

低氧环境下的口腔稳态失衡

徐一帆^{1,2,3} 王松灵² 周建^{2,3,4,5}

1. 首都医科大学附属北京口腔医院种植科, 北京 100070;
2. 首都医科大学附属北京口腔医院健康北京实验室, 北京 100069;
3. 首都医科大学硝酸盐维持低氧稳态机制及转化应用基础临床联合实验室, 北京 100069;
4. 首都医科大学附属北京口腔医院国际医疗部, 北京 100070;
5. 首都医科大学附属北京天坛医院口腔和全身健康融合与转化研究实验室, 北京 100070

[摘要] 低氧通过干扰牙胚发育过程, 损害唾液腺功能与唾液缓冲能力、口腔黏膜屏障完整性、颌骨及牙槽骨改建平衡, 以及口腔微生物群落的多样性和功能等, 导致口腔稳态失衡, 进而引起多种口腔疾病的发生与发展。同时, 口腔稳态的失衡还可通过炎症因子及微生物群移位等机制, 影响全身稳态并增加其他系统疾病风险。本文系统梳理了低氧暴露对口腔稳态的影响及机制, 并探讨低氧口腔稳态失衡与全身稳态失衡的关联, 旨在为深入理解低氧口腔稳态和全身稳态调控的机制以及维持策略研究提供参考。

[关键词] 低氧; 口腔稳态; 唾液腺; 口腔黏膜屏障; 颌骨; 口腔微生物群; 全身稳态

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2026.2025427



本文链接 开放科学标识码

Oral homeostasis imbalance under hypoxia

Xu Yifan^{1,2,3}, Wang Songling², Zhou Jian^{2,3,4,5}

1. Dept. of Oral Implantology, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China;
2. Beijing Laboratory of Oral Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 4. Dept. of International Medical Center, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 5. Laboratory for Oral and General Health Integration and Translation, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Supported by: Beijing Municipal Government Grant (Beijing Laboratory of Oral Health, PXM2021_014226_000041); National Natural Science Foundation of China (81741106, 82470961); Beijing High-Level Innovation and Entrepreneurship Talent Support Program Leading Talent Projects (G202512061); Project of Laboratory for Clinical Medicine (Capital Medical University)[(2023)175]; Young Scientist Program of Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University (YSP202408)

Correspondence: Wang Songling, E-mail: slwang@ccmu.edu.cn; Zhou Jian, E-mail: zhoujian@ccmu.edu.cn

[Abstract] Hypoxia disrupts oral homeostasis through multiple interconnected pathways, including interference with

[收稿日期] 2025-10-27

[基金项目] 北京市政府资助项目(口腔健康北京实验室, PXM2021_014226_000041); 国家自然科学基金(81741106, 82470961); 北京高层次创新创业人才支持计划领军人才项目(G202512061); 首都医科大学硝酸盐维持低氧稳态机制及转化应用基础临床联合实验室资助项目[(2023)175]; 首都医科大学附属北京口腔医院青年科技创新人才培养计划(YSP202408)

[第一作者] 徐一帆, 医师, 博士, E-mail: dgdxyf813@126.com

[通信作者] 王松灵, 教授, 博士, E-mail: slwang@ccmu.edu.cn;

周建, 教授, 博士, E-mail: zhoujian@ccmu.edu.cn

tooth germ development, impairment of salivary gland function and salivary buffering capacity, compromise of the oral mucosal barrier, imbalance in jawbone and alveolar bone remodeling, and alterations in the diversity and functionality of the oral microbiome. These disturbances collectively contribute to the onset and progression of oral diseases. Moreover, disruption of oral homeostasis may, in turn, affect systemic homeostasis, increasing the risk of disorders in other organ systems through mecha-

nisms involving inflammatory mediator release and microbial translocation. Here, we systematically review the effects and underlying mechanisms of hypoxia exposure on oral homeostasis, and further explore the interconnections between hypoxia-induced oral dysregulation and systemic homeostatic imbalance. This review aims to provide a comprehensive understanding of the regulatory networks linking oral and systemic homeostasis under hypoxia, thereby offering potential insights for maintaining homeostatic balance.

[Key words] hypoxia; oral homeostasis; salivary gland; oral mucosal barrier; jawbone; oral microbiome; systemic homeostasis

低氧 (hypoxia) 是指机体或局部组织氧分压降低、氧气供应不足的病理生理状态, 可发生于高原等自然环境或各种疾病条件下, 会对机体多系统的稳态产生严重影响。作为机体与环境之间重要的交互窗口, 口腔稳态易受低氧暴露等环境因素的影响^[1]。低氧可通过影响口腔局部免疫功能、唾液分泌等, 加速牙周炎、口腔溃疡等口腔疾病的发生发展^[2]。此外, 部分口腔病原菌在低氧暴露后丰度增加, 并可通过“口-肠”轴发生异位定植, 改变肠道菌群组成, 进而影响全身稳态^[3]。由此可见, 研究低氧口腔稳态失衡的机制和维持策略, 对于重塑低氧口腔稳态及全身稳态具有重要意义。目前已初步证实低氧对口腔稳态具有不利影响, 但对于低氧口腔稳态失衡的发病机制以及相应的干预策略缺乏系统研究。本文通过系统梳理低氧对口腔稳态各组成要素的影响, 以及低氧相关口腔疾病对全身稳态的影响, 旨在为高原等低氧条件下口腔稳态及全身稳态重塑提供新的理论依据。

