

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.11.010

· 综述 ·

## 牙周炎菌群失调研究进展

郭馨蔚, 赵洪岩, 杨瑶瑶, 钱鑫, 凌晓旭, 张志民

吉林大学口腔医院牙体牙髓科, 吉林 长春(130021)

**【摘要】** 牙周炎的病因学说近年来趋向于菌群失调学说,即牙周炎不是由于某种特定细菌作用而成,而是由于口腔菌群平衡被打破,进而引起免疫失调。失衡的菌群间相互协同,产生毒力因子破坏机体组织,诱导免疫细胞产生异常增多的细胞因子,造成更大的损害。本文就菌群失调的启动、细菌间的相互作用、宿主的免疫损伤及菌群失调的防治进行综述。文献复习结果显示,机体由于炎症反应释放的过氧化物酶、宿主对病原微生物的免疫应答及一些系统性因素如糖尿病等可启动菌群失调,继而细菌的离子转运、物质合成代谢等功能会发生改变,毒力因子增强,口腔菌群平衡被打破。红色复合体细菌首先进入牙龈上皮细胞,产生黏附素,并选择性抑制特定趋化因子的表达,利于其他致病菌进入牙龈上皮细胞,整体毒力因子产生增多,直接破坏机体组织,并诱发机体固有免疫和适应性免疫反应,产生相关的免疫损伤。牙周炎菌群失调模型为牙周炎的防治提供了新思路,如采用生物因子、噬菌体、益生菌等方法降低牙周致病菌的数量,使牙周菌群恢复稳态。

**【关键词】** 牙周炎; 菌群失调; 细菌间相互作用; 牙龈上皮细胞; 免疫应答;

牙周炎菌群失调模型; 噬菌体疗法

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)11-0739-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 郭馨蔚, 赵洪岩, 杨瑶瑶, 等. 牙周炎菌群失调研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(11): 739-744.

**Research progress of periodontitis and periodontal dysbiosis** GUO Xinwei, ZHAO Hongyan, YANG Yaoyao, QIAN Xin, LING Xiaoxu, ZHANG Zhimin. Department of Endodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: ZHANG Zhimin, Email: zhangzm1964@sina.com, Tel: 86-431-88796017, ZHAO Hongyan, Email: 1973hero@163.com, Tel: 86-13504434034

**【Abstract】** In recent years, the etiology of periodontitis has tended to be based on the theory of flora imbalance. That is, periodontitis is not caused by specific bacteria but by the breakdown of the oral flora balance, which leads to an immune imbalance. Imbalanced bacterial flora cooperate with each other to produce virulent factors that destroy organism tissues and induce immune cells to produce abnormal levels of cytokines, causing greater damage. This article reviews the initiation of a flora imbalance, the interaction between bacteria, the immune damage of the host and the prevention and treatment of the flora imbalance. The literature review shows that peroxidase released by inflammatory reactions, host immune responses to pathogenic microorganisms and some systemic factors, such as diabetes, can trigger flora imbalance. As a result, ion transport, substance synthesis and metabolism of bacteria change; virulence factors increase; and the oral flora balance is disrupted. Red complex bacteria enter gingival epithelial cells, produce adhesin, and selectively inhibit the expression of specific chemokines, which is beneficial for other pathogenic bacteria to enter gingival epithelial cells. Toxicity factors increase throughout the body, directly destroying body tissues and inducing innate and adaptive immune responses, thus causing related immune damage. The dysbacteriosis model of periodontitis provides a new idea for the prevention and treatment of periodontitis, such as using biological factors, bacteriophages, probiotics

**【收稿日期】** 2018-07-04; **【修回日期】** 2019-09-14

**【基金项目】** 吉林省自然科学基金项目(20160101003JC)

**【作者简介】** 郭馨蔚, 在读硕士研究生, 住院医师, Email: 1255088144@qq.com

**【通信作者】** 张志民, 教授, 博士, Email: zhangzm1964@sina.com, Tel: 86-431-88796017; 赵洪岩, 教授, 博士, Email: 1973hero@163.com, Tel: 86-13504434034

and other methods to reduce the number of periodontal pathogens to restore the steady state of periodontal flora.

