姚燕子,胡欢,王倩,等. 免疫衰老影响牙周炎细胞免疫的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 116-125.
Yao YZ, Hu H, Wang Q, et al. Advances in the research on immunosenescence that affects cellular immunity of periodontitis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 116-125.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 018

免疫衰老影响牙周炎细胞免疫的研究进展

姚燕子[1],胡　欢[2,3*],王　倩[2],刘建国[2],周学东[1,4*]

(1.遵义医科大学口腔医学院,贵州 遵义　563000;2.贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室暨遵义市口腔疾病研究重点实验室,贵州 遵义　563000;3.贵州省普通高等学校微生物资源与药物开发特色重点实验室,贵州 遵义　563000;4.口腔疾病研究国家重点实验室,国家口腔疾病临床医学研究中心,四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科,成都　610041)

【摘要】 当今全球已迅速步入老龄化社会,老年人口迅速扩增。伴随年龄增长,机体免疫系统发生着系列变化,即“免疫衰老”,导致各种感染的发生率和老年病的死亡率加剧,增加了各国对卫生医疗的需求。牙周炎是口腔病原菌与免疫系统相互作用引起的牙周组织损伤,在老年人群中表现出发病率增加和组织破坏程度增加,严重影响老年群体的身心健康,增加医疗负担。本文主要综述了衰老与免疫衰老对牙周炎的影响,尤其从免疫细胞方面(包括先天性免疫细胞和适应性免疫细胞)来阐述机体老化对牙周炎疾病的影响。

【关键词】 牙周炎;免疫衰老;免疫细胞
【中图分类号】 R-33　**【文献标识码】** A　**【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0116-10

Advances in the research on immunosenescence that affects cellular immunity of periodontitis

YAO Yanzi[1], HU Huan[2,3*], WANG Qian[2], LIU Jianguo[2], ZHOU Xuedong[1,4*]

(1. School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China. 2. Special Key Laboratory of Oral Diseases Research, Higher Education Institution in Guizhou Province, Zunyi Key Laboratory of Oral Diseases Research, Zunyi 563000. 3. Microbial Resources and Drug Development Key Laboratory of Guizhou Tertiary Institution, Zunyi 563000. 4. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041)

【Abstract】 Currently, many countries have rapidly stepped into the aging society and the elderly population is growing sharply. The aging process is accompanied by a series of changes in the immune system, which is known as “immunosenescence” and leads to an increase in the incidence of various infections and mortality from geriatric diseases, increasing the demand for healthcare in all counties. Periodontitis is chronic inflammation of periodontal tissue caused by an interaction between pathogenic bacteria and host immune system, which has shown a rising trend in vulnerability and periodontal destruction in the elderly population. It seriously affects both physical and mental health of the elderly and

[基金项目]国家自然科学基金(31860104);遵义市科技计划课题(遵市科合社字(2018)17 号);黔科合平台人才([2018]5772-010)。
[作者简介]姚燕子(1992—),女,硕士研究生,医师,研究方向:口腔微生态与口腔感染性疾病的防治。E-mail: yaoyanzi0398@163.com
[通信作者]周学东(1957—),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:龋病病因及防治的基础和应用研究。
E-mail: zhouxd@scu.edu.cn
胡欢(1990—),女,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:口腔微生态与口腔感染性疾病的防治。
E-mail: huhuan1990@163.com　* 共同通信作者

increases the medical burden. This article reviews the effects of senescence and immunosenescence on periodontitis, especially the effects of aging on immune cells, which include innate immune cells and adaptive immune cells, on periodontitis.

【**Keywords**】 periodontitis; immunosenescence; immune cells

牙周炎(periodontitis)是最常见的口腔感染性疾病,以牙龈炎症、牙周袋形成、牙槽骨吸收和牙齿松动为特征,是加重或诱发全身系统性疾病的主要口腔疾病,严重危害患者的口腔和全身健康[1]。在 2009 至 2012 年的美国健康与营养调查资料中显示,成年人(≥30 岁)的牙周炎患病率为 46%,且患病可能性随年龄增长而稳步增加[2]。最新研究发现牙周炎易感性随衰老而变化,同时牙周组织破坏程度也与年龄相关[3]。“与年龄相关的易感性(age-related susceptibility)”学说认为,随年龄增长免疫系统失调或免疫衰老会引起牙周炎的易感性增加[4]。本文在查阅相关文献的基础上,从免疫细胞如何进行免疫应答来讨论免疫衰老对牙周炎易感性和组织破坏程度的影响。

1　衰老和免疫衰老

衰老(aging or senescence)又称为老化,是生命过程中整个机体的形态、结构和功能逐渐衰退现象的总称,其中胸腺、脾等免疫器官衰退和免疫细胞重塑而造成的先天性免疫和适应性免疫的改变被称为“免疫衰老(immunosenescence)”,表现为胸腺退化,循环单核细胞和树突状细胞数量的改变,吞噬活性降低,外周血幼稚细胞数量减少,而记忆细胞数量相对增加,T、B 细胞库多样性受限,T 细胞亚群失衡,抗体产生减少等特征[5-9]。这些变化最终导致对新抗原反应能力减弱,而自身抗原应答亢进,以及免疫监视失调,表现出个体对许多自身免疫性、感染性和炎症性疾病的易感性增加,导致老年人患感染的敏感性增加,接种疫苗的效力降低等[10-11]。目前多种生理现象已被提出来解释免疫衰老的发生机制,包括长期暴露于抗原、端粒酶活性受损、线粒体功能障碍、自噬缺陷、内质网应激、表观遗传学改变、年龄相关的肠道菌群变化等[12-16]。同时,大量研究表明遗传、营养、生活方式(如体育锻炼、饮食习惯)、慢性病毒感染等多因素也会影响着免疫系统的衰老水平[17-20]。

