

辅助性 T-17 细胞在根尖周炎中的免疫病理作用

孙辉综述 李颂审核

(安徽医科大学附属口腔医院牙体牙髓病科 合肥 230032)

[摘要] 辅助性T(Th)-17细胞是一种与Th-1和2细胞亚群不同的新的辅助性CD4阳性T细胞亚群,其分化调节与多种细胞因子有关,可以清除特定的细胞外病原体起到保护宿主的作用,对自身抗原的特异性又可导致炎症和自身免疫性疾病。根尖周炎的具体发病机制尚不清楚,但先天性和获得性免疫反应在根尖周炎症中起着重要的作用,而Th-17细胞的发现有助于诠释Th-1和2细胞中的一些异常现象,更好地认识Th-17细胞在根尖周炎疾病发生过程中的免疫病理作用。根尖周炎是一种多数继发于根管牙髓感染,以持续的抗原刺激引起宿主反应和根尖部牙槽骨组织破坏为主要特征的牙体牙髓疾病,其病理机制与局部炎症和免疫反应密切相关。本文就Th-17细胞、Th-17细胞的分化和调节、Th-17细胞与根尖周炎宿主免疫炎症反应间的关系等研究进展作一综述。

[关键词] 辅助性T细胞; 根尖周炎; 白细胞介素

[中图分类号] R 781.34 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2013.01.016

Immunopathological role of help T cell-17 in periapical lesions Sun Hui, Li Song. (Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, The Affiliated Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] Help T cells(Th)-17 cells are identified as a new subset of CD4 positive T cells unrelated to Th1 or Th-2 cells, and several cytokines are involved in regulating their activation and differentiation. Th-17 cells not only play an important role in host defense against extracellular pathogens, but also are associated with the development of autoimmunity and inflammatory response. Although the pathological mechanisms of periapical lesions are not fully understood, accumulating evidence suggests that the abnormality of innate and adaptive immunity responses play an important role in periapical lesions inflammation. The identification of Th-17 cells can explain some of the anomalies seen in the Th-1, Th-2 axis and the immunopathogenesis of Th-17 cells in development of the periapical lesions. Periapical lesions, which form as a result of a root canal infection, are characterized by a host response to continuous antigenic stimulation in the infected canals and periapical bone destruction. Its pathological mechanisms are closely related to local inflammatory and immunity of periapical tissue. This review will introduce the Th-17 cells, the differentiation and functions of Th-17 cells in addition to the relationships between Th-17 cells and periapical lesions.

[Key words] help T cell; periapical lesion; interleukin

通常, CD4 阳性 T 细胞分为辅助性T(help T, Th)-1和2细胞以及调节性 T 细胞。Th-1 细胞主要功能是分泌干扰素(interferon, IFN)- γ 、白细胞介素(inter-leukin, IL)-12和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等细胞因子,在细胞免疫和抗肿瘤方面起重要的作用。Th-2 细胞主要分泌 IL-4、5 和 13 等细胞因子,在体液免疫应答和细胞外病原体清除方面起重要的作用。调节性 T 细胞则在维护机体免疫平衡中发挥重要的作用^[1]。在试验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental au-

toimmune encephalomyelitis, EAE)和胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)模型中,Langrish 等^[2]发现了一种与 IL-23 相关的能够分泌 IL-17 的新的 Th 细胞亚群,即 Th-17 细胞,而 IL-17A 细胞是 Th-17 细胞主要的效应分子^[3]。Th-17 细胞代表一类不同于 Th-1 或 Th-2 的新的 CD4 阳性 T 细胞功能亚群,具有较强的促炎症作用,而且与多种炎症疾病和自身免疫病的发生发展有关^[4]。

1 Th-17 细胞

传统的观点认为, EAE 和 CIA 由 Th-1 细胞介导;但是, Th-1 型细胞因子 *Ifn*- γ 基因敲除或 *Ifn*- γ 受体基因敲除的小鼠仍然会发生上述自身免

