四川大学学报（医学版） 2024，55（2）：475－481
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20240160102

在线全文

细胞脂滴在口腔疾病中的研究进展*

徐思群， 魏洁雅， 谢 静△

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（成都 610041）

【摘要】 脂滴是一种动态的多功能细胞器，由中性脂质核心和由一组特定蛋白质修饰的磷脂单层膜构成，PAT 家族蛋白是最具特征的脂滴相关蛋白，在调节脂滴结构、功能和代谢中具有重要作用。脂滴的生物发生包括中性脂的合成、脂滴的成核、出芽和生长。脂滴不仅是细胞的能量代谢库，还参与细胞内信号传导、炎症及肿瘤的发生发展，脂滴还与多种细胞器紧密连接，相互作用，并调节细胞器的分裂、运输和遗传。脂滴生物发生的复杂性及其功能的多样性可能为脂滴在疾病的发生发展中提供了一定的生理学基础，其相关的机制仍需要进一步研究。目前的研究阐述了脂滴与某些疾病的联系，比如肥胖、非酒精性脂肪肝、神经退行性变性疾病、癌症、心血管病等，但脂滴和口腔疾病的联系还未得到充分的研究。探究脂滴在口腔疾病发生发展中的作用以及相关机制，进一步了解口腔疾病与全身系统性疾病的关系，以及如何将脂滴对口腔疾病的影响转化为具有实际应用价值的临床诊疗手段，值得进一步研究。本文就脂滴的生物发生、脂滴的功能以及脂滴在口腔疾病如口腔肿瘤、牙周炎和龋病中的研究进展做一综述。

【关键词】 脂滴 口腔肿瘤 牙周炎 龋病 综述

Research Progress of Cellular Lipid Droplets in Oral Diseases

XU Siqun, WEI Jieya, XIE Jing△. *State Key Laboratory of Oral Diseases and National Clinical Research Center for Oral Diseases and West China Hospital of Stomatology, Sichuan University*, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xiejing2012@scu.edu.cn

【Abstract】 Lipid droplets are dynamic multifunctional organelles composed of a neutral lipid core and a phospholipid monolayer membrane modified by a specific set of proteins. PAT family proteins are the most characteristic lipid droplet proteins, playing an important role in regulating lipid droplet structure, function, and metabolism. The biogenesis of lipid droplets involves neutral lipid synthesis and the nucleation, budding, and growth of the lipid droplets. Lipid droplets not only serve as the energy metabolism reserve of cells but also participate in intracellular signal transduction and the development of inflammation and tumor. Lipid droplets are closely connected to and interact with various organelles, regulating the division, the transportation, and the genetics of organelles. The complexity of lipid droplets biogenesis and the diversity of their functions may have provided a physiological basis for the pathogenesis and development of diseases, but further research is needed in order to better understand the relevant processes. Published findings have helped elucidate the association between lipid droplets and diseases, such as obesity, non-alcoholic fatty liver disease, neurodegenerative disease, cancer, and cardiovascular disease, but the relationship between lipid droplets and oral diseases has not been fully studied. Topics that warrant further research include the role and mechanisms of lipid droplets in the pathogenesis and development of oral diseases, the relationship between oral diseases and systemic diseases, and translation of the effect of lipid droplets on oral diseases into valuable clinical diagnostic and treatment methods. Herein, we reviewed the biogenesis and functions of lipid droplets and the progress in research concerning lipid droplets in oral diseases, including mouth neoplasms, periodontitis, and dental caries.

【Key words】 Lipid droplets Mouth neoplasms Periodontitis Dental caries Review

脂滴是一种高度保守的球形细胞器，在脂质代谢和能量稳态中发挥关键作用[1]。脂滴核心由中性脂质，如三酰甘油（triacylglycerols, TAGs）、二酰甘油（diacylglycerols, DAGs）和甾醇酯（sterol esters, SEs）组成，该疏水核心由一组特定蛋白质修饰的磷脂单层包裹，单层磷脂膜在维持脂滴的形态和稳定性方面起着主要作用，也促进了脂滴与其他细胞器的相互作用[2]。脂滴表面包含多种蛋白，PAT 家族蛋白（PAT family proteins, PAT）是最具特征的脂滴相关蛋白[3]。哺乳动物的PAT蛋白家族有5个成员：PLIN1（perilipin）、PLIN2（adipose differentiation-related protein, ADRP）、PLIN3（tail-interacting protein of 47 kiloDaltons, TIP47）、PLIN4（adipocyte protein S3-12, S3-12）和PLIN5（lipid storage droplet protein 5, LSDP5），其中PLIN1和PLIN4主要在白色脂肪组织中表达，PLIN2和PLIN3在多种细胞中表达，PLIN5主要在心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织和肝脏中表达[1, 3-4]。PAT 家族蛋白在调节脂滴结构、功能和代谢中具有重要作用[3]。未磷酸化的PLIN1能够有效阻止脂肪酶进入脂滴中性脂质核心，从而