近年来,免疫衰老促进年龄相关疾病的发展和临床进展的研究备受关注,如肿瘤、阿尔兹海默症、类风湿性关节炎、心血管疾病、代谢疾病等,探讨免疫衰老及其在发病机理中的作用和机制可能是治疗此类疾病和药物开发前景的依据[21-23]。牙周炎作为一种慢性炎症性疾病,流行性调查和临床检查都表现出其患病率和组织损伤随年龄增长而增加。同时对年轻人和老年人进行临床牙龈炎评估与活检样本测定来看,两者之间存在大量的免疫学差异[24]。由此推测牙周炎年龄相关性的变化可能与免疫衰老有关。

2　免疫衰老与牙周炎

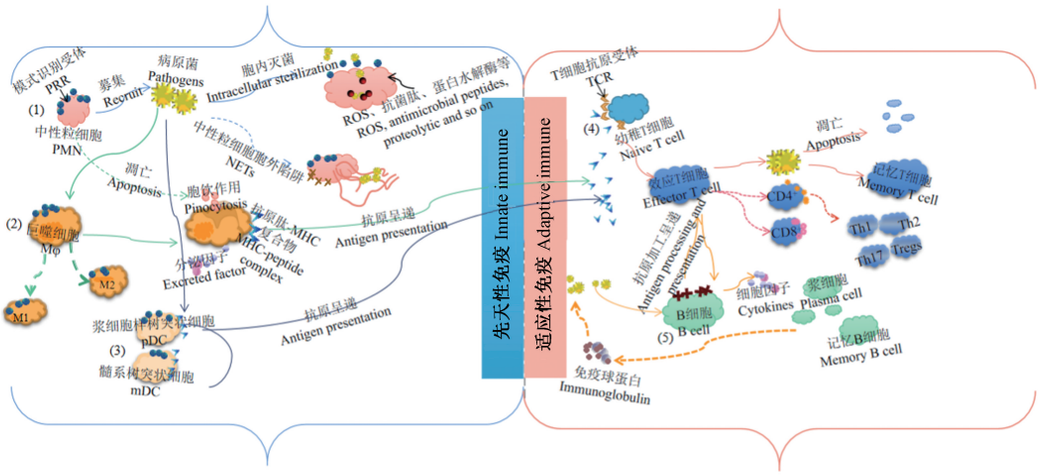
牙周组织长期暴露于口腔微生物中,免疫系统不断地识别、监视入侵者,并与其共存以维护牙周稳定,包括多种免疫细胞参与(见图 1)[25]。当病原菌及其代谢产物逃避免疫防御,引起一系列免疫反应,则会造成牙周组织的直接损伤;另外由病原因子持续性破坏引起的变态反应,亦可导致牙周组织的继发性损伤[26]。牙菌斑生物膜是牙周炎的始动因子,但宿主的免疫反应影响疾病的进展和组织损伤程度。然而随着机体老化,宿主先天性免疫和适应性免疫都经历着变化,其抵御感染的能力受损,先天免疫介导的炎症反应程度和持续时间增强,细胞介导的免疫功能和抗体介导的免疫应答下降[27-28]。这一变化影响牙周炎的易感性和牙周组织的破坏程度。显而易见,老年人先天性免疫和适应性免疫的免疫衰老变化可能影响着牙周炎的发生和发展。

2.1　先天性免疫

先天性免疫又称固有免疫,由不同的细胞和因子组成,是抗感染的第一道防线,机体通过识别病原菌直接抵御微生物对宿主的侵袭。固有免疫细胞,包括中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等,其效应功能的许多方面都随年龄增长而变化。

2.1.1　中性粒细胞

伴随微生物的入侵,循环中性粒细胞通过白细胞黏附级联反应迁移到血管外,随后迅速募集到牙周感染部位形成屏障,阻止细菌侵入更深的组织。白细胞黏附缺陷综合征-I 型(leukocyte adhesion deficiency-I, LAD-I)相关的牙周炎是由白细胞粘附和迁移障碍引起的侵袭性发展的牙周炎症,对抗生



注:(1):PMNs 募集到牙周感染部位,通过释放 ROS、抗菌肽、蛋白水解酶和形成 NETs 灭菌。PMN:中性粒细胞;PRR:模式识别受体;(2):Mφ 通过胞饮作用吞噬凋亡的 PMN;吞噬病原菌、外毒素等进行抗原呈递,并且分泌细胞因子、趋化因子;在病原菌刺激下,Mφ 可极化为 M1 型和 M2 型。Mφ:巨噬细胞;(3):DCs 根据功能和表型分为 pDCs 和 mDCs,捕获病原菌,并加工呈递给淋巴细胞;(4):幼稚 T 细胞经 TCR 与抗原相互作用,增殖分化为效应 T 细胞,其多数清除病原菌后凋亡,部分分化为记忆 T 细胞;T 细胞成熟后分为 $CD4^+$T 细胞和 $CD8^+$T 细胞,其中在抗原呈递细胞的引导下,$CD4^+$T 细胞分化为 Th1、Th2、Th17、Tregs 等细胞亚群;(5):B 细胞通过 BCR 抗原识别并加工呈递给 T 细胞,激活 B 细胞产生细胞因子;B 细胞经抗原刺激后分化为浆细胞和记忆性 B 细胞。

图 1 免疫细胞对病原菌的防御作用

Notes. (1), PMNs are recruited to the sites of periodontal infection to against bacterial by releasing ROS, antimicrobial peptides, proteolytic and forming NETs. PMN, Polymorphonuclear leukocyte. PRR, Pattern recognition receptor. (2), Mφ phagocytize the apoptotic PMN through pinocytosis and present antigen by phagocytizing pathogens, exotoxins, etc. Meanwhile, secrete cytokines and chemokines. Mφ can be activated into M1 and M2 macrophages under the stimulation of pathogens. Mφ, Macrophages. (3), DCs can be divided into pDCs and mDCs according to different function and phenotype, which capture, process and present pathogenic bacteria to lymphocytes. (4), Naive T cells are proliferated and differentiated into effector T cells through TCR-antigen interaction. Most of them are eliminated by apoptosis after clearing pathogenic bacteria, while some of them differentiate into memory T cells. T cells are divided into $CD4^+$T cells and $CD8^+$T cells after maturation. Then, $CD4^+$T cells are further differentiated into Th1, Th2, Th3, Th17, Tregs and other cell subsets by activated with antigen-presenting cells. TCR, T cell receptor. (5), B cells are activated and promoted to secrete cytokines with the help of BCRs, which capture, process and present antigens to T cells. After the stimulation of antigens, B cells differentiate into plasma cells and memory B cells.

