·综　　述·　DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.020

口腔菌群与慢性肾脏病双向作用机制及干预策略研究进展*

杨丰瑜[1]，于航星[2]，卫雅妮[2]综述，骆　言[2△]，黎　颖[2▲]审校
1.湖南中医药大学研究生院，湖南长沙 410208；2.重庆市中医院肾病科，重庆 400021

摘　要：慢性肾脏病（CKD）作为全球重要公共卫生问题，因其起病隐匿、进展缓慢，常在肾功能明显受损时才被发现，严重影响患者生活质量，并给家庭和社会带来沉重负担。近年来，随着 CKD 发病率持续上升，其发病机制、早期诊断、干预策略受到广泛关注。该文从口腔菌群与 CKD 相互作用的角度出发，系统综述了肾脏病进展阶段及不同亚型口腔菌群变化趋势，总结了 CKD 通过毒素堆积、免疫障碍、药物干预等途径对口腔菌群组成与功能的影响，以及口腔菌群通过免疫炎症反应及菌群移位等机制对肾脏损伤的进一步加重。并对该方面中西医治疗干预的前沿进展进行了初步探讨。但同时也发现了目前仍存在机制研究不足、临床证据有限、干预标准不统一等问题。未来需进一步加强因果机制研究、推动多组学联合分析和大样本临床验证，实行精准诊断、个体化治疗，以期为延缓 CKD 进展和提升患者生活质量提供新的思路与策略。

关键词：口腔菌群；　慢性肾脏病；　代谢紊乱；　免疫炎症失调；　氧化应激；　干预策略
中图法分类号：R692.5；R780.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9455(2026)20-2869-07

Research progress on the bidirectional mechanism and intervention strategies of oral microbiota and chronic kidney disease*

Yang Fengyu[1]，*Yu Hangxing*[2]，*Wei Yani*[2]，*Luo Yan*[2△]，*Li Ying*[2▲]
1. *Graduate School of Hunan University of Chinese Medicine*，*Changsha*，*Hunan* 410208，*China*；2. *Department of Nephrology*，*Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine*，*Chongqing* 400021，*China*

Abstract：Chronic kidney disease (CKD) represents a significant global public health challenge，often identified only after substantial impairment of renal function due to its insidious onset and gradual progression. This condition markedly impacts patients′ quality of life and places a considerable burden on families and society. In recent years，the rising incidence of CKD has led to increased focus on its pathogenesis，as well as on strategies for early diagnosis and intervention. This article presents a systematic review of the interaction between oral microbiota and CKD，with a focus on the progression stages of kidney disease and the changing trends of oral microbiota across various subtypes. It summarizes the effects of CKD on the composition and function of oral microbiota，which occur through mechanisms such as toxin accumulation，immune disorders，and drug interventions. Additionally，it examines how oral microbiota may exacerbate kidney damage through immune inflammatory responses and microbiota translocation. A preliminary discussion addresses recent advancements in both traditional Chinese and Western medicine concerning treatment and intervention in this area. Nonetheless，the review identifies ongoing challenges，including insufficient mechanistic research，limited clinical evidence，and inconsistent intervention standards. Future efforts should emphasize the investigation of causal mechanisms，encourage multi-omics analyses，and facilitate large-sample clinical validations. The implementation of precise diagnostics and individualized treatments will be essential for developing new strategies to delay CKD progression and enhance the quality of life for patients.

Key words：oral microbiota；　chronic kidney disease；　metabolic disorder；　immune inflammation disorder；　oxidative stress；　intervention strategies

慢性肾脏病（CKD）主要是由长期高血压、高血糖　等多种因素导致的肾脏结构或功能异常改变持续超

*　**基金项目：**重庆市自然科学基金项目（CSTB2025NSCQ-GPX0322）；重庆市科卫联合医学科研重点项目（2023ZDXM002）。
△　**通信作者**，E-mail：sbrina_pipi@163.com。　▲　**共同通信作者**，E-mail：luoyantcm@126.com。
中文引用格式：杨丰瑜，于航星，卫雅妮，等. 口腔菌群与慢性肾脏病双向作用机制及干预策略研究进展[J]. 检验医学与临床，2026，23(20)：2869-2875.
英文引用格式：Yang F Y，Yu H X，Wei Y N，et al. Research progress on the bidirectional mechanism and intervention strategies of oral microbiota and chronic kidney disease[J]. Lab Med Clin，2026，23(20)：2869-2875.

过 3 个月的泌尿系统疾病。由于发病初期临床表现不明显，易被忽视；大多数患者确诊时肾功能已严重受损，疾病已发展至中晚期，病变难以逆转。据世界卫生组织统计数据，现今全球 CKD 患病率逐年递增，成人患病率已超过 10%[1]。CKD 不仅严重影响患者生活质量，还会增加心脑血管疾病等并发症的发病风险，其沉重的医疗负担对患者、家庭和社会均构成重大压力，已成为一项全球性公共卫生挑战。口腔菌群是人体微生物群落的第二大构成成分，包括 700 余种细菌、真菌和病毒。其交错分布于口腔各个部位，在维持口腔及全身健康方面扮演着重要角色。一旦口腔菌群平衡被打破，不仅会带来口腔问题，还可能影响胃肠、心脏、大脑等器官，增加消化系统、循环系统、阿尔兹海默病等并发症的发病风险[2]。现将二者相互影响的可能路径综述如下，旨在为探索“口腔-肾脏”轴的双向管理策略提供新思路。

