

慢性牙周炎伴冠心病患者Th17/Treg细胞平衡的临床意义



扫码阅读电子版

向文静¹ 何建华² 董贝贝¹ 陈晓涛³

¹新疆医科大学口腔医学院, 乌鲁木齐 830001; ²新疆乌鲁木齐市口腔医院检验科, 乌鲁木齐 830002; ³新疆维吾尔自治区人民医院口腔科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 陈晓涛, Email: xiaotaochen@163.com

【摘要】目的 探讨慢性牙周炎伴冠心病患者外周血中辅助性T细胞17(Th17)、调节性T细胞(Treg)及Th17/Treg细胞平衡表达水平及临床意义。**方法** 本研究采用2×2析因设计,根据冠状动脉造影结果及牙周炎诊断标准,收集2019年3—12月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院心内科及门诊口腔科患者113例研究对象,其中健康对照组28例、单纯慢性牙周炎组26例、单纯冠心病组27例和冠心病合并慢性牙周炎组32例。流式细胞术检测外周血Th17、Treg细胞比例,计算Th17/Treg细胞比值。采用方差分析比较各组细胞比例,2×2析因分析探讨牙周炎和冠心病对Th17/Treg细胞平衡的交互作用。**结果** 与健康对照组、慢性牙周炎组及冠心病组相比,冠心病合并慢性牙周炎组Th17细胞比例[(1.4±0.6)%]显著升高,差异有统计学意义($F=18.40, P<0.001$)。与健康对照组[(8.73±2.70)%]相比,冠心病合并慢性牙周炎组Treg细胞比例[(6.26±2.51)%]显著降低,差异有统计学意义($F=6.29, P=0.001$)。Th17/Treg比值在牙周炎伴冠心病组[0.221(0.317)]与健康对照组[0.055(0.054)]和慢性牙周炎组[0.119(0.115)]比较显著升高,差异有统计学意义($\chi^2=40.25, P<0.001$),存在Th17/Treg失衡;析因分析表明,牙周炎与冠心病对Treg细胞水平存在交互效应($F=3.91, P=0.041$)。**结论** 牙周炎伴冠心病患者存在Th17/Treg比例失衡,且向Th17细胞偏移,表明Th17/Treg细胞平衡可能参与牙周炎伴冠心病的发生、发展。

【关键词】 慢性牙周炎; 冠状动脉疾病; 辅助性T细胞17; 免疫调节T淋巴细胞

基金项目: 国家自然科学基金(81660185); 乌鲁木齐市科学技术计划(G161310006)

引用著录格式: 向文静,何建华,董贝贝,等. 慢性牙周炎伴冠心病患者Th17/Treg细胞平衡的临床意义[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(5):302-307.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.005

The clinical significance of Th17/Treg cell balance in chronic periodontitis patients with coronary heart disease

Xiang Wenjing¹, He Jianhua², Dong Beibei¹, Chen Xiaotao³

¹Department of Stomatology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China; ²Department of Laboratory Medicine, Xinjiang Urumqi Stomatology Hospital, Urumqi 830002, China; ³Department of Stomatology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Chen Xiaotao, Email: xiaotaochen@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels and clinical significance of peripheral blood helper t cells 17(Th17), regulatory t cells (Treg) and Th17/Treg cells in chronic periodontitis patients with coronary heart disease. **Methods** In this study, 2×2 factorial design was used. According to outcomes of coronary angiography and the diagnostic criteria of periodontitis, a total of 113 patients with cardiology and stomatology in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from March to December 2019 were collected, including 28 healthy control group, 26 chronic periodontitis group, 27 coronary heart disease group and 32 coronary heart disease combined with chronic periodontitis group. The proportion of Th17 and Treg cells in peripheral blood was detected by flow cytometry, and the ratio of Th17/Treg cells was calculated. Variance analysis was used to compare the cell proportion of each group,

