

# 巨噬细胞在牙周炎免疫机制进展中的影响路径

金瑜佳<sup>1</sup> 何虹<sup>2\*</sup> 孙铭婕<sup>2</sup> 段胜仲<sup>2\*</sup> 黄文旺<sup>2</sup> 许静怡<sup>2</sup>

1 湖州师范学院医学院护理学院口腔医学系

2 浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江大学癌症研究院

DOI:10.12238/ffcr.v2i2.9173

**[摘要]** 目前在临床中,治疗牙周炎的主要手段在药物辅助的基础上是通过机械方法清除龈上牙石、龈下牙石和菌斑,同时将暴露在牙周袋内的含有细菌内毒素的病变牙骨质刮除,而牙周炎是由牙菌斑引起宿主的免疫炎症反应发展而来,因此,除机械治疗外,免疫治疗也十分重要。巨噬细胞作为机体免疫系统的重要组成部分,在牙周炎的发生、发展过程中扮演着重要的角色。本综述旨在探究巨噬细胞对牙周炎发展进程产生的影响,为靶向基础研究和临床治疗提供新思路。

**[关键词]** 牙周炎; 巨噬细胞; 固有免疫; 极化; 焦亡; 胞葬

**中图分类号:** R781.4+2 **文献标识码:** A

## Affection pathways of macrophages in the immunal mechanistic progression of periodontitis

Yujia Jin<sup>1</sup> Hong He<sup>2\*</sup> Mingjie Sun<sup>2</sup> Shengzhong Duan<sup>2\*</sup> Wenwang Huang<sup>2</sup> Jingyi Xu<sup>2</sup>

1 HuZhou University School of Medicine&Nursing Stomatology

2 The AFFiliated Stomatological Hospital of Zhejiang University; School of Medicine School of Stomatology, Zhejiang University; Zhejiang Provincial Clinical Medical Research Center for Oral Diseases; The Key Laboratory of Oral Biomedical Research in Zhejiang Province; The Research Institute of Cancer Hangzhou, Zhejiang

**[Abstract]** Above pharmacological interventions, the principal therapeutic approach for periodontitis involves the mechanical removal of supragingival and subgingival calculus as well as plaque, to extirpate the infected cementum, which harbors bacterial toxoids from the periodontal pocket. Meanwhile, periodontitis emerges as a consequence of the host's immunal inflammatory response triggered by plaque accumulation. Correspondingly, in addition to mechanical therapy, immunotherapy plays a vital role. Macrophages, as a vital constituent of the immune system, significantly contributes to the initiation and progression of periodontitis. The objective of this review is to delve into the impact of macrophages on the progression of periodontitis, with the intention of offering novel insights for target basic research and clinical therapeutics.

**[Key words]** Periodontitis, Macrophage; Innate immunity; Polarization; Pyroptosis; Efferocytosis

牙周炎是由牙菌斑生物膜所引起的慢性感染性疾病,巨噬细胞作为机体免疫系统的第一道防线,在炎症和免疫反应中均发挥重要作用,宿主对感染的免疫应答是引起牙周组织破坏的主要原因,作为免疫应答重要组成部分的巨噬细胞,可募集及激活自然杀伤细胞、T细胞、中性粒细胞<sup>[1]</sup>,一是可以行使防御功能,从而维持牙周组织稳态;另一方面通过释放促进炎症发展的因子,使牙周组织发生破坏,牙槽骨吸收<sup>[2]</sup>。

### 1 巨噬细胞的表型

巨噬细胞具有异质性,根据功能可分为促炎型(M1型)和抗炎型(M2型)。巨噬细胞极化是一个动态、连续过程,M1、M2是极化的两种极端情况。当单核细胞被TLR或 $\gamma$ -干扰素(interferon

$\gamma$ , IFN- $\gamma$ )通过信号传导及转录激活因子(singal transducers and activators of transcription, STAT)1途径刺激时,诱导其分化生成M1型巨噬细胞;当单核细胞被IL-4通过STAT6途径刺激时,诱导其分化生成M2型巨噬细胞<sup>[3]</sup>。微环境发生变化时,巨噬细胞可迅速从M1型转变为M2型,反之亦然<sup>[4]</sup>。

其中,干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )或脂多糖(LPS)诱导分化M1型巨噬细胞,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和促炎细胞因子,如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素1 $\beta$ (intereukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,参与机体的炎症反应,造成组织破坏。而M2型巨噬细胞多数由白细胞介素

