

## 口腔微生物群与复发性口腔溃疡相互关系的研究进展

王锐敏<sup>1</sup>, 曾玉雨<sup>1</sup>, 李泽键<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学口腔医学院 广东广州

<sup>2</sup>暨南大学附属第一医院口腔医院 广东广州

**【摘要】**口腔微生物群与复发性口腔溃疡之间的关系是一个备受关注的研究领域。口腔微生物群的平衡与口腔健康密切相关，而复发性口腔溃疡是一种常见的口腔黏膜疾病，其复发性特点给患者带来不适和困扰。近年来的研究表明，口腔微生物菌群失衡可能与复发性口腔溃疡的发生和复发有关。通过深入研究影响复发性口腔溃疡的因素、口腔微生物生态失调的原因、口腔微生物群的组成、功能和变化，可以更好地理解复发性口腔溃疡的发病机制，为复发性口腔溃疡的预防和治疗提供新的思路和方法。

**【关键词】**口腔微生物群；复发性口腔溃疡；菌群失衡

**【基金项目】**广东省基础与应用基础研究基金项目省企联合基金-面上项目(编号：2022A1515220047)

**【收稿日期】**2024 年 11 月 15 日 **【出刊日期】**2024 年 12 月 27 日 **【DOI】**10.12208/j.iosr.20240018

### Research progress on the relationship between oral microbiota and recurrent oral ulcer

Ruimin Wang<sup>1</sup>, Yuyu Zeng<sup>1</sup>, Zejian Li<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>School of stomatology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong

<sup>2</sup>Hospital of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong

**【Abstract】**The relationship between the oral microbiota and recurrent oral ulcer is a research area of great interest. The balance of the oral microbiota is closely related to oral health, and the recurrent oral ulcer is a common oral mucosal disease with recurrent characteristics that cause discomfort and distress to patients. Recent studies suggest that imbalances within the oral microbiota may be associated with the onset and recurrence of recurrent oral ulcers. Through in-depth research on the factors affecting recurrent oral ulcers, the causes of oral microbial dysbiosis, and the composition, function, and changes of the oral microbiota, we can better understand the pathogenesis of recurrent oral ulcer and provide new ideas and methods for the prevention and treatment of recurrent oral ulcer.

**【Keywords】**Oral microbiota; Recurrent oral ulcer; Bacterial imbalance

复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulcer, ROU) 是一种常见的口腔黏膜疾病，其特征是口腔中存在溃疡。研究表明<sup>[1]</sup>ROU 与口腔微生物群中的细菌和真菌失调有关。ROU 患者的口腔微生物群的组成与健康人群不同，在溃疡部位和周围区域观察到微生物出现变化。口腔微生物群是一个多样化的微生物生态系统，包括细菌、真菌和病毒，在维持口腔健康方面发挥着至关重要的作用。口腔微生物群失调是指口腔中正常微生物群落的不平衡或受到破坏。当此微生物群落处于微生态失衡状态时，意味着口腔微生物群的组成和多样性发生变化，通常会导致有害

细菌过度生长和有益细菌减少。Hijazi 等人的一项研究<sup>[2]</sup>发现口腔微生物多样性减少与 ROU 患者的黏膜发炎呈负相关，证实口腔细菌多样性的减少可能表示口腔微生物组失衡，其中某些致病菌占主导地位，而有益菌减少，这种不平衡会导致发炎。研究结果表明<sup>[3]</sup>维持口腔微生物群的健康平衡对于预防口腔溃疡的发展和发作至关重要。专注于恢复和维持健康的口腔微生物群的进一步研究和干预措施可能有助于预防口腔溃疡。因此，深入了解复发性口腔溃疡的影响因素、口腔微生物生态失调的原因以及口腔微生物群的组成、功能和变化，对于揭示 ROU 的

