

# 浅析糖尿病与牙周炎分子机制的相关现状

任存贵

甘肃省华亭市第一人民医院 甘肃华亭 744100

**摘要:** 糖尿病和牙周炎是日常生活常见的疾病,严重降低了患者的生活质量。糖尿病与牙周炎双向关系的相关研究是近年来研究的主要焦点之一,但其关联机制仍有待进一步验证。本文从线粒体功能障碍和氧化应激的角度对糖尿病与牙周炎的相关性进行综述。

**关键词:** 糖尿病; 牙周炎; 线粒体功能障碍; 氧化应激

## Analysis of diabetes mellitus and the molecular mechanism of periodontitis

Cungui Ren

The First People's Hospital of Huating City, Gansu Province Huating, Gansu 744100

**Abstract:** Diabetes mellitus and periodontitis are common diseases in daily life, which seriously reduce the quality of life of patients. The bidirectional relationship between diabetes and periodontitis has been one of the main focuses in recent years, but its mechanism remains to be further verified. This article reviews the relationship between diabetes and periodontitis from the perspectives of mitochondrial dysfunction and oxidative stress.

**Keywords:** diabetes mellitus; Periodontitis; Mitochondrial dysfunction; Oxidative stress

糖尿病(Diabetes Mellitus; DM)是以胰岛素分泌缺陷、胰岛素作用缺陷或两种共同引起的代谢性疾病<sup>[1]</sup>;牙周炎是牙齿周围组织的一种慢性炎症<sup>[2]</sup>。糖尿病增加了牙周病和牙周病的风险,而牙周炎则对血糖控制产生不利影响,并增加了糖尿病并发症的严重程度<sup>[3]</sup>。炎症意味着糖尿病和牙周炎之间的紧密联系,炎症是机体组织对损伤或感染的反应,即机体清除损伤刺激和修复受损组织的一种保护措施<sup>[4]</sup>;相反,有些情况下炎症会导致组织的渐进式破坏,特定条件下,宿主的炎症反应机制是由整个身体的组织和系统共享的<sup>[5]</sup>;在整个过程中,能量的驱动保证了机体生化环境的稳定运行。基于上述背景,本文将从线粒体功能障碍和氧化应激的角度对目前糖尿病与牙周炎的相关性做如下综述。

### 1 糖尿病与牙周炎在线粒体功能障碍的联系

线粒体是典型的膜封闭的细胞器,是大多数真核细

胞的组成部分,它保证了大部分细胞内的ATP供应;除了提供细胞能量,线粒体还参与一系列其他过程,如细胞分化、凋亡、细胞生长、维持跨膜离子梯度等信号传递、蛋白质合成和囊泡运输。线粒体的氧化磷酸化负责大多数ATP的产生和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生<sup>[6]</sup>,其中细胞中ROS的三种来源于巨噬细胞、线粒体呼吸链和线粒体多不饱和膜的脂质过氧化。线粒体功能障碍被认为是ROS对所有细胞成分造成损伤并破坏正常信号机制的主要来源,炎症介质可诱导线粒体功能改变;总之,诱导了一系列的炎症反应<sup>[7]</sup>。

巨噬细胞除保护自身细胞膜外,同时也使线粒体免受ROS的损伤,但是并非巨噬细胞产生的ROS全部有益,巨噬细胞通过线粒体ROS防止过度免疫反应,但是它可以在没有病原体的情况下或者浓度过高时触发ROS的氧化,造成细胞外周的损伤,即无菌炎症<sup>[8]</sup>。NADPH氧化酶是ROS的主要来源,随着慢性感染与炎症之间研究的不断深入,损伤机制愈加清晰,在病原体和宿主细胞之间的联系ROS介导的损伤;此过程中巨噬细胞表现出促炎和氧化反应,炎症反应似乎先于氧化还原代谢的

**作者简介:** 任存贵(1979.01—),男,汉族,籍贯:甘肃平凉,职称:口腔主治医师(中级),专业:口腔医学,单位:甘肃省华亭市第一人民医院。

改变, 另外耦合效率和备用呼吸能力降低, 以及质子泄漏增加, 意味着线粒体膜电位的降低, 进一步说明通过NADPH氧化酶(NOX)和线粒体增加活性氧的产生, 从而削弱抗氧化防御能力, 并可能导致线粒体功能障碍<sup>[9]</sup>。在代谢紊乱中, 随着ROS释放的增加, 正反馈会刺激邻近的线粒体来控制这些分子的过量, 从而产生更多的ROS。氧化应激的产生和维持是由于线粒体ROS产生的增加和足够的AOX水平低下(或缺失), 导致细胞氧化还原状态的失衡。