1　肾脏病进展阶段及不同亚型口腔菌群变化趋势

1.1　CKD 不同进展阶段的口腔菌群演变　CKD 是一种会累及全身各系统的进行性疾病，伴随着疾病的发生、发展，患者体内微生物稳态也会因此被打破而发生变化。口腔作为消化道的起始段，是连接人体内外环境的重要接口。由于同时联系着内外环境，口腔对人体微生态的变化非常敏感，其微生物群落在 CKD 不同分期呈现出特征性渐进改变。Yasuno 等[3]基于 16S rRNA 基因测序技术对 103 例不同分期 CKD 患者唾液样本进行分析发现，CKD 1～2 期与 3～5 期患者口腔菌群在整体 β 多样性方面比较，差异无统计学意义（未加权 UniFrac：$P=0.137$），但加权 UniFrac 有接近显著差异趋势（$P=0.052$），后续的 LefSe 分析也显示出 3～5 期患者坦纳菌属、梭杆菌属、二氧化碳噬纤维菌属、索氏杆菌属等致病菌升高（LDA＞3）。提示口腔菌群局部失调先于整体分离的渐进偏移过程。处于血液透析的终末期肾病（ESRD）患者（即 CKD 5D 期患者）口腔菌群变化最为剧烈，在物种组成及丰度分布方面与 3～5 期比较，差异均有统计学意义（未加权 UniFrac：$P=0.002$，加权 UniFrac：$P=0.035$）。血液透析扰乱了机体免疫与代谢功能，致使链球菌属等条件致病菌持续激增。Campbell 等[4]构建的体外模型也揭示了 ESRD 高尿素环境下口腔致病菌 α、β 多样性的显著增高。提示了口腔菌群有望作为 CKD 进展的监测指标。

1.2　不同亚型 CKD 的口腔菌群特征　CKD 病因复杂，涵盖糖尿病肾病（DKD）、免疫球蛋白 A 肾病（IgAN）、高血压肾损害等多种慢性肾脏疾病。相对于高血压肾病、狼疮性肾炎等临床证据有限的病理类型，IgAN、DKD 因其患病率高、发病机制与黏膜免疫密切相关且糖代谢异常直接对口腔局部环境的影响，而成为口腔微生态环境的重点讨论对象。IgAN 是免疫系统紊乱导致的肾小球系膜区 IgA 的异常沉积，作为诱发 CKD 的常见病因，口腔菌群同样也会受其影响而发生变化。Tangon 等[5]检索了过去 10 年有关 IgAN 患者口腔菌群的多项研究发现，嗜血杆菌属、噬二氧化碳细胞菌属、Cnm^+ 变形链球菌等在 IgAN 患者口腔中显著富集，且其丰富度与血尿、蛋白尿严重程度呈正相关；与估算肾小球滤过率（eGFR）呈负相关，可直接作为将健康者与 IgAN 患者有效区分的优势菌属。动物模型更加佐证了这一观点，有学者通过从重症 IgAN 患者口腔分离的 Cnm^+ 菌株及基因突变株等进行对比实验证实，Cnm^+ 变形链球菌及其重组蛋白可诱导大鼠肾小球系膜细胞增生及 IgA/C3 沉积[6]。支持了口腔致病菌可能通过免疫交叉反应参与 IgAN 这一关键观点。DKD 是长期高血糖引起的肾脏结构和功能障碍疾病。作为 CKD 的常见亚型，二者共享部分口腔菌群特征，但也存在差异性分化。Zhang 等[7]采用 16S rRNA 测序技术分析了 30 例伴慢性牙周炎糖尿病患者的唾液菌群，结果显示，相较于单纯糖尿病患者而言，DKD 患者口腔菌群 α 多样性指数和操作分类单元（OTU）总数均较低，仅保留 9 个独有 OTU，具体表现为孪生菌属、乏养菌属等共生菌显著减少，月形单胞菌属独具优势，且月形单胞菌属的受试者工作特征曲线下面积达 0.713，显示其具有一定的疾病识别能力，二元 Logistic 回归分析进一步提示其丰度与 DKD 发生风险的高相关性，以及作为潜在非侵入性生物标志物的临床应用价值。

2　口腔菌群失衡参与 CKD 发生、发展的具体机制

口腔菌群失衡与 CKD 的启动和进展互为因果，密切相关，其作用机制复杂多变。口腔菌群失衡作为 CKD 的一个重要促进因素，主要通过代谢产物、炎症反应、免疫失衡、氧化应激，以及菌群异位定植这五大核心途径协同参与疾病进展，与肾脏损伤形成恶性循环，加速肾功能衰竭进程。

2.1　致病菌及其代谢产物的介导　口腔致病菌及其代谢产物作为致使 CKD 进展的核心机制，现已获得多维度实验证据支撑。Li 等[8]综述中多项流行病学研究表明，CKD 患者口腔牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌等牙周致病菌丰度增加，并伴随 eGFR 下降与蛋白尿增加风险，为口腔菌群失衡与 CKD 进展关联性提供了强有力的临床证据支撑；在动物模型证据方面，其分析了多种途径诱导的大小鼠牙周炎模型，证实了口腔致病菌可通过突破牙龈屏障进入血循环，散至肾脏等远端器官，引起肾组织炎症、肾小球硬化及间质纤维化，同时还可通过“口腔-肠道-肾脏”轴，影响肠道微生态环境、增加尿毒症毒素和细菌代谢产物生成；其体外研究则表明，牙龈卟啉单胞菌释放的菌毛蛋白、牙龈蛋白酶、脂多糖（LPS）等毒力因子可破坏上皮屏障完整性，同时激活 Tou 样受体（TLR）相关炎症信号，诱导肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-1β、IL-6 等促炎性细胞因子释放，促进宿主免疫失衡和肾脏炎症反应，从而加速 CKD 进展，其指出口腔致病菌可能通过改变肠道菌群、释放毒力因子，参与 CKD 进展。然而目前证据大多数来源于动物模型及体外研究，关于口腔不同菌种及特异性代谢产物在