4(interleukin-4, IL-4)或白细胞介素13(intereukin-13, IL-13)诱导,释放精氨酸1(arginine-1, Arg-1)和白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)等抑炎因子在促进损伤组织修复的同时也参与肿瘤的生长和转移<sup>[5]</sup>。

## 2 巨噬细胞和牙周炎的关系

巨噬细胞与牙周炎的发生、发展关系密切,其通过与牙周致病菌的相互影响、相互作用,使大量的促炎细胞因子和趋化因子被分泌,为了招募PMN至牙周组织,将PMN上调并促进上皮细胞的黏附分子的表达,促进炎症进展,吞噬牙周致病菌<sup>[6]</sup>。作为参与机体免疫系统的主要细胞、重要细胞,研究发现牙周炎患者的牙龈组织中巨噬细胞的数量较健康个体的牙龈组织中多<sup>[7]</sup>,在牙周炎的进展过程中起到十分重要的作用。研究发现,多种牙周致病菌可激活牙周组织巨噬细胞,如牙龈普林单胞菌可通过TLR2及TRL4激活巨噬细胞,使其产生大量IL-10<sup>[8]</sup>,福赛斯坦纳菌可表达TLR2配体<sup>[9]</sup>,激活巨噬细胞分泌IL-6及IL-10<sup>[10]</sup>。巨噬细胞的杀菌作用可以使多种细胞因子被分泌来参与其他细胞的抗菌进程中,与其他免疫细胞共同组成了机体抵抗防御牙周致病菌的防线。但是,巨噬细胞的存在是一把双刃剑,它也会使IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、前列腺素(prostaglandin, PG)E2等细胞因子被释放,破坏牙槽骨,使牙槽骨吸收、牙周炎症进一步加重<sup>[11]</sup>。

## 3 巨噬细胞与牙周炎机制及治疗

3.1巨噬细胞极化。巨噬细胞作为机体固有免疫的主要细胞、重要细胞,它的可塑性很强,一旦受到刺激,可以迅速做出反应,且对于不同的刺激来源,通过分析微环境中的信号,能够有效做出各种反应,分化为具有不同表型和功能的巨噬细胞,此过程被称为巨噬细胞极化<sup>[12]</sup>。

研究表明,慢性牙周炎牙龈组织样本中M1型巨噬细胞特异性标志物诱导一氧化氮合酶和信号传导和转录激活因子1的水平显著升高且慢性牙周炎患者的龈沟液成分变化后更利于单核细胞的浸润与M1极化<sup>[13]</sup>,提示M1型巨噬细胞参与了牙周炎症反应和组织损伤。当M1极化被某些技术手段所阻断时,小鼠实验性牙周炎也可被阻断。M2型巨噬细胞可分泌转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等抗炎因子,参与牙周组织的再生修复和免疫调节,因而有学者认为M1/M2的比例失衡亦是导致牙周炎的重要因素<sup>[14]</sup>。经研究发现牙周炎牙龈组织中M1型巨噬细胞比例增高,而M2型巨噬细胞比例较低, M1/M2比值高于健康组织<sup>[15]</sup>。据此通过注射M2型巨噬细胞至小鼠龈沟液,使M1/M2比值接近于健康牙周组织水平,结果有效缓解了牙周炎症状。

3.2巨噬细胞焦亡。细胞焦亡(Pyroptosis)是一种程序性细胞死亡方式,是一种炎性坏死,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。研究发现细胞焦亡参与了牙周炎的发病机制,炎症性疾病与焦亡相关的炎症小体、Caspase和细胞因子之间关系密切。牙周组织焦亡水平升高导致宿主免疫反应过度激活,并促进炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18的活性分泌,使牙周炎和牙龈炎患者的唾液中IL-1 $\beta$ 水平显著增加<sup>[17]</sup>,导致免疫反应过度活跃。并且,它通过削弱成骨细胞的活跃性,进而

降低骨骼的形成能力,同时经由提升破骨细胞的增殖速率与活性,加剧了骨吸收过程。这一系列机制最终导致牙槽骨遭受显著破坏,牙周组织的损伤程度加剧,并阻碍了其自我修复与再生的能力<sup>[16]</sup>。

