

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.09.009

· 综述 ·

异物反应中巨噬细胞调控在骨组织修复中的研究进展

魏诗敏¹, 汪媛婧¹, 黄雯¹, 陈奕帆², 杨仁丽³, 屈依丽³

1. 四川大学口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川 成都(610041); 2. 南方医科大学口腔医院修复科, 广东 广州(510280); 3. 四川大学口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院种植科, 四川 成都(610041)

【摘要】 异物反应是指生物材料植入体内后发生的主要由巨噬细胞和异物巨细胞参与的慢性炎症反应和伤口愈合反应。由于异物反应中巨噬细胞在植入材料后被招募至材料表面, 随后分泌一系列炎症因子并融合成异物巨细胞, 可能导致生物材料降解、环境应力开裂的发生。不仅如此, 巨噬细胞极化时间的延长及受相关受体的影响也可能导致纤维包裹等现象的发生, 从而导致预后不佳。部分学者致力于从巨噬细胞和异物巨细胞的角度来降低异物反应的相关研究, 具体通过调节相关炎症因子的分泌、减少M1型巨噬细胞的亚型并促进其向M2型巨噬细胞极化、调节巨噬细胞的融合及巨噬细胞相关受体表达以调节纤维化。新的免疫学观点认为异物反应中巨噬细胞具有成血管及成骨修复骨组织的潜能。为此, 长久以来再生医学里的金标准, 即具有不引起异物反应的惰性材料, 有望逐渐被具有调节组织活性和功能的新型材料取代。

【关键词】 异物反应; 巨噬细胞; 异物巨细胞; M2型巨噬细胞; 炎症因子; 骨组织修复; 调控



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)09-0591-07

【引用著录格式】 魏诗敏, 汪媛婧, 黄雯, 等. 异物反应中巨噬细胞调控在骨组织修复中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(9): 591-597.

Research progress in the regulation of macrophages in foreign body reaction in bone tissue repair WEI Shimin¹, WANG Yuanjing¹, HUANG Wen¹, CHEN Yifan², YANG Renli³, QU Yili³. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Prosthodontics, Stomatological Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; 3. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Implantology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: QU Yili, Email: qqyili@126.com, Tel: 86-18684023783

【Abstract】 The foreign body reaction refers to a chronic inflammatory reaction and a wound-healing reaction that mainly involve macrophages and foreign body giant cells, which occur after a biological material is implanted into the body. Since macrophages in the foreign body reaction are recruited to the surface of the material after implantation of the material, subsequent secretion of a series of inflammatory factors and fusion into foreign body giant cells may lead to the degradation of the biological materials and environmental stress cracking. Moreover, the prolongation of macrophage polarization and the influence of related receptors may also lead to the phenomenon of fiber encapsulation, resulting in poor prognosis. Some scholars are committed to reducing the response of foreign bodies from the perspective of macrophages and foreign body giant cells, specifically by regulating the secretion of related inflammatory factors, reducing the

【收稿日期】 2018-08-19; **【修回日期】** 2019-05-07

【基金项目】 国家自然科学基金项目(8187801); 国家重点研发计划项目(2016YFA0201703/2016YFA0201700); 广东省医学科研基金项目(A2016394)

【作者简介】 魏诗敏, 医师, 学士, Email: 346362921@qq.com

【通信作者】 屈依丽, 副教授, 博士, Email: qqyili@126.com, Tel: 86-18684023783

subtypes of M1 macrophages, promoting their polarization to M2 macrophages, and regulating the fusion of macrophages and selective expression of macrophage-associated receptors to regulate fibrosis. The new immunological view holds that macrophages have the potential to repair bone tissue *via* angioplasts and osteogenesis in foreign body reactions. Therefore, the gold standard that has long been considered in regenerative medicine, which is that an inert material does not cause a foreign body reaction, is expected to be gradually replaced by tissue engineering that regulates tissue activity and function.

【Key words】 foreign body reaction; macrophage; foreign body giant cell; M2 macrophages; inflammatory cytokine; bone repair; mediation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(9): 591-597.

