

▶ 前沿交叉研判



口腔稳态与全身健康的前 沿发展战略研究报告

口腔稳态与全身健康的前沿发展战略研究 项目组

国家自然科学基金委与中国科学院联合资助

2024

报告撰写组

核心成员：

王松灵（首都医科大学，中国科学院院士，教授）

边专（武汉大学，教授）

杜杰（首都医科大学，教授）

范志朋（首都医科大学，教授）

刘光慧（中国科学院动物研究所，教授）

王伊龙（首都医科大学，教授）

张晨（首都医科大学，教授）

毛山宏（首都医科大学，教授）

张栋（首都医科大学，教授）

周建（首都医科大学，教授）

胡磊（首都医科大学，副教授）

摘要

稳态 (Homeostasis) 是生命体维持内环境稳定的核心机制，其失衡是疾病发生的关键诱因。本报告系统阐述“稳态医学” (Homeostatic Medicine) 的理论体系，提出以恢复机体稳态为目标的疾病防治新策略。重点聚焦口腔稳态对全身健康的影响，揭示唾液腺-口腔-胃肠-全身调控轴的作用；阐明硝酸盐经硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径及 Sialin 转运通道，通过调节 NO 稳态、线粒体功能与免疫微环境，维持心血管、代谢、神经等多器官稳态的分子机制。研究证实，膳食硝酸盐可改善放疗后唾液腺损伤、增强肿瘤化疗敏感性、缓解代谢紊乱。报告呼吁加强稳态医学的跨学科研究，推动基于硝酸盐-Sialin 通路的新药研发，为慢性病防治提供创新思路。

Abstract

Homeostasis is the fundamental mechanism by which organisms maintain internal stability, and its disruption is a critical trigger of diseases. This report elaborates the theoretical framework of "Homeostatic Medicine", proposing novel strategies for disease prevention and treatment through restoring systemic homeostasis. We highlight the role of oral homeostasis in systemic health, particularly the salivary gland-oral-gastrointestinal-systemic axis. Key findings demonstrate that dietary nitrate, via the nitrate-nitrite-NO pathway and the nitrate transporter Sialin, regulates NO homeostasis, mitochondrial function, and immune microenvironment, thereby sustaining the homeostasis of cardiovascular, metabolic, and neural systems. Dietary nitrate supplementation mitigates radiation-induced salivary gland dysfunction, enhances chemosensitivity in tumors, and ameliorates metabolic disorders. We advocate interdisciplinary collaboration to advance Homeostatic Medicine and develop novel therapeutics targeting the nitrate-Sialin pathway.

目录

摘要	I
Abstract	II
总论	1
第一部分 稳态医学	2
一、稳态理论的发展历史	2
二、稳态调节、稳态医学和稳态学	3
三、稳态中的“50%”概念	5
四、稳态调节的机制	6
五、稳态医学与疾病防治	7
第二部分 口腔稳态对全身健康	15
第三部分 硝酸盐-亚硝酸盐-一氧化氮和 Sialin 是稳态调节的重要因子	21
第四部分 稳态医学研究体系	28
一、举办中国首届稳态医学学术会议	28
二、应邀在国际学术会议上做稳态医学特邀报告	29
三、组织撰写《硝酸盐与机体稳态》及《稳态医学与稳态学》	29
四、稳态医学发展建议	30
总结	32

总论

稳态 (Homeostasis) 是一种自我调节的动态平衡过程, 生物系统通过这种过程保持稳定, 同时适应不断变化的外部条件, 从而维持正常的生命活动。稳态医学是研究人体分子、细胞、器官及全身稳态平衡的科学, 是以维持稳态平衡为立足点以维护人体健康、预防和诊疗疾病的综合性学科。稳态医学 (Homeostatic Medicine) 着眼于整体, 聚焦稳态在健康和疾病中的作用, 有望为维持健康和诊治疾病 提供新的思路和策略。

一、全面总结稳态医学的发展、定义、原理及内涵, 科学阐述稳态医学理论。

二、系统梳理口腔唾液腺/唾液、硝酸盐、生态系的基本构成及变化规律。探讨口腔稳态对全身健康的作用, 提出唾液腺-口腔-胃肠-全身健康的调控轴。

三、探讨硝酸盐通过硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径调节机体 NO 发挥维持胃肠道、肝、骨、心血管、大脑等重要器官稳态及其保护作用, 总结稳态调控方法及诊疗策略。

四、稳态医学研究体系。

第一部分 稳态医学

作为一个具有能量代谢功能，能回应刺激及进行繁殖的开放性系统^[1]，生命体的活动遵循热力学第二定律，有自发的向无序和熵增发展的趋势。为了维持系统内的有序和低熵状态，生命体会不断把环境中高熵状态的物质和能量转化为低熵状态加以利用，并把代谢废物排出体外^[2]。在这一过程中，生命体需要维持一个相对稳定的内部环境，即稳态（Homeostasis）。稳态是一种生命体自我调节的动态平衡过程，在不断变化的外部环境中，生物通过这一过程保持机体内环境的相对稳定，以维持正常的生命活动，保证机体各系统具有良好的生理功能。同时，机体通过稳态调节，应对各种生理刺激及致病因素对机体的影响，适应瞬息万变的外界环境，从而有利于生存^[3]。一旦稳态平衡被破坏，稳态调节系统紊乱，机体将出现一系列功能、结构、代谢的变化，表现为体征和行为异常，出现疾病症^[4]。

因此，以维护机体稳态平衡为立足点，我们提出“稳态医学（Homeostatic Medicine）”的概念。稳态医学研究稳态在健康和疾病中的作用，探索机体分子、细胞、器官、系统等多层次的稳态平衡规律及调控策略，力求达到维持健康并诊治疾病的目的。与常规“对症治疗”相比，稳态医学作为一个新体系针对疾病的根源，注重对稳态破坏的“对因治疗”，以新视角来认识健康和诊疗疾病。

一、稳态理论的发展历史

稳态观点在中西方医学史中均有体现。中医注重整体观，为稳态思想的产生提供了土壤。早在先秦时期，《黄帝内经》便提出“阴平阳秘，精神乃治”，认为阴阳两者相互调节，维持相对平衡，是个人身体健康的标志。由此进一步提出“以平为期”的治疗理念，认为维持这种相对平衡是临床治疗的目的和终点，指出应当避免过度治疗，以免打破阴阳平衡^[5]。作为传统医学的重要理论基础，“阴阳调和”的思想与稳态平衡理论有着异曲同工之妙。

在西方，希波克拉底最早提出了“四体液学说”以描述人体的平衡状态，认为体液质、血液质、粘液质和黑胆质四种体液的生成和消耗保持平衡，当某种体液过量或缺少，或与其他体液分离而非在体内混合，机体就会表现出疼痛等疾病症状。按照这一理论，临床治疗是一个做“加减法”的过程，增加所需体液、减少多余体液

即可恢复健康。同时，机体可以在一定程度上进行自我调节，从而具有一定的自愈能力^[6]。19 世纪，法国生理学家克劳德·伯纳德（Claude Bernard）提出“内环境稳态”学说，指出生命系统具有内部稳定性，通过一定的调节机制维持相对恒定的温度和血糖浓度，可以保护机体免受外部环境的影响，这种内部稳定性对机体的健康至关重要^[7]。在伯纳德的基础上，美国医学家沃尔特·B·坎农（Walter B. Cannon）提出，“轻微的不稳定性是有机体真正稳定的必要条件”，他引入了动态平衡的概念，认为生物系统在适应环境变化的同时保持内环境的相对稳定，需要同时满足两个条件，即在一定范围内的内部稳定性及维持这种稳定的调节能力。坎农的观点得到了广泛的认可，为稳态研究指明了方向^[8]。伯纳德的学生查尔斯·R·里切特（Charles R. Richet）提出行为反应是调节内稳态的重要机制^[9]。之后，詹姆斯·哈代（Heady DJ）提出了一个模型，指出稳态机制通过将变量的实际值与期望值或“设定点”进行比较，将生理变量维持在可接受的范围内^[10]。

从生命进化的角度看，稳态是生命体区别于非生命体的重要标志，为生命体维持低熵状态提供了基础。细胞内液富含钾离子，细胞外液富含钠离子，细胞膜和钠/钾泵的存在，为细胞内钾离子的稳态调节和膜电位提供了结构基础，为神经和肌肉的电信号传导提供了可能^[11]。随着生命体结构的复杂化，单细胞生物开始相互代谢合作，形成了原始的细胞间信号稳态调节机制，构成了生物形态发生、再生繁殖的基础^[12]。由此可见，稳态调节存在于生物进化的关键环节，是推动生物进化的重要因素。

二、稳态调节、稳态医学和稳态学

稳态平衡主要通过反馈系统进行调节，反馈系统通常由变量、感受器、比较器或中央处理单元、效应器四个主要部分构成，这些部分构成一个反馈信号的闭环^[3]。负反馈过程中，效应器的活动与变量的变化相反，对变量的变化进行缓冲；正反馈过程中，效应器的活动与变量的变化相同，放大某一控制信号以达到快速改变机体状态的效果^[13]。实际上，这四个部分只是反馈系统中的必要组成部分，生物体中的反馈系统更加复杂，而且往往涉及多个反馈通路的叠加和嵌套。稳态平衡的另一个重要机制是前馈调节，指的是在变量发生实际变化前对即将发生的改变进行评估并提前进行调整^[14]，涉及到稳态系统中的多级调节，可以对环境的变化信息进行

