

DOI:10.13350/j.cjpb.260102

· 论著 ·

动脉粥样硬化患者口腔菌群特征及炎症因子水平的关联分析

林瑜*,董桐俊,辛立栋,王风云,赵明

(沧州市中心医院导管室,河北沧州 061000)

【摘要】 目的 探讨动脉粥样硬化(AS)患者口腔菌群多样性与炎症因子水平的特征及关联。方法 纳入 AS 患者 50 例与健康对照 50 例,采集唾液和血样进行 16S rRNA 测序、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRP 检测;比较两组菌群结构与炎症指标差异,并进行 Spearman 相关和多因素回归分析。结果 AS 组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRP 水平均显著高于对照组(IL-6:8.24 \pm 2.15 vs 6.15 \pm 1.76, P <0.01;CRP:7.42 \pm 2.41 vs 3.98 \pm 1.57, P <0.01);口腔菌群 Shannon 指数低于对照组(4.38 \pm 0.55 vs 4.61 \pm 0.52, P =0.040);*Fusobacterium* 与 CRP、IL-6 正相关(r =0.41、0.36,均 P <0.05)。多因素回归提示 *Fusobacterium* 丰度及 IL-6、CRP 水平均为 AS 潜在危险因素。结论 AS 患者口腔菌群多样性下降伴随炎症显著增高,二者或通过免疫和代谢途径相互作用,为 AS 的风险评估与干预策略提供新的思路。

【关键词】 动脉粥样硬化;口腔菌群;炎症因子;16S rRNA 测序

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2026)01-0006-07

[Journal of Pathogen Biology. 2026 Jan.;21(01):6-12.]

Correlation analysis between oral flora characteristics and inflammatory factor levels in patients with atherosclerosis

LIN Yu, DONG Tongjun, XIN Lidong, WANG Fengyun, ZHAO Ming (Catheter Room of Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the characteristics and correlation between oral microbiota diversity and inflammatory factor levels in patients with atherosclerosis (AS). **Methods** Fifty AS patients and 50 healthy controls were included. Saliva and blood samples were collected for 16S rRNA sequencing and detection of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and CRP. Differences in microbiota structure and inflammatory indicators between the two groups were compared, and Spearman correlation and multivariate regression analyses were performed. **Results** IL-6, IL-1 β , TNF- α , and CRP levels in the AS group were significantly higher than those in the control group (IL-6:8.24 \pm 2.15 vs 6.15 \pm 1.76, P <0.01; CRP:7.42 \pm 2.41 vs 3.98 \pm 1.57, P <0.01). The Shannon index of oral microbiota was lower than that in the control group (4.38 \pm 0.55 vs 4.61 \pm 0.52, P =0.040). *Fusobacterium* was positively correlated with CRP and IL-6 (r =0.41, 0.36, both P <0.05). Multivariate regression suggested that *Fusobacterium* abundance and IL-6, CRP levels were all potential risk factors for AS. **Conclusion** Decreased oral microbiota diversity accompanied by significantly increased inflammation in AS patients may interact through immune and metabolic pathways, providing new insights for AS risk assessment and intervention strategies.

【Keywords】 atherosclerosis; oral flora; inflammatory factors; 16S rRNA sequencing

* 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是目前主要心血管疾病之一,其病理过程主要表现为动脉壁的脂质沉积及慢性炎症反应。大量流行病学与临床证据表明,炎症级联效应在 AS 的发生与发展中至关重要,不仅影响斑块形成与破裂风险,而且与患者的预后显著相关^[1-2]。除传统危险因素(如血脂异常、高血压、糖尿病等)外,目前研究逐渐将口腔健康与 AS 严密联系在一起^[3],研究表明口腔微生态失衡可能通过诱发或加剧全身性炎症,在一定程度上加速动脉粥样硬化进程^[4]。

口腔是人体内微生物分布最丰富且高度复杂的生

态环境之一,包括数百至上千种不同的微生物群落。唾液不仅是检测口腔微生态的代表性样本,而且更易于采集和保存,因而广泛运用于口腔及系统性疾病关联研究^[5]。已有研究以牙周疾病为切入点,揭示了 *Porphyromonas gingivalis* 等口腔致病菌可能通过激活机体免疫与炎症信号通路,诱发血管内皮细胞功能紊乱、加剧动脉斑块的形成^[6]。口腔菌群并非仅限于

* **【通信作者(简介)】** 林瑜(1981-),女,河北沧州人,本科,主管护师,主要从事心血管介入相关及护理。E-mail: 15103172523@163.com

少数显著致病菌,而是一个复杂且结构动态变化的共生网络,其任何组成部分的失衡都有可能引发全身性的炎症反应^[7]。如何系统、深入地阐明唾液菌群整体特征与 AS 炎症水平的关联性,仍然是现阶段尚未完全解决的研究难点。

机体内多种炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等)与 C-反应蛋白(CRP)被普遍用于评估心血管疾病的炎症状态和预后风险。既往大量研究集中在血液生化指标,本质上更多地反映了系统性炎症水平,对于口腔局部与全身炎症互作的微生物学证据尚有不足^[8]。因此,基于唾液生态学的检测与血清炎症因子水平的测定,有望从早期阶段识别潜在的危险信号与干预靶点,为优化临床诊疗策略提供新的思路。

