

# 中性粒细胞功能的研究进展及其 平衡失调与牙周炎的关系

辛月娇 刘一颖 徐屹

口腔疾病研究国家重点实验室 华西口腔医院牙周科(四川大学), 成都 610041

**[摘要]** 中性粒细胞又称中性多形核白细胞(PMN)是人体重要的免疫细胞之一,近年来对其功能的认识被不断更新。除病原体杀伤与吞噬功能之外,PMN在免疫调节、炎症消退中的作用愈发受到关注。PMN平衡是涉及到活化、募集、趋化、凋亡和胞葬等一系列过程的复杂机制,由多种细胞和细胞因子调节,是免疫防御的基础,对机体有重要意义。任何原因导致的该平衡的失调与牙周炎的发生存在一定联系。另外,由宿主自身因素或微生物因素导致的PMN数量及功能的异常与牙周炎,特别是伴有全身疾病或基因缺陷的牙周炎的发生关系密切。

**[关键词]** 中性多形核白细胞; 牙周炎; 炎症

**[中图分类号]** R 781.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2016.02.021

**Developments of neutrophil function and the relationship between neutrophils dysfunction and periodontitis** Xin Yue-jiao, Liu Yiying, Xu Yi. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Dept. of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: Science and Technology Support Program of Sichuan Science and Technology Department (2015SZ0137).

Correspondence: Xu Yi, E-mail: schueh@sohu.com.

**[Abstract]** Polymorphonuclear neutrophil leukocyte(PMN) is an important member of the human immune cells. Recent years, the recognition of the PMN function and the relationship between PMN and periodontitis have been updated. Besides the pathogens killing and phagocytosis, PMN also play an important role in immunoregulation and proresolving. The maintaining of PMN homeostasis is an intricate process and the precondition of defense function, which involves activation, adhesion, recruitment, apoptosis and efferocytosis. The regulatory mechanism of PMN homeostasis called neutrophil rheostat, it works through several cytokines and cells. Any factors that break the homeostasis will result in the damage of host immunity, and may relate to the occurrence of periodontitis. Moreover, PMN dysfunction, because of host factors or microorganism factors, is closely related to periodontitis, especially those associated with systemic diseases and gene defect.

**[Key words]** polymorphonuclear neutrophil leukocyte; periodontitis; inflammation

中性粒细胞(neutrophil)又称中性多形核白细胞(polymorphonuclear neutrophil leukocyte, PMN),是募集至损伤、炎症部位最迅速的免疫细胞,在免疫系统中扮演重要角色。一直以来,PMN被认为是非特异性的病原体杀伤细胞,以一种“自杀性”的方式吞噬清除病原体并最终导致自身死亡。而近年来的大量研究表明PMN的功能并不简单,相反,其在免疫调节、机体生理平衡恢复、促进炎症消退等

过程中皆具有重要作用。本文将对PMN功能的研究进展及PMN平衡的失调与牙周炎的关系作一综述,其中,由全身疾病和微生物因素导致的PMN数量及功能的异常将被重点阐述。

## 1 PMN功能的研究进展

### 1.1 PMN平衡与中性粒细胞调节器(neutrostat)

PMN是数量最为庞大的免疫细胞,同时也是机体抵抗外来病原微生物入侵的第一道防线。PMN平衡的维持涉及骨髓中PMN的成熟与释放,PMN募集渗出,凋亡及衰老PMN的清除等方面,该平衡的调

**[收稿日期]** 2015-07-11; **[修回日期]** 2015-11-08

**[基金项目]** 四川省科技厅科技支撑计划(2015SZ0137)

**[作者简介]** 辛月娇, 硕士, E-mail: 124840862@qq.com

**[通信作者]** 徐屹, 主任医师, 博士, E-mail: schueh@sohu.com

节有赖于一个负反馈调节环路 (negative-feedback loop), 可称之为中性粒细胞调节器, 其主要通过白细胞介素 (interleukin, IL)-23、IL-17和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 等细胞因子发挥作用, 称为IL-23-IL-17-G-CSF axis<sup>[1]</sup>。