随着科技的发展,各式各样的生物材料植入体内修复缺损已在口腔医学临床上得到了广泛的应用。口腔种植修复中,植入的生物材料主要有金属及陶瓷种植体、引导性骨再生术中模仿生物屏障的胶原膜及骨增量所使用的羟基磷灰石骨粉。然而,在生物材料植入体修复扩大修复治疗范围的同时,其带来的异物反应(foreign body reaction, FBR)可能影响预后。其中,巨噬细胞及异物巨细胞作为主要细胞参与其中。在过去的观点中,不引起异物反应的惰性材料是再生医学的金标准。近年来,研究关于如何降低异物反应、增强生物相容性成为了至关重要的课题之一,但也有免疫学的观点认为异物反应中该两种细胞在促进骨组织愈合中具有强大的潜能。

1 植入生物材料后的异物反应中巨噬细胞的行为

当生物材料植入体内后,材料与血液之间发生相互作用,宿主蛋白吸附于材料表面,形成基于血液的临时基质^[1]。临时基质起招募巨噬细胞和调控后期巨噬细胞行为的作用,这一能力受到材料表面性质的调节。临时基质富含转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、白三烯、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)等物质来募集外周血中的单核巨噬细胞等免疫细胞招募至损伤位点并吸附于材料表面。在这种临时基质形成后,急性炎症反应和慢性炎症反应依次发生。并且,受损部位将分泌趋化因子CCL2,其将单核细胞从脉管系统中募集到受损组织中并在激活后将其转化为巨噬细胞。肥大细胞脱颗粒和组胺分泌也起到招募巨噬细胞的效果,而其分泌的白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13则在异物反应后续发展上起重要作用^[2]。集聚材料表面的巨噬

细胞继续分泌PDGF、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等趋化因子募集更多的巨噬细胞至损伤位点吸附于材料表面,其中集落刺激因子还可诱导单核细胞向巨噬细胞转化。

随后,在细胞介导的免疫反应发生过程中, TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖等诱导下, Toll样受体被激活后巨噬细胞极化为经典型M1型巨噬细胞,其高表达CD68、诱导型一氧化氮合酶。该巨噬细胞被激活后将分泌TNF- α 、活性氧中间物(reactive oxygen intermediate, ROI)、IL-1 β 、白细胞介素-6、IL-12等一系列炎性介质,其中ROI的释放可能损伤周围细胞。不仅如此,巨噬细胞集落刺激因子与单核细胞的结合激活 DAP12/Syk 信号通路, DAP12 则结合细胞骨架来促进巨噬细胞融合形成异物巨细胞(foreign body giant cells, FBGCs),其与淋巴细胞、浆细胞一同形成异物肉芽肿^[3]。其中,巨噬细胞及异物巨细胞可释放ROI、降解酶和酸等降解介质降解材料。当被降解的材料为聚合物材料时,在外界应力的作用下,可能发生环境应力开裂,造成修复体的失败^[2,4-5]。

植入后7~14 d,在IL-4、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-13诱导下,巨噬细胞极化为替代活化型M2型巨噬细胞,高表达CD163、CD206、精氨酸酶1,分泌IL-10、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),主要功能为抑制炎症反应、促进创伤愈合及纤维变性,在骨组织修复中起到重要的作用。而M2型巨噬细胞又分为M2a、M2b、M2c、M2d四个亚型^[6]。

生物材料植入体内后,前期为M1细胞极化期,植入后7~14 d M1型巨噬细胞逐渐极化为M2型巨噬细胞。然而,过长的M1细胞极化期使得M2细胞增多,导致纤维增强因子的分泌增多,继而形

成纤维并包裹于种植体表面^[7]。并且,有研究表明,巨噬细胞可以通过分泌趋化因子CXC型趋化因子配体13(C-X-C motif ligand 13, CXCL13)募集下游的B细胞,加强纤维化,该过程受到集落刺激因子1受体(colony stimulating factor-1 receptor, CSF1R)调控^[8]。纤维包裹阻碍生物材料与周围环境接触,导致骨细胞不能附着于材料表面以形成新骨,造成不良的预后^[7]。

