

基于多组学研究的低龄儿童龋口腔微生物群落特点及龋病预测模型研究进展

钱琳娜,边梦瑶,朱 萧,陈 然,徐 磊,吴志芳

[摘要] 低龄儿童龋(early childhood caries,ECC)是全球范围内最常见的儿童慢性疾病之一,对儿童健康构成重大挑战。近年来,多组学技术的发展为解析 ECC 相关口腔微生物群落的结构与功能提供了新视角。研究表明,ECC 的发生与口腔微生物群落失衡密切相关,表现为优势菌种变化、多样性改变、功能表达转变等,揭示了微生物群落在 ECC 发展中的动态变化及其与宿主的互作机制。基于机器学习的高通量数据分析进一步推动了 ECC 预测模型的开发,部分模型通过整合微生物组特征与宿主因素,展现出较高的预测准确性。然而,现有研究仍存在样本量不足、模型普适性有限等挑战。未来,扩展微生物组研究维度、优化多组学数据整合及开发高灵敏度检测方法,将是 ECC 精准预测和防治的重要方向。

[关键词] 低龄儿童龋;口腔微生物组;预测模型;多组学研究;高通量测序

[中图分类号] R788.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-9872(2026)05-0388-07

[doi] 10.13591/j.cnki.kqyx.2026.05.011

Advances in oral microbial community and caries prediction for early childhood caries based on multi-omics studies

QIAN Linna, BIAN Mengyao, ZHU Xiao, CHEN Ran, XU Lei, WU Zhifang. (Stomatology Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang University School of Stomatology, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Hangzhou 310000, China)

Abstract: Early childhood caries(ECC) is one of the most prevalent chronic pediatric diseases worldwide, posing significant challenges to children's health. Recent advances in multi-omics technologies have provided novel insights into the structural and functional characteristics of ECC-associated oral microbial communities. Research evidence confirms that ECC development is closely linked to oral microbial imbalance, characterized by changes in dominant bacterial species, altered diversity, and shifted functional expression, revealing dynamic microbial changes and host-microbe interactions during disease progression. These findings demonstrate how oral microbiome dysbiosis drives ECC through structural and functional alterations in the microbial community. Machine learning has enhanced high-throughput data analysis, which further advances ECC prediction models with integrated models combining microbiome features and host factors demonstrating superior predictive accuracy. However, current research still faces limitations including insufficient sample sizes and limited model generalizability. Future directions should focus on expanding microbial community profiling to understudied members, optimizing multi-omics data integration through systems biology approaches, and developing ultrasensitive detection methods for low-abundance biomarkers, which are all critical for ECC precise prediction and personalized prevention.

Key words: early childhood caries; oral microbiome; prediction model; multi-omics studies; high-throughput sequencing

Stomatology, 2026, 46(5):388-394

儿童龋病是全球范围内最常见的儿童慢性疾病之一,其中低龄儿童龋(early childhood caries,ECC)已对儿童健康构成重大挑战。美国儿童牙科学会将 ECC 定义为年龄小于 6 岁的儿童乳牙中出现 1 颗及以上龋坏牙齿,包括龋损、因龋导致的补牙或牙齿缺失。ECC 的患病率居高不下,并且随着年龄的增长呈上升趋势。第 4 次全国口腔健康流行病学调查显

示,我国 3、4、5 岁儿童 ECC 患病率分别为 50.8%、63.6%和 71.9%,5 岁儿童平均龋失补牙数达 4.24 颗,未治疗率高达 96.0%^[1]。儿童龋病不仅可能导致口腔疼痛、感染、颌骨发育畸形等局部问题,还可能引发营养不良、睡眠障碍等全身健康问题,对儿童生长发育及长期身心健康造成严重影响。

随着 ECC 的危害凸显以及人们防龋意识提高,儿童龋齿预测的相关研究也更加深入。龋活跃度检测反映个体或群体可能患龋的敏感程度,对于预测患龋风险、筛选易感人群、进行有针对性的靶向干预具有重要意义。现有研究基于非口腔微生物学信息(社会、心理、行为和临床预测因子)开发的儿童和

基金项目:国家重点研发项目(2022YFC2405900,2022YFC240-5901)

作者单位:浙江大学医学院附属口腔医院,浙江大学口腔医学院,浙江省口腔疾病临床医学研究中心,浙江省口腔生物医学重点实验室,浙江杭州(310000)