Figure 1 Mechanisms of immune cells defense against pathogens

素和/或机械刮除牙菌斑治疗均无效,这证明牙周组织中性粒细胞的成功募集对于牙周组织防御病原菌入侵有重要作用[29-31]。中性粒细胞的迁移取决于协调良好的黏附级联反应,包括 β2 整合素如淋巴细胞功能相关抗原 1(lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1)与内皮拮抗受体如细胞间粘附因子(intercellular adhesion molecule, ICAM)的相互作用[32]。内皮发育调节基因 1(developmental endothelial locus-1, Del-1)是由内皮细胞分泌的胞外基质,通过与整合素 LFA-1 的结合,阻止依赖于 LFA-1 的白细胞与内皮细胞表面的相互作用,从而负性调节中性粒细胞外渗到炎症部位[33]。Eskan 等[34]对老龄小鼠(≥18 个月)牙周组织分析发现 Del-1 mRNA 及其蛋白质表达量较年轻小鼠低,这会引起中性粒细胞过多募集和炎性骨吸收。中性粒细胞通过细胞粘附分子与内皮细胞接触和黏附,而后向内皮细胞中迁移的过程称为趋化性,可导致大量中性粒细胞从外周血液主动转移到被攻击部位。有学者提出老年人群血液中中性粒细胞的趋化性明显减弱,可能是年龄相关的膜流动性改变影响脂筏,进而可能导致信号转导和趋化性改变[35];Sapey 等[36]的研究发现老年宿主的磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)活性过度或失调,导致中性粒细胞迁移的准确性显著降低。衰老影响中性粒细胞的募集,使牙周组织中性粒细胞稳态失衡,继而造成牙周组织损伤[33]。

当中性粒细胞成功募集到病原菌感染部位后，通过有效地识别、吞入并杀伤和降解病原菌。吞噬作用是一个由中性粒细胞表面模式识别受体如 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)，和/或 IgG Fc 受体(即 FcγR，如 FcγRⅡ和 FcγR Ⅲ)介导，诱导微生物主动进入吞噬小体的过程[37]。吞噬小体的形成涉及肌动蛋白细胞骨架的调节。在衰老过程中肌动蛋白聚合反应改变和关键吞噬作用受体 FCγ 受体(CD16)显著减少，都是可能造成中性粒细胞吞噬能力及效率降低的重要原因[38]。细菌一旦被吞噬至胞内，中性粒细胞将迅速释放蛋白水解酶、抗菌肽和活性氧杀菌[39]。而老年人较年轻人具有更高的活性氧(reactive oxygen species, ROS)，过多的 ROS 释放会产生氧化应激，氧化应激伴随着牙槽骨附近细胞因子水平的升高可以激活叉头框蛋白 O3(forkhead box protein O3, FOXO3)和 Wnt 信号通路，进而触发 RANKL 介导的骨吸收[37,40-41]。

除了胞内灭菌，中性粒细胞还通过脱颗粒，在胞外形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)，这是一个由含组蛋白的 DNA 骨架、髓过氧化酶、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶和乳铁蛋白等颗粒衍生的肽和酶组成的胞外纤维网[42]。NETs 捕获胞外病原体并固定，通过局部高浓度抗菌物质清除龈沟内病原菌及其代谢产物来保护牙龈；也可作为阻止细菌继续扩散的物理屏障[42-43]。牙周病原菌通过胞外核酸酶降解 NETs，导致致病性增加；慢性肉芽肿疾病不依赖 NADPH 途径产生 NETs 使这些患者不易患牙周炎；*ELANE* 基因突变的患者可能因为不能形成 NETs，而多数患有侵袭性牙周炎，这些均提示我们 NETs 对于维持牙周健康必不可少[44-45]。Xu 等[46]研究发现老年小鼠的中性粒细胞发生自噬相关蛋白 ATG5 缺陷相关的自噬水平降低，导致释放 NETs 能力受损。Hazeldine 等[47]通过白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)或脂多糖(LPS)体外刺激中性粒细胞，可见健康老人 NETs 的形成明显减少，并且将老年和年轻两组牙周炎患者的中性粒细胞暴露于次氯酸，同样发现老年组的中性粒细胞释放的 NETs 显著减少，可见老年人中性粒细胞的 NETs 形成受损。

中性粒细胞是牙周炎免疫反应的主要细胞，是清除病原菌及其代谢产物的基础。衰老可能导致中性粒细胞功能失调，造成清除细菌障碍，使宿主反应与菌群失衡，增加炎症的易感性，使牙周炎发生易感、病程发展易加重。

2.1.2　巨噬细胞

巨噬细胞是单核细胞移行到组织后分化成熟的吞噬细胞，通过胞饮作用、吞噬作用和受体介导的胞吞作用摄取抗原呈递给淋巴细胞。巨噬细胞的胞饮作用可吞噬凋亡中性粒细胞，维持机体内中性粒细胞稳态。Aprahamian 等[48]发现老年小鼠的巨噬细胞对于凋亡细胞的胞饮作用受损，造成凋亡细胞的积累，可影响宿主的自身免疫反应，这一现象与随年龄增长而积累的免疫复合物、细胞因子和氧化低密度脂蛋白有关。巨噬细胞强大的吞噬作用是通过表面特异受体如 TLRs 识别病原体，引起局部肌动蛋白细胞骨架聚合形成伪足来包裹颗粒。多项研究表明增龄造成巨噬细胞 TLRs 功能改变，内毒素耐受能力降低，可能引起老年人不可控制的牙周炎症[49-50]。Liang 等[51]在高龄小鼠的巨噬细胞表面发现放大炎症的受体(C5aR 和 TREM-1)的表达增加，这可能是衰老相关的高炎症状态的原因之一。在病原体诱导下，巨噬细胞分泌一系列细胞因子和趋化因子参与免疫反应。Shaik-Dasthagirisaheb 等[52]的研究发现衰老造成巨噬细胞产生中性粒细胞趋化蛋白 KC、巨噬细胞炎性蛋白-1α(macrophage inflammatory protein-1α, MIP-1α)等趋化因子和 NO 等细胞因子的能力显著降低，以及白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等先天免疫介质的表达也呈减弱趋势，而前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等细胞因子则无变化，表明衰老可减弱骨髓巨噬细胞对牙龈卟啉单胞菌的免疫反应。

