DOI: 10.16016/j.1000-5404.201510076

牙龈卟啉单胞菌 fimA 基因型在高原和平原地区慢性牙周炎患者中分布差异的研究

邓舒婷,吕 俊,谭颖徽,蔡 俊,张 纲 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院口腔科)

[摘要] **目的** 分析高原地区和平原地区慢性牙周炎患者龈下菌斑中牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)Fimbrilline(fimA)基因分型的差异。**方法** 采用分层抽样方法选取高原人群(海拔3 700 m,高原组)和平原人群(海拔400 m,平原组)各80例慢性牙周炎患者。采用16S rRNA PCR法分别检测高原和平原组慢性牙周炎患者龈下菌斑中的 *P. gingivalis*,应用 fimA 基因引物特异性的 PCR 方法对 *P. gingivalis* 阳性样本进行基因分型检测。**结果** 高原组检测出 *P. gingivalis* 77例,平原组检测出70例,高原组检出率高于平原组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高原组牙周炎 *P. gingivalis* 各 fimA 基因型总检出率:Ⅰ型27例(35.1%),Ⅰb型24例(31.2%),Ⅱ型66例(85.7%),Ⅲ型10例(13.0%),Ⅳ型16例(20.8%),Ⅴ型未检出,其中,Ⅱ fimA 型的检出率最高,与其他各型比较,差异有统计学意义($P<0.05$);平原组样本中,Ⅰ型13例(18.6%),Ⅰb型21例(30.0%),Ⅱ型39例(55.7%),Ⅲ型8例(11.4%),Ⅳ型19例(27.1%),Ⅴ型未检出,其中,Ⅱ fimA 型的检出率最高,与其他各型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与平原组Ⅱ fimA 型基因的检出率比较,高原组的检出率更高($P<0.05$)。**结论** 高原组龈下菌斑中 *P. gingivalis* 的 fimA 基因型以Ⅱ型为主,且检出率高于平原组,但同时存在多态性,可能与高原地区慢性牙周炎的发生、发展关系密切。

[关键词] 牙龈卟啉单胞菌;fimA 基因型;高原;慢性牙周炎
[中图法分类号] R372;R378.99;R781.42 [文献标志码] A

Distribution diversity of fimA genotypes of *Porphyromonas gingivalis* in chronic periodontitis patients in plateau and plain

Deng Shuting, Lyu Jun, Tan Yingwei, Cai Jun, Zhang Gang (Department of Stomatology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the distribution difference of fimA genotypes of *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in chronic periodontitis patients living in plateau and plain environments. **Methods** Chronic periodontitis patients in the plateau (3 700 m altitude) and the plain (400 m altitude) were enrolled by stratified sampling, with 80 patients in each group. *P. gingivalis* in subgingival plaque samples were collected from the chronic periodontitis patients and was detected by 16S rRNA PCR. The fimA gene-specific primers were designed and the distribution of fimA genotypes of *P. gingivalis* in the patients was detected by PCR. **Results** The detection ratio of *P. gingivalis* was 96.25% in the plateau group, statistically higher than 87.5% in the plain group ($P<0.05$). The distribution of 6 fimA genotypes in *P. gingivalis*-positive patients was as follows: type Ⅰ 35.1%, type Ⅰb 31.2%, type Ⅱ 85.7%, type Ⅲ 13.0%, type Ⅳ 20.8%, and type Ⅴ 0 in the plateau group, while 18.6%, 30.0%, 55.7%, 11.4%, 27.1%, and 0 in the plain group. The detection ratio of type Ⅱ fimA genotype was highest, and the plateau group was higher than the plain group ($P<0.05$). **Conclusion** *P. gingivalis* with various fimA genotypes is present in the subgingival plaque samples from chronic periodontitis patients in the plateau environment, With

[基金项目] 全军医学科研"十二五"计划面上项目(CWS12J096)
[通信作者] 张 纲, E-mail:xqyykqk@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151230.1141.016.html(2015-12-30)

higher detection rate than in the plain, and *P. gingivalis* with type Ⅱ fimA genotype is predominant, which may be associated with the development and progression of chronic periodontitis in the plateau.