整合，以协调多种反馈系统的生理行为，这种调节可以是无意识的，也可以由主观意识控制^[15]。

稳态调节是健康和疾病中的关键调节机制。健康的机体可以维持良好的稳态环境，从而保证各生理系统的正常功能，而疾病的进展通常伴随着稳态的失衡，这种改变对机体造成不利影响，最终引起功能紊乱及器质性病变。机体可以通过稳态调节将生理指标维持在规定范围内，然而这个规定范围不是一成不变的，在特定情况下，机体可以通过调整这些生理指标的规定值以更有效地适应不同的需求，利于机体对某些极端的挑战做出反应^[9]。通常情况下，人体体温的规定值在 37°C 左右，然而在炎症或感染状态下，体温的规定值可以升高至 40°C 以提高基础代谢率，对抗感染，也就是通常我们所说的“发烧”^[16]。去除刺激因素后，体温的规定值将回归正常，这种对规定值的调整是有益的。然而，持续的高烧会引起组织和器官的结构和功能破坏，严重者可导致多器官的衰竭甚至死亡。可见当规定值的调整偏离可接受范围时，将对机体的稳态造成不可逆的影响，进而引发病理改变。

经过多个世纪的研究与发展，稳态理论已经成为现代医学的重要基石。整合中西医对健康与疾病中稳态的观念，我们提出“稳态医学”（Homeostatic Medicine）的概念。稳态医学是指从分子、细胞、器官、全身及外界环境等多个层面对稳态调节的规律和机制进行系统性研究，总结出一系列方法及策略以指导临床治疗。稳态医学认为，疾病的本质是稳态失衡，通过研究疾病过程中稳态的变化，致力于通过恢复稳态平衡而消除疾病的病因，达到缓解或治疗疾病的目的。稳态医学的研究由三个方面构成：首先对稳态调节机制以及稳态调节在维持健康中的作用进行深入了解，其次对疾病过程中引起稳态失衡的原因及干扰因素进行分析，最后将前两个步骤中得到的信息整合到一起，通过合理的干预措施恢复稳态平衡，从而达到维持健康、防治疾病的目的。基于稳态在健康和疾病中的关键作用，稳态医学可应用于各种疾病环境中，具有广泛的应用前景（图 1）。

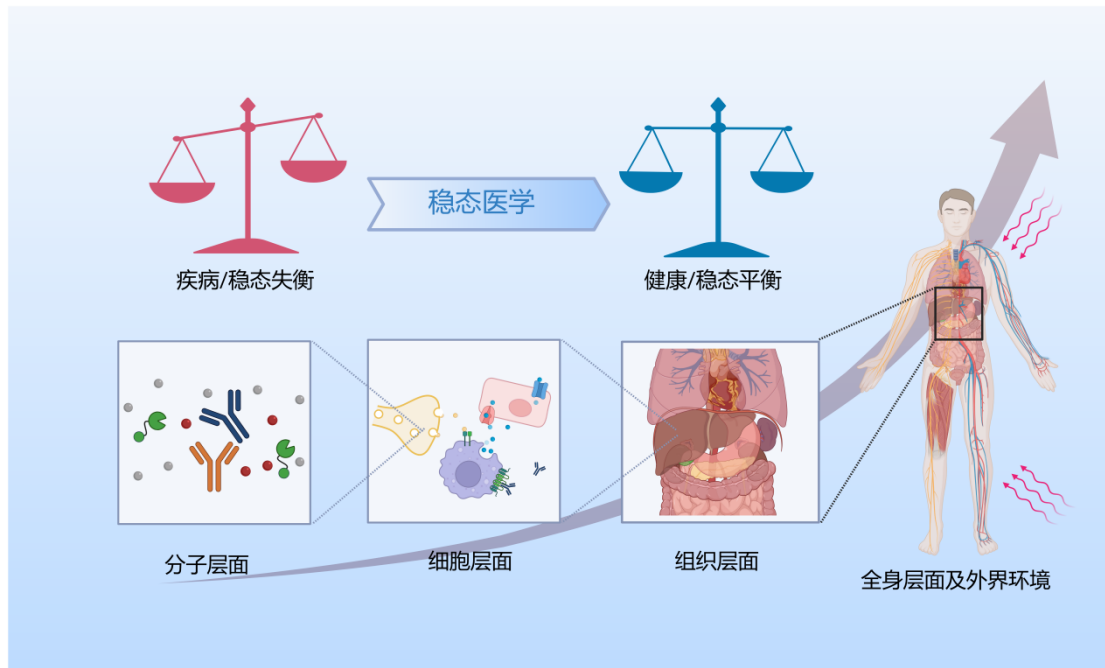


图 1 稳态医学的概念及内容

稳态学（Homeostalogy）是基于稳态医学理论基础上的更加宽泛的概念，不仅局限于生物和医学。稳态学的研究对象可以是物理学、生物学、心理学甚至是社会科学。稳态学概括物质交换、能量传递及信息交流中的各种自稳现象，即各种系统中的要素间具有相互拮抗的信息交流，这种信息交流形成的环路构成了系统稳态的基本形式，使系统具有了基本的自稳能力。通过稳态学的思想，人们可以更好地理解世间万物的运行规律，合理地运用稳态思维方法有助于各学科的研究和进步。

三、稳态中的“50%”概念

在通常情况下，机体内的分子、细胞、器官等不会发挥其全部的生理功能，约有 50% 的生理潜能未被利用，即为机体的储备功能，只有在应对异常状态或者外界挑战时，这些储备的生理潜能才被调动起来。这种盈余的储备能力赋予了机体应对超负荷环境的能力，从而有利于机体稳态的快速恢复^[17]。储备功能下降会导致机体对外部刺激的适应能力下降，对疾病的易感性增强，从疾病中恢复健康的时间延长，例如，衰老会引起机体组织及器官的储备能力下降，导致免疫系统、肌肉系统、神经系统等多系统功能衰退^[18]。

储备功能对稳态的调节作用体现在机体生命活动的各个层面。机体的代谢效率取决于酶的数量及其活性，生物体内过量的酶是机体代谢储备的基础，可以应对

超过基本功能所需的过量活动，并选择在需要时提高到最大能力，从而维持体内平衡^[19]。在神经细胞中，维持膜电位的钠钾泵同样表现出很大的储备容量，以保证高强度的神经活动下的神经离子稳态^[20]。细胞层面，健康状态下，人体内多数细胞都处于分裂的静止状态，而在应对不良刺激时，这些静止的细胞可以快速进入细胞周期以修复损伤的组织和功能^[21]。器官层面，以肾脏为例，静息状态和最大容量时肾小球滤过率之间的差异颇大，通常肾脏只发挥了其 50%左右的潜能，因而在肾损害时血清肌酐和肾小球滤过率(GFR)仍可保持正常，直到 50%以上的肾单位损伤^[22]。

储备功能对稳态调节的作用是稳态医学的研究重点之一。理论上，机体恢复 50%的机体功能即可维持稳态^[21]。秉持稳态医学中恢复机体 50%的功能的治疗理念，通过发挥机体的储备功能就足以达到维持稳态及健康的目的，可以大量减少不必要的过度治疗。

四、稳态调节的机制

1. 反馈调节

反馈调节机制是稳态调节中最主要的调节系统，反馈系统通常由四个主要部分构成：①要控制的变量；②用以探测变量的感受器；③将感受器检测到的信号反馈到系统中并将检测值与规定值进行比较的比较器或中央处理单元；④用以调节所需控制变量的效应器。这些部分构成一个反馈信号的闭环，负反馈过程中，效应器的活动与变量的变化相反，从而对变量的变化进行缓冲；而正反馈过程中，效应器的活动与变量的变化相同，进而放大某一控制信号达到快速改变机体状态的效果。值得一提的是，这四个部分只是反馈系统中的必要组成部分，生物体中的反馈系统更加复杂，而且可能涉及多个反馈通路的叠加和嵌套^[23]。

以血压的调节为例，通常情况下，通过反馈调节，人体的血压会维持在一个相对较为稳定的范围内。这个稳态系统中的感受器是位于主动脉弓和颈动脉窦中的压力感受器，这些感受器会对动脉压的变化做出反应。大脑延髓中的孤束核对压力感受器反馈的信号进行处理，随后通过调节交感和副交感神经的神经活动作用于位于血管和心脏的效应器。血压升高时，压力感受器被激活，孤束核的调节作用使交感神经活动减少，血管直径增加，此外副交感神经活动增加并降低心率和每搏输出量从而使血压降低。相反，当血压低于平衡值时，则会发生相反的调节作用。这

种负反馈的调节可以有效地缓冲血压的变化，因此，尽管环境或行为条件发生了变化，人体的血压也会在一天中保持相对的稳定。

2. 前馈调节

前馈调节稳态调节的另一个重要机制，指的是在变量发生实际变化前对即将发生的改变进行评估并提前进行调整。这就涉及到稳态系统中的多级调节，其中效应器属于该系统中的第一个级别，主要负责接收更高级别的调控信号并对变量进行调节。反馈调节属于第二个级别，又称自主调节，对于感受器检测的信号进行处理并启动对第一级别的调整。第三个级别位于中枢神经系统，负责处理从第二级传输的信息，对环境的变化信息进行整合，以协调多种反馈系统的生理行为。这种控制可以是无意识的调控，在特定条件下也可以由主观意识所调节^[24]。同样以血压的调节为例，面临危险或挑战时，在中枢神经系统的调节下，心输出率及血压会提高以应对即将发生的环境变化，这种调节属于无意识的调控。而当气温降低时，人们会主动添加衣物以保持体温，这种调节则是在意识的干预下完成的。

