

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.026

慢性牙周炎患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡的相关性分析*

赵 辉¹ 柴治国² 张 铁² 安志国² 屈铁军^{2Δ}

(1 武警陕西省总队医院工大保障点口腔科 陕西 西安 710086; 2 西安雅贝康口腔医院口腔科 陕西 西安 710001)

摘要 目的: 探讨慢性牙周炎(CP)患者血清降钙素基因相关肽(CGRP)、前列腺素 E₂(PGE₂)、C-C 基序趋化因子配体 20(CCL20)与牙周临床指标和辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)失衡的相关性。**方法:** 选取 2018 年 3 月~2022 年 1 月本院收治的 92 例 CP 患者,根据病情严重程度分为轻度组 28 例、中度组 33 例、重度组 31 例。检查患者牙周临床指标,采用酶联免疫吸附法检测血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平,流式细胞术检测外周血 Th17、Treg 百分比并计算 Th17/Treg。比较 3 组血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平和牙周临床指标及外周血 Th17、Treg、Th17/Treg,采用 Pearson 相关系数分析 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与牙周临床指标和 Th17/Treg 的相关性。**结果:** 轻度组、中度组、重度组血清 CGRP 水平和外周血 Treg 比例依次降低,血清 PGE₂、CCL20 水平和探诊深度(PD)、出血指数(BI)、附着丧失(AL)、菌斑指数(PLI)及外周血 Th17 比例、Th17/Treg 依次升高($P < 0.05$)。Pearson 相关系数显示,CP 患者血清 CGRP 水平与 PD、BI、AL、PLI、Th17/Treg 呈负相关,PGE₂、CCL20 水平与 PD、BI、AL、PLI、Th17/Treg 呈正相关($P < 0.05$)。**结论:** 血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与 CP 患者牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡密切相关,可能是 CP 发生发展的关键因子。

关键词: 慢性牙周炎; CGRP; PGE₂; CCL20; 牙周临床指标; Th17/Treg; 相关性

中图分类号: R781.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)20-3931-05

Correlation Analysis of Serum CGRP, PGE₂, CCL20 and Periodontal Clinical Indicators and Th17/Treg Imbalance in Patients with Chronic Periodontitis*

ZHAO Hui¹, CHAI Zhi-guo², ZHANG Tie², AN Zhi-guo², QU Tie-jun^{2Δ}

(1 Department of Stomatology, Industrial University Support Point of Shaanxi Provincial Armed Police Corps Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710086, China; 2 Department of Stomatology, Xi'an Yabeikang Stomatological Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum calcitonin gene-related peptide (CGRP), prostaglandin E₂ (PGE₂) and C-C motif chemokine ligand 20 (CCL20) and periodontal clinical indicators and helper T helper cell 17/regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance in patients with chronic periodontitis (CP). **Methods:** 92 patients with CP who were admitted to our hospital from March 2018 to January 2022 were selected, and they were divided into mild group with 28 cases, mild group with 33 cases and sild group with 31 cases according to the different severity. The periodontal clinical indicators of patients were examined. The levels of serum CGRP, PGE₂ and CCL20 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The percentages of peripheral blood Th17 and Treg were detected by flow cytometry and Th17/Treg was calculated. The levels of serum CGRP, PGE₂, CCL20, periodontal clinical indicators and peripheral blood Th17, Treg, Th17/Treg were compared among the three groups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between the levels of serum CGRP, PGE₂, CCL20 and periodontal clinical indicators and Th17/Treg in patients with CP. **Results:** The levels of serum CGRP and the ratio of peripheral blood Treg in mild group, moderate group and severe group decreased in turn, while the levels of serum PGE₂, CCL20, probing depth (PD), bleed index (BI), attachment loss (AL), plaque index (PLI), the ratio of peripheral blood Th17 and Th17/Treg increased in turn ($P < 0.05$). Pearson correlation coefficient showed that the level of serum CGRP was negatively correlated with PD, BI, AL, PLI and Th17/Treg in patients with CP, and the levels of PGE₂ and CCL20 were positively correlated with PD, BI, AL, PLI and Th17/Treg ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum CGRP, PGE₂ and CCL20 are closely related to periodontal clinical indicators and Th17/Treg imbalance in patients with CP, and which may be the key factors for the occurrence and development of CP.

