

唾液生物标志物诊断全身疾病的研究进展*

杜信眉, 梁潇月, 周学东[△]

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】 唾液是由口腔腺体分泌产生的重要生物液体,具有多种功能。其为口腔组织提供清洁和保护,免受生物、机械和化学刺激,允许感知味觉和温度,并负责食物的初始消化。唾液的这些功能和性质归因于其中电解质、缓冲剂、蛋白质、糖蛋白和脂质的存在。最新研究发现唾液中的生物标志物与机体病理生理状态密切相关,表明唾液是药物监测和生物标志物筛选的理想生物流体。因此,唾液生物标志物可作为身体监测、定位疾病发生的工具,以实现疾病的早期诊断及对患者全身健康状态的评估。然而,目前唾液生物标志物在全身疾病诊疗过程中的具体应用还不广泛,对其评估标准的确立及机制的探究还不充分。本文就唾液生物标志物诊断全身疾病的最新研究进展作一综述。

【关键词】 唾液 生物标记 早期诊断 全身性疾病

Developments in Research on Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Systemic Diseases DU Xin-mei, LIANG Xiao-yue, ZHOU Xue-dong[△]. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

【Abstract】 Saliva, an important biological fluid secreted by oral glands, serves multiple functions. It performs cleaning and protective functions for oral tissues, safeguarding against biological, mechanical and chemical stimuli, while allowing for the sensory perception of taste and temperature. It is also responsible for the preliminary digestion of food. These functions and properties of saliva are attributed to the presence of electrolytes, buffers, proteins, glycoproteins, and lipids in saliva. Recent studies have found that saliva contains biomarkers that are closely connected with the pathophysiological status of the human body, suggesting that saliva makes an ideal biological fluid for drug monitoring and biomarker screening. Therefore, salivary biomarkers can be used as an instrument for physical monitoring and localization of the occurrence of diseases, thereby accomplishing early diagnosis of diseases and assessment of the overall health status of patients. However, the actual application of salivary biomarkers in the diagnosis and treatment of systemic diseases is still not widely available, and the establishment of evaluation criteria and the exploration of its mechanism are not sufficiently investigated. Herein, we reviewed the latest research findings on applying the salivary biomarkers in the diagnosis of systemic diseases.

【Key words】 Saliva Biomarkers Early diagnosis Systemic disease

唾液被视为口腔宿主防御系统的主要组成部分,构成抵抗物理、化学、生物刺激的第一道防线^[1]。随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学检测和定量方法的进步,唾液已成为检测疾病生物标志物的主要样本来源。唾液生物标志物包括口腔微生物群、RNA、DNA和蛋白质等生化指标^[2]。唾液作为身体的一面“镜子”,在口腔疾病、药物治疗等多领域,都可作为无创性诊断和监测的对象。

全唾液是一种很好的无创性诊断材料,富含丰富的生物标志物,包含遗传物质和蛋白质,一些研究表明其具有替代血液用于监测、预后和治疗多种常见疾病的潜能^[2],与血液相比,唾液化合物保质期相对较长,收集速度快、简单、无创,适用于家庭治疗以及流行病学研究。且唾液易于储存和运输,不会凝结,可反映个人当前的生理

状态。由于无须使用针头,非侵入性样本采集,患者不仅会感到舒适,焦虑水平降低,还可避免经皮损伤和自噬的风险^[2-3],所以唾液检测手段已被广泛应用^[1]。唾液和全身性疾病之间的密切关系,使唾液成为一个有用的生物标志物库。为了更好地理解唾液生物标志物及其在全身疾病中的应用,本文就唾液生物标志物诊断全身疾病的已有研究进行探讨。

1 唾液生物学特征研究

唾液是唾液腺分泌的微酸性口腔液(pH6~7),由94%~99%水、0.2%无机物质、0.5%有机物质及多种其他细胞元素组成^[1]。其中包含的大量生物标志物可用于早期检测和监测口腔疾病,如龋病、牙周病。最新研究表明,在全身疾病,如乳腺癌、肺癌、胃癌和胰腺癌中^[2-4],唾液生物标志物也可在诊疗中发挥作用。唾液中发现了多种蛋白质组、转录组和微生物标志物,这些标志物是口腔

* 国家自然科学基金(No. 81870754)和口腔疾病研究国家重点实验室交叉研究项目(No. 2022KXK0402)资助

[△] 通信作者, E-mail: zhouxd@scu.edu.cn

和全身疾病的有效指标^[5]。除了唾液腺中合成的分子外,唾液还包括龈沟液、血清渗出液、上皮细胞、白细胞和许多微生物。唾液在维持口腔内稳态方面起着重要作用^[5-6]。

