

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202550436

· 基础研究 ·

口腔菌群和免疫细胞对口腔白斑病的影响：一项孟德尔随机化研究和中介分析

王永康¹, 管翠强^{1,2}, 郭洪波³

1. 山西医科大学口腔医学院·口腔医院, 山西太原(030001); 2. 山西医科大学第一医院口腔内科, 山西太原(030001); 3. 山西医科大学第一医院中医科, 山西太原(030001)

【摘要】 目的 基于孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)评估特定口腔菌群与口腔白斑病(oral leukoplakia, OLK)发病风险之间的因果关联,并揭示免疫细胞的潜在中介作用。方法 使用口腔菌群的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)汇总统计数据,免疫细胞表型的GWAS数据和FinnGen数据库OLK的GWAS统计数据。采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主方法,辅助MR Egger回归,简单模式法、加权中位数法、加权模式法进行补充分析,研究3 117种舌苔及唾液菌群数据以及731种免疫细胞与OLK之间的因果关系。通过两步MR探究免疫细胞在口腔菌群与OLK之间发挥的潜在中介作用。结果 IVW分析结果表明,15种口腔菌群与OLK存在因果关联。其中,链球菌属、奈瑟菌属及卡托菌属等与OLK发病风险降低相关,以梭杆菌属的保护效应最显著($OR = 0.41, P = 0.023$)。相反,细小杆菌属、弯曲菌属和嗜血杆菌A属等与OLK发病风险增加相关,其中兰斯菲尔德氏菌属的风险效应最大($OR = 2.66, P = 0.006$)。识别出11种与OLK有潜在因果关联的免疫细胞表型,其中4种为保护性因素,7种为风险性因素。通过中介分析识别出4条关键中介通路,致病性菌群弯曲菌A属和兰斯菲尔德氏菌属,通过上调高度活化的单核细胞、B细胞及髓系细胞等促炎免疫亚群,促进OLK的发生发展。另一方面,具有潜在保护效应的卡托菌属通过显著下调树突状细胞亚群的水平,发挥对OLK的潜在抑制作用。结论 本研究首次在遗传学层面揭示了特定口腔菌群通过介导免疫细胞来影响OLK发病风险的因果通路,这一发现为深入理解OLK的免疫病理机制,探索靶向菌群或免疫细胞的干预策略提供了新视角与潜在靶点。

【关键词】 口腔白斑病; 口腔菌群; 免疫细胞; 孟德尔随机化; 中介分析; 因果推断; 单核苷酸多态性; 全基因组关联研究

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2026)02-0129-10

【引用著录格式】 王永康,管翠强,郭洪波. 口腔菌群和免疫细胞对口腔白斑病的影响:一项孟德尔随机化研究和中介分析[J]. 口腔疾病防治, 2026, 34(2): 129-138. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202550436.

Effects of oral microbiota and immune cells on oral leukoplakia: a Mendelian randomization and mediation analysis WANG Yongkang¹, GUAN Cuiqiang^{1,2}, GUO Hongbo³. 1. School and Hospital of Stomatology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China 2. The First Hospital of Shanxi Medical University, Department of Stomatology, Taiyuan 030001, China 3. The First Hospital of Shanxi Medical University, Department of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: GUAN Cuiqiang, Email: 13834556915@163.com

【Abstract】 **Objective** To assess the causal association between specific oral microbiota and the risk of oral leukoplakia (OLK) using a Mendelian randomization (MR) approach, and to elucidate the potential mediating role of immune cells. **Methods** Summary statistics from genome-wide association studies (GWAS) of the oral microbiome, GWAS data for immune cell phenotypes, and GWAS summary statistics for OLK from FinnGen were used. The inverse variance



微信公众号

【收稿日期】 2025-09-22; **【修回日期】** 2025-11-07

【基金项目】 山西省自然科学研究面上项目(20243021221303); 山西省中医药管理局科研项目(2023ZYA023)

【作者简介】 王永康, 医师, 硕士研究生在读, Email: 13283548574@163.com

【通信作者】 管翠强, 主任医师, 硕士, Email: 13834556915@163.com

weighted (IVW) method was adopted as the primary approach, and it was supplemented by MR Egger regression, simple mode, weighted median, and weighted mode methods for additional analyses, to investigate the causal relationship between 3 117 types of tongue coating and salivary microbiota, as well as 731 immune cell traits, and OLK. Furthermore, a two-step MR approach was applied to explore the potential mediating role of immune cells in the association between oral microbiota and OLK. **Results** IVW analysis revealed causal associations between 15 oral microbial genera and OLK. Among these, *Streptococcus*, *Neisseria*, and *Catonella* were associated with a reduced risk of OLK, with *Fusobacterium* showing the most significant protective effect ($OR = 0.41, P = 0.023$). In contrast, genera, including *Microbacterium*, *Campylobacter*, and *Haemophilus_A*, were linked to an increased risk of OLK, with *Lancefieldella* exhibiting the strongest risk effect ($OR = 2.66, P = 0.006$). Eleven immune cell phenotypes with potential causal associations with OLK were identified, including four protective and seven risk-increasing factors. Mediation analysis further identified four key mediating pathways: pathogenic genera, particularly *Campylobacter_A* and *Lancefieldella*, may promote the development and progression of OLK by upregulating highly activated pro-inflammatory immune subsets such as activated monocytes, B cells, and myeloid cells. Conversely, the potentially protective genus *Catonella* appeared to exert inhibitory effects on OLK by significantly downregulating dendritic cell subsets. **Conclusion** This study is the first to reveal, at the genetic level, causal pathways through which specific oral microbial genera influence the risk of OLK by mediating immune cell responses. These findings provide novel insights into the immunopathological mechanisms underlying OLK and offer potential targets for intervention strategies aimed at modulating specific microbial genera or immune cell subsets.

【Key words】 oral leukoplakia; oral microbiome; immune cells; Mendelian randomization; mediation analysis; causal inference; single nucleotide polymorphisms; Genome-Wide Association Study

J Prev Treat Stomatol Dis, 2026, 34(2): 129-138.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This work was funded by the Shanxi Province Natural Science Foundation (General Program)(No. 20243021221303) and the Shanxi Administration of Traditional Chinese Medicine(No. 2023ZYA023).

