

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.12.008

· 综述 ·

B细胞激活因子在牙周炎发生发展中的作用

张正^{1,2}, 王左敏²

1. 天津市口腔医院, 天津市口腔功能重建重点实验室, 南开大学口腔医院牙周科, 天津(300041); 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院口腔科, 北京(100020)

【摘要】 B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)为B细胞的关键调节因子, 针对BAFF的调控被认为是治疗多种免疫炎症性疾病的潜在靶标。牙周炎可促进局部和全身BAFF因子表达, 同时BAFF已被证实能够加重牙周炎B细胞免疫反应和组织破坏过程。此外, BAFF还可激发CD4⁺T细胞免疫反应, 并抑制调节性T细胞和M2型巨噬细胞免疫反应, 进而改变多种免疫炎症性疾病的发病过程。然而, 上述生物学效应是否为BAFF加重牙周炎的重要原因仍缺乏直接证据, 亟待开展相关研究予以证实。本文将就BAFF在牙周炎发生和进展中的表达及作用进行综述, 旨在为开展BAFF牙周致病机制研究提供理论依据。

【关键词】 牙周炎; B细胞; B细胞激活因子; 免疫反应; 唾液; 龈沟液; 外周血; CD4⁺; 调节性T细胞; M2型巨噬细胞

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)12-0796-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



【引用著录格式】 张正, 王左敏. B细胞激活因子在牙周炎发生发展中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(12): 796-800.

Role of B cell activating factor in the development of periodontitis ZHANG Zheng^{1,2}, WANG Zuomin². 1. Department of Periodontology, Tianjin Stomatological Hospital, Tianjin Key Laboratory of Oral Function Reconstruction, Nankai University, Tianjin 300041, China; 2. Department of Stomatology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WANG Zuomin, Email: wzuomin@sina.cn, Tel: 86-10-85231492

【Abstract】 B cell activating factor (BAFF) is the key regulator of B cells and is considered as a potential therapeutic target for immune inflammatory diseases. Periodontitis can promote local and systemic BAFF factor expression, whereas BAFF aggravates B cell immune responses and tissue destruction in periodontitis. In addition, BAFF also stimulates CD4⁺T cell response and inhibits regulatory T cell and M2 macrophage responses, thus changing the pathogenesis of a variety of immune inflammatory diseases. However, whether the biological effect mentioned above is an important mechanism by which BAFF aggravates periodontitis still lacks direct evidence and should be confirmed in future research. To provide a theoretical basis for the study of the pathogenic mechanism of BAFF, the expression and role of BAFF in periodontitis is reviewed in this article.

【Key words】 periodontitis; B cell; B cell activating factor; immune response; saliva; gingival crevicular fluid; peripheral blood; CD4⁺; regulatory T cell; M2 macrophage

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(12): 796-800.

牙周炎为人类最为常见的免疫炎症性疾病之一, 同时也是引起牙齿缺失和危害全身健康主要

的口腔疾病^[1]。牙周致病菌感染诱发的宿主过度免疫反应被认为是牙周炎发病的重要机制, 涉及的主要免疫细胞包括: 中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、T细胞和B细胞等^[2]。笔者所在课题组前期通过调控B细胞免疫反应明显改善了牙周炎的组织破坏程度, 这说明针对B细胞的调控有潜力成为牙周炎的治疗策略^[3]。B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)是B细胞发育必不可少的细胞

【收稿日期】 2020-03-07; **【修回日期】** 2020-04-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870763)