* 国家自然科学基金（No. 81771047）和四川省科技创新人才项目（No.2022JDRC0044）资助

△ 通信作者，E-mail: xiejing2012@scu.edu.cn

出版日期：2024-03-20

抑制TAGs的水解,磷酸化的PLIN1能通过将脂肪酶募集到脂滴表面来促进脂解,线粒体表面蛋白线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)可与PLIN1结合,介导脂滴与线粒体的相互作用[2,5];PLIN2对调节细胞脂质代谢起着重要作用,PLIN2通过抑制脂肪酶在脂滴上的定位,从而促进脂质积累[3];PLIN3在细胞质中表达较稳定,PLIN3在脂滴上的分布可能与细胞的脂质负载相关[6];PLIN4主要用为促进TAGs等中性脂质的长期储存[1];过表达PLIN5可导致线粒体被大量募集到脂滴周围,PLIN5还能通过氧化途径促进脂质的降解以及短期利用[4]。脂滴相关蛋白还包括各种脂肪酶,如脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MGL),它们共同介导脂滴的水解[1]。

目前的研究阐述了脂滴与一些疾病的联系,比如肥胖、非酒精性脂肪肝、神经退行性变、癌症、心血管病等,脂滴生物发生的复杂性及其功能的多样性可能为脂滴在疾病的发生发展中提供了一定的生理学基础[6]。但脂滴在口腔疾病的作用还未得到充分的研究,值得进一步探索。本综述总结了脂滴的生物发生、脂滴的功能以及脂滴在口腔疾病如口腔肿瘤、牙周炎、龋病中作用的研究进展,旨在为口腔疾病的预防、治疗和预后提供新的思路或策略。

1 脂滴的生物发生

根据脂滴在真核生物中的亚细胞定位,可以将脂滴分为3类:细胞质脂滴、细胞核脂滴和管腔脂滴,其中细胞质脂滴通常泛指所有的脂滴[7]。关于细胞质脂滴、细胞核脂滴和管腔脂滴的生物发生已经提出了许多模型,其中最典型的模型包括中性脂的合成、脂滴的成核、细胞质出芽和生长[7]。

TAGs和SEs是真核生物中含量最多的中性脂类[1]。TAGs主要通过甘油-3-磷酸途径合成,也可以通过单酰甘油途径合成,在酶催化作用下,脂肪酸和甘油合成单酰甘油,随后由甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphateacyltransferase, GPAT)催化形成DAGs,最后由二酰基甘油O-酰基转移酶(diacylglycerol O-acyltransferase, DGAT)催化合成TAGs[8-9]。SEs可以通过两种不同的机制合成[2]。一种是酰基辅酶A依赖途径,主要靠存在于内质网中的酶如乙酰辅酶A乙酰转移酶1(acetyl-CoA acetyltransferase 1, ACAT1)和乙酰辅酶A乙酰转移酶2(acetyl-CoA acetyltransferase 2, ACAT2)等催化而成。另一种是不依赖酰基辅酶A的途径,卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)催化脂肪酸从甘油磷脂直接转移到受体固醇的C3位羟基上[1-2]。

脂滴的成核是一个脂质驱动的过程,在中性脂质浓度较低的时候,它们分散在内质网双分子层的小叶之间,一旦新合成的中性脂积累超过临界浓度,内质网双层之间可能通过相分离的脱混现象使内质网膜两个小叶之间形成晶状体结构[6]。中性脂质成核和晶状体形成的分子机制尚不清楚,但是有研究表明内质网相关蛋白Seipin及其酵母同源物Sei1(也称few lipid droplets protein 1, FLD1)在这一过程中起着重要作用[10]。磷脂酸和DAGs等脂质在调节TAGs成核和晶状体形成方面也可能有着重要作用[7]。

脂滴出芽可能是由于脂滴和内质网双分子层之间的接触角逐渐增加造成的[11]。理论上,细胞质脂滴出芽在没有曲率诱导剂或蛋白质的帮助下能够直接发生,然而研究表明多种蛋白质和脂质都与细胞质脂滴出芽有关[11]。Seipin蛋白和过氧化物酶体膜蛋白PEX30(peroxisomal membrane protein PEX30, PEX30)已被证明可能通过改变磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇和DAGs来调节允许出芽的内质网结构域[12]。此外,脂肪储存-诱导跨膜蛋白2(fat storage-inducing transmembrane protein 2, FIT2)可能通过其光定位的磷酸酶活性来决定出芽方向,脂滴出芽几乎只发生在胞质一侧,很少在内质网腔内检测到脂滴,这表明内质网膜的脂质单层的张力受到严格控制[13]。

