

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.04.003  
文章编号: 1005-8982 (2023) 04-0011-06

口腔疾病专题·论著

## M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子在重度慢性牙周炎患者牙龈组织中的表达及其临床意义\*

李涛, 曲晓东, 黎松龄, 杨婕

(柳州市人民医院 口腔科, 广西 柳州 545006)

**摘要:** **目的** 探讨M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子在重度慢性牙周炎(CP)患者牙龈组织中的表达及其临床意义。**方法** 选取2018年10月—2021年6月柳州市人民医院收治的168例CP患者。根据病情严重程度分为轻度组、中度组和重度组, 分别有27例、72例和69例。另选取同期该院53例牙龈组织健康者作为对照组。通过实时荧光定量聚合酶链反应检测研究对象牙龈组织中M1型巨噬细胞极化相关因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、信号传导及转录激活因子1(STAT1)及M2型巨噬细胞极化相关因子精氨酸酶1(Arg1)、STAT6的表达。分析不同人群牙龈组织中M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子mRNA相对表达量, 分析CP患者病情严重程度的影响因素, 分析M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子对CP患者病情严重程度的诊断效能。**结果** 轻度组、中度组和重度组牙龈组织中iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量较对照组高, 中度组和重度组较轻度组高, 重度组较中度组高。轻中度组与重度组性别、年龄、体质指数、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、偏侧咀嚼、巴氏刷牙、刷牙 $\geq 2$ 次/d、刷牙 $\geq 3$  min/次、夜磨牙症、血清钙、SBI、PLI比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。重度组TNF- $\beta$ 、IL-10、IL-17及iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量高于轻中度组。多因素Logistic逐步回归分析结果显示: IL-10 [ $\hat{OR}=3.873(95\% \text{ CI}: 1.594, 9.412)$ ]、IL-17 [ $\hat{OR}=4.267(95\% \text{ CI}: 1.756, 10.371)$ ]及iNOS [ $\hat{OR}=4.092(95\% \text{ CI}: 1.684, 9.944)$ ]、Arg1 [ $\hat{OR}=3.651(95\% \text{ CI}: 1.502, 8.873)$ ]、STAT6 [ $\hat{OR}=3.644(95\% \text{ CI}: 1.499, 8.856)$ ] mRNA相对表达量是影响CP患者病情严重程度的危险因素( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线结果显示, iNOS、Arg1、STAT6 mRNA联合预测CP患者病情严重程度的敏感性、特异性和曲线下面积最高, 分别为81.16%(95% CI: 0.696, 0.892)、90.91%(95% CI: 0.830, 0.955)、0.908(95% CI: 0.854, 0.963)。**结论** M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子iNOS、Arg1、STAT6与CP患者病情严重程度有关, 3者联合评估CP患者病情严重程度效能良好。

**关键词:** 慢性牙周炎; M1型巨噬细胞; M2型巨噬细胞; 临床意义

**中图分类号:** R781.42

**文献标识码:** A

## Expression and clinical significance of factors related to M1 and M2 polarization of macrophages in gingival tissues of patients with severe chronic periodontitis\*

Li Tao, Qu Xiao-dong, Li Song-ling, Yang Jie

(Department of Stomatology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression and clinical significance of factors related to M1 and M2 polarization of macrophages in gingival tissues of patients with severe chronic periodontitis (CP). **Methods** A total of 168 CP patients admitted to the hospital from October 2018 to June 2021 were included, and 27, 72 and 69

