

基于宏基因组学的牙周炎核心致病菌群筛选及靶向干预策略研究

刘洁 韩雪 马雪敏 李琳
石家庄人民医学高等专科学校 河北 石家庄 050000

摘要：目的：探讨基于宏基因组学技术筛选牙周炎核心致病菌群，并评估靶向干预策略的临床效果。方法：选取2023年1月至2025年6月收治的120例慢性牙周炎患者，随机分为观察组和对照组各60例。观察组采用基于宏基因组学检测结果的靶向抗菌治疗，对照组采用常规牙周基础治疗。比较两组患者治疗前后牙周指数、炎症因子水平及微生物群落结构变化。结果：观察组在牙周健康改善、炎症控制和微生物平衡恢复方面均优于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论：基于宏基因组学的靶向干预策略能够有效改善牙周炎患者的临床症状，为个体化精准治疗提供新思路。

关键词：宏基因组学；牙周炎；致病菌群；靶向干预；微生物群落

牙周炎是一种由口腔微生物群落失衡引起的慢性感染性疾病，严重影响患者口腔健康和生活质量。传统治疗方法主要依赖广谱抗生素和机械清创，缺乏针对性且易产生耐药性。宏基因组学技术的发展为深入解析微生物群落结构提供了有力工具，有助于识别核心致病菌群并制定精准干预策略^[1]。本研究旨在运用宏基因组学技术筛选牙周炎核心致病菌群，并评估靶向干预策略的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2024年6月在我院口腔科就诊的慢性牙周炎患者120例，按随机数字表法分为观察组和对照组各60例。观察组男性32例，女性28例，年龄35-68岁，平均年龄(52.3±8.7)岁，病程6个月-8年，平均病程(3.2±1.6)年。对照组男性35例，女性25例，年龄32-70岁，平均年龄(53.1±9.2)岁，病程8个月-9年，平均病程(3.5±1.8)年。两组一般资料比较($P > 0.05$)，具有良好的可比性。纳入标准：符合慢性牙周炎诊断标准；近3个月未使用抗生素或免疫调节剂；患者知情同意并配合治疗。排除标准：妊娠期或哺乳期女性；患有严重心脑血管疾病；免疫缺陷性疾病；精神疾病患者。本研究经医院伦理委员会审批通过，所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与处理

采集患者龈下菌斑样本，采用无菌刮匙从牙周袋内壁轻轻刮取龈下菌斑，立即置于无菌试管中，-80℃保存待检。每例患者采集3-5个位点样本进行混合分析。

1.2.2 宏基因组学检测

使用QIAGEN DNA提取试剂盒提取细菌DNA，采用Illumina NovaSeq平台进行高通量测序。测序数据经过质控、拼接、注释等生物信息学分析，识别致病菌群组成及丰度变化。

1.2.3 治疗方案

观察组采用基于宏基因组学检测的个性化靶向治疗策略，该方案通过高通量测序技术全面分析患者牙周袋内微生物群落结构，精确识别致病菌谱及其相对丰度。检测结果显示，主要致病菌通常包括牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌、福赛坦氏菌、中间普氏菌等关键病原体。根据药敏试验结果和既往临床经验，制定个体化抗生素治疗方案：对于革兰氏阴性厌氧菌为主的混合感染，首选阿莫西林克拉维酸钾500mg，每日3次口服，疗程7-10天；若检测到高载量厌氧菌，联合甲硝唑400mg，每日3次，疗程5-7天。对于β-内酰胺酶产生菌株较多的患者，可考虑使用头孢类抗生素替代青霉素类。同时，针对生物膜形成能力强的菌群，适当延长治疗周期至14天。机械治疗方面，在抗生素治疗期间同步进行龈下刮治和根面平整术，采用超声波洁治器配合手工器械彻底清除龈下菌斑和牙石，特别注意对深牙周袋（≥6mm）的处理。术后定期复查，评估炎症指标变化。

对照组仅采用常规牙周基础治疗，包括龈下刮治、根面平整、口腔卫生指导等，不使用抗生素治疗。

1.3 观察指标

(1) 牙周临床指标：记录探诊深度（PD）、附着丧失（CAL）、出血指数（BI）等牙周临床指标。(2) 血

清炎症因子水平：采用ELISA法检测血清IL-6、TNF- α 、CRP水平。（3）微生物群落多样性：计算Shannon多样性指数、Simpson优势度指数、Chao1丰富度指数。