通信作者:吴志芳 E-mail:wzf1980@zju.edu.cn

青少年龋齿预测模型具有中低等的判别能力^[2],能提供临床参考但诊断价值较低。

儿童龋病的发病涉及宿主、微生物与环境的相互作用,其中口腔微生物群落的失衡被认为是关键致病因素。传统观点认为变异链球菌(*Streptococcus mutans*)是主要致龋菌,但随着研究技术的进步,研究发现,ECC 的发生涉及更复杂的微生物群落变化,这为龋病预测模型的开发提供了更坚实的基础。多组学技术扩展了口腔微生物组研究的边界,其应用也为开发新型龋病生物标志物提供了更广阔的视角。近年来,多项研究通过机器学习结合高通量测序技术及多组学研究,建立了口腔菌群特征与龋齿风险的预测模型,并显示出更为优异的判别效能。本文旨在综述目前与龋病相关口腔微生物群落的多组学研究进展,ECC 相关口腔微生物群落的特点和时空变化规律,以及基于口腔微生物学信息进行的儿童龋病预测模型的研究进展。

1 口腔微生物群落的多组学研究方法

高通量组学技术的引入为深入研究与龋病发生密切相关的口腔微生物群落提供了有力工具,这些技术包括:宏基因组学(解析微生物群落组成)、宏转录组学(分析活跃基因功能)、宏蛋白质组学(测定蛋白质组成)以及代谢组学(表征代谢活动)^[3]。儿童口腔微生物的组成及功能会随乳牙萌出与替换、饮食习惯改变和社交活动的增加具有高度可变性,多组学分析技术的发展使得研究人员能够更加准确、高效地揭示口腔微生物的功能潜力和生态互动机制,为解析儿童口腔微生物群落与龋病的互动机制提供了多维度研究视角。

1.1 宏基因组学

基因组测序是对遗传物质的测序和分析,于 21 世纪初诞生的高通量测序技术——下一代测序技术(next generation sequencing),也称为第二代测序技术,其在基因组学研究中为解析微生物群落结构、研究群落差异和功能提供了良好的契机^[4]。其中,16S rRNA 基因测序作为一种靶向基因测序技术,是口腔微生物群落研究领域应用最广泛的技术之一:该技术利用核糖体基因中高度保守的通用引物结合区和高变区(V1-V9)的序列差异,通过与已知数据库比对,实现微生物种类鉴定^[5]。宏基因组测序是对复杂样本中所有微生物遗传物质的直接测序^[4],可获得细菌、古菌、真菌等绝大部分微生物的全基因组信息。相较于以 16S rRNA 基因测序技术为例的靶向测序,鸟枪法全基因组测序(shotgun metageno-

mics)获得的数据可用于更精细地分析物种多样性和丰度信息,现已实现在菌株水平鉴定儿童龋病核心细菌组^[6]。另外,作为宏基因组学在病毒领域的补充,单病毒基因组学能够从单独分选的病毒颗粒中获得基因组信息,大大弥补了口腔微生物研究中对病毒基因组研究的不足^[7]。

高通量测序技术中,第二代测序技术的测序长度有限,对重复核苷酸的检测错误会导致物种种类及丰度定义的误差^[5]。新发展的第三代测序技术通过对微生物 16S rRNA 基因全长的高精度测序,实现了种水平的微生物分类学解析。相较于第二代测序技术,其能够更准确鉴定低丰度微生物物种,并且能够将对口腔细菌的注释精度提高到菌株水平^[8]。基因组测序技术的进步给研究者提供了更广阔的口腔微生物群落研究视角。

1.2 宏转录组学

宏转录组学通过高通量测序技术对复杂微生物群落中全部转录 RNA 进行分析,在转录水平全面捕捉微生物群落的基因表达活性,从而揭示微生物群落的实时功能状态^[9]。宏转录组学分析可以对比不同条件(如疾病与健康状态)下微生物组的功能活性,识别调节微生物群落从共生到非共生代谢转变的环境信号起点,提供了微生物群落的表达模式,从而协助确定疾病的触发因素^[10],这更为探究 ECC 的关键信号及发病机制提供了表达谱层面的证据。但由于 mRNA 的不稳定性和 rRNA 的干扰性,且转录组参考数据库尚不完善,目前宏转录组的研究受到了一定的限制。

1.3 宏蛋白质组学

仅凭微生物的分类学数据仍难以揭示口腔微生物群落的致病驱动因素,因此部分研究者试图通过解析效应分子(如蛋白质组)挖掘致病机制。宏蛋白质组学是基于质谱或核磁共振平台,通过蛋白质丰度直接反映微生物的功能活性贡献^[9]。然而,蛋白质组学工作流程需根据样本特性进行针对性优化,而不同研究之间由于蛋白鉴定标准、数据分析策略及参考数据库选择的差异,常会导致研究结果存在差异^[11]。此外,少数高丰度蛋白会主导检测信号,导致实验结果与真实情况存在偏差^[12]。因此,后续研究需进一步开发针对口腔微生物组的定制化数据库,建立标准化的蛋白鉴定流程与质量控制体系,提升低丰度蛋白的检测灵敏度^[9],从而提高宏蛋白质组学研究的可行性和准确性。