收稿日期: 2022-10-19

\* 基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金(No: 2020GXNSFAA238002); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No: Z20210316, No: Z20200100)

patients were subdivided into mild CP group, moderate CP group, and severe CP group, respectively according to the disease severity. Another 53 individuals with healthy gingival tissues in the hospital during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expressions of factors related to M1 polarization of macrophages, including inducible nitric oxide synthase (iNOS) and signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), and those related to M2 polarization of macrophages, including arginase 1 (Arg1) and STAT6. The relative mRNA expressions of these factors in gingival tissues were determined among different populations, and factors affecting the severity of CP were analyzed. The diagnostic efficacy of factors related to M1 and M2 polarization of macrophages in the severity of CP was also analyzed. **Results** The relative mRNA expressions of iNOS, STAT1, Arg1 and STAT6 in the gingival tissues of the mild CP group, moderate CP group, and severe CP group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). Besides, the relative mRNA expressions of iNOS, STAT1, Arg1 and STAT6 in the gingival tissues of the moderate and severe CP groups were higher than those of the mild CP group, while they were even higher in the gingival tissues of the severe CP group than those of the moderate CP group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the gender, age, BMI, the presence of hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, hyperlipidemia and bruxism, the history of smoking and alcohol, unilateral mastication, use of Bass technique of toothbrushing, the frequency of toothbrushing no less than twice a day, the duration of toothbrushing no less than 3 minutes per time, the serum level of calcium, SBI and PLI between the mild to moderate CP group and the severe group ( $P > 0.05$ ). The levels of TNF- $\beta$ , IL-10 and IL-17 as well as the relative mRNA expressions of iNOS, STAT1, Arg1 and STAT6 in the severe CP group were higher than those in the mild to moderate CP group ( $P < 0.05$ ). Multivariable Logistic regression analysis showed that levels of IL-10 [ $\hat{OR} = 3.873$ , (95% CI: 1.594, 9.412)] and IL-17 [ $\hat{OR} = 4.267$ , (95% CI: 1.756, 10.371)], and the relative mRNA expressions of iNOS [ $\hat{OR} = 4.092$ , (95% CI: 1.684, 9.944)], Arg1 [ $\hat{OR} = 3.651$ , (95% CI: 1.502, 8.873)] and STAT6 [ $\hat{OR} = 3.644$ , (95% CI: 1.499, 8.856)] were factors affecting the severity of CP patients ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis revealed that the combination of relative mRNA expressions of iNOS, Arg1 and STAT6 achieved the highest sensitivity, specificity and the AUC for predicting the severity of CP patients, being 81.16% (95% CI: 69.58%, 89.21%), 90.91% (95% CI: 83.01%, 95.50%), and 0.908 (95% CI: 0.854, 0.963), respectively. **Conclusions** Factors related to M1 and M2 polarization of macrophages including iNOS, Arg1 and STAT6 are associated with the severity of CP patients, and the combination of the three factors is effective for evaluating the severity of CP patients.

**Keywords:** chronic periodontitis; M1 macrophages; M2 macrophages; clinical significance

牙周炎的全球患病率为 35% ~ 50%<sup>[1]</sup>,慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是局部牙周致病菌感染、机体免疫体系失衡所致的慢性炎症性牙周疾病,可损害牙槽骨、牙周组织,出现牙齿松动、移位或脱落,危害十分严重<sup>[2-3]</sup>。目前国内外越来越多的循证研究提示,牙周炎疾病进展与宿主自身免疫性炎症反应密切相关,M1型、M2型巨噬细胞作为宿主先天免疫的重要组成部分,在CP的发生、发展中具有重要作用<sup>[4-6]</sup>。

近期国内研究显示,M1型巨噬细胞极化相关因子<sup>[7]</sup>、M2型巨噬细胞极化相关因子<sup>[8]</sup>在重度CP的发病过程中发挥重要作用,但未显示不同CP病情患者M1、M2型巨噬细胞极化相关因子表达情况,也未对M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子与CP患者病情严重程度的关系进行验证。本研究旨在通过检测M1型巨噬细胞极化相关因子诱导型一氧化氮合酶

