

· 口腔感染微生态专栏 · 专家笔谈 ·

口腔感染微生态:生命体、空间结构 与环境介质的互作演化

雷思琦 唐荣冰

兰州大学口腔医学院,兰州 730000

通信作者:唐荣冰,Email:tangrb@lzu.edu.cn



唐荣冰

【摘要】 口腔感染疾病的发生、发展本质上是口腔微生态失衡后形成口腔感染微生态,并由其驱动组织破坏的过程。口腔感染微生态是健康口腔微生态在内外源因素持续扰动下,经稳态漂移与结构重塑,在感染病灶内形成的具有自我维持能力的病理性生态系统,构成龋病、牙周病和牙髓根尖周病等疾病共同的微生态基础。本文

从系统生态学视角出发,将口腔感染微生态解构为生命体、空间与环境介质3个维度。生命体维度涵盖细菌、真菌、病毒和古菌等微生物组分及宿主细胞网络;空间维度包括异质定植界面的表面化学特征、开放-半封闭-封闭的生境谱系及生理性与病理性动态变化;环境介质维度涵盖酸碱度、氧分压与氧化还原电位、温度与流体、营养底物及力学环境等参数的生理-病理偏移。在此基础上,本文系统分析3个维度之间的双向互作关系与反馈耦合机制,阐释病理稳态形成与维持的生态学本质,并对未来研究方向进行展望,旨在为从生态学层面理解口腔感染疾病的发生、发展提供理论参考。

【关键词】 口腔感染疾病; 口腔感染微生态; 微生态失调; 微环境; 口腔微生物群

基金项目: 国家自然科学基金(82470995); 甘肃省陇原青年英才(842024068)

引用著录格式: 雷思琦,唐荣冰. 口腔感染微生态:生命体、空间结构与环境介质的互作演化[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2026,20(5):337-353.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.05.001

Oral infection microecology: Interplay and evolution of organisms, spatial structure, and environmental media

Lei Siqi, Tang Rongbing

School of Stomatology, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Tang Rongbing, Email: tangrb@lzu.edu.cn

【Abstract】 The occurrence and progression of oral infectious diseases are, in essence, a process in which oral

microecological imbalance leads to the formation of an oral infectious microecosystem, which subsequently drives tissue destruction. The oral infectious microecosystem is a pathological ecosystem with self-maintaining capacity, formed within infectious lesions through steady-state drift and structural remodeling of the healthy oral microecosystem under continuous perturbations from both intrinsic and extrinsic factors. It constitutes the common microecological foundation for diseases such as dental caries, periodontal disease, and pulpal and periapical diseases. From the perspective of systems ecology, this article deconstructs the oral infectious microecosystem into three dimensions: Living organisms, space, and environmental media. The living organism dimension encompasses microbial components including bacteria, fungi, viruses, and archaea, as well as the host cellular network. The spatial dimension includes the surface chemical characteristics of heterogeneous colonization interfaces, the habitat spectrum ranging from open, semi-closed to closed systems, and the physiological and pathological dynamic changes. The environmental media dimension covers the physiological-pathological shifts in parameters such as pH, oxygen partial pressure and redox potential, temperature and fluid flow, nutrient substrates, and mechanical environment. On this basis, this article systematically analyzes the bidirectional interactions and feedback coupling mechanisms among the three dimensions, elucidates the ecological essence underlying the establishment and maintenance of pathological steady states, and provides perspectives for future research directions, aiming to offer a theoretical reference for understanding the pathogenesis of oral infectious diseases from an ecological standpoint.

【Key words】 Oral infectious diseases; Oral infectious microecosystem; Dysbiosis; Microenvironment; Oral microbiota

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82470995); Longyuan Young Talents Program of Gansu Province (842024068)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.05.001

口腔作为人体内微生物定植密度最高的解剖部位之一,是原发和(或)继发型感染性疾病的高发区域^[1]。根据世界卫生组织2022年发布的《全球口腔健康状况报告》,全球约有35亿人患有不同程度的口腔疾病,这个数字近乎全球总人口的一半。其中由口腔细菌生物膜介导的感染性疾病为绝对主体,仅恒牙龋齿与重度牙周病分别累及约58%与31%的患病人群^[2]。聚焦国内,第四次全国口腔健康流行病学调查结果同样不容乐观:我国35~44岁年龄段的居民中,牙周健康率仅为9.1%^[3]。这类常见的口腔感染危害不止于局部软硬组织的渐进性破坏,还与糖尿病、心血管疾病等全身性疾病存在流行病学关联,构成不可轻视的公共卫生议题^[4-5]。

口腔感染疾病的发生、发展并非某种外源病原体的单方面侵袭,而是健康口腔微生态失衡后在病灶局部形成具有自我维持能力的病理性微生态系统,并由其持续推动组织破坏的过程^[6],这一系统即口腔感染微生态(oral infectious microecology, OIME)^[7]。本文聚焦口腔感染微生态,将其解构为生命体、空间与环境介质3个基本维度,系统梳理各维度的构成特征,进而考察3个维度之间的双向交互与反馈耦合关系^[8],并据此对后续研究方向作一展望,拟从生态学视角理解口腔感染疾病的演变规律提供一个可供参照的理论框架^[9]。

个可供参照的理论框架^[9]。

一、口腔感染微生态的概念界定

口腔作为连接外界环境与全身循环的关键界面,其微生态平衡既有赖于微生物群落内部的生态位分化、资源竞争与种间互作,也离不开与宿主黏膜免疫系统之间的双向识别与调控,这一平衡构成了口腔局部乃至全身健康的重要基础^[10-11]。健康口腔微生态系统在内外源扰动因素反复或持续作用下,可逐渐发生稳态漂移与结构重塑,并最终在感染病灶内部形成具备自我维持能力的病理性微生态系统^[6]。这一系统的边界特征集中体现为病灶空间的限制性,即在龋损深部、病理性加深的牙周袋、坏死根管、种植体周袋或黏膜破损区域等空间内形成的病理稳态;其群落物种组成、生物膜空间构型及局部理化参数均发生定向病理性偏移^[12],同时借助群落内部及群落-宿主-环境之间的反馈循环形成自稳机制,难以自行逆转^[13]。与覆盖口腔全域的生理性微生态相比,这一病理性系统在生命体、空间与环境介质3个相互耦合的生态学维度上均呈现可辨识的特征性差异^[14]。

二、口腔感染微生态的多维结构解构

口腔感染微生态是一类由生命体维度、空间维度与环境介质维度共同构成的病理生态系统(图1)。

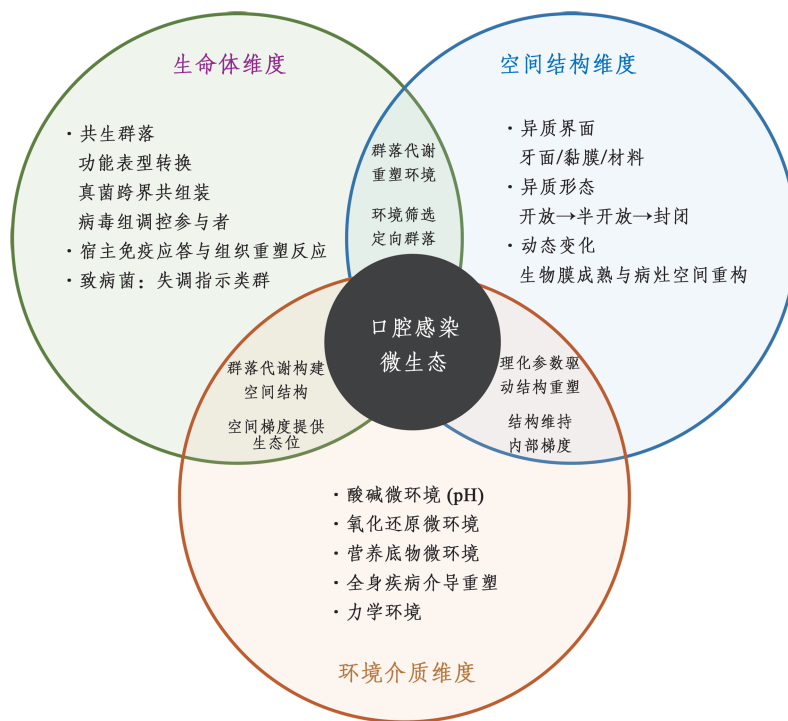


图1 口腔感染微生态多维组成结构 三维组分动态互作、协同演化,经正反馈耦合形成自我维持的病理稳态,驱动龋病、牙周炎和牙髓根尖周病等口腔感染性疾病。

其中,生命体维度对应失调的微生物群落与宿主免疫成分,空间维度指病理性空间结构,环境介质维度则反映病灶局部的理化微环境。3个维度并非静态叠加,而是在感染进程中持续发生交互与协同演化。

1. 生命体维度

(1)微生物群落组成:口腔是仅次于肠道的人体第二大微生物定植场所。人类口腔微生物组数据库(human oral microbiome database, HOMB)目前收录的原核微生物种类已达775种^[15],而单个个体通常携带其中的100~200种。细菌群落占据绝对优势地位,其中厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinomycetota)、螺旋体门(Spirochaetota)与梭杆菌门(Fusobacteriota)这6个门类合计约占全部序列的94%^[16]。真菌、病毒与古菌的生物量虽然偏低,但分别通过跨界互作、溶原-裂解循环及氢营养代谢等途径积极参与群落结构的调控^[17]。需要指出的是,牙龈内阿米巴、口腔毛滴虫等原生动动物在牙周病灶中的检出率也明显高于健康位点^[18]。唾液中的细菌浓度约为每毫升 $10^8 \sim 10^9$ 菌落形成单位(colony-forming unit, CFU),而牙菌斑的生物量可达每克湿质量约 10^{11} CFU^[19],这使其成为人体内微生物密度最高的群落之一。

①细菌:细菌群落的组成会随微生境与疾病状态发生可量化的定向改变。健康状态下,唾液中的优势菌群为兼性厌氧的革兰阳性菌,其中链球菌属(*Streptococcus*)约占23%,奈瑟菌属(*Neisseria*)约占6.3%,其余则以普雷沃菌属(*Prevotella*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)和嗜血杆菌属(*Haemophilus*)等共生类群为主^[20]。龈上菌斑主要由血链球菌(*Streptococcus sanguinis*)、缓症链球菌(*Streptococcus mitis*)等早期定植链球菌与放线菌属(*Actinomyces*)共同构成;龈下群落在健康状态时,以革兰阳性兼性菌为优势,而随着牙周炎进展,革兰阴性严格厌氧菌的占比可升高至75%左右^[21],其中,由牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythia*)和齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*)组成的红色复合体^[22],其丰度与牙周袋深度及附着丧失程度正相关^[23]。在龋病进展过程中,活跃深龋牙本质内乳杆菌属(*Lactobacillus*)的相对丰度可达42.3%^[19];而在感染根管内,严格厌氧菌占据可培养菌的70%~90%^[18],以卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、普雷沃菌属、梭杆

