

牙龈卟啉单胞菌与冠心病之间的关系

朱赟婕综述 陈晖审校

(浙江大学医学院附属口腔医院牙体牙髓病科 杭州 310006)

[摘要] 牙龈卟啉单胞菌既是牙周病主要的可疑致病菌,亦是冠心病潜在的危险因素,因此牙周病是否为引起冠心病的危险因素之一引起了诸多研究者的兴趣。本文就牙龈卟啉单胞菌,牙龈卟啉单胞菌可能引起冠心病的致病过程和机制等研究进展作一综述。

[关键词] 牙龈卟啉单胞菌; 致病机制; 冠心病

[中图分类号] R 780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.06.021

Relationship between *Porphyromonas gingivalis* and coronary heart disease Zhu Yunjie, Chen Hui. (Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Medical School, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] *Porphyromonas gingivalis* is the main suspected bacteria of periodontal disease, and at the same time it is one of the risk factors on causing the coronary heart disease. So whether periodontal disease is one of the risk factors of coronary heart disease has provoked many researchers' interests. This essay makes a review about pathogenic process and mechanism that *Porphyromonas gingivalis* acts on coronary heart disease.

[Key words] *Porphyromonas gingivalis*; pathogenic mechanism; coronary heart disease

冠心病的主要病理学途径是其动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。虽然高血压、高血清胆固醇以及吸烟、糖尿病和肥胖是 AS 传统的致病因素,但是调查研究^[1]显示,有大量的患者的发病不存在这些因素,这激发了研究者对非传统因素所致的冠心病病因的研究。最近的流行病学研究主要着眼于 AS 与炎症间的关系,其中牙周病可能是引起冠心病的危险因素之一的观点引起了诸多研究者的兴趣,其研究也取得了一定的进展;而牙龈卟啉单胞菌是牙周病主要的可疑致病菌,本文就牙龈卟啉单胞菌与冠心病之间关系的研究进展作一综述。

1 牙龈卟啉单胞菌

牙龈卟啉单胞菌是一种主要的慢性牙周炎病原体,为革兰阴性、无芽胞厌氧杆菌,主要定植于牙周袋上皮和龈下菌斑表面。牙龈卟啉单胞菌可通过菌毛、荚膜、外膜和膜泡等黏附于颊黏膜、

牙周袋上皮以及菌斑中其他的细菌表面,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、蛋白酶(主要为牙龈蛋白)、菌毛、红细胞凝集素和荚膜多糖等为其毒力因子,这些物质可以发挥毒性和破坏作用。牙龈卟啉单胞菌亦可存在于牙龈组织并黏附或入侵到牙龈上皮,在细胞内大量生长繁殖,释放毒素,从而逃避宿主的防御机制。对于严重的牙周炎,常可见牙周组织基膜受损,透过牙龈上皮屏障,牙龈卟啉单胞菌及其毒性产物可进入血液循环系统,从而形成菌血症和毒血症^[2]。大量的研究证实,牙龈卟啉单胞菌是冠心病潜在的危险因素。

2 牙龈卟啉单胞菌引起的冠心病

2.1 牙周炎形成

牙周炎的始动因子是牙菌斑,而牙菌斑是黏附于牙表面的一层无色和不动的生物膜。随着时间的推移,这层生物膜会往周围扩展并且延伸到龈缘以下。牙菌斑中细菌的代谢产物会激惹牙龈。细菌的毒性物质刺激宿主,宿主由此产生免疫反应并诱导牙龈上皮和结缔组织破坏,同时牙的骨支持组织也将受到影响。此后,牙龈和牙表面分开形成牙周袋,袋内潜伏有各种各样的细菌。随

[收稿日期] 2012-02-23; [修回日期] 2012-08-08

[基金项目] 浙江省科技厅国际合作基金资助项目(2007C24010)