本研究拟综合评估唾液菌群特征与炎症指标之间的关联,通过多维度的数据整合,进一步分析口腔微生物与全身性炎症在动脉粥样硬化发病与进展中的作用机制,并为临床早期筛查及干预策略提供理论依据和研究基础。

对象与方法

1 研究对象

本研究于 2023 年 1 月至 2024 年 12 月于沧州市中心医院心内科及导管室联合进行,依据动脉粥样硬化的临床标准,纳入 50 例经冠状动脉造影等明确诊断的动脉粥样硬化患者(AS 组),同时选取同期 50 例无动脉粥样硬化表现的健康患者作为(对照组)。AS 组纳入标准:(1)所有患者接受血管造影、超声或 CT 等影像学检查并确诊 AS;(2)年龄 40~80 岁;(3)无严重免疫系统疾病或其他可能显著影响口腔菌群的系统性疾病。AS 组排除标准:(1)3 个月内接受口服或静脉抗生素治疗的患者;(2)进行过重大口腔手术或存在严重牙周病变且无法保证有效唾液样本质量的患者。健康对照组接受与 AS 组相同的体检筛查,确认无心血管疾病或严重免疫系统疾病;年龄、性别及体重指数尽量与 AS 组相匹配,研究周期内避免服用抗生素。

所有受试者签署了知情同意书,并由沧州市中心医院伦理委员会立项审批通过(2020-234-02Z),研究过程遵循《赫尔辛基宣言》相关伦理准则。

2 一般资料收集

本研究对 AS 组与健康对照组所有受试者均采集基础人口学资料、生活习惯及临床信息,包括年龄、性别、体重指数、吸烟饮酒等行为学因素、既往病史与主诉症状主要关注高血压、糖尿病、脂代谢异常等心血管危险因素。AS 组还记录了确诊时间、相关并发症及医疗干预情况。所有受试者在就诊时均完成了必要的体格检查及常规血生化检测。

3 样本采集

在早晨空腹时段采集 AS 组与健康对照组受试者唾液,并嘱咐所有人避免刷牙、漱口或进食。采集时受试者保持头部微微前倾,让唾液自然分泌后在无菌离心管中缓慢收集约 2~5 mL。样本置于低温保存箱,送至实验中心-80 °C 环境保存。血液样本使用一次性真空采血管从静脉处采集 2~5 mL。样本在室温静置后经离心分离血清,再进行分装并于-80 °C 冷冻保存。每位受试者于同时段完成唾液和血液的采集。

4 炎症因子检测

所有血清样本在取出后进行充分解冻,并在低速离心后分离出澄清上清液,以去除潜在蛋白沉淀和细胞残片。检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),针对 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 C-反应蛋白等因子分别选用相应试剂盒。检测操作参照试剂盒的操作流程,包括配制系列浓度梯度的标准液以绘制标准曲线,以及对待测样本进行相同稀释倍数处理。实验结果根据标准曲线进行定量计算。每个样本均进行重复检测,以保证数据的重现性和稳定性。

5 16S rRNA 测序

唾液样本经 DNA 提取与纯度检测后,以细菌 16S rRNA 基因 V3-V4 区为扩增靶标,使用高保真酶及通用引物构建扩增文库。扩增得到的产物采用磁珠去除引物二聚体及其他非特异片段,并根据试剂盒流程进行加接头与标签的建库操作。文库定量后上机测序,使用 Illumina 测序平台获取双端序列。原始测序文件经合并和去除低质量读数、接头序列及嵌合体,同时根据保留阈值过滤可能的测序误差。质控合格后的有效序列对各样本进行聚类或直接使用精细化拼接算法生成扩增子序列变体,并参照 Silva 和 Greengenes 数据库进行物种注释。

生物信息学分析包括丰富分析及多样性指标,包括 Chao1、Shannon 和 Simpson 等 α 多样性评估,并通过距离矩阵与主坐标分析 β 多样性。采用差异丰度分析与相关功能预测识别在动脉粥样硬化与健康样本中可能存在的重要标志菌属及潜在调控通路。

6 统计学分析

统计分析采用 SPSS 25.0 和 R 语言 v4.3.3 完成。符合正态分布且方差齐的指标以均数加标准差(Mean \pm SD)形式表示,组间以独立样本 t 检验进行比较;若不满足正态性或方差齐性假设,则以中位数和四分位数范围[M(IQR)]表示,采用非参数检验方法分析。分类变量采用卡方检验对组间分布特征进行分析。多因素回归模型用于评估 AS 组相关危险因素及口腔菌群与炎症因子之间的交互作用,一并纳入年龄、性别、体重指数及其他潜在混杂项,逐步向后或向前筛

选法识别主要影响因素。多重比较时采用 Benjamini-Hochberg 校正,测序数据与临床指标的关联分析采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料

