



专论与综述

种植体周围炎生物膜的微生物群落多样性研究进展

王倩¹ 胡欢² 范芹³ 马锐³ 彭泽惠³ 刘建国^{*1}

1 遵义医科大学医学与生物学研究中心贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室

贵州 遵义 563006

2 遵义医科大学医学与生物学研究中心贵州省普通高等学校微生物资源及药物开发特色重点实验室

贵州 遵义 563006

3 遵义医科大学口腔医学院 贵州 遵义 563099

摘要: 种植体周围炎是发生在骨性结合种植体周围组织的炎症,是由微生物引发的感染性疾病,可引起种植体周围支持组织丧失而导致种植失败。阐明种植体周围炎生物膜的微生物学基础,可为制定相应防治策略提供理论依据。随着测序技术的发展,基于 16S rRNA 基因的测序分析技术逐渐应用于与口腔种植体相关的微生物学研究,使人们对种植体周围炎生物膜的微生物群落多样性有了更全面的了解,也进一步认识到种植体周围炎和牙周炎菌斑生物膜的微生物结构存在显著差别。本文根据基于 16S rRNA 基因 A 序列分析技术的最新研究成果,对种植体周围炎菌斑生物膜的微生物学研究进展作一综述。

关键词: 种植体周围炎, 菌斑生物膜, 微生物群落, 多样性, 16S rRNA 基因

Advances in the diversity of peri-implantitis biofilm microbial communities

WANG Qian¹ HU Huan² FAN Qin³ MA Rui³ PENG Ze-Hui³ LIU Jian-Guo^{*1}

1 Special Key Laboratory of Oral Disease Research, Higher Education Institution in Guizhou Province, Research Center for Medicine and Biology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China

2 Special Key Laboratory of Microbial Resources and Drug Development, Higher Education Institution in Guizhou Province, Research Center for Medicine and Biology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China

3 School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563099, China

Abstract: Peri-implantitis diseases are characterized by the presence of an inflammatory process that affects the peri-implant tissues under loading, caused by microorganisms and might lead to the implant failure. Investigations on the microbiota of peri-implant biofilm would be important to define effective

Foundation items: Research Project of National Key Laboratory of Oral Disease Research (SKLOD2017OF09); Outstanding Young Talent Project of Zunyi Medical University (17zy-002); Top Science and Technology Talent Project in Higher Education Institution of Guizhou Province (Qian-Jiao-He KY Zi [2016]080)

***Corresponding author:** E-mail: jgl_zmu@126.com

Received: 29-12-2018; **Accepted:** 08-03-2019; **Published online:** 23-04-2019

基金项目: 口腔疾病研究国家重点实验室开放课题(SKLOD2017OF09); 遵义医学院优秀青年人才项目(17zy-002); 贵州省普通高等学校科技拔尖人才项目(黔教合 KY 字[2016]080)

***通信作者:** E-mail: jgl_zmu@126.com

收稿日期: 2018-12-29; **接受日期:** 2019-03-08; **网络首发日期:** 2019-04-23

preventive and therapeutic strategies for peri-implantitis. With the development of sequencing technology, sequencing and analysis technology of 16S rRNA gene have recently been used to evaluate the microbiota associated with osseointegrated implants. These results expanded the knowledge on the diversity of the microbial communities associated with the disease; they also suggested that the microbial structure of peri-implantitis might be different with periodontitis. Here we review the recent progress about the microbiology of peri-implantitis biofilm based on 16S rRNA gene sequence analysis technology.