CKD 的人体具体作用未来仍需结合前瞻性临床试验与多组学研究加以验证。

2.2　系统性炎症反应的持续激活　口腔致病菌及代谢产物不仅可通过循环迁移至肾脏组织，直接导致细胞损伤和功能障碍，还可激活全身及局部免疫应答触发级联炎症反应，形成“菌群-炎症-肾脏损伤”病理机制轴。有学者检索了 Web of Science 、PubMed 等多个数据库，系统分析了合并牙周炎的 CKD 患者炎症标志物，结果显示，与健康者或单纯 CKD 患者比较，合并牙周炎患者血液及唾液 C 反应蛋白、TNF-α，以及众多炎症介质水平普遍偏高，此外，还发现牙周治疗可有效降低炎症标志物水平[9]。表明牙周炎症会加剧全身慢性炎症负荷，参与 CKD 疾病进展。Li 等[10]通过灌胃构建了伴牙龈卟啉单胞菌感染的小鼠 CKD 模型，连续感染 7 周后小鼠出现肾功能下降、肾小球病变、肾组织炎症细胞浸润；其进一步研究发现，牙龈卟啉单胞菌上清液诱导了巨噬细胞向 M1 表型极化，增加 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子释放，进而激活肾小球系膜细胞核因子-κB/NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3（NLRP3）炎症通路，引发炎症级联反应和铁死亡，最终导致系膜细胞功能障碍及肾组织损伤。此外，有学者在高糖培养的人肾小球系膜细胞中发现，高糖环境下在牙龈卟啉单胞菌释放的 LPS 刺激后转化生长因子-β1（TGF）-β1 mRNA 表达上调 1.70 倍，Smad 家族蛋白 3（Smad）3 磷酸化水平升高 2.55 倍，差异均有统计学意义（$P=0.022$、0.012），同时Ⅰ型胶原 α2 链（Col1a2）、α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）等促纤维化基因 mRNA 表达显著增加，而 TGF-β1 抑制剂可显著逆转上述变化，提示牙龈卟啉单胞菌在将炎症反应转化为纤维化反应起核心驱动作用[11]。然而目前研究主要来源于横断面调查、动物模型和体外细胞实验，缺乏能串联“口腔菌群失衡-炎症激活-肾脏损伤”全过程的大样本前瞻性研究进行因果验证，且对牙龈卟啉单胞菌上清液诱导细胞出现脂质过氧化累积及细胞活力下降导致铁死亡发生的具体分子机制，以及在肾脏损伤中的作用尚需进一步验证。

2.3　免疫稳态的失衡　口腔菌群不仅通过促炎性细胞因子级联反应直接损伤肾脏结构，更关键的是其持续激活的免疫信号破坏了宿主免疫系统稳态，形成慢性炎症与免疫失衡的恶性循环，从而加速肾脏疾病的进展。多项临床研究表明，CKD 合并牙周炎患者血液 C 反应蛋白、TNF-α 等炎症因子水平显著升高，并伴随中性粒细胞、单核/巨噬细胞和淋巴细胞功能异常，与肾功能下降密切相关，提示口腔菌群失衡可能通过破坏宿主免疫稳态促进肾脏损伤[12]。而 CKD 患者由于尿毒症环境、营养不良、免疫功能受损更易发生牙周感染，持续存在的感染灶又可进一步诱导免疫失衡。在动物模型证据方面，Adamowicz 等[13]通过构建合并牙龈卟啉单胞菌感染的 CKD 小鼠模型发现，牙龈卟啉单胞菌可在肾脏大量定植，造成持续感染，进一步促进了肾脏巨噬细胞浸润增加，肾小球及肾小管损伤加重，表现为蛋白尿，血肌酐（SCr）、尿素氮水平显著升高。证实了口腔致病菌在原有 CKD 基础上通过扰乱免疫微生态环境稳态加重肾功能损伤的重要作用途径。有研究系统阐述了牙龈卟啉单胞菌的次要菌毛蛋白，通过与树突状细胞（DCs）表面 C 型凝集素受体发生特异性结合，侵入 DCs 并逃逸宿主免疫监视[14]。通过激活 DCs 内的蛋白激酶 B（Akt）-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制自噬的形成，同时通过蛋白激酶 B-叉头框蛋白 O1（Akt-FOXO1）通路阻断细胞程序性凋亡，延长被感染 DCs 存活时间。同时牙龈蛋白酶、LPS 可促进辅助性 T 淋巴细胞（Th17）分化并抑制调节性 T 淋巴细胞（Treg）介导的免疫耐受，诱导 IL-17 等促炎性细胞因子持续释放，引起中性粒细胞过度活化和适应性免疫失衡，为全身慢性炎症和肾脏损伤提供持续免疫刺激。综合现有动物实验和体外研究推测，口腔致病菌可能通过介导 DCs 功能、诱导 Th17/Treg 失衡，持续激活先天与适应性免疫反应。然而感染 DCs 成为活菌载体迁移至肾脏并直接介导肾脏损伤的假说在 CKD 肾脏组织中的直接验证尚处于空白阶段，未来仍需进一步验证其因果关系及潜在干预靶点。

