

[文章编号] 1671-587X(2024)03-0864-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240334

巨噬细胞极化与口腔疾病关系的研究进展

于依岩, 张志民, 陈佳文, 刘新, 李岩, 赵洪岩
(吉林大学口腔医院牙体牙髓科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 巨噬细胞作为机体免疫系统的重要组成部分, 可以在不同环境中被不同细胞分子诱导极化为M1和M2型巨噬细胞, 参与各种疾病的进展。在炎症反应中, M1型巨噬细胞主要作为促炎细胞, 促进炎症进展、组织破坏和骨吸收; M2型巨噬细胞作为抑炎细胞参与组织的愈合和骨修复。在肿瘤微环境中, M1和M2型巨噬细胞的作用则相反。牙周炎和牙髓炎等炎症反应及口腔鳞状细胞癌(OSCC)是口腔中最常见的炎症和肿瘤。因此, 现就国内外相关研究, 对巨噬细胞在牙周炎、种植体周围炎和牙髓炎等口腔炎症反应, 正畸过程中的骨改建和OSCC中的极化进行总结, 阐述巨噬细胞在炎症、肿瘤和骨改建过程中的代谢活动及巨噬细胞极化调控疾病发生发展的机制, 为临床治疗提供新思路。

[关键词] 巨噬细胞极化; 炎症; 口腔鳞状细胞癌; 骨改建; 牙周炎

[中图分类号] R78 **[文献标志码]** A

Research progress in relationship between macrophage polarization and oral diseases

YU Yiyang, ZHANG Zhimin, CHEN Jiawen, LIU Xin, LI Yan, ZHAO Hongyan
(Department of Dentistry and Endodontics, Stomatology Hospital, Jilin University,
Changchun 130021, China)

ABSTRACT The macrophages, as a crucial component of the body's immune system, can be polarized into M1 and M2 types by different cellular molecules in various environments, and contribute to the progression of various diseases. In inflammatory responses, the M1 macrophages are primarily regarded as the pro-inflammatory cells, facilitate the inflammation progression, tissue destruction, and bone resorption, while M2 macrophages, as inflammatory cells, participate in tissue healing and bone repairment. In the tumor microenvironment, the roles of M1 and M2 macrophages are reversed. The periodontitis, pulpitis, and oral squamous cell carcinoma (OSCC) are the most prevalent inflammation and tumor in the oral cavity. Therefore, this article summarizes the relevant researches from home and abroad on the polarization of macrophages in oral inflammatory responses such as periodontitis, peri-implantitis, and pulpitis, bone remodeling during orthodontic treatment, and OSCC, and elucidate the metabolic activities of macrophages in inflammation, tumor, and bone remodeling and the mechanism of regulating the onset and development of diseases by the macrophage polarization, and provides new perspectives for the clinical treatment.

KEYWORDS Macrophage polarization; Inflammation; Oral squamous cell carcinoma; Bone remodel; Periodontitis

[收稿日期] 2023-02-07

[基金项目] 吉林省卫健委科技能力提升计划项目(2021TC028)

[作者简介] 于依岩(1998-), 女, 河北省石家庄市人, 在读硕士研究生, 主要从事牙体牙髓病材料临床应用方面的研究。

[通信作者] 赵洪岩, 副教授(E-mail: zhao_hongyan@jlu.edu.cn)

口腔作为人体中与外界相通的空腔之一, 存在大量的细菌。当患者免疫力低下或口腔卫生环境较差时, 细菌作用于口腔中的软硬组织, 进而引发各种免疫炎症反应, 严重危害机体健康。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, 其在不同组织和环境的刺激下可以活化为M1和M2型2种表型^[1]。其中, M1型巨噬细胞主要由干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导分化, 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 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6) 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 (interleukin-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^[2-3]。巨噬细胞作为人体常见的免疫细胞之一, 广泛存在于口腔环境中, 当病原体侵入时, 巨噬细胞极化的M1和M2型巨噬细胞会参与调控口腔内的免疫炎症反应, 引发一系列的疾病过程。目前国内外的研究大多集中于机体其他系统发生炎症和肿瘤反应时巨噬细胞的活动, 有关巨噬细胞在口腔疾病中作用的系统报道较少。因此, 本文对巨噬细胞极化与口腔疾病关系进行归纳总结, 为从细胞水平治疗口腔疾病提供新的思路。