唾液中的主要润滑化合物是黏蛋白,它是高度糖基化的糖蛋白^[7]。唾液的缓冲能力主要归因于其中的三种成分:碳酸氢盐、磷酸盐和蛋白质缓冲液^[8]。碳酸酐酶等有助于维持唾液pH值,对抵抗细菌产生的酸很重要^[9]。唾液免疫球蛋白可中和病毒和毒素^[10]。而钙、磷酸盐和碳酸氢盐等唾液中的无机成分通过防止牙釉质脱矿和促进再矿化而参与牙齿保护^[11]。唾液通过消化酶淀粉酶促进消化过程,淀粉酶将碳水化合物分解成糖,而脂肪酶则启动脂肪消化。全面分析和鉴定人类唾液各组分是发现和监测与人类健康和疾病状态相关的唾液生物标志物的第一步。唾液生物标志物的发现为个性化医疗奠定了基础。

2 与唾液相关的全身疾病

全身疾病包含种类比较多,是一种引起全身各处器官组织发生病变的疾病,与唾液相关的主要有发育性疾病、感染性疾病、代谢性疾病、肿瘤、神经系统疾病及职业病等^[12]。发育性疾病是在胚胎发育期间由于遗传或环境因素所导致的。其大多属于罕见病,诊断具有挑战性。临床评估、实验室测试、影像学研究必不可少,但往往不能令人满意。2018年我国公布了第一批罕见病名录^[9],其中与唾液腺相关的发育性疾病主要包括:外胚层发育不良^[10]、泪腺唾液腺发育不全^[12]、耳廓-泪-牙-指综合征^[11]等。感染性疾病是指细菌、病毒等病原体侵入患者机体后,通过循环系统进入全身,可累及肺部、皮肤、关节等全身部位。这些疾病对唾液流速流量和成分均有影响^[13]。目前诊断感染性疾病高准确率的常规方法包括——抽血化验、内镜活检、尿液以及组织病理学分析,但易对患者造成侵入性和不适,不适合广泛筛选^[14]。在流行病学研究和新冠疫情期更广泛地应用唾液筛查人群中的乙型肝炎病毒(HBV)、戊型肝炎病毒(HEV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、幽门螺杆菌(*Hp*),为疾病快速、安全诊断提供了新思路^[12]。代谢性疾病中物质代谢过程的紊乱,可影响到全身各个组织器官包括唾液腺的功能,如舍格伦综合征、糖尿病等^[14-15]。

肿瘤仍然是导致死亡的主要原因之一。早发现、早诊断对提高生存率至关重要。唾液中含有肿瘤生物标志物,有研究表明唾液可用于检测肺癌、胰腺癌、乳腺癌、胃癌、口腔鳞癌^[16-18]。神经系统疾病是指中枢和外周神经系统的功能障碍,其临床表现及治疗手段具有多样性,早

期疾病检测对介入患者治疗至关重要;已有研究表明阿尔茨海默病(AD)、帕金森病、亨廷顿病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、多发性硬化(MS)、自闭症谱系障碍(ASD)等神经系统疾病^[19-25]可以运用唾液生物标志物进行诊断和治疗。职业病是劳动者在职业活动中接触粉尘、放射性物质和其他有毒、有害物质等而引起的疾病,其中职业性重金属中毒,是指在重金属环境中工作而引起的职业病^[26],常见的重金属包括苯、铅、汞、镉、镍等。重金属污染对人体代谢产生了一系列不良影响,它们可能积聚在肝脏、心脏、肾脏和大脑等生命体器官中,扰乱正常生物功能^[26-27]。唾液中积累的重金属可通过加重氧化应激,诱导口腔黏膜细胞凋亡和口腔溃疡。

3 唾液预测和诊断全身性疾病

3.1 发育性疾病

3.1.1 外胚层发育不良 外胚层发育不良是胚胎发育过程中出现外胚层结构异常,牙齿、头发和汗腺形成明显减少。患者经常出现声音粗哑、吞咽困难等症状。唾液分泌减少也是其临床表现之一^[9-10]。SEMMLER等^[10]系统地研究唾液减少量与发声过程中的不同因素(发声频率、声音折叠动力学、声音信号、语音图表现等)之间的相关性,发现流涎减少可能导致语音质量下降。唾液其他特性如稠度(即弹性、黏度等)对发音过程和声学结果也有影响。

