

# 器官移植患者口腔疾病及口腔微生物群的研究进展\*

吴亚红, 潘亚萍<sup>△</sup>

中国医科大学附属口腔医院 牙周病科(沈阳 110002)

**【摘要】** 器官移植是治疗终末期器官疾病的有效方法。器官移植患者易患牙龈肥大、牙周炎、口腔黏膜病、口腔恶性肿瘤和龋病等多种口腔疾病。口腔微生物群可能在其中发挥了重要作用,并且与器官移植后的不良事件相关,逐渐受到学者的关注。本文对器官移植患者常见的口腔疾病(包括牙周组织疾病、口腔黏膜疾病、口腔恶性肿瘤和龋病)进行了阐述,并进一步论述了器官移植患者口腔微生物群的特征性改变及其影响因素,以期通过对器官移植患者口腔微生物群的深入研究,为器官移植后相关疾病的防治提供参考,在器官移植患者的口腔和全身健康管理中发挥重要作用。

**【关键词】** 器官移植 口腔疾病 口腔微生物

**Research Progress in Oral Diseases and Oral Microbiota of Organ Transplant Patients** WU Ya-hong, PAN Ya-ping<sup>△</sup>.  
Department of Periodontology, Hospital of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: yppan@cmu.edu.cn

**【Abstract】** Organ transplantation is an effective treatment for end-stage organ diseases. However, organ transplant recipients are susceptible to a wide variety of oral diseases, including gingival enlargement, periodontitis, oral mucosal diseases, oral malignant tumors, and dental caries. Oral microbiota may have played an important role in the organ transplant patients' increased susceptibility to oral diseases and is associated with adverse events after organ transplantation, which is gradually gaining more attention among scholars. We, herein, reviewed the common oral diseases, including periodontal tissue diseases, oral mucosal diseases, oral malignant tumors, and dental caries in organ transplantation patients. Furthermore, we discussed the characteristic changes in the oral microbiota of organ transplantation patients and the influencing factors of these changes. In-depth study of oral microbiota of organ transplant patients provides a reference for the prevention and treatment of relevant diseases after organ transplantation and serves an important role in oral and systemic health management of organ transplant patients.

**【Key words】** Organ transplantation Oral diseases Oral microbiota

器官移植已成为治疗终末期器官疾病的有效方法,可显著提高患者的存活率并改善生存质量。1954年世界首例活体肾移植手术在美国波士顿布莱根医院成功完成。随后,1972年中国中山大学第一附属医院成功进行的第一例活体肾移植手术标志着中国器官移植的开端。近年来,随着器官移植技术的成熟,中国实体器官移植手术量快速增长,2018年实体器官移植手术已达20 201例,位居全球第二<sup>[1]</sup>。然而与器官移植相关的全身问题逐渐凸显,其中器官移植患者的口腔疾病的发生及相应口腔微生物群的变化受到学者的广泛关注。本文对器官移植患者伴发的口腔疾病、口腔微生物群的特征性改变及其影响因素进行综述,以期对相关疾病的诊断和防治提供参考。