1 巨噬细胞参与炎症反应

1.1 巨噬细胞极化参与牙周炎发生发展 牙周炎是最常见的口腔疾病之一, 其发生发展与细菌形成牙菌斑有密切关联。引起牙周病的主要致病菌包括牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌和具核梭杆菌等, 相关细菌的LPS可诱导巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化, 产生促炎细胞因子, 损伤牙周组织^[4-5]。M1型巨噬细胞分泌的前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL- 1β 、TNF- α 和IL-6等促炎因子会造成骨吸收, 同时IL- 1β 和IL-6也会刺激基质金属蛋白酶的表达, 使其作用于牙龈成纤维细胞中, 引起组织破坏^[6]。而当牙周病发展至稳定期时, IL-4和IL-3等细胞因子增加, 从而诱导巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化, 激活M2型巨噬细胞抑制核因子 κ B

(nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 通路, 减少促炎因子的表达, 其产生的IL-4、IL-10、IL-13和TGF- β 等细胞因子可促进组织愈合及牙槽骨成骨^[6]。M2型巨噬细胞还可通过P38信号通路促进成牙骨质细胞再矿化^[7]。MIYASHITA等^[8]检测M1和M2型巨噬细胞表面的特征性标志物, 即诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, NOS) 和Arg-1, 结果显示: 在牙周病的愈合过程中, M1型巨噬细胞会向M2型巨噬细胞型转化, 因此M1型与M2型巨噬细胞之间的极化是慢性牙周炎活动期与静止期交替的重要机制^[6]。

M1/M2型巨噬细胞比例也与牙周病的炎症程度有关。在重型牙周炎发生时, M1/M2型巨噬细胞比例明显升高, 而在小鼠牙周炎模型中, 降低M1/M2型巨噬细胞比例可有效预防牙槽骨坏死^[9-10]。提示可通过调节巨噬细胞极化使牙周组织中M1/M2型巨噬细胞比例降低, 进而缓解炎症反应。GALARRAGA-VINUEZA等^[11]利用LPS诱导被蔓越莓花青素处理过的巨噬细胞, 并检测细胞活性、细胞因子和细胞活化情况, 结果显示: 蔓越莓花青素可以在不影响细胞活性的基础上促进M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化。利用纳米级材料调控巨噬细胞行为也是治疗牙周炎的新方法。NI等^[12]使用直径45 nm的金纳米粒子诱导M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化, 以调节牙周组织的早期炎症反应。WANG等^[13]通过将抗氧化药物槲皮素引入纳米八面体氧化铈抑制巨噬细胞M1型极化, 促进巨噬细胞M2型极化。外泌体作为细胞之间的通讯方式, 也能够达到促进巨噬细胞M1型向M2型转化的效果。HE等^[14]利用含有微小RNA (micro RNA, miR) -125a-5p的外泌体促进巨噬细胞M2型极化, 并加快了正畸过程中的骨愈合。

1.2 巨噬细胞极化参与种植体周围炎发生发展

种植体周围炎作为种植术失败的主要原因之一, 其发生发展也与巨噬细胞极化有密切关联。种植体植入机体后, 巨噬细胞首先作为免疫细胞参与周围组织的异物反应, 在愈合阶段, 巨噬细胞作为修复细胞参与周围软硬组织的愈合^[15]。种植体植入机体后的愈合过程可被分为软组织愈合和骨组织愈合^[16]。在软组织愈合的初期, 巨噬细胞向M1型极化以吞噬微生物并促进种植体表面的炎症反应, 而在修复阶段, M2型巨噬细胞产生生长因子等抗炎因子, 促进组织愈合。在骨组织愈合时, M1型巨

噬细胞通过分泌炎症因子,特别是TNF,增加破骨细胞前体数并促进其向破骨细胞分化,进而直接调控破骨细胞的生成^[16]。GALARRAGA-VINUEZA等^[17]检测巨噬细胞表面标志物CD68、CD80和CD206,结果显示:在重型种植体周围炎组织中可见大量巨噬细胞,其中M1型巨噬细胞的表达量明显高于M2型巨噬细胞,证实了M1型巨噬细胞在炎症发展过程中起促进作用。在不同类型炎症中,M1型巨噬细胞数量不同。与牙周炎比较,种植体周围炎中M1型巨噬细胞数量增加^[18]。