and 2 × 2 factorial analysis was used to explore the interaction between periodontitis and coronary heart disease on Th17/Treg cell balance. **Results** The imbalance of Th17/Treg was found in the peripheral blood of the patients with coronary heart disease and chronic periodontitis. The proportion of circulating Th17 cell level was significantly higher in coronary heart disease combined with chronic periodontitis group than in healthy control group, chronic periodontitis group and coronary heart disease group ($F = 18.40, P < 0.001$). The proportion of circulating Treg cell level was significantly higher in coronary heart disease combined with chronic periodontitis group than in healthy control group ($F = 6.29, P = 0.001$). The ratio of Th17/Treg was significantly higher in coronary heart disease combined with chronic periodontitis group than in healthy control group and chronic periodontitis group ($\chi^2 = 40.25, P < 0.001$). The factorial analysis demonstrated the effect of periodontitis on Treg cell level in patients with coronary heart disease ($F = 3.91, P = 0.041$). **Conclusions** The imbalance of Th17/Treg ratio in patients with periodontitis and coronary heart disease and deviated to Th17 cells indicate that Th17/Treg cell balance may participate in the occurrence and development of periodontitis and coronary heart disease.

【Key words】 Chronic periodontitis; Coronary disease; Th17 cells; T-lymphocytes, regulatory

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81660185); Urumqi Science and Technology Project (G161310006)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.005

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是牙周组织的慢性感染性疾病,其特征在于组织炎症和相关牙槽骨的破坏。冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为基本病变的心血管疾病。研究已证实,牙周炎与冠心病的发生具有密切联系。一方面牙周炎可通过牙周致病菌直接作用损伤血管内皮细胞;另一方面牙周致病菌可通过激活机体免疫调节系统,生成细胞因子、炎性因子和促凝介质,参与冠心病的发生发展^[1]。其中CD4⁺T淋巴细胞介导的细胞免疫调节,在慢性牙周炎和冠心病中发挥着重要作用。新近发现的辅助性T细胞17(Th17细胞)与免疫调节T淋巴细胞(Treg细胞)平衡备受关注^[2]。功能上,Treg具有显著免疫抑制效应,参与机体的免疫耐受,维持内环境的稳态,功能受损会导致一系列自身免疫性疾病^[3-5]。与Treg相反,Th17分泌IL-17和IL-6等特征性效应细胞因子介导炎性反应,在感染、炎症、肿瘤及自身免疫性疾病中发挥着重要作用^[6-7],二者在正常生理状态下,在机体内保持平衡。T淋巴细胞介导的细胞免疫参与了AS的炎症反应过程,对促进斑块进展和稳定斑块起到关键作用^[8-9]。Th17细胞增多,Treg细胞的数量减少或者功能下降、甚至其分化、分布异常都会导致自身免疫失调,这可能是T淋巴细胞参与AS进展的重要机制之一^[10-11]。本研究拟通过检测牙周炎伴冠心病患者外周血的Th17和Treg细胞表达水平,探讨Th17/Treg平衡在牙周炎伴冠心病发生、发展中的作用和意义。

资料与方法

一、研究对象及分组方法

纳入2019年3—12月在新疆维吾尔自治区人民医院心内科首诊疑似冠心病住院患者59例为研究对象,其中男40例、女19例,年龄(55.97 ± 8.66)岁。其中单纯冠心病患者27例、牙周炎伴冠心病患者32例。选取同期就诊于新疆维吾尔自治区人民医院口腔科健康体检患者54例,男34例、女20例,年龄(50.59 ± 9.79)岁。其中慢性牙周炎患者26例,牙周组织健康或仅有牙龈炎患者28例作为健康对照组。

1. 纳入标准:(1)年龄40~65岁;(2)研究前1个月内未服用抗菌药物;(3)研究前6个月内无牙周治疗史;(4)妇女未妊娠;(5)无饮酒、吸烟等嗜好;(6)牙周炎组无冠心病、糖尿病或其他全身性疾病患者。

2. 排除标准:合并严重感染性疾病,应用免疫抑制药物,肝肾功能不全者,恶性肿瘤患者,糖尿病、风湿性疾病和高血压病患者。

本研究通过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审批(审批号:2016029)。患者均获知情同意并签署知情同意书。

