

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202550484

· 临床研究 ·

年龄相关的口腔微生物变化特征：一项基于NHANES人群的大样本研究

陈铭¹, 钟凯钰¹, 胡洪英², 游梦²

1. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041); 2. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院医学影像科, 四川 成都(610041)

【摘要】目的 探讨口腔微生物菌群多样性及组成随年龄变化的特征, 为理解不同年龄阶段的口腔微生态演替规律提供参考。**方法** 本研究基于美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 2009—2012年共9 021名14~69岁人群的口腔微生物组16S rRNA V4区测序数据, 采用复杂抽样加权分析方法, 系统评估口腔微生物 α 多样性、 β 多样性及主要菌属相对丰度在不同年龄段的变化趋势。**结果** 多项 α 多样性指标(Observed OTUs、Faith's PD、Shannon指数)随年龄呈显著倒U形分布, 于25~30岁达到高峰, 随后逐渐下降; 该趋势在性别、种族、吸烟及牙周状况等亚组中均一致。 β 多样性分析显示口腔微生物群落结构随年龄出现渐进性偏移。菌属水平结果显示罗斯菌属、普雷沃菌属 cluster6、乳杆菌属等随年龄稳步上升; 嗜血杆菌属、卟啉单胞菌属、棒杆菌属等随年龄显著下降; 梭杆菌属、密螺旋体属 cluster2等则在青年期短暂高峰后逐步下降。**结论** 年龄是口腔微生态演替的重要驱动因素, 菌群在不同生命阶段呈现动态变化, 未来亟需基于纵向队列和多组学整合的研究进一步解析其演替机制。

【关键词】 口腔微生物组; 美国国家健康与营养调查; 微生物多样性; 人类微生物组; 菌属丰度; 年龄因素; 混杂因素; 16S rRNA; 流行病学研究

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2026)02-0156-12

【引用著录格式】 陈铭, 钟凯钰, 胡洪英, 等. 年龄相关的口腔微生物变化特征: 一项基于NHANES人群的大样本研究[J]. 口腔疾病防治, 2026, 34(2): 156-167. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202550484.

Age-related variations in the oral microbiome revealed by a large population-based study from National Health and Nutrition Examination Survey CHEN Ming¹, ZHONG Kaiyu¹, HU Hongying², YOU Meng². 1.

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Radiology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: YOU Meng, Email: youmeng@scu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the characteristics of the diversity and composition of oral microbial flora with age, and to provide a reference for understanding the succession of oral microecology at different ages. **Methods** Oral rinse 16S rRNA (V4 region) sequencing data from 9 021 participants 14-69 years of age in the 2009-2012 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) were analyzed. Alpha diversity (Observed OTUs, Faith's PD, Shannon Index), beta diversity (Bray - Curtis and UniFrac), and genus-level composition were examined using weighted generalized linear models (GLMs), including quadratic terms for age and adjusting for key covariates (gender, race/ethnicity, BMI, smoking status, and periodontitis severity). **Results** Alpha diversity demonstrated a clear inverted U-



微信公众号

【收稿日期】 2025-11-25; **【修回日期】** 2025-12-23

【基金项目】 四川省自然科学基金面上项目(2025ZNSFSC0655)

【作者简介】 陈铭, 硕士, Email: chenming147456@foxmail.com

【通信作者】 游梦, 副教授, 博士, Email: youmeng@scu.edu.cn

shaped trajectory across age, peaking at 25-30 years old and declining thereafter. This trend remained consistent across sex, race, smoking, and periodontal health strata. Beta diversity analyses revealed a modest but steady age-related shift in community structure. Genus-level analyses revealed that *Rothia*, *Prevotella_6*, and *Lactobacillus* increased steadily with age, while *Haemophilus*, *Porphyromonas*, and *Corynebacterium* declined significantly. Notably, potential periodontopathogens, such as *Fusobacterium* and *Treponema_2*, peaked in early adulthood before declining with age. **Conclusion** Age is an important driver of oral microbial succession, and the oral microbiome exhibits dynamic changes across different life stages. Future longitudinal and multi-omic studies are warranted to elucidate the mechanisms underlying these age-related trajectories.

[Key words] oral microbiome; National Health and Nutrition Survey; microbial diversity; human microbiome; abundance of bacteria; age factor; confounding factors; 16S rRNA; epidemiological study

J Prev Treat Stomatol Dis, 2026, 34(2): 156-167.

[Competing interests] The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from General Project of Sichuan Provincial Natural Science Foundation (No. 2025ZNSFSC0655).

随着全球人口老龄化的加剧,年龄对个体健康与疾病易感性的影响逐渐成为公共卫生领域的关注焦点^[1]。口腔作为人体重要的开放生态系统,其微生物群落与宿主之间存在复杂的动态平衡对维持口腔及全身健康具有关键作用。近年来,由微生物作为媒介的“口腔—全身健康”概念兴起^[2],口腔微生物群落不仅与口腔疾病如龋病、牙周病密切相关,也被证实是多种系统性疾病如心血管疾病、糖尿病、肿瘤及神经退行性疾病的重要参与者^[3-5]。

研究表明,口腔微生物的组成和功能受年龄、性别、种族、生活方式及系统性疾病等多因素影响^[6-7]。从生命周期角度看,儿童、青少年、成年人和老年人的口腔菌群在多样性与群落结构方面存在显著差异^[8]。早期生命阶段,菌群主要受母源菌、喂养模式及牙列发育等因素影响;而在老年阶段,唾液流率下降、牙列缺失、免疫功能减退及药物使用等因素可破坏菌群稳定性,导致口腔微生态退化^[9]。然而,目前关于年龄与口腔微生物多样性即组成关系的结果仍存在分歧。部分研究发现,菌群多样性随年龄增长而呈下降的线性趋势^[10-11];一项基于西班牙人群大样本的研究发现,Shannon指数和Faith's系统发育多样性随年龄增长呈上升趋势^[12];近期研究则观察到非线性变化,即口腔微生物多样性在青年至中年阶段升高,而老年期下降^[13]。这些分歧可能源于不同研究在样本量、年龄结构、种群特征、样本类型及分析方法上的差异,以及对口腔健康行为、健康状态等潜在混杂因素控制程度不一致。

既往研究多数基于单中心、小样本数据,难以反映人群层面的普遍规律。美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)是目前国际上最具代表性和系统性的人群健康数据库之一,其采用分层、多阶段概率抽样设计,涵盖人口统计、社会经济、健康行为和健康指标等多维度数据^[14]。本研究基于NHANES数据库2009—2012年口腔微生物组数据,在控制复杂抽样权重及关键混杂因素的前提下,系统分析14~69岁人群中口腔菌群随年龄的变化规律,重点探讨 α 多样性和 β 多样性随年龄的动态变化趋势,并解析属水平主要菌群的年龄差异模式。本研究旨在揭示人群层面的口腔微生物年龄变化特征,为理解口腔微生态在生命历程中的演替规律及其与“健康老龄化”的潜在关联提供参考,并为后续探讨不同生命阶段的口腔疾病风险和微生态干预策略奠定研究基础。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究基于NHANES数据库的研究数据。NHANES由美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)建立,采用多阶段分层概率抽样设计,以确保样本在美国总体人群中的代表性^[14]。所有参与者均签署知情同意书,研究方案经美国国家卫生统计中心伦理审查委员会批准。本研究为公开匿名数据的二次分析,无需进一步伦理审批。