[**Key words**] *Porphyromonas gingivalis*; fimA genotype; plateau; chronic periodontitis

Supported by the General Program of the "Twelfth Five-year Plan" for Medical Scientific Research of PLA (CWS12J096). Corresponding author: Zhang Gang, E-mail: xqyykqk@163.com

牙周炎是由细菌引起的一种慢性感染性疾病。牙菌斑中的细菌是始动因子,引起宿主的免疫和炎性反应而破坏牙周组织。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*,*P. gingivalis*)是一种 G^- 产黑色素厌氧杆菌,它主要寄居于在龈下生物膜中。在成人的牙周炎中 *P. gingivalis* 的检出率可以高达 97.4%,是目前公认的引起牙周炎的主要致病菌之一[1-2]。由于 *P. gingivalis*与牙周病关系密切,它已成为牙周病中重点研究的细菌之一[3]。*P. gingivalis* 可产生菌毛、脂多糖、牙龈素等多种毒力因子,通过黏附、侵入宿主细胞,在牙周炎的发生发展过程中发挥重要作用。

丝状菌毛是 *P. gingivalis* 的主要致病因子,在 *P. gingivalis*定植和侵入牙周组织过程中起重要作用。fimA 基因是 *P. gingivalis* 菌毛主要亚基菌毛素(fimbrilline)的编码基因,根据它的核苷酸序列之间的差异分为 6 型(Ⅰ~Ⅴ型和Ⅰb 亚型),而且不同的 fimA 分型存在着不同的致病力[4]。

我国高原特殊环境居住人口多,尤其是缺氧环境对新陈代谢和免疫、心血管系统等有明显的影响。研究表明牙周内厌氧菌的生长和繁殖等均有影响。居住高原 1 年以上者,其牙周病,尤其是牙周炎的发病率显著高于平原地区。目前不同 fimA 基因型 *P. gingivalis* 在中国高原地区慢性牙周炎患者中的分布情况尚不清楚。本研究用 16s rRNA PCR 检测高原和平原慢性牙周炎患者龈下菌斑中的 *P. gingivalis*,并用 fimA 引物特异性的 PCR 法对 *P. gingivalis* 阳性标本进行检测,旨在了解高原和平原慢性牙周炎患者各 fimA 基因型分布的差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在第三军医大学新桥医院口腔科门诊(海拔 400 m)和西藏山南地区解放军第 41 医院口腔科门诊(海拔 3 700 m)分别对受检者进行牙周健康调查。高原组人群为在当地居住时间超过 1 年的汉族人群,平原组为汉族人群。采用分层抽样方法选取高原组、平原组各 80 例慢性牙周炎患者。其中高原组男性 48 例,女性 32 例,平原组男性 36 例,女性 44 例,年龄 20~60 岁。慢性牙周炎的诊断标准严格遵循 1999 年国际牙周病分类研讨会所制定的标准[5]。患者的纳入标准为:年龄 20~60 岁,无全身系统性疾病;每个象限至少有 2 个位点的探诊深度在 5 mm 以上,附着丧失在 1 mm 以上;余牙在 20 颗以上,牙槽骨吸收超过根长 2/3 的牙齿在 8 颗以下。排除标准:糖尿病患者;甲亢患者;急、慢性涎腺炎或涎腺结石患者;使用过交感神经抑制药,如阿米替林、阿托品、止痛药、皮质激素等;伴有其他口腔黏膜病,如复发性口腔溃疡,口腔扁平苔藓等;近 1 周服用过抗生素;近 6 个月做过牙周基础治疗;孕妇。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 标本的采集及 DNA 的提取

