

溃疡性结肠炎薄白苔和黄腻苔患者的唾液菌群特征分析*

李丹^{1△} 戴彦成^{1△△} 姚颖桢¹ 张亚利¹ 唐英觉¹ 朱儒雅¹ 石裕¹ 唐志鹏¹

[摘要] 目的: 研究溃疡性结肠炎(UC)薄白苔患者、黄腻苔患者和健康者的唾液菌群特征,以探讨 UC 患者舌苔与唾液菌群之间的关系及其分布差异。方法:选取符合纳入标准的门诊及住院 UC 薄白苔患者 35 例,UC 黄腻苔患者 35 例,健康者(薄白苔)35 例,收集其唾液标本。采用 16S rDNA 基因测序分析技术和生物信息学方法研究 UC 不同舌苔患者唾液菌群的多样性和丰度。结果:UC 薄白苔组、UC 黄腻苔组和健康对照组唾液菌群物种丰富度和多样性差异无统计学意义。健康对照组唾液菌群数量最多,UC 薄白苔组唾液菌群数量其次,UC 黄腻苔组最少。与 UC 薄白苔组比较,UC 黄腻苔组唾液菌群在门水平放线菌门明显增多,在属水平放线菌属、丛毛单胞菌属等增多,罗氏菌属等减少。结论:UC 薄白苔患者和 UC 黄腻苔患者在唾液菌群组成和细菌丰度上差异有统计学意义,黄腻苔患者唾液中存在有益菌的减少和促炎菌的增多,猜测 UC 黄腻苔患者唾液菌群失调更为严重。UC 患者唾液菌群失调类型和功能差异,为探索舌苔形成提供了微生态学依据。

[关键词] 溃疡性结肠炎;唾液菌群;舌苔;薄白苔;黄腻苔;16S rDNA

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.06.03

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Characteristics of salivary microbiota in patients with ulcerative colitis with thin white fur and yellow greasy fur

LI Dan DAI Yancheng YAO Yingying ZHANG Yali TANG Yingjue
ZHU Ruya SHI Yu TANG Zhipeng

(¹Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: TANG Zhipeng, E-mail: zhipengtang@sohu.com

Abstract Objective: To observe the characteristics of salivary microbiota in healthy persons, Ulcerative colitis(UC) patients with thin white fur(UC with TWF) and yellow greasy fur(UC with YGF), in order to explore the relationship between tongue fur and salivary microbiota in UC patients and their distribution differences. **Methods:** Thirty-five patients with UC with TWF, 35 patients with UC with YGF and 35 healthy persons(thin white fur) who met the inclusion criteria were selected and saliva specimens were collected. The diversity and abundance of salivary microbiota in UC patients were studied by 16S rDNA gene sequencing and bioinformatics. **Results:** There was no significant difference in the species richness and diversity of salivary microbiota among UC with TWF group, UC with YGF group and healthy control group. The number of salivary microbiota in healthy people was more than that in UC patients; the number of salivary microbiota in UC with TWF was more than that in UC with YGF. At the phylum level: Compared with the UC with TWF group, *Actinobacteria* in the salivary microbiota of the UC with YGF group increased significantly($P<0.05$). At the genus level: Compared with the UC with TWF group, *Actinomyces*, *Comamonas*, *Alloscardovia* in the salivary microbiota of the UC with YGF group increased significantly($P<0.05$), while *Roseburia* and *Romboutsia* decreased significantly($P<0.05$). **Conclusion:** There are differences in salivary microbiota composition and bacterial abundance between UC with TWF group and UC with YGF group. Beneficial bacteria in saliva decreases and pathogenic bacteria increases among UC with YGF group. It is speculated that UC with YGF patients have more serious salivary microbiota imbalance. The different types and degrees of salivary microbiota imbalance in UC patients provide microecological value for exploring the

*基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划[No:ZY(2018-2020)cccx-2002-01];国家自然科学基金(No: 81873253)

△现就职于广东省中医院珠海医院肝病科

△△现就职于上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脾胃病科

¹上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科,上海中医药大学脾胃病研究所(上海,200032)

通信作者:唐志鹏,E-mail:zhipengtang@sohu.com

formation of tongue coating.