本研究纳入NHANES数据库2009—2012年度

所有具有口腔微生物样本 16S rRNA 测序数据的参与者。排除标准包括:①过去 1 个月内曾使用抗生素者;②妊娠女性。牙周健康依据 NHANES 牙周检查结果,按照美国 CDC 与美国牙周病学会(American Academy of Periodontology, AAP)联合制定的标准分为无牙周炎、轻度牙周炎、中度牙周炎和重度牙周炎^[15]。吸烟状态依据问卷结果分为非吸烟者、既往吸烟者和当前吸烟者。

1.2 口腔微生物样本采集与测序

口腔微生物样本的采集与测序均由 NHANES 官方统一执行^[14]。口腔漱口(oral rinse)样本按照标准化操作流程采集,参与者使用 10 mL 无菌生理盐水漱口 30 s 后吐入收集管,样品于 -80 °C 保存并送至实验室进行 DNA 提取与扩增测序。使用 Illumina MiSeq 平台进行 16S rRNA V4 区(515F/806R)扩增测序。原始序列经质量控制后使用 DADA2 算法生成扩增子序列变体(amplicon sequence variants, ASVs),并利用 SILVA (release 138)数据库进行物种注释。为减少测序深度偏倚,所有样本在稀释至统一深度后计算多样性指标。

1.3 微生物多样性与群落结构分析

α 多样性指标包括 Observed OTUs、Faith 系统发育多样性(Faith's PD)、Shannon 指数和 Simpson 指数,用于评估菌群丰富度与均匀度。 β 多样性基于 Bray-Curtis 距离、非加权(Unweighted)和加权(Weighted)UniFrac 距离矩阵计算,用以评估微生物群落组成差异。采用加权广义线性模型(generalized linear model, GLM)探讨年龄与多样性间的关系,模型中设置年龄线性项及二次项 age^2 ,并调整以下协变量:性别、种族、教育水平、家庭收入(family income to poverty ratio, PIR)、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟状态以及牙周炎严重程度。群落结构差异采用置换多元方差分析(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)检验,分别在 Bray-Curtis、非加权 UniFrac 与加权 UniFrac 距离矩阵上进行 9 999 次置换计算,以获得 R^2 与 P 值。主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)用于可视化不同年龄段间的群落差异。

1.4 微生物组成分析

分别在门(phylum)和属(genus)水平计算口腔微生物菌群相对丰度,并以加权 GLM 分析其随年龄变化趋势。模型同样纳入年龄二次项及上述协变量。多重比较采用 Benjamini - Hochberg 法进行

假发现率(false discovery rate, FDR)校正,显著性水平为 $q < 0.05$ 。依据回归估计与预测边际均值绘制相对丰度随年龄变化曲线。

1.5 统计学分析

本研究所有统计分析均在 R 软件(版本 4.3.2)中完成。复杂抽样权重变量为 WTMEC4YR,结合分层变量(SDMVSTRA)与原始抽样单位(SDMVPSU)。 α 多样性分析采用 survey 与 dplyr 包; β 多样性分析使用 vegan 包的 adonis2 函数;微生物群落相对丰度分析通过 stats 与 multcomp 包实现;结果可视化由 ggplot2 绘制。所有统计检验均为双侧检验,显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结 果

2.1 研究对象的一般特征

本研究基于美国 NHANES 数据库 2009—2012 年度数据,该周期共纳入参与者 20 293 例。依据研究目的,首先筛选具有口腔微生物样本 16S rRNA 测序数据的个体,共计 9 349 名。随后根据排除标准剔除过去 1 个月内曾使用抗生素者($n = 230$)以及妊娠妇女($n = 98$)。最终共纳入 9 021 名受试者进入分析。

研究对象的主要人口学与健康特征如表 1 所示。受试者年龄范围为 14~69 岁,平均年龄(加权)为 (42.3 ± 15.1) 岁,男性比例为 50.8%,非西班牙裔白人作为主要种族,占 63.1%。参与者中,具有大学及以上学历者占 56.5%,BMI ≥ 30 者占 33.5%;非吸烟者占 49.8%,既往吸烟者 19.1%,当前吸烟者 19.5%。口腔健康方面,无牙周炎者占 34.6%,轻/中度牙周炎者占 21.2%,重度牙周炎者占 5.5%,无牙者约占 2.4%;参与者中 12.4% 存在龋损。系统性疾病方面,糖尿病占 7.8%,高血压 10.4%,慢性呼吸系统疾病 4.7%,既往癌症史者 6.0%。总体样本在人口统计及健康特征方面具有良好代表性。

2.2 口腔微生物多样性随年龄变化趋势的分层分析

如图 1 所示,Observed OTUs、Faith's PD 及 Shannon 指数均随年龄呈明显倒 U 形变化($P < 0.001$),而 Simpson 指数差异不显著($P > 0.05$)。多样性高峰分别出现于 25~30 岁区间后随年龄下降。性别分层显示趋势一致,男性峰值晚于女性(约 30 岁 vs. 25 岁),女性在老年阶段下降更为明显。种族分层分析结果亦表明,多样性曲线在各亚群中总体呈非线性分布。

表1 研究对象的一般特征

Table 1 General characteristics of the study sample

Variables	Categories	Weighted (%)	Variables	Categories	Weighted (%)
Age / years	14 - 29	30.7	Dental caries	No decay	87.6
	30 - 44	27.4		Decay	12.4
	45 - 69	41.9	Number of missing teeth	0	43.6
Gender	Male	50.8		1 - 4	27.7
	Female	49.2		5 - 9	7.2
Race	Mexican - American	10.0		≥ 10	9.2
	Non-Hispanic White	63.1	Periodontal status	Missing	12.3
	Non-Hispanic Black	12.8		No PD	34.6
	Others	14.1		Mild PD	4.0
Educational level	< High school	23.7		Moderate PD	17.2
	High-school degree or higher	19.7		Severe PD	5.5
	College degree or higher	56.5		Edentulous	2.4
	Missing	0.1	< 30 years old		30.7
Family income to poverty ratio	< 1.30	24.0		Missing	5.6
	1.30 - 1.85	9.8	Diabetes	Normal	58.2
	> 1.85	59.3		Prediabetes	30.5
	Missing	6.9		Diabetes	7.8
BMI / (kg/m ²)	15 - 25.9	34.8		Missing	3.5
	25 - 29.9	31.2	Hypertension	Normal	68.9
	≥30	33.5		PreHTN	17.9
	Missing	0.5		Hypertension	10.4
Smoking	Never smoker	49.8		Missing	2.8
	Ever smoker	19.1	CVD	No CVD	87.3
	Current smoker	19.5		CVD	4.7
	Not asked	8.1		Not asked	8.0
	Missing	3.5	CRD	No CRD	83.0
Alcohol use	Never drinker	16.1		CRD	17.0
	Former drinker	67.8	Cancer	No cancer	85.9
	Not asked	8.1		Cancer	6.0
	Missing	8.0		Not asked	8.1
Flossing	Never	21.0			
	Occasionally	26.6			
	Regularly	20.4			
	Not asked	30.7			
	Missing	1.3			