(induced nitric oxide synthase, iNOS)和信号传导及转录激活因子1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)、M2型巨噬细胞极化相关因子精氨酸酶1(Arginase1, Arg1)、STAT6在不同CP病情患者中的表达,进一步验证M1型、M2型巨噬细胞极化相关因子与CP患者病情的关系,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年10月—2021年6月柳州市人民医院收治的168例CP患者。其中男性98例,女性70例;年龄22~76岁,平均(46.64 ± 6.57)岁。根据病情严重程度分为轻度组、中度组和重度组,分别有27例、72例和69例。纳入标准:①符合《牙周病学》<sup>[9]</sup>中CP诊断标准;②口腔中剩余的牙齿≥20颗;

③年龄>18岁;④签署研究知情同意书。排除标准:①伴根尖区病变、侵袭性牙周炎等其他口腔疾病;②重要脏器功能障碍;③伴免疫缺陷性疾病、传染性疾病、血液系统疾病、全身系统性疾病;④伴恶性肿瘤、精神性疾病;⑤近1年内有过牙周治疗史、正畸治疗史、口腔黏膜病;⑥近1个月内接受抗生素等系统性治疗;⑦妊娠及哺乳期女性;⑧依从性差。另选取同期本院53例牙龈组织(阻生牙冠方覆盖的牙龈组织)健康者作为对照组。年龄22~70岁,平均(43.82±6.15)岁。本研究经医院伦理委员会审批通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 收集资料** 收集CP患者基本资料及治疗前生化指标,包括性别、年龄、体质量指数、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)、吸烟史、饮酒史、偏侧咀嚼、刷牙方式、刷牙时间、刷牙次数、夜磨牙症、血清钙、肿瘤坏死因子- $\beta$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\beta$ )、白细胞介素-10(Interleukin-6, IL-10)、IL-17、出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、菌斑指数(plaque index, PLI),牙龈组织中M1型巨噬细胞极化相关因子iNOS、STAT1及M2型巨噬细胞极化相关因子Arg1、STAT6等。

**1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA的表达** ①采用无菌刀片切除研究对象病损牙龈组织,用液氮速冻后置入-80℃冰箱冷冻保存备用。②取牙龈组织,TRIzol法提取总RNA,利用mirPremier micro RNA Isolation Kit试剂盒(美国Bio-Rad公司)分离RNA,采用SuperScript RT Kit试剂盒(上海远慕生物科技有限公司)逆转录成cDNA,用SYBR Green PCR master Mix试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]进行qRT-PCR,在7500 Fast型荧光定量PCR仪(美国ABI公司)测定。反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,58℃退火40 s,72℃拉伸60 s,共40个循环,72℃继续延伸7 min,获取熔解曲线、Ct值,每个实验设计3个复孔,重复3次。以Ct值为基础,内参为 $\beta$ -actin,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算牙龈组织iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量。qRT-PCR引物序列见表1。

**1.2.3 病情严重程度的判断** 参照《牙周病学》<sup>[9]</sup>评估CP患者病情严重程度,将患者牙龈探诊出血、

表1 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
$\beta$ -actin	正向: 5'-AAGCAGCCATTCTAAGCTTCTT-3'	42
	反向: 5'-GCGCTTCGGAATCGCACGGATT-3'	
iNOS	正向: 5'-GCCTCTGTTCAGTTGCGCTCGTGC-3'	124
	反向: 5'-GCGTAAATCGGGGCGCTGTTGC-3'	
STAT1	正向: 5'-GCGCCTGGCAGCGGAAGCGTGGCG-3'	105
	反向: 5'-GTTGGCGCTTAGCTGGCCGCGATGGC-3'	
Arg1	正向: 5'-TATCTTGCTTTCAGCCACGGGC-3'	98
	反向: 5'-GTCACAACCGGTAGGAT-3'	
STAT6	正向: 5'-TATTGATGCGCTCCTGTCGCTGTA-3'	117
	反向: 5'-GTTACCATGGCGGACCGCCTT-3'	