二、主要试剂及仪器

抗人CD3、CD4、白细胞介素(IL)-17A、CD25、CD127单克隆抗体(Biolegend,美国),佛波酯(PMA)、离子霉素(IO)、蛋白转运抑制剂(BFA, Biogems,美国),淋巴细胞分离液(天津华科生物有

限公司), FACS Canto™ II 流式细胞仪(BD, 美国)。

三、研究方法

1. 冠状动脉造影及冠状动脉狭窄评分: 采用 Judkin's 技术进行冠状动脉造影, 依据哈里森内科学诊断标准: 前降支(LAD)、回旋支(LCX)或右冠脉(RCA)及其分支中、或左主干(LM)存在 > 50% 直径的固定性狭窄或阻塞性病变。冠状动脉狭窄程度的评分标准采用 Gensini(GS)评分法。

2. 牙周炎的诊断标准: 根据 Armitage 等^[12]报道, 牙周健康或龈炎的诊断标准: 全口牙平均临床附着丧失 (clinical attachment loss, CAL) ≤ 0.5 mm, 同时邻面无 CAL, 且失牙数 ≤ 2, 拔出第三磨牙、正畸拔牙、外伤导致牙脱落及先天缺牙均除外。

3. 外周血中 Th17、Treg 水平的检测: 清晨空腹采集受检者外周静脉血 3 mL, 肝素抗凝, 离心取血浆, -80 °C 保存待测。经 Ficoll 密度梯度离心分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。将 PBMC 转移至 24 孔板中, 佛波酯和离子霉素刺激 1 h 后, 加入蛋白转运抑制剂, 37 °C 培养箱中培养 4 h 活化, 然后标记 CD3、CD4 抗体, 破膜孵育后标记 IL-17A 抗体, 测定 Th17 细胞百分比。在 PBMC 中分别标记 CD4、CD25、CD127 抗体, 避光孵育 20 min 后, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗, 离心弃上清, 重悬细胞, 上流式仪器检测 Treg 细胞比例。同时均设置同型对照组。

四、统计学处理方法

采用 SPSS 22.0 软件分析, 外周血 Th17 细胞、Treg 细胞比例为计量资料, 方差齐性检验后, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 四组研究对象外周血 Th17 细胞、Treg 细胞比例比较行多组均数间单因素方差分析, 进一步组间两两比较采用 SNK 检验; Th17/Treg 比值不符合正态分布资料以中位数 (四分位数间距) 表示, 组间及组内比较均采用 Kruskal-Wallis *H*

检验。2 × 2 析因分析检测牙周炎和冠心病两者间的交互作用, *P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

一、外周血 Th17/Treg 细胞比例变化

与健康对照组相比, 慢性牙周炎组、冠心病组及牙周炎伴冠心病组外周血 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值明显升高, Treg 细胞比例明显下降, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.001)。组间比较显示, Th17 细胞比例在牙周炎伴冠心病组中较慢性牙周炎组和冠心病组更高, 差异均有统计学意义 (*F* = 18.40, *P* < 0.001), 而慢性牙周炎组和冠心病组之间无明显统计学差异 (*F* = 2.21, *P* = 0.143); Treg 细胞比例在牙周炎伴冠心病组、冠心病组及慢性牙周炎组之间无明显统计学差异 (*F* = 1.80, *P* = 0.136)。Th17/Treg 比值在牙周炎伴冠心病组与健康对照组和慢性牙周炎组比较, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.001, 表 1)。各组典型流式图见图 1 ~ 2。