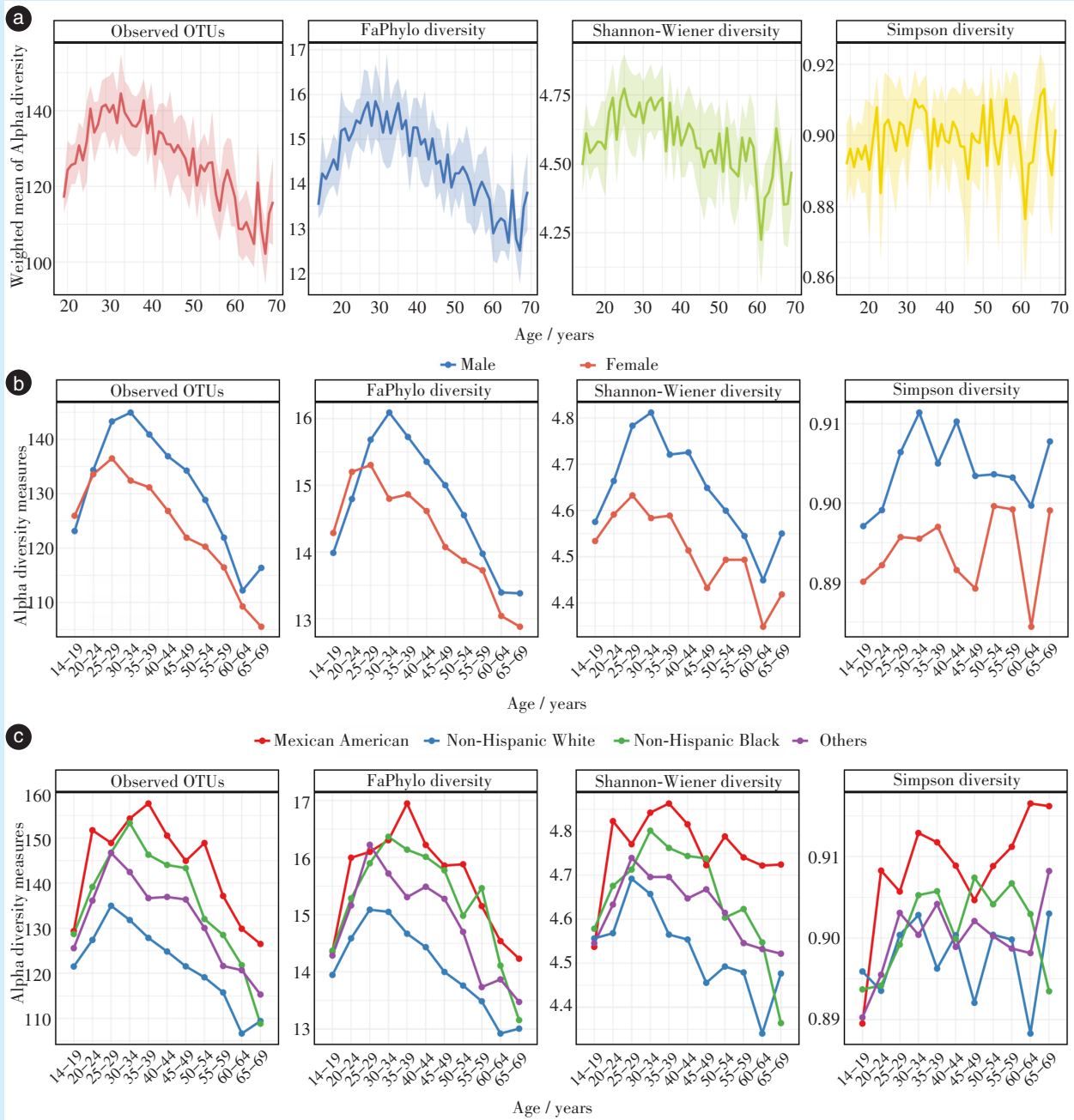
PD: periodontal disease. CVD: cardiovascular disease; CRD: chronic respiratory disease. The lower the family income to poverty ratio is, the worse the economic capacity is

吸烟状态与牙周炎分层的分析结果见图2。由于NHANES在18岁以下个体缺少吸烟信息、30岁以下个体未进行牙周检查,相关分析仅限于成年与中老年受试者。在这两项分层中,Observed OTUs与Faith's PD均表现出与主样本一致的年龄倒U形变化。不同吸烟状态下, α 多样性总体水平依次为非吸烟者<既往吸烟者<当前吸烟者;牙周状态分层结果显示,无牙者多样性最低,随后依

次为无牙周炎<轻度<中度<重度牙周炎。

2.3 口腔微生物群落结构变化

PCoA显示样本点随年龄变化形成渐变分布,无明显聚类现象,但呈现随年龄轻微漂移趋势(图3)。PERMANOVA结果表明,年龄对群落组成影响具有统计学显著性($P < 0.001$),三类距离矩阵的解释度 R^2 约为1.5%~1.6%。吸烟状态与牙周炎为影响 β 多样性的重要协变量(R^2 约4%~5%)。



Observed OTUs, Faith's PD, and Shannon Index exhibited a distinct inverted U-shaped pattern across age, peaking between ages 25 – 30 years old before declining with increasing age. No significant trend was observed for the Simpson Index (a). Stratified analyses were performed by gender and ethnicity (b-c)

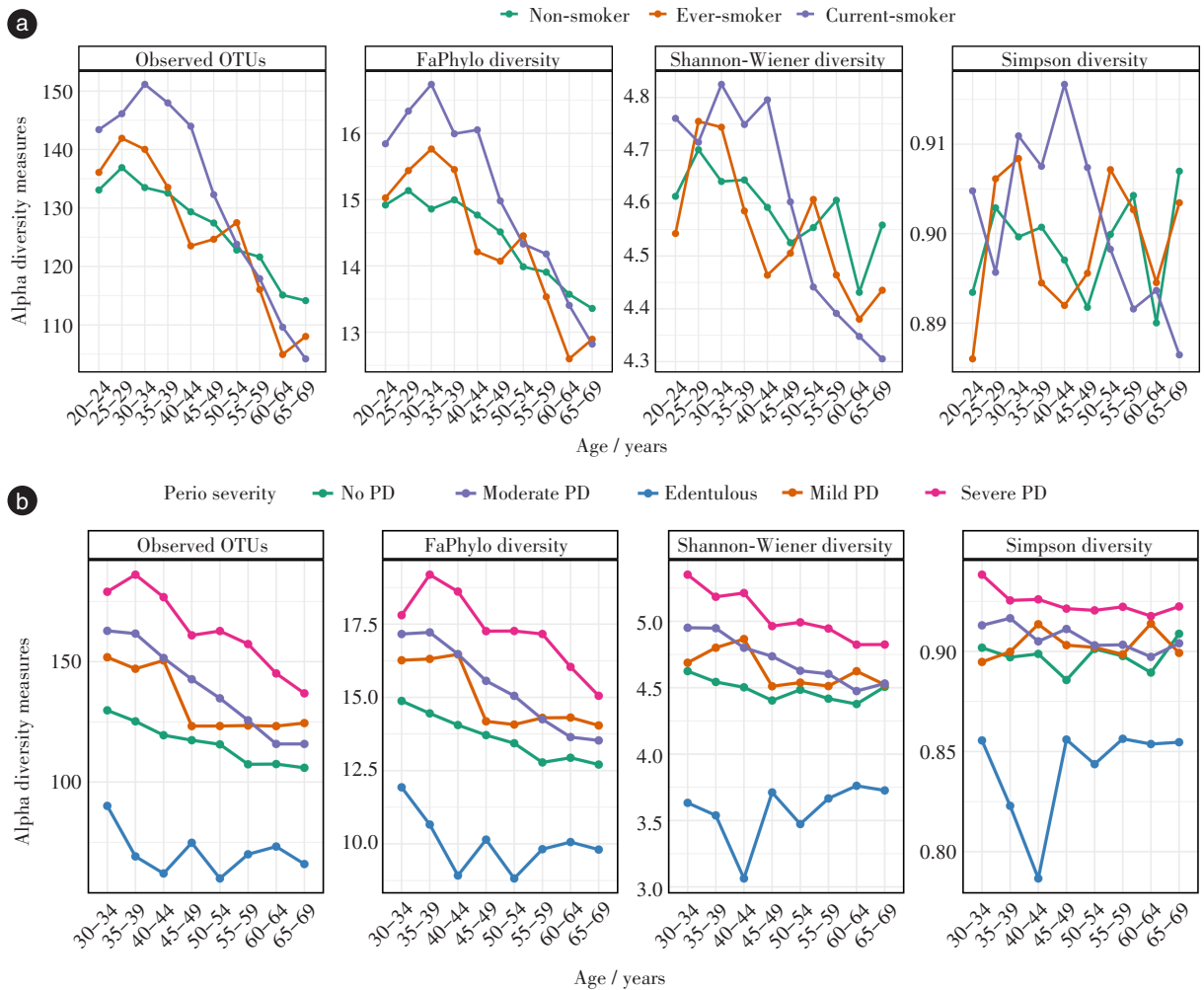
Figure 1 Age-related trends in oral microbial α -diversity and subgroup analysis by gender and ethnicity