1 低氧对牙发育稳态的影响

牙发育是上皮-间充质相互作用、细胞增殖、分化及矿化等多种生物学过程协同完成的复杂事件。低氧已被证实可显著抑制牙胚的正常发育。体外低氧培养的牙胚, 其牙尖数量减少, 上皮细胞增殖能力下降且凋亡增加, 牙胚体积较常氧对照组减少约44%, 其机制可能在于低氧诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 水平升高, 同时细胞外基质中抗氧化物质超氧化物歧化酶3 (superoxide dismutase 3, SOD3) 表达下降, 破坏了牙胚发育过程中的氧化还原稳态^[4]。

成釉细胞作为釉质形成的功能细胞, 高度响应低氧环境。低氧通过激活低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 及其下游信号通路, 下调釉原蛋白 (amelogenins, Am) 和转录

因子 Msh homeobox 2 (Msx2) 等釉质发育关键基因的表达, 影响成釉细胞的代谢和生物学功能。此外, 低氧条件下, 成釉细胞发生代谢重编程, 从氧化磷酸化转向糖酵解, 导致ATP生成效率降低, 进一步影响釉质蛋白的合成和分泌。与此同时, 低氧诱导成釉细胞从粗面型向光面型转变, 并伴随碱性磷酸酶活性降低、钙离子转运和沉积能力下降, 最终导致釉质矿化不良^[5]。

研究^[6]证实, 围产期低氧暴露是磨牙-切牙矿化不良 (molar-incisor hypomineralization, MIH) 等发育性釉质缺陷的重要危险因素。MIH患者口腔上皮细胞中釉质形成相关基因 Tuftelin 1 (TUFT1) 的表达较健康对照组升高约2.1倍。体外研究^[7]发现: 低氧可上调TUFT1在成釉细胞等多种上皮细胞中的表达, 这可能与机体的低氧代偿性适应有关。此外, 胚胎期和新生儿期牙胚对氧供应变化极为敏感, 即使短暂的低氧暴露也可能造成不可逆的发育障碍, 从而显著增加新生儿MIH的发生风险^[8]。

低氧并非单纯的不利因素。HIF-1 α 不仅是低氧应答的核心调控因子, 也可能与牙发育中的多条关键信号通路存在交互作用。Wnt/ β -catenin通路在牙胚早期的牙板形成、牙乳头分化及成釉细胞成熟中发挥重要作用, 而HIF-1 α 可通过影响 β -catenin的稳定性及其核转位活性, 间接调控下游靶基因 (如 Axin2、LEF1) 的转录水平, 改变细胞的分化与增殖状态^[9]。此外, Notch信号在牙发育过程中维持成釉前体细胞的干性与分化平衡, 而低氧-HIF-1 α 信号可能通过上调Notch1及其配体 Jagged1 的表达, 增强下游效应蛋白 Hes1 的活性^[10]。尽管目前尚缺乏直接证据表明HIF-1 α 在牙发育过程中与这些通路存在明确的分子互作, 但基于该因子在其他组织中的调控模式, 可以合理推测HIF-1 α 可能作为低氧环境下整合氧代谢与发育信号的“分子枢纽”, 通过与Wnt/ β -catenin、Notch等通路的协同调控, 共同维持牙发育的稳态与应激反应平衡。因此, 在牙胚发育关键阶段维

持适宜的氧代谢平衡,对保障牙组织稳态与釉质正常矿化具有重要意义。

2 低氧对唾液及唾液腺稳态的影响

慢性低氧暴露对唾液稳态的破坏较为显著。临床队列研究^[11]发现:受试者在经历6个月慢性低氧暴露后,非刺激和刺激下的唾液分泌量均降低,差异有统计学意义,这可能与低氧环境改变交感神经和副交感神经功能,从而导致唾液分泌的神经-体液调控稳态被破坏有关。除唾液分泌量降低外,低氧暴露后唾液中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 和 HCO_3^- 的浓度同样降低。 HCO_3^- 是唾液缓冲系统中的主要成分, HCO_3^- 降低和唾液流量减少共同导致唾液缓冲稳态体系失衡,导致唾液对口腔致病菌和毒素的清除能力降低,增加龋病和牙周病发病率^[12]。

为了探讨低氧暴露影响唾液分泌的具体机制,研究者^[13]建立了慢性低氧暴露的大鼠模型,发现慢性低氧暴露下的大鼠唾液腺表现出严重的充血反应,血管体积增加57%,这种血管重塑可能在唾液腺浆液性腺泡低氧损伤时发挥保护作用,体现了机体维持唾液腺结构稳态的代偿性反应。与慢性低氧暴露相比,急性低氧暴露对唾液及唾液腺的影响体现在激活唾液腺炎症反应及免疫功能抑制上。急性低氧暴露下,唾液中溶菌酶、乳铁蛋白和分泌型IgA (secretory IgA, sIgA)的浓度明显下降,且在恢复常氧环境2周后仍无法恢复至正常水平,表明急性低氧对口腔免疫稳态的破坏具有持续性^[14]。同时,急性低氧暴露后受试者唾液中可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、ROS分别增加85.5%、84%、53.5%,这些炎症和氧化应激标志物的升高反映了急性低氧暴露下机体的急性炎症状态^[2]。