**【Key words】** periodontitis; dysbiosis; bacterial interaction; gingival epithelial cells; immune response; periodontitis flora imbalance model; phagotherapy

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(11): 739-744.**

牙周炎是一种慢性炎症性疾病,菌斑生物膜作为其始动因子,影响着宿主的免疫功能和炎症反应。关于菌斑生物膜的致病原理,多年来学者们分别提出过非特异性菌斑学说、特异性菌斑学说<sup>[1]</sup>,而近年来逐渐倾向于菌群失调学说,即牙周炎不是由于某种特定细菌作用而成,而是由于口腔菌群平衡被打破,进而引起免疫失调<sup>[2]</sup>。失衡的微生物由原来的共生状态转变为致病状态<sup>[3]</sup>,诱导免疫细胞产生细胞因子和其他炎症因子,随之而来的组织破坏主要由感染过程中宿主的免疫保护和免疫破坏机制不平衡所致。

## 1 菌群失调的启动

菌群失调的启动可能与过氧化物酶有关。目前普遍认为口腔内一些共生菌如血链球菌可以通过产生过氧化氢抑制病原微生物的生长<sup>[4]</sup>。而由于炎症反应释放的某些成分(如过氧化物酶)可以中和共生菌产生的过氧化氢,从而导致菌群失调的启动。Herrero等<sup>[5]</sup>发现过氧化物酶不会直接促进病原微生物的生长,而是先与过氧化氢反应,改变牙周袋内环境,为致病菌大量生长提供温床。体外研究也发现,牙周炎患者龈沟液中富集的髓过氧化物酶(myeloperoxidase)使病原微生物数量显著增加。随后,菌群失调后的生物膜中致病微生物和毒力因子显著增加,继而引发机体的炎症反应<sup>[6]</sup>。Herrero等<sup>[7]</sup>的另一项研究显示,与稳态生物膜相比,菌群失调后的生物膜中,炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶试剂蛋白酶-8及CXCL8表达增高。

宿主对病原微生物的免疫应答也可能导致菌群失调的启动。中性粒细胞在机体对抗外界刺激的防御中起着重要作用,然而牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)可以破坏它的功能,进而引起免疫系统的紊乱,不能防御以红色复合体细菌为主的致病菌入侵,口腔环境原来的稳态被打破,具有潜在致病性的细菌如伴放线聚集杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

*Aa*)、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)等非红色复合体细菌大量生长<sup>[8]</sup>,机体免疫应答过度,造成牙周组织的破坏。菌群失调和炎症反应形成了一个正反馈循环,前者增强后者也随之增强。

一些系统性因素也可以引起菌群的失调,如糖尿病。有研究显示,2型糖尿病患者口腔中炎症反应增强,炎症介质对不同细菌的糖代谢、氮源化合物代谢有不同的影响,进而引起龈下菌群的数量变化<sup>[9]</sup>。例如,糖尿病合并慢性牙周炎患者龈下福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythia*, *T. forsythia*)、齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*, *T. denticola*)的数量要比仅患慢性牙周炎的患者多,而*P. gingivalis*的数量前者要比后者少<sup>[10]</sup>。

## 2 菌群失调时的相关变化

菌群失调时细菌的离子转运、物质合成代谢等功能会发生改变。Yost等<sup>[11]</sup>通过环境转录组学分析确定了几组与牙周炎相关的功能信号,其中钾离子的转运在发病过程中起关键作用。Yost等<sup>[11]</sup>发现钾的浓度影响了整个口腔生物体系的毒力,钾离子水平升高同时也影响了牙龈上皮的免疫应答,增加了肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的产生,降低了IL-6、人防御素 $\beta$ -3抗菌肽的表达。另一项研究发现,在附着丧失刚发生时,类异戊二烯和多糖的生物合成增加,含硫复合物的代谢增强,钾离子转运提高,G蛋白偶联受体介导的信号通路转导增强。随着牙周炎的进展,附着丧失增大,受影响位点推进,由于氧化应激反应,铁离子的转运提高<sup>[12]</sup>。Deng等<sup>[13]</sup>的实验发现,菌群失调后细菌的趋化作用、鞭毛装配功能、III型分泌系统(type III secretion system)功能提高,同时III型CRISPR-Cas系统降解入侵病毒DNA或RNA的能力也相对提高,CRISPR-Cas系统是在很多细菌中发现的一种免疫系统,当外界病毒或其他微生物入侵细菌时这种系统启动,使细菌对这些入侵者产生抵抗性<sup>[14]</sup>。