## 1 器官移植患者伴发的口腔疾病

### 1.1 牙周组织疾病

牙龈肥大是器官移植患者最为常见的口腔疾病,初

始表现为龈乳头呈小球状突起,继而增生龈乳头逐渐增大而互相融合并向龈缘扩展,严重者可覆盖大部甚至全部牙冠,严重影响进食和美观。目前学者认为药物引起的纤维性增生和菌斑引起的牙龈炎症的相互作用是导致器官移植患者牙龈肥大的主要机制。环孢素A是导致牙龈肥大的主要免疫抑制剂,约有15%~80%服用环孢素A的器官移植患者发生了牙龈肥大,并且牙龈肥大的严重程度与环孢素A的服用剂量相关<sup>[2]</sup>。SMITH等<sup>[3]</sup>研究发现环孢素A可通过增强半乳糖凝集素-8表达促进牙龈成纤维细胞外基质中胶原纤维、纤维连接蛋白的沉积,导致牙龈肥大。肾移植患者术后常伴有高血压,而环孢素A等免疫抑制剂也可导致高血压,因此器官移植患者常需服用硝苯地平钙通道阻滞剂,钙通道阻滞剂与免疫抑制剂联合用药可进一步增加牙龈肥大的发生率和严重程度<sup>[4-5]</sup>。崔硕等<sup>[6]</sup>认为硝苯地平可能通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进牙龈成纤维细胞增殖,从而导致牙龈肥大。菌斑作为牙周病的始动因子,在牙龈肥大的发生和发展中起关键作用。研究发现微小单胞菌、福赛坦纳菌等口腔微生物与器官移植患者牙龈肥大的发生相关联<sup>[2,7]</sup>。因

\* 国家自然科学基金面上项目(No. 82170969)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yppan@cmu.edu.cn

此,完善的牙周基础治疗和良好的菌斑控制对减轻或消除牙龈肥大至关重要,必要时可采用牙龈切除术等方法恢复牙龈形态,此外,可咨询专科医师,在有效控制系统疾病病情的前提下更换导致牙龈肥大的药物。

牙周炎是一种由牙菌斑生物膜引发的多因素炎症性疾病,以结缔组织和牙槽骨破坏为特征。除牙周炎的始动因子菌斑外,学者认为宿主的全身因素是牙周炎发展的重要促进因素,免疫抑制治疗可导致器官移植患者牙周炎等感染性疾病的易感性增加。SEZGIN等<sup>[8]</sup>通过病例对照研究发现心脏移植患者的菌斑指数、探诊深度和临床附着丧失均显著高于健康对照者。LEUNG等<sup>[9]</sup>发现肾移植患者中有牙槽骨丧失的患者的龈下菌斑中星座链球菌的检出率显著高于无牙槽骨丧失的患者。同时,免疫抑制剂的使用导致患者处于免疫抑制状态,促进牙周炎的发生和发展,牙周炎严重程度与使用的免疫抑制药物及免疫抑制治疗的持续时间相关联<sup>[10]</sup>。此外,牙周炎可能与器官移植患者的移植器官功能和全身健康状况恶化存在关联。Meta分析结果表明肾移植患者的牙周状况与左心室肥厚、颈动脉内中膜厚度增加、移植后排斥反应发生、移植器官存活率降低和移植患者术后死亡率升高有关<sup>[11]</sup>。因此,在器官移植术前应对患者进行全面的牙周检查,积极治疗原有的牙周炎症和进行定期牙周维护,降低器官移植患者牙周感染和全身并发症的发生风险。

### 1.2 口腔黏膜疾病

口腔黏膜可保护机体免受外来病原体的侵袭,由于器官移植患者术后处于免疫抑制状态,病原体可侵入黏膜,导致黏膜感染以及口腔念珠菌病和复发性阿弗他溃疡等病变的发生。一项病例对照研究发现肾移植患者口腔念珠菌病患病率达26%,显著高于对照受试者<sup>[12]</sup>。引起口腔念珠菌的微生物主要是白色念珠菌,念珠菌是一种条件致病菌,机体处于免疫抑制状态时可转变为致病状态。免疫抑制是导致器官移植患者复发性阿弗他溃疡发生的关键机制,霉酚酸酯、西罗莫司等免疫抑制剂与复发性阿弗他溃疡的发生相关<sup>[13-14]</sup>。YANG等<sup>[15]</sup>研究发现复发性阿弗他溃疡的发生与口腔黏膜大肠杆菌、普雷沃氏菌属的增加和链球菌属的减少显著相关。对于患有口腔黏膜病变的器官移植患者,应尽可能减少免疫抑制剂的用量,并针对病因进行抗病毒和抗菌治疗,从而防止感染进展,促进病变愈合。