晚期糖基化终末产物(AGEs)会导致糖尿病(DM)并发症, 并在牙周炎和DM患者的牙周组织中积累更, AGEs通过增加牙周组织中炎症相关因子的表达来加重DM的牙周炎<sup>[10]</sup>。它们通过修饰蛋白功能和细胞与细胞外膜的相互作用, 改变细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度和线粒体功能, 解除炎症反应的调节, 影响伤口修复, 并通过与RAGE受体的连接增加氧化应激, 从而引起细胞损伤<sup>[11]</sup>。氧化应激和AGEs之间存在高度复杂的相互作用, AGEs是在生理条件下不断形成的一组异质化合物, 尽管在高血糖症和氧化条件下它们的形成速率显著增加, 研究证明在动物模型和慢性牙周病患者中使用牙周细胞以及基因和生化研究的有价值的方法支持蛋白质糖基化在病因和严重程度方面的潜在作用这种疾病<sup>[12]</sup>。在高糖条件下和牙周组织感染下的骨丢失增加, 而糖尿病患者牙龈成纤维细胞中具有高水平的AGE和RAGE, 这使得糖尿病与牙周炎疾病的之间的联系相对紧密, AGE-RAGE及氧化应激方面的联络, 进一步促使产生促炎基因转录, 进一步加速巨噬细胞和线粒体的多不饱和膜ROS, 膜过氧化损伤了膜及其内含的蛋白质, 可能会降低能量产生, 同时产生链式反应<sup>[13]</sup>。因此, 对于糖尿病及牙周炎疾病的患者, 他们共同的特点在于体内大量ROS的产生, 使得蛋白质表达明显降低, 同时线粒体质量损失和膜电位受损等, 这些物质的变化最终反映在糖尿病及牙周炎疾病患者的免疫-炎症反应失调。

## 2 糖尿病与牙周炎在氧化应激方面的联系

腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)是一种高度保守的蛋白激酶, 用于维持能量平衡以及细胞生长和修复, 其调控与糖尿病及其并发症的发生有关, 氧化还原激活的细胞代谢主调节剂; 在存在氧化应激的情况下, AMPK通过抑制蛋白质翻译和刺激自噬来增强能量平衡, 从而促进细胞保护, 同时AMPK与蛋白激酶A(PKA)相互作用, 调节氧化应激, 使得线粒体功能和细胞存活<sup>[14]</sup>。AMPK作为细胞能量水平的主要传感器, 也是营养物质代谢的重要调节剂, 例如脂肪酸, 葡萄糖和蛋白质的合

成以及它们被氧化为CO<sub>2</sub>和水的的功能。AMPK信号传导对动物和人类的脂肪沉积和葡萄糖稳态具有重要意义, 相关研究证据证明, AMPK是预防肥胖、糖尿病、癌症、炎症和心脏功能障碍等疾病的关键治疗靶标, AMPK是调节动物和人类消化功能和长期能量平衡的重要因素<sup>[15]</sup>。

牙周炎是由抗菌免疫反应失衡和过度炎症引起的, 而巨噬细胞在炎症中起重要作用。AMPK是一种关键的酶蛋白, 参与将能量感应与代谢操作联系起来, AMPK在生命系统的各种组织(如心脏, 肾脏, 肝脏, 大脑和骨骼肌)中普遍表达。AMPK活化剂包括合成衍生物和几种天然产物, AMP, 5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖(AICA核糖)和A769662是AMPK的重要激活剂, 对糖尿病和糖尿病并发症具有潜在的治疗重要性, AMPK调节已显示出对糖尿病, 心血管并发症和糖尿病性神经病的有益作用, AMPK调节的主要作用, 除了严格检查炎症过程, 自噬和细胞凋亡外, 还可以确保线粒体的健康运转和能量稳态<sup>[16]</sup>。AMPK通路可以介导细胞代谢和生长的显著改变, 如FA和胆固醇代谢、葡萄糖摄取和线粒体生物发生和免疫调节<sup>[17]</sup>。一般来说, AMPK和mTOR都具有反向调节作用, 进一步会造成环境紊乱, 如牙周炎和糖尿病的条件下的生态失调或代谢变化, 会下调AMPK, 导致免疫炎症反应受损。此外, 高水平的HDL调节糖代谢和钙敏感信号级联并激活AMPK, 从而抑制T2DM患者的脂肪组织脂解, 减少循环游离脂肪酸, 胰岛素分泌增加。细胞不断调整其新陈代谢, 以满足其能量需求并对营养物质的利用作出反应; 真核生物已经进化出一种非常复杂的系统, 可以通过丝氨酸/苏氨酸激酶AMP激活的蛋白激酶(AMPK)复合体来检测低水平的细胞ATP。在低能量的条件下, AMPK使特定的酶和生长控制节点磷酸化, 从而增加ATP的产生并减少ATP的消耗; 氧化应激控制细胞的生长和其他几个细胞过程, 包括脂质和葡萄糖的代谢以及自噬<sup>[18]</sup>。总之, 细胞通过分解代谢反应利用氧化过程来产生能量和对抗细菌和外部分子, AMPK通路是细胞内能量状态的中心调节因子, 其组成依赖于组织特异性的遗传表达, 其反应在AMPK的多重效应上。