综上所述,异物反应中巨噬细胞导致植入材料降解、环境应力开裂、纤维包裹的发生最终使种植修复取得不理想的预后。关于如何调控该种细胞成为了亟待解决的课题之一。

2 异物反应中巨噬细胞的调控方法

如上文所述,异物反应受到巨噬细胞的招募、炎症因子的分泌、巨噬细胞亚型、融合及巨噬细胞相关受体五个部分影响。所以,本小节欲从这五个方面来阐述异物反应调控的方法。

2.1 调控巨噬细胞招募

巨噬细胞的招募主要受到趋化因子及其受体影响。CCL2或单核细胞趋化蛋白-1是一种极其强大的单核细胞趋化因子,其将单核细胞从脉管系统募集到受损组织中,并且在激活后将它们转化为巨噬细胞。趋化因子受体,例如CCR2,是在白细胞表面上表达的G蛋白偶联受体。表达的CCR2负责将单核细胞募集到组织损伤和炎症部位的信号转导。当CCL2从组织损伤部位释放时,它们向外扩散并最终激活血管内皮细胞。这反过来又诱导白细胞粘附到血管壁上。CCL趋化因子,如CCL2,与单核细胞表面上的特异性受体结合,并引发单核细胞定向迁移到损伤部位。

由此,调控CCL2及CCR2有望调节巨噬细胞的招募。Klueh等^[9]分别于趋化因子CCL2敲除及CCR2受体敲除的C57BL/6J鼠植入葡萄糖传感器,实验结果显示,4周后该位点的炎症和巨噬细胞的募集都减少了。相似地,Alieva等^[10]使用CCL2中和抗体显著抑制了巨噬细胞向胶质母细胞瘤募集。并且,细胞因子介导的细胞募集也可受到调节。Park等^[11]使用持续释放TGF- β 抑制剂曲尼司特的硅胶植入物于活体大鼠背部,实验结果显示,与未处理的硅氧烷植入物周围的胶囊厚度和胶原密度相比,胶囊厚度和胶原密度显著降低。这种变化可能归因于在急性炎症反应期间由早期TGF- β 介导的单核细胞募集的减少。

然而,调控并非仅为削弱招募巨噬细胞一种,有学者使用趋化因子招募抗炎型M2型巨噬细胞。Enam等^[12]将修饰过后的趋化因子CX3CL与聚(乙二醇)二丙烯酸酯整合以形成功能性水凝胶。实验结果显示,该水凝胶富集CX3CL,并在离体实验中显示可缓慢释放CX3CL至少一周。在切除性皮肤损伤小鼠模型中,植入该水凝胶观察到CD206阳性的M2型巨噬细胞及非经典单核细胞在局部增加。所以,适当地使用趋化因子招募抗炎亚群的方法也为我们带来新的思路。

巨噬细胞被招募后于材料的粘附与扩散也可被调控。Cui等^[13]使用可溶性信号素4D和肝素加载于钛晶传感器表面,实验结果显示,高可溶性信号素4D和低肝素材料表面巨噬细胞的粘附和扩散增加了。并且,使用石英晶体微天平显示巨噬细胞主要通过可溶性信号素4D-CD72的配体-受体作用介导粘附和扩散。更多机制仍有待进一步探索。

2.2 调控巨噬细胞细胞因子

粘附于材料表面后,减少巨噬细胞的炎症因子分泌是减弱异物反应影响的一种方法。其中,改变植入生物材料表面离子有望减少炎症因子的分泌。Igeta等^[14]以羟基磷灰石为对照,将RAW264.7细胞培养于表面羟基结构更多的碳酸化羟基磷灰石。经MetaMorph显微镜自动化与图像分析显示,碳酸化羟基磷灰石上巨噬细胞的扩散受到抑制,并且经ELISA法检测,炎症因子TNF- α 的分泌也受到了抑制,炎症反应减弱。Huang等^[15]采用人来源M1巨噬细胞培养于水性聚氨酯纳米颗粒(polyurethane nanoparticles, PUNPs)中。结果表明,通过细胞活力测试表面为羧基的PUNPs(PU-C)能更好地抑制M1巨噬细胞的活性,同时在Westernblot和qRT-PCR检测结果中表现出更强的抑制NF- κ B途径激活的能力,其下游的炎症信号含跨膜Toll样受体家族Pyrin域蛋白3及炎症因子IL-1 β 的表达相应地受到抑制。这说明,PU-C相对于没有羧基的PUNPs显现出更强的抑制炎症因子分泌反应的能力。