### 1.3 口腔恶性肿瘤

来自美国和芬兰等国家的大型队列研究表明与健康人群相比,器官移植患者的唇癌和口腔癌等口腔恶性肿瘤的发病风险显著增加<sup>[16-17]</sup>。器官移植受者癌症风险升

高主要是由于免疫抑制药物的使用,免疫抑制治疗可损伤移植患者的免疫监视功能,从而降低患者抗感染和抗肿瘤能力<sup>[18]</sup>。此外,吸烟、过量饮酒、紫外线暴露等因素也可促进器官移植患者口腔恶性肿瘤的发生<sup>[19]</sup>。多项研究表明牙龈卟啉单胞菌、白色念珠菌等口腔微生物感染与口腔恶性肿瘤的发生发展密切相关<sup>[20-21]</sup>。然而免疫抑制剂是否会增加恶性肿瘤风险仍存在争议。LI等<sup>[22]</sup>研究发现他克莫司通过抑制细胞周期蛋白D1、E1和*c-Myc*癌基因表达诱导G<sub>1</sub>/S期阻滞,抑制口腔癌变。因此,免疫抑制剂在肿瘤发病中的作用需进一步阐明。同时,器官移植患者应改变吸烟等不良生活方式,并定期接受肿瘤筛查,从而预防恶性肿瘤的发生。

### 1.4 龋病

龋病是口腔最常见的感染性疾病之一,可造成牙体硬组织的进行性破坏。目前学者普遍认为龋病的发生是由于易感的宿主、口腔细菌、产酸的食物和足够的时间四个因素的相互作用,即四联因素学说。免疫抑制治疗可能影响宿主口腔的免疫功能,促进龋病的发生和发展<sup>[23]</sup>。此外,唾液流量减少是龋病的关键风险因素,糖尿病等全身性疾病和免疫抑制剂等药物的作用可导致唾液分泌减少,增加了器官移植患者龋病的发生<sup>[24-25]</sup>。变异链球菌被认为是主要的致龋菌。最近的研究表明白色念珠菌能通过麦角甾醇相关通路增强变异链球菌生长能力及毒力,影响龋病进展<sup>[26]</sup>。然而,目前尚没有明确证据支持器官移植与龋病发生直接相关,并且器官移植患者龋病患病率是否增加也存在争议。因此,器官移植与龋病的关联及相关机制仍需进一步研究。

## 2 器官移植患者口腔微生物群的变化

口腔微生物群是人体内仅次于肠道微生物群的第二大微生物群落,包含700多种细菌及各种病毒和真菌<sup>[27]</sup>。口腔微生物栖息在牙齿、颊黏膜、软硬腭和舌等部位,在每个微生物栖息地形成不同的微生物群落,具有部位特异性<sup>[28]</sup>。器官移植患者的口腔微生物群受移植前疾病、免疫抑制治疗及预防性抗菌治疗的影响,可发生特征性改变,并与口腔和全身疾病密切相关。

### 2.1 口腔细菌

器官移植患者口腔微生物群的特征性改变和感染及排斥反应等移植后的不良事件相关。DIAZ等<sup>[29]</sup>发现克雷伯菌属和放线菌属等与常见的移植后感染有关的菌群在器官移植后大量增加。FRICKE等<sup>[30]</sup>发现从未发生排斥反应的器官移植患者的术前口腔样本中纤毛菌属、奈瑟菌属和放线菌门的两种不明菌属的检出率显著高于发生排

斥反应的患者。上述研究表明特定微生物群特征可以作为诊断标志物在移植相关疾病的防治中发挥作用。然而,发生器官移植后不良事件的患者数量相对较少,为相关研究结论提供了较为有限的证据,仍需进一步研究。