3.1.2 泪腺唾液腺发育不全 泪腺唾液腺发育不全是一种常染色体显性遗传的先天性缺陷^[12]。大唾液腺、泪腺发育障碍或缺失是其主要临床表现。研究表明泪腺和唾液腺的正常发育需*FGF10*的两个拷贝,*FGF10*基因位于染色体区域5p13.p12,约86.18 kb,由3个外显子组成^[12, 28]。WADE等^[27]通过唾液转录组学分析发现*FGF10*基因在泪腺和唾液腺发生中的表达,提示检测到了一种新的致病性变体。有研究还发现该基因有11个突变与泪腺唾液腺发育不全综合征相关,支持了*FGF10*在泪腺和唾液腺发生中的重要性^[28]。

3.1.3 耳廓-泪-牙-指综合征 耳廓-泪-牙-指综合征是一种累及多系统的遗传性疾病。患者常常表现为泪腺和唾液腺先天发育不良或闭塞、杯状耳、听力损失、视力异常、牙异常等。患者出现泪液异常、由于涎腺发育不全引起的口干症、龋齿或牙缺损^[12]。研究发现^[29]耳廓-泪-牙-指综合征与*FGF10*基因突变有关,该基因编码FGF配体。*FGF10*基因突变也会导致肾上腺和唾液腺发育不全,这是一种等位性疾病^[18, 29]。对该病患者唾液基因组学的研究有助于识别不同基因的突变,实现所需的预期指导、准确的遗传咨询和家庭检测,并尽可能保留牙列。

3.2 感染性疾病

3.2.1 乙型肝炎 乙型肝炎患者的唾液、龈沟液含有核心抗体,可作为筛查乙型肝炎的介质^[13]。测定唾液中抗甲型肝炎病毒的抗体,并与血清中该抗体比较,吻合度极高,说明唾液也可用于检测甲型肝炎抗体^[13, 30]。研究发现,可以通过评估唾液中病毒载量来诊断急性HBV感染^[30]。HBV通过体液(如尿液、汗液、眼泪和唾液)水平传播^[13],但口腔疾病也可能通过唾液影响HBV的传染性。隐性性出血是HBV中DNA经唾液传播的主要途径,尤其在患有牙周病老年人中,可能导致HBV水平传播^[31]。

3.2.2 HIV HIV是人类获得性免疫缺陷综合征的病原体。研究发现唾液中存在一种或多种抑制HIV感染的因子,在健康人群和HIV感染者唾液中抗病毒活性有差异^[32]。

3.2.3 Hp Hp感染是与多种胃肠病的发生密切相关的慢性感染性疾病。其与胃炎、消化性溃疡和胃腺瘤的发生密切相关, Hp可以侵袭胃黏膜和胃淋巴结,也可通过引发慢性炎症间接发挥作用^[33]。除胃以外,口腔是Hp又一定植部位^[33]。有研究表明可以在大多数胃炎患者唾液样本中成功扩增和检测到Hp,在胃炎发生之前, Hp感染的起始定植部位可能是口腔,而口腔内分泌物可能是Hp传播的重要途径;唾液中检测到的Hp是胃黏膜免疫状态下的可靠标志^[33]。

通过在唾液标本中的免疫分析^[33],可以诊断传染病,如甲型、乙型和丙型肝炎,麻疹,腮腺炎,风疹, HIV和Hp感染。通过唾液抗体检测可以更好地了解传染病发生、及其在儿童等风险群体中的传播情况,因此唾液可以在传染病监控中发挥重要作用。

3.3 代谢性疾病

3.3.1 舍格伦综合征 舍格伦综合征是一种全身自体免疫病,以唾液腺和泪腺慢性炎症浸润为特征,又称干燥综合征^[14]。口干是该病的主要症状。唾液腺主要受脑干神经调节,出现故障时,唾液分泌不足可能会导致多种形式的口干或眼干。CB1受体表达于支配颌下腺的胆碱能神经元的轴突^[34]。ANDREIS等^[34]使用免疫组织化学方法检测了舍格伦综合征患者颌下腺中CB1受体的表达,这些CB1受体被内源性脂质激活,减少乙酰胆碱释放,从而减少基础唾液分泌。因此, CB1受体表达量的变化可以用来诊断舍格伦综合征的发生及进展^[34]。

3.3.2 糖尿病 糖尿病是一种慢性代谢紊乱,严重者会导致多器官损伤和衰竭^[15]。糖尿病患者的微血管疾病和神经病变会导致内皮功能障碍和微循环恶化,这些情况可能会损害唾液的分泌和合成。RAHIOTIS等^[14]研究发现,

