

信号通路调控唾液腺发育、再生及疾病的研究进展

薛博元 于成龙 左金华

摘 要 唾液腺器官的胚胎发育、唾液腺损伤后修复再生以及某些唾液腺疾病的发生、发展是受上皮细胞、间质细胞、内皮细胞、细胞外基质和神经之间的复杂信号通路所调控的。现阶段研究表明,多种信号通路在唾液腺发育、再生及相关疾病中起着至关重要的作用,但其参与唾液腺调控的机制尚处于研究早期阶段。对层粘连蛋白-整合素(laminin-integrin)信号通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路和 Hedgehog(Hh)信号通路调控唾液腺发育、再生及多种唾液腺疾病等相关研究做一综述,为临床上以信号通路为靶点治疗唾液腺疾病提供理论基础。

关键词 层粘连蛋白-整合素 转化生长因子- β Wnt/ β -连环蛋白 Hedgehog 唾液腺

中图分类号 R78 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.007

唾液腺是口腔颌面部组织的重要组成部分,分支形态发生是唾液腺发育的重要步骤,需上皮和间质的相互作用。炎症、损伤、肿瘤、放疗及增龄性变化等均可能导致腺体功能障碍,给患者生活带来严重影响。目前随着基因转导技术、组织工程学的日益发展,以信号通路关键蛋白为靶点改变器官或组织的结构与功能,从而治疗相关疾病的医学策略备受关注。已知唾液腺发育、唾液腺功能减退后恢复以及某些唾液腺疾病的侵袭和转移是受多个信号分子相互作用共同调控的,本文将集中讨论调控唾液腺生长发育、修复再生以及相关疾病中几种主要信号通路的潜在机制及研究现状。

一、层粘连蛋白-整合素信号通路

层粘连蛋白(laminin)是最广泛表达的细胞外基质(extracellular matrix, EMC)蛋白之一,在多种系统不同阶段发挥重要功能。整合素(integrin)是存在于哺乳动物细胞表面由 α 、 β 亚基组成的跨膜受体。许多器官分支形态发生依赖 EMC 蛋白和整合素受体的相互作用,其中唾液腺上皮细胞也不例外。不同类型的层粘连蛋白和整合素受体共同维持唾液腺的稳态,其中大部分包含整合素的 $\beta 1$ 亚基。Wu 等^[1]通过分离、扩增人正常腮腺组织所分泌唾液中的干/祖细胞进行研究证实,在唾液腺腺泡细胞重组过程中,层粘连蛋白以及整合素 $\alpha 1\beta 1$ 激活的力驱动的相互作用

起着关键作用。有研究发现,层粘连蛋白 $\alpha 5$ 通过整合素 $\beta 1$ 信号影响成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的表达,从而调控颌下腺上皮细胞的形态发生,而整合素 $\beta 1$ 也可以反过来调节层粘连蛋白 $\alpha 5$ ^[2]。Thiemann 等^[3]研究证明,成纤维细胞生长因子 2(FGF2)可以上调水通道蛋白-5 及整合素 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 的表达,促进小鼠下颌下腺(submandibular gland, SMG)的形态发生和分化。因此笔者推断,整合素 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、层粘连蛋白 $\alpha 5$ 以及它们之间的相互作用在唾液腺干/祖细胞的增殖和正常唾液腺发育过程中起重要作用。

层粘连蛋白-整合素(laminin-integrin)通路失调会导致多种唾液腺相关疾病的发生。层粘连蛋白 $\alpha 1/\alpha 2$ 及其受体整合素 $\alpha 1\beta 1/\alpha 2\beta 1$ 的相互作用在闰管祖细胞向腺泡细胞分化过程中起着关键的作用,当其失调时会导致舍格伦综合征(Sjögren's syndrome, SS)中腺泡细胞重组受损^[4]。相反在唾液功能受损时,具有 laminin-integrin 信号的唾液腺干/祖细胞在其功能恢复过程中也起关键作用。整合素 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 可以通过细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路与层粘连蛋白 $\alpha 1$ 衍生多肽 SIKVAV 相互作用来增强人唾液腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)细胞的蛋白酶活性^[5]。作为特异性细胞黏附分子,层粘连蛋白受体整合素 $\beta 4$ 在涎腺肿瘤的细胞质和未极化的膜上显著表达^[6]。

