

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.009

· 综述 ·

牙龈卟啉单胞菌临床菌株致病作用的研究进展

吴雅洁¹, 李雨庆², 周芳洁¹, 李继遥¹

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川成都(610041)

【摘要】 牙龈卟啉单胞菌与牙周炎发生发展密切相关,被认为是导致牙槽骨吸收的重要致病菌之一。现阶段对于牙龈卟啉单胞菌的研究多采用 ATCC 33277 等遗传学特性得到确认和保证并可追溯的实验室标准菌株。临床上提取到的分离菌株的毒力表型(内毒素、菌毛等)与标准菌株具有较多差异,对宿主致病作用和致病能力也具有广泛差异。另外,牙龈卟啉单胞菌被认为和多种全身疾病具有相关性,不同菌株的毒力特点、致病能力等会对全身疾病产生不同影响。然而,现阶段对临床菌株与标准菌株的研究十分匮乏,也缺乏对于两种来源细菌的系统比较。本文对近 5~10 年牙龈卟啉单胞菌临床分离菌株与标准菌株之间毒力表型和致病作用的差异等进行综述,旨在阐明牙龈卟啉单胞菌基因序列中的重要毒力基因位点,对治疗方法的改进和相关药物的研制有重要作用。

【关键词】 牙周炎; 牙龈卟啉单胞菌; 临床菌株; 标准菌株; 菌毛; 荚膜; 脂多糖; 牙龈素

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)05-0365-05

【引用著录格式】 吴雅洁, 李雨庆, 周芳洁, 等. 牙龈卟啉单胞菌临床菌株致病作用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(5): 365-369. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.009.



微信公众号

Research progress on the pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* clinical strains WU Yajie¹, LI Yuqing², ZHOU Fangjie¹, LI Jiyao¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding authors: LI Jiyao, Email: jiyaoliscu@163.com, Tel: 86-28-85501232

【Abstract】 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) is closely related to the occurrence and development of periodontitis. It is considered to be one of the important pathogens leading to alveolar bone resorption. At present, research on *P. gingivalis* mostly adopts standard laboratory strains whose genetic characteristics have been confirmed, are guaranteed and are traceable, such as ATCC 33277. The virulence phenotypes (endotoxin, fimbria, etc.) of clinically extracted isolates are quite different from those of standard strains, and the pathogenic effects and ability of the host are also widely different. In addition, *P. gingivalis* is considered to have a significant correlation with a variety of systemic diseases, and the virulence characteristics and pathogenic ability of different strains will have different effects on systemic diseases. However, at present, there is a lack of research on clinical strains and standard strains, and there is a lack of systematic comparison between the two sources of bacteria. In this paper, the differences in the virulence phenotypes and pathogenic effects between clinical isolates and standard strains of *P. gingivalis* in the last 5-10 years are reviewed. The aim is to elucidate the important virulence gene loci in the *P. gingivalis* gene sequence, which will play an important role in improving therapeutic methods and the development of related drugs.

【收稿日期】 2022-07-04; **【修回日期】** 2022-09-06

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81991501)

【作者简介】 吴雅洁, 硕士, Email: 912064151@qq.com

【通信作者】 李继遥, 教授, 博士, Email: jiyaoliscu@163.com, Tel: 86-28-85501232

【Key words】 periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*; clinical strains; standard strains; fimbriae; capsule; lipopolysaccharide; gingipains

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(5): 365-369.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81991501).

牙周炎是一种以牙菌斑生物膜为始动因子,牙龈炎症以及牙周支持组织破坏为主要表现的慢性感染性疾病,是成年人失牙的主要原因^[1]。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)是一种革兰阴性厌氧球菌,口腔中的常驻菌种之一,与福赛斯坦纳菌、齿垢密螺旋体共同组成“红色复合体”,是导致牙周炎发生发展的主要致病菌之一^[2],即使在低丰度的情况下也可以导致牙周微生态失调和牙槽骨质的吸收^[3]。*P. gingivalis*可以产生多种毒力因子,这些毒力因子与侵袭牙周组织的能力密切相关,包括牙龈素、菌毛、外膜小泡等^[4]。这些毒力因子一方面可以直接与宿主相互作用,对宿主组织造成损伤;另一方面,可以激活某些信号通路或调控信号分子的表达,从而引发宿主的免疫炎症反应,造成牙周局部组织的损害甚至推动全身系统性疾病的发展^[4];同时,*P. gingivalis*也可以与其他口腔微生物相互作用,造成牙周局部口腔微生态环境失衡,最终加剧牙槽骨的吸收^[5]。