菌群失调时细菌的毒力因子也会增强。相关研究发现,在菌群失调初期*T. forsythia*和*P. gingivalis*的TonB依赖性受体、肽酶、蛋白酶、溶血素和

CRISPR 相关基因高表达,且后者的精氨酸脱亚胺酶 arcA,血凝素 A,丝氨酸蛋白酶,鞭毛运动开关蛋白(FliG)以及 *P. gingivalis* FimA 蛋白 1 型、1b 型、3 型等毒力因子 mRNA 表达上调<sup>[13]</sup>。如变形链球菌、中间型链球菌(*Streptococcus intermedius*)、小韦荣氏球菌(*Veillonellaparvula*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等非牙周致病菌的毒力因子 mRNA 也表达上调。牙周炎初期整个口腔微生物群产生的毒力因子都整体提高,而不是仅牙周炎致病菌毒力增强<sup>[15]</sup>。

### 3 失调菌群内细菌的相互作用

近年来一个新的疾病模型被提出——多微生物协同和失调模型(polymicrobial synergy and dysbiosis, PSD)。该模型认为,牙周炎是由菌群失调引起,而不是由特定的几种牙周致病菌所致。这种模型的核心是协同,即失调的菌群可以改变宿主的微生物稳态,利于向慢性炎症状态过渡<sup>[16]</sup>。

普遍认为红色复合体 *T. forsythia*、*T. denticola* 和 *P. gingivalis* 在牙周炎的发生发展中起重要作用,而目前一种新发现的细菌——龈沟产线菌(*Filifactor alocis*, *F. alocis*)可以与其它致病菌协调,减弱龈沟上皮的免疫防御能力<sup>[17]</sup>,成为近几年的热门研究对象。研究发现,*P. gingivalis* 可以提高 *F. alocis* 的致病性<sup>[18]</sup>,*F. alocis* 也可以通过囊泡介导的内化作用提高 *P. gingivalis*、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)和中间普氏菌的上皮入侵能力<sup>[19]</sup>。同时,*F. alocis* 编码了精氨酸代谢中两种关键酶:精氨酸脱亚胺酶和氨基甲酸激酶,较其他微生物有着更强的产氨的能力,抵抗机体产生的酸,为其他菌群提供保护伞<sup>[19]</sup>。

*P. gingivalis* 是需铁菌,但是它不能产生铁载体,需要从宿主组织中摄取血红素<sup>[20]</sup>。血红蛋白是血红素的主要来源,血红蛋白氧化为高铁血红蛋白后血红素被释放,供 *P. gingivalis* 利用。正常菌群的一员戈登链球菌可以在血琼脂培养基上引起 $\alpha$ -溶血,并伴随着血红蛋白的氧化,有利于 *P. gingivalis* 获得血红素<sup>[21]</sup>。此外,戈登链球菌产生的对氨基苯甲酸有利于 *P. gingivalis* 的定植,对氨基苯甲酸可以提高菌毛黏附素的表达,促进叶酸合成<sup>[22]</sup>。研究发现,口腔中链球菌产生的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)可以促进 *P. gingivalis* 主要菌毛蛋白 FimA 的定植<sup>[23]</sup>。综上所述,口腔正常菌群中的部分链球菌如戈登链球菌可以促进牙周致

病菌的黏附和生存。

*P. gingivalis* 产生的牙龈素(gingipain)可以改变菌群生物膜的组成和结构。研究发现赖氨酸牙龈卟啉菌蛋白酶可以促进 *T. forsythia* 的生长,精氨酸牙龈卟啉菌蛋白酶可以促进生物膜中 *T. denticola* 的聚集<sup>[24]</sup>。此外,*T. denticola* 与 *P. gingivalis* 联合培养时,*P. gingivalis* 血凝素 A、精氨酸牙龈卟啉菌蛋白酶、赖氨酸牙龈卟啉菌蛋白酶的蛋白表达上调,*P. gingivalis* 对细胞的黏附能力也随之增加<sup>[25]</sup>。