菌属(*Fusobacterium*)和密螺旋体属(*Treponema*)为优势类群。

②真菌:口腔真菌组的生物量虽然远低于细菌组,但其跨界调控作用却不容忽视。Ghannoum等^[24]对健康人口腔真菌组的基线分析显示,口腔真菌群落由85个属构成,其中念珠菌属(*Candida*)的检出率达75%,为绝对优势属,其后依次为枝孢属(*Cladosporium*)、金担子菌属(*Aureobasidium*)与酵母菌属(*Saccharomyces*)。白念珠菌(*Candida albicans*)是最具病理意义的口腔真菌,它可在酵母态与菌丝态之间相互转换,并能与变异链球菌(*Streptococcus mutans*)共组装形成跨界生物膜,其致病性与抗清除能力均显著高于单菌种生物膜^[25]。当黏膜屏障受损或经历抗菌药物扰动后,念珠菌载量可迅速升高,从而驱动口腔黏膜机会性感染^[26]。

③病毒:口腔病毒组中噬菌体占据绝对优势。唾液病毒组研究已证实,个体口腔内存在稳定且高度个体特异性的噬菌体群落,它们通过裂解与溶原两种循环持续塑造细菌群落的结构与演化走向^[17]。单纯疱疹病毒1型、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)与巨细胞病毒等疱疹病毒,在牙周炎活动位点的检出率显著高于健康位点,提示病毒与细菌存在协同致病的可能。

④古菌:口腔古菌以产甲烷古菌为主,代表种为口腔甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter oralis*)与史氏甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter smithii*)^[27]。健康龈沟内古菌检出极少,但在牙周炎患者龈下样本中该菌检出率显著升高,且与牙周袋深度及炎症程度正相关^[28];感染根管内同样有产甲烷古菌检出的报道。生态功能上,产甲烷古菌通过种间氢转移与严格厌氧发酵菌形成代谢偶联,由此支撑深袋与根管内厌氧群落的持续代谢活性^[29]。

(2)宿主细胞网络:Williams等^[30]基于约8.8万个细胞的人口腔黏膜单细胞转录组研究,将口腔黏膜细胞划分为4个大区室,包括上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞与免疫细胞。进一步分析显示,免疫细胞中以T细胞最为丰富,可细分为 $\alpha\beta$ CD4⁺ T细胞、Th17细胞、黏膜相关恒定T细胞、 $\alpha\beta$ CD8⁺ T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、调节性T细胞与NK/T细胞等多个亚群;髓系细胞(包括树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)次之,此外还可见少量肥大细胞、B细胞与浆细胞。流式细胞术定量显示,健康牙龈组织中CD45⁺免疫细胞的比例约为16%,这一数值远高于

颊黏膜的约1%^[31],提示牙龈在解剖结构上具备天然的免疫活跃界面特征。牙龈上皮中还有一类特有的炎症型角质形成细胞亚群,为中性粒细胞的持续募集提供了上皮来源的信号基础。当牙周炎发生时,中性粒细胞与B细胞及浆细胞的数量显著增加,而上皮细胞与基质细胞向促炎表型的转变,则为免疫细胞的过度募集创造了前提条件,这一现象被概括为基质-中性粒细胞轴的失衡^[32]。另一项基于28例个体、逾百万个细胞的空间多组学研究,补充了组织空间层面的细节,认为紧邻牙面的牙相关上皮仅有3~4层细胞,不角化且通透性较高,构成了高表达中性粒细胞趋化因子的免疫哨戒上皮;其下方依次分布着紧贴上皮的中性粒细胞带、T细胞-B细胞-抗原提呈细胞聚集区,以及在牙周炎条件下才出现的深部浆细胞生态位与三级淋巴结构^[31]。

2. 空间结构维度

(1)界面异质性:口腔感染微生态的定植位点并非同质性表面,而是由牙体硬组织、不同类型的口腔黏膜,以及种植体和修复材料共同构成的多界面系统。各界面的组成成分、表面化学基团和微观形貌差异显著,微生物从初始接触、可逆黏附到不可逆定植和成熟生物膜形成的过程,均受到界面特征的选择性影响^[33-34]。需要强调的是,各类界面在口腔内会快速形成由唾液、龈沟液和组织来源大分子形成的获得性膜。该膜中的黏蛋白、富脯氨酸蛋白、淀粉酶及免疫球蛋白等,会重新定义界面的电荷、亲疏水性和可识别配体,从而决定后续生物学事件^[35-36]。

①牙体硬组织界面特征:牙釉质是口腔内最典型的非脱落性硬组织界面。其无机相主要由碳酸盐取代的羟基磷灰石晶体构成,晶体表面可暴露 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 、 OH^- 等离子和磷酸基团(图2)。因而,牙釉质表面具有明显的离子吸附和蛋白结合能力^[36](图3)。进入口腔后,唾液蛋白可迅速在釉质表面形成获得性膜,其中唾液淀粉酶、富脯氨酸蛋白、黏蛋白、组蛋白和statherin等蛋白(图4)通过静电作用、氢键、疏水作用及磷酸化氨基酸与钙离子的配位作用吸附于矿物表面^[37]。statherin的氨基端磷酸化区域对钙磷矿物具有较高亲和力(图5),既可抑制唾液中钙磷的非受控沉积,也可为部分口腔链球菌提供特异性黏附位点^[36]。与黏膜不同,牙釉质表面没有持续脱落的活细胞层,不存在周期性清除,获得性膜能够长期存在,并为细菌提供稳定的蛋白质和糖链受体^[36]。早期定植菌通过表面黏附素识别获得性膜中的糖蛋白或蛋白结构,随后借助细胞间共聚集、胞外多糖合成和细胞外脱氧核糖核酸(DNA)形成三维生物膜^[38]。牙菌斑成熟后,局部氧浓度下降、pH值波动增大,有利于兼性厌氧菌和专性厌氧菌共存^[39]。因此,牙面是生物膜长期发育和群落演替的稳定基底^[40]。

牙本质的界面性质与牙釉质不同。牙本质约含70%的无机物、20%的有机基质和10%的水,其无机相同样以羟基磷灰石为主,但晶体分布于I型胶原纤维网络中^[41](图6)。牙本质具有牙本质小管,管腔内含液体以及与牙髓相关的细胞突起。龋病、磨损、酸蚀或牙体预备可去除玷污层,使胶原纤