采集前先轻轻漱去口内食物残渣,选取患者磨牙区牙周袋最深的位点取样,灭菌棉卷将取样部位隔湿,用无菌挖匙将龈上菌斑去除,然后用无菌龈下刮治器收集位于龈袋(或龈沟)底的龈下菌斑,置于含有 1 mL PBS 液的无菌 Eppendorf 管中。进行高速离心后,根据细菌 DNA 提取试剂盒提取 DNA(详细步骤见 OMEGAG 公司 Bacterial DNA Kit)。

1.3 PCR 反应

样本 DNA 提取物经全细菌基因组 16S rRNA 扩增检测排除无样本、无细菌、假阴性结果。全细菌基因组 16S rRNA 通用引物、引物序列及 *P. gingivalis* 16S rRNA 引物序列见表 1,Ⅰ~Ⅴ型 fimA 引物序列见表 2。

1.4 反应体系和条件

PCR 反应体系 2 μL DNA 模板,上下游引物(0.01 mmol/L)各 0.3 μL,2×PCR Mix *Taq* DNA 聚合酶(上海华美生物工程公司提供)10 μL,用无菌三蒸水补足总体积至 20 μL。PCR 参数:预变性 96 ℃ 8 min;变性 96 ℃ 30 s,退火 57 ℃ 30 s,延伸 72 ℃ 30 s,35 个循环;延伸 72 ℃ 7 min。用 *P. gingivalis* 菌株 ATCC33277 作为牙龈卟啉单胞菌的阳性对照。因为Ⅰ型 fimA 基因的 *P. gingivalis* 阳性标本也能与Ⅰb 型 fimA 基因引物作用,所以对Ⅰb 型 fimA 基因的 *P. gingivalis*阳性样本的扩增产物采用 *Rsa* Ⅰ酶进行酶切,若酶切为 109 bp 和 162 bp 两个片段,则Ⅰb fimA 阳性,反之,Ⅰb fimA 阴性[6]。全部样本都在盲法下进行检测,并随机抽取 10% 的样本做重复性实验。

单独检出率是指被检 *P. gingivalis* 中只包含了一

种 fimA 型基因的细菌占总例数的比例;联合检出率是指被检 *P. gingivalis* 中包含了 1 种以上的 fimA 型基因的细菌占总例数的比例。

表 1　全细菌基因组 16S rRNA 通用引物和引物序列 *P. gingivalis* 16S rRNA 引物序列

引物	序列(5′→3′)	大小(bp)	温度(℃)
通用引物	上游 GTATAGATACCCTGGTAGTCCAC 下游 CCCGGGGAACGTATTCACCG	602	58
P. gingivalis 16S rRNA	上游 TGTAGATGACTGATGGTGAAAACC 下游 ACGTCATCCCCACCTTCCTC	197	60

表 2　*P. gingivalis* Ⅰ ~ Ⅴ型和Ⅰb 型 fimA 的引物序列

引物	序列(5′→3′)	大小(bp)	温度(℃)
Ⅰ fimA	上游 CTGTGTGTTTATGGCAAACTTC 下游 AACCCCGCTCCCTGTATTCCGA	392	58
Ⅰb fimA	上游 CAGCAGAGCCCAAAAACAATCG 下游 TGTCAGATAATTAGCGTCTGC	271	54
Ⅱ fimA	上游 ACAACTATACTTATGACAATGG 下游 AACCCCGCTCCCTGTATTCCGA	257	56
Ⅲ fimA	上游 ATTACACCTACACAGGTGAGGC 下游 AACCCCGCTCCCTATATTCCGA	247	58
Ⅳ fimA	上游 CTATTCAGGTGCTATTACCCAA 下游 AACCCCGCTCCCTGTGATTCCGA	251	58
Ⅴ fimA	上游 AACAACAGTCTCCTTGACACTG 下游 TATTGGGGGTCGAACGTTACTGTC	462	50

