉质缺损易感性的一致性没有显著差异,口腔菌群受环境因素影响较大,而遗传影响较小。Du等<sup>[10]</sup>对16对双生子及其母亲的龈上菌斑和龋组织测序发现:双生子口腔微生物群落相似性较高,但同卵与异卵双生子间并无显著差异;同时,乳牙列期儿童口腔微生物与母亲的相似度明显高于混合牙列期,说明环境因素对口腔微生物群落结构的影响可能大于遗传因素。Shaw等<sup>[11]</sup>分析了犹太人一个大家族的唾液微生物群落,他们分布在三个国家,家庭环境各不相同,但有共同的饮食习惯和生活方式,结果也表明环境是密切影响唾液微生物群落组成的主要因素而非遗传。

也有学者认为口腔微生物群落结构多样性由遗传和环境因素共同影响。Gomez等<sup>[12]</sup>分析双生子龈上菌斑发现:无论龋病情况如何,口腔微生物群落相似性总随宿主基因型的相似而增加,但大多数可遗传的细菌与龋病状态无关,且随年龄增长而大量减少。因此,虽然口腔微生物组成受宿主遗传影响,但潜在致龋类群可能不受遗传因素控制,早期口腔微生物群落由遗传和环境因素共同塑造。Villhauer等<sup>[13]</sup>研究美国北部印第安部落和东南部爱荷华州儿童口腔变形链球菌基因型特征发现了18种不同基因型,有13种为两个地区共有,提示环境因素对细菌基因型的影响;另外5种基因型只印第安儿童才有,也肯定了遗传因素在变形链球菌基因型特征中的作用。

综上可知,环境因素在口腔微生物群落的塑造中发挥了重要作用,且无论是双生子研究,或不

同民族和地区的研究,均支持这一结论。

## 2.2 饮食因素对口腔微生物群落结构的影响

在环境因素对口腔微生物群落影响的研究中,有学者专门探究了饮食对其多样性的影响。Johansson 等<sup>[14]</sup>发现:高牛奶摄入量与口腔微生物群落有关;减少单一疾病相关的细菌种类,如通过牛奶摄入量来减少变形链球菌,可能调节但不能防止由于糖摄入量等其他因素影响而导致的复杂疾病发展。Huang 等<sup>[15]</sup>评估了脂肪酸对口腔微生物的抗菌性,结果显示:脂肪酸至少通过两种潜在途径影响口腔微生态,对口腔细菌具有一定的抑制作用;且与微生物一般结构特征相比,脂肪酸的抑菌性与细菌种类的关系更为密切。Nakano 等<sup>[16]</sup>研究长期服用含抗菌蛋白乳铁蛋白(lactoferrin, LF)和过氧化物酶(lactoperoxidase, LPO)药片对龈上菌斑和舌苔微生物群的影响,结果表明:试验组龈上菌斑在8周时的微生物多样性明显低于安慰剂组,且出现明显减少的细菌种类主要为包括牙周致病菌的革兰氏阴性菌,含 LF 和 LPO 的片剂促进了龈上菌斑和舌苔菌群多样性的降低以及菌群由革兰氏阴性为主向革兰氏阳性为主的转变,这种变化可能有助于改善口腔健康。

尽管有研究肯定了饮食因素对口腔微生态的作用,也有学者得出不同结论。Belström 等<sup>[17]</sup>发现:唾液的细菌分布与饮食摄入无关,但受吸烟和社会经济地位的影响。Filippis 等<sup>[18]</sup>对不同饮食习惯的健康个体唾液微生物多样性和代谢组学特征分析,结果显示:唾液代谢组可以区分饮食,但微生物群具有显著个体间稳定性,不随饮食习惯而变化;微生物内环境平衡可能受到口腔卫生或其他因素干扰,但饮食习惯对唾液微生物群无明显影响。Kato 等<sup>[19]</sup>研究综合饮食结构与口腔微生物的关系发现:不饱和脂肪酸和维生素 C 等特定营养素摄入量和血糖负荷与微生物群落多样性及丰度之间存在关联,提示饮食对口腔微生物群落的影响,但作者指出观察到的相关程度有限,多次比较后不具有统计学意义。