因此,为减少种植体周围组织的M1型巨噬细胞进而减轻炎症反应,可通过对种植材料进行改性,以调控巨噬细胞极化的过程。GUO等^[19]合成了具有四价左旋多巴和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)多肽序列的仿贻贝儿茶酚肽,并通过贻贝黏附机制使肽链锚定至医用钛材料的表面。经肽链修饰的钛种植体可以有效抑制磨损钛材料发生种植体周围炎,并通过干扰整合素- $\alpha_2\beta_1$ 和整合素- $\alpha_3\beta_3$,促进M1型巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞。与此同时,被RGD多肽包被的钛种植体还能够提高成骨细胞的黏附能力,促进钛种植体上的成骨。

1.3 巨噬细胞极化参与牙髓疾病进展 牙髓炎是一种常见的口腔疾病,常伴有严重的口腔和颌面部疼痛。研究^[20]证实:牙髓组织中含有丰富的起源于三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)的痛觉相关传入神经纤维,因此牙髓炎在很大程度上是一种神经源性炎症。巨噬细胞在神经损伤过程中发挥重要的作用,可以识别获得性免疫细胞分泌的多种细胞因子和趋化因子等,以触发神经免疫反应^[21-22]。研究^[23]发现:在应用弗氏完全佐剂诱导牙髓炎后,TG中的巨噬细胞被激活。单一TG神经元支配多个牙髓神经,增强了健康邻牙中TG神经元的活性,从而导致持续性的异位疼痛。因此,TG中活化的巨噬细胞与神经元之间的相互作用可能是调节牙髓炎疼痛和修复神经损伤的关键。GAO等^[20]建立了大鼠牙髓炎模型,观察牙髓炎大鼠TG中巨噬细胞的极化。在牙髓炎早期,TG中主要是M1型巨噬细胞浸润,此时牙髓炎处于急性期,炎症反应严重。弗氏完全佐剂诱导牙髓炎后2周,M1/M2巨噬细胞的比例发生逆转,表明巨噬细胞的表型发生改变,M2型巨噬细胞开始显示其抗炎作用。随着外周牙髓炎性反应的逐渐减弱,受损神

经得到修复和再生。

当龋病或牙髓炎患者未治疗或治疗不彻底引起牙髓坏死时,会发展为根尖周炎,并导致根尖周、牙周和硬组织的破坏^[24]。当根尖周炎发生时,细菌(主要是粪肠球菌)及其代谢产物侵入根尖周组织,巨噬细胞通过Toll样受体2(Toll like receptor-2, TLR-2)识别粪肠球菌重要毒力因子脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA),在其周围聚集并诱导转录因子NF- κ B激活,使巨噬细胞向M1型极化,释放TNF- α 和NO引起炎症反应^[25-26]。当病变进展至根尖周肉芽肿时,组织内抗炎因子IL-10和TGF- β 水平升高,可能与M2型巨噬细胞活化有关联^[27]。

尽管M1型巨噬细胞在炎症发生时起主导作用,但进展至不同类型根尖周炎时,根尖周组织中M1/M2型巨噬细胞比例也有不同。当病变进展至根尖周肉芽肿时,组织内M2型巨噬细胞相关细胞因子IL-10和TGF- β 表达水平升高,同时M2型巨噬细胞诱导的调节T淋巴细胞数量增加^[27-28]。相反,当病变进展到根尖周囊肿时,巨噬细胞就会向M1型极化。