[作者简介] 朱赟婕(1987—),女,浙江人,硕士

[通讯作者] 陈晖, Tel: 0571-87217437

着疾病的发展,牙周袋越来越深,更多的牙龈组织和骨组织遭到破坏^[3],从而形成牙周炎。

2.2 牙菌斑细菌引起冠心病的途径

牙龈上皮是第一道抵御细菌侵入牙周组织的物理屏障;然而随着牙周炎的进展,牙龈上皮的局部炎症致上皮溃疡,上皮下结缔组织和毛细血管暴露于牙菌斑表面。暴露的溃疡区促进菌斑中的病原体在饮食和刷牙以及牙周洁治、根面平整和外科手术^[4-6]等过程中进入血液循环系统并最终进入心脏及其血管。口腔细菌广泛的血源性分布是引起冠心病的主要原因^[3]。

2.3 牙龈卟啉单胞菌引起冠心病的可能机制

诸多研究显示,当牙龈卟啉单胞菌在口腔内增多以后,牙周疾病会变得更加的严重。牙龈卟啉单胞菌及其产物如脂多糖和菌毛以及炎症递质如白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 可通过牙龈溃疡进入血管系统,从而产生菌血症。菌血症可影响血管内皮和巨噬细胞。牙龈卟啉单胞菌是一种侵袭性细菌,其侵袭性由菌毛介导。牙龈卟啉单胞菌可通过识别胞壁酰二肽,从而激活细胞溶质的低聚反应区蛋白质。此外,LPS亦可激活内皮细胞和巨噬细胞;口腔内局部炎症的存在,导致免疫细胞持续地释放IL-1和TNF- α 等炎症递质进入循环系统,从而激活内皮组织和巨噬细胞。最终,激活的内皮组织和巨噬细胞加剧AS,若同时伴有高脂饮食则后果更加严重^[7]。

2.3.1 牙龈卟啉单胞菌与冠心病的相关性 Yamazaki等^[1]通过对51名冠心病患者,55名中度到重度牙周炎患者,37名健康者的研究发现:冠心病患者的牙周炎情况较牙周炎患者的轻微,但其牙数少于牙周炎者,因为前者之前皆有过严重的牙周炎病史并导致一些患牙被拔除;牙龈卟啉单胞菌FDC381和牙龈卟啉单胞菌Su63血清抗体的检出率高于其他口腔细菌;冠心病患者有较高的牙龈卟啉单胞菌Su63抗体水平,却无牙龈卟啉单胞菌FDC381抗体;冠心病患者血清中高变态C-反应蛋白、IL-6、TNF- α 的水平高于牙周炎患者和对照者,而牙周炎患者的这些炎症标志物水平又高于对照者。他们认为,较高毒性的牙周致病菌的存在可能会影响AS。Pussinen等^[8]发现不论男女,牙龈卟啉单胞菌是脑卒中的一个独立的危险因素。Pussinen等^[9]还推断,牙周炎患者中高水平的抗牙龈卟啉单胞菌IgG与冠状AS有关。Col-

houn等^[10]同样发现,血清中升高的牙龈卟啉单胞菌IgG与冠状AS有关。Wada等^[11]发现:48%感染牙龈卟啉单胞菌的患者有高血压,而非感染组只有21.4%的人患有高血压;感染组有40%的人患有冠心病,而非感染组只有21.4%,并且组间差异有统计学意义。Nakano等^[12]研究了日本患者牙周病细菌和来自动脉粥样斑块及心脏瓣膜中的细菌,结果在10.4%的心血管样品中检出牙龈卟啉单胞菌,50%的牙菌斑中检出牙龈卟啉单胞菌。在动脉粥样斑块中的牙周细菌是否导致AS的研究^[13]证实,有相同的T细胞受体CDR3区域的T细胞簇浸润了动脉粥样斑块和牙龈组织。

2.3.2 牙龈卟啉单胞菌对牙龈上皮细胞物理屏障的破坏 牙龈蛋白是牙龈卟啉单胞菌的产物之一。Groeger等^[14]以经上皮电阻测量法研究牙龈上皮的屏障作用,结果在体外用了牙龈蛋白抑制剂后,牙龈蛋白的破坏作用被阻止,但其后被损伤的健康牙龈上皮,牙龈蛋白增加了20%~30%,经上皮电阻读数为0。牙龈蛋白抑制剂减缓了牙龈蛋白对牙龈屏障的破坏作用(12 \pm 4)h。这个试验间接表明牙龈卟啉单胞菌对牙龈上皮具有破坏作用。