本研究最终纳入动脉粥样硬化(AS)患者 50 例和健康对照者 50 例,共计 100 名受试者。年龄、性别、吸烟情况在 AS 组与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组在这些变量上处于相对可比水平。BMI 在 AS 组显著高于对照组($t = 3.863, P < 0.01$),同时 AS 组既往高血压史比例(62.00%)也明显高于对照组(28.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.424, P = 0.011$)。见表 1。

表 1 一般特征比较

Table 1 Comparison of general clinical characteristics

指标	AS 组 (n=50)	对照组 (n=50)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.27±8.53	57.46±8.98	$t = 1.311$	0.193
男性[n(%)]	30(60.00)	25(50.00)	$\chi^2 = 1.136$	0.286
BMI(kg/m ²)	27.62±2.37	25.67±2.72	$t = 3.863$	<0.01
吸烟[n(%)]	18(36.00)	11(22.00)	$\chi^2 = 2.703$	0.100
既往高血压史[n(%)]	31(62.00)	14(28.00)	$\chi^2 = 6.424$	0.011

2 炎症因子水平分析

2 组受试者的血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 与 CRP 指标的 ELISA 检测结果见表 2,AS 组受试者在各炎症因子上表现为整体性升高。AS 组各炎症因子的血清平均水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)(图 1)。IL-6 与 IL-1 β 升高提示存在较明显的促炎状态,TNF- α 也有较大幅度增高;此外,CRP 在 AS 组平均值约为对照组的 2 倍,表明系统性炎症水平的显著上调。

表 2 AS 组和健康对照组患者血清各炎症因子水平

Table 2 Serum levels of inflammatory factors in patients in the AS group and the healthy control group

指标	AS 组(n=50)	对照组(n=50)	t 值	P 值
IL-6(pg/mL)	8.24±2.15	6.15±1.76	4.762	<0.01
IL-1 β (pg/mL)	4.68±1.37	3.54±1.12	4.027	<0.01
TNF- α (pg/mL)	15.83±3.29	13.47±2.65	3.840	<0.01
CRP(mg/L)	7.42±2.41	3.98±1.57	8.207	<0.01

3 口腔菌群测序结果及质量评估

使用 QIIME 等测序分析流程对原始数据进行质量控制并去除低质量序列和嵌合体序列后,统计结果表明总体测序深度较高且测序质量较佳。原始 Reads 数量与过滤后平均有效 Reads 数量在 AS 组与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$),说明采样与测序在两组间具有良好的一致性。有效读数占比与 Good's

覆盖度均在较高水平($>94\%$ 和 $>98\%$)(图 2),表明测序深度和覆盖度均较为充分,能有效反映口腔微生物组的整体特征。组间质量指标差异无统计学意义($P > 0.05$),表明实验流程的重复性与测序质量在 2 组间保持均衡。见表 3。

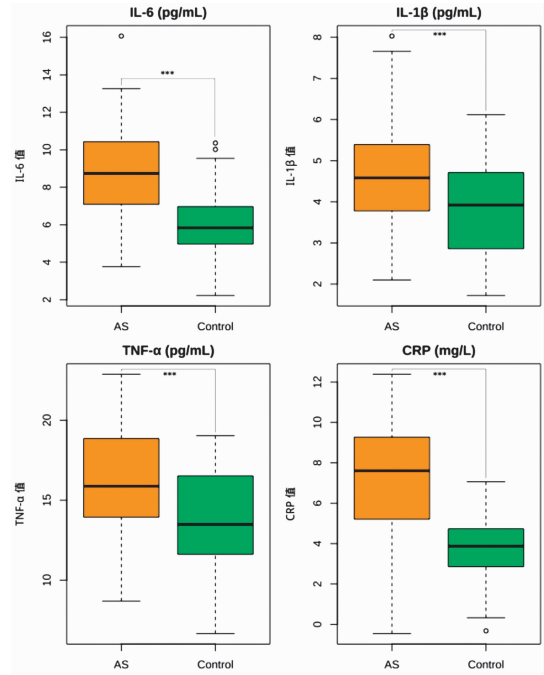


图 1 AS 组与对照组血清炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRP)水平的比较

Fig. 1 Comparison of serum inflammatory factors (IL-6, IL-1 β , TNF- α , CRP) levels in the AS group and the control group

表 3 口腔样本 16S rRNA 基因测序结果及质量评估

Table 3 Oral sample 16S rRNA gene sequencing results and quality assessment

测序质量指标	AS 组(n=50)	对照组(n=50)	t	P 值
原始 Reads 数量	58210.37±3520.53	56809.51±3812.49	1.362	0.176
有效读数占比(%)	95.36±1.31	94.90±1.42	1.537	0.128
过滤后平均有效 Reads 数	55476.60±3339.28	53904.77±3675.16	1.595	0.114
Good's Coverage(%)	98.51±0.93	98.75±0.86	-1.324	0.188