1.4 代谢组学

代谢组学是基于质谱技术或核磁共振技术对生

物样本中的内源性小分子代谢物进行定性和相对定量分析的方法,能够与微生物群落表型相关联,直接反映了其整体的功能活性^[6]。与基因组学和蛋白质组学相比,代谢组学能够直接揭示微生物系统内实际产生的生化反应终产物,而非仅反映潜在可能发生的生物学过程,从而系统揭示龋病发生发展过程中的生化调控机制。

1.5 多组学联合分析

现阶段,包括宏基因组学、宏蛋白质组学、代谢组学和宏转录组学在内的多组学联合技术,已被用于开发龋病检测、分期评估、风险预测、预防和治疗的新策略。多组学联合分析可以突破单一组学分析的局限,实现从基因、表达到功能的全链条分析,例如转录组学和基因组学的关联网络分析可以通过整合基因、微生物特征与代谢通路或生态位的关系,有效解析微生物互作机制,获得比单组学更高的龋病预测准确率^[13]。而代谢组学目前的主要挑战在于区分代谢物来源及其相关基因通路,宏基因组-代谢组的联合分析可以用来解释差异菌群与差异代谢物的关联性,从而帮助建立微生物-代谢物-表型之间的联系,这也凸显了多组学结合的重要性^[14]。已有研究表明多组学研究可以更好地解释低龋齿发病率相关的遗传和代谢特征,也为龋病的精准防控提供了新的分子靶点^[15]。

多组学联合分析截至当前也存在部分缺陷。第二代测序数据容易产生无生物学意义的虚假关联,因此在利用第二代测序技术获得的多组学数据时,需要格外优化整合宏基因组和宏转录组数据的生物信息学流程^[13],或可以更多展望于第三代测序技术应用多组学联合分析时的表现。已有研究证明人工智能能有效解析微生物、代谢物与蛋白质之间的复杂互作网络^[16]。当前组学技术应用核心挑战之一是高昂的研究成本,特别是在多组学技术联合应用时,这一情况尤为显著,但这些前沿研究在龋病精准诊疗领域具有重要战略价值。未来,多组学数据整合、人工智能辅助组学数据分析,以及组学数据与虚拟患者模型的结合,有望成为推动组学技术在龋病诊疗领域取得突破的关键方向。

2 ECC 相关口腔微生物群落特征

基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学的进步不仅深化了我们对龋病发病机制的认知,更重要的是揭示了口腔微生物群落在龋病发展中的动态调控网络^[6]。大量研究表明 ECC 儿童的口腔微生物群落相对于健康儿童的群落存在以

优势菌种变化、多样性改变、功能表达转变为主要特征的失衡状态,且微生物群落结构随着 ECC 的进展会产生明显的时空变化。

2.1 ECC 儿童口腔微生物群落构成

大量基于高通量测序技术的研究发现 ECC 儿童与健康儿童的口腔微生物群落在基因组和群落结构上具有可鉴别的差异性^[4],ECC 儿童口腔中部分有害菌的丰度显著增加,这与龋病严重程度密切相关。宏蛋白质组学研究发现菌群失调可通过改变唾液蛋白质组成(特别是微生物源性蛋白的减少)影响 ECC 进展,ECC 患儿唾液呈现蛋白质多样性降低、低丰度蛋白增多的特征性宏蛋白质组谱^[17]。代谢组学研究揭示,ECC 儿童与无龋儿童的唾液、菌斑微生物功能谱均存在显著差异:ECC 组唾液菌群的碳水化合物代谢增强,脂多糖生物合成通路下调^[18]。菌斑的纵向分析表明,龋活跃儿童微生物组中氨基糖/核苷酸糖代谢、果糖/甘露糖代谢等碳水化合物相关代谢通路的丰度显著高于无龋儿童^[19]。这些差异性理解 ECC,并开发基于微生物组学的 ECC 防治策略的基础。