相较于血液采样,唾液采样具有无创且采样量丰富的优势。近年来,研究人员试图借助唾液成分在低氧暴露后的变化规律,对机体低氧损伤程度进行预警和预测。笔者课题组研究^[15]发现:人体在进入高原环境(海拔3 280 m)后,唾液硝酸盐表现出典型先高后低的低氧应激曲线。高原低氧暴露1 d内,唾液中的重要成分——硝酸盐的浓度迅速升高;暴露3 d,唾液硝酸盐浓度升至最高值后逐渐回落,但仍高于平原地区水平。此外,上述唾液硝酸盐浓度变化趋势与血浆炎症因子白

细胞介素(interleukin, IL)- 1β 、IL-6急性低氧暴露后变化趋势相同。基于此,笔者认为唾液硝酸盐有望成为机体急性低氧损伤的无创预警标志物。

3 低氧对口腔黏膜上皮稳态的影响

流行病学调查^[16]发现:低氧环境暴露与口腔黏膜疾病发生密切相关。高海拔地区居民口腔溃疡、黏膜萎缩和角化异常的患病率显著高于平原地区人群^[16]。慢性低氧暴露可对口腔黏膜上皮产生持续性损害。慢性低氧暴露导致口腔鳞状细胞癌组织邻近的正常黏膜的上皮厚度减少,基底层细胞增殖活性下降约35%,细胞凋亡率增加;进一步分析超微结构,发现低氧条件下细胞间紧密连接被破坏,紧密连接蛋白Claudin-1、Occludin表达下调,上皮通透性增加,黏膜屏障作用被削弱^[17]。

持续的低氧暴露还可以诱导黏膜上皮细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。经历EMT的上皮细胞逐渐失去极性和紧密连接,细胞间黏附力下降,导致屏障功能进一步削弱。同时,EMT激活的细胞分泌大量细胞外基质成分,引发黏膜下层纤维化与组织重塑,使黏膜组织呈现慢性炎症与修复失衡共存的病理特征。这一过程可能构成口腔白斑、扁平苔藓等慢性黏膜病变的早期病理基础^[18]。低氧通过“结构损伤—EMT转化—炎症放大”的级联反应,推动了黏膜稳态失衡的形成与维持。

除细胞结构损伤外,低氧还可通过表观遗传调控介导口腔黏膜的免疫病理过程。研究^[19]发现:低氧可能通过影响血小板来源的甲基转移酶样蛋白4(methyltransferase-like protein 4, METTL4)等表观遗传调控因子,诱导线粒体DNA代谢紊乱,加剧局部免疫细胞浸润与炎症反应,从而进一步破坏黏膜屏障完整性。该研究揭示了线粒体表观遗传修饰在低氧诱导黏膜免疫失衡中的关键作用,提示METTL4及其下游通路可能成为干预低氧相关口腔黏膜炎症的新靶点,为阐明低氧口腔黏膜免疫损伤的分子机制提供了新的研究视角和理论依据。

尽管有关低氧对口腔黏膜稳态影响的研究不断丰富,但现阶段仍主要停留在疾病表征与初步机制探索阶段。未来研究可结合多组学整合策略,系统解析低氧诱导的表观遗传重塑及其与黏膜上皮细胞更新能力、免疫微环境重编程之间的动态

关系；同时，构建更贴近生理状态的慢性低氧动物模型与三维口腔黏膜类器官模型，以进一步评估长期低氧对黏膜屏障功能及免疫稳态的持续影响。深入阐明低氧-表观遗传-免疫炎症的交互机制，将有助于揭示低氧相关黏膜病变的分子基础，并为精准防控和个体化干预提供新的研究方向。

4 低氧对颌骨及牙槽骨稳态的影响

慢性低氧暴露对颌骨及牙槽骨稳态产生渐进性且持续的破坏作用，主要表现为骨重塑平衡的长期失调和结构性改变。动物实验^[20]发现：慢性低氧暴露大鼠的颌骨及牙槽骨骨量丢失，骨小梁厚度减少，骨小梁间距增大。临床研究^[21]发现：慢性低氧暴露人群的颌骨皮质骨厚度较对照组减少15%~20%，釉牙骨质界至牙槽嵴顶的高度降低，提示低氧暴露可能通过影响骨重塑平衡来破坏颌骨及牙槽骨的结构稳态。此外，在高原地区接受口腔手术的患者，骨愈合时间延长，种植体骨结合成功率下降^[22]，进一步证实了低氧暴露对牙槽骨生物学功能的不利影响。

然而急性低氧暴露对颌骨及牙槽骨稳态的影响目前存在学术争议。有研究^[23]发现急性低氧暴露具有促进骨形成的效应，急性低氧可通过激活HIF-1 α 信号通路，上调血管内皮细胞中血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和骨髓间充质干细胞中骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）的表达，从而促进血管生成和骨髓间充质干细胞成骨分化潜能，最终改善颌骨的修复重塑能力。还有研究^[24]则提供了相反的证据，指出急性低氧暴露具有抑制骨形成的效应，急性低氧诱导的氧化应激反应和炎症级联可直接损害成骨细胞功能，同时激活破骨细胞介导的骨吸收过程，导致颌骨丢失。

骨微环境中，除成骨细胞与破骨细胞外，间充质来源的纤维细胞（fibrocyte）和成纤维细胞（fibroblast）在骨修复及病理性矿化中也发挥重要作用。成纤维细胞不仅参与炎症后组织修复，还具有一定的多潜能分化能力，可在高钙磷和炎症刺激下向成骨表型转化，介导异位骨化过程^[25]。低氧环境下，成纤维细胞中的HIF-1 α 稳定积累并进入细胞核，激活包括VEGF、转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- β 1、BMP2与Runt相关转录因子2（Runt-related transcription factor 2, Runx2）等在内的成骨相关基因转录，不仅