4 口腔菌群 α 多样性与 β 多样性比较

为进一步评估 AS 组与健康对照组的口腔菌群结构差异,分别采用 α 多样性(组内多样性)与 β 多样性(组间差异)进行分析。 α 多样性包括 Shannon 指数、Observed OTUs; β 多样性分析则通过 Bray-Curtis 距离矩阵进行主坐标分析(PCoA),以评估 2 组样本在群落组成上的差异。基于 Shannon 指数与 Observed OTUs,2 组的分布情况见图 3A 和图 3B。结果表明,AS 组的 Shannon 指数略低于对照组(4.38 ± 0.55 vs 4.61 ± 0.52),2 组间差异有统计学意义($t = -2.083, P = 0.040$);Observed OTUs 也呈现类似趋势,AS 组低于对照组(280.45 ± 54.31 vs 302.78 ± 58.67 ; $t = -2.027, P = 0.045$),提示 AS 组的微生物多样性可能存在一定程度的下降。 β 多样性分析结果见图 4,AS

组与对照组样本在 PCoA 坐标平面上呈一定分离趋势,表明 2 组菌群组成在群落结构层面上存在一定差异。

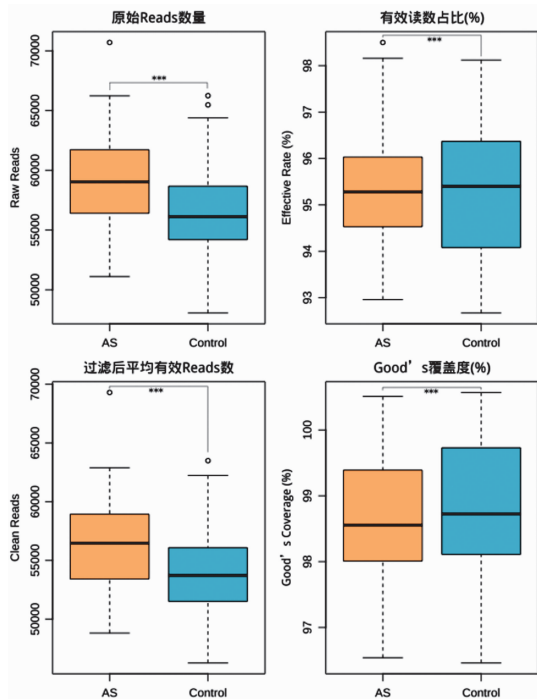


图 2 AS 组与健康对照组在原始 Reads 数量、有效读数占比、过滤后平均有效 Reads 数、Good's 覆盖度比较

Fig. 2 Comparison of the original number of reads, percentage of valid reads, average number of valid reads after filtering, and Good's coverage between the AS group and the healthy control group

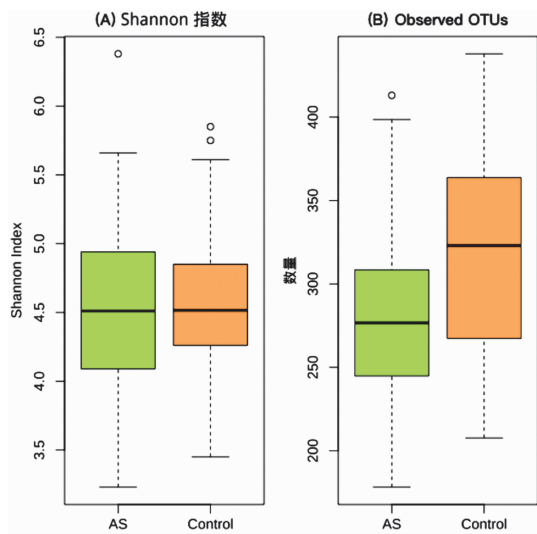


图 3 (A) Shannon 指数与(B) Observed OTUs 在 AS 组与健康对照组间的分布箱线图

Fig. 3 (A) Shannon index and (B) box plot of observed OTUs between AS group and healthy control group

5 口腔菌群差异丰度及功能预测分析

AS 组和健康对照组的口腔微生物群在属水平的 Top10 微生物组成结构见图 5A。此外,本研究采用线性判别分析效应大小 (Linear discriminant analysis

effect size, LEfSe) 方法,对 2 组间在不同分类学水平的微生物丰度进行比较,同时,基于 16S rRNA 基因序列进行 PICRUSt (Phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states) 进行功能预测,分析微生物群落在代谢通路、炎症相关通路等方面的潜在差异。AS 组与对照组的差异丰度分析结果显示 (图 5B), *Fusobacterium*、*Porphyromonas* 和 *Rothia* 呈现显著差异 ($P < 0.05$),而多数菌属在 2 组间的丰度差异并不显著,提示与疾病关联度相对较低或存在更复杂的调控关系 (表 4)。PICRUSt 功能预测结果显示 (图 5C), 脂多糖合成通路 (LPS biosynthesis)、炎症相关通路 (Inflammation pathway) 等在 AS 组呈略高水平,而能量代谢、氧化磷酸化等通路在 2 组间差异相对有限 (表 5)。该趋势表明口腔微生物群或参与调控全身性炎症过程,进一步说明动脉粥样硬化患者可能存在潜在的口腔菌群-免疫交互机制。

