

糖尿病下颌下腺研究进展

胡惠贞

安徽卫生健康职业学院, 中国·安徽 池州 247000

【摘要】 下颌下腺不仅能分泌唾液, 还能分泌多种生物活性物质, 这些物质或直接作用于其自身, 或经唾液和血液作用于胃肠及特定靶器官, 维持调节其自身和靶器官的生理功能。糖尿病会导致患者多器官功能病变, 众多研究发现糖尿病下颌下腺出现了结构及其内生物活性物质表达的改变, 本文就相关研究进行了整理总结。

【关键词】 糖尿病; 下颌下腺

【基金项目】 安徽省教育厅高校自然科学基金项目 (KJ2019A1284)。

下颌下腺不仅能分泌人体70%的唾液参与消化生理过程, 其内还有多种生物活性物质的表达, 这些活性物质可以通过内分泌、外分泌和旁分泌方式维持调节其自身、胃肠和特定靶器官的生理功能。糖尿病是因各种原因引起的以血糖升高为主要特征的代谢紊乱性疾病, 会引起多器官的结构功能改变。基于下颌下腺的生物学作用, 糖尿病病理对其结构和功能的影响越来越被人们重视。现将近年来研究发现的糖尿病病理对下颌下腺的影响及可能意义总结如下:

1 糖尿病下颌下腺结构的改变及意义

下颌下腺实质由分泌部和导管部构成, 分泌部以浆液性腺泡为主, 导管由闰管、纹状管、小叶间导管和叶间导管等组成, 在啮齿动物闰管和纹状管之间还有一段颗粒曲管。光镜下糖尿病大鼠下颌下腺出现腺泡萎缩, 上皮细胞核固缩, 颗粒曲管数目减少, 管腔狭窄等变化, 经天狼星红染色发现下颌下腺内胶原纤维含量增多。电镜下糖尿病下颌下腺腺细胞内粗面内质网排列稀疏、呈囊状扩张样变, 导管上皮细胞出现线粒体结构松散、嵴断裂呈空泡样变等变化(此文另行发表)。糖尿病下颌下腺结构的改变可能是引起糖尿病大鼠下颌下腺腺径减退, 血流量降低, 唾液流量及总唾液酸含量显著减少^[1-2], 引起糖尿病患者口渴的原因之一, 并可能会引起其内生物活性物质表达的变化。

2 糖尿病下颌下腺内生物活性物质表达的改变及意义

随着对下颌下腺研究的深入, 人们在其内已发现有30多种生物活性物质的表达, 研究发现糖尿病下颌下腺内多种生物活性物质的表达发生了改变:

2.1 水通道蛋白

水通道蛋白家族(AQPs)是对水分子具有极高选择性的细胞跨膜转运蛋白, 在体内分布广泛, 目前在哺乳动物体内已经发现共有13个亚型, 分别为AQP0~AQP12。研究发现糖尿病大鼠下颌下腺内AQP1, AQP5, AQP8^[3-4], AQP2, AQP4表达均减少(此文另行发表), 这些AQPs的表达减少可能也是引起糖尿病患者口渴多饮, 水代谢障碍的原因之一。

2.2 细胞增殖与凋亡相关因子

2.2.1 增殖相关因子

增殖细胞核抗原(PCNA)是DNA复制起始的必要因素, 对细胞DNA复制、细胞增殖及调控发挥重要作用^[5]; c-fos基因表达的c-Fos蛋白可与原癌基因c-jun的核酸蛋白组成稳定的二聚体并能与DNA结合, 参与细胞增殖、分化过程^[6]。

2.2.2 凋亡相关因子

Fas和Bax等作为前凋亡蛋白, 可以促进凋亡的发生, 核因子- κ B(NF- κ B)和P53可以诱导Fas和Bax等蛋白的表达, 从而促进凋亡^[7-8], 而B细胞淋巴瘤(Bcl-2)蛋白可阻止细胞色素C等

从线粒体释放出来, 具有抗凋亡作用。

研究发现糖尿病小鼠下颌下腺内PCNA和c-Fos、Bcl-2^[9-11]的表达降低, Bax、P53、Fas及FasL的表达均升高^[11-13], 说明糖尿病病理导致下颌下腺实质细胞增殖分化降低, 而细胞凋亡活动增强, 这也导致下颌下腺结构紊乱。

2.3 促细胞生长与分化因子

2.3.1 VEGF和TGF- β 1

血管内皮生长因子(VEGF)能与血管内皮细胞表面的受体结合, 从而调节内皮细胞生长、增殖以及血管发生。转化生长因子 β 1(TGF- β 1)对细胞的生长分化及间质合成具有重要调节作用, 其过度表达可引起各种组织不可逆纤维化发生^[14]。糖尿病大鼠下颌下腺内VEGF和TGF- β 1表达增多^[15-16]可能是引起下颌下腺胶原纤维含量增多, 血管壁增厚, 导致糖尿病血管病变的原因之一。

2.3.2 EGF

表皮生长因子(EGF)主要由下颌下腺颗粒曲管产生, 可通过与其受体结合, 对体内外多种组织具有诱导细胞生长、迁移并维持上皮细胞正常新陈代谢的功能。研究发现糖尿病小鼠下颌下腺及血浆中的EGF浓度均下降, 可能是引起糖尿病继发性病理改变的原因之一^[17]。

