

急性缺血性脑卒中患者口腔菌群的临床特点分析

郑晓红¹, 黄智彦², 吴焕泽¹, 杨杰华¹, 陈薇¹

(1. 汕头大学医学院第二附属医院神经内科, 汕头 515041; 2. 云浮市人民医院神经内科, 云浮 527300)

【摘要】目的:探讨急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者口腔菌群的特征及其与梗塞面积、预后的关联。**方法:**纳入 2022 年 2 月至 2023 年 6 月汕头大学医学院第二附属医院 100 例 AIS 患者组成 AIS 组, 以及 31 例健康对照者(healthy controls, HC)组成 HC 组。采集口腔黏膜样本, 通过太平洋生物科学公司(Pacific Biosciences, PacBio)Sequel II e 平台进行 16S 核糖体核糖核酸(ribosomal ribonucleic acid, rRNA)全长测序。分析 Alpha、Beta 多样性、菌群丰度差异及功能预测。AIS 患者进一步按梗塞病灶直径(>2 cm 为非腔隙性脑梗塞组 B 组, ≤2 cm 为腔隙性脑梗塞组 S 组)和 90 d 改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分(≥3 分为预后不良组 D1 组, <3 分为预后良好组 D0 组)分组比较。**结果:**菌群多样性: AIS 组 Faith 系统发育多样性指数高于 HC 组(186.53 ± 28.32 vs. 163.73 ± 37.00, $t=3.156$, $P=0.003$), Beta 多样性在 AIS 组与 HC 组($R^2=0.018$, $F=2.309$, $P=0.001$)及 B 组与 S 组($R^2=0.021$, $F=2.106$, $P=0.001$)组间差异有统计学意义。菌群相对丰度: 门水平上, 与 HC 组比较, AIS 组拟杆菌门(中位数 20.31% vs. 11.32%, $U=1051.000$, $P=0.007$)、螺旋体门(0.51% vs. 0.17%, $U=934.000$, $P<0.001$)等 4 个菌门显著富集, 而明显降低的菌门为变形菌门(13.76% vs. 21.03%, $U=1136.000$, $P=0.025$)。属水平分析显示, AIS 组普雷沃氏菌属(6.23% vs. 2.73%, $U=962.000$, $P=0.001$)、乳杆菌属(0.77% vs. 0.15%, $U=618.000$, $P<0.001$)、密螺旋体属(0.49% vs. 0.15%, $U=941.000$, $P=0.001$)等 27 个物种相对丰度升高, 奈瑟氏菌属(3.22% vs. 6.90%, $U=987.000$, $P=0.002$)相对丰度明显降低。在 AIS 疾病亚组(D1 与 D0)比较中, 包括韦荣氏球菌属(4.85% vs. 8.55%, $U=652.000$, $P=0.010$)在内的 5 个物种在 D1 组富集, 而孛生球菌属相对丰度降低(3.51% vs. 2.43%, $U=690.000$, $P=0.022$)。菌群功能预测: 与 HC 组相比, AIS 组在核苷酸代谢(8.45% vs. 8.25%, $U=1176.000$, $P=0.043$)、糖的生物合成与代谢(3.09% vs. 2.94%, $U=1097.000$, $P=0.014$)、细胞生长与死亡(1.12% vs. 1.10%, $U=1104.000$, $P=0.016$)等 6 条功能通路富集水平升高; 而在氨基酸代谢(12.60% vs. 12.91%, $U=1055.000$, $P=0.007$)、膜运输(6.99% vs. 7.23%, $U=1162.000$, $P=0.036$)以及神经退行性疾病(0.41% vs. 0.51%, $U=1047.000$, $P=0.006$)相关的通路富集水平降低。**结论:** AIS 患者口腔菌群结构、功能与健康人群存在差异, 特定菌群丰度变化与不良预后相关, 提示口腔菌群可能作为 AIS 潜在生物标志物及干预靶点。

【关键词】急性缺血性脑卒中; 口腔微生物; 16S 核糖体核糖核酸

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

Clinical features of oral flora in patients with acute ischemic stroke

Zheng Xiaohong¹, Huang Zhiyan², Wu Huanze¹, Yang Jiehua¹, Chen Wei¹

(1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College;

2. Department of Neurology, Yunfu People's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the features of oral flora in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their association with infarct area and prognosis. **Methods:** A total of 100 patients with AIS who were treated in The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College from February 2022 to June 2023 were enrolled as AIS group, and 31 healthy controls were enrolled as HC group. Oral mucosal samples were collected, and Pacific Biosciences (PacBio) Sequel II e platform was used for full-length 16S ribosomal ribonucleic acid (rRNA) sequencing. Oral flora were analyzed in terms of alpha/beta diversity, abundance, and functional prediction. According to the infarct area, the patients with AIS were further divided into non-lacunar cerebral infarction group (group B with a diameter of the infarct lesion of >2 cm) and lacunar cerebral infarction group (group S with a diameter of the infarct lesion of ≤2 cm), and according to the modified Rankin Scale (mRS) score, they were divided into poor prognosis group (group D1 with an mRS score of ≥3) and good prognosis group (group D0 with an mRS score of <3). **Results:** As for the diversity of flora, the AIS group had a significantly higher Faith's phylogenetic diversity index compared with the HC group (186.53 ± 28.32 vs. 163.73 ± 37.00, $t=3.156$, $P=$

0.003), and there was a significant difference in beta diversity between the AIS group and the HC group ($R^2=0.018$, $F=2.309$, $P=0.001$) and between groups B and S ($R^2=0.021$, $F=2.106$, $P=0.001$). As for the relative abundance of flora, compared with the HC group at the phylum level, the AIS group had significant enrichment of

作者简介: 郑晓红, Email: sophy0323@126.com,

研究方向: 脑血管病、神经变性病(认知障碍)。

通信作者: 陈薇, Email: chw7203@126.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260212.1635.002>