\*通讯作者：李泽键 (1988—)，男，博士，硕士研究生导师，主任医师，主要研究方向牙周炎及口腔黏膜疾病的防治

发病机制、预防和治疗 ROU 具有重要意义。

### 1 复发性口腔溃疡的影响因素

复发性口腔溃疡 (ROU) 是临床最常见的反复出现的溃疡引起急性疼痛口腔黏膜疾病, 它在普通人群中的盛行率在 5%到 25%之间<sup>[4]</sup>。ROU 临床表现为圆形或椭圆形溃疡, 溃疡周围有清晰的红斑边缘, 溃疡中心覆盖灰色或淡黄色纤维蛋白假膜。大多数 ROU 患者可能在 1-2 周内得到缓解, 但可能会每隔数天或数月周期性地再次出现溃疡, 引起剧烈疼痛, 干扰饮食和说话等日常活动。迄今为止, 其病因和发病机制尚不清楚, 但一些微生物、免疫、遗传、营养、饮食因素以及生活习惯等各种因素已被认为是 ROU 的影响因素。

#### 1.1 微生物生态失调

微生物生态失调可通过改变口腔粘膜细菌群落来导致口腔炎复发, 从而导致微生物群的多样性减少和组成失衡<sup>[2,5]</sup>。在 ROU 疾病中, 已在溃疡部位观察到微生物组的变化, 例如杆菌种类的增加和链球菌的减少<sup>[6]</sup>。这些改变可能引发粘膜炎症和疾病发展, 微生物多样性与唾液炎症标志物 (如干扰素- $\gamma$  和白介素) 之间的负相关性证明了这一点<sup>[2]</sup>。ROU 患者正常口腔微生物群受到干扰, 尤其是在病变存在期间, 表明微生物群破坏与病变形成之间存在潜在联系。因此, 微生物生态失调通过影响口腔微生物组的组成和炎症反应, 在 ROU 的发病机制中起着至关重要的作用。

#### 1.2 免疫系统疾病

免疫系统疾病可以通过各种机制导致 ROU。研究表明, 如自身免疫性甲状腺疾病等免疫系统疾病可能通过影响 TH1 细胞因子和自身免疫激活来引发 ROU, 从而导致口腔粘膜病变<sup>[7]</sup>。此外, 在 ROU 患者中观察到的促炎细胞因子如白介素-2 (IL-2)、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 激活也出现在以儿童反复发烧和口腔炎为特征的 PFAPA 综合征发作期间, 这表明 ROU 和 PFAPA 存在共同的免疫失调机制<sup>[8]</sup>。总体而言, 免疫系统疾病可通过自身免疫反应、免疫反应失调引发 ROU。

#### 1.3 遗传因素

遗传因素在 ROU 的发展中起着重要作用。研究已经确定了与 ROU 易感性相关的各种遗传多态性。例如, ACE 基因多态性, 如 AGTGD 和 TGD 单倍

型与 RAS 发生风险的增加有关, 而 CGI 单倍型可能起到抵御 ROU 易感性的保护因素<sup>[9]</sup>。有研究发现遗传因子 lncRNA CASC2 在 ROU 中被上调, 可预测其复发, 这表明在 ROU 的分子发病机制中可能起作用<sup>[10]</sup>。有研究指出白介素-1 $\beta$ +3954C/T 多态性被确定与对 ROU 的易感性有关, 具有白介素-6-174 的 G 等位基因和 GG 基因型或白介素-10-592 的 A 等位基因或白介素+10-1082 的 G 多态性的人似乎更容易患上 ROU<sup>[11]</sup>。此外, 一项基于家族的复发性口腔炎全基因组关联研究证实, ROU 不是由单一基因 (单基因) 引起的, 而是由多个宿主基因和潜在环境因素之间的相互作用引起的, 包括 Ras 和 PI3K-Akt 信号通路、癌症途径、昼夜节律夹带和 Rap 1 信号通路。这些途径可能在确定患上 ROU 的风险方面发挥关键作用<sup>[12]</sup>。这些发现共同强调了 ROU 的复杂遗传基础。

#### 1.4 维生素缺乏

ROU 患者的维生素状况已得到广泛研究。研究表明, ROU 患者经常表现出各种维生素的缺乏。在各种研究中, 血清维生素 D 和维生素 B12 水平低一直与 ROU 有关。研究表明, 与健康对照组相比, RAS 患者的维生素 D 水平往往要低得多<sup>[13-15]</sup>, 这表明维生素 D 缺乏与 ROU 的发生之间存在潜在的联系。另一方面, 与健康人相比, ROU 患者的维生素 B12 水平往往较低<sup>[16,17]</sup>, 维生素 B12 缺乏在 ROU 患者中很常见。

