

## 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展

陈杰, 丁维俊

### 背景资料

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)病因复杂, 缺乏特效疗法, 故相关病因学研究是其研究热点。口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。

陈杰, 丁维俊, 成都中医药大学基础医学院 四川省成都市 610075

陈杰, 副主任医师, 主要从事中药复方与微生态调控方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573727。

作者贡献分布: 陈杰负责文献查阅, 分析总结文献内容, 撰写综述性文章; 丁维俊负责论文的修改、润色。

通讯作者: 丁维俊, 教授, 610075, 成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学基础医学院, [dingwj123@163.com](mailto:dingwj123@163.com)

收稿日期: 2016-04-15

修回日期: 2016-05-13

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

### Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer

Jie Chen, Wei-Jun Ding

Jie Chen, Wei-Jun Ding, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573727.

Correspondence to: Wei-Jun Ding, Professor, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. [dingwj123@163.com](mailto:dingwj123@163.com)

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

### Abstract

Recurrent aphthous ulcer (RAU) is the most

common oral mucosal disease with complex etiology. Since its pathogenesis is still not completely clear, specific clinical treatment is lacking. With the continuous development of oral micro-ecology, oral microbial population imbalance as an important pathogenesis of RAU is gradually recognized. At present, the research of oral flora imbalance has made some progress, but as the largest member of the oral microbial community, the research of the virome is still under development. In recent years, the rapid development of macro virus genome science and high throughput sequencing technology has led to a breakthrough in oral virome.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recurrent aphthous ulcer; Micro-ecological imbalance; Virome

Chen J, Ding WJ. Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

### 摘要

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)是临床最常见的口腔黏膜疾病, 其病因复杂, 具体发病机制仍不十分清楚。临床缺乏特异性治疗方法。随着口腔微生物生态学的不断发展, 口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落的重要成员-病毒组的研究尚欠深入。近年来随着病毒宏基因组学在医学领域的强势介入及高通量测序技术的迅猛发展, 口

### 同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点, 不断取得突破性进展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 复发性口腔溃疡; 微生态失调; 病毒组

**核心提示:** 复发性口腔溃疡病因复杂, 发病机制还不清楚, 缺乏特异性治疗方法。口腔微生物学的不断发展及病毒宏基因组学在医学领域的迅猛发展, 口腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点。

陈杰, 丁维俊. 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

## 0 引言

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)又称复发性阿弗他溃疡, 患病率高达20%, 居口腔黏膜病首位<sup>[1]</sup>。其发病原因复杂, 与感染、微循环障碍、微量元素缺乏、免疫功能异常、内分泌失调等多种因素有关, 但其确切病因及发病机制至今不明。因此, RAU病因学研究是该领域研究的主要热点之一。随着口腔微生物学的不断发展, 口腔微生态失调作为RAU的发病机制的研究, 越来越受到国内外学者的重视。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性, 口腔病毒组的研究也有了进一步深入。本文拟从RAU的口腔微生态失调机制的相关研究进展作一综述。

## 1 病毒组对人体健康与疾病的贡献, 正处于深入认识之中

病毒是寄居于人体细胞及体内外细胞型微生物内的微小生命体。健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组。传统上, 将病毒与感染性疾病、肿瘤等直接相关联。但是, 随着大量病毒在空气、土壤、海水及人体内的发现, 人们逐步认识到病毒群落是健康机体必不可少的组分<sup>[2]</sup>。越来越多的研究发现, 病毒是地球上含量最丰富、进化最迅速的生命形式<sup>[3]</sup>, 对包括人类在内的地球所有生命体的健康与疾病均至关重要。病毒对人体生理机能的影响, 远超引起感染性疾病<sup>[4]</sup>。健康人体内外生存着

