

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.12.009

· 综述 ·

$\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用及机制研究进展

毛佳慧¹, 王航¹, 程磊²

1. 四川大学华西口腔医院修复科 国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔疾病国家重点实验室, 四川 成都 (610041); 2. 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔疾病国家重点实验室, 四川 成都(610041)

【摘要】 牙周炎是发生于牙周支持组织中的慢性感染性疾病, 菌斑微生物是其始动因子, 牙周炎造成的局部炎症及牙槽骨丧失是牙齿脱落的最常见原因。白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)在牙周炎免疫反应中占有重要地位, 其主要来源是辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)和 $\gamma\delta$ T细胞。Th17在牙周炎中的作用已被广泛论证, 但直到近年 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用才逐渐被揭示。 $\gamma\delta$ T细胞是一种高度异质性的T淋巴细胞群, 被认为是天然免疫和适应性免疫之间的纽带。研究发现, $\gamma\delta$ T细胞主要分布在靠近生物膜的口腔上皮中, 与微生物密切作用, 产生IL-17, 招募中性粒细胞、巨噬细胞等, 参与牙周炎的宿主免疫反应。 $\gamma\delta$ T细胞还被证实能产生组织修复相关因子, 可在牙周炎中起保护作用。本文对 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用及机制的研究进展进行综述。

【关键词】 牙周炎; 微生物群; 白细胞介素17; 辅助性T细胞17; $\gamma\delta$ T细胞; 免疫反应; 免疫调节

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)12-0896-05

【引用著录格式】 毛佳慧, 王航, 程磊. $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用及机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(12): 896-900. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.12.009.

Research progress on the roles and mechanisms of $\gamma\delta$ T cells in periodontitis MAO Jiahui¹, WANG Hang¹, CHENG Lei². 1. Department of Prosthodontics, West China Hospital of Stomatology Sichuan University & National Clinical Research Center for Oral Diseases & State Key Laboratory of Oral Diseases, Chengdu 610041, China; 2. Department of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology Sichuan University & National Clinical Research Center for Oral Diseases & State Key Laboratory of Oral Diseases, Chengdu 610041, China
Corresponding author: WANG Hang, Email: wanghang@stu.scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501450

【Abstract】 Periodontitis is a chronic infectious disease that occurs in periodontal support tissues. Plaque microorganisms are its initiating factor, while local inflammation and alveolar bone loss resulting from periodontitis are the most common causes of tooth loss. Interleukin-17 (IL-17), which plays an important role in the immune response to periodontitis, mostly originates from T helper cell 17 (Th17) and $\gamma\delta$ T cells. In periodontitis, the role of Th17 cells has been demonstrated broadly, but the role of $\gamma\delta$ T cells was not revealed until recent years. As a highly heterogeneous group of T lymphocytes, $\gamma\delta$ T cells are considered a link between innate immunity and adaptive immunity. Studies have found that $\gamma\delta$ T cells are mostly distributed in the oral epithelium near the biofilm, where they can interact with microorganisms to produce IL-17, recruit neutrophils, macrophages, etc., and participate in the host immune response to periodontitis. They also play a role in the association between periodontitis and relevant systemic diseases. In addition, $\gamma\delta$ T cells have been proven to produce tissue repair-related factors with a protective effect against periodontitis. The possible mechanism of $\gamma\delta$ T cells in periodontitis is discussed in this review.



微信公众号

【收稿日期】 2023-03-01; **【修回日期】** 2023-03-29

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82071106)

【作者简介】 毛佳慧, 医师, 研究生, Email: 1027362720@qq.com

【通信作者】 王航, 教授, 博士, Email: wanghang@stu.scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501450

【Key words】 periodontitis; microbiota; interleukin-17; T-helper 17 cell; $\gamma\delta$ T cells; immune response; immune regulation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(12): 896-900.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82071106).