口腔白斑病(oral leukoplakia, OLK)是指发生于口腔黏膜的、临床上无法擦除的白色斑块。根据其临床表现和组织病理学特征,无法将其诊断为其他任何特定疾病。全球范围内,OLK的患病率约为4.1%,在亚洲人群中最高,达7.8%^[1]。OLK是一种常见的口腔潜在恶性疾患,其中具有高恶变风险的病损可进展为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[2]。已有研究表明,口腔菌群与局部免疫微环境在OLK的疾病进展中发挥重要作用。与健康人群相比,OLK患者口腔内的菌群丰度与多样性通常降低,表现为链球菌等共生菌减少,而厌氧菌的丰度则显著升高。这种菌群结构的失衡或可作为OLK向OSCC恶性转化的潜在生物标志物^[3]。局部免疫微环境失调可导致口腔黏膜上皮细胞异常增生,这被认为是驱动OLK发生发展的关键生物学过程^[4]。尽管已有大量观察性研究探讨了口腔菌群、免疫状态与OLK的关联,但此类研究存在固有的局限性。其结果极易受到潜在混杂因素(如生活习惯、遗传背景)和反向因果关系的干扰,从而可能产生偏倚,难以

确定暴露与结局间的真实因果关系。

为克服上述局限性,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析提供了一种强有力的遗传流行病学工具,通过使用遗传变异作为工具变量来量化暴露和结果之间的因果关系,从而能够在更大程度上规避传统观察性研究的混杂与反向因果问题^[5]。因此,本研究旨在利用公开的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)汇总数据,首次采用MR设计,系统性评估口腔菌群、免疫细胞表型与OLK发病风险之间的因果关联。此外,本研究将进一步探究免疫细胞在菌群与OLK因果通路中可能扮演的介导角色,以期为未来靶向菌群调节或免疫干预策略提供遗传学证据支持。

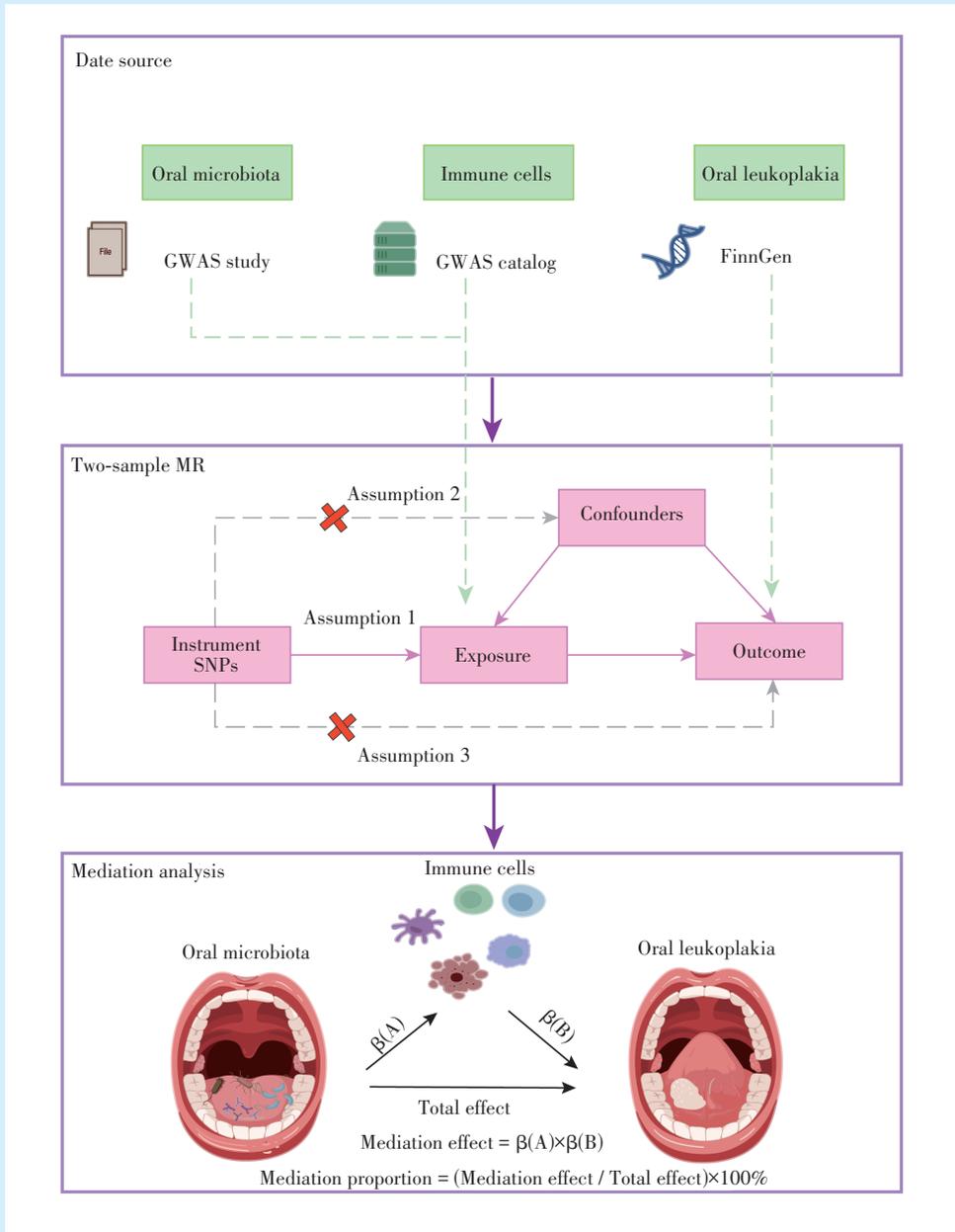
1 资料和方法

1.1 研究设计

首先采用双样本孟德尔随机化方法,以口腔菌群和免疫细胞作为暴露变量,以OLK作为结局变量,探讨其因果关联。双样本MR需要满足3个

假设^[6]:①关联性假设:所选择的遗传变异(单核苷酸多态性)必须与暴露因素存在强相关性;②独立性假设:工具变量与任何已知的或未知的混杂因素无关;③排他性假设:遗传变异仅能通过其对暴露因素的影响来间接影响结局,而不存在其他生物学通路。接着,利用第一步筛选得到的与

OLK存在潜在因果关系的口腔菌群和免疫细胞,利用两步法孟德尔随机化(Two-Step MR)方法,构建口腔菌群-免疫细胞-OLK的级联因果通路。汇总上述结果,估算并检验免疫细胞在口腔菌群与OLK通路中的中介效应^[5]。研究设计和流程图见图1。



GWAS: Genome-Wide Association Study; SNPs: single nucleotide polymorphisms; FinnGen: finnish genomic data repository; MR: Mendelian randomization