二、牙周炎和冠心病对 Th17/Treg 细胞水平的交互作用

观察对 Th17 细胞水平的影响, 实验结果表明, 牙周炎伴冠心病组与正常组相比可以明显升高 Th17 细胞水平, 差异有统计学意义 (*F* = 18.40, *P* < 0.001), 在 2 × 2 析因分析中可以确定, 牙周炎、冠心病发挥主效应 (*P* < 0.001), 两种疾病对 Th17 细胞水平无明显交互作用 (*P* = 0.693, 图 3A)。观察对 Treg 细胞水平的影响, 冠心病、牙周炎以及冠心病合并牙周炎均可降低患者外周血 Treg 细胞水平 (*P* < 0.001)。析因分析结果表明, 冠心病、牙周炎对于降低患者外周血 Treg 细胞水平有单独效应 (*P* < 0.001), 牙周炎与冠心病有交互作用 (*F* = 3.91, *P* = 0.041), 对 Treg 细胞水平的变化有显著影响 (图 3B)。实验表明, 牙周炎和冠心病可协同降低 Treg 细胞水平。

表 1 各组外周血 Th17、Treg 细胞比例及 Th17/Treg 比值的统计学结果

组别	例数	Th17 (% , $\bar{x} \pm s$)	Treg (% , $\bar{x} \pm s$)	Th17/Treg [中位数 (四分位数间距)]
健康对照组	28	0.51 ± 0.24 ^{abc}	8.73 ± 2.70	0.055 (0.054)
慢性牙周炎组	26	0.82 ± 0.43 ^{cd}	7.18 ± 2.85 ^d	0.119 (0.115) ^{cd}
冠心病组	27	1.02 ± 0.54 ^{cd}	5.74 ± 3.04 ^d	0.185 (0.336) ^d
牙周炎伴冠心病组	32	1.4 ± 0.6 ^{abd}	6.26 ± 2.51 ^d	0.221 (0.317) ^{ad}
检验值		<i>F</i> = 18.40	<i>F</i> = 6.29	χ^2 = 40.25
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 与慢性牙周炎组相比差异有统计学意义 (^a*P* < 0.05); 与冠心病组相比差异有统计学意义 (^b*P* < 0.05); 与牙周炎伴冠心病组相比差异有统计学意义 (^c*P* < 0.05); 与健康对照组相比差异有统计学意义 (^d*P* < 0.05)