### 4 失调菌群和牙龈上皮细胞的关系

牙周致病菌入侵机体的第一道屏障是牙龈上皮细胞。有侵袭性的细菌可以辅助没有侵袭性的细菌进入牙龈上皮细胞,例如,*P. gingivalis* 和 *F. nucleatum* 具有侵袭性,可以首先进入牙龈上皮细胞,继而 *F. nucleatum* 产生黏附素 FadA,有利于非侵入性细菌的进入<sup>[26]</sup>。

上皮细胞对细菌入侵的主要反应是分泌细胞因子,而 *P. gingivalis* 可以选择性抑制特定趋化因子的表达,利于入侵细菌的生长,间接造成了菌群的失衡。*P. gingivalis* 主要针对的趋化因子是牙龈上皮细胞分泌的白细胞介素 8 和 Th1 趋化因子 CXCL10<sup>[27]</sup>。此外,*P. gingivalis* 的牙龈素提高了牙龈上皮细胞中白细胞介素-33 的表达,进而增强了 Th2 型细胞因子介导的炎症反应<sup>[28]</sup>。*P. gingivalis* 还可以通过下调干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor-1, IRF-1)和信号转导与转录激活子-1(signal transducer and activator of transcription - 1, STAT-1)来抑制牙龈上皮细胞中的 Th1 趋化因子 CXCL10、CXCL9 和 CXCL11 的产生。*P. gingivalis* 因此可以减少 Th1 细胞的产生,影响免疫应答过程,并允许 Th17 介导的炎症反应加剧,诱导 Th17 相关趋化因子 IL-6 和白细胞介素-23 的产生。Th17 细胞在牙周炎病灶中大量分化,集结破骨细胞促进骨吸收<sup>[27]</sup>。牙龈上皮细胞正常的免疫防御功能被破坏,无法抵御细菌入侵,并分泌大量细胞因子引发免疫损伤。

### 5 菌群失调介导的牙周免疫损伤

菌群失调后,牙周致病菌增多,通过产生毒力因子直接破坏机体组织,并诱发机体固有免疫和适应性免疫反应,产生相关的免疫损伤。*Aa* 的毒力因子白细胞毒素可以直接杀伤中性粒细胞。革兰氏阴性菌的毒力因子脂多糖可刺激淋巴细胞产



生特异性抗体,加剧了炎症反应,同时作用于骨细胞,可以促进骨吸收抑制骨形成,从而导致骨损失<sup>[29]</sup>。

免疫细胞群的变化可能影响牙周破坏的进展。以 *P. gingivalis* 为首的牙周致病菌通过毒力因子延长中性粒细胞的生存时间,诱导其分泌异常增多的细胞因子<sup>[30]</sup>。结缔组织中,在活跃的牙周损伤区巨噬细胞要多于非活跃区。而牙周组织中增加的单核细胞可以在细菌刺激下促进破骨细胞分化,进而引起骨缺损<sup>[31]</sup>。

牙周炎的进展和机体对细菌的免疫应答有关。红色复合体分泌蛋白酶破坏上皮组织,产生免疫刺激性物质。*P. gingivalis* 的牙龈素蛋白酶可以裂解补体 C3 和 C5,抑制补体系统。同时,红色复合体分泌的细胞内模式识别受体核苷酸结合寡聚化结构域-1 (nucleotide-binding oligomerization domain-1, NOD-1) 配体,可以引起骨吸收。NOD1 配体可以募集中性粒细胞分泌炎症因子,如肿瘤坏死因子和白细胞介素-1,继而激活 T 细胞、B 细胞和破骨细胞,提高 RANKL 的表达,减少骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达,破骨细胞分化增强,骨吸收增强。中性粒细胞和其他吞噬细胞也可以高水平表达固有免疫受体 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 和 C3a 受体、C5a 受体。C3a 受体、C5a 受体可以募集更多的吞噬细胞,造成更大的组织破坏<sup>[32]</sup>。

