

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.036
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250331.1346.004\(2025-03-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250331.1346.004(2025-03-31))

巨噬细胞极化在牙源性感染性疾病中作用的研究进展*

邓 冉¹,姬晓炜^{2,3},魏 怡¹,赵 今^{1,3△}

[1.新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)牙体牙髓病科,乌鲁木齐 830054;
2.新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔修复种植科,
乌鲁木齐 830054;3.新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,乌鲁木齐 830054]

[摘要] 牙源性感染引起的口腔炎症性疾病涵盖范围广,发病率高,可影响颌面部形态及功能,严重危害口腔健康。巨噬细胞是口腔组织中重要的免疫活性细胞,在不同微环境中可极化为 M1/M2 型,进而发挥促炎/抗炎作用,广泛参与牙源性感染性疾病的进展过程。在细菌等口腔微生物因素引起的感染中,组织内巨噬细胞的分布特征和极化方向都呈现出特异性。目前巨噬细胞极化在相关炎症疾病中的作用研究越来越受关注,调控巨噬细胞 M1/M2 极化也在逐渐被用于相关疾病的治疗,在牙源性感染性疾病诊治方面也取得许多研究进展。该文阐述了近年来巨噬细胞极化在牙髓炎、根尖周炎、牙周炎及种植体周围炎等以牙源性感染途径为主的常见口腔炎症疾病中的分布特征、极化趋向和相关应用,以期为牙源性感染性疾病的诊治提供新的思路和靶点。

[关键词] 牙源性感染;巨噬细胞;M1/M2 极化;口腔炎症疾病;综述

[中图分类号] R780.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1245-05

Research progress of macrophage polarization in odontogenic infectious diseases*

DENG Ran¹,JI Xiaowei^{2,3},WEI Yi¹,ZHAO Jin^{1,3△}

[1. Department of Endodontics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Oral Restoration and Implantology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Affiliated Stomatological Hospital), Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Xinjiang Uyghur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi, Xinjiang 830054, China]

[Abstract] Oral inflammatory diseases caused by odontogenic infections cover a wide range and have a high incidence rate, which can affect the morphology and function of the maxillofacial area and seriously endanger oral health. Macrophages are important immunoactive cells in oral tissues, which can be polarized into M1/M2 type in different microenvironments, and then exert pro-inflammatory or anti-inflammatory effects, and are widely involved in the progression of odontogenic infectious diseases. In infections caused by oral microbial factors such as bacteria, the distribution characteristics and polarization direction of macrophages in tissues are specific. At present, the research on macrophage polarization-related inflammatory diseases has attracted more and more attention, and the regulation of macrophage M1/M2 polarization is gradually being used in the treatment of related diseases, and many research progress has been made in the diagnosis and treatment of odontogenic infectious diseases. In this paper, we elaborate on the distribution characteristics, polarization trends and related applications of macrophage polarization in common oral inflammatory diseases such as pulpitis, apical periodontitis, periodontitis and peri-implantitis which are mainly caused by dental infections. The aim is to provide new ideas and targets for the diagnosis and treatment of oral inflammatory diseases.

[Key words] odontogenic infection; macrophages; M1/M2 polarization; oral inflammatory diseases; review

口腔颌面部位置凸显且环境特殊,易发生损伤和感染,而感染途径以牙源性最为多见。牙源性感染是指因牙或牙周围结构破坏引起的牙槽和/或颌面部感染^[1],起始局限于病原牙周围,如牙髓炎、根尖周炎、牙周炎等,发病率较高,其中牙周炎的发病率可高达 61%^[2],严重危害口腔健康。炎症还可通过颌面部复杂的解剖结构波及毗邻部位形成广泛性牙源性感染,引发颌骨骨髓炎、间隙感染,严重的可发展至海绵窦血栓形成、脑脓肿、纵隔炎而危及生命^[3]。牙源性感