牙龈肥大可破坏宿主与口腔微生物之间的正常共生状态,为口腔微生物的增殖创造有利条件,而器官移植诱导的口腔微生物改变又可通过引起牙龈炎症促进牙龈肥大的发生和进展。一些研究针对口腔微生物群与环孢素A等免疫抑制剂诱导的牙龈肥大之间的关联进行了探索。在接受环孢素A治疗的器官移植患者中,牙龈肥大患者的微小单胞菌的检出率显著升高<sup>[7]</sup>。另外一些学者研究发现牙周致病菌红色复合体(牙龈卟啉单胞菌、福赛坦纳菌和齿垢密螺旋体)的检出率与免疫抑制剂诱导的牙龈肥大存在关联<sup>[2,40]</sup>。

## 2.2 真菌和病毒

除了研究较为充分的细菌微生物群,一些学者对器官移植患者的口腔真菌和病毒进行了研究。念珠菌属是引起器官移植患者真菌感染的主要致病真菌。免疫抑制治疗和唾液分泌不足可导致器官移植患者口腔念珠菌感染风险增加<sup>[31]</sup>。HELENIUS-HIETALA等<sup>[32]</sup>研究发现84名肝移植患者组成的研究人群中超过一半受试者口腔念珠菌培养呈阳性。白色念珠菌是器官移植患者念珠菌属中最为常见的菌株,此外,热带念珠菌和光滑念珠菌也普遍存在于器官移植患者的口腔中<sup>[33]</sup>。

器官移植患者常见的口腔病毒感染包括疱疹病毒和EB病毒等。De SANTANA SARMENTO等<sup>[34]</sup>的研究首次分析了肾移植患者唾液中所有疱疹病毒的脱落情况。与对照组相比,肾移植患者唾液中疱疹病毒脱落增加,其中单纯疱疹病毒1型和EB病毒的组间差异有统计学意义。RAPOSO等<sup>[35]</sup>首次报道肾移植患者口腔液中可检测到人疱疹病毒6型和7型mRNA,并且人疱疹病毒6型和7型的病毒DNA数量之间呈强正相关,表明两者之间存在积极的协同作用。

## 3 器官移植对口腔微生物群的影响及可能机制

### 3.1 移植前疾病对口腔微生物群的影响

越来越多的器官移植患者在移植术前存在心血管疾病、糖尿病、肾脏疾病等系统合并症,并长期服用作用于心血管系统和泌尿生殖系统的药物。研究发现这些全身疾病及药物可影响唾液流速,导致唾液分泌不足,并且唾液分泌量的减少与全身疾病的患病时间、严重程度以及用药种类相关<sup>[24]</sup>。唾液对于维持宿主与口腔微生物群处

于共生状态发挥重要作用,若唾液的分泌和流动受到干扰,口腔微生物失调则会迅速发生<sup>[25]</sup>。

终末期肾病导致尿素在患者的血液和唾液中积聚,并且唾液中尿素浓度与血液相同<sup>[36]</sup>。唾液链球菌和内氏放线菌等口腔细菌可产生尿素酶,将尿素代谢为氨,导致口腔唾液pH值升高<sup>[37]</sup>。大多数口腔微生物适宜在中性pH环境中生长,口腔唾液pH值升高对口腔微生物正常生长代谢活动产生影响,从而导致终末期肾病患者与健康对照者的口腔微生物群存在差异<sup>[38]</sup>。

肝硬化是肝病的终末期,肝硬化患者需接受肝移植治疗。肝脏直接通过肝门和胆汁分泌系统与肠道相互作用,已有研究证实了肠道菌群失调与肝硬化疾病的进展密切相关<sup>[39]</sup>。肝硬化患者富集的肠道微生物主要来源于口腔(如链球菌属、梭杆菌属、乳杆菌属和韦荣菌属),并且肝硬化疾病的严重程度与口腔微生物入侵数量的相关性进一步表明口腔微生物与肝硬化疾病进展相关联<sup>[40]</sup>。肝脏和口腔之间的联系可能是通过肠道通透性受损使口腔微生物及其产物和炎症介质从口腔转移到全身循环。