Key words: Chronic periodontitis; CGRP; PGE₂; CCL20; Periodontal clinical indicators; Th17/Treg; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R781.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3931-05

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2021KW-61)

作者简介: 赵辉(1965-), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事牙体牙周修复临床方向的研究, E-mail: 15309213835@163.com

Δ 通讯作者: 屈铁军(1977-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事牙体牙周修复临床方向的研究, E-mail: qu_tiejun@vip.sina.com

(收稿日期: 2022-04-08 接受日期: 2022-04-30)

前言

慢性牙周炎(Chronic periodontitis, CP)是一种发生于牙周组织的慢性非传染性疾病,以口腔卫生差、牙槽骨出现吸收、牙龈广泛性红肿、轻探出血等为主要临床表现,随着 CP 进展可引起牙齿丧失,严重影响患者日常生活^[1]。目前 CP 尚无根治方法,其病理生理机制是当下研究热点。研究表明,CP 的发生和发展与宿主免疫功能异常介导的炎症密切相关,其中辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞 (T helper cell 17/regulatory T cell, Th17/Treg)失衡在此过程中扮演重要角色^[2,3]。降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种活性多肽,不仅具备强大的舒血管作用,同时还参与营养血管神经、抗炎等过程^[4]。前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)是一种花生四烯酸代谢产物,具有免疫调节和血管生成等功能^[5]。C-C 基序趋化因子配体 20(C-C motif chemokine ligand 20, CCL20)是一种趋化因子,可参与调节 T 细胞的表达,在免疫过程中发挥重要作用^[6]。鉴于此,本研究就通过检测 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平,探讨三者与牙周临床指标和 Th17/Treg 的相关性,以期为 CP 防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月~2022 年 1 月本院收治的 92 例 CP 患者,根据病情严重程度分为 3 组,轻度组 28 例,其中男 16 例,女 12 例;年龄 26~63(45.25±6.68)岁;体质指数 18.9~27.3(23.65±1.87)kg/m²。中度组 33 例,其中男 18 例,女 15 例;年龄 24~67(46.17±7.12)岁;体质指数 19.8~26.9(23.54±1.65)kg/m²。重度组 31 例,其中男 17 例,女 14 例;年龄 25~65(45.77±7.88)岁;体质指数 19.65~27.7(23.72±1.83)kg/m²。3 组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合《牙周病学》^[7]CP 诊断标准:邻面附着丧失(Attachment loss, AL) >1 mm, X 线片显示牙槽骨有垂直型或水平型吸收,牙周袋探诊深度(Probing depth, PD) >3 mm,牙周袋并有炎症且经探诊后出血;②年龄 ≥ 18 岁;③患者对本研究知情并签署同意书。排除标准:①创伤性牙龈退缩、第三磨牙阻生、拔除等非牙

周原因导致的附着丧失;②合并全身系统性疾病、恶性肿瘤、精神疾病;③合并严重心、肝、肾疾病;④妊娠及哺乳期妇女;⑤近 3 个月急慢性感染;⑥近 6 个月内接受免疫调节剂、抗菌药物、牙周治疗;⑦吸烟史。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 牙周临床指标检查 患者入院后由同一专业医师进行牙周检查,参考《牙周病学》^[7]中的检查方法,检查并记录 PD、出血指数(Bleed index, BI)、AL、菌斑指数(Plaque index, PLI)。