标准菌株一般是指由国内或国际菌种保藏机构保藏的,遗传学特性得到确认和保证并可追溯的菌株。临床菌株即临床分离菌株,是从患者体内分离并通过测序比对后鉴定得到的菌株。由于环境的选择,口腔微生物会根据对环境的适应实现表型乃至基因的改变以获得更有利的生存能力。现实采用的*P. gingivalis*菌株多为ATCC 33277、W83等菌株,与临床分离得到的菌株在表型、代谢、基因序列等方面存在着差异^[6]。不同口腔状态的患者分离得到的菌株对口腔牙周局部环境和全身健康的影响未知^[7]。仅通过实验室标准菌株研究各种通路的激活、调控对全身造成的影响,无法全面了解*P. gingivalis*对不同个体的致病特点,也无法充分掌握疾病的变化和发展趋势。因此,分离并研究*P. gingivalis*临床菌株对于评估其临床致病性、设计牙周炎靶向性治疗药物具有重要意义。

1 现阶段已分离得到的牙龈卟啉单胞菌菌株

在*P. gingivalis*菌株水平研究最多的有ATCC

33277、W83、HG66和W50等。W83菌株是在20世纪50年代从1名慢性牙周炎患者中分离出来的,毒力较强^[8]。HG66是1970年代亚特兰大埃默里大学牙学院实验室分离得到的一种*P. gingivalis*,后期实验研究证实此种*P. gingivalis*以可溶性形式释放大部分蛋白酶^[8]。W50菌株(即ATCC 53978)最初从龈下菌斑临床标本中分离^[8]。用于基因组测序的菌株ATCC 33277为直接从美国模式培养物集存库(American Type Culture Collection, ATCC)中获得,毒力较弱^[8]。

*P. gingivalis*临床菌株的鉴定是将临床菌株DNA扩增产物与数据库核苷酸序列比对,与已知序列的*P. gingivalis*同源性可高达98%~100%,序列差异主要来自于一些核苷酸点突变^[9]。目前研究较多的*P. gingivalis*临床分离菌株主要包括以下几种:TDC60菌株,由日本东京牙科学院分离自重度牙周病患者口腔,对小鼠牙周脓肿的致病性高于W83和ATCC 33277等菌株;SJD2菌株,由上海交通大学分离自中国慢性牙周炎患者的龈下菌斑,在小鼠牙周脓肿模型中,它被证明具有与菌株W83相当的高毒性特性;AJW4菌株,由纽约州立大学布法罗分校分离自牙周炎患者牙周脓肿中,体外研究认为其侵袭性较弱;381菌株,由福赛斯牙科中心从慢性牙周炎患者的牙周脓肿中分离;A7A1-28菌株,分离自1名患有非胰岛素依赖型糖尿病的牙周炎患者的牙周脓肿,是具有非典型菌毛和荚膜表型的强毒株^[8]。

2 牙龈卟啉单胞菌临床菌株毒力表型差异

2.1 荚膜

荚膜是细菌表面的特殊结构,位于细胞表面的一层松散的黏液物质。在*P. gingivalis*表面荚膜厚度与毒力及多种表面性质相关^[10],如疏水性质、自凝集作用等^[8]。高毒菌株W83较低毒菌株ATCC 33277有更厚的荚膜结构,荚膜亲水性更强^[11]。Davey等^[12]发现,ATCC 33277自凝集现象明显,菌体易凝集成团,细菌间的黏附功能较强,更

容易形成生物膜,这可能是由于荚膜更薄,更多地暴露了细菌表面的黏附素,使得细菌能快速黏附并侵入牙龈细胞。临床分离的381菌株与ATCC 33277表面荚膜结构相似^[12]。然而高毒菌株比低毒菌株荚膜厚度更大这一特点并不适用于所有的*P. gingivalis*菌株,菌株毒性与较多因素相关,与荚膜的厚度并非线性关系。

