中华口腔医学会
科普专栏

口腔微生态——呼吸系统疾病的前沿阵地

王左敏

作者简介

王左敏，主任医师、教授、博士生导师。现任首都医科大学附属北京朝阳医院口腔科主任。中华口腔医学会牙周病学专委会、全科口腔医学专委会常务委员，北京口腔医学会牙体牙髓病学专委会、牙周病学专委会、口腔生物医学、口腔激光专委会副主任委员，北京预防医学会口腔医学专委会副主任委员等。《中华口腔医学杂志》、《中华口腔医学继续教育杂志》等编委。在国内率先开展牙周炎、种植体周围炎、口腔粘膜病、鼾症等的激光治疗，以及牙周病与全身疾病相关关系研究，构成本学科独特的诊疗与研究特色。长期从事口腔与全身病的临床与基础研究，获国家自然科学基金等项目 20 余项，发表 SCI 及核心期刊论文 50 余篇，主编副主编专业著作多部。获中华口腔医学会科技奖及北京市优秀人才、科技新星、学科骨干等称号。

现代研究认为许多慢性全身性疾病的病生理核心机制在于炎症。口腔作为全身的第一道门户，口腔微生态失调导致的局部持续、稳定的慢性炎症环境，对全身慢性病的发生发展有着不可忽视的影响。

基于现代基因高通量测序技术，人们发现口腔内有多达 600 余种微生物定植于牙齿、龈沟、颊舌部、软硬腭等软硬组织表面。随着微生物检测技术的不断发展，将来还会有更多不同种类的口腔微生物被发现。这些微生物通过直接播散、血行、免疫等多种途径直接或间接对全身健康产生作用。

口腔微生物群落与呼吸系统疾病的关系长期被忽视。因为健康状态下呼吸道可通过咳嗽反射，内衬细胞纤毛运动以及固有免疫等方式清除入侵微生物。因此，人们一直认为健康人的肺部应该是一个无菌的环境。然而，随着基于细菌 16S rRNA 基因的高通量测序技术出现，2010 年有学者首次在健康肺部标本中检测出多种细菌存在，表明健康状态下肺部即可有细菌侵入定植，当呼吸系统处于疾病状

作者单位　首都医科大学附属北京朝阳医院
北京市朝阳区工体南路 8 号　100020
电　　话　027-87686110

态下时，细菌则可能更容易侵入，从而影响疾病的发展。一项有意思的研究，在分别检测了健康人口腔、鼻腔及肺部标本的菌群组成后[1]。结果发现，健康肺部菌群与口腔菌群具有高度的相似性，口腔可能是健康肺部细菌的主要来源，而并非人们通常认为的鼻腔菌群。

大量流行病学研究证实[2，3]，口腔卫生较差增加了肺炎的发病风险。改善口腔卫生或局部使用口腔抗菌药物可以显著减少肺炎发生的风险[4,5]，特别是呼吸机相关性肺炎。老年人的牙菌斑中可分离出潜在的呼吸致病菌，而肺炎患者的肺吸取物中也可分离出多种常见的牙周致病菌。有学者[7]对机械通气患者的牙菌斑、支气管灌洗液和气管插管进行检测，结果表明三者的微生物群落组成具有高度的相似性，提示口腔可能是下呼吸道和气管插管微生物的重要来源，牙菌斑是呼吸机相关性肺炎潜在致病菌的来源之一。口腔细菌，特别是牙周致病菌牙龈卟啉单胞菌，可以通过激活和传导 STAT3 信号通路促进铜绿假单胞菌诱导呼吸上皮细胞凋亡，从而促进这一常见肺炎致病菌入侵呼吸上皮细胞，增加宿主细胞释放细胞因子和凋亡。

牙周炎与哮喘之间的联系则与由两种疾病的炎症性质而引起的免疫激活作用相关。一种名为“影响支气管综合征”[14]的疾病，其在长期吸烟并伴有咳嗽和牙周炎的高危人群的发病率是普通人群的三倍，证实了上呼吸道感染与牙周炎和咳痰同时存在相关[15]。

