

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.008

· 综述 ·

菌斑微生物群落构成变化与儿童龋病相关研究进展

周庆楠, 尚佳健

首都医科大学附属北京口腔医院儿童口腔科, 北京(100050)

【摘要】 龋病作为多因素影响的疾病,细菌是龋病发生的始动因素,生态菌斑学说的提出以及现代分子生物学手段的应用,使得学者们能够从微生物角度对菌斑生物膜中细菌的种群分布、菌群多样性、菌斑微生物群落变化与儿童龋病之间的联系进行了更深入的探讨。菌群多样性的降低与龋病发生密切相关,早于龋病发生前的6个月就可以检测到菌群多样性水平的降低,这为龋病监测和患龋风险评估提供了重要依据;差异菌属如乳酸杆菌、韦荣球菌等有可能作为儿童龋病生物标记物,判断儿童患龋风险。目前研究表明在龋病发生发展的不同进程中菌斑微生物群落结构中优势菌属不同,各菌群间的相互作用仍未清晰,菌斑微生物群落在龋病发生发展过程中的具体致龋机制尚未阐明。探究龋病发展过程中微生物多样性和微生物群落构成的变化,筛选特异性的龋病生物标记物,仍是进一步研究的重点。本文针对相关研究进行综述。

【关键词】 龋病; 儿童; 牙菌斑生物膜; 生态菌斑学说; 菌斑微生物群落; 微生物多样性; 致龋微生物; 生物标记物

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)04-0267-06



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 周庆楠, 尚佳健. 菌斑微生物群落构成变化与儿童龋病相关研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(4): 267-272. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.008.

Research progress on the relationship between the changes in microbial community composition of plaque and dental caries in children ZHOU Qingnan, SHANG Jiajian. Department of Pediatric Dentistry, Beijing Stomatology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: SHANG Jiajian, Email: shangjiajian@yeah.net, Tel: 86-10-57099200

【Abstract】 Among many factors affecting dental caries, bacteria are its initiating factor. From the perspective of ecological plaque hypothesis, the application of modern molecular biology methods enable scholars to deeply explore the relationship between the microbial population distribution, biodiversity, microbial community changes of dental plaque biofilm and the occurrence of dental caries in children. The decrease in microflora diversity is closely related to the occurrence of dental caries, which can be detected as early as 6 months before the occurrence of dental caries, providing an important basis for caries monitoring and caries risk assessment. Differential bacteria such as *Lactobacillus* and *Veillonella* may be used as biomarkers of caries in children to judge the risk of caries in children. However, current studies have shown that the dominant bacteria in the microbial community structure vary in different processes of caries occurrence and development, that the interaction between different flora is still not clear, and that the specific cariogenic mechanism of the oral plaque microbial community in the process of caries occurrence and development has not been clarified. Further research is still needed to explore the changes in plaque microbial diversity and composition during the development of dental caries and to screen specific dental caries biomarkers. This paper also summarizes the related research findings.

【Key words】 dental caries; children; dental plaque biofilm; ecological plaque theory; plaque microbial community; microbiome diversity; cariogenic microorganisms; biomarker

J Prev Treat Stomat Dis, 2021, 29(4): 267-272.

【收稿日期】 2020-06-04; **【修回日期】** 2020-07-30

【基金项目】 北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费(XTYB201830)

【作者简介】 周庆楠, 医师, 硕士研究生在读, Email: 1003405715@qq.com

【通信作者】 尚佳健, 主任医师, 博士, Email: shangjiajian@yeah.net, Tel: 86-10-57099200

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from The Special Fund of the Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority(No. XTYB201830)