(2026-02-13)

four phyla, including Bacteroidetes (median; 20.31% vs. 11.32%, $U=1\ 051.000$, $P=0.007$) and Spirochaetes (0.51% vs. 0.17%, $U=934.000$, $P<0.001$), as well as a significant reduction in the relative abundance of Proteobacteria (13.76% vs. 21.03%, $U=1\ 136.000$, $P=0.025$); at the genus level, the AIS group had significant increases in the relative abundance of 27 species including Prevotella (6.23% vs. 2.73%, $U=962.000$, $P=0.001$), Lactobacillus (0.77% vs. 0.15%, $U=618.000$, $P<0.001$), and Treponema (0.49% vs. 0.15%, $U=941.000$, $P=0.001$), as well as a significant reduction in the relative abundance of Neisseria (3.22% vs. 6.90%, $U=987.000$, $P=0.002$). Comparison of the AIS disease subgroups (groups D1 and D0) showed that group D1 had significant enrichment of five species including Veillonella (4.85% vs. 8.55%, $U=652.000$, $P=0.010$) and a significant reduction in the relative abundance of Gemella (3.51% vs. 2.43%, $U=690.000$, $P=0.022$). Functional prediction of flora showed that compared with the HC group, the AIS group had significant increases in the enrichment levels of six functional pathways, including nucleotide metabolism (8.45% vs. 8.25%, $U=1\ 176.000$, $P=0.043$), biosynthesis and metabolism of carbohydrates (3.09% vs. 2.94%, $U=1\ 097.000$, $P=0.014$), and cell growth and death (1.12% vs. 1.10%, $U=1\ 104.000$, $P=0.016$), but with significant reductions in the enrichment levels of the pathways associated with amino acid metabolism (12.60% vs. 12.91%, $U=1\ 055.000$, $P=0.007$), membrane transport (6.99% vs. 7.23%, $U=1\ 162.000$, $P=0.036$), and neurodegenerative diseases (0.41% vs. 0.51%, $U=1\ 047.000$, $P=0.006$). **Conclusion:** There are differences in the structure and function of oral flora between AIS patients and the healthy population, and changes in the abundance of specific flora may be associated with poor prognosis, suggesting that oral flora may be used as potential biomarkers and therapeutic targets for AIS.

[Key words] acute ischemic stroke; oral microorganisms; 16S ribosomal ribonucleic acid

缺血性卒中是脑卒中最主要类型之一,该疾病具有高发病率、高患病率和高致残率的特点,加之发病年龄呈年轻化趋势,对社会造成沉重负担。因此,脑卒中的预防与治疗始终是医学研究的重点领域。缺血性卒中的发病机制和危险因素具有高度复杂性。除传统危险因素外,微生物与卒中之间的关联逐渐成为新的研究热点。作为人体第二大微生物库(仅次于肠道),口腔微生物群失衡易引发龋齿和牙周炎等慢性感染性疾病^[1]。流行病学研究显示,牙周炎患者的卒中发病风险约为健康人群的3倍^[2-3]。研究证实牙周炎是缺血性卒中的重要危险因素,且疾病严重程度与卒中风险存在分级关联^[4]。牙周炎状态下,致病菌可经唾液迁移至肠道,导致肠道菌群失调,进而促进多种系统性疾病的病理进程。现有研究表明,口腔微生物群与糖尿病、高血压、血脂异常及动脉粥样硬化等缺血性卒中传统危险因素存在关联^[5-6]。我国老年女性群体中,特定口腔微生物亚群落、分类单元及其相关基因通路与缺血性卒中患病风险有关^[7]。病理学研究显示,79%的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者血栓样本中检测到链球菌属微生物^[8]。现有证据提示口腔微生物可能在卒中发病机制中发挥重要作用,但卒中患者口腔微生物组成特征及其功能改变的具体机制仍需深入阐明。本研究采用太平洋生物科学公司(Pacific Biosciences, PacBio)Sequel II e高通量测序平台,系统分析急性缺血性卒中患者口腔微生物组的特征性改变,旨在为微生物群移植治

疗及精准干预策略的研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2022年2月至2023年6月从汕头大学医学院第二附属医院纳入100例AIS患者组成AIS组,以及31例健康对照者(healthy controls, HC)组成HC组。所有参与者均接受了头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。AIS纳入标准:①满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》(2018年版)诊断标准;②于症状出现72 h内住院;③无意识障碍。HC组纳入标准:①同期健康体检者,无系统性疾病、器质性疾病、感染性疾病及精神心理疾病等;②无肿瘤、遗传病等家族史。排除标准:①年龄<40或>75岁;②近1个月内有使用抑酸类药、调节肠道菌群药、抗菌药物等药物;③有哮喘病史或近2周有呼吸道感染;④存在炎症性肠病、溃疡、肠梗阻等胃肠疾病或其他原因引起慢性便秘或慢性腹泻的病史;⑤严重慢性病(例如,恶性肿瘤、心力衰竭、血液系统疾病、自身免疫疾病、严重肝肾功能损害)和神经系统退行性疾病等;⑥活动性口腔感染性疾病(活动性牙周炎、急性坏死性溃疡性龈炎、口腔内存在明显的脓肿、活动性口腔黏膜疾病)、入组前3个月内接受过口腔侵入性治疗或手术者(如牙周治疗、牙髓牙体治疗、口腔外科手术等)、义齿性口炎或可见大量菌斑附着、入组前1周内使用过漱口水(特别是含抗菌成分的,如氯己定);⑦既往有消化道手术病史。本研究经汕头大学医学院第二附属医院伦理委员会批准(伦理批号:2022-9号)。所有参与者签署书面知情同意书。

AIS组根据梗塞病灶直径分组,梗塞直径>2 cm为非腔隙性脑梗塞组(B组, $n=36$),梗塞直径≤2 cm为腔隙性脑梗塞组(S组, $n=64$);AIS组基于90 d改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分及血管事件发生情况,将患者预后

分为 2 组:预后良好组(D0 组, $n=73$)定义为 $mRS < 3$ 分;预后不良组(D1 组, $n=27$)定义为 $mRS \geq 3$ 分、死亡或发生血管事件(包括再发脑卒中、心肌梗死、心绞痛等)。

1.2 方法

1.2.1 人口学基线资料收集和标本采集

所有研究对象进行病史采集,记录年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、头颅 MRI 影像学检查结果、mRS 评分。入院 24 h 内完成标本采集:受试者空腹 1 h 后,于每日固定时段(08:00-10:00)接受采样。以蒸馏水漱口 3 次(每次 10 s)后,使用无菌尼龙植绒拭子在双侧颊黏膜(第二磨牙对应区域)各旋转刮拭 20 次。每例分装 2 管,采集后立即置于干冰暂存,严格在 1 h 内转移至 -80°C 超低温冰箱冻存。

1.2.2 脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的提取及 PacBio Sequel II e 测序

采用 DNA 提取试剂盒自颊黏膜拭子样本中提取微生物基因组 DNA,通过琼脂糖凝胶电泳对 DNA 浓度进行质控分析并执行标准化处理。采用美国应用生物系统公司 GeneAmp[®] 9700 型聚合酶连式反应(polymerase chain reaction, PCR)系统对所有样本实施扩增反应。纯化后的 PCR 产物经量子位(Quantum Bit, Qubit[®])3.0 荧光定量系统精确定量后,按测序需求构建混合文库。经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳筛选后,成功构建 16S 核糖体核糖核酸(ribosomal ribonucleic acid, rRNA)基因单分子实时(single molecule real-time, SMRT[®])哑铃状(SMRT[®] bell)文库(目标片段约 1.5 kb),满足第 3 代测序平台建库标准。文库制备完成后采用 PacBio Sequel II e 测序平台进行 SMRT[®] 测序分析。该平台作为第 3 代测序技术的代表,基于单分子实时测序原理,可实现长读长、高准确度的序列测定。实验严格遵循制造商标准流程,使用 PacBio 公司配套试剂及分析系统完成高质量文库的测序数据采集。