增强了成纤维细胞的代谢活性和分泌功能，也诱导其向成骨样表型转化^[26]。在含高钙磷离子浓度的微环境中，低氧可通过BMP/Smad/Runx2轴，使成纤维细胞具备成骨潜能^[27]。在骨稳态层面，低氧对成纤维细胞的影响具有双重性。急性或轻度低氧下，成纤维细胞可通过分泌VEGF、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）等旁分泌因子促进血管生成与骨修复；而慢性或严重低氧则导致ROS积聚和代谢紊乱，使成纤维细胞释放IL-6、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）等炎症介质，破坏骨基质平衡并诱发骨吸收^[28]。当低氧与炎症及离子失衡并存时，成纤维细胞则在TGF- β 1与HIF-1 α 共同调控下向骨样细胞转化，成为异位骨化与纤维化病变的重要起点。

综上，急性低氧可通过成骨细胞和成纤维细胞的HIF-1 α /BMP轴促进骨形成，而慢性低氧抑制成骨细胞功能并增强破骨细胞活性，导致骨吸收加剧。与此同时，成纤维细胞在低氧信号下表现出双重性，既可在轻度缺氧中促进修复性成骨，又可在慢性缺氧中介导纤维化和病理性矿化。由此可知，成骨细胞、破骨细胞与成纤维细胞三者可在低氧环境下形成复杂的动态平衡，失衡则导致骨重塑障碍与结构性破坏。

5 低氧对口腔微生物稳态的影响

口腔微生物是机体最重要、最复杂的微生物群落之一，口腔微生物稳态易受环境因素的影响，特别是高原低氧等外部环境刺激，可改变口腔微生物组成，增加口腔中厌氧菌的相对丰度，抑制需氧菌的定植，增加口腔疾病和全身疾病的发病风险^[29]。

研究^[30]发现：成年男性在高原环境（海拔4 420 m）暴露6个月后，口腔微生物稳态会发生改变。门水平上，Saccharibacteria门（TM7）丰度显著降低，软壁菌门（Tenericutes）丰度显著增加；属水平上，月形单胞菌属（*Selenomonas*）丰度显著降低。微生物代谢谱多样性也明显降低，主要涉及碳水化合物和氨基酸代谢途径的改变^[30]。进一步对比平原与高原适居者可以发现：高原适居者口腔微生物多样性较低，厚壁菌门（Firmicutes）相对丰度显著升高，链球菌属（*Streptococcus*）和孪生球菌属（*Gemella*）富集明显。有学者^[31]认为：厚壁菌门编码与能量代谢相关的酶，

并可产生多种消化酶,反映了机体对高原低氧环境的代谢适应,提示高海拔人群对高效能量代谢的需求更大。

厚壁菌门丰度增加的机制可能并非单一因素决定。一方面,这种变化可能是宿主环境中氧分压下降产生的被动筛选效应。高原低氧条件会使口腔局部微环境变得更厌氧,从而削弱需氧菌,如某些变形菌门(Proteobacteria)的竞争力,使更多的兼性厌氧菌和严格厌氧菌得以占据生态位^[32]。另一方面,微生物群落本身也可能通过主动的代谢重编程来适应低氧环境。在氧分压降低的条件下,兼性厌氧菌能够通过调整代谢途径(例如通过增强糖酵解、发酵途径以替代需氧呼吸)来维持能量获得^[33]。因此,厚壁菌门丰度的增加可能是宿主低氧导致的环境筛选效应与微生物群自身代谢适应的共同结果。低氧改变了氧分压,使厌氧优势菌更易定植,而菌群本身通过代谢网络调整增强了在低氧条件下的能量获取能力,一定程度上体现了“宿主-微生物能量适应协同”。

此外,低氧暴露对口腔微生物存在明显的剂量-效应关系。对不同海拔地区藏族人群口腔微生物多样性的研究^[32]发现:随着海拔升高,口腔微生物多样性递减,微生物网络结构趋于简化和分散,口腔菌群的生物标志物从链球菌转变为普雷沃菌。功能预测显示超高海拔组氨基酸代谢和维生素B6代谢途径上调,而高海拔组胺代谢和糖酵解途径富集,这一发现进一步证实了海拔高度对口腔微生物稳态影响的复杂性和特异性。

急性低氧暴露同样可打破口腔微生物稳态,但与慢性低氧暴露下的口腔微生物代谢功能结构存在差异^[34]。与慢性低氧暴露相同,急性低氧暴露可显著降低口腔微生物群的多样性,上调链球菌属和韦荣菌属(*Veillonella*)的相对丰度,同时上调碳水化合物代谢相关基因的功能。除此之外,急性低氧暴露还可下调口腔微生物维生素和辅酶的代谢功能。未来的研究应在明确低氧口腔菌群稳态重塑过程的基础上,进一步阐明低氧条件下口腔菌群改变与低氧口腔疾病发生发展的因果关系,并深入探讨其通过炎症反应、代谢通路及免疫调控等机制与全身疾病发生发展的关联。