[收稿日期] 2012-03-08; **[修回日期]** 2012-10-15

[作者简介] 孙辉(1985—),男,安徽人,硕士

[通讯作者] 李颂, Tel: 15155113796

疫疾病, 而清除或中和 IL-23 则能延缓疾病的进展^[5], IL-23 的缺失降低了 IL-17 阳性 T 细胞的比例, 而不影响 IFN- γ 阳性 T 细胞的数量。进一步的研究发现, 缺失 IL-17 阳性 T 细胞可以使 EAE 和 CIA 等免疫疾病受到抑制。这就说明, 是 IL-17 阳性 T 细胞而非产生 IFN- γ 的经典的 Th-1 细胞在此环境中诱导自身免疫疾病^[6]。研究显示, 这种 IL-17 阳性 T 细胞不是传统意义上的 Th-1 细胞。它主要分泌 IL-17 家族的细胞因子, 该家族一共包括 6 个成员。目前, 这 6 个家族成员 (IL-17A~F) 和 5 个受体 (IL-17RA~IL-17RE) 均已被证实^[7]。Zhou 等^[8]依据其所分泌的特征性细胞因子 IL-17, 将其命名为 Th-17 细胞。他们认为, Th-17 细胞是有别于 Th-1 和 Th-2 细胞的一种新的 CD4 阳性 T 细胞亚群。当下, Th-17 细胞的特征性表面标志分子尚无定论, 只能将其暂时定义为分泌 IL-17 的 CD4 阳性-IL-23R 阳性-视黄酸相关孤儿受体- γ t 阳性细胞。

IL-17 与炎症的病理过程密切相关, 参与类风湿性关节炎、哮喘、试验性变应性脑脊髓炎和肠性炎症^[9]等多种疾病的促炎反应。IL-17 在体内外均是强效的炎症因子, 具有多种生物学活性功能, 可以通过诱导 IL-6、TNF、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP)-1、巨噬细胞炎性蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP) -2 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等促进组织炎症发生^[9]。IL-17 还参与中性粒细胞的增生、成熟和趋化等活动^[10]。研究^[11]显示, IL-17R 基因缺陷小鼠因缺少中性粒细胞的募集作用更容易罹患肺部感染, IL-17 基因在肺组织内过度表达也可促进中性粒细胞释放过多的化学因子并引起组织炎症。IL-17 还可以刺激 T 细胞, 促进树突细胞成熟^[11]。虽然, IL-17 产生于获得性免疫应答过程中, 但是其与 IL-1 β 、TNF 或 Toll 样受体一样, 可通过诱导一些先天性免疫递质如 IL-6、急性时相蛋白、粒细胞集落刺激因子发挥先天性免疫作用; IL-17F 还可以诱导地诺前列酮 (旧称前列腺素 E₂) 的产生, 而地诺前列酮的质量浓度反映根尖周炎的活动性^[12]; 因此, Th-17 细胞通过 IL-17, 以获得性免疫与先天性免疫系统联合的方式促进炎症的发生。

2 Th-17 细胞的分化和调节

由于 IL-17 是炎症递质, 在自身免疫病中发

挥致病作用, 而且促进 IL-17 分泌的 IL-23 与 Th-1 型细胞因子 IL-12 有相同的组成部分 P40 亚单元, 因此曾以为 IL-17 是由 Th-1 细胞的一个分支分泌的, 或 Th-17 细胞是 Th-1 的一个分支。随着研究的不断深入, Harrington 等^[13]发现, Th-17 细胞与 Th-1 和 2 细胞的分化机制并不同, 而是经历了完全不同的分化阶段。因为 IFN- γ 可以促进 Th-1 细胞分化, IL-4 可以促进 Th-2 细胞分化, 由此人们联想到 IL-23, 因 IL-23 是促进 IL-17 表达和介导 Th-17 细胞效应的重要的细胞因子; 所以, 曾以为 IL-23 可以诱导 Th-17 细胞分化^[2], IL-23 通过 IL-12R β 1 和 IL-23R 异二聚体受体复合物来发送信号^[14]; 但是, p19 基因缺陷小鼠可以促进正常的 Th-1 细胞反应, 却不能促进 Th-17 细胞生成^[2]。