目前主流认为 ECC 实质上是口腔微环境紊乱导致微生物群落失衡,最终导致致龋菌成为优势菌群,引发牙体硬组织脱矿和分解的病理过程。其中变异链球菌被认为是与 ECC 关联最密切的致病细菌。部分宏基因组研究显示,变异链球菌在 ECC 儿童微生物群中相对丰度非常低,但其在低丰度时也可能作为“核心微生物”发挥作用^[20]。变异链球菌通过代谢糖类产酸导致牙体组织脱矿,同时分泌胞外葡聚糖促进生物膜形成,其强耐酸性更助长了致龋性^[21]。这些致龋特性可能直接竞争性抑制酸敏感共生菌生长,因此在 ECC 个体中,高变异链球菌水平往往仅伴随更低的菌种多样性^[22]。前瞻性研究证实,唾液中的变异链球菌是区分健康与龋活跃儿童最具鉴别力的菌种^[23]。除变异链球菌外,链球菌属(*Streptococcus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、放线菌属(*Actinomyces*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)和普雷沃菌属(*Prevotella*)等其他产酸和耐酸细菌也可以通过增强生物膜环境的酸化来促进龋病的发生^[24]。

除细菌外,高通量深度测序还检测到 ECC 儿童口腔微生物群落中真菌、古菌、病毒的组成与无龋儿童的差异性,尽管这些非细菌微生物的丰度极低^[25]。真菌属中,机会性真菌病原体白念珠菌在口腔中最常被检出,其检出率/携带率与 ECC 严重程度呈显著正相关^[26]。该真菌具有黏附牙面、产酸耐

酸、产糖、溶解胶原等特性,还会改变口腔菌群构成,促进产酸或耐酸菌群增殖,增加变异链球菌、乳杆菌属、普雷沃菌属及斯卡多维亚菌属丰度,并通过增强致龋菌毒力共同营造致龋微环境^[27]。ECC 患儿的龈上菌斑中白念珠菌和变异链球菌的总负荷与活动性龋齿病变比例及严重程度呈正相关,二者的代谢互作(尤其是碳水化合物代谢)可协同增强致病力^[28],Liu 等^[29]通过进行体外实验进一步证实了这一结论。病毒与 ECC 的相关研究很少,但最新的数项研究还是揭示了两者之间的关联。噬菌体是口腔常驻菌群,Al-Hebshi 等^[25]发现链球菌噬菌体 M102 可能通过靶向裂解变异链球菌发挥作用,因此可作为标志物在后续的防治策略中发挥作用;另有研究检测到人类疱疹病毒 IV 型(EB 病毒)可能与 ECC 有正相关性^[30]。

2.2 ECC 相关口腔微生物群落时空变化

在龋病发生、发展及治疗干预过程中,口腔微生物群落呈现显著动态变化特征,且这种变化可能早于临床表现^[31]。具体而言,龋病进展常伴随特定微生物丰度的变化和微生物群落多样性在时间、空间上的系统性改变。

儿童口腔微生物群落构成随龋损状态显著变化,在龋病发展的不同阶段具有特异性。在临床龋病检出前 3 年,口腔微生物群落已经处于以蛋白水解菌群为主的生态失调状态,且其多样性显著高于持续无龋儿童的菌群,这个变化与低龄儿童口腔环境的变化特殊性有关^[32]。口腔微生物群最显著的变化发生于 ECC 发病初期,牙菌斑和唾液微生物群的 α 多样性值与 ECC 患病程度呈现强相关性;龋损进展期菌群的多样性趋于稳定,可能反映致病菌群已占据主导地位,形成相对固定的致病微生态^[33]。不同严重程度的 ECC 微生物群落之间存在显著差异,轻度 ECC 中卟啉单胞菌属丰度较高,聚集杆菌属在中度 ECC 患儿中显著富集,而重度 ECC 则可见更多的厌氧菌^[34]。使用高通量测序技术可以探究口腔微生物群落中本身相对丰度较低的种属在 ECC 发生过程中的变化。研究通过对比无龋、龋前期和龋活跃状态,发现龋前期口腔中罕见杆菌和假单胞菌属丰度降低,棒状杆菌属丰度增加;龋活跃期则消化链球菌和韦荣球菌减少,黏液罗氏菌和金氏菌属显著富集^[35]。现阶段对 ECC 治疗后的菌群变化的研究较为有限,细菌培养研究发现 ECC 治疗后牙菌斑总体丰度及变异链球菌、乳酸杆菌和念珠菌数量显著降低,但这种变化随着治疗后龋齿的复发而反弹^[36]。有研究显示 ECC 患儿在接受全口牙科