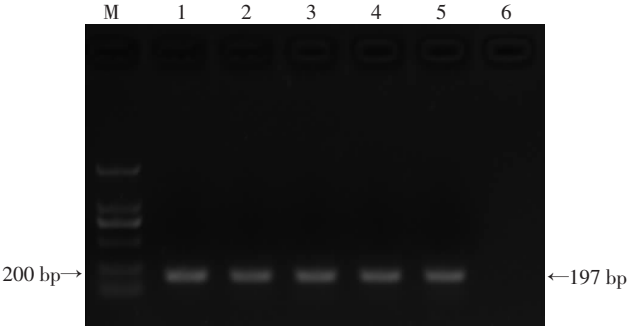
1.5　统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件。计数资料用例数(%)表示,组间的比较用 χ^2 检验。

2　结果

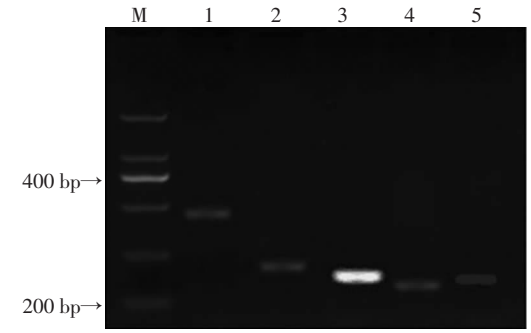
2.1　PCR 产物电泳分析两组患者龈下菌斑中的 *P. gingivalis*

全部样本经全细菌基因组 16S rRNA PCR 电泳,提取物中均出现扩增条带,说明了菌斑样本中都含有细菌的存在(图 1 ~3)。



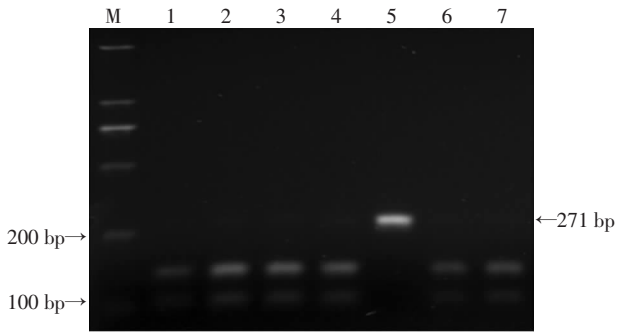
M:标准;1:阳性对照;2 ~5:*P. gingivalis*(+);6:空白对照

图 1　16S rRNA PCR 检测菌斑样本中 *P. gingivalis* 产物



M:标准;1:Ⅰfima 型(392 bp);2:Ⅰb fimA 型(271 bp);3:Ⅱfima 型(257 bp);4:Ⅲfima 型(247 bp);5:Ⅳfima 型(251 bp)

图 2　fimA 特异性引物 PCR 对 *P. gingivalis* 阳性样本进行基因分型



M:标准;1 ~4、6、7:*P. gingivalis*(Ⅰb fimA 临床标本)采用Ⅰb fimA 引物的 PCR 扩增产物的 *Rsa* Ⅰ酶切图谱(109 bp 和 162 bp);5:*P. gingivalis*(Ⅰfima 型菌株)采用Ⅰb fimA 引物的 PCR 扩增产物的 *Rsa* Ⅰ酶切图谱(271 bp)