Key words ulcerative colitis; saliva microbiota; Tongue coating; thin white fur; yellow greasy fur; 16S rDNA

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床以反复发作的黏液脓血便、腹泻、腹痛、里急后重为主要表现。近年来,UC发病率呈上升趋势^[1]。UC的发病机制尚未明确,目前认为与遗传易感、菌群失衡、免疫调节及外界环境因素等有关^[2]。肠道菌群可通过多种途径诱发和影响肠道炎症反应,是肠道免疫损伤的激发点^[3]。而唾液菌群是仅次于肠道菌群的微生态体系。有学者通过分析个体的粪便、唾液菌种发现,唾液微生物可以通过消化道在肠道中传播和定植,这使得唾液成为肠道菌群的内源性储库,两者相互联系,共同诱导了肠道的免疫紊乱与炎症反应^[4]。唾液可帮助口腔黏膜保持其完整性,增强修复能力,防止干燥和溃疡形成,并具有重要的免疫调节功能,比如分泌免疫球蛋白A、免疫抑制性细胞因子、防御素和黏蛋白^[5]。因此,研究唾液菌群及口腔微生态环境对进一步了解UC的发病机制有着独特的作用。

舌诊是具有中医特色的望诊内容,舌乃脾之外候,苔为胃气所生,舌苔由脾胃之气蒸化而来。近年来,不同学者尝试从基因表达谱、蛋白组学、微生物组学以及代谢组学等深层次对舌苔形成进行探讨^[6],微生物可通过舌面裂隙和隐窝定居,并形成生物膜影响舌苔厚度^[7]。多项研究证实了UC患者舌苔与疾病表现具有一定相关性^[8-9],然而目前尚缺乏UC不同舌苔患者唾液菌群特征的报道。因此,本研究选取UC薄白苔、UC黄腻苔患者与健康人群的唾液作为标本,用16S rDNA基因测序分析技术和生物信息学方法探讨UC患者舌苔与唾液菌群之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018年3月—2019年2月在上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科、上海市第十人民医院消化内科选取符合本研究标准的薄白苔、黄腻苔UC患者各35例,分别设为UC薄白苔组、UC黄腻苔组。同期在上海中医药大学附属龙华医院体检中心选取薄白苔健康对照者35例,设为健康对照组。

1.2 诊断标准

UC的诊断标准参照2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[10]。舌诊参照《中医诊断学》标准^[11],望舌时在自然光充足的条件下,医者姿势略高于患者,患者采用坐位,头略仰起,尽量张口,自然地将舌伸出口外,充分暴露舌体。由高年资长

期从事中医临床工作的主任医师对患者舌苔进行诊断。

1.3 纳入标准

1.3.1 UC患者纳入标准 符合本研究UC诊断标准,舌苔表现为薄白苔或黄腻苔;肠镜检查距离采样时间不超过6个月;年龄18~80岁;遵守本课题规定的标本采集方法。所有纳入患者均已签署知情同意书。

1.3.2 健康者纳入标准 既往无严重口腔疾病病史;近3个月内无腹胀、腹泻等肠道症状;肠镜检查未见异常;舌苔表现为薄白苔。

1.4 排除标准

1个月内有抗生素和(或)益生菌制剂服用史;目前使用激素或生物制剂治疗者;口腔癌前病变或癌损伤;未处理的空洞龋病变或口腔脓肿;各种原因引起的牙齿缺失8颗牙齿以上者;采集前使用漱口水或1个月内行洗牙、拔牙手术者;有其他自身免疫性疾病者;妊娠期及哺乳期的女性;有药食物染苔、长期吸烟、刮苔等因素严重影响舌苔者。

1.5 标本采集

采集唾液当天,采集者晨起保持空腹,不要刷牙(可清水漱口),用灭菌漏斗引流唾液至1.5 mL EP管,唾液总量1.0 mL以上,标本的采集及运送过程应迅速完成,尽快放入-80℃超低温冰箱冷冻保存(4 h内),直至所有患者及健康对照者样本收集完成统一送检。

