

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.001

· 专家论坛 ·

## B细胞骨免疫在牙周炎中的作用

林晓萍, 韩亚琨

中国医科大学附属盛京医院口腔科, 辽宁 沈阳(110004)



**【通信作者简介】** 林晓萍,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。现任中国医科大学附属盛京医院口腔综合门诊主任,兼任中华口腔医学会牙周病学专业委员会常务委员;中华口腔医学会老年口腔专业委员会委员;辽宁省口腔医学会常务理事;辽宁省老年口腔医学专业委员会主任委员;辽宁省牙周病学专业委员会副主任委员。《上海口腔医学》编委;1987年毕业于中国医科大学,曾于日本昭和大学、美国哈佛大学等著名学府从事牙周炎免疫研究工作。累计承担国家自然科学基金面上项目、国家教育部高等学校博士学科点专项科研基金、中华口腔医学会创新基金、辽宁省科研基金等10余项。在国内外专业期刊发表论文100余篇,其中SCI收录20余篇;培养博士及硕士研究生40余人。获得辽宁省科技进步二等奖2项。

**【摘要】** 牙槽骨吸收是牙周炎最为重要的病理特征,也是导致牙齿松动脱落、口腔功能异常的最主要原因。最新研究表明,宿主免疫是牙周炎过程中导致牙槽骨吸收的最主要因素。这一过程中所涉及的抗体、免疫细胞及炎症因子可引发局部成骨-破骨平衡紊乱,造成骨破坏。这种骨系统与免疫系统间的密切交互作用称为骨免疫。鉴于牙周炎宿主的主要免疫类型为适应性体液免疫,B细胞骨免疫在牙周炎发生发展过程中就显得尤为重要。因此,探索、揭示B细胞骨免疫,就成为深度解析牙周炎发生、发展与转归的有效途径。已有研究证实B细胞的发育过程伴随着骨密度或形态的改变,笔者回顾B细胞骨免疫在牙周炎病理进程中的作用相关研究表明,B细胞通过转录因子(如RANKL、PU.1、E2A等)调控骨细胞系的发育过程,此外,由B细胞所表达的多种细胞因子(如IFN- $\gamma$ 、IL-17、IL-10、TGF- $\beta$ 等)亦可参与骨系统细胞的调节。

**【关键词】** 牙周炎; B细胞; 骨免疫; 细胞因子; 骨吸收; 转录因子; 核因子 $\kappa$ -B配体受体激活剂;  $\gamma$ -干扰素; 白细胞介素-17; 白细胞介素-10

**【中图分类号】** R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)04-0205-09



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 林晓萍,韩亚琨. B细胞骨免疫在牙周炎中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(4): 205-213.

**The role of B cell osteoimmunity in periodontitis** LIN Xiaoping, HAN Yakun. Department of Stomatology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: LIN Xiaoping, Email: xiaoping\_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

**【Abstract】** As the most important pathological feature of periodontitis, alveolar bone resorption also results in tooth loss and oral dysfunction. According to recent research, the host immune response is the major factor leading to alveolar bone resorption. Antibodies, immune cells and inflammatory cytokines involved in this procedure cause an imbalance of bone formation and destruction, which is called osteoimmunity. Given the importance of adaptive humoral immunity during periodontitis, B cells are considered crucial in the development of periodontitis. Therefore, establishing B cell osteoimmunity is an effective way for us to deeply assess the start, development and prognosis of periodontitis. It has been proven that the development process of B cells is accompanied by changes in bone density or morphology. We have re-

**【收稿日期】** 2019-08-19; **【修回日期】** 2019-10-03

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81570988)

**【通信作者】** 林晓萍,教授,博士, Email: xiaoping\_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

viewed previous literature to understand the role of B cell bone immunity in the pathological process of periodontitis, and the results showed that B cells regulate the development of bone cell lines through transcription factors (such as RANKL, PU.1, E2A, etc.). In addition, various cytokines expressed by B cells (such as IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-10, TGF- $\beta$ , etc.) can participate in the regulation of bone cells.

**[Key words]** periodontitis; B cell; osteoimmunity; cytokine; bone absorption; transcription factor; nuclear factor kappa-B ligand receptor activator; interferon- $\gamma$ ; interleukin-17; interleukin-10

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(4): 205-213.**

牙周炎是最常见的口腔疾病之一,有报导显示全球有近40亿人罹患牙周炎。轻度牙周炎的发病率可达35%,中、重度牙周炎则约为11%<sup>[1]</sup>。牙周炎可引发咀嚼、语音、发育及美观等局部功能异常,同时还被证实与糖尿病、心脑血管疾病及某些肿瘤密切相关<sup>[2]</sup>。

作为牙周炎的始动因素,牙周致病菌的作用不可忽视。在生理状态下,龈下菌斑与宿主免疫间存在微妙的动态平衡,这种平衡一方面维持了牙周生理结构的稳定,另一方面也防止了病理性破坏。在病理情况下,牙周致病菌数量增多或毒力增强,导致原有免疫微环境的稳态失衡,牙周组织发生破坏,这一病理过程即为牙周炎<sup>[3]</sup>。过往研究认为来自牙周致病菌的内毒素、外毒素和酶是造成牙周组织发生溶解、吸收的主要原因。然而随着研究的进一步深入,学者们发现单纯的菌群紊乱不足以引发严重的骨吸收。牙周致病菌感染后可引发宿主的固有免疫和适应性免疫应答,参与这一过程的免疫细胞、炎症因子及抗体等,才是造成牙周组织破坏的主要因素<sup>[4]</sup>。有学者指出,免疫系统和骨系统间存在着密不可分,互相调控的交互机制,这种现象被称为骨免疫。骨免疫广泛存在于生理及病理状态下,并被证实其在多种骨系统相关疾病中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。因此,研究牙周炎骨免疫对明晰牙周炎病理机制,寻求牙周炎治疗依据十分重要。