图 3　Ⅰbfima 基因型 PCR 产物的酶切图谱

2.2　两组患者龈下菌斑中 *P. gingivalis* 的检出率

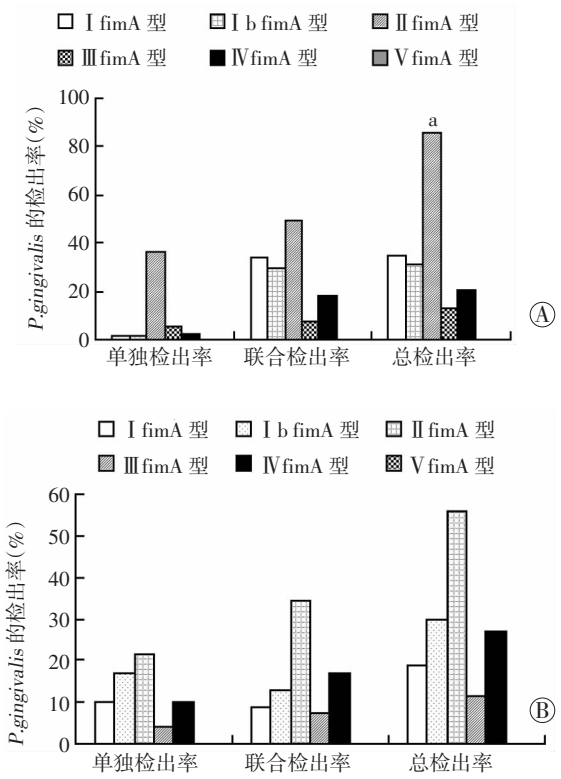
高原组检出 *P. gingivalis* 阳性者 77 例,平原地区检出 70 例,两地 *P. gingivalis* 检出率差异有统计学意义(96.3% *vs* 87.5%,$P<0.05$)。

2.3　两组患者龈下菌斑样本中 *P. gingivalis* 各 fimA 基因型检出情况

77 例高原组样本中,大多数菌斑样本中检测出了 1 种以上的 fimA 基因型。各 fimA 基因型的总检出率:Ⅰ型 27 例(35.1%),Ⅰb 型 24 例(31.2%),Ⅱ型 66 例(85.7%),Ⅲ型 10 例(13.0%),Ⅳ型 16 例(20.8%),Ⅴ型未检出。结果显示Ⅱfima 型的检出率最高,与其他各型比较,差异有统计学意义($P<0.05$,图 4A)。

70 例平原组样本中,大多数菌斑样本中只检测出了 1 种 fimA 基因型。各 fimA 基因型的总检出率:Ⅰ型13 例(18.6%),Ⅰb 型21 例(30.0%),Ⅱ型39 例(55.7%),Ⅲ型 8 例(11.4%),Ⅳ型 19 例(27.1%),Ⅴ型未检出;仍以Ⅱ型为主(图 4B)。与平原组Ⅱfima 型基因检出率比较,高原组Ⅱfima 型基因检出率高于平

原组,差异有统计学意义(85.7% *vs* 55.7%,$P<0.05$)。

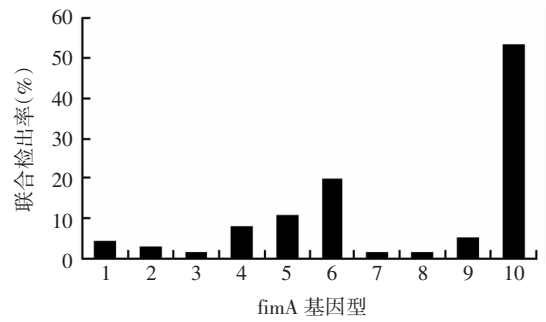


a:$P<0.05$,与其他各型比较

图4 高原组(A)与平原组(B)患者龈下菌斑样本中各 fimA 基因型 *P. gingivalis* 的检出率

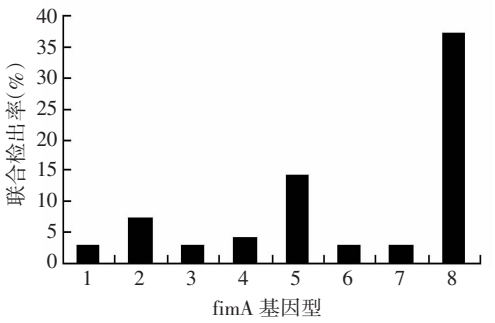
2.4 两组患者龈下菌斑样本中 *P. gingivalis* 各 fimA 基因联合检出情况

高原组 fimA 基因联合检出率为 53.2%,主要以Ⅰ+Ⅰb+Ⅱ型为主,占 19.5%,其次是Ⅱ+Ⅳ型,占 10.4%(图5);平原组 fimA 基因联合检出率 37.1%;主要以Ⅱ+Ⅳ型为主,占 14.3%;其次是Ⅰb+Ⅱ型,占 7.1%(图6)。