## 6 菌群失调的逆转和防治

自然界生物圈物种之间存在着负反馈调节机制,口腔生态系统亦如此。近年来发现,口腔中的噬菌体数量增加,可以“捕食”牙周致病菌,使龈下生态系统重归稳定<sup>[33]</sup>。目前发现健康人口腔环境中最多的噬菌体是长尾噬菌体 (siphoviridae),牙周炎患者口中则是肌尾噬菌体 (myoviridae) 居多。噬菌体在生态动力学中起着重要作用,它们可以与宿主相协调,调节口腔环境的稳态<sup>[34]</sup>。噬菌体疗法正处于研究阶段,有望成为牙周炎治疗的新方法。

近年来一些生物因子在逆转菌群失调方面逐渐被认可。Deng 等<sup>[13]</sup>发现在牙周袋中人铁结合蛋白的基因呈高表达,说明微生物与宿主共同竞争铁元素,而乳铁蛋白多肽嵌合体可以抑制牙周致病菌的铁代谢,从而影响其生物膜产生。体外实验证明乳铁蛋白多肽的抗菌能力甚至要高于盐酸

米诺环素<sup>[35]</sup>。消退素 E1 (resolvin E1, RvE1) 在牙周炎症组织中可以减少破骨细胞密度和中性粒细胞的浸润,减轻了骨吸收<sup>[36]</sup>。

一些细菌也可以通过对牙周致病菌的影响改变牙周炎症反应。目前益生菌的应用在牙周生态失衡防治中比较热门。例如嗜酸乳杆菌广泛存在于人的肠道中,其代谢物含抑菌成分可以抑制 *P. gingivalis* 的生长<sup>[37]</sup>。体外实验发现,*P. gingivalis* 和牙龈上皮细胞共同培养时,嗜酸乳杆菌可以抑制白细胞介素的产生<sup>[38]</sup>。正常菌群中的成员血链球菌可以产生过氧化氢,其分解后生成氧气,可以影响龈下厌氧环境,抑制厌氧菌的生长,因此血链球菌的应用也逐渐引起关注<sup>[39]</sup>。

## 7 展望

菌群失调模型在牙周炎进展假说中占有重要地位。病变部位牙周袋加深,pH 呈碱性,富含血清蛋白及其他营养物质,使大量革兰氏阴性厌氧菌繁殖,数量远远超过其它正常菌群。同时菌群间存在着代谢性和生理性的相互作用,以及对宿主营养的竞争。代谢组学分析显示,在牙周炎患者的龈沟液中发现增多的氨基酸和其它被消化的大分子物质,表明大多数细菌和红色复合体细菌共享相同的能量来源,但是一些细菌由于生长需要会竞争需求这些公共的营养来源,造成了菌群组成发生了变化<sup>[40]</sup>。

另一方面,牙周致病菌及可疑致病菌在代谢和信号转导上较其他细菌有优势,可以大量繁殖,甚至可以逃避宿主的免疫监视,产生脂多糖、蛋白酶等一系列毒力因子,并诱导免疫细胞产生细胞因子,激活破骨细胞和基质金属蛋白酶破坏牙周组织<sup>[12]</sup>。机体的免疫系统是把双刃剑,既可以通过清除细菌保护宿主,又可以因为白细胞等分泌酶类物质产生组织破坏,激活补体系统损伤自身组织<sup>[32]</sup>。近年来发现,介导固有免疫细胞活化的 Toll 样受体可以识别牙周致病菌,而体外实验中观察到,感染了 *P. gingivalis* 的小鼠编码 TLR2 的基因甲基化增多,说明牙周致病菌可能会影响牙龈上皮细胞 TLR2 的表达,增加了宿主的疾病易感性<sup>[41]</sup>。

菌群失调不是不可逆的,可尝试使用一些方法降低牙周致病菌的数量,使牙周菌群恢复稳态。使用血链球菌产生的血链素、适当应用益生菌如嗜酸乳杆菌<sup>[37]</sup>、采用噬菌体疗法<sup>[34]</sup>等,有望成