牙周炎宿主的免疫类型主要为针对牙周致病菌的适应性体液免疫,故B细胞在牙周炎发生发展过程中是尤为重要的<sup>[6]</sup>。在这一过程中,B细胞以其优异的抗体分泌功能、抗原提呈功能以及T细胞活化效应而备受关注。而且,B细胞与骨细胞、骨代谢细胞具有同源性,其骨免疫效应也是不可忽视的<sup>[7]</sup>。本文就B细胞骨免疫在牙周炎病理进程中的作用予以述评,以期对相关研究提供总结与参考。

## 1 B细胞与牙周炎

B细胞是体液免疫中不可或缺的参与者,可产生不同的特异性抗体中和抗原。无论哪一种B细胞亚群,均有分泌抗体的能力。在宿主的适应性体液免疫过程中,当抗原提呈细胞将信息提呈后,未活化的初始B细胞在滤泡性辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)的调控下发生活化<sup>[8]</sup>。活化后的初始B细胞可根据Bcl6的表达情况分化不同的效应B细胞,包括记忆B细胞、浆细胞等<sup>[9]</sup>。在牙周炎时,B细胞首先产生大量的抗体及炎症因子,这些炎症因子在清除病原体的同时,也会破坏牙周组织<sup>[10]</sup>。随着炎症的进展,B细胞所分泌的抗体特异增强,对病原微生物的清除率也随之上升,同时对牙周组织的破坏性逐渐减弱<sup>[11]</sup>。当特异性抗体占主导时,炎症的进展就会减慢甚至停止。

除表达分泌抗原特异性抗体外,B细胞具有抗原提呈功能,可将抗原呈递给T细胞及其它细胞。B细胞可在表面表达特异性蛋白并借此将抗原信息提呈给相应的下游细胞,这种方式使得B细胞抗原提呈的效率远高于树突状细胞<sup>[12]</sup>。除抗原提呈外,牙周炎过程中T、B细胞也存在着多种其它的交互作用方式。研究发现,牙周炎时活化的调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)则可抑制B细胞功能,降低B细胞在炎症反应中的作用,进而保护牙周组织<sup>[13]</sup>。在T细胞与B细胞的交互作用中,CD40及其配体CD40L发挥了重要的作用。CD40及CD40L均为肿瘤坏死因子家庭成员,分别表达于B细胞及CD4<sup>+</sup>T细胞表面。在炎症状态下,CD4<sup>+</sup>T细胞表面的CD40L可与B细胞表面的CD40相结合来诱导B细胞的增殖与活化<sup>[14]</sup>。另外,有研究表明慢性牙周炎时,由病变组织中的Th2细胞表达的白细胞介素(interleukin, IL)如IL-4、IL-13也参与诱导B细胞的增殖与活化<sup>[15]</sup>。体外研究还发现经过牙龈卟啉单胞菌及伴放线放线杆菌刺激的B细胞则可诱导Th1或Th2细胞产生免疫应答<sup>[16]</sup>,这也进

一步证实了牙周炎与B细胞主导的体液免疫有密切关系。

## 2 B细胞与骨代谢细胞

B细胞是由骨髓源性的造血干细胞发育而来,在其不同的发育阶段可表达多种不同的表面蛋白。骨髓间充质细胞及骨细胞系均可表达相应的调控因子参与B细胞的生长发育与成熟。虽然B细胞发育与骨稳态间的交互作用尚未完全明晰,但已有研究证实B细胞的发育过程与骨密度或形态的改变相关。有报导指出<sup>[17]</sup>,采用B细胞受体激动剂诱导小鼠体内的B细胞发育与分化后,小鼠表现出过度的骨吸收。若采用B细胞拮抗剂或基因敲除技术抑制B细胞发育或分化,小鼠则表现出典型的骨硬化现象。

与B细胞相似,破骨细胞也来源于造血干细胞系(hematopoietic stem cells, HSC)<sup>[18]</sup>。调节骨平衡的成骨细胞与骨结构的主要构成细胞骨细胞主要来源于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)<sup>[19]</sup>。HSC与MSC同处于骨髓内环境中,二者间存在相互调控作用,这些相互作用也对B细胞的发育与成熟产生了较为显著的影响。体外研究显示,将小鼠MSC与初始B细胞共培养可抑制浆细胞的成熟。共培养不仅可下调浆细胞表面的CD138表达,同时也抑制了其免疫球蛋白表型的转换<sup>[20]</sup>。与MSC相似,骨细胞也参与B细胞的生长发育调节。由骨细胞产生的骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)被证实是B细胞早期发育中不可或缺的调节因子。将宿主的SOST敲除,实验动物不仅表现出骨质疏松现象,其骨髓内的前B细胞发育也受到了显著的抑制。颇为有趣的是,SOST敲除动物外周血及脾脏中的B细胞发育未受影响,这也表明SOST的作用更多局限在骨髓腔内<sup>[21]</sup>。

骨组织的动态平衡主要依赖于成骨细胞介导的成骨活动与破骨细胞介导的破骨活动间的协调。鉴于成骨细胞的MSC源性,其在B细胞发育成熟过程中也发挥了相应的作用。有研究证实,采用agomir-33拮抗Col2.3DTK Tg小鼠的成骨细胞,小鼠表现出典型的骨质疏松症状<sup>[22]</sup>。值得关注的是,宿主骨髓内HSC定向分化为血清免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)的过程也同时被抑制。不仅如此,成骨细胞还可诱导Rag-/-宿主体内的B细胞成熟<sup>[23]</sup>。与骨细胞相异的是,成骨细胞主要通过影响前B细胞的发育进而调控B细胞的