巨噬细胞摄入病原体、外毒素或胞内蛋白分子等抗原，通过去折叠和蛋白酶水解等过程将其降解为多肽片段，合成抗原肽-MHC 复合物。该复合物表达于细胞表面，然后被递呈给淋巴细胞，诱导免疫反应和调节免疫应答。Gonzalez 等[53]通过对不同年龄牙龈组织中发生抗原处理和提呈的基因进行转录组测序分析，发现老化的健康牙龈组织中 MHC-Ⅱ途径(外源性抗原途径)的基因表达显著增加，包括 *IFI*30、*CD*74、*CTSS* 等；相反，MHC-Ⅰ途径(内源性抗原途径)基因表达下调；此外，胞浆抗原的蛋白质加工相关的热休克蛋白 HSP90 表达量也减少，这些变化提示我们老化的健康牙龈组织主要通过 MHC-Ⅱ途径进行抗原呈递。

在微生物和微环境的刺激下，诱导巨噬细胞表

型极化为 M1 型和 M2 型,M1 型为经典活化巨噬细胞参与促炎反应,在防御病原体感染中发挥核心作用;M2 型巨噬细胞即替代性活化的巨噬细胞,主要促进 Th2 型免疫应答,参与组织重构、促进机体的抗炎反应[54]。巨噬细胞表型极化可能是监测牙周炎活动性、调节高危患者对龈下生物膜的免疫反应和减少牙槽骨丢失的关键指标[55]。Yang 等[56]发现巨噬细胞亚群的相对失衡可能会影响并加剧牙周炎症,而 M2 亚群的倾斜将有利于炎症的缓解,并认为 M1/M2 比值可帮助我们了解牙周组织健康状况。Gonzalez 等[50]发现在健康老年牙周组织中,巨噬细胞浸润/分化/成熟的模式倾向于增加炎症和组织破坏性巨噬细胞 M1,当受到微生物刺激时,可能会增强牙槽骨吸收的易感性和破坏程度。

2.1.3 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DC)是一组异质细胞群,根据功能和表型外周血树突状细胞分为浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC, pDC)和髓系树突状细胞(myeloid dendritic cell, mDC)。mDC 在外周捕获抗原,然后迁移到淋巴器官以启动免疫应答;pDC 在胸腺髓质和淋巴结 T 细胞区域协助抗病毒反应[57]。Pérez-Cabezas 等[58]通过检测 18~65 岁健康人群的血液样本,发现外周血中树突状细胞的绝对数量伴随衰老发生变化,pDC 功能受损和数量减少,这可能是老年人感染易感性增加的原因之一。

树突状细胞是口腔黏膜的哨兵,外周未成熟树突状细胞通过表达各种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)捕获、加工牙周组织微生物、凋亡细胞等刺激淋巴细胞活化增殖。其中 TLRs 是关键受体家族,通过识别不同的病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)产生细胞因子调节 T 细胞亚群的分化[59]。有效的抗原捕获是树突状细胞免疫反应的关键,Agrawal 等[60]研究发现 PI3k 激酶信号通路中 AKT 激酶的激活减少可能削弱树突状细胞的吞噬能力。衰老削弱了 TLRs 的功能和表达,影响细胞因子的分泌,使活化 T 细胞能力受损,影响 T 细胞亚群的分化[61-62]。DC 功能的改变共同导致了老年人的免疫功能障碍和慢性炎症的发展。

朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)是口腔黏膜上皮中树突状细胞家族的一员,在牙周病的发生和维持中可能起重要作用。Zavala 等[63]在健康牙龈中发现上皮内 LC 的密度随年龄增长而下降,树突状结构的数量和长度均减少,这些形态学改变可能导致树突状细胞功能的丧失和/或反映了免疫功能的异常,这提示我们口腔组织的免疫防御可能在老年时受到损害。Bodineau 等[64]研究发现慢性牙周炎老年患者上皮 LC 数量减少,树突状结构也更短(即表面积减少),在抵御病原菌时,表现出较早的成熟以平衡其较低的上皮内密度和改变的形态。这一变化是否会影响牙周健康需要进一步探索。

树突状细胞是先天性免疫和适应性免疫的桥梁。衰老可能在功能上损害了树突状细胞对抗原的摄取,对凋亡细胞的吞噬,以及 T 细胞介导的适应性免疫的激活,增加了宿主疾病的易感性和组织破坏程度。

2.2 适应性免疫

当固有免疫应答无法消灭牙周病原菌及其毒力因子时,在抗原呈递和细胞因子作用下机体启动适应性免疫应答。适应性免疫又称获得性免疫或特异性免疫,包括 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫。

2.2.1 T 淋巴细胞

牙周炎病变早期,牙周结缔组织出现大量 T 淋巴细胞浸润,提示 T 细胞介导的细胞免疫在牙周病发病机制中的重要作用。T 淋巴细胞来源于骨髓祖细胞,迁移到胸腺成熟后,输出到外周[65]。外周幼稚 T 细胞表面 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)与抗原相互作用,增殖分化为介导清除感染的效应性 T 细胞,效应细胞迁移到感染部位清除病原菌。大多数效应 T 细胞清除病原菌后凋亡,一部分作为长期记忆 T 细胞持续存在,免受后续感染。随年龄增长,胸腺退化导致 TCR 多样性降低,幼稚 T 细胞输出减少,并且经历的抗原刺激增加和已发生的感染有助于幼稚 T 细胞分化为记忆 T 细胞,记忆 T 细胞的比例增加,这直接导致对新抗原反应差的发生率增加,细胞介导的免疫力降低,增加牙周炎复发的风险[65-67]。