Keywords: Peri-implantitis, Oral bacterial biofilms, Microbial community, Diversity, 16S rRNA gene

种植体周围病变的主要临床特征为种植体周围软硬组织的炎症感染, 轻则表现为种植体周围黏膜红肿、疼痛, 重则探诊出血、溢脓甚至导致牙周附着丧失和骨组织破坏吸收^[1-2]。与牙周炎相似, 种植体周围病变也是病原微生物作用的结果, 并有两种不同的临床表现: 一是种植体周围黏膜炎, 指仅见于种植体周围软组织的病损; 另一种是种植体周围炎, 种植体骨结合部位的软组织和骨组织都有病损发生^[2]。种植体黏膜炎的人群发生率为 63.4% (约 30.7%的种植体), 种植体周围炎的人群发生率为 18.8% (约 9.6%的种植体)^[3]。

种植体表面的生物膜是诱发种植体周围炎的关键因素^[4-5]。对种植体周围炎生物膜的研究始于 20 世纪 80 年代, 这类研究多关注于寻找已知的牙周炎病原微生物。传统的微生物培养技术等研究发现, 发生感染的种植体与健康种植体的生物膜构成存在明显差异^[6-9]。人群中牙周健康的种植体龈下菌斑生物膜主要由较高比例的球状菌构成, 还有低比例的厌氧菌、革兰氏阴性菌和牙周炎病原菌^[8-9]。而种植体周围炎菌斑的微生物组成与牙周炎类似, 具有较高比例的牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*), 中间普氏菌 (*Prevotella intermedia*)、产黑色素普氏菌 (*P. nigrescens*)、福赛坦氏菌 (*Tannerella forsythia*) 和伴放线放线杆菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)^[7,9-12]。因此, 到 20 世纪末, 普遍观点认为健康牙周和正常种植体牙周的菌斑微生物群落结构应相类似, 而牙周炎部位与种植体周围炎部位龈下菌斑的构成情况相类似。

近十年来, 由于测序技术和生物信息分析技术的高速发展, 基于 16S rRNA 基因的 Sanger 测序

或高通量测序技术开始应用于牙周病的口腔微生物多样性检测^[13-14]。近年来, 这些技术也被用于分析与骨结合种植体相关的微生物, 使人们对种植体周围炎相关的微生物学问题有了新的认识。多数研究都得到了与过去认知相反的结果, 即种植体周围炎菌斑生物膜的微生物群落构成与牙周炎并不相似。不仅如此, 某些与牙周炎无关的微生物在种植体周围炎的发生发展中扮演着重要的作用。因此, 本文将分别从一代基于 16S rRNA 基因的 Sanger 测序和高通量测序两方面, 对种植体周围炎菌斑生物膜的微生物多样性研究进展作一综述。

1 基于 16S rRNA 基因 Sanger 测序的种植体周围炎菌斑生物膜研究

2010 年, Koyanagi 等^[15]率先用 16S rRNA 基因 PCR、克隆和 Sanger 测序的方法, 对牙种植体的龈下菌斑生物膜进行了研究; 研究对象为一位种植体周围炎患者、一位牙周健康的正常种植者和一位牙周炎患者; 335 个克隆测序结果中包含 112 个不同的类群, 其中 46% (51 种) 为未培养的微生物, 20% (22 种) 为新发现的种类; 种植体周围炎患者、牙周炎患者和牙周健康者龈下菌斑生物膜中的微生物物种数量分别为 77、57 和 12; 一些特定门的微生物, 如属于绿弯菌门 (*Chloroflexi*)、软壁菌门 (*Tenericutes*) 和互养菌门 (*Synergistetes*) 的微生物仅存在于种植体周围炎部位, 某些厚壁菌门 (*Firmicutes*) 的细菌 [如微小微单胞菌 (*Parvimonas micra*)、口腔消化链球菌 (*Peptostreptococcus stomatis*) 等] 也仅存在于种植体周围炎患处; 需要注意的是, 曾经认为与种植体周围炎有关的细菌,

如牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)和伴放线放线杆菌(*A. actinomycetemcomitans*),在该研究的种植体周围炎生物膜中比例却很低;由于研究所用的样本量小,未能建立特定微生物类群与临床症状之间的联系。