种群数量与功能。

相比于非同源性的成骨细胞,破骨细胞与B细胞间的交互作用更多也更为复杂。在对早衰模型动物的研究中发现,宿主骨髓内的B细胞、核因子 $\kappa$ -B配体受体致活剂(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)水平、RANKL+B细胞以及成熟破骨细胞呈现出了同步的下调<sup>[24]</sup>。学者们猜测由骨髓内B细胞所表达的RANKL可能是局部破骨细胞分化的诱因<sup>[25]</sup>。随着研究的进一步深入,不仅B细胞调控破骨细胞的效应逐渐被证实,二者的反向作用也随之揭示。在基因突变或采用药物干预的破骨细胞缺陷动物模型中,其B细胞的发育也同样受限,这表明破骨细胞是B细胞成熟过程中不可或缺的调节子<sup>[26]</sup>。

除了以上细胞之间的联系,部分转录因子也同时调控着它们的分化过程,这也进一步加深了B细胞与骨代谢细胞间的内在联系。作为转录因子Ets(E26-transformation-specific)家庭成员之一,转录Spi-1原致肿瘤基因(Spi-1 proto-oncogene, PU.1)同时调控B细胞系及骨髓细胞系的早期发育过程。将受试动物的PU.1基因敲除,动物同时表现出破骨细胞、巨噬细胞及B细胞发育障碍并伴有骨硬化现象<sup>[27]</sup>。若外源性转染PU.1,前B细胞则恢复发育。研究表明,PU.1可通过调节IL-7/IL-7R调控B细胞的生长发育过程。不仅如此,PU.1亦可影响配对盒基因5(paired box protein 5, Pax5)功能,这也在一定程度上影响了B细胞的分化。在骨髓腔内,作为破骨前体细胞的骨源性单核巨噬细胞以及破骨细胞均是PU.1的有效来源,这一效应也保证了B细胞的顺利发育。另外,也有研究证实,过高表达的PU.1抑制B细胞的生长分化,这可能是B细胞系与骨髓细胞系之间的反馈式调节机制<sup>[28]</sup>。

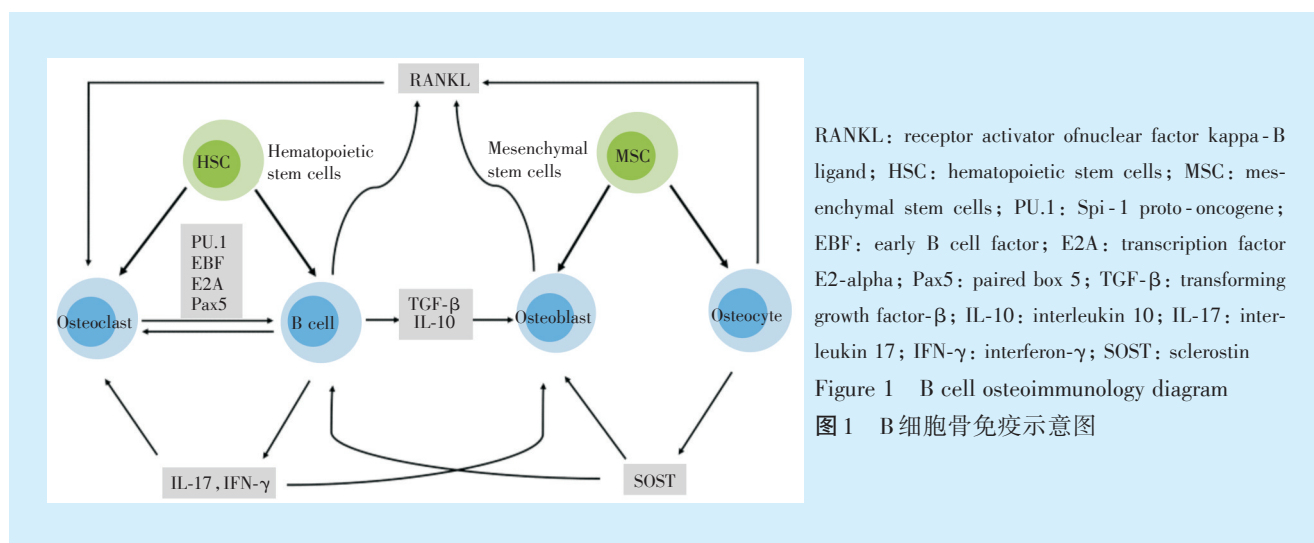
除PU.1外,转录因子E2-alpha(transcription factor E2-alpha, E2A)及早期B细胞因子(early B cell factor, EBF)<sup>[10]</sup>在B细胞及骨稳态细胞的发育过程中也起到了关键作用。E2A是重要的转录调节因子,它可表达于不同HSC亚群内,诱导产生E蛋白E12和E47<sup>[29]</sup>。有研究者将受试动物的E2A的基因敲除,不仅可导致其骨髓细胞系发育异常,其B细胞的分化成熟也同时受到抑制<sup>[30]</sup>。EBF不仅可表达于B细胞内,也广泛表达于成骨及破骨细胞内。EBF对破骨细胞及B细胞的调控是截然相反的。EBF-/-动物表现出典型的B细胞发育障碍,但却对破骨细胞增龄性减少存在着显著抗性<sup>[31]</sup>。

EBF 调控 B 细胞分化的机制尚未完全明确,有研究证实其可能与破骨细胞分化基因 *c-fms* 存在关联。虽然 E2A 与 EBF 在调控破骨细胞分化上功能相异,但二者在 B 细胞分化过程中协同作用。研究表明单纯的 E2A 不能诱导 B 细胞的分化<sup>[32]</sup>,将 E12 或 E47 与 HSC 共培养,未观察到前 B 细胞或 B 细胞的发育,若同时激活 EBF,则 B 细胞顺利发育成熟。

除上述转录因子外,尚有一类在 B 细胞及骨细胞系发育成熟过程中发挥重要作用的转录因子—Pax5。Pax5 主要负责编码 B 细胞系特异性激活因子(B cell lineage specific activation factor, BSAP),该因子在 B 细胞终末成熟前均高表达于细胞内。Pax5 可与 E2A 及 EBF 协作促进前 B 细胞向早期 B 细胞的分化过程。不仅如此,PU.1 亦可影响 Pax5 的功能,这也在一定程度上影响了 B 细胞的分化。当 Pax5 功能异常时,骨髓内的早期 B 细胞大量减

