

内皮发育调节基因-1在2型糖尿病加重牙周炎机制中的研究进展

马 倩, 李 涵*

重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

收稿日期: 2024年4月11日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

摘 要

牙周炎是成人牙齿脱落的主要原因, 糖尿病是公认的牙周炎危险因素。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)牙周炎的致病机制尚未完全阐明。内皮发育调节基因-1 (DEL-1)是一种多功能蛋白, 可调节包括牙周炎在内的炎症性疾病的不同阶段。本文通过回顾相关文献, 综述DEL-1与T2DM牙周炎的相关性研究, 旨在为研究T2DM加重牙周炎的可能机制以及T2DM牙周炎潜在治疗策略提供新的见解。

关键词

内皮发育调节基因-1, 牙周炎, 2型糖尿病, 炎症消退, 牙周再生

The Advancement of Research on Developmental Endothelial Locus-1 in the Pathogenesis of Periodontitis Exacerbated by Type 2 Diabetes Mellitus

Qian Ma, Han Li*

Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 11th, 2024; accepted: May 4th, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Periodontitis is a leading cause of tooth loss in adults, with diabetes being identified as a signifi-

*通讯作者。

文章引用: 马倩, 李涵. 内皮发育调节基因-1 在 2 型糖尿病加重牙周炎机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 519-523. DOI: 10.12677/acm.2024.1451457

cant risk factor for its development. The exact pathogenesis of periodontitis in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains unclear. Developmental endothelial locus-1 (DEL-1) is a versatile protein involved in the regulation of various inflammatory diseases, including periodontitis. By reading the relevant literature, this paper reviews the relationship between DEL-1 and T2DM periodontitis, in order to provide new insights into the possible mechanism of T2DM aggravating periodontitis and the potential treatment strategy of T2DM periodontitis.

Keywords

Developmental Endothelial Locus-1, Periodontitis, Type 2 Diabetes Mellitus, Inflammation Resolution, Periodontal Regeneration

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周炎是一种高度流行的炎症性口腔疾病,它会导致牙周结缔组织的破坏和牙槽骨的丢失,是成人牙齿脱落的主要原因[1]。糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占糖尿病的90%~95% [2]。糖尿病是公认的牙周炎危险因素。流行病学研究表明,糖尿病患者牙周炎的患病率和严重程度明显高于非糖尿病患者[3]。到目前为止,T2DM牙周炎的致病机制尚未完全阐明。内皮发育调节基因-1 (DEL-1)是一种多功能蛋白,可以调节包括牙周炎在内的炎症性疾病的不同阶段[4]。学者发现慢性牙周炎合并T2DM患者唾液的DEL-1水平低于单纯牙周炎患者[5] [6]。提示DEL-1可能参与T2DM加重牙周炎的机制。本文就DEL-1与T2DM牙周炎相关性研究作一综述,旨在为研究T2DM加重牙周炎的可能机制以及T2DM牙周炎潜在治疗策略提供新的见解。

2. DEL-1 的结构和来源

DEL-1是一种52-kDa多结构域多功能的蛋白,由三个N端表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样重复序列(E1~E3)和2个C端盘状I样结构域(C1~C2)组成,DEL-1也被命名为EGF样重复序列和盘状I样结构域3 (EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3, EDIL3) [7]。

DEL-1由不同的驻组织细胞分泌,如内皮细胞、间充质干细胞和某些巨噬细胞亚群[4]。主要在脑、肺和牙周组织中表达[4]。

3. DEL-1 对 T2DM 牙周炎的间接调节作用

在T2DM牙周炎中,DEL-1蛋白分泌减少,导致其介导的胞葬作用受损,牙周组织中产生的凋亡细胞不能被巨噬细胞等吞噬细胞及时清除,释放炎症介质、活性氧和结缔组织降解酶等而导致牙周损害,同时上调促炎因子,下调抗炎因子。共同促进了T2DM牙周炎的发展[8]。

DEL-1蛋白的多结构域可以发挥多种不同的功能,调节包括牙周炎在内的炎症性疾病的不同阶段[4]:

① 调节中性粒细胞在骨髓中的产生;② 控制中性粒细胞在炎症组织中的募集;③ 促使中性粒细胞完成功能后成为凋亡细胞被清除。

调节中性粒细胞在骨髓中的产生:外周感染或炎症刺激骨髓中髓系细胞的产生(骨髓生成),这对感染或炎症期间消耗的外周中性粒细胞的补充至关重要,这个涉及外周和骨髓之间反馈循环的过程被称为紧

急骨髓生成,是免疫和炎症中一种重要的动态平衡机制[9]。造血干细胞龕中有不同的细胞,即小动脉内皮细胞、成骨细胞系的细胞、富含 CXCL12 的网状细胞 CAR (产生 DEL-1) [4]。龕中的 DEL-1 与造血干细胞的 $\beta 3$ 整合素相互作用,促进造血干细胞的长期增殖和向髓系细胞分化[10]。