#### 1.5 生活习惯

有学者通过使用匿名自填问卷的方式对在校大学生进行数据收集, 对收集到 1000 份左右的数据进行统计分析得出晚睡是 ROU 的一个显著独立危险因素, 晚上 11 点后的就寝时间与 ROU 的严重程度成正相关<sup>[18,19]</sup>。这表明可以通过更早的就寝时间和可能的更多睡眠来控制 ROU, 专注于向 ROU 患者建议睡眠充足的健康生活方式。这将使 ROU 患者受益, 并可能有助于 ROU 的长期缓解。同时, 饮食习惯与 ROU 的风险之间存在联系, 有研究發現经常饮用碳酸饮料的大学生会增加 ROU 的风险, 而偏爱进食坚果的学生可以防止 ROU 的发展<sup>[20]</sup>。有研究表明, 增加水果和饮用水的摄入量可以作为预防 ROU 的保护因素<sup>[21]</sup>。这些发现为 ROU 的预防和治疗提供了新的见解, 强调了坚果、水果和水摄入量等饮

食因素在控制这种常见的口腔粘膜疾病中的作用。正如研究结果所强调的那样,适当的补水对于预防个人 ROU 至关重要。充足的水分有助于维持口腔粘膜健康,有可能降低患上口腔粘膜炎症或恶化的可能性。通过确保口腔粘膜保持健康和润滑良好,补水在支持整体口腔健康方面发挥作用,包括预防 ROU 等疾病。

## 2 口腔微生物群的组成与功能

口腔微生物群是栖息在口腔中的复杂多样的微生物群落由各种类型的细菌、真菌、病毒、古细菌和原生动物的复杂生态群落组成<sup>[22]</sup>。这些微生物在维持口腔健康和整体健康方面起着至关重要的作用。口腔微生物组由大约 1000 种细菌组成,主要包括放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、螺旋毛菌门、协同菌门和软体菌门为代表<sup>[23]</sup>。真菌大约有 100 种,当中念珠菌属是最常见的,其次为支孢菌属、短梗霉属、糖酵母属、麴菌属、镰刀菌属和隐球菌属<sup>[24]</sup>。人类口腔病毒绝大多数是噬菌体,它们可以作为致病基因功能的储存库,并有助于塑造口腔中的微生物多样性<sup>[25]</sup>,加速分子多样性,获得新的基因功能,并保护人类宿主免受病原体的入侵<sup>[26]</sup>。古细菌目前被认为是非致病性的<sup>[27]</sup>,主要包括产甲烷菌,产甲烷菌在牙周部位含量丰富,可能与牙周病原体有关,潜在致病性需要进一步研究<sup>[28]</sup>。普遍存在于人类口腔中的原生动物包括鞭毛虫和牙龈内阿米巴,通常存在于口腔卫生不良以及慢性牙周病的患者中,可能在牙周病中发挥作用<sup>[29]</sup>。

E. Zaura 等研究学者提出了口腔健康中核心微生物组的概念<sup>[30]</sup>。表明在不相关的健康个体中,很大一部分细菌序列是相同。揭示了健康口腔微生物组中的主要分类群,包括厚壁菌门(链球菌属、韦荣氏菌属)、变形菌门(奈瑟菌属、嗜血杆菌属)、放线菌门(棒状杆菌属、罗氏菌属)、拟杆菌门(普雷沃氏菌属、嗜二氧化碳噬纤维菌属)和梭杆菌门(梭杆菌属)。

链球菌、普雷沃氏菌和韦荣氏菌是口腔唾液中常见的细菌群,其中唾液链球菌是这些属中最常见的菌种<sup>[31]</sup>。链球菌属在《培育口腔细菌基因组参考》(COGR)中最为常见,在口腔微生物群中起着重要作用<sup>[32]</sup>。链球菌具有形成生物膜的能力,为各种细菌物种的生长和定植提供了合适的环境。链球菌产

