

· 综述 ·

口腔微生态与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关性研究进展

王欢欢¹, 韩继明¹, 李建华^{2,3}, 钱小顺^{3,4}, 刘霖^{3,4*}

(¹延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 中国人民解放军总医院第二医学中心;²心血管内科;⁴呼吸与危重症医学科, 北京 100853;³中国人民解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘要】 近年来,睡眠呼吸障碍的高发病率及潜在风险被广泛关注。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)作为各年龄段最常见的睡眠呼吸障碍,已严重威胁到人类健康。口腔微生态作为“人类微生物组计划”的重要组成部分,其生物群落结构、功能与OSAS及其合并症的发生发展密切相关。本文就口腔微生态与OSAS的相关研究展开综述,为临床深入研究提供参考。

【关键词】 睡眠呼吸暂停;阻塞性;口腔微生态;口腔微生物

【中图分类号】 R56

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.10.165

Progress of correlation between orol microecology and obstructive sleep apnea syndrome

WANG Huan-Huan¹, HAN Ji-Ming¹, LI Jian-Hua^{2,3}, QIAN Xiao-Shun^{3,4}, LIU Lin^{3,4*}

(¹Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China; ²Department of Cardiology, ⁴Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 In recent years, the high incidence rate and potential risk of sleep disordered breathing have been widely concerned. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), as the most common sleep-related breathing disorders of all ages, has seriously threatened human health. Oral microecology is an important part of Human Microbiome Project. Its biological community structure and function are closely related to the occurrence and development of OSAS and its complications. This paper reviews the research on oral microecology and OSAS so as to provide reference for further clinical studies.

【Key words】 sleep apnea, obstructive; oral microecosystem; oral microorganisms

This work was supported by the Special Scientific Research Project for Military Healthcare (19BJZ34), the Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases in 2018 (NCRCG-PLAGH-2018008), the Military Medical Project for Young Scholars of Chinese PLA General Hospital (QNC19054), and the Special Scientific Research Project in the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital (ZXD2008).

Corresponding author: LIU Lin, E-mail: liulin715@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是临床常见的潜在性致死性疾病,成年人患病率为4%~9%,且随着年龄增长患病率呈现上升趋势^[1-3]。已有研究证实OSAS可引发一系列临床合并症,包括心脑血管疾病、代谢障碍及神经认知障碍等,给患者家庭及社会医疗保健系统带来沉重的负担^[4]。Pan等^[5]一项涉及34382例患者参与的荟萃分析发现,OSAS不仅是心血管疾病死亡的独立危险因素,也是全因死亡的独立危险因素。

OSAS患者发病机制不全相同,可能与上气道

解剖平面狭窄、睡眠中上气道扩张肌反应不足、高环路增益或低觉醒阈相关。目前OSAS机制学研究尚处于初级阶段,深入探究OSAS患者的发病机制,切断联系通路是我们潜在的治疗靶点^[6]。随着“人类微生物组计划”的大力开展,从微生态学角度挖掘OSAS的发生机制是一种新思路。口腔微生物群落因取材方便,成为“全民个体微生物组检测项目”的重点关注对象^[7]。几项临床研究已发现口腔微生态失衡与OSAS及其合并症的发生、发展密切相关^[8-11]。鉴于此,本文围绕口腔微生态与OSAS的

收稿日期: 2020-11-27; 接受日期: 2021-05-11

基金项目: 军队保健专项科研课题(19BJZ34); 国家老年疾病临床研究中心2018开放课题(NCRCG-PLAGH-2018008); 解放军总医院军事医学青年项目(QNC19054); 解放军总医院第二医学中心专项科研课题(ZXD2008)