1:Ⅰ+Ⅱ型;2:Ⅰ+Ⅰb型;3:Ⅰb+Ⅱ型;4:Ⅱ+Ⅲ型;5:Ⅱ+Ⅳ型;6:Ⅰ+Ⅰb+Ⅱ型;7:Ⅰ+Ⅰb+Ⅳ型;8:Ⅰ+Ⅱ+Ⅳ型;9:Ⅰ+Ⅰb+Ⅱ+Ⅳ型;10:合计

图5 高原组慢性牙周炎患者龈下菌斑样本中各 fimA 基因型 *P. gingivalis* 的联合检出率



1:Ⅰ+Ⅱ型;2:Ⅰb+Ⅱ型;3:Ⅰb+Ⅲ型;4:Ⅱ+Ⅲ型;5:Ⅱ+Ⅳ型;6:Ⅰ+Ⅰb+Ⅱ型;7:Ⅰ+Ⅱ+Ⅳ型;8:合计

图6 平原组牙周炎患者龈下菌斑样本中各 fimA 基因型 *P. gingivalis* 的联合检出率

3 讨论

P. gingivalis 具有逃避宿主防御机制和破坏宿主的能力,其通过附着于宿主组织细胞、抵抗宿主先天性免疫系统、分泌大量的毒力因子而导致牙周组织的破坏。文献报道 *P. gingivalis* 的外膜结构菌毛对细菌的侵袭力、黏附力、毒力、生物膜形成、激发或逃避宿主免疫能力起核心作用[7-8]。因此,*P. gingivalis* 在慢性牙周炎以及侵袭性牙周炎的发生、发展中有着重要的作用[9]。在慢性牙周炎患者的菌斑中 *P. gingivalis* 的检出率均较高。研究表明:在不同国家和地区,*P. gingivalis* 在牙周病患者中检出率为 28.0% ~ 97.4%[10];我们课题组前期的研究中,牙周可疑致病菌的检出率,以及优势菌群的比例,在高原与平原地区牙周炎患者龈下菌斑中存在差异[11]。本研究,高原地区 80 例样本中,*P. gingivalis* 阳性者 77 例,检出率为 96.25%,平原地区 *P. gingivalis* 阳性者 70 例,检出率为 87.50%,本研究结果与前期文献报道一致。高原地区检出率高于平原地区,差异有统计学意义。可能由于在高原环境中,大气压较低,氧气含量相对较小,无氧代谢增加,会降低牙周组织的抵抗力[12]。

菌毛促使 *P. gingivalis* 黏附在组织表面,并能刺激内皮细胞产生炎性因子[13]。fimA 是菌毛蛋白的编码基因,不同的 fimA 分型有着不同的致病力。牙周炎患者和牙周健康者 *P. gingivalis* 中 fimA 基因存在着差异。有研究显示,牙周健康者中主要以Ⅰ fimA 型菌株为主,而牙周炎患者主要以Ⅱ fimA 型和Ⅳ fimA 菌株为主[14]。国内学者对Ⅱ fim A 型与其他型菌株致病性的差异进行了研究,结果表明Ⅱ Fim A 型在牙周组织破坏中的作用强于其他各型菌株[15]。郭永华等[16]研究了 *P. gingivalis* 不同 fimA 基因型在慢性牙周炎患者

中的分布差异,各 fim A 基因型总检出率,Ⅱ fimA 基因型检出率最高,达到 43.8%,其次是Ⅳ fimA 基因型,达到 40.4%。本研究平原组中Ⅰ型 18.6%,Ⅰb 型 30.0%,Ⅱ型 55.7%,Ⅲ型 11.4%,Ⅳ型 27.1%,Ⅴ型未检出。本研究结果显示:高原组样本中,各 fim A 基因型的总检出率中Ⅱ型为 85.7%,以Ⅱ型为主,其次是Ⅰ型和Ⅰb 型。与平原组Ⅱ型 fimA 基因型总检出率相比,高原组检出率明显高于平原组。