除此之外,有学者针对性地将抑制性受体整合于材料表面,得到更为直接抑制炎症因子分泌的结果。Kim等^[16]分别将骨髓来源的巨噬细胞及人单核细胞来源的巨噬细胞培养于一种特制的胶原表面,该种胶原上整合了巨噬细胞等免疫细胞表面广泛存在的抑制性受体配体—白细胞相关免

疫球蛋白样受体-1 (leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1, LAIR-1) 配体肽。在脂多糖的炎症诱导下,经修饰组相比对照组,两种来源的巨噬细胞炎症因子 TNF- α 分泌均显著减少。随后,使用小鼠巨噬细胞培养于该材料上,并加入 siRNA 抑制巨噬细胞 LAIR-1 的表达。在脂多糖的诱导下,抑制炎症因子 TNF- α 分泌的效果明显减弱了,该结果进一步说明了在胶原上整合 LAIR-1 能达到直接抑制炎症因子分泌降低炎症反应的效果。

2.3 调控巨噬细胞亚型

M1 型巨噬细胞为促炎型巨噬细胞,将其减少可以起到调控炎症的效果。Li 等^[17]在使用 IL-21 处理脂多糖诱导的巨噬细胞后,观察到 TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-6 等促炎因子的下调。另外,Li 等^[18]尝试在支架中加入具有抗炎能力的地塞米松后,在被脂多糖诱导过的 RAW264.7 细胞培养基上观察到抗炎序列增多,说明从支架中释放的地塞米松成功抑制了脂多糖诱导的 M1 型巨噬细胞及其分泌白细胞介素-6。这说明加入抗炎药物也可以达到抗炎的效果。Taraballi 等^[19]设计了既减少 M1 型巨噬细胞又增加 M2 型巨噬细胞的支架,即一种具有免疫调节能力的硫酸软骨素修饰的胶原支架。经实验数据表明,硫酸软骨素支架通过与脂多糖竞争 CD44 结合位点而阻止了 NF- κ B 核转位来调节巨噬细胞的表型。具体表现为 M1 型巨噬细胞促炎标记物诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 β 表达的下调及 M2 型巨噬细胞抗炎标记物 TGF- β 、精氨酸酶、IL-10 表达的上调。随后,将该胶原支架植入大鼠皮下模型中,在 72 h 观察到植入物周围浸润细胞数目减少,促炎基因表达显著下降。

并且,在适当的时期加入细胞因子可以促进细胞向 M2 型极化,M1 型巨噬细胞可受诱导成为 M2 型巨噬细胞。Hodgkinson 等^[20]使用金鱼的 IL-4/13 处理金鱼的肾原巨噬细胞后,观察到 M2 型巨噬细胞抗炎标记物精氨酸酶-2 的 mRNA 水平增加,说明了联合 IL-4/13 处理的巨噬细胞有向 M2 型极化的潜能。Makita 等^[21]发现 IL-10 能增强 IL-4 诱导的 CCL4 及精氨酸酶 1 的表达,说明了 IL-10 有促进 M2 型巨噬细胞分化的潜能。并且,He 等^[22]在离体实验中,成功地使用白细胞介素-33 诱导骨髓来源的间充质干细胞、巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化。