脂滴出芽后,为了充分发挥其储存潜力,出芽的细胞质脂滴可能会通过几种物理和/或化学机制生长,生长方式包括脂滴间相互融合、通过膜接触位点将TAGs从内质网转移到脂滴以及在脂滴表面合成局部TAGs[2]。奥斯特瓦尔德成熟过程(Ostwald ripening)是一种脂滴生长的关键模式,它指的是中性脂从较小的脂滴转移到更大、更稳定的脂滴,这种转移是由脂滴相关的细胞死亡诱导的DFFA样效应(cell death-inducing DFFA-like effector, CIDE)蛋白家族(CIDEA、CIDEB和CIDEC)引发的,它们可以形成孔状结构连接和介导内容物从小脂滴向大脂滴定向转移[14]。此外,连接脂滴和内质网的膜桥是细胞质脂滴生长的另一种方式[2]。脂质转移蛋白可以通过内质网到脂滴或细胞质溶胶到脂滴途径到达脂滴并与脂滴结合,促进脂滴生长[15]。脂滴生物发生的复杂性为其功能的复杂性提供了分子基础。

2 脂滴的功能

脂滴是一种动态的多功能细胞器,执行细胞内能量

代谢、信号传导等许多功能[6]。在能量缺乏或者膜扩张和高磷脂生物合成的细胞生长期间，脂滴能够通过脂解作用和脂噬作用释放脂肪酸、胆固醇及磷脂，为代谢过程和膜生物合成提供原料[6]。TAGs和胆固醇酯的合成底物（脂肪酸、脂肪酸酰基辅酶A、DAGs和胆固醇）是生物活性脂质，当过量时会直接破坏膜完整性，它们还可以参与形成具有细胞毒性的脂类，如神经酰胺和酰基肉碱，因此这些生物活性脂质会产生脂毒性，脂滴的另一个作用便是通过隔离活性脂质来防止脂毒性[16]。除此之外，脂滴能够与内质网、高尔基体、线粒体、溶酶体和过氧化物酶体等多种细胞器紧密连接、相互作用，以促进脂质、代谢物和离子的交换，并调节细胞器的分裂、运输和遗传[17]。其中脂滴维持内质网稳态和线粒体稳态的作用引起广泛关注。脂滴与内质网的接触在保障两者间蛋白和脂质的运输、应对内质网应激以及内质网相关降解中发挥作用[1,3]。FIT2调控脂代谢及内质网与脂滴的稳态，避免内质网应激，在没有脂滴的情况下，内质网磷脂组成被改变，此时，磷脂酰肌醇增加，磷脂酰肌醇能为细胞内多余的脂肪酸提供代偿缓冲[1]。同时，磷脂酰肌醇水平的改变会导致自噬体生物发生受损，脂滴通过缓冲多余的脂肪酸和防止内质网应激，对维持内质网稳态至关重要[1, 17]。在棕色脂肪细胞中存在着包裹脂滴的线粒体，脂滴与线粒体的接触可使两者间的物质交换过程更为精准与迅速，细胞在营养缺乏时能上调自噬，一部分自噬释放的脂质立即被重新酯化形成TAGs，然后被包装成新的脂滴，此时形成的脂滴可以起到缓冲作用，防止脂毒性损伤线粒体[1, 17-18]。在饥饿诱导的自噬过程中，抑制脂滴的生物合成会损害线粒体膜电位，减少线粒体呼吸并增加细胞死亡[1]。

脂滴还是参与类二十烷酸合成和扩增的特殊位点，类二十烷酸是花生四烯酸衍生的信号脂类家族，控制重要的细胞过程，包括细胞活化、迁移、增殖和凋亡，在组织稳态、炎症和癌症等生理和病理条件中发挥着关键作用[19-20]。脂滴在癌症和炎症过程中的重要的作用，接下来将具体介绍。

3　细胞脂滴和口腔疾病的关系

3.1　脂滴与口腔肿瘤的关系

癌细胞富含脂质，脂滴对癌细胞的生长和存活非常重要，脂滴已被确定参与癌症发展的所有过程[19]。在癌症发生阶段，脂滴通过调节有丝分裂信号通路，参与癌细胞生长和代谢，并为肿瘤微环境的建立提供促炎信号分子，在癌症发展晚期阶段，脂滴可能保护癌细胞免受缺氧刺激和/或促进细胞的侵袭性转移[6, 19]。癌细胞需要大量的脂质及脂质衍生物活性分子来合成生物量和细胞膜，癌细胞通过长链脂肪酸分解代谢维持高细胞增殖水平[19]。抑制TAGs的合成会促进体内癌细胞死亡，损害肿瘤生长，还可能会降低肿瘤微管组织中心数量和微管稳定性，影响细胞迁移和生长；而胆固醇酯的积累与肿瘤晚期的临床分期、转移和低生存率呈正相关，抑制胆固醇酯的合成可抑制肿瘤的增殖、迁移和侵袭[19]。癌组织中脂滴数量增加的迹象预示着将脂滴作为诊断和预后生物标志物的可能性[19, 21]。大多数研究将PAT蛋白（尤其是PLIN2）的表达与临床病理特征联系起来，在一些癌症中，蛋白的过表达与良恶性组织的分化、肿瘤的临床分期、侵袭和生存相关[19, 22]。接下来将介绍3种与脂滴相关的口腔肿瘤，分别是口腔鳞状细胞癌（oral squamous cell carcinoma, OSCC）、腺样囊性癌（adenoid cystic carcinoma, ACC）和口腔原发性皮脂腺癌。