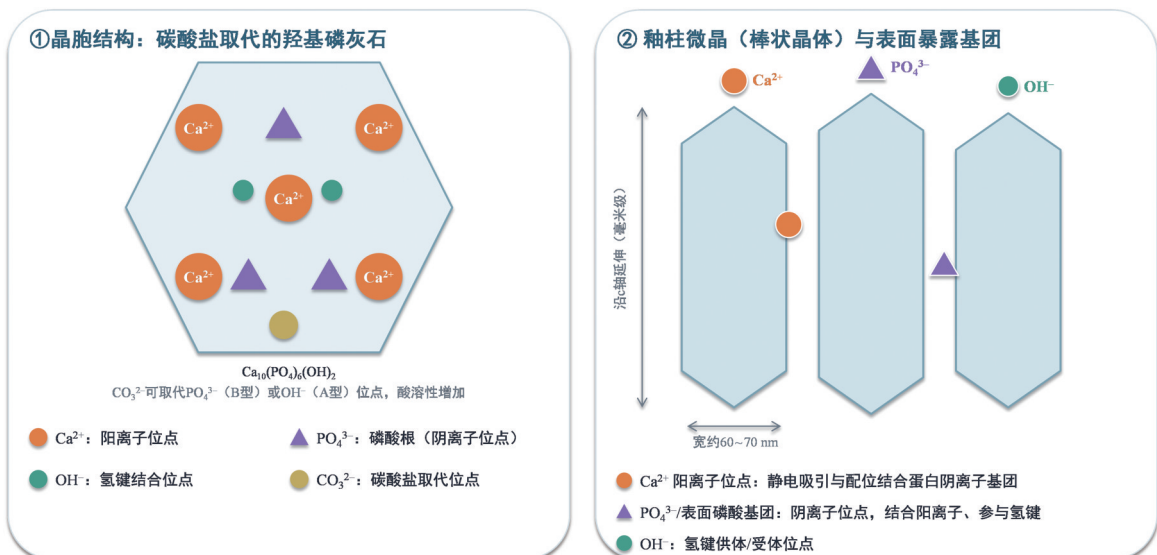


图2 牙釉质羟基磷灰石晶体结构与表面基团 c轴:羟基磷灰石六方晶系的结晶学c轴,釉柱微晶沿此轴方向择优生长延伸。

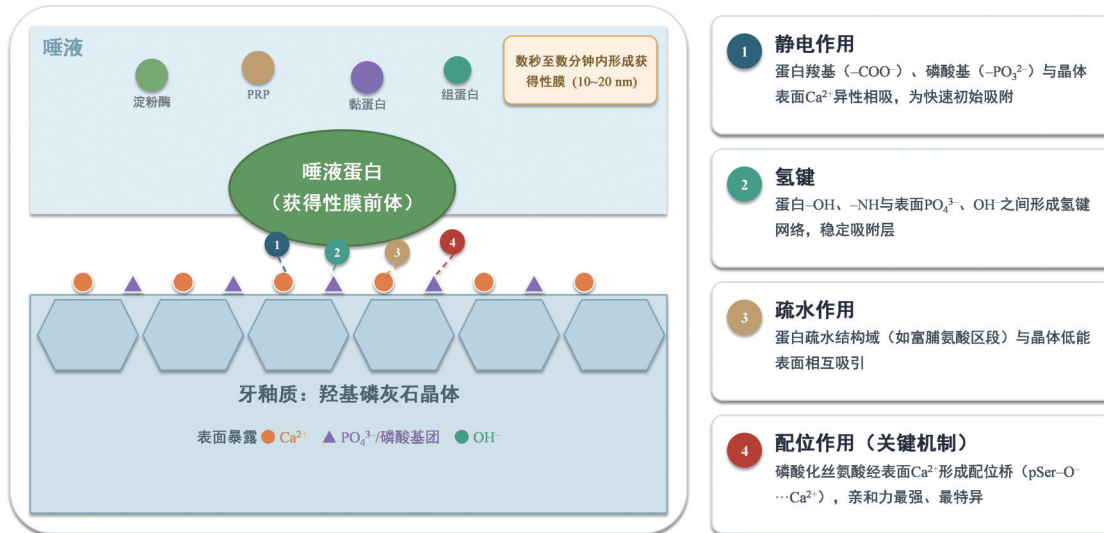


图3 牙釉质表面离子吸附与蛋白结合机制 PRP:富脯氨酸蛋白。



图4 获得性膜主要唾液蛋白的结构 PRP:富脯氨酸蛋白。

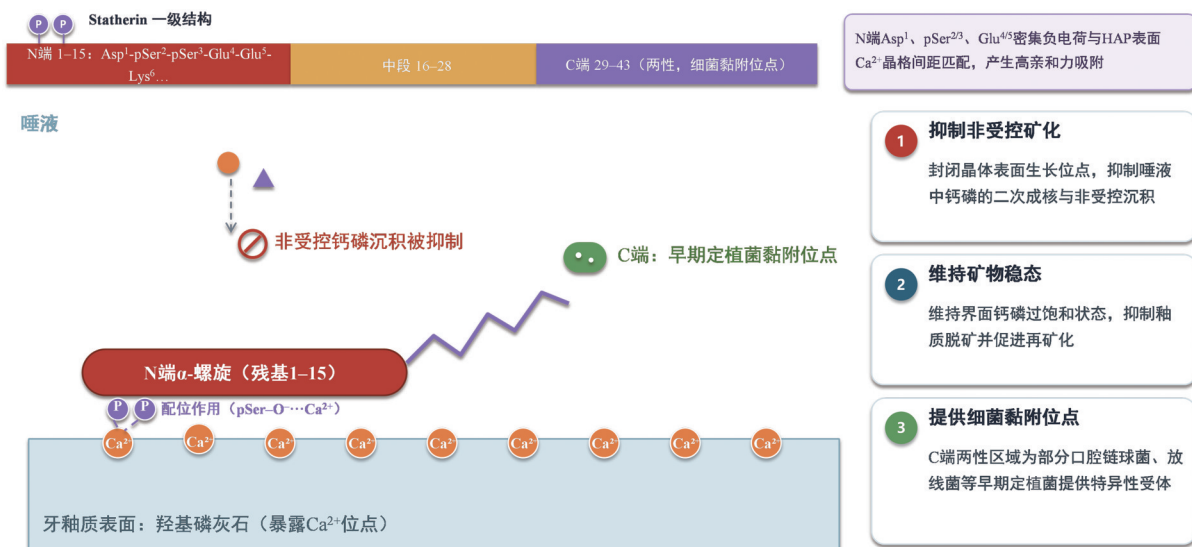


图5 statherin氨基端磷酸化区域对钙磷矿物的亲和机制 HAP:羟基磷灰石。

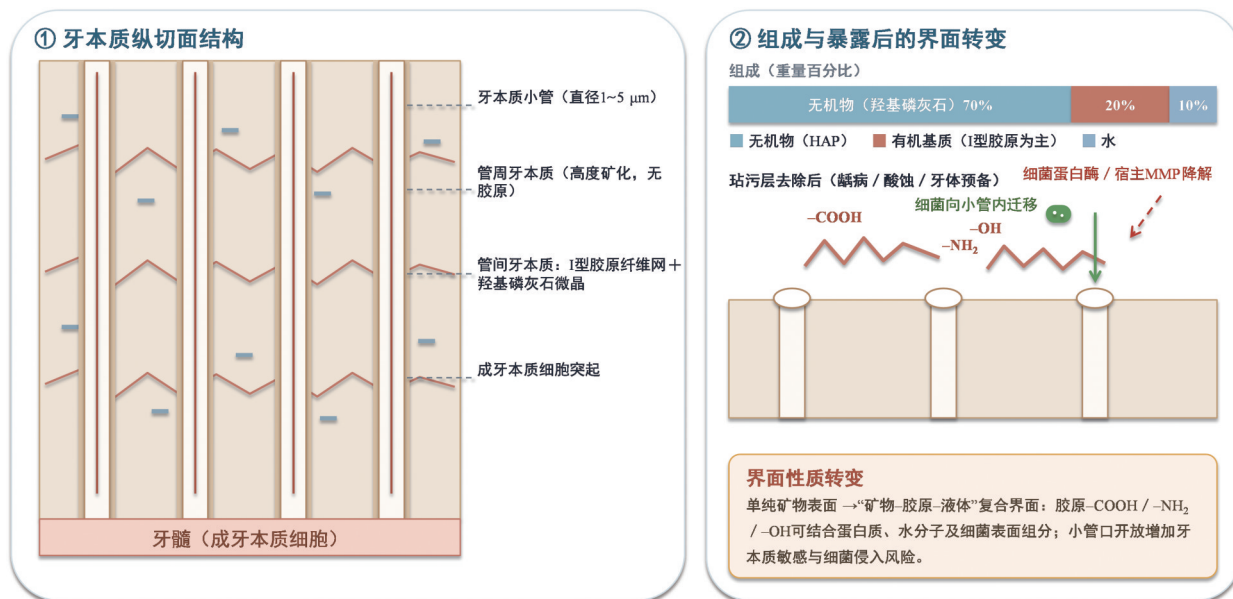


图6 牙本质结构、组成与表面基团 HAP:羟基磷灰石;MMP:基质金属蛋白酶。

维和小管口暴露。此时,界面由单纯的矿物表面转变为“矿物-胶原-液体”复合结构,胶原羧基、氨基和羟基可结合蛋白质、水分子及细菌表面组分。暴露的胶原还可被细菌蛋白酶和宿主基质金属蛋白酶降解,增加细菌向牙本质小管内迁移的可能性。

牙骨质覆盖牙根表面,矿化程度低于牙釉质,含有较多I型胶原和非胶原蛋白。其表面容易受到牙龈退缩、根面龋和洁治操作影响。牙骨质暴露后,胶原纤维及蛋白多糖可直接参与条件膜形成,也更容易发生粗糙化和色素、菌斑滞留^[42]。因此,牙颈部和根面并不是简单的几何过渡区,而是矿物组成、胶原含量、表面能和局部剪切力均发生变化的复合生态位。

②口腔黏膜界面特征:口腔黏膜属于具有细胞更新能力的动态界面,主要包括咀嚼黏膜、衬里黏膜、特殊黏膜,以及龈沟上皮和结合上皮等特殊牙周上皮。细胞间通过桥粒、紧密连接和黏附连接维持屏障,同时不断发生细胞迁移、脱落和更新,脱落可带走部分已黏附微生物,从而限制生物膜无限增厚^[43]。

咀嚼黏膜主要包括附着龈和硬腭黏膜,表面为角化或部分角化的复层鳞状上皮,最外层细胞形成角化包膜,含有角蛋白等多种结构蛋白,细胞间脂质包括胆固醇、游离脂肪酸和神经酰胺。该结构降低了水分和小分子通透性,也减少细菌直接接触活细胞膜的机会^[43]。角化细胞膜上仍存在糖蛋白和糖脂,其末端的唾液酸、岩藻糖、半乳糖及N-乙酰氨

基葡萄糖等糖链可作为微生物凝集素和黏附素的识别对象。附着龈表面角化程度较高、机械稳定性较强,因此相较于非角化黏膜更能抵抗摩擦和剪切^[44]。

衬里黏膜包括唇黏膜、颊黏膜、牙槽黏膜、口底和软腭等,通常由非角化复层鳞状上皮覆盖。其浅层细胞仍保留细胞核,角化包膜和表面脂质屏障相对较弱,细胞膜上的黏附分子、糖链和膜结合黏蛋白更容易暴露。黏蛋白(mucin, MUC)1等膜结合糖蛋白可形成水化的糖萼层,唾液中的MUC5B和MUC7则进一步降低摩擦并影响细菌与上皮的接近方式^[43]。非角化黏膜具有较强的柔韧性和较快的细胞更新,微生物定植通常受到机械摩擦、唾液冲刷和细胞脱落的共同限制,但在口底、舌下皱襞及黏膜褶皱处,局部流体交换减慢,仍可形成微生物聚集区^[45]。

舌背属于特殊黏膜。丝状乳头表面高度角化,形成大量纵向沟槽和微凹陷,可截留脱落上皮细胞、黏液、食物残渣及细菌^[20]。菌状乳头、轮廓乳头和叶状乳头的角化程度、乳头形态及味蕾分布不同,构成结构复杂的微生态位。舌背的三维粗糙结构和较低的局部剪切力,有利于挥发性硫化物产生菌及厌氧菌定植,使舌背成为口腔异味相关生物膜主要储库。

龈沟上皮和结合上皮是牙周组织中特殊的细胞界面。结合上皮通过内基底板和半桥粒附着于牙釉质、牙骨质或修复材料表面,其细胞间隙较宽,

可允许中性粒细胞和龈沟液成分通过^[42]。该区域既承担上皮屏障功能,又是宿主免疫细胞进入菌斑邻近区域的通道。牙周健康状态下,细胞更新、龈沟液流动和中性粒细胞迁移共同维持微生物与宿主之间的动态平衡;当菌斑持续刺激导致上皮连接破坏时,界面通透性增加,炎症介质、蛋白酶和氧化应激产物进一步改变局部表面化学环境,促进致病性生物膜形成^[44]。

③口腔人工材料界面特征:钛种植体表面覆盖稳定的二氧化钛钝化膜,该氧化层含有Ti—O—Ti网络及表面羟基(Ti—OH),在生理pH(7.4)下通常呈负电性,可吸附蛋白质、脂质和多糖,并形成种植体获得性膜^[46]。种植体穿龈部分与上皮细胞之间可形成基底板和半桥粒样连接,但其软组织封闭通常长于天然牙周结合上皮,周围结缔组织胶原纤维多呈平行或环形排列,缺乏天然牙周膜中垂直插入牙骨质的Sharpey纤维^[46]。因此,种植体-黏膜界面的屏障结构和抗机械破坏能力与天然牙周界面并不完全相同^[47]。种植体表面粗糙度、微孔结构、表面自由能和润湿性会影响蛋白吸附、细菌初始黏附和骨细胞反应。较大的微观粗糙度可增加细菌滞留面积,降低清洁效率;但有利于骨整合的微纳结构并不等同于有利于菌斑控制的表面^[46]。表面粗糙度、化学组成和润湿性之间存在交互作用,不能仅依据某一指标预测临床感染风险^[48]。

氧化锆、氧化铝及玻璃陶瓷属于常见的无金属修复材料。氧化锆表面可存在Zr—OH等羟基,陶瓷和玻璃陶瓷表面则主要包含Si—O—Si网络、硅醇基(Si—OH)及铝硅酸盐结构^[49]。上釉通常可降低表面粗糙度和孔隙度;而喷砂、酸蚀或抛光不充分会增加微凹陷、暴露更多活性位点并促进蛋白和细菌滞留。部分研究观察到光滑氧化锆表面的菌斑蓄积低于粗糙钛表面,但这种差异受粗糙度、表面处理方式和条件膜组成影响,不能简单归因于材料种类本身^[48]。

复合树脂由双酚A-二甲基丙烯酸缩水甘油酯(bisphenol A-glycidyl methacrylate, Bis-GMA)等甲基丙烯酸酯类树脂基质和二氧化硅、玻璃或氧化锆填料组成,其表面可暴露酯基、羰基、醚基、羟基及无机填料的Si—OH或Zr—OH等基团^[49]。聚合不充分或氧阻聚层残留时,表面可能含有未反应单体和较多疏水性甲基丙烯酸酯基团;长期吸水后,树脂基质发生塑化、溶胀和填料脱落,表面粗糙度增加,细

菌黏附和色素沉积随之增强。义齿基托常用聚甲基丙烯酸甲酯,其甲基、酯基和残余单体使材料表现出一定疏水性,打磨抛光质量对菌斑形成具有直接影响^[50]。钴铬、镍铬等合金表面则主要由Cr₂O₃、NiO等钝化氧化层决定其表面电荷和蛋白吸附特征。

总体而言,口腔内各类界面的差异可归纳为3个方面,即牙体硬组织以矿物晶体和获得性膜为基础,黏膜以活细胞、糖萼和持续更新的上皮屏障为基础,人工材料则以氧化层、无机网络、聚合物官能团和加工形成的微观形貌为基础。