2.4　氧化应激的加剧　在免疫稳态失衡的基础上口腔菌群通过进一步激活巨噬细胞、中性粒细胞释放过量活性氧（ROS），诱导氧化应激，造成系统性氧化/抗氧化稳态失衡。一项对 CKD 合并牙周炎患者的横断面研究表明，CKD 合并牙周炎患者谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化标志物水平显著高于单纯 CKD 患者，且与菌斑指数、探诊深度、临床附着丧失等牙周参数密切相关[15]。Li 等[16]通过病例对照研究也发现，IgAN 合并牙周炎患者血浆总氧化状态、氧化应激指数显著升高，而总抗氧化状态显著降低，且 eGFR 与探诊深度、牙龈出血指数均呈负相关。提示氧化应激可能是牙周炎与 IgAN 相互加剧的重要病理环节。张潇尹等[17]引用的牙周炎大鼠模型显示，肾组织丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷水平显著升高，而锰超氧化物歧化酶、谷胱甘肽水平显著下降，且线粒体 DNA 氧化损伤也呈加剧趋势。另有实验观察到伴随脂质过氧化出现了肾小管刷状缘破坏、细胞内脂滴增加等改变[13]。这些现象证实了牙周炎可通过脂质过氧化途径，加剧氧化应激，引发肾组织损伤。上述研究涉及的体外实验从细胞学角度验证了牙龈卟啉单胞菌可诱导 ROS 快速产生、酪氨酸蛋白激酶 2（JAK2）磷酸化，以及 IL-6、IL-1β 水平升高，同时可能通过 c-Jun 氨基末端激酶/c-Jun 信号轴增强氧化应激。过量 ROS 可氧化脂质、蛋白质和核酸，损害细胞与线粒体功能，放大炎症反应及细胞凋亡[13,16-17]。不过现有研究并非全部直接来源于肾脏细胞实验，特定口腔菌种引起的 ROS 变化与人类 CKD 进展的因果关联也尚不明确，需通过调整口腔菌群、改善氧化应激、延缓 CKD 进展仍需更多前瞻性研究给予支撑。

2.5　菌群的异位定植　除加剧局部氧化应激反应

外，口腔致病菌也可通过血循环播散定植在肾小球、肾小管和间质中，形成持续性感染灶，通过持续激活适应性免疫反应推动肾脏炎症与纤维化的慢性进展。Wang 等[18]整合宏基因组测序与代谢组学发现，ESRD 患者肠道中迟缓埃格特菌、具核梭杆菌等致病菌富集，产丁酸菌减少，血清尿毒症毒素升高。粪菌移植实验提示这样的菌群变化在小鼠肾脏纤维化和氧化应激方面的加重作用。Chen 等[19]构建了具核梭杆菌牙龈沟接种的大鼠牙周炎模型，并运用细菌 16S rRNA 基因测序技术于肾实质组织中检出具核梭杆菌核酸序列，证实了该口腔致病菌经血流播散途径向肾脏等远端器官的异位定植，同时其观察到Ⅰ型胶原、纤连蛋白、α-平滑肌肌动蛋白等纤维化标志物表达水平显著上调，其用具核梭杆菌对人肾小管上皮 HK-2 细胞进行进一步处理发现，异位定植的具核梭杆菌还可激活 TGF-β/Smad 2/3 及 β-联蛋白通路，直接诱导肾小管上皮细胞表型转化和纤维化。虽然 Khor 等[20]研究表明，口腔细菌可随唾液吞咽进入胃肠道，在屏障或微生态环境稳态受损时于肠道异位定植，改变微生态环境稳态，为菌群“口腔-肠道”的易位提供了理论依据；Rusu 等[21]研究也支持肠道菌群失衡在 CKD 进展中的关键作用；但目前尚不能确定这种改变是本身来源于肠道菌群，还是易位至肠道的口腔菌群所致，未来需在“口腔-肠道-肾脏”水平对特异性菌群开展同源性追踪调查才能确认口腔来源的菌群与肾脏损伤的因果关系。

3　CKD 引发口腔菌群失衡的具体机制

在口腔菌群紊乱通过代谢产物入血、免疫炎症反应、氧化应激等多条路径直接或间接加剧肾脏损伤的同时 CKD 本身也可通过体内尿素、硫酸吲哚酚等尿毒症毒素的蓄积，免疫缺陷的加剧，以及治疗药物的干预等相关因素的直接或间接影响改变口腔微生态环境，削弱口腔免疫防御功能，推动口腔优势菌种由有益菌向致病菌的转化，进一步干扰口腔微生态环境平衡。

3.1　尿毒症毒素的蓄积　CKD 进展至中晚期时肾小球滤过能力锐减，肾脏排泄代谢废物的能力显著下降，导致尿素、肌酐、吲哚硫酸盐等尿毒症毒素在血液中大量蓄积，直接和间接地改变了口腔的微生态环境，扰乱菌群平衡，促进条件致病菌增殖。Costa 等[22]对 CKD 患者和健康者唾液进行了采样比较发现，CKD 患者唾液尿素、肌酐等氮质废物，以及 pH 值均显著升高，肠杆菌科细菌检出率也相对增加，部分分离株还展现出耐药性和脲酶活性，提示肾功能下降所致口腔微生态环境改变可能选择性促进条件致病菌的增殖。为进一步探究其机制，研究人员构建了体外培养模型模拟 ESRD 患者唾液尿素水平变化，结果显示，高尿素环境显著提高口腔菌群的 α、β 多样性，改变群落结构，具体表现为甲状腺球蛋白 5（TG5）等致病菌属增多，而奈瑟菌和链球菌等减少[4]。同时硫酸吲哚酚、对甲酚硫酸酯等尿毒症毒素还可通过增加上皮细胞氧化应激和促炎性细胞因子的产生，诱导内皮功能障碍、减少一氧化氮生物利用度，导致口腔黏膜破损和愈合迟缓，为口腔致病菌提供了更多生态位点[23]。虽然尿毒症毒素通过改变口腔 pH 值、氧化应激等促进耐碱致病菌扩增的途径已被证实，但特定毒素对口腔菌群的直接重塑仍处于空白阶段，未来需开展更多的细胞和动物实验进行深入挖掘。