控制中性粒细胞在炎症组织中的募集: DEL-1 的 EGF 样重复序列可以与 $\beta 2$ 整合素结合, $\beta 2$ 整合素是具有不同 CD11 亚基和共同 CD18 亚基的异源二聚体分子[11] [12]。CD11a/CD18 (LFA-1; $\alpha L\beta 2$ 整合素)能介导白细胞与血管内皮的粘附,促进白细胞在血管壁移行,在白细胞募集到感染或炎症组织中起关键作用。当 DEL-1 与其结合时,可以抑制白细胞的粘附[13]。CD11b/CD18 (Mac-1; $\alpha M\beta 2$ 整合素)能介导白细胞在血管内皮上的爬行,寻找合适的移行部位。当 DEL-1 与其结合时,可以抑制白细胞的爬行[13]。

促使中性粒细胞完成功能后成为凋亡细胞被清除: DEL-1 通过其第二个 EGF 重复序列中的 RGD 基序与 αv 整合素相互作用,通过其盘状 I 样结构域与磷脂酰丝氨酸(PS)和粘多糖结合。凋亡细胞上的 PS 和巨噬细胞上的 $\alpha v\beta 3$ 整合素之间的分子 DEL-1 介导了吞噬细胞对凋亡细胞的胞葬作用。正常情况下,凋亡细胞会被巨噬细胞等吞噬细胞迅速清除,这一多步骤过程被称为胞葬作用。它促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化,使炎症消退,以维持内环境的稳态[4] [7]。DEL-1 结合粘多糖能使其沉积到胞外基质,在那里它可以被隔离并集中发挥功能(如与免疫细胞) [14]。

DEL-1 的抗炎作用仅限于依赖 IL-17 的炎症和自身免疫性疾病,如牙周炎,多发性硬化症,哮喘等[4] [15]。在稳定状态下,DEL-1 和 IL-17 之间的相互调节在中性粒细胞募集的保护和有害效应之间维持平衡,从而有助于动态平衡免疫。在老年或炎症性疾病中,平衡向 IL-17 倾斜,IL-17 可以直接下调 DEL-1 的表达,从而增强中性粒细胞的募集。DEL-1 水平低或缺乏与 IL-17 水平升高有关,从而易患 IL-17 驱动的炎症性疾病,如炎症性骨丢失[16] [17]。在人类或小鼠牙周炎中,炎症组织破坏部分归因于过量的中性粒细胞,中性粒细胞释放炎症介质、活性氧和结缔组织降解酶而导致牙周损害[18] [19]。牙周炎患者机械清创治疗后,龈沟液中的 DEL-1 蛋白浓度显著升高,从而导致临床炎症消退[7] [20]。同样,在小鼠牙周炎症消退过程中,DEL-1 mRNA 和蛋白的表达也上调。与牙周炎诱导期相比,炎症消退过程中 DEL-1 的回升与 TGF β 1 和 TGF β 2 蛋白和 mRNA 的上调有关,而促炎细胞因子 IL-6 和 IL-17 的表达则下调。DEL-1 的促胞葬功能使巨噬细胞重编程为促分解表型[7]。因此 DEL-1 不仅调控牙周炎的发生,而且参与牙周炎的消退。

同时,一些研究结果表明,db/db 小鼠腹膜和受损伤部位的巨噬细胞胞葬功能受损,使得伤口处的凋亡细胞负担增加,延长了炎症期,使伤口愈合变得复杂化[21] [22] [23] [24]。在近期的研究中,学者收集了合并糖尿病和单纯牙周炎患者的牙周组织,以证实中性粒细胞和巨噬细胞功能障碍在加重炎症损伤和抑制炎症消退中的作用。发现高糖环境会降低巨噬细胞的胞葬能力,加入重组 DEL-1 蛋白能够恢复大部分巨噬细胞的胞葬能力。表明在 T2DM 小鼠中,凋亡中性粒细胞和 NETs 积累加速了牙周炎进展,它们的延迟清除阻碍了炎症的消退。这一过程和 DEL-1 表达降低及其介导的胞葬作用受损相关[8]。

4. DEL-1 对 T2DM 牙周炎的直接调节作用

在 T2DM 牙周炎中,DEL-1 蛋白除了作为桥接分子介导胞葬作用间接促进炎症消退和牙槽骨再生外,DEL-1 还能直接作用于牙周膜干细胞,促进其在高糖炎症环境下的成骨分化,从而促进牙槽骨的再生。