生的细胞外多糖可以作为其他细菌附着和生长的基质。此外,链球菌的基因组中含有大量编码碳水化合物活性酶(CaZymes)的基因,使链球菌能够代谢不同类型的碳水化合物为口腔微生物提供主要能量,促进口腔微生物群的多样性。链球菌产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 启动巨噬细胞中的 Nrf2 通路,抑制参与促炎反应的关键转录因子 NFκB 介导,导致先天免疫反应下调,通过控制炎症来积极维持牙龈健康<sup>[33]</sup>。有研究表明<sup>[34]</sup>普雷沃氏菌可能是临床上重要的病原体,普雷沃氏菌可以激活 Toll 样受体 2,诱导 IL-23 和 IL-1 等 TH17 极化细胞因子的产生,从而导致粘膜炎症和中性粒细胞增殖,有可能导致牙周炎、类风湿关节炎和代谢性疾病等慢性炎症性疾病。韦荣氏菌是口腔微生物组中的早期定植者,在生物膜形成的不同阶段聚集各种细菌,包括戈尔多尼链球菌和核梭杆菌。韦荣氏菌过氧化氢酶可对抗戈尔多尼链球菌产生的过氧化氢,促进核梭杆菌在微嗜氧条件下的生长。这种抵消氧化应激和支持其他细菌生长的能力凸显了其在口腔生物膜生态学中的重要性<sup>[35]</sup>。奈瑟氏菌有可能用于控制口腔感染<sup>[36]</sup>和潜在抑制口腔鳞状细胞癌(OSCC)方面发挥着至关重要的作用<sup>[37]</sup>。口腔核心微生物群在口腔内形成一个生态系统,在维持口腔健康方面起着重要作用,例如维持口腔生态系统的平衡、防止有害细菌的过度生长以及促进免疫反应,但微生物群的变化可能会使病原体显现并引起疾病<sup>[38]</sup>。因此,口腔微生物组在维持健康和引发疾病方面起着至关重要的作用。

## 3 口腔微生物生态失调的成因

口腔微生物生态失调是口腔微生物组平衡的破坏,受多种因素的影响。这些因素包括宿主遗传因素、饮食习惯、压力、吸烟和抗生素的使用,所有这些都可能导致口腔微生物组失调,从而在触发和促进自身免疫性疾病方面发挥至关重要的作用<sup>[39]</sup>。遗传因素通过影响生命早期口腔微生态系统的发育和组成,在口腔微生物群的生态失调中发挥作用<sup>[40]</sup>。饮食习惯,例如高糖和精制碳水化合物的摄入,会破坏口腔微生物组的平衡,有利于产酸细菌和牙周病原体,从而导致口腔微生物生态失调<sup>[41]</sup>。有研究显示慢性压力会影响口腔组织的生化、微生物和生理方面,从而导致口腔微生物生态失调<sup>[42]</sup>。吸烟会减少某些细菌种类,如奈瑟菌和嗜血杆菌,导致口

腔微生物多样性降低, 群落结构差异加大, 环境过滤能力增强, 从而导致口腔微生物生态失调, 这可能是由于研究中观察到的香烟烟雾的毒性作用<sup>[43, 44]</sup>。抗生素的使用会破坏口腔微生物群的平衡, 氨苄西林、万古霉素、甲硝唑和新霉素等抗生素已被证明对口腔微生物群具有长期的负面影响, 可促进致病细菌的生长并减少有益益生菌数量<sup>[45]</sup>。同时, 一些口服液中丁酸盐暴露可能会导致舌头微生物群的生态失调, 从而影响特定细菌的丰度, 如普雷沃泰拉和亚黄奈瑟菌<sup>[46]</sup>。这表明该成分可能导致口腔微生物组成分的生态失调。有研究指出一些危险行为, 如吸烟、饮酒、咀嚼槟榔会导致口腔微生物失调<sup>[47]</sup>。近年新冠病毒疫情蔓延全球, 有研究指出长期症状持续或长期出现 COVID 症状的患者表现出失调的口腔微生物组模式, 显示出病原体和诱发炎症的微生物群增加, 例如普雷沃氏菌和韦荣球菌物种<sup>[48]</sup>, 这表明病毒感染还可能导致口腔微生物生态失调。从以上多项研究, 可看出复发性口腔溃疡的影响因素以及口腔微生物生态失调的成因具有高度相似, 它们可能存在着相互影响共同机制。因此, 通过了解这些不同的因素以及口腔微生物的组成和功能, 对于理解口腔微生物生态失调背后的复杂机制, 更能清楚了解 ROU 的发病机制。