合并炎症反应,且牙周袋深度(periodontal pocket depth, PD) $\leq$ 4 mm、附着水平(attachment level, AL) $<$ 2 mm计为轻度;将患者牙龈探诊出血、合并炎症反应、存在或不存在牙龈脓肿,PD $>$ 4~6 mm、AL 2~ $<$ 5 mm计为中度;将患者牙龈炎症反应明显、存在或不存在牙龈脓肿,PD $>$ 6 mm、AL $\geq$ 5 mm计为重度。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验或方差分析,进一步两两比较用LSD- $t$ 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;多因素分析采用逐步多因素Logistic回归模型。 $P<$ 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组牙龈组织iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量比较

对照组及轻、中、重度组牙龈组织iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P<$ 0.05)。进一步两两比较结果:轻、中、重度组较对照组高( $P<$ 0.05),中、重度组较轻度组高( $P<$ 0.05),重度组较中度组高( $P<$ 0.05)。见表2。

### 2.2 轻中度组与重度组临床资料比较

为分析CP患者牙龈组织iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA相对表达量与重度CP的关系,将

表 2 各组牙龈组织中 iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	iNOS	STAT1 mRNA	Arg1 mRNA	STAT6 mRNA
对照组	53	0.28 ± 0.04	0.31 ± 0.06	0.35 ± 0.05	0.44 ± 0.07
轻度组	27	0.40 ± 0.07	0.47 ± 0.08	0.41 ± 0.07	0.50 ± 0.08
中度组	72	0.69 ± 0.11	0.79 ± 0.13	0.53 ± 0.09	0.59 ± 0.11
重度组	69	0.98 ± 0.18	1.06 ± 0.19	0.71 ± 0.12	0.76 ± 0.13
F 值		368.695	343.690	174.205	101.614
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

CP 患者分为轻中度组和重度组,分别为 99 例和 69 例。两组性别、年龄、体质量指数、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、偏侧咀嚼、巴氏刷牙、刷牙 ≥ 2 次/d、刷牙 ≥ 3 min/次、夜磨牙症、血清钙、SBI、PLI 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组 TNF-β、IL-10、IL-17 及 iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),重度组高于轻中度组。见表 3。

表 3 轻中度组与重度组临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)
轻中度组	99	55/44	46.14 ± 6.27	23.50 ± 2.03	26(26.26)	24(24.24)
重度组	69	43/26	47.36 ± 5.48	23.86 ± 2.12	22(31.88)	20(28.99)
t/χ <sup>2</sup> 值		0.765	1.305	1.110	0.630	0.473
P 值		0.382	0.194	0.268	0.428	0.492

组别	冠心病 例(%)	高脂血症 例(%)	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	偏侧咀嚼 例(%)	巴氏刷牙 例(%)
轻中度组	8(8.08)	21(21.21)	32(32.32)	28(28.28)	32(32.32)	51(51.52)
重度组	11(15.94)	16(23.19)	25(36.23)	21(30.43)	30(43.48)	32(46.38)
t/χ <sup>2</sup> 值	2.505	0.092	0.277	0.091	2.173	0.429
P 值	0.113	0.761	0.599	0.763	0.140	0.512

组别	刷牙 ≥ 3 min/次 例(%)	刷牙 ≥ 2 次/d 例(%)	夜磨牙症 例(%)	血清钙/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TNF-β/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	IL-10/(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )
轻中度组	50(50.51)	74(74.75)	5(5.05)	1.95 ± 0.26	0.91 ± 0.14	0.87 ± 0.16
重度组	31(44.93)	45(65.22)	6(8.70)	1.88 ± 0.24	0.97 ± 0.16	0.93 ± 0.17
t/χ <sup>2</sup> 值	0.507	1.787	0.883	1.771	2.576	2.330
P 值	0.477	0.181	0.347	0.078	0.011	0.021