OSCC是一种常见的头颈部恶性肿瘤，可发生于黏膜的任何位置，但最常受影响的部位是舌头和口腔底部[23]。OSCC好发于50岁至60岁之间的男性，然而近几十年来，年轻患者中的发病率有所上升[24]。OSCC组织中PLIN2的表达与脂滴的大小、数量以及沉积呈正相关，在OSCC的微环境中，肿瘤浸润性免疫细胞是PLIN2的主要来源，$CD68^+$肿瘤相关巨噬细胞显示PLIN2高表达，高PLIN2表达水平可能诱导免疫平衡失调，加重OSCC的TNM分期，促进OSCC的恶性表型，同时导致术后转移风险增高和生存率降低[25]。这些结果表明，与脂滴相关的PLIN2可能在OSCC的发展中起致癌的作用[25]。

ACC是一种主要来源于头颈部唾液腺的恶性肿瘤，约占唾液腺肿瘤的10%[26]。小唾液腺发病比大唾液腺多，所有头颈部ACC中，28% ~ 42%发生在大唾液腺，58% ~ 72%发生在小唾液腺，临床表现为进展缓慢，但易发生神经浸润及侵犯，局部复发及远处转移[26]。脂滴参与ACC的高级别转化过程（high-grade transformation, HGT），ACC的高级别转化是一种罕见的现象，高级成分最常表现为低分化腺癌或未分化癌，组织学特征包括双相模式的丧失和恶性肿瘤的典型组织病理学特征，如明显的细胞异型性、细胞增殖活性增加和细胞坏死，由于其高复发率、高转移风险和不良预后，它被认为是一种高度侵袭性肿瘤[27]。HGT与肿瘤的分化、增殖和侵袭性有关[28]。在高级别转化的ACC中，癌细胞的脂肪生成途径被激活，诱导癌细胞质内脂滴数量和体积的增加，积累的脂滴又为维持细胞周期提供了结构和代谢来源，并可能在细胞分裂中发挥作用[29]。

口腔原发性皮脂腺癌是一种极其少见的恶性肿瘤，

主要发生于颊黏膜,其次为口底、唇黏膜、舌和上颌牙龈,皮脂腺癌通常是局部浸润的低度恶性肿瘤,有时发生区域淋巴结和远处转移[30]。皮脂腺肿瘤由两种类型的肿瘤细胞组成:皮脂腺细胞和基底细胞,皮脂腺细胞的细胞质中可见脂质累积,主要表现为脂滴的大小和数量的增加[31]。在超微结构上,皮脂腺肿瘤细胞含有大量的细胞质内脂滴[20],脂滴也是区分口腔皮脂腺癌与其他肿瘤的一个重要标志物,脂肪化程度低的皮脂腺癌往往恶性程度高,预后不良[31]。

3.2 脂滴和牙周疾病的关系

脂滴与炎症息息相关,脂滴存在于多种炎症细胞中,其中白细胞(尤其是巨噬细胞)中的脂滴在炎症期间增加[3]。脂滴也是激活嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的主要细胞内位点[32]。脂滴还是参与花生四烯酸酶转化为类二十烷酸的酶(比如胞浆磷脂酶A2、环氧化酶和前列腺素合成酶)的位点,也是类二十烷酸和其他脂质介质形成起主要作用的位点,游离花生四烯酸是一种极具活性的分子,在细胞信号传导中起作用,作为细胞内的第二信使和旁分泌介质,花生四烯酸是转化为类二十烷酸的底物,也是许多炎症因子的直接前体,而脂滴是花生四烯酸代谢的特别活跃的部位[32]。脂滴还可以作为炎症因子或炎性脂质介质,如前列腺素、白三烯、白介素-16、趋化因子配体5等的生产位点[19]。

牙周炎是由细菌、宿主和环境等多因素共同作用所引发的慢性炎症性疾病,是常见的牙周疾病[33]。细菌是牙周炎的始动因素,宿主易感性可影响牙周炎的发生发展[34]。牙周炎引起的组织损伤是由细菌和其他代谢物引起的宿主反应失调造成的,这些代谢物会刺激炎症介质的过度产生[34]。一项横断面研究表明,探诊出血(bleeding on probing, BOP)、牙龈指数(gingival index, GI)与体重指数(body mass index, BMI)呈线性正相关,肥胖和超重个体的BOP和GI高于BMI正常或过轻者,这可能与肥厚性脂肪细胞的脂滴及脂质衍生的异常炎性脂肪因子分泌有关[35]。

牙周炎不仅会损伤牙周组织,还会损害其他组织,如关节、肾脏、心脏和肝脏等[36]。有研究表明,与口腔健康的受试者相比,严重牙周炎患者单核细胞会产生大量脂滴,可能会干扰先天免疫反应,同时巨噬细胞内胆固醇酯的储存量更高[37]。牙周炎造成的氧化应激失衡会促进血液和肝组织中的总胆固醇和TAGs水平升高,肝细胞中脂滴的大小和数量的增加以及微泡脂肪变性,导致泡沫细胞增加,而这可能是牙周炎致病菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的[36, 38]。牙周炎的主要致病菌包括牙龈卟啉单胞菌、共放线聚集杆菌等;其中,牙龈卟啉单胞菌可以通过激活NF-κB和JNK通路促进肝细胞中脂滴的生成,在非酒精性肝病的进展中发挥重要的脂质积累作用[39];共放线聚集杆菌的LPS能增强促进巨噬细胞脂滴的积累,并形成泡沫细胞[40]。