染性疾病的发生主要与细菌感染和不适当的免疫反应有关,而这些过程都有巨噬细胞活动的参与。巨噬细胞来自单核细胞-巨噬细胞谱系,具有高度可塑性,微环境刺激可以诱导巨噬细胞极化为不同表型,主要包括促炎 M1 型巨噬细胞和抗炎 M2 型巨噬细胞^[4]。M1 型巨噬细胞可被刺激物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、干扰素- γ 等激活,激活后的 M1 可诱导辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)1 型免疫应答,并分泌促炎因子白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因

* 基金项目:中华口腔医学会西部临床科研基金项目(CSA-W2022-01)。△ 通信作者,E-mail: merryljin@sina.com。

子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、一氧化氮合酶等,还能促进破骨细胞活化^[5],从而加剧牙源性感染性疾病的发展。而 M2 型巨噬细胞则主要在组织修复、再生和炎症消退的过程中起作用,通过分泌生长因子- β 、IL-10、干扰素- γ 等抗炎因子在促进组织修复和伤口愈合中发挥抗炎和血管生成作用,还可诱导 Th2 免疫并调节 Th2 细胞的表达^[6],从而改善和减轻牙源性感染性疾病的症状。

1 牙髓炎和根尖周炎中的巨噬细胞极化

在牙髓炎小鼠中,随着细菌在牙髓腔内增殖,先天免疫细胞(包括巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞)成为主要免疫群体^[7]。在小鼠口腔中接种具核梭杆菌后发现巨噬细胞更多地募集在牙髓、牙周韧带周围及成牙本质细胞之间^[8]。在人类牙髓干细胞与巨噬细胞共培养系统中,LPS 刺激后促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平明显上调^[9]。巨噬细胞作为牙髓组织中主要免疫活性细胞,在牙髓炎的发展过程中发挥重要作用^[10]。在龋源性的牙髓炎中,细菌沿着龋损处渗入牙髓组织中,激活驻留的巨噬细胞、肥大细胞和树突状细胞等启动炎症反应,循环单核细胞也会向感染的牙髓组织迁移并被激活和分化为巨噬细胞^[11]。体外实验中通过模拟龋损下的牙髓环境发现 M1 型巨噬细胞主要分布在龋下牙髓区,而 M2 型巨噬细胞主要分布在周围炎症区,这与成纤维细胞的诱导作用有关^[12]。成纤维细胞诱导巨噬细胞分化为促炎 M1 型巨噬细胞,其较高的细菌吞噬能力可控制龋前感染,而位于炎症区边缘的成纤维细胞可诱导巨噬细胞分化为抗炎 M2 型巨噬细胞^[11]。牙髓-根尖周病的病程发展也与巨噬细胞极化存在着较大的关系。在一项临床研究中,研究者将采集的根尖囊肿标本进行免疫组织化学分析后发现 M2 型巨噬细胞的表达水平增加,且乳牙和恒牙的囊肿组织都呈现相同的趋势^[13]。

随着活髓保存技术及手段的日益发展,正确判断患牙的牙髓状态关系到活髓保存治疗的成功率,因此,是否能够通过术中快速检测炎症标志物的方式来指导活髓保存至关重要,目前巨噬细胞极化后的产物可作为牙髓状态的评判标志。将正常和炎症牙髓的临床标本进行基因检测后发现,骨桥蛋白可作为预测牙髓炎的标志物之一,而骨桥蛋白在牙髓炎症期间与 M2 型巨噬细胞共同表达,体外实验的结果也支持了该观点^[14]。巨噬细胞极化还在牙髓再生的炎症调节中发挥作用。巨噬细胞反应会对牙髓重建中的炎症过程进行微调,如诱导抗炎巨噬细胞阻断促炎反应,以防止产生不可逆性的损伤,或通过神经肽人源性降钙素基因相关肽诱导抗炎 M2 型巨噬细胞表型极化,以调节免疫反应等^[15]。此外,M1/M2 极化的平衡也是启动牙髓炎症愈合的重要条件^[12]。

可通过调节巨噬细胞极化方向治疗牙髓炎和根尖周炎,如 K21 根管消毒剂的抗菌和修复效果就可能与 M2 型巨噬细胞有关^[16]。最近研究发现,在正畸牙齿移动过程中,根尖血管被压迫导致牙髓缺氧而引发的牙髓炎症可被 M2 型巨噬细胞极化减弱^[17]。白血病抑制因子是公认的炎症相关疾病中的炎症调节剂,

