四川大学学报（医学版） 2026，57（4）：941－952
J Sichuan Univ（Med Sci）

在线全文

口腔菌群的增龄性变化*

周靖芝[1,2]，叶星辰[1,3]，邹 静[1,3]，邹 玲[1,4]，程 磊[1,4]，朱卓立[1,5]，
廖 生[1]，周学东[1]，任 彪[1△]

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（成都 610041）；2. 四川大学华西乐城医院（琼海 361003）；3. 四川大学华西口腔医学院 儿童口腔科（成都 610041）；
4. 四川大学华西口腔医院 牙体牙髓科（成都 610041）；5. 四川大学华西口腔医院 老年口腔科（成都 610041）

【摘要】 人体微生物组由寄居于人体不同部位的微生物群落及其遗传信息共同构成，在维持宿主健康方面发挥重要作用。作为人体微生物组的重要组成部分，口腔菌群在维持口腔微生态稳态、调节局部免疫反应、参与营养代谢及影响全身健康中发挥关键作用。生命早期的口腔微生物初始定植为后续菌群发展和终身口腔健康奠定基础，同时其菌群变化与多种口腔及全身疾病密切相关。本文系统综述口腔菌群在婴幼儿期、儿童及青少年期、成年期和老年期的增龄性演替规律，分析各年龄段与菌群失调相关的口腔疾病，探讨影响口腔菌群增龄性变化的宿主、微环境和外源性等因素，并总结基于微生态调节的干预策略，以期为理解口腔菌群增龄性变化及构建全生命周期口腔微生态健康管理模式提供参考。

【关键词】 增龄性 口腔菌群 微生态 综述

Age-Related Changes in the Oral Microbiota

Zhou Jingzhi[1,2], *Ye Xingchen*[1,3], *Zou Jing*[1,3], *Zou Ling*[1,4], *Cheng Lei*[1,4], *Zhu Zhuoli*[1,5], *Liao Ga*[1], *Zhou Xuedong*[1], *Ren Biao*[1△]. 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. *West China Lecheng Hospital, Sichuan University, Qionghai 361003, China*; 3. *Department of Pediatric Dentistry, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 4. *Department of Endodontics and Operative Dentistry, West China Stomatological Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 5. *Department of Geriatric Dentistry, West China Stomatological Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

△ Corresponding author

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32470205).

[Abstract] The human microbiome consists of microbial communities inhabiting different body sites and their genetic information, and plays an important role in maintaining host health. As an important component of the human microbiome, the oral microbiota contributes to maintaining oral microbial homeostasis, regulating local immune responses, participating in nutrient metabolism, and modulating systemic health. Initial colonization of the oral microbiota in early life lays the foundation for subsequent microbial development and lifelong oral health, and alterations in the oral microbiota are closely associated with various oral and systemic diseases. This review systematically summarizes the age-related succession of the oral microbiota across infancy, childhood and adolescence, adulthood, and old age; analyzes oral diseases associated with microbial dysbiosis at different life stages; discusses host-related, microenvironmental, and exogenous factors influencing age-related changes in the oral microbiota; and summarizes intervention strategies based on microbial ecological regulation. This review aims to provide new insights into age-related changes in the oral microbiota and to support the development of a life-course oral microbial health management model.

[Key words] Age-related Oral microbiota Microecology Review

在人体生态系统中，微生物作为关键的共生组分发挥着不可或缺的作用[1]。口腔作为人体与外界环境交互的重要门户，是人体内微生物多样性、复杂性最高的微生态之一。健康状态下，宿主与微生物之间维持动态平衡；而当这种平衡被打破时，微生态失衡可引发或加重局部及全身多种疾病，成为慢性炎症、感染性疾病和代谢异常的重要影响因素。口腔菌群不仅在维持口腔局部健康中扮演核心角色，更与机体的免疫调节、代谢平衡及多种生理病理过程紧密相连[2-4]。随着生命历程的推进，口腔菌群并非静止不变，而是经历着一系列动态、有序的演替过程。从生命最初的口腔定植开始，历经婴幼儿期、儿童期、青少年期、成年期直至老年期，其菌群结构与宿主的生理变化、免疫状态及外部环境等多种因素相互交织、共同演替。理解这一伴随年龄增长而发生的菌群变迁规律，不仅有助于揭示口腔疾病乃至全身性疾病发生发展

* 国家自然科学基金（No. 32470205）资助

△ 通信作者

出版日期：2026-07-20

的微生物学基础,也为通过干预微生态促进全生命周期健康提供了潜在的可能性。因此,本文旨在系统梳理口腔菌群随年龄变化的动态轨迹,探讨其背后的驱动机制与健康影响,并对相关微生态调控策略进行展望。

1 生命各阶段口腔菌群及增龄性变化特征

口腔菌群的增龄性变化是指口腔菌群在个体全生命周期中,伴随宿主生长发育、成熟和衰老而发生的相对规律性演替过程。为系统阐述口腔菌群在整个生命历程中的动态演变规律,本文依据个体生理发育与增龄性变化的核心特征,并参考世界卫生组织的相关年龄分期标准[5-7],将全生命周期划分为婴幼儿期(0~3岁)、儿童及青少年期(3~18岁)、成年期(18~65岁)和老年期(≥65岁)四个阶段进行论述。

1.1 婴幼儿时期:初始定植与群落建立

生命早期是口腔菌群建立和发育的关键时期,这一过程可追溯至出生前[8]。已有研究表明婴儿口腔菌群的初始定植受多种因素影响,包括分娩方式及产后母婴间的微生物交换[9]。经阴道分娩的婴儿口腔微生物主要来源于母亲产道和肠道微生物,而以剖宫产方式出生的婴儿则更多地接触母亲皮肤和医院环境中的微生物,导致其口腔微生物组成存在差异[10]。

婴幼儿时期口腔菌群的组成是动态演替的过程,有研究表明[11]:出生后的早期阶段以链球菌属(*Streptococcus*)为主导,韦荣球菌属(*Veillonella*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)伴随定植。链球菌作为先锋菌,不仅可通过母乳传递,还可依靠黏膜粘附能力占据生态位,其代谢产物更为后续菌群的定植奠定了基础。随着乳牙的萌出,孪生球菌属(*Gemella*)、颗粒链菌属(*Granulicatella*)、罗氏菌属(*Rothia*)和嗜血杆菌属(*Haemophilus*)等菌群丰度开始增加,口腔微生物多样性显著提升。至1岁以后,放线菌属(*Actinomyces*)和奈瑟菌属(*Neisseria*)等晚期定植菌开始显著增多,标志着口腔菌群向更复杂、更成熟的成人化结构发展。以上研究结论也说明,婴幼儿口腔菌群的初始多样性相对较低,随着乳牙萌出和饮食多样化,多样性逐渐增加。

1.2 儿童与青少年时期:群落多样化与发展

儿童及青少年期是口腔微生态走向成熟和稳定的关键时期,随着乳牙列和恒牙列的相继建立,儿童口腔菌群经历显著变化[12]。这一时期,口腔内不同生态位的微生物组成差异变得更加明显,牙齿的萌出为微生物提供了新的附着表面,包括牙体组织的平滑面、窝沟点隙和邻接区域,以及龈下含氧量低的生态位点,这些微环境的差异支持了不同需求的微生物的定植和发展[13]。

在此期间,与婴幼儿时期相似,链球菌属仍然是口腔中的优势菌属之一,但儿童及青少年时期口腔菌群的整体多样性和复杂性显著增加。有研究表明在唾液样本中,晚期定植菌属的丰度持续上升,例如普雷沃菌属(*Prevotella*)、韦荣球菌、奈瑟菌属、放线菌属、嗜血杆菌属及梭杆菌属(*Fusobacterium*)等需氧和厌氧菌逐渐占据口腔菌群的优势地位[14-15]。在混合牙列期,卟啉单胞菌属和二氧化碳噬纤维菌属(*Capnocytophaga*)的丰度开始出现较明显的增长,预示着菌群向成人化模式的过渡[16]。同时,放线菌属和罗氏菌属等在健康牙面菌斑中的比例也趋于稳定,而普雷沃菌属的某些菌种则被发现与青春期的牙龈健康状况变化存在关联[17]。这些研究共同表明,儿童及青少年期的口腔核心菌群从以链球菌为主导的简单结构,向一个由多种严格厌氧菌和兼性厌氧菌共同构成的、功能更为复杂的成熟微生态系统转变。

1.3 成年期:群落稳定与生态平衡

健康成年人的口腔微生态是一个高度复杂、多样化且相对稳定的生态系统[1]。在人类微生物组计划中即对健康成人口腔各种不同生态位点的样本进行了测序,结果表明健康成年人的口腔微生物在门水平上表现出高度的保守性,主要由厚壁菌门(*Firmicutes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)和梭杆菌门(*Fusobacteria*)主导[18]。这些在健康口腔生态系统中,跨个体、跨样本稳定存在,并在维持微生态平衡中发挥基础作用的微生物是口腔核心菌群。在属水平上,链球菌属是遍布所有口腔生态位(如唾液、牙菌斑、舌背、黏膜)的优势菌属,与之共生的韦荣球菌属、放线菌属、普雷沃菌属、嗜血杆菌属、奈瑟菌属和罗氏菌属等共同构成了健康成人口腔的核心菌群[19]。值得注意的是,不同生态位有其特异性:龈上菌斑富含放线菌和链球菌,而龈下菌斑则由于严格的厌氧环境,成为普雷沃菌属、梭杆菌属、卟啉单胞菌属和坦氏菌属等牙周相关病原菌的主要栖息地。