少,而前 B 细胞数量则有所增加<sup>[33]</sup>。与此同时,局部组织的破骨细胞数量则显著增加。这表明 Pax5 同时调节破骨细胞以及 B 细胞的发育过程。在 HSC 的早期分化过程中,HSC 可在 Pax5 的作用下定向分化为 B 细胞<sup>[34]</sup>。若 Pax5 不启动或受到抑制,则该部分 HSC 发育为端粒酶调节蛋白(target of RNAIII activating protein, TRAP)阳性表达的破骨细胞。

综上所述,如图 1 所示,B 细胞与破骨细胞均源于 HSC,二者在发育过程中存在着多种共作用转录因子,这些因子或对二者产生同质作用,或产生异质作用。这一交互调节效应确保了 HSC 可根据发育或环境需要转化成相应的功能细胞。虽然成骨细胞与骨细胞来源于 MSC,但由于其与 B 细胞共同在骨髓腔中发育成熟,故彼此间也存在较广泛的联系。



### 3 B 细胞功能蛋白与骨稳态

#### 3.1 B 细胞与 RANKL、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)

RANKL 与其竞争性抑制体 OPG 共同组成 RANKL/OPG 系统调节破骨细胞的分化<sup>[35]</sup>。二者的共同受体-核因子 κB 受体活化因子(receptor Activator of Nuclear Factor-κB, RANK)位于破骨前体细胞膜表面。当 RANKL 与 RANK 结合时,破骨前体细胞内的多重级联信号被激活,促进其分化为破骨细胞。反之,当 OPG 与 RANK 相结合时,破骨前体细胞则维持原状。生理状态下,牙周组织的 RANKL/OPG 维持在一个正常范围内,即可保障牙槽骨的正常改建与更新,也可避免其因破骨细胞

过度活化而吸收。牙周炎时,局部 RANKL 水平显著上调导致牙周破骨细胞分化增加,并引发牙槽骨的破坏<sup>[36]</sup>。

正常生理状态下,RANKL 可由骨细胞、成骨细胞或成纤维细胞等表达。但在牙周炎时,局部的 RANKL 则主要来源于淋巴细胞。研究发现,牙周炎宿主的 B 淋巴细胞均可大量表达 RANKL,其表达水平与健康个体相比显著上升<sup>[37]</sup>。组织活检发现,在牙周炎局部组织内,RANKL 表达阳性的 B 细胞比例则高达 90%<sup>[38]</sup>。有研究表明,当牙周致病菌入侵宿主后,牙龈上皮受激活并持续表达 IL-33 等多种促 B 细胞功能因子<sup>[39]</sup>。IL-33 可诱导 B 细胞表达 RANKL<sup>[40]</sup>。此外,牙周致病菌的入侵还导致

了CD4<sup>+</sup>T细胞的活化并激活了宿主适应性体液免疫反应。在这一过程中,受牙周致病菌及CD4<sup>+</sup>T细胞的作用,B细胞表面的BCR通路、TLR通路、CD40通路等多种信号被活化,进而促进B细胞的增殖与活化,这也在一定程度上促进了B细胞的RANKL表达水平上升<sup>[41]</sup>。上调的RANKL不仅可有效诱导破骨细胞分化,同时也被认为与B细胞自身发育成熟密切相关。有学者将B细胞内的RANKL基因敲除,结果B细胞不仅出现发育异常,其抗体分泌及抗原提呈的功能也完全无法实现<sup>[42]</sup>,将外源性RANKL与此类B细胞共培养,结果依然没有改变。这表明由B细胞表达的RANKL是保障B细胞生长发育成熟和功能行使过程所不可或缺的<sup>[43]</sup>。

依据其来源不同,B细胞可被分为非骨髓源性的B1细胞及骨髓源性的B2细胞。二者不仅表面特异性蛋白差异显著,且在功能与活化方式上也有所不同。B1细胞主要介导自身免疫或固有免疫,而B2细胞则在适应性免疫中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。鉴于B2细胞与破骨细胞的同源性,其骨免疫效应也得到了更多的关注。依据其表面分子的不同,B2细胞可被分为初始B细胞与效应B细胞<sup>[45]</sup>。无论是健康还是炎症状态下,效应B细胞表达RANKL的能力均显著高于初始B细胞。牙周炎时,在牙周致病菌和炎症因子的作用下,效应B细胞内的MAPK等信号被活化,其表达RANKL的能力也进一步增强<sup>[46]</sup>。鉴于牙周炎宿主的免疫类型主要为适应性体液免疫,效应性B2细胞骨免疫也成为了牙槽骨破坏的重要途径。相比于B2细胞,B1细胞在牙周炎中的作用报导较少<sup>[47]</sup>。研究发现,B1细胞不仅可表达自免疫抗体,还在IL-33的作用下表达RANKL参与破骨细胞分化调节。更为值得关注的是,有研究发现,B1细胞可在RANKL与巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)共同作用下分化为破骨细胞<sup>[48]</sup>。这一发现不仅丰富B细胞骨免疫的多重机制,也为研究牙周炎局部破骨细胞多源性提供了新的思路。

与RANKL相比,牙周炎宿主B细胞对OPG的调节作用较为有限。OPG通常主要由骨细胞或成骨细胞表达,但在骨髓中约有60%的OPG来自于B细胞系<sup>[49]</sup>。由于OPG可调控CD40信号,因此其与B细胞的生长发育也存在着较为密切的联系。将受试动物的B细胞表达敲除,其表现为OPG严重缺乏<sup>[50]</sup>,反之如将其OPG表达敲除,则受试动物体