1.6 方法

应用E. Z. N. A.® soil提取试剂盒,按照说明书步骤完成样本DNA提取,经过浓度纯度检测后再使用1%琼脂糖凝胶电泳完成DNA质检。检测合格样本使用338F: 5'-ACTCCTACGGGAG-GCAGCAG-3'和806R: 5'-GGACTACHVGGGT-WTCTAAT-3'引物对V3-V4可变区进行PCR扩增,使用2%琼脂糖凝胶回收PCR产物,利用QuantiFluor™-ST(Promega, USA)进行检测定量。经检测,送检105份唾液标本PCR扩增结果均为A,可进行下一步实验。纯化后的扩增片段进一步构建MiSeq文库,并在MiSeq PE300高通量测序平台进行测序。最后使用的UPARSE软件(version 7.1),根据97%的相似度进行OTU(Operational Taxonomic Units)聚类分析,并在此过程中去除单序列和嵌合体。利用RDP classifier对每条序列进行物种分类注释,比对Silva数据库(SSU123),设置比对阈值为70%。依托美吉生信云计算平台,得到唾液菌群的组成和分布情况。

1.7 统计学处理

1.7.1 基线统计方法 采用 SPSS 25.0 对基线数据进行统计分析。计数资料选用 χ^2 检验;计量资料采用单因素方差分析;等级资料使用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.7.2 生物信息学分析 在分析多样性时,选用 Sobs 指数及 Shannon 指数,采用 Wilcoxon 秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在分析 2 组间物种组成差异时,选择 Wilcoxon 秩和检验 (Wilcoxon rank-sum test),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料对比

3 组患者在性别、年龄、BMI 差异无统计学意义 ($P>0.05$);UC 薄白苔组、UC 黄腻苔组在病程、病变范围、疾病活动度方面,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1^[12]。

表 1 各组基线资料比较 例, $\bar{x}\pm s$

分组	HC	UC 薄白苔组	UC 黄腻苔组
性别			
男	16	16	20
女	19	19	15
年龄/岁	36.82±12.10	39.48±12.62	38.86±11.70
BMI	20.81±2.10	21.72±2.49	21.92±2.24
病程/年			
0~<5		23	22
5~<10		9	8
≥10		3	5
病变范围			
E1		12	10
E2		10	11
E3		11	11
疾病活动度 (Mayo 评分)/分			
缓解期		2	3
轻度		23	20
中度		10	11
重度		0	1