二、转化生长因子- β 信号通路

转化生长因子- β (TGF- β)家族在动物细胞中

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0487)

作者单位:256699 滨州医学院附属医院

通讯作者:左金华,电子邮箱:jinhua256603@163.com

编码有 33 个基因,其信号的失控会导致发育异常和疾病,而信号增强则会导致癌症和纤维化。TGF- β 和整合素在生殖系统、纤维化疾病、癌症和损伤修复等生理和病理过程中有相互联系,在某些外分泌腺包括肝脏及唾液腺的发育及相关疾病中也不例外^[7]。有研究表明,整合素 $\beta 1$ 是肝脏发育和再生过程中的关键决定因素,具有调节 TGF- β 分泌的作用^[8]。Loureño 等^[9]研究证实,在 TGF- $\beta 1$ 刺激下,多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma, PA) 细胞的整合素 β 表达增加。而在 ACC 细胞中这种刺激的反应较弱。这很可能验证了良恶性细胞生物学行为的重要差异。在大鼠 SMG 再生过程中, TGF- $\beta 1$ 参与了层粘连蛋白周围的环境^[10]。因此可以推断, TGF- β 与 laminin-integrin 信号通路在腺体发育和相关疾病中有着密切的联系。

有研究证实,在小鼠 SMG 的发育中, TGF- β 可以激活细胞外调节蛋白激酶通路与上皮细胞表面受体结合调控唾液腺的发育^[11]。唾液腺各种生理和病理状态都可以表现为纤维化, TGF- β 通路在以唾液腺在内的多个器官纤维化中起着关键作用。TGF- $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 是促纤维化配体;而 $\beta 3$ 和一些骨形态发生蛋白是抗纤维化配体;而 $\beta 1$ 的异常过度表达导致唾液腺功能减退,因此, $\beta 1$ 又被认为与涎腺炎、放疗后唾液腺功能障碍和 SS 的促纤维化发病机制有关^[12]。在原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, PSS) 中, TGF- β 在其中表达变化多样并对控制淋巴浸润、淋巴细胞和导管上皮的增殖可能有重要意义, Sisto 等^[13]研究证实,上皮间充质转化在 PSS 和唾液腺纤维化中起着至关重要的作用,而典型的 TGF- $\beta 1$ /Smad 通路又在白细胞介素-17 诱导下参与上皮间充质转化。在 ACC 中, TGF- $\beta 1$ 可以促进癌的迁移和侵袭, III 型 TGF- β 受体在 ACC 中的表达受到明显抑制,但其瞬时过表达可以诱导细胞凋亡,抑制癌细胞生长和迁移,这可能为治疗 ACC 提供了一种新途径^[14]。综上所述, TGF- β 家族成员对调控唾液腺组织形态发生、细胞分化、增殖以及某些疾病侵袭和转移至关重要。

三、Wnt/ β -连环蛋白信号通路

Wnt 信号转导级联是整个动物界发育的主要调节因子,在胚胎发育和组织动态平衡过程中对干细胞更新、细胞增殖和细胞分化都具有重要作用。但突变的 Wnt 信号转导途径会导致与多种生长相关的病理和癌症的发生^[15]。其中 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/

β -catenin) 为唾液腺发育再生和一些疾病核心的信号通路,通常被称为“典型的”Wnt 通路。在唾液腺发育中,上皮间充质相互作用是至关重要的。Haara 等^[16]揭露了间充质 Wnt/ β -catenin 活性调节小鼠 SMG 的形态发生,间充质 Wnt/ β -catenin 诱导其下游的外胚层发育不良蛋白 (ectodysplasin, EDA) 通路表达从而激活上皮 Edar/NF- κ B 信号通路。EDA 既是 Wnt 通路的下游也是 Hedgehog (Hh) 通路的上游。Matsumoto 等^[17]研究证明,在 SMG 发育早期, Wnt 信号通过上调 Myb 转录因子抑制末端芽的形态发生和向前腺的分化,并且抑制导管形成,从而控制 SMG 器官发生的时间。Wnt/ β -catenin 信号又是成年唾液腺干细胞的关键驱动因素,对恢复辐射诱导后唾液功能减退中起着重要的作用,其中有力的证据是,高表达的上皮细胞黏附分子和在纳米纤维微孔中三维球形培养的唾液腺驻留干细胞通过激活 Wnt 信号促进干细胞的特性,对治疗放疗后受损的唾液功能减退是有益的^[18]。