2 巨噬细胞参与正畸过程

正畸牙齿移动(orthodontic tooth movement, OTM)是指在无菌情况下,由无菌炎症反应促进的骨改建过程,包括受压侧牙槽骨吸收和牵拉侧牙槽骨形成^[29]。当正畸力刚作用于牙周组织时,牙周膜细胞释放IL-1、IL-6、IL-8、IL-11和TNF- α 等细胞因子,促进M2型巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,因此在受压侧,M1型巨噬细胞聚集引起骨吸收,此时牙周组织内未见M2型巨噬细胞^[30]。而在正畸加力晚期阶段,即加力后21~28 d,牙周组织内Arg-1表达水平升高,提示此时M2型巨噬细胞极化并在牙周组织内积聚,而M2型巨噬细胞表达的TGF- β 和IL-10可以抑制破骨细胞形成,支持骨沉积,从而启动骨形成和组织修复的过程^[31]。M1/M2型巨噬细胞比例的不同也会影响牙槽骨的吸收情况。HE等^[32]发现:在正畸过程中,M1/M2型巨噬细胞比例增加会导致牙槽骨吸收,而M1/M2型巨噬细胞比例降低会抑制骨吸收。提示M1型巨噬细胞参与骨吸收,而M2型巨噬细胞与骨形成有关。

正畸治疗的时间较长,通常为20~36个月^[33]。在牙齿移动的过程中,也会增加牙根吸收和牙龈退缩等疾病的发生^[34-35]。因此,骨皮质切开术作为一

种能够显著加快牙齿移动的方法, 已受到广泛关注。巨噬细胞作为主要的免疫细胞, 在骨皮质切开术中发挥重要作用。骨皮质切开术通过激活NF- κ B信号通路, 将巨噬细胞转换为M1型, 并通过激活Janus激酶 (Janus kinase, JAK) /信号传导和转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路, 将其转换为M2型巨噬细胞^[31]。通过此过程, 骨皮质切除术后巨噬细胞立即向M1型极化, 并在OTM期间转换为M2型巨噬细胞, 缩短了正畸治疗时间^[31]。

在正畸治疗结束后, 为了维持正畸效果, 抑制巨噬细胞参与的OTM也十分重要。ZHANG等^[36]研究发现: 岩藻多糖治疗通过STAT3途径促进M2型巨噬细胞极化, 进而抑制OTM并增强牙齿移动后的稳定性。

3 巨噬细胞与肿瘤发生发展

3.1 巨噬细胞极化与肿瘤微环境 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 存在于多种肿瘤组织内, 参与构成肿瘤微环境, 并与肿瘤生长、侵袭、转移和耐药性的形成有关联^[37]。TAMs的表面Fc受体Fc γ R IIIA (CD16A) 和Fc γ R IIa (CD32A) 与单克隆抗体中的Fc片段结合后, 能够释放细胞毒性颗粒, 诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 还能介导抗体依赖性的细胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), 其也可作为一种通过单克隆抗体治疗肿瘤的常用方法^[38-39]。

肿瘤微环境中的巨噬细胞常浸润在肿瘤间质中, 除M1和M2型2种终末阶段的巨噬细胞外, 还可同时表达M1型相关标记物 (TNF- α 和基质金属蛋白酶9等) 和M2型相关标记物 (IL-10和Arg-1等), 获得各种中间极化状态的巨噬细胞^[40-42]。与炎症时期不同, 在大部分肿瘤微环境中, M1型巨噬细胞起正向作用, 抑制肿瘤生长, 而M2型巨噬细胞则可以促进肿瘤的生长^[43]。M1型巨噬细胞的抗肿瘤作用表现为其不仅可以释放ROS和NO等肿瘤杀伤分子, 直接介导细胞毒性以杀死肿瘤细胞, 还可向T淋巴细胞呈递抗原, 并分泌肿瘤衍生趋化因子CXC趋化因子配体9/10/11 (C-X-C motif chemokine ligand 9/10/11, CXCL9/10/11), 在肿瘤微环境中募集CD8⁺T淋巴细胞和NK细胞, 上调IFN- γ 、粒细胞-巨噬细胞集落因子

(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和C-C趋化因子配体4/5 (C-C motif chemokine ligand 4/5, CCL4/5) 等细胞因子及趋化因子的表达, 有助于免疫细胞的进一步聚集和抗肿瘤通路的信号传导^[37, 44-47]。M2型巨噬细胞作为促肿瘤细胞, 可以表达TGF- β 和表皮生长因子, 直接促进肿瘤的生长, 还能通过多种信号途径诱导上皮-间充质转化, 参与肿瘤的侵袭和转移^[43]。此外, 与M1型巨噬细胞促进免疫反应不同, M2型巨噬细胞向肿瘤微环境中释放免疫抑制因子, 包括IL-10、TGF- β 和人类白细胞抗原G (human leucocyte antigen-G, HLA-G), 发挥重要的免疫抑制作用^[48-50]。