龋病是常见的儿童口腔疾病,我国儿童龋病高发,根据第四次全国口腔健康流行病学调查报告^[1],3岁、4岁、5岁儿童的患龋率分别为50.8%、63.6%、71.9%,相较于第三次流调结果呈上升趋势,患龋状况不容乐观。儿童龋病存在患病率高、进展快的特点,容易发展为多发龋,治疗后仍有较高的复发率。细菌是龋病发生的始动因素,以变异链球菌为代表的产酸菌以及个别致龋菌落一直被认为是龋病的主要病因,生态菌斑学说的提出,强调了口腔微生物群落整体平衡的维系,微生物区系平衡的改变才会导致龋病发生。第二代测序技术、宏基因组学等现代分子生物学手段的应用,使得口腔微生物群落在儿童龋病发生发展过程中的具体作用机制得以探究,为龋病病因学研究和龋病的微生态防治提供了新的思路。学者们发现患龋和无龋儿童菌斑微生物群落结构存在差异,在不同患龋程度儿童的菌斑中优势菌种类也不同,菌斑微生物群落变化与儿童龋病密切相关,本文将针对相关研究进行综述。

1 生态菌斑学说

菌斑生物膜在龋病发生过程中起到至关重要的作用。Marsh^[2]经过大量研究,提出生态菌斑学说,认为菌斑微生物区系平衡的改变导致龋病发生。微生物间、宿主与牙菌斑间的相互作用共同维持微生态的动态平衡,但当局部环境因素的改变超过了微生态的调节能力,动态平衡被打破,致龋菌的数量增多致使龋病发生。这一学说得到了众多学者的研究支持,在正常部位通常可以检测到少量的假定病原体,患龋牙面菌斑生物膜的微生物区系不同于健康牙面菌斑生物膜。Takahashi等^[3]同样认为,不同阶段和部位龋损的主要龋病相关微生物群落的变化是由环境生态因素决定的。龋齿可能是由微生物群落构成变化引起的,牙菌斑微生态失衡,使得致龋菌成为优势菌群,从而导致龋病发生。微生态学和生态菌斑学说从微生物角度探索龋病发生发展过程中的口腔微生物区系构成变化,为龋病病因学研究和龋病预防提供了新的切入点。

2 与儿童龋病相关的菌斑微生物群落变化

龋病的发生发展是动态变化过程,对不同程度龋病菌群构成差异、龋病发生过程中口腔微生物区系构成的纵向研究可以为龋病病因学提供更有价值的信息。

2.1 口腔核心微生物群

对菌斑和唾液微生物组成的高通量研究显示,正常的人类口腔微生物区系一旦建立,可在几个月甚至几年内保持稳定^[4],口腔微生物区系在8~32个月龄时具有较高的个体内相似性^[5],提示口腔微生物可能存在核心微生物群维持结构的稳定性。肖小芬等^[6]通过主成分分析发现学龄前无龋、低龄儿童龋(early childhood caries, ECC)、重度低龄儿童龋(serious early childhood caries, SECC)组牙菌斑的微生物组成在系统发育上相同,总体微生物构成相似,共有的9个优势菌属包括纤毛菌属、链球菌属、二氧化碳噬纤维菌属、奈瑟菌属、放线菌属、韦荣菌属等;阮文华等^[7]发现变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门以及肺炎链球菌、乳糖奈瑟氏菌、流感嗜血杆菌等在无龋和重度龋病儿童唾液微生物中均为高丰度生物类群。核心微生物群的存在为生态菌斑学说提供了证据支持,在平衡状态下口腔微生物共同维持口腔健康,环境的改变使微生物组成变化,无龋菌斑转化成致龋菌斑,导致龋病发生,致病菌群为机会致病菌或条件致病菌。

口腔核心微生物群的构成由于采集位置不同、样本人群生活饮食差异、分析方式的不同等,众多研究得到的结果不尽相同,核心微生物群的构成也会随着龋病的发展而变化^[8]。在大样本人群中进一步验证口腔核心微生物群的存在,探究无龋状态下菌斑微生物组成,是龋病病因学研究和生态防治的重点。

2.2 龋病的发生伴随着菌斑微生物群落多样性的下降

目前国内外众多学者应用现代分子生物学手段,对有龋和无龋儿童口腔菌斑微生物群落的差异进一步研究。黄春雅^[9]等应用基因芯片杂交技术检测牙菌斑菌属,发现龋病组细菌的种型少

