

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.012

· 综述 ·

## 唾液外泌体与口腔疾病相关研究进展

孙岩<sup>1,2</sup>, 程磊<sup>1,2</sup>, 彭显<sup>2</sup>

1. 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科, 四川成都(610041); 2. 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, 四川成都(610041)

**【摘要】** 唾液外泌体是指存在于唾液中的直径在30~150 nm的细胞外囊泡。随着近年来技术手段的发展,大量研究揭示唾液外泌体在多种口腔疾病的发生发展中发挥重要作用,如唾液外泌体CD9及CD81通过调控细胞粘附及运动促进肿瘤细胞转移、唾液外泌体miR-24-3p通过作用于PER1促进肿瘤细胞增殖、唾液外泌体程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)mRNA抑制炎症组织的破坏等,具有作为诊断口腔癌、牙周炎等口腔疾病的生物标志物的潜能。因此,唾液外泌体可作为口腔疾病潜在的预后和诊断标志物。唾液外泌体除与口腔疾病,如口腔癌、牙周炎、口腔扁平苔藓、干燥综合征等有关外,还同远处部位肿瘤如胰腺癌、肺癌等及系统性疾病如帕金森综合征、炎症性肠病等密切相关;深入研究唾液外泌体对口腔、全身系统性疾病诊断与治疗作用,开发唾液外泌体作为疾病诊断的生物标志物的潜力具有重要意义。

**【关键词】** 细胞外囊泡; 唾液外泌体; 生物标志物; 口腔疾病; 口腔癌; 牙周炎; 肿瘤; 系统性疾病

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)04-0300-05

**【引用著录格式】** 孙岩,程磊,彭显. 唾液外泌体与口腔疾病相关研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(4): 300-304. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.04.012.

**Research progress on salivary exosomes and oral diseases** SUN Yan<sup>1,2</sup>, CHENG Lei<sup>1,2</sup>, PENG Xian<sup>2</sup>. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Endodontics in West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610064, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610064, China

Corresponding author: PENG Xian, Email: pengx@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501787

**【Abstract】** Salivary exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30-50 nm in saliva. With the development of technology in recent years, many studies have revealed that salivary exosomes play an important role in the occurrence and development of various oral diseases. For example, salivary exosomal CD9 and CD81 promote tumor cell metastasis by regulating the cell adhesion and movement, salivary exosomal miR-24-3p promotes the tumor cell proliferation by acting on PER1, and salivary exosomal programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) mRNA inhibits the destruction of inflammatory tissue, which can be biomarkers for the diagnosis of oral cancer, periodontitis and other oral diseases. Therefore, salivary exosomes can be used as potential prognostic and diagnostic markers for oral diseases. In addition to oral diseases, such as oral cancer, periodontitis, oral lichen planus, Sjogren's syndrome, etc., salivary exosomes are closely related to distant tumors, such as pancreatic cancer, lung cancer, and systemic diseases, such as Parkinson's disease, inflammatory bowel disease, etc. It is of great significance to study the role of salivary exosomes in the diagnosis and treatment of oral and systemic diseases and to develop the potential of salivary exosomes as biomarkers for disease diagnosis.

**【收稿日期】** 2020-12-09; **【修回日期】** 2021-12-25

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(32070120); 四川省科技计划项目(2018JY0561)

**【作者简介】** 孙岩, 医师, 硕士, Email: 849509228@qq.com

**【通信作者】** 彭显, 副教授, 博士, Email: pengx@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501787



微信公众号

**【Key words】** extracellular vesicles; salivary exosome; biomarker; oral diseases; oral cancer; periodontitis; tumor; systemic disease

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(4): 300-304.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 32070120); the Scientific-Plan Program of Sichuan Province (No. 2018JY0561).