2.4 调控巨噬细胞的融合

调控随后阶段中巨噬细胞融合形成的异物巨细胞也是一种方法。Moore 等^[23]观察到 miR-233 敲除的小鼠和 miR-233 缺乏的细胞均有巨噬细胞融合增加的现象。不仅如此,其建立由聚二甲基硅氧烷诱导异物巨细胞融合的小鼠模型,随后将加载 miR-233 的聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒注入小鼠腹腔,使用荧光染色观察到异物巨细胞的形成受到了抑制。Kweon 等^[24]在 RAW264.7 中加入 IL-4 诱导其融合为异物巨细胞,实验组采用 4-己雷琐辛处理,使用 Westernblot 观察到抑制巨噬细胞融合形成异物巨细胞相关基因二酰甘油激酶 δ 的表达减少,并在显微镜中观察到异物巨细胞的数目显著减少。更多调控巨噬细胞融合为异物巨细胞的机制仍需进一步探索。

2.5 调控巨噬细胞相关受体

不仅如此,选择性抑制巨噬细胞受体可调控纤维化。Doloff 等^[8]使用 SLG20 藻酸盐 500 μ m 直径的球体(0.35 mL)植入野生型 C57BL/6 小鼠的腹膜内诱导异物反应并设其为对照组,实验组则在此基础上使用 CSF1R 抑制剂。经 RNA 分析显示,M1 及 M2 巨噬细胞的极化功能及其相关的细胞因子均未受到影响,而其下游的 B 细胞标记物 CD19 及纤维蛋白胶原 1A1 减少了。经 X 射线相位衬度成像及明场像显示,连续使用 CSF1R 抑制剂导致纤维完全消失。因此,在不损害巨噬细胞吞噬、细胞因子分泌功能的基础上,选择性抑制导致纤维化的巨噬细胞相关受体表达,为针对性地解决纤维包裹导致的不良反应提供可能性。

于此,异物反应可以通过调控巨噬细胞的招募、炎性反应、亚型、融合及其相关受体五个方面来调控异物反应。但在大量学者致力于研究降低异物反应从而增加生物相容性的同时,有新的观点认为该两种细胞可能具备促进骨组织修复的潜能,若能加以恰当利用,则有可能为骨组织愈合这一研究领域揭开新的篇章。

3 异物反应中巨噬细胞促进骨组织愈合的潜能

首先,适当调控异物反应中的巨噬细胞可以促进血管形成。传统观点认为 M2 型为成血管型巨噬细胞。但近年研究发现,无论在离体还是体内实验中 M1 型巨噬细胞均能促进血管生成^[25],并且能影响血管浸润支架材料^[26]。实际上,M1 型巨噬细胞及 M2 型巨噬细胞在组织愈合中起到了协

同的作用。其中, M1型巨噬细胞启动愈合过程, 而M2型巨噬细胞促进组织稳定和成熟。具体表现为M1型巨噬细胞和促炎细胞因子已被证明可刺激血管生成, 而M2型巨噬细胞可稳定血管生成, 促进成纤维细胞增殖和协调细胞外基质组装^[27]。Spiller等^[28]等制作设计了一种能在早期释放IFN- γ 以诱导M1型巨噬细胞, 并在第六天释放IL-4以诱导M2型巨噬细胞的骨再生支架。通过测试10种M1和M2标记物及4种细胞因子的分泌, 确定了这种支架可顺序性地增强M1和M2的极化。在小鼠皮下种植模型中, 在该材料植入后观察到新血管生成及更多的血管标记物CD31的产生。相似地, Li等^[29]设计了一种在前1~3天释放IFN- γ , 后逐渐释放硅诱导M2巨噬细胞的CaSiO₃- β -磷酸三钙支架。将人脐静脉内皮细胞与巨噬细胞共培养于该材料, 观察到更多血管生成; 将该材料植入C57BL/6小鼠皮下, 同样观察到更多CD31和血管生成。

不仅如此, 异物巨细胞也被报道具有成血管的潜能。Barbeck等^[30]使用两种大小的骨替代材料, 植入大鼠皮下后, 发现该模型中异物巨细胞和血管密度的增加呈一定相关性。随后, Barbeck等^[31]发现异种骨高温烧结材料可以使得异物巨细胞增加, 这也与血管形成增多有一定关联。而血管网络在骨组织修复中起到了至关重要的作用。有实验显示, 新生血管的形成促进了骨组织的愈合; 而在临床上, 缺血正是影响骨折愈合的危险因素^[32]。