内的B细胞成熟及T细胞依赖性抗体分泌功能也受到显著影响。这说明二者间存在内在交互作用。虽然在牙周炎时局部的OPG水平有所下调,但其与B细胞之间似乎并无直接关系。牙周组织内的OPG主要来自于牙周膜成纤维细胞,少量源于上皮细胞或破牙骨质细胞<sup>[51]</sup>。在牙周炎时脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或IL-1可促进成纤维细胞表达OPG,然而由于成纤维细胞增殖及分化功能因炎症因子的作用而下调,局部组织总OPG水平仍表现出下降趋势<sup>[52]</sup>。无论是健康还是牙周炎下,牙周局部组织内的B细胞均表达较少的OPG。然而B细胞可通过表达细胞因子间接上调局部IL-1水平,也一定程度上调了局部OPG浓度<sup>[53]</sup>。这可能是B细胞潜在的保护性骨免疫效应(图1),然而其确切机制仍需进一步研究明确。

### 3.2 B细胞与 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-17

IFN- $\gamma$ 与IL-17是牙周炎局部常见的促炎因子,牙周炎局部组织二者的浓度均较健康状态下显著上调。IFN- $\gamma$ 与IL-17还被证实与骨代谢特别是破骨细胞分化密切相关。

B细胞可直接表达IFN- $\gamma$ ,IFN- $\gamma$ 在不同时期对破骨细胞的分化有不同的作用。在破骨细胞分化的早期,IFN- $\gamma$ 可通过多重机制抑制破骨细胞分化。将含IFN- $\gamma$ 与骨髓源性单核巨噬细胞共培养,结果细胞破骨向分化显著被抑制<sup>[54]</sup>。若采用anti-IFN- $\gamma$ 进行拮抗,则培养基中破骨样细胞的数量显著上升。IFN- $\gamma$ 主要通过抑制RANKL-RANK途径减少破骨细胞分化。有学者将IFN- $\gamma$ 、RANKL与RAW264.7细胞共培养,RAW264.7细胞的破骨样分化显著被抑制。若将IFN- $\gamma$ 与RANKL预处理的RAW264.7细胞共培养,则该细胞可正常分化为破骨样细胞<sup>[55]</sup>。IFN- $\gamma$ 可通过作用于Janus激酶/信号转导与转录激活子(the Janus kinase/signal transducer and activator of trans-ions, JAK/STAT)信号通路降解RANKL-RANK途径中重要的信号蛋白TRAF6来抑制破骨细胞分化。同时,IFN- $\gamma$ 有效降低RANKL-RANK途径中NFATc1及c-Fms等多种信号因子的表达来阻碍RANKL介导的破骨细胞分化<sup>[56]</sup>。除影响破骨细胞分化外,IFN- $\gamma$ 还被证实可能通过提高一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)或Fas受体(FasL)的表达而促进破骨细胞凋亡,这也在一定程度上降低了局部破骨细胞的数量<sup>[57]</sup>。然而,当破骨细胞分化至中晚期时,IFN- $\gamma$ 则可通过上调其内部的活化T-细胞核因子c1(nuclear fac-

tor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1)及 c-Fos 增加其树突状细胞-特异性跨膜蛋白(dendritic cells-specific transmembrane protein, DC-STAMP)的水平,进而促进破骨细胞融合并最终成熟<sup>[58]</sup>。此外,IFN- $\gamma$  还通过上调抗原提呈细胞表达 MHC II 类分子、巨噬细胞表达趋化因子 CXCL10 等多种途径加强 CD4<sup>+</sup> T 细胞 RANKL 的分泌,这也同时促进了破骨细胞的分化<sup>[59]</sup>。在牙周致病菌的作用下,B 细胞可分泌更多的 IL-12<sup>[60]</sup>。IL-12 可与未分化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞表面的受体结合后激活酪氨酸激酶 2 和 JAK 激酶 2,随即引发信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)的活化并诱导 Th1 细胞分化<sup>[61]</sup>。Th1 细胞是牙周组织中 IFN- $\gamma$  的主要来源,这也是 B 细胞骨免疫的间接效应之一。

与 IFN- $\gamma$  相似,IL-17 在破骨细胞的分化过程中也表现出多重效应。IL-17 是一种强效促炎因子,其与骨系统关系密切。在骨质疏松症、类风湿性关节炎或牙周炎等骨破坏性疾病中,IL-17 均呈现出显著的高表达<sup>[62]</sup>。IL-17 可通过活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号促进淋巴细胞表达 RANKL 进而加强破骨细胞分化<sup>[63]</sup>。此外,在缺乏 RANKL 的情况下,IL-17 也可通过与肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 协同作用诱导破骨细胞分化<sup>[64]</sup>。然而,在没有其它炎症因子辅助的前提下,IL-17 则可通过上调 GM-CSF 的产生抑制破骨细胞的分化<sup>[65]</sup>。虽然该效应远不及 IL-17 的促破骨效应显著,但其对牙周炎宿主骨免疫的影响仍是不可忽视的。

目前为止,仍无有效证据确认 B 细胞是否是牙周组织 IL-17 的来源。但已有报导证实,由 B 细胞表达的 IL-6 则是促进 Th17 细胞(IL-17 的主要来源)分化的重要因子<sup>[66]</sup>。在牙周炎时,局部组织内 B 细胞表达 IL-6 的能力显著升高,进而加速 Th17 细胞分化,上调 IL-17 的浓度。这一机制与 B 细胞调控 IFN- $\gamma$  相似,均是 B 细胞间接骨免疫的体现。

### 3.3 B 细胞与 IL-10

IL-10 是高效的抑炎因子,在牙周炎发生发展过程中起重要作用。研究显示,IL-10 不仅可以降低促炎因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等的表达水平,同时也被证实与骨代谢关系密切<sup>[67]</sup>。有学者对比分析了健康女性及绝经后骨质疏松的女性患者血清中 IL-10 水平,发现绝经后骨质疏松的患者 IL-10 水