可通过信号转导和转录激活因子 3/核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)亚单位 p65 增加促炎细胞因子表达水平,并通过促进趋化因子分泌募集巨噬细胞,进而加重牙髓炎^[18]。体内实验中发现随着牙髓炎进展,DNA 损伤诱导转录因子 3(DNA-damage-inducible transcript 3,DDIT3)呈先上升后下降的趋势,但在 DDIT3 基因敲除后炎症因子和 M1 型巨噬细胞减少,M2 型巨噬细胞增多^[19]。在难治性根尖周炎中,巨噬细胞中受体相关沉默转录因子 α 表达明显下调,并且表现为明显的巨噬细胞 M1 样优势和促炎细胞因子的产生,但受体相关沉默转录因子 α 被激活后可诱导根尖周组织中巨噬细胞发生 M2 型极化,进而增加抗炎细胞因子 IL-10 和转化生长因子- β 的分泌^[20]。

2 牙周炎中的巨噬细胞极化

牙周炎是牙周软硬支持组织破坏的慢性炎症疾病,发病率较高,其病因复杂多样,包括细菌、宿主免疫反应和遗传因素等。在牙周炎发生、发展过程中,细菌等刺激物激活机体免疫系统,引发局部炎症反应,随着炎症反应的扩散和加重,牙周组织出现大量炎症细胞浸润并释放大炎症递质^[21]。而巨噬细胞是参与炎症反应的主要细胞,在牙周炎发展过程中起重要作用。在牙周炎的免疫微环境中,M1 型巨噬细胞可通过分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子参与破骨过程,M2 型巨噬细胞则通过分泌 IL-10、转化生长因子 β 等促进牙周组织再生与修复,并能直接作用于骨细胞前体细胞、减少破骨细胞生成^[5]。M2 型巨噬细胞还具有对成牙骨质细胞的炎症靶向和矿化促进作用^[22]。

巨噬细胞还在牙周炎不同的发展阶段发挥相应作用。在早期牙龈炎阶段巨噬细胞活动增强,相关研究表明,在牙龈炎早期阶段,龈沟液中可溶性抗原 CD163(一种与炎症相关的巨噬细胞特异性标志物)表达水平升高^[23],唾液中巨噬细胞移动抑制因子的表达水平也与健康人群有表达差异^[24]。而在牙周破坏期,病损区域的巨噬细胞以 M1 型为主,且与骨组织破坏密切相关;在静止期的受损组织的再生与修复阶段,巨噬细胞类型则以 M2 型为主^[25]。

牙周组织中调控巨噬细胞极化的机制复杂多样,参与牙周组织巨噬细胞极化的信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、NF- κ B、蛋白激酶 B(ptotein kinase, Akt)、Janus 激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等。M1 型巨噬细胞分泌的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 可以诱导 JNK 和 p38/MAPK 信号通路^[26],也可以通过单独激活 MAPK 信号通路极化^[27]。IL-12 作为 M1 前基因可通过 STAT1/STAT2 介导的 JAK 信号通路表达干扰素调节因子,积极调节巨噬细胞极化^[28]。在小鼠牙周炎模型中 TNF/NF- κ B 信号相关的 p65 蛋白表达水平升高,还可发现巨噬细胞浸润和 M1 极化^[29]。M1/M2 型巨噬细胞比例与牙周炎中骨免疫平衡息息相关,这些复杂的调控机制有望成为牙周炎治疗的新靶点。相关研究表明,牙周源性间充质干细胞经 TNF- α 处理后可

增强 M2 巨噬细胞极化并抑制牙周骨丢失^[30]。在牙周膜干细胞和巨噬细胞的共培养系统中,牙周膜干细胞能够增强 IL-4 和 IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞极化^[31]。但在炎症环境中,牙周膜干细胞通过外泌体 miR-143-3p 介导的磷脂酰肌醇-3-激酶/Akt/NF- κ B 信号传导促进 M1 型巨噬细胞极化^[32]。人参皂苷 Rb3 可抑制 MAPK/Akt/NF- κ B 信号通路,改善大鼠牙周炎症反应,减少牙槽骨吸收^[33]。芒果苷也可通过抑制 NF- κ B 和 JAK1/STAT1/3 信号通路改善实验性小鼠牙周炎^[34]。