治疗 1 个月后口腔微生物群落结构多样性增加,菌斑内致龋菌的相对丰度显著下降,并且治疗后微生物群落的均匀度显著降低,细菌间的相互作用也趋于简化^[37]。但也有研究显示 ECC 儿童全口牙科治疗 3 个月后,虽然致龋菌的丰度略有下降,但下降未达到统计学显著水平,且多数儿童仍维持着致龋性菌群结构^[38]。综合各项研究,尽管 ECC 儿童在接受牙科治疗后致龋细菌的丰度有减少,但总体微生物菌群失调状态仍然持续,需要针对微生物进行更综合的防治。

ECC 口腔微生物群落在空间分布上也存在着差异。ECC 患儿的完整牙面富含黄杆菌属、奈瑟菌属、伯杰菌属和德克斯氏菌属,白垩斑病损中放线菌属和棒状杆菌属显著富集,而龋坏牙本质中隐秘杆菌属、乳杆菌属、巨球形菌属、链球菌属等丰度显著增加^[39]。ECC 进展过程中,菌群 α 多样性在磨牙龋向前牙龋扩展阶段显著降低,而累及下颌前牙时趋于稳定,即随着龋病进展,细菌相互作用的数量与复杂性显著增加,促使菌群结构趋于稳定成熟^[40]。这种成熟的菌群生态系统能够更有效地抵抗宿主免疫反应及药物干预,从而维持病变状态并促进疾病进展。同一颗牙在 ECC 进展过程中从牙面到龋病变深层内的微生物群落同样存在动态变化。在牙本质浅层和深层龋损中,普雷沃菌属和韦荣球菌属的相对丰度较高,表明这两个菌属可能在龋病从牙本质外层向内层进展过程中起重要作用。菌斑比唾液更能区分健康和生态失调的口腔微生物群落,且随着年龄增长,牙菌斑微生物群落比唾液微生物群落对宿主变化更为敏感^[32]。多项研究显示不同的取样会影响菌群的组成,Corralo 等^[41]获取了龋活跃期、龋静止期的不同龋活性位点釉质表面龈上菌斑,其结果进一步证实了这一结论,但宏基因结果显示个体间的差异大于取样点间的差异,这表明总体龋活性状态比采样位点更能影响菌群特征。

总之,在 ECC 的发生发展过程中,唾液与菌斑的微生物群不仅存在组成上的差异,在动态变化的趋势上也存在差异,深入了解这些差异可能对后续龋病预测研究有着深远的意义。

3 ECC 的预测模型

多组学研究的发展,使得除直接利用微生物物种的丰度作为预测标志外,还可以鉴定与龋病状态密切相关的特异性唾液蛋白和代谢物作为潜在精准诊断标志物与干预靶点。现有多项研究探索唾液蛋白质组在儿童龋病风险评估中的应用价值,典型代

表如 Zhou 等^[42]开展的纵向研究,该研究通过质谱分析发现唾液腺分泌调节蛋白 SMR3B 与黏蛋白 7 (mucin-7) 的表达水平与受试者龋病风险状态的演变呈现显著相关性,可能作为动态监测儿童龋病风险的潜在分子标志物。Ruan 等^[43]对 ECC 儿童与无龋儿童唾液的宏蛋白质组学研究发现宿主防御蛋白(如 IgA)与微生物代谢蛋白(如核糖体蛋白)的动态平衡可能影响龋病进程,这些差异表达蛋白或许可以为龋病生物标志物开发及针对宿主-微生物互作的精准干预策略提供新方向。代谢组学技术的应用促进了对小分子代谢物的鉴定,这些代谢物也可部分反映菌群代谢特征并用于识别 ECC 相关生物标志物。最新代谢组学研究揭示,ECC 患儿龈上菌斑中儿茶素、表儿茶素等 15 种最具预测性的特征代谢物的异常富集与微生物群落生化活性改变显著相关^[19]。另有研究采用多组学方法探究龋病状态下唾液微生物的相互作用机制^[44],发现唾液代谢物(包括氨基酸和有机酸)与细菌载量呈正相关,且口腔微生物群对唾液代谢组构成显著影响,说明唾液代谢组也可用于诊断口腔环境生态失调的病理状态。上述基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学的研究证据,有望成为建立更精准的 ECC 预测模型的重要基础^[32]。