1.2.3 数据处理

PacBio 测序原始数据经 SMRT[®] 测序技术分析系统(v9.0)进行循环一致性序列处理。基于 98.65% 相似度阈值执行操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)聚类分析,并使用异常嵌合体的识别与消除(unusual

chimeric identify and eliminate, UCHIME)鉴定并去除嵌合序列,获取 OTU 代表序列。将优化序列与 OTU 代表序列进行全局比对,筛选相似性 $\geq 98.65\%$ 的序列构建 OTU 丰度矩阵。基于 Silva 数据库(Release138 版本)采用贝叶斯算法进行物种分类学注释,系统解析样本口腔微生物群落在门、纲、目、科、属、种各分类层级的群落结构特征及物种组成差异。

1.3 统计学方法

采用 QIIME2 软件计算 Alpha 多样性指数(Chao1 指数、观察物种数、香农指数、Faith 系统发育多样性指数),并将其可视化箱形图。Beta 多样性分析采用基于布雷-柯蒂斯相异度(Bray-Curtis, B-C)距离的置换多元方差分析(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)(Adonis 算法, 999 次置换)评估组间差异显著性,并运用主坐标分析(principal coordinates analysis, PCoA)可视化样本聚类特征。在门、属分类水平,采用 Wilcoxon 秩和检验分析组间物种相对丰度差异,筛选显著差异类群。采用线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)检测组间差异丰度类群,筛选标准为线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)值 ≥ 2.0 且 $P < 0.05$ 。通过重建未观察到的状态对群落的系统发育调查(phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states 2, PICRUST2)实现对菌群功能预测分析和评估。采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用频数和百分比表示,比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各分组间人口学基线及临床特征比较

AIS 组平均年龄(63.13 ± 8.29)岁,男 63 例,HC 组平均年龄(62.06 ± 6.83)岁,男 16 例。2 组 FBG、HbA1c、TC、TG、LDL 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。BMI 在 B 组更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。D0 组与 D1 组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 AIS 组与 HC 组人口学基线及临床特征比较 [$n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	HC 组 ($n=31$)	AIS 组 ($n=100$)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别			1.282	0.258
男	16(51.61)	63(63.00)		
女	15(48.39)	37(37.00)		
年龄(岁)	62.06 ± 6.83	63.13 ± 8.29	0.650	0.517
BMI(kg/m^2)	23.59 ± 2.65	23.92 ± 3.42	0.495	0.621
FBG(mmol/L)	5.33(5.03, 6.05)	5.74(5.12, 7.16)	1 202.500	0.060
HbA1c(%)	6.10(5.90, 6.60)	6.15(5.63, 6.75)	1 455.500	0.608
TC(mmol/L)	5.50 ± 1.02	5.27 ± 1.50	0.788	0.432
TG(mmol/L)	1.54 ± 0.79	1.63 ± 0.94	0.522	0.603
LDL(mmol/L)	3.69 ± 0.81	3.53 ± 1.11	0.738	0.462

2.2 组间口腔菌群多样性分析

2.2.1 AIS组与HC组比较 Alpha多样性分析表明,AIS组与HC组在观察物种数、Chao1指数、香农指数方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。AIS患者的Faith系统发育多样性指数高于健康对照人群,差异有统计学意义($t=3.156, P=0.003$),见表4。基于Bray-Curtis距离,采用PERMANOVA对2组的Beta多样性PCoA进行分析,结果显示2组间差异有统计学意义($R^2=0.018, F=2.309, P=0.001$),见图1A。

2.2.2 各亚组间比较 B组和S组组间、D0组和D1组组间Alpha多样性指数差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5、6。Beta多样性分析表明:基于Bray-Curtis距离的PCoA图,B组与S组样本空间分布重叠,但PERMANOVA检验显示组间差异有统计学意义($R^2=0.021, F=2.106, P=0.001$),见图1B。D0组与D1组的PCoA图显示,2组样本呈高度重叠分布,未形

成独立的聚类簇,且PERMANOVA检验证实2组间群落结构差异无统计学意义($R^2=0.009, F=0.854, P=0.766$),见图1C。

2.3 组间口腔菌群丰度分析

2.3.1 AIS组和HC组比较 在门分类水平上,2组样本共注释39个微生物物种,AIS组和HC组各自核心菌群的占比情况如下:厚壁菌门55.62%和57.14%,变形菌门16.08%和20.86%,拟杆菌门19.87%和15.39%,放线菌门3.33%和3.07%,梭杆菌门3.39%和2.45%,螺旋体门0.98%和0.45%,候选糖菌门0.45%和0.28%。组间丰度差异检验结果显示:AIS组显著富集的菌门包括拟杆菌门($U=1\ 051.000, P=0.007$)、梭杆菌门($U=1\ 152.000, P=0.031$)、螺旋体门($U=934.000, P<0.001$)、候选糖菌门($U=1\ 052.000, P=0.007$),而AIS组显著降低的菌门为变形菌门($U=1\ 136.000, P=0.025$),见表7。

表2 B组与S组人口学基线及临床特征的比较($n, \%; \bar{x} \pm s$)

项目	B组($n=36$)	S组($n=64$)	χ^2/t 值	P值
性别			0.086	0.769
男	22(61.11)	41(64.06)		
女	14(38.89)	23(35.94)		
年龄(岁)	64.67 ± 7.37	62.27 ± 8.71	1.397	0.166
BMI(kg/m ²)	22.98 ± 2.74	24.45 ± 3.67	2.099	0.038
FBG(mmol/L)	6.94 ± 3.07	7.07 ± 3.47	0.183	0.855
HbA1c(%)	6.72 ± 2.11	7.09 ± 2.20	0.833	0.407
TC(mmol/L)	4.98 ± 1.18	5.43 ± 1.64	1.435	0.154
TG(mmol/L)	1.50 ± 0.89	1.71 ± 0.96	1.081	0.282
LDL(mmol/L)	3.28 ± 0.87	3.68 ± 1.21	1.751	0.083

表3 D0组与D1组人口学基线及临床特征的比较[$n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	D0组($n=73$)	D1组($n=27$)	$\chi^2/t/U$ 值	P值
性别(例)			0.213	0.644
男	45(61.64)	18(66.67)		
女	28(38.36)	9(33.33)		
年龄(岁)	62.16 ± 8.23	65.74 ± 8.03	1.841	0.055
BMI(kg/m ²)	24.23 ± 3.63	23.09 ± 2.67	1.490	0.139
FBG(mmol/L)	6.75 ± 3.07	7.77 ± 3.87	1.378	0.171
HbA1c(%)	6.10(5.70, 6.96)	6.20(5.50, 9.10)	916.500	0.608
TC(mmol/L)	5.17 ± 1.40	5.54 ± 1.74	1.097	0.275
TG(mmol/L)	1.61 ± 0.96	1.70 ± 0.88	0.460	0.647
LDL(mmol/L)	3.47 ± 1.04	3.72 ± 1.28	1.017	0.312