2.2 物种注释与评估

2.2.1 Alpha 多样性分析 UC 薄白苔组、UC 黄腻苔组、健康对照组唾液菌群物种丰富度和多样性差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1。

2.2.2 Venn 图 通过对比 3 组菌群物种数量 (OTU)可以看出,健康者唾液菌群数量最多,UC 薄白苔组数量其次,UC 黄腻苔组数量最少。见图 2。

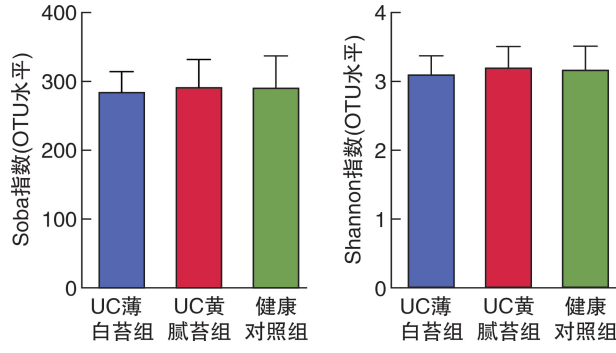


图 1 各组唾液菌群 Alpha 多样性分析

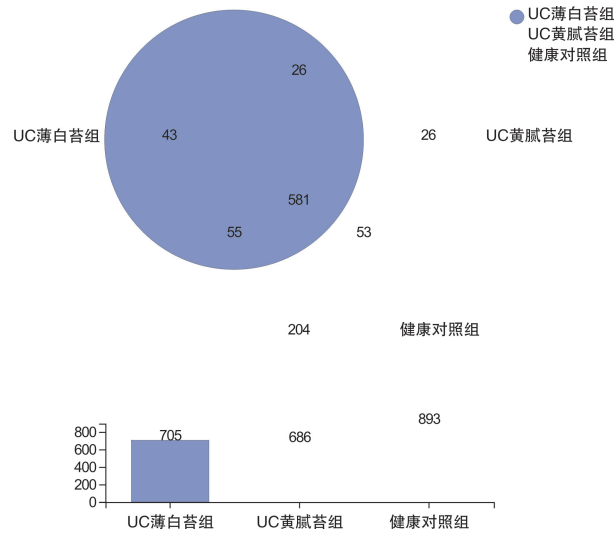


图 2 各组唾液菌群 Venn 图

2.3 物种差异分析

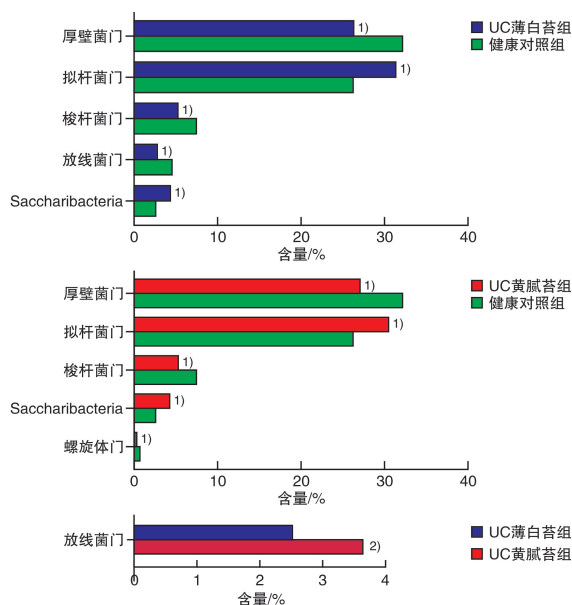
2.3.1 门水平差异分析 与健康对照组比较,UC 薄白苔组患者唾液菌群中厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门等明显减少 ($P<0.05$);而拟杆菌门、Saccharibacteria 等丰度明显增多 ($P<0.05$)。

与健康对照组比较,UC 黄腻苔组患者唾液菌群中厚壁菌门、梭杆菌门、螺旋体门等明显减少 ($P<0.05$);拟杆菌门、Saccharibacteria 等明显增多 ($P<0.05$)。与 UC 薄白苔组比较,UC 黄腻苔组患者唾液菌群中放线菌门明显增多 ($P<0.05$)。见图 3。

2.3.2 属水平差异分析 与健康对照组比较,UC 薄白苔组患者唾液菌群中的链球菌属、纤毛菌属、孪生球菌属、罗氏菌属等丰度明显降低 ($P<0.05$);拟普雷沃菌属等明显增加 ($P<0.05$)。

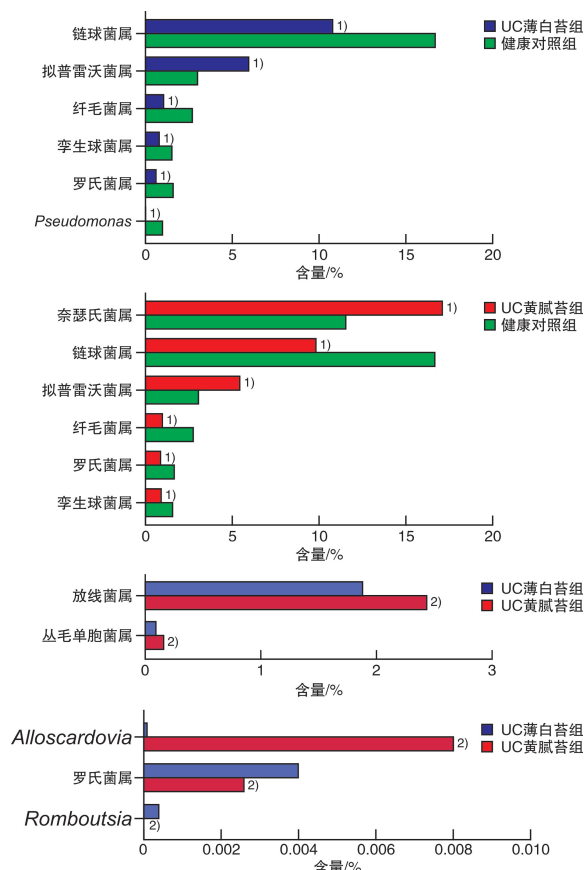
与健康对照组比较,UC 黄腻苔组患者唾液菌群中的链球菌属、纤毛菌属、罗氏菌属、孪生球菌属等丰度明显减少 ($P<0.05$);奈瑟氏菌属、拟普雷沃菌属等丰度明显增多 ($P<0.05$)。