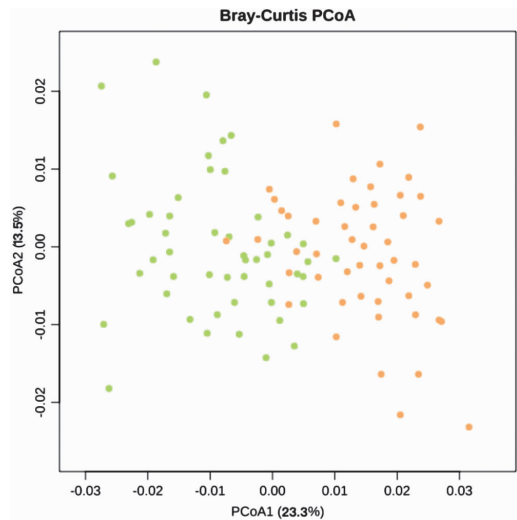


图 4 Bray-Curtis 距离矩阵 PCoA 可视化 β 多样性分析结果
Fig. 4 PCoA visualization of β diversity analysis using the Bray-Curtis distance matrix

表 4 AS 组与对照组口腔微生物属水平差异丰度分析结果
Table 4 Results of differential abundance analysis of oral microbiota at genus level between AS group and control group

Genus	AS 组丰度均值 (%)	对照组丰度均值 (%)	P 值
<i>Streptococcus</i>	14.23	15.07	0.3412
<i>Veillonella</i>	12.47	13.88	0.0847
<i>Prevotella</i>	17.35	15.96	0.2801
<i>Fusobacterium</i>	11.63	12.45	0.0452
<i>Porphyromonas</i>	9.02	7.56	0.0318
<i>Neisseria</i>	13.59	14.33	0.1258
<i>Gemella</i>	8.77	9.51	0.0671
<i>Rothia</i>	13.34	11.74	0.0419

6 口腔菌群与炎症因子及临床指标的相关性

对 Top10 菌属与 7 项炎症和临床指标 (CRP、IL-6、IL-1 β 、LDL、HDL、TG、FPG) 进行 Spearman 相关

分析结果显示,部分菌属与炎症因子呈正向关联,表明对炎症微环境可能有一定的促进作用;也有菌属与甘油三酯、空腹血糖等指标呈负相关或无显著相关性,提示其与代谢调控之间的关系较为复杂或有限(图6)。Fusobacterium 与 CRP($r=0.41$)、IL-6($r=0.36$)均表现出显著正相关(均 $P < 0.05$)。此外, Porphyromonas 与 LDL 之间存在中度正相关($r=0.32, P=0.026$),可能反映此菌在脂质代谢紊乱中发挥潜在作用。相反, Veillonella 与 CRP 出现负相关($r=-0.33, P=0.018$),可能表明其在炎症环境中存在一定的抑制性效应。Streptococcus 与 HDL 之间也表现出中度正相关($r=0.37, P=0.011$),从机制层面上可能与宿主脂质代谢或某些免疫通路相关。

表 5 PICRUSt 代谢通路功能预测分析

Table 5 PICRUSt metabolic pathway function prediction analysis

主要功能通路	AS组预测丰度均值	对照组预测丰度均值
LPS biosynthesis	0.5061	0.4729
Amino acid metabolism	0.5185	0.4912
Energy metabolism	0.4671	0.4823
Inflammation pathway	0.5312	0.4876
Oxidative phosphorylation	0.4938	0.5015

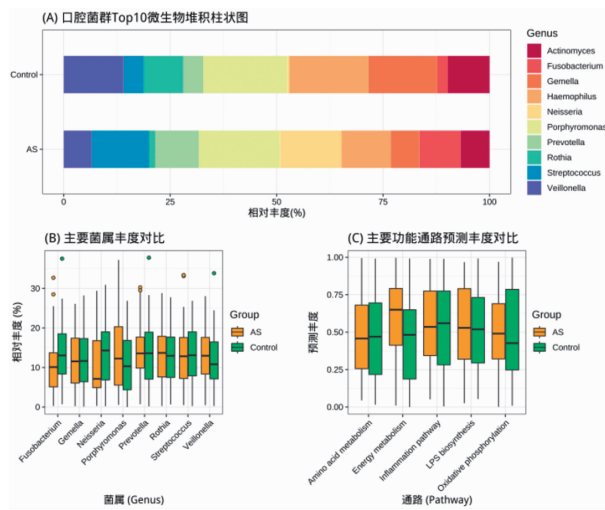


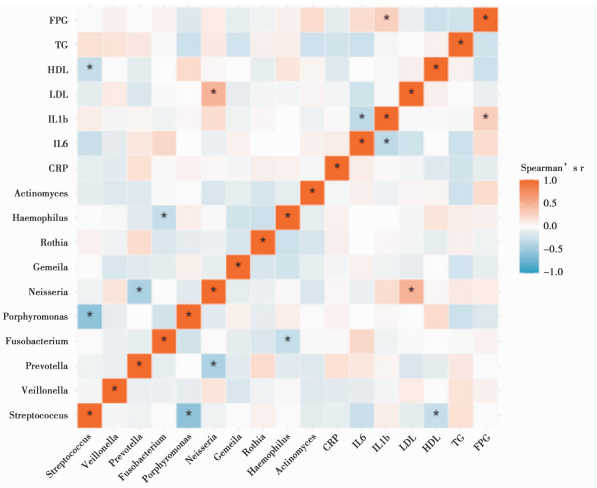
图 5 (A) 动脉粥样硬化(AS)组与对照组的 Top10 微生物堆积柱状图; (B) AS 组与对照组在主要菌属水平上的丰度箱线图; (C) PICRUSt 主要功能通路预测丰度的箱线图