表4 AIS组与HC组Alpha多样性比较($\bar{x} \pm s$)

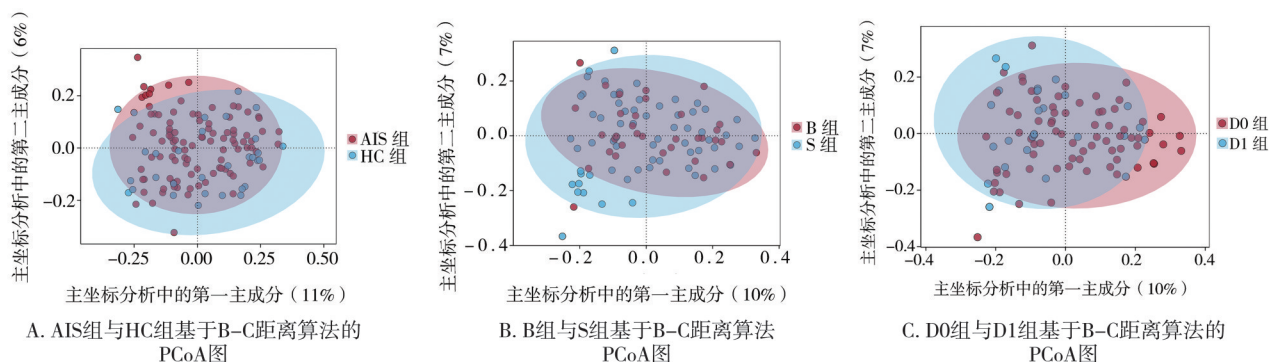
组别	Chao1指数	观察物种数	香农指数	Faith系统发育多样性指数
AIS组	6 256.74 ± 3 529.75	4 223.17 ± 924.60	5.85 ± 0.61	186.53 ± 28.32
HC组	7 919.41 ± 4 863.21	4 026.19 ± 1 258.63	5.55 ± 0.80	163.73 ± 37.00
t值	1.765	0.870	1.927	3.156
P值	0.085	0.425	0.058	0.003

表5 B组与S组Alpha多样性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Chao1指数	观察物种数	香农指数	Faith系统发育多样性指数
B组	5 787.61 ± 3 007.03	4 073.08 ± 880.53	5.84 ± 0.60	179.97 ± 26.49
S组	5 849.34 ± 2 832.30	4 120.42 ± 824.15	5.82 ± 0.60	184.05 ± 28.11
t值	0.102	0.264	0.146	0.712
P值	0.919	0.793	0.884	0.478

表 6 D0组与D1组 Alpha 多样性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Chao1 指数	观察物种数	香农指数	Faith 系统发育多样性指数
D0组	5 914.35 ± 3 103.88	4 078.82 ± 889.62	5.77 ± 0.64	180.99 ± 28.13
D1组	5 698.66 ± 3 197.94	4 169.78 ± 702.55	5.97 ± 0.47	186.89 ± 25.61
t 值	0.579	0.533	1.708	0.996
P 值	0.565	0.596	0.093	0.324



注:图中每个点代表 1 个样本,x轴表示主坐标分析中的第一主成分,y轴表示第二主成分,坐标轴名称中的数值代表相应主坐标对于整体的贡献度;蓝色圆形、红色圆形代表不同的组别

图 1 组间口腔菌群Beta 多样性比较

表 7 AIS 组与 HC 组门水平上具有显著差异菌群比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

菌群	AIS 组	HC 组	U 值	P 值
螺旋体门	0.51(0.25, 1.57)	0.17(0.11, 0.76)	934.000	<0.001
候选糖菌门	0.31(0.17, 0.55)	0.16(0.06, 0.38)	1 052.000	0.007
拟杆菌门	20.31(14.54, 24.19)	11.32(9.30, 22.55)	1 051.000	0.007
梭杆菌门	2.79(1.71, 4.19)	2.16(1.33, 3.56)	1 152.000	0.031
变形菌门	13.76(10.43, 20.92)	21.03(10.60, 27.04)	1 136.000	0.025

在属水平层面上,对 2 组样本进行物种注释,共鉴定出 1 071 个物种, AIS 组和 HC 组各自核心物种的占比情况如下:链球菌属 33.16% 和 34.08%, 韦荣氏球菌属 7.31% 和 9.28%, 奈瑟氏菌属 4.79% 和 8.81%, 普雷沃氏菌属 7.33% 和 5.04%, 孛生球菌属 3.89% 和 4.63%, 短小链球菌属 3.81% 和 4.11%, 卟啉单胞菌属 4.53% 和 3.34%。为探究 2 组间物种丰度是否存在差异,进一步进行组间丰度差异检验。结果显示,有 28 个物种的相对丰度在 2 组之间差异有统计学意义。普雷沃氏菌属 ($U=962.000, P=0.001$)、普雷沃氏菌属 ($U=690.000, P<0.001$)、乳杆菌属 ($U=618.000, P<0.001$)、梭杆菌属 ($U=1 122.000, P=0.020$)、密螺旋体属 ($U=941.000, P=0.001$)、黏液乳杆菌属 ($U=654.500, P<0.001$)、贪噬菌属 ($U=943.000, P=0.001$)、异普雷沃氏菌属 ($U=803.000, P<0.001$)、宿主关联乳杆菌属 ($U=839.500, P<0.001$)、候选糖单胞菌属 ($U=1 052.000, P=0.007$)、居海事域球杆菌属 ($U=852.000, P<0.001$)、埃希氏菌属 ($U=1 006.000, P=0.003$) 等 27 个物种,在 AIS 组中的相对丰度高于 HC 组。所有检测的菌属中,唯独奈瑟氏球菌属的相对丰度呈现 HC 组高于 AIS 组,差异有统计学意义 ($U=987.000, P=0.002$), 见图 2。

LEfSe 分析 ($LDA \text{ 值} \geq 2, P<0.05$) 结果显示,与 HC 组相比, AIS 组的特征性菌群主要表现为拟杆菌纲和拟杆菌目的显著富集,同时包括拟杆菌门、普雷沃氏菌科、普雷沃氏菌属