1.2.2 生化指标检测 收集患者清晨空腹静脉血和外周静脉血各 3 mL, 空腹静脉血 1500×g 离心 15 min 后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平,试剂盒均购自博辉生物科技(广州)有限公司,型号分别为 EK-H11034、EK-H12239、EK-H11092。外周静脉血以 EDTA-K2 抗凝,1500×g 离心 15 min 后弃血清,磷酸盐缓冲液重悬细胞,BD FACSCelesta™ 流式细胞仪检测外周血 Th17、Treg 百分比,计算 Th17/Treg 比值。

1.3 CP 病情分度标准

患者入院后参考《牙周病学》^[7]进行病情分度:轻度:牙龈炎症和探诊出血,PD ≤ 4 mm,1 \leq AL <3 mm,牙槽骨吸收不超过根长的 1/3;中度:牙龈炎症和探诊出血或有脓,PD ≤ 6 mm,3 \leq AL <5 mm,牙槽骨吸收超过根长的 1/3~1/2;重度:牙龈明显炎症或牙周脓肿,PD >6 mm,AL ≥ 5 mm,牙槽骨吸收超过根长的 1/2,可有牙齿松动。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件,计量资料经检验均服从正态分布并满足方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,行单因素方差分析,进一步多重比较行 LSD-t 检验;采用 Pearson 相关系数分析 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与牙周临床指标和 Th17/Treg 的相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情程度 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平比较

轻度组、中度组、重度组血清 CGRP 水平依次降低,血清 PGE₂、CCL20 水平依次升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情程度 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum CGRP, PGE₂ and CCL20 in patients with CP of different severity($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | CGRP(ng/L) | PGE ₂ (ng/L) | CCL20(ng/L) |
|----------------|----|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Mild group | 28 | 1.45±0.16 | 293.18±52.56 | 175.36±42.40 |
| Moderate group | 33 | 1.25±0.11 [°] | 341.60±67.87 [°] | 229.89±39.61 [°] |
| Severe group | 31 | 1.11±0.16 ^{°°} | 407.42±62.52 ^{°°} | 290.31±54.25 ^{°°} |
| F | - | 41.221 | 25.559 | 46.429 |
| P | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: compared with mild group, [°] $P<0.05$. Compared with moderate group, ^{°°} $P<0.05$.

2.2 不同病情程度 CP 患者牙周临床指标比较

轻度组、中度组、重度组 PD、BI、AL、PLI 依次升高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同病情程度 CP 患者外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 比较

轻度组、中度组、重度组外周血 Th17 比例和 Th17/Treg 依次升高,Treg 比例依次降低($P<0.05$)。见表 3。

2.4 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与牙周临床指标和 Th17/Treg 的相关性

Pearson 相关系数显示,CP 患者血清 CGRP 水平与 PD、PD、BI、AL、PLI、Th17/Treg 呈正相关($P<0.05$)。见表 4。
BI、AL、PLI、Th17/Treg 呈负相关,血清 PGE₂、CCL20 水平与

表 2 不同病情程度 CP 患者牙周临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of periodontal clinical indexes of patients with CP with different disease severity($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | PD(mm) | BI | AL(mm) | PLI |
|----------------|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mild group | 28 | 3.17±0.25 | 2.51±0.04 | 2.52±0.17 | 1.73±0.07 |
| Moderate group | 33 | 4.91±0.34 [°] | 3.08±0.03 [°] | 4.90±0.23 [°] | 2.15±0.13 [°] |
| Severe group | 31 | 6.17±0.15 ^{° °} | 3.82±0.06 ^{° °} | 5.64±0.23 ^{° °} | 2.76±0.09 ^{° °} |
| F | - | 976.186 | 6314.854 | 1696.891 | 773.255 |
| P | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: compared with mild group, [°] $P<0.05$. Compared with moderate group, ^{° °} $P<0.05$.