生理状态下, PMN在骨髓中成熟并释放入血, 进入血液循环成为“巡逻兵”。如外周组织中存在感染或炎症, PMN会迅速渗出募集, 发挥病原杀灭、吞噬清除的作用, 随后被巨噬细胞摄取清除, 这一过程会触发抗炎信号, 使IL-23的合成受到抑制, 进而减少下游IL-17和G-CSF的表达。G-CSF的减少降低了对骨髓的刺激, 从而抑制PMN释放进入外周循环, 避免炎症无限制地加重、扩大。而如果外周循环中的PMN缺乏刺激信号则会正常发生衰老, 随后被骨髓间充质巨噬细胞吞噬。该过程会增加G-CSF的分泌, 促进骨髓中PMN的生成及释放, 向外周循环中补给新鲜的PMN, 维持其总量的稳定<sup>[2]</sup>。

另外, Hong等<sup>[3]</sup>发现, 肝X受体 (liver X receptors, LXRs) 与PMN平衡的维持有关。LXRs可以调节衰老PMN的清除, 而凋亡PMN的吞噬可以激活LXRs, 从而抑制IL-23-IL-17-G-CSF途径的粒细胞生成。

## 1.2 PMN胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs)

2004年, Brinkmann等首次描述PMN可向胞外释放含有DNA、组蛋白、髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶G的网状结构, 并命名为NETs。NETs的形成与释放成为吞噬作用与脱颗粒作用之外, PMN的另一条病原体杀灭途径。

NETs形成有两条不同的途径, 一是被激活的PMN死亡后胞膜破裂, 解聚的染色质和颗粒内容物释放到胞外, 该过程被称为NETosis, 是一种不同于凋亡和坏死的特殊的PMN死亡方式。另一途径是完整PMN中线粒体DNA的释放, 并不引起细胞死亡, 但进一步的自噬有可能导致NETosis发生。两种途径的差异主要表现在刺激因素的不同以及反应时间的差别。前者可由如佛波酯的化学性刺激引起, 反应时间为数小时。而后者可由脂多糖等细菌特异性分子的模式识别引发, 较为迅速, 可在数分钟至数十分钟内发生<sup>[3]</sup>。

NETs中染色质构成的网状结构可捕获病原体, 通过绑定、缠绕将病原体限制在一定范围内, 防止其进一步扩散, 并使病原体暴露于高浓度的抗菌肽和酶之中从而将其杀灭。而且各种抗菌性物质在染色质网内的集中会产生协同杀菌作用, 大大增强了

NETs的抗菌功效。

值得注意的是, NETs并非完全无害的杀菌“利器”, 因其含有大量的促炎因子及自身抗原, 对宿主具有潜在的损伤作用<sup>[4]</sup>。已有研究<sup>[5]</sup>发现, NETs的过度形成与败血症、系统性红斑狼疮性肾炎、血管炎等疾病相关。NETs还可激发血小板的抗凝活性, 可能导致血管内皮的损伤及血栓形成<sup>[6]</sup>。

有学者<sup>[3]</sup>认为, NETs的过度形成或活性的异常增高可能与牙周炎的组织破坏相关。过度产生的NETs会导致局部组织中存在大量的抗菌肽和酶类, 可能引起组织细胞损伤以及类似“自身免疫”样的作用。Vitkov等<sup>[7]</sup>发现, 慢性牙周炎患者的牙龈表面和龈沟液中有大量的NETs存在, 这一实验结果也支持了上述假说。

## 1.3 凋亡PMN的胞葬与炎症消退

PMN吞噬清除病原体并发生凋亡并非整个免疫反应的终点。急性炎症的消退、局部组织稳态的恢复和损伤的修复有赖于PMN停止向组织中渗出, 并由巨噬细胞摄取清除业已存在的PMN。PMN顺利凋亡并被巨噬细胞清除的过程对炎症的消退有重要意义。