五、稳态医学与疾病防治

（一）稳态医学与口腔疾病

口腔菌群是由 700 多个菌种组成的多样化微生物群落，其稳态平衡对口腔健康至关重要，已知包括链球菌、放线菌、韦荣菌等众多菌种^[25]。健康状况下，这些口腔细菌之间保持稳态，与口腔环境相协调，并不引起口腔疾病。然而，在一些因素的刺激下，菌群比例及数量发生变化，口腔稳态失衡，会导致龋齿、牙周病等口腔疾病，唾液腺功能障碍、口腔卫生差、饮食习惯不良等均可能打破稳态平衡，成为口腔疾病的诱因^[26]。在龋齿进展过程中，碳水化合物摄入促进产酸细菌和耐酸细菌增殖，从而导致牙釉质脱钙。在牙周病的病程中，龈沟内的生物膜和蛋白质积累为厌氧菌和蛋白依赖性细菌提供了理想的环境，促进了牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌的繁殖^[27]。

（二）稳态医学与肿瘤的进展与治疗

肿瘤的进展与稳态的失调密切相关，原癌基因是一组在细胞增殖和分化中具有重要作用的基因，通常情况下原癌基因受到另一组基因即抑癌基因的严格调控，二者的动态平衡有利于维持机体细胞数量和正常生理功能。然而，在某些刺激因素

下，基因突变使原癌基因与抑癌基因的平衡被打破，原癌基因过度表达引起细胞的异常增殖进而形成肿瘤。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡程序，在胚胎发育和组织细胞动态平衡的生理过程中发挥关键作用。凋亡的稳态调节在肿瘤的发展过程中具有双重作用。一方面，细胞凋亡可以通过识别和控制肿瘤细胞程序性死亡从而抑制肿瘤进展。而另一方面，细胞凋亡还可以通过刺激肿瘤微环境中的修复和再生反应来促进肿瘤的进展。因此单纯的促进或抑制细胞凋亡并不能利于肿瘤的治疗^[28]。除此之外氧化还原稳态也参与肿瘤的进展，活性氧（ROS）在肿瘤中发挥双重作用，适当浓度的 ROS 会刺激肿瘤的形成并支持其发展，而过高浓度的 ROS 会导致肿瘤细胞的氧化应激性死亡，在这种情况下，肿瘤组织中的稳态调节有利于促进肿瘤的发展，因此破坏肿瘤组织中的氧化还原稳态诱导肿瘤细胞死亡也是治疗肿瘤的思路之一。此外肿瘤组织中还存在其他类型的稳态机制，如免疫炎症信号的稳态、能量代谢的稳态以及电信号的稳态等^[29]。

目前癌症治疗的方式主要是通过手术、放疗、化疗以及免疫治疗，目的是通过减少肿瘤体积和阻断其侵袭性来诱导肿瘤细胞死亡。稳态调节是肿瘤发展与治疗中重要的一环，因此，调节肿瘤微环境中的稳态可能是一种可行的治疗方法。稳态医学将稳态调节与肿瘤的治疗相结合，通过恢复正常组织的稳态失衡提高其肿瘤抗性或者破坏肿瘤组织的稳态抑制其生长，进而提高肿瘤的治疗效果并降低其副作用，起到事半功倍的效果。促氧化剂和抗氧化剂的在肿瘤中的应用是一个很好的例子，在肿瘤的早期，氧化还原稳态破坏，氧化应激会促进肿瘤的进展，在此阶段，抗氧化剂的应用将有助于抑制肿瘤^[30]。而在肿瘤的后期，为了应对氧化应激引起的肿瘤细胞死亡，肿瘤组织抗氧化应激能力增强，促氧化剂可破坏肿瘤组织的氧化还原稳态从而杀伤肿瘤细胞^[31]。因此，根据肿瘤所处阶段，对其稳态进行针对性的调节可能是一种更加高效的方案。

（三） 稳态医学与心血管疾病

稳态调节在心血管系统的健康与疾病中发挥着关键的作用。血管壁的细胞对机械环境的变化非常敏感。在健康的血管中，动态平衡从多个层面通过负反馈循环调节维持机械生物学稳定性。而心血管疾病的进展通常与机械生物学平衡的过调节或不稳定性的正反馈有关^[32]。简而言之，心血管系统会通过功能及结构的改变以适应各种身体内部及外部环境的变化。例如，心输出量的持续增加会导致中央动

脉扩张，从而减少血流阻力，从而减轻心脏的工作负荷。或者当组织生长活跃或局部代谢活动增加时，该部位血管的生成信号被激活，从而增加局部血液供应以满足需求，这种调节作用有利于维持机体的稳态。然而长时间的血管收缩或血管扩张会引起血管的几何形状的改变，血管的过度扩张，变薄，将导致动脉瘤及动脉破裂。为增强血管应力强度，血管纤维化程度增加，过度纤维化将导致血管弹性降低、管腔缩窄，引起动脉硬化及高血压从而进一步增加心血管系统的负荷。这种异常的正反馈和组织重塑是心血管疾病的致病机制之一^[33]。

（四）稳态医学与代谢性疾病

机体的能量平衡调节主要由中枢神经系统调控，包括位于下丘脑的神经内分泌中枢和位于下脑干的孤束核，一方面这些神经内分泌中枢通过释放促甲状腺激素释放激素和促肾上腺皮质激素释放激素对新陈代谢进行生理控制。另一方面，5-羟色胺还可以对这些神经中枢进行调节从而调节进食。5-羟色胺的缺乏会导致食欲亢进和肥胖，而中枢 5-羟色胺升高会导致厌食症和能量摄入减少^[34]。此外，中枢神经和外周神经递质的相互作用也是能量代谢稳态的重要组成部分，这些外周神经递质包括瘦素、胃饥饿素、胰岛素、和胆囊收缩素等。瘦素主要由脂肪细胞分泌，其分泌量与脂肪的量正相关，胰岛素由胰腺β细胞分泌，对血糖升高做出反应，促进葡萄糖的消耗和储存，从而降低血糖。这类激素分泌增加通常代表着机体能量储备的过剩，因此这些激素的分泌增加还会通过调节中枢神经内分泌系统从而降低食欲。与之相对应，胃饥饿素主要由胃产生，在饥饿时分泌增加从而增强食欲^[35]。

肥胖是一种以体内脂肪的过度累积为表现的代谢性疾病，并与多种疾病的患病率增加有关。作为一种由多因素控制的疾病，肥胖可以由多种调节机制所影响，包括遗传学因素、病毒感染、胰岛素抵抗、炎症、肠道微生物群，昼夜节律以及激素调节等，总而言之，机体的代谢稳态失调是引起肥胖的最主要原因。通常情况下人体的觅食行为是动态平衡的，即能量储备降低时进食的欲望增加，从而摄入满足生理需求所需要的食物。而肥胖的患者往往处于一种享乐主义的状态中，即为了促进感官的快感，即使在能量储备充足的情况下，也会摄入超出能量平衡的食物。此外，暴饮暴食还会改变饮食奖赏中枢对多巴胺的敏感性从而进一步加剧能量代谢稳态的破坏和促进肥胖的进展^[36]。

胰岛素抵抗是指患者对胰岛素的敏感性降低，肝、骨骼肌、脂肪等组织细胞受

胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用效能减低的一种病理状态。在感染、应激或损伤引起的炎症状态下，肿瘤坏死因子使脂肪和骨骼肌对胰岛素的敏感性降低从而将能量更多的集中于免疫系统。此外，在炎症过程中，胰腺β细胞中 GLUT2 和葡萄糖激酶的表达被抑制，致使机体对血糖水平的敏感性降低，胰岛素产生量下降。上述的调节作用降低了组织对胰岛素敏感性以及机体对血糖敏感性的平衡值，长期的平衡值的改变将引起不可逆的胰岛素效力下降以及机体对血糖升高的敏感性降低，最终导致胰岛素抵抗。因此，稳态调节是改善代谢性疾病的关键步骤^[37]。

（五）稳态医学与免疫及感染性疾病

生物体时刻处于一个充满挑战的外界环境中，免疫系统是机体抵御外界有害刺激以及抗原的最主要防线，此外免疫系统还通过免疫监视、感知新陈代谢变化和控制外界刺激因素引起的炎症来维持体内平衡。免疫系统可分为先天免疫和获得性免疫。这些免疫系统不是独立起作用的，而是通过多种细胞免疫和体液免疫活动相互作用，最终实现机体免疫的动态平衡。免疫稳态的紊乱与疾病密切相关，疾病的发展是免疫调节失败的结果^[38]。

以目前在全世界范围内流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)为例，其本质也是免疫系统稳态的破坏。新冠肺炎是由新型冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的，以急性呼吸衰竭为主要表现的感染性疾病。SARS-CoV-2 可以与血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme, ACE2)结合后进入细胞。在体内，被新冠病毒感染的细胞可以被巨噬细胞和树突状细胞所识别。为了尽快的清除被病毒感染的细胞，巨噬细胞会产生大量促炎细胞因子和趋化因子，导致中性粒细胞等炎性细胞进一步的向感染部位募集。这种促炎细胞因子的过度释放可能会导致细胞因子风暴，从而导致组织损伤、器官衰竭和死亡^[39]。重症新冠肺炎最常见于老年患者且常伴有合并症状，而年轻人症状往往较轻。这是由于免疫系统从出生到成年经历了一个复杂的成熟过程，青壮年的免疫系统较为完善，而随着机体的衰老，免疫系统的稳态调节发生变化。与年轻患者相比，老年患者对病毒感染的反应和清除能力较低，而对感染的炎症反应较为激进，这种免疫特点是老年新冠患者重症率及死亡率高的主要原因^[40]。

此外，免疫系统的应答不足，如 HIV 感染会特异性攻击人体 CD4⁺T 细胞从而使机体丧失免疫功能，最终导致多种感染性疾病和肿瘤性疾病以致全身衰竭而亡。

而免疫应答的程度过强或者异常应答会引起过敏性反应或自身免疫性疾病，由此可见，恢复免疫系统的稳态才是治疗免疫系统疾病的关键。B 细胞的过度激活是多种自身免疫病如系统性红斑狼疮、舍格伦综合征、类风湿关节炎的重要发病机制之一。这种过度激活与调控 B 细胞的相关信号紊乱有关，通过抑制 B 细胞激活因子(BAFF)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、肿瘤坏死因子受体相关因子(TNFR)-3，有助于 B 细胞代谢活性的逆转，导致自身反应性 B 细胞活性的减弱，从而减轻自身免疫症状^[41]。