(2)生境异质性:按照与口腔开放大环境的解剖连通程度、液体交换效率和屏障结构,口腔感染相关生境可划分为开放生境、半封闭生境和封闭生境。开放与封闭是指某一解剖空间与口腔开放大环境之间进行唾液、空气、营养物质、微生物及宿主免疫成分交换的难易程度。一般而言,空间连通性越高,局部越容易受到唾液流动、吞咽、咀嚼摩擦、舌运动及口腔清洁等因素的持续扰动;空间连通性越低,则越容易产生氧耗竭、营养缺乏、代谢产物积聚及pH值改变,从而形成更加稳定且具有部位特异性的微生物群落。因此,从解剖学角度对不同口腔结构进行开放度分类,有助于理解不同部位感染发生、发展以及迁延复发的空间基础^[51]。

①开放生境:开放生境是指与口腔腔隙广泛相通、持续接受唾液、空气、食物和机械剪切作用的结构。其典型特点是物质交换充分、环境波动明显,微生物容易被冲刷或随吞咽清除,但在具有粗糙度、沟裂和黏液覆盖的部位仍可形成稳定生物膜^[45]。

牙齿的唇颊面、舌面、切缘和部分咬合面属于典型开放硬组织表面。牙釉质表面可迅速吸附唾液蛋白形成获得性膜,早期定植菌通过黏附素识别其中的富脯氨酸蛋白、黏蛋白和淀粉酶等成分,逐步形成牙菌斑^[35]。光滑牙面受到唾液流动和舌、颊黏膜摩擦,生物膜通常较薄,群落组成与唾液中的浮游微生物存在较多交换;但开放表面一旦出现釉质脱矿、充填体边缘粗糙或菌斑基质增厚,局部就可能向半封闭状态过渡。

舌背、舌腹、颊黏膜、唇黏膜、口底、硬腭和软腭均属于开放黏膜生境。舌背虽然直接暴露于口腔,但丝状乳头、菌状乳头和轮廓乳头形成大量沟槽及微凹陷,可截留黏液、脱落上皮细胞和食物残渣,因此舌背的微生物负荷常高于平整的颊黏膜。舌腹、口底和软腭表面细胞更新和脱落速度较快,唾液冲

颊及吞咽动作对微生物具有较强清除作用^[45]。颊黏膜和唇黏膜还受到咀嚼、说话及肌肉运动产生的周期性剪切,使其生物膜总体较薄,但黏膜褶皱和前庭沟内仍可能出现局部聚集。

腮腺、颌下腺和舌下腺的导管开口也是与口腔直接相通的开放结构。导管口附近持续的唾液流出,流体剪切和唾液中的溶菌酶、乳铁蛋白、分泌型IgA及黏蛋白可限制微生物逆向进入^[52]。因此,导管开口的微生物组成具有明显的流动性和瞬时性^[45]。

②半封闭生境:半封闭生境具有明确的口腔开口,但开口狭窄、空间较深、存在盲端或局部流体交换受限。此类结构最容易形成氧分压、pH值、营养物质和代谢产物的空间梯度,并使微生物由表层的兼性厌氧菌逐渐过渡到深部的严格厌氧菌^[40]。

龈沟是最典型的半封闭生境。健康龈沟由牙面、龈沟上皮和结合上皮共同围成,沟内有少量龈沟液持续流动。龈沟液含有血浆蛋白、补体、抗体、白细胞及炎症介质,为微生物提供与唾液不同的营养环境。结合上皮细胞间隙宽大,允许中性粒细胞迁移至龈沟形成局部防御屏障^[44]。牙龈炎和牙周炎发生后,结合上皮向根方迁移,龈沟加深并形成牙周袋,袋口仍与口腔相通,但袋底受到的唾液冲刷和氧气供应明显减少,逐渐形成垂直方向的生态梯度^[40]。

病理性牙周袋内通常可见从袋口至袋底的群落分层。靠近袋口的区域氧气相对充足,兼性厌氧菌和部分革兰阳性菌比例较高;深部则富含蛋白质、血液成分和龈沟液,适合蛋白水解菌、严格厌氧菌及与炎症相关的微生物复合体定植^[53]。Socransky等^[22]提出的红色复合体和橙色复合体反映了深部龈下菌斑中不同菌群之间的共聚集和功能协作。因此,牙周袋并不是均质的细菌容器,而是由袋壁上皮、牙根表面、龈沟液和菌斑基质共同形成的多层次微环境^[40]。

除龈沟和牙周袋外,牙齿邻面接触区、牙颈部、根分叉区、充填体悬突、冠边缘及固定桥和种植体上部结构下方,也属于半封闭生境^[54]。邻面接触区和根分叉区的机械清洁效率较低,氧气扩散受限,容易发生菌斑成熟和酸性代谢物聚集^[40]。当种植体-基台连接处存在微间隙、表面粗糙或清洁不充分时,局部可出现细菌滞留和炎症扩展。

舌背乳头间沟、舌根部淋巴组织隐窝、腭扁桃体隐窝和咽扁扁桃体表面凹陷也可归入半封闭生境。它们具有向口咽腔开放的入口,但内部存在盲端、

褶皱和黏液滞留,脱落细胞及食物颗粒不易及时排出。扁桃体隐窝中的低氧、富蛋白和高细胞碎片环境,有利于厌氧菌和蛋白水解菌聚集。口腔前庭沟、磨牙后垫、软腭皱襞以及活动义齿与黏膜之间的贴合面,同样会因空间狭窄和局部通气不足而形成半封闭微环境^[55]。

唾液腺主导管、叶间导管和叶内导管也具有半封闭特征。它们通过导管口与口腔相通,但属于细长、低容积、单向液体流动的管腔系统。正常情况下,唾液外排可阻止细菌逆行;当发生结石、狭窄、脱水或导管阻塞时,流速下降,管腔内便可能形成滞留区,继发细菌性唾液腺炎^[56]。由此可见,导管系统的生境属性会随流量和通畅程度发生变化。

③封闭生境:封闭生境与口腔环境之间缺乏正常的直接连通,或者仅通过极细小、低流量的通道维持交换。此类结构在健康状态下通常不是常规口腔菌群的定植场所,但一旦组织屏障被破坏,就可能形成营养受限、氧化还原电位低且难以清除的感染空间^[57]。

坏死牙髓后的根管系统是最具代表性的封闭感染生境。根管包括髓腔、主根管、侧支根管、根尖分歧和根管峡部,周围还连接着大量牙本质小管^[57]。健康牙髓腔位于完整牙体内部,与口腔环境隔绝;龋病、裂纹、外伤或医源性暴露使细菌进入后,牙髓组织坏死,根管内逐渐转变为低氧、低氧化还原电位和富含组织降解产物的环境。根管微生物多以生物膜形式存在,细菌可进入牙本质小管、根管侧支和峡部,形成器械、冲洗液和宿主免疫细胞难以充分到达的微生态避难所^[57]。

根尖周肉芽肿、根尖周囊肿和慢性根尖脓肿属于继发性病理封闭生境,它们通常由根管感染向根尖周组织扩展形成,囊腔或脓腔内部包含坏死组织、蛋白质、细胞碎片和炎症渗出液,氧气供应有限,适合厌氧菌和兼性厌氧菌持续存在^[57]。根尖周病变与根管系统之间虽可能存在微小通道,但其交换效率远低于口腔开放表面,因此常表现为慢性、迁延性和反复性炎症。

牙本质小管本身属于微尺度封闭通道,小管内液体流动缓慢,管径由牙髓侧向牙釉质-牙本质界面逐渐减小^[41]。细菌进入后可受到管壁胶原、羟基磷灰石和管内沉积物的限制,同时又能借助细胞聚集和胞外基质形成局部生物膜。部分根管治疗后残留的细菌可隐藏于小管深部,成为持续感染或再

感染的潜在来源。

唾液腺腺泡、闰管和纹状管在健康状态下也可视为功能性封闭结构。腺泡由分泌细胞和肌上皮细胞构成,细胞间通过紧密连接维持血液-腺泡屏障,正常情况下并不与口腔微生物直接接触^[56]。只有在导管阻塞、逆行感染或腺体组织损伤时,细菌才可能沿导管向腺泡方向扩散,引起化脓性唾液腺炎。因此,唾液腺腺泡不应直接等同于正常口腔微生物定植位点,而应视为在病理条件下可能被激活的封闭感染生境。

总体而言,开放生境主要由唾液流动、黏膜脱落和机械剪切调节;半封闭生境依靠局部结构遮蔽和有限流体交换形成氧气、pH值及营养梯度;封闭生境则通常依赖屏障破坏、组织坏死、导管阻塞或微小通道维持感染^[57]。龈沟、牙周袋等代表由开放向封闭过渡的连续谱,感染根管、牙本质小管等则代表低交换、低氧、难清除的深部生境^[51]。对这些空间进行区分,有助于解释不同部位感染在菌群组成、治疗可达性和复发风险方面的差异。

(3)时空动态演化与重塑:口腔微生态的空间结构始终处于持续动态之中,可区分为生理性运动、生理性更新与病理性重塑3类。

生理性运动方面,舌在说话、吞咽与咀嚼中每日完成数千次运动,配合颊唇肌肉活动及食团摩擦,对黏膜表面施加持续的机械扰动,从而限制黏膜生物膜的厚度,同时舌面作为菌群转运载体,将各部位微生物混入唾液并再分配至全口腔^[45]。睡眠期唾液流率降至接近零,机械清除与缓冲能力显著减弱,晨起细菌载量达到全日峰值,夜间也因此成为菌斑酸化的潜在危险窗口。

生理性更新方面,口腔黏膜上皮处于持续的增殖与脱落循环中。颊黏膜上皮更新周期为1~2周,牙龈结合上皮更新仅需数天,脱落的表层细胞携带着附着的微生物经唾液排出,形成定植与清除的动态平衡^[44];这一结构性更新决定了黏膜生物膜难以成熟增厚,也是黏膜菌群与牙面菌群组成差异的重要成因。

病理性重塑方面,龋病进展中牙体硬组织脱矿塌陷形成龋洞,使原本的光滑自洁区转变为封闭滞留区;牙周炎进展中附着丧失与袋壁加深、牙槽骨吸收不断制造新的滞留腔隙;根尖周病变在骨内形成肉芽性腔隙^[57];修复体悬突、正畸托槽等医源性因素则引入全新的滞留界面。

空间的病理性重塑与群落的生态演替构成互为因果的关系,新空间提供新生态位,新群落又加速组织破坏与空间扩展^[58]。

3. 环境介质维度

(1)酸碱微环境:生物膜内部形成的局域pH值梯度,是促使口腔微生物群落发生病理性演替的主导选择力量。体外生物膜模型与原位菌斑pH值监测均显示,高频摄入可发酵碳水化合物后,牙面生物膜的局部pH值可在短时间内迅速下降,并反复跌破牙釉质脱矿临界值(5.5)^[59]。这种酸冲击-唾液缓冲恢复的周期性循环会持续筛选群落,使不耐酸的共生类群丰度逐渐降低,而具备耐酸表型的微生物获得明显增殖优势,最终推动群落向产酸、耐酸的致龋相关表型完成病理性转变^[60]。