牙周炎是由口腔菌群与宿主免疫反应失衡所造成的牙周局部微生态失调,其中菌斑生物膜为始动因子,牙周支持组织破坏为其主要特征。牙周炎是成人失牙的主要原因,对患者口腔健康、功能、美观以及生存质量造成较大影响^[1]。近年来白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)参与引起的免疫与炎症反应在慢性牙周炎发病机制的研究中受到广泛关注^[2],口腔中的IL-17主要由Th17和 $\gamma\delta$ T细胞产生,其中Th17在牙周炎中的作用已被广泛论证^[3],而 $\gamma\delta$ T在牙周炎中的作用近期才被揭示。 $\gamma\delta$ T细胞是一种具有独特表型和功能的先天性T淋巴细胞亚群,是先天性免疫和适应性免疫的桥梁^[4],能与微生物相互作用^[5],在牙周炎的宿主免疫反应中发挥重要作用^[6]。本文对 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎发生发展中的作用进行综述,以期为后续的相关研究提供参考。

1 $\gamma\delta$ T细胞及在口腔中的分布

依据TCR δ 链重组的多样性,人 $\gamma\delta$ T细胞可分为V δ 1、V δ 2、V δ 3等亚群^[7],其中V δ 1亚群主要分布在肠黏膜上皮,可活化产生大量白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、少量白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ),还可通过凋亡相关因子配体相互作用及穿孔素、颗粒素等途径产生细胞毒性作用;V δ 2亚群富集在外周血中,有约80%以上的外周血 $\gamma\delta$ T细胞为V γ 9V δ 2T细胞,占人外周血总淋巴细胞的1%~6%;V δ 3T细胞是含量最少的 $\gamma\delta$ T,主要分布在肝脏,可以释放Th1、Th2、Th17细胞因子,诱导树突状细胞成为抗原提呈细胞。 $\gamma\delta$ T细胞在人口腔中主要分布在结合上皮内^[8-9],约占健康牙龈组织白细胞数量的30%^[10],是牙龈抵御微生物感染的第一道防线。

依据 $\gamma\delta$ T细胞在小鼠 $\gamma\delta$ T细胞表面 γ 链的表达差异,可将小鼠 $\gamma\delta$ T细胞分为V γ 1 $\gamma\delta$ T、V γ 4 $\gamma\delta$ T、V γ 5 $\gamma\delta$ T、V γ 6 $\gamma\delta$ T和V γ 7 $\gamma\delta$ T细胞。小鼠牙龈中 $\gamma\delta$ T细胞主要在胚胎胸腺发育^[11],V γ 5 $\gamma\delta$ T、V γ

6 $\gamma\delta$ T细胞在胚胎发育过程中进入口腔黏膜并驻扎在口腔上皮^[12],出生后口腔上皮中的V γ 6 $\gamma\delta$ T细胞呈微生物依赖方式扩增,V γ 1 $\gamma\delta$ T、V γ 4 $\gamma\delta$ T细胞随后通过循环到达口腔,最终成年小鼠的牙龈 $\gamma\delta$ T细胞由V γ 6(~63%)、V γ 1(~17%)、V γ 4(~7%)、V γ 5(~6%)和V γ 7(~3%)组成^[13]。

$\gamma\delta$ T细胞在小鼠牙龈中主要分布在靠近生物膜的结合上皮的基底层中,而且大多数 $\gamma\delta$ T细胞是运动的。V γ 6 $\gamma\delta$ T细胞是小鼠口腔 $\gamma\delta$ T细胞的主要亚群,对微生物群变化敏感,无菌小鼠中V γ 6 $\gamma\delta$ T的数量和分布锐减可以证实这一点^[5]。而V γ 1 $\gamma\delta$ T、V γ 4 $\gamma\delta$ T细胞受机械刺激影响更大,当上皮屏障受到机械损伤时,V γ 1 $\gamma\delta$ T、V γ 4 $\gamma\delta$ T数量增高^[14]。V γ 6 $\gamma\delta$ T和V γ 4 $\gamma\delta$ T细胞是IL-17的主要来源^[15],其表面表达IL-1R、IL-23R、IL-7R、CCR2、CCR6和CD44,IL-7、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)产生的IL-23可以激活小鼠 $\gamma\delta$ T细胞^[16]。

此外小鼠 δ T细胞表面的Toll样受体TLR1、TLR2能直接与病原体相互作用^[17],最新研究还表明 $\gamma\delta$ T细胞与活化的CD103⁺树突状细胞(主要为朗格汉斯细胞)接触^[18],激活小鼠 $\gamma\delta$ 17T表型表达IL-17^[19],而CCR6驱动部分 $\gamma\delta$ T细胞归巢到牙龈上皮^[20]。