于无龋组,经过进一步的种属差异分析,相比有龋组在进化分支图中分属有限的门、属,无龋组的细菌分布更为广泛,具有更明显的微生物多样性。Hurley等^[10]发现龋坏牙本质部位菌斑内微生物群落多样性显著低于龋病和无龋儿童唾液内微生物群落多样性水平,在年轻恒牙中也发现随着牙齿从健康到脱矿为白垩斑、成洞化改变和牙本质深层病变的发展,微生物群落多样性水平显著降低^[11]。

Tian等^[12]观察到在接受治疗后的儿童龋病无复发组菌斑微生物的丰富度和多样性高于龋病复发组,龋病复发时两组的菌斑微生物群落结构有显著不同。在唾液微生物区系中也观察到ECC在有复发时微生物群落结构有显著不同,微生物多样性在ECC复发和进展过程中呈下降趋势^[8]。

Tao等^[5]监测SECC发生过程中口腔微生物群落动态变化,发现龋病的发生伴随着微生物多样性的下降,与无龋儿童相比,SECC儿童的菌斑微生物多样性有所下降,在龋病发生前至少6个月检测到微生物丰富度下降。另一研究也表明菌斑中的微生物丰富度在龋齿发生前6个月时就已经下降,DGGE图谱在从无龋状态到龋齿状态的发展过程中观察到了显著的变化,初步证实了微生物丰富度的降低与龋病的发生有关^[13]。

Teng等^[14]认为微生物区系的改变早于龋病症状的发生,最深刻的变化发生在ECC开始时,而不是ECC进展期间。他认为,在ECC开始时(宿主症状尚未检测到时),微生物多样性随着ECC严重程度变化而显著增加;但在龋病进展阶段(宿主症状可检测到时),微生物多样性趋于稳定。微生物区系空间和时间上的变化可以用于菌斑相关疾病的预测建模,并成功预测了龋病的发生。

根据生态菌斑学说,长期高糖饮食致微生物大量产酸且超过唾液缓冲能力时,菌斑中对酸性环境敏感的细菌(如血链菌、口腔链球菌等)生长被抑制,而产酸耐酸菌的革兰氏阳性菌(如变异链球菌和乳酸杆菌等)因竞争优势则大量繁殖,成为牙菌斑微生物区系中的优势菌群,维持牙菌斑的致龋性,各细菌间比例改变,菌群成分由平衡状态向脱矿能力强倾斜,当pH低于脱矿临界值时,牙体硬组织脱矿,能够在恶劣条件下生存的微生物数量不断减少,菌斑微生物群落多样性减少,不断恶性循环,龋坏发生。这些研究证实了龋病微生物学的生态破坏模型,为龋病监测、针对性设计更

有效的干预措施提供新的研究方向。

2.3 龋病特异性生物标记物

根据以往的报道,行为因素和微生物因素均与龋病的发展有关,从微生物角度来看,龋病是由多菌种构成的致病群落引起的,对微生物多样性进一步分析发现,尽管有龋组、无龋组有许多共同的类群,患龋和无龋儿童的微生物群落结构、组间菌群存在统计学意义上的显著分离,代表了不同的菌斑微生物群落。厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、拟杆菌门、梭杆菌门5个主要优势菌门在不同程度龋病组菌斑中都占有97%以上的序列数,且随着年龄的改变这些种群的转换在ECC、SECC患者中基本上未发生有差异的改变^[15],表明包含这些菌群在内的菌斑与龋病的进展高度相关;Xu等^[8]发现以普氏菌属、奈瑟氏菌属、威氏菌属、链球菌属等为主的11个菌属在有龋无龋组间显示出不同的相对丰度;相反,细毛菌属、罗氏菌属、棒状杆菌属、放线菌属、血液链球菌属、心脏杆菌属和TM7属常在无龋人群菌斑中被发现,通常含量较高,证实与无龋状态相关^[16-18]。

