· 口腔科专栏 ·

巨噬细胞在牙周炎影响动脉粥样硬化中的作用研究

史明月(综述),马 哲*(审校)

(河北省口腔医学重点实验室,河北医科大学口腔医学院,河北医科大学口腔医院口腔全科,河北 石家庄 050017)

[摘要] 牙周炎是由菌斑微生物引起的,发生在牙周支持组织的慢性炎症破坏性疾病,是成年人牙齿松动脱落的主要原因。动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是最常见的心血管疾病之一,是一种以脂质代谢失衡为病变基础,以血管内膜增厚和斑块形成为主要表现的慢性炎症性疾病。越来越多证据说明在 AS 斑块中可以发现牙周致病菌的存在,揭示了牙周炎与 AS 可能存在因果关系,然而两者之间的机制尚不明确。巨噬细胞作为先天免疫系统的重要组成部分,在炎症的发生发展过程中起着重要作用,参与了牙周炎及 AS 的发生发展。本文以巨噬细胞为切入点,对其在牙周炎影响 AS 中的作用进行综述,为深刻认识两种疾病的相关关系及炎症机制,寻找新的疾病干预靶点提供方向。

[关键词] 牙周炎;动脉粥样硬化;巨噬细胞 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.011

[中图分类号] R781.42 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)04-0434-07

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是造成人类死亡的重要原因,大多数心血管疾病的病理原因是动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS),最初被认为是脂肪和纤维物质累积所致。然而,现在越来越多的研究者将其视为一种慢性炎症性疾病[1]。巨噬细胞是 AS 病变中的主要免疫细胞群体,在炎症病灶中出现最早,数量最多,作用强大,主导了病变发展的趋向[2]。同时泡沫细胞是 AS 病变的标志,而巨噬细胞是泡沫细胞的主要来源。巨噬细胞已被认为在 AS 的进展中发挥核心作用。牙周炎是发生在牙周支持组织的一种慢性炎症性疾病。口腔微生物群落失调是牙周炎的初始因素,并导致免疫细胞在牙周组织中过度浸润。巨噬细胞作为先天免疫系统的重要组成部分,不断与口腔病原体相互作用,参与整个炎症过程。临床实验已证明慢性牙周炎患者外周血及牙龈组织中巨噬细胞所占比例升高[3]。因此巨噬细胞在牙周炎这一免疫炎症过程中起到重要的作用。越来越多流行病学和临床研究表明,牙周炎与心血管疾病的风险存在因果关系。牙周炎患者患 AS/CVD 的风险较高,其风险比在 1.074~1.213 之间[4]。同时,许多动物实验表明,在 AS 斑块中可以检测到牙周致病菌的存在,也证实了牙周病原体在 AS 进展中起到促进作用[5]。然而,两者之间的联系机制尚不明确。本文综述了巨噬细胞在 AS 和牙周炎两者之间的作用机制,进一步阐明两者之间的关系,为预防和治疗疾病的发生发展提供思路。

1 巨噬细胞

1.1 巨噬细胞的来源 巨噬细胞属于单核吞噬细胞系统,在趋化因子的作用下,血液中的单核细胞穿过血管壁进入机体组织并分化为巨噬细胞,发挥抗感染、抗肿瘤和免疫调节等一系列重要作用。

1.2 巨噬细胞的极化表型及功能 巨噬细胞参与非特异性免疫和特异性免疫,在非特异性免疫中,主要通过吞噬作用杀灭和清除病原体和异物,介导炎症反应;在特异性免疫中,主要发挥抗原提呈和免疫调节作用。巨噬细胞在对抗病原体的第一线防御中起主要作用,并调节机体稳态和炎症反应。

巨噬细胞面对不同环境可以极化为不同状态,从而表现出可塑性,在生理条件下以及炎症过程中都发挥着重要作用[6]。其中最具代表性的是经典活化的 M1 型和交替活化的 M2 型巨噬细胞。巨噬细胞在 Th1 型淋巴细胞、脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)、干扰素 γ(interferon-γ,IFN-γ)等刺激下,向 M1 型极化,高表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)、CD86、Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)等。在发生 Th1 型促炎反应,分泌肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis

[收稿日期]2023-04-09

[基金项目]河北省财政厅京津冀医疗卫生协同发展和公立医院改革能力项目

[作者简介]史明月(1999-),女,河北保定人,河北医科大学口腔医院医师,医学硕士研究生,从事牙周病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:mazhe2009@126.com

factor-α，TNF-α）、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）等促炎因子的同时，还通过产生活性氧和硝酸活性物质，发挥强大的细胞毒性和抗增殖效应。然而，M2型巨噬细胞是在Th2型淋巴细胞及白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、白细胞介素13（interleukin-13，IL-13）等作用下形成，高表达清道夫受体、甘露糖受体、CD206等，并分泌白细胞介素10（interleukin-10，IL-10）、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）等抗炎细胞因子，尤其在炎症反应后期发挥抗炎作用，促进创伤修复和愈合[7]。根据刺激因素的差异，M2巨噬细胞可以进一步分为4个亚组，即M2a（创伤愈合巨噬细胞）、M2b（调节性巨噬细胞）、M2c（获得性失活巨噬细胞）和M2d（肿瘤相关巨噬细胞）等。M2a是由IL-4和IL-13诱导形成，高表达的CD206和IL-1受体拮抗剂，参与Th2细胞炎症反应和Ⅱ型超敏反应，分泌促纤维化因子；M2b型巨噬细胞是一个例外，由免疫复合物和病原相关分子模式（pathogen associated molecular pattern，PAMP）诱导，产生促炎细胞因子IL-1、IL-6和TNF-α，另外也可以活化Th2细胞，产生抗炎细胞因子IL-10；M2c型巨噬细胞是最显著的抗炎亚型，由糖皮质激素和IL-10诱导，产生TGF-β和五聚体蛋白酶3（pentraxin 3，PTX3），促进组织修复；M2d巨噬细胞由TLR信号诱导，促进血管生成，还可促进肿瘤和AS斑块进展[8]。

体内外实验表明，巨噬细胞极化在炎症发展过程中处于动态平衡，并具有一定可塑性[9]。M1、M2型巨噬细胞的转换决定了疾病的发生发展，极化的可塑性具有关键的治疗价值。当炎症严重到一定程度时，巨噬细胞首先极化为M1型，以针对刺激释放TNF-α、IL-1β和IL-6等，为了防止炎症状态持续造成的组织损伤，M2型巨噬细胞会分泌大量抗炎因子来抑制炎症，促进组织的修复并保持平衡[10]。除了经典的M1型、M2型以外，在不同的组织和病理条件下，巨噬细胞还可有其他复杂的亚群，例如由血红蛋白诱导的与出血相关的Mhem巨噬细胞，由氧化磷脂诱导的Mox巨噬细胞，由趋化因子配体诱导的M4巨噬细胞。

2　巨噬细胞和牙周炎

巨噬细胞作为机体固有免疫系统的一个重要组成部分，在牙周组织局部一方面发挥防御功能，维持牙周组织稳态；另一方面又能够通过释放各种促炎因子，引起牙周组织破坏及牙槽骨吸收。

2.1　巨噬细胞与牙周组织的防御　巨噬细胞在与牙周炎的发生发展紧密相关。巨噬细胞在对抗病原体的第一道防线起主要作用，当与细菌相互作用时，多功能巨噬细胞通过吞噬病原体、清除凋亡中性粒细胞、产生特异性促炎症消退介质（specialized pro-resolving mediators，SPM）和极化为M2表型，发挥抗炎作用[11]。

在牙周组织感染发生初期，结合上皮处就存在巨噬细胞，巨噬细胞分泌趋化因子，使多形核白细胞聚集在感染的牙周组织，进而对抗牙周致病菌，共同维持宿主－微生物之间的平衡。同时，牙周组织中的巨噬细胞通过模式识别受体与牙周致病菌表面的模式分子结合，启动免疫应答，在肌动蛋白介导下，包围病原体形成吞噬体，以有效消除病原微生物[12]。中性粒细胞（polymorphonuclear，PMN）是被招募到损伤和感染部位的第一批免疫细胞，具有急性抗感染和促炎作用，在吞噬和杀灭病原体后会自动凋亡，并释放有毒内容物[13]。巨噬细胞识别凋亡细胞表面分子，在肌动蛋白作用下将凋亡细胞包裹，内化为胞葬体，进而摧毁凋亡细胞[14]。