Figure 1 Research design and flowchart

图1 研究设计和流程图

1.2 数据来源

本研究使用的GWAS汇总数据均来自公开数

据库。本研究所用的口腔菌群GWAS数据来源于Liu等^[7]开展的研究。该研究完成2 984例健康个

体的高深度全基因组测序,并对舌背样本($n=2017$)与唾液样本($n=1915$)进行微生物组分析,提供了3117种舌苔及唾液菌群分类单元(门-纲-目-科-属-种)以及遗传关联数据。系统揭示了宿主遗传变异与口腔菌群之间的显著关联。免疫细胞的GWAS汇总数据来自GWAS Catalog,可通过登录号GCST90001391至GCST90002121进行访问,该数据集共涵盖731项免疫相关表型,这些表型均通过高通量流式细胞术进行量化,涵盖了适应性免疫和固有免疫系统的主要细胞谱系^[8]。OLK的GWAS汇总数据来源于大规模的芬兰基因组计划(FinnGen),病例的确定依据国际疾病分类第十版(ICD-10)编码(K13.2:口腔黏膜白斑),确保了诊断的准确性和标准化。在该数据集中,共纳入了513例经临床诊断的OLK患者及411668名无该疾病记录的对照个体,该数据为本研究提供了高质量、大规模且基于人群的遗传学证据。

1.3 统计学分析

1.3.1 工具变量的选择 为筛选口腔菌群和免疫细胞的独立遗传工具变量,本研究设定了严格的纳入标准:①候选SNP需与暴露或中介变量达到全基因组显著性水平($P < 5 \times 10^{-6}$);②为保证工具变量间的独立性,通过严格的连锁不平衡分析($r^2 < 0.001$,窗口 >10000 kb)进行筛选;③计算 F 统计量,为避免弱工具变量偏倚,本研究计算每个SNP的 F 统计量, $F = [R^2 / (1 - R^2)] \times [(N - k - 1) / k]$,剔除 F 统计量小于10的SNP,以确保工具变量与相应变量之间有足够强的关联性;④排除潜在多效性:利用PhenoScanner数据库对所有候选SNP进行查询,剔除那些与已知的OLK混杂因素(如吸烟、饮酒)或结局本身存在关联的SNP。

1.3.2 双样本孟德尔随机化分析 双样本MR分析用于挑选与OLK存在潜在因果关系的口腔菌群和免疫细胞。采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主要分析方法。由于OLK是二元结局变量,效应量(β 值)被转变为比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示, $OR = e^\beta$ 。OR的含义为暴露每增加一个标准差单位,OLK发病风险的变化。为验证结果的稳健性,同时采用MR Egger回归,简单模式法、加权中位数法、加权模式法进行补充分析。所有分析的 P 值均经过错误发现率(false discovery rate, FDR)校正。为评估工具变量之间的异质性及方向性多效性,敏感性分析包括:采用Cochran's Q 检验

评估异质性,以及通过MR-Egger回归截距检验评估水平多效性。

1.3.3 两步法孟德尔随机化分析和中介分析 采用两步法MR来评估经过筛选的口腔菌群与免疫细胞之间(路径A),以及免疫细胞与OLK之间(路径B)的因果关系,估计口腔菌群对OLK的总因果效应(total effect)。为明确检验中介通路中每一步的因果方向,本研究对两个路径均进行了双向MR分析,排除OLK \rightarrow 免疫细胞,免疫细胞 \rightarrow 口腔菌群可能。以上主要分析方法均为IVW,获得口腔菌群对中介变量(免疫细胞)的效应值 $\beta(A)$ 和中介变量对结局(OLK)的效应值 $\beta(B)$ 。为了量化免疫细胞在口腔菌群影响OLK通路中的中介作用,采用乘法法Mediation effect= $\beta(A) \times \beta(B)$ 计算中介效应,中介效应的大小采用Mediation proportion=(Mediation effect/Total effect) $\times 100\%$ 来表示^[9]。