T 细胞成熟后根据 CD 分子分为 $CD4^+$T 细胞和 $CD8^+$T 细胞。其中在抗原呈递细胞的引导下,$CD4^+$ T 细胞分化为 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞(Tregs)等细胞亚群,这些细胞亚群通过形成复杂的细胞因子网络作用于靶细胞,随后介导牙周免疫[68]。有学者提出 $CD4^+$T 细胞亚群功能分化及相关炎症因子动态平衡在牙周炎的发生及发展过程中发挥重要作用,其平衡和极化状态影响着牙周炎的进展和预

后[69]。随年龄增长,以 Th1 细胞主导的破坏性应答和以 Th2 细胞主导的保护性应答平衡受到破坏,Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜,可能导致机体疾病的发生和疾病进程的改变[69-71]。Schmitt 等[72]发现在衰老过程中健康人群外周血中 TH17/Treg 比例失衡和细胞因子表达改变都可能导致促炎和抗炎免疫反应之间的失衡,即患炎症性疾病的易感性增加。Su 等[73]研究发现在慢性牙周炎的发病过程中,年轻患者的 Th17/Treg 比值不同于老年患者,这一现象与 DC 中 CD40 的差异表达水平相符。Th17/Treg 比例失衡会引起 RANKL 过度表达,导致牙槽骨吸收,并且通过调节 Th17/Treg 失衡可抑制实验性牙周炎的牙槽骨吸收[74-75]。

$CD8^+$T 细胞即细胞毒性 T 淋巴细胞,在稳态条件下可下调炎症,并在组织损伤情况下启动修复机制维持牙龈组织的完整性,抑制骨破坏细胞因子和修复牙槽骨[76]。Han 等[77]发现调节 $CD8^+$T 细胞通过抑制破骨细胞生成和促进成骨细胞生成可保护牙槽骨免受炎症损伤。Kayar 等[78]发现与牙周健康的产妇相比,患有牙周炎的产妇 $CD8^+$T 细胞增加,并提出 $CD4^+/CD8^+$ 比率是宿主防御系统改变的重要指标。Demir 等[79]通过比较不同年龄组的健康小鼠,发现较成年小鼠而言,衰老小鼠牙龈组织 $CD4^+$T 细胞数量随年龄增加没有变化,但 $CD8^+$T 细胞相对数量增加,$CD4^+/CD8^+$ 比例降低;同时外周血中 $CD8^+$T 淋巴细胞伴随着年龄的增加而减少,$CD4^+$T 淋巴细胞的相对数量增加,$CD4^+/CD8^+$ 比率增加。衰老伴随的这一变化对牙周免疫防御的影响需要进一步的研究。

2.2.2　B 淋巴细胞

作为体液免疫的一部分,B 淋巴细胞在免疫反应的早期阶段发挥抗原呈递功效。Clark 等[80]发现与年轻人相比,老年人 B 细胞表现出较差的抗原呈递功能。Crawford 等[81]提出 B 细胞抗原呈递功能的缺乏损害效应 T 细胞分泌细胞因子功能。此外,B 淋巴细胞通过产生抗体和细胞因子使宿主对牙周病原菌进行防御[82-83]。

表 1　衰老对牙周组织免疫细胞功能的影响

Table 1　Effects of aging on cellular functions in periodontal tissue

分类 Subtypes	主要免疫细胞 Major immune cells	衰老对免疫细胞功能的影响 Effects of aging on immune cellular functions
先天性免疫 Innate immune system	中性粒细胞 PMNs	(1)过多募集;(2)迁移的趋化性和准确性降低;(3)吞噬能力及效率降低;(4) ROS 过多,NETs 受损。 (1) Excessive collection. (2) Reduced chemotaxis and accuracy of migration. (3) Decreased phagocytic capacity and efficiency. (4) Excessive ROS, damaged NETs.
	巨噬细胞 Macrophages	(1)胞饮作用受损;(2)模式识别受体如 TLRs 功能改变;(3)影响趋化因子、细胞因子分泌;(4)抗原呈递途径改变;(5)浸润/分化/成熟的模式偏移。 (1) Impaired pinocytosis. (2) Changes in function of pattern recognition receptors, such as TLRs. (3) Influences in secretion of cytokine and chemokines. (4) Changes in antigen presentation pathway. (5) Shifted pattern of infiltration/differentiation/maturation.
	树突状细胞 Dendritic cells	(1) pDCs 功能受损和数量减少;(2) TLRs 功能和表达受损;(3)吞噬能力减弱;(4) LC 的密度下降,树突状结构的数量和长度减少。 (1) Impaired function and reduced number of pDCs. (2) Impaired function and expression of TLRs. (3) Diminished phagocytosis. (4) Decreased the density of LC and reduced number and length of dendritic structures.
适应性免疫 Adaptive immune system	T 细胞 T cells	(1)幼稚/记忆 T 细胞比例改变;(2)TCR 多样性降低;(3) $CD4^+/CD8^+$T 细胞比例改变;(4) $CD4^+$T 细胞亚群分化失衡和细胞因子表达改变。 (1) Changes in ratio of naive/memory T cells. (2) Reduced in diversity of TCRs. (3) Changes in ratio of $CD4^+/CD8^+$ T cells. (4) Imbalanced differentiation of $CD4^+$ T cell subsets and changes in cytokine expression.
	B 细胞 B cells	(1)抗原呈递功能受损;(2)幼稚/成熟 B 细胞数量、分化、成熟等功能改变;(3)抗体多样性、质量受损。 (1) Impaired antigen presentation. (2) Changes in number, differentiation and maturation of naive/memory B cells. (3) Impaired antibody diversity and quality.