健康口腔不同部位的酸碱度存在差异,静息时唾液接近中性,健康龈沟液pH值约为6.9,牙面成熟菌斑静息pH值亦维持在近中性范围^[61]。该相对稳定的酸碱环境支持以共生链球菌和放线菌为主的健康相关菌群定植。

龋病过程中,高频摄入可发酵碳水化合物后,致龋相关菌迅速发酵产酸,牙面生物膜局部pH值短时间即可由近中性降至5.5以下,越过牙釉质脱矿临界值^[62]。酸冲击与唾液缓冲的周期性交替,使酸敏感共生菌逐步减少,而变异链球菌、乳杆菌属等产酸、耐酸菌获得竞争优势,最终群落演替为以持续产酸和脱矿为特征的致龋型微生态^[63]。

与龋病的酸化趋势相反,牙周炎相关龈下微环境常呈中性至偏碱性改变。炎症使龈沟液流量增加,宿主来源蛋白质及肽类底物增多;龈下蛋白分解菌通过尿素分解及氨基酸脱氨作用产生氨等碱性代谢产物,龈沟或牙周袋pH值由约6.9升至7.2~7.4,部分深袋可达更高水平^[64]。这种偏碱、富蛋白底物的环境利于牙龈卟啉单胞菌、普雷沃菌等蛋白分解性、专性厌氧型牙周致病菌生长,并上调其毒力相关基因表达,驱动龈下菌群向牙周炎相关病理结构发生演替。

(2)氧化还原微环境:局部氧分压与氧化还原电位的空间梯度,决定了口腔生境中好氧、兼性厌氧及严格厌氧菌空间分布。临床牙周微生物学研究证实,牙周袋炎症过程中,生物膜增厚造成氧扩散受限,同时微生物代谢持续耗氧,二者共同营造低氧微环境^[65]。坏死根管内则可形成长期持续缺氧的极端生境,这种低氧选择压力筛选出代谢灵

活性较高的微生物类群,最终会形成常规根管冲洗难以彻底清除的难治性感染群落^[66]。

健康口腔不同部位的氧化还原状态存在明显差异。清洁牙面直接暴露于空气,氧化还原电位可高于+200 mV;健康龈沟由于空间狭窄、氧扩散受限,电位通常约为+70 mV,仍能维持以兼性厌氧菌为主的相对稳态群落^[67]。

牙龈炎和牙周炎发生时,菌斑持续增厚,氧向生物膜深层和牙周袋底部的扩散受阻;同时,微生物代谢耗氧及还原性产物积累进一步拉低局部电位。龈沟炎症期氧化还原电位可降至约-50 mV,进展性牙周炎的深牙周袋中甚至可达-300 mV^[68]。这种由相对氧化向强还原的转变,为严格厌氧菌提供了选择优势,使龈下群落从以兼性厌氧菌为主逐步演替为以革兰阴性、蛋白分解性严格厌氧菌为优势的病理结构。

正常活髓牙的根管系统受牙髓血供维持,一般不存在稳定的微生物生物膜。牙髓坏死后,血供和氧供中断,封闭的根管系统演变为持续低氧、低电位的环境;根管内复杂的解剖形态、营养限制以及成熟生物膜共同作用,使严格厌氧菌和具有一定环境适应能力的兼性厌氧菌得以存留。难治性根管感染还与生物膜固有耐受性及峡部、侧支根管等解剖庇护位点有关^[69]。

(3)营养底物谱:口腔感染性疾病直接构成强大的生态位筛选,决定特定功能菌群的定植、富集与演替^[70]。

在龋病发生、发展的动态过程中,牙面生物膜微环境的营养特征表现为高接触率、黏附率的碳水化合物,如蔗糖、葡萄糖和果糖等的频繁输入^[71]。这种持续的碳源供给构成了强烈的生态选择压力,优先筛选出具备高效糖酵解和耐酸能力的产酸、耐酸菌群,如变异链球菌、乳杆菌属等。外源性碳水化合物经糖酵解快速分解,产生乳酸、乙酸等有机酸,导致局部pH值急剧下降。碳源的丰度与类型直接决定了生物膜的代谢产物谱,促使整个微生态系统向高度特异性的致龋代谢网络转变。在此过程中,胞外多糖的合成也依赖于特定底物如蔗糖合成葡聚糖,为生物膜基质的构建提供了结构支撑,进一步巩固了致龋微生物对营养底物的独占性利用^[72]。

与龋病微环境碳水化合物富集的特点截然不同,深牙周袋内的龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)构筑了一个以蛋白质、多肽、血红素及游离铁

离子为核心的特殊营养微环境。随着牙周炎病理进程的加深,龈沟液渗出量增加,宿主组织破坏产生的胶原蛋白、血清蛋白及红细胞裂解释放的血红素成为优势营养底物。这种富含蛋白质与铁离子的底物组合,为牙周致病菌群(特别是以牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体和福赛斯坦纳菌为代表的“红色复合体”厌氧菌)提供了理想的营养支撑^[73]。这些细菌多具备强大的蛋白水解酶系统,如牙龈素(gingipains),能够高效降解宿主蛋白质以获取氨基酸和多肽作为能量与碳源。同时,血红素中的铁离子是维持其呼吸链和关键酶活性的必需元素。蛋白质代谢产生的氨可促进局部环境碱化,短链脂肪酸等其他代谢产物也可参与局部微环境及宿主反应的调节,使其更适宜厌氧菌的生存与繁殖,形成营养底物-代谢适应-组织破坏的病理循环^[64]。

封闭的根管系统内微生物群落的营养供给几乎完全依赖于坏死牙髓组织的残留降解产物、根尖渗出液以及菌群间的代谢交替,这种匮乏环境施加了极端选择压力,根管微生态由此塑造了低生物量、高厌氧适应性及强营养竞争力的群落特征^[69]。放线菌属、真杆菌属(*Eubacterium*)和卟啉单胞菌属等绝对厌氧菌及耐饥饿菌株成为这一环境中的优势种群。在营养极度匮乏的背景下,根管内菌群往往演化出高度复杂的交叉喂养网络与协同代谢机制,前一菌群的代谢终产物成为后一菌群的初始营养底物,从而在极端贫瘠的底物条件下维持整个微生态系统的稳态^[66]。

基于营养微生态的干预策略为临床防治提供了新思路。通过饮食干预阻断碳水化合物的频繁供给以遏制龋源性代谢,或靶向抑制特定蛋白酶、调控局部铁代谢阻断牙周致病菌的营养获取;结合多组学手段动态监测特定微位点的营养底物通量,有望推动治疗从杀灭微生物向重塑微生态平衡转变。

(4)系统性疾病介导的环境重塑:宿主全身健康状态的变化,可经体液循环与局部组织代谢途径间接重塑口腔局部的环境介质属性。大量临床队列研究显示,血糖控制不佳的糖尿病患者,龈沟液中的葡萄糖浓度明显升高[健康人群约(4.05 ± 0.56) mmol/L,血糖控制不佳的糖尿病牙周炎患者可达(9.37 ± 2.09) mmol/L]^[74],直接改变局部微生境的碳源可利用度;同时血糖浓度越高,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)在局部积累,通过与晚期糖基化终末产物受体(receptor

for advanced glycation end products, RAGE)结合激活炎症信号,促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等大量促炎因子,放大局部炎症,而炎症进一步促进AGE生成,形成正反馈循环,持续放大组织损伤,改变牙周局部宿主免疫应答模式^[75]。干燥综合征患者及头颈部放疗后唾液腺功能受损的人群,唾液基础分泌量显著减少,部分重度患者静息唾液流率可降至0.1 mL/min及以下(正常>0.25 mL/min);唾液流体冲刷、内源性抗菌肽输送与pH缓冲功能同步下降,局部微环境抵抗扰动的能力明显减弱,微生态稳态失衡的风险随之增加^[76]。

(5)力学微环境:力学环境是调控口腔感染微生态空间组织的关键非化学因素,主要包括唾液及龈沟液流动产生的流体剪切力,舌、颊和咀嚼运动产生的摩擦、压缩和周期性载荷,以及正畸装置和种植修复体引入的持续性或间歇性机械刺激^[54]。唾液流动在牙面的剪切应力估算约为0.076 Pa;基于口腔生物膜培养体系与计算流体动力学的分析显示,时间平均剪切应力约为0.02 Pa,局部峰值可达0.06 Pa。该力学作用并非均匀分布,而受局部解剖形态显著调控。暴露于唾液冲刷的牙面具有相对较高的流体交换和剪切作用,而窝沟、邻面及龈下等受流体扰动较弱、清除效率较低的区域则形成相对低剪切和高滞留的微环境,为生物膜持续积聚和成熟提供有利条件^[77]。

在疾病或功能异常状态下,口腔力学环境可发生具有生态意义的改变。例如,唾液流率下降时,唾液对牙面的机械清除作用随之减弱,为龋病相关菌和念珠菌的持续定植创造条件^[76]。龋病易感的窝沟和邻面本身具有较强的几何滞留效应,较弱的流体冲刷和机械清除使生物膜更易长期持留^[77];牙周炎发生后,牙周袋形成改变龈下空间几何结构及龈沟液流动环境,使菌斑由相对暴露的牙面生态位转变为更封闭、更难以机械清除的龈下生态位,从而有利于成熟厌氧生物膜的维持。

医源性机械因素则可进一步重塑局部感染生态位。正畸治疗过程中,持续机械力可诱导牙周膜及牙槽骨发生力学转导和无菌性炎症反应,同时托槽、弓丝等装置形成新的菌斑滞留界面;临床研究显示,这一过程伴随菌斑指数和龈沟液炎症因子升高、微生物负荷增加及群落失衡^[54]。种植体周围则

同时受到咬合负荷、种植体-基台界面微动及局部流体作用,其机械因素可与界面微间隙、微渗漏及生物膜定植相互作用,参与种植体周围微生态环境的形成^[78]。

口腔力学环境变化既可直接调节微生物黏附与生物膜结构,又可经局部组织炎症与界面条件间接驱动微生态重塑,为解释龋病、牙周炎及种植体周围炎的解剖位点易感性提供了物理生态学基础^[6]。

三、口腔感染微生态的形成与维持机制

从生理性口腔微生态向病理性口腔感染微生态的转变,并非由少数1~2类微生物入侵所驱动,而是健康微生态系统在持续生态扰动下,经多维度组分逐步耦合,最终跨越稳态阈值跃迁至病理稳态^[10]。

1. 外部生态扰动:推动健康口腔微生态偏离初始稳态的扰动因素来源多样,包括致病微生物的入侵、长期高频摄入可发酵碳水化合物、口腔卫生机械清除不足、长期吸烟饮酒、广谱抗菌药物不规范使用、唾液腺功能减退,以及修复体边缘微间隙、深窝沟滞留位点等局部因素,再叠加未控制的糖尿病、获得性免疫缺陷等全身性疾病^[6,79]。这些扰动通过重新塑造局部环境的选择压力,为后续群落的定向病理性演替预设了筛选方向。

2. 生命体、空间结构与环境介质的三维耦合:当病理性演替推进到一定阶段后,生命体、空间结构和环境介质3个维度之间逐渐形成闭环正反馈循环,这成为口腔感染微生态病理稳态得以维持的关键支撑(图7)。