2型糖尿病(T2DM)患者的唾液流速和缓冲能力较低,唾液流速和缓冲能力可反映T2DM的代谢情况。抵抗素是富含半胱氨酸蛋白家族的多肽^[14],通过减少GLUT4易位,抑制细胞表面的葡萄糖转运,从而破坏胰岛素信号。对T2DM的研究^[14]强调,唾液抵抗素浓度可以作为诊断疾病和预测并发症发生的生物标志物。妊娠期糖尿病(GDM)是一种不同程度碳水化合物不耐症,最初诊断于妊娠中期或晚期^[35]。该病发生率在1%~25%^[35]。脂肪因子是许多稳态系统中参与生存过程的介质因子,包括能量稳态、炎症反应、胰岛素分泌调节和胰岛素敏感性。有研究发现妊娠期间胰岛素抵抗可能与脂肪因子分泌的变化有关^[35]。GÜRLEK等^[35]发现, GDM患者的血清和唾液样本中抵抗素高于相同年龄、妊娠期和胎龄的健康孕妇。在妊娠期24~28周之间测定唾液抵抗素,可作为一种替代、无应激、无创的GDM筛查技术进行研究^[36]。

3.4 肿瘤

3.4.1 非小细胞肺癌(NSCLC) NSCLC是全球癌症死亡的主要原因之一^[16]。LI等^[15]发现了一种超短循环肿瘤DNA(usctDNA),在NSCLC患者的血浆和唾液中的大小约为40~60 bp。可通过电场诱导释放和测量技术有效检测这些usctDNA分子^[37]。

3.4.2 胰腺癌 胰腺癌仍然是预后最差的癌症之一,其五年生存率仍低于5%。各种组学技术揭示了唾液中的生物标志物对胰腺癌的检测能力^[38]。ASAI等^[38]基于毛细管电泳质谱的代谢组学技术定量代谢物三种多胺——精胺、N1乙酰精胺和N1乙酰精氨酸以及2-氨基丁酸,观察到胰腺癌患者唾液样本中其浓度表现出显著差异。

3.4.3 乳腺癌 乳腺癌在全球女性病死率结构中始终排名第一(占恶性肿瘤死亡的15.5%)。研究发现乳腺癌患者唾液中白介素(IL)-2的水平显著升高;其次,唾液中IL-6变化水平最大,其在乳腺癌早期和晚期的唾液中都会增加^[39]。在早期阶段, IL-6在唾液中含量增加了2.3倍,在晚期阶段,其唾液中含量增加了7.9倍^[39]。BEL'SKAYA等^[40]发现乳腺癌患者唾液中总蛋白、尿素、尿酸、 α -氨基酸和脂质过氧化产物的总含量以及代谢和抗氧化酶(尤其是过氧化氢酶CAT)的活性发生了显著变化。乳腺癌患者唾液中多胺和氨基酸浓度高于对照组^[40]。唾液中 α -氨基酸的总含量在乳腺癌患者组中普遍增加,并取决于疾病的分期^[39-40]。

3.4.4 胃癌 胃癌是世界上第四常见的癌症,也是致死率第二高的癌症。唾液蛋白指纹已被初步用于胃癌的早期诊断^[17]。KOOPIAE等^[16]采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术,检查了胃癌患者23份唾液样品和健康志

愿者的18份唾液样品,从胃癌患者唾液中分析蛋白质的质量峰。四种蛋白质(相对分子质量1 472.78、2 936.49、6 556.81和7 081.17)的质量峰在胃癌组和正常组中存在显著差异。胃癌组1472.78蛋白的质量峰明显高于对照组,而6 556.81蛋白的质量峰低于对照组。研究结果提示通过对蛋白质的质量峰进行比较分析,可以分别建立胃癌和非胃癌的蛋白质表达质谱诊断模型,从而为预测早期胃癌提供了新的工具。XIAO等^[41]采用串联质谱标记定量法对胃癌患者的唾液进行差异蛋白质组学分析,通过淀粉酶裂解和高通量定量蛋白质组技术成功发现了48个蛋白质。

3.4.5 口腔鳞状细胞癌 口腔鳞状细胞癌的唾液生物标志物主要包括Cyfra 21-1(细胞角蛋白的片段)、组织多肽抗原(TPS)和癌症抗原125(CA-125)^[18]。而唾液中的IL-8和皮下脂肪组织水平的升高在诊断口腔鳞状细胞癌中表现出最高敏感性和特异性^[18,42]。