【作者简介】 张正, 主治医师, 博士研究生在读, Email: zhangzh-dr@sina.com

【通信作者】 王左敏, 教授, 博士, Email: wzuomin@sina.cn, Tel: 86-10-85231492

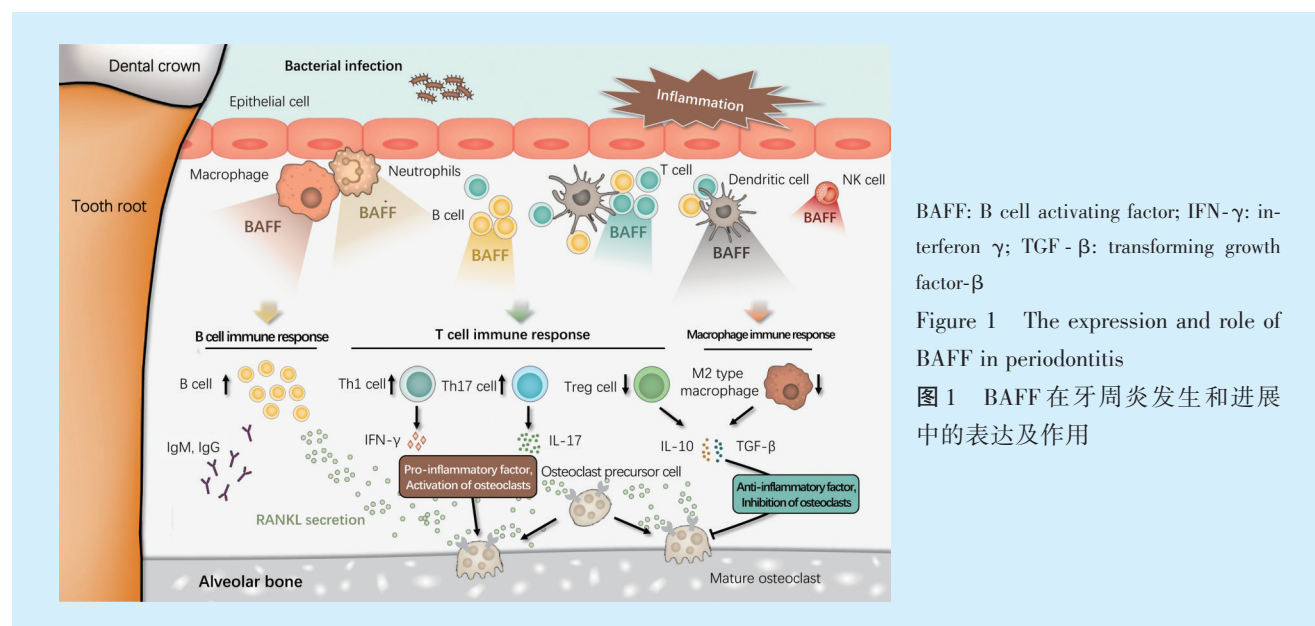
因子,其在增强B细胞免疫炎症反应方面具有重要作用^[4]。BAFF已被证实能够调控牙周炎B细胞免疫反应和组织破坏过程,但BAFF的牙周致病机制尚未完全明了^[5]。本文将就BAFF在牙周炎发生和进展中的表达及作用进行综述,旨在为开展BAFF牙周致病机制研究提供依据。

1 BAFF的生物学特性

BAFF是B细胞分化和保持稳态的关键调节因子,又称为B淋巴细胞激活因子(B lymphocyte stim-

ulator, BLyS),属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族的一员^[6]。BAFF能够在细胞表面以膜结合形式表达,是一种由285个氨基酸组成的II型跨膜蛋白。在经过蛋白酶切割后,BAFF还能够以可溶性蛋白(由152个氨基酸组成)的形式释放至胞外^[7]。在免疫炎症反应中,机体多种免疫细胞均能表达和分泌BAFF,包括:T细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞以及自然杀伤细胞等^[8](图1)。

BAFF可通过结合于三种受体发挥生物学功



能,分别是BAFF受体(BAFF receptor, BAFF-R), B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)和跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子(transmembrane activator and calcium modulating cyclophilin ligand interactor, TACI)^[9]。这三种受体可在不同发育阶段的B细胞中表达,其中BAFF-R是B细胞发育过程中第一个表达的受体,也是过渡性和幼稚B细胞存活所需的唯一受体,它对于维持幼稚B细胞的存活至关重要^[8]。BCMA可在生发中心B细胞和终末分化B细胞中表达^[8],其功能则仅限于维持浆细胞的稳定和B细胞的抗原提呈^[10]。TACI主要在活化的B细胞中表达^[8],TACI主要负责调节BAFF诱导的浆细胞生成和T细胞非依赖性的免疫球蛋白的类型转换和分泌^[10]。

2 BAFF在牙周炎发生和进展过程中的表达

近年来,BAFF已被证实能够在系统性红斑狼疮^[11],类风湿性关节炎^[12]和慢性阻塞性肺病^[13]等

多种免疫炎症性疾病中发挥关键致病作用。牙周炎作为一种常见的免疫炎症性疾病,同样存在BAFF的高表达。

2.1 BAFF在牙周炎患者唾液、龈沟液和牙龈组织中的表达

牙周炎发生和进展过程中,BAFF被发现能够高表达于唾液、龈沟液和牙龈组织。早在2005年Pers等^[14]就发现,舍格伦综合征患者唾液中升高的BAFF表达与牙周临床指标,特别是牙周探诊深度(probing depth, PD)显著正相关($R^2 = 0.70$, $P < 0.01$)。Gümüş等^[15]对101例有妊娠期糖尿病的妊娠期女性进行龈沟液BAFF检测后,发现有牙龈炎症的妊娠期糖尿病女性龈沟液内BAFF表达水平显著高于无牙龈炎的妊娠期糖尿病女性。Akcılı等^[16]对全身健康人群进行牙周检查和BAFF检测后,发现牙龈炎患者唾液和龈沟液内BAFF表达水平均高于牙周健康者,同时唾液和龈沟液内BAFF表达水平均与菌斑指数(plaque index, PI)(唾液:

$r = 0.39, P < 0.01$; 龈沟液: $r = 0.61, P < 0.01$)和牙周探诊出血(bleeding on probing, BOP)(唾液: $r = 0.29, P < 0.05$; 龈沟液: $r = 0.52, P < 0.01$)显著正相关。Abe等^[5]在对临床牙周炎样本和实验动物模型进行分析后,发现牙周炎患者和实验动物局部牙龈组织BAFF基因和蛋白表达水平均显著增加。可以看出,牙周炎症状态下,口腔内存在明显增高的BAFF表达,高表达的BAFF甚至在牙龈炎症时即可出现。

2.2 BAFF在牙周炎患者外周血中的表达

牙周炎发生和进展过程中,患者外周血BAFF水平同样发生显著改变。研究显示,牙龈炎患者血清BAFF水平明显高于牙周健康者,外周血BAFF水平与PI显著正相关($r = 0.34, P < 0.05$)^[16]。在妊娠期糖尿病人群中,伴牙龈炎的患者血清BAFF水平显著高于不伴牙龈炎者,同时血清BAFF与PI($r = 0.26, P < 0.01$)、PD($r = 0.28, P < 0.01$)和BOP($r = 0.28, P < 0.01$)均正相关^[15]。Nile等^[17]对200例全身健康受试者进行BAFF检测后,发现牙周炎患者外周血BAFF表达水平高于健康对照组($P < 0.05$),同时BAFF的表达与PD($r = 0.28, P < 0.01$)和附着丧失程度(attachment loss, AL)($r = 0.28, P < 0.01$)显著正相关。Gümüş等^[18]开展的病例对照研究得到了相似的结论,显示牙周炎患者升高的血清BAFF水平除了与PD($r = 0.74, P < 0.01$)和AL($r = 0.74, P < 0.01$)相关之外,还与PI($r = 0.61, P < 0.01$)和BOP($r = 0.61, P < 0.01$)显著正相关^[18]。同时,Gümüş等^[19]研究显示,在伴和不伴系统性疾病(类风湿关节炎、骨质疏松症)的牙周炎患者血清中均可检测到BAFF的存在,并且血清BAFF与BOP显著正相关($P < 0.01$)。BAFF在自身免疫性病变、感染、癌症和过敏等多种全身性疾病中发挥重要作用,牙周炎对全身BAFF表达的影响很可能会间接改变上述疾病的病变过程。

3 BAFF在牙周炎发生发展过程中的作用

尽管BAFF是B细胞分化和保持稳态的关键调节因子,它同样能够直接或间接对T细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞发挥调节作用,进而改变多种免疫炎症性疾病的发病过程。

3.1 BAFF可增加炎症部位B细胞数量

本课题组前期进行的免疫细胞浸润谱数据分析显示,B细胞为炎症牙龈组织浸润水平增加最为

显著的免疫细胞之一^[20]。数量增加的B细胞是诱导牙槽骨破坏的重要因素,B细胞缺陷型牙周炎小鼠骨质破坏明显减少^[2]。同时,B细胞还是牙周组织核因子 κ B受体活化剂配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)的重要来源,它能够诱导RANKL依赖性的牙槽骨破坏^[21]。研究显示,免疫炎症反应中表达增加的BAFF可抑制B细胞凋亡,增加B细胞数量^[22]。相反,使用单克隆抗体抑制牙龈局部BAFF,可显著降低B细胞的数量和牙周组织破坏的程度^[5]。

3.2 BAFF可介导B细胞亚型转变

牙周炎发病过程中,B细胞亚型改变同样能够影响牙周炎的组织破坏过程^[23]。据报道,健康牙龈组织以免疫球蛋白非分泌型B细胞为主,随着牙周炎的进展细胞浸润逐渐转变为以IgG和IgM分泌型B细胞和浆细胞为主^[2]。研究显示,BAFF转基因小鼠IgG和IgM产生量显著增加^[24]。抑制BAFF可显著降低免疫炎症反应局部以及血清IgG、IgM的水平^[13,25]。体外实验中,重组BAFF可以剂量依赖方式促进B细胞产生IgM^[25]。上述研究均说明,BAFF可在介导B细胞亚型转变中发挥作用。