有研究^[15]发现, 由于 IL-23 基因敲除小鼠几乎没有 Th-17 细胞, 即使在没有 IL-23 因子的情况下产生正常 Th-17 细胞, 这些细胞也无法扩增和生存; 因此, IL-23 并不能诱导原始 T 细胞分化为 Th-17 细胞, 而且原始 T 细胞中并没有 IL-23 受体的表达。虽然 IL-23 并不能诱导原始 T 细胞分化为 Th-17 细胞, 但却可以诱导 Th-17 细胞增殖, 即 IL-23 可以为已经分化的 Th-17 细胞提供生存信号^[7]。既然 IL-23 不是 Th-17 细胞分化的必须因子, 那么究竟是哪种因子在 Th-17 细胞分化中起作用呢? 研究^[16]显示, 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 和 IL-6 可以激活原始 T 细胞分泌大量的 IL-17, 而且只有当 TGF- β 和 IL-6 同时大量存在的情况下才可以诱导原始 T 细胞分化为 Th-17 细胞, 进而 IL-23 才可以促进分化后的 Th-17 细胞增殖并分泌细胞因子, 使其具有生物学活性。

3 Th-17 细胞与根尖周炎宿主免疫炎症反应间的关系

根尖周炎是一种继发于牙髓感染, 以持续的抗原刺激引起宿主反应和根尖部牙槽骨组织破坏为主要特征的牙体牙髓疾病。在此疾病过程中, 宿主的反应是复杂的, 一些免疫细胞和促炎因子参与了宿主对抗细菌及其产物的反应, 起着诱导和维持炎症的发生发展, 介导根尖周组织破坏的作用^[17]。

IL-17 是 Th-17 细胞发挥其生物学效应的最主要的效应分子, 在根尖周炎中, IL-17 通过招

募中性粒细胞发挥着重要的促炎作用。曾有学者将人的根尖周炎组织中的单核细胞分离培养,再用钙离子载体刺激细胞,结果发现了明显的 IL-17 表达,该表达与 CD3 阳性 T 细胞和 CD4 阳性 T 细胞有关联。该研究与先前的由 CD4 阳性 T 细胞分化而来的功能亚群,即后来所谓的 Th-17 细胞是 IL-17 的主要来源的研究结果相一致。另外,还从有临床症状的根尖周炎损伤组织中分离的单核细胞培养液中,检测到大量的 IL-17 可以使中性粒细胞大量聚集的报道。用 IL-17 刺激单核细胞,提高 IL-8 的表达,可能在慢性根尖周炎的炎症过程中起到一定的加速炎症进展的作用^[18]。Th-1 细胞免疫反应发生于根尖周炎的所有发生发展的过程中;Th-2 细胞免疫反应通过 B 细胞和浆细胞,在根尖周炎发展的高级阶段起着显著的作用;Th-17 细胞在加速根尖周炎炎症进展方面起着重要的作用,即在有症状的根尖周炎病损组织中,IL-17 和 IFN- γ 大量表达^[17]。

有学者^[19]在试验性大鼠根尖周炎模型中,通过组织学、酶组织化学和免疫组织化学分析发现:IL-17 的表达量和中性粒细胞的聚集量在 28 d 内持续升高;破骨细胞则在 14 d 内持续升高,随后逐渐减少;IL-17 的表达量与中性粒细胞的浸润呈一定的正相关关系。该研究认为,IL-17 可检测于试验性大鼠根尖周炎模型中,IL-17 可能通过招募大量的中性粒细胞促进了试验性大鼠根尖周炎炎症的发展和牙槽骨组织的破坏。IL-17 可以诱导成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞产生大量的炎性递质,这些炎性递质包括 IL-1、6 和 8 以及 MCP-1、粒细胞趋化蛋白-2、人 β -防御素-2、MIP-3、TNF- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,可以招募大量的中性粒细胞到感染部位,以清除细菌及其感染物质,从而介导宿主对抗炎症的免疫反应^[20]。