3.5 神经系统疾病

3.5.1 AD AD是一种进展缓慢、非线性、逐渐认知恶化和记忆丧失的疾病,影响着全世界数百万人^[19]。研究表明,唾液有可能成为AD诊断的非侵入性生物标志物来源^[19]。有报告称,来自中枢神经系统的蛋白质被分泌到唾液中^[43]。此外,研究表明,血液中的蛋白质可以通过被动扩散、主动转运或微滤进入唾液,因而大多数血液生物标志物也可以在唾液中找到。一些AD生物标志物,如A β 42、tau、A-突触核蛋白、唾液乳铁蛋白、乙酰胆碱酯酶、蛋白质羰基水平,都在唾液腺中表达或产生^[43]。

3.5.2 HD HD是一种常染色体显性神经元疾病^[20]。在HD中,突变的亨廷顿蛋白被蛋白酶处理以释放N-末端聚谷氨酰胺序列,这些释放的片段可以干扰转录并触发神经变性。COREY-BLOOM等^[20]使用ELISA在HD患者和健康对照的唾液中成功检测到Htt蛋白。与对照组相比,从HD患者获得的唾液样品中的总Htt蛋白浓度显著增加。此外,前显性HD患者唾液中突变Htt的浓度亦显著增加。因此,唾液Htt可以作为HD的早期检测生物标志物。

3.5.3 ALS ALS最初表现为肌肉无力,随后在疾病过程中逐渐瘫痪,最终导致死亡,是一种运动神经元退化性疾病。嗜铬粒蛋白A(CgA)是一种神经内分泌蛋白,调节钙、血管收缩,调节葡萄糖代谢和储存,抗菌、抗真菌,是神经内分泌系统的主要调节剂。多项研究^[22]将CgA与ALS的病理特征联系起来。OBAYASHI等^[44]使用YK070嗜铬粒蛋白A试剂盒,发现与健康对照、中度ALS患者和血管性痴呆患者相比,ALS终末期患者的唾液CgA水平显著升高。

3.5.4 MS MS是一种由中枢神经系统的神经变性、炎症性脱髓鞘导致的疾病^[23]。ADAMASHVILI等^[45]使用ELISA确定,与健康对照组相比,复发性缓解型MS患者唾液中人类白细胞抗原II类(HLA II类)的浓度显著升高。他们还监测了对干扰素1- α (一种常用于治疗MS的药物)反应的可溶性HLA II类唾液水平。可溶性HLA II类浓度在对干扰素1- α 治疗反应后增加,MRI对比增强显示病变减少,病程稳定。

3.5.5 ASD ASD是一种神经发育障碍。其临床表现为社交障碍、互动障碍和受限的重复行为模式^[24]。HICKS等^[46]进行了唾液miRNA图谱分析,与健康个体相比,他们发现了ASD患者唾液中14种差异表达的miRNA: miR-23a-3p、miR-27a-3p、miR-30e-5p和miR-32-5p下调,而miR-140-3p、miR2467-5p、miR-218-5p、miR-28-5p、miR-335-3p、miR-628-5p、miR-7-5p、miR-191-5p、MIR127-3p和miR-3529-3p上调。

3.5.6 神经精神障碍 精神分裂症、双相情感障碍都属于神经精神障碍^[25],IAVARONE等^[47]进行了唾液蛋白质组分析,发现与健康对照相比,精神分裂症和双极化患者的唾液中有8种免疫系统相关蛋白升高。所鉴定的蛋白是防御素 α -1e4、S100A12、半胱氨酸蛋白酶抑制剂A和半胱氨酸蛋白酶抑制剂B的S衍生物(谷胱甘肽化和半胱氨酸化)。除了防御素3在双相障碍中表现出轻微的非显著性下降外,这两种障碍中的防御素均显著增加。上述所有蛋白都与先天免疫有关,因此表明精神分裂症和双相情感障碍患者存在免疫失衡^[47]。

3.6 职业性重金属中毒

铅(Pb)、锰(Mn)、锌(Zn)、硒(Se)等重金属,通常在全血中进行分析,用于人体暴露金属的生物监测^[26-27]。金属离子不仅被动地从腺体扩散到唾液,更是主动地进入唾液。因此,唾液在职业性重金属中毒的临床诊断中有潜在的用途。