因此有学者认为致龋微生物组和正常微生物组在群落结构和基因功能上有显著的鉴别特征,差异菌属及其在的牙菌斑微生物群落可能与儿童龋病的发生有关,可能潜在地存在一个不同的致龋群落,可以作为龋病防治的生物标记,最终可以被识别并用于龋病诊断、监测和预后。

2.3.1 链球菌、乳杆菌、放线菌(*Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Actinomyces*) 龋齿是由菌斑生物膜群落内菌群的改变造成的,产酸菌一直被认为是龋病的病原菌,了解多种产酸菌属在菌斑微生物群落中的分布、构成改变与龋病发生间的关系对于制定生物干预措施非常重要。

研究发现链球菌属在有龋、无龋儿童牙菌斑中含量差异明显,为龋病优势菌属;在白垩斑病变、开放性牙本质龋或牙釉质-牙本质龋(隐性龋)中均表现出较高的丰度,表现出与龋病的相关性^[6,19]。变异链球菌是链球菌属中的一种,被公认为是主要致龋菌之一,Agnello等^[20]发现患有SECC的原住民儿童与无龋儿童相比,菌斑微生物群落明显不同,SECC组菌斑中可以检测到极高丰度的变异链球菌。但因人群特征以及分析手段的不同,也有学者发现龋病发生时,菌斑中的链球菌相对丰度下降^[21];在许多健康受试者中,变异链球菌的含量高于在白垩斑病变、牙本质龋坏病损中检

测到的水平^[11,17]。不同程度龋病患者的菌斑中高丰度的变异链球菌并不总是存在^[22],其在群落中的百分比与龋病从健康到深龋的进展程度不是呈线性相关的^[11],因此有学者认为变异链球菌的含量水平与龋病严重程度并无显著的相关性,流行病学及龋风险评估资料也显示近几十年以变异链球菌为主要对象的控龋手段收效甚微^[23]。

变异链球菌是许多(但不是全部)龋病患者的优势菌种,它与其他生物体相互作用,形成一种动态的、协调一致的多微生物群落,在特定状况下形成致龋生物膜^[21],这与生态菌斑学说一致,导致龋病发生的酸可能来自几种产酸菌中的任何一种或全部,变异链球菌只是作为复杂的致龋微生物群落中的一部分出现。不同类型、不同基因型的链球菌可能在儿童早期龋病中起重要作用,在未检出或仅检测到低水平变异链球菌的受试者中,唾液链球菌、戈登链球菌水平的升高被证实与龋病有关^[9]。在以远缘链球菌为主的大多数样本中,也存在低水平的变异链球菌,在一名患有活动性龋齿的受试者中,随着时间的推移,观察到变异链球菌被远缘链球菌所取代^[24]。这些菌种与龋病的关系还有待于进一步的研究,可能这些菌种是变异链球菌的替代病原菌,推测其致龋机制并不是通过单纯的变异链球菌含量升高而导致龋病,可能是与整个微生物群落结构变化相关,但目前的研究尚不足以证明。

乳杆菌是龋活跃儿童龈上菌斑中的主要微生物组成之一,与龋病进展有关^[25-26]。Gross等^[11]发现菌斑中的乳杆菌和丙酸杆菌水平随着龋病严重程度的增加而显著升高,与无龋状态相比,在龋坏牙本质部位的菌斑中,变异链球菌水平下降,乳杆菌水平急剧上升,乳杆菌在龋病过程的后期成为优势菌群。乳杆菌在群落中的比例随着龋病从牙釉质病变进展为牙本质病变而显著升高^[27],在龋病患者健康牙面的菌斑中很少发现,龋坏早期白垩斑病变中,也几乎没有乳杆菌存在,证明依赖于乳杆菌的微生物筛查试验对已发生龋病的诊断具有较高特异性^[11]。Sidhu等^[27]研究发现,儿童长期摄入一定量的益生菌如双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌等,可明显降低口内变异链球菌的水平,抑制口腔内致病菌的生长,从而抑制龋病的发展。变异链球菌与乳杆菌之间的相互作用具体机制不详,有乳杆菌是弱粘附的,因而需要依赖变异链球菌和其他产酸菌来启动龋损的观点,也有