国内外一系列研究发现,与其他基因型的 *P. gingivalis*菌株相比,Ⅱ fimA 型在牙周组织破坏中的作用更强。其原因可能是Ⅱ fimA 型在黏附和侵入上皮细胞、刺激宿主细胞表达细胞因子、水解细胞间黏附成分、去磷酸化细胞间焦点黏附激酶 FAK 等方面的作用更显著;还能延缓组织创口愈合,激发明显的炎症反应[17-20]。Feng 等[15]研究发现在中国侵袭性牙周炎(AgP)患者的龈下菌斑中,Ⅱ fimA 型在 *P. gingivalis* 阳性菌株 6 种基因型中的检出率仍为最高(局限型 AgP 为 48%,广泛型 AgP 为 40%)。本研究也发现在高原慢性牙周炎患者中Ⅱ fimA 型 *P. gingivalis* 检出率最高,牙周组织破坏最严重。这可能是由于高原环境中氧气含量相对较少,长期在低氧环境中生活,机体血液中血红蛋白增多,导致血液黏稠度升高,组织细胞的代谢缓慢甚至代谢障碍[11]。而且牙周组织由于缺氧,无氧代谢增加,机体抵抗力下降,增强了细菌毒力侵袭力,加剧牙周组织病变的发展。

本研究还发现:在联合检出率方面,高原组主要以Ⅰ+Ⅰb+Ⅱ型为主,占 19.5%;而平原组主要以Ⅱ+Ⅳ型为主,占 14.3%。文献报道在慢性牙周炎患者中发现Ⅰ型与Ⅱ型或Ⅱ型与Ⅳ型的联合检出率较高[16,21];但这些研究把亚型Ⅰb 型也包括在Ⅰ型中,故本研究结果与文献报道一致。高原组 *P. gingivalis* 大多检测出 1 种以上的 fimA 型菌株,占 53.2%;而平原组多数只检测出 1 种 fimA 基因型,联合检测率占 37.1%,可能由于高原和平原环境汉族人群不同的大气压、氧压、干燥的气候和生活习惯造成。另外,本研究中,高原和平原组中Ⅴ型未检测出。李彦君等[22]研究不同 fimA 基因型牙龈卟啉单胞菌在青春期龈炎患者中的分布,未检测出Ⅴ型,原因还需要进一步研究。

高原环境下牙周炎的发病机制研究虽然有一定的进展,但从现有的研究找到不同于平原的针对性治疗策略,仍有很长的路要走。需进一步研究其不同致病菌的亚型与环境的确切关系。

参考文献:

[1] Hajishengallis G, Lamont R J. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(2): 328-338. DOI: 10.1002/eji.201344202

[2] Enersen M, Nakano K, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae[J]. J Oral Microbiol, 2013, 5. DOI: 10.3402/jom.v5i0.20265

[3] Nagano K, Hasegawa Y, Abiko Y, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* FimA fimbriae: fimbrial assembly by fimA alone in the fim gene cluster and differential antigenicity among fimA genotypes[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e43722. DOI: 10.1371/journal.pone.0043722

[4] Fabrizi S, Leon R, Blanc V, *et al*. Variability of the fimA gene in *Porphyromonas gingivalis* isolated from periodontitis and non-periodontitis patients[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013, 18(1): e100-e105.

[5] Armitage G C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions[J]. Ann Periodontol, 1999, 4(1): 1-6.

[6] Nakagawa I, Amano A, Ohara-Nemoto Y, *et al*. Identification of a new variant of fimA gene of *Porphyromonas gingivalis* and its distribution in adults and disabled populations with periodontitis[J]. J Periodont Res, 2002, 37(6): 425-432.