图1 口腔微生物 α 多样性随年龄的变化趋势及性别和种族的分层分析

2.4 口腔微生物组成的年龄变化

在门(phylum)水平上,口腔微生物的组成随年龄呈现缓慢但规律性的演变趋势(图4)。其中,放线菌门(Actinobacteria)相对丰度随年龄增长而持续升高,软壁菌门(Tenericutes)与螺旋体门(Spirochaetae)均呈显著的倒U形分布,丰度峰值约位于

25岁左右。相反,SR1候选菌门(Candidate_division_SR1)与变形菌门(Proteobacteria)的丰度随年龄逐步下降;拟杆菌门(Bacteroidetes)、蓝细菌门(Cyanobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)与梭杆菌门(Fusobacteria)在不同年龄段间虽有一定波动,但未呈现显著趋势性变化。



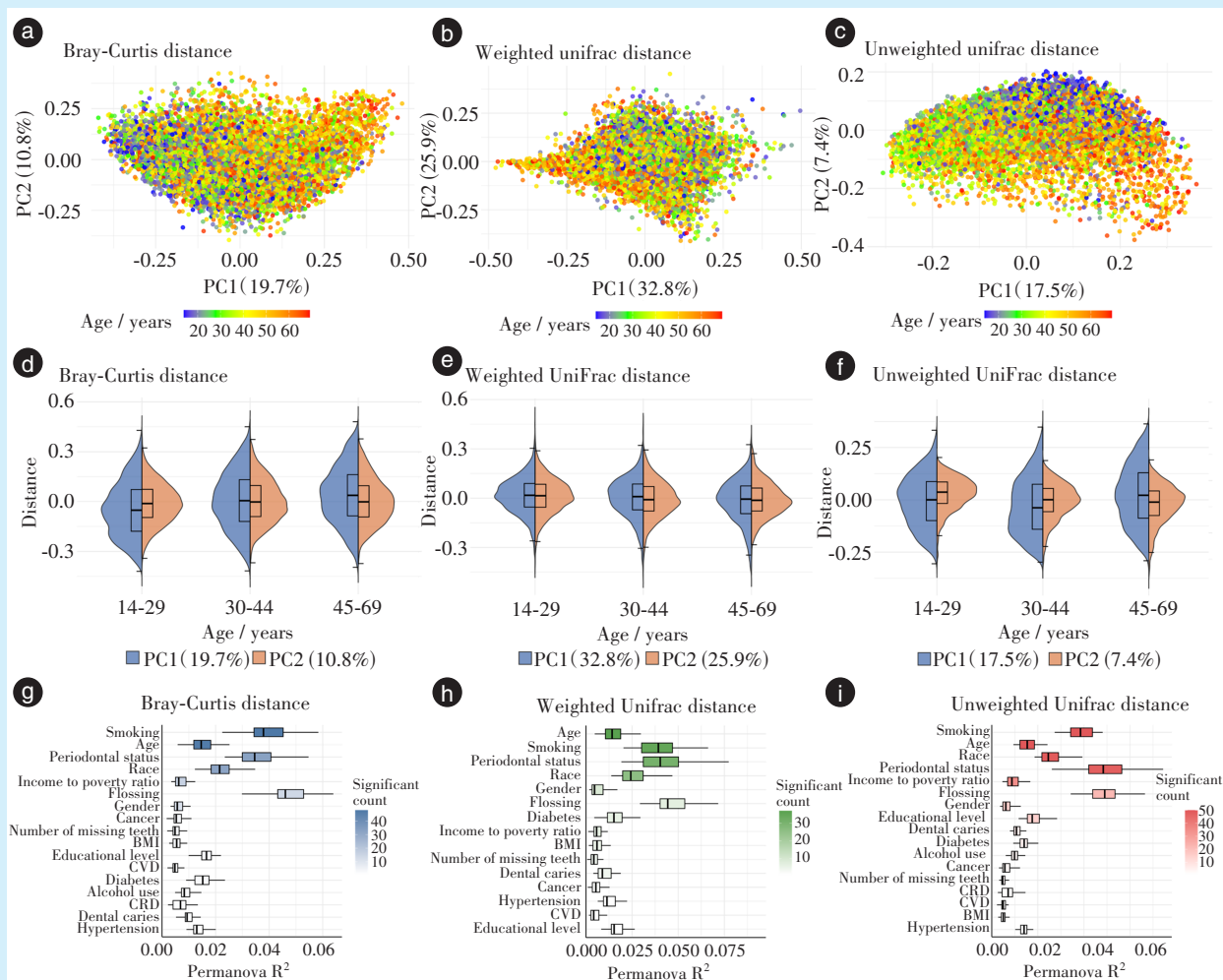
Oral microbiome α -diversity metrics are presented across ages in subgroups defined by smoking (a) and periodontal status (b). Both Observed OTUs and Faith's PD exhibited an inverted U-shaped trend with age across all subgroups, consistent with the overall sample. PD: periodontal disease

Figure 2 Age-related trends in oral microbial α -diversity, stratified by smoking status and periodontal health

图2 口腔微生物 α 多样性随年龄变化趋势在不同吸烟状态和牙周健康状况下的分层分析

在属(genus)水平,为确保分析的可靠性与代表性,仅纳入在样本中出现率 $\geq 10\%$ 且平均相对丰度 $\geq 0.1\%$ 的菌属,共筛选出29个属进行建模分析。加权广义线性模型结果显示,不同菌属在生命周期中呈现多样化的变化模式(图5)。罗斯菌属(*Rothia*)、普雷沃菌属 cluster6(*Prevotella_6*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)的相对丰度随年龄整体呈稳定上升趋势,其线性估计值均 ≥ 0.05 ($P < 0.05$)。普雷沃菌属 cluster7(*Prevotella_7*)、纤毛菌属(*Leptotrichia*)与巨球形菌属(*Megasphaera*)的丰度在不同年龄组比较中亦表现为逐步上升,但在连续变量分析中波动较大,整体趋势不显著(线性估计值 $<$