1.4 老年期:生态简化与疾病易感

老年时期由于生理性衰老和多种病理因素,口腔环境发生改变,包括唾液分泌减少、牙龈退缩、牙周袋形成、牙列缺损和牙列缺失等,这些变化共同导致口腔微生态的重构。大规模横断面研究揭示,与健康成年人相比,老年人口腔菌群的核心结构虽得以保留,但其组成与功能已发生显著改变[20]。老年人口腔微生物α-多样性显著降低,普雷沃菌属和韦荣球菌属相对丰度则显著上升,这种菌群构成的失调与老年人龋病、牙周病的高发密切相关[21]。这一趋势在中国高龄老人的研究中也得到了印

证, 有研究通过16S rRNA测序技术发现, 尽管链球菌属依然是中国老人唾液中的优势菌属, 但其微生物群落的多样性同样呈现下降态势, 且普雷沃菌属等条件致病菌的比例普遍增高[22]。除细菌外, 老年人口腔真菌也呈现出显著的增龄性失调。白色念珠菌(*Candida albicans*)是其中最主要的条件致病真菌, 其在老年人群中的定植率、载量与多样性均显著高于健康成年人[23]。这种变化与老年期常见的唾液分泌减少、黏膜萎缩、免疫衰老以及佩戴义齿等因素密切相关。尤其值得注意的是, 白色念珠菌与口腔细菌之间存在复杂的相互作用, 它能与链球菌等共聚, 形成更具致病性和耐药性的混合生物膜, 共同加剧根面龋、义齿性口炎等老年常见口腔感染的发生与发展[24-28]。因此, 老年口腔菌群的失衡是一个涉及多种微生物相互影响的综合性过程, 该过程导致的生态简化, 会提高多种口腔疾病的易感性。

1.5　增龄性变化的总体特征

口腔菌群的增龄性变化呈现出一定的规律性和连续性。从婴幼儿期到老年期, 口腔细菌菌群经历了初始定植、多样性增加、相对稳定和生态简化的过程。除细菌外, 口腔真菌的定植呈现两端高、中间低的模式, 白色念珠菌等真菌在免疫系统尚未健全的婴幼儿期和免疫功能逐渐衰退的老年期定植率与丰度均较高; 而在免疫系统处于巅峰的成年期, 其水平则相对较低并保持稳定[29]。这一真菌的动态变化, 与前述细菌菌群从简单到复杂再重构简化的过程相互交织, 共同构成了口腔菌群的完整增龄性图谱(图1)。该演变过程受宿主生理状态、生活方

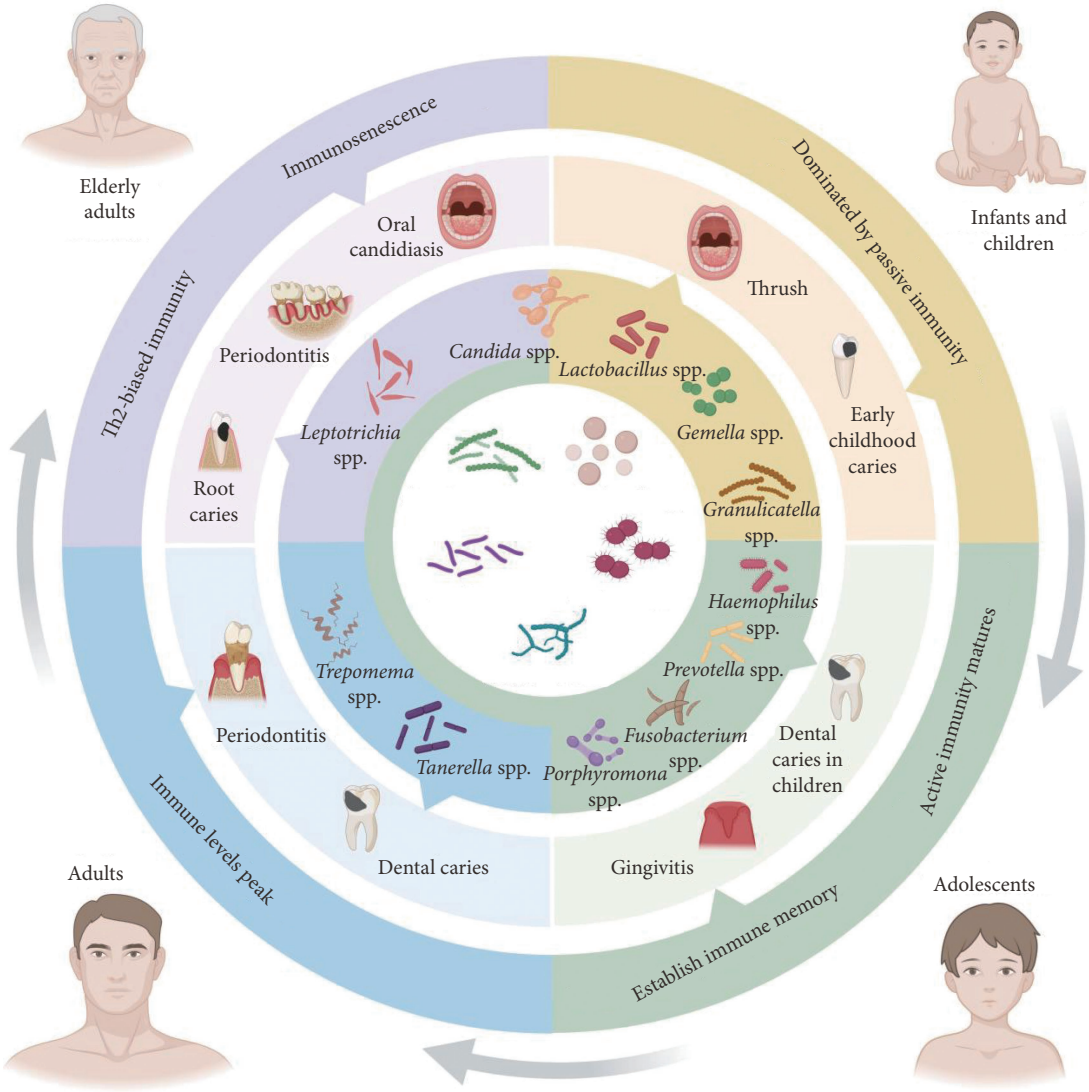


图 1　口腔核心菌群-疾病-免疫的增龄化图谱

Fig 1　Aging-associated atlas of oral core microbiota, disease, and host immunity

The central region represents the core microbiota shared across all age groups; the inner ring illustrates age-specific core microbial members and their age-related successional changes. Dysbiosis of the oral microbiota at each life stage, together with age-related alterations in host immunity depicted in the outer ring, collectively contributes to the development of oral diseases.

式和环境等多种因素共同调控,而该过程塑造的菌群稳态,关系到宿主终身的口腔与全身健康[30]。

2 各年龄段与口腔菌群失调相关的口腔疾病

口腔菌群的生态平衡一旦被打破,偏离该年龄阶段健康微生态,共生菌群稳定性下降、致病或条件致病菌异常扩增,即引发菌群失调,表现为菌群代谢功能紊乱,并伴随炎症反应、组织破坏等临床症状,进而成为多种口腔疾病的始动因子。研究表明与菌群失调相关的口腔疾病也呈现出鲜明的年龄特征,从婴幼儿期的鹅口疮和低龄儿童重度龋,到儿童青少年期的龋病与牙龈炎,再到成年期及老年期的慢性牙周炎、根面龋及口腔念珠菌病等,均与年龄相关的微生物生态失衡相关(图1)。

2.1 婴幼儿时期

婴幼儿期是口腔菌群建立的关键时期,也是特定口腔感染的易感期。鹅口疮,又称急性假膜型念珠菌病,主要由白色念珠菌的过度增殖引起。新生儿的口腔菌群定植始于分娩过程,母体是其首要菌群来源[31]。健康足月儿口腔中可被检出念珠菌定植[12],有研究认为其重要来源之一是母亲的阴道菌群。母体阴道念珠菌定植是导致新生儿发生同类定植的关键风险因素,且这一风险在早产与低出生体重儿中尤为显著[32-33]。而白色念珠菌是机会致病性真菌,当宿主出现免疫力低下或菌群失调时,口腔微生态的平衡被打破,可能失去了对真菌的生态控制,最终导致白色念珠菌的致病性扩张[34-35]。研究表明,相比于仅使用碳酸氢钠治疗鹅口疮,联合益生菌的疗效更好、复发率更低,说明调节和维持口腔菌群的稳态对抵抗口腔疾病具有重要意义[36]。奶瓶龋是婴幼儿期典型的菌群失调相关疾病,现多归入低龄儿童龋(ECC)范畴。乳牙萌出后,持续暴露含糖条件下,牙菌斑内变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、放线菌等产酸、耐酸菌被选择性富集,导致局部 pH 下降、牙釉质脱矿和龋损形成[37-38]。