2.2 内毒素(lipopolysaccharide, LPS)

*P. gingivalis*的LPS由类脂A、核心低聚糖和O-特异性多糖(O-Antigenic Regions, OAG)组成,在牙周组织中具有很强的致病作用^[13],可以刺激牙龈上皮细胞产生多种炎症因子导致牙周组织的破坏。实验发现,从慢性牙周炎患者中分离出的临床菌株中可检查到完整的LPS结构,而健康患者龈下菌斑重分离得到的菌株却缺乏其中的OAG^[14-15]。拥有完整OAG区域的菌株(如W50),可诱导TLR4 mRNA的表达增加近6倍^[15]。由此研究者们推测,LPS组成不同也会影响着细菌的致病性^[14, 16],牙周炎患者可能具备更多毒力更强的*P. gingivalis*的菌株类型。

2.3 耐药性

随着抗生素的广泛应用,体内诸多细菌都通过分离得到了抗生素耐药菌株^[17]。研究表明,过去几十年间,从多名慢性牙周炎患者菌斑中分离到的56株*P. gingivalis*(未命名)对口腔疾病常用抗生素甲硝唑、克林霉素、多西环素等药物的最小抑菌浓度无明显变化^[17]。学者猜测,可能是由于*P. gingivalis*在口腔中一般位于牙周袋深部氧浓度低、血运差的地方,抗生素难以直接作用,药物的有效成分难以发挥作用。

2.4 菌毛

菌毛是革兰阴性菌菌体表面密布的短而直的丝状结构。*P. gingivalis*表面的菌毛有助于其定植于牙周组织,菌毛由FimA和Mfa1两种基因编码^[18]。FimA是最早被发现与*P. gingivalis*多样性有关的基因,共6种基因型(I到V和Ib),其中II型和IV型基因主要在重度牙周炎患者中检出,认为IV型菌毛多与菌株高致病性相关,而I型基因在健康或轻度牙周炎患者中普遍存在^[19]。

3 临床菌株宿主致病性差异

3.1 牙周局部致病性

*P. gingivalis*的黏附在牙周组织的侵袭过程中起重要作用。现有研究表明,381菌株对口腔内皮

细胞的黏附率最高,AJW4菌株黏附率稍低,菌株W50黏附最少,约为AJW4的1/10。然而成功黏附的381菌株和W50菌株对口腔内皮细胞的侵袭率分别为22.6%和25.9%,AJW4的侵袭率仅为0.02%。另外,菌株381对表皮样癌细胞的侵袭能力比菌株AJW4大1 000倍。W50对于牙龈屏障的侵袭和破坏作用最强,AJW4致病能力较弱^[20]。

*P. gingivalis*主要通过表达丝氨酸蛋白酶、金属蛋白酶以及半胱氨酸蛋白酶等毒力因子导致牙周局部组织的破坏^[21]。不同菌株的牙龈素分布及活性不同,其毒力特征也不同。W50及其牙龈素缺失突变株构建的动物牙周炎实验模型说明Kgp比Rgp对毒力的贡献更大,造成的骨吸收更严重^[22]。W50和A7A1-28(ATCC 53977)的蛋白酶活性,特别是Kgp活性高于菌株381和ATCC 33277,具有更高的致病性^[23]。

*P. gingivalis*临床菌株和标准菌株在体外都表现出相同的诱发促炎反应的潜力,在相同的体外环境条件下培养有着相似的生物活性,但刺激不同的细胞时却会发生不同程度的反应^[24]。研究表明*P. gingivalis*和人类血小板之间存在至少4种单独的相互作用模式,临床分离菌株的单核苷酸多态性会导致菌株聚集能力和黏附能力的改变。Jockel-Schneider等^[25]发现A7A1-28菌株通过与Fc γ RIIA受体结合被激活,但聚集能力仅为其团队分离临床菌株的54%。