与 UC 薄白苔组比较,UC 黄腻苔组患者唾液菌群中的罗氏菌属、Romboutsia 等明显减少 ($P<0.05$);放线菌属、丛毛单胞菌属、Alloscardovia 等增多。见图 4。



与健康对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与 UC 薄白苔组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

图3 各组唾液菌群在门水平差异比较



与健康对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与 UC 薄白苔组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

图4 各组唾液菌群在属水平差异比较

3 讨论

目前获知人体口腔存在 700 多种微生物,并且建立了人类口腔微生物组数据库(human oral mi-

crobiome database, HOMD)^[13]。口腔微生物主要由牙齿、牙龈沟、舌头、面颊、硬腭和软腭、扁桃体、咽喉和唾液多个部位的菌群组成,其中唾液是口腔微生态最重要的递质之一,大量微生物存在于唾液中。唾液菌群的物种多样性不仅与口腔微生物类似,甚至特异性可能更高,这可能是某些细菌与唾液接触时新陈代谢发生变化,甚至在唾液上发酵和生长^[14]。有研究提示肠道菌群可能最初来源于口腔菌群,人类每天吞下 1.5 L 唾液和数百万口腔微生物,而其中大约有 1 g 细菌(10^{11})随着唾液和食物进入胃肠道,有一部分可定殖其中^[15]。因此,唾液菌群可以影响肠道菌群的组成与变化。如存在于粪便中的一些乳酸杆菌被发现是起源于唾液^[16]。肠道与唾液菌群之间相互联系、互相影响,形成稳定的微生态体系。

唾液菌群可能参与了 UC 的发病过程。唾液包含多种成分,例如细胞因子、免疫球蛋白和抗菌蛋白,参与并维持宿主口腔和全身健康的防御机制^[17]。炎症性肠病患者唾液菌群的改变,提示其口腔中发生炎症免疫反应,并与肠道炎症相关^[18]。有学者发现,唾液菌群中的菌种可能会在某特定情况下异位定居并在肠道中增殖,从而异常激活肠道免疫系统,导致慢性炎症性疾病^[19]。此外,UC 患者可出现各种口腔症状,例如口疮性口炎、口腔溃疡、口干等,唾液菌群与这些表现存在潜在联系。Rautava 等^[20]研究小鼠结肠炎模型中舌头、颊黏膜、唾液及粪便中的微生态环境,发现唾液和粪便样品的微生物多样性的变化是相似的,表明结肠炎模型小鼠肠道炎症不仅存在肠道菌群紊乱,也同时存在唾液菌群的变化和失衡,这为研究人类 UC 患者口腔黏膜病变的病因研究提供了切入点。有研究表明,健康人和 UC 患者之间唾液菌群的物种多样性无明显差异,但是菌群组成及丰度存在差异^[21]。本次研究亦证实,UC 薄白苔组、UC 黄腻苔组与健康对照组 3 组之间唾液菌群多样性及丰富度无明显差异,然而健康对照组的唾液菌种 OUT 数量仍然多于 2 个 UC 组。