Fig.5 (A) Top 10 microbial stacking bar graph of atherosclerosis (AS) group and control group; (B) Box plot of abundance at the level of major bacterial genus in AS group and control group; (C) Box plot of predicted abundance of major functional pathways of PICRUSt

7 多因素回归分析

为明确动脉粥样硬化(AS)与口腔菌群、炎症及代谢指标之间的综合关系,本研究基于前述分析所发现的显著或具潜在生物学意义的变量(如 Fusobacterium、Porphyromonas 等菌属丰度, CRP、IL-6、LDL 等指标),构建了多因素 Logistic 回归模型。纳入全部变量的模型结果显示(表 6), Fusobacterium

的 OR 约为 1.07,提示该菌属丰度每升高 1%(相对丰度)时,出现 AS 的可能性会增加约 1.07 倍($P < 0.05$);而 IL-6 和 CRP 亦呈现 $OR > 1$ 的趋势,说明炎症因子水平升高同样与 AS 的患病概率正相关。多因素回归结果提示口腔菌群丰度与炎症、代谢指标(CRP、IL-6、LDL 等)在动脉粥样硬化(AS)中可能存在复杂交互关系。



注:横轴与纵轴均表示菌属或炎症/临床指标,色彩深浅代表相关系数大小,红色方向表示正相关、蓝色方向表示负相关; * $P < 0.05$ 。

图 6 Spearman 相关分析热图

Fig.6 Spearman correlation analysis heat map

表 6 多因素 Logistic 回归模型分析结果

Table 6 Results of multivariate logistic regression model analysis

变量	Estimate	OR	95%CI(Lower-Upper)
(Intercept)	—	—	—
Fusobacterium(%)	0.07	1.07	1.01—1.13
Porphyromonas(%)	0.03	1.03	0.99—1.07
CRP(mg/L)	0.25	1.28	1.02—1.60
IL6(pg/mL)	0.14	1.15	1.05—1.26
LDL(mmol/L)	0.60	1.82	0.94—3.53

讨论

口腔微生态与动脉粥样硬化(AS)的关联已在多项研究中得到证实。已有文献指出, Fusobacterium、Porphyromonas 等特定致病菌可通过黏膜通路、炎症信号放大等机制潜在干扰血管内皮稳态^[9-11]。部分研究在牙周炎群体中也观察到类似倾向,提示菌群结构失衡的口腔环境容易对宿主产生持续慢性刺激^[12,13]。相关动脉壁病理分析发现,早期斑块形成常伴随炎症细胞浸润和内皮损伤,相关因子的过量表达有时可追溯至局部或远隔部位的感染源^[14,15]。本研究针对 AS 患者和健康对照群体展开测序与炎症因子检测,发现 AS 组口腔菌群多样性略有下降,且在部分菌属丰度及血清炎症指标上呈现显著升高,这是对此前关于“口腔-全身”免疫互作观点的进一步支持。

本研究结果表明血清 IL-6 和 CRP 在 AS 组检测

值处于较高水准,推测唾液中 *Fusobacterium*、*Porphyromonas* 比例的上升可能加强全身炎症通路效应。多因素回归结果中, *Fusobacterium* 丰度与 AS 风险呈正相关, IL-6 和 CRP 也表现出显著的 OR 值,表明外源病原刺激与系统性炎症激活密不可分。已有报告对牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 的致炎与促凝作用进行了深入研究,认为其可能影响局部血管通透性及免疫细胞的趋化与浸润^[16-18]。牙周环境与血管内皮细胞发生互作的病理细节依然需要进一步阐明,微生态调控与宿主免疫信号或许构成了双向联动的复杂网络。

功能预测分析显示,动脉粥样硬化患者的菌群在脂多糖合成、炎症通路等方面具有偏高水平;先前研究中,脂多糖成分曾被视作引发全身炎症反应的关键触发因素^[19,20]。部分文献通过动物模型验证,在牙龈致病菌入侵后,血清 IL-6、TNF- α 等指标随之明显上升,并进一步促进动脉粥样硬化斑块的不稳定^[21]。临床样本中的差异丰度分析亦提示特定菌属与 LDL 存在关联,这可能涉及内毒素或毒性代谢物与血脂相互作用。这表明其并不局限于单一菌属的作用,间接数据表明多种菌群的共同紊乱可最终导致免疫稳态失衡。