6 低氧口腔稳态失衡与全身稳态失衡的关联性研究

6.1 低氧加重牙周炎与神经系统炎症反应

低氧环境通过微生物生态失衡和炎症调控紊

乱等途径加速牙周病变的进展。低氧环境为牙龈卟啉单胞菌等口腔致病菌提供优势生态位,增强脂多糖对牙周膜细胞免疫反应的刺激效应,从而加重炎症反应^[35]。

更重要的是,牙周致病菌及其分泌的毒力因子不仅通过受损的血管屏障进入体循环,还可破坏脑血管内皮细胞间紧密连接蛋白,通过血脑屏障,进入脑组织^[36]。牙龈卟啉单胞菌分泌的牙龈蛋白酶Gingipains直接降解脑血管内皮细胞的紧密连接蛋白,增加血脑屏障通透性^[37];感染还通过上调Caveolin-1蛋白表达,激活胞吞途径,为细菌跨内皮转运提供通道^[38];同时通过氧化应激/核因子- κ B通路激活脑内皮细胞,诱导ROS产生,上调IL-1 β 和TNF- α 表达,最终导致内皮细胞凋亡和血脑屏障完整性破坏^[39]。这些致病菌及其毒力因子还可沿神经纤维实现逆行性传播,沿着三叉神经纤维迁移至脑干核团及海马区域,在海马和皮层区域引发持续性炎症反应^[40]。通过上述途径,最终影响机体的学习记忆等认知功能。

6.2 低氧暴露导致的口腔菌群肠道异位定植对全身稳态的影响

口腔及肠道菌群在口腔稳态失衡与全身稳态失衡的关联中发挥重要的媒介作用。低氧条件下,口腔微环境中厌氧菌比例显著上升,菌群结构失衡后,部分口腔微生物可通过消化道迁移至肠道,引起菌群异位定植。低氧暴露后肠道中可检测到具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃菌等典型口腔致病菌,其丰度与肠道炎症标志物水平呈正相关^[41]。

低氧可能通过削弱胃酸屏障功能(gastric acid barrier function)为口腔细菌在胃肠道内的存活和定植提供条件。胃酸屏障是机体重要的先天防御屏障,低pH值(1.5~3.5)的胃液可抑制外源细菌生长。当胃液pH值上升至4.0以上时,细菌在胃内的生存率显著提高,并可促进细菌耐药基因的表达^[42]。此外,胃液pH上升导致的胃酸屏障功能下降可为上游口腔菌群通过胃进入肠道创造条件^[43]。低氧状态下,壁细胞线粒体功能障碍导致ATP供应不足,H⁺/K⁺-ATPase活性下降,进一步加剧胃酸分泌减少与pH升高,从而为低氧环境下口腔菌群肠道异位定植提供了有利条件。综合这些结果可以推测:低氧削弱胃酸屏障功能,可能是口腔菌群经消化道异位定植的关键环节。

口腔菌群肠道异位定植引发的肠道菌群失调,可以进一步影响肠屏障功能,增加内毒素血症风

险，加重全身炎症反应。牙龈卟啉单胞菌等口腔来源的病原菌及其代谢产物能够破坏肠道上皮细胞间的紧密连接结构^[44]；同时可激活肠道上皮细胞和固有层免疫细胞，诱导TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子大量释放，进一步加剧肠屏障功能的损伤^[45]。低氧暴露后，肠道通透性增加50%~70%，血清内毒素水平升高，这些改变与口腔微生物群失调的严重程度密切相关^[46]。

此外，肠道菌群失调还影响宿主代谢和免疫调节功能。正常肠道菌群产生的短链脂肪酸（如丁酸、丙酸、乙酸）具有抗炎作用，并能维持肠道屏障完整性，但在口腔病原菌侵入后，这些有益代谢产物的产量显著下降^[47]。同时，失调的肠道菌群可促进促炎症T细胞（如Th1、Th17）分化，抑制调节性T细胞功能，导致全身免疫平衡向促炎方向倾斜。这种系统性的免疫失调不仅加重了肠道局部炎症，还通过循环系统影响其他器官系统的稳态，特别是对中枢神经系统的免疫微环境产生持续性的负面影响^[48]。

针对口腔菌群异位定植及其系统性效应的干预研究目前正持续开展。牙周治疗和益生菌干预可降低口腔病原菌在肠道中的定植率，并改善肠

屏障功能^[40,45]。“口-肠”轴干预可能成为改善低氧相关全身疾病的新策略。未来还应依托高原地区的大规模人群队列，系统收集高原肠道疾病患者的口腔与肠道菌群样本，验证低氧口腔菌群异位定植及其对全身稳态的不利影响。同时，鉴于异位肠道定植的口腔细菌与牙周疾病密切相关，还需探索能否通过加强低氧地区的牙周健康管理，降低低氧口腔菌群异位定植导致的神经系统、消化系统及其他全身疾病的患病风险。

7 展望

口腔稳态在维持全身稳态中的重要作用日益受到重视，近年来低氧对口腔稳态的影响及其与全身稳态的关联及机制研究逐渐成为研究热点。本综述系统梳理了低氧对口腔稳态各组成要素的影响，总结了低氧暴露对牙发育、唾液及唾液腺、口腔黏膜屏障、颌骨及牙槽骨和微生物群落的多重破坏效应（图1），并总结了低氧通过促进牙周致病菌突破血脑屏障和通过“口腔-肠道-大脑”轴介导全身疾病的研究现状。