并且, 合理地对外物反应进行调控可以促进骨组织愈合。M2型巨噬细胞被报道在组织愈合起到重要作用。Li等^[33]将二氧化铈包膜加载于HA上, 观察到培养于其上的RAW264.7细胞更倾向于向M2型巨噬细胞分化, 并且M2表面的标记物(CD163、CD206)、抗炎因子(TNF- α 和白细胞介素-6)、成骨相关基因(骨形成蛋白-2和IL-10)上调。Chen等^[34]使用 β -磷酸三钙促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞分化, 观察到了更多的骨形态发生蛋白-2, 并促进骨髓来源间充质干细胞成骨向分化。并且, Das等^[35]在大鼠下颌骨缺损模型中, 通过靶向激活鞘氨醇-1-磷酸受体招募了更多的M2型巨噬细胞, 并在治疗的第12周观察到了新骨的生成。相似的, Chu等^[36]观察到培养于加载具有抗炎能力的表没食子儿茶素没食子酸酯的胶原膜上的MC3T3-E1细胞促炎因子分泌下调。将该膜植入大

鼠颅骨缺损模型后, qRT-PCR结果显示, M1巨噬细胞相关基因CXCL1表达下调, 而M2巨噬细胞相关基因STAB1、CCR2、CCL2、CCL3表达上调。HE染色观察到更多M2型巨噬细胞, 说明其具有极化M2型巨噬细胞潜能^[37]。将该膜加载于纳米级别羟基磷灰石上后植入大鼠颅骨缺损模型, 观察到成骨的促进^[38], 而添加了聚乙二醇改良的该胶原膜抗炎效果更佳^[39]。

同样的, 需要在适当的时期极化M2型巨噬细胞。Loi等^[40]将M1型巨噬细胞与MC3T3细胞共培养后72 h后加入IL-4诱导其成为M2型巨噬细胞, 观察到比在之前加入IL-4, 碱性磷酸酶活性增高、骨钙素浓度增高、矿化基质增多, 表明骨愈合组织增多。次年, Córdova等^[41]做了相似的实验并进一步验证此现象, 观察到M1至M2型巨噬细胞转化过程中骨代谢因子CCL2/MCP-1、CCL5/RANTES、胰岛素样生长因子-1增加并促进了成骨。总的来说, 在适当的时期将M1转化为M2型巨噬细胞有望促进最佳骨组织修复。

4 展望

降低异物反应提高生物相容性是口腔生物材料修复缺损成功的关键因素之一。近年, 随着材料学的发展和修复治疗领域的拓展, 关于降低异物反应中巨噬细胞的研究引起了学界的关注。但与此同时, 免疫学的观点则认为对异物反应中这两种细胞加以应用在骨组织愈合中具备有很大的潜能。为此, 长久以来再生医学里的金标准, 即具有不引起异物反应能力的惰性材料, 有望逐渐被具有调节组织活性和功能的组织工程新型材料取代, 更多相关机制仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] Luttikhuisen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJ. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(7): 1955-1970.
- [2] Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials[J]. *Semi Immunol*, 2008, 20(2): 86-100.
- [3] Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, et al. Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials[J]. *Materials*, 2015, 8(9): 5671-5701.
- [4] Anderson JM, Jiang S. Implications of the acute and chronic inflammatory response and the foreign body reaction to the immune response of implanted biomaterials[M]. *Immune Response to Implanted Materials & Devices*, Springer, Cham, 2017: 15-36.
- [5] Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, et al. Macrophages, foreign body