表 3 不同病情程度 CP 患者外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood Th17, Treg and Th17/Treg of patients with CP with different disease severity($\bar{x}\pm s$)

| Groups | n | Th17(%) | Treg(%) | Th17/Treg |
|----------------|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mild group | 28 | 0.37±0.10 | 2.78±0.44 | 0.14±0.04 |
| Moderate group | 33 | 0.48±0.10 [°] | 2.29±0.33 [°] | 0.21±0.06 [°] |
| Severe group | 31 | 0.67±0.13 ^{° °} | 1.90±0.48 ^{° °} | 0.37±0.11 ^{° °} |
| F | - | 55.658 | 32.495 | 71.092 |
| P | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

Note: compared with mild group, [°] $P<0.05$. Compared with moderate group, ^{° °} $P<0.05$.

表 4 CP 患者血清 CGRP、PGE₂、CCL20 水平与牙周临床指标和 Th17/Treg 的相关性

Table 4 Correlation of the levels of serum CGRP, PGE₂, CCL20 with periodontal clinical indicators and Th17/Treg in patients with CP

| Items | CGRP | | PGE ₂ | | CCL20 | |
|-----------|--------|--------|------------------|--------|-------|--------|
| | r | P | r | P | r | P |
| PD | -0.653 | <0.001 | 0.719 | <0.001 | 0.649 | <0.001 |
| BI | -0.720 | <0.001 | 0.754 | <0.001 | 0.712 | <0.001 |
| AL | -0.690 | <0.001 | 0.744 | <0.001 | 0.663 | <0.001 |
| PLI | -0.703 | <0.001 | 0.655 | <0.001 | 0.709 | <0.001 |
| Th17/Treg | -0.626 | <0.001 | 0.684 | <0.001 | 0.735 | <0.001 |

3 讨论

CP 一般由长期牙龈炎向深部牙周组织蔓延而引起,不仅能导致牙齿丧失,还能增加心血管疾病风险,是影响成年人口腔和全身健康的重要因素^[8,9]。进一步探索 CP 病理生理机制对控制病情和提升治疗效果意义重大。目前研究认为,CP 是机体对致病菌及其产物的一种过度免疫反应,定植于龈牙结合部的牙菌斑能引起宿主免疫反应,随着牙龈炎症向牙周深部组织发展可导致 CP,并引起牙齿支持组织进行性破坏,最终导致牙齿丧失,当牙周局部的致病菌和炎性因子等进入血液后又可引起系统性免疫反应,增加心血管疾病风险^[10,11]。

CD4⁺T 淋巴细胞介导的免疫应答是 CP 宿主获得性免疫反应的重要调控方式,CD4⁺T 淋巴细胞亚群 Th17 能通过分泌白细胞介素 (Interleukin, IL)-17、IL-21、IL-22 等细胞因子介导牙周组织炎症和进行性破坏,Treg 则能通过分泌 IL-10、转化生

长因子 β 等细胞因子调节牙周组织内免疫应答,拮抗 Th17 对牙周组织的破坏,因此 Th17/Treg 失衡被认为是 CP 关键病理生理机制之一^[12,13]。本研究中轻度组、中度组、重度组外周血 Th17 比例和 Th17/Treg 依次升高,Treg 比例依次降低,说明 Th17/Treg 失衡参与 CP 发展。然而关于 CP 发展过程中 Th17/Treg 失衡介导免疫反应的机制仍不明确。

CGRP 是一种由 37 个氨基酸残基组成的神经肽,通过激活细胞膜上 CGRP 受体参与调节神经和循环系统功能,是目前已知最强大的微血管扩张剂之一^[14]。巨噬细胞在固有免疫和适应性免疫启动和效应阶段发挥重要作用,M1 型巨噬细胞介导的炎症参与 CP 发生发展^[14]。近年研究发现,CGRP 能通过多种信号途径促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,抑制 M1 型巨噬细胞的促炎作用,发挥抗炎作用^[15,16]。这些研究提示,CGRP 与巨噬细胞介导的炎症密切相关。本研究结果显示,轻度组、中度组、重度组血清 CGRP 水平依次降低,并与 Th17/Treg 呈负