2.3.3 牙龈卟啉单胞菌的致病因素 Ghorbani等^[15]在老鼠冠状动脉中探究牙龈卟啉单胞菌产生的LPS是否改变其血管对内皮缩血管肽(endothelin, ET)-1和角蝥毒素6c(sarafotoxin 6c, S6c)的反应,即截取鼠冠状动脉并将其分为4组,分别将含ET-1和S6c的动脉血管放入含和不含LPS的培养递质中培养。结果含有S6c的血管在含有LPS的培养递质中培养后,血管的收缩反应明显增强。Nakamura等^[16]将人脐静脉内皮细胞放入由牙龈卟啉单胞菌产生的LPS的培养递质中培养,在24h后,其表面的单核细胞黏附数量达到峰值;免疫荧光显示,人脐静脉内皮细胞内的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1明显增加。他们认为:慢性牙龈卟啉单胞菌感染可能通过增加ICAM-1和VCAM-1促进单核细胞聚集在血管内皮,从而可能导致AS。

Chen等^[17]通过牙龈蛋白对牙龈卟啉单胞菌黏附血管内皮的研究发现,牙龈蛋白可激活牙龈卟啉单胞菌的黏附。Kadowaki等^[18]通过用特异性的牙龈蛋白酶处理牙龈卟啉单胞菌后发现,其毒性受到抑制。该研究表明,牙龈蛋白与牙龈卟啉单胞菌的毒性密切相关,也影响牙龈卟啉单胞菌的

一些物理活动,例如黏附和定植以及血球凝聚,这些作用对动脉粥样斑块的形成有一定的影响。

牙龈卟啉单胞菌产生的红细胞凝集素可调整细菌黏附到宿主细胞的过程,同时该细菌也可以在其协助下吸收红细胞。红细胞聚集是牙龈卟啉单胞菌的特性之一,并且可以此区别于其他细菌。为此,Nakayama^[19]认为牙龈卟啉单胞菌的红细胞聚集作用可能与细菌表面的菌毛、荚膜、LPS和牙龈蛋白等有关。

2.3.4 牙龈卟啉单胞菌可促使血小板聚集 当血小板暴露在血管壁破溃处时,牙龈卟啉单胞菌可刺激血小板在破溃处聚集。血小板聚集后所形成的血栓有利于破溃处的止血;但是,冠状动脉中的动脉粥样斑块容易形成血栓,这样会产生严重的后果^[20]。

2.3.5 荚膜、菌毛、LPS以及牙龈蛋白的诱导作用 荚膜、菌毛、LPS和牙龈蛋白等可诱导促炎细胞因子、活性氧簇、基质金属蛋白酶、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1等的产生,导致牙周软组织和硬组织遭到更加严重的破坏,同时也增加了冠心病发病的可能性。

Maekawa等^[21]以牙龈卟啉单胞菌超声提取物刺激所培养的人冠状动脉内皮细胞,结果牙龈卟啉单胞菌抗原和IL-6或可溶性IL-6R增强了早期生长反应基因(early growth response gene, EGR)-1在AS发展进程中的重要作用。EGR-1基因表达与MCP-1基因表达增强有关,而MCP-1可吸引单核吞噬细胞聚集在新生的动脉粥样斑块中。IL-1和IL-6可促进蛋白反应物的产生。例如CRP、IL-6可增加动脉粥样斑块的不稳定性,促进基质金属蛋白酶、TNF- α 和MCP-1的形成^[22]。Zhang等^[23]发现,牙龈卟啉单胞菌产生的LPS可诱导细胞因子的产生。Uehara等^[24]还发现,牙龈蛋白可增加IL-8的分泌。Stathopoulou等^[25]则发现,牙龈卟啉单胞菌产生的蛋白酶可促进细胞因子产生不同的反应,其中牙龈蛋白的作用最显著。

2.3.6 牙龈卟啉单胞菌影响机体的免疫耐受 宿主的免疫反应由Toll样受体识别病原体相关分子模式开始,促发胞内信号传导,从而引发IL-113等细胞因子分泌^[26]。LPS对单核/巨噬细胞的活化以及由此引起的细胞因子的合成和分泌是免疫调节的中心环节^[27]。牙龈卟啉单胞菌可有效地激发最初的免疫反应,尤其是在巨噬细胞中^[8]。病原体有逃避免疫的能力,即机体对其产生了免疫耐