2.3.3 NGF和NT-3

神经生长因子(NGF)和神经营养因子-3(NT-3)均属于神经营养因子, 为神经元生长和存活所必须并参与损伤神经的再生和修复, NT-3还具有提高细胞自由基的代谢能力^[18]。糖尿病致使体内氧化应激反应增强, 而下颌下腺内NGF^[19]和NT-3表达降低, 导致下颌下腺支配神经营养缺乏, 对自由基代谢能力减弱, 致使其结构损伤, 并可能是引起糖尿病神经病变的原因之一。

2.4 nNOS

神经型一氧化氮合酶(nNOS)在生理情况下活性较低, 可以催化L-精氨酸生成一氧化氮, 在氧化应激的情况下, 过多的NO可以与氧自由基反应生成过氧亚硝酸盐, 致使脂质、蛋白质及DNA氧化, 细胞功能异常, 并会产生神经毒性, 引起神经细胞凋亡和坏死。糖尿病大鼠下颌下腺内nNOS表达增加, NO产生增多, 从而对下颌下腺结构和支配神经造成损害。

2.5 LEP

瘦素(LEP)可与其受体结合发挥胰岛素样作用, 增强外周胰岛素的敏感性, 促进组织对葡萄糖的摄取利用, 从而降低血糖。瘦素受体广泛存在于全身各组织, 糖尿病大鼠下颌下腺内LEP表达增多, 可能通过旁分泌、外分泌和内分泌作用与其自身、胃肠和靶器官受体结合, 代偿性的参与调节体内血糖水平^[19]。

综上所述, 糖尿病病理对下颌下腺结构和其内生物活性物质

表达的影响,可能与糖尿病口渴多饮、神经病变及血管病变等有关,但是其具体的影响作用还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Stewart Cassandra R, Obi Nneka, Epane Elodie C, et al. Effects of Diabetes on Salivary Gland Protein Expression of Tetrahydrobiopterin and Nitric Oxide Synthesis and Function[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(6): 735-741.
- [2] Ana CR, Fla' via KI, Fernando NN. Sialic acid reduction in the saliva of streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Arch Oral Biol*, 2012: 1189-1193.
- [3] 崔芳芹, 贾雪梅. 胰岛素对糖尿病大鼠下颌腺组织学及水通道蛋白-1和水通道蛋白-5表达变化的影响及意义[D]. 安徽医科大学, 2012.
- [4] 马文豪, 杨泰然, 孙方西, 等. 糖尿病大鼠下颌腺内水通道蛋白AQP3和AQP8的表达变化及意义[J]. *解剖科学进展*, 2014, 20(1): 16-19.
- [5] Rashid S, Nafees S, Vafa A, et al. Inhibition of precancerous lesions development in kidneys by chrysin via regulating hyperproliferation, inflammation and apoptosis at pre clinical stage[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 606: 1-9.
- [6] Durchdewald M, Angel P, Hess J. The transcription factor Fos: a Janus-type regulator in health and disease[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(11): 1451-1461.
- [7] Galenkamp KM, Carriba P, Urresti J, et al. TNF α sensitizes neuroblastoma cells to FasL —, cisplatin — and etoposide — induced cell death by NF- κ B — mediated expression of Fas[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 62.
- [8] 谢咪雪, 谢彦晖. P53家族成员及相互作用与白血病关系的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(5): 1331-1335.
- [9] 葛志华, 杜金凯, 王春艳, 等. 血管内皮细胞生长因子和c-Fos在单基因遗传自然发病型糖尿病小鼠下颌腺中的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(6): 1165-1167.
- [10] 刘红艳, 宋晓晨, 董福生, 等. PCNA在db/db自发性糖尿病小鼠下颌腺的表达[J]. *实用口腔医学杂志*, 2007, 23(1): 67-70.
- [11] 吴学平, 彭彦霄, 伍雪芳, 等. 凋亡相关蛋白Bcl-2及Bax在糖尿病大鼠下颌腺内的表达[J]. *解剖学杂志*, 2009, 32(2): 155-158.
- [12] 伍雪芳, 吴学平, 贾雪梅, 等. 凋亡相关基因Fas和FasL在糖尿病大鼠下颌腺内的表达[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(22): 3830-3832.
- [13] 宋晓晨, 刘红艳, 董福生, 等. db/db自发性糖尿病小鼠下颌腺p53的表达及细胞凋亡[J]. *现代口腔医学杂志*, 2006, 20(3): 287-289.
- [14] van Meeteren LA, ten Dijke P. Regulation of endothelial cell plasticity by TGF- β [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 177-186.
- [15] 桂丽, 黄大可, 王盛花, 等. 胰岛素对糖尿病大鼠下颌腺内NGF及VEGF表达的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2014, 23(3): 237-241.
- [16] 朱建华, 唐春玲, 张艳秋, 等. 糖尿病大鼠下颌腺肥大细胞数量及转化生长因子 β 1的表达[J]. 2013, 17(24): 4457-4464.
- [17] Ksasyama S, Ohba Y, Oka T. Epidermal growth factor deficiency associated with diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 7644.
- [18] 张志, 李爱民. 神经营养因子-3研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(3): 191-192.
- [19] 吴学平, 贾雪梅, 王盛花, 等. 糖尿病大鼠下颌腺内瘦素和瘦素受体表达变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2005, 40(5): 393-395.