3.2　免疫功能的障碍　有研究发现，CKD 患者尿毒症毒素不仅可通过改变口腔微生态环境扰乱菌群平衡，还可通过抑制免疫反应增加致病菌扩增优势，降低清除效率。Adamowicz 等[13]在合并牙龈卟啉单胞菌感染模型中发现，CKD 小鼠对该菌的清除能力显著下降，感染时间持续延长，并呈现出更严重全身炎症反应和肾脏损伤。证明了 CKD 可通过免疫功能受损，使牙龈卟啉单胞菌获得更优秀的生存和增殖优势。进一步体外实验显示，CKD 患者体内蓄积的硫酸吲哚酚等尿毒症毒素可损害巨噬细胞和 B 淋巴细胞功能，削弱其对病原体的吞噬、识别能力，以及体液免疫反应。Nagakubo 等[24]则指出，唾液分泌型 IgA 作为黏膜免疫系统的主要免疫球蛋白可通过结合细菌表面抗原阻止其黏附于口腔黏膜上皮，同时促进细菌凝集和吞噬清除，CKD 患者因饮食限制、治疗药物等种种原因导致的唾液分泌量减少，以及流速改变直接减少了 IgA 的分泌，削弱其对口腔各菌群位点的物理冲刷作用及对致病菌的免疫排斥作用。Rojas 等[25]也强调，巨噬细胞、B 淋巴细胞、IgA 等免疫成分共同决定口腔黏膜微生态环境稳态，免疫功能的异常很大程度上会导致生态位的改变和菌群失调。虽然可根据上述研究推测 CKD 通过尿毒症毒素蓄积、免疫清除障碍致使致病菌扩增、局部炎症加重，但特定毒素、唾液 IgA 的具体变化、免疫细胞功能对口腔菌群的同步追踪尚处于假说阶段，还需更加整合性的研究才能验证其因果关系的连续性。

3.3　CKD 治疗药物的干预　CKD 不仅可通过尿毒症毒素的蓄积和免疫功能的障碍对口腔微生态环境稳态进行干预，其治疗所选用的长期药物也是菌群失衡过程中的重要影响因素。钙通道阻滞剂（CCB）作为 CKD 高血压治疗的核心药物，能通过多通道阻断提供独立于血压的肾脏保护作用，可显著降低蛋白尿及醛固酮水平[26]。但横断面研究结果显示，长期规律服用 CCB 等降压药的患者福赛坦氏菌、齿垢密螺旋体等主要口腔致病菌在龈上菌斑中的线性判别分析评分增加了近 3 倍。有机制研究表明，这种菌群失调与硝酸盐还原菌丰度降低密切相关，提示 CCB 等降压药可能通过改变口腔局部氮代谢环境，选择性富集牙周病原菌，加重口腔微生态环境恶化风险[27]。利尿剂如呋塞米、氯噻嗪等作为 CKD 的另一种常用降压药物，则可通过促进体液排泄、减少唾液分泌而诱导口干症。唾液流量降低导致口腔黏膜干燥、脆弱，易继发创伤性病变及机会性感染，此外，唾液抗菌成分如乳铁蛋白、溶菌酶的减少改变了口腔微生态环境平

衡，为白色念珠菌等从共生菌转化为致病菌的条件致病菌提供了定植和侵袭机会[28]。但现有研究少有涉及 CKD 治疗药物干预的动物模型，因此，在证据方面存在着层级断层的现象，未来需补充各个层级的试验才能拥有更具逻辑的因果验证。

4　干预治疗

近年来，随着口腔菌群与 CKD 双向作用机制的深入研究，调节口腔菌群也成为改善 CKD 病情的新型道路。目前，多通过口腔基础治疗、CKD 基础管理、微生态环境干预、中医药干预 4 条路径改善口腔微生态环境、减轻系统性炎症，从而延缓肾功能恶化。

4.1　口腔基础治疗　非手术牙周治疗作为改善口腔菌群的基础治疗措施主要通过龈下刮治和根面平整，机械清除牙周袋内菌斑生物膜与牙结石，减少牙龈卟啉单胞菌等致病菌丰度，减轻牙周炎症症状。对牙周袋≥5 mm 患者联合牙周手术，以及阿莫西林、甲硝唑等抗菌药物的短期辅助可增强对致病菌的杀灭效果，减少口腔致病菌及其代谢产物如 LPS 的入血扩散，降低血清 IL-6、TGF-β1 等促炎性细胞因子水平，抑制 IL-6/信号传导子与转录激活子 3 与 TGF-β/Smad 信号通路的活化，从而实现减轻氧化应激损伤、延缓 eGFR 下降及肾纤维化进程的目标[29-30]。

4.2　CKD 基础管理　CKD 患者基础治疗是维持口腔微生态环境稳定的重要前提。血压、血糖、蛋白尿的规范化控制、水电解质酸碱平衡紊乱的及时纠正有助于减轻尿毒症毒素对口腔微生态环境的影响，同时还要重视长期使用药物治疗 CKD 对口腔的不良影响[31]。如 CCB 导致牙龈增生、利尿剂药物引起口干等，这些因素均可能促进菌斑堆积和口腔菌群失衡[28,32]。因此，在 CKD 长期管理过程中应定期进行口腔检查，由肾内科与口腔科共同评估用药及感染风险，实现多学科协同管理。