- giant cells and their response to implantable biomaterials[J]. *Materials (Basel)*, 2015, 8(9): 5671-5701.
- [6] Chu C, Deng J, Sun X, et al. Collagen membrane and immune response in guided bone regeneration: recent progress and perspectives[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(5): 421-435.
- [7] Chen Z, Klein T, Murray RZ, et al. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials[J]. *Mater Today*, 2016, 19(6): 304-321.
- [8] Doloff JC, Veisoh O, Vegas AJ, et al. Colony stimulating factor-1 receptor is a central component of the foreign body response to biomaterial implants in rodents and non-human primates[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(6): 671-680.
- [9] Klueh U, Czajkowski C, Ludzinska I, et al. Impact of CCL2 and CCR2 chemokine/receptor deficiencies on macrophage recruitment and continuous glucose monitoring *in vivo*[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 86: 262-269.
- [10] Alieva M, Margarido AS, Wieleś T, et al. Preventing inflammation inhibits biopsy-mediated changes in tumor cell behavior[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7529.
- [11] Park S, Park M, Kima BH, et al. Acute suppression of TGF- β with local, sustained release of tranilast against the formation of fibrous capsules around silicone implants[J]. *J Control Release*, 2015, 200(4): 125-137.
- [12] Enam SF, Krieger JR, Saxena T, et al. Enrichment of endogenous fractalkine and anti-inflammatory cells *via* aptamer-functionalized hydrogels[J]. *Biomaterials*, 2017, 142: 52-61.
- [13] Cui Y, Zhou F, Bai H, et al. Real-time QCM-D monitoring of endothelial cells and macrophages adhering and spreading to SEMA4D/heparin surfaces[J]. *Colloid surface B*, 2018, 171: 522-529.
- [14] Igeta K, Kuwamura Y, Horiuchi N, et al. Morphological and functional changes in RAW264 macrophage-like cells in response to a hydrated layer of carbonate-substituted hydroxyapatite[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(4): 1063-1070.
- [15] Huang YJ, Hung KC, Hung HS, et al. Modulation of macrophage phenotype by biodegradable polyurethane nanoparticles: the possible relation between macrophage polarization and immune response of nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(23): 19436-19448.
- [16] Kim YK, Chu SH, Hsieh JY, et al. Incorporation of a ligand peptide for immune inhibitory receptor LAIR-1 on biomaterial surfaces inhibits macrophage inflammatory responses[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(24): 1700707.
- [17] Li SN, Wei W, Fu SP, et al. IL-21 Modulates release of proinflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways[J]. *Mediat Inflamm*, 2013: 12.
- [18] Li X, Wang Y, Wang Z, et al. Composite PLA/PEG/nHA/dexamethasone scaffold prepared by 3D printing for bone regeneration [J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(6): e1800068.
- [19] Taraballi F, Corradetti B, Minardi S, et al. Biomimetic collagenous scaffold to tune inflammation by targeting macrophages[J]. *J Tissue Eng*, 2016, 7: 2041731415624667.
- [20] Hodgkinson JW, Fibke C, Belosevic M. Recombinant IL-4/13A and IL-4/13B induce arginase activity and down-regulate nitric oxide response of primary goldfish (*Carassius auratus* L.) macrophages[J]. *Dev Comp Immunol*, 2016, 67: 377-384.
- [21] Makita N, Hizukuri Y, Yamashiro K, et al. IL-10 enhances the phenotype of M2 macrophages induced by IL-4 and confers the ability to increase eosinophil migration[J]. *Int Immunol*, 2015, 27(3): 131-141.
- [22] He R, Yin H, Yuan B, et al. IL-33 improves wound healing through enhanced M2 macrophage polarization in diabetic mice [J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 42-49.
- [23] Moore LB, Sawyer AJ, Saucier-Sawyer J, et al. Nanoparticle delivery of miR-223 to attenuate macrophage fusion[J]. *Biomaterials*, 2016, 89: 127-135.
- [24] Kweon HY, Kim SG, Choi JY. Inhibition of foreign body giant cell formation by 4-hexylresorcinol through suppression of diacylglycerol kinase δ gene expression[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8576-8584.
- [25] Spiller KL, Anfang R, Spiller KJ, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4477-4488.
- [26] Sussman EM, Halpin MC, Muster J, et al. Porous Implants modulate healing and induce shifts in local macrophage polarization in the foreign body reaction[J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(7): 1508-1516.
- [27] Spiller KL, Koh TJ. Macrophage-based therapeutic strategies in regenerative medicine[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 122: 74-83.
- [28] Spiller KL, Nassiri S, Witherell CE, et al. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 194-207.
- [29] Li T, Peng M, Yang Z, et al. 3D-printed IFN- γ -loading calcium silicate- β -tricalcium phosphate scaffold sequentially activates M1 and M2 polarization of macrophages to promote vascularization of tissue engineering bone[J]. *Acta Biomater*, 2018, 71: 96-107.
- [30] Barbeck M, Dard M, Kokkinopoulou M, et al. Small-sized granules of biphasic bone substitutes support fast implant bed vascularization[J]. *Biomater*, 2015, 5(1): e1056943.
- [31] Barbeck M, Motta A, Migliaresi C, et al. Heterogeneity of biomaterial-induced multinucleated giant cells: possible importance for the regeneration process?[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(2): 413-418.
- [32] Ng J, Spiller K, Bernhard J, et al. Biomimetic approaches for bone tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(5): 480-493.
- [33] Li K, Shen Q, Xie Y, et al. Incorporation of cerium oxide into hydroxyapatite coating regulates osteogenic activity of mesenchymal stem cell and macrophage polarization[J]. *J Biomater Appl*, 2017, 31(7): 1062-1076.
- [34] Chen Z, Wu C, Gu W, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow MSCs by β -tricalcium phosphate stimulating macrophages *via* BMP2 signalling pathway[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1507-1518.
- [35] Das A, Segar CE, Hughley BB, et al. The promotion of mandibular