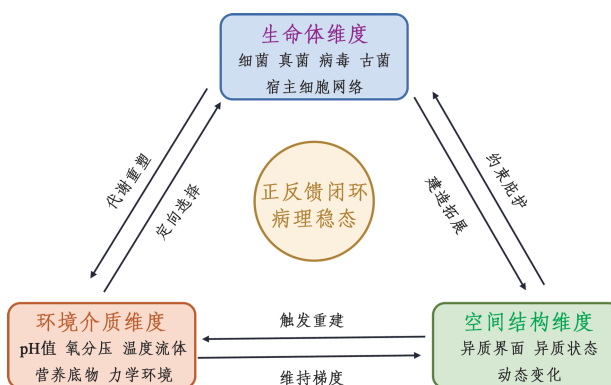


图7 生命体、空间结构与环境介质的三维耦合

(1)生命体-环境介质耦合互动:生命体的代谢活动主动重塑局部环境介质参数。产酸方向上,变异链球菌等产酸菌经糖酵解途径,使菌斑pH值在

摄糖后数分钟内骤降至脱矿临界值以下,随后缓慢回升,形成周期性的酸冲击^[60]。耗氧方向上,兼性菌的呼吸耗氧与炎症部位中性粒细胞的呼吸爆发相叠加,使龈沟氧分压与氧化还原电位自袋口至袋底逐级跌落^[80]。碱化方向上,牙周病灶内蛋白水解菌降解宿主蛋白、释放胺类与氨,推动龈沟液pH值向碱性偏移,部分共生链球菌则沿相反方向产碱缓冲^[81]。菌群激活的炎症应答在抬升龈下温度的同时促使龈沟液渗出量成倍增加,进一步放大环境参数的病理偏移。

环境介质参数改变后,又反过来对生命体施加定向选择。反复跌破脱矿临界值的酸冲击,导致不耐酸的奈瑟菌属等共生类群逐步退出,耐酸的变异链球菌、乳杆菌属则获得增殖优势^[82];氧分压与氧化还原电位的持续走低,将龈下群落从兼性厌氧为主筛选为严格厌氧为主;龈沟液碱化与血红素供给的增加,恰好满足牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌等蛋白水解型致病菌的代谢需求^[83];局部温度升高进一步促进红色复合体的增殖;营养结构由糖主导向蛋白主导的切换,则驱动群落功能谱从糖酵解通路转向蛋白水解通路^[80]。由此可见,群落组成在很大程度上成为局部环境参数的函数,而环境参数又是群落代谢的可读输出,两者互为因果,形成这一维度对的完整闭环。

(2)环境介质-空间结构耦合互动:环境介质参数的改变能够以不依赖生命体的物理化学方式,直接触发空间结构重建。唾液中钙、磷酸根离子的饱和程度直接决定牙体硬组织矿化与脱矿的平衡方向:处于过饱和状态时,矿物相在牙面及菌斑内沉积,推动菌斑矿化形成牙结石,造就全新的粗糙滞留界面;饱和度下降时,羟基磷灰石晶体直接溶解,釉质表面由完整平滑转为多孔粗糙,最终塌陷形成龋洞,氟离子的掺入则可降低晶体溶解度、延缓这一进程^[84]。流体力学参数同样直接塑造空间:暴露牙面承受的唾液剪切作用限制着生物膜的厚度上限,决定何种尺度的膜结构能够存留;龈沟液流量的剧增则改变袋内流体空间格局,使袋底进一步脱离唾液的冲刷与缓冲范围^[85]。力学环境亦不经过生命体而直接起效,咀嚼摩擦对黏膜表面生物膜的机械削减,以及咬合创伤、正畸力引起的牙周膜间隙增宽,都是介质参数直接改写空间格局的体现。

空间结构反过来塑造并维持环境梯度。致密增厚的生物膜胞外基质(厚度可达数百微米)显著

限制氧、缓冲物质、营养底物及矿物离子的扩散,使生物膜内部自发形成由表及里的pH值、氧分压与离子浓度梯度,而梯度的最低点“菌斑-牙面界面”恰好与脱矿发生的解剖位点重合^[86];深而窄的牙周袋将袋底区隔离于唾液缓冲体系之外,使碱化与低氧化还原状态得以长期维持;感染根管等封闭空间则几乎完全阻断与外界的物质交换,使缺氧、营养枯竭的极端环境从瞬态变为稳态^[87]。换言之,环境参数偏移催生了特殊空间,而空间一旦形成,便为环境参数的进一步偏移提供了物理保障。

(3)空间结构-生命体耦合互动:空间结构对生命体既施加约束也提供庇护。成熟生物膜的致密胞外基质物理性阻挡抗体、补体、抗菌肽及外源抗菌药物的扩散,使膜内细菌对抗菌剂的耐受性较浮游状态提高数十至上千倍;感染根管等封闭空间则因管径微小、分支复杂,令机械清创、冲洗药物与宿主免疫清除失效或减效^[87]。空间梯度还为代谢需求各异的微生物提供分层生态位,使需氧层级不同的类群得以在同一生物膜内沿梯度共存^[51];空间的物理限制则提高局部细胞密度,为密度依赖性的群体通讯创造条件。此外,各界面的表面化学特征在定植初始阶段即对存留菌种进行预筛选^[88]。

生命体并非空间的被动居住者,而是主动的建造者与拓展者。微生物通过种间共聚集搭建群落骨架,并通过持续合成胞外多糖、蛋白质与胞外DNA不断加厚、重塑自身的生存空间,使生物膜呈现“珊瑚状”“栅栏状”等高度有序的微米级构造^[89]。更值得关注的是,生命体可主动拓展空间。产酸菌致牙体硬组织脱矿塌陷,在牙体内开凿出龋洞这一新的滞留空间;牙龈卟啉单胞菌的牙龈蛋白酶与宿主基质金属蛋白酶协同降解牙周结缔组织,造成附着丧失;Th17细胞经核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)轴驱动破骨细胞分化,将免疫信号转译为牙槽骨吸收,使牙周袋持续加深。空间的每一次病理拓展都打开新的滞留生态位,容纳群落进一步演替;生命体建造并扩大空间,空间又反过来庇护并约束生命体,二者在病程中协同演化^[90]。

(4)生命体跨物种互动:跨界互动是指不同生物类群间的功能耦合,这是失调群落致病力放大的重要来源。

细菌-真菌跨界互动以变异链球菌与白色念珠菌的协同最为典型。变异链球菌分泌的葡糖基转

移酶B可稳定结合于念珠菌细胞表面并保持催化活性,在其表面原位合成水不溶性葡聚糖,为混合生物膜提供致密基质;白色念珠菌则以菌丝为细菌提供黏附支架,并提供丙酮酸等可直接利用的代谢底物^[91]。二者共组装形成的跨界生物膜,其生物量、致病性与抗清除能力均显著高于任一单菌种生物膜。与此相对,健康状态下的共生链球菌通过营养竞争与代谢物抑制维持对念珠菌的定植抗性,跨界互作的方向因此取决于群落整体状态^[92]。

病毒-细菌互作沿2条路径展开。噬菌体经裂解循环直接杀灭宿主菌,重塑群落内部的生态位竞争格局,裂解释放的胞外DNA又成为生物膜基质的重要结构成分;溶原循环则在菌株间水平转移毒力与耐药基因。真核病毒方面,单纯疱疹病毒、EB病毒与巨细胞病毒的感染可暂时抑制局部巨噬细胞与中性粒细胞功能,为厌氧致病菌的过度增殖打开窗口,构成病毒-细菌协同的致病模式^[93]。

古菌-细菌互作主要表现为种间氢转移。严格厌氧发酵菌代谢产生的氢气会反馈抑制自身发酵通量,牙周袋与根管内的产甲烷古菌持续消耗氢气,解除这一抑制,使厌氧发酵链得以完整运转,间接支撑深部生境中厌氧群落的代谢活性^[10]。

微生物-宿主免疫互作是跨界互作中决定病程方向的关键环节。牙龈卟啉单胞菌以极低丰度即可颠覆宿主免疫识别,经补体C5a受体与Toll样受体的串扰使清除性炎症脱敏,同时保留炎症性组织破坏;其分泌的牙龈蛋白酶可降解补体与免疫球蛋白,进一步削弱清除效率。而被颠覆的炎症反应恰恰通过组织破坏与龈沟液渗出,为致病菌群提供健康状态下难以获得的蛋白与血红素营养,形成“菌群颠覆免疫-炎症供养菌群”的嗜炎性正反馈^[80]。这类互作说明,宿主免疫在感染微生态中并非单纯的防御方,而是被群落利用、反向塑造生态条件的参与者。

(5)生命体种间互作:种间互作发生于细菌群落内部,可以区分为物理性、代谢性与信号性3个层面,共同决定失调群落组装的次序与方向。

物理性互作以共聚集为核心。口腔细菌的黏附具有高度的种属特异性,血链球菌、放线菌等早期定植者首先识别获得性膜配体完成初始附着;具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)则凭借表面黏附素同时识别早期定植的链球菌与晚期定植的牙龈卟啉单胞菌、密螺旋体等厌氧致病菌,充当群落演替的桥梁菌,使本不能独立黏附的晚期致病菌得

以并入生物膜,大幅降低致病性生物膜的组装阈值^[94]。共聚集网络的存在,使群落组装呈现非随机的定向次序。

代谢性互作以交叉喂养与营养竞争为两翼。交叉喂养方面,链球菌代谢糖类产生乳酸,韦荣球菌属无法利用糖,却专以乳酸为碳源,将其转化为酸性较弱的丙酸与乙酸,形成跨物种代谢链。这一过程既在局部缓冲了酸负荷,又使整个群落的产酸活动在群落水平上得以持续^[81]。唾液黏蛋白聚糖的降解同样依赖多物种代谢接力,任一环节缺失则整条代谢链断裂。营养竞争方面,共生链球菌分泌细菌素并产生过氧化氢,可直接抑制变异链球菌等竞争者的生长,构成健康群落抵御致病菌入侵的定植抗性。当抗菌药物或屏障破坏削弱共生菌后,空余生态位即被条件致病菌迅速占据^[92]。

信号性互作以群体感应为代表。口腔微生物主要经LuxS/自体诱导物2(autoinducer-2, AI-2)系统实现跨物种的密度依赖性通讯。随生物膜内细胞密度升高,局部AI-2浓度累积至阈值后,协同激活群落水平的毒力因子表达与胞外基质合成,使单菌种条件下不表达的致病表型在多物种群落中被解锁^[95]。物理黏附、代谢互补与信号协同三者叠加,使失调群落一旦完成组装便表现出超越各成员简单加和的群体致病力,这也是仅以单一菌种为靶点的干预难以奏效的根本原因^[13]。

以上环节相互衔接,构成菌群失调→环境恶化→生物膜结构加固→炎症放大→菌群进一步失调的闭环自强化循环。该循环建立后,口腔感染微生态具备极强的自我维持特性,仅靠机械清除少量致病菌或短期局部抗菌干预难以打破病理稳态,这也是多数慢性口腔感染易复发、难根治的重要机制。