3.3 脂滴和龋病的关系

龋病是发生在牙体硬组织的慢性感染性疾病,目前公认的龋病病因学说是四联因素学说,即龋病是口腔微生物、宿主、食物和时间共同作用的结果[41]。微生物在牙体表面形成牙菌斑生物膜并利用食物产酸,当产酸和耐酸性微生物增加,生物膜的微生态平衡被打破,导致生物膜与牙齿表面接触部位局部pH降低,最终引发牙体硬组织脱矿[42]。微生物分解糖产生的少量的酸可迅速被唾液的缓冲作用中和,pH很快恢复正常,导致牙体硬组织再矿化,低唾液分泌可能导致唾液电解质和抗菌蛋白的变化,导致牙齿再矿化失败或龋齿形成[43-44]。因而,舍格伦综合征、糖尿病等能引起唾液腺功能障碍的疾病是导致龋病的重要因素[45-46]。

舍格伦综合征又称干燥综合征,是一种缓慢进展的炎症性自身免疫性疾病,其特征为淋巴细胞浸润到唾液腺和泪腺,导致相应的腺体和其他组织免疫系统的自动激活,最终导致外分泌腺腺体受损,表现为口干和眼干[47]。透射电镜显示,随着疾病的进展,舍格伦综合征患者的唇唾液腺组织的唾液上皮细胞中出现细胞质脂滴[48]。舍格伦综合征患者的泪腺腺泡细胞显示脂滴聚集也有一定的启示意义,对脂质成分的分析表明,积累的脂质主要是胆固醇酯[49]。

有研究表明,糖尿病患者相对于健康人群表现出更大的患龋风险和更高的患病率,但此说法仍然存在争议[50]。有研究发现,糖尿病大鼠腮腺腺泡细胞中充满了大量的脂滴,同时伴随着唾液分泌减少[51]。在致糖尿病诱导药物处理24 h后,大鼠腮腺腺泡细胞内观察到小脂滴;处理4.5个月后,大鼠腮腺腺泡细胞内脂质积累,并出现大脂滴[52]。组织病理学分析发现糖尿病大鼠牙本质的微缺陷,细菌在磨牙表面定植[52]。同时,高血糖状态会诱导严重的牙本质小管扭曲和消失,直接抑制牙釉质和牙本质的形成,从而加剧殆面磨损,形成龋齿[52-53]。

纵向研究和横断面研究均显示龋齿与BMI之间存在的相关性,即高BMI人群更容易患龋[54-55],这可能和异常炎性脂肪因子分泌和高脂肪食物会改变口腔和肠道微生物群相关[35]。

综上,脂滴与口腔肿瘤、牙周炎及龋病的发生发展以及预后关系密切。深入研究脂滴与口腔肿瘤的关系能够

为口腔肿瘤的诊断、治疗和预后提供一定的参考意义; 不同细胞内的脂滴与牙周炎相互作用, 互为因果, 牙周炎与全身疾病息息相关, 探究脂滴和牙周炎的关系有利于进一步了解牙周炎的致病机制及其和其他疾病的联系; 了解脂滴在龋齿发生发展中的作用可能为龋病的防治提供新靶点。

4　小结和展望

脂滴是一种多功能细胞器, 能够与多种细胞器相互作用, 在脂质代谢、信号传导、炎症及肿瘤的发生发展中起着关键作用。脂滴生物发生的复杂性及其功能的多样性可能为脂滴在疾病的发生发展中提供了一定的生理学基础, 目前与脂滴相关的疾病的研究主要集中于肥胖、非酒精性脂肪肝、癌症、心血管病等疾病, 然而脂滴和口腔疾病的研究尚处于初级阶段, 值得进一步研究。本文综述了细胞脂滴与常见的口腔疾病如口腔肿瘤、牙周炎、龋病的关系, 脂滴在这些疾病的发生发展有一定的作用, 同时脂滴对于这些口腔疾病的预后也有启示意义。探究脂滴和口腔疾病的联系, 有助于进一步理解口腔疾病的发病机制以及与全身疾病的关联, 还能为口腔疾病的诊断、治疗和预后提供一定的参考意义。然而, 必须清楚认识到, 脂滴在常见口腔疾病发生发展中机制研究的缺乏, 一定程度影响了对脂滴与口腔疾病关联的全面认识, 如何将脂滴对口腔疾病的影响转化为具有实际应用价值的临床诊疗手段也是后续研究的关键。

*　　*　　*

作者贡献声明　徐思群负责论文构思、正式分析、调查研究、可视化和初稿写作, 魏洁雅负责论文构思、正式分析、可视化和初稿写作, 谢静负责论文构思、经费获取、提供资源、监督指导、可视化和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　XU Siqun is responsible for conceptualization, formal analysis, investigation, visualization, and writing--original draft. WEI Jieya is responsible for conceptualization, formal analysis, visualization, and writing--original draft. XEI Jing is responsible for conceptualization, funding acquisition, resources, supervision, visualization, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests　All authors declare no competing interests.