4.3　微生态环境干预　微生态环境干预是近年来较受关注的新路径，维生素的补充、高膳食纤维饮食结构、益生菌制剂的使用均有助于改善口腔及肠道微生态环境。维生素 D 的规律补充可间接增强牙槽骨健康，减少骨质吸收量，有利于有益菌黏附[33]。高膳食纤维饮食则通过调节口腔和肠道菌群来增加纤维发酵菌群丰度，降低血清 TNF-α、γ 干扰素等促炎性细胞因子水平，减少Ⅰ、Ⅲ型胶原表达，从而起到减轻微炎症反应、延缓肾纤维化进程等作用[34-35]。而对合并慢性牙周炎的 CKD 患者，有研究发现，益生菌、益生元等微生态制剂一段时间的规律服用可使乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌在与其他微生物竞争口腔营养生长物质方面更具优势[36]。且直接抑制了变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌等有害菌的增殖，侧面降低了有害菌及代谢产物入血引起的炎症反应，起到减轻 CKD 患者肾脏负担的作用[29]。

4.4　中医药干预　多项研究和临床实践证明，中医药在改善口腔微生态环境和保护肾功能方面也独具优势。部分中药如甘草、大黄可通过抑制致病菌生长、抗炎、抗氧化等作用保护口腔黏膜屏障，并在体外或动物实验中表现出抑制肾小管上皮细胞凋亡和胶原沉积的肾脏保护作用[37-40]。而对复方，网络药理学研究确定了六味地黄丸中诸多活性成分如猪苓酸 C、泽泻醇 B 与多个牙周炎相关靶点均有较好的结合潜能，基因本体和京都基因与基因组百科全书富集分析进一步预测其可能通过调控炎症反应及磷酸肌醇-3 激酶（PI3K）-Akt、TNF 信号通路，理论上平衡成骨与骨破坏，为有益菌定植提供有利位点，从而保护牙周组织[41]。Lin 等[42]进行的网络 Meta 分析纳入 41 项随机对照试验（RCT）共 3 562 例 DKD 患者，结果显示，六味地黄丸联合西药在降低尿白蛋白排泄率、SCr 方面疗效显著，其活性成分熟地黄、山茱萸、山药等经实验研究提示可通过调控 TGF-β1/Smad 和 PI3K-Akt 通路抑制肾小管上皮细胞凋亡和细胞外基质沉积，延缓肾纤维化进程。但需指出的是上述中医药研究多聚焦于单一靶点，尚缺乏同时检测口腔菌群与肾脏病理变化的整合性药效学研究。

5　总结及展望

5.1　研究结论　本文系统阐述了 CKD 不同进展阶段及代表性亚型中口腔菌群特征性演变规律，同时揭示了口腔菌群及其代谢产物通过炎症反应、免疫紊乱、氧化应激、易位定植等多种路径对肾脏损伤的加剧，以及 CKD 所造成的毒素蓄积、免疫失衡、治疗药物的干预等对口腔菌群结构的重塑，最后梳理了目前常用中药单体及复方对口腔疾病和肾脏病的双重干预效果。中西医干预虽展现出广阔应用前景，但仍存在因果机制研究不足、临床证据有限、干预标准缺失等问题。未来需深化多组学联合研究，推进大样本临床验证，以实现精准诊断与个体化治疗，为改善口腔菌群、延缓 CKD 进展提供新策略。

5.2　现阶段面临的主要问题与挑战　（1）因果机制研究不足。尽管 CKD 不同分期及亚型的口腔菌群特征已有较多临床描述，但现有研究多为横断面设计，且样本量小、随访期短，无法确立因果转化关系，限制了结论的可靠性[3]。（2）多组学整合深度欠缺。现有“口腔-肠道-肾脏”轴研究多孤立进行，宏基因组、代谢组、转录组等数据缺乏系统整合，仍需标准化测序流程、构建多维度调控网络，以形成临床可操作的预测模型[43]。（3）现有中药及复方研究多分别聚焦于口腔疾病或肾脏疾病的独立干预，缺乏二者的交叉验证，网络药理学预测结果仅为理论假说，未来尚需大样本、多中心随机对照临床试验用以支持“口腔-肾脏”双重改善效应[41]。（4）早筛指标与干预时机尚未建立。尽管唾液炎症标志物在 CKD 伴牙周炎患者中已呈现改变，但基于口腔菌群的 CKD 早期筛查标准尚未建立，牙周干预的最佳时机与获益人群仍不明确[9]。

5.3　未来展望　（1）深化纵向因果研究：面对因果转化关系研究的不足，未来应针对预测的关键靶点及通路，有序开展“口腔菌群-肾病”动物模型和大样本前瞻性队列研究，用以明确口腔菌群改变与 CKD 进展的