0.05, $P < 0.05$)。与此同时,嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、异普雷沃菌属(*Alloprevotella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、放线杆菌属(*Actinobacillus*)、贝杰氏菌属(*Bergeyella*)与棒杆菌属(*Corynebacterium*)的丰度均随年龄上升而显著下降(线性估计值 ≥ 0.05 , $P < 0.05$)。值得注意的是,小单胞菌属(*Parvimonas*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)与密螺旋体属 cluster2(*Treponema_2*)呈现显著的非线性变化模式,在青年期(约25~30岁)达到丰度高峰后逐渐下降。除上述菌属外,其余类群在各年龄段间虽存在轻度波动,但差异均未达到统计学显著水平。



PCoA plots revealed a gradual shift in sample distribution along age, without clear clustering, suggesting a subtle compositional drift with increasing age. PERMANOVA analyses confirmed that age significantly influenced β -diversity, with $R^2 \approx 1.5\%$ - 1.6% across all distance metrics. (a-c) PCoA plots based on Bray - Curtis, Unweighted UniFrac, and Weighted UniFrac distances (NHANES 2009 - 2012, $n = 9\,021$). (d-f) Distribution of samples in PCoA space across different age groups (14-29, 30-44, and 45-69 years). (g-i) PERMANOVA results from 50 permutations showing the effect of age on community composition for each distance metric. PCoA: principal coordinate analysis; CVD: cardiovascular disease; CRD: chronic respiratory disease.

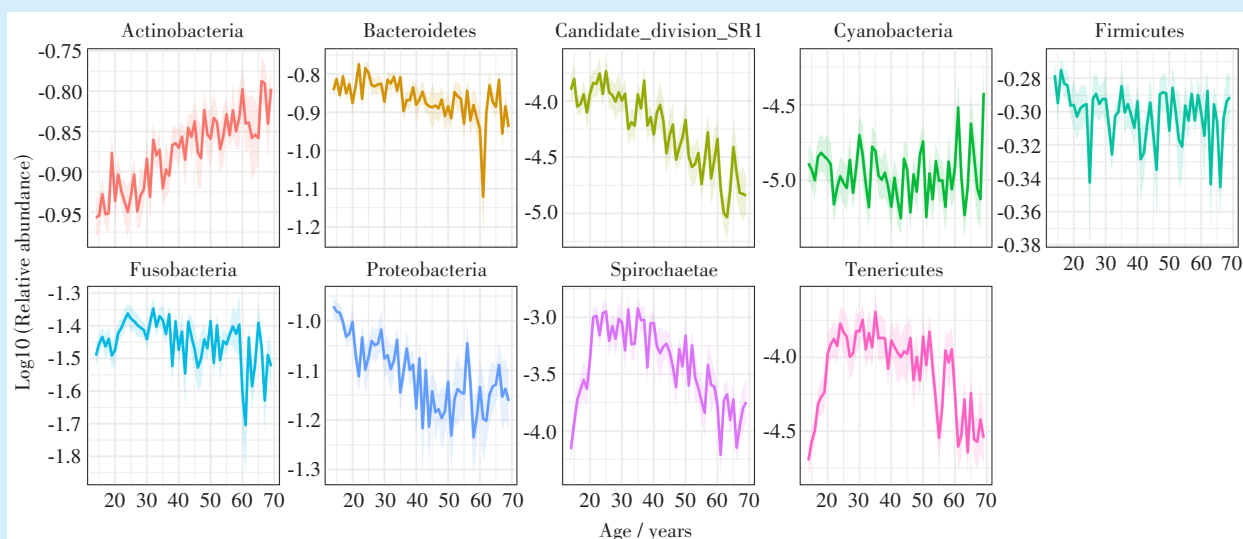
Figure 3 Principal coordinate analysis and PERMANOVA results evaluating age-related differences in oral microbiome β -diversity

图3 年龄对口腔微生物 β 多样性影响的主坐标分析与PERMANOVA结果

3 讨论

本研究基于 NHANES 2009—2012 年口腔微生物组数据,利用复杂抽样加权分析方法系统评估了 14~69 岁人群口腔微生物菌群多样性与群落组成随年龄的变化特征。结果显示,多项 α 多样性指标(Observed OTUs、Faith's PD、Shannon 指数)均随年龄呈显著倒 U 形趋势,在青年期(约 25~30 岁)达到高峰,随后逐渐下降; β 多样性分析显示,群落结构随年龄呈轻微但稳定的漂移变化,尽管其解释度在统计上相对较低($R^2 \approx 1.5\%$);这一渐进式

变化仍提示年龄对口腔微生态结构具有独立而持续的影响,反映出菌群在生命周期中可能经历缓慢的生态重塑而非截然的群落分型。属水平进一步分析显示,随年龄增长,部分兼性厌氧菌(如罗斯菌属、乳杆菌属)的丰度逐渐上升,而典型严格厌氧菌(如异普雷沃菌属、卟啉单胞菌属)则呈下降趋势。此外,部分菌属如小单胞菌属、梭杆菌属和密螺旋体属 cluster2 表现出先升后降的非线性变化轨迹。这些菌群动态变化揭示了年龄对口腔微生物组成的独立影响,提示衰老过程伴随着口腔



The oral microbiome composition at the phylum level exhibits a gradual and structured shift with age, marked by distinct directional changes in several key phyla