随年龄增长,骨髓中微环境改变,幼稚 B 细胞生成减少,并且外周成熟 B 细胞的关键存活因子如 B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(A proliferation-inducing ligand, APRIL)在血浆中表达水平降低,引起 B 细胞祖细胞和不成熟 B 细胞的增殖能力下降,而外周 B 细胞寿命延长,使 B 细胞数量几乎没有变化,但 B 细胞多样性急剧减少,对外来抗原的反应减弱,多样性的丧失直接影响老年人的免疫健康,破坏免疫平衡[84-87]。记忆 B 细胞具有高度特异性的抗原记忆能力,当同种抗原再次入侵牙周组织时,记忆 B 细胞迅速转化为效应 B 细胞并产生更强烈的二次免疫应答。随年龄增长,记忆 B 细胞尤其是 $IgD^+IgM^+CD27^+IgM$ 记忆 B 细胞明显减少,并伴有浆细胞分化能力和 Ig 合成能力的降低[88]。Ebersole 等[89]发现在健康老年牙龈组织和老年牙周炎组织中,B 细胞和浆细胞的基因模式发生了改变,大多数变化与细胞的分化/成熟功能有关,特别是与免疫球蛋白多样性有关。

B 细胞通过产生抗体分子(也称为免疫球蛋白)来启动体液免疫保护,在生发中心(germinal centers, GC)通过体细胞高频突变(somatic hypermutation, SHM)和类别转换重组(class switch recombination, CSR)机制促进抗体多样化。体细胞高频突变在免疫球蛋白(Ig)重链基因的可变区(variable, V)、变异区(diversity, D)和连接区(joining, J)内引入点突变,编码免疫球蛋白的抗原结合可变区,为抗原筛选高亲和力抗体突变体;同时类别转换重组通过将编码 IgM 和 IgD 的 $C\mu$ 和 $C\delta$ 基因分别替换为编码 IgG、IgA 和 IgE 的 $C\gamma$、$C\alpha$ 和 $C\varepsilon$ 基因,在不改变抗原特异性的情况下产生具有新效应功能的抗体[90]。受转录因子 E47(由 *E2A* 基因编码的碱性螺旋环螺旋蛋白)调控的胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)在这两个免疫球蛋白基因多样化机制过程必不可少,老年人表现出 B 细胞 E47 mRNA 的表达量降低,这可能影响了抗体的多样性,使 B 细胞体液免疫的特异性受损[28]。Ebersole 等[91]认为牙周炎患者口腔病原菌的抗体反应的强度与年龄无关,但口腔病原体抗体水平与临床疾病程度之间的关系随年龄而变化,提出老年人群口腔疾病发病率和病情严重程度增加的主要原因可能是抗体质量的改变。这一现象是否与衰老影响抗体多样性有关,需要我们进一步研究。

3 小结及展望

牙周炎是牙菌斑与宿主免疫防御系统间相互作用的结果。免疫衰老引起免疫细胞的一系列复杂的变化(见表 1),可能导致免疫细胞无法有效地防御病原菌,从而导致牙周病原菌长期存在,并增加牙周组织中防御细胞的积累,进而造成老年群体牙周炎症易感性和组织损伤程度增加。随着全球老龄化和口腔存留牙数增加,针对老年群体牙周疾病治疗和保健的需求将不断增长。已有大量研究表明牙周炎与冠心病、类风湿关节炎等年龄相关的系统性疾病有关,其可能机制是牙周病原菌及其毒力因子躲过宿主的防御机制进入体循环发生远处传播,同时细菌及其代谢产物引起机体系统性炎性反应的慢性升高,从而影响疾病的发生发展,在这些病程发展中免疫衰老的作用仍需要更多进一步的研究[92-93]。加强对免疫衰老及其在牙周炎中作用的进一步研究有利于我们更全面的认识牙周炎,可能为防治老年人牙周疾病提供潜在的新策略,并为研究年龄相关性系统性疾病提供新思路。

参考文献:

[1] Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990 - 2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors [J]. J Dent Res, 2017, 96(4): 380-387.

[2] Eke PI, Wei L, Thornton-evans GO, et al. Risk indicators for periodontitis in us adults: nhanes 2009 to 2012 [J]. J Periodontol, 2016, 87(10): 1174-1185.

[3] López R, Smith PC, Göstemeyer G, et al. Ageing, dental caries and periodontal diseases [J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(18): S145-S152.

[4] Hajishengallis G. Too old to fight? aging and its toll on innate immunity [J]. Mol Oral Microbiol, 2010, 25(1): 25-37.

[5] Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? [J]. Exp Gerontol, 2018, 105: 4-9.

[6] Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging [J]. Immun Ageing, 2020, 17: 2.

[7] Aiello A, Farzaneh F, Candore G, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? a review of potential options for therapeutic intervention [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2247.

[8] 朱华, 于品, 徐艳峰, 等. 自然衰老过程中 SD 大鼠免疫系统结构功能的变化 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 95

-100.

[9] 管博文, 卢延华, 苏路路, 等. 老年和青年 C57BL/6J 小鼠外周血及免疫细胞分型测定分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 24-28.

[10] Allen JC, Toapanta FR, Chen W, et al. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults [J]. Vaccine, 2020, 38(52): 8264-8272.

[11] Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: an overview [J]. J Immunol Methods, 2018, 463: 21-26.

[12] Macian F. Autophagy in T cell function and aging [J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 213.

[13] Callender LA, Carroll EC, Bober EA, et al. Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence [J]. Aging Cell, 2020, 19(2): e13067.

[14] de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, et al. Stress and immunosenescence: the role of telomerase [J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 101: 87-100.

[15] Amsterdam D, Ostrov BE. The impact of the microbiome on immunosenescence [J]. Immunol Invest, 2018, 47(8): 801-811.

[16] Johnson ND, Conneely KN. The role of DNA methylation and hydroxymethylation in immunosenescence [J]. Ageing Res Rev, 2019, 51: 11-23.

[17] Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 622.

[18] 王宇虹, 曲光瑾, 肖冲, 等. 灵长类巨细胞病毒慢性潜伏再激活诱导免疫衰老的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 124-128.

[19] Xu W, Wong G, Hwang YY, et al. The untwining of immunosenescence and aging [J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(5): 559-572.

[20] Bauer ME, Fuente MDL. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence [J]. Mech Ageing Dev, 2016, 158: 27-37.

[21] Lian J, Yue Y, Yu W, et al. Immunosenescence: a key player in cancer development [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 151.