2 结果

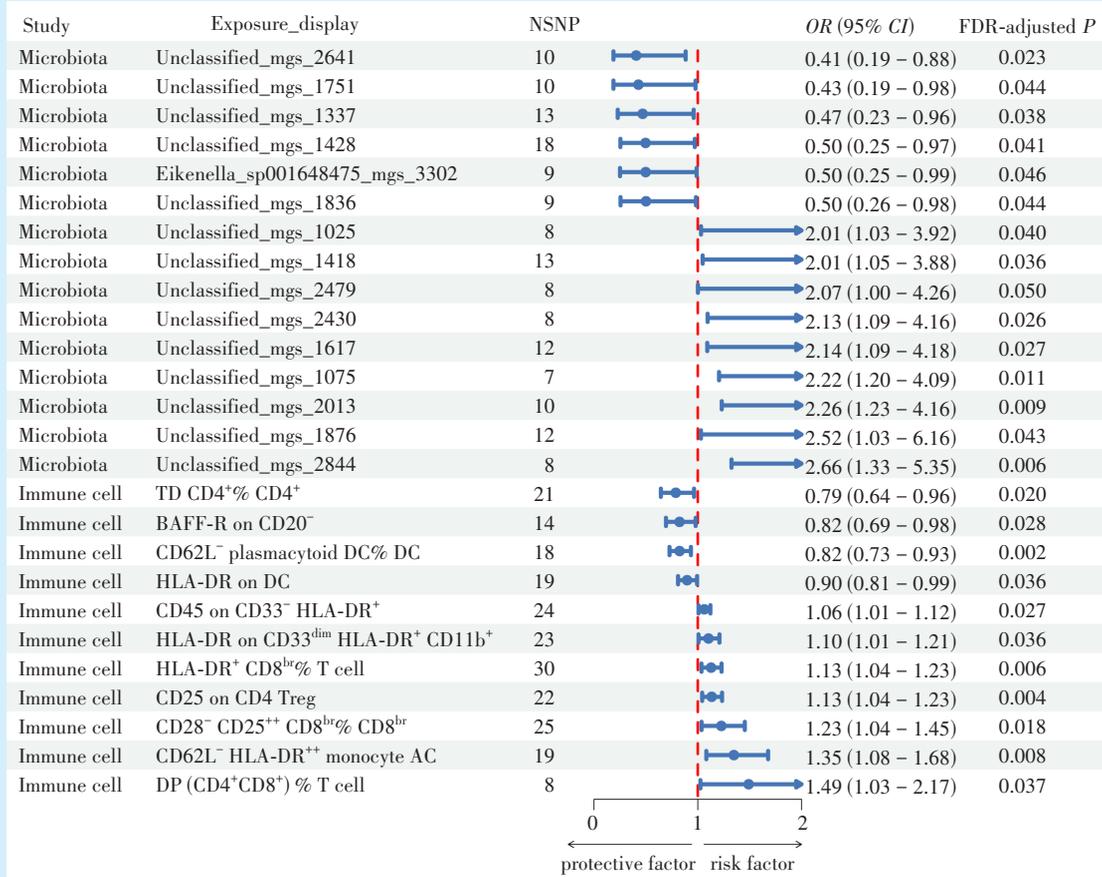
2.1 口腔菌群与口腔白斑病的因果效应分析

通过口腔菌群和OLK的双样本MR分析,筛选到了15种和OLK存在潜在因果关系的口腔细菌。其中6种为保护性细菌,9种为风险性细菌。在保护性细菌中,来自舌苔样本的梭杆菌属一种未分类细菌(mgs_2641)展现出最强的保护效应($OR = 0.41$, $95\% CI = 0.19-0.88$, $P = 0.023$)。这一效应值意味着由遗传因素预测的该菌丰度升高,与OLK的发病风险降低59%相关,提示其可能在维持口腔黏膜健康中扮演关键角色。此外,其他几种来自舌苔的保护性细菌,包括与链球菌属相关的(mgs_1836, mgs_1751, mgs_1337)、卡托菌属相关的(mgs_1428)以及艾肯菌属的(mgs_3302),其OR值均为0.43~0.50,同样揭示了它们与OLK风险降低约50%的显著关联(图2)。

相反,9种口腔细菌显著增加了OLK的发病风险。其中,来自舌苔的兰斯菲尔德氏菌属一种未分类细菌(mgs_2844)的风险效应最强($OR = 2.66$, $95\% CI: 1.33-5.35$, $P = 0.006$)。这一效应值意味着该菌丰度升高,可导致OLK的发病风险增加166%,是OLK发生发展的关键风险因素。同样,另一与该菌属相关的(mgs_2013)也显示出强风险关联($OR = 2.26$)。此外,来自唾液的细小杆菌属(mgs_1876)和弯曲菌属(mgs_1418),以及来自舌苔的嗜血杆菌A属(mgs_2479)等,其OR值均大于2.0,表明这些细菌的富集可能使OLK的发病风险

增加一倍以上。本研究通过散点图对结果进行了可视化验证,多种MR分析方法所得出的效应方向高度一致,敏感性分析及异质性分析结果进一步证实

了结论的可靠性(图3)。口腔菌群在门-纲-目-科-属-种水平上的具体分类见图4。



NSNP: number of single nucleotide polymorphisms ; OR: odds ratio ; CI: confidence interval ; FDR-adjusted P : P-value adjusted using the false discovery rate method

Figure 2 Causal effects of oral microbiota and immune cells on oral leukoplakia: a forest plot

图2 口腔菌群和免疫细胞对口腔白斑病的因果关系森林图

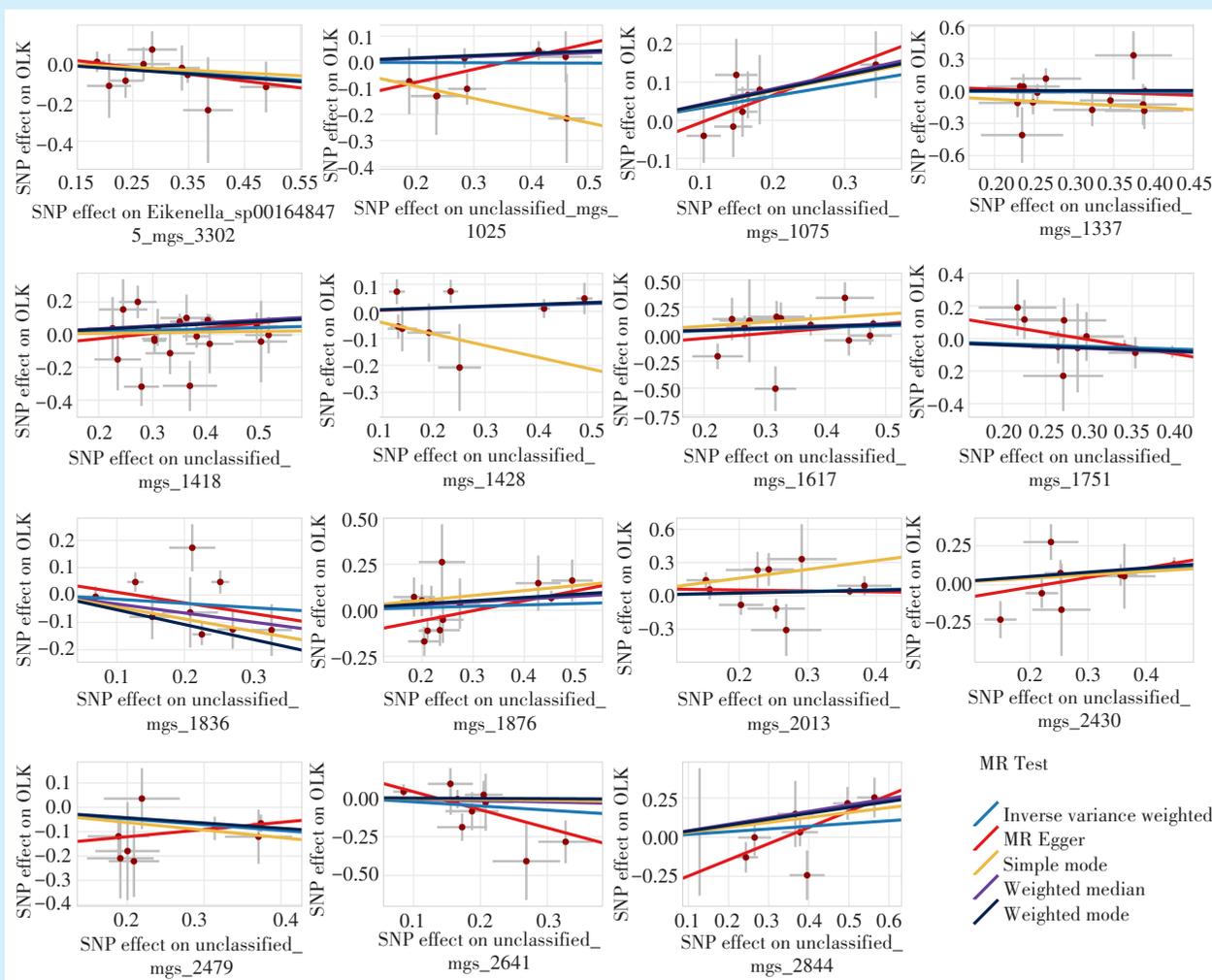
2.2 免疫细胞与口腔白斑病的因果分析

通过免疫细胞和OLK的双样本MR,IVW分析结果显示11种免疫细胞可能与OLK具有潜在因果关系,4种免疫细胞OR值小于1,是OLK的保护因素,其中最显著相关的是TD CD4⁺ CD4⁺ (OR=0.79,95%CI: 0.64—0.96,P = 0.020)。相反5种免疫细胞OR值大于1,是OLK的风险因素,其中最显著相关的是DP (CD4⁺CD8⁺) % T cell (OR=1.49,95%CI: 1.03—2.17,P=0.037)。本研究通过散点图对结果进行了可视化验证,多种MR分析方法所得出的效应方向高度一致,敏感性分析及异质性分析结果进一步证实了结论的可靠性(图5)。