2.2 儿童与青少年时期

低龄儿童龋是儿童时期最常见的慢性疾病,被广泛认为是一种经典的微生态失调性疾病。与无龋儿童相比,患龋儿童唾液中部分细菌的相对丰度高于无龋组,包括龋齿罗氏菌(*Rothia dentocariosa*)、格氏放线菌(*Actinomyces graevenitzii*)、韦荣球菌(*Veillonella* sp. oral taxon 780)、唾液普雷沃菌(*Prevotella salivae*)和变异链球菌等。相反,牙周梭杆菌(*Fusobacterium periodonticum*)和纤毛菌(*Leptotrichia* sp. *oral clone FP036*)在无龋儿童中的丰度高于患龋儿童[39]。除了上述菌属外,有龋儿童的唾液样本中双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)及斯卡多维亚菌属(*Scardovia* spp.)也具有较高的相对丰度[40],除细菌之外,真菌,尤其是白色念珠菌在低龄儿童重度龋中也具有高检出率,且可与变异链球菌互作,增强生物膜稳定性和酸生成能力,从而促进重度低龄儿童龋进展[41-42]。

牙龈炎是儿童及青少年时期常见的牙周相关菌群失调疾病之一[43]。随着恒牙萌出、牙列拥挤以及青春期激素水平波动,牙菌斑易在龈缘及邻间隙堆积。菌斑生物膜成熟后,龈缘局部微环境由以兼性厌氧菌为主逐渐向厌氧、促炎菌群转变,导致牙龈红肿、出血和龈沟液炎症因子升高。青春期牙龈炎还与性激素变化有关;进入青春期后,牙龈炎指数升高,并伴随普雷沃菌属比例增加,说明激素变化可能改变龈下生态环境,使部分牙周相关厌氧菌获得生长优势[44-45]。

在恒牙萌出早期,牙釉质矿化尚未完全成熟,窝沟点隙较深,且儿童青少年常存在高糖饮食和菌斑控制不足等因素,使新萌出的恒牙容易形成致龋性生物膜[46]。在持续糖暴露条件下,牙菌斑内产酸菌和耐酸菌被选择性富集,局部pH反复下降,导致釉质脱矿和龋损形成[47]。

在婴幼儿与儿童时期,口腔微生态的稳定是维持健康的关键。无论是鹅口疮中由白色念珠菌的过度增殖所引发的真菌性菌群失调,还是儿童龋病中由变异链球菌等致病菌主导的细菌性菌群紊乱,均表明口腔疾病与特定微生物的异常定植及菌群整体失衡密切相关。因此维护早期口腔菌群的动态平衡,对于预防口腔疾病至关重要。

2.3 成人时期

成年期是口腔慢性疾病的高发期,牙周炎和龋病是两种与微生物密切相关的主要口腔疾病。牙周炎是常见的慢性感染性疾病,是导致成年人牙齿松动、脱落的最主要原因,其患病率在发达国家高达50%,在发展中国家甚至可达到90% [48]。第四次全国口腔健康调查显示,中国成人牙周炎的患病率为52.8%,其中重度牙周炎的患病率为10.6% [49],极大的影响了人们的生活质量。与许多感染性疾病不同的是,牙周炎常由共生微生物中部分菌种过度生长引起,而并非由外源病原体引起。且随着牙周炎的进展,口腔菌群的组成也会发生动态变化。研究表明,健康状态与牙周炎状态下的菌群存在显著差异,牙周炎的菌群多样性和生物量更高。从健康到牙周炎的菌群结构变化过程中,牙周炎中出现新的优势类群,并不是完全取代健康状态下物种。牙周炎菌群中卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、螺旋体(*Spirochetes*)、互养菌

(*Synergistetes*)、厚壁菌和绿弯菌(*Chloroflexi*) 等类群的比例更高, 而健康状态下放线菌属的比例更高[50]。

成人龋病也是主要的口腔慢性感染性疾病之一, 未得到及时治疗的龋病还可能进展为牙髓炎、根尖周炎, 影响患者的进食及生活质量。它的发生同样与菌群失衡相关。龋病活动性高的个体中, 变异链球菌、乳酸杆菌以及普雷沃菌属等耐酸、产酸菌的丰度显著升高[51]。一些通常被认为有益的菌群, 如链球菌属中的血链球菌(*Streptococcus sanguinis*)和口腔链球菌(*Streptococcus oralis*)等相对减少[52]。基于龋病口腔微生物的变化规律, 已有较多研究开始将唾液菌群的结构与功能作为龋病发生的潜在预测标志物加以应用, 例如普雷沃菌属被发现与龋病风险相关, 可作为潜在龋病发生的风险预测指标[53]。

成人口腔微生态失调的影响远不止于口腔局部。口腔作为消化道和呼吸道的共同入口, 是连接外界环境与机体内部的重要枢纽。大量研究表明, 口腔作为消化道的起点, 其微生物也可以通过吞咽和唾液进入胃肠道, 影响肠道菌群组成。虽然健康肠道屏障通常能够限制多数口腔细菌长期定植, 但在胃酸屏障减弱、炎症性肠病或肠道菌群失衡等情况下, 部分口腔来源细菌更容易在肠道定植并参与炎症反应。例如, 具核梭杆菌原本是常见口腔菌, 但在结直肠癌组织中常被检出, 口腔菌群失衡不仅可能改变肠道微生物组成, 还可能与炎症性肠病、结直肠癌等胃肠疾病发生发展相关[54-55]。部分口腔致病菌还能够通过血运循环或免疫途径抵达母体子宫和胎盘导致妊娠不良结局及其它并发症等[56]。例如, 牙周炎患者牙龈上皮屏障破坏、龈沟出血和局部炎症增加, 使牙周致病菌及其脂多糖、蛋白酶等毒力因子更容易进入血液循环。口腔致病菌或其成分能够经血流到达胎盘和胎膜, 引发局部炎症。已有研究在胎盘组织中检测到与牙周炎相关的细菌, 且严重牙周炎孕妇发生不良妊娠的风险显著升高[57-58]。牙周炎患者的口腔菌群与动脉粥样硬化等心血管疾病以及阿尔茨海默症等神经系统疾病均被证实存在密切关系[59], 说明健康的口腔菌群对于全身健康具有重要影响。

2.4　老年时期

老年期口腔疾病表现出与年龄相关的特殊性, 根面龋、牙周炎和义齿性口炎是老年人中常见的口腔问题。随着牙龈退缩, 牙根面暴露, 根面龋的发病率显著上升, 根面龋相关的菌群组成与冠部龋有所不同, 健康根面的菌群包含: 具核梭杆菌多形亚种(*Fusobacterium nucleatum* subsp. *polymorphum*)、纤毛菌属、有害砂杆菌(*Selenomonas noxia*)、冠形链球菌(*Streptococcus cristatus*) 及口腔金氏菌(*Kingella oralis*) [60]。而根面龋患者的菌群以放线菌属、乳酸杆菌、变形链球菌、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、砂杆菌属克隆CS002(*Selenomonas* sp. clone CS002)、奇异菌属(*Atopobium*) 和欧陆森菌属(*Olsenella*)、多糖普雷沃菌(*Prevotella multisaccharivorax*)、不解糖假分枝杆菌(*Pseudoramibacter alactolyticus*) 以及丙酸杆菌属菌株FMA5(*Propionibacterium* sp. strain FMA5)为主[60-61]。

义齿性口炎是佩戴活动义齿的老年人中常见的炎症状态, 其特征是义齿承托区黏膜的炎症反应; 白色念珠菌在义齿性口炎的发生中起核心作用, 它能够在义床基表面形成生物膜, 持续刺激黏膜组织; 其他细菌如链球菌、放线菌也可能参与这一过程[21,62]。

老年人牙周炎通常表现为慢性进展型, 与年龄相关的免疫衰老和炎症性衰老加剧了牙周组织的破坏[63-64]。老年牙周炎患者口腔中牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)和福赛坦菌(*Tannerella forsythia*)的丰度较高, 同时伴有人体免疫反应的变化, 如促炎细胞因子(IL-1β、IL-6和TNF-α)水平升高[65]; 真菌如念珠菌可能与传统的牙周病病原体一起在牙周炎中发挥作用[66]。牙周炎患者长期存在慢性低度炎症和反复短暂菌血症, 牙周致病菌及其代谢物可进入血液循环, 已有研究在动脉粥样硬化斑块中检测到牙龈卟啉单胞菌, 说明口腔微生物可能参与动脉粥样硬化进展, 而牙周炎可能通过持续性炎症负荷增加心血管疾病风险[67]。在部分阿尔茨海默病患者脑组织或中可检测到牙周病相关微生物特征, 牙龈卟啉单胞菌及其毒力因子牙龈素(Gingipains)可通过血脑屏障损伤、外周炎症放大和脑内免疫激活等机制影响神经系统[68]。阿尔茨海默病患者自我口腔清洁能力下降、吞咽功能减退和护理依赖增加, 更易发生牙菌斑堆积、牙周炎和口腔菌群失衡[69]。糖尿病患者牙周炎患病率更高且程度更重[70], 其高血糖状态可改变唾液成分、龈沟液营养环境和宿主免疫反应, 促进口腔菌群向炎症相关状态转变; 同时, 牙周炎和口腔菌群失衡又可通过增加全身炎症因子、氧化应激和胰岛素抵抗, 进一步加重血糖控制不良, 二者形成相互促进的“炎症—代谢失衡”循环[71-72]。