3.3 BAFF可促进CD4⁺T细胞聚集

炎症牙龈组织中至少有两种CD4⁺T细胞聚集,即辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)和Th17细胞^[23]。BAFF可诱导Th1反应,增加干扰素 γ 产生,促进炎症细胞向病变部位聚集^[26]。BAFF可激发Th17细胞,通过白细胞介素-17调节组织炎症^[27]。动物实验显示,白细胞介素-17是一种与牙槽骨破坏密切相关的细胞因子^[28]。因此,BAFF调控的CD4⁺T细胞在牙周炎进展中发挥何种作用,将是学者开展BAFF牙周致病机制研究的重要方向。

3.4 BAFF可抑制调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)产生

Tregs是免疫系统的—个关键调节因子,它能够抑制其他免疫细胞的活性,进而缓解牙周炎症反应和组织破坏程度^[29]。BAFF能够通过调节白细胞介素-2和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的方式,抑制Tregs的产生^[30]。动物实验显示,沉默BAFF能够明显增加Tregs的数量,并缓解多种免疫炎症性疾病的发病过程,包括:自身免疫性关节炎^[31]和过敏反应性气管炎^[30]等。因此,BAFF对牙周组织破坏的调控是否与浸润水平改变的Tregs有关,仍是将来开展BAFF牙

周致病机制研究的重要内容。

3.5 BAFF可减少M2型巨噬细胞数量

炎症牙龈组织中的巨噬细胞主要分为2种亚型,即:M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞可诱导破骨细胞性骨吸收,而M2型巨噬细胞能够缓解牙槽骨破坏,在牙周炎发病过程发挥保护作用^[32]。研究显示,BAFF能够抑制M2型巨噬细胞的产生,而应用BAFF拮抗剂可以明显增加M2型巨噬细胞的数量,进而减轻免疫炎症反应中组织破坏程度^[33]。考虑到M2型巨噬细胞在缓解牙槽骨破坏的重要作用,在将来开展BAFF牙周致病机制研究过程中,还应对M2型巨噬细胞浸润状况进行深入探讨。

4 结束语

综上所述,现有证据表明牙周炎发生和进展过程中存在BAFF因子的高表达。同时,局部高表达的BAFF因子在炎症性组织破坏中发挥重要作用。针对BAFF的调控已被认为是治疗多种免疫炎症性疾病的潜在靶标,包括:类风湿性关节炎、牛皮癣和动脉粥样硬化等^[4]。BAFF能否成为牙周炎潜在的治疗策略,目前还缺乏深入的机制研究予以证实。此外,BAFF还在多种全身性疾病中高表达,并发挥重要致病作用。然而,BAFF能否成为牙周炎和全身性疾病双向联系的重要原因,同样需要开展相关研究予以探讨。

参考文献

- [1] D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(12): 954-965.
- [2] Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B cells in periodontal disease: new functions in a complex scenario[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): e3949.
- [3] Zhao Q, Hu Y, Deng S, et al. Cytidine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotides in combination with CD40 ligand decrease periodontal inflammation and alveolar bone loss in a TLR9-independent manner[J]. *J Appl Oral Sci*, 2018, 26: e20170451.
- [4] Kyaw T, Toh BH, Bobik A. Evolving BAFF targeted therapies for preventing acute myocardial infarctions and ischemic strokes[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1): 7-12.
- [5] Abe T, AlSarhan M, Benakanakere MR, et al. The B cell-stimulatory cytokines BlyS and APRIL are elevated in human periodontitis and are required for B cell-dependent bone loss in experimental murine periodontitis[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1427-1435.
- [6] Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17050-17063.
- [7] Nakayamada S, Tanaka Y. BAFF- and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases[J]. *Inflamm Regen*, 2016, 36: 6.
- [8] Irure-Ventura J, San Segundo D, Rodrigo E, et al. High pretransplant BAFF levels and B-cell subset polarized towards a memory phenotype as predictive biomarkers for antibody-mediated rejection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 779.
- [9] Ferraccioli G, Gremese E. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptors: fakes and facts[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(3): 291-292.
- [10] Sakai J, Akkoyunlu M. The role of BAFF system molecules in host response to pathogens[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(4): 991-1014.
- [11] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 365-373.
- [12] Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 537-544.
- [13] Seys IJ, Verhamme FM, Schinwald A, et al. Role of B cell-activating factor in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(6): 706-718.
- [14] Pers JO, D'Arbonne F, Devauchelle-Pensec V, et al. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjogren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8): 2411-2414.
- [15] Gümüş P, Ozcaka O, Ceyhan-Ozturk B, et al. Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(3): 387-397.
- [16] Akcalı A, Kahraman ÇS, Gümüş P, et al. The association between thalassemia major and periodontal health[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(9): 1047-1057.
- [17] Nile CJ, Sherrabeh S, Ramage G, et al. Comparison of circulating tumour necrosis factor superfamily cytokines in periodontitis patients undergoing supportive therapy: a case-controlled cross-sectional study comparing smokers and non-smokers in health and disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2013, 40(9): 875-882.
- [18] Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, et al. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor-alpha in patients with periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(2): 270-280.
- [19] Gümüş P, Buduneli E, Biyikoglu B, et al. Gingival crevicular fluid and serum levels of APRIL, BAFF and TNF-alpha in rheumatoid arthritis and osteoporosis patients with periodontal disease[J]. *Arch Oral Biol*, 2013, 58(10): 1302-1308.
- [20] Zhang Z, Yuan W, Deng J, et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117: 110-121.
- [21] Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(3): 987-998.