3 种植体周围炎中的巨噬细胞极化

种植体周围炎是发生在种植体周围软硬组织中的炎症,伴随着骨组织的不可逆性破坏,这与骨免疫系统中异物反应失衡和巨噬细胞活动息息相关。相关研究表明,种植体周围病变组织中浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞比例、数量和密度变大^[35],组织活检中发现 M1 型和 M2 型巨噬细胞混合群,且呈现出与牙周炎不同的巨噬细胞极化模式^[36]。

种植体周围炎中的巨噬细胞极化与其致病因素有关。细菌作为口腔众多炎症疾病的始动因子,其有效成分 LPS 可刺激组织细胞分泌巨噬细胞游走抑制因子,进而刺激巨噬细胞活化和黏附^[37]。致病菌也可通过 LPS 刺激巨噬细胞表面的白细胞分化抗原 14、Toll 样受体和 NOD 样受体诱导巨噬细胞分化为 M1 型^[38]。而 LPS 长期刺激时则可能引起免疫耐受反应,促使免疫抑制和伤口修复的抗炎介质表达水平升高,反而有利于 M2 极化^[5]。金属微粒也可通过调节种植体周围牙龈组织中淋巴细胞和巨噬细胞的极化,进一步引起成骨细胞-破骨细胞活性的不平衡^[39]。巨噬细胞活动可降低金属植体表面的抗点蚀能力,金属腐蚀的发生又可诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[40]。

巨噬细胞极化在种植体周围组织中的分布特征与种植治疗阶段有关。在种植体植入后,种植体表面的牙龈愈合伴随明显的巨噬细胞活动增强,呈现出 M2 型极化趋势^[36]。在软组织交界处的组织愈合后仍保持一定程度的巨噬细胞浸润,也是 M2 型巨噬细胞占优势^[41]。而当炎症迁延难愈时,M1 型巨噬细胞活动增强,引发 M1/M2 型巨噬细胞比例异常^[42]。巨噬细胞的 M1/M2 极化趋势影响着骨免疫调节平衡,可为种植体周围炎的免疫调控治疗提供新思路。

4 其他口腔炎症疾病中的巨噬细胞极化

除牙源性感染引起的常见疾病外,巨噬细胞还在其他口腔炎症疾病的进展过程中呈现极化的特异性。拔牙术后的反应性炎症和牙槽骨愈合过程也有巨噬细胞活动的参与。一项有关小鼠拔牙窝愈合研究的结果提示了 M2 型巨噬细胞在拔牙后愈合和骨形成中的重要作用,拔牙后第 3 天牙槽窝内可见 CD206 阳性的 M2 型巨噬细胞浸润,其分泌的转化生长因子- β 可通过调节 α -平滑肌肌动蛋白阳性细胞增殖与分化在牙槽愈合早期阶段发挥组织修复作用^[43]。异常的巨噬细胞极化可延迟糖尿病小鼠牙槽窝愈合,饮食诱导的 II 型糖尿病小鼠拔牙后,牙槽组织中 M1 型巨噬细胞和 TNF- α 表达水平升高,而 M2 型巨噬细胞和过

氧化物酶体增植物激活受体 γ 表达减少^[44]。相关研究表明,磷酸类药物引起的药物相关性颌骨坏死分期与巨噬细胞 M1/M2 极化的状态有关,在该病早期 M2 型巨噬细胞呈现优势,而晚期则向 M1 型巨噬细胞转变^[45]。 α 激酶 1 通过促进核丙酮酸激酶 M2 介导的 M1 型巨噬细胞极化来促进颞下颌关节滑膜炎,而高分子量透明质酸可通过抑制 α 激酶 1 的表达及 M1 型巨噬细胞极化治疗相关炎症^[46]。