为治疗牙周炎的新方法。

#### 参考文献

- [1] Chen HJ, Peng ST, Dai L, et al. Oral microbial community assembly under the influence of periodontitis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182259.
- [2] Meuric V, Le Gall-David S, Boyer EA, et al. Signature of microbial dysbiosis in periodontitis[J]. Appl Environ Microbiol, 2017, 83(14): e00417-e00462.
- [3] Shaikh H, Patil SH, Pangam TS. Polymicrobial synergy and dysbiosis: an overview[J]. J Indian Soc Periodontol, 2018, 22(2): 101-106.
- [4] Cullin N, Redanz S, Lampi KJ. Murein hydrolase LytF of *Streptococcus sanguinis* and the ecological consequences of competence development[J]. Appl Environ Microbiol, 2017, 83(24): e01709-17.
- [5] Herrero ER, Slomka V, Boon NA, et al. Dysbiosis by neutralizing commensal mediated inhibition of pathobionts[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38179.
- [6] Herrero E, Boon N, Bernaerts K. Clinical concentrations of peroxidases cause dysbiosis in *in vitro* oral biofilms[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(3): 457-466.
- [7] Herrero ER, Fernandes S, Verspecht T, et al. Dysbiotic biofilms deregulate the periodontal inflammatory response[J]. J Dent Res, 2018, 97(5): 547-555.
- [8] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 30-44.
- [9] Sudhakara P, Gupta A, Bhardwaj A. Oral dysbiotic communities and their implications in systemic diseases[J]. Dent J(Basel), 2018, 6(2): e10.
- [10] Li C, Liu JB, Tan LS, et al. The sociodemographic characteristics, periodontal health status, and subgingival microbiota of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus: a case-control study in a Chinese population[J]. J Periodontol, 2013, 84(8): 1058-1066.
- [11] Yost S, Duran-Pinedo AE, Krishnan KA. Potassium is a key signal in host - microbiome dysbiosis in periodontitis[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(6): e1006457.
- [12] Wang GP. Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression[J]. Genome Med, 2015, 7(1): 40.
- [13] Deng ZL, Szafranski SP, Jarek M, et al. Dysbiosis in chronic periodontitis: key microbial players and interactions with the human host[J]. Sci Rep, 2017, 7: 3703.
- [14] Mehrdad T, Hannah M. CRISPR-Cas systems in bacteroides fragilis, an important pathobiont in the human gut microbiome[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2234.
- [15] Yost S, Duran-Pinedo AE, Teles R, et al. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis[J]. Genome Med, 2015, 7(1): 27.
- [16] Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis(PSD) model of periodontal disease etiology[J]. Mol Oral Microbiol, 2012, 27(6): 409-419.
- [17] Ralee S, Kris M, Peter LH. *In situ* anabolic activity of periodontal pathogens *porphyromonas gingivalis* and filifactoralocis in chronic periodontitis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33638.
- [18] Aruni AW, Mishra A, Dou YE, et al. Filifactoralocis - a new emerging periodontal pathogen[J]. Microbes Infect, 2015, 17(7): 517-530.
- [19] Aruni W, Chioma O, Fletcher HM. Filifactoralocis: the newly discovered kid on the block with special talents[J]. J Dent Res, 2014, 93(8): 725-732.
- [20] Scott JC, Klein BA, Duran-Pinedo A, et al. A two-component system regulates heme acquisition in *porphyromonas gingivalis*[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73351.
- [21] Brown JL, Yates EA, Bielecki M, et al. Potential role for *Streptococcus gordonii*-derived hydrogen peroxide in heme acquisition by *Porphyromonas gingivalis*[J]. Mol Oral Microbiol, 2018, 33(4): 322-335.
- [22] Kuboniwa M, Houser JR, Hendrickson EL, et al. Metabolic cross-talk regulates *Porphyromonas gingivalis* colonization and virulence during oral polymicrobial infection[J]. Nat Microbiol, 2017, 2(11): 1493-1499.
- [23] Maeda K, Nagata H, Kuboniwa M. Identification and characterization of *Porphyromonas gingivalis* client proteins that bind to *Streptococcus oralis* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase[J]. Infect Immun, 2013, 81(3): 753-763.
- [24] Bao K, Belibasakis GN, Thurnheer TA, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi - species biofilm formation[J]. BMC Microbiol, 2014, 14: 258.
- [25] Meuric V, Martin B, Guyodo H. Treponema denticola improves adhesive capacities of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Mol Oral Microbiol, 2013, 28(1): 40-53.
- [26] Fardini Y, Wang X, Témoin S, et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity[J]. Mol Microbiol, 2011, 82(6): 1468-1480.
- [27] Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(3): 172-183.
- [28] Tada H, Matsuyama T, Nishioka TA, et al. *Porphyromonas gingivalis* gingipain-dependently enhances IL-33 production in human gingival epithelial cells[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152794.
- [29] Carola H, Peyman K, Anders J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis[J]. Virulence, 2015, 6(3): 188-195.
- [30] Sochalska M, Potempa J. Manipulation of neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 197.
- [31] Hernandez M, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis[J]. J Dent Res, 2011, 90(10): 1164-1170.
- [32] Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. The role of oral pathobionts in dysbiosis during periodontitis development[J]. J Dent Res, 2014, 93(6): 539-546.
- [33] Wang JF, Gao Y, Zhao FQ. Phage-bacteria interaction network in