[22] Laderoute M. The paradigm of immunosenescence in atherosclerosis-cardiovascular disease (ASCVD) [J]. Discov Med, 2020, 29(156): 41-51.

[23] Zhao Y, Zhan JK, Liu Y. A perspective on roles played by immunosenescence in the pathobiology of Alzheimer's disease [J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1594-1607.

[24] Persson GR. Dental geriatrics and periodontitis [J]. Periodontol 2000, 2017, 74(1): 102-115.

[25] Ebersole JL, Dawson D, Emecen-huja P, et al. The periodontal war: microbes and immunity [J]. Periodontol 2000, 2017, 75(1): 52-115.

[26] Harvey JD. Periodontal microbiology [J]. Dent Clin North Am, 2017, 61(2): 253-269.

[27] Hazeldine J, Lord JM. Innate immunesenescence: underlying mechanisms and clinical relevance [J]. Biogerontology, 2015, 16(2): 187-201.

[28] Pinti M, Appay V, Campisi J, et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination [J]. Eur J Immunol, 2016, 46(10): 2286-2301.

[29] 李阳, 李厚轩, 闫福华. 与牙周相关的白细胞黏附缺陷综合征-Ⅰ型研究进展 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2019, 12(5): 257-260.

[30] Hajishengallis G, Moutsopoulos NM. Role of bacteria in leukocyte adhesion deficiency-associated periodontitis [J]. Microb Pathog, 2016, 94: 21-26.

[31] Hajishengallis G. New developments in neutrophil biology and periodontitis [J]. Periodontol 2000, 2020, 82(1): 78-92.

[32] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(11): 692-704.

[33] Hajishengallis G, Moutsopoulos NM, Hajishengallis E, et al. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss [J]. Semin Immunol, 2016, 28(2): 146-158.

[34] 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.

[35] Fulop T, Larbi A, Douziech N, et al. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging [J]. Aging Cell, 2004, 3(4): 217-226.

[36] Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence [J]. Blood, 2014, 123(2): 239-248.

[37] Cooper PR, Palmer LJ, Chapple ILC. Neutrophil extracellular traps as a new paradigm in innate immunity: friend or foe? [J]. Periodontol 2000, 2013, 63(1): 165-197.

[38] Wessels I, Jansen J, Rink L, et al. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils [J]. ScientificWorldJournal, 2010, 10: 145-160.

[39] Hirschfeld J, White PC, Milward MR, et al. Modulation of neutrophil extracellular trap and reactive oxygen species release by periodontal bacteria [J]. Infect Immun, 2017, 85(12): e00297-e00317.

[40] Galli C, Passeri G, Macaluso GM. Foxos, wnts and oxidative stress-induced bone loss: new players in the periodontitis arena? [J]. J Periodontal Res, 2011, 46(4): 397-406.

[41] Nogueira-neto J, Cardoso ASC, Monteiro HP, et al. Basal neutrophil function in human aging: implications in endothelial cell adhesion [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(7): 796-802.

[42] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.

[43] Hirschfeld J, Dommisch H, Skora P, et al. Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms [J]. Int J Med Microbiol, 2015, 305(4-5): 453-463.

[44] White PC, Chicca IJ, Cooper PR, et al. Neutrophil extracellular traps in periodontitis: a web of intrigue [J]. J Dent Res, 2016, 95(1): 26-34.

[45] Vitkov L, Hartl D, Minnich B, et al. Janus-faced neutrophil extracellular traps in periodontitis [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1404.

[46] Xu F, Zhang C, Zou Z, et al. Aging-related atg5 defect impairs neutrophil extracellular traps formation [J]. Immunology, 2017, 151(4): 417-432.

[47] Hazeldine J, Harris P, Chapple IL, et al. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals [J]. Aging Cell, 2014, 13(4): 690-698.

[48] Aprahamian T, Takemura Y, Goukassian D, et al. Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance *in vivo* [J]. Clin Exp Immunol, 2008, 152(3): 448-455.

[49] Sun Y, Li H, Yang MF, et al. Effects of aging on endotoxin tolerance induced by lipopolysaccharides derived from *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39224.

[50] Gonzalez OA, Novak MJ, Kirakodu S, et al. Differential gene expression profiles reflecting macrophage polarization in aging and periodontitis gingival tissues [J]. Immunol Invest, 2015, 44(7): 643-664.

[51] Liang S, Domon H, Hosur KB, et al. Age-related alterations in innate immune receptor expression and ability of macrophages to respond to pathogen challenge *in vitro* [J]. Mech Ageing Dev, 2009, 130(8): 538-546.

[52] Shaik-Dasthagirisaheb YB, Kantarci A, Gibson ⅲ FC. Immune response of macrophages from young and aged mice to the oral pathogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis* [J]. Immun Ageing, 2010, 7: 15.

[53] Gonzalez OA, Novak MJ, Kirakodu S, et al. Comparative analysis of gingival tissue antigen presentation pathways in ageing and periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(4): 327-339.

[54] 牛卓娅, 张亚玲, 姚智燕, 等. 巨噬细胞极化与炎性疾病的研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(6): 742-744.

[55] Sima C, Glogauer M. Macrophage subsets and osteoimmunology: tuning of the immunological recognition and effector systems that maintain alveolar bone [J]. Periodontol 2000, 2013, 63(1): 80-101.

[56] Yang J, Zhu Y, Duan D, et al. Enhanced activity of macrophage M1/M2 phenotypes in periodontitis [J]. Arch Oral Biol, 2018, 96: 234-242.

[57] Vora R, Bernardo D, Durant L, et al. Age-related alterations in blood and colonic dendritic cell properties [J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 11913-11922.

[58] Pérez-Cabezas B, Naranjo-Gómez M, Fernández MA, et al. Reduced numbers of plasmacytoid dendritic cells in aged blood donors [J]. Exp Gerontol, 2007, 42(10): 1033-1038.

[59] Song L, Dong G, Guo L, et al. The function of dendritic cells in modulating the host response [J]. Mol Oral Microbiol, 2018, 33(1): 13-21.