5 总结与展望

牙源性感染是口腔炎症疾病的主要病因,其涵盖龋病、牙髓炎、根尖周炎及牙周炎等多种类型,广泛分布于口腔医学各亚专科领域,且在临床接诊病例中占有较高比例。而口腔作为消化系统和呼吸系统的起始部分,其特殊的有菌环境和解剖因素导致炎症易于发生和扩散,一旦炎症失控可波及邻近组织,也可扩散至胸腔、颅脑等重要部位,导致面部畸形、癌变、窒息、脑部炎症等严重后果,且致病因素复杂多样,治疗难度大大增加。

巨噬细胞作为口腔中主要的免疫细胞之一,无论是在细菌性还是免疫反应性炎症中都可发挥重要作用,在炎症的不同阶段也可通过不同的极化优势进行调节。在炎症期,巨噬细胞先极化为 M1 型,促炎因子表达升高有利于对抗病原体。而在炎症消退阶段,则 M2 型巨噬细胞占有优势,其分泌的抗炎因子利于组织修复和愈合。但过度的 M1 型巨噬细胞会加剧炎症的发展,造成更多的组织破坏,M2 型巨噬细胞长期激活也会增加促纤维化分子的分泌,导致瘢痕组织的过度形成,从而延迟愈合过程^[47]。

目前一些药物已被证实能通过调控巨噬细胞极化治疗相关炎症疾病。阿西巴普可诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变进而缓解类风湿关节炎临床症状^[48]。人参皂苷 Rg 1 能改善实验性结肠炎病程,也是通过抑制巨噬细胞 M1 型极化,促进 M2 型极化来实现的^[49]。维生素 D 也可以通过 STAT1/髓系细胞表面触发受体 1 途径抑制巨噬细胞向 M1 表型的转变来减轻糖尿病肾病患者肾小球损伤^[50]。

综上所述,巨噬细胞在许多牙源性感染性疾病中都发挥了关键作用,其中牙髓炎、根尖周炎、牙周炎、种植体周围炎等发病率都较高,在日常口腔疾病诊治中较为常见,而目前调控巨噬细胞极化已被视为多系统炎症疾病的重要治疗靶点,因此,可以将促进巨噬细胞 M2 型极化或者抑制巨噬细胞 M1 型极化作为减轻牙源性感染性疾病的关键靶点,该策略为相关疾病的免疫调节治疗提供了理论依据,但仍需通过大量临床试验与机制研究加以验证。

参考文献

- [1] 张述寅,莫静珍,李国威,等. 局限性牙源性感染的诊治与预防[J]. 中国实用口腔科杂志,2021,14(3):257.
- [2] TRINDADE D,CARVALHO R,MACHADO V, et al. Prevalence of periodontitis in dentate peo-