平显著降低<sup>[68-69]</sup>。这提示了 IL-10 可能存在着一定的骨保护作用。对牙周炎的研究也表现出了相似的趋势,牙周炎宿主局部的 IL-10 水平显著低于健康个体。动物研究显示,抑制受试动物体内 IL-10 水平,其牙槽骨及股骨均发生显著性破坏。IL-10 水平的降低不仅减轻了对多种促炎因子的抑制,同时也加强了胶原酶的活性,这也促进了牙槽骨的破坏。更为重要的是,随后的研究证实了 IL-10 的直接骨调节作用。首先,IL-10 可促进成骨细胞分化。将小鼠的骨髓细胞的 IL-10 敲除,其向成骨细胞分化则显著受制,动物也表现出骨质疏松现象<sup>[70]</sup>。虽然未有证据表明 IL-10 直接参与成骨细胞的分化调节,但 IL-10 可下调成骨细胞分化抑制因子 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 NOS 的表达,这也间接保障了成骨细胞的发育成熟<sup>[71]</sup>。其次,IL-10 可抑制破骨细胞分化。将 IL-10 与骨源性单核巨噬细胞共培养,则该细胞破骨向分化显著下调,同时其核内的 NFATc1 表达水平也随之下降<sup>[72]</sup>。此外,IL-10 还可抑制局部 RANKL 及集落刺激因子-1(colony stimulating factor-1, CSF-1)的表达水平,并促进 OPG 表达上调,这也在一定程度上减少了骨质破坏<sup>[73]</sup>。

IL-10 主要由 Th2 及 Treg 细胞表达,但在 B 细胞中也存在可直接表达 IL-10 的细胞亚群,学者们将这一亚群命名为 B10 细胞。B10 细胞被证实多种炎症性疾病中发挥重要的作用<sup>[74]</sup>。虽然牙周炎宿主局部 IL-10 总水平有所下调,但 B10 细胞的比例在牙周炎时候显著上升,这也在一定程度上补偿了局部 IL-10 水平。有学者报导,B 细胞的过继转移可有效抑制宿主 LPS 介导的牙槽骨破坏,证实了 B10 细胞在牙周炎病理进程中的骨免疫效应<sup>[75]</sup>。尽管 B10 细胞在牙周炎免疫进程中的作用并未完全明确,但其对宿主的保护作用是不可忽视的。

### 3.4 B 细胞与转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  是成骨细胞系发育过程中的重要调节因子,可选择性经 Smad 或 MAPK 信号促进成骨细胞分化<sup>[76]</sup>。此外,TGF- $\beta$  还被证实可与甲状腺旁激素(PTH)、Wnt、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)以及成纤维细胞生长因子(FGF)等多种信号通路存在交互作用,共同调节局部骨形成<sup>[77]</sup>。TGF- $\beta$  主要调节软骨内骨化,将受试动物 TGF- $\beta$  敲除,其表现出骨生长、矿化及成熟障碍,骨

皮质及骨小梁水平均有下降<sup>[78]</sup>。此外,敲除受试动物的TGF- $\beta$ 受体,则可有效抑制其颅神经嵴细胞成骨向分化。

在牙周炎过程中,局部组织内的TGF- $\beta$ 水平存在一定程度的下调,但B细胞表达TGF- $\beta$ 的效能有所上调。牙周微环境中免疫状态的改变导致了B细胞被激活,TGF- $\beta$ 阳性B细胞的比例也有所增加<sup>[79]</sup>。除此之外,由B细胞所表达的TGF- $\beta$ 还参与诱导Tregs的分化,成熟的Tregs可继续分泌TGF- $\beta$ ,这也进一步提高了局部TGF- $\beta$ 水平<sup>[80]</sup>。

#### 4 结 语

牙周炎宿主牙槽骨的破坏主要源于免疫性损伤,B细胞不仅是牙周炎局部浸润的最主要细胞类型,同时也是牙周炎宿主最主要的免疫效应细胞,因此,B细胞对牙槽骨稳定性的调节作用也成为了牙周炎病理进程中重要的机制。B细胞与破骨细胞的同源性的交互作用成为研究牙周炎病理机制的有效突破点,在牙周炎病理进程中,破骨效应是显著的。另外,牙周炎宿主的成骨活动往往并不显著,但不能因此忽视B细胞的成骨调节效应,B细胞与成骨细胞的作用多为双向交互,这一效应不仅存在于牙周炎时,也存在于健康状态下。综上所述,牙周B细胞骨免疫效应是多重的,这一效应可在生理或病理状态下发挥作用。