现已有不少研究利用微生物群时空变异特征,构建了 ECC 的预测模型。中山大学凌均桢教授团队通过对 50 名 4 岁儿童开展为期 2 年的口腔菌群动态监测,证明口腔微生物群落的变化先于 ECC 临床症状的表现,并基于微生物群时空变异特征,最先构建了通过变异链球菌和普雷沃菌等标志性菌群实现龋病预测的模型,其对 ECC 诊断及未来发病预测的准确率分别为 70% 和 81%^[33]。随着人工智能的高速发展,机器学习在处理高维、非线性数据(如微生物组学数据)时表现出更高的灵活性和准确性,因此在龋病风险预测领域展现出重要潜力,为通过口腔菌群特征预测龋病风险提供了新的途径,也逐步提高了龋齿预测模型中的曲线下面积(area under the curve, AUC),提高了模型的准确性、精确度、灵敏度、特异度^[45],其中 AUC 数值 0.5 = 随机猜测,1.0 = 完美预测,数值越高代表模型判别能力越强。已有研究证实机器学习模型在龋病预测中表现优异。例如,Grier 等^[35]基于 56 名学龄前儿童的唾液微生物组数据结合随机森林算法,鉴定出黏液罗氏菌、链球菌和小韦荣球菌作为 ECC 发病的鉴别标志物,并开发了可预测 ECC 风险的机器学习模型,其 AUC 达 0.89,在最佳阈值下的预测准确率为 85.5%。

Xu 等^[46]研究发现,基于如普雷沃菌 VII 型、放线杆菌属等特征菌群的随机森林模型也可精准预测个体龋病状态(AUC = 0.9)。通过创新性地引入空间维度分析,香港大学牙医学院联合青岛多学科研究团队在 ECC 预测领域取得突破性进展^[47]。该团队在中山大学团队基础上,采用机器学习算法整合单颗牙齿的微生物组特征及其空间关联性,实现了早期 ECC 的单颗牙齿级别诊断准确率达 98%,对临床健康牙齿未来 2 个月内发生龋损的预测准确率达 93%,证实了 ECC 口腔微生物时空变异特征的研究价值。不过机器学习与口腔微生物信息结合预测儿童龋齿的研究仍面临多重挑战,如样本量不足导致的模型过拟合、不同人群数据的应用普适性有限等。后续仍需通过大规模多中心队列验证,并探索可解释性机器学习方法,以增强模型在临床实践中的可信度与应用价值。

目前 ECC 的预测模型研究仍具有明显的局限性。已有基于基因组学和宏转录组学的联合网络分析在非 ECC 的儿童龋齿研究中展现出极高的诊断价值,其预测模型对龋病表型的判断准确率大于 96%^[13]。另外,尽管儿童龋齿预测模型种类在增加,但这些模型尚缺乏对相关预测模型的质量、偏倚风险和临床适用性的全面评估^[2];或仅依赖微生物组学特征而忽略了 ECC 的多因素致病机制。2025 年,Wu 等^[48]通过机器学习结合 16S rRNA 测序技术,建立了口腔菌群特征与龋齿风险的多因素预测模型,并显示出优异的判别效能:针对儿童和母亲群体的龋齿预测 AUC 值分别达到 0.84 和 0.87,证实口腔微生物组学研究结合人口统计学与环境因素可显著提升预测准确性。国内也有研究建立龋病儿童的综合诊断模型^[49],其分析同样表明,当整合特定菌属的丰度变化与宿主因素(如喂养方式)构建多参数预测模型时,其诊断效能优于单一指标预测。这些发现对开发更精准的 ECC 预测模型也具有重要启示意义。

4 小结与展望

ECC 的发生与口腔微生物群落的结构和功能失调密切相关,其中致龋菌的过度增殖和生态失衡是关键特征。近年来,高通量测序、多组学分析和人工智能等技术的突破,推动了口腔微生物组研究进入高精度、系统性分析阶段,并显著提升了基于微生物组的 ECC 预测模型的准确性。然而,现有研究仍存在重要局限:①主要聚焦细菌组,而真菌、古菌和病毒等微生物成员的生态作用亟待进一步深入探

索;②多局限于高丰度微生物,低丰度菌群的潜在“关键信号”功能被忽视;③缺乏对多组学数据的系统性整合,难以全面揭示“微生物-宿主”互作机制;④预测模型存在样本不足、过拟合、人群普适性低的问题。