参考文献

- [1] David L. Abel. Is Life Unique?[J]. Life, 2011, 2(1).DOI:10.3390/life2010106.
- [2] Chirumbolo Salvatore, Vella Antonio. Molecules, Information and the Origin of Life: What Is Next?[J]. Molecules,2021,26(4).DOI:10.3390/molecules26041003.
- [3] Billman George E. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology[J]. Frontiers in physiology, 2020, 11. DOI:10.3389/fphys.2020.00200.
- [4] López-Otín Carlos, Kroemer Guido. Hallmarks of health[J]. Cell, 2021, 184(7). DOI:10.1016/j.cell.2020.11.034.
- [5] Maiese Kenneth. Cellular balance, genes, and the Huang Ti Nei Ching Su Wen[J]. Current neurovascular research, 2006, 3(4). DOI:10.2174/156720206778792920.
- [6] Adolph E F. Early concepts of physiological regulations[J]. Physiological reviews, 1961, 41. DOI:10.1152/physrev.1961.41.4.737.
- [7] Gross Charles G. Three before their time: neuroscientists whose ideas were ignored by their contemporaries[J]. Experimental brain research, 2009, 192(3). DOI:10.1007/s00221-008-1481-y.
- [8] Steven J. Cooper. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis[J]. Appetite, 2008, 51(3). DOI:10.1016/j.appet.2008.06.005.
- [9] Maya E. Kotas, Ruslan Medzhitov. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility[J]. Cell, 2015, 160(5). DOI:10.1016/j.cell.2015.02.010.

- [10] Hardy J D. Control of heat loss and heat production in physiologic temperature regulation[J]. Harvey lectures, 1953, 49.
- [11] Sieck Gary C. Physiology in Perspective: Homeostasis and Evolution[J]. Physiology (Bethesda, Md.), 2017, 32(2). DOI:10.1152/physiol.00002.2017.
- [12] Torday John S. Evolutionary biology redux[J]. Perspectives in biology and medicine, 2013, 56(4). DOI:10.1353/pbm.2013.0038.
- [13] David S. Goldstein, Irwin J. Kopin. Homeostatic systems, biocybernetics, and autonomic neuroscience[J]. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2017, 208. DOI:10.1016/j.autneu.2017.09.001.
- [14] Carpenter R H S. Homeostasis: a plea for a unified approach[J]. Advances in physiology education, 2004, 28(1-4). DOI:10.1152/advan.00012.2004.
- [15] Goodman L. Regulation and control in physiological systems: 1960-1980[J]. Annals of biomedical engineering, 1980, 8(4-6). DOI:10.1007/BF02363432.
- [16] Morrison Sf. Central control of body temperature[J]. F1000Research, 2016, 5. DOI:10.12688/f1000research.7958.1.
- [17] Atamna Hani, Tenore Alfred, Lui Forshing, et al. Organ reserve, excess metabolic capacity, and aging[J]. Biogerontology, 2018, 19(2). DOI:10.1007/s10522-018-9746-8.
- [18] Iliodromiti Stamatina, Iglesias Sanchez Carlos, Messow Claudia-Martina, et al. Excessive Age-Related Decline in Functional Ovarian Reserve in Infertile Women: Prospective Cohort of 15,500 Women[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(9). DOI:10.1210/jc.2015-4279.
- [19] Eanes Walter F, Merritt Thomas J S, Flowers Jonathan M, et al. Flux control and excess capacity in the enzymes of glycolysis and their relationship to flight metabolism in *Drosophila melanogaster*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(51). DOI:10.1073/pnas.0607095104.
- [20] Clare Howarth, Pdraig Gleeson, David Attwell. Updated Energy Budgets for Neural Computation in the Neocortex and Cerebellum[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2012, 32(7). DOI:10.1038/jcbfm.2012.35.
- [21] Campana Lara, Esser Hannah, Huch Meritxell, et al. Liver regeneration and inflammation: from

- fundamental science to clinical applications[J]. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2021, 22(9). DOI:10.1038/S41580-021-00373-7.
- [22] Ragnar Palsson, Sushrut S. Waikar. Renal Functional Reserve Revisited[J]. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2018, 25(3). DOI:10.1053/j.ackd.2018.03.001.
- [23] GOLDSTEIN D S, KOPIN I J. Homeostatic systems, biocybernetics, and autonomic neuroscience, *Auton Neurosci*, 2017, 208, 15-28.
- [24] GOODMAN L. Regulation and control in physiological systems: 1960-1980, *Ann Biomed Eng*, 1980, 8, 281-290.
- [25] Deo Priya Nimish, Deshmukh Revati. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals[J]. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 2019, 23(1). DOI:10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
- [26] Philip D. Marsh, David A. Head, Deirdre A. Devine. Prospects of oral disease control in the future – an opinion[J]. *Journal of Oral Microbiology*, 2014, 6(0). DOI:10.3402/jom.v6.26176.
- [27] Kilian M, Chapple I L C, Hannig M, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals[J]. *British dental journal*, 2016, 221(10). DOI:10.1038/sj.bdj.2016.865.
- [28] MORANA O, WOOD W, GREGORY C D. The Apoptosis Paradox in Cancer, *Int J Mol Sci*, 2022, 23.
- [29] SHETH M, ESFANDIARI L. Bioelectric Dysregulation in Cancer Initiation, Promotion, and Progression, *Front Oncol*, 2022, 12, 846917.
- [30] PANIERI E, SANTORO M M. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells, *Cell Death Dis*, 2016, 7, e2253.
- [31] CONKLIN K A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness, *Integr Cancer Ther*, 2004, 3, 294-300.
- [32] HUMPHREY J D, SCHWARTZ M A. Vascular Mechanobiology: Homeostasis, Adaptation, and Disease, *Annu Rev Biomed Eng*, 2021, 23, 1-27.
- [33] TAKEBE T, IMAI R, ONO S. The Current Status of Drug Discovery and Development as Originated in United States Academia: The Influence of Industrial and Academic Collaboration on Drug Discovery and Development, *Clin Transl Sci*, 2018, 11, 597-606.
- [34] KOLIAKI C, LIATIS S, DALAMAGA M, et al. The Implication of Gut Hormones in the Regulation of Energy Homeostasis and Their Role in the Pathophysiology of Obesity, *Curr*

Obes Rep, 2020, 9, 255-271.

- [35] MAKRIS M C, ALEXANDROU A, PAPATSOUSTSOS E G, et al. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal, *In Vivo*, 2017, 31, 1047-1050.
- [36] KESSLER R M, HUTSON P H, HERMAN B K, et al. The neurobiological basis of binge-eating disorder, *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63, 223-238.
- [37] KOTAS M E, MEDZHITOV R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility, *Cell*, 2015, 160, 816-827.
- [38] KENEDY M A. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010, 40, 369-379.
- [39] ZHOU Y, FU B, ZHENG X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients, *Natl Sci Rev*, 2020, 7, 998-1002.
- [40] FULOP T, LARBI A, DUPUIS G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol*, 2017, 8, 1960.
- [41] MUBARIKI R, VADASZ Z. The role of B cell metabolism in autoimmune diseases, *Autoimmun Rev*, 2022, 21, 103116.

第二部分 口腔稳态对全身健康

口腔健康是全身健康的基石，口腔稳态与多种全身疾病的发生发展紧密相关，是维持健康的前提和疾病防治的基础。口腔稳态的维持与失衡涉及口颌系统本身及其支撑体系，包括唾液、微生态、口颌保护屏障等多种已知和未知因素。通过研究口腔稳态与全身健康的关系，有助于基于独特的视角从根本上阐明疾病发生的内在机制，为临床疾病提供有效解决方案，为医学发展提供持续进步的动力，引领未来科学技术发展方向，为建设世界科技强国提供强有力的支撑。

近二十余年来的研究结果表明，口腔健康可直接影响全身健康，典型代表途径有以下：

1) 硝酸盐通过其代谢产物一氧化氮（NO）及硝酸盐转运通道（Sialin）介导的细胞生物学作用，是维持机体稳态的重要体系

之前认为，硝酸盐及亚硝酸盐对人体健康的不利影响较大。但目前，硝酸盐作为一种天然膳食营养素的生物活性已被广泛利用。经口腔摄入的硝酸盐在胃肠道吸收入血进入全身循环，血液中硝酸盐约 25%经唾液腺摄取转运至唾液，使唾液中硝酸盐浓度是血液中的约 10 倍水平。

唾液中的硝酸盐通过转化成亚硝酸盐和一氧化氮发挥着维持口腔、胃肠、乃至全身多器官的保护作用^[1-5]。一氧化氮（NO）作为细胞的第二信使，在维持机体稳态正常生理功能发挥重要作用。生理状态下，机体通过内源性酶（一氧化氮合酶，NOS）催化合成一氧化氮（NO）。病理状态下，此内源性酶合成 NO 途径受阻，将会启用外源性硝酸盐-亚硝酸盐-一氧化氮（NO₃-NO₂-NO）途径提供机体所需的 NO。

人体细胞细胞膜存在硝酸盐转运通道（Sialin），将细胞外硝酸盐主动转运至细胞内发挥作用。Sialin 在脑、肝、肾、心血管、甲状腺等重要脏器广泛高表达^[3-5]。