综上所述, 糖尿病和牙周炎是复杂的慢性疾病, 由已建立的双向关系彼此建立在一起。炎症作为一种细胞机制将糖尿病和牙周炎彼此联系起来, 并对一些列的供给做出反应, 线粒体功能障碍、攻击性识别和碎片清除不足及氧化应激可能是修饰的细胞内机制, 可能解释糖尿病和牙周病关系的生理过程。

## 参考文献:

[1] Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-

- Ilundain J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional [J]. *Med Clin (Barc)*. 2015 ;145(1):31-5.
- [2] Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A. The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis[J]. *Oral Health Prev Dent*. 2009;7(2):107-27.
- [3] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al.. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. *Diabetologia*. 2012 ;55(1):21-31.
- [4] Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018 Jul;55(7):653-667.
- [5] Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto F, Romito GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128344.
- [6] Bullon, P.; Cordero, M.D.; Quiles, J.L.; Morillo, J.M.; Ramirez-Tortosa, M.D.C.; Battino, M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic.Biol. Med*. 2011, 50, 1336 - 1343.
- [7] van Niekerk G, Davis T, Patterton HG, Engelbrecht AM. How Does Inflammation-Induced Hyperglycemia Cause Mitochondrial Dysfunction in Immune Cells? *Bioessays*. 2019 ;41(5):e1800260.
- [8] Zarse K, Ristow M. Mitochondrial ROS signals prevent excessive immune response. *Nat Metab*. 2021 May;3(5):588-589.
- [9] mitochondria are relevant sources of superoxide anion in the oxinflammatory response of macrophages exposed to airborne particulate matter. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020 Dec 1;205:111186.
- [10] Nonaka K, Bando M, Sakamoto E, Inagaki Y, Naruishi K, Yumoto H, Kido JI. 6-Shogaol Inhibits Advanced Glycation End-Products-Induced IL-6 and ICAM-1 Expression by Regulating Oxidative Responses in Human Gingival Fibroblasts. *Molecules*. 2019 Oct 15;24(20):3705.
- [11] Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 18;10:56.
- [12] Pietropaoli D, Tatone C, D'Alessandro AM, Monaco A. Possible involvement of advanced glycation end products in periodontal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jul-Sep;23(3):683-91.
- [13] Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4350965.
- [14] Zhang J, Wang Y, Liu X, Dagda RK, Zhang Y. How AMPK and PKA Interplay to Regulate Mitochondrial Function and Survival in Models of Ischemia and Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4353510.
- [15] He L, Zhou X, Huang N, Li H, Tian J, Li T, Yao K, Nyachoti CM, Kim SW, Yin Y. AMPK Regulation of Glucose, Lipid and Protein Metabolism: Mechanisms and Nutritional Significance. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(6):562-570.
- [16] Madhavi YV, Gaikwad N, Yerra VG, Kalvala AK, Nanduri S, Kumar A. Targeting AMPK in Diabetes and Diabetic Complications: Energy Homeostasis, Autophagy and Mitochondrial Health. *Curr Med Chem*. 2019;26(27):5207-5229.
- [17] Yasunaga, M.; Kajiya, H.; Toshimitsu, T.; Nakashima, H.; Tamaoki, S.; Ishikawa, H.; Maeda, H.; Ohno, J. The Early Autophagic Pathway Contributes to Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *J. Hard Tissue Biol*. 2019, 28,63 - 70.
- [18] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Feb;19(2):121-135.