和真杆菌目等类群。而在 HC 组中显著富集的菌群主要为变形菌门、 β 变形菌门、奈瑟氏菌目、奈瑟氏菌科、奈瑟氏菌属等, 见图 3。

2.3.2 AIS 患者各亚组间比较 在门分类水平上, B 组和 S 组各自主要菌群占比情况如下:厚壁菌门 57.34% 和 57.73%, 拟杆菌门 18.83% 和 20.46%, 变形菌门 16.00% 和 16.09%, 梭杆菌门 3.00% 和 3.60%, 放线菌门 3.19% 和 3.40%, 螺旋体门 0.94% 和 0.99%, 候选糖菌门 0.44% 和 0.46%。2 组间菌群组成差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在属分类水平上, B 组和 S 组各自优势菌群占比如下:链球菌属 33.41% 和 33.12%, 普雷沃氏菌属 7.63% 和 7.16%, 韦荣氏球菌属 8.17% 和 6.83%, 奈瑟氏菌属 4.73% 和 4.81%, 卟啉单胞菌属 3.41% 和 5.16%, 孛生球菌属 4.05% 和 3.80%, 短小链球菌属 4.13% 和 3.63%。S 组与 B 组间菌群组成差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

基于 LEfSe 分析 ($LDA \text{ 值} \geq 2$), 结果发现 B 组特征性菌群主要为栖粪杆菌属, 而 S 组的特征性菌群主要为产线菌属。

在门分类水平上, D0 组和 D1 组主导菌群占比如下:厚壁菌门 55.66% 和 53.00%, 拟杆菌门 18.93% 和 22.40%, 变形菌门 19.52% 和 16.42%, 梭杆菌门 3.46% 和 3.18%, 放线菌门 3.45% 和 2.99%, 螺旋体门 0.94% 和 1.08%, 候选糖菌门 0.39% 和 0.60%。统计分析表明, 2 组间菌群组成差异无统

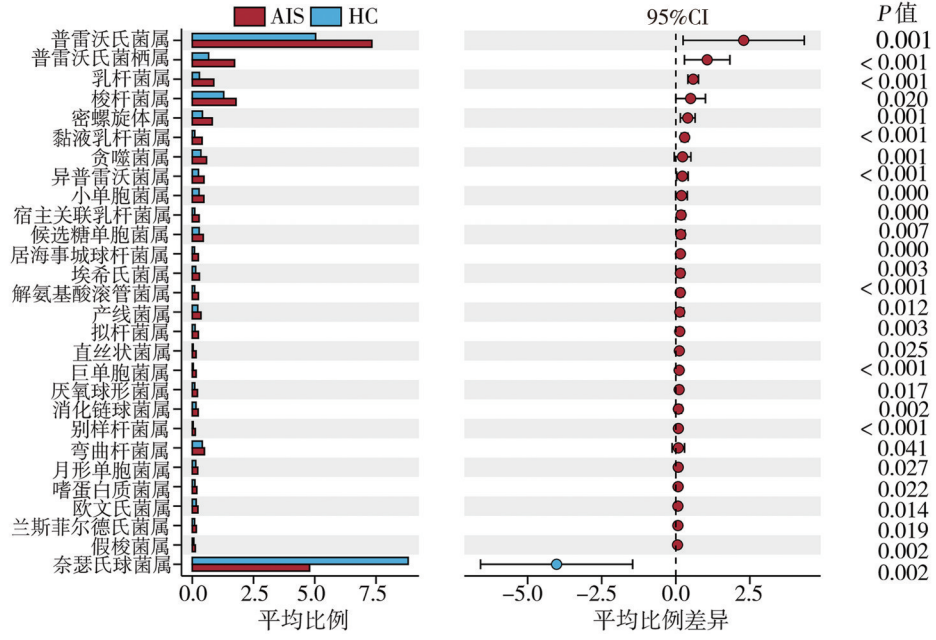


图2 AIS组与HC组属水平上具有显著差异的菌群

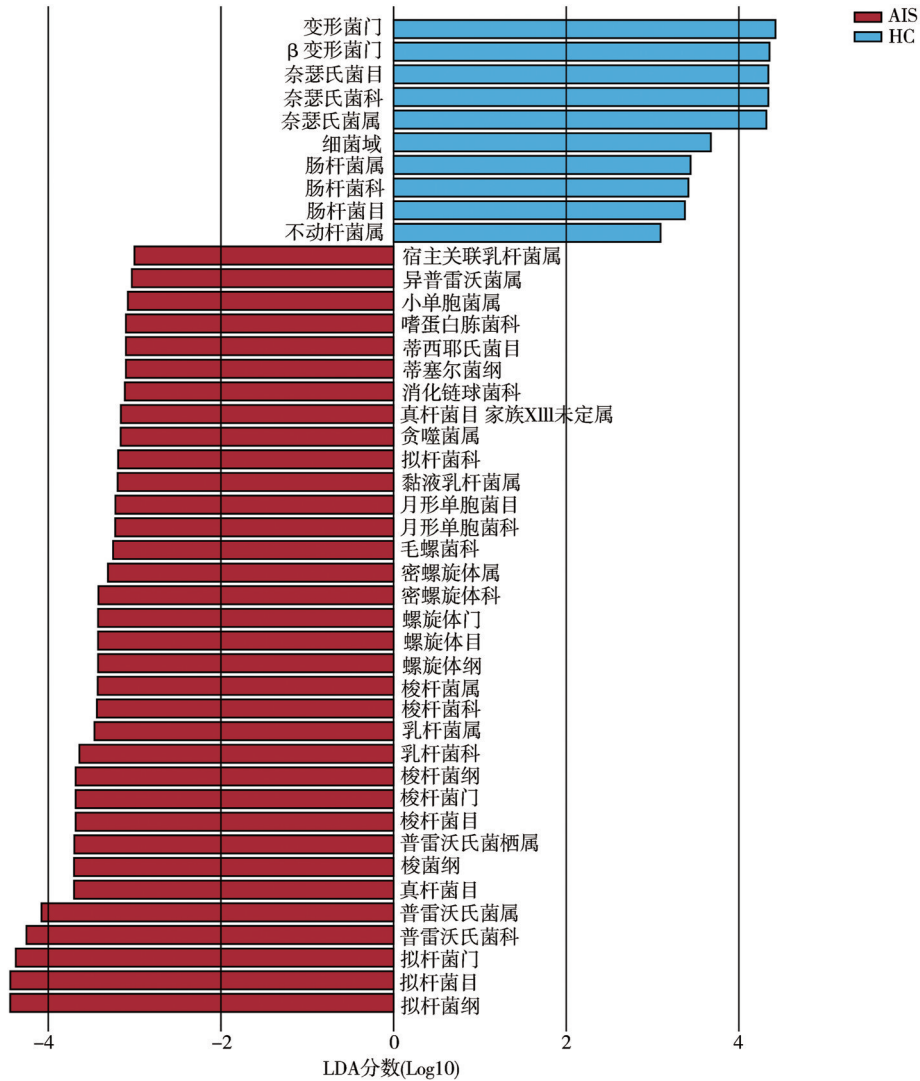


图3 AIS组与HC组LDA柱状图

计学意义 ($P>0.05$)。属水平分析显示,2组优势菌属占比如下:链球菌属 34.61% 和 29.48%,普雷沃氏菌属 6.43% 和 9.76%,韦荣氏球菌属 6.65% 和 9.10%,奈瑟氏菌属 4.59% 和 5.29%,卟啉单胞菌属 4.40% 和 4.88%,孛生球菌属 4.16% 和 3.18%,短小链球菌属 4.00% 和 3.32%。进一步差异检验发现,D1组的韦荣氏球菌属 ($U=652.000, P=0.010$)、普雷沃氏菌属 ($U=657.000, P=0.011$)、兰斯菲尔德氏菌属 ($U=673.000, P=0.015$) 和厌氧球形菌属 ($U=647.000, P=0.009$)、候选糖单胞菌属 ($U=714.000, P=0.035$) 相对丰度高于 D0组,而孛生球菌属相对丰度低于 D0组 ($U=690.000, P=0.022$),见表 8。