### 3.2 移植相关治疗对口腔微生物群的影响

免疫抑制治疗对于维持同种异体移植器官的功能和减少排斥反应的发生至关重要。一些研究发现器官移植患者的口腔微生物群与免疫抑制治疗方案相关。齿垢密螺旋体和二氧化碳噬纤维菌的检出率与免疫抑制时间相关<sup>[10]</sup>。接受霉酚酸酯、糖皮质激素免疫抑制治疗或至少两种免疫抑制剂联合治疗的患者牙龈卟啉单胞菌、福赛坦纳菌和具核梭杆菌的检出率降低,而微小单胞菌和二氧化碳噬纤维菌的检出率增加<sup>[10]</sup>。与单独使用钙调神经磷酸酶抑制剂相比,同时使用类固醇激素的肝移植患者的口腔念珠菌检出率进一步升高<sup>[32]</sup>。有关不同免疫抑制治疗方案与口腔微生物的关系的研究较少并且患者群体具有异质性,限制了不同研究之间的可比性,器官移植患者的口腔微生物与免疫抑制治疗的关联仍需进一步确定。

免疫抑制治疗同时可增加器官移植术后感染风险,感染是导致器官移植患者死亡或移植器官存活率降低的重要原因<sup>[41]</sup>。预防性抗菌治疗作为器官移植后治疗的又一重要组成部分,可有效减少术后感染的发生。已有研究表明抗生素的使用与微生物群生态失调密切相关,可减少微生物的丰度和多样性,对口腔微生物群的组成产生影响<sup>[42]</sup>。微生物群的变化程度不仅取决于抗生素的化学性质,还与给药类型、持续时间和剂量,以及微生物群的耐药水平等因素相关。