相关,说明 CGRP 可能通过 Th17/Treg 失衡参与 CP 发展,其机制可能与 CGRP 能促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,抑制炎症进展有关。研究也表明,巨噬细胞能通过免疫调节参与 CD4⁺T 淋巴细胞激活,且 M1 型巨噬细胞极化能促进 Th17 活化并抑制 Treg 表达,导致 Th17/Treg 失衡^[17,18]。PD、BI、AL 是 CP 分度的重要指标,PLI 是评价口腔卫生状况的重要指标,本研究中轻度组、中度组、重度组 PD、BI、AL、PLI 依次升高,符合 CP 患者病情进展。本研究结果还显示,CP 患者血清 CGRP 水平与 PD、BI、AL、PLI 呈负相关,说明 CGRP 与 CP 病情进展密切相关。

PGE₂ 是环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)催化花生四烯酸产生的一种多肽化合物。当细胞受到炎症刺激时 COX 能大量表达,并通过催化花生四烯酸使 PGE₂ 大量表达,PGE₂ 作为重要的炎性介质参与免疫调节和炎症反应^[19]。既往研究表明,PGE₂ 在 T 淋巴细胞受体刺激期间大量分泌,对 CD4⁺T 淋巴细胞活化至关重要,阻断 PGE₂ 受体可损害 CD4⁺T 淋巴细胞活化,这说明 PGE₂ 参与了免疫调控^[20]。近年研究表明,PGE₂ 对 CD4⁺T 淋巴细胞功能调节至关重要,当过度免疫反应时 PGE₂ 能促进初始 CD4⁺T 淋巴细胞分化为 Th17,抑制 Treg 分化,但当免疫抑制时 PGE₂ 又能促进初始 CD4⁺T 淋巴细胞分化为 Treg,抑制 Th17 分化^[21]。本研究结果显示,轻度组、中度组、重度组血清 PGE₂ 水平依次升高,并与 PD、BI、AL、PLI 呈正相关。进一步分析发现,CP 患者血清 PGE₂ 水平与 Th17/Treg 呈正相关,说明 PGE₂ 可能通过 Th17/Treg 失衡参与 CP 发展,其机制可能是 CP 表现为过度免疫反应,使 PGE₂ 发挥促进 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th17 分化和抑制 Treg 分化作用,导致 Th17/Treg 失衡。

趋化因子是一类具有诱导附近反应细胞定向趋化能力的小细胞因子,在人体免疫系统平衡中发挥重要作用,随着趋化因子及其受体的分布和表达异常,可导致人体细胞免疫功能紊乱^[22,23]。CCL20 是 C-C 基序趋化因子家族一员,主要由上皮细胞表达,CCL20 在生理状态下表达较低,而在强烈促炎信号影响下能大量表达,并趋化其唯一受体 C-C 基序趋化因子受体 6 (C-C motif chemokine receptor 6, CCR6) 向抗原出现部位迁移,放大炎症反应^[24]。CCR6 主要在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞等免疫细胞中表达,CD4⁺T 淋巴细胞亚群 Th17 能大量表达 CCR6,CCL20 能与 Th17 细胞膜表面分子受体 CCR6 结合发挥趋化作用,诱导 Th17 向局部炎症区域集中^[25]。然而关于 CCL20 与 CP 患者 Th17/Treg 失衡的关系尚不清楚。本研究结果显示,轻度组、中度组、重度组血清 CCL20 水平依次升高,并与 PD、BI、AL、PLI 呈正相关。进一步分析发现,CP 患者血清 CCL20 水平与 Th17/Treg 呈正相关,说明 CCL20 可能通过 Th17/Treg 失衡参与 CP 发展,其机制可能是 CCL20 能趋化 CCR6 促进 Th17 向炎症部位聚集,促进 Th17 分化,抑制了 Treg 功能,导致 Th17/Treg 失衡。研究表明,过敏性哮喘中 CCR6 在 Treg 中极少表达,但在 Th17 中表达丰富^[26]。溃疡性结肠炎中 CCL20 能通过抑制 Treg 分化,并以 CCR6 依赖性方式促进 Th17 分化^[27-29]。这些研究进一步证实了 CCL20 可介导 Th17/Treg 失衡。