凋亡PMN的清除可由专职的吞噬细胞来完成, 如巨噬细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs), 或者由非专职的吞噬细胞完成, 如成纤维细胞和内皮细胞等。吞噬细胞清除凋亡细胞的过程称为胞葬作用 (efferocytosis)<sup>[8]</sup>, 凋亡的PMN被巨噬细胞胞葬具有组织保护和促进炎症消退的积极作用。一方面, 凋亡PMN及时被胞葬可以避免其裂解导致的毒性物质释放, 造成继发性损伤或炎症的迁延扩大; 另一方面巨噬细胞识别、吞噬凋亡PMN的过程可触发特异性的促炎症消退介质 (specialized proresolving mediators, SPMs) 的合成<sup>[9]</sup>。SPMs包括消退素、保护素、脂氧素等<sup>[10]</sup>, 是一系列多不饱和脂肪酸来源的脂类介质, 具有强力的抗炎、促炎症消退及增强吞噬的作用, 且SPMs可以抑制PMN向局部组织中进一步募集。SPMs从多种不同的途径限制了炎症的持续和加重, 促进炎症的消退及生理平衡恢复, 避免炎症状态持续存在或迁延转化为慢性炎症<sup>[9]</sup>。

除上述作用与功能外, 对PMN的认识已不仅仅局限于非特异性的病原体杀伤细胞, 有越来越多的研究<sup>[4]</sup>表明PMN可以通过与其他免疫细胞之间的交叉对话来发挥免疫调节功能, 如DCs、淋巴细胞、自然杀伤细胞 (NK细胞) 等。且PMN分泌的大量细胞因子及其胞膜上表达的许多表面分子, 可以直接作用于其他免疫细胞。PMN分泌多种DCs的趋化因子, 使DCs迅速募集至感染部位; 同时PMN可与

DCs直接结合以促进DCs成熟,从而使DCs具有更强的抗原提呈能力<sup>[11]</sup>。

另外,PMN可在多种水平上与T淋巴细胞相互调控。PMN表达的Ⅱ型主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)和共刺激分子可促进Th1和Th17的分化,而PMN也可以发挥抗原提呈的作用,将抗原直接呈递给T细胞<sup>[12]</sup>。生理状态下,PMN可调节终末NK细胞的成熟,而在发生感染时,PMN释放的细胞因子可直接激活NK细胞。

## 2 PMN平衡失调与牙周炎

牙周炎作为以细菌菌斑为始动因素的牙周支持组织的慢性感染性疾病,宿主免疫机制与微生物间的相互作用一直是其病因病理机制研究的重点。而PMN在牙周组织的免疫反应中占重要地位,是最早对菌斑生物膜做出反应的免疫细胞,其功能的正常行使是牙周组织抵御病原体侵袭的基础。募集到牙周组织内的PMN会在菌斑生物膜与牙周组织间形成一道“防御壁垒”,试图隔离细菌对组织细胞的损害,并通过杀菌与吞噬作用清除细菌。PMN作为牙周组织的第一道防线,由宿主自身因素或微生物因素导致的PMN平衡的失调与牙周炎,特别是具有全身疾病背景的牙周炎的发生密切相关。

### 2.1 生成障碍

PMN在骨髓中生成的障碍可以是先天性的,如自身免疫性PMN减少症;也可以是后天原因导致的,如HIV相关性PMN减少或肿瘤患者放化疗术后的PMN减少。先天性PMN减少的患者常发生累及乳、恒牙列的重度牙周炎<sup>[13]</sup>。

ELANE基因编码PMN的弹性蛋白酶,其突变会导致蛋白酶分子的错误折叠,导致骨髓中PMN前体细胞凋亡的加速,造成PMN生成障碍。Ye等<sup>[14]</sup>研究发现ELANE基因的突变与先天性PMN减少患者的牙周炎相关。