牙周炎的临床表现有不同程度的牙槽骨吸收和附着丧失。在慢性牙周炎中,DEL-1 作为一种抗炎蛋白,可以通过独立于 LFA-1 整合素的机制,直接调节破骨细胞的分化和功能[25]。在机制上,DEL-1 以 Mac-1 整合素依赖的方式抑制 NFATc1 的表达,NFATc1 是破骨细胞形成的主要调节因子[25]。另外有研究表明 DEL-1 还可激活 $\beta 3$ 整合素-FAK-ERK1/2-RUNX2 途径,促进牙周炎患者 MC3T3-E1 细胞和原代颌骨成骨细胞的成骨分化[26]。以上研究表明 DEL-1 可以通过直接作用于破骨细胞和成骨细胞来抑制骨

丢失。

在 T2DM 牙周炎中,除了研究 DEL-1 作为桥接分子介导巨噬细胞胞葬作用外,最近还有研究表明了 DEL-1 的直接促成骨作用。学者表明,高糖和炎症环境会抑制牙周膜干细胞的成骨分化,外源性重组 DEL-1 蛋白能在一定程度上促进牙周膜干细胞在高糖和炎症环境中的成骨分化。在体内小鼠实验性 T2DM 牙周炎炎症消退模型中,观察到牙周局部注射 DEL-1 可促进牙槽骨再生,牙周结缔组织的形成也更加有序,但具体的机制还有待进一步研究[27]。此外,DEL-1 是否也在 T2DM 牙周炎中对破骨细胞起作用尚不清楚。

目前的研究表明在 T2DM 牙周炎中,DEL-1 有间接促进巨噬细胞胞葬和直接促进牙周膜干细胞成分化骨的作用,这种双管齐下的效应可能共同解释了 DEL-1 挽救 T2DM 牙周炎中炎性骨丢失的机制。DEL-1 在 T2DM 加重牙周炎中是否还发挥着其他方面的作用以及更深入的机制,有待进一步研究。

5. 总结与展望

在 T2DM 牙周炎进展过程中,与单纯牙周炎相比,DEL-1 的表达水平降低,DEL-1 介导巨噬细胞对凋亡细胞的胞葬作用受损,并且其对牙周膜干细胞的直接成骨分化作用被抑制,加重了牙周炎的严重程度和发展速度。通过补充外源性的 DEL-1 可以得到改善。临床上 DEL-1 可以为 T2DM 牙周炎的治疗提供新靶点,但更深入的机制和临床研究有待进一步探索。

参考文献

- [1] Li, H., Yuan, Y., Chen, H., *et al.* (2022) Indoleamine 2,3-Dioxygenase Mediates the Therapeutic Effects of Adipose-Derived Stromal/Stem Cells in Experimental Periodontitis by Modulating Macrophages through the Kynurenine-AhR-NRF2 Pathway. *Molecular Metabolism*, **66**, Article 101617. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101617>
- [2] Raguraman, R., Srivastava, A., Munshi, A., *et al.* (2021) Therapeutic Approaches Targeting Molecular Signaling Pathways Common to Diabetes, Lung Diseases and Cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **178**, Article 113918. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113918>
- [3] Belkina, A.C., Azer, M., Lee, J.J., *et al.* (2020) Single-Cell Analysis of the Periodontal Immune Niche in Type 2 Diabetes. *Journal of Dental Research*, **99**, 855-862. <https://doi.org/10.1177/0022034520912188>
- [4] Hajishengallis, G. and Chavakis, T. (2019) DEL-1-Regulated Immune Plasticity and Inflammatory Disorders. *Trends in Molecular Medicine*, **25**, 444-459. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.02.010>
- [5] İnönü, E., Kayis, S.A., Eskan, M.A., *et al.* (2020) Salivary Del-1, IL-17, and LFA-1 Levels in Periodontal Health and Disease. *Journal of Periodontal Research*, **55**, 511-518. <https://doi.org/10.1111/jre.12738>
- [6] Saxena, S., Venugopal, R., Chandrayan Rao, R., *et al.* (2020) Association of Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus with Salivary Del-1 and IL-17 Levels. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, **10**, 529-534. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.08.013>
- [7] Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., *et al.* (2019) DEL-1 Promotes Macrophage Efferocytosis and Clearance of Inflammation. *Nature Immunology*, **20**, 40-49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- [8] Li, B., Xin, Z., Gao, S., *et al.* (2023) SIRT6-Regulated Macrophage Efferocytosis Epigenetically Controls Inflammation Resolution of Diabetic Periodontitis. *Theranostics*, **13**, 231-249. <https://doi.org/10.7150/thno.78878>
- [9] Mitroulis, I., Kalafati, L., Hajishengallis, G., *et al.* (2018) Myelopoiesis in the Context of Innate Immunity. *Journal of Innate Immunity*, **10**, 365-372. <https://doi.org/10.1159/000489406>
- [10] Mitroulis, I., Chen, L.S., Singh, R.P., *et al.* (2017) Secreted Protein Del-1 Regulates Myelopoiesis in the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3624-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI92571>
- [11] Choi, E.Y., Lim, J.H., Neuwirth, A., *et al.* (2015) Developmental Endothelial Locus-1 Is Ahomeostatic Factor in the Central Nervous System Limiting Neuroinflammation and Demyelination. *Molecular Psychiatry*, **20**, 880-888. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.146>
- [12] Mitroulis, I., Kang, Y.Y., Gahmberg, C.G., *et al.* (2014) Developmental Endothelial Locus-1 Attenuates Complement-Dependent Phagocytosis through Inhibition of Mac-1-Integrin. *Thrombosis and Haemostasis*, **111**, 1004-1006. <https://doi.org/10.1160/TH13-09-0794>
- [13] Vestweber, D. (2015) How Leukocytes Cross the Vascular Endothelium. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 692-704.