参　考　文　献

[1] OLZMANN J A, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 137–155. doi: 10.1038/s41580-018-0085-z.

[2] JACKSON C L. Lipid droplet biogenesis. Curr Opin Cell Biol, 2019, 59: 88–96. doi: 10.1016/j.ceb.2019.03.018.

[3] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, *et al*. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease. Autophagy, 2022, 18(1): 50–72. doi: 10.1080/15548627.2021.1895658.

[4] ZHANG E, CUI W, LOPRESTI M, *et al*. Hepatic PLIN5 signals via SIRT1 to promote autophagy and prevent inflammation during fasting. J Lipid Res, 2020, 61(3): 338–350. doi: 10.1194/jlr.RA119000336.

[5] BROWNSTEIN A J, VELIOVA M, ACIN-PEREZ R, *et al*. Mitochondria isolated from lipid droplets of white adipose tissue reveal functional differences based on lipid droplet size. Life Sci Alliance, 2023, 7(2): e202301934. doi: 10.26508/lsa.202301934.

[6] ZADOORIAN A, DU X, YANG H. Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(8): 443–459. doi: 10.1038/s41574-023-00845-0.

[7] GAO M, HUANG X, SONG B L, *et al*. The biogenesis of lipid droplets: Lipids take center stage. Prog Lipid Res, 2019, 75: 100989. doi: 10.1016/j.plipres.2019.100989.

[8] YANG Y, WEI J, LI J, *et al*. Lipid metabolism in cartilage and its diseases: a concise review of the research progress. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(5): 517–527. doi: 10.1093/abbs/gmab021.

[9] CHEN G, HARWOOD J L, LEMIEUX M J, *et al*. Acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase: properties, physiological roles, metabolic engineering and intentional control. Prog Lipid Res, 2022, 88: 101181. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101181.

[10] ARLT H, SUI X, FOLGER B, *et al*. Seipin forms a flexible cage at lipid droplet formation sites. Nat Struct Mol Biol, 2022, 29(3): 194–202. doi: 10.1038/s41594-021-00718-y.

[11] HEGAARD F V, KLENOW M B, SIMONSEN A C. Lens nucleation and droplet budding in a membrane model for lipid droplet biogenesis. Langmuir, 2022, 38(30): 9247–9256. doi: 10.1021/acs.langmuir.2c01014.

[12] DATTA S, LIU Y, HARIRI H, *et al*. Cerebellar ataxia disease-associated Snx14 promotes lipid droplet growth at ER-droplet contacts. J Cell Biol, 2019, 218(4): 1335–1351. doi: 10.1083/jcb.201808133.

[13] KIM S, CHUNG J, ARLT H, *et al*. Seipin transmembrane segments critically function in triglyceride nucleation and lipid droplet budding from the membrane. eLife, 2022, 11: e75808. doi: 10.7554/eLife.75808.

[14] KIM S, SWANSON J M J, VOTH G A. Computational studies of lipid droplets. J Phys Chem B, 2022, 126(11): 2145–2154. doi: 10.1021/acs.jpcb.2c00292.

[15] SONG J, MIZRAK A, LEE C W, *et al*. Identification of two pathways mediating protein targeting from ER to lipid droplets. Nat Cell Biol, 2022, 24(9): 1364–1377. doi: 10.1038/s41556-022-00974-0.

[16] YOON H, SHAW J L, HAIGIS M C, *et al*. Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity. Mol Cell, 2021, 81(18): 3708–3730. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.027.

[17] BOSCH M, SÁNCHEZ-ÁLVAREZ M, FAJARDO A, *et al*. Mammalian

lipid droplets are innate immune hubs integrating cell metabolism and host defense. Science, 2020, 370(6514): eaay8085. doi: 10.1126/science.aay8085.

[18] FREYRE C A C, RAUHER P C, EJSING C S, *et al*. MIGA2 links mitochondria, the ER, and lipid droplets and promotes de novo lipogenesis in adipocytes. Mol Cell, 2019, 76(5): 811–825.e14. doi: 10.1016/j.molcel.2019.09.011.

[19] CRUZ A L S, BARRETO E A, FAZOLINI N P B, *et al*. Lipid droplets: platforms with multiple functions in cancer hallmarks. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 105. doi: 10.1038/s41419-020-2297-3.

[20] HOSSINI A M, HOU X, EXNER T, *et al*. Freefatty acids induce lipid accumulation, autophagy, and apoptosis in human sebocytes. Skin Pharmacol Physiol, 2023, 36(1): 1–15. doi: 10.1159/000527471.