### 2.2 募集、趋化异常

PMN从血管内皮中穿出,募集至感染、损伤部位的过程是其发挥抗原杀灭作用的前提。当PMN向局部组织中渗出障碍将导致炎症或损伤无法控制,这也是某些具有全身疾病背景的牙周炎患者的发病机制。

2.2.1 募集、趋化障碍 白细胞黏附缺陷病(leukocyte adhesion deficiency, LAD)是一组以外周血中的PMN向感染、炎症部位募集障碍为特征的遗传性疾病。因 $\beta 2$ 整合素或其他黏附分子的表达或功能缺陷,造成PMN无法黏附于血管内皮细胞及到达局部

组织中<sup>[2]</sup>。LAD-I是LAD最常见的亚型,是一种常染色体隐性遗传疾病,发病率约为1:1 000 000。此类患者由于编码CD18的ITGB2基因突变导致PMN的 $\beta 2$ 整合素缺陷,无法与血管内皮细胞发生黏附及渗出。LAD-I患者的临床特征表现为频繁而持续的皮肤黏膜细菌感染,无痛性坏死或溃疡,无脓液形成是其特点;新生儿脐带脱落延迟或感染;以牙槽骨破坏和乳恒牙早失为特点的严重的广泛型侵袭性牙周炎;外周血PMN显著增高<sup>[15]</sup>。

Moutsopoulos等<sup>[16]</sup>发现,因LAD-I患者的PMN无法进入外周组织及正常凋亡,造成抗炎信号的缺乏,使IL-23、IL-17和G-CSF持续表达,刺激骨髓不断释放粒细胞入血,造成外周血PMN数量的异常增高。另一方面,许多研究<sup>[17]</sup>表明IL-17的过度表达会促进炎症反应,加重牙槽骨的破坏,这可能与IL-17促进牙周膜细胞表达细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL),而抑制骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的表达有关<sup>[18]</sup>。

2.2.2 募集、趋化过度 PMN黏附渗出过程中有许多分子参与并介导,而相关负性调控分子报道却较少。近年来发现穿透素3(pentraxin 3)、生长分化因子15(growth-differentiation factor 15, GDF15)及内皮细胞发育调节蛋白1(developmental endothelial locus-1, Del-1)与PMN的渗出抑制相关<sup>[19]</sup>。

Del-1可以通过与PMN表面的淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, IFA-1)的结合抑制其与细胞间黏附分子-1(inter-cellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的结合,从而拮抗IFA-1依赖的PMN的迁移和募集<sup>[20]</sup>。Eskandari等<sup>[21]</sup>发现,Del-1缺陷小鼠会出现自发性牙周炎,且以PMN过度浸润和IL-17过度表达为特征。Del-1与IL-17是反向交叉调节的,由此可推测,诸如Del-1的募集抑制因子的缺陷会导致PMN的过度浸润,IL-17等促炎因子的表达量升高,继而引起炎症反应的加重,造成继发性组织损伤以及骨丧失等<sup>[21]</sup>。

### 2.3 过度激活

PMN数量庞大又具有强力的杀菌作用,若其过度激活将会造成组织细胞的损伤。Fc $\gamma$ 受体Ⅱa调节PMN的激活和吞噬功能并具有多态性。131H/H表型者的PMN与普通131R/R表型者相比具有更高的反应活性,受到刺激后脱颗粒作用更强,释放的弹性蛋白酶更多<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[22-23]</sup>发现,131H/H表型者的牙周炎患者比131H/R或131R/R表型者的牙周袋更深,骨破坏更重。

有学者认为局限型侵袭性牙周炎(localized ag-



gressive periodontitis, LAP)与PMN的过度激活和持续致敏相关<sup>[24]</sup>,这种异常状态使促炎因子和趋化因子的分泌增加,而吞噬功能发生障碍<sup>[25]</sup>,导致氧化应激增强。所以LAP患者PMN的过度激活造成了病原体清除不力,慢性炎症持续存在。