除调控肿瘤的生长外, TAM还可参与血管形成, 这是肿瘤生存的必要条件。同时, TAM还可以感知肿瘤内的缺氧环境, 通过分泌异常的促血管生成因子, 导致血管渗漏^[43]。缺氧环境本身也可以促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化^[3]。因此, 巨噬细胞与缺氧之间存在正反馈循环的关系, 即缺氧驱动肿瘤内巨噬细胞的极化, 同时肿瘤内巨噬细胞也通过形成不良血管引起缺氧^[49]。

3.2 巨噬细胞极化与口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) OSCC作为最常见的口腔恶性肿瘤, 严重危害患者的生命健康。在OSCC的肿瘤微环境中, 巨噬细胞所占比例较高, 可能与OSCC细胞的增殖、侵袭和迁移有关联。

外泌体是真核细胞在生理和病理状态下释放的直径为30~100 nm的囊泡, 包含了细胞内的RNA和蛋白质等遗传物质, 能够在细胞之间移动并将信号传输至受体细胞, 从而参与肿瘤的发生发展。巨噬细胞也可被OSCC肿瘤细胞分泌的外泌体调节, 进而发生极化^[51-52]。OSCC肿瘤细胞miR-23a-3p外泌体可以作为细胞递质, 通过激活细胞因子信号, 传导细胞因子信号抑制因子1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) /信号传导和转录激活蛋白1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 信号, 增强OSCC细胞的增殖和侵袭, 调节巨噬细胞向M2型转变^[53]。OSCC细胞分泌的外泌体CMTM6也可通过细胞外信号调节蛋白激酶1/2 (extracellular signal regulated kinases 1/2, ERK1/2) 信号通路诱导M2型巨噬细胞极化, 促进肿瘤的恶性进展^[54]。OSCC细胞中各种基因的高表达诱导巨噬细胞向M2型极

化。组蛋白脱乙酰酶蛋白6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 是一种位于细胞质的蛋白, 参与多种生物学和病理过程, 如细胞迁移和DNA损伤等^[55]。TSENG等^[56]研究发现: HDAC6的表达与OSCC分级呈正相关关系, 与生存率呈负相关关系。HDAC6可通过转录因子激活蛋白1 (activator protein-1, AP-1), 诱导IL-13表达, 导致巨噬细胞向M2型极化。SILVA等^[57]证实: 转录因子TWIST1基因过表达可以诱导集落刺激因子1 (colony stimulating factor 1, CSF1) 激活, 进而使巨噬细胞过度极化为M2型巨噬细胞。

巨噬细胞向M2型极化后释放的各种细胞因子也可以促进OSCC细胞生长和迁移。M2型巨噬细胞来源的外泌体miR-31-5p可以通过抑制Hippo信号通路影响抑癌基因LATS2的表达, 促进OSCC发展^[58]。因此, OSCC与M2型巨噬细胞构成正反馈循环, 即OSCC肿瘤细胞可以通过基因上调和外泌体释放等途径, 使巨噬细胞向M2型极化, 同时M2型巨噬细胞又可以通过释放TGF- β 等细胞因子及外泌体, 参与诱导上皮-间充质转化, 促进OSCC的发生发展。白斑作为一种常见的癌前病变, 在OSCC发生发展过程中也能够受到M2型巨噬细胞的调控。WEBER等^[59]发现: 与未恶变的口腔白斑比较, 恶变的口腔白斑中巨噬细胞浸润和M2型巨噬细胞极化明显增加, 提示M2型巨噬细胞与白斑向OSCC恶变有关联。尽管M1型巨噬细胞可作为抗肿瘤细胞存在于肿瘤间质中, 但其也可以通过上调OSCC细胞中黑色素代谢酶和基质金属蛋白酶14的表达, 促进上皮-间充质转化过程, 诱导癌干样细胞形成, 从而参与OSCC的发展^[60]。提示巨噬细胞在OSCC发生发展过程中可能不仅表现为M2型, 还可能表现为M1型。