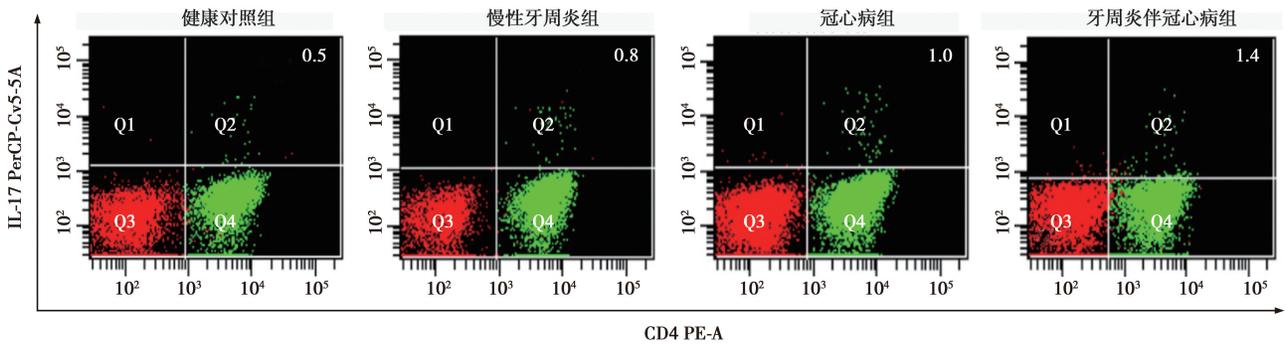


图1 流式细胞仪分析四组患者外周血Th17细胞比例

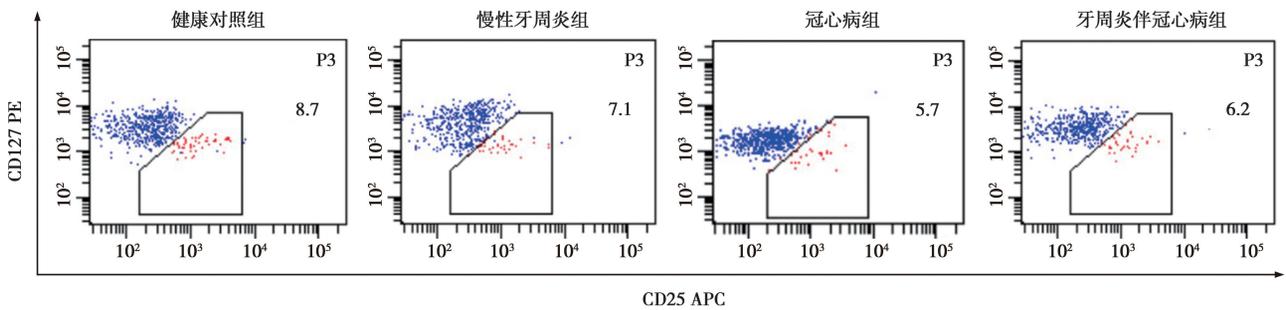


图2 流式细胞仪分析四组患者外周血Treg细胞比例

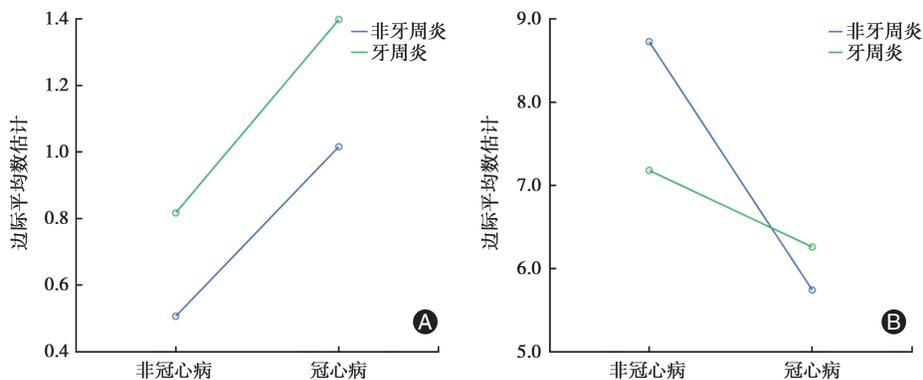


图3 牙周炎和冠心病对于Th17/Treg细胞水平影响交互示意图 A:Th17细胞;B:Treg细胞

讨论

已有共识,Treg细胞和Th17细胞在炎症免疫中存在密切联系。Th17和Treg细胞相互作用,Th17、Treg和相关细胞因子及转录因子形成一个复杂的网络。如果Treg与Th17平衡遭到打破,则出现免疫耐受、肿瘤进展、淋巴转移等^[13-14]。有研究报道,慢性牙周炎可能是诱导冠心病发生的一个新的危险因素^[15]。牙周炎引起的感染激活T淋巴细胞免疫应答反应,而不同亚群的T淋巴细胞在AS形成过程中的作用不同。临床研究表明,牙周致病菌可能通过增加Th17细胞数量或者减少Treg细胞数量,导致

机体T淋巴细胞形成固有免疫应答,从而促进或加重AS^[16-17]。

本课题组在前期研究^[18]基础上,分析牙周炎和冠心病对Th17/Treg细胞平衡的交互作用。结果显示,牙周炎、冠心病患者Th17细胞水平较健康对照组明显升高,Treg细胞水平较健康对照组明显降低,与王琳源等^[19-20]和张勇等^[21]研究结果一致。分析可能是由于致病菌侵入机体后,诱导Th17细胞不断增殖,Th17细胞联合其分泌的IL-17形成促炎环境,激活动脉内膜病理性免疫应答,参与AS的发生和进展^[21]。同时,Treg细胞水平下降,Treg免疫负调控作用减弱,随之机体的病理性免疫应答加强。外周血

Th17细胞水平及Treg细胞水平在单纯牙周炎与单纯冠心病这两组之间无明显差异,提示两种疾病导致的Th17/Treg细胞水平在这两种疾病中无明显差异,提示两种疾病导致的免疫炎症状态类似。