锰暴露与帕金森病之间的关系早已被证实。严重表现为锥体外系紊乱,如行走不平衡、站立不稳和震颤^[48]。锰中毒的症状一旦确立,通常不可逆,在一定程度上反映神经结构的永久性损伤^[48]。因此,早期诊断对预防职业和环境中的锰中毒至关重要。唾液中的铅间接反映血浆中铅的含量,血浆反映体内的细胞外液,而唾液中铅则是由血浆中水和离子主动运输形成的。唾液中重金属变化与工作场所空气中重金属含量有关。长期、慢性接触焊接烟尘中的锰、铅作业中的铅、炼油厂中芳香烃类物质等,对唾液中锰、铅、锌、硒的浓度有显著影响^[26-27,48]。唾液的化学性质不同于血清、血浆,这为人类重金属毒性

暴露生化评估提供了一种新手段。

4 小结与展望

利用唾液作为诊断疾病的样品已有约100年的历史,但早期的应用很不普遍,而且诊断指标的重要性和准确性都不能在诊断学上具有一席之地。近30年来,用唾液诊断疾病、中毒及吸毒等应用逐渐广泛。尤其是过去10年中,使用唾液作为诊断媒介越来越为人们所接受,对新技术的尝试也逐渐增加,包括DNA微阵列技术、蛋白组学分析、纳米技术等。由于口腔是一个复杂的微生态环境,口腔中约700多种口腔微生物,在其中代谢,可能改变唾液成分和唾液pH,影响唾液物质的检测。口腔微小的损伤导致少量血液和血液成分直接进入唾液,可能出现一些指标的假阳性。因此,唾液作为诊断生物样本,大多数分析技术仍然处于探索试验阶段。

唾液含有多种蛋白质及遗传分子,如细菌、酶类、激素、抗体、生长因子等,其成分与含量的变化与机体病理生理状态密切相关,利用唾液生物标志物发现和监测人类健康状态及相关疾病的发生发展是当前国内外研究的前沿。但利用唾液生物标志物诊疗疾病仍处于早期探索阶段,对于不同生物标志物针对性诊疗相关疾病的临床数据采集仍不充分,对其应用的普适性及准确性仍有待探究。能否及早破译通过唾液生物标志物进行疾病检测的科学原理和机制,从而寻找更加精准的疾病预警标志物并确定其临床诊断标准,是未来将唾液生物标志物诊断方法从口腔扩展到全身,成为各类疾病预测和疗效判断的关键。

口腔健康与全身健康有着紧密的关联,而实现高效、精准、舒适化的口腔与全身疾病系统化医疗将是未来口腔医学发展的重要方向。唾液生物标志物诊疗疾病的研究将成为关键环节,应充分利用我国丰富的患者资源,深入探索唾液生物标志物诊疗口腔及全身疾病的机制,确定相应的临床诊断标准,探究可能的治疗靶点,从而将基础研究成果最终运用到临床诊疗中,以对全民口腔健康做出更大贡献。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LI Y, REN B, PENG X, *et al.* Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Mol Oral Microbiol*, 2020, 35(4): 141–145. doi: 10.1111/omi.12289.
- [2] KACZOR-URBANOWICZ K E, MARTIN CARRERAS-PRESAS C, ARO K, *et al.* Saliva diagnostics--current views and directions. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(5): 459–472. doi: 10.1177/1535370216681550.
- [3] NONAKA T, WONG D T W. Saliva diagnostics. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2022, 15(1): 107–121. doi: 10.1146/annurev-anchem-061020-123959.
- [4] KACZOR-URBANOWICZ K E, WEI F, RAO S L, *et al.* Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872(1): 49–59. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.05.007.
- [5] HAUSER B R, AURE M H, KELLY M C, *et al.* Generation of a single-cell RNAseq Atlas of murine salivary gland development. *iScience*, 2020, 23(12): 101838. doi: 10.1016/j.isci.2020.101838.
- [6] THAMADILOK S, CHOI K S, RUHL L, *et al.* Human and nonhuman primate lineage-specific footprints in the salivary proteome. *Mol Biol Evol*, 2020, 37(2): 395–405. doi: 10.1093/molbev/msz223.
- [7] LYNGE PEDERSEN A M, BELSTRØM D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*, 2019, 80 Suppl 1: S3–S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- [8] DEY A K, KUMAR B, SINGH A K, *et al.* Salivary proteome signatures in the early and middle stages of human pregnancy with term birth outcome. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8022. doi: 10.1038/s41598-020-64483-6.
- [9] 段小红. 口腔罕见病名录(第一版). *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(7): 494–500. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20200226-00092.
- [10] SEMMLER M, KNIESBURGES S, PELKA F, *et al.* Influence of reduced saliva production on phonation in patients with ectodermal dysplasia. *J Voice*, 2021, S0892-1997(21): 00206–X. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.06.016.
- [11] RYU Y H, KYUN CHAE J, KIM J W, *et al.* Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: a novel mutation in a Korean family and review of literature. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1412. doi: 10.1002/mgg3.1412.
- [12] GILANY K, MOHAMADKHANI A, CHASHMNIAM S, *et al.* Metabolomics analysis of the saliva in patients with chronic hepatitis B using nuclear magnetic resonance: a pilot study. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(9): 1044–1049. doi: 10.22038/ijbms.2019.36669.8733.
- [13] CIFUENTES M, DEL BARRIO-DÍAZ P, VERA-KELLET C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2018, 179(5): 1056–1061. doi: 10.1111/bjd.16442.
- [14] RAHIOTIS C, PETRAKI V, MITROU P. Changes in saliva characteristics and carious status related to metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Dent*, 2021, 108: 103629. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103629.
- [15] LI F, WEI F, HUANG W L, *et al.* Ultra-short circulating tumor DNA (uscDNA) in plasma and saliva of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2041. doi: 10.3390/cancers12082041.
- [16] KOOPAIE M, GHAFOURIAN M, MANIFAR S, *et al.* Evaluation of CSTB and DMBT1 expression in saliva of gastric cancer patients and controls. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 473. doi: 10.1186/s12885-022-09570-9.
- [17] GARLEY M, DZIEMIAŃCZYK-PAKIEŁA D, RATAJCZAK-WRONA W, *et al.* NETs biomarkers in saliva and serum OSCC patients: one hypothesis, two conclusions. *Adv Med Sci*, 2022, 67(1): 45–54. doi: 10.1016/j.advms.2021.12.004.
- [18] BERMEJO-PAREJA F, DEL SER T, VALENTÍ M, *et al.* Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(8): 1196–1204. doi: 10.1002/alz.12107.
- [19] SCHRÖDER J B, MARIAN T, CLAUS I, *et al.* Substance P saliva