大量的病毒粒子, 不仅口腔、胃肠道、呼吸道等与外界相通的腔道存在大量病毒<sup>[5]</sup>, 病毒还可穿过黏膜屏障进入血液并繁殖, 对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响<sup>[6]</sup>。人体免疫状况与动态变化过程不断地“塑造”着病毒组基本结构<sup>[7,8]</sup>, 而病毒组又反过来多途径影响机体免疫功能<sup>[9]</sup>。I型糖尿病、炎症性肠炎等复杂性疾病都涉及黏膜病毒轻度感染<sup>[10,11]</sup>。部分肥胖或体质量过度增长人群感染腺病毒SMAM-1和Ad-36的比例显著增加, 这些病毒感染与肥胖者脂肪细胞功能异常及脂肪堆积密切相关<sup>[12]</sup>。病毒组同细菌菌群、真菌菌群一样, 实际上均是正常微生物组的一部分。病毒组至少包括三个方面: (1)感染宿主细胞的病毒: 乃认识较早的“传统”类型的病毒; (2)染色体片段: 约占人类染色体20%, 乃病毒与人类长期协同进化的结果; (3)感染人体内外微生物的噬菌体: 数量庞大, 功能多样。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌为寄生对象, 是组成人体病毒组的主要成分; 因此, 病毒组之中的噬菌体群落通过调控细胞型微生物生长与生理功能, 对人体微生态系统产生深远的影响, 从而间接调控人体多方面的生理功能。概言之, 病毒组不仅可以引起感染性疾病, 同时也是与人体共同进化的遗传物质, 起着调节人体免疫、维持微生态平衡、调控代谢等作用, 对人体健康与疾病有深刻影响。

## 2 RAU与口腔病毒组失调

口腔微生态环境结构复杂, 微生物种类十分丰富。口腔可划分为唇、舌、颊、腭、牙、牙龈、牙槽骨、龈沟及唾液等微生态区。不同微生态环境的温度、湿度、营养源、应力、酶含量、pH值、氧气浓度等差别悬殊, 加之口腔溃疡、牙周炎、牙髓病、龋齿、磨损、义齿等干扰, 导致口腔不同部位差别悬殊的微生物群落。口腔微生物群包括细菌组、真菌组、病毒组等几部分<sup>[13]</sup>, 各种微生物群在口腔不同部位保持动态平衡状态, 构成了人类最复杂的微生态系统。口腔微生物群的平衡或失调状况, 与宿主的健康和疾病关系密切。

在口腔微生态系统中, 病毒组是最为丰富的成员。同细菌菌群一样, 正常病毒群对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响<sup>[14]</sup>。著名跨国生命科学研究团队: 国际基因

### ■研究前沿

目前RAU口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落最大的成员: 病毒组的研究尚欠深入, 亟待进一步研究。

### ■相关报道

Ding及Willner的研究发现: 口腔病毒组的主要组成成分十分复杂且相对稳定, 并发现每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱, 有望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。

## ■ 创新盘点

本文重点提出了口腔病毒组失调在RAU发病机制中的作用。

组计划(HMP)课题组在Illumina高通量测序平台分析了从102例志愿者采集的口腔(包括唾液、舌背、龈下、龈上与喉部)等部位共706个样本,发现每位受试者平均检测出5.5个病毒属,包括herpes viruses, papillomaviruses, polyomaviruses, adenoviruses, anelloviruses, parvoviruses和circoviruses;同时发现,每个受试者都有一个独特的病毒谱,并且在1年检测期内基本稳定<sup>[15]</sup>,与饮食密切相关<sup>[16]</sup>。口腔病毒组一般分为2类,细菌寄生者(常称为噬菌体)相对含量较高,真核细胞寄生者(病毒)较少<sup>[17]</sup>。Ding等<sup>[18]</sup>发现口腔病毒组十分复杂,除了少数人体细胞寄居性病毒,口腔存在Siphoviridae, Myoviridae, Podoviridae等大量的噬菌体<sup>[19]</sup>。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌等微生物为寄生对象,是组成人体病毒组落的主要成分。唾液、龈菌斑的病毒组都以噬菌体为主<sup>[17-20]</sup>。绝大部分口腔病毒及噬菌体可通过转导、溶源性转换、裂解等方式进入细菌,起着调控口腔细菌种类、数量与功能<sup>[21]</sup>,协助机体清除各种病原体,调节人体免疫功能,调控人体代谢等作用<sup>[22-26]</sup>。因此,口腔病毒组失调势必导致口腔菌群失调,口腔菌群失调引起口腔微生物群落异常<sup>[27]</sup>与口腔黏膜免疫失调,进而引发黏膜炎症从而形成溃疡<sup>[25-28]</sup>。口腔病毒组既与口腔疾病相关,又密切反映胃肠道、呼吸道、神经、内分泌病理状况<sup>[29-31]</sup>,尤其是全身性免疫与代谢性功能紊乱。不断积累的研究数据表明,口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱<sup>[32]</sup>,可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。因此,口腔病毒组失调,是RAU重要的生物学基础与病理结果之一。目前RAU患者口腔病毒组的研究尚处于起步阶段,亟需进一步深入研究。