液体活检是近年来新兴的一种非侵入性检测方法,通过检测生物液体中的生物标志物,检测疾病的发生及发展<sup>[1]</sup>。液体活检开始主要涉及血液,近年来研究者将目光逐渐集中于其他生物液体,如唾液、尿液、脑脊液、乳汁等。相较于其它液体,唾液具有易收集、经济实惠、无创、患者依从性好等优点。但唾液成分容易受收集方法、唾液流速、昼夜规律等的影响,因此当进行全唾液分析时存在易被污染、变性和部分蛋白酶(如淀粉酶)干扰导致其它蛋白质降解等缺点,而采用唾液外泌体分析则能有效克服以上难题<sup>[2-3]</sup>。唾液外泌体是指存在于唾液中的直径在30~150 nm的细胞外囊泡,电镜下观察唾液外泌体可见其为双层膜包裹的球形囊泡,唾液外泌体内含多种“生物活性物质”(如蛋白质、酶、脂质、DNA、RNA等),与细胞间交流、免疫传递、血管生成、促进凝血等生理功能密切相关<sup>[4]</sup>。近年来,唾液外泌体中多可检测到上皮细胞及粒细胞的标志物,提示唾液外泌体可能主要来自上皮细胞和粒细胞<sup>[5]</sup>。唾液外泌体性质稳定,长期储存仍可保持其膜的完整性。提纯后的唾液外泌体存储于4℃条件下,28 d内仍可保持蛋白等内容物的稳定性,利于开展相关研究<sup>[6]</sup>。唾液外泌体具有转运蛋白质、脂质和核酸的能力,从而影响受体细胞或分泌细胞的生理和病理功能。基于上述特性,开发唾液外泌体作为疾病诊断的生物标志物的潜力具有重要意义。目前研究发现唾液外泌体除与口腔疾病,如口腔癌<sup>[7]</sup>、牙周炎<sup>[8]</sup>、口腔扁平苔藓<sup>[9]</sup>、干燥综合征<sup>[10]</sup>等有关外,还同远处部位肿瘤如胰腺癌<sup>[11]</sup>、肺癌<sup>[12]</sup>等及系统性疾病如帕金森综合征<sup>[13]</sup>、炎症性肠病<sup>[14]</sup>等密切相关。本文就唾液外泌体与口腔疾病、远处部位肿瘤及系统性疾病的关系作一综述。

## 1 唾液外泌体与口腔癌

细胞外囊泡可以穿过上皮屏障,有助于将全

身性来源的RNA、蛋白质等从血液或组织转移到唾液中。唾液外泌体很可能提供局部和全身性疾病和病症的证据,因此,唾液外泌体分子水平浓度的任何改变都有可能作为生物标志物预测或监测各种疾病。近年来,唾液外泌体相关研究主要集中于口腔癌的早期检测。

### 1.1 唾液外泌体与口腔癌早期诊断生物标志物

同健康人相比,口腔癌患者唾液外泌体的数量及尺寸明显升高,可通过简化细胞间交流以促进肿瘤的生长<sup>[7]</sup>。研究发现,口腔癌患者唾液外泌体的CD63含量升高,CD9及CD81明显降低,而CD9及CD81参与细胞粘附及运动的功能调节,其表达降低有助于肿瘤细胞的转移,这也提示了唾液外泌体可作为疾病的潜在生物标志物<sup>[15]</sup>。

He等<sup>[16]</sup>发现口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者肿瘤组织中的miR-24-3p明显增高,同时OSCC患者唾液外泌体中的miR-24-3p水平也明显高于健康人,提示唾液外泌体中的miR-24-3p可能来自于肿瘤细胞。而过量表达的miR-24-3p通过作用于period1(PER1)基因可以促进肿瘤细胞的增殖。因此,唾液外泌体miR-24-3p可作为诊断OSCC的生物标志物。有学者通过比较OSCC患者和健康人唾液外泌体的Alix水平,发现OSCC患者组唾液外泌体内Alix水平明显升高,可作为诊断OSCC的生物标志物<sup>[17]</sup>。

除此之外,OSCC患者唾液外泌体中miR-412-3p和miR-512-3p含量明显升高,miR-302b-3p和miR-517b-3p选择性富集于OSCC患者的唾液外泌体中,这4种miRNA有作为诊断OSCC生物标志物的潜力<sup>[18]</sup>。