老年人常伴多种全身性疾病及多重用药情况, 这些因素进一步影响口腔菌群组成与健康。因此老年人口腔健康管理需综合考虑多种因素, 采取多学科协作模式。

3　口腔菌群增龄性变化的影响因素

口腔菌群随年龄增长出现的演替并非由单一因素决定, 而是宿主、口腔微环境以及外源性因素等多因素相互

作用的结果。

3.1 宿主整体因素

宿主因素是口腔菌群增龄性变化的内在驱动力,免疫系统的功能状态对口腔菌群的组成具有深远影响(图一)。在生命初期,新生儿获得性免疫(如T细胞、B细胞)还不成熟,更多依赖于先天免疫和被动免疫,例如来自母乳中的免疫活性成分(如分泌型IgA)来维持口腔微生态的初步平衡[73-75]。当有其他因素,如免疫缺陷、抗生素使用打破平衡时,就可能导致鹅口疮等菌群失调相关疾病的发生。进入儿童及青少年期,免疫系统逐步成熟,其调控方式从依赖被动免疫转向主动免疫。步入成年后,免疫-微生物平衡达到巅峰,而随后的免疫衰老则成为主导因素。有研究揭示,中年时期T细胞发生的非线性转录重编程及其导致的Th2免疫应答偏向,是驱动免疫衰老的核心早期事件[76]。这一关键变化连同B细胞对重复抗原(如常见口腔菌)应答能力的下降,共同削弱了口腔黏膜免疫的监视与平衡能力[76]。在口腔局部,中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞趋化、吞噬和杀菌能力减弱,使牙龈沟及牙周袋内微生物清除效率下降,牙周相关厌氧菌和机会致病菌更易扩增。此外,老年期唾液分泌减少及分泌型IgA、乳铁蛋白、溶菌酶等抗菌成分变化,进一步降低对菌群的调控能力[77]。这些变化可能导致宿主对口腔中共生菌和条件致病菌的免疫控制力减弱,从而直接促使口腔菌群随年龄增长而失调,表现为菌群多样性降低、促炎菌群增多,并最终加剧了牙周病、念珠菌感染等增龄性口腔问题。

除免疫因素外,唾液是维持口腔菌群平衡的关键因素,其成分和流速随年龄增长而变化。唾液不仅含有抗菌成分,还含有调节微生物附着和生长的多种因子[78]。部分人群可能因药物副作用或自身免疫疾病(例如干燥综合征)而出现唾液分泌减少,导致口腔清洁能力下降,微生物清除机制受损,从而改变口腔菌群组成和增加疾病风险[79]。

激素变化也是影响口腔菌群的重要因素。青春期、孕期和更年期的激素波动都会影响口腔菌群组成[80]。例如,雌激素和孕激素水平升高可增加牙龈血管通透性并增强炎症反应,并改变龈下微生态环境,使部分牙周相关厌氧菌,如中间普雷沃菌等,获得生长优势[81]。同时,牙周炎症会导致人体免疫和激素水平失调,对一些神经、心血管等系统性疾病有潜在影响,例如阿尔茨海默病、动脉粥样硬化等[70, 82]。

遗传因素在口腔微生物定植和组成中同样发挥作用。研究表明,同卵双胞胎的口腔微生物组成比异卵双胞胎更为相似[83]。此外,尽管口腔微生物组的大部分变异由环境因素决定,但具有高度遗传性的口腔菌群仍能被鉴定出来,这些遗传性最强的口腔菌群,不倾向于与其他类群共存,并且其丰度随年龄增长和糖摄入频率增加而下降,这些研究结果充分说明宿主的遗传背景会影响口腔微生物的定植[83-84]。除此之外,牙周炎临床表现的差异性,也与遗传因素有一定的关系。不同遗传背景,可通过影响促炎细胞因子的分泌,影响牙周组织对细菌侵袭的免疫炎症反应。目前已有诸多研究表明IL-1基因型与牙周病之间的关联,并提示IL-1B基因多态性可能是侵袭性牙周炎的风险因素[85-86]。

3.2 口腔局部微环境

口腔内包含多种不同的微环境,如牙釉质表面、牙龈沟、颊黏膜、舌背和腭部,每个微环境都有独特的物化特性。随着年龄增长,这些微环境的变化,直接影响微生物的定植和生长。例如乳牙萌出、乳恒牙更替提供了新的生态位点,在此期间菌群结构就会发生变化,例如罗氏菌属的丰度逐渐上升[11]。到成年时期,牙周袋形成是牙周炎的主要病理改变,为厌氧菌提供了理想的生长环境。牙周袋深度增加导致氧化还原电位降低,有利于专性厌氧菌(如牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌和螺旋体)的生长[50]。到老年时期牙龈退缩是常见的口腔表现,根面的暴露形成新的微生物定植表面。与牙釉质相比,牙骨质表面更不规则,更易积累菌斑,且更易被酸溶解,因此老年人根面龋风险显著增加[60]。此外,牙列缺失和义齿佩戴的口腔生态位点也更为不同,牙齿缺失导致咀嚼功能下降、食物残渣滞留;而活动义齿表面和基托与黏膜之间的间隙为部分厌氧微生物和念珠菌等提供了新的生态位,不合适的义齿还可能造成黏膜创伤,降低局部防御能力,增加感染风险[25]。

随着年龄增长,咀嚼肌力量下降、牙齿缺失、咬合支持减少及神经肌肉协调能力减弱,可导致咀嚼效率下降。咀嚼功能减退不仅会改变食物质地选择,使老年人更倾向于摄入软食和精细碳水化合物,减少食物对牙面的机械清洁作用,并降低咀嚼刺激所诱导的唾液分泌,从而为产酸菌、耐酸菌及厌氧菌的积累创造条件[87-88]。口腔黏膜屏障和局部免疫微环境的老化也是菌群演替的重要基础。老年期口腔黏膜上皮更新和损伤修复能力下降,细胞间连接、黏液层、抗菌肽、分泌型IgA及局部免疫细胞功能均可能发生改变,使黏膜对微生物黏附、侵袭和过度增殖的限制能力减弱;屏障功能受损后,微生物及其代谢产物更容易刺激局部炎症[75, 89]。口腔内氧化还原电位和氧张力的改变能够影响菌群结构。老年期随着菌斑增

厚、牙周袋加深，龈下环境氧化还原电位下降，形成适合厌氧菌定植的生态位。因此，牙周袋内低氧、低氧化还原电位环境可促进牙龈卟啉单胞菌、福赛坦纳菌、齿垢密螺旋体（*Treponema denticola*）等牙周相关致病厌氧菌扩增[90]。

3.3　微生物遗传背景

除上述宿主及局部微环境因素外，细菌自身的遗传背景也是影响其在不同年龄阶段口腔微生态中定植和竞争的重要因素。年龄相关的牙萌出、牙周袋形成、根面暴露及义齿佩戴等改变，为不同微生物提供了新的生态位；而能否在这些生态位中成功定植，不仅取决于物种组成，也与同一物种内部不同菌株或基因型的功能差异密切相关。同一细菌物种内部并非功能完全一致，不同基因型或菌株可在代谢能力、黏附、生物膜形成、免疫逃逸和毒力表达方面表现出显著差异。例如，变异链球菌临床分离株具有广泛的基因型多样性，并在产酸、耐酸、增殖速率和生物膜形成能力方面存在差异，致龋风险也不尽相同[91-92]。牙龈卟啉单胞菌不同 *fimA* 基因型在菌毛结构、黏附、上皮细胞侵袭及炎症激活能力方面存在差异，提示同一物种内的基因型差异可影响其牙周生态位适应和致病潜能[93-95]。

3.4　外源性因素

饮食习惯是影响口腔菌群的最重要外源性因素之一。高糖饮食选择性地促进产酸菌（如变异链球菌和乳酸杆菌）的生长，导致龋病发生。相反，富含纤维的食物（如蔬菜水果）通过机械摩擦作用帮助清洁牙齿表面，并刺激唾液分泌。老年人因咀嚼功能下降往往选择软食，减少了食物的自洁作用，可能进一步影响口腔菌群平衡[96]。

口腔卫生习惯直接决定菌斑生物膜的积累程度[97]。规律刷牙和使用牙线可以有效控制菌斑生物膜的厚度和组成，防止菌群向致病方向发展。老年人因行动不便、认知障碍或视力下降，口腔卫生维护能力往往下降，导致菌斑控制不佳。不良口腔卫生习惯，例如吸烟也是口腔微生物组的重要影响因素，烟草中的尼古丁和其他化学物质改变口腔环境，促进厌氧菌生长，抑制有益菌定植。研究表明，吸烟者口腔中牙周致病菌（如牙龈卟啉单胞菌和福赛坦菌）的丰度显著高于非吸烟者，而共生菌如韦荣球菌的数量减少[98]。

药物使用、放疗等对口腔菌群影响也尤为显著。许多常用药物（如抗抑郁药、抗高血压药和利尿剂）有减少唾液流量的副作用，导致口干症，严重影响口腔菌群平衡[99-100]，抗生素的长期或不合理使用可能扰乱口腔菌群的正常演替，导致机会性感染（如念珠菌病）[101]。头颈部放疗会损伤口腔黏膜和唾液腺，造成口干、唾液缓冲能力下降，破坏局部免疫屏障，使健康核心菌群稳定性降低[102]。