T淋巴细胞表达的程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 与肿瘤细胞表达的程式化细胞死亡配体1 (programmed cell death-ligand-1, PD-L1) 结合后, 抑制T淋巴细胞对肿瘤发出攻击信号, 从而引起肿瘤发生免疫逃逸^[61]。研究^[62-64]显示: 巨噬细胞也可以表达PD-1和PD-L1, 参与调节肿瘤的生长。OSCC细胞中发生内质网应激时会导致其分泌外泌体PD-L1, 并上调巨噬细胞中PD-L1的表达, 以驱动M2型巨噬细胞极化^[65]。而当巨噬细胞表达PD-1时, 其对肿瘤的吞噬作用会变弱, 提示调节TAM中PD-1和PD-L1的

表达及阻断PD-1/PD-L1通路可以为OSCC提供新的治疗方法^[62]。

4 总结与展望

巨噬细胞作为人体第一道免疫防线的重要组成部分, 在炎症反应和肿瘤发展中均起重要作用。巨噬细胞被不同细胞因子诱导后会分化成M1和M2型2种表型, M1型巨噬细胞是一种促炎和抗肿瘤细胞, M2型巨噬细胞则通过抑制炎症和免疫反应发挥作用。巨噬细胞在各种口腔疾病中发挥作用并参与疾病的发生发展, 针对巨噬细胞的研究可以为口腔炎症和肿瘤等疾病的治疗提供新思路。

在后续研究中可以通过基因水平研究巨噬细胞极化的机制, 并诱导巨噬细胞极化为所需的表型, 进而延缓疾病的进展。同时, 可以通过抑制OSCC各种外泌体的释放或阻断参与M2型极化过程的信号通路, 使M2型巨噬细胞数量减少, 以达到抗肿瘤的作用。

利益冲突说明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

于依岩参与文献检索和分析、论文撰写及修改, 张志民参与研究选题、论文修改和审校, 陈佳文参与论文撰写和修改, 刘新和李岩参与文献检索及论文修改, 赵洪岩参与研究选题和论文审校。

[参考文献]

- [1] MARTINEZ F O, GORDON S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment[J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 13.
- [2] MURRAY P J. Macrophage polarization[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 541-566.
- [3] CHEN Y N, HU M R, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.
- [4] KO Y, LEE E M, PARK J C, et al. Salivary microbiota in periodontal health and disease and their changes following nonsurgical periodontal treatment[J]. J Periodontal Implant Sci, 2020, 50(3): 171-182.
- [5] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders?[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 8917804.
- [6] SUN X Y, GAO J K, MENG X, et al. Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling[J]. Front Immunol, 2021, 12:

- 763334.
- [7] HUANG X, WANG X X, MA L, et al. M2 macrophages with inflammation tropism facilitate cementoblast mineralization[J]. J Periodontol, 2023, 94(2): 290-300.
- [8] MIYASHITA Y, KURAJI R, ITO H, et al. Wound healing in periodontal disease induces macrophage polarization characterized by different arginine-metabolizing enzymes[J]. J Periodontol Res, 2022, 57(2): 357-370.
- [9] ZHANG W J, GUAN N, ZHANG X M, et al. Study on the imbalance of M1/M2 macrophage polarization in severe chronic periodontitis [J]. Technol Health Care, 2023, 31(1): 117-124.
- [10] 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.
- [11] GALARRAGA-VINUEZA M E, DOHLE E, RAMANAUSKAITE A, et al. Anti-inflammatory and macrophage polarization effects of Cranberry Proanthocyanidins (PACs) for periodontal and peri-implant disease therapy[J]. J Periodontol Res, 2020, 55(6): 821-829.
- [12] NI C, ZHOU J, KONG N, et al. Gold nanoparticles modulate the crosstalk between macrophages and periodontal ligament cells for periodontitis treatment[J]. Biomaterials, 2019, 206: 115-132.
- [13] WANG Y, LI C Y, WAN Y, et al. Quercetin-loaded ceria nanocomposite potentiate dual-directional immunoregulation via macrophage polarization against periodontal inflammation [J]. Small, 2021, 17 (41) : e2101505.
- [14] HE W D, ZHANG N, LIN Z S. MicroRNA-125a-5p modulates macrophage polarization by targeting E26 transformation-specific variant 6 gene during orthodontic tooth movement [J]. Arch Oral Biol, 2021, 124: 105060.
- [15] KOH T J, DIPIETRO L A. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage[J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13: e23.
- [16] 张 艺, 张晓梦, 史俊宇, 等. 巨噬细胞极化在种植体周围组织愈合的作用及研究进展[J]. 口腔医学, 2020, 40(7): 644-647.
- [17] GALARRAGA-VINUEZA M E, OBREJA K, RAMANAUSKAITE A, et al. Macrophage polarization in peri-implantitis lesions[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(4): 2335-2344.
- [18] FRETWURST T, GARAICOA-PAZMINO C, NELSON K, et al. Characterization of macrophages infiltrating peri-implantitis lesions[J]. Clin Oral Implants Res, 2020, 31(3): 274-281.
- [19] GUO X B, BAI J X, GE G R, et al. Bioinspired peptide adhesion on Ti implants alleviates wear particle-induced inflammation and improves interfacial osteogenesis[J]. J Colloid Interface Sci, 2022, 605: 410-424.
- [20] GAO L, FAN F, WANG L N, et al. Polarization of macrophages in the trigeminal ganglion of rats with pulpitis[J]. J Oral Rehabil, 2022, 49(2): 228-236.
- [21] JIA Y C, YANG W C, ZHANG K H, et al. Nanofiber arrangement regulates peripheral nerve regeneration through differential modulation of macrophage phenotypes[J]. Acta Biomater, 2019, 83: 291-301.
- [22] LIU J A, YU J, CHEUNG C W. Immune actions on the peripheral nervous system in pain[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1448.
- [23] FILIPPINI H F, SCALZILLI P A, COSTA K M, et al. Activation of trigeminal ganglion satellite glial cells in CFA-induced tooth pulp pain in rats[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0207411.
- [24] FUKADA S Y, SILVA T A, GARLET G P, et al. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases[J]. Oral Microbiol Immunol, 2009, 24(1): 25-31.
- [25] DAI X Z, MA R Y, JIANG W Y, et al. *Enterococcus faecalis*-induced macrophage necroptosis promotes refractory apical periodontitis [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0104522.
- [26] 林冬佳, 彭志翔, 高 燕. 粪肠球菌与巨噬细胞相互作用机制的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(4): 433-438.
- [27] WEBER M, SCHLITTENBAUER T, MOEBIUS P, et al. Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 385-394.
- [28] SCHMIDT A, ZHANG X M, JOSHI R N, et al. Human macrophages induce CD4⁺Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF- β [J]. Immunol Cell Biol, 2016, 94(8): 747-762.
- [29] JIANG C, LI Z, QUAN H, et al. Osteoimmunology in orthodontic tooth movement[J]. Oral Dis, 2015, 21(6): 694-704.
- [30] HE D, KOU X, YANG R, et al. M1-like macrophage polarization promotes orthodontic tooth movement[J]. J Dent Res, 2015, 94(9): 1286-1294.