巨噬细胞识别和吞噬病原体和凋亡的PMN的同时，产生SPM。目前已知的SPM主要包括消退素（resolvins，Rv）、脂氧素（lipoxin，LX）、保护素（protectin，PD）、巨噬细胞促炎症消退介质（maresin，MaR）以及组织再生中的共轭SPM等[15]。体外实验发现，SPM可介导巨噬细胞表型改变，增强吞噬能力，限制中性粒细胞浸润，调节适应性免疫细胞，抑制破骨细胞分化，增强成骨细胞功能，进而抑制炎症，减少骨吸收[16]。SPM对维持牙周组织的稳态发挥积极作用。

2.2　巨噬细胞和牙周组织破坏　菌斑微生物是造成牙周炎的始动因素，常见的牙周致病菌有牙龈卟啉单胞菌（porphyromonas gingivalis，P.g）、具核梭杆菌（fusobacterium nucleatum，F.n）、福赛坦菌（tannerella forsythia，T.f）等。当牙周组织发生炎症时，巨噬细胞数量增多，牙周致病菌诱导巨噬细胞活化，分泌多种细胞因子参与炎症反应。其中IL-1、IL-6、IL-8在牙周组织破坏中起重要作用，上调PMN和上皮细胞的黏附分子表达，从而使PMN到达并聚集于牙周组织，参与炎症的产生[17]。肿瘤抑制素M（oncostatin-M，OSM）的释放，诱导基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMPs）的表达，

造成牙周结缔组织的破坏[18]。

牙槽骨的破坏吸收是牙周炎的一大特征，也是造成牙齿松动脱落的主要原因。核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL)——核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-κB，RANK)——骨保护素(osteoprotegerin，OPG)轴在骨的维持和改建中起着重要的作用。巨噬细胞在巨噬细胞集落刺激因子、RANKL 和 OPG 的调节下，分化形成破骨细胞，破骨细胞是造成骨破坏吸收的重要参与者[19]。牙周炎的特征是在骨破坏部位积聚大量的 M1 型巨噬细胞，产生大量的 IL-1β 和 TNF-α，上调 RANKL 的表达，进一步促进牙槽骨吸收。巨噬细胞通过其特异性的 TLR-2 识别牙龈卟啉单胞菌而产生 TNF-α，反过来 TNF-α 又促进 TLR-2 的表达。巨噬细胞 TLR-2 的激活，引起 IL-1、IL-23 的产生，进一步引起黏膜 Th17 免疫反应。此外，外膜囊泡(outer membrane vesicle，OMV)是革兰阴性菌表面流出的脂蛋白体，巨噬细胞通过吞噬 OMV，诱导核因子 κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB)活化并增加 TNF-α、IL-8 和 IL-1β 等细胞因子分泌，加重牙槽骨吸收[20]。

CD14 是凋亡细胞的关键巨噬细胞受体，牙龈卟啉单胞菌可降低凋亡细胞表面 CD14 的表达，导致巨噬细胞与凋亡细胞之间的相互作用减少[21]。因此，巨噬细胞识别并胞葬凋亡细胞的能力受损，导致局部过度炎症，促进牙槽骨吸收。

2.3 巨噬细胞表型与牙周炎 巨噬细胞在牙周炎中发挥多种作用，包括调节和吞噬作用。此外，在不同因素的诱导下，巨噬细胞极化并形成不同的功能表型。其中具有促炎功能的 M1 型巨噬细胞和具有抗炎功能的 M2 型巨噬细胞最具代表性，两者均能调节免疫系统，分别主导炎症的发展和消退阶段。

牙周致病菌可以调控巨噬细胞的极化表型，阻止巨噬细胞 M2 型极化，促进 M1 型极化，导致过度炎症环境，损害巨噬细胞修复受损牙周组织的能力。临床实验发现，与健康个体相比，慢性牙周炎患者牙龈组织中巨噬细胞的标记物 CD68 表达增加，同时 M1 型巨噬细胞标记物 IL-6 表达升高[22]。P.g 通过激活 TLR2/4 途径，促进 M1 型巨噬细胞极化，M1 型巨噬细胞通过吞噬作用促进病原体消除，刺激多形核中性粒细胞和 T 细胞的活化，并产生 IL-1β、IL-6和 IL-12 等促炎因子，合成分泌 iNOS 进而催化 L-精氨酸产生 NO 和 L-瓜氨酸，通过表达趋化因子 CCL24、CXCL8 招募 Th1 细胞至组织进而增强宿主的促炎效应[23]。此外，M1 型巨噬细胞通过分泌促进 Th1 型反应的细胞因子，刺激前破骨细胞，激活 NF-κB 信号通路，促进破骨细胞活化，导致牙周组织破坏。