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

最新研究成果进行综述,为 OSAS 机制学的进一步研究提供参考。

1 口腔微生物生态的定义

人体口腔中细菌种类约 700 余种,其中 30%~40% 不可培育,是人体最复杂的微生物集群之一^[12]。口腔微生物生态是定植于口腔的微生物组,由口腔组织器官和存在于口腔中各种微生物群两大部分组成。在口腔固有结构提供的适宜环境下,微生物之间以及微生物与宿主之间相互栖息、相互拮抗,维持着一种动态平衡^[13]。正常情况下,口腔微生物群会随人体不同生长时期动态变化,直到成年,口腔结构固定,口腔微生物多样性增加,使口腔菌群维持动态平衡,有利于抵御外来病菌或伤害的刺激,维护人体健康^[13,14]。但考虑其防御能力有限,一旦受到超负荷的细菌、真菌、外界环境及个体压力等因素影响,口腔内菌群组成、比例失调,口腔微生物生态受到病原菌的迁移定植、菌血症、炎症因子侵袭及自身免疫等影响,可引发口腔疾患、食道癌、胰腺癌、冠心病及系统性红斑狼疮等疾病^[13]。因此,积极探讨口腔微生物生态作为疾病治疗新靶点对促进人类整体健康有现实意义。

2 口腔微生物生态与 OSAS 的研究进展

OSAS 是易被忽视的高发疾病^[15]。近年来,随着微生物学的高速发展,通量指纹技术、荧光原位杂交及宏基因组学等微生物菌群检测技术的出现,口腔微生物生态与 OSAS 相关研究取得了一些初步成果。

2.1 口腔微生物指标对 OSAS 有预警作用

一项关于 OSAS 与牙周炎关系的横断面研究发现,100 例 OSAS 患者中有 73% 的人群患有中/重度牙周疾病,而口腔微生物菌群间稳态的打破是口腔致病菌侵袭牙周组织,引发牙周炎的主要原因,提示 OSAS 与口腔微生物生态失衡密切相关^[8]。Ko 等^[9]对 OSAS 患者口腔样本进行 16s rRNA 焦磷酸测序和生物活性分析发现,轻度 OSAS 患者较健康人牙龈卟啉单胞菌相对丰度显著上升,中重度 OSAS 较轻度 OSAS 患者口腔中吉米菌相对丰度显著增高。另一项高通量测序结果还发现,与健康儿童相比,OSAS 儿童口腔菌群结构和丰度发生明显变化,硬毛菌门、变形杆菌门、拟杆菌门、梭菌门和放线菌门成为其最优势的门,占总序列的 98.6%^[2]。可能由于 OSAS 患者上气道塌陷,气道压力改变会显著减少空气流量,从而影响上呼吸道的水分和氧含量,使 OSAS 患者口咽菌群发生紊乱^[16]。考虑到 OSAS 与健康人群口腔菌群的差异,我们或许可通过对社区人群口腔优势菌的检测来筛查潜在的 OSAS 患者,并对其进行及早干预。此外,唾液样本与口腔样本的关联性最强,是维持口腔微生物生态平衡的重要因素。有研究显示

与健康成人相比,OSAS 患者呼吸紊乱指数增高,唾液中三叶因子(trefoil factor ,TFF)3 含量增加,TFF3 与口腔中唾液蛋白结合形成“连接肽”,可使口腔黏液黏度增加,加剧上呼吸道阻力,导致 OSAS 发生或加重^[10]。TFF 是一类含有一个或几个三叶因子结构的分泌蛋白,与黏液蛋白相互作用,影响黏液黏度,主要表达在唾液腺中^[17]。目前 OSAS 的诊断主要依据患者主诉与多导睡眠监测,此过程昂贵且漫长。上述研究表明,OSAS 患者口腔中的卟啉单胞菌、吉米菌及 TFF3 水平较健康人群高,可作为 OSAS 患者筛查指标应用于临床。