- [31] WANG Y, ZHANG H W, SUN W, et al. Macrophages mediate corticotomy-accelerated orthodontic tooth movement[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16788.
- [32] HE D, KOU X, LUO Q, et al. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(1): 129-139.
- [33] GIL A P S, HAAS O L J R, MÉNDEZ-MANJÓN I, et al. Alveolar corticotomies for accelerated orthodontics: a systematic review[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018, 46(3): 438-445.
- [34] AL MAKHMARI S A, KAKLAMANOS E G, ATHANASIOU A E. Short-term and long-term effectiveness of powered toothbrushes in promoting periodontal health during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2017, 152(6): 753-766.
- [35] LEE Y J, LEE T Y. External root resorption during orthodontic treatment in root-filled teeth and contralateral teeth with vital pulp: a clinical study of contributing factors[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2016, 149(1): 84-91.
- [36] ZHANG S T, ZHANG H W, JIN Z C, et al. Fucoidan inhibits tooth movement by promoting restorative macrophage polarization through the STAT3 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 5938-5950.
- [37] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [38] OCHOA M C, MINUTE L, RODRIGUEZ I, et al. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2017, 95(4): 347-355.
- [39] MUSOLINO A, GRADISHAR W J, RUGO H S, et al. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003171.
- [40] NI Y H, DING L, HUANG X F, et al. Microlocalization of CD68⁺ tumor-associated macrophages in tumor stroma correlated with poor clinical outcomes in oral squamous cell carcinoma patients[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5291-5298.
- [41] KALOGIROU E M, TOSIOS K I, CHRISTOPOULOS P F. The role of macrophages in oral squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 611115.
- [42] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [43] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [44] HADRUP S, DONIA M, THOR STRATEN P. Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Microenviron*, 2013, 6(2): 123-133.
- [45] SUSEK K H, KARVOUNI M, ALICI E, et al. The role of CXC chemokine receptors 1-4 on immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2159.
- [46] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969.
- [47] FAN Z S, YU P, WANG Y, et al. NK-cell activation by LIGHT triggers tumor-specific CD8⁺ T-cell immunity to reject established tumors[J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1342-1351.
- [48] XU F, WEI Y, TANG Z, et al. Tumor-associated macrophages in lung cancer: friend or foe? (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4107-4115.
- [49] OBERMAJER N, MUTHUSWAMY R, ODUNSI K, et al. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7463-7470.
- [50] PARKER K H, SINHA P, HORN L A, et al. HMGB1 enhances immune suppression by facilitating the differentiation and suppressive activity of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5723-5733.
- [51] BAIG M S, ROY A, RAJPOOT S, et al. Tumor-derived exosomes in the regulation of macrophage polarization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 435-451.
- [52] LOBB R J, VAN AMERONGEN R, WIEGMANS A, et al. Exosomes derived from mesenchymal non-small cell lung cancer cells promote chemoresistance[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(3): 614-620.
- [53] CAI J H, QIAO B, GAO N, et al. Oral squamous cell carcinoma-derived exosomes promote M2 subtype macrophage polarization mediated by exosome-enclosed miR-29a-3p [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(5): C731-C740.
- [54] PANG X, WANG S S, ZHANG M, et al. OSCC cell-secreted exosomal CMTM6 induced M2-like macrophages polarization via ERK1/2 signaling

- pathway[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(4): 1015-1029.
- [55] ZHANG M, HU C, MOSES N, et al. HDAC6 regulates DNA damage response via deacetylating MLH1[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(15): 5813-5826.
- [56] TSENG C C, HUANG S Y, TSAI H P, et al. HDAC6 is a prognostic biomarker that mediates IL-13 expression to regulate macrophage polarization through AP-1 in oral squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10513.
- [57] SILVA S DDA, MARCHI F A, SU J, et al. Co-overexpression of TWIST1-CSF1 is a common event in metastatic oral cancer and drives biologically aggressive phenotype[J]. *Cancers*, 2021, 13(1): 153.
- [58] YUAN Y, WANG Z Y, CHEN M Q, et al. Macrophage-derived exosomal miR-31-5p promotes oral squamous cell carcinoma tumorigenesis through the large tumor suppressor 2-mediated hippo signalling pathway[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(5): 822-837.
- [59] WEBER M, WEHRHAN F, BARAN C, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia is associated with macrophage polarization[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 11.
- [60] YOU Y H, TIAN Z W, DU Z, et al. M1-like tumor-associated macrophages cascade a mesenchymal/stem-like phenotype of oral squamous cell carcinoma via the IL6/Stat3/THBS1 feedback loop[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 10.
- [61] COHEN E E W, BELL R B, BIFULCO C B, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 184.
- [62] GORDON S R, MAUTE R L, DULKEN B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499.
- [63] 沈 静, 杨 威. 载脂蛋白A1对霍奇金淋巴瘤预后的影响[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(1): 63-68.
- [64] 江懿佳, 王青青, 刘 杨. PD-1在巨噬细胞中的表达及其功能的调控[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(17): 2165-2168.
- [65] YUAN Y, JIAO P F, WANG Z Y, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes the release of exosomal PD-L1 from head and neck cancer cells and facilitates M2 macrophage polarization [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 12.