Koyanagi等^[16]在上述研究的基础上增加了6个同时患有种植体周围炎和牙周炎的病例样本,继续深入研究;通过对799个克隆的扫描,共鉴定出333个物种;其中63%为未培养微生物,23%为新发现的物种;种植体周围炎组中检测到192个微生物物种,牙周炎组中为142个;厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)的微生物在两组中含量都很丰富;而绿弯菌门(*Chloroflexi*)和脱铁杆菌门(*Deferribacteres*)的微生物仅存在于种植体周围炎患者组;小杆菌属(*Dialister*)、真杆菌属(*Eubacterium*)和卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)的微生物在种植体周围炎组中的比例高于牙周炎组;根据已有的研究,口腔消化链球菌(*P. stomatis*)、微小微单胞菌(*P. micra*)、非乳解假支杆菌(*Pseudoramibacter alactolyticus*)等仅发现于种植体周围炎患者的患处,而在所有样本中丰度最高的物种为具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*);研究还发现,种植体周围炎患者的微生物多样性构成要高于牙周炎患者^[16]。

da Silva等^[17]以10例同时具有健康和炎症种植体的志愿者为患者组,10例种植体完全健康者为对照组,采用克隆和Sanger测序研究其微生物多样性;谱系分析鉴别出了1387个16S rRNA基因克隆,患者组和对照组中健康种植体生物膜中未培养的微生物分别占总量的32.1%和35.8%,而在种植体周围炎的部位则高达41.2%;种植体周围炎患处还发现了大量来自“橙色复合体”的已知牙周病原菌(Socransky等^[18]根据龈下微生物的聚集特性以及与牙周状况的关系将龈下微生物分为六大不同的复合体,分别以红、橙、黄、绿、紫、蓝表示),如具核梭杆菌(*F. nucleatum*)、中间普氏菌(*P. intermedia*)、微小微单胞菌(*P. micra*)和纤细弯曲菌

(*Campylobacter gracilis*);此外,种植体周围炎患处还有高比例的小杆菌属(*Dialister*)、脱硫球茎菌属(*Desulfobulbus*)、产线菌属(*Filifactor*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)、光冈菌属(*Mitsuokella*)和卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)的微生物;与健康种植体相比,种植体周围炎的菌斑生物膜中含有更多的属于“橙色复合体”的病原细菌物种^[17]。此前,Al-Radha等的研究也在种植体周围炎部位发现了高比例的属于“橙色复合体”的物种,如梭杆菌属(*Fusobacterium*)和普氏菌属(*Prevotella*);研究发现这类微生物主要存在于疾病早期,随着炎症的进一步发展,微生物物种多样性增加^[19]。

采用培养技术进行的一些研究表明,古生菌类也与某些口腔感染性疾病有关,如牙周炎和牙髓炎^[20-22]。因此,有观点认为古生菌类与种植体周围炎也存在一定联系。为了证实这一观点,Faveri等^[23]选取了25例同时具有健康和炎症种植体的志愿者为患者组,25例种植体完全健康的志愿者为对照组进行了针对古生菌的研究;结果显示,在患者组中,种植体周围炎部位、正常种植体部位和健康牙齿部位的古生菌的比例分别为48%、16%和8%,炎症种植体部位的古生菌数量远高于正常种植体和牙齿;在古生菌阳性标本中,口腔甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter oralis*)是丰度最高种类,在对照组中比例为92%,患者组中为95.3%;尽管这些数据不能直接证明古生菌会导致牙周组织的功能性损害,它们仍是种植体周围炎的重要潜在致病菌。古生菌类可能会使口腔生态系统的环境发生厌氧性改变,从而促进甲烷菌、属于“红色复合体”的福赛斯坦纳菌(*T. forsythia*)、齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*)、牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)和一些属于“橙色复合体”厌氧菌的增长。