2.2 从口腔微生物生态角度认识 OSAS 的发生机制

有关 OSAS 发病机制的研究还处于探讨阶段。上气道解剖平面狭窄、上气道扩张肌反应不足和低觉醒阈值等是目前 OSAS 的主要发生机制^[6,18]。OSAS 患者多有先天性上气道狭窄或肥胖,上气道的横截面积减小,使其咽部标准闭合压升高,易引起上气道塌陷,导致 OSAS 发生。此外,睡眠时个体的上气道扩张肌接受较少的呼吸驱动中心及负压压力感受器的调节,大多数扩张肌活力下降,以颏舌肌后坠阻塞上气道最为常见,会导致 OSAS 患者病情加重。OSAS 患者的间歇性低氧及高碳酸血症可直接刺激人体的外周化学感受器,加快肺通气,缓解高碳酸血症。但过度通气会使个体发生低碳酸血症,反馈到呼吸中枢会使患者出现呼吸暂停或者低通气,如此周而复始的呼吸运动称为周期性呼吸,促进或加重 OSAS。OSAS 患者上气道呼吸肌、胸廓、膈肌异常运动可改变胸腔内负压,刺激皮层觉醒导致患者主诉夜尿增多、憋醒等^[18,19]。随着“人类微生物组计划”的大力开展,从微生物生态学角度挖掘 OSAS 的发生机制是一种新方式。肥胖是 OSAS 最为显著的危险因素之一,OSAS 发生率随体质指数、颈围、腰臀比的增加而增加^[20]。吴宇佳等^[21]研究比较了肥胖者与正常体质者口腔微生物组成及代谢通路,发现肥胖组口腔中丹毒丝菌纲、产黑色素普雷沃氏菌及唾液普雷沃氏菌等相对丰度均高于正常体质组,且与营养和能量代谢、人体疾病等通路相关的基因在肥胖组中显著富集,提示口腔微生物菌群与肥胖密切相关。口腔是呼吸与消化过程的始发器官,与消化道菌群休戚相关。Schmidt 等^[22]对不同地域人群的口腔及肠道菌群宏基因组测序,比较其不同菌种转移指数评分发现,59% 的口腔微生物会频繁地向肠道转移和定植,其中潜在致病菌及龋齿致病菌具有较高的转移评分。口腔微生物进入肠道后,通过替代原有的共生菌破坏微生物群落的稳定性,促进特定致病菌的选择性生长,侵入及定植在肠道组织中,损害肠屏障的完整性,改变肠道微环境,促使疾病发生^[23]。大量研究发现粪便样本与口腔

样本微生物群落高度相关,在同一个体口腔和肠道内均检测出相对丰度高的普雷沃氏菌属^[21,24,25]。口腔菌群的紊乱可直接影响肠道菌群及其代谢途径和产物的变化。普雷沃氏菌主要参与碳水化合物及蛋白质发酵,其在肠道中作为产氢菌与需氢的产甲烷菌互利共生,使得机体从食物中更有效地摄取营养成分^[21]。肠道中普雷沃菌丰度增加会使支链氨基酸水平升高,支链氨基酸通过激活雷帕霉素复合物-1 反馈性抑制胰岛素信号级联反应,导致胰岛素抵抗,使血糖浓度升高。升高的血糖通过下丘脑连接交感神经刺激胰岛 B 细胞分泌过量胰岛素,产生高胰岛素血症。高胰岛素血症不仅会使食欲亢进,产生多食症状,而且可促使过多的能量被脂肪组织摄取,导致脂肪细胞膨胀,出现肥胖^[26]。肥胖会导致气道脂肪过度堆积和颈部脂肪压迫,直接引起人体的上气道狭窄进而促进 OSAS 的发生发展。此外,口腔的共生微生物群具有代谢活性,口腔微生态失调使得口腔环境 PH 值下降,这种酸性环境有利于病原菌的生长繁殖,导致白细胞介素家族、肿瘤坏死因子等促炎细胞因子分泌增加,介导呼吸道炎性水肿,诱发或加重 OSAS 发生^[13]。Nizam 等^[27] 研究指出,OSAS 应被视为低度慢性炎症性疾病,与正常人群相比,OSAS 患者唾液及血液中白细胞介素-6 水平显著升高^[28]。扁桃体也是口腔微生态的重要组成部分。Sarmiento 等^[29] 对行扁桃体切除术的 OSAS 儿童进行扁桃体细菌培养,发现金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、亚硫酸杆菌和化脓性梭菌等潜在致病性细菌的种类及丰富增高,提示口腔微生态失衡可直接导致扁桃体肥大或扁桃体炎,使口咽部通道狭窄,加速 OSAS 的发生发展。