纵向因果关系,同时突破 16S rRNA 的组成分析局限,整合宏基因组、代谢组、转录组等,直接评估口腔菌群与 CKD 双向作用机制,为因果推断提供相关的数据层面的证据支撑。(2)构建“口腔-肠道-肾脏”跨器官多组学调控网络:面对目前口腔、肠道、肾脏的相对孤立研究应通过计算机模拟预测、动物试验、RCT 的逐步推进建立标准化多组学数据采集与分析流程,构建跨器官的多维度调控网络,明确口腔菌群是如何通过肠道菌群及其代谢产物影响肾脏功能的,从而实现从孤立器官研究到“口腔-肠道-肾脏”轴的整合跨越。(3)推进中药及复方的交叉验证:中西医结合在此方面展现出巨大的干预前景,但针对目前现有中医药研究在口腔与肾脏领域的割裂现状,同时检测某一中药或复方在双方层面的交叉验证试验是目前最为迫切的需求。未来可通过表面等离子体共振等技术验证预测靶点,同时开展以口腔菌群-肾脏功能为双重终点的大样本随机对照临床试验,建立中药在“口腔-肾脏”双重改善效应的循证医学证据链,明确其直接调控作用与量效关系,为精准干预提供支撑。(4)建立以口腔菌群为导向的 CKD 早筛体系与牙周干预时机:就前文所述,CKD 3～5 期及以上患者口腔牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌等“红色复合体”丰度升高,以及罗思氏菌属等共生菌减少。DKD 患者厚壁菌门/变形菌门比值改变、月形单胞菌属富集。IgAN 患者 Cnm^+ 变形链球菌、颗粒链菌属富集等菌群的改变均可作为早期筛选肾脏病患者的鉴别标志物。而唾液右旋丙氨酸、尿素、pH 值等代谢指标也具有明显的辅助诊断价值。未来可基于特定菌属组合及代谢标志物开发无创早筛试剂盒,结合 eGFR 与尿蛋白等指标提高 CKD 早期检出率。CKD 3～5 期作为口腔菌群与肾脏病的关键转折期,建议同时开展对该期患者常规口腔菌群筛查与牙周健康程度的评估。对已出现牙龈卟啉单胞菌等优势致病菌富集、牙周探诊深度≥4 mm 或龈沟出血指数升高患者应在肾病专科与口腔科的协同管理下尽早启动牙周基础治疗干预,并定期复查口腔菌群动态变化,以阻止口腔菌群与肾脏损伤通过炎症免疫反应等途径形成恶性循环。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨丰瑜:文章构思设计、文献检索筛选、论文撰写;于航星、卫雅妮:文献核查、数据核对、资料汇总、内容优化;骆言、黎颖:论文修改指导、整体框架把控、文章质量控制、审校。

参考文献

[1] Kalantar-Zadeh K,Jafar T H,Nitsch D,et al. Chronic kidney disease[J]. The lancet,2021,398(10302):786-802.

[2] Baker J L,Welch M W,Kauffman K M,et al. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health [J]. Nat Rev Microbiol,2024,22(2):89-104.

[3] Yasuno T,Tada K,Takahashi K,et al. Dysbiosis of oral bacteria in patients with chronic kidney disease[J]. Renal Replacement Therapy,2024,10(1):63.

[4] Campbell P M,Willmott T,Summers A,et al. Investigating oral microbiome dynamics in chronic kidney disease and post-transplantation in continuous culture[J]. Microbiol Spectr,2024,12(11):e0059824.

[5] Tangon N,Kumfu S,Chattipakorn N,et al. Links between oropharyngeal microbiota and IgA nephropathy: a paradigm shift from isolated microbe to microbiome[J]. Microbiol Res,2025,292:128005.

[6] Naka S,Matsuoka D,Misaki T,et al. Contribution of collagen-binding protein Cnm of Streptococcus mutans to induced IgA nephropathy-like nephritis in rats[J]. Commun Biol,2024,7(1):1141.

[7] Zhang D,Liu W,Peng L,et al. Difference in oral microbial composition between chronic periodontitis patients with and without diabetic nephropathy[J]. BMC Oral Health,2022,22(1):12.

[8] Li L,Zhang Y L,Liu X Y,et al. Periodontitis exacerbates and promotes the progression of chronic kidney disease through oral flora, cytokines, and oxidative stress[J]. Front Microbiol,2021,12:656372.

[9] Tavares L T R,Saavedra-Silva M,López-Marcos J F,et al. Blood and salivary inflammatory biomarkers profile in patients with chronic kidney disease and periodontal disease:a systematic review[J]. Diseases,2022,10(1):12.

[10] Li X,Yao C,Lan D M,et al. Porphyromonas gingivalis induces chronic kidney disease through crosstalk between the NF-κB/NLRP3 pathway and ferroptosis in GMCs [J]. Curr Med Sci,2024,44(5):932-946.

[11] Sakanwa E,Mizutani K,Mikami R,et al. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide promotes mesangial cell fibrosis via transforming growth factor-beta1/Smad signaling pathway in high glucose[J]. J Dent Sci,2025,20(2):989-994.

[12] Baciu S F,Mesaroș A ș,Kacso I M,et al. Chronic kidney disease and periodontitis interplay:a narrative review[J]. Int J Environ Res Public Health,2023,20(2):1298.

[13] Adamowicz K,Lima Ribeiro A S,Golda A,et al. Bidirectional interaction between chronic kidney disease and porphyromonas gingivalis infection drives inflammation and immune dysfunction[J]. J Immunol Res, 2025, 2025: 8355738.

[14] Megihl M M,Cutler C W. Oral microbes and mucosal dendritic cells,"spark and flame" of local and distant inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1643.

[15] Iwasaki M,Borgnakke W S,Awano S,et al. Periodontitis and health-related quality of life in hemodialysis patients [J]. Clin Exp Dent Res,2016,3(1):13-18.

[16] Li J,Zhang Y,Lu H,et al. Alterations in oxidative stress biomarkers and helper T-cell subgroups in patients with periodontitis and IgA nephropathy[J]. J Periodontal Res, 2024,59(2):325-335.

[17] 张潇尹,于洋. 牙龈卟啉单胞菌介导慢性肾病发生发展的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版),2023,17(5):328-334.