M2 型巨噬细胞主要是 Th2 型细胞免疫，通过促进 M1 和 PMN 的凋亡来终止炎症进展，通过各种抗炎因子进行组织修复，并可以激活成骨细胞以恢复骨组织。C-C 基序趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2，CCL2)除了是单核/巨噬细胞谱系的有效化学引诱剂外，还是 M2 表型极化诱导剂。CCL2 可促进 M0 或 M2 表型巨噬细胞对炎症部位的趋化性并在局部诱导 M2 表型极化。Zhuang 等[24]在小鼠牙周炎模型中，通过控释微粒(microparticles，MPs)局部递送 CCL2 至牙周组织，结果显示，巨噬细胞 M2 表型亚群数量显著增加，M1 表型亚群减少，同时，牙槽骨中的破骨细胞数量显著减少。另外，向小鼠牙周组织注射免疫抑制性 M2 巨噬细胞可抑制过度免疫反应，抑制破骨细胞分化，进而减轻小鼠牙周炎的症状[25]。总之，M2 型巨噬细胞在促进组织的修复和稳态的恢复具有关键作用。

3 AS 和巨噬细胞

AS 是造成冠心病、脑梗死、外周血管疾病的主要原因。AS 是一种以脂质代谢失衡为基础，由富含胆固醇的巨噬细胞在动脉壁积聚驱动的不适应免疫反应引起的，以内膜增厚和斑块形成为特征的局灶性血管炎症性疾病[26]。在 AS 发生过程中，小鼠主动脉内的巨噬细胞数量增加了 20 倍[27]，AS 斑块中存在胆固醇充盈的巨噬细胞——泡沫细胞是 AS 的标志。巨噬细胞主要通过调控脂质代谢，炎症免疫反应，细胞间通讯以及基质金属蛋白酶的动态平衡等过程发挥影响 AS 形成及进展的作用。

3.1 巨噬细胞与 AS 的发生发展 AS 中的巨噬细胞大多来源于血液循环中的单核细胞，其与活化的内皮细胞结合并迁移到内皮下而被募集到病变部位。一旦存在于内膜中，单核细胞就会获得组织巨噬细胞的特征。单核细胞－内皮细胞黏附在 AS 的发生中起关键作用。单核细胞表面 P-选择素糖蛋白配体 1(P-selectin glycoprotein ligand-1，PSGL-1)和内皮细胞表达的选择素之间的相互作用，激活整合素，诱导了单核细胞的黏附与激活。同时单核细胞与内皮细胞上的血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1)或细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1，

ICAM-1)结合,使黏附更加牢固[28]。一旦黏附到活化的内皮层上,单核细胞就会在内皮细胞之间发生渗出,从而渗入内膜或动脉壁的最内层。单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)与其受体CCR2的相互作用参与了这一定向迁移过程。除了黏附功能外,PSGL-1与趋化因子配体CCL21或CCL19相互作用并有效地将活化的$CD4^+$ T细胞吸引到易损斑块[29]。这些$CD4^+$ T细胞产生IFN-γ和TNF-α,从而加速病变形成。

在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,M-CSF)等因子的驱动下,迁移到内皮下的单核细胞分化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬富含胆固醇的低密度脂蛋白颗粒形成泡沫细胞,这些泡沫细胞进一步诱导一系列炎症反应,促进更多的脂蛋白积聚、细胞外基质修饰和持续的慢性炎症,促进AS的发生发展,反过来又促进单核细胞的进一步积累和增殖。这些细胞的产生与胆固醇流入、酯化和流出的不平衡有关。当胆固醇的流入和酯化增加和(或)流出减少时,巨噬细胞最终转化为富含脂质的泡沫细胞,即AS斑块中的原型细胞[30]。活化的单核吞噬细胞通过产生MMPs在动脉粥样硬化的血栓性并发症中发挥关键作用,MMPs可以降解细胞外基质,从而增强斑块的纤维帽。另外,氧化的低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein,ox-LDL)进一步诱导泡沫细胞坏死,形成坏死核心,导致晚期斑块不稳定和破裂[26]。