除此之外，社会经济因素和医疗可及性同样影响口腔菌群的增龄性变化。教育水平、收入状况和定期口腔检查习惯等，都与口腔健康密切相关。

4　干预策略

针对口腔菌群增龄性变化的干预策略应以生态平衡为核心，通过多途径维护或恢复健康的菌群。

4.1　基础干预措施

机械性菌斑控制仍是基础干预措施，包括正确刷牙、使用牙线和牙间隙刷等，其中使用牙间隙刷辅助刷牙可高效清除牙间菌斑，降低菌斑指数和牙龈炎发生率，减少致病菌定植，改善老龄化导致的牙间菌群堆积和炎症失衡[103]。对于老年人、婴幼儿以及因身体状况限制自理能力的个体，可使用冲牙器等辅助工具，或由照护者帮助完成口腔清洁。

定期口腔检查和专业清洁也是各年龄段维护口腔菌群平衡的重要措施。口腔医生不仅能早期发现和处理问题，还可提供个体化的口腔卫生指导，处理可能影响口腔菌群稳态的局部因素（如不良修复体、龋洞），从而帮助维持健康的口腔微生物组。

4.2　微生物调节

微生物调节的应用需结合生命不同阶段的生态特点，近年来针对不同年龄段的特异性方案得到深入研究。

婴幼儿期的干预核心在于支持健康菌群的初始定植。结合母婴菌群传递规律，在婴儿期早期定植有益菌，能构建抗老龄化的口腔微生态屏障[12, 52]。研究表明，给孕妇及新生儿补充罗伊氏乳杆菌（*Lactobacillus reuteri*），可显著减少婴幼儿早期龋的发生[104]。补充唾液链球菌（*Streptococcus salivarius*）等益生菌可调节口腔菌群平衡，增强黏膜屏障功能，从而抑制变异链球菌、牙龈卟啉单胞菌等致病菌[105]。

儿童与青少年期存在乳恒牙替换、激素波动等多种因素，增加菌斑滞留和菌群失调风险。因此，可采用益生菌辅助调节。益生菌如罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌（*Lacticaseibacillus rhamnosus*）等可通过竞争黏附位点、产生抑菌物质和调节生物膜结构，降低变异链球菌等致龋菌水平[106]。必要时还可短期联合抗菌漱口水与益生菌制剂，以维持菌群稳态。

成年期的干预旨在维护菌群稳定，控制病原菌增殖。研究显示，罗伊氏乳杆菌能有效抑制牙龈卟啉单胞菌等牙周致病菌，改善牙龈炎患者的临床指标[107]。补充罗伊

氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌等益生菌,还可通过竞争营养物质、黏附于口腔上皮细胞阻断致病菌定植;其中鼠李糖乳杆菌可抑制白色念珠菌的增殖、侵袭和损伤,抑制白色念珠菌生物膜形成,减少对口腔黏膜的损伤,防止微生态失衡[29-30]。补充副干酪乳杆菌 SD1(*Lactobacillus paracasei* SD1)还可使该益生菌在停用后持续定植 4 周,能够降低唾液中的变异链球菌水平,维持菌群代谢稳态,增强口腔菌群抗龋能力[108]。此外,局部应用氟化物可富集拟杆菌属等健康菌群,抑制变异链球菌、牙龈卟啉单胞菌等致病菌生长[13]。还可以通过洁治、根面平整等牙周基础治疗清除牙菌斑生物膜,或者结合抗生素靶向抑制致病菌[109]。

针对老年人口腔菌群多样性降低的特点,可以补充与健康微生态相关的有益菌,从而维持菌群稳定;补充唾液链球菌等益生菌,增加口腔菌群丰富度,可以逆转老龄化相关的菌群失衡[52, 60]。此外,研究表明,局部应用罗伊氏乳杆菌 DSM 17 938 和 ATCC PTA 5 289 能够降低口腔念珠菌的高定植[110]。还可以通过人工唾液补充、咀嚼刺激(如咀嚼石蜡或无糖口香糖)激活咀嚼—唾液反射,提升唾液分泌,并且避免长期使用影响唾液分泌的药物,改善口干症状;利用唾液中的抗菌酶(如溶菌酶)、碳酸氢盐等维持口腔 pH 稳定,抑制酸性致病菌增殖等[21, 60, 78-79]。针对老年根龋高发人群,可采用机械清创等治疗手段联合益生菌干预,减少病变部位致病菌定植[61]。此外,可以通过强化唾液中抗菌蛋白(如组蛋白、黏蛋白、乳铁蛋白、溶菌酶)功能,补充富脯氨酸蛋白、唾液素等,促进牙釉质再矿化,维持牙体组织完整性以稳定口腔菌群稳态[40, 78]。

口腔菌群移植(oral microbiota transplantation, OMT)是将健康供体来源的口腔微生物群落,或经过筛选的口腔微生物,移植到存在口腔菌群失衡的受体口腔内,通过竞争性抑制致病菌、恢复代谢等方式重建健康相关菌群结构,恢复口腔稳态,达到预防或治疗疾病的目的[111]。目前已有动物实验、体外研究和少量临床研究表明OMT有望用于龋病、牙周炎、口臭以及放化疗相关口腔黏膜炎等疾病的治疗[112-114],这些疾病与口腔菌群增龄性变化密切相关,OMT可能是未来用于重建健康型口腔微生态的一种新策略。

4.3 增强宿主防御

增强宿主自身防御能力是维持口腔菌群稳态的重要内源性策略。主要包括强化黏膜屏障功能、提升唾液抗菌与免疫保护作用、维持适度黏膜免疫监视等。口腔黏膜上皮是抵御微生物侵入的第一道防线,健康口腔黏膜依靠完整的上皮结构、持续脱落更新、紧密连接、角化层以及局部免疫细胞来限制微生物定植和侵入[115]。通过保护上皮完整性、促进上皮更新和修复、维持牙龈结合上皮屏障功能,能够降低病原微生物黏附、侵袭和跨上皮迁移。唾液含有溶菌酶、乳铁蛋白、组蛋白富集肽 histatins、防御素、LL-37、黏蛋白和分泌型 IgA 等防御成分,增强唾液流量和抗菌肽、免疫球蛋白水平,有助于提高口腔自清洁能力、抑制病原黏附并维持菌群生态平衡[116-118]。

口腔稳态依赖于适度的黏膜免疫监视机制,其中中性粒细胞在牙龈沟中的迁移有助于持续清除菌斑相关微生物,Th17/IL-17轴则在抗白色念珠菌等真菌感染中发挥关键保护作用,但其过度激活可能驱动牙周组织破坏,因此维持中性粒细胞活性与Th17调控之间的动态平衡,是避免“防御过度导致损伤”的关键机制[115, 119-120]。

此外,维生素D通过调控钙磷代谢、维持骨稳态以及促进抗菌肽表达参与宿主免疫防御,其在牙周组织中还可发挥抗炎与免疫调节作用,从而影响牙周炎进展及牙槽骨吸收过程[121],因此维持适宜维生素D水平可作为增强宿主防御能力的辅助策略。

4.4 微环境调控

调控口腔微环境是维持口腔菌群稳态的重要途径,主要包括稳定局部pH、减少酸性代谢压力以及维持牙体矿化平衡等。口腔菌群结构对局部pH高度敏感,频繁糖摄入会通过快速产酸降低pH,推动酸耐受菌扩增,诱发生态失衡[47]。通过减少游离糖的摄入频率,并增加富含膳食纤维及抗氧化成分的饮食,可降低酸性代谢压力,从源头上维持相对稳定的微环境。与此同时,精氨酸可被口腔部分共生菌通过精氨酸脱亚氨酶系统代谢生成碱性产物,提高菌斑pH,从而对抗糖代谢引起的酸化过程[122-123];在此基础上,使用含氟及含精氨酸等具有生态调节功能的口腔护理产品,可进一步强化口腔pH稳态维持能力。

在牙体层面,釉质及牙本质始终处于脱矿—再矿化的动态平衡之中[124],当局部pH降低并伴随钙、磷离子流失时,脱矿过程占优势,易形成粗糙表面并建立有利于致龋菌黏附的生态位;而在唾液缓冲能力充足且钙、磷及氟离子供应稳定的条件下,再矿化过程得以增强[47]。维持唾液与外源矿化离子供给,以及应用含氟、CPP-ACP或其他生物活性再矿化材料[13, 125],维持牙体表面结构完整性从而降低菌斑滞留风险。

4.5 外源性因素管理

各年龄段均需控制吸烟、饮酒等危险因素,避免口腔菌群失衡。戒烟可逆转吸烟导致的口腔菌群结构异常,恢复变形菌门(如奈瑟菌属、嗜血杆菌属)丰度,修复碳水化合物代谢、外源物降解等功能通路,改善老龄化相关的菌群功能衰退[98]。调整饮食结构,减少精制碳水化合物、

酸性食物和饮料摄入，降低致龋菌代谢产酸对菌群平衡的破坏[96]。通过饮水维持机体水合状态，避免脱水导致的唾液分泌减少及缓冲能力下降，配合唾液中唾液素、富脯氨酸蛋白的作用，保护牙釉质，减少酸性环境下菌群失衡的风险[78-79]。

5　展望

随着微生物组研究的深入，口腔菌群增龄性变化的研究正迈向新的阶段。多组学技术整合将极大深化对口腔菌群增龄性变化机制的理解。通过结合宏基因组学、宏转录组学、代谢组学和蛋白质组学，可以全面揭示口腔菌群的结构和功能变化，以及它们与宿主相互作用的动态过程。