乳杆菌具有抗菌特性,并能抑制变异链球菌的生长观点。这也在一定程度上佐证了生态菌斑学说,菌群间相互作用致使微生物群落构成发生改变,从而导致了龋病的发生发展过程。

放线菌属作为早期定植于龈上菌斑的菌属之一,多在无龋患者中丰度较高,往往被认为与儿童龋病呈负相关,被证实与健康有关^[16-17],在幼儿中进行的一项纵向研究也表明随着龋病程度加重,放线菌属丰度减少^[24]。但同时也有学者发现SECC和ECC儿童菌斑和唾液中放线菌的丰度水平高于健康儿童^[28],人群特征以及所应用的检测手段等因素不同可能导致不同实验结果,现有证据只能表明放线菌属作为儿童龋病的生物标记物敏感性有限。

2.3.2 韦荣球菌(*Veillonella*) 有研究显示韦荣球菌属在龋活跃者口腔中的相对丰度较无龋者高^[29],在无患龋史的儿童口腔中,韦荣球菌丰度较高者后来患龋率更高^[30],进一步说明韦荣球菌与儿童龋病相关。韦荣球菌被认为是口腔生物膜中的桥梁生物,可利用乳酸作为能量来源,这一特性曾被认为可抑制龋病发展进程,但并未得到充分证实^[31]。它依赖于产生大量乳酸的链球菌,其分布水平与乳杆菌、变异链球菌和放线菌等产酸菌的分布存在高度相关性^[32],证据表明,韦荣球菌水平与龋损高度相关^[28],为致龋条件下菌群的优势成员之一,可以在低pH值环境下,诱导变异链球菌等优势产酸菌代谢产酸^[29],促进变异链球菌的生长^[31],可作为龋病早期的预警生物标记物,预测龋病发生^[29-30]。在致龋环境中,该菌属中只有部分菌种具有竞争优势而得以长期存活,这部分菌种对龋病的意义值得研究。目前韦荣球菌在龋病发生中的作用及相关机制尚不明确,但其高耐酸能力、在牙菌斑形成中的作用、在龋患口腔及龋坏位点的高丰度水平等特点提示其在龋病发生机制的探讨中不可忽略。

2.3.3 普雷沃菌属(*Prevotella*) 普雷沃菌属是革兰氏阴性厌氧菌,主要发酵产物包括乙酸和少量的乳酸,常被认为是牙周疾病的优势菌属,但有研究表明其也可能是龋病优势菌属^[26],在龋病活跃期牙本质微生物群落中,可以检测到高丰度的普雷沃菌属,提示其可能与龋病发生有关^[10]。Teng等^[14]发现在6~12个月观察期内出现龋齿的人群中,普雷沃菌属的丰度水平显著高于6~12个月持续保持健康的人群,认为其具有ECC生物标记物

的潜力,可起到龋病预测模型中的关键标记作用; Zhu等^[33]研究表明唾液中普雷沃菌属的相对丰度及其与梭杆菌、细毛菌等的组合对ECC复发的预测准确性较好,具有预测潜力。作为与菌斑微生物群落相关的两种疾病,目前龋病和牙周疾病相互影响机制尚不清楚,普雷沃菌属在两种疾病中的高丰度表达值得进行深入研究,以探究其作为生物标记物的优势和潜力。

3 小 结

随着分子生物学技术和微生物功能基因组学的发展进步,学者们得以对菌斑微生物群落中细菌的种群分布、微生物多样性、可能的龋病生物标记物及致龋机制进行了更深入的探讨,但目前口腔微生物群落在龋病发生中的作用和机制尚未阐明,仍有很大的研究空间。深入了解龋病发生过程中口腔微生态和菌斑微生物群落结构变化,将从微生物角度进一步揭示龋病病因;关注龋病发生乃至发生前微生物多样性的变化,构建正常和龋病儿童菌斑微生物图谱,筛选特异性的龋病生物标记物,将有助于控制与管理儿童口腔微生态,为儿童龋病监测、生态防龋和患龋风险评估,提供新的方向及治疗构想。