3.2　巨噬细胞表型与AS　在AS发展的过程中,巨噬细胞表型不断发生转换。在AS早期病变中M2巨噬细胞占主导地位,并在稳定斑块中富集,以减轻炎症,促进组织修复与斑块的稳定。M1和M2巨噬细胞存在于斑块的不同区域:M1巨噬细胞标志物染色多局限于易破裂斑块肩部,是斑块内最不稳定的区域之一,很少出现在斑块的内膜区域,而M2巨噬细胞标志物主要存在于血管外膜或稳定斑块区域[31],提示M2样巨噬细胞具有潜在的保护作用。

随着对病变巨噬细胞表型和功能的深入了解,除了M1、M2亚型巨噬细胞以外,又确定了其他的斑块特异性巨噬细胞表型Mox、Mhem、M(Hb)和M4。血红素诱导的表型包括M(Hb)和Mhem,通过抗脂质摄取和抑制氧化应激,进而发挥抗炎作用。此外,Mhem巨噬细胞通过分泌抗炎因子IL-10和载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)阻碍泡沫细胞形成,发挥抗AS作用[10]。由氧化磷脂诱导的中间表型Mox吞噬能力降低,并且通过表达促AS标志物,发挥促炎功能。由血小板趋化因子配体诱导分化的M4巨噬细胞表达IL-6、TNF-α和MMP-12,具有促炎特性[32]。

4　巨噬细胞在牙周炎影响AS中的作用

许多流行病学证据,强调了牙周炎与动脉粥样硬化之间的因果关系,表明牙周炎是导致动脉粥样硬化发展的独立危险因素[33]。临床研究和动物实验已经报道,牙周致病菌可以增加内皮细胞中细胞黏附分子、促炎细胞因子和趋化因子的表达,这些在单核细胞募集到血管内皮和随后AS斑块的形成中起着关键作用[34]。关于结扎诱导的牙周炎大鼠的报道也得出相同的结论,牙周炎引起主动脉内皮功能障碍、氧化应激和脂质积聚,加重AS的发展[35]。同时,在动脉粥样硬化斑块中也可以发现牙周致病菌的存在,并且牙周治疗对血脂指标的改善具有一定疗效[36],这表明病原体感染可能参与AS斑块的形成。目前,这两种疾病之间的因果联系归因于2种主要机制:一种是牙周病原体侵入血管的直接机制,另一种是牙周炎引发的全身炎症反应的间接机制,导致炎症介质增强。但是具体机制有待进一步探索[37]。AS的发病机制非常复杂,多种细胞参与其中,通过总结现有研究,发现牙周致病菌可以影响许多细胞在AS中的功能,可以诱导内皮功能障碍,促进泡沫细胞的形成以及血管平滑肌细胞的增殖和钙化,并导致调节性T细胞和辅助性T细胞的失衡[38]。巨噬细胞是一类具有较强吞噬能力和抗原呈递功能的内源性免疫细胞,可通过吞噬牙周致病菌和感染细胞发挥抗菌作用,分泌促炎细胞因子,也是泡沫细胞形成和介导AS斑块稳定性的主要参与者。

4.1　牙周致病菌通过巨噬细胞实现免疫逃避　研究发现,P.g可以在巨噬细胞中反复循环进出细胞,并成功避免巨噬细胞杀伤[39]。P.g的各种特异性毒力因子在干扰巨噬细胞免疫反应中发挥重要作用。P.g菌毛抑制巨噬细胞中TLR2/4信号通路的激活,并抑制炎症小体的杀菌作用[40],还可诱导环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)依赖性蛋白激酶A信号传导,抑制TLR2/1介导的NF-κB激活和一氧化氮产生,抑制巨噬细胞活化,并提高P.g的存活率和毒力。P.g识别TLR2,与补体受体3(complement receptor 3,CR3)结合,并进入巨噬细胞。细胞内的P.g通过其表面菌毛刺激TLR2,由内向外激活信号通路,由Rac1/PI3K介

导，诱导高亲和力的独特构象 CR3，这有利于巨噬细胞吸收更多的 P.g。同时其菌毛通过与巨噬细胞表面的 CR3 相互作用来抑制具有生物活性的 IL-12(p70)的产生，从而抑制 NK 细胞活化和 Th1 至 Th2 表型转换。这反过来破坏了 IL-12 介导的免疫清除，从而实现逃避免疫清除，导致病原体持续存在[41]。