## 4 小结

综上所述,器官移植患者易患牙周组织疾病、口腔黏膜疾病、口腔恶性肿瘤和龋病等多种口腔疾病。同时,患者的口腔微生物群可发生特征性改变:克雷伯菌属、纤毛菌属等菌群与器官移植后的不良事件相关;微小单胞菌和红色复合体与牙龈肥大的发生存在关联;白色念珠菌、单纯疱疹病毒等微生物在器官移植患者的口腔中检出率显著升高。虽然目前的研究存在样本量不足、检测相对不明确、混杂因素较多等问题,但仍为了解器官移植患者伴发的口腔疾病和口腔微生物群的变化提供了参考。首先,应加强对器官移植患者的口腔健康宣教,保持口腔健康有助于降低移植后口腔局部和全身的感染风险,促进患者全身健康。此外,16S rRNA和宏基因组等高通量测序技术近年来在探索微生物群落方面发挥了重要作用。在今后的研究中,对大样本器官移植人群采用高通量测序技术阐明其口腔微生物群特征,深入研究口腔微生物群与移植后不良事件的关联,将有助于为器官移植患者伴发的口腔病变及移植后不良事件的防治提供有效的科学依据,对促进患者口腔和全身健康及提高患者生存质量具有重要意义。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] SHI B Y, LIU Z J, YU T. Development of the organ donation and transplantation system in China. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(7): 760–765. doi: 10.1097/CM9.0000000000000779.
- [2] COTA L O M, AQUINO D R, FRANCO G C N, *et al.* Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(10): 894–902. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01601.x.
- [3] SMITH P C, METZ C, De La PEÑA A, *et al.* Galectin-8 mediates fibrogenesis induced by cyclosporine in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*, 2020, 55(5): 724–733. doi: 10.1111/jre.12761.
- [4] MIDTVEDT K, ONSØIEN M O, ÅSBERG A. Posttransplant hypertension matters!. *Transplantation*, 2021, 105(10): e150. doi: 10.1097/TP.0000000000003831.
- [5] FAROUK S S, REIN J L. The many faces of calcineurin inhibitor toxicity—what the FK? *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(1): 56–66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006.
- [6] 崔硕, 王鹏, 高秀秋. Wnt1、 $\beta$ -catenin在硝苯地平引起的药物性牙龈增生中的表达. *实用口腔医学杂志*, 2017, 33(1): 78–82. doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2017.01.017.
- [7] ROMITO G A, PUSTIGLIONI F E, SARAIVA L, *et al.* Relationship of subgingival and salivary microbiota to gingival overgrowth in heart transplant patients following cyclosporin A therapy. *J Periodontol*, 2004, 75(7): 918–924. doi: 10.1902/jop.2004.75.7.918.
- [8] SEZGIN Y, SEZGIN A. Periodontal status and dental behaviour of heart transplant recipients and healthy controls. *Acta Odontol Scand*, 2020, 78(1): 20–25. doi: 10.1080/00016357.2019.1683889.
- [9] LEUNG W K, YAU J Y Y, JIN L J, *et al.* Subgingival microbiota of renal transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol*, 2003, 18(1): 37–44. doi: 10.1034/j.1399-302X.2003.180106.x.
- [10] SCHMALZ G, BERISHA L, WENDORFF H, *et al.* Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(3): e326–e334. doi: 10.4317/medoral.22238.
- [11] NUNES-Dos-SANTOS D L, GOMES S V, RODRIGUES V P, *et al.* Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review. *Oral Dis*, 2020, 26(1): 22–34. doi: 10.1111/odi.13040.
- [12] GÜLEÇ A T, HABERAL M. Lip and oral mucosal lesions in 100 renal transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(1): 96–101. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.022.
- [13] ASARE K, GATZKE C B. Mycophenolate-induced oral ulcers: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(7): 523–528. doi: 10.1093/ajhp/zxz358.
- [14] MARUANI A, TAVERNIER E, BOCCARA O, *et al.* Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(11): 1289–1298. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3459.
- [15] YANG Z, CUI Q, AN R, *et al.* Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 128. doi: 10.1186/s12903-020-01115-5.
- [16] LAPRISE C, CAHOON E K, LYNCH C F, *et al.* Risk of lip cancer after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2019, 19(1): 227–237. doi: 10.1111/ajt.15052.
- [17] JÄÄMAA-HOLMBERG S, SALMELA B, LEMSTRÖM K, *et al.* Cancer incidence and mortality after heart transplantation—a population-based national cohort study. *Acta Oncol*, 2019, 58(6): 859–863. doi: 10.1080/0284186X.2019.1580385.
- [18] NORDIN A, ÅBERG F, PUKKALA E, *et al.* Decreasing incidence of cancer after liver transplantation—a Nordic population-based study over 3 decades. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 952–963. doi: 10.1111/ajt.14507.
- [19] CHAMOLI A, GOSAVI A S, SHIRWADKAR U P, *et al.* Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
- [20] LIU S, ZHOU X, PENG X, *et al.* Promotes immunoevasion of oral cancer by protecting cancer from macrophage attack. *J Immunol*, 2020, 205(1): 282–289. doi: 10.4049/jimmunol.1901138.
- [21] 廖敏, 程磊, 周学东, 等. 白色念珠菌对口腔黏膜疾病恶性转化作用的