[60] Agrawal A, Agrawal S, Cao JN, et al. Altered innate immune functioning of dendritic cells in elderly humans: a role of phosphoinositide 3-kinase-signaling pathway [J]. J Immunol, 2007, 178(11): 6912-6922.

[61] Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans [J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(3): 336-345.

[62] You J, Dong H, Mann ER, et al. Ageing impairs the T cell response to dendritic cells [J]. Immunobiology, 2013, 218(8): 1077-1084.

[63] Zavala WD, Cavicchia JC. Deterioration of the langerhans cell network of the human gingival epithelium with aging [J]. Arch Oral Biol, 2006, 51(12): 1150-1155.

[64] Bodineau A, Coulomb B, Folliguet M, et al. Do langerhans cells behave similarly in elderly and younger patients with chronic periodontitis? [J]. Arch Oral Biol, 2007, 52(2): 189-194.

[65] Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function [J]. Nat Immunol, 2004, 5(2): 133-139.

[66] Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, et al. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging [J]. Semin Immunol, 2018, 40: 83-94.

[67] Deli F, Romano F, Gualini G, et al. Resident memory T cells: possible players in periodontal disease recurrence [J]. J Periodontal Res, 2020, 55(2): 324-330.

[68] Irie K, Tomofuji T, Ekuni D, et al. Age-related changes of $CD4^+$ T cell migration and cytokine expression in germ-free and SPF mice periodontium [J]. Arch Oral Biol, 2018, 87: 72-78.

[69] 李昆蔓, 代静, 任静, 等. CD4 阳性 T 淋巴细胞亚群与牙周炎的关系 [J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2017, 11(3): 178-183.

[70] Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, et al. T cells, teeth and tissue destruction - what do T cells do in periodontal disease? [J]. Mol Oral Microbiol, 2016, 31(6): 445-456.

[71] Xia Y, Yang J, Wang G, et al. Age-related changes in DNA methylation associated with shifting Th1/Th2 balance [J]. Inflammation, 2016, 39(6): 1892-1903.

[72] Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging [J]. Exp Gerontol, 2013, 48(12): 1379-1386.

[73] Su X, Zhang J, Qin X. CD40 up-regulation on dendritic cells correlates with Th17/Treg imbalance in chronic periodontitis in young population [J]. Innate Immun, 2020, 26(6): 482-489.

[74] Cafferata EA, Castro-Saavedra S, Fuentes-Barros G, et al. Boldine inhibits the alveolar bone resorption during ligature-induced periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance [J]. J Periodontol, 2021, 92(1): 123-136.

[75] Cafferata EA, Terraza-aguirre C, Barrera R, et al. Interleukin-35 inhibits alveolar bone resorption by modulating the Th17/Treg imbalance during periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(6): 676-688.

[76] Cardoso EM, Arosa FA. $CD8^+$ T cells in chronic periodontitis: roles and rules [J]. Front Immunol, 2017, 8: 145.

[77] Han YK, Jin Y, Miao YB, et al. $CD8^+$ $Foxp3^+$ T cells affect

alveolar bone homeostasis via modulating Tregs/Th17 during induced periodontitis: an adoptive transfer experiment [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1791-1803.

[78] Kayar NA, Çelikİ, Alptekin NÖ. Immune responses in women with periodontitis and preterm low birth weight: levels of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in gingival granulation tissue [J]. Arch Oral Biol, 2020, 109: 104551.

[79] Demir T, Canakci V, Erdem F, et al. The effects of age and gender on gingival tissue and peripheral blood T-lymphocyte subsets: a study in mice [J]. Immunol Invest, 2008, 37(2): 171-182.

[80] Clark HL, Banks R, Jones L, et al. Characterization of MHC-II antigen presentation by B cells and monocytes from older individuals [J]. Clin Immunol, 2012, 144(2): 172-177.

[81] Crawford A, Macleod M, Schumacher T, et al. Primary T cell expansion and differentiation *in vivo* requires antigen presentation by B cells [J]. J Immunol, 2006, 176(6): 3498-3506.

[82] Shelburne CE, Shelburne PS, Dhople VM, et al. Serum antibodies to *Porphyromonas gingivalis* chaperone HtpG predict health in periodontitis susceptible patients [J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1984.

[83] Yu P, Hu Y, Liu Z, et al. Local induction of B cell interleukin-10 competency alleviates inflammation and bone loss in ligature-induced experimental periodontitis in mice [J]. Infect Immun, 2017, 85(1): e00645-e00716.

[84] Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status [J]. Aging Cell, 2009, 8(1): 18-25.

[85] Dunn-walters DK. The ageing human B cell repertoire: a failure of selection? [J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(1): 50-56.

[86] Tabibian-keissar H, Hazanov L, Schiby G, et al. Aging affects B-cell antigen receptor repertoire diversity in primary and secondary lymphoid tissues [J]. Eur J Immunol, 2016, 46(2): 480-492.

[87] Moura J, Madureira P, Leal EC, et al. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing [J]. Clin Immunol, 2019, 200: 43-54.

[88] Shi Y, Yamazaki T, Okubo Y, et al. Regulation of aged humoral immune defense against pneumococcal bacteria by IgM memory B cell [J]. J Immunol, 2005, 175(5): 3262-3267.

[89] Ebersole JL, Kirakodu SS, Novak MJ, et al. Transcriptome analysis of B cell immune functions in periodontitis: mucosal tissue responses to the oral microbiome in aging [J]. Front Immunol, 2016, 7: 272.

[90] Cerutti A, Cols M, Puga I. Activation of B cells by non-canonical helper signals [J]. EMBO Rep, 2012, 13(9): 798-810.

[91] Ebersole JL, Al-sabbagh M, Gonzalez OA, et al. Ageing effects on humoral immune responses in chronic periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(6): 680-692.

[92] Carter CJ, France J, Crean S, et al. The *Porphyromonas gingivalis*/host interactome shows enrichment in GWASdb genes related to Alzheimer's disease, diabetes and cardiovascular diseases [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 408.

[93] Persson GR. Periodontal complications with age [J]. Periodontol 2000, 2018, 78(1): 185-194.

〔收稿日期〕2020-12-02