以上 $\gamma\delta$ T细胞的激活途径提示 $\gamma\delta$ T细胞的功能介于先天性免疫和适应性免疫之间,在宿主免疫反应中发挥重要作用。

2 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中发挥作用

早在90年代初,有学者应用免疫荧光测定检测25例牙周炎患者和1例健康受试者的外周血,在牙周炎患者的外周血中检测到更高比例的 $\gamma\delta$ T细胞(>9.9%)^[21]。此外,通过链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物技术(streptavidin biotin-peroxidase complex method, SABC)法检测人牙周炎和牙龈炎的牙龈组织切片,发现 $\gamma\delta$ T细胞的比例随着炎症浸润增大而增加^[22]。IL-17是牙周炎的主要驱动因素,研究发现小鼠牙周炎模型中 $\gamma\delta$ T细胞浸润增

加,而且 $\gamma\delta$ T细胞与IL-17呈共定位^[23]。以上研究提示 $\gamma\delta$ T细胞可能在牙周炎中发挥作用。但直到近年,随着实验性牙周炎模型和 $\gamma\delta$ T细胞耗竭模型的建立, $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用才被证实。

通过敲除包含大部分 δ 链恒定区编码序列的基因,学者们构建了 $\gamma\delta$ T细胞先天缺失的Tcrd^{-/-}小鼠模型。Krishnan等^[14]研究结扎处理的Tcrd^{-/-}小鼠,发现 $\gamma\delta$ T细胞诱导Areg表达、促进牙周组织修复,在牙周炎中起保护作用;而Tsukasaki等^[24]认为尽管 $\gamma\delta$ T细胞能产生IL-17,但 $\alpha\beta$ 细胞(尤其是转化为Th17的Foxp3⁺T调节细胞)分泌的IL-17在牙周炎组织破坏中起关键作用, $\gamma\delta$ T细胞不影响牙周炎的发生发展。研究表明,当 $\gamma\delta$ T细胞先天缺失时,机体可能通过 $\alpha\beta$ T细胞替代缺失 $\gamma\delta$ T细胞的功能^[25],使用Tcrd^{-/-}小鼠来研究 $\gamma\delta$ T细胞作用时其结果可能受到 $\alpha\beta$ T细胞功能代偿干扰,所以需要开发新的动物模型来弥补这一不足。

Tcrd-GDL小鼠是在 δ 链恒定基因3'UTR的IRES控制下插入编码增强型绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein, eGFP)、人白喉毒素受体(diphtheria toxin receptor, DTR)和荧光素酶。与Tcrd^{-/-}小鼠先天缺失 $\gamma\delta$ T细胞不同,Tcrd-GDL小鼠的 $\gamma\delta$ T细胞正常表达,使用白喉毒素能条件性消融 $\gamma\delta$ T细胞^[26]。近期研究表明,在结扎诱导的Tcrd-GDL小鼠中, $\gamma\delta$ T细胞并不会影响牙槽骨的吸收^[27]。然而,在牙龈卟啉单胞菌诱导的口腔感染Tcrd-GDL小鼠模型中, $\gamma\delta$ T细胞会招募大量中性粒细胞、巨噬细胞到牙周组织,诱导破骨细胞生成,促进牙周组织的破坏,这说明 $\gamma\delta$ T细胞对于牙龈卟啉单胞菌感染引起的牙周破坏至关重要^[6]。但Tcrd-GDL模型也有其局限性,白喉毒素仅能短时间内消耗 $\gamma\delta$ T细胞,几周后 $\gamma\delta$ T细胞的数量又会恢复到正常水平,若要研究 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的长期作用需要反复注射白喉毒素,这可能会影响牙周组织中其他的免疫细胞。

综上, $\gamma\delta$ T细胞在结扎诱导的实验性牙周炎中的作用仍有争议,但最新研究发现 $\gamma\delta$ T细胞能促进牙龈卟啉单胞菌口腔感染驱动的牙周损伤。关于 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的作用需深入探究。