组别	IL-17/(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	SBI ( $\bar{x} \pm s$ )	PLI ( $\bar{x} \pm s$ )	iNOS mRNA ( $\bar{x} \pm s$ )	STAT1 mRNA ( $\bar{x} \pm s$ )	Arg1 mRNA ( $\bar{x} \pm s$ )	STAT6 mRNA ( $\bar{x} \pm s$ )
轻中度组	10.95 ± 1.61	3.51 ± 0.58	2.07 ± 0.36	0.61 ± 0.11	0.70 ± 0.13	0.49 ± 0.08	0.56 ± 0.09
重度组	12.72 ± 2.13	3.69 ± 0.61	2.18 ± 0.39	0.98 ± 0.18	1.06 ± 0.19	0.71 ± 0.12	0.76 ± 0.13
t/χ <sup>2</sup> 值	6.131	1.937	1.883	16.512	14.587	14.261	11.788
P 值	0.000	0.054	0.062	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 影响 CP 患者病情严重程度的多因素 Logistic 逐步回归分析

以 CP 患者病情严重程度为因变量(轻中度病情 = 0, 重度病情 = 1), TNF-β、IL-10、IL-17 及 iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量为自变量(赋值为原始数值),进行多因素 Logistic 逐步回归分析(引入水准 0.05, 排除水准 0.10), 结

果显示: IL-10 [ $\hat{O}R=3.873$  (95% CI: 1.594, 9.412)], IL-17 [ $\hat{O}R=4.267$  (95% CI: 1.756, 10.371)], iNOS [ $\hat{O}R=4.092$  (95% CI: 1.684, 9.944)], Arg1 [ $\hat{O}R=3.651$  (95% CI: 1.502, 8.873)], STAT6 [ $\hat{O}R=3.644$  (95% CI: 1.499, 8.856)]mRNA 相对表达量是影响 CP 患者病情严重程度的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表4 影响CP患者病情严重程度的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
IL-10	1.354	0.349	15.052	0.000	3.873	1.594	9.412
IL-17	1.451	0.387	14.058	0.000	4.267	1.756	10.371
iNOS mRNA	1.409	0.237	35.345	0.000	4.092	1.684	9.944
Arg1 mRNA	1.295	0.316	16.794	0.000	3.651	1.502	8.873
STAT6 mRNA	1.293	0.302	18.331	0.000	3.644	1.499	8.856

#### 2.4 iNOS、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量对 CP 患者病情严重程度的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示, iNOS、Arg1、STAT6 mRNA 联合预测 CP 患者病情严重程度的敏感性、

特异性和曲线下面积最高, 分别为 81.16% (95% CI: 0.696, 0.892)、90.91% (95% CI: 0.830, 0.955)、0.908 (95% CI: 0.854, 0.963)。见表 5 和图 1。

表5 iNOS、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量对 CP 患者病情严重程度的预测效能分析

指标	截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		曲线下 面积	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
iNOS mRNA	0.81	71.01	0.587	0.890	74.75	0.648	0.827	0.764	0.668	0.861
Arg1 mRNA	0.60	72.46	0.602	0.822	72.73	0.627	0.810	0.742	0.642	0.842
STAT6 mRNA	0.67	75.36	0.633	0.846	71.72	0.616	0.801	0.759	0.659	0.860
联合	-	81.16	0.696	0.892	90.91	0.830	0.955	0.908	0.854	0.963

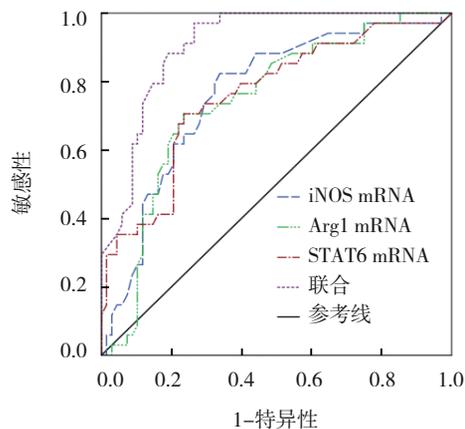


图1 iNOS、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量单独及联合预测 CP 患者病情的 ROC 曲线