受^[28]。Tanabe等^[28]先用0.01或者0.1 mg·L⁻¹的LPS预处理巨噬细胞样细胞后,在24 h内再用1 mg·L⁻¹的LPS处理巨噬细胞样细胞,结果显示低剂量LPS处理的巨噬细胞样细胞分泌的TNF- α 质量降低,最终导致巨噬细胞样细胞对LPS产生耐受性。Muthukuru等^[29]在慢性牙周病患者体内研究发现,虽然Toll样受体-2和Toll样受体-4细胞量显著增加,但是它们的mRNA量却下降;在人单核细胞体外试验的开始阶段,单核细胞被LPS诱导刺激,结果导致Toll样受体-2和Toll样受体-4 mRNA和蛋白质增加;但是再次用LPS刺激单核细胞后,Toll样受体-2和Toll样受体-4 mRNA和蛋白质均减少。上述研究表明,牙龈卟啉单胞菌最初诱发的免疫反应可以增强后续的牙龈卟啉单胞菌入侵宿主防御机制,即机体对其有了免疫耐受。

2.3.7 牙龈卟啉单胞菌对血管内皮功能障碍的影响 牙龈卟啉单胞菌等细菌诱导产生的牙周感染会产生局部炎症,会导致牙龈溃疡和血管改变,从而增加细菌转运的发生和加重,导致血管内皮功能障碍。内皮细胞功能障碍可用VCAM-1和ICAM-1等细胞黏附分子的增加来表示,它们和趋化因子协同作用,间接增加中性粒细胞的黏附能力^[30]。牙周病时血管内皮反复的细菌接触会导致其功能障碍,加剧AS和冠心病的发展^[31]。内皮细胞表面黏附分子的增加,如P-选择蛋白和ICAM-1的增加,是暴露于细菌如牙龈卟啉单胞菌后的结果,这会增加单核细胞从血管转运至动脉内膜层局部组织的可能性^[32],同时也会增加血小板聚集,从而增加动脉粥样斑块形成的可能性。人主动脉平滑肌细胞在体外被牙龈卟啉单胞菌感染后,其收缩和舒张将发生巨大的变化,最终导致细胞增生^[33]。Lee等^[34]认为:1)牙龈卟啉单胞菌可增加H9c2心肌细胞中总的神经钙蛋白,B细胞淋巴瘤2相关的死亡启动因子,激活T细胞核因子3蛋白;2)牙龈卟啉单胞菌增加H9c2心肌细胞的体积、DNA破碎和细胞核浓缩,这一结果意味着牙龈卟啉单胞菌可诱导心肌细胞肥大和程序性死亡。