3 $\gamma\delta$ T细胞与牙周炎的可能相关机制

3.1 $\gamma\delta$ T与口腔微生物群相互作用

$\gamma\delta$ T细胞驻留于小鼠牙龈上皮的基底层,在靠近口腔生物膜的上皮中更丰富,而且 $\gamma\delta$ T细胞在牙

龈上皮内是运动的,提示其可能在对口腔生物膜的免疫监测中发挥作用^[5]。 $\gamma\delta$ T细胞的扩增呈微生物依赖性,微生物群的缺失导致牙龈 $\gamma\delta$ T细胞的数量减少;此外,抗生素治疗的成年小鼠牙龈上皮内 $\gamma\delta$ T细胞的数量显著降低^[14]。同时, $\gamma\delta$ T细胞也会影响微生物群包括致病菌的构成和丰度,IL-17参与这一过程。Tcrd-GDL小鼠中消融 $\gamma\delta$ T细胞会明显改变口腔微生物群的多样性,乳酸杆菌科和卟啉菌科显著增加,巴氏杆菌科减少,但链球菌科不受影响^[5];Il17r^{-/-}小鼠中也表现出相似的微生物组变化,即乳杆菌科增加、巴斯德菌科减少,而链球菌科没有改变^[19]。在微生物刺激时, $\gamma\delta$ T细胞会产生IL-17,促进破骨细胞的活化,并发挥中性粒细胞招募功能;而且当机体被病原体反复感染时, $\gamma\delta$ T细胞招募中性粒细胞的能力也会随之增强,加剧牙周组织的免疫炎症反应,导致结缔组织的破坏及牙槽骨的吸收^[6]。在新生小鼠早期口腔黏膜通透性高且未建立完整的上皮屏障时, $\gamma\delta$ T细胞会响应口腔微生物群刺激,通过IL-17信号介导将大量中性粒细胞募集到新生小鼠上皮中,在口腔微生物早期感染中起防御作用^[28]。

3.2 $\gamma\delta$ T细胞维持牙周稳态

口腔上皮是抵御微生物入侵的物理屏障和免疫屏障, $\gamma\delta$ T细胞在口腔黏膜稳态中扮演重要角色。牙龈中 $\gamma\delta$ T细胞能调节生长阻滞特异性蛋白6(arrest specific protein 6, Gas6)的表达,Gas6通过抑制牙龈上皮细胞对I型干扰素的响应来微调牙龈稳态,在小鼠中消融 $\gamma\delta$ T细胞会降低Gas6的表达并上调I型干扰素的表达,从而影响宿主免疫反应^[29]。此外,小鼠牙龈 $\gamma\delta$ T细胞中多个促进组织修复的基因表达升高,包括双调蛋白(amphiregulin, Areg)、精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)等。转录组数据表明,与小鼠肠上皮和脾脏的 $\gamma\delta$ T细胞相比,牙龈 $\gamma\delta$ T细胞中与组织损伤反应相关的基因集显著富集^[30]。动物实验证实,消融 $\gamma\delta$ T细胞会导致Areg表达降低,加剧牙槽骨吸收^[30]。综上,牙龈 $\gamma\delta$ T细胞有独特的组织修复转录程序,促进创伤愈合,在牙周组织修复和上皮屏障完整性维持中发挥重要作用。 $\gamma\delta$ T细胞可能通过上皮免疫稳态维持和组织修复功能而发挥其牙周保护作用^[30]。

3.3 $\gamma\delta$ T细胞与Th17

$\gamma\delta$ T细胞与Th17是牙周组织中IL-17的主要来源^[31],之前已有研究证明 $\gamma\delta$ T细胞是致病性Th17应答的启动因子^[32],Th17通过JAK-STAT途径、丝

裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径促进炎症介质的产生,增强核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)的信号传导,导致破骨细胞的分化成熟^[33]。牙周致病菌会诱导Th17分化^[34]和激活 $\gamma\delta$ T细胞分泌IL-17^[27],促进牙周炎的发生发展;然而遭受机械刺激时,Th17会扩增促炎表现为牙周破坏作用^[35], $\gamma\delta$ T细胞却能产生Areg等组织修复因子表现为牙周保护作用^[14],这或许可以解释为什么 $\gamma\delta$ T细胞作为IL-17的主要来源却未在牙周炎的结扎模型中起作用。有学者基于Th17和 $\gamma\delta$ T细胞的功能差异提出假设^[13],认为 $\gamma\delta$ T细胞和Th17的比例会影响牙周组织的病理状态,但这需要进一步的实验验证。