4.2 牙周致病菌促进巨噬细胞形成泡沫细胞 泡沫细胞是 AS 病变的标志，牙周致病菌菌毛促进巨噬细胞吸收低密度脂蛋白(low density lipoprotein，LDL)形成泡沫细胞，牙周致病菌 LPS 可增强巨噬细胞中的脂质积累并减少胆固醇流出。巨噬细胞转化为泡沫细胞有 4 个步骤：通过 CD36 摄取脂蛋白，水解胆固醇酯，通过 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1)和 ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1)调节游离胆固醇流出，以及胞质胆固醇再酯化[42]。巨噬细胞在清道夫受体 A(scavenger receptor-A，SR-A)和 CD36 介导下摄取胞外 ox-LDL，促进细胞内胆固醇的积累，并通过胆固醇酰基转移酶和中性胆固醇酯水解酶促使胆固醇酯化。为了维持胞内脂质平衡，巨噬细胞在清道夫受体 BI(scavenger receptor-BI，SR-BI)、ABCA1 和 ABCG1 作用下使多余的胆固醇流出[43]。当胆固醇摄取和酯化增加和(或)外溢减少时，巨噬细胞最终转变为泡沫细胞[44]。研究表明，P.g 菌毛激活 c-Jun-AP-1通路通过 NF-κB 增加 CD36 的表达，促进巨噬细胞中胆固醇的积累。P.g LPS 通过增加钙蛋白酶活性降低了 ABCA1 蛋白的稳定性[45]，促进泡沫细胞的形成。同样，具核梭杆菌 GroEL 也可以促进泡沫细胞的形成。F.n 通过激活 JNK 磷酸化，上调巨噬细胞脂肪酸结合蛋白 4(fatty acid-binding protein，FABP4)的表达，从而诱导巨噬细胞对脂质摄取的增加，最终形成泡沫细胞[46]。此外，感染 F.n 的 ApoE－/－小鼠血清 C 反应蛋白(C-reactive protein，CRP)水平上调，并且有研究报道 CRP 可以与 ox-LDL 结合从而促进巨噬细胞向泡沫细胞的转化[47]，提示 F.n 可通过上调 CRP 来调控脂质代谢从而促进 AS 的发展。

4.3 牙周致病菌促进巨噬细胞的炎症反应 牙周炎激活单核细胞/巨噬细胞，使其在血液中循环并黏附在血管内皮细胞上，从而诱导 NF-κB 活化和 VCAM-1 表达，并增加主动脉中 TNF-α 信号级联的表达[48]。AS 是一种慢性炎症性疾病，NLRP3 炎症小体激活在 AS 的病理生理学中发挥重要作用。牙龈卟啉单胞菌 LPS 激活巨噬细胞 NLRP3 炎性小体后，通过激活 NF-κB 信号产生炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α[49]。在 TNF-α 和 IL-6 的作用下，巨噬细胞的活化和抗原呈递能力得到修饰，免疫也受到不同机制的调节。巨噬细胞释放的 TNF-α 可以促进内皮细胞中的内皮-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition，EndMT)[50]。NLRP3 炎性小体被激活后，巨噬细胞凋亡将细胞成分释放到斑块环境中，形成富含脂质的、非细胞坏死核心，加重了斑块的不稳定性[51]。此外，P.g 可以减少巨噬细胞中 CD14 的表达，以减少巨噬细胞与凋亡细胞的相互作用，导致凋亡细胞清除缺陷[52]。

P.g 在巨噬细胞中存活，诱导巨噬细胞中的炎性囊泡激活和 M1 极化。P.g OMV 刺激巨噬细胞 TLR 产生 MMPs，能够切割 LDL 颗粒的载脂蛋白 B-100，以增加 LDL 的修饰[53]。P.g 诱导巨噬细胞代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解，从而增强了乳酸的释放，减少了线粒体耗氧量，增加了活性氧，进而增加对 LDL 的修饰。同时，OMV 刺激的巨噬细胞可产生大量 IL-1β、TNF-α 等促炎因子，减少抗炎 IL-10 的分泌[54]。体外研究表明，P.g LPS 可通过髓系细胞触发受体 1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1，TREM-1)及其下游信号通路诱导巨噬细胞 M1 型极化，以促进多种炎症因子的分泌并加速 AS 进展[55]。