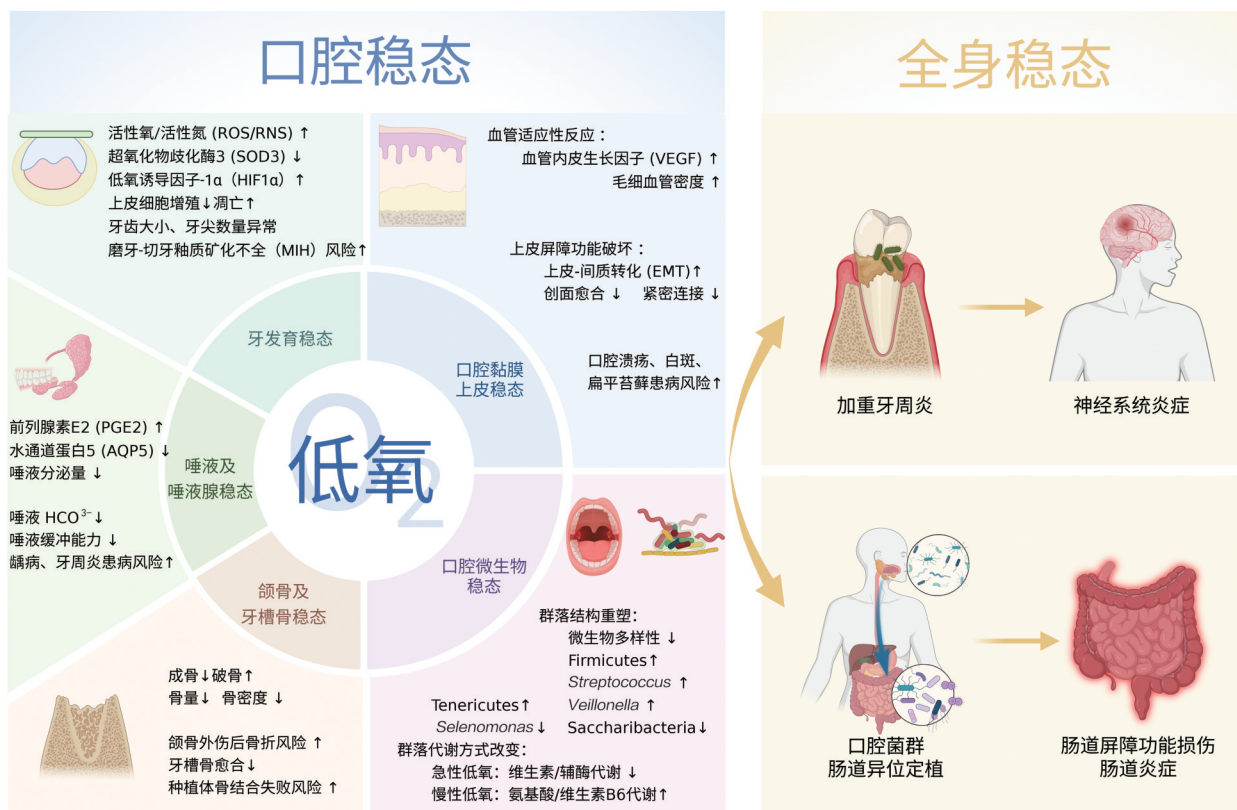


图 1 低氧对牙发育、唾液及唾液腺、口腔黏膜屏障、颌骨及牙槽骨和微生物群落等口腔稳态及全身稳态的影响

Fig 1 Hypoxia and its impact on oral and systemic homeostasis: effects on tooth development, salivary function, oral mucosal barrier, craniofacial bone, and the oral microbiome