在 LDA 效应值 ≥ 2 的筛选标准下,D1组显著富集的微生物类群包括韦荣氏球菌科、普雷沃氏菌科、韦荣氏球菌目、普雷沃氏菌属、阴性球菌纲、韦荣氏球菌属、寡食杆菌属、候选糖菌门和候选糖单胞菌属;而 D0组则以芽孢杆菌纲、孛生球菌属和芽孢杆菌目为特征性类群,见图 4。

2.4 功能预测分析

本研究旨在解析急性缺血性脑卒中患者口腔菌群的功能特征,基于 PacBio 第三代测序平台数据,结合京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 数据库进行 PICRUS2 代谢功能预测。分析结果显

示,KEGG 一级功能分类里,高丰度模块集中在新陈代谢、遗传信息处理和环境信息处理 3 个领域,见表 9。而二级功能分类中,高丰度通路呈现以下特征。①基础代谢:氨基酸、碳水化合物、核苷酸、糖、能量、辅助因子、异生物、酮类及脂质代谢;②遗传信息处理:翻译、转录、复制修复;③信号调控:信号转导、膜运输;④细胞过程:生长死亡、物质运输分解;⑤疾病相关:神经系统退行性疾病、细菌感染、内分泌代谢疾病。

基于 Wilcoxon 秩和检验的组间功能通路差异分析显示:在二级功能分类水平 KEGG 通路相对丰度方面,AIS 组口腔菌群功能特征呈现显著性改变。具体表现为以下特征:功能通路上调:包括核苷酸代谢 ($U=1176.000, P=0.043$)、翻译 ($U=1149.000, P=0.030$)、复制和修复 ($U=1182.000, P=0.046$)、糖的生物合成和代谢 ($U=1097.000, P=0.014$)、细胞生长与死亡 ($U=1104.000, P=0.016$)、内分泌代谢疾病 ($U=1164.000, P=0.037$);功能通路下调:包括氨基酸代谢 ($U=1055.000, P=0.007$)、膜运输 ($U=1162.000, P=0.036$)、神经退行性疾病 ($U=1047.000, P=0.006$)。结果表明,AIS 组口腔菌群在关键代谢通路和遗传信息处理通路上发生显著的功能重塑,与 HC 组差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 10。

表 8 D0组与D1组属水平上具有显著差异的菌群比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

菌群	D0组	D1组	U值	P值
韦荣氏球菌属	4.85(2.96, 9.21)	8.55(4.71, 10.87)	652.000	0.010
普雷沃氏菌属	5.82(3.07, 8.26)	8.03(5.55, 11.37)	657.000	0.011
兰斯菲尔德氏菌属	0.06(0.03, 0.10)	0.10(0.05, 0.24)	673.000	0.015
厌氧球形菌属	0.07(0.04, 0.15)	0.14(0.07, 0.30)	647.000	0.009
候选糖单胞菌属	0.28(0.15, 0.50)	0.41(0.20, 0.85)	714.000	0.035
孛生球菌属	3.51(2.32, 5.70)	2.43(1.61, 4.43)	690.000	0.022

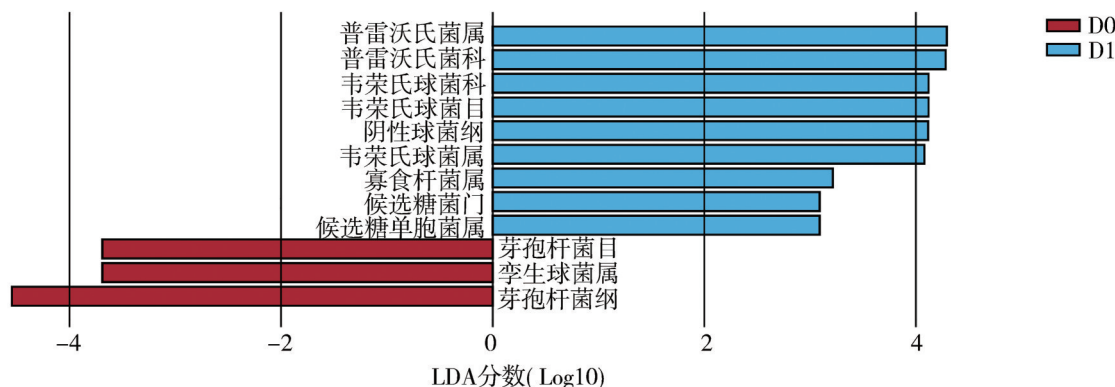


图 4 D0组与D1组LDA柱状图

表 9 一级功能分类水平 KEGG 通路相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s$)

功能通路	AIS组	HC组	t值	P值
细胞过程	2.37 ± 0.24	2.27 ± 0.28	1.581	0.116
环境信息处理	9.16 ± 0.56	9.46 ± 0.69	2.416	0.017
遗传信息处理	17.72 ± 0.80	17.30 ± 1.16	2.286	0.024
人类疾病	1.34 ± 0.12	1.42 ± 0.18	2.206	0.033
代谢	68.42 ± 0.44	68.59 ± 0.55	1.752	0.082
有机体系统	1.00 ± 0.09	0.95 ± 0.09	2.031	0.044

表 10 二级功能分类水平 KEGG 通路相对丰度比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

功能通路	AIS 组	HC 组	U 值	P 值
氨基酸代谢	12.60(12.36, 12.83)	12.91(12.41, 13.08)	1 055.000	0.007
细胞死亡与生长	1.12(1.10, 1.149)	1.10(1.07, 1.13)	1 104.000	0.016
核苷酸代谢	8.45(8.21, 8.60)	8.25(7.93, 8.52)	1 176.000	0.043
翻译	7.57(7.38, 7.75)	7.44(7.12, 7.62)	1 149.000	0.030
复制与修复	6.69(6.51, 6.79)	6.54(6.39, 6.68)	1 182.000	0.046
糖的生物合成与代谢	3.09(2.94, 3.22)	2.94(2.87, 3.06)	1 097.000	0.014
内分泌代谢疾病	0.20(0.19, 0.20)	0.19(0.19, 0.20)	1 164.000	0.037
神经退行性疾病	0.41(0.36, 0.48)	0.51(0.38, 0.58)	1 047.000	0.006
膜运输	6.99(6.68, 7.24)	7.23(6.78, 7.54)	1 162.000	0.036