综上所述,血清 CGRP、PGE₂、CCL20 均参与 CP 发展,三者与牙周临床指标和 Th17/Treg 失衡密切相关,检测三者水平有助于评估 CP 患者病情进展与 Th17/Treg 失衡情况。

参考文献(References)

- [1] 中华口腔医学会. 维护牙周健康的中国口腔医学多学科专家共识(第一版)[J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(2): 127-135
- [2] 赵思淇, 林江. 慢性牙周炎中免疫细胞作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4390-4394, 4403
- [3] González-Osuna L, Sierra-Cristancho A, Cafferata EA, et al. Senescent CD4⁺CD28⁻ T Lymphocytes as a Potential Driver of Th17/Treg Imbalance and Alveolar Bone Resorption during Periodontitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2543
- [4] 侯可赛, 王林林, 王洪波, 等. 降钙素基因相关肽受体研究的新进展 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(5): 396-400
- [5] Cheng H, Huang H, Guo Z, et al. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8836-8854
- [6] Kwantwi LB, Wang S, Zhang W, et al. Tumor-associated neutrophils activated by tumor-derived CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20) promote T cell immunosuppression via programmed death-ligand 1 (PD-L1) in breast cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6996-7006
- [7] 孟焕新. 牙周病学[M]. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 177
- [8] Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases[J]. Consensus Report[J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 1
- [9] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification [J]. J Periodontol, 2018, 89(Suppl 1): S1-S8
- [10] Karteva T, Manchorova-Veleva N. The Role of the Immune Response in Chronic Marginal and Apical Periodontitis[J]. Folia Med (Plovdiv), 2020, 62(2): 238-243
- [11] Zemedikun DT, Chandan JS, Raindi D, et al. Burden of chronic diseases associated with periodontal diseases: a retrospective cohort study using UK primary care data [J]. BMJ Open, 2021, 11(12): e048296
- [12] 罗振华, 郭淑娟, 贾岳, 等. CD4⁺T 淋巴细胞亚型在牙周炎免疫机制中的作用的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2013, 48(6): 372-375
- [13] Zou H, Zhou N, Huang Y, et al. Phenotypes, roles, and modulation of regulatory lymphocytes in periodontitis and its associated systemic diseases[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(2): 451-467
- [14] Sun X, Gao J, Meng X, et al. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling [J]. Front Immunol, 2021, 12(7): 763334
- [15] Zhang Q, Wu B, Yuan Y, et al. CGRP-modulated M2 macrophages regulate osteogenesis of MC3T3-E1 via Yap1 [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 697(15): 108697
- [16] Yuan K, Zheng J, Shen X, et al. Sensory nerves promote corneal inflammation resolution via CGRP mediated transformation of macrophages to the M2 phenotype through the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 102(9): 108426
- [17] Du T, Yang CL, Ge MR, et al. M1 Macrophage Derived Exosomes Aggravate Experimental Autoimmune Neuritis via Modulating Th1 Response[J]. Front Immunol, 2020, 23(11): 1603