[Author contributions] Zhou QN collected the references, and wrote the article, Shang JJ revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 杜民权,李臻,江汉,等.我国3-5岁儿童龋病状况及影响因素[Z].2018年中华口腔医学会第十八次口腔预防医学学术年会论文汇编,2018:23.
Du MQ, Li Z, Jiang H, et al. Caries status and influencing factors of 3-5-year-old children in China[Z]. Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Chinese Stomatological Association for Preventive Oral Medicine 2018, 2018: 23.
- [2] Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries[J]. Dent Clin North Am, 2010, 54(3): 441-454. doi: 10.1016/j.cden.2010.03.002.
- [3] Takahashi N, Nyvad B. Ecological hypothesis of dentin and root caries[J]. Caries Res, 2016, 50(4): 422 - 431. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.732.
- [4] Utter DR, Mark WJ, Borisy GG. Individuality, stability, and variability of the plaque microbiome[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 564. doi: 10.3389/fmicb.2016.00564.
- [5] Tao Y, Zhou Y, Ouyang Y, et al. Dynamics of oral microbial community profiling during severe early childhood caries development monitored by PCR-DGGE[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(9): 1129-1138. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.04.005.
- [6] 肖小芬,何姗丹,陈泳怡,等.不同龋敏感程度学龄前儿童的牙菌斑微生物群落研究[J].口腔疾病防治,2019,25(12):763-768. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.003.
Xiao XF, He SD, Chen YY, et al. Study on the plaque microbial community of preschool children with different caries sensitivity [J]. J Prev Treatment Stomatol Dis, 2019, 25(12): 763 - 768. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.003.
- [7] 阮文华,黄美丽,高其康,等.基于唾液宏蛋白质组学的重度低龄儿童龋患者唾液微生物群落分析[J].口腔医学,2019,39(8):673-678. doi:10.13591/j.cnki.kqyx.2019.08.001.
Ruan WH, Huang ML, Gao QK, et al. Salivary microbial community structure in the children with severe early childhood caries: metaproteomics study[J]. Stomatology, 2019, 39(8): 673-678. doi: 10.13591/j.cnki.kqyx.2019.08.001.
- [8] Xu L, Chen X, Wang Y, et al. Dynamic alterations in salivary microbiota related to dental caries and age in preschool children with deciduous dentition: a 2-year follow-up study[J]. Front Physiol, 2018, 9: 342. doi: 10.3389/fphys.2018.00342.
- [9] 黄春雅,卢晓慧,严春华.龋病和无龋儿童牙菌斑内细菌菌属的差异性研究[J].南通大学学报(医学版),2018,38(5):360-361. doi: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2018.05.014.
Huang CY, Lu XH, Yan CH. Study on the difference of bacteria in dental plaque between caries and non caries children[J]. J Nantong Univ (Med Sci), 2018, 38(5): 360-361. doi: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2018.05.014.
- [10] Hurley E, Barrett M, Kimirons M, et al. Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children[J]. BMC Oral Health, 2019, 19(1): 13. doi: 10.1186/s12903-018-0693-1.
- [11] Gross EL, Leys EJ, Gasparovich SR, et al. Bacterial 16S sequence analysis of severe caries in young permanent teeth[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4121-4128. doi: 10.1128/JCM.01232-10.
- [12] Tian J, Qin M, Ma W, et al. Microbiome interaction with sugar plays an important role in relapse of childhood caries[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 468(1/2): 294 - 299. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.110.
- [13] Hao W, Xu H, Chen X, et al. Changes in dental plaque microbial richness and oral behavioral habits during caries development in young Chinese children[J]. Caries Res, 2015, 49(2): 116-123. doi: 10.1159/000366505.
- [14] Teng F, Yang F, Huang S, et al. Prediction of early childhood caries via spatial-temporal variations of oral microbiota[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(3): 296-306. doi: 10.1016/j.chom.2015.08.005.
- [15] 颜正豪.16S rDNA 测序研究不同龋病状况儿童的牙菌斑微生物群落结构及多样性[D].济南:山东大学,2016.
Yan ZH. Analysis of microbial community structure and diversity in dental plaque of different carious situations of children by 16S rDNA identification[D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [16] Xiao C, Ran S, Huang Z, et al. Bacterial diversity and community structure of supragingival plaques in adults with dental health or caries revealed by 16S pyrosequencing[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1145. doi: 10.3389/fmicb.2016.01145.
- [17] Johansson I, Witkowska E, Kaveh B, et al. The microbiome in pop-