2 基于16S rRNA基因高通量测序的种植体周围炎菌斑生物膜研究

伴随着测序技术的发展,第二代测序技术开

始逐渐应用于种植体周围炎的生物膜研究。Kumar 等^[12]分别以种植体周围炎患者、正常种植者、慢性牙周炎患者和牙周健康者为对象(每组 10 例), 采用焦磷酸测序技术研究其细菌群落结构; 序列分析共得到 370 个操作分类单元(Operational taxonomic unit, OTU), 其中 84 个属级水平的 OTU, 分别属于厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)、互养菌门(*Synergistetes*); 健康牙周、炎症牙周、正常种植体和种植体周围炎部位生物膜中未培养的微生物占比分别为 52.6%、44.6%、77.8%和 48.4%, 厌氧球菌属(*Anaerococcus*)、微小杆菌属(*Exiguobacterium*)和伯克氏菌属(*Burkholderia*)只在种植体周围炎的生物膜中被检测到; 研究还发现, 正常种植体和疾病种植体之间微生物群落结构构成的相似度要高于健康牙的牙周和牙周炎部位; 此外, 根据香农指数(Shannon index), 正常种植体和炎症种植体之间的微生物多样性要低于健康牙牙周和牙周炎部位。种植体周围炎龈下菌斑生物膜中的物种丰富度显著低于正常种植体或牙周炎部位, 这一结果与前述的研究报道^[1-3]不同。该研究首次显示正常种植体牙菌斑中的革兰氏阴性厌氧菌丰度要高于种植体周围炎和牙周炎部位, 这也与之前的研究报道^[15-16]相反。

Dabdoub 等^[24]用 16S rRNA 基因高通量测序的方法, 选择了 81 个牙列缺失患者并对其发生炎症的种植体和正常种植体生物膜分别进行取样检测; 数据分析检测到 12 个门 110 个属的 523 个微生物物种; 数量占优势的是需氧菌, 其中革兰氏阳性菌 194 种, 革兰氏阴性杆菌 148 种; 此外还有 47 种革兰氏阳性和 99 种革兰氏阴性厌氧菌; 以及此前未被鉴别的 34 种新微生物; 葡萄球菌属(*Staphylococcus*)和密螺旋体属(*Treponema*)的微生物与种植体周围炎之间存在显著关联性, 但与牙周炎的关系不显著; 在 60%的患者中, 其牙周炎和种植体周围炎部位的生物膜中约 50%的微生物物种构成相同; 此外, 85%的患者中, 牙周和种植体部位生物膜中相

同的微生物物种仅为 8%; 该研究和之前的报道都显示, 特定的牙周炎病原微生物在发生炎症的牙周和种植体部位都存在, 但即使是丰度最高的炎症病原微生物种类, 在牙周炎和种植体周围炎中的也各自有着明显的区别^[24-26]。

Maruyama 等^[27]选择了 20 位同时患有种植体周围炎和牙周炎的志愿者, 分别对其种植体周围炎和牙周炎患处的黏膜下菌斑和龈下菌斑进行取样, 扩增并分析 16S rRNA 基因 V3-V4 区; 研究结果显示, 尽管种植体周围炎和牙周炎的临床表现相似, 其核心微生物群的构成却存在明显差别; 关联分析(Correlation analysis)的结果显示, 产黑色素普氏菌(*P. nigrescens*)的比例在种植体周围炎患处的菌斑中显著高于牙周炎菌斑, 而牙周炎菌斑则具有较高比例的消化链球菌属(*Peptostreptococcaceae*)和脱硫微菌属(*Desulfomicrobium*)菌种; 此外, 研究还发现某些微生物物种与临床参数具有关联性, 如密螺旋体属菌种(*Treponema* sp.)与牙周袋探诊深度(Pocket probing depth, PPD)、临床附着水平(Clinical attachment loss, CAL)、骨丧失(Bone loss)和脓液分泌(Pus discharge)等 4 项临床参数均具有关联性; 该研究结果进一步确认, 虽然种植体周围炎和牙周炎都是由多种微生物引发的感染症状, 但二者的核心病原微生物类群构成不同。

李志杰等^[28]利用 16S rRNA 基因 V4 区高通量测序技术, 以 5 例种植体周围炎患者和 4 例正常种植修复者为对象, 研究其口腔种植体周围炎龈下菌斑微生物的多样性^[28]; 在种植体周围炎患者中的优势菌属为新月形单胞菌属(*Selenomonas*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)及梭杆菌属(*Fusobacterium*)等, 在种植体健康者中的优势菌属为梭杆菌属(*Fusobacterium*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)及链球菌属(*Streptococcus*)等; 研究结果显示两组微生物群落结构差异明显, 在门、纲、目、科及属的水平上均具有差异; 种植体周围炎的发生发展不仅是牙周炎相关病原微生物的作用, 而且与口腔微生物