Figure 4 Age-related trends in oral microbiome composition at the phylum level

图4 口腔微生物组成在门水平随年龄的变化趋势

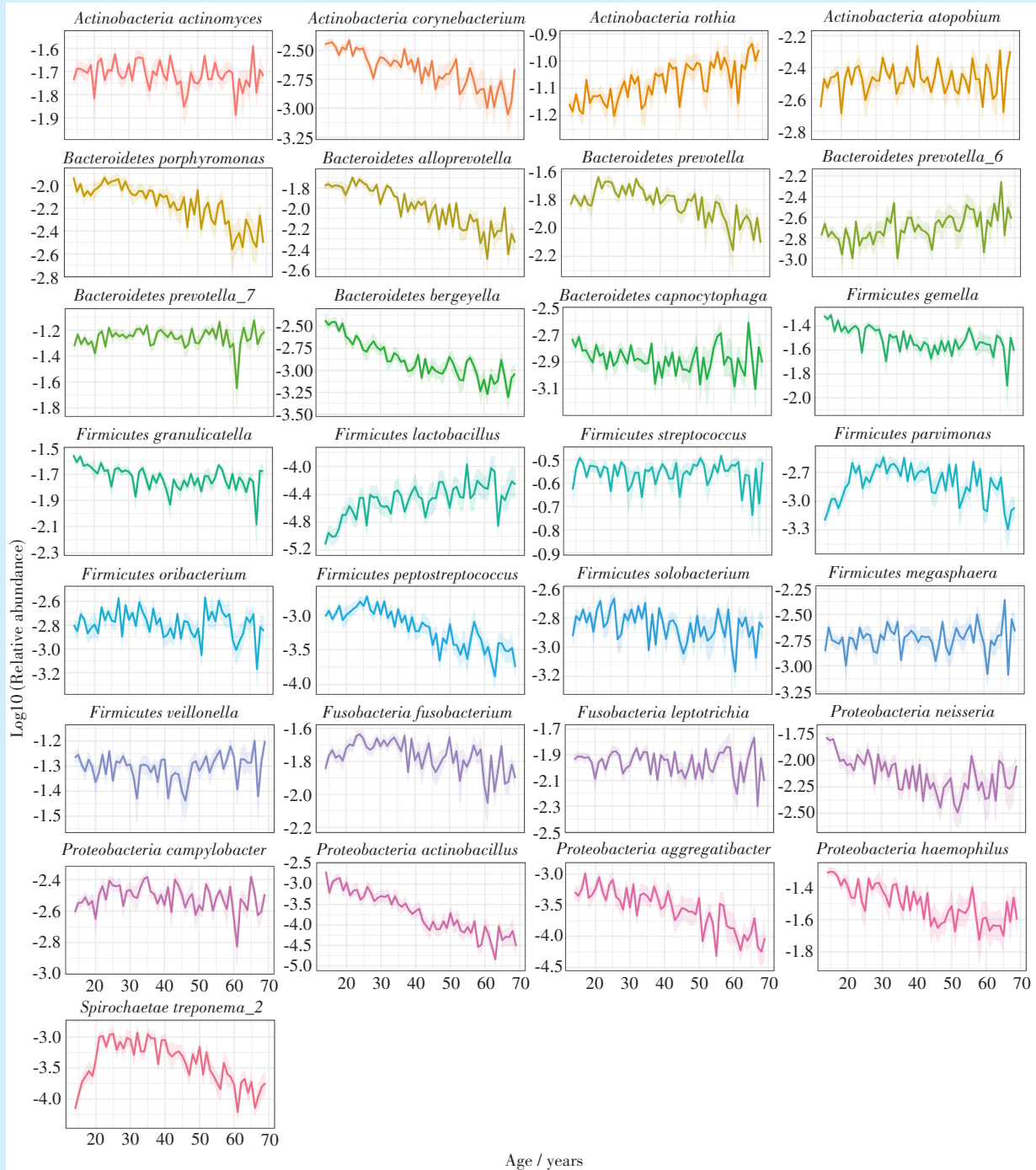
微生物的持续重塑,维持中年以后的微生物多样性及有益菌群的稳定,可能是促进口腔健康老龄化的一个潜在靶点,而针对不同年龄段的菌群特征进行干预,或可成为预防增龄性疾病的新思路。

3.1 口腔微生物 α 多样性的年龄轨迹

微生物 α 多样性反映生态系统中物种的丰富度与均匀度,是衡量口腔微生态稳态的重要指标。本研究结果显示,口腔微生物 α 多样性随年龄呈现出显著的倒U形变化趋势,在25~30岁间达到高峰,随后逐步下降。该趋势在多种分层条件下(包括性别、种族、吸烟状态及牙周健康状况)均保持一致,提示年龄对 α 多样性的影响具有广泛性和稳定性,可能反映口腔菌群在生命周期中的动态演替过程^[16]。这一变化趋势可能与宿主生理、免疫状态及口腔生态环境相关^[17]。青春期末至青年期为免疫系统成熟、内分泌水平稳定的阶段,唾液分泌旺盛、免疫监视功能完善,为微生物提供共生基础^[18]。该阶段口腔生态网络结构复杂,宿主与菌群之间形成相对稳定的互作,促进多样性增加。进入中老年后,随着唾液腺萎缩、牙列完整性下降、局部氧化还原状态改变,以及慢性疾病、药物使用和口腔清洁能力减退等因素叠加,生态位稳定性受损,优势菌或机会致病菌可能占据主导,从而降低菌群多样性^[19]。生态理论认为,高多样性有助于提升生态系统的韧性与抗扰动能力^[20]。因

此,中青年阶段的菌群多样性高峰可能与口腔对外源病原刺激的抵抗力强、牙周及龋病等口腔疾病发生风险较低密切相关。进入老年期后,这一生态缓冲机制减弱,不仅增加局部感染机会,也可能为具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)等口腔致炎菌跨黏膜屏障、诱导系统性疾病(如心血管病、糖尿病甚至肿瘤)提供条件^[16]。本研究结果与Liu等^[21]对3类口腔生态位菌群变化的观察基本一致,其研究也显示菌群多样性在中青年阶段达到峰值后逐渐下降。Odendaal等^[22]的研究进一步指出,Shannon指数在5~24岁逐步上升,中年阶段维持相对稳定,在50岁以后出现下降。不过,也有研究未观察到高峰期,而是显示随年龄持续下降^[23-24]或持续上升^[11, 25]的趋势,这可能与研究对象的年龄范围、健康状态、样本类型及分析方法差异有关。

近期Chaturvedi等^[13]基于同一NHANES数据的研究亦报道了口腔菌群 α 多样性随年龄呈倒U形分布,但其主要目的在于构建美国人口口腔微生物组的整体特征,侧重人群层面的描述性分析。本研究在此基础上进一步深化,一方面,通过加权广义线性模型系统检验年龄的非线性效应,明确估算多项多样性指标的峰值年龄;另一方面,在性别、种族、吸烟状态和牙周状况多维度分层中验证该年龄趋势的稳健性。本研究发现性别在年龄相



At the genus level, the oral microbiome exhibits a wide range of age-related dynamics. Several genera, including *Rothia*, *Prevotella_6*, and *Lactobacillus*, increased steadily with age, while others such as *Haemophilus* and *Porphyromonas* declined. Notably, *Parvimonas*, *Fusobacterium*, and *Treponema_2* followed a nonlinear pattern, peaking in early adulthood before decreasing in later life.

Figure 5 Age-related trends in oral microbiome composition at the genus level

图5 口腔微生物组在属水平随年龄的变化趋势

关菌群多样性变化中存在细微差异,男性的多样性峰值略晚于女性,且老年女性下降幅度较大。这可能与性激素水平变化、生活方式等有关^[25-26]。种族差异方面,非西班牙裔白人组的总体多样性

略低于其他群体,提示社会经济与文化行为背景对微生物生态亦有调节作用^[26]。

3.2 主要菌属的年龄相关差异

本研究进一步观察到多种优势菌属在不同年

龄段表现出显著但异质性的变化模式,提示口腔微生物组成可能随着宿主的生理状态、免疫功能及行为习惯的变化而动态重塑。其中,罗斯菌属、普雷沃菌属 cluster6 与乳杆菌属相对丰度随年龄稳步上升,可能与牙列减少、唾液流率下降、口腔清洁效率降低等老年特征性因素相关^[27]。罗斯菌属虽在健康个体中常见,但其增多亦被认为与糖代谢紊乱及系统炎症状态相关,提示其在老龄群体中可能不完全代表健康菌群^[27-28]。普雷沃菌属 cluster6 和普雷沃菌属 cluster7 亦被证实可通过 NOD 样受体通路激活宿主促炎因子,参与黏膜免疫调节,其在中老年群体的富集,可能反映宿主免疫微环境的改变^[11]。相对地,嗜血杆菌属、异普雷沃菌属、卟啉单胞菌属等菌属的相对丰度则随年龄显著下降,其中部分(如嗜血杆菌属、棒杆菌属)为稳定共生菌,在青少年口腔中相对丰富,可能有助于维持菌群平衡,其逐步减少可能提示生态多样性与防御屏障功能的减弱^[29-30]。而部分机会致病菌(如卟啉单胞菌属)丰度下降则可能与牙列丧失、栖息位点减少等非炎症性因素有关^[31]。此外,小单胞菌属、梭杆菌属与密螺旋体属 cluster2 等牙周致病菌表现出非线性变化,在 25~30 岁间达到相对丰度峰值,随后下降,提示该阶段或为牙周炎症易感的高风险窗口^[32]。其后期下降趋势可能与牙齿缺失、生态位减少或中老年后免疫反应模式改变有关^[29],但目前相关研究较少,其具体机制仍需进一步研究证实。