3.2 全身致病性

现阶段研究已证实*P. gingivalis*与动脉粥样硬化、阿尔兹海默症等多种全身系统性疾病具有关联。不同菌株的致病性差异会导致机体产生不同程度的免疫反应。在小鼠灌胃模型中,不同菌株引起牙周骨丢失,血清和唾液抗体表达能力不同,其中A7A1-28毒株灌胃后,只有36%的小鼠死亡,而W50毒株在48 h内导致100%的动物死亡,说明这些毒株的致病性不同^[26]。同时,灌胃W50和W83菌株的小鼠有主要表现为白细胞介素-4(interleukin, IL-4)增加,局部牙槽骨丢失严重;灌胃A7A1-28菌株的小鼠则主要表现为IL-10和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)增加,而局部牙槽骨丢失的诱导较少^[27]。研究表明,当使用不同菌株刺激树突状细胞后,并没有发现细胞因子表达模式的差异,所有菌株均可刺激IFN- γ 、IL-1 β 、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-6和IL-10的表达,可能与*P. gingivalis*的mRNA与蛋白表达的

差异有关^[28]。

P. gingivalis 与动脉粥样硬化的关系受到越来越多学者的关注^[29]。某些临床分离菌株在硝普钠(血小板聚集抑制剂)存在的条件下仍可诱导血小板聚集,增强血小板激活和聚集能力。但这些临床菌株对血小板聚集抑制剂产生的拮抗作用对患者临床结局的影响需要进一步研究^[26]。部分 *P. gingivalis*, 如 W83, 能引发心血管内皮细胞自噬, 从而导致心血管系统的炎症与损伤。Baek 等^[30] 根据对心血管细胞的侵袭能力, 将其分离的 20 株 *P. gingivalis* 分为了高、中、非侵入型。结合临床资料发现, 随着探诊深度的增加, 位于牙周袋深部的 *P. gingivalis* 显示出更强的侵袭能力。Dolgilevich 等^[31] 使用基因组学分析不同临床分离菌株侵袭能力不同的原因, 发现在非入侵菌株的基因组中, 有 100 多个基因是缺失的。

P. gingivalis 与风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA) 也存在着密切的联系^[32]。瓜氨酸化是指在蛋白质精氨酸脱亚胺酶(peptidylarginine deiminases, PADs) 作用下蛋白质肽链中的精氨酸残基转化为瓜氨酸残基的过程。这一过程与 RA 的发生发展有关, 但只有部分 *P. gingivalis* 能产生这种酶^[21]。Gabarrini 等^[22] 发现不同程度牙周疾病的患者或牙周健康人群的 *P. gingivalis* PAD 基因无差异, 从 RA 和非 RA 患者分离的 *P. gingivalis* 的瓜氨酸化模式没有差异。

炎症被认为是导致阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD) 患者认知能力下降的重要原因之一。*P. gingivalis* 可以促进牙周炎的发生发展, 也可以从口腔进入血液, 通过破坏跨上皮膜, 损伤毛细血管内皮细胞之间的紧密连接, 增加血脑屏障的通透性。与 ATCC 33277 相比, 具有较厚荚膜的 W83 可通过其表面特殊的 A 型-脂多糖诱导促炎细胞因子麻痹, 增强细菌的定植能力, 使细菌的毒力更强, 从而加重大脑的病理性损害。荚膜更厚、毒力更强的 *P. gingivalis* 可能增加 AD 的患病风险^[33-34]。

4 小 结

P. gingivalis 被认为是牙周炎发生过程中的关键细菌^[35], 其毒力与致病性与牙周疾病密切相关, 然而对于 *P. gingivalis* 临床菌株与标准菌株之间的差异与关联缺乏系统性的研究。通过对临床菌株基因组多态性的研究, 可进一步了解 *P. gingivalis* 基因序列中的重要毒力基因位点, 便于更有针对