2.3 两步法孟德尔随机化分析和中介分析

为探究免疫细胞在口腔菌群影响OLK风险中

的潜在中介机制,本研究开展了两步法MR及中介效应分析,识别出四条由特定免疫细胞介导的显著因果通路,其中既包括增加OLK风险的通路,也包含了抑制OLK发展的保护性通路。风险性中介通路:弯曲菌A属和兰斯菲尔德氏菌属与OLK风险升高存在因果关联。弯曲菌A属通过上调CD62L⁻ HLA-DR⁺⁺ monocyte AC高表达的单核细胞亚群水平,进而增加了OLK的风险,该中介路径解释了其总致病效应的10.04%。类似地,兰斯菲尔德氏菌属的总效应部分是通过两条独立的免疫通路介导的:其一为上调CD25 on CD4 Treg细胞(中介比例5.08%),其二为上调CD45 on CD33⁻ HLA-DR⁺细胞(中介比例4.45%)。保护性中介通路:本研究识别出了一条保护性通路。卡托菌属通过显



The colored lines represent the causal estimates from five different Mendelian Randomization (MR) methods. The primary result was obtained using the Inverse Variance Weighted (IVW) method. MR Egger, Simple mode, Weighted median, and Weighted mode were performed as sensitivity analyses to assess the robustness of the causal inference and detect potential pleiotropy. SNP: single nucleotide polymorphism; OLK: oral leukoplakia

Figure 3 Scatter plots of Mendelian randomization analyses for the effects of different oral microbiota on oral leukoplakia

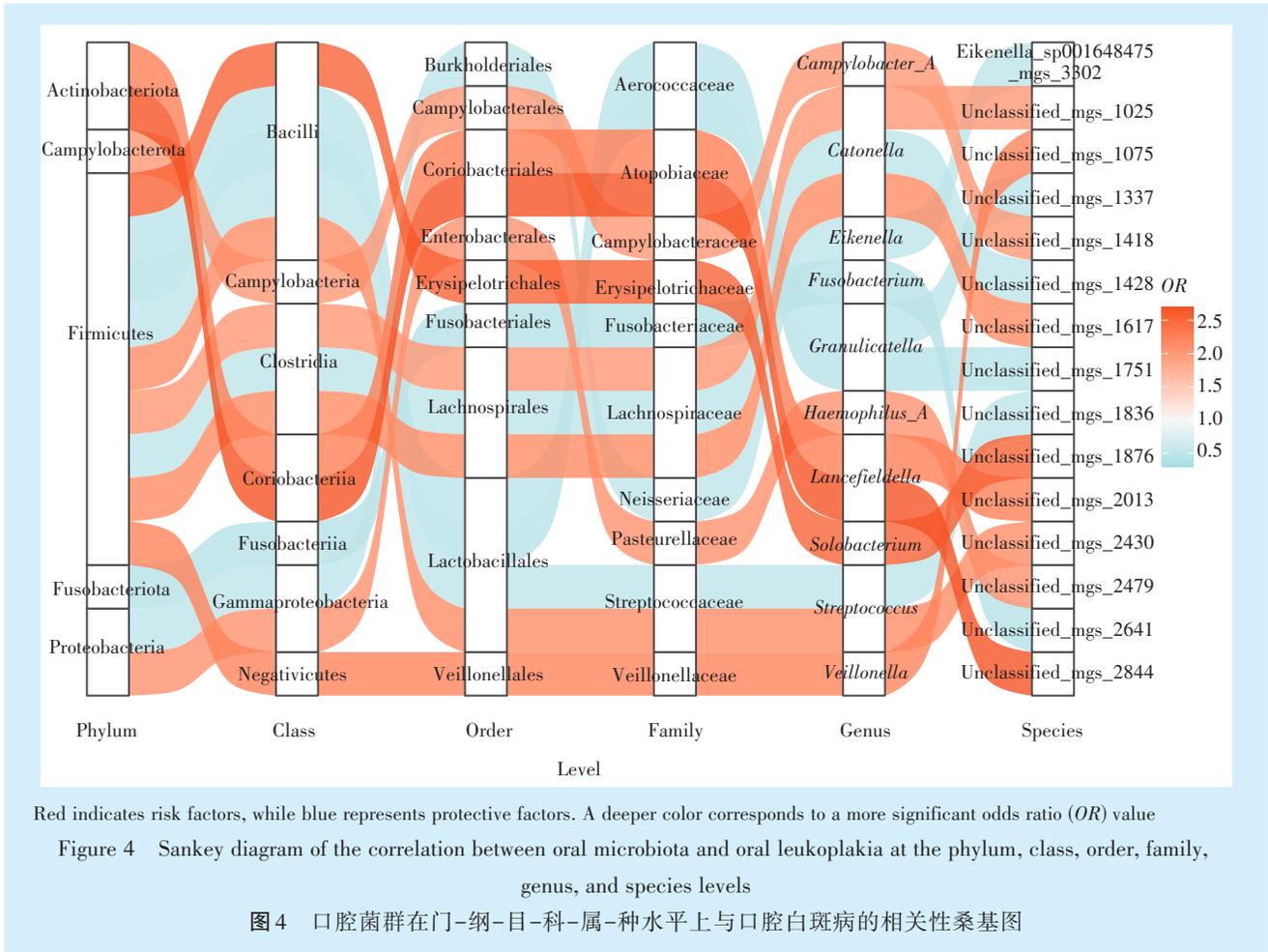
图3 不同口腔菌群对口腔白斑病的孟德尔随机化分析散点图

著降低了一种树突状细胞亚群 (HLA-DR on CD33^{dim} HLA-DR⁺ CD11b⁺) 的水平 ($\beta(A)=-0.435$), 而该细胞本身是 OLK 的风险因素 ($\beta(B)=0.208$), 此路径解释了其总体保护效应的 12.99% (表 1)。