已有研究表明，硝酸盐可以保护消化系统，维持微生物稳态，延缓衰老，提高运动机能；硝酸盐在各种全身性疾病中可以发挥治疗作用，包括头颈肿瘤鼻咽癌放射治疗的唾液腺及全身保护^[6-8]、增加顺铂化疗敏感性辅助肿瘤治疗^[9]、缓解代谢紊乱和减轻炎症状况^[5-7,10,11]。但该部分研究目前存在以下关键科学与核心技术问题亟待解决：

①外源性无机硝酸盐对大脑、肝脏、肾、心血管等全身多器官是否具有维持衰

老、炎症等情况下结构功能稳态的保护作用？

②硝酸盐维持机体稳态的机制是什么？从分子、细胞、组织、器官及机体层面，维持其稳态的调控体系及手段有待进一步深入研究。如：硝酸盐转运及代谢是否具有维持组织器官关键细胞线粒体功能和代谢重编程重要作用，硝酸盐-sialin 环路是否具有免疫调控作用及其机制等。

③如何将前沿性的知识和成果转化为自主研发基于硝酸盐的新药，推进维持口腔及全身稳态类的药物在临床转化应用。

2) 口腔生态系是全身健康的第一道防护体系

口腔生态系由生态区（口腔组织器官）、口腔内唾液和口腔中的 700 多种微生物组成。口腔是人体细菌的储存库，是呼吸道、肠道致病菌的潜在栖息地。口腔微生物可以通过吸入、吞入及血源的途径进入呼吸道、肠道，或血液循环，从而激活炎症和免疫反应，调节宿主先天性及适应性免疫应答。目前国内外学者对于口腔炎症和全身多系统疾病的相关性研究多集中在临床流行病学层面，在关联机制方面的研究较少。

该部分研究目前存在以下关键科学与核心技术问题亟需解决：

①口腔生态系的基本构成及构成变化规律有待系统研究；

②口腔免疫微环境对口腔生态系的影响，及其与全身炎症相关性疾病之间存在的关联；

③唾液腺功能受损对口腔菌群、小肠上皮细胞稳态及肠道菌群的影响。

3) 我国在相关领域的研究基础与条件

稳态是一种机体调节的动态平衡过程，是机体健康和疾病交汇点。正常的稳态调节能力是维持机体健康的基础，口腔稳态调节的失衡将引起机体功能紊乱，最终引起全身疾病，因此维持口腔稳态至关重要^[12]。

1) 硝酸盐相关 NO 与 Sialin 参与调控机体稳态

腮腺是四组唾液腺中，从血液转运硝酸盐至唾液中的主要器官^[3]，并基于腮腺这一模式器官发现人体细胞膜存在硝酸盐转运通道（Sialin）。Sialin 在脑、肝、肾、心血管、甲状腺等重要脏器广泛高表达^[4]。硝酸盐通过硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径可以发挥多种生理功能^[5]，口服硝酸盐增加血流及调节肠道菌群保护消化系统^[7,10,13,14]、影响脂肪代谢减轻肥胖^[11]、增加顺铂化疗敏感性辅助肿瘤治疗^[9]等。此

外，硝酸盐可显著上调多种细胞信号通路的表达，包括 MAPK 信号通路^[6]、PI3K-Akt 信号通路、mTOR 和 Wnt 信号通路^[15]、谷胱甘肽代谢和细胞周期^[16]，这些信号通路在细胞再生、细胞代谢和疾病进展中发挥重要作用。

在硝酸盐转运通道方面，发现机体血液中硝酸盐浓度升高通常伴有重要脏器的 Sialin 表达升高，位于细胞膜和细胞器内高表达的 Sialin^[17]进而调控一系列细胞生物学功能。补充无机硝酸盐增加了唾液腺中水通道蛋白 AQP5 的表达并提高唾液分泌，有效减少了唾液腺组织的纤维化面积及细胞萎缩^[18]。硝酸盐可增加腺泡细胞中 Sialin 的表达，从而进一步促进了硝酸盐进入细胞。这种硝酸盐-Sialin 环路上调了 EGFR-AKT-MAPK 信号通路从而促进了腺泡和导管细胞的增殖，并减少细胞凋亡^[6]。硝酸盐上调了间充质干细胞中 Sialin 的表达从而改善其线粒体功能并降低其衰老水平^[19]。硝酸盐-Sialin 可以通过调节唾液腺细胞内自噬保护放射导致的唾液腺细胞损伤^[20]。口服硝酸盐可以直接调控巨噬细胞 M1/M2 平衡、减轻肝组织炎症，进而缓解非酒精性脂肪肝炎^[21]。雾化吸入的硝酸盐可通过 NO 非依赖途径，直接作用于 T 细胞防治肺纤维化^[22]。由此可见，Sialin 和硝酸盐的相互作用对不同细胞、组织和器官的生理功能具有重要调节作用。

因此，这些最新研究结果提示硝酸盐及其转运通道 Sialin 是未来研究口腔稳态调节与全身健康方面的一个重要领域，具有很高的研究价值。

2) 口腔微生态是连接局部稳态与全身健康的关键枢纽

人体微生物菌群的研究越来越受到人们的重视。寄生于人体各部位的菌群是自然选择形成的与宿主共生的微生态系统。随着二代测序技术的发展，关于口腔菌群与全身疾病关系的研究越来越多。目前本课题组及国内外研究证实菌群微生态结构紊乱与自身免疫性疾病、代谢性疾病、肿瘤等疾病有明显相关性。

慢性牙周炎是以牙周组织炎症、牙槽骨吸收为特点的疾病，是成年人牙齿丧失的主要原因。慢性牙周炎的发病率高达 80%以上，患者往往出现微生物菌群失衡。慢性牙周炎感染细菌可通过牙周膜入血到全身、吞咽方式进入胃肠道或吸入方式进入机体肺部，引起或加重心脑血管疾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、结直肠癌、食管癌、糖尿病、神经系统疾病及精神疾病等全身多种疾病。口腔治疗(如拔牙、根管治疗、牙周外科手术或刮治术等) 1 分钟后，口腔中的微生物就可从感染部位到达心脏、肺部和周围毛细血管系统，而牙周干预治疗有助于减轻 COPD 的临床

症状和发作频率^[23]。慢性牙周炎这种长期慢性炎症引起口腔菌群失调，可能造成口腔菌群组成占比结构发生变化，诱导口腔局部和全身炎症反应，从而对全身健康产生影响。人体的唾液腺每天可以产生多达 1.5 升的唾液，当吞咽时，很多细菌会从口腔进入肠道，在肠道中定植，改变肠道菌群的组成，导致肠道菌群失调，触发炎症反应。

随着微生物鉴定和分类技术的进步，对这些微生物群落的复杂性和特异性的理解也随之深入。通过收集口腔唾液、口腔龈沟液、牙菌斑，痰液、血液和尿液等多种类别样本进行检测，检测的方法包括固体培养基标准化培养技术、厌氧培养系统、PCR、Sanger 测序、高通量测序分析和宏基因组学^[24]。在口腔菌群与肺部疾病方面，本课题组发现健康人口腔中大部分微生物组是相同的；牙周炎组中、COPD 伴牙周炎组中变形菌门显著升高^[25]。这表明口腔唾液细菌之间实现新的平衡或恢复原来的平衡可能是解决临床问题的合理思路。

参考文献

- [1] Duncan C, Dougall H, Johnston P, Green S, Brogan R, Leifert C, Smith L, Golden M, Benjamin N. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate[J]. *Nat Med*, 1995, 1(6): 546-551. doi: 10.1038/nm0695-546
- [2] Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(2): 156-167. doi: 10.1038/nrd2466
- [3] Xia D, Deng D, Wang S. Destruction of parotid glands affects nitrate and nitrite metabolism[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(2): 101-105. doi: 10.1177/154405910308200205
- [4] Qin L, Liu X, Sun Q, Fan Z, Xia D, Ding G, Ong H, Adams D, Gahl W, Zheng C, Qi S, Jin L, Zhang C, Gu L, He J, Deng D, Ambudkar I, Wang S. Sialin (SLC17A5) functions as a nitrate transporter in the plasma membrane[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(33): 13434-13439. doi: 10.1073/pnas.1116633109
- [5] Ma L, Hu L, Feng X, Wang S. Nitrate and nitrite in health and disease[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(5): 938-945. doi: 10.14336/ad.2017.1207
- [6] Feng X, Wu Z, Xu J, Xu Y, Zhao B, Pang B, Qu X, Hu L, Hu L, Fan Z, Jin L, Xia D, Chang S,

- Wang J, Zhang C, Wang S. Dietary nitrate supplementation prevents radiotherapy-induced xerostomia[J]. *elife*, 2021, 10. doi: 10.7554/eLife.70710
- [7] Wang W, Hu L, Chang S, Ma L, Li X, Yang Z, Du C, Qu X, Zhang C, Wang S. Total body irradiation-induced colon damage is prevented by nitrate-mediated suppression of oxidative stress and homeostasis of the gut microbiome[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 102: 1-11. doi: 10.1016/j.niox.2020.05.002
- [8] Chang S, Hu L, Xu Y, Li X, Ma L, Feng X, Wang J, Zhang C, Wang S. Inorganic nitrate alleviates total body irradiation-induced systemic damage by decreasing reactive oxygen species levels[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(4): 945-957. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.021
- [9] Feng Y, Cao X, Zhao B, Song C, Pang B, Hu L, Zhang C, Wang J, He J, Wang S. Nitrate increases cisplatin chemosensitivity of oral squamous cell carcinoma via REDD1/AKT signaling pathway[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(11): 1814-1828. doi: 10.1007/s11427-020-1978-4
- [10] Hu L, Jin L, Xia D, Zhang Q, Ma L, Zheng H, Xu T, Chang S, Li X, Xun Z, Xu Y, Zhang C, Chen F, Wang S. Nitrate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by regulating the homeostasis of the intestinal microbiota[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 609-621. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.002
- [11] Ma L, Hu L, Jin L, Wang J, Li X, Wang W, Chang S, Zhang C, Wang J, Wang S. Rebalancing glucolipid metabolism and gut microbiome dysbiosis by nitrate-dependent alleviation of high-fat diet-induced obesity[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-001255
- [12] Qin L, Wang S. Protective roles of inorganic nitrate in health and diseases[J]. *Curr Med*, 2022, 1: 4. doi: 10.1007/s44194-022-00002-1
- [13] Jin L, Qin L, Xia D, Liu X, Fan Z, Zhang C, Gu L, He J, Ambudkar I, Deng D, Wang S. Active secretion and protective effect of salivary nitrate against stress in human volunteers and rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 57: 61-67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.12.015
- [14] Li S, Jin H, Sun G, Zhang C, Wang J, Xu H, Zhang D, Wang S. Dietary inorganic nitrate protects hepatic ischemia-reperfusion injury through NRF2-mediated antioxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(616). doi: 10.3389/fphar.2021.634115
- [15] Jiang H, Torregrossa AC, Potts A, Pierini D, Aranke M, Garg HK, Bryan NS. Dietary nitrite