3 讨论

微生物群通过调节代谢与免疫稳态,在宿主生理病理过程中扮演着关键角色。口腔作为人体第二大且高度复杂的微生物生态系统^[9],其菌群结构的稳定对维持局部及全身健康至关重要。在正常生理状态下,口腔微生态各菌群间维持着精巧的动态平衡;而一旦发生菌群失调,即益生菌减少而条件致病菌异常增殖,便可能诱发持续的局部炎症反应,并通过多种途径加速系统性疾病进程。近年来,“微生物-口腔-脑轴”概念的提出,为理解脑卒中的发病机制提供了新视角。然而,该领域研究仍多局限于菌群结构特征的初步描述,对功能变化、不同菌属的病理意义研究尚不足。

本研究从“结构”与“功能”2个维度,系统性地解析 AIS 患者急性期口腔微生物群落的特征性改变,并深入探讨其潜在的临床意义。结果显示, AIS 组与 HC 组在反映物种丰富度和均匀度的 Alpha 多样性指数上无显著差异,但其 Beta 多样性距离显著升高,这表明两组间的微生物群落结构存在本质性差异。AIS 患者口腔菌群发生了显著的群落结构重塑。更为关键的是,这种结构上的重塑伴随着预测功能谱的显著偏移,二者共同提示 AIS 患者口腔微生态的致病潜力。

首先,本研究探讨菌群结构变化与功能改变的内在联系。KEGG 功能预测分析显示, AIS 患者口腔菌群的功能改变显著富集于氨基酸代谢、糖代谢等代谢通路以及遗传信息处理通路。这两部分结果存在着深刻的内在联系,其驱动力正来源于研究中观察到的菌属水平上的特异性改变。富集菌群的功能属性是预测功能偏移的内在驱动力。本研究

发现, AIS 组中普雷沃菌属、梭杆菌属、密螺旋体属等条件致病菌显著富集。这些菌属为兼性厌氧或严格厌氧菌,具有强大的蛋白水解和肽酶活性。它们通过降解宿主组织的蛋白质(如胶原蛋白、血清蛋白)来获取营养^[10-12],这一生物学特性直接对应并驱动 KEGG 预测中氨基酸代谢通路的显著激活。同时,这些菌属的增殖与共聚本身是一个能量需求极高的过程,可能改变局部的能量代谢模式,从而引发糖代谢途径的异常,为致病菌群的扩张提供了能量基础。此外,KEGG 预测中遗传信息处理通路上调,暗示了 AIS 患者口腔环境中微生物群落可能处于一种高度活跃的适应与增殖状态。这与 Beta 多样性升高所提示的群落结构不稳定性和个体间异质性增大相辅相成。处于生态扰动中的微生物群落,其 DNA 复制、修复和适应性进化相关基因的表达通常会更为活跃。这些高度活跃的“条件致病菌”联盟,通过其协同的代谢活动(如产生毒力因子、释放代谢产物),可能共同破坏口腔环境的微稳态,从而为系统性炎症的蔓延创造了条件。

其次,本研究依据其潜在的病理意义,对关键差异菌属进行了分类辨析与讨论。并非所有菌群变化都具有同等的致病价值。本研究结果提示,机会致病菌的相对比例和绝对丰度的变化,可能比群落整体多样性的升降具有更直接、更关键的病理意义。可将其分为以下 3 类。

第 1 类:明确的条件致病菌(“明确坏菌”):普雷沃菌属的异常增殖已被证实与代谢综合征密切相关,包括高血压、胰岛素抵抗和肥胖等^[13]。而口腔螺旋体(尤其齿状密螺旋体)通过分泌毒力因子破坏牙周组织,在牙周病进展中发挥关键作用,同时还能抑制一氧化氮相关途径,促进动脉粥样斑块的形

成^[10,14-15]。梭杆菌门和厌氧革兰氏阴性菌(如拟杆菌门、螺旋体门等)丰度增加引起口腔菌群失调及炎症反应从而导致牙周炎的发生,间接促进动脉粥样硬化的发生发展^[16]。这些菌的富集是明确的“危险信号”,其携带的毒力因子基因库和强大的组织破坏能力,是驱动局部炎症和系统性疾病进程的核心引擎。它们的增多,标志着口腔微生态从“共生”向“致病”模式的决定性转变。

第2类:重要的共生菌(“明确好菌”):本研究中 AIS 患者奈瑟菌属减少。多项研究表明,口腔奈瑟菌属通过硝酸盐还原途径生成一氧化氮,可抑制肝脏脂肪酸合成酶活性,减少 TG 合成^[17],其丰度与血清 TC 和 LDL-C 水平呈负相关^[18],且被视为维持口腔健康的一种生物标志物。其减少不仅意味着核心共生菌生态位被致病菌侵占,更可能意味着宿主失去了其承担的硝酸盐还原等重要保护性生理功能。

第3类:功能与病理意义情境依赖菌:在预后不良的 D1 组中富集韦荣氏球菌属,它可作为糖发酵菌,利用乳酸生成丙酸,在某些情境下有益于微生态平衡;但它也可与牙周病原体(如卟啉单胞菌)紧密共聚,协同致病^[19]。其病理意义的判断需紧密结合其生态伙伴(即共聚菌群)和宿主免疫状态来综合评估。

因此, AIS 患者口腔菌群失调的核心特征,或许并非单纯的物种多样性(Alpha 多样性)增加或减少,而是“菌群品质”的恶化:即由具有明确致病潜能的“坏菌”所主导的菌群联盟的扩张,同时伴随具有保护作用的“好菌”同盟的收缩。这种菌群群落“质”的改变,比整体“量”的变化更能准确地解释其与卒中风险及预后的关联。

上述研究发现与既往大量的临床与基础研究证据基本一致。动脉粥样硬化斑块中直接检测到牙龈卟啉单胞菌、普雷沃菌、梭杆菌、密螺旋体等口腔细菌的 DNA^[20],为“菌群易位”学说提供了最直接的证据。本研究中所富集的菌属多数为革兰阴性菌,其细胞壁成分脂多糖可作为强效的病原相关分子模式,通过激活宿主模式识别受体,诱发全身性低度炎症、破坏血管内皮功能、促进泡沫细胞形成,从而间接参与动脉粥样硬化与缺血性卒中的发生^[21]。此外,分子模拟(如牙龈卟啉单胞菌的 GroEL 蛋白与宿主热休克蛋白 60 高度同源,可激活自身免