细胞焦亡虽然有扩大炎症反应,使牙周组织破坏加剧的不良作用,但经研究发现合理的细胞焦亡机制在遏制病原体增殖、清除感染源及强化宿主免疫防御功能方面扮演着至关重要的角色。这一过程不仅有效限制了病原体的复制能力,还促进了感染部位的病原体清除,进而增强了宿主的整体防御反应,并提高宿主在其他组织中的存活率方面发挥着关键作用,细胞因子的充分分泌在激发免疫活性方面占据着核心地位,其不仅对于促进组织内的血管新生至关重要,还显著加速了组织损伤后的修复进程,从而确保了生物体免疫响应与修复机制的协同高效运作<sup>[18]</sup>。

总的来说,在牙周炎的进展过程中,焦亡相关分子表达水平增高,细胞焦亡对牙周组织主要起到一些不利于其恢复生长的作用,因此,可以通过使用抑制焦亡的相关药物来延缓牙周炎病程进展。然而,目前可用的焦亡抑制剂通常作用于Caspase和炎症小体,它们同样能够参与多样化的程序性细胞死亡途径,然而,迄今为止,直接且特异性针对焦亡过程的抑制剂仍处于缺失状态。此外,关于焦亡与牙周炎之间关联性的研究尚处于初级阶段,深入剖析焦亡的信号传导路径有望为牙周炎的治疗策略开辟崭新的道路与方向<sup>[18]</sup>。

3.3巨噬细胞胞葬。胞葬作用是指吞噬细胞将程序性死亡的凋亡细胞移除的过程,是凋亡细胞被“埋葬”的过程,因而被称为胞葬,该作用可以阻止垂死细胞发生继发性坏死,以免释放出可能引起炎症的有害细胞内容物,并且在降解凋亡细胞的过程中会释放大量的蛋白质、核苷酸、碳水化合物和脂质进入巨噬细胞代谢、能量循环,调节巨噬细胞向抗炎型转换<sup>[14]</sup>,是巨噬细胞的一项非常重要的生理功能。

胞葬与吞噬功能不同<sup>[19]</sup>,巨噬细胞清除外来微生物的过程称为吞噬,而胞葬类似一个大胞饮,通过识别凋亡细胞的受体发挥作用。细胞凋亡进程中,其外膜上的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)会显现出来,伴随这一过程,特定的细胞因子也会被释放至胞外环境,这些信号分子进而作为引导,吸引巨噬细胞趋近凋亡细胞处<sup>[6]</sup>;巨噬细胞在识别特定受体后,会显著上调细胞间粘附分子(ICAM)的表达,并激活清道夫受体如CD36及CD14等<sup>[20]</sup>等,这些分子作为桥梁,促使巨噬细胞与凋亡细胞间发生紧密相互作用。最终,巨噬细胞通过形成胞葬体(吞噬体)来有效清除凋亡细胞。

因此,在牙周炎的治疗过程中,使用相关药物维持巨噬细胞胞葬功能,不使其受损,可以使凋亡细胞不继发炎症反应,从而在一定程度上控制牙周炎的炎症程度。

## 4 结语

巨噬细胞作为固有免疫中的一道重要防线,在牙周炎的演进历程中,该因素扮演着举足轻重的角色。不同表型的巨噬细胞在牙周炎症中扮演着不一样的角色,巨噬细胞的极化、焦亡、胞葬等生理活动及功能机制也在不断的推动或延缓牙周炎症的进展。当牙周致病菌入侵时, LPS直接或间接的激活巨噬细胞极化,

同时升高了焦亡活性,炎症开始发生;随着病程的进展,越来越多的细胞发生凋亡,使巨噬细胞发挥胞葬作用,抑制炎症进展,从而两者达到平衡,炎症慢慢恢复。

因此,在临床的治疗策略中,除却基础的机械去除局部刺激因素,针对巨噬细胞的药物治疗、基因敲除等手段也可望起到良好的辅助作用。

#### [基金项目]

(1)浙江省教育厅一般科研项目(专业学位研究生培养模式改革专项)浙江大学科研项目资助(XY2022050)A Project Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang University; (2)浙江大学医学院附属口腔医院院内探索课题5022270;(3)浙江省科技厅分析测试公益性项目LGC22H140001;(4)浙江大学双一流《新时代思想政治教育创新计划》2021年本科生(2-2050205-21-005);(5)浙江大学医学院教育改革课题xyyb20172030。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突