### 3 讨论

近年来研究显示, 牙周炎的进展与宿主自身免疫性炎症反应关系密切, 致病菌入侵牙周组织时, 先天性免疫系统发挥宿主防御功能<sup>[10]</sup>。牙周组织的先天免疫系统包括软组织屏障和免疫细胞, 巨噬细胞是宿主先天免疫的重要组成部分, 可分泌单核细胞

趋化蛋白 1 等趋化因子, 诱导多种巨噬细胞在牙周组织中的活化聚集, 建立防御机制, 并通过膜上的识别受体, 对微生物表明的病原相关分子进行识别, 进而有效吞噬病原微生物, 在牙周炎的发生、发展中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。根据功能可将巨噬细胞分为 2 类, 即经典活化 M1 型巨噬细胞、交替活化 M2 型巨噬细胞, M1 型巨噬细胞具有黏附和杀伤细菌、分泌大量促炎因子及启动获得性免疫应答的作用<sup>[12]</sup>; M2 型巨噬细胞具有抑炎、抗感染和组织修复的能力<sup>[13]</sup>, 在 CP 宿主对病原体免疫应答中发挥重要作用。目前国内报道 M1 型、M2 型巨噬细胞极化相关因子与重度 CP 发生有关<sup>[7-8]</sup>, 但尚缺乏其与 CP 患者病情关系的验证及病情预测。

本研究结果显示, CP 患者牙龈组织 iNOS、STAT1、Arg1、STAT6 mRNA 相对表达量升高, 且随着病情严重程度进展相对表达量也随之升高。巨噬细胞在外界刺激下可发生不同方向的极化而分化为具有不同表型、功能的巨噬细胞。单核细胞由于炎症的刺激可通过 STAT1 途径生成经典的 M1 型巨噬细胞, M1 型巨噬细胞可表现出较强的促炎性, 并产生

大量的 IL-17、iNOS 等炎症因子, 激活机体的免疫应答。CP 病情重者体内炎症反应剧烈。受炎症刺激激活的 M1 型巨噬细胞可通过接头蛋白髓样分化因子依赖的信号转导途径, 促使巨噬细胞发生无氧糖酵解反应, 释放大量的 iNOS, 诱导炎症细胞迁移并激发其氧化活性。XIAO 等<sup>[14]</sup> 研究显示, 信号转导和 STAT6 的磷酸化在 M2 型巨噬细胞极化过程中具有重要作用。M2 型巨噬细胞极化过程中, 活化的 STAT6 磷酸化抑制了调节转录程序启动子的表达, 抑制 STAT6 磷酸化可抑制 M2 型巨噬细胞分化。Arg1 是 M2 型巨噬细胞释放的稳定亲水性蛋白之一, 有抗炎、促进组织修复的作用, Arg1 合成的鸟氨酸能可分解成多胺从而介导创伤、愈合及细胞增殖<sup>[15]</sup>。此外, Arg1 还可与 iNOS 竞争性结合精氨酸, 促进细胞分裂和胶原的形成, 介导炎症反应后期致病微生物导致的组织损伤修复<sup>[16]</sup>。笔者认为与轻中度病情 CP 患者相比, 重度 CP 患者体内炎症反应剧烈, 免疫系统可能通过释放相对较多的 Arg1、STAT6 修复 CP 病损组织。

本研究多因素 Logistic 逐步回归分析提示并印证 iNOS、Arg1、STAT6 的表达与 CP 病情有关, NOS、Arg1、STAT6 高表达 CP 患者出现重度病情的风险高。ROC 曲线分析结果提示, M1 型、M2 型巨噬细胞极化相关因子 iNOS、Arg1、STAT6 联合预测 CP 患者病情严重程度的效能最好。CP 患者中 M1 型、M2 型巨噬细胞介导的免疫应答增强, M1 型、M2 型巨噬细胞参与牙周组织炎症反应及组织损伤修复, iNOS、Arg1、STAT6 可作为标志物为评估 CP 患者的炎症进程提供参考。