性地构建突变株并进行深入的探究, 指导治疗方法的改进和相关药物的研制。

【Author Contributions】 Wu YJ wrote the article. Li YQ, Zhou FJ, Li JY revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Yang B, Pang X, Li Z, et al. Immunomodulation in the treatment of periodontitis: progress and perspectives[J]. Front Immunol, 2021, 12: 781378. doi: 10.3389/fimmu.2021.781378.
- [2] de Andrade KQ, Almeida-da-Silva CLC, Coutinho-Silva R. Immunological pathways triggered by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: therapeutic possibilities?[J]. Mediators Inflamm, 2019: 7241312. doi: 10.1155/2019/7241312
- [3] Mulhall H, Huck O, Amar S. *Porphyromonas gingivalis*, a long-range pathogen: systemic impact and therapeutic implications[J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 869. doi: 10.3390/microorganisms8060869.
- [4] Lunar Silva I, Cascales E. Molecular strategies underlying *Porphyromonas gingivalis* virulence[J]. J Mol Biol, 2021, 433(7): 166836. doi: 10.1016/j.jmb.2021.166836.
- [5] Jia L, Han N, Du J, et al. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 262. doi: 10.3389/fcimb.2019.00262
- [6] Hariyani N, Halimah AN, Al-Junaid M, et al. Mouse periodontitis models using whole *Porphyromonas gingivalis* bacteria induction [J]. Saudi Dent J, 2021, 33(8): 819 - 825. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.08.001.
- [7] Doocey CM, Finn K, Murphy C, et al. The impact of the human microbiome in tumorigenesis, cancer progression, and biotherapeutic development[J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1): 53. doi: 10.1186/s12866-022-02465-6.
- [8] Chen T, Siddiqui H, Olsen I. In silico Comparison of 19 *Porphyromonas gingivalis* strains in genomics, phylogenetics, phylogenomics and functional genomics[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 28. doi: 10.3389/fcimb.2017.00028.
- [9] 吴燕岷, 陈莉丽, 严杰, 等. 应用 PCR 检测慢性牙周炎患者龈下菌斑中牙龈卟啉单胞菌及感染菌株基因型的分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2002, 22(1): 112-115. doi: 10.3760/j: issn: 0254-5101.2002.01.036.
- [10] Wu YM, Chen LL, Yan J, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* from subgingival plaques of patients with chronic periodontitis PCR and genotype analysis of responsible strains [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2002, 22(1): 112 - 115. doi: 10.3760/j: issn: 0254-5101.2002.01.036.
- [11] Solbiati J, Duran-Pinedo A, Godoy Rocha F, et al. Virulence of the pathogen *Porphyromonas gingivalis* is controlled by the CRISPR-Cas protein Cas3[J]. mSystems, 2020, 5(5): e00852-e00820. doi: 10.1128/mSystems.00852-20.
- [12] 周彦珍, 刘大力, 李云鹏, 等. 牙龈卟啉单胞菌临床菌株荚膜相关的表面性质分析 [J]. 中华口腔医学杂志, 2014, 49(3): 145-

150. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2014.03.005.
- Zhou Y, Liu D, Li Y, et al. Analysis of capsule related surface properties of *Porphyromonas gingivalis* isolates[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2014, 49(3): 145-150. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2014.03.005.
- [12] Davey ME, Duncan MJ. Enhanced biofilm formation and loss of capsule synthesis: deletion of a putative glycosyltransferase in *Porphyromonas gingivalis*[J]. J Bacteriol, 2006, 188(15): 5510-5523. doi: 10.1128/JB.01685-05
- [13] Fitzsimmons TR, Ge S, Bartold PM. Compromised inflammatory cytokine response to *P. gingivalis* LPS by fibroblasts from inflamed human gingiva[J]. Clin Oral Invest, 2018, 22(2): 919-927. doi: 10.1007/s00784-017-2171-6.
- [14] Olsen I, Singhrao SK. Importance of heterogeneity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling[J]. J Oral Microbiol, 2018, 10(1): 1440128. doi: 10.1080/20002297.2018.1440128.
- [15] Tamaki S, Sato T, Matsubashi M. Role of lipopolysaccharides in antibiotic resistance and bacteriophage adsorption of *Escherichia coli* K-12[J]. J Bacteriol, 1971, 105(3): 968-975. doi: 10.1128/JB.105.3.968-975.1971.
- [16] Díaz L, Hoare A, Soto C, et al. Changes in lipopolysaccharide profile of *Porphyromonas gingivalis* clinical isolates correlate with changes in colony morphology and polymyxin B resistance[J]. Anaerobe, 2015, 33:25-32. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.01.009.
- [17] Kulik EM, Thurnheer T, Karygianni L, et al. Antibiotic susceptibility patterns of aggregatibacter actinomycetemcomitans and *Porphyromonas gingivalis* strains from different decades[J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(4): 253. doi: 10.3390/antibiotics8040253.
- [18] Nagano K, Hasegawa Y, Iijima Y, et al. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA and mfa1 fimbrial genotypes in subgingival plaques[J]. PeerJ, 2018, 6: e5581. doi: 10.7717/peerj.5581.
- [19] Hasegawa Y, Nagano K. *Porphyromonas gingivalis* FimA and Mfa1 fimbriae: current insights on localization, function, biogenesis, and genotype[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2021, 57: 190-200. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.09.003.
- [20] Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Maritxalar Mendia X, García de la Fuente AM, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma development: a systematic review[J]. J Periodontol Res, 2020, 55(1): 13-22. doi: 10.1111/jre.12691.
- [21] Xu W, Zhou W, Wang H, et al. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 45-84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
- [22] Gabarrini G, de Smit M, Westra J, et al. The peptidylarginine deiminase gene is a conserved feature of *Porphyromonas gingivalis* [J]. Sci Rep, 2015, 5: 13936. doi: 10.1038/srep13936.
- [23] Hočevár K, Potempa J, Turk B. Host cell-surface proteins as substrates of gingipains, the main proteases of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Biol Chem, 2018, 399(12): 1353-1361. doi: 10.1515/hsz-2018-0215.
- [24] Castillo Y, Castellanos JE, Lafaurie GI, et al. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles modulate cytokine and chemokine production by gingipain-dependent mechanisms in human macrophages[J]. Arch Oral Biol, 2022, 140: 105453. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105453.
- [25] Jockel-Schneider Y, Kobsar A, Stellzig-Eisenhauer A, et al. Wild-type isolates of *Porphyromonas gingivalis* derived from periodontitis patients display major variability in platelet activation[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(6): 693-700. doi: 10.1111/jcpe.12895.
- [26] Benedyk M, Marczyk A, Chruścińska B. Type IX secretion system is pivotal for expression of gingipain-associated virulence of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Mol Oral Microbiol, 2019, 34(6): 237-244. doi: 10.1111/omi.12268.
- [27] Marchesan JT, Morelli T, Lundy SK, et al. Divergence of the systemic immune response following oral infection with distinct strains of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Mol Oral Microbiol, 2012, 27(6): 483-495. doi: 10.1111/omi.12001.
- [28] Vernal R, Diaz-Guerra E, Silva A, et al. Distinct human T-lymphocyte responses triggered by *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes[J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(1): 19-30. doi: 10.1111/jcpe.12176.
- [29] Xie M, Tang Q, Nie J, et al. BMAL1-downregulation aggravates *Porphyromonas gingivalis*-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress[J]. Circ Res, 2020, 126(6): e15-e29. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315502.
- [30] Baek KJ, Ji S, Kim YC, et al. Association of the invasion ability of *Porphyromonas gingivalis* with the severity of periodontitis[J]. Virulence, 2015, 6(3): 274-281. doi: 10.1080/21505594.2014.1000764.
- [31] Dolgilevich S, Rafferty B, Luchinskaya D, et al. Genomic comparison of invasive and rare non-invasive strains reveals *Porphyromonas gingivalis* genetic polymorphisms[J]. J Oral Microbiol, 2011, 3. doi: 10.3402/jom.v3i0.5764.
- [32] Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, et al. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(5): 517-524. doi: 10.1097/BOR.0000000000000638.
- [33] Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, et al. *Porphyromonas gingivalis* is a strong risk factor for Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis Rep, 2020, 4(1): 501-511. doi: 10.3233/ADR-200250.
- [34] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors[J]. Sci Adv, 2019, 5(1): eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
- [35] Madej M, White JBR, Nowakowska Z, et al. Structural and functional insights into oligopeptide acquisition by the RagAB transporter from *Porphyromonas gingivalis*[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(8): 1016-1025. doi: 10.1038/s41564-020-0716-y.

(编辑 罗燕鸿)



官网