5 展 望

牙周炎和 AS 之间的机制尚不明确，巨噬细胞作为宿主免疫和 AS 斑块形成的关键细胞类型，可能与多种免疫和代谢机制有着重要的交叉点。本文以在这 2 种疾病中都发挥关键作用的巨噬细胞为切入点，将两者联系起来进行综述。分别讨论了巨噬细胞和牙周炎的关系、巨噬细胞和 AS 的关系以及在牙周炎影响 AS 过程中巨噬细胞发挥的重要作用，进一步阐明了 2 种疾病之间的相关关系，为寻找新的疾病干预靶点提供方向，为预防和治疗疾病的发生发展提供思路。

近年来，通过研究巨噬细胞极化调节的各种细胞因子和介质的作用机制，调节不同极化表型的巨噬细胞比例进而调控炎症反应，在一些研究中已经初步证明了这种在免疫防御和组织稳态之间实现良好平衡的治疗理念。巨噬细胞极化的可塑性具有关键的治疗价值，但是其周围环境是复杂多变的，它们可以暴露于各种细胞因子，同一分子在不同的背景中又发挥不同的作用，所以仍需要进行更深一步的

研究，进一步掌握牙周炎与AS的相互关系中巨噬细胞相关机制，用于指导疾病的预防和临床治疗。

[参考文献]

[1] Zhang J, Xie M, Huang X, et al. The effects of porphyromonas gingivalis on atherosclerosis-related cells[J]. Front Immunol, 2021, 12: 766560.

[2] 张瀚文，贲晶晶，朱旭冬，等. 心血管疾病中的巨噬细胞[J].中国科学：生命科学，2022，52(5)：709－731.

[3] Bi R, Yang Y, Liao H, et al. Porphyromonas gingivalis induces an inflammatory response via the cGAS-STING signaling pathway in a periodontitis mouse model[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1183415.

[4] Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study[J]. Circulation, 2016, 133(6): 576－583.

[5] Gheorghita D, Eördegh G, Nagy F, et al. Periodontal disease, a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Orv Hetil, 2019, 160(11): 419－425.

[6] Parisi L, Gini E, Baci D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders? [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 8917804.

[7] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.

[8] Yang S, Yuan H, Hao Y, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 501: 142－146.

[9] Sun X, Gao J, Meng X, et al. Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling [J]. Front Immunol, 2021, 12: 763334.

[10] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425－6440.

[11] Wang W, Zheng C, Yang J, et al. Intersection between macrophages and periodontal pathogens in periodontitis[J].J Leukoc Biol, 2021, 110(3): 577－583.

[12] Kourtzelis I, Hajishengallis G, Chavakis T. Phagocytosis of apoptotic cells in resolution of inflammation [J]. Front Immunol, 2020, 11: 553.

[13] Greenlee-Wacker MC. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation[J]. Immunol Rev, 2016, 273(1): 357－370.

[14] Purnama CA, Meiliana A, Barliana MI, et al. Update of cellular responses to the efferocytosis of necroptosis and pyroptosis[J]. Cell Div, 2023, 18(1): 5.

[15] Sousa AB, Barbosa JN. The use of specialized pro-resolving mediators in biomaterial-based immunomodulation [J]. J Funct Biomater, 2023, 14(4): 223.

[16] Ali M, Yang F, Plachokova AS, et al. Application of specialized pro-resolving mediators in periodontitis and peri-implantitis: a review [J]. Eur J Oral Sci, 2021, 129(1): e12759.

[17] 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(4)：427－432.

[18] Han J, Feng Z, Xie Y, et al. Oncostatin M-induced upregulation of SDF-1 improves Bone marrow stromal cell migration in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model[J]. Exp Neurol, 2019, 313: 49－59.

[19] Lin P, Niimi H, Ohsugi Y, et al. Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease[J]. Int JMol Sci, 2021, 22(16): 8900.

[20] Chen S, Lei Q, Zou X, et al. The role and mechanisms of gram-negative bacterial outer membrane vesicles in inflammatory diseases [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1157813.

[21] Castro SA, Collighan R, Lambert PA, et al. Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3): e2644.

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

[23] Wang P, Wang H, Huang Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation [J]. Theranostics, 2019, 9(6): 1714－1727.

[24] Zhuang Z, Yoshizawa-Smith S, Glowacki A, et al. Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models[J]. J Dental Res, 2019, 98(2): 200－208.

[25] Miao Y, He L, Qi X, et al. Injecting immunosuppressive M2 macrophages alleviates the symptoms of periodontitis in mice [J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 603817.

[26] Xu H, Jiang J, Chen W, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 4354786.

[27] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 20－33.