在个性化医疗保健时代，若能够通过分析个体唾液成分，结合对应年龄的口腔菌群的特征来进行口腔疾病甚至全身系统性疾病的风险预测或诊断将具有重大意义。但仍需要更多更深入的临床队列研究来筛选与验证更灵敏、特异性更高的标志物。公共卫生政策应将口腔微生物管理和针对性宣教纳入全生命周期健康管理策略。从孕期和婴幼儿期的早期干预，到老年期的综合口腔保健，有望构建基于口腔菌群稳态的健康体系，对口腔疾病的预防和诊疗具有重要意义。

在微生态干预策略方面，口腔菌群移植作为一种新兴微生态重建策略，旨在将健康供体来源的口腔微生物群导入菌群失衡的受体口腔中，通过恢复健康菌群结构、重建菌群代谢功能，促进口腔微生态恢复健康稳态。OMT有望用于治疗或预防由于口腔菌群增龄性变化引起的老年牙周炎、根面龋、口干以及相关菌群失衡疾病，可能成为维持口腔稳态的重要干预手段，但其临床应用仍处于早期探索阶段。

未来口腔菌群干预应多策略协同发展。噬菌体疗法（phage therapy）基于其对特定致病菌的高度宿主特异性，具有“精准靶向清除”的优势，可用于选择性抑制口腔致病菌。噬菌体疗法在靶向口腔关键致病菌方面已取得重要研究进展。已有研究表明噬菌体在体外能有效控制牙周炎主要致病菌牙龈卟啉单胞菌等的生长[126]。通过基因工程等技术，对益生菌进行功能重构，使其成为表达抗菌肽、纳米抗体、信号干扰分子等物质的工程菌，从而实现对致病菌的定向抑制，也是菌群干预的辅助策略。同时，宿主来源抗菌肽（如防御素）的递送及其类似物的开发，可通过增强机体天然免疫屏障功能实现抗菌作用。深入解析口腔菌群增龄性演替规律，并发展基于个体化微生态特征的精准干预策略，或将成为口腔医学从疾病管理迈向生态健康维护的关键路径。

*　　*　　*

作者贡献声明　周靖芝和叶星辰负责论文构思、可视化、初稿写作和审读与编辑写作，邹静、邹玲、程磊、朱卓立、廖生和周学东负责监督指导和审读与编辑写作，任彪负责论文构思、经费获取、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊，且对将要发表的版本进行最终定稿，并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　Zhou Jingzhi and Ye Xingchen are responsible for conceptualization, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. Zou Jing, Zou Ling, Cheng Lei, Zhu Zhuoli, Liao Ga, and Zhou Xuedong are responsible for supervision and writing--review and editing. Ren Biao is responsible for conceptualization, funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突　本文作者周学东是本刊编委会编委，程磊是本刊编委会青年编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行，且未经其本人经手处理。除此之外，所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests　Zhou Xuedong is a member of the Editorial Board of the journal, Cheng Lei is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参　考　文　献

[1] Proctor L M, Creasy H H, Fettweis J M, *et al*. The integrative human microbiome project[J]. Nature, 2019, 569(7758): 641-648. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8.

[2] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44. DOI: 10.1038/nri3785.

[3] Peng X, Cheng L, You Y, *et al*. Oral microbiota in human systematic diseases[J]. Int J Oral Sci, 2022, 14(1): 14. DOI: 10.1038/s41368-022-00163-7.

[4] 周学东, 施文元. 口腔微生态学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
Zhou X D, Shi W Y. Oral microecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.

[5] Sawyer S M, Azzopardi P S, Wickremarathne D, *et al*. The age of adolescence[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(3): 223-228. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30022-1.

[6] Beard J R, Officer A M, Cassels A K. The world report on ageing and health[J]. The Gerontologist, 2016, 56(Suppl 2): S163-S166. DOI: 10.1093/geront/gnw037.

[7] Beard J R, Officer A, de Carvalho I A, *et al*. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing[J]. Lancet, 2016, 387(10033): 2145-2154. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.

[8] Arishi R A, Lai C T, Geddes D T, *et al*. Impact of breastfeeding and other early-life factors on the development of the oral microbiome[J/OL]. Front Microbiol, 2023, 14: 1236601. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1236601.

[9] Kim Y H, Lee T Y, Kim H Y, *et al*. Natal factors influencing newborn's oral microbiome diversity[J/OL]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28161. https://doi.org/10.1038/s41598-024-79423-5.

[10] Xu T, Yan L, Sun B, *et al*. Impacts of delivery mode and maternal factors on neonatal oral microbiota[J/OL]. Front Microbiol, 2022, 13: 915423. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.915423.

[11] Dzidic M, Collado M C, Abrahamsson T, *et al*. Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay[J]. ISME Journal, 2018, 12(9): 2292-2306. DOI: 10.1038/s41396-018-0204-z.

[12] Mason M R, Chambers S, Dabdoub S M, *et al*. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches[J/OL]. Microbiome, 2018, 6(1): 152. https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-2.

[13] Yang Z, Cai T, Li Y, *et al*. Effects of topical fluoride application on oral microbiota in young children with severe dental caries[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1104343. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1104343.

[14] Wang Y, Wang S, Wu C, *et al*. Oral microbiome alterations associated with early childhood caries highlight the importance of carbohydrate metabolic activities[J/OL]. mSystems, 2019, 4(6): e00450-19. https://doi.org/10.1128/mSystems.00450-19.

[15] Lif Holgerson P, Esberg A, Sjödin A, *et al*. A longitudinal study of the development of the saliva microbiome in infants 2 days to 5 years compared to the microbiome in adolescents[J/OL]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9629. https://doi.org/10.1038/s41598-020-66658-7.

[16] Crielaard W, Zaura E, Schuller A A, *et al*. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health[J/OL]. BMC Med Genomics, 2011, 4(1): 22. https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-22.

[17] Xu Y, Jia Y H, Chen L, *et al*. Metagenomic analysis of oral microbiome in young children aged 6–8 years living in a rural isolated Chinese province[J]. Oral Dis, 2018, 24(6): 1115-1125. DOI: 10.1111/odi.12871.

[18] Segata N, Haake S K, Mannon P, *et al*. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples[J/OL]. Genome Biol, 2012, 13(6): R42. https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r42.

[19] Zaura E, Keijser B J F, Huse S M, *et al*. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities[J/OL]. BMC Microbiol, 2009, 9(1): 259. https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-259.

[20] Chaturvedi A K, Vogtmann E, Shi J, *et al*. Oral microbiome profile of the US population[J/OL]. JAMA Netw Open, 2025, 8(5): e258283. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.8283.

[21] Sachdeo A, Haffajee A D, Socransky S S. Biofilms in the edentulous oral cavity[J]. J Prosthodont, 2008, 17(5): 348-356. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2008.00301.x.

[22] Wang K, Lu W, Tu Q, *et al*. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6(1): 22943. https://doi.org/10.1038/srep22943.

[23] Arendorf T M, Walker D M. The prevalence and intra-oral distribution of Candida albicans in man[J]. Arch Oral Biol, 1980, 25(1): 1-10. DOI: 10.1016/0003-9969(80)90147-8.

[24] Ghannoum M A, Jurevic R J, Mukherjee P K, *et al*. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals[J]. PLoS Pathog, 2010, 6(1): e1000713. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000713.

[25] Arslan E, Akay C, Erdönmez D, *et al*. Evaluation of the effect of new generation denture base materials aged in artificial saliva at different pH levels on surface roughness and *Candida albicans* adhesion[J/OL]. BMC Oral Health, 2025, 25: 356. https://doi.org/10.1186/s12903-025-05700-4.

[26] Hu Y, Niu Y, Ye X, *et al*. *Staphylococcus aureus* synergized with *Candida albicans* to increase the pathogenesis and drug resistance in cutaneous abscess and peritonitis murine models[J/OL]. Pathogens, 2021, 10(8): 1036. https://doi.org/10.3390/pathogens10081036.

[27] Xiong K, Zhu H, Li Y, *et al*. The arginine biosynthesis pathway of *Candida albicans* regulates its cross-kingdom interaction with *Actinomyces viscosus* to promote root caries[J/OL]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0078222. https://doi.org/10.1128/spectrum.00782-22.

[28] Du Q, Ren B, Zhou X, *et al*. Cross-kingdom interaction between *Candida albicans* and oral bacteria[J/OL]. Front Microbiol, 2022, 13: 911623. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.911623.

[29] Sam Q, Chang M, Chai L. The fungal mycobiome and its interaction with gut bacteria in the host[J/OL]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 330. https://doi.org/10.3390/ijms18020330.

[30] d'Enfert C, Kaune A K, Alaban L R, *et al*. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives[J/OL]. FEMS Microbiol Rev, 2021, 45(3): fuaa060. https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa060.

[31] Dominguez-Bello M G, Costello E K, Contreras M, *et al*. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(26): 11971-11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107.

[32] Bogaert D, van Beveren G J, de Koff E M, *et al*. Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(3): 447-460, e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.018.

[33] Gedefie A, Shimeles G, Motbainor H, *et al*. Vaginal colonization and vertical transmission of Candida species: prevalence and associated factors among pregnant women and their neonates at public health facilities of Northeast Ethiopia[J/OL]. BMC Pregnancy Childbirth, 2025, 25(1): 22. https://doi.org/10.1186/s12884-024-07103-9.