#### 4 ROU 患者的口腔微生物群的变化

研究表明, 与健康对照组相比, 患有 ROU 的个体表现出独特的口腔微生物组组成。几项研究发现, ROU 患者的口腔微生物群物群的细菌呈多样性降低<sup>[2]</sup>。ROU 患者口腔粘膜中的细菌种类丰度较低, 特别是在溃疡部位<sup>[49]</sup>。与健康对照组相比 ROU 患者口腔微生物中的拟杆菌属、沃林氏菌属、毛螺菌属、锥杆菌属和克里斯滕氏菌属在菌属水准上的丰富程度较低, 并证实吸烟会加剧这些变化<sup>[50]</sup>。Zhu 等人<sup>[51]</sup>发现年轻女性中与 ROU 相关的口腔微生物群的特征是  $\alpha$  生物多样性指数较低, 特定感染性病原体如放线杆菌存在增加, 表明微生物失衡在 ROU 的发展中具有潜在作用。Hijazi 等人<sup>[5]</sup>使用高通量 16S rRNA 基因测序来表征复发性口腔炎患者口腔粘膜中的细菌微生物群, 与 ROU 患者的健康部位相比, 溃疡部位的厚壁菌门减少, 变形菌增加, 微生物组的变化表明在 ROU 的启动中可能起作用。同样, Yuan 等人<sup>[52]</sup>研究显示 ROU 患者中口腔菌丛失

衡、韦荣球菌和链球菌数量显著减少, 可能与 ROU 发病相关。Bankvall 等人<sup>[53]</sup>进一步验证了这一观点, 报告了 ROU 患者和健康对照组之间非发炎的颊粘膜微生物群存在差异, 表明正常的口腔微生物群的紊乱可能会引发病变的存在或病变改变微生物群。Yang 等人<sup>[6]</sup>对 ROU 患者的微生物组分析显示, 正常粘膜和口腔溃疡之间存在差异, 大肠杆菌和异普氏菌的增加, 以及链球菌的减少, 这表明与 ROU 发生有关。Kim 等人<sup>[54]</sup>观察到 ROU 患者的粘膜和唾液微生物群处于生态失调, 并确定了唾液中链球菌减少和粘膜中约翰逊不动杆菌增多可能与 ROU 发病风险有关, 这表明这些微生物失衡可能与 ROU 的发病机制有关。有学者指出<sup>[55]</sup> ROU 患者病变的黏膜菌丛特征是健康核心菌丛成员减少, 但稀有菌种增加, 唾液链球菌减少, 约翰逊不动杆菌增加, 均与 ROU 相关。这些发现表明口腔微生物群在 ROU 发病机制中可能发挥作用, 突显了微生物生态失调在口腔粘膜疾病中的重要性。口腔微生物多样性降低, 特定感染性病原体增加, 健康核心微生物减少, 影响口腔微生物群的构成, 导致口腔微生物群失衡, 从而引发 ROU 的发生。

#### 5 讨论

综合以上研究发现, ROU 患者与健康个体相比, 其口腔微生物群的多样性降低, 特定感染性病原体数量增多, 而健康核心微生物数量减少, 这些变化影响了口腔微生物群的正常构成, 导致口腔微生物群失衡, 其中有害细菌的过度生长和有益细菌的减少可能是引发 ROU 的关键因素。有害细菌如放线杆菌、大肠杆菌、异普氏菌、约翰逊不动杆菌的增加, 有益细菌如韦荣球菌和链球菌的减少, 它们可能作为 ROU 的治疗提供诊断工具和新的靶标。口腔的健康核心微生物群中的链球菌可促进口腔微生物群的多样性及抑制炎症反应, 但大量研究指出 ROU 患者口腔微生物群中链球菌数量较少, 从而导致口腔微生物群的多样性下降及炎症加重, 这便可能会是 ROU 发生的重要病因之一。

总之, 口腔微生物群与 ROU 之间的关系很复杂, 涉及微生物多样性和特定细菌种群的改变, 这些改变可能有助于 ROU 的发病机制。同时, 复发性口腔溃疡的影响因素以及口腔微生物生态失调的成因具有高度相似, 它们可能存在着相互影响共同机制。