4 展望

现有研究结果并不能完全解释 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的矛盾作用,研究提示 $\gamma\delta$ T细胞和Th17及其两者产生的IL-17存在相互竞争的关系,它们的动态平衡可能会影响牙周炎的病理过程,这也可能是导致 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的矛盾作用的原因之一,然而其中的机制联系缺乏深入研究。此外,目前研究采用的动物模型仍存在许多不足,如需要反复注射白喉毒素维持 $\gamma\delta$ T细胞的耗竭、不能对 $\gamma\delta$ T细胞亚群的特异性消融等。未来希望开发新的动物模型深入研究 $\gamma\delta$ T细胞的生物学功能包括其与微生物间的相互作用、不同亚群在宿主免疫反应的调控机制,探究 $\gamma\delta$ T细胞与Th17细胞在牙周炎免疫反应的异同和相互关联,揭示 $\gamma\delta$ T细胞在牙周炎中的真正作用,为牙周炎的免疫治疗提供新思路。

【Author contributions】 Mao JH, collected the references and wrote the article. Wang H, Cheng L conceptualized and wrote the article, reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Sima C, Viniegra A, Glogauer M. Macrophage immunomodulation in chronic osteolytic diseases-the case of periodontitis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(3): 473-487. doi: 10.1002/JLB.1RU0818-310R.
- [2] Feng Y, Chen Z, Tu SQ, et al. Role of interleukin-17A in the pathomechanisms of periodontitis and related systemic chronic inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 862415. doi: 10.3389/fimmu.2022.862415.
- [3] Ikeuchi T, Moutsopoulos NM. Osteoimmunology in periodontitis; a paradigm for Th17/IL-17 inflammatory bone loss[J]. *Bone*, 2022, 163: 116500. doi: 10.1016/j.bone.2022.116500.
- [4] Lee HW, Chung YS, Kim TJ. Heterogeneity of human $\gamma\delta$ T cells and their role in cancer immunity[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(1): e5. doi: 10.4110/in.2020.20.e5.
- [5] Wilharm A, Tabib Y, Nassar M, et al. Mutual interplay between IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and microbiota orchestrates oral mucosal homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2652-2661. doi: 10.1073/pnas.1818812116.
- [6] Barel O, Aizenbud Y, Tabib Y, et al. $\gamma\delta$ T cells differentially regulate bone loss in periodontitis models[J]. *J Dent Res*, 2022, 101(4): 428-436. doi: 10.1177/00220345211042830.
- [7] Galati D, Zanotta S, Bocchino M, et al. The subtle interplay between gamma delta T lymphocytes and dendritic cells: is there a role for a therapeutic cancer vaccine in the era of combinatorial strategies?[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1797-1809. doi: 10.1007/s00262-020-02805-3.
- [8] Giri S, Lal G. Differentiation and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells under homeostatic and disease conditions[J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 138-149. doi: 10.1016/j.molimm.2021.06.006.
- [9] Lundqvist C, Baranov V, Teglund S, et al. Cytokine profile and ultrastructure of intraepithelial gamma delta T cells in chronically inflamed human gingiva suggest a cytotoxic effector function[J]. *J Immunol*, 1994, 153(5): 2302-2312.
- [10] Lundqvist C, Hammarström ML. T-cell receptor gamma delta-expressing intraepithelial lymphocytes are present in normal and chronically inflamed human gingiva[J]. *Immunology*, 1993, 79(1): 38-45.
- [11] Papadopoulou M, Sanchez Sanchez G, Vermijlen D. Innate and adaptive $\gamma\delta$ T cells: how, when, and why[J]. *Immunol Rev*, 2020, 298(1): 99-116. doi: 10.1111/imr.12926.
- [12] Groeger S, Meyle J. Oral mucosal epithelial cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 208. doi: 10.3389/fimmu.2019.00208.
- [13] Hovav AH, Wilharm A, Barel O, et al. Development and function of $\gamma\delta$ T cells in the oral mucosa[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(5): 498-505. doi: 10.1177/0022034520908839.
- [14] Krishnan S, Prise IE, Wemyss K, et al. Amphiregulin-producing $\gamma\delta$ T cells are vital for safeguarding oral barrier immune homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(42): 10738-10743. doi: 10.1073/pnas.1802320115.
- [15] Zhang J, Wang AX, Wu Y, et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) suppresses a hyper-IL-17 response-mediated bone loss in a murine experimental periodontitis[J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 144: 105555. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105555.
- [16] Ness-Schwickerath KJ, Morita CT. Regulation and function of IL-17A- and IL-22-producing $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(14): 2371-2390. doi: 10.1007/s00018-011-0700-z.
- [17] Martin B, Hirota K, Cua DJ, et al. Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals[J]. *Immunity*, 2009, 31(2): 321-330. doi:

- 10.1016/j.immuni.2009.06.020.
- [18] Sparber F, Dolowschiak T, Mertens S, et al. Langerin+ DCs regulate innate IL-17 production in the oral mucosa during *Candida albicans*-mediated infection[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(5): e1007069. doi: 10.1371/journal.ppat.1007069.
- [19] Fleming C, Cai Y, Sun X, et al. Microbiota-activated CD103+ DCs stemming from microbiota adaptation specifically drive $\gamma\delta$ T17 proliferation and activation[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 46. doi: 10.1186/s40168-017-0263-9.
- [20] Mabuchi T, Singh TP, Takekoshi T, et al. CCR6 is required for epidermal trafficking of $\gamma\delta$ -T cells in an IL-23-induced model of psoriasisform dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1): 164-171. doi: 10.1038/jid.2012.260.
- [21] Nagai A, Takahashi K, Sato N, et al. Abnormal proportion of $\gamma\delta$ T cells in peripheral blood is frequently detected in patients with periodontal disease[J]. J Periodontol, 1993, 64(10): 963-967. doi: 10.1902/jop.1993.64.10.963.
- [22] Gemmell E, Seymour GJ. Gamma delta lymphocytes in human periodontal disease tissue[J]. J Periodontol, 1995, 66(9): 780-785. doi: 10.1902/jop.1995.66.9.780.
- [23] Eskan 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. doi: 10.1038/ni.2260.
- [24] Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, et al. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 701. doi: 10.1038/s41467-018-03147-6.
- [25] Jameson JM, Cauvi G, Witherden DA, et al. A keratinocyte-responsive $\gamma\delta$ TCR is necessary for dendritic epidermal T cell activation by damaged keratinocytes and maintenance in the epidermis [J]. J Immunol, 2004, 172(6): 3573-3579. doi: 10.4049/jimmunol.172.6.3573.
- [26] Sandrock I, Reinhardt A, Ravens S, et al. Genetic models reveal origin, persistence and non-redundant functions of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells[J]. J Exp Med, 2018, 215(12): 3006-3018. doi: 10.1084/jem.20181439.
- [27] Wilharm A, Binz C, Sandrock I, et al. Interleukin-17 is disease promoting in early stages and protective in late stages of experimental periodontitis[J]. PLoS One, 2022, 17(3): e0265486. doi: 10.1371/journal.pone.0265486.
- [28] Koren N, Zubeidat K, Saba Y, et al. Maturation of the neonatal oral mucosa involves unique epithelium-microbiota interactions [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(2): 197-209.e5. doi: 10.1016/j.chom.2020.12.006.
- [29] Nassar M, Tabib Y, Capucha T, et al. GAS6 is a key homeostatic immunological regulator of host-commensal interactions in the oral mucosa[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(3): e337-e346. doi: 10.1073/pnas.1614926114.
- [30] Ribot JC, Lopes N, Silva-Santos B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(4): 221-232. doi: 10.1038/s41577-020-00452-4.
- [31] 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): 3949. doi: 10.3390/ijms20163949.
- [32] Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gamma delta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity[J]. Immunity, 2009, 31(2): 331-341. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.001.
- [33] Huang N, Dong H, Luo Y, et al. Th17 cells in periodontitis and its regulation by A20[J]. Front Immunol, 2021, 12: 742925. doi: 10.3389/fimmu.2021.742925.
- [34] Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers Th17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(463): eaat0797. doi: 10.1126/scitranslmed.aat0797.
- [35] Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, et al. On-going mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier[J]. Immunity, 2017, 46(1): 133-147. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.010.

(编辑 张琳)



官网