- [22] Polverino F, Cosio BG, Pons J, et al. B cell-activating factor. An orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(6): 695-705.
- [23] Yu P, Hu Y, Liu Z, et al. Local induction of B cell interleukin-10 competency alleviates inflammation and bone loss in ligature-induced experimental periodontitis in mice[J]. *Infect Immun*, 2016, 85(1): e00645-16.
- [24] Steri M, Orru V, Idda ML, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk[J]. *NEJM*, 2017, 376(17): 1615-1626.
- [25] Morissette MC, Gao Y, Shen P, et al. Role of BAFF in pulmonary autoantibody responses induced by chronic cigarette smoke exposure in mice[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(24): e13057.
- [26] Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2011, 378(9795): 1015-1026.
- [27] Lai KQ, King HO, Zheng BJ, et al. Local BAFF gene silencing suppresses Th17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 105(39): 14993-14998.
- [28] Eskin MA, Jotwani R, Abe T, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(5): 465-473.
- [29] Liu Z, Chen X, Zhang Z, et al. Nanofibrous spongy microspheres to distinctly release miRNA and growth factors to enrich regulatory T cells and rescue periodontal bone loss[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9785-9799.
- [30] Tang X, Tong X, An Y. BAFF gene silencing attenuates allergic airway inflammation by promoting the generation of Tregs *via* activating pro-Treg cytokines[J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117172.
- [31] Zhao Y, Sun X, Yang X, et al. Tolerogenic dendritic cells generated by BAFF silencing ameliorate collagen-induced arthritis by modulating the Th17/regulatory T cell balance[J]. *J Immunol*, 2020, 204(3): 518-530.
- [32] Zhuang Z, Yoshizawa-Smith S, Glowacki A, et al. Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 200-208.
- [33] Zhou B, Zhang H, Su X, et al. Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 19.

(编辑 张琳)



官网



公众号

· 短讯 ·

欢迎订阅 2021 年《口腔医学研究》杂志

《口腔医学研究》(原名口腔医学纵横)为武汉大学口腔医学院主办、国内外公开发行的口腔医学专业学术期刊。是科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》核心期刊,美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼索引》(国际医学科学数据库)收录期刊。

《口腔医学研究》创刊于 1985 年 6 月,现任主编为陈智教授,编委会由 18 家国内知名口腔医学院校各学科专家组成。《口腔医学研究》创刊 30 多年来,始终坚持刊物的科学性、实用性,面向院、系和基层,以普及、提高、服务为宗旨。最快捷地报道国内外口腔医学的新进展、新技术,为口腔医学临床和科研及教学服务,为读者服务。辟有专家论坛、基础研究论著、临床研究论著、讲座、综述、病例报道、学术动态、会务消息等栏目,读者对象为全国各地口腔医疗、教学、科研人员、口腔专业学生、护理、医技人员等。《口腔医学研究》也可国内外各医疗器械、材料、药品和保健牙膏生产商或经营商刊登广告,是国家认定的处方药广告的宣传媒体。

《口腔医学研究》为月刊,每月 28 日出版。每期定价 7.00 元,全年 12 期,共 84.00 元(含邮资),欢迎广大读者到当地邮局订阅。如错过邮局订阅时间,可随时向编辑部邮购。编辑部地址:武汉市洪山区珞瑜路 237 号武汉大学口腔医学院,邮政编码:430079。电话:027-87686117,传真:027-87873260。http://www.kqyxj.com, E-mail:kqyxj@163.com。

《口腔医学研究》国内统一刊号:CN 42-1682/R,国际标准出版物号:ISSN 1671-7651。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局,邮发代号 38-119。国外总发行:中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱),国外代号 6427BM。广告发布登记编号:鄂广登准字(2019)420000008。