Wnt/ β -catenin 信号通路既与唾液腺的发育以及驱动干细胞有关,也与唾液腺的一些疾病的发展密不可分。Fernández-Torres 等^[19]对 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 14 个基因的 25 个多态性进行了基因分型,证实了 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因 (LRP5、FRZB 和 ADIPOQ) 增加了 PSS 的风险。 β -catenin 和上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion-molecules, EpCAM) 与唾液腺黏液表皮样癌 (mucoepidermoid carcinoma, MEC) 的生长及恶性化程度呈正相关,两者为协同关系^[20]。Wnt 信号对于确定 ACC 中的肿瘤分级至关重要,在转移性和侵袭性较强的 ACC 细胞中可见 Wnt 抑制因子 1 (WIF1) 表达下调以及 Wnt/ β -catenin 和 Wnt1 通路表达上调,这些结果提示,“典型的”Wnt 通路相关成分的改变可能与 ACC 的发生、侵袭和转移有关^[21]。不仅在 ACC 中存在 Wnt 通路相关成分的改变,在多个人类唾液腺恶性肿瘤中也存在 Wnt 通路明显的失调,包括 PA、腺癌 NOS 和 MEC 等^[22]。

四、Hedgehog 信号通路

Hedgehog (Hh) 信号通路在哺乳动物的面部发育及疾病中具有重要的作用,已被证实了有 3 种 Hh 信号通路: Sonic hedgehog (Shh)、Indian hedgehog (Ihh) 和 Desert hedgehog (Dhh)。其中 Shh 在面部和胚胎其他部位的功能范围最广,而 Ihh 和 Dhh 发挥的作用较有限。Shh 配体和其受体 Ptch 相互作用可以部分

地通过激活 EGF/ErbB/ERK1/2 信号系统来刺激胎鼠 SMG 的分支形态发生^[23]。在唾液腺胚胎上皮中, Shh 的表达是由 Wnt 通路下游的 Edar/NF- κ B 通路诱导的, 而 Hh 通路又是 EDA/NF- κ B 的重要介导者^[16]。因此可以认为 Hh 通路与 Wnt 和 EDA 途径有密切联系且在唾液腺发育中具有重要的作用。

Hai 等^[24]通过研究证实, 抑制细胞衰老可能通过短暂激活 Hh 信号, 促进 DNA 修复, 降低氧化应激, 从而挽救辐射所致的唾液腺细胞功能低下来维持唾液腺干/祖细胞特性、副交感神经支配和相关基因的表达等, 具有促进唾液腺再生的作用, 并且 Shh 激活的 SMG 驻留巨噬细胞, 其旁分泌因子与内皮细胞、上皮祖细胞旁分泌因子间的相互作用, 同样在挽救放射性受损的唾液功能中起重要作用^[25]。以上都提示上皮中的 Hh 信号瞬间激活是促进放射治疗后唾液腺再生的一种有前途的策略。Hh 信号通路在相关疾病中也扮演着重要的角色。在人类味觉功能障碍中, 腮腺唾液中存在的 Shh 明显降低, 因为 Shh 与味蕾的生长和发育有关^[26]。常见的涎腺肿瘤包括 PA、MEC 和 ACC 等, 其组织病理学差异很大。Hh 信号通路和信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 在细胞增殖中起重要作用, 有利于肿瘤的发生、发展。有研究发现, 其中 Hh 信号通路在 PA、MEC 和 ACC 细胞构筑模式的形成和维持中可能起作用, STAT3 也参与了 ACC 的发育, 但与神经周浸润无关^[27]。