采样及测序结果显示,AS 与对照组微生物覆盖度及测序质量总体均衡,组间差异更多体现在多样性略有下降以及特定高丰度菌属的增减。已有文献把这一现象称为“失调性生态偏移”,即微生物群落在宿主应激、炎症或营养紊乱的影响下产生选择性富集^[22-24]。若在更大规模人群中监测口腔菌群动态变化过程,这种偏移或能为早期识别潜在心血管风险积累更多证据。检测定位与策划合理的干预手段时,可考虑口腔卫生教育、牙周治疗或定向益生菌补充对斑块稳定性的影响。

多因素回归结果为讨论口腔微生物指标与 AS 之间的交互作用提供了较为直观的佐证。本研究纳入多项炎症与代谢指标,观察 *Fusobacterium*、*Porphyromonas* 与 CRP、IL-6、LDL 等协同提升风险的现象。局部定植菌在宿主体内如何长期维持高丰度并诱导慢性炎症存在可探讨空间,多中心前瞻性随访和多组学研究或许能在更大范围内验证相关结果。学界也有观点认为口腔微生物群的干预潜能尚待挖掘,通过改善口腔卫生及调控不利菌属或可能影响动脉粥样硬化发展进程^[25-27]。

综合上述结果,口腔与动脉硬化病程关联不是简单的致病菌单一通道,也可能与机体整体免疫功能、代谢状态、遗传易感性共同作用。若能从宏基因组学及蛋白质组学角度对高丰度菌属的毒力因子和发病分子机制进行系统解析,实验模型中对炎症级联反应的干预

或能带来新的治疗思路。有学者强调个体差异在菌群研究中的影响也相当重要,性别、年龄、饮食及生活方式等变量都可能在微生态与心血管疾病连接中发挥作用;因此,后续大规模人群研究需要进行分层分析或多因素校正,以较好地避免干扰因素。

【参考文献】

- [1] 陈林林,蒋志明,卓晓军,等. 冠状动脉微血管疾病中菌株作用及其与炎症反应的关系[J]. 中国病原生物学杂志,2025,20(2): 141-146.
- [2] Luca AC, David SG, David AG, et al. Atherosclerosis from newborn to adult-epidemiology, pathological aspects, and risk factors [J]. Life (Basel),2023,13(10):2056.
- [3] Wang Z, Kaplan RC, Burk RD, et al. The oral microbiota, microbial metabolites, and immuno-inflammatory mechanisms in cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci,2024,25(22):12337.
- [4] Iwashita M. Association between periodontal disease and arteriosclerosis-related diseases [J]. J Atheroscler Thromb, 2023,30(11):1517-1524.
- [5] Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, et al. Oral microbiome: a review of its impact on oral and systemic health [J]. Microorganisms,2024,12(9):1797.
- [6] Lamont RJ, Fitzsimonds ZR, Wang H, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral and orodigestive squamous cell carcinoma [J]. Periodontol 2000,2022,89(1):154-165.
- [7] Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health [J]. Nat Rev Microbiol,2024,22(2):89-104.
- [8] Riksen NP, Bekkering S, Mulder WJM, et al. Trained immunity in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol,2023, 20(12):799-811.
- [9] 王欣,束传亮. miR-17-5p 调控 TXNIP/NLRP3 信号通路对牙龈卟啉单胞菌 LPS 诱导的人牙龈成纤维细胞炎症反应的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2025,20(4):460-465.
- [10] Zhang Y, Zhang L, Zheng S, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer cells adhesion to endothelial cells and facilitates extravasation and metastasis by inducing ALPK1/NF-kappaB/ICAM1 axis [J]. Gut Microbes,2022,14(1):2038852.
- [11] 沈松. 具核梭杆菌诱发的牙周炎在动脉粥样硬化发生中的作用及机制研究[D]. 山东:山东大学,2023.
- [12] Siddiqui R, Badran Z, Boghossian A, et al. The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease [J]. Future Sci OA,2023,9(8):FSO856.
- [13] Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, et al. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: A critical review on prevention and treatment [J]. Int J Mol Sci,2022,23 (9):5142.
- [14] Miceli G, Basso MG, Rizzo G, et al. The role of the coagulation system in peripheral arterial disease: interactions with the arterial wall and its vascular microenvironment and implications for rational therapies [J]. Int J Mol Sci,2022,23(23):14914.
- [15] He Z, Luo J, Lv M, et al. Characteristics and evaluation of atherosclerotic plaques: an overview of state-of-the-art techniques [J]. Front Neurol,2023,14(1):1159288.