- 研究进展. *华西口腔医学杂志*, 2020, 38(4): 431-437. doi: 10.7518/hxkq.2020.04.014.
- [22] LI Y, WANG Y, LI J, *et al.* Tacrolimus inhibits oral carcinogenesis through cell cycle control. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111545. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111545.
- [23] PRESHAW P M, HENNE K, TAYLOR J J, *et al.* Age-related changes in immune function (immune senescence) in caries and periodontal diseases: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(Suppl 18): S153-S177. doi: 10.1111/jcpe.12675.
- [24] BHATTARAI K R, JUNJAPPA R, HANDIGUND M, *et al.* The imprint of salivary secretion in autoimmune disorders and related pathological conditions. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(4): 376-390. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.031.
- [25] PEDERSEN A M L, SØRENSEN C E, PROCTOR G B, *et al.* Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*, 2018, 45(9): 730-746. doi: 10.1111/joor.12664.
- [26] 王峥, 周学东, 任彪. 白色念珠菌麦角甾醇通路影响变异链球菌致病力的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(6): 742-748. doi: 10.12182/20201160203.
- [27] SEDGHI L, DIMASSA V, HARRINGTON A, *et al.* The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000*, 2021, 87(1): 107-131. doi: 10.1111/prd.12393.
- [28] KAAAN A M M, KAHHAROVA D, ZAURA E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000*, 2021, 86(1): 123-141. doi: 10.1111/prd.12366.
- [29] DIAZ P I, HONG B Y, FRIAS-LOPEZ J, *et al.* Transplantation-associated long-term immunosuppression promotes oral colonization by potentially opportunistic pathogens without impacting other members of the salivary bacteriome. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(6): 920-930. doi: 10.1128/CVI.00734-12.
- [30] FRICKE W F, MADDOX C, SONG Y, *et al.* Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant*, 2014, 14(2): 416-427. doi: 10.1111/ajt.12588.
- [31] CHO E, PARK Y, KIM K Y, *et al.* Clinical characteristics and relevance of oral biofilm in tongue smears. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(2): 77. doi: 10.3390/jof7020077.
- [32] HELENIUS-HIETALA J, RUOKONEN H, GRÖNROOS L, *et al.* Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl*, 2014, 20(1): 72-80. doi: 10.1002/lt.23778.
- [33] SABADIN C E S, LOPES S L, GOMPERTZ O F, *et al.* Oral colonization by *Candida spp.* in liver transplant patients: molecular identification and antifungal susceptibility oral colonization by *Candida spp.* in liver transplant. *Med Mycol*, 2020: myaa085. doi: 10.1093/mmy/myaa085.
- [34] De SANTANA SARMENTO D J, TOZETTO-MENDOZA T R, MASAMI SUMITA L, *et al.* Oral shedding of human herpesviruses in renal transplant recipients. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(2): 885-891. doi: 10.1007/s00784-017-2166-3.
- [35] RAPOSO J V, SARMENTO D J D S, PINTO R B D S, *et al.* Longitudinal study on oral shedding of human betaherpesviruses 6 and 7 in renal transplant recipients reveals active replication. *J Oral Microbiol*, 2020, 12(1): 1785801. doi: 10.1080/20002297.2020.1785801.
- [36] RODRIGUES R P C B, De ANDRADE VIEIRA W, SIQUEIRA W L, *et al.* Saliva as an alternative to blood in the determination of uremic state in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(7): 2203-2217. doi: 10.1007/s00784-020-03340-2.
- [37] 周双双, 郑欣, 周学东, 等. 菌斑生物膜产碱代谢与龋病. *国际口腔医学杂志*, 2016, 43(5): 573-577. doi: 10.7518/gjkq.2016.05.018.
- [38] CAMPBELL P M, HUMPHREYS G J, SUMMERS A M, *et al.* Does the microbiome affect the outcome of renal transplantation? *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 558644. doi: 10.3389/fcimb.2020.558644.
- [39] GIUFFRÈ M, CAMPIGOTTO M, CAMPISCIANO G, *et al.* A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? a review of the literature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(5): G889-G906. doi: 10.1152/ajpgi.00161.2019.
- [40] QIN N, YANG F, LI A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64. doi: 10.1038/nature13568.
- [41] TIMSIT J F, SONNEVILLE R, KALIL A C, *et al.* Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med*, 2019, 45(5): 573-591. doi: 10.1007/s00134-019-05597-y.
- [42] FERRER M, MÉNDEZ-GARCÍA C, ROJO D, *et al.* Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol*, 2017, 134: 114-126. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.

(2022-08-25收稿, 2022-12-02修回)

编辑 吕熙