- reduction predicts pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2019, 10: 386. doi: 10.3389/fneur.2019.00386.
- [20] COREY-BLOOM J, FISCHER R S, KIM A, *et al.* Levels of interleukin-6 in saliva, but not plasma, correlate with clinical metrics in Huntington's disease patients and healthy control subjects. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6363. doi: 10.3390/ijms21176363.
- [21] JAMES E, ELLIS C, BRASSINGTON R, *et al.* Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 5(5): CD006981. doi: 10.1002/14651858.CD006981.pub3.
- [22] MANCONI B, LIORI B, CABRAS T, *et al.* Top-down proteomic profiling of human saliva in multiple sclerosis patients. *J Proteomics*, 2018, 187: 212–222. doi: 10.1016/j.jprot.2018.07.019.
- [23] YAO L, FU H, BAI L, *et al.* Saliva nitrite is higher in male children with autism spectrum disorder and positively correlated with serum nitrate. *Redox Rep*, 2021, 26(1): 124–133. doi: 10.1080/13510002.2021.1959133.
- [24] KUŁAK-BEJDA A, WASZKIEWICZ N, BEJDA G, *et al.* Diagnostic value of salivary markers in neuropsychiatric disorders. *Dis Markers*, 2019, 2019: 4360612. doi: 10.1155/2019/4360612.
- [25] PAKNEJAD B, SHIRKHANLOO H, ALIOMRANI M. Is there any relevance between serum heavy metal concentration and BBB leakage in multiple sclerosis patients? *Biol Trace Elem Res*, 2019, 190(2): 289–294. doi: 10.1007/s12011-018-1553-1.
- [26] MAYANS L. Lead poisoning in children. *Am Fam Physician*, 2019, 100(1): 24–30.
- [27] WADE E M, PARTHASARATHY P, MIJ, *et al.* Deletion of the last two exons of FGF10 in a family with LADD syndrome and pulmonary acinar hypoplasia. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30(4): 480–484. doi: 10.1038/s41431-021-00902-0.
- [28] ZHANG Y, FONS J M, HAJIHOSEINI M K, *et al.* An essential requirement for Fgf10 in pinna extension sheds light on auricle defects in LADD syndrome. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 609643. doi: 10.3389/fcell.2020.609643.
- [29] VICIONI-MARQUES F, MEIRELES DE SOUSA S S, De CARVALHO F K, *et al.* Oro-dental findings in patients with lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *J Dent Child (Chic)*, 2019, 86(1): 53–60.
- [30] GHARAVI M, ESMAELI M. Evaluation of HBs-Ag and anti-HBc levels in serum and saliva of patients with hepatitis B. *Med J Islam Repub Iran*, 2020, 34: 101. doi: 10.34171/mjiri.34.101.
- [31] RIEDEL T, HAGENEDER S, SURMAN F, *et al.* Plasmonic hepatitis B biosensor for the analysis of clinical saliva. *Anal Chem*, 2017, 89(5): 2972–2977. doi: 10.1021/acs.analchem.6b04432.
- [32] BYRNE C M, JOHNSTON C, OREM J, *et al.* Examining the dynamics of Epstein-Barr virus shedding in the tonsils and the impact of HIV-1 coinfection on daily saliva viral loads. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(6): e1009072. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009072.
- [33] ŠELIGOVÁ B, LUKÁČ L, BÁBELOVÁ M, *et al.* Diagnostic reliability of nested PCR depends on the primer design and threshold abundance of *Helicobacter pylori* in biopsy, stool, and saliva samples. *Helicobacter*, 2020, 25(2): e12680. doi: 10.1111/hel.12680.
- [34] ANDREIS K, BILLINGSLEY J, NAIMI SHIRAZI K, *et al.* Cannabinoid CB1 receptors regulate salivation. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14182. doi: 10.1038/s41598-022-17987-2.