近年来的研究表明，口腔微生物与慢性阻塞性肺疾病（COPD）也存在紧密的关系。慢性阻塞性肺疾病是一种以气流不完全可逆性受限为特点的慢性呼吸系统疾病，包括慢性支气管炎和肺气肿。虽然 COPD 最重要的危险因素是吸烟和空气污染，但研究表明，肺部微生物的感染也会加速肺功能的丧失，支气管细菌的数量越多，COPD 患者的肺功能下降越快。COPD 急性发作也主要由微生物感染引起。因此，微生物在 COPD 的发生发展中起着重要的作用。我们课题组的系列研究表明，不良的牙周状况及较差的口腔卫生显著增加了罹患 COPD 的风险。牙周病越严重，患者的肺功能就越差。口腔卫生状况差与 COPD 频繁急性发作显著相关[8，9]，在国际上第一次阐述了牙周疾病状况与 COPD 急性发作的关系。COPD 患者的生活质量差，病死率高，急性发作是导致绝大多数 COPD 患者死亡的主要原因，而感染是诱发急性发作的重要因素。对 COPD 伴牙周病患者进行牙周干预治疗，改善患者口腔卫生，可改善其肺功能指标，降低慢 COPD 急性发作的频率[10，11]。

关于口腔微生物与肺癌关系的研究虽然还较少，但现有的研究支持肺癌患者唾液中存在的蛋白质组学生物标记物可用于肺癌的临床筛查和检测[12]；肺癌患者唾液中二氧化碳噬纤维菌和韦荣球菌两种细菌水平的变化可能可以作为肺癌检测和分类的潜在标记物[13]。

随着人们对感染认知的不断创新，感染微生态学的观念已逐渐占据主导地位，从健康出发、注重菌群平衡、维护整体功能，越来越成为全身慢性疾病预防与控制感染的新理念和策略。口腔菌群，是呼吸系统疾病的前沿阵地，口腔微生态的平衡对于慢性呼吸病乃至全身病的防控都具有非常重要的意义。

参考文献

[1] Bassis CM1, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al, Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals.M Bio. 2015 Mar 3; 6(2): e00037.

[2] Linden G J, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Clin Periodontol. 2013; 40 (Suppl 14): S8-19.

[3] Kumar S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. J Physiol.2017, Jan, 15; 595(2): 465-476.

[4] Scannapieco FA, Binkley CJ. Modest reduction in risk for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients receiving mechanical ventilation following topical oral chlorhexidine. J Evid Based Dent Pract 2012 12, 15-17.

[5] Labeau SO, Vande VK Brusselaers N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;11(11):845-54.

[6] Sumi Y, Miura H, Michiwaki Y, et al. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. Arch Gerontol Geriatr 2007; 44(2):119-24.

[7] Marino PJ, Wise MP, Smith A, et al，Community analysis

of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients.J Crit Care. 2017 Jun; 39: 149-155.

[8] Wang Z, Zhou X, Zhang J, et al. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Periodontol. 2009; 36(9):750-5.

[9] Liu Z, Zhang W, Zhang J, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. J Clin Periodontol. 2012; 39(1):45-52.

[10] Xuan Zhou, Jing Han, ZhiQiang Liu, et al. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial. J Clin Periodontol.2014, 41(6): 564-572.

[11] 胡坤娥 , 刘志强 , 刘岩 , 等 . 牙周干预对慢性阻塞性肺疾病急性发作频率的影响 . 中华临床医师杂志 (电子版). 2012, 6 (19):5821-5.

[12] Xiao H, Zhang L, Zhou H, Lee JM, Garon EB, Wong DT. Proteomic analysis of human saliva from lung cancer patients using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. Mol Cell Proteomics. 2012; 11: M111. 012112.

[13] Yan X, Yang M, Liu J,et al, Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. Am J Cancer Res. 2015 Sep 15; 5(10): 3111-22.

[14] Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. Ann Periodontol.1998;3: 251-6.

[15] Malathi K, Sujatha S. Periodontal disease and respiratory disorders. International Journal of Dental Research. 2013;1 (2): 30-4.