对口腔微生物组学的研究可以揭示 OSAS 潜在的病理过程,从而为 OSAS 的诊断提供方向。但目前关于口腔微生态失衡影响 OSAS 发生发展的研究较少,尚需大样本量对 OSAS 患者与健康受试者进行宏基因组测序技术分析,检测其口腔微生物功能基因的多样性,对氨基酸合成代谢通路、脂类代谢通路等功能通路中的关键基因进行详细比较分析,寻找与 OSAS 相关的关键功能基因,从口腔微生态角度认识 OSAS 的发生机制。

2.3 调节口腔微生态有望成为防治 OSAS 及其合并症的新策略

OSAS 及其临床合并症严重威胁人类生命健康,但现有治疗措施仍以对症、缓解症状为主,无法达到根治。Ko 等^[30] 比较无创正压通气治疗前后 OSAS 患者口腔标本的细菌组成,发现孪生球菌属丰度显著下降,葡萄球菌属丰度增加,提示口腔菌群丰度的高低与 OSAS 治疗效果存在紧密联系。有研究证实,孪生球菌属参与动脉粥样硬化斑块的形成,而

动脉粥样硬化斑块是 OSAS 相关高血压发生发展的重要因素,通过干扰口腔中孪生球菌属丰度可有效减少 OSAS 患者相关高血压的发生^[31]。葡萄球菌是一种能减少 NO₃ 的口腔细菌,可通过 NO₃-NO₂-NO 途径产生 NO,改善内皮细胞功能,降低 OSAS 相关高血压的发生。Chattopadhyay 等^[32] 研究指出,通过益生菌干预可促进个体口腔菌群的多样性及丰度回升,有效抑制口腔病原菌如变形链球菌、乳酸杆菌等的生长繁殖。减少口腔病原菌的种类及丰度,对恢复口腔微环境的稳态,减少由病原菌介导的呼吸道炎性水肿引发的上气道阻塞有很大帮助。鉴于此,积极开展口腔益生菌干预 OSAS 的尝试似乎是很有希望的^[33]。

3 小结与展望

综上,目前国内外关于口腔微生态与 OSAS 的相关研究仅报道了不同程度 OSAS 患者唾液中菌群种属、丰度的差异及儿童 OSAS 患者与健康人群口腔微生物菌群的差异,但并不能证实两者间的因果关系。且目前缺乏益生菌干预和(或)无创正压通气治疗对 OSAS 患者口腔微生态影响的干预性研究证据。因此,证实口腔微生态变化在 OSAS 病理生理过程中的作用,加大对 OSAS 患者的干预性研究是未来我们应该努力的方向。