### 3 病毒组学与口腔微生态研究

3.1 口腔病毒组在人体病毒组研究领域处于领先地位 由于口腔病毒组具有易于观察、便于取材、创伤微小等优势,其研究处于领先水平。口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,具有高度的个体性,故可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价<sup>[33]</sup>。口腔存在大量的噬菌体,对口腔细菌群数量与功能进行多方面调控,是口腔微生态的重要调控与驱动

力量。因口腔病毒能够激发宿主免疫应答,它具有塑造宿主口腔免疫、调控病理进程、参与发病机制等重要功能<sup>[34]</sup>。探索口腔病毒组功能及其与人体生理机能及病理状态的联系,对相关疾病防治将起到不可估量的作用<sup>[32,33]</sup>。

3.2 病毒宏基因组学是一种全新的病毒研究方法 病毒宏基因组学(viral metagenomics)是在宏基因组学研究基础上,结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科,其在医学领域显示了巨大的优越性<sup>[35,36]</sup>。他不依赖于效率低下、宿主依赖性强、危险性高的传统病毒分离培养方法,而直接通过高通量测序与生物信息学分析,完整揭示特定微环境或特定个体的所有病毒种类及其活性<sup>[37,38]</sup>。该方法学平台极大地丰富了对人、动物、植物和环境病毒组落的认识,提供了有效、快速的疾病诊断和未知病原体的鉴定途径<sup>[39]</sup>。

3.3 高通量测序技术是当前病毒宏基因组学研究的主流技术 以Roche 454、ABI Solid、Illumina Solexa为代表的第2代高通量测序法,业已在人类基因组学领域取得重大成功,大大地拓展了人们对新病毒发现和病毒变异检测的手段,成为了解病毒-宿主之间相互作用的强大工具<sup>[40-45]</sup>。而在测序结果的生物信息学挖掘方面,多基于目前国际较公认的专用于病毒宏基因组分析的Metavir数据库,通过自动构建的系统树探索病毒的多样性,通过稀疏曲线评估基因丰度,使用序列的相似性跟其他病毒组执行交叉对比,是一个全面分析病毒组构成、丰度、变异的平台<sup>[46,47]</sup>。基于高通量测序技术的病毒宏基因组学研究平台,还存在价格相对昂贵、使用样本量较大、假阳性率相对较高等不足,而精确度极高的定量PCR技术,恰好弥补了这些缺陷。两者已发展成为具有良好互补性的病毒组研究策略<sup>[48]</sup>。

### 4 结论

RAU病因复杂,相关研究已经取得较大进展,但其病因尚未完全明了。口腔微生态失调作为RAU的发病机制之一,越来越受到国内外学者的重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展,但作为口腔微生物群落最大的成员:病毒组的研究尚欠深入。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性,以及高通量测序法在病毒组学研究领域的迅速推广,口腔病毒

## ■ 应用要点

以口腔病毒群为研究切入点,探讨RAU的核心分子病理学机制,深入揭示RAU的微生物学内涵,对全面弄清RAU发病机制,更好地指导临床治疗具有重要的意义。



组的研究也有了进一步深入研究的技术支撑。故以口腔病毒组为研究切入点, 探讨RAU的核心分子病理学机制, 深入揭示RAU的微生物学内涵, 对全面弄清RAU发病机制, 更好地指导临床治疗具有重要的意义。