这凸显了在 ROU 的管理和治疗中考虑微生物菌群失调的重要性。因此, 了解这些微生物变化对于更好的 ROU 预防和治疗策略至关重要未来的研究旨在阐明这些微生物变化的功能和代谢后果, 为新的诊断工具和治疗策略提供潜力。

### 参考文献

- [1] STEHLIKOVA Z, TLASKAL V, GALANOVA N, et al. Oral microbiota composition and antimicrobial antibody response in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(12): 636-649.
- [2] HIJAZI K, MORRISON R W, MUKHOPADHYA I, et al. Oral bacterial diversity is inversely correlated with mucosal inflammation [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(7): 1566-1575.
- [3] MIN Z, YANG L, HU Y, HUANG R. Oral microbiota dysbiosis accelerates the development and onset of mucositis and oral ulcers [J]. *Frontiers in microbiology*, 2023, 14: 1061032.
- [4] CONEJERO DEL MAZO R, GARCÍA FORCÉN L, NAVARRO AGUILAR M E. Recurrent aphthous stomatitis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(6): 251-259.
- [5] HIJAZI K, LOWE T, MEHARG C, et al. Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(3 Suppl): 87s-94s.
- [6] YANG Z, CUI Q, AN R, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients [J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 128-135.
- [7] OZDEMIR I Y, CALKA O, KARADAG A S, et al. Thyroid autoimmunity associated with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(2): 226-230.
- [8] THEODOROPOULOU K, VANONI F, HOFER M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(4): 18-24.
- [9] BARTAKOVA J, DEISSOVA T, SLEZAKOVA S, et al. Association of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population: case-control study [J]. *BMC oral health*, 2022, 22(1): 80-88.
- [10] LU J, ZHANG N, WU C. LncRNA CASC 2 is upregulated in aphthous stomatitis and predicts the recurrence [J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 12-16.
- [11] ZHOU Y, WU J, WANG W, SUN M. Association between interleukin family gene polymorphisms and recurrent aphthous stomatitis risk [J]. *Genes Immun*, 2019, 20(1): 90-101.
- [12] BANKVALL M, ÖSTMAN S, JONTELL M, TORINSSON NALUAI Å. A family-based genome-wide association study of recurrent aphthous stomatitis [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(8): 1696-1705.
- [13] AL-MAWERI S A, AL-QADHI G, HALBOUB E, et al. Vitamin D deficiency and risk of recurrent aphthous stomatitis: updated meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1132191.
- [14] ZAKERI M, PARSIAN H, BIJANI A, et al. Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *Dent Med Probl*, 2021, 58(1): 27-30.
- [15] AL-AMAD S H, HASAN H. Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(7): 2427-2432.
- [16] AYNALI G, OZKAN M, AYNALI A, et al. [The evaluation of serum vitamin B12, folic acid and hemoglobin levels in patients with recurrent minor aphthous stomatitis] [J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2013, 23(3): 148-152.
- [17] SUN A, CHEN H M, CHENG S J, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(4): 300-305.
- [18] MA R, CHEN H, ZHOU T, et al. Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 119(2): 196-201.
- [19] KAMAT M, DATAR U, WADGAVE U, VARSHA V K. Association of bedtime with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study among health-care professional students [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2021, 25(3): 553-554.
- [20] DU Q, NI S, FU Y, LIU S. Analysis of Dietary Related Factors of Recurrent Aphthous Stomatitis among College Students [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2907812.
- [21] XU K, ZHOU C, HUANG F, et al. Relationship between

- dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5): 1-13.
- [22] ZHANG Y, WANG X, LI H, et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 99: 883-893.
- [23] WADE W G. The oral microbiome in health and disease [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 137-143.
- [24] GHANNOUM MA, JUREVIC R J, MUKHERJEE P K, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(1): 1-8.
- [25] PRIDE D T, SALZMAN J, HAYNES M, et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome [J]. *ISME J*, 2012, 6(5): 915-926.
- [26] EDLUNDA, SANTIAGO-RODRIGUEZ T M, BOEHM T K, PRIDE D T. Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity [J]. *J Oral Microbiol*, 2015, 7: 27423.
- [27] EFENBERGER M, AGIER J, PAWŁOWSKA E, BRZEZIŃSKA-BŁASZCZYK E. Archaea prevalence in inflamed pulp tissues [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(2): 194-200.
- [28] BELMOK A, DE CENA J A, KYAW C M, DAMÉ-TEIXEIRA N. The Oral Archaeome: A Scoping Review [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(6): 630-643.
- [29] FADHIL ALI MALAA S, ABD ALI ABD AUN JWAD B, KHALIS AL-MASOUDI H. Assessment of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in Patients with Chronic Diseases and its Correlation with Some Risk Factors [J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77(1): 87-93.
- [30] ZAURA E, KEIJSER B J, HUSE S M, CRIELAARD W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities [J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 259.
- [31] KANG J G, KIM S H, AHN T Y. Bacterial diversity in the human saliva from different ages [J]. *J Microbiol*, 2006, 44(5): 572-576.
- [32] LI W, LIANG H, LIN X, et al. A catalog of bacterial reference genomes from cultivated human oral bacteria [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 45-57.
- [33] TANG Y L, SIM T S, TAN K S. Oral streptococci subvert the host innate immune response through hydrogen peroxide [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 656.
- [34] LARSEN J M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease [J]. *Immunology*, 2017, 151(4): 363-374.
- [35] ZHOU P, LI X, HUANG I H, QI F. *Veillonella* Catalase Protects the Growth of *Fusobacterium nucleatum* in Microaerophilic and *Streptococcus gordonii*-Resident Environments [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2017, 83(19).
- [36] LI Q, HU Y, ZHOU X, et al. Role of Oral Bacteria in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10).
- [37] SHEN X, ZHANG B, HU X, et al. *Neisseria sicca* and *Corynebacterium matruchotii* inhibited oral squamous cell carcinomas by regulating genome stability [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14094-14106.
- [38] 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.
- [39] HUANG X, HUANG X, HUANG Y, et al. The oral microbiome in autoimmune diseases: friend or foe? [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 211.
- [40] TU Y, XU X, ZHOU X D. [Development and Influencing Factors of Oral Microbiota in Early Life] [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 53(2): 220-225.
- [41] SANTONOCITO S, GIUDICE A, POLIZZI A, et al. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12).
- [42] DECKER A M, KAPILA Y L, WANG H L. The psychobiological links between chronic stress-related diseases, periodontal/peri-implant diseases, and wound healing [J]. *Periodontol 2000*, 2021, 87(1): 94-106.
- [43] YING K L, BRASKY T M, FREUDENHEIM J L, et al. Saliva and Lung Microbiome Associations with Electronic Cigarette Use and Smoking [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(7): 435-446.
- [44] BACH L, RAM A, IJAZ U Z, et al. The Effects of Smoking on Human Pharynx Microbiota Composition and Stability [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e0216621.

- [45] CHENG X, HE F, SI M, et al. Effects of Antibiotic Use on Saliva Antibody Content and Oral Microbiota in Sprague Dawley Rats [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 721691.
- [46] CHEN B J, TAKESHITA T, TAJIKARA T, et al. Butyrate as a Potential Driver of a Dysbiotic Shift of the Tongue Microbiota [J]. *mSphere*, 2023, 8(1): e0049022.
- [47] SU S C, CHANG L C, HUANG H D, et al. Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(1): 127-135.
- [48] HARAN J P, BRADLEY E, ZEAMER A L, et al. Inflammation-type dysbiosis of the oral microbiome associates with the duration of COVID-19 symptoms and long COVID [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(20).
- [49] CAI R, BI W, YU Y. Detection and Analysis of the Oral Flora in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1705193.
- [50] WANG X, LUO N, MI Q, et al. Influence of cigarette smoking on oral microbiota in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(3): 805-813.
- [51] ZHU Z, HE Z, XIE G, et al. Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(10): e24742.
- [52] YUAN H, QIU J, ZHANG T, et al. Quantitative changes of Veillonella, Streptococcus, and Neisseria in the oral cavity of patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 129: 105198.
- [53] BANKVALL M, SJÖBERG F, GALE G, et al. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Oral Microbiol*, 2014, 6: 25739.
- [54] KIM Y J, CHOI Y S, BAEK K J, et al. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16 Suppl 1: 57.
- [55] GASMI BENAHMED A, NOOR S, MENZEL A, GASMI A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment [J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(5): 1155-1163.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**