饮食中的碳水化合物对微生物生态学有重要影响,频繁摄入高水平碳水化合物的人群口腔中含有大量产酸耐酸细菌,尤其是乳酸菌和变形链球菌。目前探究饮食因素与人类口腔微生物群落结构影响的研究中可能存在一些局限性,一方面口腔细菌生长的主要底物是由唾液、组织液、退化的宿主细胞或其他细菌代谢物提供的内源性营养

物质,并非直接来自摄入的食物<sup>[20]</sup>;另一方面饮食的摄入量、饮水中氟含量等混杂因素可能出现误差,从而削弱了饮食与微生物群落之间的关联。

## 3 系统性疾病对口腔微生物群落结构的影响

龈下菌群失调被认为是诱发牙周炎的始动因素,而牙周炎与糖尿病的发展息息相关。一方面,糖尿病患者由于牙周炎产生的炎症因子影响机体代谢及胰岛素敏感性,从而导致血糖控制不佳;另一方面,糖尿病可影响龈下环境,继而影响龈下微生物群,导致糖尿病患者比血糖正常者牙周炎症更难控制。Zhou 等<sup>[21]</sup>发现在健康牙周组织中,有3个属(普里沃氏菌属、假单胞菌属、单宁菌属)和9个操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)的丰度在糖尿病和非糖尿病患者中存在显著差异;牙周炎患者中,有3个门(放线菌门、变形菌门和拟杆菌门)、2个属(放线菌属和聚集菌属)和6个 OTU 的丰度在糖尿病和非糖尿病患者之间也存在显著差异。与非糖尿病牙周炎患者相比,糖尿病牙周炎患者龈下菌群的整体群落结构发生显著改变<sup>[22]</sup>。

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者由于免疫功能的降低,容易发生口腔内机会性感染。有研究表明 HIV 感染者产黑普氏菌属和粘液罗氏菌属数量增加,接受抗逆转录病毒治疗的患者奈瑟菌和嗜血杆菌数量增加<sup>[23]</sup>。HIV 感染儿童厚壁菌门和链球菌属的发生频率较高,口腔微生物群落比非 HIV 感染儿童复杂<sup>[24]</sup>。

综上所述,患系统性疾病时口腔微生物组成会发生一定变化,但由于患者常需服用药物,很难明确分辨微生物组成是受疾病本身还是药物影响,这方面仍需更多研究。

## 4 小 结

口腔微生物研究的一个基本问题是健康人体口腔微生物群落的特征。目前已确定了一些“核心微生物群”,即不论地理位置、民族或生活方式在所有人口腔中普遍存在的一组微生物<sup>[25]</sup>,为宿主基因影响人类微生物组提供了证据。环境因素也是口腔微生物群落的重要驱动因素,与口腔疾病和微生物群落成熟相关<sup>[12]</sup>。然而目前的研究中还存在一些局限性,有许多环境(气候/海拔)、饮食(食物种类/饮水含氟量)和社会文化因素没有得到



有效控制,如何控制这些变量以减少研究差异得到更精确的结果值得思考。此外,目前大部分研究中的采样反映的是口腔微生物群落单一时间节点的状态,然而关于口腔微生物的时间稳定性问题研究较少。

人类口腔微生物群落的组成受遗传、环境、饮食、系统性疾病等多种因素影响,随着微生物研究从单一物种转向群落研究,从单一地区到全球性的微生物多样性描述,以及“核心微生物群”的提出,不同环境、不同遗传背景下的“核心微生物群”将是下一步的研究方向。