3 结束语

大量的证据皆显示,牙龈卟啉单胞菌与冠心病之间可能存在着联系,但却缺乏足够的证据来说明牙龈卟啉单胞菌引起的慢性炎症是引起冠心

病的一个独立因素，其机制尚不明确，还有待更进一步的研究。

4 参考文献

- [1] Yamazaki K, Honda T, Domon H, et al. Relationship of periodontal infection to serum antibody levels to periodontopathic bacteria and inflammatory markers in periodontitis patients with coronary heart disease[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 149(3) :445-452.
- [2] 吴娟, 孙卫斌. 牙龈卟啉单胞菌与动脉粥样硬化[J]. 国际口腔医学杂志, 36(2) 201-204.
- [3] Inaba H, Amano A. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases—from molecular mechanisms to clinical cases : Implication of periodontal diseases in development of systemic diseases[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(2) : 103-109.
- [4] Piconi S, Trabattoni D, Luraghi C, et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness[J]. FASEB J, 2009, 23(4) :1196-1204 .
- [5] Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures[J]. Circulation, 2004, 109(23) :2878-2884.
- [6] Rajasuo A, Nyfors S, Kanervo A, et al. Bacteremia after plate removal and tooth extraction[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(4) 356-360.
- [7] Zelkha SA, Freilich RW, Amar S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity [J]. Periodontol 2000, 2010, 54(1) 207-221.
- [8] Pussinen PJ, Alftan G, Jousilahti P, et al. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke [J]. Atherosclerosis, 2007, 193(1) 222-228.
- [9] Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alftan G, et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(11) 2174-2180.
- [10] Colhoun HM, Slaney JM, Rubens MB, et al. Antibodies to periodontal pathogens and coronary artery calcification in type 1 diabetic and nondiabetic subjects[J]. J Periodontal Res, 2008, 43(1) :103-110.
- [11] Wada K, Kamisaki Y. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases—from molecular mechanisms to clinical cases : Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the development of human aortic aneurysm[J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(2) :115-119.
- [12] Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients[J]. Oral Microbiol Immunol, 2008, 23(2) :170-172.
- [13] Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60 s in patients with atherosclerosis and periodontitis[J]. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19(3) :160-167.
- [14] Groeger S, Doman E, Chakraborty T, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* infection on human gingival epithelial barrier function *in vitro*[J]. Eur J Oral Sci, 2010, 118(6) 582-589.
- [15] Ghorbani B, Holmstrup P, Edvinsson L, et al. LPS from *Porphyromonas gingivalis* increases the sensitivity of contractile response mediated by endothelin-B(ET(B)) receptors in cultured endothelium-intact rat coronary arteries[J]. Vascul Pharmacol, 2010, 53(5/6) 250-257.
- [16] Nakamura N, Yoshida M, Umeda M, et al. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1) 59-67.
- [17] Chen T, Duncan MJ. Gingipain adhesin domains mediate *Porphyromonas gingivalis* adherence to epithelial cells[J]. Microb Pathog, 2004, 36(4) 205-209.
- [18] Kadowaki T, Yamamoto K. Suppression of virulence of *Porphyromonas gingivalis* by potent inhibitors specific for gingipains[J]. Curr Protein Pept Sci, 2003, 4(6) :451-458.
- [19] Nakayama K. *Porphyromonas gingivalis* cell-induced hemagglutination and platelet aggregation [J]. Periodontol 2000, 2010, 54(1) :45-52.
- [20] Amano A. Host-parasite interactions in periodontitis : Microbial pathogenicity and innate immunity[J]. Periodontol 2000, 2010, 54(1) 9-14.
- [21] Maekawa T, Takahashi N, Honda T, et al. *Porphyromonas gingivalis* antigens and interleukin-6 stimulate the production of monocyte chemoattractant protein-1 via the upregulation of early growth response-1 transcription in human coronary artery endothelial cells[J]. J Vasc Res, 2010, 47(4) 346-354.
- [22] Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques : Potential implications for inflammation and plaque instability [J]. Circulation, 2000, 101(12) :1372-1378.
- [23] Zhang Diya, Chen Lili, Li Shenglai, et al. Lipopolysaccharide(LPS) of *Porphyromonas gingivalis* induces IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 production by THP-1 cells in a way different from that of *Escherichia coli* LPS[J]. Innate Immun, 2008, 14(2) 99-107.
- [24] Uehara A, Imamura T, Potempa J, et al. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* synergistically induce the production of proinflammatory cytokines through protease-activated receptors with Toll-like receptor and NOD1/2 ligands in human monocytic cells[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(5) :1181-1189.
- [25] Stathopoulou PG, Benakanakere MR, Galicia JC, et al.