[28] Ye Z, Guo H, Wang L, et al. GALNT4 primes monocytes adhesion and transmigration by regulating O-Glycosylation of PSGL-1 in atherosclerosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 165: 54－63.

[29] Kitamura K, Sato K, Sawabe M, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) expressing CD4 T cells contribute plaque instability in acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2018, 82(8): 2128－2135.

[30] Javadifar A, Rastgoo S, Banach M, et al. Foam cells as therapeutic targets in atherosclerosis with a focus on the regulatory roles of non-coding RNAs[J].Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2529.

[31] Wu J, He S, Song Z, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185587.

[32] Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis[J]. Bio Med Res Int, 2016, 2016: 9582430.

[33] Ruan Q, Guan P, Qi W, et al. Porphyromonas gingivalis regulates atherosclerosis through an immune pathway[J]. Fronti Immunol, 2023, 14: 1103592.

[34] Fan T, Guo K, Cao F, et al. Study on the effect of periodontitis on renal tissue in atherosclerotic mice[J]. J Period Res, 2023, 58(3): 655－667.

[35] Brito LCW, DalBó S, Striechen TM, et al. Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(9): 1187－1198.

[36] Rapone B, Ferrara E, Qorri E, et al. Intensive periodontal treatment does not affect the lipid profile and endothelial function of patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. Biomedicines, 2022, 10(10): 2524.

[37] Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, et al. Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases: revisited[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 625579.

[38] Zhang J, Xie M, Huang X, et al. The effects of porphyromonas gingivalis on atherosclerosis-related cells[J]. Front Immunol, 2021, 12: 766560.

[39] Werheim ER, Senior KG, Shaffer CA, et al. Oral pathogen porphyromonas gingivalis can escape phagocytosis of mammalian macrophages[J]. Microorganisms, 2020, 8(9): 1432.

[40] Okano T, Ashida H, Suzuki S, et al. Porphyromonas gingivalis triggers NLRP3-mediated inflammasome activation in macrophages in a bacterial gingipains-independent manner[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(12): 1965－1974.

[41] Yang X, Pan Y, Xu X, et al. Sialidase deficiency in porphyromonas gingivalis increases IL-12 secretion in stimulated macrophages through regulation of CR3, lncRNA GAS5 and miR-21[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 100.

[42] Rho JH, Kim HJ, Joo JY, et al. Periodontal pathogens promote foam cell formation by blocking lipid efflux[J]. J Dent Res, 2021, 100(12): 1367－1377.

[43] Frambach SJCM, de Haas R, Smeitink JAM, et al. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(1): 152－190.

[44] Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis[J]. Bio Med Res Int, 2016, 2016: 9582430.

[45] Liu F, Wang Y, Xu J, et al. Effects of porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the expression of key genes involved in cholesterol metabolism in macrophages[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(5): 959－967.

[46] Kim DJ, Rho JH, Woo BH, et al. Periodontal pathogens modulate lipid flux via fatty acid binding protein 4[J]. J Dent Res, 2019, 98(13): 1511－1520.

[47] Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 430.

[48] Miyajima S, Naruse K, Kobayashi Y, et al. Periodontitis-activated monocytes/macrophages cause aortic inflammation[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5171.

[49] Nie R, Wu Z, Ni J, et al. Porphyromonas gingivalis infection induces amyloid-β accumulation in monocytes/macrophages[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(2): 479－494.

[50] Suh JS, Kim S, Boström KI, et al. Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial-mesenchymal transition in mice[J]. Int J Oral Sci, 2019, 11(3): 21.

[51] Koelwyn GJ, Corr EM, Erbay E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2018, 19(6): 526－537.

[52] Fan X, Zheng S, Chen C, et al. Sialidase facilitates Porphyromonas gingivalis immune evasion by reducing M1 polarization, antigen presentation, and phagocytosis of infected macrophages[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1173899.

[53] Fleetwood AJ, Lee MKS, Singleton W, et al. Metabolic remodeling, inflammasome activation, and pyroptosis in macrophages stimulated by porphyromonas gingivalis and its outer membrane vesicles[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 351.

[54] Sivanantham A, Alktaish W, Murugeasan S, et al. Caveolin-1 regulates OMV-induced macrophage pro-inflammatory activation and multiple Toll-like receptors[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1044834.

[55] Li Y, Cai Q, Li B, et al. The effect of porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on the pyroptosis of gingival fibroblasts[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 846－858.

（本文编辑：赵丽洁）