- human oral microbiome[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(7): 2143-2158.
- [34] Pinto G, Silva MD, Peddey M, et al. The role of bacteriophages in periodontal health and disease[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(10): 1359-1369.
- [35] Ruangcharoen S, Suwannarong W, Lachica MR, et al. Killing activity of LF chimera on periodontopathic bacteria and multispecies oral biofilm formation *in vitro*[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33(9): 167.
- [36] Lee CT, Teles R, Kantarci A, et al. Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis[J]. *J Immunol*, 2016, 197(7): 2796-2806.
- [37] Ma L, Li F, Zhang XY, et al. Biochemical characterization of a recombinant *Lactobacillus acidophilus* strain expressing exogenous FomA protein[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 92: 25-31.
- [38] Zhao JJ, Feng XP, Zhang XL, et al. Effect of *porphyromonas gingivalis* and *lactobacillus acidophilus* on secretion of IL1B, IL6, and IL8 by gingival epithelial cells[J]. *Inflammation*, 2012, 35(4): 1330-1337.
- [39] Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: mechanisms that prevent dysbiosis[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(4): 371-380.
- [40] Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G, et al. Probiotics and oral health [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(34): 5522-5531.
- [41] Benakanakere M, Abdolhosseini M, Hosur K, et al. TLR2 promoter hypermethylation creates innate immune dysbiosis[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 183-191.

(编辑 张琳,徐琛蓉)



官网



公众号

· 短讯 ·

## 欢迎订阅 2020 年《口腔医学研究》杂志

《口腔医学研究》(原名口腔医学纵横)为武汉大学口腔医学院主办、国内外公开发行的口腔医学专业学术期刊。是科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),《中文核心期刊要目总览》核心期刊,美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼索引》(国际医学科学数据库)收录期刊。

《口腔医学研究》创刊于1985年6月,现任主编为陈智教授,编委会由18家国内知名口腔医学院校各学科专家组成。《口腔医学研究》创刊30多年来,始终坚持刊物的科学性、实用性,面向院、系和基层,以普及、提高、服务为宗旨。最快捷地报道国内外口腔医学的新进展、新技术,为口腔医学临床和科研及教学服务,为读者服务。辟有专家论坛、基础研究论著、临床研究论著、讲座、综述、病例报道、学术动态、会务消息等栏目,读者对象为全国各地口腔医疗、教学、科研人员、口腔专业学生、护理、医技人员等。《口腔医学研究》也可为国内外各医疗器械、材料、药品和保健牙膏生产商或经营商刊登广告,是国家认定的处方药广告的宣传媒体。

《口腔医学研究》为月刊,每月28日出版。每期定价7.00元,全年12期,共84.00元(含邮资),欢迎广大读者到当地邮局订阅。如错过邮局订阅时间,可随时向编辑部邮购。编辑部地址:武汉市洪山区珞瑜路237号武汉大学口腔医学院,邮政编码:430079。电话:027-87686117,传真:027-87873260。http://www.kqxyj.com, E-mail:kqxyj@163.com。

《口腔医学研究》国内统一刊号:CN 42-1682/R,国际标准出版物号:ISSN 1671-7651。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局,邮发代号38-119。国外总发行:中国国际图书贸易集团有限公司(北京399信箱),国外代号6427BM。广告发布登记编号:鄂广登准字(2019)420000008。