四、结语

本文的三维解构表明,口腔感染微生态是一个在生命体、空间与环境介质3个维度上均可辨识,且彼此深度耦合的病理性生态系统:生命体维度上,群落由共生表型向产酸耐酸及严格厌氧表型定向偏移,宿主细胞从稳态调控者转变为病理参与者;空间维度上,异质界面与生境谱系决定群落的定植位置与组装结构;环境介质维度上,理化参数的生理-病理偏移构成驱动群落演替的选择压力谱。3个维度并非孤立叠加,而是经由两两之间的双向互作形成正反馈闭环,将系统牢牢锁定于自我维持的病理稳态,这从生态学层面解释了龋病、牙周炎和牙

髓根尖周病等口腔感染疾病迁延难愈、反复发作的共性机制。

时间并未被列为与生命体、空间、环境介质并列的第四维度,三者刻画的是口腔感染微生态在任一时刻的结构与状态,时间则是三维互作演化得以展开的轴线,其与空间维度的耦合已在前文讨论,故本文将其作为贯穿3个维度的演化变量处理。

围绕口腔感染疾病的生态学解析,后续研究或可沿4个方向推进:第一,补充时序维度,建立覆盖“健康稳态-亚临床失调-病理稳态”全程的纵向队列与动态模型,力求识别口腔感染微生态稳态跃迁的临界点与不可逆节点;第二,提升空间分辨率,借助空间宏基因组学、空间代谢组学与原位成像技术,将三维解构从生境尺度推进至微米尺度,直接读取生物膜内部的群落地理学与代谢分区;第三,构建仿生模型,依托微流控芯片、口腔类器官与三维生物打印,在体外重建同时具备界面、梯度与免疫成分的三维耦合体系,为因果机制验证提供可控平台;第四,整合多组学数据与人工智能建模,将生命体构成、空间特征与理化参数转化为可计算的生态学状态变量,尝试建立感染微生态演变的预测模型。

三维解构框架的意义,在于推动口腔感染疾病从致病菌清单向可测量、可解构的生态系统重新定义,疾病的理解对象由单一病原转向整个病理稳态。这套框架不仅为从生态学层面把握口腔感染疾病的发生发展规律提供了统一的理论坐标,同时也为口腔感染疾病防治策略的生态学转型打开了可行的概念接口。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献说明 雷思琦:资料整理、文章撰写;唐荣冰:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Song N Y, Park S Y, Chung W Y, et al. Oral microbiome: A gateway to your health [M]//Microbiome, immunity, digestive health and nutrition. Amsterdam: Elsevier, 2022: 3-10. DOI: 10.1016/b978-0-12-822238-6.00025-x.
- [2] World Health Organization. Global oral health status report: Towards universal health coverage for oral health by 2030 [R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2022-11-18. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061484>.
- [3] 王兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [4] Lockhart P B, Bolger A F, Papananou P N, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2012, 125(20):2520-2544. DOI:10.1161/CIR.0b013e31825719f3.
- [5] Sanz M, Cieriello A, Buyschaert 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, 2017, 45(2):138-149. DOI:10.1111/jcpe.12808.
- [6] Lv M, Xu W, Wang T, et al. Host - microbiome - immune disequilibrium in oral disease: Mechanisms, dysbiosis, and precision therapeutics [J]. Front Immunol, 2026(17):1854213. DOI:10.3389/fimmu.2026.1854213.
- [7] Marsh P D, Zaura E. Dental biofilm: Ecological interactions in health and disease [J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(S18):S12-S22. DOI:10.1111/jcpe.12679.
- [8] Flemming H C, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: An emergent form of bacterial life [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9):563-575. DOI:10.1038/nrmicro.2016.94.
- [9] Flemming H C, Wingender J. The biofilm matrix [J]. Nat Rev Microbiol, 2010, 8(9):623-633. DOI:10.1038/nrmicro2415.
- [10] Lamont R J, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(12):745-59. DOI:10.1038/s41579-018-0089-x.
- [11] 王松灵. 稳态医学在口腔医学中发展与应用的思考[J]. 中华口腔医学杂志, 2024, 59(2):119-123. DOI:10.3760/cma.j.cn112144-20231207-00286.
- [12] Mark Welch J L, Rossetti B J, Rieken C W, et al. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(6):E791-E800. DOI:10.1073/pnas.1522149113.
- [13] Singh N, Anand A, Garg P, et al. Exploring the potential of extracellular matrix modulation to modify oral biofilm architecture [J]. Mol Biol Rep, 2026, 53(1):1359. DOI:10.1007/s11033-026-12390-w.
- [14] Lin Y, Liang X, Li Z, et al. Omics for deciphering oral microecology [J]. Int J Oral Sci, 2024, 16(1):2. DOI:10.1038/s41368-023-00264-x.
- [15] Shaiber A, Willis A D, Delmont T O, et al. Functional and genetic markers of niche partitioning among enigmatic members of the human oral microbiome [J]. Genome Biol, 2020, 21(1):292. DOI:10.1186/s13059-020-02195-w.
- [16] Tuominen H, Rautava J. Oral microbiota and cancer development [J]. Pathobiology, 2020, 88(2):116-126. DOI:10.1159/000510979.
- [17] Hickman H D, Moutsopoulos N M. Viral infection and antiviral immunity in the oral cavity [J]. Nat Rev Immunol, 2024, 25(4):235-249. DOI:10.1038/s41577-024-01100-x.
- [18] Wong J, Manoil D, Näsman P, et al. Microbiological aspects of root canal infections and disinfection strategies: An update review on the current knowledge and challenges [J]. Front Oral Health,

- 2021(2):672887. DOI:10.3389/froh.2021.672887.
- [19] Zhang J S, Chu C H, Yu O Y. Oral microbiome and dental caries development [J]. Dent J (Basel), 2022, 10 (10) : 184. DOI: 10.3390/dj10100184.
- [20] Cho M Y, Eom J H, Kim J W, et al. Site-specific oral microbiome profiles in healthy young Korean women [J]. Sci Rep, 2026, 16 (1):23616. DOI:10.1038/s41598-026-60927-7.
- [21] Plachokova A S, Andreu - Sánchez S, Noz M P, et al. Oral microbiome in relation to periodontitis severity and systemic inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (11) : 5876. DOI: 10.3390/ijms22115876.
- [22] Socransky S S, Haffajee A D, Cugini M A, et al. Microbial complexes in subgingival plaque [J]. J Clin Periodontol, 1998, 25(2):134-44. DOI:10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x.
- [23] Al-Hebshi N N, Al-Alimi A, Taiyeb-Ali T, et al. Quantitative analysis of classical and new putative periodontal pathogens in subgingival biofilm: A case-control study [J]. J Periodontol Res, 2015, 50(3):320-329. DOI:10.1111/jre.12210.
- [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] Falsetta M L, Klein M I, Colonne P M, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms *in vivo* [J]. Infect Immun, 2014, 82(5):1968-1981. DOI:10.1128/IAI.00087-14.
- [26] Ingrosso G, Saldi S, Marani S, et al. Breakdown of symbiosis in radiation-induced oral mucositis [J]. J Fungi (Basel), 2021, 7 (4):290. DOI:10.3390/jof7040290.
- [27] Lepp P W, Brinig M M, Ouverney C C, et al. Methanogenic Archaea and human periodontal disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(16):6176-6181. DOI:10.1073/pnas.0308766101.
- [28] Li C L, Liu D L, Jiang Y T, et al. Prevalence and molecular diversity of Archaea in subgingival pockets of periodontitis patients [J]. Oral Microbiol Immunol, 2009, 24 (4) : 343-346. DOI:10.1111/j.1399-302X.2009.00514.x.
- [29] Vianna M E, Holtgraewe S, Seyfarth I, et al. Quantitative analysis of three hydrogenotrophic microbial groups, methanogenic archaea, sulfate-reducing bacteria, and acetogenic bacteria, within plaque biofilms associated with human periodontal disease [J]. J Bacteriol, 2008, 190(10):3779-3785. DOI:10.1128/JB.01861-07.
- [30] Williams D W, Greenwell-Wild T, Brenchley L, et al. Human oral mucosa cell atlas reveals a stromal-neutrophil axis regulating tissue immunity [J]. Cell, 2021, 184(15):4090-4104.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.013.
- [31] Easter Q T, Fernandes Matuck B, Beldorati Stark G, et al. Single-cell and spatially resolved interactomics of tooth-associated keratinocytes in periodontitis [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1) : 5016. DOI:10.1038/s41467-024-49037-y.
- [32] Wang Z, Guo Y, Fan Y, et al. Remodeling mechanisms and intervention strategies of the oral mucosal immune barrier [J]. Front Immunol, 2026(17):1815513. DOI:10.3389/fimmu.2026.1815513.
- [33] Tu Y, Ren H, He Y, et al. Interaction between microorganisms and dental material surfaces: General concepts and research progress [J]. J Oral Microbiology, 2023, 15(1):2196897. DOI: 10.1080/20002297.2023.2196897.
- [34] Hao Y, Huang X, Zhou X, et al. Influence of dental prosthesis and restorative materials interface on oral biofilms [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):3157. DOI:10.3390/ijms19103157.
- [35] Reise M, Kranz S, Heyder M, et al. Salivary pellicle formed on dental composites evaluated by mass spectrometry: An *in situ* study [J]. Molecules, 2023, 28 (19) : 6804. DOI: 10.3390/molecules28196804.
- [36] Baker J L, Mark Welch J L, Kauffman K M, et al. The oral microbiome: Diversity, biogeography and human health [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 22(2):89-104. DOI:10.1038/s41579-023-00963-6.
- [37] Schneider T, Kölling-Speer I, Hellmann S, et al. Composition of different herbal extracts and their impact on initial bacterial colonization on enamel *in situ* [J]. Plants (Basel), 2026, 15 (13):2101. DOI:10.3390/plants15132101.
- [38] Steinberg D. Dental chatter: Bacterial cross-talk in the biofilm of the oral cavity [J]. Isr J Chem, 2015, 56(5):273-281. DOI: 10.1002/ijch.201400143.
- [39] Ribeiro A A, Paster B J. Dental caries and their microbiomes in children: What do we do now? [J]. J Oral Microbiol, 2023, 15 (1):2198433. DOI:10.1080/20002297.2023.2198433.
- [40] Proctor D M, Shelef K M, Gonzalez A, et al. Microbial biogeography and ecology of the mouth and implications for periodontal diseases [J]. Periodontol 2000, 2019, 82(1):26-41. DOI:10.1111/prd.12268.
- [41] Rao P, Jing J, Fan Y, et al. Spatiotemporal cellular dynamics and molecular regulation of tooth root ontogeny [J]. Int J Oral Sci, 2023, 15(1):50. DOI:10.1038/s41368-023-00258-9.
- [42] Nanci A, Bosshardt D D. Structure of periodontal tissues in health and disease [J]. Periodontol 2000, 2006 (40) : 11-28. DOI:10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x.
- [43] 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.
- [44] Jaber Y, Sarusi-Portuguez A, Netanel Y, et al. Gingival spatial analysis reveals geographic immunological variation in a microbiota-dependent and -independent manner [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2024, 10(1):142. DOI:10.1038/s41522-024-00625-2.
- [45] Proctor D M, Fukuyama J A, Loomer P M, et al. A spatial gradient of bacterial diversity in the human oral cavity shaped by salivary flow [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):681. DOI:10.1038/s41467-018-02900-1.