本次研究表明 UC 患者唾液中厚壁菌门、梭杆菌门、螺旋菌门等明显减少,而拟杆菌门增多;链球菌属、纤毛菌属、罗氏菌属、孪生球菌属等丰度明显减少,奈瑟氏菌属、拟普雷沃菌属等菌种增多。这之前的研究结果存在异同,如 Said 等^[21]发现 UC 患者唾液微生物群中变形菌门、链球菌属、嗜血菌属等明显减少,拟杆菌门、普雷沃菌属、韦荣球菌属含量显著增加。也有报道称:UC 患者唾液菌群中普氏菌属、消化链球菌属、罗氏菌属、奈瑟氏菌属等菌种明显减少,链球菌属、不动杆菌属、韦荣氏球菌属等增多^[22]。这可能受样本数量、饮食习惯以及实验测序区间的影响。

除此之外,本研究发现,UC 薄白苔组与 UC 黄腻苔组患者唾液菌群在物种多样性及丰富度上差异无统计学意义,但是 UC 黄腻苔组患者唾液菌群 OTU 数较 UC 薄白苔组呈减少趋势。与 UC 薄白苔组比较,UC 黄腻苔组唾液菌群门水平中放线菌门明显增多。既往有研究显示,在牙周炎患者和重度低龄儿童龋患者唾液菌群中,放线菌门数量显著高于健康者^[23-24]。这种差异可能导致唾液微生态环境发生紊乱,引发口腔的炎症反应。

在属水平,UC 黄腻苔组唾液菌群中放线菌属、丛毛单胞菌属等增多,而罗氏菌属、Romboutsia 减少。放线菌属与溶菌酶水平存在负相关,与炎症细胞因子如 IL-1 β 等之间存在一定的正相关性^[20]。溶菌酶是一种抗菌蛋白,来源于嗜中性粒细胞、巨噬细胞和上皮细胞等多种细胞,唾液中唾液溶菌酶高水平,在宿主的机体防御系统中起着重要的作用^[25]。有证据表明,牙龈炎和牙周炎患者的唾液溶菌酶水平较健康受试者显著减少^[26]。有报道发现 UC 患者唾液溶菌酶水平显著低于健康者^[21]。唾液菌群失调与 UC 患者的炎症反应有关,其中放线菌属的显著增加提示溶菌酶水平减少,促炎性细胞因子增多,可能在 UC 患者黄腻苔形成过程中发挥作用。罗氏菌属参与了短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)的产生过程。SCFAs 为肠道菌群的重要代谢产物之一,是肠上皮细胞重要的能量来源,还有调节肠细胞免疫等功能,对保护肠道黏膜、缓解炎症反应、维持肠道稳态发挥巨大作用^[27-28]。罗氏菌属在口腔中的作用研究较为缺乏,浙大口腔医院发现随着儿童龋齿发展,罗氏菌属的丰度显著下降;猜测罗氏菌属可能破坏了唾液菌群的稳态,加重了口腔炎症^[29]。本研究发现 UC 黄腻苔组患者唾液罗氏菌属比 UC 薄白苔患者明显减少,是否与 SCFAs 减少有关,值得深入研究。

本研究通过高通量测序技术,发现 UC 患者唾液菌群多样性及丰富度与健康者比较,无明显变化,但在菌群组成与丰度上存在差异。我们发现 UC 薄白苔患者和黄腻苔患者有着不同的唾液菌群特征,弥补了这方面研究的空白,黄腻苔患者唾液中存在有益菌的减少和促炎性菌的增多,我们猜测 UC 黄腻苔患者唾液菌群失调更为严重。UC 患者唾液菌群失调类型和功能差异,为探索舌苔形成提供了微生态学基础,但唾液菌群对舌苔形成的具体机制仍需进一步研究。

(所有作者无利益冲突)

参考文献

[1] Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. Sci World J, 2013, 14: 296-470.
[2] 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究[J]. 中国中西

医结合消化杂志, 2019, 27(11): 844-849.