综上所述, M1 型、M2 型巨噬细胞极化相关因子 iNOS、Arg1、STAT6 表达与 CP 患者病情严重程度有关, 将其作为生化标志物评估 CP 患者病情具有一定效能, 但其在 CP 中的具体作用机制还有待研究。

#### 参 考 文 献 :

- [1] PARSEGAN K, RANDALL D, CURTIS M, et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease[J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89(1): 114-124.
- [2] ALBUQUERQUE-SOUZA E, SAHINGUR S E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis[J]. *Periodontol* 2000, 2022, 89(1): 125-141.
- [3] SALARI A, ALAVI F N. Effect of severity of chronic periodontitis on oral health-related quality of life[J]. *Maedica (Bucur)*, 2021, 16(2): 239-245.
- [4] 章锦才. 对牙周炎影响全身健康问题的思考[J]. *中华口腔医学*

杂志, 2021, 56(6): 507-509.

- [5] CHEN S, MA D F, XIAO S L, et al. Effects of chronic apical periodontitis on the inflammatory response of the aorta in hyperlipemic rats[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(6): 3845-3852.
- [6] ABASIJIANG A S T, LIN J, MA T, et al. Evaluation of the genetic association and methylation of immune response pathway genes with the risk of chronic periodontitis in the uighur population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(5): 317-324.
- [7] 蔡如佳, 关宁, 刘乙臻, 等. M1 型巨噬细胞极化相关因子在重度慢性牙周炎患者牙龈组织中的表达及其意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(2): 372-376.
- [8] 谭昭, 刘乙臻, 王琳源, 等. M2 型巨噬细胞极化相关因子在慢性重度牙周炎中的表达[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(5): 410-413.
- [9] 曹采方. 牙周病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 95-126.
- [10] 王子恢, 郜洪宇, 莫菲菲, 等. 基于生物信息学分析鉴定人牙周炎牙龈组织中的关键生物标志物及相关免疫细胞浸润[J]. *口腔医学研究*, 2021, 37(4): 304-309.
- [11] 刘琳, 杨芸, 周婕好, 等. 牙龈卟啉单胞菌脂多糖通过髓样细胞触发受体-1 调控巨噬细胞极化状态的研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(2): 175-181.
- [12] SONG H Y, YANG Y, SUN Y L, et al. Circular RNA Cdy1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by inducing M1 macrophage polarization and M1-type inflammation[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 915-931.
- [13] YING W, GAO H, DOS REIS F C G, et al. MiR-690, an exosomal-derived miRNA from M2-polarized macrophages, improves insulin sensitivity in obese mice[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 781-790.e5.
- [14] XIAO H, GUO Y, LI B, et al. M2-like tumor-associated macrophage-targeted codelivery of STAT6 inhibitor and IKK $\beta$  siRNA induces M2-to-M1 repolarization for cancer immunotherapy with low immune side effects[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(7): 1208-1222.
- [15] BIN SAWAD A, JACKIMIEC J, BECHTER M, et al. Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): a systematic review[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(1/2): 153-163.
- [16] 唐慧蓉, 古丽再帕尔·托合尼亚孜, 陈东馨, 等. 洛美利嗪调控小鼠巨噬细胞极化的机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1153-1162.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李涛, 曲晓东, 黎松龄, 等. M1 型、M2 型巨噬细胞极化相关因子在重度慢性牙周炎患者牙龈组织中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 11-16.

Cite this article as: LI T, QU X D, LI S L, et al. Expression and clinical significance of factors related to M1 and M2 polarization of macrophages in gingival tissues of patients with severe chronic periodontitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(4): 11-16.