## 5 参考文献

- 1 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 58
- 2 Wommack KE, Nasko DJ, Chopyk J, Sakowski EG. Counts and sequences, observations that continue to change our understanding of viruses in nature. *J Microbiol* 2015; 53: 181-192 [PMID: 25732739 DOI: 10.1007/s12275-015-5068-6]
- 3 Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42: 805-813 [PMID: 25992857 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003]
- 4 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012; 160: 283-290 [PMID: 22683423 DOI: 10.1016/j.trsl.2012.03.006]
- 5 Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F. Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol* 2008; 159: 367-373 [PMID: 18541415 DOI: 10.1016/j.resmic.2008.04.006]
- 6 Abeles SR, Pride DT. Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *J Mol Biol* 2014; 426: 3892-3906 [PMID: 25020228 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.07.002]
- 7 Brum JR, Sullivan MB. Rising to the challenge: accelerated pace of discovery transforms marine virology. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 147-159 [PMID: 25639680 DOI: 10.1038/nrmicro3404]
- 8 Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 12450-12455 [PMID: 23836644 DOI: 10.1073/pnas.1300833110]
- 9 Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 654-659 [PMID: 23778792 DOI: 10.1038/ni.2614]
- 10 Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 254-264 [PMID: 21407242 DOI: 10.1038/nrmicro2541]
- 11 Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 550-559 [PMID: 25400998 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.550]
- 12 Wierucka-Rybak M, Bojanowska E. Bacteria, viruses, and hypothalamic inflammation: potential new players in obesity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 271-279 [PMID: 24662795]
- 13 周学东, 施文元. 口腔微生物学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 12
- 14 Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM.

- Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014; 12: 71 [PMID: 25212266 DOI: 10.1186/s12915-014-0071-7]
- 15 Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly FE, Silva J, Tammadoni S, Nosrat B, Conrad D, Rohwer F. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One* 2009; 4: e7370 [PMID: 19816605 DOI: 10.1371/journal.pone.0007370]
- 16 Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011; 21: 1616-1625 [PMID: 21880779 DOI: 10.1101/gr.122705.111]
- 17 Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, Loomer P, Armitage GC, Relman DA. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J* 2012; 6: 915-926 [PMID: 22158393 DOI: 10.1038/ismej.2011.169]
- 18 Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509: 357-360 [PMID: 24739969 DOI: 10.1038/nature13178]
- 19 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Virome genomics: a tool for defining the human virome. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 479-484 [PMID: 23706900 DOI: 10.1016/j.mib.2013.04.006]
- 20 Santiago-Rodriguez TM, Naidu M, Abeles SR, Boehm TK, Ly M, Pride DT. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genomics* 2015; 16: 549 [PMID: 26215258 DOI: 10.1186/s12864-015-1781-0]
- 21 Babickova J, Gardlik R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11321-11330 [PMID: 26525290 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11321]
- 22 Roux S, Faubladier M, Mahul A, Paulhe N, Bernard A, Debroas D, Enault F. Metavir: a web server dedicated to virome analysis. *Bioinformatics* 2011; 27: 3074-3075 [PMID: 21911332]
- 23 丁维俊, 杨红亚, 杨杰, 刘明, 李炜弘, 张天娥, 谭从娥. 肾阳虚证患者唾液菌群初步研究. 上海中医药大学学报 2007; 21: 43-46
- 24 Zhang Y, Lun CY, Tsui SK. Metagenomics: A New Way to Illustrate the Crosstalk between Infectious Diseases and Host Microbiome. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26263-26279 [PMID: 26540050 DOI: 10.3390/ijms161125957]
- 25 徐勤业, 何克新. 复发性口腔溃疡免疫学因素的研究进展. 广西医学 2007; 29: 224-225
- 26 周芳, 李东, 王丹杨. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析. 陕西医学杂志 2014; 43: 942-944
- 27 朱振亚. RAU患者口腔菌群微生态变化研究. 医药论坛杂志 2012; 33: 34-35
- 28 Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 2014; 4: 138-141 [PMID: 25126527 DOI: 10.4103/2230-973X.138346]