[7] Taylor J J. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*[J]. Periodontol 2000, 2010, 54(1): 160-194. DOI:10.1111/j.1600-0757.2009.00344.x

[8] Pathirana R D, O'Brien-Simpson N M, Reynolds E C. Host immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens[J]. Periodontol 2000, 2010, 52(1): 218-237. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2009.00330.x

[9] 潘亚萍, 刘静波. 牙龈卟啉单胞菌研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2011, 38(2): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.02.001

[10] Tanaka S, Murakami Y, Ogiwara T, *et al*. Frequency of reactivity for *Porphyromonas gingivalis* and Prevotella spp. in supra- and subgingival plaques, and periodontal clinical parameters according to subject age[J]. J Periodontol, 2002, 73(8): 877-885. DOI:10.1902/jop.2002.73.8.877

[11] 刘莉, 吕俊, 谭颖徽, 等. 高原地区与平原地区慢性牙周炎患者龈下菌斑中牙周致病菌差异的初步研究[J]. 国际口腔医学杂志, 2014, 41(2): 149-152. DOI: 10.7518/gjkq.2014.02.008

[12] 文萍, 陈晚秋. 高压氧治疗牙周病 102 例疗效分析[J]. 口腔医学研究, 2003, 19(4): 329-330. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7651.2003.04.041

[13] 张宇, 艾丽思, 林莉. 牙龈卟啉单胞菌菌体表面毒力因子及其致病性研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2015, 8(1): 43-47. DOI:10.7504/kq.2015.01.012

[14] Enersen M. *Porphyromonas gingivalis*: a clonal pathogen?: Diversities in housekeeping genes and the major fimbriae gene[J]. J Oral Microbiol, 2011,3. DOI: 10.3402/jom.v3i0.8487

[15] Feng X, Zhang L, Xu L, *et al*. Detection of eight periodontal microorganisms and distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in Chinese patients with aggressive periodontitis[J]. J Periodontol, 2014, 85(1): 150-159. DOI: 10.1902/jop.2013.120677

[16] 郭永华, 吴亚菲, 刘天佳, 等. 不同 fim A 基因型牙龈卟啉单胞菌在慢性牙周炎患者中的分布[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(2): 99-102. DOI: 10.3321/j.issn:1000-1182.2005.02.001

[17] Zhou Q, Desta T, Fenton M, *et al*. Cytokine profiling of macrophages exposed to *Porphyromonas gingivalis*, its lipopolysaccharide, or its FimA protein[J]. Infect Immun, 2005, 73(2): 935-943.

[18] Eick S, Reissmann A, Rodel J, *et al*. *Porphyromonas gingivalis* survives within KB cells and modulates inflammatory response[J]. Oral Microbiol Immunol, 2006, 21(4): 231-237. DOI:10.1111/j.1399-302X.2006.00282.x

[19] Kato T, Kawai S, Nakano K, *et al*. Virulence of *Porphyromonas gingivalis* is altered by substitution of fimbria gene with different genotype[J]. Cell Microbiol, 2007, 9(3): 753-765.

[20] Nakano K, Kuboniwa M, Nakagawa I, *et al*. Comparison of inflammatory changes caused by *Porphyromonas gingivalis* with distinct fimA genotypes in a mouse abscess model[J]. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19(3): 205-209. DOI: 10.1111/j.0902-0055.2004.00133.x

[21] Nakagawa I, Amano A, Ohara-Nemoto Y, *et al*. Identification of a new variant of fimA gene of *Porphyromonas gingivalis* and its distribution in adults and disabled populations with periodontitis[J]. J Periodont Res, 2002, 37(6): 425-432.

[22] 李彦君, 潘亚萍, 陈旭, 等. 不同 fimA 基因型牙龈卟啉单胞菌在青春期龈炎患者中的分布[J]. 口腔医学研究, 2012, 28(6): 556-559. DOI: 10.13701/j.cnki.kqyxyj.2012.06.021

(**收稿**:2015-10-16;**修回**:2015-11-13)

(编辑 张 维)