[34] Boscarino A. Oral thrush in newborns[J]. Br Dent J, 2023, 235(7): 447. DOI: 10.1038/s41415-023-6394-4.

[35] Zhou Y, Cheng L, Lei Y L, *et al*. The interactions between *Candida albicans* and mucosal immunity[J/OL]. Front Microbiol, 2021, 12: 652725. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652725.

[36] 崔翠梅, 刘颖萍. 卫常宝益生菌与碳酸氢钠联合用药治疗鹅口疮临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(2): 115-116. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2023.02.008.

[37] Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein M I, *et al*. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries[J]. Mol Oral Microbiol, 2017, 32(1): 24-34. DOI: 10.1111/omi.12152.

[38] Zheng H, Xie T, Li S, *et al*. Analysis of oral microbial dysbiosis associated with early childhood caries[J/OL]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 181. https://doi.org/10.1186/s12903-021-01543-x.

[39] Jiang S, Gao X, Jin L, *et al*. Salivary microbiome diversity in caries-free and caries-affected children[J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 1978. https://doi.org/10.3390/ijms17121978.

[40] Hemadi A S, Huang R, Zhou Y, *et al*. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment[J]. Int J Oral Sci, 2017, 9(11): e1. DOI: 10.1038/ijos.2017.35.

[41] Liu Y, Wang Z, Zhou Z, *et al*. *Candida albicans CHK1* gene regulates its cross-kingdom interactions with *Streptococcus mutans* to promote caries[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106(21): 7251-7263. DOI: 10.1007/s00253-022-12211-7.

[42] Jin P, Wang L, Chen D, *et al*. Unveiling the complexity of early childhood caries: *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* cooperative strategies in carbohydrate metabolism and virulence[J/OL]. J Oral Microbiol, 2024, 16(1): 2339161. https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2339161.

[43] Blufstein A, Pejcic N, Spettel K, *et al*. Salivary microbiome and MRP-8/14 levels in children with gingivitis, healthy children, and their mothers[J]. J Periodontol, 2024, 95(11): 1035-1047. DOI: 10.1002/JPER.23-0632.

[44] Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, *et al*. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones[J]. J Clin Periodontol, 1994, 21(10): 658-665. DOI: 10.1111/j.1600-051X.1994.tb00783.x.

[45] AlHarbi S G, Almushayt A S, Bamashmous S, *et al*. The oral microbiome of children in health and disease—a literature review[J/OL]. Front Oral Health, 2024, 5: 1477004. https://doi.org/10.3389/froh.2024.1477004.

[46] Lynch R J. The primary and mixed dentition, post-eruptive enamel maturation and dental caries: a review[J]. Int Dent J, 2013, 63(Suppl 2): 3-13. DOI: 10.1111/idj.12076.

[47] Marsh P D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease[J/OL]. BMC Oral Health, 2006, 6(Suppl 1): S14. https://doi.org/10.1186/1472-6831-6-S1-S14.

[48] Kassebaum N J, Bernabé E, Dahiya M, *et al*. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression[J]. J Dent Res, 2014, 93(11): 1045-1053. DOI: 10.1177/0022034514552491.

[49] Sun H Y, Jiang H, Du M Q, *et al*. The prevalence and associated factors of periodontal disease among 35 to 44-year-old Chinese adults in the 4th National Oral Health Survey[J]. Chin J Dent Res, 2018, 21(4): 241-247. DOI: 10.3290/j.cjdr.a41082.

[50] Abusleme L, Dupuy A K, Dutzan N, *et al*. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation[J]. ISME J, 2013, 7(5): 1016-1025. DOI: 10.1038/

ismej.2012.174.
[51] Ji M, Xiong K, Fu D, *et al*. The landscape of the microbiome at different stages of root caries[J]. Clin Oral Investig, 2025, 29(4): 217. DOI: 10.1007/s00784-025-06301-9.
[52] Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, *et al*. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6(1): 22164. https://doi.org/10.1038/srep22164.
[53] Yang F, Zeng X, Ning K, *et al*. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations[J]. ISME J, 2012, 6(1): 1-10. DOI: 10.1038/ismej.2011.71.
[54] Elzayat H, Mesto G, Al-Marzooq F. Unraveling the impact of gut and oral microbiome on gut health in inflammatory bowel diseases[J/OL]. Nutrients, 2023, 15(15): 3377. https://doi.org/10.3390/nu15153377.
[55] Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, *et al*. The bacterial connection between the oral cavity and the gut diseases[J]. J Dent Res, 2020, 99(9): 1021-1029. DOI: 10.1177/0022034520924633.
[56] 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): 1789-1796. DOI: 10.1128/IAI.01395-09.
[57] Vanterpool S F, Been J V, Houben M L, *et al*. Porphyromonas gingivalis within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146157. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146157.
[58] Fischer L A, Demerath E, Bittner-Eddy P, *et al*. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 383-392, e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.029.
[59] Dominy S S, Lynch C, Ermini F, *et al*. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors[J/OL]. Sci Adv, 2019, 5(1): eaau3333. https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333.
[60] Preza D, Olsen I, Aas J A, *et al*. Bacterial profiles of root caries in elderly patients[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(6): 2015-2021. DOI: 10.1128/JCM.02411-07.
[61] Preza D, Olsen I, Willumsen T, *et al*. Microarray analysis of the microflora of root caries in elderly[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28(5): 509-517. DOI: 10.1007/s10096-008-0662-5.
[62] Feng X, Gan X, Ren B, *et al*. Spatial and temporal dynamic changes of oral microbiome in removable partial denture wearers: a longitudinal study using full-length 16S rRNA sequencing[J/OL]. J Oral Microbiol, 2025, 17(1): 2589655. https://doi.org/10.1080/20002297.2025.2589655.
[63] Hajishengallis G. Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity[J]. Mol Oral Microbiol, 2010, 25(1): 25-37. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2009.00562.x.
[64] Hu L, Tang Z, Hu R, *et al*. Ageing and inflammation: what happens in periodontium?[J/OL]. Bioengineering (Basel), 2023, 10(11): 1274. https://doi.org/10.3390/bioengineering10111274.
[65] Wang S Y, Cai Y, Hu X, *et al*. *P. gingivalis* in oral-prostate axis exacerbates benign prostatic hyperplasia via IL-6/IL-6R pathway[J]. Mil Med Res, 2024, 11(1): 30. DOI: 10.1186/s40779-024-00533-8.
[66] Hu Y, Ren B, Cheng L, *et al*. *Candida* species in periodontitis: a new villain or a new target?[J]. J Dent, 2024, 148: 105138. DOI: 10.1016/j.jdent.2024.105138.
[67] Kozarov E V, Dorn B R, Shelburne C E, *et al*. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(3): e17-e18. DOI: 10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a.
[68] Jungbauer G, Stähli A, Zhu X, *et al*. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease: a causative relationship?[J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 59-82. DOI: 10.1111/prd.12429.
[69] Delwel S, Binnekade T T, Perez R, *et al*. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 93-108. DOI: 10.1007/s00784-017-2264-2.
[70] Chapple I L C, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases[J]. J Periodontol, 2013, 84(4S): S106-S112. DOI: 10.1902/jop.2013.1340011.
[71] Silva D N A, Casarin M, Monajemzadeh S, *et al*. The microbiome in periodontitis and diabetes[J/OL]. Front Oral Health, 2022, 3: 859209. https://doi.org/10.3389/froh.2022.859209.
[72] Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, *et al*. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(2): 138-149. DOI: 10.1111/jcpe.12837.
[73] Rogier E W, Frantz A L, Bruno M E C, *et al*. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(8): 3074-3079. DOI: 10.1073/pnas.1315792111.
[74] Wang J, Shen J, Chen D, *et al*. Secretory IgA reduced the ergosterol contents of *Candida albicans* to repress its hyphal growth and virulence[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2024, 108(1): 342. DOI: 10.1007/s00253-024-13182-7.
[75] Zhou J, Wang J, Shen J, *et al*. The roles of salivary secretory IgA on the development of oral candidiasis[J/OL]. Front Oral Health, 2026, 7: 1760095. https://doi.org/10.3389/froh.2026.1760095.
[76] Gong Q, Sharma M, Glass M C, *et al*. Multi-omic profiling reveals age-related immune dynamics in healthy adults[J]. Nature, 2025, 648(8094): 696-706. DOI: 10.1038/s41586-024-08392-8.
[77] Yue Z, Li C, Yan F, *et al*. The oral microbiome in aging: a window into health and longevity[J/OL]. J Oral Microbiol, 2025, 17(1): 2589648. https://doi.org/10.1080/20002297.2025.2589648.
[78] Pedersen A M L, Sørensen C E, Proctor G B, *et al*. Salivary secretion in health and disease[J]. J Oral Rehabil, 2018, 45(9): 730-746. DOI: 10.1111/joor.12664.
[79] Pedersen A M L, Sørensen C E, Proctor G B, *et al*. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion[J]. Oral Dis, 2018, 24(8): 1399-1416. DOI: 10.1111/odi.12867.
[80] Yamazaki A, Ogura K, Minami K, *et al*. Oral microbiome changes associated with the menstrual cycle in healthy young adult females[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1119602. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1119602.
[81] Wu M, Chen S W, Jiang S Y, *et al*. Relationship between gingival inflammation and pregnancy[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 623427. DOI: 10.1155/2015/623427.
[82] Kumar P S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease[J]. J Physiol, 2017, 595(2): 465-476. DOI: 10.1113/JP272427.
[83] Gomez A, Espinoza J L, Harkins D M, *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.
[84] Shaw L, Ribeiro A L R, Levine A P, *et al*. The human salivary microbiome is shaped by shared environment rather than genetics: evidence from a large family of closely related individuals[J/OL]. mBio, 2017, 8(5): e01237-17. https://doi.org/10.1128/mBio.01237-17.
[85] Michalowicz B S, Diehl S R, Gunsolley J C, *et al*. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis[J]. J Periodontol, 2000, 71(11): 1699-1707. DOI: 10.1902/jop.2000.71.11.1699.
[86] Liu X, Li H. A systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 713198. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713198.
[87] Lettieri M, Rosa A, Spataro F, *et al*. Chewing matters: masticatory function, oral microbiota, and gut health in the nutritional management of aging[J/OL]. Nutrients, 2025, 17(15). https://doi.org/10.3390/nu17152890.
[88] Sekundo C, Frese C, Alich N, *et al*. Very old age impacts masticatory performance: a study among sexagenarians to centenarians[J/OL]. Clin Oral Investig, 2024, 28(6): 349. https://doi.org/10.1007/s00784-024-05742-y.
[89] Şenel S. An overview of physical, microbiological and immune barriers of oral mucosa[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 7821. DOI: 10.3390/ijms22157821.
[90] Lasserre J F, Brecx M C, Toma S. Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases[J/OL]. Materials (Basel), 2018, 11(10): 1858. https://doi.org/10.3390/ma11101858.
[91] Valdez R M A, Duque C, Caiaffa K S, *et al*. Genotypic diversity and phenotypic traits of *Streptococcus mutans* isolates and their relation to severity of early childhood caries[J/OL]. BMC Oral Health, 2017, 17(1):