研究发现口腔癌患者唾液外泌体具有特异性红外光谱特性<sup>[19]</sup>,可通过检测蛋白质、脂质和核酸构象的细微变化同健康人的唾液外泌体相区别。这种方法可进一步研究,同检测唾液外泌体的生物标志物技术相结合,有利于诊断早期阶段的口腔癌或口腔病变的潜在恶性转化。

## 1.2 外泌体参与口腔癌发生发展

越来越多证据表明,外泌体参与肿瘤细胞恶性行为的调节和转移前生态位的形成。如唾液腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)细胞来源的外泌体,可以增强SACC的侵袭和转移。Xu等<sup>[20]</sup>发现SACC-83细胞来源的外泌体与人牙周膜成纤维细胞相互作用后,促进人牙周膜成纤维细胞产生神经生长因子,从而增强SACC-83细胞的侵袭能力。此外,学者发现细胞外囊泡相关的免疫抑制是肿瘤逃避的重要机制之一,并与口腔癌的发生发展密切相关。如OSCC细胞来源外泌体内的miR-29a-3p及CMTM6可通过增强M2亚型巨噬细胞极化以促进OSCC细胞的增殖和侵袭<sup>[21-22]</sup>。外泌体还可通过转移致瘤性miRNA来调节受体细胞中抑癌基因的表达,使无侵袭性的受体细胞拥有潜在的侵袭性。肿瘤微环境中来自肿瘤细胞或其他细胞的外泌体一方面可通过抑制患者识别和攻击癌细胞的免疫系统来促进口腔或唾液腺癌的进展;另一方面,肿瘤来源的外泌体可能是一种新的肿瘤抗原的来源,可增强机体对癌症的免疫。

## 2 唾液外泌体与其它口腔疾病

### 2.1 牙周炎

目前牙周炎的诊断多依赖于临床及影像学检查而缺少根本性炎症反应的评估,因此研究者近年来不断研究相关领域。通过GO分析发现,相较于健康人,牙周炎患者唾液外泌体内富含免疫相关蛋白,可能参与牙周炎发展过程中的免疫反应<sup>[8]</sup>。Yu等<sup>[23]</sup>通过qRT-PCR检测发现牙周炎患者唾液外泌体中的程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)mRNA水平明显高于健康人组,同时不同阶段的牙周炎患者其PD-L1 mRNA含量存在明显差异。高水平的唾液外泌体PD-L1与重度牙周炎相关,一方面反映了机体对炎症组织破坏作用的抑制,另一方面反映了疾病的进展。因此PD-L1 mRNA可用于鉴别牙周炎患者及判断其严重程度。Han等<sup>[24]</sup>通过分析健康人、牙龈炎和牙周炎患者的唾液和唾液外泌体,成功发现唾液外泌体内microRNA的含量存在巨大差异而全唾液中却无此差异。牙周炎患者唾液外泌体中hsa-miR-140-5p、hsa-miR-146a-5p和hsa-miR-628-5p较健康组明显升高,可作为诊断牙周炎高精度的潜在生物标志物。

同时,Tobón-Arroyave等<sup>[25]</sup>发现,与健康人相比,牙周炎患者唾液外泌体的CD9和CD81含量明显降低。通过酶联免疫吸附实验证明,这两种生物标志物的含量同牙周炎的阶段及进展速度成明显负相关。唾液外泌体CD9、CD81浓度降低可能在牙周病的发病机制中具有重要意义。Nik等<sup>[26]</sup>通过比较慢性牙周炎和健康人唾液外泌体内的miRNA,发现慢性牙周炎组唾液外泌体内的hsa-miR-125a-3p含量显著升高,有作为慢性牙周炎生物标志物的潜力。此外,牙周炎患者唾液外泌体DNA的甲基化水平明显高于健康组,也可作为诊断牙周炎的潜在生物标志物<sup>[27]</sup>。众多研究显示,相较于全唾液,唾液外泌体更能作为诊断牙周炎的生物标志物及反映牙周炎的进展情况。