#### 2.4 微生物对PMN的作用

牙周炎是以牙菌斑为始动因素的慢性感染性疾病,了解牙周致病菌对PMN的影响对于探究牙周炎的病因和病理过程十分重要。

2.4.1 牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 牙龈卟啉单胞菌是慢性牙周炎位点最主要的优势菌,在慢性牙周炎的发生发展过程中,以及牙周炎静止期与活动期的转化中都具有重要作用。

牙龈素(gingipain)是牙龈卟啉单胞菌主要的毒力因子,根据降解底物的不同可分为两组:一组为牙龈蛋白酶R(gingipain R, Rgp),包括RgpA和RgpB;另一组为牙龈蛋白酶K(gingipain K, Kgp)。

牙龈卟啉单胞菌可通过一种分子机制干扰宿主的免疫反应。RgpA和RgpB具有补体(complement, C)5转化酶样活性,能够产生高浓度的C5a配体,可以调控PMN内的C5aR信号传导,阻碍MyD88信号通路介导的牙龈卟啉单胞菌清除,抑制宿主的保护性抗菌途径。而且C5aR与TLR2间的相互作用还可以激活磷脂酰肌醇3-激酶,从而抑制RhoA蛋白和肌动蛋白聚合来阻碍PMN的吞噬作用,使牙龈卟啉单胞菌免于被吞噬清除<sup>[26]</sup>。

另一方面,牙龈卟啉单胞菌可以引起PMN髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM-1)基因表达的上调,通过RgpA依赖的途径使可溶性TREM-1从细胞表面释放,引起呼吸爆发、炎症因子释放等一系列反应,加重炎症反应<sup>[27]</sup>。

此外,研究<sup>[5,28]</sup>发现,牙龈卟啉单胞菌可以使PMN凋亡延迟。Gamonal等<sup>[28]</sup>同时发现牙周炎位点龈沟内的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)含量高于健康位点,他认为牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以使GM-CSF表达增多,而GM-CSF可通过多种途径延迟PMN的凋亡。Zaric等<sup>[5]</sup>认为,牙龈卟啉单胞菌的LPS使IL-8的表达量上调同时抑制了肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达,增强了PMN向炎症部位迁移的能力,同时凋亡延迟。

2.4.2 伴放线放线杆菌(*Actinobacillus actinomyces* temcomitans, *A. actinomyces* temcomitans) 伴放线放线

杆菌已被证实与局限型侵袭性牙周炎的发病密切相关,是口腔中唯一可产生白细胞毒素(leukotoxin, LTX)的微生物。LTX是一种多孔形成蛋白,其受体LFA-1的特异性表达于白细胞上,主要损伤PMN、淋巴细胞和巨噬细胞等白细胞。在较高浓度下,LTX可以在靶细胞的细胞膜上形成许多微孔,导致靶细胞溶解死亡<sup>[29]</sup>。且LTX与PMN相互作用后可以引起后者从胞浆颗粒中释放溶酶体酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,对周围组织、细胞具有损伤破坏作用<sup>[29]</sup>。而在较低的浓度下,LTX可引起靶细胞的凋亡。

### 3 结束语

PMN的生理功能和平衡对宿主抵抗病原体入侵、炎症消退及稳态恢复均有重要作用,任何会造成该平衡紊乱的内在或外在因素都可能导致牙周炎等诸多疾病的发生。随着免疫学分子机制的研究深入,PMN在促炎及炎症消退平衡中的调节通路重新回到研究者的视线中。充分诠释PMN在牙周组织破坏中的角色和调节通路,将完善牙周炎的病因、病理机制;针对PMN的各种功能异常进行靶向治疗,为牙周炎提供了新的治疗思路与方向。