群落结构中菌属的变化有关；此外，密螺旋体属(*Treponema*)、草螺菌属(*Herbaspirillum*)等菌属在种植体周围炎及健康患者中存在差异，提示它们可能与种植体周围炎的发生发展密切相关。

Zheng 等^[29]分别对健康种植体牙周袋(10 例)、种植体黏膜炎(8 例)和种植体周围炎(6 例) 3 类不同位点进行菌斑取样并做 16S rRNA 基因测序分析；分析发现炎症种植体周围菌斑的微生物多样性高于健康种植体；共现分析(Co-occurrence analysis)结果显示，多种牙周病的病原菌也参与种植体黏膜炎，如牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)、福赛斯坦纳菌(*T. forsythia*)和中间普氏菌(*P. intermedia*)；与种植体周围炎相关的病原菌在种植体黏膜炎部位也具有较高丰度，表明种植体黏膜炎是向种植体周围炎发展的关键转变期；此外，该研究还发现种植体周围炎患处具有较高比例的真杆菌属(*Eubacterium*)微生物，并且细小真杆菌(*Eubacterium minutum*)和中间普氏菌(*P. intermedia*)之间存在共同作用关系。

Apatzidou 等^[30]募集了 10 位曾有牙周炎治疗史的种植者，分别对其种植体周围炎部位和牙周健康部位的生物膜进行取样，扩增 16S rRNA 基因 V3-V4 区并进行高通量测序和数据分析；结果发现，尽管病患样本中物种的丰度相对更高，健康样本生物膜中的微生物多样性高于病患样本；健康样本中含有更高比例的放线杆菌属(*Actinobacillus*)和链球菌属(*Streptococcus*)微生物，而普氏菌属(*Prevotella*)和卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)多见于疾病样本；互养菌门(*Synergistetes*)也与种植体周围炎密切相关；对于有牙周炎病史的患者来说，已知的牙周炎病原微生物也大量存在于其种植体周围炎患处，并且疾病种植体和健康牙周部位的微生物生态结构差别迥异。

Al-Ahmad 等^[31]以 10 位既有健康种植体且患种植体周围炎的志愿者为研究对象，分别对炎症和健康种植体部位的龈下菌斑生物膜进行取样；在健康种植体和种植体周围炎部位均有较高丰度的微

生物种类为厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、互养菌门(*Synergistetes*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)和 TM7；种植体周围炎部位具有较高丰度的拟杆菌门(*Bacteroidetes*)微生物，具核梭杆菌(*F. nucleatum*)的丰度也较高；“红色复合体”中的微生物在种植体周围炎部位也具有较高的丰度；而“黄色复合体”中的物种以及殊异韦荣球菌(*Veillonella dispar*)则与健康种植体关系更密切。

3 小结与展望

近年来，测序技术的发展使人们逐渐认识到种植体周围炎牙周炎的菌斑生物膜微生物构成与并不相似，甚至还存在某些差别迥异的微生物类群。众所周知，口腔微生物稳态对于口腔乃至全身健康都有至关重要的作用，只有在全面认识种植体周围炎微生物组结构与功能、稳定与变异的基础上，才能深度揭示微生物与种植体周围炎的关系，从而为疾病防治提供新的视角和策略。例如，以往在评价不同种植系统或不同粘结剂在缺牙修复中的效果时，主要侧重于临床效果评价^[32]；今后的研究中可以从微生物学的角度出发，比较其实际应用效果。2018 年发表的最新研究中，Korsch 等就分析了 Premier implant cement (PIC)和 Temp bond (TB)这两种粘结剂对种植体菌斑生物膜的影响，研究结果显示使用 TB 粘结剂的患者，牙周炎病原菌在其种植体菌斑中的沉积较少^[33]。又如，有关牙周炎的基因疫苗和治疗药物已有较多的研究^[34-35]，在深入了解种植体周围炎核心微生物构成的基础上，可使用相关技术手段进一步开发针对种植体周围炎的特异性防治方法。需要注意的是，关于口腔种植体周围炎微生物组的研究数量目前并不多，所涉及的样本量也较少，且主要集中在对菌斑生物膜的研究上。因此，需要对种植体周围炎微生物群落加大取样样本量，并进行多空间(如龈上、龈下菌斑、唾液微生物群落等)、多时间尺度上更多更深入的研究分析，