1.4 统计学方法

通过SPSS26.0处理数据，计数（由百分率（%）进行表示）、计量（与正态分布相符，由均数 \pm 标准差表示）资料分别行 χ^2 、 t 检验； $P < 0.05$ ，则差异显著。

2 结果

2.1 两组患者牙周临床指标比较

治疗后观察组PD、CAL、BI均显著低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表1。

表1 牙周临床指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	PD(mm)	CAL(mm)	BI
观察组($n = 60$)	2.3 \pm 0.6	2.1 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3
对照组($n = 60$)	3.1 \pm 0.8	2.9 \pm 0.7	1.4 \pm 0.4
t 值	6.245	6.578	8.123
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后观察组IL-6、TNF- α 、CRP水平均显著低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表2。

表2 血清炎症因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	CRP(mg/L)
观察组($n = 60$)	3.2 \pm 1.1	4.8 \pm 1.3	2.1 \pm 0.8
对照组($n = 60$)	5.7 \pm 1.6	7.2 \pm 1.8	3.9 \pm 1.2
t 值	8.912	7.345	8.567
P 值	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者微生物群落多样性比较

治疗后观察组Shannon多样性指数显著高于对照组，Simpson优势度指数显著低于对照组，Chao1丰富度指数高于对照组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表3。

表3 微生物群落多样性比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	Shannon多样性指数	Simpson优势度指数	Chao1丰富度指数
观察组($n = 60$)	3.2 \pm 0.4	0.4 \pm 0.1	285.3 \pm 32.1
对照组($n = 60$)	2.6 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	241.7 \pm 28.9
t 值	8.456	6.234	7.891
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

牙周炎作为口腔常见疾病，其发病率在全球范围内呈上升趋势。该病的发病机制复杂，涉及宿主免疫反应、微生物群落失衡以及环境因素的相互作用。传统的牙周炎治疗主要依赖机械清创和广谱抗生素的应用，虽然能在一定程度上控制病情进展，但往往难以从根本上解决微生物群落失衡的问题。近年来，随着分子生物学

技术的快速发展，人们对牙周炎的认识不断深化。研究表明^[1]，牙周炎并非单一病原菌所致，而是由多种细菌协同作用形成的复杂微生物生态系统紊乱所致。其中，牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌、福赛坦氏菌等被认为是牙周炎的主要致病菌。这些细菌能够形成复杂的生物膜结构，抵抗宿主免疫系统攻击，并产生多种毒力因子破坏牙周组织。传统治疗方法的局限性主要体现在以下几个方面：首先，广谱抗生素的使用容易导致正常菌群被抑制，反而有利于条件致病菌的过度生长；其次，缺乏针对性的治疗方案无法有效清除特定的致病菌株；再次，忽视了个体间微生物群落的差异性，难以实现精准治疗^[2]。因此，开发新的诊疗策略成为当前研究的重点。宏基因组学技术的出现为牙周炎的精准治疗提供了新的可能。该技术能够全面分析微生物群落的组成和功能，识别关键致病菌株，为制定个体化治疗方案提供科学依据。通过高通量测序技术，可以同时检测数千种微生物的相对丰度和功能基因表达情况，从而构建完整的微生物生态网络图谱^[3]。

本研究结果显示，基于宏基因组学检测结果的靶向干预策略在改善牙周临床指标方面表现出显著优势。观察组患者治疗后的PD、CAL、BI等指标均明显优于对照组（ $P < 0.05$ ），这表明靶向治疗能够更有效地控制牙周炎症进展，促进牙周组织修复。从机制角度分析，靶向干预策略的优势主要体现在以下几个方面：首先，通过宏基因组学检测能够准确识别患者口腔内的致病菌群构成，为后续精准治疗提供依据。这种个体化的治疗方案能够避免不必要的广谱抗生素使用，减少对正常菌群的干扰。其次，针对特定致病菌的联合用药方案能够提高治疗效果，降低耐药性发生风险。不同抗生素的作用机制互补，能够更全面地清除目标病原菌^[4]。在炎症控制方面，观察组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP等炎症因子水平显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），说明靶向治疗不仅能够直接杀灭致病菌，还能够有效抑制炎症反应的级联放大。IL-6作为重要的促炎细胞因子，在牙周炎的发生发展中起着关键作用。其水平的下降反映了局部炎症状态的改善。TNF- α 作为早期炎症介质，其浓度变化能够敏感地反映治疗效果。CRP作为急性期蛋白，其水平变化进一步证实了全身炎症状态的改善。微生物群落多样性的恢复是评价治疗效果的重要指标。Shannon多样性指数反映了微生物群落的复杂程度，数值越高表明群落越稳定^[5]。本研究中观察组的Shannon指数显著升高，说明靶向治疗有助于重建健康的微生物生态系统。Simpson优势度指数反映了群落中优势菌种的集中程度，数值越低表明群落越