Marçal 等^[21]发现:在根尖周肉芽肿和根尖周囊肿,前者的 IL-17 阳性细胞数大于后者;而在含有根尖窦道的慢性根尖周炎中,IL-17 的表达量最高。他们认为,慢性根尖周炎经历了中性粒细胞的浸润不断增多和 IL-17 的表达量增加的病理过程,而且 IL-17 可能参与了根尖肉芽肿向囊肿的转化过程。IL-17 的促炎作用与在感染性炎症疾病中 Th-17 细胞所起的作用是一致的,Th-17 细胞消灭了 Th-1 细胞介导的免疫途径所未能完全消灭的细胞外细菌和真菌^[22]。

除了促炎作用之外, Th-17 细胞还通过分泌 IL-17 的方式对根尖周骨组织进行吸收破坏。IL-17 刺激多种免疫细胞产生 IL-1 和一氧化氮等因子,加剧根尖组织的破坏^[23]。IL-1 是经典的破骨因子和牙周病骨吸收重要的细胞因子^[24]。一氧化氮在骨改建中是一种重要的调节分子,它参与到了与 IL-1 和 TNF- α 相关的牙周病、根尖周炎和骨关节炎的骨质破坏过程^[25],因此,IL-17 可能通过诱导产一氧化氮、IL-1 和 TNF- α 等破骨因子对根尖牙槽骨进行一定的吸收和破坏。Oseko 等^[26]用 *Ifn- γ ^{-/-}*、*Tnf- α ^{-/-}* 和 *Il-17A^{-/-}* 基因缺陷小鼠建立根尖周炎模型,于 *Ifn- γ ^{-/-}* 和 *Tnf- α ^{-/-}* 基因缺陷组发现其根尖损伤不断扩大。他们对这两组小鼠尖周炎组织中 *Il-17* mRNA 表达情况行反转录聚合酶链反应检测,结果发现, *Il-17* mRNA 表达增高, *Il-17A^{-/-}* 基因缺陷小鼠组却没有明显的尖周组织损伤,而且 *Ifn- γ* mRNA 和 *Tnf- α* mRNA 处于高表达状态。这些结果表明,在尖周炎骨吸收中起主要作用的是 IL-17,而非 IFN- γ 和 TNF- α 。其原因可能缘于在加剧炎症反应和促进炎症组织破坏方面, Th-17 细胞的表现较为突出。

IL-17 还可作用于成骨细胞,促进环加氧酶-2 介导聚乙二醇-2 的合成和核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的表达,而 RANKL 则是诱导破骨细胞形成和分化的主要炎性递质^[27]。IL-17 还可诱导产生 MMP,而 MMP 不但可裂解细胞外基质,而且还是重要的组织结构的吸收破坏递质。在根尖周炎中, MMP-3、8 和 9 表达于根尖周炎病损组织^[28-29],因此,IL-17 可能通过诱导产生 MMP 进行根尖骨组织的吸收破坏。此外,IL-17 还可与 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-1 β 等相互作用并产生协同效应,共同加速炎症的发生发展,加剧组织裂解破坏^[30]。

除了 IL-17 之外, Th-17 细胞分泌的其他细胞因子,例如: IL-1 β 和 TNF- α 也可以诱导相应的细胞合成 RANKL,核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 和 RANKL 在 T 细胞和破骨细胞都有表达。在骨组织正常的情况下, RANK 和骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) 的比例是一定的^[31],当 RANK 表达升高后,则 RANK 与 OPG 间的比例失衡,故 RANK 和 IL-17 共同起着加剧炎症反应和牙槽骨吸收的作用^[32]。