未来,ECC 口腔微生物群落的研究方向应聚焦:①扩展微生物组研究维度,结合单细胞测序和培养组学技术,解析非细菌微生物(如口腔真菌)-细菌互作在 ECC 中的作用;②利用高通量测序技术及人工智能技术开发具有更高灵敏度检测方法;③推动多组学数据融合,构建 ECC 时空动态模型,整合宏基因组、代谢组和宿主免疫数据,阐明生态失调的驱动机制;④通过多中心队列验证和更多临床试验,证实基于微生物组数据建立的 ECC 预测模型的应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Jiao J, Jing WD, Si Y, *et al.* The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey(2015–2016)[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(2): 168–179.
- [2] Wang XJ, Zhang P, Lu HF, *et al.* Risk prediction models for dental caries in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2025, 15(3): e088253.
- [3] Zhang JS, Huang S, Chen ZG, *et al.* Application of omics technologies in cariology research: A critical review with bibliometric analysis[J]. *J Dent*, 2024, 141: 104801.
- [4] 霍媛媛,韩轩,李雨庆. 龋病相关微生物群落结构与功能的多组学研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(3): 195–199.
- [5] Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Blanco-Pintos T, *et al.* Critical review of 16S rRNA gene sequencing workflow in microbiome studies: From primer selection to advanced data analysis[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 38(5): 347–399.
- [6] 侯明,李昕伟,孙书恺,等. 菌群微生物的多组学技术在儿童龋病研究中的应用[J]. *实用口腔医学杂志*, 2025, 41(2): 283–288.
- [7] Martínez Martínez J, Martínez-Hernández F, Martínez-García M. Single-virus genomics and beyond[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(12): 705–716.
- [8] Callahan BJ, Grinevich D, Thakur S, *et al.* Ultra-accurate microbial amplicon sequencing with synthetic long reads[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 130.
- [9] Moussa DG, Ahmad P, Mansour TA, *et al.* Current state and challenges of the global outcomes of dental caries research in the meta-omics era [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 887907.
- [10] Duran-Pinedo AE. Metatranscriptomic analyses of the oral microbiome[J]. *Periodontol 2000*, 2021, 85(1): 28–45.
- [11] Lin YW, Liang XY, Li ZY, *et al.* Omics for deciphering oral microecology[J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1): 2.
- [12] Tanca A, Palomba A, Deligios M, *et al.* Evaluating the impact of different sequence databases on metaproteome analysis: Insights from a lab-assembled microbial mixture[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82981.
- [13] Espinoza JL, Torralba M, Leong P, *et al.* Differential network analysis of oral microbiome metatranscriptomes identifies community scale metabolic restructuring in dental caries[J]. *PNAS Nexus*, 2022, 1(5): pgac239.
- [14] Aguiar-Pulido V, Huang WR, Suarez-Ulloa V, *et al.* Metagenomics, metatranscriptomics, and metabolomics approaches for microbiome analysis[J]. *Evol Bioinform Online*, 2016, 12(Suppl 1): 5–16.
- [15] Liu JS, Ye SY, Xu XD, *et al.* Multiomics analysis reveals the genetic and metabolic characteristics associated with the low prevalence of dental caries [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2277271.
- [16] Su NC, Lagerweij MD, van der Heijden GJMG. Assessment of predictive performance of caries risk assessment models based on a systematic review and meta-analysis [J]. *J Dent*, 2021, 110: 103664.
- [17] Chen W, Jiang Q, Yan GW, *et al.* The oral microbiome and salivary proteins influence caries in children aged 6 to 8 years[J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1): 295.
- [18] Tang Z, Xu WY, Zhou ZF, *et al.* Taxonomic and functional alterations in the salivary microbiota of children with and without severe early childhood caries (S-ECC) at the age of 3[J]. *Peer J*, 2022, 10: e13529.
- [19] Heimisdóttir LH, Lin BM, Cho H, *et al.* Metabolomics insights in early childhood caries[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(6): 615–622.
- [20] Zheng H, Xie TF, Li SK, *et al.* Analysis of oral microbial dysbiosis associated with early childhood caries[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 181.
- [21] Mao MY, Zhang WJ, Huang ZW, *et al.* Graphene oxide-copper nanocomposites suppress cariogenic *Streptococcus mutans* biofilm formation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 7727–7739.
- [22] Zhang YX, Fang JK, Yang JY, *et al.* *Streptococcus mutans*-associated bacteria in dental plaque of severe early childhood caries[J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1): 2046309.
- [23] Kopycka-Kedzierawski DT, Billings RJ, Feng C, *et al.* A prospective longitudinal study of early childhood caries onset in initially caries-free children [J]. *JDR Clin Trans Res*, 2023, 8(4): 394–401.
- [24] Ribeiro AA, Paster BJ. Dental caries and their microbiomes in children: What do we do now? [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2198433.
- [25] Al-Hebshi NN, Baraniya D, Chen T, *et al.* Metagenome sequencing-based strain-level and functional characterization of supragingival microbiome associated with dental caries in children[J]. *J Oral Microbiol*, 2019, 11(1): 1557986.
- [26] Man VCW, Manchanda S, Yiu CK. Oral Candida-biome and early childhood caries: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int Dent J*, 2025, 75(2): 1246–1260.
- [27] Khachatryan LG, Allahbakhshi F, Vadiyan DE, *et al.* Investigating

the association between *Candida albicans* and early childhood dental caries: A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(12): e0315086.