115. https://doi.org/10.1186/s12903-017-0407-6.
[92] Hossain M S, Alam S, Nibir Y M, *et al*. Genotypic and phenotypic characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from patients with dental caries[J]. Iran J Microbiol, 2021, 13(4): 449-457. DOI: 10.18502/ijm.v13i4.6968.
[93] Nakagawa I, Amano A, Kuboniwa M, *et al*. Functional differences among FimA variants of *Porphyromonas gingivalis* and their effects on adhesion to and invasion of human epithelial cells[J]. Infect Immun, 2002, 70(1): 277-285. DOI: 10.1128/IAI.70.1.277-285.2002.
[94] Zheng C, Wu J, Xie H. Differential expression and adherence of *Porphyromonas gingivalis* FimA genotypes[J]. Mol Oral Microbiol, 2011, 26(6): 388-395. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2011.00624.x.
[95] Wang M, Liang S, Hosur K B, *et al*. Differential virulence and innate immune interactions of Type I and II fimbrial genotypes of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Oral Microbiol Immunol, 2009, 24(6): 478-484. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2009.00541.x.
[96] Moynihan P, Petersen P E. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases[J]. Public Health Nutr, 2007, 7(1a): 201-226. DOI: 10.1079/PHN2003589.
[97] Löe H, Theilade E, Jensen S B. Experimental gingivitis in man[J]. J Periodontol, 1965, 36(3): 177-187. DOI: 10.1902/jop.1965.36.3.177.
[98] Wu J, Peters B A, Dominianni C, *et al*. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults[J]. ISME J, 2016, 10(10): 2435-2446. DOI: 10.1038/ismej.2016.37.
[99] Tan E C K, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, *et al*. Medications that cause dry mouth as an adverse effect in older people: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(1): 76-84. DOI: 10.1111/jgs.15151.
[100] Pei X M, Zhou L X, Tsang M W, *et al*. The oral microbial ecosystem in age-related xerostomia: a critical review[J/OL]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12916. https://doi.org/10.3390/ijms252312916.
[101] Diaz P I, Hong B Y, Dupuy A K, *et al*. Mining the oral mycobiome: methods, components, and meaning[J]. Virulence, 2017, 8(3): 313-323. DOI: 10.1080/21505594.2016.1252012.
[102] Zagury-Orly I, Khaouam N, Noujaim J, *et al*. The effect of radiation and chemoradiation therapy on the head and neck mucosal microbiome: a review[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: 784457. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.784457.
[103] Sälzer S, Slot D E, van der Weijden F A, *et al*. Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis: a meta-review[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(S16): S92-S105. DOI: 10.1111/jcpe.12363.
[104] Stensson M, Koch G, Coric S, *et al*. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age[J]. Caries Res, 2014, 48(2): 111-117. DOI: 10.1159/000354412.
[105] Ren Y, Chen M, Wang Z, *et al*. Oral microbiota in aging and diseases[J]. Life Med, 2024, 3(3): lnae028. DOI: 10.1093/lifemedi/lnae028.
[106] Inchingolo A D, Inchingolo A M, Palumbo I, *et al*. The role of probiotics in preventing dental caries: a systematic review of clinical evidence[J/OL]. Front Oral Health, 2025, 6: 1720036. https://doi.org/10.3389/froh.2025.1720036.
[107] Krasse P, Carlsson B, Dahl C, *et al*. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*[J]. Swed Dent J, 2006, 30(2): 55-60. DOI: 10.1080/00016350601087667.
[108] Teanpaisan R, Piwat S. *Lactobacillus paracasei* SD1, a novel probiotic, reduces mutans streptococci in human volunteers: a randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(3): 857-862. DOI: 10.1007/s00784-013-1037-9.
[109] Zarco M F, Vess T J, Ginsburg G S. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine[J]. Oral Dis, 2012, 18(2): 109-120. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01854.x.
[110] Kraft-Bodi E, Jørgensen M R, Keller M K, *et al*. Effect of probiotic bacteria on oral *Candida* in frail elderly[J]. J Dent Res, 2015, 94(9 Suppl): 181S-186S. DOI: 10.1177/0022034515595956.
[111] Nascimento M M. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases[J]. J Calif Dent Assoc, 2017, 45(10): 565-568. DOI: 10.1080/19424396.2017.12222522.
[112] Xiao H, Fan Y, Li Y, *et al*. Oral microbiota transplantation fights against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis in mice[J/OL]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 5898-5910. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.029.
[113] Goloshchapov O V, Chukhlovin A B, Bug D S, *et al*. Safety, feasibility, and advantages of oral microbiota transplantation: the first clinical case[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2024, 46(6): 287-296. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002890.
[114] Lindo C E, Sebastian J, Kuntjoro K N, *et al*. Microbiota transplantation as an adjunct to standard periodontal treatment in periodontal disease: a systematic review[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(4): 615. DOI: 10.3390/medicina60040615.
[115] Ptasiewicz M, Grywalska E, Mertowska P, *et al*. Armed to the teeth: the oral mucosa immunity system and microbiota[J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 882. https://doi.org/10.3390/ijms23020882.
[116] Gallo M, Ferrari E, Giovati L, *et al*. The variability of the salivary antimicrobial peptide profile: impact of lifestyle[J/OL]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11822. https://doi.org/10.3390/ijms252111822.
[117] Diamond G, Beckloff N, Ryan L K. Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences[J]. J Dent Res, 2008, 87(10): 915-927. DOI: 10.1177/154405910808701011.
[118] Johnstone K F, Herzberg M C. Antimicrobial peptides: defending the mucosal epithelial barrier[J/OL]. Front Oral Health, 2022, 3: 958480. https://doi.org/10.3389/froh.2022.958480.
[119] Moutsopoulos N M, Konkel J E. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier[J]. Trends Immunol, 2018, 39(4): 276-287. DOI: 10.1016/j.it.2017.08.005.
[120] Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, *et al*. On-going mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier[J]. Immunity, 2017, 46(1): 133-147. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.010.
[121] Meghil M M, Cutler C W. Influence of vitamin D on periodontal inflammation: a review[J/OL]. Pathogens, 2023, 12(9): 1126. https://doi.org/10.3390/pathogens12091126.
[122] Nascimento M M, Browngardt C, Xiaohui X, *et al*. The effect of arginine on oral biofilm communities[J]. Mol Oral Microbiol, 2014, 29(1): 45-54. DOI: 10.1111/omi.12044.
[123] Agnello M, Cen L, Tran N C, *et al*. Arginine improves pH homeostasis via metabolism and microbiome modulation[J]. J Dent Res, 2017, 96(8): 924-930. DOI: 10.1177/0022034517707512.
[124] Featherstone J D. Dental caries: a dynamic disease process[J]. Aust Dent J, 2008, 53(3): 286-291. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2008.00064.x.
[125] Shen P, Cai F, Nowicki A, *et al*. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate[J]. J Dent Res, 2001, 80(12): 2066-2070. DOI: 10.1177/00220345010800120801.
[126] Dallepiane F G, Nogueira M A C, Menezes dos Anjos L, *et al*. Bacteriophages for periodontal pathogens control: a systematic review[J]. J Dent, 2025, 161: 105960. DOI: 10.1016/j.jdent.2025.105960.

（2026 – 04 – 08收稿，2026 – 06 – 30修回）
编辑 刘 华

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*