- [16] 李华,曲会娟,孟鑫,等. 牙周炎促进动脉粥样硬化的机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2024,32(2):178-184.
- [17] Ruan Q, Guan P, Qi W, et al. *Porphyromonas gingivalis* regulates atherosclerosis through an immune pathway [J]. Front Immunol,2023,14:1103592.
- [18] Freiherr Von Seckendorff A, Nomenjanahary MS, Labreuche J, et al. Periodontitis in ischemic stroke: impact of *Porphyromonas gingivalis* on thrombus composition and ischemic stroke outcomes [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2024,8(1):102313.
- [19] 国思远,肖钰. 靶向肠道菌群及其代谢产物的动脉粥样硬化性疾病治疗[J]. 中国老年学杂志,2023,43(6):1531-1535.
- [20] Page MJ, Kell DB, Pretorius E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation [J]. Chronic Stress (Thousand Oaks),2022,6(1):24705470221076390.
- [21] Pedersen MV, Renberg AFV, Christensen JK, et al. Lipopolysaccharide induced systemic inflammation and heart rate variability in a term newborn piglet model [J]. Pediatr Res,2025,97(1):138-144.
- [22] Marquet M, Zollkau J, Pastuschek J, et al. Evaluation of microbiome enrichment and host DNA depletion in human vaginal samples using Oxford Nanopore's adaptive sequencing [J]. Sci Rep,2022,12(1):4000.
- [23] Jansson JK, McClure R, Egbert RG. Soil microbiome engineering for sustainability in a changing environment [J]. Nat Biotechnol,2023,41(12):1716-1728.
- [24] Santillan E, Wuertz S. Microbiome assembly predictably shapes diversity across a range of disturbance frequencies in experimental microcosms [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2022,8(1):41.
- [25] 孔庆慈,胡晓均,龚启梅. 种植体周病与代谢综合征关系的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志,2023,58(1):75-80.
- [26] Akhi R, Lavrinienko A, Hakula M, et al. Oral microbiome diversity associates with carotid intima media thickness in middle-aged male subjects [J]. Commun Med (Lond),2025,5(1):66.
- [27] Tonelli A, Lumngwena EN, Ntusi NAB. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol,2023,20(6):386-403.

【收稿日期】 2025-06-30 【修回日期】 2025-09-14

(上接 5 页)

- [8] Kim J, Tan YZ, Wicht KJ, et al. Struct. and drug resistance of the *Plasmodium falciparum* transporter PfCRT [J]. Nature, 2019, 576(7786):315-320.
- [9] Muhamad P, Phompradit P, Chajaroenkul W, et al. Distribution patterns of molecular markers of antimalarial drug resistance in *Plasmodium falciparum* isolates on the Thai-Myanmar border during the periods of 1993-1998 and 2002-2008 [J]. BMC Genomics,2024,25(1):269.
- [10] How can we get malaria control back on track[J]? BMJ,2024, 385:1432.
- [11] 叶升玉,李春富,唐焯榕,等. 中缅边境地区恶性疟原虫氯喹抗性相关基因的多态性分析[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(6):724-729.
- [12] 张昭玉,计星宇,温立海,等. 2013-2022年辽宁省沈阳市输入性疟疾流行特征分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2024,42(4):525-528.
- [13] 章太婵. 2018-2020年赤道几内亚 Bioko 岛恶性疟原虫耐药相关基因 PfCRT, PfMDR1, Pfubp1 和 Pfap2mu 的单核苷酸多态性分析 [D]. 广东医科大学,2024.
- [14] Bwire GM, Ngasala B, Mikomangwa WP, et al. Detection of mutations associated with artemisinin resistance at k13-propeller gene and a near complete return of chloroquine susceptible *Falciparum* malaria in Southeast of Tanzania[J]. Sci Rep,2020, 10(1):3500.
- [15] Ibekpobaoku AN, Oboh MA, Faal F, et al. Sub-microscopic *Plasmodium falciparum* infections and multiple drug resistant single nucleotide polymorphic alleles in pregnant women from southwestern Nigeria[J]. BMC Res Notes,2024,17(1):129.
- [16] 朱辉银,李昱婷,李芸,等. 基于 AS-PCR 技术 pfdhps 耐药位点快速检测平台的建立及评价[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(8):899-904.
- [17] Fitri LE, Pawestri AR, Winaris N, et al. Antimalarial drug resistance: A brief history of its spread in Indonesia[J]. Drug Des Devel Ther,2023,17:1995-2010.
- [18] Tepper O, Peled I, Fastman Y, et al. FIT-PNAs as RNA-Sensing Probes for Drug-Resistant *Plasmodium falciparum* [J]. ACS Sens,2022,7(1):50-59.
- [19] 李莎,罗力涵,裴程程,等. 沈阳口岸输入性疟疾流行病学分析与防控措施探讨[J]. 中国口岸科学技术,2023,5(4):10-13.
- [20] 王晓中,于畅,谈波,等. 2015-2018年辽宁口岸输入性疟疾检出情况分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志,2018,41(6):402-405.
- [21] Foguim FT, Bogreau H, Gendrot M, et al. French national reference centre for imported malaria study group. Prevalence of mutations in the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter, PfCRT, and association with ex vivo susceptibility to common anti-malarial drugs against African *Plasmodium falciparum* isolates[J]. Malar J. 2020,19(1):201.
- [22] Labadie-Bracho MY, Adhin MR. Advocating for PCR-RFLP as molecular tool within malaria programs in low endemic areas and low resource settings[J]. PLoS Negl Trop Dis. 2023,17(11): e0011747.
- [23] 李中杰. 我国输入性疟疾流行特征与传播风险研究[D]. 中国疾病预防控制中心,2016.

【收稿日期】 2025-06-08 【修回日期】 2025-09-01