### 2.2 口腔扁平苔藓、口腔黏膜下纤维化、干燥综合征

口腔扁平苔藓,一种病因不明的慢性炎症性口腔黏膜疾病,同样与唾液外泌体密切相关。研究者通过miRNA微阵列芯片分析和qPCR技术比较口腔扁平苔藓患者和健康对照组唾液外泌体的miRNA表达谱,发现口腔扁平苔藓患者唾液外泌体中miR-4484的含量显著上调,可作为口腔扁平苔藓潜在的生物标志物<sup>[9]</sup>。Zhou等<sup>[28]</sup>发现,外泌体lncRNA ADAMTS9-AS2可通过抑制AKT信号通路抑制口腔黏膜下纤维化的进展,且相较于口腔黏膜下纤维化及正常黏膜组织,其在OSCC组织中表达下调,可作为诊断OSCC的潜在生物标志物。此外,唾液外泌体还与干燥综合征密切相关,但其机制仍需进一步探索<sup>[10]</sup>。

## 3 唾液外泌体与其它疾病

### 3.1 远处部位肿瘤

唾液外泌体不仅同口腔疾病密切相关,还同远处部位的肿瘤有关。如胰腺癌、乳腺癌、肺癌和卵巢癌等远处肿瘤发生后,可从患者唾液内检测出特异性的生物标志物。Lau等<sup>[11]</sup>通过设计小鼠胰腺癌模型,发现了肿瘤外泌体与特异性唾液外泌体的联系:肿瘤外泌体可通过血液循环到达唾液腺从而诱导具有特异性生物标志物的唾液外泌体的合成,且抑制远端肿瘤部位外泌体的产生后可减少唾液特异性生物标志物的生成。Sun等<sup>[12]</sup>比较了肺癌患者和健康受试者唾液外泌体的蛋白组成,发现癌症患者和健康受试者之间存在近40%的差异,且肺癌患者特有的唾液外泌体蛋白质

中约30%与肿瘤的转移、增殖密切相关。Machida等<sup>[29]</sup>通过比较胰胆系统肿瘤患者和健康对照组唾液外泌体中miRNA表达水平,发现肿瘤患者唾液外泌体中的miR-1246和miR-4644含量明显增高,可作为胰胆系统肿瘤的生物标志物以早期检测肿瘤的发生。

### 3.2 系统性疾病

除远处部位的肿瘤性疾病外,唾液外泌体还与多种系统性疾病密切相关。如帕金森患者的唾液外泌体的数量及其内的磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白、磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白/总 $\alpha$ -突触核蛋白比例较正常人明显升高,可作为帕金森病的生物标志物<sup>[13]</sup>。Cressatti等<sup>[30]</sup>首次发现人体唾液来源的胞外囊泡中含有血红素氧合酶-1,具有作为多种神经系统性疾病的生物标志物的潜力。近年来有学者通过使用液相色谱-质谱联用仪,比较炎症性肠病患者和健康对照组唾液外泌体的蛋白构成,发现蛋白酶体亚基 $\alpha$ 7(proteasome subunit alpha type 7, PSMA7)蛋白在炎症性肠病患者与健康对照组之间存在明显差异,可作为炎症性肠病的生物标志物<sup>[14]</sup>。

唾液外泌体除与口腔及系统性疾病密切相关可作为检测疾病的生物标志物外,还因其具有生物相容性好、脂质双分子层膜避免内容物降解、易通过血脑屏障等各种生物屏障等的优点,具有作为药物载体的治疗应用前景<sup>[31]</sup>。此外,研究者还发现了唾液外泌体新的治疗应用方向:可用于治疗糖尿病患者的口干症和唾液腺功能障碍,及作为先天性免疫防御物质防止部分病毒的感染等<sup>[32-33]</sup>。虽然唾液外泌体具有良好的治疗前景,但目前相关文献报道较少,仍需进一步研究。

## 4 总结与展望

唾液外泌体不仅是疾病诊断和预后生物标志物的来源,而且是一种创新的治疗策略。然而,在临床应用之前必须解决许多挑战,研究高效精确的外泌体分离和鉴定方法对提高外泌体的数量、质量和下游分析是必要的。目前唾液外泌体常用的提取方法有两种,分别为金标准的超速离心法及ExoQuick-TCTM(EQ)试剂盒提取法<sup>[34]</sup>。相较其它方法,超速离心法可获得体积较为均一的囊泡,且杂质最少<sup>[34-35]</sup>。而EQ试剂盒则从小体积的唾液中获得外泌体。但目前常用的外泌体提取方法不能将其同病毒有效的分离,可能导致对结论的