[28] Jin PP, Wang L, Chen DZ, *et al.* Unveiling the complexity of early childhood caries: *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* cooperative strategies in carbohydrate metabolism and virulence [J]. J Oral Microbiol, 2024, 16(1): 2339161.

[29] Liu Y, Daniel SG, Kim HE, *et al.* Addition of cariogenic pathogens to complex oral microflora drives significant changes in biofilm compositions and functionalities[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 123.

[30] Baker JL, Morton JT, Dinis M, *et al.* Deep metagenomics examines the oral microbiome during dental caries, revealing novel taxa and co-occurrences with host molecules[J]. Genome Res, 2021, 31(1): 64–74.

[31] Tian J, Shi WH, Xu H, *et al.* Differences in sole carbon source utilization of the dental plaque microbiota between caries-free and caries-affected children[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 458.

[32] Kahharova D, Pappalardo VY, Buijs MJ, *et al.* Microbial indicators of dental health, dysbiosis, and early childhood caries [J]. J Dent Res, 2023, 102(7): 759–766.

[33] Teng F, Yang F, Huang S, *et al.* Prediction of early childhood caries *via* spatial-temporal variations of oral microbiota[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(3): 296–306.

[34] Wu LL, Ma B, Yu F, *et al.* Salivary microbiome diversity in Chinese children with various caries states[J]. Clin Oral Investig, 2023, 27(2): 773–785.

[35] Grier A, Myers JA, O’Connor TG, *et al.* Oral microbiota composition predicts early childhood caries onset[J]. J Dent Res, 2021, 100(6): 599–607.

[36] Klinke T, Urban M, Lück C, *et al.* Changes in *Candida spp.*, *mutans streptococci* and *lactobacilli* following treatment of early childhood caries: A 1-year follow-up[J]. Caries Res, 2014, 48(1): 24–31.

[37] Tian J, Zhao BQ, Wang JY, *et al.* The short-term impact of comprehensive caries treatment on the supragingival microbiome of severe early childhood caries[J]. Int J Paediatr Dent, 2024, 34(5): 505–515.

[38] Ratson T, Dagon N, Blumer S, *et al.* Microbiome changes in children treated under general anesthesia for severe early childhood caries: Pilot study[J]. Children, 2022, 10(1): 30.

[39] Jiang W, Ling ZX, Lin XL, *et al.* Pyrosequencing analysis of oral microbiota shifting in various caries states in childhood[J]. Microb Ecol, 2014, 67(4): 962–969.

[40] Gong SG, Switzer J, Hashim Nainar SM, *et al.* Microbiome in early childhood caries: Caries severity-dependent insights [J]. Caries Res, 2025, 59(5): 394–405.

[41] Corralo DJ, Ev LD, Damé-Teixeira N, *et al.* Functionally active microbiome in supragingival biofilms in health and caries [J]. Caries Res, 2021, 55(6): 603–616.

[42] Zhou XZ, Li HZ, Zhu C, *et al.* Analysis of salivary proteomic biomarkers for the surveillance of changes in high-risk status of early childhood caries[J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 572.

[43] Ruan WH, Sun C, Gao QK, *et al.* Metaproteomics associated with severe early childhood caries highlights the differences in salivary proteins[J]. Arch Oral Biol, 2021, 131: 105220.

[44] Li K, Wang JM, Du N, *et al.* Salivary microbiome and metabolome analysis of severe early childhood caries [J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 30.

[45] Gerber GK. AI in microbiome research: Where have we been, where are we going? [J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(8): 1230–1234.

[46] Xu XY, Shan BK, Zhang QX, *et al.* Oral microbiome characteristics in children with and without early childhood caries[J]. J Clin Pediatr Dent, 2023, 47(2): 58–67.

[47] Yang F, Teng F, Zhang YF, *et al.* Single-tooth resolved, whole-mouth prediction of early childhood caries spatiotemporal variations of plaque microbiota [J]. Cell Host Microbe, 2025, 33(6): 1019–1032. e6.

[48] Wu TT, Xiao J, Sohn MB, *et al.* Machine learning approach identified multi-platform factors for caries prediction in child-mother dyads[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 727630.

[49] 林秀燕,赵彩云,石宏. 低龄儿童龋患者唾液微生物群落研究及预测模型构建[J]. 口腔医学研究,2024,40(9): 778–784.

(收稿日期:2025-08-21)
(本文编辑:孙 鑫)