- Res Microbiol, 1994, 145(5/6) :403-411.
- [11] Choi SY, Reyes D, Leelakriangsak M, et al. The global regulator Spx functions in the control of organosulfur metabolism in *Bacillus subtilis*[J]. J Bacteriol, 2006, 188(16) :5741-5751.
- [12] Larsson JT, Rogstam A, von Wachenfeldt C. YjbH is a novel negative effector of the disulphide stress regulator, Spx, in *Bacillus subtilis*[J]. Mol Microbiol, 2007, 66(3) : 669-684.
- [13] Pamp SJ, Frees D, Engelmann S, et al. Spx is a global effector impacting stress tolerance and biofilm formation in *Staphylococcus aureus*[J]. J Bacteriol, 2006, 188(13) : 4861-4870.
- [14] Wang C, Li M, Dong D, et al. Role of ClpP in biofilm formation and virulence of *Staphylococcus epidermidis*[J]. Microbes Infect, 2007, 9(11) :1376-1383.
- [15] Wang C, Fan J, Niu C, et al. Role of spx in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2010, 59(2) :152-160.
- [16] 王重振. ClpP蛋白酶在表皮葡萄球菌生物膜形成中的作用[D]. 上海:复旦大学, 2009 :1-83.
- [17] Chatteraj P, Banerjee A, Biswas S, et al. ClpP of *Streptococcus mutans* differentially regulates expression of genomic islands, mutacin production, and antibiotic tolerance[J]. J Bacteriol, 2010, 192(5) :1312-1323.
- [18] Deng DM, ten Cate JM, Crielaard W. The adaptive response of *Streptococcus mutans* towards oral care products : Involvement of the ClpP serine protease[J]. Eur J Oral Sci, 2007, 115(5) :363-370.
- [19] Kajfasz JK, Martinez AR, Rivera-Ramos I, et al. Role of Clp proteins in expression of virulence properties of *Streptococcus mutans*[J]. J Bacteriol, 2009, 191(7) :2060-2068.
- [20] Lemos JA, Burne RA. Regulation and physiological significance of ClpC and ClpP in *Streptococcus mutans*[J]. J Bacteriol, 2002, 184(22) :6357-6366.
- [21] Kajfasz JK, Rivera-Ramos I, Abranches J, et al. Two Spx proteins modulate stress tolerance, survival, and virulence in *Streptococcus mutans*[J]. J Bacteriol, 2010, 192(10) :2546-2556.
- [22] Zhang Y, Nakano S, Choi SY, et al. Mutational analysis of the *Bacillus subtilis* RNA polymerase alpha C-terminal domain supports the interference model of Spx-dependent repression[J]. J Bacteriol, 2006, 188(12) :4300-4311.
- [23] Turlan C, Prudhomme M, Fichant G, et al. SpxA1, a novel transcriptional regulator involved in X-state(competence) development in *Streptococcus pneumoniae* [J]. Mol Microbiol, 2009, 73(3) :492-506.
- [24] Regev-Yochay G, Trzeinski K, Thompson CM, et al. SpxB is a suicide gene of *Streptococcus pneumoniae* and confers a selective advantage in an *in vivo* competitive colonization model[J]. J Bacteriol, 2007, 189(18) :6532-6539.

(本文编辑 刘世平)

(上接第785页)

- The host cytokine response to *Porphyromonas gingivalis* is modified by gingipains[J]. Oral Microbiol Immunol, 2009, 24(1) :11-17.
- [26] 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.
- [27] 孙颖, 束蓉. 牙龈卟啉单胞菌与Toll样受体的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 34(2) :90-93.
- [28] Tanabe SI, Grenier D. Macrophage tolerance response to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide induces differential regulation of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta and matrix metalloproteinase 9 secretion[J]. J Periodontal Res, 2008, 43(3) :372-377.
- [29] Muthukuru M, Jotwani R, Cutler CW. Oral mucosal endotoxin tolerance induction in chronic periodontitis[J]. Infect Immun, 2005, 73(2) :687-694.
- [30] Gahmberg CG. Leukocyte adhesion : CD11/CD18 integrins and intercellular adhesion molecules[J]. Curr Opin Cell Biol, 1997, 9(5) :643-650.
- [31] Amar S, Wu SC, Madan M. Is *Porphyromonas gingivalis* cell invasion required for atherogenesis Pharmacotherapeutic implications[J]. J Immunol, 2009, 182(3) :1584-1592.
- [32] Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, et al. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells[J]. Infect Immun, 2002, 70(1) :257-267.
- [33] Inaba H, Hokamura K, Nakano K, et al. Upregulation of S100 calcium-binding protein A9 is required for induction of smooth muscle cell proliferation by a periodontal pathogen[J]. FEBS Lett, 2009, 583(1) :128-134.
- [34] Lee SD, Kuo WW, Lin DY, et al. Role of calcineurin in *Porphyromonas gingivalis*-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis[J]. J Biomed Sci, 2006, 13(2) :251-260.

(本文编辑 刘世平)