影响。因此研究如何提取高纯度及有生物学活性的外泌体将有助于推动外泌体领域的发展。此外,唾液外泌体功能、潜在机制的不断研究将加深对唾液外泌体与口腔疾病、远处部位肿瘤及系统性疾病之间作用的理解,为相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

**【Author contributions】** Sun Y wrote the article. Peng X, Cheng L reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Nonaka T, Wong D. Liquid biopsy in head and neck cancer: promises and challenges[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(6): 701-708. doi: 10.1177/0022034518762071.
- [2] Gurunathan S, Kang M, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 307. doi: 10.3390/cells8040307.
- [3] Han Y, Jia L, Zheng Y, et al. Salivary exosomes: emerging roles in systemic disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 633-643. doi: 10.7150/ijbs.25018.
- [4] Sharma S, LeClaire M, Gimzewski JK. Ascent of atomic force microscopy as a nanoanalytical tool for exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Nanotechnology*, 2018, 29(13): 132001. doi: 10.1088/1361-6528/aaab06.
- [5] Yáñez-Mó M, Siljander PRM, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4(1): 27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
- [6] Kumeda N, Ogawa Y, Akimoto Y, et al. Characterization of membrane integrity and morphological stability of human salivary exosomes[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8): 1183-1191. doi: 10.1248/bpb.b16-00891.
- [7] Sharma S, Gillespie BM, Palanisamy V, et al. Quantitative nanostructural and single-molecule force spectroscopy biomolecular analysis of human-saliva-derived exosomes[J]. *Langmuir*, 2011, 27(23): 14394-14400. doi: 10.1021/la2038763.
- [8] Huang X, Hu X, Zhao M, et al. Analysis of salivary exosomal proteins in young adults with severe periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(1): 173-181. doi: 10.1111/odi.13217.
- [9] Byun JS, Hong SH, Choi JK, et al. Diagnostic profiling of salivary exosomal microRNAs in oral lichen planus patients[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(8): 987-993. doi: 10.1111/odi.12374.
- [10] Aqrabi LA, Galtung HK, Guerreiro EM, et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 181. doi: 10.1186/s13075-019-1961-4.
- [11] Lau C, Kim Y, Chia D, et al. Role of pancreatic cancer-derived exosomes in salivary biomarker development[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(37): 26888-26897. doi: 10.1074/jbc.M113.452458.
- [12] Sun Y, Liu S, Qiao Z, et al. Systematic comparison of exosomal