#### [参考文献]

- [1]Journal[J]Journal of leukocyte biology.Volume 105, Issue 3.2019.PP473-487.
- [2]Journal[J]Nature reviews.Immunology.Volume 11,Issue 11.2011.PP723-37.
- [3]Murray PJ,Allen JE,Biswas SK,etal.Macrophage activation and polarization:nomenclature and experimental guidelines[J].Immunity,2014,41(1):14-20.
- [4]Liu H,Wu X,Gang N,etal.Macrophage functional phenotype can be consecutively and reversibly shifted to adapt to micro environmental changes[J].Int J Clin Exp Med,2015,8(2):3044-3053.
- [5]于依岩,张志民,陈佳文,等.巨噬细胞极化与口腔疾病关系的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2024,50(03):864-871.
- [6]白林,辛月娇,段丁瑜,等.巨噬细胞功能和炎症消退机制及与牙周炎关系研究进展[J].华西口腔医学杂志,2017,35(04):427-432.
- [7]Gemmill E,Mc Hugh GB,Grieco DA,etal.Costimulatory molecules in human periodontal disease tissues[J].J Periodontol Res,2001,36(2):92-100.
- [8]Foey AD,Habil N,Al-Shaghda li K,et al.Porphyrromonas gingivalis-stimulated macrophage subsets exhibit differential induction and responsiveness to interleukin-10[J].Arch Oral Biol,2017,73:282-288.
- [9]Settem RP,Honma K,and Sharma A.Neutrophil mobilization by surface-glycan altered Th17-skewing bacteria mitigates periodontal pathogen persistence and associated alveolar bone loss[J].PLoS One,2014,9(9):e108030.
- [10]Sekot G,Posch G,Messner P,et al.Potential of the Tanneryella forsythia S-layer to delay the immune response[J].J

Dent Res,2011,90(1):109-114.

[11]黄月华,唐晓琳.单核-吞噬细胞系统与牙周炎关系的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2017,44(05):528-532.

[12]潘佳慧,唐秋玲,李格格,等.巨噬细胞极化在牙龈卟啉单胞菌促进牙周炎发生发展中的作用[J].国际口腔医学杂志,2017,44(05):533-537.

[13]李小英,李倩.慢性牙周炎患者唾液诱导巨噬细胞分化和活化的研究[J].华西口腔医学杂志,2018,36(5):508-513.

[14]贺欣然,李元,张武阳,等.牙周炎中巨噬细胞极化、焦亡、胞葬的研究进展[J/OL].口腔疾病防治,1-10[2024-07-21].http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1724.R.20240627.1110.012.html.

[15]Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, et al. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis[J].Front Immunol, 2020,11:330.

[16]Inflammasomes in Alveolar Bone Loss-PubMed. Accessed March 10,2023.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34177950/.

[17]Lira-Junior R,Bissett SM,Preshaw PM,Taylor JJ,Boström EA.Levels of myeloid-related proteins in saliva for screening and monitoring of periodontal disease.J Clin Periodontol. 2021;48(11):1430-1440.

[18]孙丽娟.焦亡巨噬细胞对牙周膜干细胞成骨分化潜能的影响和机制研究[D].中国人民解放军空军军医大学,2023.

[19]Martin CJ,Peters KN,Behar SM.Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control[J].Curr Opin in Microbiol, 2014,17(1):17-23.

[20]Fadok VA, Bratton DL, Henson PM.Phagocyte receptors for apoptotic cells:recognition, uptake, and consequences[J].J Clin Invest,2001,108(7):957-962.

#### 作者简介:

金瑜佳(2003--),女,汉族,浙江台州人,口腔医学本科生,研究方向:口腔医学,搜集分析学习文献,撰写初稿。

孙铭婕(1998--),女,汉族,山东日照人,硕士研究生,住院医师,核对文献,拓展排查。研究方向:口腔医学。

黄文旺(1999--),男,汉族,浙江温州人,硕士研究生,住院医师,核对内容,整理文献,研究方向:口腔医学。

许静怡(1997--),女,汉族,海南海口人,文献顺序和英文表述,研究方向:口腔医学。

#### 通讯作者:

何虹(1970--),女,汉族,浙江杭州人,主任医师,医学博士,研究生导师,澳大利亚悉尼大学生命科学院病原微生物系访问学者,美国宾夕法尼亚尼亚大学牙学院和英国伦敦大学学院高级访问学者。浙江省151人才第二层次。研究方向:口腔医学。

段胜仲(1972--),男,汉族,湖北恩施人,临床医学学士,生物化学硕士,药理学博士密西根大学博士与博士后,上海交通大学特聘教授、博士研究生导师,国家杰青基金获得者,长江学者特聘教授。研究方向:微生物免疫与系统或代谢疾病。