- ulations with a low and high prevalence of caries[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(1): 80-86. doi: 10.1177/0022034515609554.
- [18] Richards VP, Alvarez AJ, Luce AR, et al. Microbiomes of site-specific dental plaques from children with different caries status[J]. *Infect Immun*, 2017, 85(8): e00106 - e00117. doi: 10.1128/IAI.00106-17.
- [19] Solbiati J, Frias-Lopez J. Metatranscriptome of the oral microbiome in health and disease[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(5): 492-500. doi: 10.1177/0022034518761644.
- [20] Agnello M, Marques J, Cen L, et al. Microbiome associated with severe caries in Canadian first nations children[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(12): 1378-1385. doi: 10.1177/0022034517718819.
- [21] Chen T, Shi Y, Wang X, et al. Highthroughput sequencing analyses of oral microbial diversity in healthy people and patients with dental caries and periodontal disease[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 127-132. doi: 10.3892/mmr.2017.6593.
- [22] Tanner AR, Kressirer CA, Faller LL. Understanding caries from the oral microbiome perspective[J]. *J Calif Dent Assoc*, 2016, 44(7): 437-446.
- [23] Kassebaum NJ, Smith A, Bernabe E, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990 - 2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(4): 380 - 387. doi: 10.1177/0022034517693566.
- [24] Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, et al. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47722. doi: 10.1371/journal.pone.0047722.
- [25] Lee HS, Lee JH, Kim SO, et al. Comparison of the oral microbiome of siblings using next-generation sequencing: a pilot study[J]. *Oral Dis*, 2016, 22(6): 549-556. doi: 10.1111/odi.12491.
- [26] Wang Y, Zhang J, Chen X, et al. Profiling of oral microbiota in early childhood caries using single-molecule real-time sequencing[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2244. doi: 10.3389/fmicb.2017.02244.
- [27] Sidhu GK, Mantha S, Murthi S, et al. Evaluation of *Lactobacillus* and *Streptococcus mutans* by addition of probiotics in the form of curd in the diet[J]. *J Int Oral Health*, 2015, 7(7): 85-89.
- [28] Jiang S, Gao X, Jin L, et al. Salivary microbiome diversity in caries-free and caries-affected children[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1978. doi: 10.3390/ijms17121978.
- [29] Zhou J, Jiang N, Wang S, et al. Exploration of human salivary microbiomes--insights into the novel characteristics of microbial community structure in caries and caries-free subjects[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e147039. doi: 10.1371/journal.pone.0147039.
- [30] Do T, Sheehy EC, Mulli T, et al. Transcriptomic analysis of three *Veillonella* spp. present in carious dentine and in the saliva of caries-free individuals[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015: 25. doi: 10.3389/fcimb.2015.00025.
- [31] Bowen WH, Burne RA, Wu H, et al. Oral Biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(3): 229 - 242. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008.
- [32] Knapp S, Brodal C, Peterson J, et al. Natural competence is common among clinical isolates of *Veillonella parvula* and is useful for genetic manipulation of this key member of the oral microbiome [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 139. doi: 10.3389/fcimb.2017.00139. eCollection 2017.
- [33] Zhu C, Yuan C, Ao S, et al. The predictive potentiality of salivary microbiome for the recurrence of early childhood caries[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 423. doi: 10.3389/fcimb.2018.00423.

(编辑 张琳)



官网



公众号