## ■名词解释

病毒组: 健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组; 病毒宏基因组学: 是在宏基因组学研究基础上, 结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科。

# 同行评价

本文综述了复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制研究进展, 有一定的科学意义。

- 29 Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1028-1033 [PMID: 15161982 DOI: 10.1093/rheumatology/keh236]
- 30 Willner D, Furlan M, Schmieder R, Grasis JA, Pride DT, Relman DA, Angly FE, McDole T, Mariella RP, Rohwer F, Haynes M. Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4547-4553 [PMID: 20547834 DOI: 10.1073/pnas.1000089107]
- 31 Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect* 2005; 7: 635-644 [PMID: 15840465 DOI: 10.1016/j.micinf.2004.12.023]
- 32 Abeles SR, Robles-Sikisaka R, Ly M, Lum AG, Salzman J, Boehm TK, Pride DT. Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *ISME J* 2014; 8: 1753-1767 [PMID: 24646696 DOI: 10.1038/ismej.2014.31]
- 33 Robles-Sikisaka R, Ly M, Boehm T, Naidu M, Salzman J, Pride DT. Association between living environment and human oral viral ecology. *ISME J* 2013; 7: 1710-1724 [PMID: 23598790 DOI: 10.1038/ismej.2013.63]
- 34 De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 39 [PMID: 24734220 DOI: 10.3389/fcimb.2014.00039]
- 35 何彪, 涂长春. 病毒宏基因组学的研究现状及应用. *畜牧兽医学报* 2012; 43: 1856-1860
- 36 范胜涛, 高玉伟, 夏咸柱. 病毒宏基因组学在医学领域的应用. *中国生物制品学杂志* 2014; 27: 285-288
- 37 Svraka S, Rosario K, Duizer E, van der Avoort H, Breitbart M, Koopmans M. Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. *J Gen Virol* 2010; 91: 2846-2856 [PMID: 20660148 DOI: 10.1099/vir.0.024612-0]
- 38 Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000011 [PMID: 18398449 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000011]
- 39 Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol* 2003; 185: 6220-6223 [PMID: 14526037 DOI: 10.1128/JB.185.20.6220-6223.2003]
- 40 Sullivan MB. Viromes, not gene markers, for studying double-stranded DNA virus communities. *J Virol* 2015; 89: 2459-2461 [PMID: 25540374 DOI: 10.1128/JVI.03289-14]
- 41 Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol* 2015; 6: 14 [PMID: 25667584]
- 42 Grinde B, Olsen I. The role of viruses in oral disease. *J Oral Microbiol* 2010; 2: [PMID: 21523232 DOI: 10.3402/jom.v2i0.2127]
- 43 Abeles SR, Ly M, Santiago-Rodriguez TM, Pride DT. Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Human Oral and Fecal Viromes. *PLoS One* 2015; 10: e0134941 [PMID: 26309137 DOI: 10.1371/journal.pone.0134941]
- 44 Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 607-617 [PMID: 22864264 DOI: 10.1038/nrmicro2853]
- 45 Castro-Mejía JL, Muhammed MK, Kot W, Neve H, Franz CM, Hansen LH, Vogensen FK, Nielsen DS. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut. *Microbiome* 2015; 3: 64 [PMID: 26577924 DOI: 10.1186/s40168-015-0131-4]
- 46 Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1071-1089 [PMID: 20056019 DOI: 10.1017/S0950268809991555]
- 47 Li R, Yu C, Li Y, Lam TW, Yiu SM, Kristiansen K, Wang J. SOAP2: an improved ultrafast tool for short read alignment. *Bioinformatics* 2009; 25: 1966-1967 [PMID: 19497933 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp336]
- 48 Law J, Jovel J, Patterson J, Ford G, O'keefe S, Wang W, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Mason AL, Wong GK. Identification of hepatotropic viruses from plasma using deep sequencing: a next generation diagnostic tool. *PLoS One* 2013; 8: e60595 [PMID: 23613733 DOI: 10.1371/journal.pone.0060595]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