- [46] Kotsakis G A, Olmedo D G. Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome - biomaterial interactions that may determine disease phenotype[J]. *Periodontol* 2000, 2021, 86(1):231-240. DOI:10.1111/prd.12372.
- [47] de Campos Kajimoto N, de Paiva Buischi Y, Mohamadzadeh M, et al. The oral microbiome of peri-implant health and disease: A narrative review [J]. *Dent J (Basel)*, 2024, 12(10):299. DOI: 10.3390/dj12100299.
- [48] Vulović S, Todorović A, Toljić B, et al. Evaluation of early bacterial adhesion on CAD/CAM dental materials: An in situ study [J]. *Odontology*, 2025, 113(1):101-110. DOI: 10.1007/s10266-024-00944-y.
- [49] Tzimas K, Rahiotis C, Pappa E. Biofilm formation on hybrid, resin - based CAD/CAM materials for indirect restorations: A comprehensive review [J]. *Materials (Basel)*, 2024, 17(7):1474. DOI:10.3390/ma17071474.
- [50] Dede M, Saygili S, Topcuoglu N. Assessment of surface roughness and bacterial adhesion of occlusal splints fabricated with different layer thicknesses, polishing techniques and build orientations [J]. *Polymers (Basel)*, 2026, 18(12):1545. DOI: 10.3390/polym18121545.
- [51] Mark Welch J L, Ramírez - Puebla S T, Borisy G G. Oral microbiome geography: Micron-scale habitat and niche [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2):160-168. DOI:10.1016/j.chom.2020.07.009.
- [52] Peng H H, Huang P R, Young J D, et al. Physical attributes of salivary calcium particles and their interaction with gingival epithelium [J]. *Biomed J*, 2021, 44(6):686-693. DOI:10.1016/j.bj.2020.05.008.
- [53] Fives-Taylor P M, Meyer D H, Mintz K P, et al. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [J]. *Periodontology* 2000, 1999, 20(1):136-167. DOI:10.1111/j.1600-0757.1999.tb00161.x.
- [54] Peterson B W, Tjakkes G H, Renkema A M, et al. The oral microbiota and periodontal health in orthodontic patients [J]. *Periodontology* 2000, 2024 (2024):12594. DOI: 10.1111/prd.12594.
- [55] D'Ambrosio F, Santella B, Di Palo M P, et al. Characterization of the oral microbiome in wearers of fixed and removable implant or non-implant-supported prostheses in healthy and pathological oral conditions: A narrative review [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(4):1041. DOI:10.3390/microorganisms11041041.
- [56] Delli K, Spijkervet F K L, Vissink A. Salivary gland diseases: Infections, sialolithiasis and mucocoeles [J]. *Monogr Oral Sci*, 2014(24):135-148. DOI:10.1159/000358794.
- [57] Nair P N R. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures [J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2004, 15(6):348-381. DOI:10.1177/154411130401500604.
- [58] Manji F, Dahlen G, Fejerskov O. Caries and periodontitis: Contesting the conventional wisdom on their aetiology [J]. *Caries Res*, 2018, 52(6):548-564. DOI:10.1159/000488948.
- [59] Marsh P D. In sickness and in health: What does the oral microbiome mean to us? An ecological perspective [J]. *Adv Dent Res*, 2018, 29(1):60-65. DOI:10.1177/0022034517735295.
- [60] Zhang A, Yang J, Wang X, et al. Mechanisms of caries induced by sugars: A narratives review from microbial metabolism to oral ecological imbalance and public health strategies for caries prevention [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2026(16):1834886. DOI:10.3389/fcimb.2026.1834886.
- [61] Marsh P D, Do T, Beighton D, et al. Influence of saliva on the oral microbiota [J]. *Periodontol* 2000, 2015, 70(1):80-92. DOI: 10.1111/prd.12098.
- [62] Aili M, Yu S, Wang X, et al. Functional effects of microbial metabolites in dental caries [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2026;1-17. DOI:10.1080/1040841x.2026.2719588.
- [63] Spatafora G, Li Y, He X, et al. The evolving microbiome of dental caries [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(1):121. DOI:10.3390/microorganisms12010121.
- [64] Do T, Damé-Teixeira N, Naginyte M, et al. Root surface biofilms and caries [J]. *Monogr Oral Sci*, 2017(26):26-34. DOI:10.1159/000479304.
- [65] 徐欣, 何金枝, 周学东. 口腔微生物群落在口腔与全身疾病预警中的作用[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(6):555-560. DOI:10.7518/hxkq.2015.06.001.
- [66] Matoso F B, Montagner F, Grecca F S, et al. Microbial composition and diversity in intraradicular biofilm formed in situ: New concepts based on next - generation sequencing [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2024, 39(5):393-406. DOI:10.1111/omi.12463.
- [67] Marsh P D, Devine D A. How is the development of dental biofilms influenced by the host? [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(S11):28-35. DOI:10.1111/j.1600-051x.2010.01673.x.
- [68] Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, et al. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome [J]. *Periodontol* 2000, 2021, 85(1):126-160. DOI:10.1111/prd.12356.
- [69] Mitova N, Lazarova Z. Microbial composition of carious dentin and the impact of minimally invasive excavation techniques: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(13):5648. DOI:10.3390/ijms27135648.
- [70] Zhao Y, Zhong W J, Xun Z, et al. Differences in carbon source usage by dental plaque in children with and without early childhood caries [J]. *Int J Oral Sci*, 2017, 9(12):e6. DOI:10.1038/ijos.2017.47.
- [71] Cai J N, Choi H M, Jeon J G. Relationship between sucrose concentration and bacteria proportion in a multispecies biofilm [J]. *J Oral Microbiol*, 2021, 13(1):1910443. DOI:10.1080/20002297.2021.1910443.
- [72] Koo H, Falsetta M L, Klein M I. The exopolysaccharide matrix: A virulence determinant of cariogenic biofilm [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(12):1065-1073. DOI:10.1177/0022034513504218.
- [73] Sanz M, Beighton D, Curtis M A, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of

- group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease [J]. *J Clin Periodontol*, 2017,44(S18):S5-S11. DOI:10.1111/jcpe.12682.
- [74] Qin H, Li G, Xu X, et al. The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus [J]. *J Oral Microbiol*, 2022,14(1):2078031. DOI:10.1080/20002297.2022.2078031.
- [75] Lalla E, Papapanou P N. Diabetes mellitus and periodontitis: A tale of two common interrelated diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011,7(12):738-748. DOI:10.1038/nrendo.2011.106.
- [76] Villa A, Connell C L, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015(11):45-51. DOI:10.2147/TCRM.S76282.
- [77] Ribeiro A A, Azcarate-Peril M A, Cadenas M B, et al. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180621. DOI:10.1371/journal.pone.0180621.
- [78] Di Fiore A, Montagner M, Sivoletta S, et al. Peri-implant bone loss and overload: A systematic review focusing on occlusal analysis through digital and analogic methods[J]. *J Clin Med*, 2022,11(16):4812. DOI:10.3390/jcm11164812.
- [79] Ademi A, Topi S, Gugu M, et al. Oral barrier immunometabolism in chronic low-grade inflammation: Molecular mechanisms and systemic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(12): 5356. DOI:10.3390/ijms27125356.
- [80] Peng P, Cai J, Zhang L, et al. The subgingival microbiome in periodontitis: From ecological dysbiosis and metabolic reprogramming to precision interventions [J]. *Front Microbiol*, 2026(17):1906205. DOI:10.3389/fmicb.2026.1906205.
- [81] Miller D P, Fitzsimonds Z R, Lamont R J. Metabolic signaling and spatial interactions in the oral polymicrobial community [J]. *J Dent Res*, 2019,98(12):1308-1314. DOI:10.1177/0022034519866440.
- [82] Zhu Y, Wang Y, Zhang S, et al. Association of polymicrobial interactions with dental caries development and prevention [J]. *Front Microbiol*, 2023(14):1162380. DOI:10.3389/fmicb.2023.1162380.
- [83] Carrouel F, Kanoute A, Lvovschi V E, et al. Periodontal pathogens of the interdental microbiota in a 3 months pregnant population with an intact periodontium [J]. *Front Microbiol*, 2023(14):1275180. DOI:10.3389/fmicb.2023.1275180.
- [84] Chen X, Daliri E B, Tyagi A, et al. Cariogenic biofilm: Pathology-related phenotypes and targeted therapy [J]. *Microorganisms*, 2021,9(6):1311. DOI:10.3390/microorganisms9061311.
- [85] Li Y, Liu J, Guan T, et al. The submandibular and sublingual glands maintain oral microbial homeostasis through multiple antimicrobial proteins [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023(12):1057327. DOI:10.3389/fcimb.2022.1057327.
- [86] Kim D, Koo H. Spatial design of polymicrobial oral biofilm in its native disease state [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(6): 597-603. DOI:10.1177/0022034520909313.
- [87] An D, She M, Zhang Z, et al. Light-responsive nanomaterials for biofilm removal in root canal treatment [J]. *Chinese Chemical Letters*, 2025,36(2):109841. DOI:10.1016/j.cclet.2024.109841.
- [88] Grover H S, Luthra S, Maroo S. Esoteric communiqué amid microbes in an oral biofilm [J]. *Eur J Gen Dent*, 2013,2(1):8-12. DOI:10.4103/2278-9626.106794.
- [89] Lv C, Wang Z, Li Z, et al. Formation, architecture, and persistence of oral biofilms: Recent scientific discoveries and new strategies for their regulation [J]. *Front Microbiol*, 2025(16):1602962. DOI:10.3389/fmicb.2025.1602962.
- [90] Chen X, Huang H, Guo C, et al. Controlling alveolar bone loss by hydrogel-based mitigation of oral dysbiosis and bacteria-triggered proinflammatory immune response [J]. *Adv Funct Mater*, 2025,35(3):2409121. DOI:10.1002/adfm.202409121.
- [91] Lueyar T K, Karygianni L, Attin T, et al. Dynamic interactions between *Candida albicans* and different streptococcal species in a multispecies oral biofilm [J]. *Microbiologyopen*, 2023, 12(5): e1381. DOI:10.1002/mbo3.1381.
- [92] Senthil Kumar S, Johnson M D L, Wilson J E. Insights into the enigma of oral streptococci in carcinogenesis [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2024,88(2):e0009523. DOI:10.1128/mmlr.00095-23.
- [93] Radaic A, Ganther S, Kamarajan P, et al. Paradigm shift in the pathogenesis and treatment of oral cancer and other cancers focused on the oralome and antimicrobial-based therapeutics [J]. *Periodontol 2000*, 2021,87(1):76-93. DOI:10.1111/prd.12388.
- [94] G C B, Xu S, Tran T, et al. AI-2 production in *Fusobacterium nucleatum* is subspecies-specific and uncoupled from quorum sensing [J]. *J Bacteriol*, 2026,208(8):e0022326. DOI:10.1128/jb.00223-26.
- [95] Niazy A A. LuxS quorum sensing system and biofilm formation of oral microflora: A short review article [J]. *Saudi Dent J*, 2021,33(3):116-123. DOI:10.1016/j.sdentj.2020.12.007.

(收稿日期:2026-08-06)

(本文编辑:王嫚)