- proteomes from human saliva and serum for the detection of lung cancer[J]. *Anal Chim Acta*, 2017, 982: 84 - 95. doi: 10.1016/j.aca.2017.06.005.
- [13] Rani K, Mukherjee R, Singh E, et al. Neuronal exosomes in saliva of Parkinson's disease patients: a pilot study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 67: 21 - 23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.09.008.
- [14] Zheng X, Chen F, Zhang Q, et al. Salivary exosomal PSMA7: a promising biomarker of inflammatory bowel disease[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(9): 686-695. doi: 10.1007/s13238-017-0413-7.
- [15] Zlotogorski-Hurvitz A, Dayan D, Chaushu G, et al. Morphological and molecular features of oral fluid-derived exosomes: oral cancer patients versus healthy individuals[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(1): 101-110. doi: 10.1007/s00432-015-2005-3.
- [16] He L, Ping F, Fan Z, et al. Salivary exosomal miR-24-3p serves as a potential detective biomarker for oral squamous cell carcinoma screening[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109553. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109553.
- [17] Nakamichi E, Sakakura H, Mii S, et al. Detection of serum/salivary exosomal Alix in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3): 439-447. doi: 10.1111/odi.13565.
- [18] Gai C, Camussi F, Broccoletti R, et al. Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 439. doi: 10.1186/s12885-018-4364-z.
- [19] Zlotogorski-Hurvitz A, Dekel BZ, Malonek D, et al. FTIR-based spectrum of salivary exosomes coupled with computational-aided discriminating analysis in the diagnosis of oral cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(3): 685-694. doi: 10.1007/s00432-018-02827-6.
- [20] Xu Z, Zheng X, Zheng J. Tumor-derived exosomes educate fibroblasts to promote salivary adenoid cystic carcinoma metastasis *via* NGF - NTRK1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4082 - 4091. doi: 10.3892/ol.2019.10740.
- [21] Cai J, Qiao B, Gao N, et al. Oral squamous cell carcinoma-derived exosomes promote M2 subtype macrophage polarization mediated by exosome-enclosed miR-29a-3p[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(5): C731-C740. doi: 10.1152/ajpcell.00366.2018.
- [22] Pang X, Wang S, Zhang M, et al. OSCC cell-secreted exosomal CMTM6 induced M2-like macrophages polarization *via* ERK1/2 signaling pathway[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(4): 1015-1029. doi: 10.1007/s00262-020-02741-2.
- [23] Yu J, Lin Y, Xiong X, et al. Detection of exosomal PD-L1 RNA in saliva of patients with periodontitis[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 202. doi: 10.3389/fgene.2019.00202.
- [24] Han P, Bartold PM, Salomon C, et al. Salivary small extracellular vesicles associated miRNAs in periodontal status--a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2809. doi: 10.3390/ijms21082809.
- [25] Tobón-Arroyave S, Celis Mejía N, Córdoba Hidalgo MP, et al. Decreased salivary concentration of CD9 and CD81 exosome-related tetraspanins may be associated with the periodontal clinical status [J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(4): 470 - 480. doi: 10.1111/jcpe.13099.
- [26] Nik Mohamed Kamal NNS, Awang R, Mohamad S, et al. Plasma- and saliva exosome profile reveals a distinct MicroRNA signature in chronic periodontitis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 587381 - 587381. doi: 10.3389/fphys.2020.587381.
- [27] Han P, Bartold PM, Salomon C, et al. Salivary outer membrane vesicles and DNA methylation of small extracellular vesicles as biomarkers for periodontal status: a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2423. doi: 10.3390/ijms22052423.
- [28] Zhou S, Zhu Y, Li Z, et al. Exosome-derived long non-coding RNA ADAMTS9-AS2 suppresses progression of oral submucous fibrosis *via* AKT signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2262-2273. doi: 10.1111/jcmm.16219.
- [29] Machida T, Tomofuji T, Maruyama T, et al. miR-1246 and miR-4644 in salivary exosome as potential biomarkers for pancreaticobiliary tract cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2375 - 2381. doi: 10.3892/or.2016.5021.
- [30] Cressatti M, Galindez JM, Juwara L, et al. Characterization and heme oxygenase-1 content of extracellular vesicles in human biofluids[J]. *J Neurochem*, 2020. doi: 10.1111/jnc.15167.
- [31] Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287-296. doi: 10.1016/j.apsb.2016.02.001.
- [32] Salem ZA, Kamel A, AbuBakr N. Salivary exosomes as a new therapy to ameliorate diabetes mellitus and combat xerostomia and submandibular salivary glands dysfunction in diabetic rats[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(3): 467-477. doi: 10.1007/s10735-020-09935-z.
- [33] Conzelmann C, Groß R, Zou M, et al. Salivary extracellular vesicles inhibit Zika virus but not SARS-CoV-2 infection[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1808281. doi: 10.1080/20013078.2020.1808281.
- [34] Zlotogorski-Hurvitz A, Dayan D, Chaushu G, et al. Human saliva-derived exosomes[J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 63(3): 181 - 189. doi: 10.1369/0022155414564219.
- [35] Li M, Lou D, Chen J, et al. Deep dive on the proteome of salivary extracellular vesicles: comparison between ultracentrifugation and polymer - based precipitation isolation[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(2): 365-375. doi: 10.1007/s00216-020-03004-w.

(编辑 张琳)



官网