[21] LI L, MA S R, YU Z L. Targeting the lipid metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages: a novel insight into cancer immunotherapy. Cell Oncol (Dordr), 2023. doi: 10.1007/s13402-023-00881-y.

[22] FONTAINE A, BELLANGER D, GUIBON R, *et al*. Lipophagy and prostate cancer: association with disease aggressiveness and proximity to periprostatic adipose tissue. J Pathol, 2021, 255(2): 166–176. doi: 10.1002/path.5754.

[23] OLIVA M, SPREAFICO A, TABERNA M, *et al*. Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. Ann Oncol, 2019, 30(1): 57–67. doi: 10.1093/annonc/mdy507.

[24] JOHNSON D E, BURTNESS B, LEEMANS C R, *et al*. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.

[25] HE Y, DONG Y, ZHANG X, *et al*. Lipid droplet-related PLIN2 in CD68(+) tumor-associated macrophage of oral squamous cell carcinoma: implications for cancer prognosis and immunotherapy. Front Oncol, 2022, 12: 824235. doi: 10.3389/fonc.2022.824235.

[26] 汪梦, 魏永长. 腺样囊性癌诊疗现状及展望. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36(9): 725–731. doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2023.09.002.
WANG M, WEI Y C. Current status and perspectives on the treatment of adenoid cystic carcinoma. J Cancer Control Treat, 2023, 36(9): 725–731. doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2023.09.002.

[27] SHAH S A, PARIKH L, SOLANKI R, *et al*. Lacrimal gland adenoid cystic carcinoma with high grade transformation: a case report and current concepts in multi modality management. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2022, 74(Suppl 2): 2599–2606. doi: 10.1007/s12070-020-02277-y.

[28] ZHU Y, ZHU X, XUE X, *et al*. Exploration of high-grade transformation and postoperative radiotherapy on prognostic analysis for primary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Front Oncol, 2021, 11: 647172. doi: 10.3389/fonc.2021.647172.

[29] Dos SANTOS H T, SILVA R N, PIÑA A R, *et al*. Lipid droplets are involved in the process of high-grade transformation of adenoid cystic carcinoma. Histopathology, 2016, 69(1): 160–162. doi: 10.1111/his.12916.

[30] 王美红, 马建辉, 王涛, 等. 下颌牙龈原发性皮脂腺癌1例报道并文献复习. 肿瘤防治研究, 2019, 46(1): 93–95. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1195.
WANG M H, MA J H, WANG T, *et al*. Primary sebaceous carcinoma of mandibular gingiva: a case report and literature review. Cancer Res Prev Treat, 2019, 46(1): 93–95. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1195.

[31] SILVA CUNHA J L, PAES De ALMEIDA O, De CARVALHO M G F, *et al*. Intraoral sebaceous carcinoma: a rare presentation on the tongue and review of the literature. Oral Oncol, 2023, 148: 106647. doi: 10.1016/j.oraloncology.2023.106647.

[32] NISTICÒ C, CHIARELLA E. An overview on lipid droplets accumulation as novel target for acute myeloid leukemia therapy. Biomedicines, 2023, 11(12): 3186. doi: 10.3390/biomedicines11123186.

[33] HE Y, WU Z, CHEN S, *et al*. Activation of the pattern recognition receptor NOD1 in periodontitis impairs the osteogenic capacity of human periodontal ligament stem cells via p38/MAPK signalling. Cell Prolif, 2022, 55(12): e13330. doi: 10.1111/cpr.13330.

[34] 周佳佳, 赵蕾, 徐欣. 牙周炎相关基因多态性的研究进展. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(4): 432–440. doi: 10.7518/gjkq.2022055.
ZHOU J J, ZHAO L, XU X. Research progress on the genetic polymorphism of periodontitis. Int J Stomatol, 2022, 49(4): 432–440. doi: 10.7518/gjkq.2022055.

[35] ABDOLSAMADI H, POORMORADI B, YAGHOUBI G, *et al*. Relationship between body mass index and oral health indicators: a cross-sectional study. Eur J Transl Myol, 2023, 33(2): 11259. doi: 10.4081/ejtm.2023.11259.

[36] VASCONCELOS A, VASCONCELOS D F P, PEREIRA Da SILVA F R, *et al*. Periodontitis causes abnormalities in the liver of rats. J Periodontol, 2019, 90(3): 295–305. doi: 10.1002/jper.18-0226.

[37] NAIFF P F, KUCKELHAUS S A S, CORAZZA D, *et al*. Quantification of lipid bodies in monocytes from patients with periodontitis. Clin Exp Dent Res, 2021, 7(1): 93–100. doi: 10.1002/cre2.340.

[38] YUE Y, LIU X, LI Y, *et al*. The role of TLR4/MyD88/NF-κB pathway in periodontitis-induced liver inflammation of rats. Oral Dis, 2021, 27(4): 1012–1021. doi: 10.1111/odi.13616.

[39] DING L Y, LIANG L Z, ZHAO Y X, *et al*. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF-κB and JNK signaling pathways. Oral Dis, 2019, 25(7): 1789–1797. doi: 10.1111/odi.13153.