另外,当细菌由根尖孔侵入根尖周组织,细菌表面的抗原物质刺激抗原呈递细胞分泌 IL-23, IL-23 进而诱导 Th-17 细胞增殖分化并分泌 IL-17, IL-17 可与 Th-1 细胞表面的 IL-17RA 和 IL-17RC 结合促使 Th-1 细胞分泌 IFN- γ , IFN- γ 则诱导促炎细胞因子侵入根尖部组织,对组织进行吸收;与此相反, IFN- γ 还可诱导 Th-2 细胞产生 IL-4、10 和 13 等因子,而这些 Th-2 细胞因子可降解 TNF 受体相关因子-6, 阻断促炎细胞因子信号通路,抑制骨吸收^[33]。由此可见, IFN- γ 在根尖周炎中具有两种相反的生物学效应,即 IL-17 通过诱导产生的 IFN- γ 对根尖周炎骨组织产生何种影响还需要进一步的深入研究。

4 结论

毋庸置疑, Th-17 细胞在根尖周炎中起着非常重要的作用。Th-17 细胞通过 IL-17 细胞因子连接先天性免疫、获得性免疫和造血系统,对诸多疾病产生影响。Th-17 细胞影响免疫应答的作用方式和强度,影响病程的长短和转归,这些皆与 Th-1 和 2 细胞有所不同。目前,有关 Th-1 细胞免疫和 Th-2 细胞免疫在根尖周炎中的作用,谁占主导地位尚无定论^[21],然而 Th-17 细胞的发现给这种争议带来了新的研究思路,但有关 Th-17 细胞在根尖周炎中的作用的研究还只是刚刚起步。随着研究的不断深入, Th-17 细胞与根尖周炎间的关系也愈来愈明晰,人们将会更好地了解根尖周炎的发病机制。

5 参考文献

- [1] Miller SA, Weinmann AS. Molecular mechanisms by which T-bet regulates T-helper cell commitment [J]. *Immunol Rev*, 2010, 238(1):233-246.
- [2] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 233-240.
- [3] Pappu BP, Angkasekwinai P, Dong C. Regulatory mechanisms of helper T cell differentiation: New lessons learned from interleukin 17 family cytokines[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(3):374-384.
- [4] Tato CM, O'Shea JJ. Immunology: What does it mean to be just 17[J]. *Nature*, 2006, 441(7090):166-168.
- [5] Cua D J, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. *Nature*, 2003, 421(6924):744-748.

- [6] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12):1951-1957.
- [7] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells[J]. *Immunity*, 2006, 24(2):179-189.
- [8] Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulatory networks in Th-17 cell differentiation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(2):146-152.
- [9] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- [10] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells[J]. *Nature*, 2007, 448(7152):480-483.
- [11] Diveu C, McGeachy MJ, Cua DJ. Cytokines that regulate autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(6):663-668.
- [12] 刘卫红, 于金华, 周洪波, 等. 急性根尖周炎患牙治疗前后前列腺素E₂水平的变化[J]. *华西口腔医学杂志*, 2003, 21(1):39-40.
- [13] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1123-1132.
- [14] Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al. IL-12 and IL-23: Master regulators of innate and adaptive immunity[J]. *Immunol Rev*, 2004, 202:96-105.
- [15] Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R [J]. *J Immunol*, 2002, 168(11):5699-5708.
- [16] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090):231-234.
- [17] Colić M, Gazivoda D, Vucević D, et al. Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions [J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(1):101-113.
- [18] Colić M, Vasilijić S, Gazivoda, et al. Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions[J]. *Eur J Oral Sci*, 2007, 115(4):315-320.
- [19] Xiong HF, Wei LL, Peng B. Immunohistochemical localization of IL-17 in induce rat periapical lesions[J]. *J Endod*, 2009, 35(2):216-220.
- [20] Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(6):697-702.
- [21] Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, et al. T-help cell