疫反应)、代谢调控(如牙龈蛋白酶通过修饰 LDL/HDL 参与脂质代谢紊乱)等机制^[20,22],共同构成了“微生物-口腔-脑轴”复杂而多路径的机制网络。

在亚组分析中,韦荣氏球菌属、普雷沃氏菌属在预后不良(mRS \geq 3)的 D1 组中共同富集,临床观察显示,卒中后免疫抑制状态可显著增加吸入性肺炎风险,成为预后不良的重要诱因^[23]。前瞻性队列研究发现奈瑟氏菌、卟啉单胞菌和普雷沃氏菌的丰度变化与卒中相关性肺炎存在潜在关联^[24]。这些发现将进一步将特定的机会致病菌与卒中不良临床结局直接联系起来,极大地强化了其作为潜在预测性生物标志物的可能性。

综上所述,本研究通过整合“群落结构”与“预测功能”分析,并尝试对差异菌属进行病理意义分层,从而提出了: AIS 患者急性期的口腔菌群失调,其本质是菌群群落结构发生了向以条件致病菌为主导的“致病性菌群联盟”的演变,并由此驱动了整个微生物群落的代谢功能向“蛋白水解”和“糖酵解”亢进的“致病性功能状态”演化。这种演化可能通过加剧局部及全身性炎症反应、促进动脉粥样硬化斑块不稳定性以及影响宿主免疫状态等多种途径,参与缺血性卒中的发生、发展及预后。

但本研究仍存在若干局限性:①横断面设计(单时间点采样)无法解析口腔微生物组动态变化对卒中发病机制的时序性影响,难以推断因果关系;②颊黏膜拭子虽操作简便,但只能反映口腔局部生态位的菌群情况,其结果不能完全代表唾液、龈沟液或牙菌斑等不同微环境的微生物群落;③未同步采集肠道、鼻腔等部位样本进行多部位微生物组联合分析,难以系统评估“微生物-口腔-脑轴”与其他轴线的交互作用;④本研究中 HC 组的样本量($n=31$)小于 AIS 组($n=100$)。尽管这是由于临床研究中招募匹配的健康志愿者存在固有难度,且我们已在分析中采用了 PERMANOVA 等对样本量不平衡不敏感的稳健方法来控制其影响,但未来多中心、更大规模、样本量完全匹配的研究将有助于进一步验证本研究结论。

本研究发现 AIS 患者口腔菌群虽物种丰富度未变,但群落结构发生变化,表现为条件致病菌富集而共生菌减少。更重要的是,结构的变化驱动了功能的改变,KEGG 预测提示氨基酸代谢、糖代谢及遗传信息处理通路显著激活,呈现代谢亢进、菌群活

动活跃的致病性功能状态。特定菌属(如韦荣氏球菌属)的丰度变化与不良预后呈正相关。然而,急性缺血性脑卒中与口腔菌群之间的关系复杂,受多种临床因素和研究方法学的共同影响。因此,未来仍需开展更大样本、多中心、前瞻性纵向设计且采用多组学技术验证的研究,以最终明确阐明二者之间的因果关系及机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郑晓红:研究方案设计、实施研究、数据分析及文章撰写;黄智彦:研究方案设计、数据分析;吴焕泽:数据收集、作图;杨杰华:实验技术指导;陈薇:指导研究方案设计、文章审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745–759.
- [2] Zheng XD, Li X, Zhen JY, et al. Periodontitis is associated with stroke[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 697.
- [3] El Masri J, Al Malak A, El Masri D, et al. The Association Between Periodontitis, Gingivitis, Tooth Loss and Stroke: An Umbrella Study with Meta-Analysis[J]. *Brain Sci*, 2024, 15(1): 10.
- [4] Sen S, Chung M, Duda V, et al. Periodontal disease associated with aortic arch atheroma in patients with stroke or transient ischemic attack [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10): 2137–2144.
- [5] Lê S, Cecchin-Albertoni C, Thomas C, et al. The Role of Dysbiotic Oral Microbiota in Cardiometabolic Diseases: A Narrative Review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(20): 3184.
- [6] Tonomura S, Ihara M, Friedland RP. Microbiota in cerebrovascular disease: A key player and future therapeutic target[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(7): 1368–1380.
- [7] Wang C, Yang YH, Cai QY, et al. Oral microbiome and ischemic stroke risk among elderly Chinese women[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2266655.
- [8] Patrakka O, Pienimäki JP, Tuomisto S, et al. Oral bacterial signatures in cerebral thrombi of patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(11): e012330.
- [9] Willis JR, Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: from sequences to ecosystems[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 308.
- [10] Li YW, Zhu MM, Liu YF, et al. The oral microbiota and cardio-metabolic health: A comprehensive review and emerging insights[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1010368.
- [11] Patra AK, Yu ZT. Genomic insights into the distribution of peptidases and proteolytic capacity among *Prevotella* and *Paraprevotella* Species[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e02185–21.
- [12] Sarwar MT, Ohara-Nemoto Y, Kobayakawa T, et al. Characterization of substrate specificity and novel autoprocessing mechanism of dipeptidase A from *Prevotella intermedia*[J]. *Biol Chem*, 2020, 401(5): 629–642.
- [13] Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease[J]. *Immunology*, 2017, 151(4): 363–374.
- [14] Zhao Y, Chen JX, Tian YF, et al. *Treponema denticola* major surface protein (Msp): a key player in periodontal pathogenicity and immune evasion[J]. *Arch Microbiol*, 2025, 207(2): 36.
- [15] Yekani M, Dastgir M, Fattahi S, et al. Microbiological and molecular aspects of periodontitis pathogenesis: an infection-induced inflammatory condition[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1533658.
- [16] Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 449–459.
- [17] Gupta U, Dey P. The oral microbial odyssey influencing chronic metabolic disease[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(6): 831–847.
- [18] Figuero E, Sánchez-Beltrún M, Cuesta-Frecho S, et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction[J]. *J Periodontol*, 2011, 82(10): 1469–1477.
- [19] Zhou P, Manoil D, Belibasakis GN, et al. Veillonellae: beyond bridging species in oral biofilm ecology[J]. *Front Oral Health*, 2021, 2: 774115.
- [20] Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome–host interactions[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 1335–1360.
- [21] Santos WS, Solon IG, Branco LGS. Impact of periodontal lipopolysaccharides on systemic health: mechanisms, clinical implications, and future directions[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2025, 40(3): 117–127.
- [22] Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1978.
- [23] Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 110.
- [24] Cieplik F, Wiedenhofer AM, Pietsch V, et al. Oral health, oral microbiota, and incidence of stroke-associated pneumonia—a prospective observational study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 528056.

(收稿: 2025-06-27; 修回: 2025-11-27; 录用: 2025-12-15)

(责任编辑: 曾 玲)

本文引用格式:

郑晓红, 黄智彦, 吴焕泽, 等. 急性缺血性脑卒中患者口腔菌群的临床特点分析[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(4): 467–476.