牙周炎是冠心病新的独立危险因素^[22],但其机制尚不明确。慢性牙周炎局部牙周袋内细菌及其毒素通过牙周袋壁破损的毛细血管直接进入血液循环,机体处于微炎症状态,导致免疫功能失调,引发级联的免疫损伤^[23]。Qi等^[16]临床研究发现,牙周组织炎症反应,刺激Th17细胞生成IL-23,导致血管平滑肌细胞、巨噬细胞与AS病变的形成加重有关。本研究结果显示,慢性牙周炎伴冠心病患者Th17细胞水平较其他三组明显升高,推测在伴有牙周炎情况下,机体Th17细胞含量增加,促进机体微炎症状态,破坏机体免疫力,加重AS的发展。与Th17细胞相反,Treg细胞通过抑制CD4和CD8 T淋巴细胞、B淋巴细胞等细胞的分化和效应功能发挥免疫抑制作用。在正常状态下Treg与Th17两者保持平衡。本研究中慢性牙周炎伴冠心病组外周血Treg细胞水平较健康对照组明显降低,但与牙周炎组和冠心病组之间无明显差异。分析牙周炎伴冠心病患者Treg细胞虽显著降低,但机体在上调Th17细胞水平同时,维持机体的免疫平衡,限制过度免疫反应,T细胞向Treg细胞分化作用亦增强,趋向于使炎症的发展逐渐进入慢性平衡期。而本研究中牙周炎伴冠心病患者Th17细胞水平及Th17/Treg比值又表现明显升高,进一步显示Th17在患者体内呈高表达状态,机体免疫系统激活的CD4⁺T细胞向Th17细胞的分化作用强于向Treg细胞的分化作用^[24],Th17/Treg细胞水平失衡,且向Th17细胞发生偏移,致Th17/Treg细胞比例上调,从而促进炎症的发展。

进一步2×2析因结果显示,牙周炎对于冠心病降低Treg细胞水平有协同作用。与健康对照组相比,牙周炎合并冠心病患者的Treg细胞水平明显降低,与丁畅等^[25]研究结果一致。考虑是牙周炎引起冠心病患者调节性T细胞数量的进一步降低,打破了机体维持外周自身免疫应答的稳态。但方差分析显示牙周炎伴冠心病患者的Treg细胞水平与牙周炎组、冠心病组无明显差异,表明牙周炎和冠心病对Treg细胞降低的协同作用较弱,可能是由于合并症时Th17细胞的增殖分化达到一定高值,为维持机体Th17/Treg平衡,TGF-β上调特异性转录因子Foxp3,促进Treg细胞分化增强。Treg细胞水平以及

Th17细胞数量均上升,炎症达到一个较严重的状态。这样使得Th17/Treg细胞比值下降,使机体局部炎症反应逐渐减轻,表现出病情趋于静止期临床症状。但由于Th17细胞水平显著上升以及Treg细胞水平显著下降,使机体仍处于Th17/Treg失衡状态,从而促进了冠状动脉粥样硬化的活化和进展。

慢性牙周炎伴有冠心病患者外周血中存在Th17/Treg的失衡,且向Th17细胞偏移。牙周炎和冠心病对Treg细胞水平降低有协同交互作用,Th17/Treg失衡在牙周炎伴冠心病的发生、发展中的机制还有待深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bartova J, Sommerova P, Lyuyami Y, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 636893. DOI: 10.1155/2014/636893.
- [2] Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(4): 305-312. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.009.
- [3] Nalbant A, Eskier D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2016, 8(3): 427-435. DOI: 10.2741/e777.
- [4] Miao C, Wang Z, Yang J, et al. Expression and mutation analysis of Cyclin A and Ki-67 in glioma and their correlation with tumor progression [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1716-1720. DOI: 10.3892/ol.2015.3474.
- [5] 王君, 王学良, 席新龙. Th17细胞和Treg及相关细胞因子在自身免疫性肝炎患者外周血中的表达 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(4): 812-814. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.04.065.
- [6] 马蕾, 高梅兰, 舒春梅, 等. Notch1信号通路调控银屑病模型小鼠Th17细胞分化和功能 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7): 985-990. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.07.006.
- [7] Wacleche VS, Landay A, Routy JP, et al. The Th17 lineage: from barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 pathogenesis [J]. *Viruses*, 2017, 9(10): E303. DOI: 10.3390/v9100303.
- [8] Hansson GK, Jonasson L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(11): 1714-1717. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179713.
- [9] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice [J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 213-220. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0706.
- [10] 李爽, 易根云, 李志强, 等. 牙周炎与冠心病之间联系机制的研究进展 [J]. *口腔医学研究杂志*, 2017, 33(4): 455-458. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2017.04.027.
- [11] Rodrigues PH, Reyes L, Chadda AS, et al. *Porphyromonas gingivalis* strain specific interactions with human coronary artery