#### 参考文献

- [1] van der Velden U, Amaliya A, Loos BG, et al. Java project on periodontal diseases: causes of tooth loss in a cohort of untreated individuals[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(9): 824-831.
- [2] Hickey NA, Whitehead KA, Shalamanova L, et al. A novel microbiological medium for the growth of periodontitis associated pathogens[J]. *J Microbiol Methods*, 2019, 163: 105647.
- [3] Hajishengallis G, Kajikawa T, Hajishengallis E, et al. Complement-dependent mechanisms and interventions in periodontal disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 406.
- [4] Toy VE, Uslu MO. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(4): 445-453.
- [5] Owen KL, Parker BS. Beyond the vicious cycle: the role of innate osteoimmunity, automimicry and tumor-inherent changes in dictating bone metastasis[J]. *Mol Immunol*, 2019, 110: 57-68.
- [6] Zouali M. The emerging roles of B cells as partners and targets in periodontitis[J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(1): 61-70.
- [7] Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: what's new on the cross-talk between bone and immune system[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 236.
- [8] Nair S, Boddupalli CS, Verma R, et al. Type II NKT-TFH cells against gaucher lipids regulate B-cell immunity and inflammation [J]. *Blood*, 2015, 125(8): 1256-1271.
- [9] Huang C, Melnick A. Mechanisms of action of BCL6 during germinal center B cell development[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(12): 1226-1232.
- [10] Demoersman J, Pochard P, Framery C, et al. B cell subset distribution is altered in patients with severe periodontitis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e192986.
- [11] Xue K, Song J, Yang Y, et al. PAX5 promotes pre-B cell proliferation by regulating the expression of pre-B cell receptor and its downstream signaling[J]. *Mol Immunol*, 2016, 73: 1-9.
- [12] Spillane KM, Tolar P. B cell antigen extraction is regulated by physical properties of antigen - presenting cells[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(1): 217-230.
- [13] Gonzales JR. T- and B-cell subsets in periodontitis[J]. *Periodontol 2000*, 2015, 69(1): 181-200.
- [14] Tang N, Yang L, Li D, et al. Modulation of B cell activation threshold mediated by BCR/CD40 costimulation by targeting Cbl-b for ubiquitination[J]. *Biochem Biophys Res*, 2019, 18: 100641.
- [15] Banchereau J. Generation of human B - cell lines dependent on CD40-ligation and interleukin-4[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 55.
- [16] Kong F, Zheng D, She P, et al. Porphyromonas gingivalis B cell antigen epitope vaccine, pIRES-ragB'-mGITRL, promoted RagB-specific antibody production and Tfh cells expansion[J]. *Scand J Immunol*, 2015, 81(6): 476-482.
- [17] Hobeika E, Dautzenberg M, Levit-Zerdoun E, et al. Conditional selection of B Cells in mice with an inducible B cell development[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1806.
- [18] Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 325-341.
- [19] Uchida Y, Irie K, Fukuhara D, et al. Commensal microbiota enhance both osteoclast and osteoblast activities[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1517.
- [20] Bonnaure G, Gervais-St-Amour C, Néron S. Bone marrow mesenchymal stem cells enhance the differentiation of human switched memory B lymphocytes into plasma cells in serum-free medium[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 7801781.
- [21] Yee CS, Manilay JO, Chang JC, et al. Conditional deletion of sost in MSC-derived lineages identifies specific cell-type contributions to bone mass and B-cell development[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(10): 1748-1759.
- [22] Wang H, Hu Z, Shi F, et al. Osteoblast-targeted delivery of miR-33-5p attenuates osteopenia development induced by mechanical unloading in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 170.
- [23] Xie Y, Hu JH, Wu H, et al. Bone marrow stem cells derived exosomes improve osteoporosis by promoting osteoblast proliferation and inhibiting cell apoptosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1214-1220.
- [24] Marrella V, Lo IN, Fontana E, et al. IL-10 critically modulates B cell responsiveness in RANKL-/- mice[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4144-4153.

- [25] Xu S, Zhang Y, Liu B, et al. Activation of mTORC1 in B lymphocytes promotes osteoclast formation via regulation of beta-catenin and RANKL/OPG[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(7): 1320-1333.
- [26] Field DJ, Aggrey-Amable AA, Blick SK, et al. Platelet factor 4 increases bone marrow B cell development and differentiation[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(5): 1089-1094.
- [27] Kubatzky KF, Uhle F, Eigenbrod T. From macrophage to osteoclast - how metabolism determines function and activity[J]. *Cytokine*, 2018, 112: 102-115.
- [28] Fujita T, Kitaura F, Fujii H. A critical role of the Thy28-MYH9 axis in B cell-specific expression of the Pax5 gene in chicken B cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e116579.
- [29] Blume J, Zietara N, Witzlau K, et al. miR-191 modulates B-cell development and targets transcription factors E2A, Foxp1, and Egr1[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(1): 121-132.
- [30] Wohner M, Tagoh H, Bilic I, et al. Molecular functions of the transcription factors E2A and E2-2 in controlling germinal center B cell and plasma cell development[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7): 1201-1221.
- [31] Hu Y, Yoshida T, Georgopoulos K. Transcriptional circuits in B cell transformation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(4): 345-352.
- [32] Fraszczak J, Helness A, Chen R, et al. Threshold levels of Gfi1 maintain E2A activity for B cell commitment via repression of Id1 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e160344.
- [33] Kitaura F, Yuno M, Fujita T, et al. Normal B cell development and Pax5 expression in Thy28/ThyN1 - deficient mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e220199.
- [34] Xue K, Song J, Yang Y, et al. PAX5 promotes pre-B cell proliferation by regulating the expression of pre-B cell receptor and its downstream signaling[J]. *Mol Immunol*, 2016, 73: 1-9.
- [35] Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG: critical role in bone physiology [J]. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015, 16(2): 131-139.
- [36] Graves DT, Alshabab A, Albiero ML, et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(3): 285-292.
- [37] Kanzaki H, Makihira S, Suzuki M, et al. Soluble RANKL cleaved from activated lymphocytes by TNF- $\alpha$ -converting enzyme contributes to osteoclastogenesis in periodontitis[J]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 3871-3883.
- [38] Oliver-Bell J, Butcher JP, Malcolm J, et al. Periodontitis in the absence of B cells and specific anti-bacterial antibody[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(2): 160-169.
- [39] Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, et al. Saliva, serum levels of interleukin - 21, - 33 and prostaglandin E2 in patients with generalised aggressive or chronic periodontitis[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2017, 15(4): 385-390.
- [40] Lapérine O, Cloitre A, Caillon J, et al. Interleukin-33 and RANKL interplay in the alveolar bone loss associated to periodontitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168080.
- [41] Jarry CR, Martinez EF, Peruzzo DC, et al. Expression of SOFAT by T- and B-lineage cells may contribute to bone loss[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4252-4258.
- [42] Fujiwara Y, Piemontese M, Liu Y, et al. RANKL (receptor activator of NF $\kappa$ B ligand) produced by osteocytes is required for the increase in B cells and bone loss caused by estrogen deficiency in mice[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(48): 24838-24850.
- [43] Li Y, Terauchi M, Vikulina T, et al. B cell production of both OPG and RANKL is significantly increased in aged mice[J]. *Open Bone J*, 2014, 6: 8-17.
- [44] Baumgarth N. A hard(y) look at B-1 cell development and function [J]. *J Immunol*, 2017, 199(10): 3387-3394.
- [45] Weller S, Descatoire M. IgM+IgD+CD27+ B cells in human: an essential role in the protection against encapsulated bacteria[J]. *Med Sci (Paris)*, 2015, 31(6-7): 647-653.
- [46] Funakubo N, Xu X, Kukita T, et al. Mpepa1 induced by RANKL-p38 MAPK pathway has a novel role in osteoclastogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3105-3118.
- [47] Kaur G, Mohindra K, Singla S. Autoimmunity-basics and link with periodontal disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(1): 64-71.
- [48] Deng J, Wang X, Chen Q, et al. B1a cells play a pathogenic role in the development of autoimmune arthritis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19299-19311.
- [49] Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, et al. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(10): e1004497.
- [50] Titanji K. Beyond Antibodies: B cells and the OPG/RANK - RANKL pathway in health, non-HIV disease and HIV-induced bone loss[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1851.
- [51] Zhang L, Ding Y, Rao GZ, et al. Effects of IL-10 and glucose on expression of OPG and RANKL in human periodontal ligament fibroblasts[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(4): e4324.
- [52] Kato T, Segami N, Sakagami H. Anti-inflammatory activity of hangeshashinto in IL-1 $\beta$ -stimulated gingival and periodontal ligament fibroblasts[J]. *In Vivo*, 2016, 30(3): 257-263.
- [53] Stadler AF, Angst PD, Arce RM, et al. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis[J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43(9): 727-745.
- [54] Tang M, Tian L, Luo G, et al. Interferon-gamma-mediated osteoimmunology[J]. *Front Immunol*. 2018, 9: 1508.
- [55] Gan ZS, Wang QQ, Li JH, et al. Iron reduces M1 macrophage polarization in RAW264.7 macrophages associated with inhibition of STAT1[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 8570818.
- [56] Cheng J, Liu J, Shi Z, et al. Molecular mechanisms of the biphasic effects of interferon-gamma on osteoclastogenesis[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(1): 34-45.
- [57] Haggmann BR, Odermatt A, Kaufmann T, et al. Balance between IL-3 and type I interferons and their interrelationship with FasL dictates lifespan and effector functions of human basophils[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(1): 71-84.
- [58] Yim HY, Park C, Lee YD, et al. Elevated response to type I IFN enhances RANKL-mediated osteoclastogenesis in Usp18-knockout mice[J]. *J Immunol*, 2016, 196(9): 3887-3895.
- [59] Dejean AS, Joulia E, Walzer T. The role of Eomes in human CD4