- [35] GÜRLEK B, ÇOLAK S. Saliva resistin as a screening marker of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(4): 324–327. doi: 10.1080/09513590.2020.1807504.
- [36] AHMADI-MOTAMAYEL F, FATHI S, GOODARZI M T, *et al.* Comparison of salivary antioxidants and oxidative stress status in gestational diabetes mellitus and healthy pregnant women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(8): 1485–1490. doi: 10.2174/1568026620666201022151059.
- [37] LI N, GUHA U, KIM C, *et al.* Longitudinal monitoring of EGFR and PIK3CA mutations by saliva-based EFIRM in advanced NSCLC patients with local ablative therapy and osimertinib treatment: two case reports. *Front Oncol*, 2020, 10: 1240. doi: 10.3389/fonc.2020.01240.
- [38] ASAI Y, ITOI T, SUGIMOTO M, *et al.* Elevated polyamines in saliva of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2): 43. doi: 10.3390/cancers10020043.
- [39] LENGACHER C A, REICH R R, PATERSON C L, *et al.* A large randomized trial: effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for breast cancer (BC) survivors on salivary cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(1): 39–49. doi: 10.1177/1099800418789777.
- [40] BEL'SKAYA L V, SARF E A, KOSENOK V K. Analysis of saliva lipids in breast and prostate cancer by IR spectroscopy. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1325. doi: 10.3390/diagnostics11081325.
- [41] XIAO H, ZHANG Y, KIM Y, *et al.* Differential proteomic analysis of human saliva using tandem mass tags quantification for gastric cancer detection. *Sci Rep*, 2016, 6: 22165. doi: 10.1038/srep22165.
- [42] CHEN Z, WONG P Y, NG C W K, *et al.* The intersection between oral microbiota, host gene methylation and patient outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3425. doi: 10.3390/cancers12113425.
- [43] TVARIJONAVICIUTE A, ZAMORA C, CERON J J, *et al.* Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(10): 3437–3444. doi: 10.1007/s00784-020-03214-7.
- [44] OBAYASHI K, SATO K, SHIMAZAKI R, *et al.* Salivary chromogranin A: useful and quantitative biochemical marker of affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Intern Med*, 2008, 47(21): 1875–1879. doi: 10.2169/internalmedicine.47.1278.
- [45] ADAMASHVILI I, MINAGAR A, GONZALEZ-TOLEDO E, *et al.* Soluble HLA measurement in saliva and cerebrospinal fluid in Caucasian patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 13. doi: 10.1186/1742-2094-2-13.
- [46] HICKS S D, IGNACIO C, GENTILE K, *et al.* Salivary miRNA profiles identify children with autism spectrum disorder, correlate with adaptive behavior, and implicate ASD candidate genes involved in neurodevelopment. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 52. doi: 10.1186/s12887-016-0586-x.
- [47] IAVARONE F, MELIS M, PLATANIA G, *et al.* Characterization of salivary proteins of schizophrenic and bipolar disorder patients by top-down proteomics. *J Proteomics*, 2014, 103: 15–22. doi: 10.1016/j.jprot.2014.03.020.
- [48] WANG D, DU X, ZHENG W. Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. *Toxicol Lett*, 2008, 176(1): 40–47. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.10.003.

(2022-06-23 收稿, 2022-11-23 修回)

编辑 余琳