3.3 口腔微生物与年龄相关健康风险的潜在关联

近年来,口腔微生物群在全身健康和衰老过程中的作用日益受到重视。研究提示,口腔生态的年龄相关变化不仅影响局部稳态,也可能与机体免疫功能和炎症反应的年龄性转变存在关联^[33]。近期综述指出,口腔微生物可通过牙周屏障破损进入血流,或经“口—肠轴”迁移至肠道黏膜,从而激活系统性免疫反应、促进慢性低度炎症,并可能参与衰老相关疾病的发生与加重^[34]。

本研究结果显示,口腔微生物多项 α 多样性在青年期达到高峰后随年龄下降,以及多类菌属随年龄的差异性变化,均提示口腔微生态可能随生命历程逐渐发生结构重塑。该趋势在性别、种族、吸烟状态和牙周状况多种亚组中保持一致,表明年龄本身可能是驱动口腔微生态稳态变化的重要因素之一。既往研究表明,中青年阶段菌群多样性较高、生态网络结构较为稳定,有助于增强口腔

对外源性病原的抵御能力^[16];而进入中老年后,唾液腺功能下降、口腔组织退变及局部免疫环境改变可能降低生态系统的稳定性,促使菌群更易发生位点迁移或定植模式改变^[19-20]。年龄相关的多样性下降和群落结构变化一方面可能削弱局部防御功能,增加牙周炎、龋病等口腔疾病的易感性;另一方面也可能促进慢性低度炎症(inflammaging),成为老年人群系统性炎症负担的重要来源^[24, 34-35],并与心血管疾病、糖尿病及神经退行性疾病等老年慢性病密切相关^[36]。健康的口腔生态屏障不仅有助于抑制致病菌定植、保护黏膜免受破坏,还可能通过减少炎症介质释放、稳定机体免疫反应而对系统性炎症水平产生间接影响,从而在“健康老龄化”过程中发挥积极作用^[37]。

3.4 研究局限性

本研究利用具有代表性的大样本人群数据,并在严格控制复杂抽样设计及多重混杂因素的前提下,系统描绘了口腔微生物随年龄变化的人群特征,为理解不同生命阶段口腔微生态的演替规律提供了重要参考。尽管本研究基于美国 NHANES 人群,但其揭示的口腔微生物年龄变化规律与部分中国小样本研究^[38-39]在老年阶段的趋势具有一定一致性,如老年期多样性相对稳定、部分牙周相关菌属随年龄下降。然而,国内现有研究样本量有限、年龄区间较狭窄,难以反映完整生命周期的微生态演替;目前虽建立了中国口腔微生物组菌种资源库(Oral Microbiome Bank of China, OMBC)等菌株资源库,但并不提供可用于人群分析的 16S 或宏基因组数据,尚缺乏与 NHANES 可比的全国代表性口腔微生物组调查。因此,本研究所描绘的年龄相关口腔微生态变化轨迹可为未来在国内开展大规模、跨年龄段研究提供有价值的参考。

尽管如此,本研究仍存在若干局限性。首先,本研究为横断面设计,无法推断年龄与口腔微生物变化的因果关系。其次,本研究所使用的 NHANES 口腔微生物数据样本采集于 2009—2012 年调查周期,因 NHANES 此后未再开展口腔微生物测序分析,无法获得更新的代表性数据,因此时间滞后性可能影响结果对当前人群的外推性。同时,本研究的分析对象年龄范围限于 14~69 岁,无法覆盖儿童早期生态位建立阶段及 70 岁以上高龄老年人群的微生态特征,从而限制了对整个生命周期口腔微生态演替规律的全面描绘。此外,本

研究基于16S rRNA V4区测序,其口腔微生物分类分辨率仅限于属水平,无法可靠区分菌种乃至菌株,而同一属内的不同物种可能具有截然不同甚至相反的生物学作用^[40]。受测序深度限制,本研究无法探讨口腔常见疾病关键致病菌(如变异链球菌、牙周红色复合体成员及白念珠菌等)在不同年龄阶段的变化特征。最后,本研究所使用的口腔微生物样本为漱口样本,尽管采集方式简便、重复性高,适用于大规模流行病学调查;但既往相关研究多采用唾液或牙菌斑样本^[10-12]不同样本来源可能导致微生物组成存在差异。与唾液和牙菌斑相比,漱口样本作为混合来源可能在一定程度上削弱不同生态位之间的菌群差异,从而在与基于唾液或菌斑的研究结果进行比较时存在一定局限性。

未来研究应结合更广年龄段的纵向队列,并利用宏基因组、宏转录组和代谢组学等高分辨率技术,在物种和功能层面进一步阐明口腔微生物随年龄变化的精细模式,尤其是儿童早期定植、高龄阶段稳定性下降等关键节点的微生态特征。同时,在高龄与疾病人群中深入探索“年龄—口腔微生物—疾病”三者之间的动态关联,揭示口腔微生态变化在龋病、牙周炎及系统性疾病发生发展中的潜在机制,并进一步评估微生态干预(如益生菌、抗炎营养素、口腔健康促进策略)在不同生命阶段的适用性,为口腔疾病防治和个体化健康管理提供更加坚实的科学依据^[2, 41]。