#### 参考文献

- [1] Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome[J]. Arch Microbiol, 2018, 200(4): 525-540.
- [2] Hoffman KL, Hutchinson DS, Jerry F, et al. Oral microbiota reveals signs of acculturation in Mexican American women[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0194100.
- [3] Papapostolou A, Kroffke B, Tatakis DN, et al. Contribution of host genotype to the composition of health - associated supragingival and subgingival microbiomes[J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(6): 517-524.
- [4] Demmitt BA, Corley RP, Huibregtse BM, et al. Genetic influences on the human oral microbiome[J]. BMC Genomics, 2017, 18, Doi: 10.1186/s12864-017-4008-8.
- [5] Corby PM, Bretz WA, Hart TC, et al. Heritability of oral microbial species in caries-active and caries-free twins[J]. Twin Res Hum Genet, 2007, 10(6): 821-828.
- [6] Mason MR, Nagaraja HN, Camerlengo T, et al. Deep sequencing identifies ethnicity-specific bacterial signatures in the oral microbiome[J]. Plos One, 2014, 9(6): e99933.
- [7] Ozga AT, Sankaranarayanan K, Tito RY, et al. Oral microbiome diversity among Cheyenne and Arapaho individuals from Oklahoma [J]. Am J Phys Anthropol, 2016, 161(2): 321-327.
- [8] Stahnger SS, Clemente JC, Corley RP, et al. Nurture trumps nature in a longitudinal survey of salivary bacterial communities in twins from early adolescence to early adulthood[J]. Genome Res, 2012, 22(11): 2146-2152.
- [9] Ooi G, Townsend G, Seow WK. Bacterial colonization, enamel defects and dental caries in 4-6-year-old mono-and dizygotic twins [J]. Int J Paediatr Dent, 2014, 24(2): 152-160.
- [10] Du Q, Li M, Zhou X, et al. A comprehensive profiling of supragingival bacterial composition in Chinese twin children and their mothers[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2017, 110(5): 615-627.
- [11] Shaw L, Ribeiro ALR, Levine AP, et al. The human salivary microbiome is shaped by shared environment rather than genetics: evidence from a large family of closely related individuals[J]. mBio, 2017, 8(5): e01237-17.
- [12] Gomez A, Espinoza JL, Harkins DM, et al. Host genetic control of the oral microbiome in health and disease[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(3): 269-278.
- [13] Villhauer AL, Lynch DJ, Warren JJ, et al. Genotypic characterization and comparison of *Streptococcus mutans* in American Indian and Southeast Iowa children[J]. Clin Exp Dent Res, 2017, 3(6): 235-243.
- [14] Johansson I, Esberg A, Eriksson L, et al. Self-reported bovine milk intake is associated with oral microbiota composition[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0193504.
- [15] Huang CB, Alimova Y, Myers TM, et al. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms [J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(7): 650-654.
- [16] Nakano M, Wakabayashi H, Sugahara H, et al. Effects of lactoferrin and lactoperoxidase-containing food on the oral microbiota of older individuals[J]. Microbiol Immunol, 2017, 61(10): 416-426.
- [17] Belström D, Holmstrup P, Nielsen CH, et al. Bacterial profiles of saliva in relation to diet, lifestyle factors, and socioeconomic status [J]. J Oral Microbiol, 2014, 6: 23609.
- [18] Filippis FD, Vannini L, Stora AL, et al. The same microbiota and a potentially discriminant metabolome in the saliva of omnivore, ovo-lacto-vegetarian and vegan individuals[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112373.
- [19] Kato I, Vasquez A, Moyerbrailean G, et al. Nutritional correlates of human oral microbiome[J]. J Am Coll Nutr, 2017, 36(2): 88-98.
- [20] Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, et al. Bacterial interactions in dental biofilm development[J]. J Dent Res, 2009, 88(11): 982-990.
- [21] Zhou M, Rong R, Munro D, et al. Investigation of the effect of type 2 diabetes mellitus on subgingival plaque microbiota by high-throughput 16S rDNA pyrosequencing[J]. Plos One, 2013, 8(4): e61516.
- [22] Saeb ATM, Al-Rubeaan KA, Aldosary K, et al. Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients[J]. Microb Pathog, 2019, 128: 215-229.
- [23] Lewy T, Hong BY, Weiser B, et al. Oral microbiome in HIV-infected women: shifts in the abundance of pathogenic and beneficial bacteria are associated with aging, HIV load, CD4 count, and anti-retroviral therapy[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2019, 35(3): 276-286.
- [24] Gonçalves LS, Ferreira DC, Heng NCK, et al. Oral bacteriome of HIV-1-infected children from Rio de Janeiro, Brazil: next-generation DNA sequencing analysis[J]. J Clin Periodontol, 2019, 46(12): 1192-1204.
- [25] Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1162.

(编辑 张琳,曾曙光)



官网



公众号