3 讨论

人类口腔内存在超过 700 种微生物, 它们广泛附着于牙面、龈缘、舌背和口腔黏膜等部位, 与宿主共同维持着口腔生态平衡。然而, 不同研究对 OLK 相关微生物群落的描述不尽相同, 其物种鉴定大多停留在门或属的分类水平, 较少延伸至种的精确鉴定。Ganly 等^[10]的研究发现, 沿着“对照 → OLK → OSCC”的序列, 牙周致病菌如具核梭杆

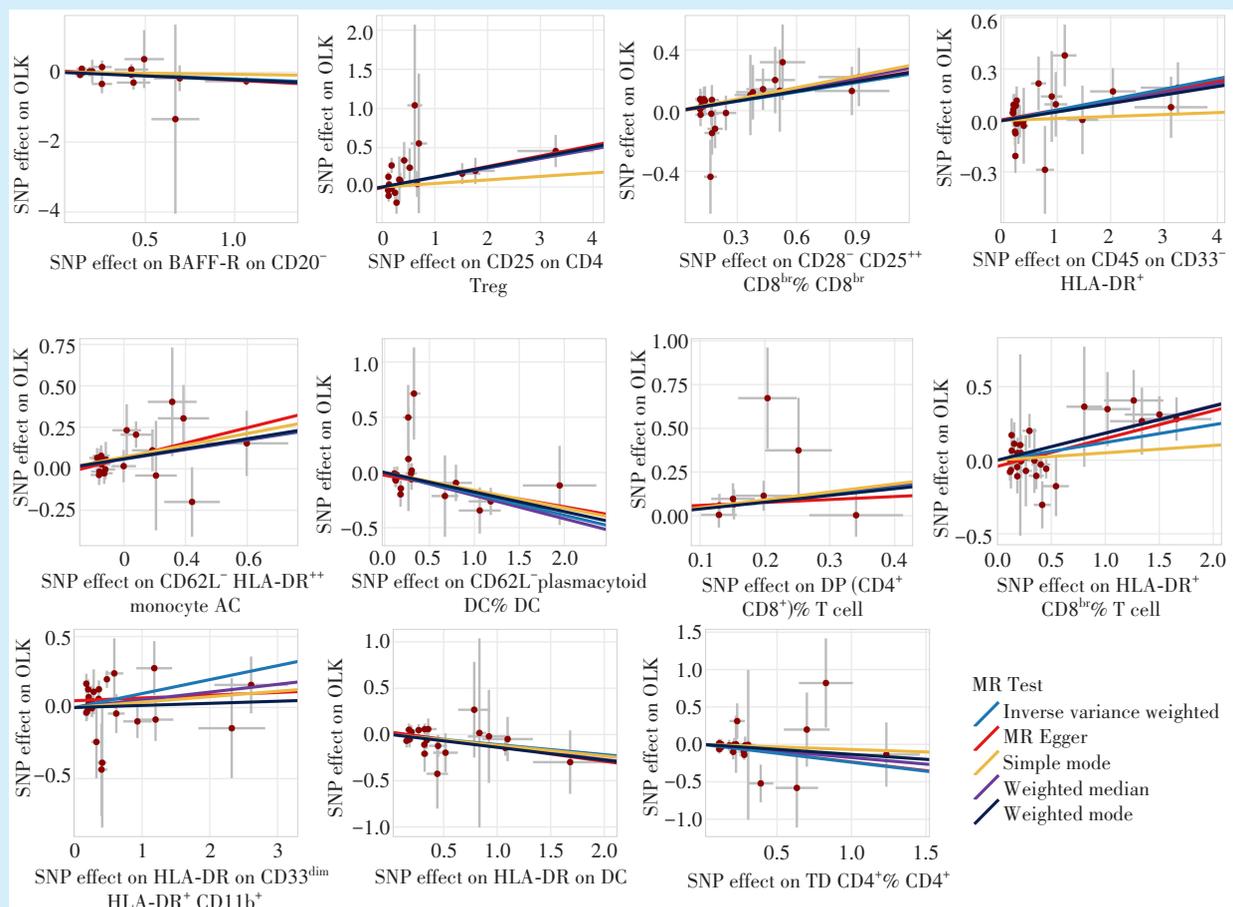
菌、普雷沃菌和异普雷沃菌有所富集, 而口腔常见共生细菌, 如厚壁菌门及链球菌则有所减少。Gopinath 等^[11]的研究发现, 在 OLK 中拟杆菌门丰度增加, 而厚壁菌门丰度减少。这些差异主要由沙门氏菌、未分类的肠杆菌科、普雷沃菌属以及巨球梭菌这四类微生物所区分。Herreros-Pomares 等^[12]的研究 OLK 的发生和发展伴随着多种潜在致病菌, 如颊杆菌属、弯曲菌属、坦纳菌属、卟啉单胞菌属、真杆菌属的显著富集。既往研究普遍揭示了 OLK 的发生与菌群结构失调显著相关, 主要表现为厚壁菌门丰度下降, 以及具核梭杆菌、中间普雷沃菌和牙龈卟啉单胞菌等厌氧菌丰度显著增加。



既往研究多为采用 16S rRNA 测序技术的病例对照研究,探究口腔菌群与 OLK 的相关性。本研究首次基于双样本 MR 分析,识别出与 OLK 具有潜在因果关系的 15 个候选菌群。其中链球菌属、奈瑟菌属及卡托菌属的细菌是 OLK 的保护因素,这一结果与多项观察性研究的发现一致。例如唾液链球菌和血链球菌在 OLK 和 OSCC 患者的口腔环境中显著低于健康对照组^[13]。许多口腔链球菌是牙菌斑的早期定植者,它们通过占据生态位并产生细菌素和过氧化氢,从而抑制多种致病菌的生长与黏附^[14]。奈瑟菌属被认为是维持口腔健康的关键共生菌,可利用其他菌产生的乳酸并将其氧化为乙酸等短链脂肪酸,从而调节局部 pH 值,维持口腔微生态稳态^[15]。细小杆菌属、弯曲菌属、嗜血杆菌 A 属及兰斯菲尔德氏菌属的细菌被认为是 OLK 的风险因素。值得注意的是,这些细菌均为已知的牙周致病菌。已有研究在 OLK 病灶或唾液样本中检测到了牙周致病菌,并探索了其潜在作用。弯曲菌属具有运动性和可以产生内毒素,诱