[18] Wang X，Yang S，Li S，et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents[J]. Gut，2020，69(12)：2131-2142.
[19] Chen P，Lin X，Zhang C，et al. Fusobacterium nucleatum-infected periodontitis promotes renal interstitial fibrosis in rats through the TGF-β/SMAD2/3 and β-catenin signaling pathways[J]. Gene，2024，927：148729.
[20] Khor B，Snow M，Herrman E，et al. Interconnections between the oral and gut microbiomes：reversal of microbial dysbiosis and the balance between systemic health and disease[J]. Microorganisms，2021，9(3)：496.
[21] Rusu M，Ichim C，Anderco P，et al. Gut-kidney axis：unraveling the role of the microbiome in chronic kidney disease[J]. Biomedicines，2026，14(1)：109.
[22] Costa C F F A，Merino-Ribas A，Ferreira C，et al. Characterization of oral Enterobacteriaceae prevalence and resistance profile in chronic kidney disease patients undergoing peritoneal dialysis[J]. Front Microbiol，2021，12：736685.
[23] Khabibova N N，Olimova D V. Uremic toxins and their classification：mechanisms of oral mucosal damage in chronic kidney disease[J]. Int J Med Sci Clin Res，2025，5(2)：47-51.
[24] Nagakubo D，Kaibori Y. Oral microbiota：the influences and interactions of saliva，IgA，and dietary factors in health and disease[J]. Microorganisms，2023，11(9)：2307.
[25] Rojas C，Gálvez-Jirón F，De Solminihac J，et al. Crosstalk between body microbiota and the regulation of immunity[J]. J Immunol Res，2022，2022：6274265.
[26] Zhao M，Zhang Z，Pan Z，et al. N-/T-Type *vs*. L-Type calcium channel blocker in treating chronic kidney disease：a systematic review and Meta-analysis[J]. Pharmaceuticals(Basel)，2023，16(3)：338.
[27] Kim H J，Shim K W，Na H S，et al. Assessing the effect of antihypertensives on plaque microbiota in patients with periodontitis and hypertension using 16S rRNA sequencing：a cross-sectional study[J]. J Periodontol，2023，94(4)：529-541.
[28] Bhat S，Nangia R，Sethi N，et al. Oral candidiasis：a common manifestation of xerostomia and chronic renal failure：a report of two case series[J]. Arch Dent Res，2023，13(2)：126-130.
[29] Rajaratnam H，Abdul Rahman N A，Hanafi M H，et al. Exploring the outcomes of non-surgical periodontal therapy in modulating periodontal parameters，renal function，and inflammatory biomarkers in chronic kidney disease patients with periodontitis[J]. PeerJ，2025，13：e19492.
[30] Li S，Cao H，Zhang Y，et al. Periodontal disease and chronic kidney disease：mechanistic insights and novel therapeutic perspectives[J]. Front Cell Infect Microbiol，2025，15：1611097.
[31] Kidney Disease：Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int，2024，105(4S)：S117-S314.
[32] Speroni S，Giuffrè M，Tura T，et al. Calcium antagonist-induced gingival overgrowth：a case report and literature review[J]. Diagnostics(Basel)，2025，15(3)：320.
[33] Moszura J，Gawlak-Socka S，Pęksa J，et al. The role of Vitamin D3 in periodontal health：implications for bone metabolism，immune modulation and inflammation control[J]. Nutrients，2026，18(4)：577.
[34] Jayasinghe T，Jenkins J，Medara N，et al. Dietary fibre modulates body composition，blood glucose，inflammation，microbiome，and metabolome in a murine model of periodontitis[J]. Nutrients，2025，17(7)：1146.
[35] Taguchi S，Azushima K，Yamaji T，et al. Effects of tumor necrosis factor-α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy[J]. Sci Rep，2021，11(1)：23587.
[36] Homayouni Rad A，Pourjafar H，Mirzakhan E. A comprehensive review of the application of probiotics and postbiotics in oral health[J]. Front Cell Infect Microbiol，2023，13：1120995.
[37] Khan S F，Shetty B，Fazal I，et al. Licorice as a herbal extract in periodontal therapy[J]. Drug Target Insights，2023，17：70-77.
[38] Basist P，Zahiruddin S，Khan M U，et al. Metabolite profiling and nephroprotective potential of Glycyrrhiza glabra L. roots against cisplatin-induced nephrotoxicity in vitro and in vivo[J]. Iran J Basic Med Sci，2022，25(11)：1286-1298.
[39] 杨桂梅，孙玉梅，颜淑云，等. 大黄素对内毒素诱导的牙龈成纤维细胞 ROS/MAPK/AP-1 通路及炎性因子表达的影响[J]. 实用口腔医学杂志，2022，38(3)：359-363.
[40] Feng H Y，Wang Y Q，Yang J，et al. Anthraquinones from Rheum officinale ameliorate renal fibrosis in acute kidney injury and chronic kidney disease[J]. Drug Des Devel Ther，2025，19：5739-5760.
[41] Luo Y，Liu C，Liu J，et al. Exploration of Liuwei Dihuang Pill on periodontitis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Medicine(Baltimore)，2025，104(20)：e42466.
[42] Lin M，Zhang H，Liu S，et al. Efficacy of "Dihuang pill prescriptions" combined with conventional treatment for diabetic kidney disease：a network meta-analysis and systematic review[J]. Medicine(Baltimore)，2023，102(39)：e35290.
[43] Dong L，Ji Z，Sun J，et al. Multi-omics investigation of Porphyromonas gingivalis exacerbating acute kidney injury through the gut-kidney axis[J]. mSystems，2025，10(2)：e0113624.

（收稿日期：2025-12-26　修回日期：2026-04-26）
（编辑：伍晓敏　陈晶）