- [18] Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, et al. Foxp3+ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 55-67
- [19] 刘敏, 郭美娜, 陈丽红. 前列腺素 E2 合酶及其受体在心血管疾病中的作用研究进展[J]. *生理学报*, 2021, 73(4): 665-680
- [20] Sreeramkumar V, Hons M, Punzón C, et al. Efficient T-cell priming and activation requires signaling through prostaglandin E2 (EP) receptors[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(1): 39-51
- [21] An Y, Yao J, Niu X. The Signaling Pathway of PGE2 and Its Regulatory Role in T Cell Differentiation [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 26(11): 9087816
- [22] 张新奇, 陈刚, 李文宝, 等. 趋化因子及受体介导 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 迁移研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(35): 6990-6992
- [23] 乔敏, 李姗姗, 刘荣梅, 等. CC 趋化因子和 CXC 趋化因子及其受体在结核分枝杆菌感染免疫应答中作用的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(4): 373-377
- [24] Meitei HT, Jadhav N, Lal G. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(7): 102846
- [25] Fennen M, Weinhage T, Kracke V, et al. A myostatin-CCL20-CCR6 axis regulates Th17 cell recruitment to inflamed joints in experimental arthritis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14145
- [26] Shen X, Zhang H, Xie H, et al. Reduced CCR6+IL-17A+Treg Cells in Blood and CCR6-Dependent Accumulation of IL-17A+Treg Cells in Lungs of Patients With Allergic Asthma [J]. *Front Immunol*, 2021, 23(12): 710750
- [27] Kulkarni N, Meitei HT, Sonar SA, et al. CCR6 signaling inhibits suppressor function of induced-Treg during gut inflammation [J]. *J Autoimmun*, 2018, 88(8): 121-130
- [28] Cheluvappa R. Experimental appendicitis and appendectomy modulate the CCL20-CCR6 axis to limit inflammatory colitis pathology[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(10): 1181-1188
- [29] 张健, 董荣坤, 陈亮, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血中 CC 趋化因子配体 20 表达水平及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(6): 1424-1425

(上接第 3911 页)

- [19] 张威, 丁明俊, 耿罗娜. 互动式头针对脑卒中后痉挛性偏瘫患者平衡能力及运动功能的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(1): 115-117
- [20] 章春霞, 张绍华, 王玉龙, 等. 互动式头针治疗脑卒中后认知功能障碍: 随机对照研究[J]. *中国针灸*, 2021, 41(3): 252-256
- [21] 李湛鑫, 张馨心, 姜惠娟, 等. 互动式头针治疗中风后痉挛性瘫痪的系统评价与 Meta 分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1510-1514
- [22] 陈小云, 陈书园, 李娟. 认知训练对脑卒中患者肢体功能和日常独立功能恢复的影响[J]. *中国心理卫生杂志*, 2020, 34(4): 299-304
- [23] 张霄琼, 张娟, 张丝丝, 等. 正中神经电刺激联合计算机辅助认知训练治疗脑卒中后认知功能障碍的效果 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(26): 73-76
- [24] Yeh TT, Wu CY, Hsieh YW, et al. Synergistic effects of aerobic exercise and cognitive training on cognition, physiological markers, daily function, and quality of life in stroke survivors with cognitive decline: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 405
- [25] Gongora M, Nicoliche E, Magalhães J, et al. Event-related potential (P300): the effects of levetiracetam in cognitive performance [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(6): 2309-2316
- [26] Peisch V, Rutter T, Wilkinson CL, et al. Sensory processing and P300 event-related potential correlates of stimulant response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A critical review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(4): 953-966
- [27] Nah S, Choi S, Kim GW, et al. Prediction of delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning via serial determination of serum neuron-specific enolase levels [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12_suppl): S339-S346
- [28] 冯丽君, 王昆. 缺血性脑卒中患者体内 S100 β , NPY, NSE 水平及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(5): 1010-1015
- [29] 韩其琛, 孙忠人, 尹洪娜, 等. 基于 " 脑肠轴 " 探讨针刺治疗脑卒中后认知障碍的作用机制[J]. *中医药信息*, 2022, 39(4): 10-15, 46
- [30] 沈雷鸣, 于江丽, 吕晓静, 等. 认知康复训练联合高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者认知功能和血清 BDNF、VEGF 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(3): 482-485, 446