- improves insulin signaling through GLUT4 translocation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 67: 51-57. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.809
- [16] Jia M, Mateoiu C, Souchelnytskyi S. Protein tyrosine nitration in the cell cycle[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(2): 270-276. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.08.084
- [17] Li S, Gu J, Zhang D, Yu L, Wang S. Sialin subtype identification, distribution and function in human cells[J]. In preparation.
- [18] Xu Y, Pang B, Hu L, Feng X, Hu L, Wang J, Zhang C, Wang S. Dietary nitrate protects submandibular gland from hyposalivation in ovariectomized rats via suppressing cell apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 272-278. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.068
- [19] Li X, Wang X, Zhang C, Wang J, Hu L, Wang S. Nitrate-Sialin loop in regulating cellular functional homeostasis through activation of mitochondrial function and metabolic reprogramming in mesenchymal stem cells[J]. In preparation.
- [20] Wang X, Li X, Pan W, Feng X, Zhang C, Wang J, Hu L, Wang S. Nitrate regulates epithelial cell mitophagy to prevent radiation damage to salivary glands[J]. In preparation.
- [21] Li S, Sun G, Wang Y, Jin H, Han X, Liu Y, Li C, Zhang C, Wu Y, Hu L, Hu L, Zhang C, Wang J, Zhang D, Wang S. Immunoregulation of intrahepatic bone marrow monocyte-derived macrophages by dietary nitrate prevents NAFLD[J]. In preparation.
- [22] Pan W, Gu J, Xu S, Zhang C, Wang J, Xu J, Wang S. Aerosol inhalation of inorganic nitrate prevents pulmonary fibrosis[J]. In preparation.
- [23] Li X, Kolltveit K, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13(4): 547-558. doi: 10.1128/cmr.13.4.547
- [24] Dewhirst F, Chen T, Izard J, Paster B, Tanner A, Yu W, Lakshmanan A, Wade W. The human oral microbiome[J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(19): 5002-5017. doi: 10.1128/jb.00542-10
- [25] Lin M, Li X, Wang J, Cheng C, Zhang T, Han X, Song Y, Wang Z, Wang S. Saliva microbiome changes in patients with periodontitis with and without chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 124. doi: 10.3389/fcimb.2020.00124

第三部分 硝酸盐-亚硝酸盐-一氧化氮和 Sialin 是稳态调节的重要因子

一氧化氮（nitric oxide, NO）是哺乳动物体内重要的信号分子，在维持机体稳态方面发挥着关键的功能。例如，作为信号分子，NO 可以通过调节神经-内分泌和自主神经系统，调节神经-体液系统的动态平衡，在体内平衡失衡(如脱水、出血、应激)的情况下起保护作用，重新建立适当的自主神经-体液平衡^[1]。在一些情况下 NO 可以表现出双重作用，例如 NO 可以通过抑制白细胞的募集从而抑制组织炎症^[2]，然而随着炎症进展，过量的 NO 会引起细胞的氧化应激，反而促进炎症进展^[3]。因此，体内 NO 在调控全身机体稳态发挥重要作用（图 2）。

人体可以通过一氧化氮合酶（NOS）内源性合成 NO，当内源性 NO 合成受损时，可以通过摄入外源性硝酸盐-亚硝酸盐-NO 来维持 NO 稳态^[4]。外源性硝酸盐在上消化道中被迅速吸收进入血液，其中约 25%被唾液腺摄取并富集于唾液中，再次分泌进入口腔，称为肠唾液循环^[5]。唾液中的硝酸盐被口腔菌群中的硝酸盐还原酶还原为亚硝酸盐，随吞咽再次进入胃肠道吸收入血进入体内，在血液及组织中被多种酶还原为 NO，这一过程被称为硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径^[6]。通过硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径，硝酸盐可从多个角度调节细胞中的稳态，发挥多种 NO 样的生理功能，例如增加胃肠道血流及调节肠道菌群保护消化系统、影响脂肪代谢减轻肥胖、增加顺铂化疗敏感性辅助肿瘤治疗等。此外，硝酸盐可显著上调多种细胞信号通路的表达，调节代谢，促进细胞再生，抑制疾病进展，在稳态平衡中发挥重要作用^[6]。

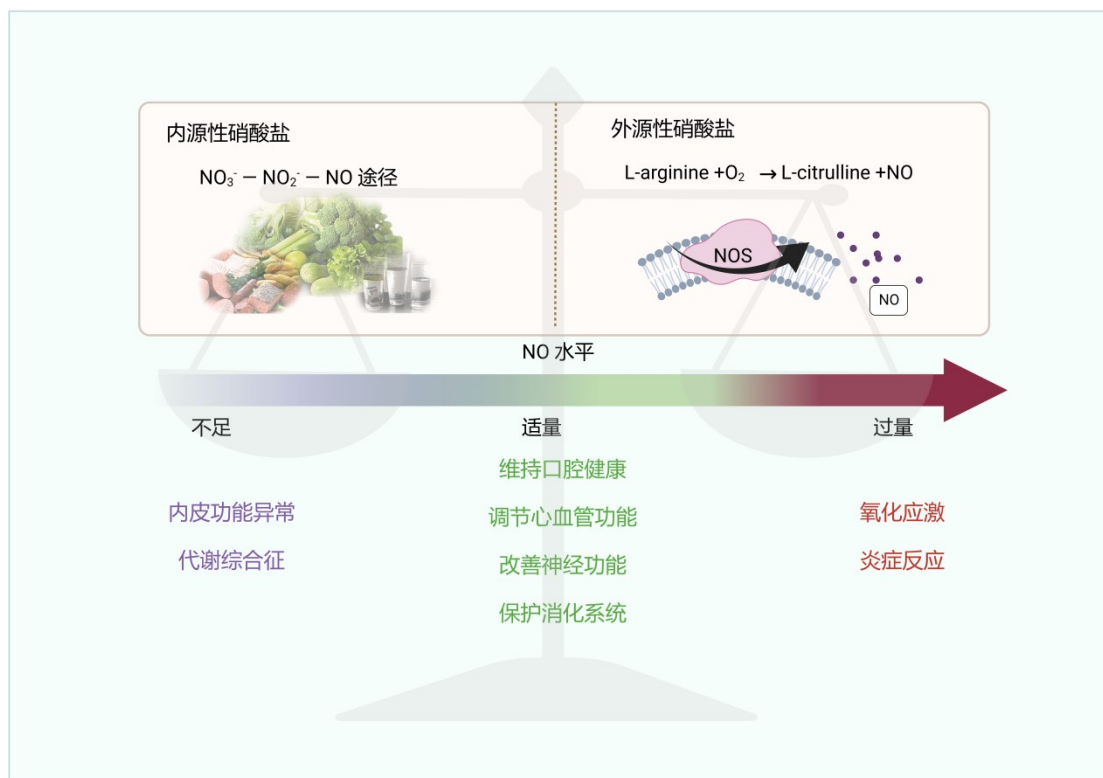


图2 膳食硝酸盐调节 NO 稳态促进全身稳态

Sialin 是哺乳动物细胞膜的硝酸盐转运通道，也存在于细胞浆中，是硝酸盐发挥生理功能及维持 NO 稳态的关键蛋白^[7]。机体血液中硝酸盐浓度升高通常伴有重要脏器 Sialin 表达升高，进而引起一系列的细胞生物学功能。一方面，Sialin 在人类唾液腺中高度表达，因此唾液腺功能是影响硝酸盐生理功能的重要因素之一^[7]，另一方面，硝酸盐还可以反过来调控唾液腺的功能。在去卵巢引起的口干症大鼠中，无机硝酸盐增加了唾液腺中水通道蛋白 AQP5 的表达量并提高唾液分泌量，并且有效减少了唾液腺组织的纤维化面积及细胞萎缩^[7]。在小型猪的唾液腺放射损伤模型中，发现硝酸盐增加了腺泡细胞中 Sialin 的表达，从而进一步促进了硝酸盐进入细胞。硝酸盐与 Sialin 间存在正反馈循环通路，有利于硝酸盐对 NO 稳态的调节从而改善机体的稳态^[7]。新近研究发现硝酸盐转运通道-Sialin 本身介导一系列细胞生物学功能，包括提升线粒体功能，细胞内自噬功能等。因此，硝酸盐-Sialin 环路介导细胞生物学作用以及硝酸盐对 NO 稳态的调节作用是未来潜在研究稳态调节的一个重要的研究方向（图 3）。