【参考文献】

- [1] 史晓彤,王翔宇,刘君瑜,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与口腔疾病关系研究进展[J]. 中国实用口腔杂志, 2019, 12(11): 684-688. DOI: 10.19538/j.kq.2019.11.011. Shi XT, Wang XY, Liu JY, et al. Research progress on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and oral diseases[J]. Chin J Prac Stomatol, 2019, 12(11): 684-688. DOI: 10.19538/j.kq.2019.11.011.
- [2] Xu H, Li X, Zheng X, et al. Pediatric obstructive sleep apnea is associated with changes in the oral microbiome and urinary metabolomics profile: a pilot study[J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(9): 1559-1567. DOI: 10.5664/jcs.m.7336.
- [3] Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-disordered breathing[J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(4): 1093-1116. DOI: 10.1212/01.CON.0000522245.13784.16.
- [4] Alvarez-Sabín J, Romero O, Delgado P, et al. Obstructive sleep apnea and silent cerebral infarction in hypertensive individuals[J]. J Sleep Res, 2018, 27(2): 232-239. DOI: 10.1111/jsr.12571.
- [5] Pan L, Xie X, Liu D, et al. Obstructive sleep apnea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies[J]. Sleep Breath, 2016, 20(1): 345-353. DOI: 10.1007/s11325-015-1295-7.
- [6] 段祥强,郑宏良. OSAHS 发病机制与治疗方式选择的探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(17): 1376-1380. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.17.022. Duan XQ, Zheng HL. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome study on pathogenesis and prognosis[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31(17): 1376-1380. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.17.022.
- [7] 何金枝,徐欣,周学东. 口腔微生物与全身健康研究进