发局部炎症反应,因此其在牙周感染和 OLK 中的富集提示其可能推动炎症和组织破坏^[16]。一项研究揭示了在 OLK 病灶中多种杆菌属的细菌富集,该菌属的代表菌放线聚集放线杆菌能够分泌白细胞毒素和脂多糖,激活宿主免疫细胞及促炎因子通路,从而影响局部免疫微环境^[17]。此外,流行病学研究也支持两者相关性:牙周炎患者患 OLK 的风险显著增加^[18]。

越来越多的证据表明,免疫微环境在 OLK 的持续存在及向 OSCC 恶性转化过程中发挥着关键作用。其中,以 FOXP3、CD25hi 及 CD39 等为标志的调节性 T 细胞(Treg)在高风险 OLK 病变中显著富集,其丰度不仅与恶变风险和免疫抑制表型呈正相关,也提示 Treg 是介导病变免疫逃逸的关键细胞亚群^[19]。OLK 病灶常有 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞大量浸润,但这些淋巴细胞既显示活化表型(例如 HLA-DR、CD38、Ki-67 等),又表达抑制性受体(PD-1、LAG-3、TIM-3、CD39 等),这种并存的免疫表型可能提示,单纯的细胞浸润不足以保证有效的免



SNP: single nucleotide polymorphism; OLK: oral leukoplakia

Figure 5 Scatter plots of Mendelian randomization analyses for the effects of different immune cell phenotypes on oral leukoplakia

图5 不同免疫细胞表型对口腔白斑病的孟德尔随机化分析散点图

表1 免疫细胞在口腔菌群与口腔白斑病关联中的中介效应

Table 1 Mediating effect of immune cells in the association between oral microbiota and oral leukoplakia

Oral microbiota	Immune cells	$\beta(A)$	$\beta(B)$	TE	ME	MP
Unclassified_mgs_1418	CD62L ⁻ HLA-DR ⁺⁺ monocyte AC	0.218	0.322	0.701	0.071	10.04%
Unclassified_mgs_2013	CD25 on CD4 Treg	0.563	0.074	0.817	0.041	5.08%
Unclassified_mgs_2013	CD45 on CD33 ⁻ HLA-DR ⁺	0.598	0.060	0.817	0.036	4.45%
Unclassified_mgs_1428	HLA-DR on CD33 ^{dim} HLA-DR ⁺ CD11b ⁺	-0.435	0.208	-0.699	-0.091	12.99%

TE: total effect; ME: mediation effect; MP: mediation proportion

疫监视^[20]。一项单细胞研究指出, IDO1⁺巨噬细胞/抑制性髓系簇可能通过代谢性和免疫抑制途径促进正常黏膜到OLK的发展^[21]。此外, B细胞、浆细胞、粒细胞及共刺激分子(CD80、CD86、BAFF-R等)在白斑不同病理级别中呈现动态变化, 提示体液免疫与抗原提呈通路也参与潜在的免疫调节^[22]。在本研究的双样本MR分析中发现, BAFF-R on CD20⁺ ($OR=0.78, P=0.026$)提示表达该标记的B细胞亚群可能对OLK具有保护作用。CD20是B

细胞的特征性表面标志物, 而BAFF-R则在B细胞的存活、成熟和分化中发挥着至关重要的作用。目前, 关于BAFF-R信号通路在OLK的B细胞中的作用及其与疾病风险的关联的研究仍较为缺乏, 故本项MR结果为其提供了新的因果关联线索。本研究识别的风险因子中, DP (CD4⁺CD8⁺)% T cell ($OR=1.49, P=0.036$)提示外周血或黏膜中同时表达CD4和CD8分子的双阳性T细胞比例升高可能与OLK易感或促炎/促转化微环境有关。CD4⁺CD8⁺T

细胞亚群在多种疾病,如肿瘤、自身免疫性疾病和病毒感染中发挥着独特的免疫调节功能^[23]。

在正常生理条件下,口腔微生物建立动态平衡,参与宿主代谢和免疫调节等重要的生理过程。但在口腔黏膜病理状态下,微生物组可以穿透黏膜屏障,浸润病变组织,并与免疫细胞发生复杂的直接或间接相互作用^[24]。口腔微生物与适应性免疫系统通过多条路径进行交互。特定微生物能诱导T辅助细胞向Th17、Th1或调节性T细胞方向极化,从而决定免疫应答的性质。其中,局部的Th17轴呈现双重功能:它既是抵御病原体所必需的,也参与慢性炎症和黏膜损伤的病理过程。在体液免疫方面,B细胞和浆细胞产生的黏膜抗体(尤其是sIgA)对于维持菌群稳态和限制微生物过度定植至关重要^[25];其功能失常则可能导致清除能力下降并加剧炎症损伤。微生物的代谢产物(如短链脂肪酸、挥发性硫化物)及细菌外泌体等介质,也能通过调控抗原呈递和细胞因子网络,对免疫细胞的功能进行重塑^[26]。

目前,关于口腔菌群与免疫互作在OLK病因学中的因果效应尚不明确。因此,本研究旨在通过中介MR分析,检验免疫细胞是否在口腔菌群与OLK关联中发挥中介作用。在风险性中介通路中,本研究发现弯曲菌A属通过上调CD62L⁻HLA-DR⁺高表达的单核细胞发挥作用。CD62L的低表达或缺失意味着该单核细胞已经迁移至外周组织,HLA-DR是关键的抗原呈递分子,其在单核细胞上的高表达通常标志着细胞的高度活化和促炎状态。持续的慢性炎症是口腔潜在恶性疾患发展的诱因^[27]。Almubarak等^[28]的研究在牙周炎病灶组织中富集的单核细胞,其HLA-DR的表达水平也显著高于健康组织。兰斯菲尔德氏菌属诱导的CD25 on CD4⁺Treg细胞(特定的B细胞亚群)和CD45 on CD33⁻HLA-DR⁺细胞(髓系细胞)的上调,促进OLK的风险。本研究识别出的保护性通路,卡托菌属通过下调一种风险相关的树突状细胞亚群来发挥保护作用。

本研究仍存在若干局限性。首先,尽管MR分析在一定程度上能够减少混杂因素的影响,但结果仍可能受到潜在水平多效性的干扰。尤其是,本研究所采用的OLK的GWAS数据样本量相对有限,且病例的界定主要基于临床诊断标准而非组织病理学确诊,这可能导致一定的病例误分类风险,从而对统计推断的效能和结果的稳健性产生