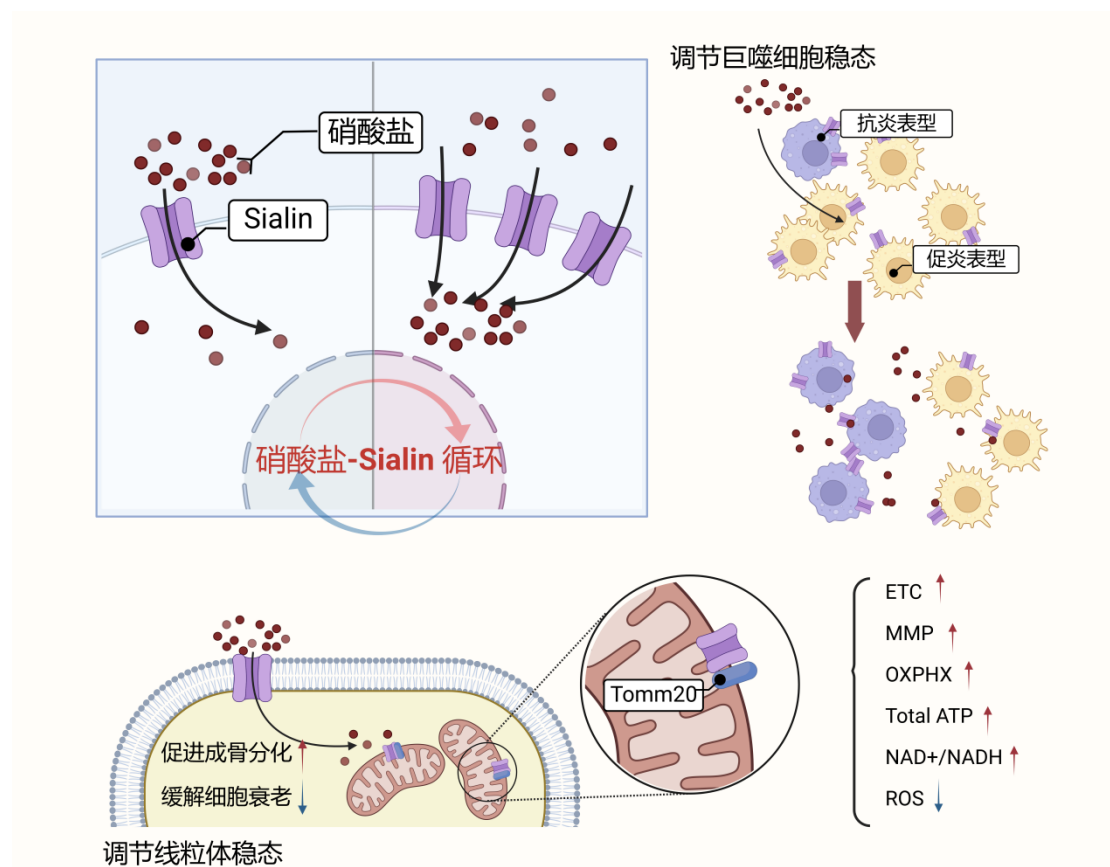


图 3 硝酸盐-sailin 正反馈循环在调节细胞稳态中的作用

硝酸盐可通过调节口腔菌群稳态抑制口腔疾病，促进口腔健康。膳食硝酸盐可以通过上调唾液的 pH 值，抑制与龋病有关的细菌产酸能力，从而发挥防龋潜力^[8]。食用两周的甜菜根汁可增加唾液中硝酸盐和亚硝酸盐的浓度，并将唾液的 pH 值从 7.0 提高到 7.5^[8]。此外，硝酸盐摄入可降低链球菌、韦荣球菌和放线菌等龋齿相关细菌的水平^[9,10]，增加粘滑罗斯菌等硝酸盐还原菌中乳酸的利用^[11]，有助于抑制龋齿的进展。硝酸盐还可以降低多种牙周病病原体的数量，表现出抗牙周炎潜力。在体外，硝酸盐可降低健康供体唾液中的梭杆菌、普雷沃菌和卟啉单胞菌水平^[12]，而这些细菌被认为与牙龈炎、牙周炎相关^[13]。摄入硝酸盐可降低健康受试者唾液中普雷沃菌、厚壁菌、拟杆菌和梭杆菌的水平，对牙周炎患者来说，补充富含硝酸盐的莴苣汁 2 周可显著改变龈下微生物的组成，减轻牙龈炎症^[14]。

以硝酸甘油为代表的有机硝化物常用于降低血压或治疗充血性心力衰竭，作为 NO 供体发挥功能，然而长时间使用会出现耐药现象，可能导致内皮功能障碍，增加长期心血管风险^[15]。无机硝酸盐同样可以作为 NO 供体，通过硝酸盐-亚硝酸

盐-NO 途径维持体内 NO 稳态，在多种心血管疾病中表现出有益作用^[4]。与有机硝化物相比，无机硝酸盐不会引起晕厥或体位性低血压等不良反应，长期使用也并未产生明显的耐药作用，在使用 1 年后仍可观察到较为明显的降压作用^[16]。此外，与健康的志愿者相比，在内皮功能受损的高血压的患者中，无机硝酸盐表现出更明显的降压效果，说明无机硝酸盐有助于改善内皮功能稳态的紊乱^[17]。

无机硝酸盐可以改善肿瘤组织中的 NO 稳态，降低 Redd1 的表达，从而提高口腔鳞癌对化疗的敏感性^[18]。此外，无机硝酸盐对肿瘤放疗损伤表现出良好的保护作用，可以有效缓解大鼠放射损伤后唾液腺的功能降低，还可以通过调节肠道菌群的稳态平衡缓解了全身放射后大鼠的结肠炎^[19]，有望通过改善稳态平衡来提高肿瘤患者放疗术后的生存质量。

膳食硝酸盐预处理可以通过硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径向血管系统输送 NO，减少白细胞对急性趋化因子诱导的炎症反应^[20]。在动脉粥样硬化易感小鼠中，无机硝酸盐的摄入挽救了 NO 稳态，通过抑制中性粒细胞活化，上调白细胞介素-10 依赖性抗炎途径抑制急性和慢性炎症，导致生物可利用内皮源性 NO 减少相关的动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞含量及炎症状态的降低，发挥了良好的抗炎作用^[21]。

此外，硝酸盐作为 NO 供体，具有一定的抑制致病菌的作用，无机硝酸盐可以通过调节肠道菌群的稳态，缓解葡聚糖硫酸钠诱导的肠炎，改善结肠长度，维持小鼠体重^[22]。无机硝酸盐具有改善代谢性疾病的作用，其有益作用可能与维持 NO 稳态和调节微生物稳态有关。在 eNOS 缺乏导致 NO 合成受损的小鼠中，无机硝酸盐可以降低小鼠的体脂并改善其葡萄糖稳态^[23]。此外，通过激活 NO 途径和调节肠道微生物群，无机硝酸盐还可以减轻高脂饮食诱导的小鼠肥胖，并改善糖脂代谢紊乱^[24]。流行病学研究表明，食用富含膳食硝酸盐的绿叶蔬菜可降低患 2 型糖尿病的风险^[25]，而习惯使用漱口水干扰硝酸盐向亚硝酸盐的转化可能导致超重成年人的血糖代谢紊乱^[26]。

参考文献

- [1] Krukoff T L. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions[J]. Brain research. Brain research reviews, 1999, 30(1). DOI:10.1016/S0165-0173 (99) 00010-7.

- [2] Kubes P, Suzuki M, Granger D N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1991, 88(11). DOI:10.1073/pnas.88.11.4651.
- [3] Król Magdalena, Kepinska Marta. Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 22(1). DOI:10.3390/ijms22010056.
- [4] Kapil V, Khambata R S, Jones D A, et al. The Noncanonical Pathway for In Vivo Nitric Oxide Generation: The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway[J]. Pharmacological reviews, 2020, 72(3). DOI:10.1124/pr.120.019240.
- [5] Duncan C, Dougall H, Johnston P, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate[J]. Nature medicine, 1995, 1(6). DOI:10.1038/NM0695-546.
- [6] Lundberg Jon O, Weitzberg Eddie, Gladwin Mark T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics[J]. Nature reviews. Drug discovery, 2008, 7(2). DOI:10.1038/nrd2466.
- [7] Qin Lizheng, Liu Xibao, Sun Qifei, et al. Sialin (SLC17A5) functions as a nitrate transporter in the plasma membrane[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(33). DOI:10.1073/pnas.1116633109.
- [8] Barbara Hohensinn, Renate Haselgrübler, Ulrike Müller, et al. Sustaining elevated levels of nitrite in the oral cavity through consumption of nitrate-rich beetroot juice in young healthy adults reduces salivary pH[J]. Nitric Oxide, 2016, 60. DOI:10.1016/j.niox.2016.08.006.
- [9] Anni Vanhatalo, Jamie R. Blackwell, Joanna E. L'heureux, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2018, 124. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078.
- [10] Mia Burleigh, Luke Liddle, David J. Muggeridge, et al. Dietary nitrate supplementation alters the oral microbiome but does not improve the vascular responses to an acute nitrate dose[J]. Nitric Oxide, 2019, 89. DOI:10.1016/j.niox.2019.04.010.
- [11] Rosier Bob T., Palazón Carlos, García Esteban Sandra, et al. A Single Dose of Nitrate Increases Resilience Against Acidification Derived From Sugar Fermentation by the Oral