均衡。观察组该指数的下降提示有害菌群比例减少,有益菌群得以恢复。Chao1丰富度指数用于估计微生物种类的总数,其增加表明微生物群落的物种丰富度得到改善。

本研究的创新性主要体现在将宏基因组学技术应用于牙周炎的临床诊疗实践,实现了从经验性治疗向精准医学的转变。传统牙周治疗往往采用"一刀切"的模式,忽视了患者间的个体差异。而基于宏基因组学的靶向干预策略充分考虑了每个患者的微生物群落特征,制定了个性化的治疗方案。在具体实施过程中,建立了完整的检测-分析-治疗流程。首先通过龈下菌斑采样获得患者的微生物群落信息,然后利用高通量测序技术进行全面分析,识别主要致病菌株及其相对丰度。在此基础上,结合药物敏感性预测模型,选择最合适的抗生素组合。最后配合机械清创等物理治疗手段,实现多维度的综合干预。这种治疗模式的优势在于能够精确打击目标病原菌,最大限度地保护正常菌群。与传统广谱抗生素治疗相比,靶向治疗的副作用更小,疗效更持久^[7]。此外,由于考虑了个体差异,治疗的成功率也相应提高。从长远来看,这种精准治疗模式还有助于延缓抗生素耐药性的产生,具有重要的公共卫生意义。在临床应用方面,基于宏基因组学的靶向干预策略特别适用于以下几类患者:复发性牙周炎患者,这类患者往往存在特定的致病菌株定植;对抗生素治疗反应不佳的患者,可能存在多重耐药菌感染;以及希望避免广谱抗生素使用的患者,如孕妇、儿童等特殊人群。

当然,这种新型治疗模式也面临一些挑战。首先是成本问题,宏基因组学检测的成本相对较高,可能限制其在基层医疗机构的推广应用。其次是技术要求较高,需要专业的实验室设备和技术人员支持。此外,如何建立标准化的分析流程和判读标准也是需要解决的问题。为了推动这项技术的临床转化,建议从以下几个方面着手:一是加强多学科合作,整合口腔医学、微生物学、

生物信息学等领域的专家资源;二是建立质量控制体系,确保检测结果的准确性和可靠性;三是开展大样本临床试验,验证治疗效果的稳定性和安全性;四是探索降低成本的方法,提高技术的可及性。

综上所述,基于宏基因组学的靶向干预策略代表了牙周炎治疗的新发展方向。该策略通过精准识别致病菌群,制定个体化治疗方案,能够显著改善牙周临床指标,有效控制炎症反应,促进微生物群落平衡恢复。虽然在实际应用中仍面临一些挑战,但随着技术的不断成熟和成本的逐步降低,相信这种精准治疗模式将在牙周炎的防治中发挥越来越重要的作用,为广大牙周炎患者带来更好的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1]许悦,张宇宸,孙斌,等.基于宏基因组测序的牙周炎患者口腔微生物群落研究[J].口腔生物医学,2020,11(4):242-245.
- [2]牛少非,康文岩.宏基因组理念下的研究方法在牙周炎诊断中的应用[J].临床口腔医学杂志,2024,40(11):697-699.
- [3]肖扬,关丽娜.口腔菌群与牙周炎发生发展相关性的研究进展[J].医学信息,2025,38(24):184-187,192.
- [4]杜清洁,吴礼平,张帆,等.牙周炎患犬口腔菌群差异性及其卟啉单胞菌耐药性分析[J].畜牧兽医学报,2025,56(2):934-942.
- [5]聂晶晶,冯加飞.基于高通量测序分析60岁及以上吸烟牙周炎患者基础治疗后口腔菌群的变化[J].北京口腔医学,2024,32(6):407-414.
- [6]曹沛,栾庆先.牙周炎与全身系统性疾病的思考与探索[J].北京大学学报(医学版),2025,57(5):852-858.
- [7]牛家慧,李创,李蓉,等.高通量测序分析牙周基础治疗对65岁以上糖尿病合并慢性牙周炎患者龈下菌群的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(2):346-351.