- endothelial cells: a comparative study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52606. DOI:10.1371/journal.pone.0052606.
- [12] Armitage GC, Wu Y, Wang HY, et al. Low prevalence of a periodontitis - associated interleukin - 1 composite genotype in individuals of Chinese heritage [J]. *J Periodontol*, 2000, 71(2): 164-171. DOI:10.1902/jop.2000.71.2.164.
- [13] 任仪鹏,步荣发,张蕾,等. 口腔鳞癌患者外周血及肿瘤微环境中Th17细胞水平研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2017, 15(1):5-8. DOI:10.3969/j.issn.1672-2973.2017.01.002.
- [14] 史悦怡,任仪鹏,张蕾,等. 口腔鳞癌患者外周血及肿瘤微环境中Treg水平关系的研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2017, 15(2):77-81. DOI:10.3969/j.issn.1672-2973.2017.02.004.
- [15] Hung HC, Willett W, Merchant A, et al. Oral health and peripheral arterial disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(8):1152-1157. DOI:10.1161/01.CIR.0000051456.68470.C8.
- [16] Qi Y, Feng W, Song A, et al. Role of serum IL-23/IL-17 axis in the relationship between periodontitis and coronary heart disease [J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2012, 33(2):185-191. DOI:10.11607/prd.1327.
- [17] Yang J, Wu J, Liu Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection Reduces Regulatory T Cells in Infected Atherosclerosis Patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86599. DOI:10.1371/journal.pone.0086599.
- [18] 李宝坤,陈晓涛,杨柯,等. 慢性牙周炎患者外周血CD4⁺CD25⁺调节性T细胞表达[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(5):487-490. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2019.05.021.
- [19] 王琳源,关宁,林晓萍. 辅助性T17细胞在牙周炎小鼠中的免疫状态研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(2):125-129. DOI:10.7518/hxkq.2015.02.004.
- [20] 王琳源,关宁,林晓萍. Treg细胞介导的免疫应答在牙周炎小鼠中的研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2015, 31(3):318-322. DOI:10.7518/hxkq.2015.02.004.
- [21] 张勇,陈彦波. 急性冠状动脉综合征患者外周血辅助性T细胞和调节性T细胞的检测意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(9):925-929. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2016.09.008.
- [22] Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction [J]. *BMJ*, 1989, 298(6676):779-781. DOI:10.1136/bmj.298.6676.779.
- [23] Chen D, Huang X, Yang M, et al. Treg/Th17 functional disequilibrium in Chinese uremia on hemodialysis: a link between calcification and cardiovascular disease [J]. *Ren Fail*, 2012, 34(6):697-702. DOI:10.3109/0886022X.2012.672155.
- [24] Garlet GP, Cardoso CR, Mariano FS, et al. Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice [J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(7):591-600. DOI:10.1111/j.1600-051X.2010.01586.x.
- [25] 丁畅,黄进,陆治平,等. 调节性T细胞在冠心病与牙周炎相互关系中的作用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(3):309-312. DOI:10.3969/j.1674-4055.2015.03.06

(收稿日期:2020-02-23)

(本文编辑:王嫚)