五、展 望

综上所述, 唾液腺的发育再生及相关疾病的发生、发展是一个复杂的过程, 并非某一信号通路单独参与调控, 而是通过多个信号通路相互作用来完成的。在过去的 20 年里, 国内外研究者对唾液腺形态发生的分子控制等相关研究已取得显著进展, 但目前对于各种信号通路参与调控唾液腺发育、生长、再生及疾病过程及其机制的研究仍处于早期阶段。本文仅提及 4 种应用较为广泛的信号通路, 尚有其他信号通路如成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 信号通路、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路以及 Notch 信号通路等在唾液腺组织及细胞中也起着重要作用。随着分子生物学的发展, 越来越多的信号通路及其调控机制将被揭示, 进而为临床上治疗唾液腺的损伤再生以及相关疾病提供指导与理论依据, 也将为今后的研究提供新的思路。

参考文献

- Wu D, Witt RL, Harrington DA, *et al.* Dynamic assembly of human-salivary stem/progenitor microstructures requires coordinated $\alpha_1\beta_1$ integrin-mediated motility [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 224
- Rebustini IT, Patel VN, Stewart JS, *et al.* Laminin alpha5 is necessary for submandibular gland epithelial morphogenesis and influences FGFR expression through beta1 integrin signaling [J]. *Dev Biol*, 2007, 308(1): 15-29
- Thiemann RF, Nelson DA, Michael DiPersio C, *et al.* Establishment of a murine pro-acinar cell line to characterize roles for FGF2 and $\alpha_3\beta_1$ integrins in regulating pro-acinar characteristics [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10984
- Porola P, Mackiewicz Z, Laine M, *et al.* Laminin isoform profiles in salivary glands in Sjögren's syndrome [J]. *Adv Clin Chem*, 2011, 55: 35-59
- Freitas VM, Vilas-Boas VF, Pimenta DC, *et al.* SIKVAV, a laminin alpha1-derived peptide, interacts with integrins and increases protease activity of a human salivary gland adenoid cystic carcinoma cell line through the ERK 1/2 signaling pathway [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(1): 124-138
- Andreadis D, Pouloupoulos A, Epivatianos A, *et al.* Cell adhesion molecules' altered profile in benign and malignant salivary gland tumors. The paradigm of beta4-integrin, desmoglein-2, ICAM-1 and CD44s [J]. *J Biol Res (Thessalon)*, 2020, 27(1): 18
- 王婷婷, 洪莉. 整合素与 TGF- β 相互作用机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2018, 24(2): 220-225
- Masuzaki R, Ray KC, Roland J, *et al.* Integrin β_1 establishes liver microstructure and modulates transforming growth factor β during liver development and regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(2): 309-319
- Lourenço SV, Lima DMC. Pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma: in vitro study of the impact of TGF β_1 on the expression of integrins and cytoskeleton markers of cell differentiation [J]. *Int J Exp Pathol*, 2007, 88(3): 191-198
- Yasumitsu T, Shimizu O, Shiratsuchi H, *et al.* Distribution of aquaporin-5, transforming growth factor- β_1 and laminin during regeneration of atrophic rat submandibular glands after duct ligation [J]. *J Oral Sci*, 2018, 60(4): 595-600
- 赵亦兵, 黄晓峰. 小鼠下颌腺发育中转化生长因子 β 受体的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(11): 1981-1986
- Zhang X, Yun JS, Han D, *et al.* TGF- β pathway in salivary gland fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9138
- Sisto M, Lorusso L, Ingravalle G, *et al.* TGF β_1 -Smad canonical and -Erk noncanonical pathways participate in interleukin-17-induced epithelial-mesenchymal transition in Sjögren's syndrome [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(6): 824-836
- Xu D, Li D, Lu Z, *et al.* Type III TGF- β receptor inhibits cell proliferation and migration in salivary glands adenoid cystic carcinoma by suppressing NF- κ B signaling [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 267-274
- Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emer-