- defect healing by the targeting of S1P receptors and the recruitment of alternatively activated macrophages[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(38): 9853-9862.
- [36] Chu C, Deng J, Xiang L, et al. Evaluation of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) cross-linked collagen membranes and concerns on osteoblasts[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 67: 386-394.
- [37] Chu C, Liu L, Wang Y, et al. Macrophage phenotype in the epigallocatechin-3-gallate (EGCG)-modified collagen determines foreign body reaction[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(6): 1499-1507.
- [38] Chu C, Deng J, Man Y, et al. Evaluation of nanohydroxyapatite (nano-HA) coated epigallocatechin-3-gallate (EGCG) cross-linked collagen membranes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 258-264.
- [39] Chu C, Deng J, Hou Y, et al. Application of PEG and EGCG modified collagen-base membrane to promote osteoblasts proliferation [J]. *Mat Sci Eng C*, 2017, 76: 31-36.
- [40] Loi F, Córdova LA, Zhang R, et al. The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis *in vitro*[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 15.
- [41] Córdova LA, Loi F, Lin TH, et al. CCL2, CCL5 and IGF-1 participate in the immunomodulation of osteogenesis during M1/M2 transition *in vitro*[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105(11): 3069-3076.

(编辑 张琳)



官网



公众号

· 短讯 ·

热烈祝贺《口腔疾病防治》杂志被世界著名检索系统DOAJ收录

本刊编辑部于2019年5月16日收到The DOAJ Team的邮件正式通知《口腔疾病防治》杂志已被DOAJ收录。

DOAJ(Directory of Open Access Journals)为全球最具影响力的开放获取期刊数据库之一,由瑞典Lund大学于2003年创建,该系统对期刊遴选和收录的标准高、要求严;收录期刊的文章均经过严格的同行评议或评审,质量高并与期刊同步免费下载全文,在学术研究方面有极高的参考价值。目前,DOAJ已收录全世界130个国家13 280种期刊,涵盖自然科学和社会科学各个领域。截止2017年12月31日,我国被DOAJ收录的期刊为121种,其中大陆71种,香港地区20种,台湾地区30种。

《口腔疾病防治》杂志被DOAJ收录,将进一步提高本刊的国际影响力,促进本刊国际化发展。

南方医科大学口腔医院《口腔疾病防治》编辑部