- type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas[J]. J Endod, 2010, 36(6):995-999.
- [22] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004, 21(4):467-476.
- [23] Teixeira-Salum TB, Rodrigues DB, Gervásio AM, et al. Distinct Th1, Th2 and Treg cytokines balance in chronic periapical granulomas and radicular cysts[J]. J Oral Pathol Med, 2010, 39(3):250-256.
- [24] 尹丽媛, 李丽娜, 潘亚萍, 等. *IL-1 β* mRNA、*TNF- α* mRNA在成人牙周炎患者牙龈组织中表达的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(5):318-321.
- [25] Takeichi O, Saito I, Okamoto Y, et al. Cytokine regulation on the synthesis of nitric oxide *in vivo* by chronically infected human polymorphonuclear leucocytes[J]. Immunology, 1998, 93(2):275-280.
- [26] Oseko F, Yamamoto T, Akamatsu Y, et al. IL-17 is involved in bone resorption in mouse periapical lesions[J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(5):287-294.
- [27] Teng YT, Nguyen H, Gao X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection[J]. J Clin Invest, 2000, 106(6):59-67.
- [28] Carneiro E, Menezes R, Garlet GP, et al. Expression analysis of matrix metalloproteinase-9 in epithelialized and nonepithelialized apical periodontitis lesions[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107(1):127-132.
- [29] Matsui H, Yamasaki M, Nakata K, et al. Expression of MMP-8 and MMP-13 in the development of periradicular lesions[J]. Int Endod J, 2011, 44(8):739-745.
- [30] Ruddy MJ, Shen F, Smith JB, et al. Interleukin-17 regulates expression of the CXC chemokine LIX/CXCL5 in osteoblasts: Implications for inflammation and neutrophil recruitment[J]. J Leukoc Biol, 2004, 76(1):135-144.
- [31] Colic M, Gazivoda D, Vasilijic S, et al. Production of IL-10 and IL-12 by antigen-presenting cells in periapical lesions[J]. J Oral Pathol Med, 2010, 39(9):690-696.
- [32] Takahashi K, Azuma T, Motohira H, et al. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(4):369-374.
- [33] Queiroz-Junior CM, Silva MJ, Corrêa JD, et al. A controversial role for IL-12 in immune response and bone resorption at apical periodontal sites[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010:327417.

(本文编辑 刘世平)

(上接第58页)

- gut microbiome in obese and lean twins[J]. Nature, 2009, 457(7228):480-484.
- [19] 施文元, 周学东. 人体口腔微生物群的相互作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(1):1-4.
- [20] Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(4):1407-1417.
- [21] Keijser BJ, Zaura E, Huse SM, et al. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults[J]. J Dent Res, 2008, 87(11):1016-1020.
- [22] Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, et al. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities[J]. BMC Microbiol, 2009, 9:259.
- [23] Kanasi E, Dewhirst FE, Chalmers NI, et al. Clonal analysis of the microbiota of severe early childhood caries[J]. Caries Res, 2010, 44(5):485-497.
- [24] Gross EL, Leys EJ, Gasparovich SR, et al. Bacterial 16S sequence analysis of severe caries in young permanent teeth[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11):4121-4128.
- [25] Willner D, Furlan M, Schmieder R, et al. Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(Suppl 1):4547-4553.
- [26] Nakano K, Inaba H, Nomura R, et al. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(9):3313-3317.
- [27] Nomura R, Nakano K, Nemoto H, et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* in heart valve and dental plaque specimens from a patient with infective endocarditis[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(Pt 8):1135-1140.
- [28] Nemoto H, Nakano K, Nomura R, et al. Molecular characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from the heart valve of an infective endocarditis patient[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 7):891-895.
- [29] Jiang C, Ma G, Li S, et al. Characterization of a novel beta-glucosidase-like activity from a soil metagenome[J]. J Microbiol, 2009, 47(5):542-548.
- [30] 陈春岚, 卢丽玲, 冯家勋. 木聚糖酶基因*umxyn10B*的克隆与表达研究[J]. 江西农业大学学报, 2009, 31(4):711-716.
- [31] Yu EY, Kwon MA, Lee M, et al. Isolation and characterization of cold-active family VIII esterases from an arctic soil metagenome[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2011, 90(2):573-581.
- [32] Warburton P, Roberts AP, Allan E, et al. Characterization of *tet*(32) genes from the oral metagenome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(1):273-276.

(本文编辑 刘世平)