- ging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985–999
- 16 Haara O, Fujimori S, Schmidt – Ullrich R, *et al.* Ectodysplasin and Wnt pathways are required for salivary gland branching morphogenesis [J]. Development, 2011, 138(13): 2681–2691
- 17 Matsumoto S, Kurimoto T, Taketo MM, *et al.* The WNT/MYB pathway suppresses KIT expression to control the timing of salivary proacinar differentiation and duct formation[J]. Development, 2016, 143(13): 2311–2324
- 18 Shin H, Lee S, Hong HJ, *et al.* Stem cell properties of human clonal salivary gland stem cells are enhanced by three – dimensional priming culture in nanofibrous microwells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 74
- 19 Fernández – Torres J, Pérez – Hernández N, Hernández – Molina G, *et al.* Risk of Wnt/ β – catenin signalling pathway gene polymorphisms in primary Sjögren’s syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(2): 418–425
- 20 朱云娜, 郑绘霞, 肖虹, 等. EpCAM 和 β – catenin 在唾液腺黏液表皮样癌中的表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2020, 36(5): 433–436
- 21 Wang R, Geng N, Zhou Y, *et al.* Aberrant Wnt – 1/ β – catenin signaling and WIF – 1 deficiency are important events which promote tumor cell invasion and metastasis in salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. Biomed Mater Eng, 2015, 26(s1): S2145–S2153
- 22 Meinrath J, Haak A, Igci N, *et al.* Expression profiling on subclasses of primary parotid gland carcinomas [J]. Oncotarget, 2020, 11(45): 4123–4137
- 23 Mizukoshi K, Koyama N, Hayashi T, *et al.* Shh/Ptch and EGF/ErbB cooperatively regulate branching morphogenesis of fetal mouse submandibular glands[J]. Dev Biol, 2016, 412(2): 278–287
- 24 Hai B, Zhao Q, Deveau MA, *et al.* Delivery of sonic hedgehog gene repressed irradiation – induced cellular senescence in salivary glands by promoting DNA repair and reducing oxidative stress[J]. Theranostics, 2018, 8(4): 1159–1167
- 25 Coppes RP. Macrophages come to the rescue [J]. Cancer Res, 2020, 80(24): 5462–5463
- 26 Henkin RI, Knöppel AB, Abdelmeguid M, *et al.* Sonic hedgehog is present in parotid saliva and is decreased in patients with taste dysfunction[J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(9): 829–833
- 27 Vidal MTA, Lourenço SV, Soares FA, *et al.* The sonic hedgehog signaling pathway contributes to the development of salivary gland neoplasms regardless of perineural infiltration[J]. Tumour Biol, 2016, 37(7): 9587–9601
- (收稿日期: 2021–09–23)
- (修回日期: 2021–09–24)

间歇低氧相关信号通路研究进展

刘茹悦 刘维英 祁梦雷 闫燕羽

摘要 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是一组除引起呼吸系统损伤外,同时可导致患者神经系统认知障碍、心血管系统、肾脏系统等多脏器损伤的睡眠呼吸疾病,严重影响了患者的身心健康。其中,睡眠中呼吸暂停引起的间歇低氧是全身靶器官损害的核心病理基础,随着间歇缺氧致机体损伤机制研究的逐渐深入,对间歇缺氧相关信号通路的研究报道也逐渐增多,本文就间歇低氧相关信号通路做一综述。

关键词 间歇性缺氧 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 信号通路

中图分类号 R56 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.008

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是由于上呼吸道包括鼻、咽部位气道塌陷引起的以睡眠中打鼾、呼吸暂停等睡眠行为异常,白日疲乏、嗜睡为主要临床特点的呼吸系统疾病。OSAHS 患者睡眠中间歇低氧 (intermittent hypoxia, IH) 是全身多系统损伤的主

要生理病理机制,导致氧化失衡,氧自由基增加,炎症级联反应激活促炎性细胞介质的生成,如白介素 – 2 (interleukin – 2, IL – 2)、IL – 4、IL – 6、IL – 10 等炎性细胞因子,以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor – α , TNF – α)、缺氧诱导转录因子 (hypoxic inducible factor – 1, HIF – 1)、脂质过氧化物,血管相关内皮黏附分子等^[1]。IH 致机体损伤的机制中, IH 引起的相关信号通路激活在损伤过程中发挥着重要作用。目前普遍认为炎症反应氧化应激是 IH 致机体损伤的主要原因,对 IH 相关氧化应激通路的研究也较多,随着近年来相关研究的深入,发现也可通过细胞凋亡、细胞自噬等信号通路多种途径引起系统损伤。现就 IH

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (1506RJZA253, 21JR1RA074)

作者单位: 730000 兰州大学第一临床医学院 (刘茹悦、祁梦雷、闫燕羽); 730000 兰州大学第一医院呼吸与危重症科 (刘维英)

通讯作者: 刘维英, 主任医师, 硕士生导师, 电子邮箱: lwy70828@126.com