- <https://doi.org/10.1038/nri3908>
- [14] Hidai, C., Kawana, M., Kitano, H., *et al.* (2007) Discoidin Domain of Del1 Protein Contributes to Its Deposition in the Extracellular Matrix. *Cell and Tissue Research*, **330**, 83-95. <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0456-9>
 - [15] Yan, S., Chen, L., Zhao, Q., *et al.* (2018) Developmental Endothelial Locus-1 (Del-1) Antagonizes Interleukin-17-Mediated Allergic Asthma. *Immunology & Cell Biology*, **96**, 526-535. <https://doi.org/10.1111/imcb.12023>
 - [16] Shin, J., Hosur, K.B., Pyaram, K., *et al.* (2013) Expression and Function of the Homeostatic Molecule Del-1 in Endothelial Cells and the Periodontal Tissue. *Clinical and Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 617809. <https://doi.org/10.1155/2013/617809>
 - [17] Eskin, M.A., Jotwani, R., Abe, T., *et al.* (2012) The Leukocyte Integrin Antagonist Del-1 Inhibits IL-17-Mediated Inflammatory Bone Loss. *Nature Immunology*, **13**, 465-473. <https://doi.org/10.1038/ni.2260>
 - [18] Hajishengallis, G. (2014) Immunomicrobial Pathogenesis of Periodontitis: Keystone, Pathobionts, and Host Response. *Trends in Immunology*, **35**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>
 - [19] Dutzan, N., Kajikawa, T., Abusleme, L., *et al.* (2018) A Dysbiotic Microbiome Triggers T_H17 Cells to Mediate Oral Mucosal Immunopathology in Mice and Humans. *Science Translational Medicine*, **10**, eaat0797. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
 - [20] Kajikawa, T., Meshikhes, F., Maekawa, T., *et al.* (2017) MFG-E8 Inhibits Periodontitis in Nonhuman Primates and Its Gingival Crevicular Fluid Levels Differentiate Periodontal Health from Disease in Humans. *Journal of Clinical Periodontology*, **44**, 472-483. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12707>
 - [21] Li, S., Sun, Y., Liang, C.P., *et al.* (2009) Defective Phagocytosis of Apoptotic Cells by Macrophages in Atherosclerotic Lesions of ob/ob Mice and Reversal by a Fish Oil Diet. *Circulation Research*, **105**, 1072-1082. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199570>
 - [22] Khanna, S., Biswas, S., Shang, Y., *et al.* (2010) Macrophage Dysfunction Impairs Resolution of Inflammation in the Wounds of Diabetic Mice. *PLOS ONE*, **5**, e9539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>
 - [23] Das, A., Ghatak, S., Sinha, M., *et al.* (2016) Correction of MFG-E8 Resolves Inflammation and Promotes Cutaneous Wound Healing in Diabetes. *Journal of Immunology*, **196**, 5089-5100. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502270>
 - [24] Maschalidi, S., Mehrotra, P., Keçeli, B.N., *et al.* (2022) Targeting SLC7A11 Improves Efferocytosis by Dendritic Cells and Wound Healing in Diabetes. *Nature*, **606**, 776-784. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04754-6>
 - [25] Shin, J., Maekawa, T., Abe, T., *et al.* (2015) DEL-1 Restrains Osteoclastogenesis and Inhibits Inflammatory Bone Loss in Nonhuman Primates. *Science Translational Medicine*, **7**, 307ra155. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5380>
 - [26] Yuh, D.Y., Maekawa, T., *et al.* (2020) The Secreted Protein DEL-1 Activates a β 3 Integrin-FAK-ERK1/2-RUNX2 Pathway and Promotes Osteogenic Differentiation and Bone Regeneration. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 7261-7273. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013024>
 - [27] Ma, Q., Hu, Y., Li, H., *et al.* (2024) Developmental Endothelial Locus-1 Promotes Osteogenic Differentiation and Alveolar Bone Regeneration in Experimental Periodontitis with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontal Research*, **59**, 355-365. <https://doi.org/10.1111/jre.13219>