才有助于全面了解种植体周围炎与微生物群落间的关系。这对于未来制定针对种植体周围炎的高效防治策略具有重要的参考价值, 将从微生态角度出发为种植体周围炎人群口腔健康改善提供理论依据和新的研究方向。

REFERENCES

- [1] Heitz-Mayfield LJA. Diagnosis and management of peri-implant diseases[J]. Australian Dental Journal, 2008, 53(S1): S43-S48
- [2] Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2008, 35(S8): 286-291
- [3] Atieh MA, Alsabeeha NHM, Alsabeeha Jr CM, et al. The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Periodontology, 2013, 84(11): 1586-1598
- [4] Charalampakis G, Belibasakis GN. Microbiome of peri-implant infections: Lessons from conventional, molecular and metagenomic analyses[J]. Virulence, 2015, 6(3): 183-187
- [5] Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review[J]. Clinical Oral Implants Research, 2015, 26(S11): 15-44
- [6] Mombelli A, Mericske-Ster R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures[J]. Clinical Oral Implants Research, 1990, 1(1): 1-7
- [7] Quirynen M, Vogels R, Peeters W, et al. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets[J]. Clinical Oral Implants Research, 2006, 17(1): 25-37
- [8] Renvert S, Roos-Jansäker AM, Lindahl C, et al. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation[J]. Clinical Oral Implants Research, 2007, 18(4): 509-516
- [9] Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, et al. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants[J]. Clinical Oral Implants Research, 2008, 19(10): 975-982
- [10] Leonhardt Å, Bergström C, Lekholm U. Microbiologic diagnostics at titanium implants[J]. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2003, 5(4): 226-232
- [11] Leonhardt Å, Dahlén G, Renvert S. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man[J]. Journal of Periodontology, 2003, 74(10): 1415-1422
- [12] Kumar PS, Mason MR, Brooker MR, et al. Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2012, 39(5): 425-433
- [13] Faveri M, Mayer MPA, Feres M, et al. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis[J]. Oral Microbiology and Immunology, 2008, 23(2): 112-118
- [14] Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis[J]. Journal of Dental Research, 2010, 89(11): 1247-1253
- [15] Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, et al. Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library[J]. Journal of Oral Microbiology, 2010, 2(1): 5104
- [16] Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, et al. Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2013, 40(3): 218-226
- [17] da Silva ESC, Feres M, Figueiredo LC, et al. Microbiological diversity of peri-implantitis biofilm by Sanger sequencing[J]. Clinical Oral Implants Research, 2014, 25(10): 1192-1199
- [18] Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque[J]. Journal of Clinical Periodontology, 1998, 25(2): 134-144
- [19] Al-Radha ASD, Pal A, Pettemerides AP, et al. Molecular analysis of microbiota associated with peri-implant diseases[J]. Journal of Dentistry, 2012, 40(11): 989-998
- [20] Lepp PW, Brinig MM, Ouverney CC, et al. Methanogenic *Archaea* and human periodontal disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(16): 6176-6181
- [21] Matarazzo F, Ribeiro AC, Feres M, et al. Diversity and quantitative analysis of *Archaea* in aggressive periodontitis and periodontally healthy subjects[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2011, 38(7): 621-627
- [22] Vianna ME, Conrads G, Gomes BPFA, et al. Identification and quantification of *Archaea* involved in primary endodontic infections[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2006, 44(4): 1274-1282
- [23] Faveri M, Gonçalves LFH, Feres M, et al. Prevalence and microbiological diversity of *Archaea* in peri-implantitis subjects by 16S ribosomal RNA clonal analysis[J]. Journal of Periodontal Research, 2011, 46(3): 338-344
- [24] Dabdoub SM, Tsigarida AA, Kumar PS. Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes[J]. Journal of Dental Research, 2013, 92(S12): 168S-175S
- [25] Rutar A, Lang NP, Buser D, et al. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue condition[J]. Clinical Oral Implants Research, 2001, 12(3): 189-195
- [26] Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants[J]. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2009, 11(1): 24-36
- [27] Maruyama N, Maruyama F, Takeuchi Y, et al. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 6602
- [28] Li ZJ, Wang SG, Li YH, et al. Study on microbial diversity of peri-implantitis subgingival by high-throughput sequencing[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2015, 46(4): 568-572 (in Chinese)
- [29] Zheng H, Xu LX, Wang ZC, et al. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 10948