- ple between 2011 and 2020: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *J Clin Periodontol*, 2023, 50(5): 604-626.
- [3] 张志愿. 口腔颌面外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
 - [4] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
 - [5] SUN X, GAO J, MENG X, et al. Polarized macrophages in periodontitis: characteristics, function, and molecular signaling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 763334.
 - [6] ZHOU D, HUANG C, LIN Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192-197.
 - [7] ERDOGAN O, XIA J, CHIU I M, et al. Dynamics of innate immune response in bacteria-induced mouse model of pulpitis[J]. *J Endod*, 2023, 49(11): 1529-1536.
 - [8] JOHNSON L, ALMEIDA-DASILVA C L C, TAKIYA C M, et al. Oral infection of mice with *Fusobacterium nucleatum* results in macrophage recruitment to the dental pulp and bone resorption[J]. *Biomol J*, 2018, 41(3): 184-193.
 - [9] GOPINATH V K, MOHAMMAD M G, SH-EE-LA S. Immunomodulatory effect of IL-1RA in LPS-activated macrophage/dental pulp stem cells co-culture[J]. *Inter Endod J*, 2023, 56(1): 27-38.
 - [10] ZHANG J, KAWASHIMA N, SUDA H, et al. The existence of CD11c⁺ sentinel and F4/80⁺ interstitial dendritic cells in dental pulp and their dynamics and functional properties[J]. *Inter Immunol*, 2006, 18(9): 1375-1384.
 - [11] YUMOTO H, HIRAO K, HOSOKAWA Y, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2018, 54(3): 105-117.
 - [12] LE FOURNIS C, JEANNEAU C, GIRAUD T, et al. Fibroblasts control macrophage differentiation during pulp inflammation[J]. *J Endod*, 2021, 47(9): 1427-1434.
 - [13] BERTASSO A S, LÉON J E, SILVA R A B, et al. Immunophenotypic quantification of M1 and M2 macrophage polarization in radicular cysts of primary and permanent teeth [J]. *Inter Endod J*, 2020, 53(5): 627-635.
 - [14] CHEN L, ZHU M, ZHANG C, et al. Osteopontin interacts with dendritic cells and macrophages in pulp inflammation: comprehensive transcriptomic analysis and laboratory investigations[J]. *Inter Endod J*, 2024, 57(4): 464-476.
 - [15] ZAKY S H, SHEHABELDIN M, RAY H, et al. The role of inflammation modulation in dental pulp regeneration[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 184-193.
 - [16] DAOOD U, ILYAS M S, ASHRAF M, et al. Biochemical changes and macrophage polarization of a silane-based endodontic irrigant in an animal model[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6354.
 - [17] LI J, REN H, ZHANG Z, et al. Macrophage M2 polarization promotes pulpal inflammation resolution during orthodontic tooth movement [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18350.
 - [18] GUO D, DONG W, CONG Y, et al. LIF aggravates pulpitis by promoting inflammatory response in macrophages[J]. *Inflammation*, 2024, 47(1): 307-322.
 - [19] WANG Y, HE Y, DONG W, et al. DDIT3 aggravates pulpitis by modulating M1 polarization through EGR1 in macrophages[J]. *Inter Immunopharmacol*, 2023, 120: 110328.
 - [20] SONG W, YE L, TANG Q, et al. Rev-erb α attenuates refractory periapical periodontitis via M1 polarization: an in vitro and in vivo study [J]. *Inter Endod J*, 2024, 57(4): 451-463.
 - [21] IKEUCHI T, MOUTSOPOULOS N M. Osteoimmunology in periodontitis; a paradigm for Th17/IL-17 inflammatory bone loss[J]. *Bone*, 2022, 163: 116500.
 - [22] HUANG X, WANG X, MA L, et al. M2 macrophages with inflammation tropism facilitate cementoblast mineralization [J]. *J Periodontol*, 2023, 94(2): 290-300.
 - [23] NASCIMENTO G G, MØLLER H J, LÓPEZ R. Macrophage activity is associated with gingival inflammation: soluble CD163 in an experimental gingivitis study [J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154954.
 - [24] ALHAMMADI A, KOIPPALLIL GOPAL-AKRISHNAN A R, SAQAN R, et al. Salivary macrophage chemokines as potential biomarkers of gingivitis[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 77.
 - [25] 葛轶扬, 倪璨, 杨琨, 等. 巨噬细胞极化在牙周炎发病及治疗中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(20): 3246.
 - [26] LI Q, ANDERSON C D, EGILMEZ N K. Inhaled IL-10 suppresses lung tumorigenesis via abrogation of inflammatory macrophage-th17 cell axis[J]. *J Immunol*, 2018, 201(9): 2842-2850.
 - [27] SON H J, EO H J, PARK G H, et al. Heracleum moellendorffii root extracts exert immunostimulatory activity through TLR2/4-dependent MAPK activation in mouse macropha-