#### [参考文献]

- [1] Hong C, Kidani Y, A-Gonzalez N, et al. Coordinate regulation of neutrophil homeostasis by liver X receptors in mice [J]. J Clin Invest, 2012, 122(1):337-347.
- [2] Hajishengallis G, Chavakis T, Hajishengallis E, et al. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(4):539-548.
- [3] Kolaparthi LK, Sanivarapu S, Swarna C, et al. Neutrophil extracellular traps: their role in periodontal disease[J]. J Indian Soc Periodontol, 2014, 18(6):693-697.
- [4] Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9:181-218.
- [5] Zaric S, Shelburne C, Darveau R, et al. Impaired immune tolerance to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide promotes neutrophil migration and decreased apoptosis[J]. Infect Immun, 2010, 78(10):4151-4156.
- [6] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(36):15880-15885.
- [7] Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, et al. Extracellular neu-

- trophil traps in periodontitis[J]. J Periodont Res, 2009, 44(5):664-672.
- [8] Schiff-Zuck S, Gross N, Assi S, et al. Saturated-efferocytosis generates pro-resolving CD11b low macrophages: modulation by resolvins and glucocorticoids[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(2):366-379.
- [9] Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, et al. Macrophage pro-resolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain[J]. FASEB J, 2012, 26(4):1755-1765.
- [10] Norling LV, Serhan CN. Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination[J]. J Intern Med, 2010, 268(1):15-24.
- [11] Alfaro C, Suarez N, Oñate C, et al. Dendritic cells take up and present antigens from viable and apoptotic polymorphonuclear leukocytes[J]. PLoS ONE, 2011, 6(12):e29300.
- [12] Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, et al. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation[J]. Int Immunol, 2011, 23(5):317-326.
- [13] Hart TC, Atkinson JC. Mendelian forms of periodontitis[J]. Periodontol 2000, 2007, 45:95-112.
- [14] Ye Y, Carlsson G, Wondimu B, et al. Mutations in the ELANE gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia[J]. J Clin Immunol, 2011, 31(6):936-945.
- [15] Hajishengallis G, Moutsopoulos NM. Etiology of leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis revisited: not a raging infection but a raging inflammatory response[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(8):973-975.
- [16] Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(229):229ra40.
- [17] Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, et al. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis[J]. J Periodontol, 2015, 86(2):301-309.
- [18] Lin D, Li L, Sun Y, et al. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- $\kappa$ B pathways[J/OL]. Immunology, [2014-09-29]. doi: 10.1111/imm.12395.
- [19] Hajishengallis G, Chavakis T. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment[J]. Trends Immunol, 2013, 34(1):1-6.
- [20] Choi EY, Chavakis E, Czabanka MA, et al. Del-1, an endogenous leukocyte-endothelial adhesion inhibitor, limits inflammatory cell recruitment[J]. Science, 2008, 322(5904):1101-1104.
- [21] 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.
- [22] Nicu EA, Van der Velden U, Everts V, et al. Hyper-reactive PMNs in Fc $\gamma$ RIIIa 131 H/H genotype periodontitis patients[J]. J Clin Periodontol, 2007, 34(11):938-945.
- [23] Wolf DL, Neiderud AM, Hinckley K, et al. Fc $\gamma$  receptor polymorphisms and periodontal status: a prospective follow-up study[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(10):691-698.
- [24] Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis[J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(Suppl 11):49-59.
- [25] Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis[J]. Periodontol 2000, 2010, 53:124-137.
- [26] Maekawa T, Krauss JL, Abe T, et al. *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(6):768-778.
- [27] Bostanci N, Thurnheer T, Aduse-Opoku J, et al. *Porphyromonas gingivalis* regulates TREM-1 in human polymorphonuclear neutrophils via its gingipains[J]. PLoS ONE, 2013, 8(10):e75784.
- [28] Gamonal J, Sanz M, O'Connor A, et al. Delayed neutrophil apoptosis in chronic periodontitis patients[J]. J Clin Periodontol, 2003, 30(7):616-623.
- [29] Johansson A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response[J]. Toxins: Basel, 2011, 3(3):242-259.

(本文编辑 杜冰)