[40] BELIBASAKIS G N, MAULA T, BAO K, *et al*. Virulence and pathogenicity properties of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Pathogens, 2019, 8(4): 222. doi: 10.3390/pathogens8040222.

[41] 王欣妍, 彭显, 李雨庆, 等. 游离糖与龋病关系的研究进展. 口腔疾病防治, 2023, 31(11): 813–818. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.008.
WANG X Y, PENG X, LI Y Q, *et al*. Research progress on the relationship between free sugars and caries. J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(11): 813–818. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.008.

[42] 龚涛, 李雨庆, 周学东. 变异链球菌糖转运及其调控机制的研究进展. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(5): 506–510. doi: 10.7518/gjkq.2022083.

GONG T, LI Y Q, ZHOU X D. Research progress on sugar transporter and regulatory mechanisms in *Streptococcus mutans*. Int J Stomatol, 2022, 49(5): 506–510. doi: 10.7518/gjkq.2022083.

[43] TIKHONOVA S, BOOIJ L, D'SOUZA V, *et al*. Investigating the association between stress, saliva and dental caries: a scoping review. BMC Oral Health, 2018, 18(1): 41. doi: 10.1186/s12903-018-0500-z.

[44] BERMAN N, VIVINO F, BAKER J, *et al*. Risk factors for caries development in primary Sjogren syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 128(2): 117–122. doi: 10.1016/j.oooo.2019.04.011.

[45] KHALAFALLA M G, WOODS L T, JASMER K J, *et al*. P2 receptors as therapeutic targets in the salivary gland: from physiology to dysfunction. Front Pharmacol, 2020, 11: 222. doi: 10.3389/fphar.2020.00222.

[46] SABHARWAL A, STELLRECHT E, SCANNAPIECO F A. Associations between dental caries and systemic diseases: a scoping review. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 472. doi: 10.1186/s12903-021-01803-w.

[47] 傅稼耀, 朱晗懿, 李辉, 等. $CD4^+$ T细胞糖酵解在舍格伦综合征中的表达及作用. 口腔颌面外科杂志, 2022, 32(2): 85–92. doi: 10.3969/j.issn.1005-4979.2022.02.003.

FU J Y, ZHU H Y, LI H, *et al*. Detection of the role and the expression pattern of glycolysis in $CD4^+$ T cell of Sjögren's syndrome. J Oral Maxil Surg, 2022, 32(2): 85–92. doi: 10.3969/j.issn.1005-4979.2022.02.003.

[48] LI N, LI Y, HU J, *et al*. A link between mitochondrial dysfunction and the immune microenvironment of salivary glands in primary sjogren's syndrome. Front Immunol, 2022, 13: 845209. doi: 10.3389/fimmu.2022.845209.

[49] DELCROIX V, MAUDUIT O, YANG M, *et al*. Lacrimal gland epithelial cells shape immune responses through the modulation of inflammasomes and lipid metabolism. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4309. doi: 10.3390/ijms24054309.

[50] 李玉姣, 王玮, 潘雅婷, 等. 2型糖尿病患者龈上菌斑致龋菌分布与功能研究. 口腔疾病防治, 2023, 31(5): 321–327. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.003.

LI Y J, WANG W, PAN Y T, *et al*. Distribution and function of cariogenic bacteria in supragingival plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(5): 321–327. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.05.003.

[51] SALEM Z A, KAMEL A H M, ABUBAKR N. Salivary exosomes as a new therapy to ameliorate diabetes mellitus and combat xerostomia and submandibular salivary glands dysfunction in diabetic rats. J Mol Histol, 2021, 52(3): 467–477. doi: 10.1007/s10735-020-09935-z.

[52] NISHIMOTO T, KODAMA Y, MATSUURA T, *et al*. Hyperglycemia simultaneously induces initial caries development and enhances spontaneous occlusal surface wear in molar teeth related to parotid gland disorder in alloxan-induced diabetic rats. J Toxicol Pathol, 2017, 30(1): 47–55. doi: 10.1293/tox.2016-0054.

[53] YAMUNADEVI A, PRATIBHA R, RAJMOHAN M, *et al*. Molecular insight into odontogenesis in hyperglycemic environment: a systematic review. J Pharm Bioallied Sci, 2020, 12(Suppl 1): S49–S56. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_159_20.

[54] ASHOUR A A, BASHA S, ENAN E T, *et al*. Association between obesity/overweight and dental caries in psychiatric patients. Ann Saudi Med, 2019, 39(3): 178–184. doi: 10.5144/0256-4947.2019.178.

[55] HAMASHA A A, ALSOLAIHIM A A, ALTURKI H A, *et al*. The relationship between body mass index and oral health status among Saudi adults: a cross-sectional study. Community Dent Health, 2019, 36(1): 217–222. doi: 10.1922/CDH_4361Hamasha06.

（2023 – 12 – 15收稿, 2024 – 01 – 05修回）

编辑　余　琳

开放获取　本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/。

OPEN ACCESS　This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© 2024《四川大学学报(医学版)》编辑部　版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*