【Author contributions】 Chen M and Zhong KY conceptualized and wrote the article. Hu HY collected the references, revised the article. You M conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- [2] Kunath BJ, De Rudder C, Laczny CC, et al. The oral-gut microbiome axis in health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(12): 791-805. doi: 10.1038/s41579-024-01075-5.
- [3] Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: a review[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2023, 59: 273-280. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
- [4] Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, et al. The oral microbiome: role of key organisms and complex networks in oral health and disease[J]. *Periodontol* 2000, 2021, 87(1): 107-131. doi: 10.1111/prd.12393.
- [5] 徐万宁, 廖生, 彭显, 等. 基于CiteSpace的龋病微生态微生物领域的趋势与热点研究[J]. *口腔疾病防治*, 2024, 32(12): 933-944. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202440319.
- [6] Xu WN, Liao G, Peng X, et al. CiteSpace-based analysis of research trends and hotspots in the field of microbiomes and microbes of dental caries[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2024, 32(12): 933-944. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.202440319.
- [7] Xu H, Tian J, Hao W, et al. Oral microbiome shifts from caries-free to caries-affected status in 3-year-old Chinese children: a longitudinal study[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2009. doi: 10.3389/fmicb.2018.02009.
- [8] 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.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.08.013.
- [9] Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome[J]. *Arch Microbiol*, 2018, 200(4): 525-540. doi: 10.1007/s00203-018-1505-3.
- [10] Qi Q, Gao C, Meng X, et al. Oral microbiota dynamics across the lifespan: age, sex, race and socioeconomic influences in the US population[J]. *J Clin Periodontol*, 2025, 52(11): 1560-1572. doi: 10.1111/jcpe.70016.
- [11] Larson PJ, Zhou W, Santiago A, et al. Associations of the skin, oral and gut microbiome with aging, frailty and infection risk reservoirs in older adults[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(10): 941-955. doi: 10.1038/s43587-022-00287-9.
- [12] Zhou X, Wang B, Demkowicz PC, et al. Exploratory studies of oral and fecal microbiome in healthy human aging[J]. *Front Aging*, 2022, 3: 1002405. doi: 10.3389/fragi.2022.1002405.
- [13] Willis JR, Saus E, Iraola-Guzmán S, et al. Citizen-science reveals changes in the oral microbiome in Spain through age and lifestyle factors[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 38. doi: 10.1038/s41522-022-00279-y.
- [14] Chaturvedi AK, Vogtmann E, Shi J, et al. Oral microbiome profile of the US population[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(5): e258283. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.8283.
- [15] Vogtmann E, Chaturvedi AK, Blaser MJ, et al. Representative oral microbiome data for the US population: the national health and nutrition examination survey[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(2): e60-e61. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00333-0.
- [16] Eke PI, Page RC, Wei L, et al. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2012, 83(12): 1449-1454. doi: 10.1902/jop.2012.110664.
- [17] Kazarina A, Kuzmicka J, Bortkevica S, et al. Oral microbiome variations related to ageing: possible implications beyond oral health[J]. *Arch Microbiol*, 2023, 205(4): 116. doi: 10.1007/s00203-023-03464-5.
- [18] Smith DJ, Taubman MA. Ontogeny of immunity to oral microbiota in humans[J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1992, 3(1/2): 109-133. doi: 10.1177/10454411920030010201.
- [19] Shete MD, Patil DB, Karade P, et al. Assessment of age-related changes of salivary immunoglobulin a levels among healthy individuals[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2021, 13(Suppl 1): S461-S464. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_605_20.
- [20] Lin D, Hu Q, Yang L, et al. The niche-specialist and age-related

- oral microbial ecosystem: crosstalk with host immune cells in homeostasis[J]. *Microb Genom*, 2022, 8(6): mgen000811. doi: 10.1099/mgen.0.000811.
- [20] Singh H, Torralba MG, Moncera KJ, et al. Gastro-intestinal and oral microbiome signatures associated with healthy aging[J]. *Geroscience*, 2019, 41(6): 907-921. doi: 10.1007/s11357-019-00098-8.
- [21] Liu S, Wang Y, Zhao L, et al. Microbiome succession with increasing age in three oral sites[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 7874-7907. doi: 10.18632/aging.103108.
- [22] Odendaal ML, de Steenhuijsen Piters WAA, Franz E, et al. Host and environmental factors shape upper airway microbiota and respiratory health across the human lifespan[J]. *Cell*, 2024, 187(17): 4571-4585.e15. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.008.
- [23] Toyama N, Ekuni D, Yokoi A, et al. Features of the oral microbiome in Japanese elderly people with 20 or more teeth and a non-severe periodontal condition during periodontal maintenance treatment: a cross-sectional study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 957890. doi: 10.3389/fcimb.2022.957890.
- [24] Carbone E, Fabrizi E, Rivabene R, et al. Human oral microbiome in aging: a systematic review[J]. *Mech Ageing Dev*, 2025, 226: 112080. doi: 10.1016/j.mad.2025.112080.
- [25] DeClercq V, Wright RJ, Nearing JT, et al. Oral microbial signatures associated with age and frailty in Canadian adults[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9685. doi: 10.1038/s41598-024-60409-8.
- [26] Zhang X, Zhong H, Li Y, et al. Sex- and age-related trajectories of the adult human gut microbiota shared across populations of different ethnicities[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(1): 87-100. doi: 10.1038/s43587-020-00014-2.
- [27] Funahara M, Yamaguchi R, Honda H, et al. Factors affecting the number of bacteria in saliva and oral care methods for the recovery of bacteria in contaminated saliva after brushing: a randomized controlled trial[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 917. doi: 10.1186/s12903-023-03676-7.
- [28] Wu Y, Cheng X, Jiang G, et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 61. doi: 10.1038/s41522-021-00232-5.
- [29] Schwartz JL, Peña N, Kwar N, et al. Old age and other factors associated with salivary microbiome variation[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 490. doi: 10.1186/s12903-021-01828-1.
- [30] Eriksson L, Lif Holgersson P, Johansson I. Saliva and tooth biofilm bacterial microbiota in adolescents in a low caries community[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5861. doi: 10.1038/s41598-017-06221-z.
- [31] Nadkarni MA, Chhour KL, Browne GV, et al. Age-dependent changes in *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella* species/phylogenotypes/phylogenotypes in healthy gingiva and inflamed/diseased subgingival sites[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(4): 911-919. doi: 10.1007/s00784-014-1301-7.
- [32] Kharitonova M, Vankov P, Abdrakhmanov A, et al. The composition of microbial communities in inflammatory periodontal diseases in young adults Tatars[J]. *AIMS Microbiol*, 2021, 7(1): 59-74. doi: 10.3934/microbiol.2021005.
- [33] Xu F, Guo Y, Thomas SC, et al. Succinate modulates oral dysbiosis and inflammation through a succinate receptor 1 dependent mechanism in aged mice[J]. *Int J Oral Sci*, 2025, 17(1): 47. doi: 10.1038/s41368-025-00376-6.
- [34] Ren Y, Chen M, Wang Z, et al. Oral microbiota in aging and diseases[J]. *Life Med*, 2024, 3(3): lnae024. doi: 10.1093/lifemedi/lnae024.
- [35] Pacheco-Yanes J, Reynolds E, Li J, et al. Microbiome-targeted interventions for the control of oral-gut dysbiosis and chronic systemic inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(11): 912-925. doi: 10.1016/j.molmed.2023.08.006.
- [36] Hu W, Chen S, Zou X, et al. Oral microbiome, periodontal disease and systemic bone-related diseases in the era of homeostatic medicine[J]. *J Adv Res*, 2025, 73: 443-458. doi: 10.1016/j.jare.2024.08.019.
- [37] Zhu J, Jiang Z, Yu F, et al. Integrated oral-gut microbiota therapy: a novel perspective on preventing bacterial translocation for systemic disease management[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1641816. doi: 10.3389/fcimb.2025.1641816.
- [38] Guo L, Zhou J, Xie F, et al. The profile of oral microbiome in Chinese elderly population associated with aging and systemic health status[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 895. doi: 10.1186/s12903-024-04676-x.
- [39] Xu X, He J, Xue J, et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities[J]. *Environ Microbiol*, 2015, 17(3): 699-710. doi: 10.1111/1462-2920.12502.
- [40] Fu D, Shu X, Yao L, et al. Unveiling the dual nature of *Lactobacillus*: from cariogenic threat to probiotic protector-a critical review with bibliometric analysis[J]. *Front Oral Health*, 2025, 6: 1535233. doi: 10.3389/froh.2025.1535233.
- [41] Liu F, Song S, Huang S, et al. Effects of the oral health promotion program on oral health and oral microbiota changes in diabetic elderly individuals: a quasi-experimental study[J]. *BMC Oral Health*, 2025, 25(1): 51. doi: 10.1186/s12903-024-05388-y.

(编辑 周春华)



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