- T cell differentiation: A question of context[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(1): 38-41.
- [60] Achour A, Simon Q, Mohr A, et al. Human regulatory B cells control the TFH cell response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(1): 215-222.
- [61] Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4): 415-421.
- [62] Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A)[J]. *Gene*, 2017, 614: 8-14.
- [63] Tan Q, Yang H, Liu E, et al. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8863-8867.
- [64] Liao C, Cheng T, Wang S, et al. Shear stress inhibits IL-17A-mediated induction of osteoclastogenesis via osteocyte pathways[J]. *Bone*, 2017, 101: 10-20.
- [65] Ruef N, Dolder S, Aeberli D, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-dependent CD11c-positive cells differentiate into active osteoclasts[J]. *Bone*, 2017, 97: 267-277.
- [66] Schinnerling K, Aguilón JC, Catalán D, et al. The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(1): 12-20.
- [67] Rojas JM, Avia M, Martín V, et al. IL-10: A multifunctional cytokine in viral infections[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 6104054.
- [68] Kotrych D, Dziedziczko V, Safranow K, et al. TNF- $\alpha$  and IL10 gene polymorphisms in women with postmenopausal osteoporosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 199: 92-95.
- [69] 陈宇雄, 黄元瑾. 种植体周围炎中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B信号通路研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(10): 673-676.  
Chen YX, Huang YJ. Study progress of the correlation between peri-implantitis, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 26(10): 673-676.
- [70] Pieróg J, Tamo L, Fakin R, et al. Bone marrow stem cells modified with human interleukin 10 attenuate acute rejection in rat lung allotransplantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1): 194-200.
- [71] Azizieh F, Raghupathy R, Shehab D, et al. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias[J]. *Menopause*, 2017, 24(9): 1057-1064.
- [72] Michalski MN, Koh AJ, Weidner S, et al. Modulation of osteoblastic cell efferocytosis by bone marrow macrophages[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(12): 2697-2706.
- [73] Zhang L, Ding Y, Rao GZ, et al. Effects of IL-10 and glucose on expression of OPG and RANKL in human periodontal ligament fibroblasts[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(4): e4324.
- [74] Tedder TF. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset[J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1395-1401.
- [75] Wang Y, Yu X, Lin J, et al. B10 cells alleviate periodontal bone loss in experimental periodontitis[J]. *Infect Immun*, 2017, 85(9): e00335-17.
- [76] Chen G, Deng C, Li YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(2): 272-288.
- [77] Zhao Y, Li Y, Gao Y, et al. TGF- $\beta$ 1 acts as mediator in fluoride-induced autophagy in the mouse osteoblast cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115: 26-33.
- [78] Hu BT, Chen WZ. MOTS-c improves osteoporosis by promoting osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via TGF- $\beta$ /Smad pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7156-7163.
- [79] Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease[J]. *J Oral Microbiol*, 2016, 8: 33029.
- [80] Carambia A, Freund B, Schwinge D, et al. TGF- $\beta$ -dependent induction of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs by liver sinusoidal endothelial cells[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 594-599.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号