未来,在基础研究层面,应深入探讨不同低氧条件对口腔稳态的影响规律,明确不同低氧模式对维持口腔稳态各类细胞的作用差异,阐明低氧剂量-效应关系和时间窗效应,进一步解析氧化应激和炎症反应等核心调控机制,并建立基于唾液硝酸盐等生物标志物的低氧损伤早期预警技术。在转化研究层面,可充分利用高原地区天然低氧环境优势,建立涵盖不同海拔梯度的大样本人群队列,开展口腔稳态失衡与神经系统等全身疾病相关性的系列研究,重点评估口腔健康管理对全身疾病预防的效果,为实现低氧口腔稳态及全身稳态的重塑提供理论基础和技术支撑。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 14.
- [2] Pignatelli P, Mrakic-Sposta S, Bondi D, et al. The effect of acute high-altitude exposure on oral pathogenic bacteria and salivary oxi-inflammatory markers[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(20): 6266.
- [3] Chalmers JC, Hernandez-Kapila YL. The role of the oral microbiome, host response, and periodontal disease treatment in Alzheimer's disease: a primer[J]. *Periodontol 2000*, 2025. doi: 10.1111/prd.12631.
- [4] Lu YM, Kobayashi Y, Niki Y, et al. Possible role of superoxide dismutase 3 in hypoxia-induced developmental defects in murine molars[J]. *J Oral Biosci*, 2025, 67(1): 100611.
- [5] Hutami IR, Arinawati DY, Rahadian A, et al. Roles of calcium in ameloblasts during tooth development: a scoping review[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2025, 20(1): 25-39.
- [6] Tynior W, Hudy D, Gołabek K, et al. Expression of AMELX, AMBN, ENAM, TUFT1, FAM83H and MMP-20 genes in buccal epithelial cells from patients with molar incisor hypomineralization (MIH)-a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 766.
- [7] Zhou B, Zhan HX, Tin L, et al. TUFT1 regulates metastasis of pancreatic cancer through HIF1-Snail pathway induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(1): 11-20.
- [8] Almulhim B. Molar and incisor hypomineralization[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2021, 59(235): 295-302.
- [9] Kaufman DS. HIF hits Wnt in the stem cell niche[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 926-927.
- [10] Malekan M, Ebrahimzadeh MA, Sheida F. The role of hypoxia-inducible factor-1 alpha and its signaling in melanoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111873.
- [11] Kumar N, Dhiman RK, Arora V, et al. Changes in salivary output after induction at high-altitude areas and its effects on dental caries among Indian army troops[J]. *Med J Armed Forces India*, 2019, 75(3): 288-292.
- [12] Trentini P, Ferrante M, Dolci M, et al. Enzymatic analysis of the gingival crevicular fluid in hypoxia of high altitude (Everest)[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(1 Suppl 1): 1-4.
- [13] Scott J, Gradwell E. A quantitative study of the effects of chronic hypoxia on the histological structure of the rat major salivary glands[J]. *Arch Oral Biol*, 1989, 34(5): 315-319.
- [14] Tiollier E, Schmitt L, Burnat P, et al. Living high-training low altitude training: effects on mucosal immunity [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2005, 94(3): 298-304.
- [15] Rasica L, Porcelli S, Limper U, et al. Beet on Alps: time-course changes of plasma nitrate and nitrite concentrations during acclimatization to high-altitude[J]. *Nitric Oxide*, 2021, 107: 66-72.
- [16] 李冬梅,王琳,王志强,等.基于单中心就医人群分析甘肃地区口腔黏膜疾病流行情况[J].*临床口腔医学杂志*, 2021, 37(7): 403-406.
Li DM, Wang L, Wang ZQ, et al. The prevalence of oral mucosal diseases in Gansu was analyzed based on single center population[J]. *J Clin Stomatol*, 2021, 37(7): 403-406.
- [17] Kim S, Park S, Moon EH, et al. Hypoxia disrupt tight junctions and promote metastasis of oral squamous cell carcinoma via loss of par3[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 79.
- [18] Li J, Li WJ, Li LY, et al. Induction of peroxiredoxin 1 by hypoxia promotes cellular autophagy and cell proliferation in oral leukoplakia via HIF-1 α /BNIP3 pathway[J]. *J Mol Histol*, 2024, 55(4): 403-413.
- [19] Zhu Y, Wan M, Fu Y, et al. Platelet methyltransferase-like protein 4-mediated mitochondrial DNA metabolic disorder exacerbates oral mucosal immunopathology in hypoxia[J]. *Int J Oral Sci*, 2025, 17(1): 49.
- [20] Terrizzi AR, Rugolo G, Bozzini C, et al. Mandibular bio-

- mechanical behavior of rats submitted to chronic intermittent or continuous hypoxia and periodontitis[J]. Sch-laf Atmung, 2021, 25(1): 519-527.
- [21] Lucateli RL, Silva PHF, Salvador SL, et al. Probiotics enhance alveolar bone microarchitecture, intestinal morphology and estradiol levels in osteoporotic animals[J]. J Periodontal Res, 2024, 59(4): 758-770.
- [22] 李迎春, 肖剑锐. 高海拔低氧环境对种植体骨结合的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2012, 28(1): 10-13.
Li YC, Xiao JR. The influence of high-altitude and hypoxia on implant osseointegration[J]. J Pract Stomatol, 2012, 28(1): 10-13.
- [23] 郭婷婷, 刘怡, 周建. 生理性低氧及缺氧再复氧对小鼠骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化的影响[J]. 北京口腔医学, 2023, 31(2): 82-87.
Guo TT, Liu Y, Zhou J. Effects of physiological hypoxia and anoxia-reoxygenation on proliferation and osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Beijing J Stomatol, 2023, 31(2): 82-87.
- [24] 罗婷, 祁琳, 李杰, 等. 氯化钴模拟低氧条件下红景天苷对小鼠成骨细胞的调节作用[J]. 医学信息, 2024, 37(9): 101-106.
Luo T, Qi L, Li J, et al. Regulatory effect of salidroside on mouse osteoblasts under hypoxic conditions simulated by cobalt chloride[J]. Med Inform, 2024, 37(9): 101-106.
- [25] Zhu YF, Wan MC, Gao P, et al. Fibrocyte: a missing piece in the pathogenesis of fibrous epulis[J]. Oral Dis, 2024, 30(7): 4376-4389.
- [26] Li JX, Dang YM, Liu MC, et al. Fibroblasts in heterotopic ossification: mechanisms and therapeutic targets[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(2): 544-564.
- [27] Huang YF, Wang XY, Lin H. The hypoxic microenvironment: a driving force for heterotopic ossification progression[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 20.
- [28] Usategui-Martín R, Rigual R, Ruiz-Mambrilla M, et al. Molecular mechanisms involved in hypoxia-induced alterations in bone remodeling[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3233.
- [29] 熊雨婷, 潘已汇, 兰红, 等. 口腔微生物组的致病机制及影响因素研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2025, 46(1): 125-131.
Xiong YT, Pan YH, Lan H, et al. Research progress on the pathogenic mechanisms and influencing factors of the oral microbiome[J]. J Tongji Univ(Med Sci), 2025, 46(1): 125-131.
- [30] Kumari M, Bhushan B, Eslavath MR, et al. Impact of high altitude on composition and functional profiling of oral microbiome in Indian male population[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 4038.
- [31] Zhang QJ, Hutchison ER, Pan C, et al. Systems genetics uncovers associations among host amylase locus, gut microbiome, and metabolic traits in mice[J]. Microbiome, 2025, 13(1): 101.
- [32] Liu F, Liang T, Zhang ZY, et al. Effects of altitude on human oral microbes[J]. AMB Express, 2021, 11(1): 41.
- [33] Gupta R, Gupta N. Bacterial response to oxygen availability[M]//Gupta R, Gupta N. Oxygen sensing and microbial response. Singapore: Springer Nature, 2021: 459-478.
- [34] Zhou Q, Chen YH, Liu GZ, et al. A preliminary study of the salivary microbiota of young male subjects before, during, and after acute high-altitude exposure[J]. PeerJ, 2023, 11: e15537.
- [35] Cai JZ, Liu J, Yan J, et al. Impact of Resolvin D1 on the inflammatory phenotype of periodontal ligament cell response to hypoxia[J]. J Periodontal Res, 2022, 57(5): 1034-1042.
- [36] Martín-Hernández D, Martínez M, Robledo-Montaña J, et al. Neuroinflammation related to the blood-brain barrier and sphingosine-1-phosphate in a pre-clinical model of periodontal diseases and depression in rats[J]. J Clin Periodontol, 2023, 50(5): 642-656.
- [37] Kong L, Li JJ, Gao L, et al. Periodontitis-induced neuroinflammation triggers IFITM3-A β axis to cause Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 166.
- [38] Miao F, Lei YY, Guo YF, et al. Increased caveolin 1 by human antigen R exacerbates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by modulating oxidative stress and inflammatory responses[J]. Cytojournal, 2024, 21: 42.
- [39] Dai D, Cao GQ, Huang SY, et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis by driving Th1 differentiation via ZAP70/NF- κ B signaling[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1549102.
- [40] Fu E, Huang KF, Chang HH, et al. Periodontitis increases gingival, serum and hippocampus β -amyloid expressions but reduces neurovascular coupling in basilar artery of rats[J]. J Clin Periodontol, 2025, 52(5): 762-772.