- Microbiome#13[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11. DOI:10.3389/fcimb.2021.692883.
- [12] Rosier B T, Buetas E, Moya-Gonzalvez E M, et al. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome[J]. *Scientific reports*, 2020, 10(1). DOI:10.1038/s41598-020-69931-x.
- [13] Abusleme Loreto, Dupuy Amanda K, Dutzan Nicolás, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation[J]. *The ISME journal*, 2013, 7(5). DOI:10.1038/ismej.2012.174.
- [14] Jockelschneider Yvonne, Schlagenhauf Ulrich, Stölzel Peggy, et al. Nitrate-rich diet alters the composition of the oral microbiota in periodontal recall patients[J]. *Journal of periodontology*, 2021, 92(11). DOI:10.1002/JPER.20-0778.
- [15] Tarkin Jason M, Kaski Juan Carlos. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil[J]. *Cardiovascular drugs and therapy*, 2016, 30(4). DOI:10.1007/s10557-016-6668-z.
- [16] Münzel Thomas, Daiber Andreas, Mülsch Alexander. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance[J]. *Circulation research*, 2005, 97(7). DOI:10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d.
- [17] Kapil Vikas, Khambata Rayomand S, Robertson Amy, et al. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 2015, 65(2). DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04675.
- [18] Feng Yuanyong, Cao Xuedi, Zhao Bin, et al. Nitrate increases cisplatin chemosensitivity of oral squamous cell carcinoma via REDD1/AKT signaling pathway[J]. *Science China. Life sciences*, 2021, 64(11). DOI:10.1007/s11427-020-1978-4.
- [19] Cecilia Jädert, Joel Petersson, Sara Massena, et al. Decreased leukocyte recruitment by inorganic nitrate and nitrite in microvascular inflammation and NSAID-induced intestinal injury[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, 52(3). DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.018.
- [20] Khambata Rayomand S, Ghosh Suborno M, Rathod Krishnaraj S, et al. Antiinflammatory actions of inorganic nitrate stabilize the atherosclerotic plaque[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(4). DOI:10.1073/pnas.1613063114.
- [21] Liang Hu, Luyuan Jin, Dengsheng Xia, et al. Nitrate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by regulating the homeostasis of the intestinal microbiota[J]. *Free Radical Biology and*

Medicine, 2020, 152(publish). DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.002.

- [22] Matafome Paulo, Seiça Raquel. The Role of Brain in Energy Balance[J]. Advances in neurobiology, 2017, 19. DOI:10.1007/978-3-319-63260-5_2.
- [23] Carlström Mattias, Larsen Filip J, Nyström Thomas, et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(41). DOI:10.1073/pnas.1008872107.
- [24] Linsha Ma, Liang Hu, Luyuan Jin, et al. Rebalancing glucolipid metabolism and gut microbiome dysbiosis by nitrate-dependent alleviation of high-fat diet-induced obesity[J]. BMJ Open Diabetes Research & Care, 2020, 8(1). DOI:10.1136/bmjdr-2020-001255.
- [25] Carter Patrice, Gray Laura J, Troughton Jacqui, et al. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2010, 341(7772). DOI:10.1136/bmj.c4229.
- [26] Kaumudi J. Joshipura, Francisco J. Muñoz-Torres, Evangelia Morou-Bermudez, et al. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes[J]. Nitric Oxide, 2017, 71. DOI:10.1016/j.niox.2017.09.004.

第四部分 稳态医学研究体系

一、举办中国首届稳态医学学术会议

2023年6月16日,由口腔健康北京实验室和口腔疾病防治全国重点实验室联合主办,《中华口腔医学杂志》、《科学通报》、Science Bulletin、Medicine Plus、《国际口腔科学杂志》(International Journal of Oral Science)、《现代医学》(Current Medicine)和中国牙谷·四川资阳协办,人民卫生出版社承办的“中国首届稳态医学学术会议”在北京召开,200多位全国知名专家学者齐聚一堂,共同研讨稳态医学新理念及其发展新动态、新趋势。

开幕式上,中国科学院强伯勤院士充分肯定了“稳态医学”的研究价值和发展前景,鼓励与会者为深化该学科新领域研究共同贡献。中国科学院王松灵院士分享了提出稳态医学、稳态学的发展历程,以及自己对稳态医学体系的思考。人民卫生出版社总编杜贤和副总编杨晋分别表达对参会嘉宾的欢迎,表明对稳态医学、稳态学的高度认同,强调与会者交流世界级研究成果的重要性,合力推动稳态医学的发展。《科学通报》、Science Bulletin及Medicine Plus执行主编王杉教授认同稳态医学——维护健康与防治疾病的新策略,并表示杂志社将对稳态医学的新策略、新概念大力支持。周学东学部委员对王松灵院士团队在硝酸盐维持机体稳态的研究历程进行了回顾,并期待更多创新成果。开幕式由王宁利学部委员主持,他强调了本次会议的科学性、前沿性和重要性,并倡导创新、跨学科合作,以驱动稳态医学领域更加深入地发展。

由王松灵院士进行为题“稳态医学——维护健康与防治疾病的新策略”的主旨报告,详细的介绍了硝酸盐-一氧化氮及硝酸盐转运通道 Sialin 及其亚型在保护机体、维持机体稳态的发挥重要作用,并根据该体系研究提出了稳态医学概念及内涵,稳态医学(Homeostatic Medicine)从分子、细胞、器官、全身及外界环境等多个层面对稳态调节的规律和机制进行系统性研究,创建出一系列方法及策略以指导机体健康的维持和临床疾病的诊疗。

特邀报告包括周学东学部委员关于“口腔微生态微生物与口腔疾病”的报告,江涛学部委员关于“神经稳态理论在脑胶质瘤诊疗中的理论与实践”的报告,欧洲

科学院院士时玉舫关于“免疫稳态与健康”的报告，杜杰教授关于“心血管稳态与疾病”的报告，王宁利学部委员关于“青光眼与生物力学”的报告，陈谦明教授分享了近期关于“牙周稳态维持与重塑机制”的研究成果。此外多位专家就“牙本质过敏的机制”、“心血管系统稳态”、“非阻生第三磨牙对邻牙牙周健康的影响”、“脑血管病稳态医学研究案例分享”、“心境障碍与稳态医学”、“巨噬细胞稳态在脑胶质瘤免疫微环境中的作用”、“ACE2 与糖脂及能量代谢稳态”、“生物材料与免疫稳态”、“框架核酸药物与稳态研究”、“牙周稳态与动脉粥样硬化”、“骨骼稳态的调控机制”、“缺氧诱导的凋亡小体在维持骨平衡中的作用”、“牙颌发育稳态-替换牙板在颌骨微环境中的稳态机制”就稳态医学领域的热点问题进行深入交流，并探讨稳态医学发展的挑战与机遇。

二、应邀在国际学术会议上做稳态医学特邀报告

受特别邀请，王松灵院士在中日世川医学奖学金项目 35 周年会议上，就稳态医学做专题报告，就稳态医学概念、内涵及策略向国际同行介绍我国在本领域的进展，扩大我国在本领域的国际影响力。此外，在中国氧化还原生物学与医学大会、全国高等医药教材建设与医学教育创新发展暨人民卫生出版社专家咨询 2023 年年会、中国出版协会首届学术出版年会及湖南湘乡东山大讲堂院士论坛等做专题报告，推动稳态医学科学发展。

三、组织撰写《硝酸盐与机体稳态》及《稳态医学与稳态学》

2024 年，由人民卫生出版社联合王松灵院士共同策划出版了《硝酸盐与机体稳态》专著，系统总结了王松灵院士团队二十余年在硝酸盐研究领域的突破性成果。该书颠覆传统认知的科学突破，著作首次完整呈现团队突破性质疑“硝酸盐致癌”传统观点的科研历程，详实记载了人类细胞膜硝酸盐转运通道（sialin）的发现过程，科学论证硝酸盐在维持消化、心血管及神经系统稳态中的关键生理作用，并揭示其在放射防护、代谢疾病干预及抗衰老领域的应用潜力，为硝酸盐生物学功能正名。基于四十年临床与科研积淀，王松灵院士在书中系统阐释原创性“稳态医学”学术思想体系，深度剖析研究方向选择、科学问题凝练、技术瓶颈突破及临床转化路径的设计逻辑，为跨学科医学研究提供方法论范式。国际化学术影响力建设。鉴

于著作的重大科学与社会价值，国际权威出版机构 Springer 已启动英文版全球发行计划。推动全球学术合作，对医务工作者、科研人员及高校师生具有重要指导意义。



四、稳态医学发展建议

第一，创新理念——通过“稳态医学”的新视角，引领创新思维，推动健康科学的进步；

第二，前沿成果——各领域最活跃的学科带头人展示了跨学科的尖端研究成果，为与会者注入信心；

第三，交叉融合——涉及多个学科领域，在不同领域、方向中对“稳态医学”进行分析、提炼、推进和认识，展现“稳态医学”广阔的应用前景。

第四，学术引领——推动学术组织的成立，这将对“稳态医学”的发展产生积极的推动作用。

第五，国际交流——稳态医学理念国际化，推进稳态医学的国际发展。

总结

稳态平衡是机体健康的标志，正常的稳态调节能力是维持机体健康的基础，在不同系统的健康与疾病中稳态调节均发挥着重要作用，稳态失衡将导致机体功能紊乱，最终引起疾病。在既往的医学基础上，稳态医学提出了一个新的医学体系，致力于通过调节稳态来维持健康、防治疾病，有望为医学研究和疾病治疗提供一条全新的思路 and 策略，具有广阔的发展前景。NO 稳态调节与机体多个系统的稳态密切相关，而无机硝酸盐是调节 NO 稳态的重要物质，可通过硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径发挥多种有益生理作用，同时，存在于细胞膜和细胞浆中硝酸盐转运通道-Sialin 可介导一系列细胞生物学功能，参与了机体稳态的调节过程。因此，硝酸盐-亚硝酸盐-NO 以及 Sialin 介导的细胞生物学功能是稳态调节的重要机制，在稳态医学的研究中值得重点关注方向。