- 展[J]. 微生物与感染, 2017, 12(3): 139-145. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-6184. 2017. 03. 003.
- He JZ, Xu X, Zhou XD. The oral microbiota and human health[J]. J Microbes infect, 2017, 12(3): 139-145. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-6184. 2017. 03. 003.
- [8] Loke W, Girvan T, Ingmundson P, *et al.* Investigating the association between obstructive sleep apnea and periodontitis [J]. J Periodontol, 2015, 86(2): 232-243. DOI: 10.1902/jop.2014.140229.
- [9] Ko CY, Hu AK, Chou D, *et al.* Analysis of oral microbiota in patients with obstructive sleep apnea-associated hypertension[J]. Hypertens Res, 2019, 42(11): 1692-1700. DOI: 10.1038/s41440-019-0260-4.
- [10] Siber-Hoogbeem R, Schicht M, Hoogbeem S, *et al.* Obstructive sleep apnea and rhonchopathy are associated with downregulation of trefoil factor family peptide 3 (TFF3)-implications of changes in oral mucus composition[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185200. DOI: 10.1371/journal.pone.0185200.
- [11] Jia P, Zou J, Yin S, *et al.* Analysis of the salivary microbiome in obstructive sleep apnea syndrome patients[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2020, 2020: 6682020. DOI: 10.1155/2020/6682020.
- [12] Kilian M. The oral microbiome-friend or foe? [J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126 (Suppl 1): 5-12. DOI: 10.1111/eos.12527.
- [13] 王左敏. 口腔微生态失衡与全身健康的关系[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(3): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1002-0098. 2019. 03. 001.
- Wang ZM. Relationship between oral microecological imbalance and systemic health[J]. Chin J Stomatol, 2019, 54(3): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 1002-0098. 2019. 03. 001.
- [14] 向盈盈, 皮婷, 宋飞, 等. 口腔微生态研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(8): 162-166. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-4706. 2020. 08. 029.
- Xiang YY, Pi T, Song F, *et al.* Progress on oral microecology[J]. J Kunming Med Univ, 2020, 41(8): 162-166. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-4706. 2020. 08. 029.
- [15] Minichbauer BC, Sheats RD, Wilder RS, *et al.* Sleep medicine content in dental hygiene education[J]. J Dent Educ, 2015, 79(5): 484-492.
- [16] Zhang X, Wang S, Xu H, *et al.* Metabolomics and microbiome profiling as biomarkers in obstructive sleep apnoea: a comprehensive review[J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(160): 200220. DOI: 10.1183/16000617.0220-2020.
- [17] 孙勇, 王良喜. 三叶因子家族研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(1): 49-52. DOI: 10.16151/j. 1007-810x. 2015. 01. 015.
- Sun Y, Wang LX. The research progress of trefoil factor family[J]. Parenter Enteral Nutr, 2015, 22(1): 49-52. DOI: 10.16151/j. 1007-810x. 2015. 01. 015.
- [18] 郭超花. OSAHS的可能发病机制、对人体的危害及诊疗新进展[D]. 太原:山西医科大学, 2010.
- Guo CH. The pathogenesis, effect, diagnosis and treatment of OSAHS[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2010.
- [19] 杜剑霞. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者觉醒阈值的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019.
- Du JX. The study of awakening threshold in patients with obstructive sleep apnea [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019.
- [20] 于悦, 谭慧文, 刘奕姝, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病情严重程度的影响因素及代谢相关激素与临床相关指标的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 947-953. DOI: 10.12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 00. 142.
- Yu Y, Tan HW, Liu YS, *et al.* Disease severity-related factor and associations of metabolism-related hormones and clinical related parameters in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(8): 947-953. DOI: 10.12114/j. issn. 1007-9572. 2021. 00. 142.
- [21] 吴宇佳, 迟晓培, 陈峰, 等. 肥胖者唾液微生物宏基因组学特点[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(1): 5-12. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-167X. 2018. 01. 002.
- Wu YJ, Chi XP, Chen F, *et al.* Salivary microbiome in people with obesity: a pilot study[J]. J Peking Univ (Health Sci), 2018, 50(1): 5-12. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-167X. 2018. 01. 002.
- [22] Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, *et al.* Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract[J]. Elife, 2019, 8: e42693. DOI: 10.7554/eLife.42693.
- [23] 朱崑, 秦环龙. 口腔微生物与口腔疾病、肠道菌群、肠道疾病的关联性研究进展[J]. 上海预防医学, 2020, 32(3): 256-261. DOI: 10.19428/j. cnki. sjpm. 2020. 19528.
- Zhu Y, Qin HL. Advances in research of correlation between oral microbes and oral diseases, intestinal flora and intestinal diseases[J]. Shanghai J Prev Med, 2020, 32(3): 256-261. DOI: 10.19428/j. cnki. sjpm. 2020. 19528.
- [24] Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body[J]. Nature, 2014, 509(7500): 357-360. DOI: 10.1038/nature13178.
- [25] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(7): 2365-2370. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.
- [26] 冯玲, 杨凡. 肠道菌群与肥胖及胰岛素抵抗的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(8): 826-828. DOI: 1008-6579(2013)08-0826-03.
- Feng L, Yang F. The relationship between intestinal flora and obesity and insulin resistance [J]. Chin J Child Health Care, 2013, 21(8): 826-828. DOI: 1008-6579(2013)08-0826-03.
- [27] Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, *et al.* Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation? [J]. Clin Oral Investig, 2016, 20(4): 659-668. DOI: 10.1007/s00784-015-1544-y.
- [28] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation; proof of concept based on two illustrative cytokines[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 459. DOI: 10.3390/ijms20030459.
- [29] Sarmiento Varón L, De Rosa J, Rodríguez R, *et al.* Role of tonsillar chronic inflammation and commensal bacteria in the pathogenesis of pediatric OSA[J]. Front Immunol, 2021, 12: 648064. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648064.
- [30] Ko CY, Hu AK, Zhang L, *et al.* Alterations of oral microbiota in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome treated with continuous positive airway pressure: a pilot study[J]. Sleep Breath, 2021. DOI: 10.1007/s11325-021-02428-7.
- [31] Qu XM, Wu ZF, Pang BX, *et al.* From nitrate to nitric oxide: the role of salivary glands and oral bacteria[J]. J Dent Res, 2016, 95(13): 1452-1456. DOI: 10.1177/0022034516673019.
- [32] Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of oral microbiome signatures in diagnosis and prognosis of oral cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1533033819867354. DOI: 10.1177/1533033819867354.
- [33] Chaiyarit P, Utrawichian A, Leelayuwat C, *et al.* Investigation of trefoil factor expression in saliva and oral mucosal tissues of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Clin Oral Investig, 2012, 16(6): 1549-1556. DOI: 10.1007/s00784-011-0667-z.