- [41] Kunath BJ, De Rudder C, Laczny CC, et al. The oral-gut microbiome axis in health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(12): 791-805.
- [42] Wu HY, Wei ZL, Shi DY, et al. Simulated gastric acid promotes the horizontal transfer of multidrug resistance genes across bacteria in the gastrointestinal tract at elevated pH levels[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e0482022.
- [43] Zeise KD, Woods RJ, Huffnagle GB. Interplay between candida albicans and lactic acid bacteria in the gastrointestinal tract: impact on colonization resistance, microbial carriage, opportunistic infection, and host immunity [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(4): e0032320.
- [44] Sun JH, Wang XX, Xiao JH, et al. Autophagy mediates the impact of *Porphyromonas gingivalis* on short-chain fatty acids metabolism in periodontitis-induced gut dysbiosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26291.
- [45] Qu R, Li M, Li P, et al. Mitigation of *P. gingivalis*-exacerbated intestinal inflammation by paeoniflorin through alteration of the gut microbiota[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(8): e0000224.
- [46] Xu YF, Sa YQ, Zhang CM, et al. A preventative role of nitrate for hypoxia-induced intestinal injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 457-469.
- [47] Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, et al. Oral pathobiont-induced changes in gut microbiota aggravate the pathology of nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766170.
- [48] de Lange IH, van Gorp C, Massy KRI, et al. Hypoxia-driven changes in a human intestinal organoid model and the protective effects of hydrolyzed whey[J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 393.

· 专家简介 ·



王松灵, 中国科学院院士, 中国医学科学院学术咨询委员会学部委员。南方科技大学医学院院长, 南方科技大学稳态医学院研究院院长, 首都医科大学健康大数据国家研究院院长, 中国抗衰老促进会理事长, 中华口腔医学会副会长, 口腔健康北京实验室主任。国务院学位委员会第8届口腔医学召集人, 全国口腔医学教材专家委员会主任委员, 全国统编八年制及“5+3一体化”教材《口腔医学》及《硝酸盐与机体稳态》等主编。《中华口腔医学杂志》总编辑、《医学教育管理》主编、《今日口腔》主编。发表论文279篇, 其中以主要作者发表英文论文187篇。以第一完成人获得2003、2010年国家科技进步奖二等奖2项; 获得威廉盖茨(William J. Gies)奖、吴阶平医药创新奖、何梁何利科学技术奖等。研究方向为稳态医学、牙颌发育与再生、唾液腺疾病诊疗。发现人细胞膜硝酸盐转运通道, 创立并阐释稳态医学的概念, 研发基于硝酸盐的新药; 揭示牙发育新机制, 研发牙髓干细胞新药, 成功实现生物性牙齿再生。



周建, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京高层次创新创业人才支持计划领军人才, 首都医科大学科技处副处长、首都医科大学附属北京口腔医院科技处副处长。兼任中华医学会医学科学管理学分会委员、中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会常务委员、中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会委员、《中华口腔医学》杂志通讯编委等职务。临床与研究工作聚焦种植和牙槽外科, 牵头多中心临床研究2项。以第一、通信作者身份发表论文50余篇(其中SCI论文21篇), 获国家自然科学基金(5项)、北京市自然科学基金、首都卫生发展科研专项等项目资助。主译口腔医学史著作《如齿神奇》, 主编、副主编专著4部, 参编全国高等学校八年制及“5+3”一体化临床医学专业第4轮规划教材《口腔医学》。以第一发明人获批专利15项, 累计转化金额320万元。

(本文编辑 吴爱华)