- ges, RAW264. 7 cells[J]. Food Sci Nutr, 2021, 9(1):514-521.
- [28] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS⁺) vs. classically and M2 (LPS⁻) vs. alternatively activated macrophages[J]. Front Immunol, 2019, 10:451543.
- [29] PATHAK J L, FANG Y, CHEN Y, et al. Downregulation of macrophage-specific act-1 intensifies periodontitis and alveolar bone loss possibly via TNF/NF- κ B signaling[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:628139.
- [30] NAKAO Y, FUKUDA T, ZHANG Q, et al. Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss[J]. Acta Biomater, 2021, 122:306-324.
- [31] LIU J, WANG H, ZHANG L, et al. Periodontal ligament stem cells promote polarization of M2 macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(6):1185-1197.
- [32] WANG Y, ZHANG X, WANG J, et al. Inflammatory periodontal ligament stem cells drive M1 macrophage polarization via exosomal miR-143-3p-mediated regulation of PI3K/Akt/NF- κ B signaling[J]. Stem Cells, 2023, 41(2):184-199.
- [33] SUN M, JI Y, LI Z, et al. Ginsenoside Rb3 inhibits pro-inflammatory cytokines via MAPK/Akt/NF- κ B pathways and attenuates rat alveolar bone resorption in response to porphyromonas gingivalis LPS[J]. Molecules, 2020, 25(20):4815.
- [34] LI H, WANG Q, DING Y, et al. Mangiferin ameliorates porphyromonas gingivalis-induced experimental periodontitis by inhibiting phosphorylation of nuclear factor- κ B and Janus kinase 1-signal transducer and activator of transcription signaling pathways[J]. J Periodontal Res, 2017, 52(1):1-7.
- [35] TRINDADE R, ALBREKTSSON T, GALLI S, et al. Osseointegration and foreign body reaction: titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2018, 20(1):82-91.
- [36] 张照欣, 王新革, 葛泽阳, 等. 钛种植体愈合期牙龈炎性浸润及巨噬细胞极化的研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2022, 38(3):294-299.
- [37] 夏冬景, 裴浩. 脂多糖诱导钛种植体周围骨髓间质细胞炎症中的巨噬细胞游走抑制因子[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(32):5123-5128.
- [38] 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.
- [39] PARK J B, JEON Y, KO Y. Effects of titanium brush on machined and sand-blasted/acid-etched titanium disc using confocal microscopy and contact profilometry[J]. Clin Oral Implants Res, 2015, 26(2):130-136.
- [40] LI M, WU J, GENG W, et al. Interaction pathways of implant metal localized corrosion and macrophage inflammatory reactions[J]. Bioact Mater, 2024, 31:355-367.
- [41] 张照欣. 巨噬细胞在种植体软组织界面分布特征及介导病理性骨吸收作用的实验研究[D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学, 2022.
- [42] CARCUAC O, BERGLUNDH T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions[J]. J Dent Res, 2014, 93(11):1083-1088.
- [43] HORIBE K, HARA M, NAKAMURA H. M2-like macrophage infiltration and transforming growth factor- β secretion during socket healing process in mice[J]. Arch Oral Biol, 2021, 123:105042.
- [44] SHEN X, SHEN X, LI B, et al. Abnormal macrophage polarization impedes the healing of diabetes-associated tooth sockets[J]. Bone, 2021, 143:115618.
- [45] PASCHALIDI P, GKOUVERIS I, SOUNDIA A, et al. The role of M1 and M2 macrophage polarization in progression of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. Clin Oral Invest, 2021, 25:2845-2857.
- [46] ZHAO J, FENG Y, LIU X, et al. The relationship of ALPK1, hyaluronic acid and M1 macrophage polarization in the temporomandibular joint synovitis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(7):e18172.
- [47] 周宇翔, 沈烈军, 万诗雨, 等. 骨免疫调节特性骨组织工程支架在修复骨缺损中的应用和发展[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(29):4734-4740.
- [48] CUTOLO M, SOLDANO S, GOTELLI E, et al. CTLA4-Ig treatment induces M1-M2 shift in cultured monocyte-derived macrophages from healthy subjects and rheumatoid arthritis patients[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1):1-15.
- [49] LONG J, LIU X K, KANG Z P, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorated experimental colitis by regulating the balance of M1/M2 macrophage polarization and the homeostasis of intestinal flora[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 917:174742.
- [50] ZHANG X, ZHAO Y, ZHU X, et al. Active vitamin D regulates macrophage M1/M2 phenotypes via the STAT-1-TREM-1 pathway in diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):6917-6926.