影响。其次,本研究聚焦于口腔细菌,未能将口腔微生态中扮演重要角色的真菌以及病毒纳入因果推断框架,这可能限制了对口腔微生物与OLK发病机制的全面理解。

本研究首次在遗传学层面揭示了特定口腔菌群通过介导免疫细胞来影响OLK发病风险的因果通路,这一发现为深入理解OLK的免疫病理机制、并探索靶向菌群或免疫细胞的干预策略提供了新视角与潜在靶点。

【Author contributions】 Wang YK performed the research, analyzed the data, and wrote the article. Guan CQ provided the research concept. Guo HB supervised and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO collaborating centre for oral cancer[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1862-1880. doi: 10.1111/odi.13704.
- [2] Cai X, Zhang J, Zhang H, et al. Biomarkers of malignant transformation in oral leukoplakia: from bench to bedside[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(10): 868-882. doi: 10.1631/jzus.B2200589.
- [3] Pietrobbon G, Tagliabue M, Stringa LM, et al. Leukoplakia in the oral cavity and oral microbiota: a comprehensive review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4439. doi: 10.3390/cancers13174439.
- [4] Flores-Hidalgo A, Phero J, Steward-Tharp S, et al. Immunophenotypic and gene expression analyses of the inflammatory microenvironment in high-grade oral epithelial dysplasia and oral lichen planus[J]. *Head Neck Pathol*, 2024, 18(1): 17. doi: 10.1007/s12105-024-01624-7.
- [5] Da J, Ren Y, Liu S, et al. Effect of the gut microbiome and inflammation-related proteins on oral leukoplakia: a Mendelian randomization study and mediation analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1443123. doi: 10.3389/fonc.2024.1443123.
- [6] Sun Z, Bai C, Hao D, et al. Gut microbiota and oral cavity cancer: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1389678. doi: 10.3389/fonc.2024.1389678.
- [7] Liu X, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-genome-wide association studies reveal human genetic impact on the oral microbiome[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1): 117. doi: 10.1038/s41421-021-00356-0.
- [8] 谢雪洁, 徐隽, 刘媛, 等. 双向孟德尔随机化分析免疫细胞表型与复发性阿弗他溃疡之间的因果关系[J]. *口腔疾病防治*, 2025, 33(4): 296-304. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202440381.
- [9] Xie XJ, Xu J, Liu Y, et al. Bidirectional Mendelian randomization analysis of causal relationships between immune cell traits and recurrent aphthous ulceration[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2025, 33(4): 296-304. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202440381.
- [9] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomization for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465-478. doi:

- 10.1007/s10654-021-00757-1.
- [10] Ganly I, Yang L, Giese RA, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3): 775-784. doi: 10.1002/ijc.32152.
- [11] Gopinath D, Kunnath Menon R, Chun Wie C, et al. Salivary bacterial shifts in oral leukoplakia resemble the dysbiotic oral cancer bacteriome[J]. *J Oral Microbiol*, 2020, 13(1): 1857998. doi: 10.1080/20002297.2020.1857998.
- [12] Herreros-Pomares A, Llorens C, Soriano B, et al. Oral microbiome in proliferative verrucous leukoplakia exhibits loss of diversity and enrichment of pathogens[J]. *Oral Oncol*, 2021, 120: 105404. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105404.
- [13] Hashimoto K, Shimizu D, Ueda S, et al. Feasibility of oral microbiome profiles associated with oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1): 2105574. doi: 10.1080/20002297.2022.2105574.
- [14] Hanawa S, Son A, Kato T, et al. Identification of beneficial symbiont candidates in commensalism as potential oral gatekeepers[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(10): e0158825. doi: 10.1128/spectrum.01588-25.
- [15] Morou-Bermúdez E, Torres-Colón JE, Bermúdez NS, et al. Pathways linking oral bacteria, nitric oxide metabolism, and health[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(6): 623-631. doi: 10.1177/00220345211064571.
- [16] Intini R, Balsells S, Bagan L, et al. Comparative analysis of oral microbiome in saliva samples of oral leukoplakia, proliferative leukoplakia and oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Oral Health*, 2025, 6: 1600090. doi: 10.3389/froh.2025.1600090.
- [17] Herreros-Pomares A, Hervás D, Bagan-Debón L, et al. On the oral microbiome of oral potentially malignant and malignant disorders: dysbiosis, loss of diversity, and pathogens enrichment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3466. doi: 10.3390/ijms24043466.
- [18] Meisel P, Holtfreter B, Biffar R, et al. Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(9): 859-863. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.022.
- [19] González-Arriagada WA, Canedo-Marroquín G, Adorno-Farías D, et al. New insights into the role of the oral leukoplakia microenvironment in malignant transformation[J]. *Front Oral Health*, 2024, 5: 1363052. doi: 10.3389/froh.2024.1363052.
- [20] Nguyen TH, Kumar D, Prince C, et al. Frequency of HLA-DR⁺CD38^{hi} T cells identifies and quantifies T-cell activation in hemophagocytic lymphohistiocytosis, hyperinflammation, and immune regulatory disorders[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(1): 309-319. doi: 10.1016/j.jaci.2023.07.008.
- [21] Wang H, Guan Z, Zheng L. Single-cell RNA sequencing explores the evolution of the ecosystem from leukoplakia to head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8097. doi: 10.1038/s41598-024-58978-9.
- [22] Choi JH, Lee BS, Jang JY, et al. Single-cell transcriptome profiling of the stepwise progression of head and neck cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1055. doi: 10.1038/s41467-023-36691-x.
- [23] Hagen M, Pangrazzi L, Rocamora-Reverte L, et al. Legend or truth: mature CD4⁺CD8⁺ double-positive T cells in the periphery in health and disease[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2702. doi: 10.3390/biomedicines11102702.
- [24] Liu W, Lan Z, Lin Z, et al. The microbiome-immune cell interaction network: advancing tumor immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2025, 114: 128-137. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.06.009.
- [25] Zenobia C, Herpoldt KL, Freire M. Is the oral microbiome a source to enhance mucosal immunity against infectious diseases? [J]. *NPJ Vaccines*, 2021, 6(1): 80. doi: 10.1038/s41541-021-00341-4.
- [26] Jia D, Wang Q, Qi Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer[J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1651-1665. e21. doi: 10.1016/j.cell.2024.02.022.
- [27] Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14⁺HLA-DR^{low/neg} monocyte: an immunosuppressive phenotype that restrains responses to cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1147. doi: 10.3389/fimmu.2019.01147.
- [28] Almubarak A, Tanagala KKK, Papananou PN, et al. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 330. doi: 10.3389/fimmu.2020.00330.

(编辑 周春华,孟文霞)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网