- [30] Apatzidou D, Lappin DF, Hamilton G, et al. Microbiome of peri-implantitis affected and healthy dental sites in patients with a history of chronic periodontitis[J]. Archives of Oral Biology, 2017, 83: 145-152
- [31] Al-Ahmad A, Muzafferiy F, Anderson AC, et al. Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning[J]. Journal of Medical Microbiology, 2018, 67(3): 332-340
- [32] Fan Q, Liu JG, Zhou L, et al. The application of StraumannSLA and Ankylos implantation system in the recovery of miss teeth[J]. Acta Academiae Medicinae Zunyi, 2012, 35(1): 45-46,49 (in Chinese)
范芹, 刘建国, 周莉, 等. StraumannSLA 和 Ankylos 种植系统在缺牙修复中的应用[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(1): 45-46,49
- [33] Korsch M, Marten SM, Walther W, et al. Impact of dental cement on the peri-implant biofilm-microbial comparison of two different cements in an *in vivo* observational study[J]. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2018, 20(5): 806-813
- [34] Bai GH, Miao CC, Chen J, et al. The study of construction and expression of periodontitis gene vaccine against *Porphyromonas gingivalis*[J]. Genomics and Applied Biology, 2018, 37(11): 5165-5173 (in Chinese)
白国辉, 苗晨琛, 陈靖, 等. 抗牙龈卟啉单胞菌牙周炎基因疫苗的构建及其表达研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(11): 5165-5173
- [35] Fan Q, Xia CP, Wang CF, et al. The effect of 0.4% tea polyphenols in chronic periodontitis[J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(16): 2484-2486 (in Chinese)
范芹, 夏长普, 王春风, 等. 0.4%茶多酚液治疗慢性牙周炎的疗效[J]. 广东医学, 2012, 33(16): 2484-2486

征订启事

欢迎订阅《微生物学通报》

《微生物学通报》创刊于 1974 年, 月刊, 是中国科学院微生物研究所和中国微生物学会主办, 国内外公开发行, 以微生物学应用基础研究及技术创新与应用为主的综合性学术期刊。刊登内容包括: 工业、海洋、环境、基础、农业、食品、兽医、水生、药物、医学微生物学和微生物蛋白质组学、功能基因组、工程与药物等领域的最新研究成果、产业化新技术和新进展, 以及微生物学教学研究改革等。

本刊为中文核心期刊, 中国科技核心期刊, CSCD 核心期刊, 曾获国家优秀科技期刊三等奖, 中国科学院优秀科技期刊三等奖, 北京优秀科技期刊奖, 被选入新闻出版总署设立的“中国期刊方阵”并被列为“双效”期刊。

据中国科学技术信息研究所信息统计, 本刊 2012 年至今以国内“微生物、病毒学类期刊”综合评价总分第一而蝉联“百种中国杰出学术期刊奖”, 并入选“中国精品科技期刊”, 成为“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。

欢迎广大读者到邮局订阅或直接与本刊编辑部联系购买, 2019 年每册定价 80 元, 全年 960 元, 我们免邮费寄刊。

邮购地址: (100101)北京朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部

Tel: 010-64807511; E-mail: bjb@im.ac.cn, tongbao@im.ac.cn

网址: <http://journals.im.ac.cn/WSWXTBCN>

国内邮发代号: 2-817; 国外发行代号: M413