[3] 唐英觉, 党延启. 肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3): 226-230.
[4] Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract[J]. E Life, 2019, 8: e42693.
[5] Majster M, Lira-Junior R, Höög CM, et al. Salivary and Serum Inflammatory Profiles Reflect Different Aspects of Inflammatory Bowel Disease Activity[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(10): 1588-1596.
[6] 赵洁, 李福凤, 钱鹏. 舌苔生物信息研究方法与技术概况[J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 612-615.
[7] Yadav SR, Kini VV, Padhye A. Inhibition of tongue coat and dental plaque formation by stabilized chlorine dioxide Vs chlorhexidine mouthrinse: A randomized, triple blinded[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(9): ZC69-74.
[8] 冯炆, 姜璐, 赵功明, 等. 溃疡性结肠炎与舌象的相关性分析研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(58): 211-212.
[9] 方晨曦. 溃疡性结肠炎患者舌象与肠镜表现关系的初步研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
[10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 818-831.
[11] 季绍良, 成肇智. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 40-46.
[12] 李丹, 姚颖桢, 戴彦成, 等. 溃疡性结肠炎薄白苔和黄腻苔患者的肠道菌群特征分析[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(12): 15-20.
[13] Chen T, Yu WH, Izaed J, et al. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information[J]. Database(Oxford), 2010, 2010: baq013.
[14] Gao L, Xu T, Huang G, et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body[J]. Protein cell, 2018, 9(5): 488-500.
[15] Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, et al. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birth-weight infants[J]. mBio, 2013, 4(6): e00782-e00813.
[16] Dalbello F, Hertel C. Oral cavity as natural reservoir for intestinal lactobacilli[J]. Syst Appl Microbiol, 2006, 29(1): 69-76.
[17] Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, et al. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease[J]. Sci World J, 2010, 10: 434-456.
[18] Maynard CL, Elson CO, Hattov RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system[J]. Nature, 2012, 489(7415): 231-241.
[19] Atarashi K, Suda W, Luo C, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. [J]. Science, 2017, 38(6361): 359-365.
[20] Rautava J, Pinnell LJ, Vong L, et al. Oral microbiome

- composition changes in mouse models of colitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 521-527.
- [21] Said HS, Suda W, Nakagome S, et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers[J]. DNA Res, 2014, 21(1): 15-25.
- [22] Zhe X, Qian ZH, Tao X, et al. Dysbiosis and Ecotypes of the Salivary Microbiome Associated With Inflammatory Bowel Diseases and the Assistance in Diagnosis of Diseases Using Oral Bacterial Profiles[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1136-1145.
- [23] 王译彬. 龋病, 牙周炎与口腔健康者唾液微生物多样性比较分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [24] 阮文华, 黄美丽, 高其康, 等. 基于唾液宏蛋白质组学的重度低龄儿童龋患者唾液微生物群落分析[J]. 口腔医学, 2019, 39(8): 673-677.
- [25] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system[J]. Virulence, 2010, 1(5): 440-464.
- [26] Surna A, Kubilius R, Sakalauskiene J, et al. Lysozyme and microbiota in relation to gingivitis and periodontitis[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(2): CR66-73.
- [27] 林日添, 吴维, 刘占举, 等. 短链脂肪酸对肠黏膜稳态免疫调节作用的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(10): 900-905.
- [28] 刘玉静, 肖婷婷, 周俊琴, 等. 肺病患者厚腻苔与微生物态的相关性研究[J]. 河北中医, 2015, 37(4): 510-512.
- [29] Lei X, Xi C, Yuan W, et al. Dynamic Alterations in Salivary Microbiota Related to Dental Caries and Age in Preschool Children With Deciduous Dentition: A 2-Year Follow-Up Study[J]. Front Physiol, 2018, 9: 342.
- (收稿日期: 2020-11-14; 修回日期: 2020-11-14)

读者 · 作者 · 编者

本刊优先刊登“创新性研究文章”说明

为了推进中西医结合消化疾病学科发展, 本刊将优先刊登重要基金资助或国家重大课题的研究成果(包括阶段性研究成果)、新药物和新设备的应用、单中心研究、多中心研究等创新性研究文章。创新性研究文章可申请进入绿色通道刊发。投递该类文章时, 请附基金课题证明文件, 在文章左下角注明基金类型及其编号, 并写一份“关于本文创新性研究情况说明”的文件, 经所在科室主任签字后与证明材料复印件一并寄往编辑部。编辑部初审通过后, 文章进入“审稿绿色通道”处理。经专家审定文章确有创新性, 编辑部将安排网络或纸质刊优先出版。

《中国中西医结合消化杂志》编辑部