DOI: 10.14457/CU.doc.2021.38

สรีรวิทยาของต่อมน้ำลาย (physiology of salivary gland)

ณปฎล ตั้งจาตุรนต์รัศมี

บทนำ

ในวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต ต่อมน้ำลายมีบทบาทที่หลากหลาย เช่น พัฒนาเป็นต่อมพิษในงู เพิ่มความสามารถในการผลิตสารต้านการแข็งตัวของเลือดในสัตว์จำพวกปลิงหรือค้างคาว ในมนุษย์นั้นต่อมน้ำลายแบ่งได้ออกเป็นสองกลุ่มตามลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์ ประกอบด้วย ต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ และต่อมน้ำลายขนาดเล็ก โดยมีรายละเอียดทางกายวิภาคดังนี้

ต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ (major salivary gland)

เป็นต่อมน้ำลายที่มีลักษณะเป็น exocrine มีขนาดใหญ่ มีระบบท่อน้ำลายที่ชัดเจน ประกอบด้วย

Parotid gland ต่อมน้ำลายที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย วางอยู่ที่ด้านหน้าต่อใบหูเหนือต่อกระดูกขากรรไกรล่าง แบ่งเป็นสองส่วน (superficial/deep) ด้วยแนวของเส้นประสาทสมองคู่ที่เจ็ด มีท่อน้ำลาย Stensen's duct วางในแนวขนานกับกระดูกโหนกแก้ม (zygoma) โดยท่อนี้จะมีรูเปิดในช่องปากตำแหน่งเยื่อบุกระพุ้งแก้มตรงข้ามกับฟันกรามบนซี่ที่สอง ต่อมน้ำลายนี้ จะสร้างน้ำลายชนิดใสเป็นหลัก

Submandibular gland ต่อมน้ำลายใต้คางในตำแหน่ง submandibular triangle แบ่งเป็นสองส่วนตามการโค้งรอบกล้ามเนื้อ mylohypoid ขนาด 7-12 ก. มีท่อน้ำลาย Wharton's duct ไปเปิดในช่องปากที่ตำแหน่ง floor of mouth ด้านนอกต่อ lingual frenulum ต่อมน้ำลายนี้สามารถผลิตน้ำลายได้ทั้งใสและเหนียว

Sublingual gland ต่อมน้ำลายใต้ลิ้น เป็นต่อมน้ำลายหลักที่มีขนาดเล็กที่สุด ขนาดคล้ายเม็ดอัลมอนด์ อยู่บริเวณ floor of mouth ใต้ต่อเยื่อบุช่องปากและเหนือต่อกล้ามเนื้อ mylohyoid

ต่อมน้ำลายนี้ สามารถผลิตน้ำลายได้ทั้งใสและเหนียว แต่มักจะผลิตชนิดเหนียวเป็นหลัก น้ำลายสามารถผ่านออกได้สองทาง คือ major sublingual duct of Bartholin ไปเชื่อมต่อกับ Wharton's duct หรือผ่านทาง minor sublingual duct of Rivinus ที่เป็นท่อขนาดเล็ก เปิดออกเข้าในช่องปากได้โดยตรง

ต่อมน้ำลายขนาดเล็ก (minor salivary gland)

ขนาดประมาณ 1-5 มม. กระจายอยู่ทั่วไป พบได้หนาแน่นที่บริเวณริมฝีปาก กระพุ้งแก้ม รอยต่อระหว่างเพดานอ่อนและเพดานแข็ง รวมถึงพบได้ทั่วไปที่ช่องว่างข้างคอหอย โพรงจมูก และเยื่อบุไซนัส มีชื่อเรียกที่หลากหลาย เช่น von Ebner's (serous gland ที่ floor of mouth), Weber's (mucous gland ที่ขอบด้านข้างของลิ้นและทอนซิล) หรือ Blandin-Nuhn (seromucous gland ที่ anterior ventral tongue)

กลไกการกระตุ้นให้เกิดการสร้างน้ำลาย จะถูกควบคุมผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติ (salivary reflex) การกระตุ้นเริ่มต้นได้หลายทาง[1] จาก

1. Gustatory sensor เป็นตัวกระตุ้นที่มีกำลังมากที่สุด จากการรับรสโดยเฉพาะอาการที่มีความเป็นกรดหรือมีรสเปรี้ยว

2. Mechanical sensor ในตำแหน่งข้อต่อกระดูกขากรรไกร กล้ามเนื้อที่ใช้ในการเคี้ยว เส้นประสาทที่อยู่ในตำแหน่งรากฟัน รวมถึงการรับความรู้สึกจากเยื่อบุในช่องปาก

3. Olfactory sensor เป็นตัวกระตุ้นที่อ่อนที่สุด จากการรับกลิ่นในตำแหน่งต่าง ๆ

การกระตุ้นสามารถผ่านทั้งระบบประสาท sympathetic โดย noradrenaline ผ่านทาง α- และ β adrenoreceptor และ parasympathetic โดย acetylcholine ผ่านทาง M1, M3 muscarinic receptor แต่ทั้งนี้ น้ำลายส่วนใหญ่จะเกิดจากกลไกของ parasympathetic เป็นหลัก ทำให้เพิ่มการผลิตน้ำลายที่มีปริมาณโปรตีนในน้ำลายน้อยและใส ในขณะที่ sympathetic จะทำให้มีการสร้างน้ำลายที่มีปริมาณโปรตีนสูงและมีความเหนียวข้นมากกว่า

ระบบ parasympathetic ของต่อมน้ำลายพาโรติดเริ่มจากการกระตุ้นที่ inferior salivatory nucleus ที่ตำแหน่ง pons ให้ pre ganglionic fiber มาตามเส้นประสาทสมองคู่ที่ 9 ทาง Jacobson nerve และทำการ synapse ที่ otic ganglion ต่อจากนั้น ให้ post-ganglionic fiber ออกมาทาง auriculotemporal branch ของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 เพื่อไปเลี้ยงต่อมน้ำลายพาโรติดต่อไป

ระบบ parasympathetic ของ submandibular/sublingual gland เริ่มจากการกระตุ้นที่ superior salivatory nucleus ที่ pontine tegmen มาตามเส้นประสาท nervus intermedius, chorda tympani และ lingual nerve เป็นหลัก

ระบบ sympathetic ของต่อมน้ำลายเริ่มต้นจาก superior cervical ganglion ให้ให้แขนงมาสู่ต่อมพร้อมกับหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยง ทั้งนี้พบว่าต่อมน้ำลายขนาดเล็กจะไม่มี หรือมี sympathetic innervation ที่น้อยมาก เมื่อเทียบกับต่อมน้ำลายขนาดใหญ่

กลไกการสร้างน้ำลาย

จุลพยาธิวิทยาของต่อมน้ำลายมีลักษณะเหมือนผลองุ่นหรือลูกเบอร์รี่[2, 3] ประกอบด้วย

1. Acinar cell ที่ล้อมรอบด้วย myoepithelial cell มีหน้าที่สร้าง

1.1 serous acinus ใน parotid gland

1.2 serous and tubular (mixed) acinus ใน submandibular gland (serous dominant) และ sublingual gland (mucous dominant)

Acinar cell จะผลิตโปรตีนเกือบทั้งหมดที่พบในน้ำลาย

2. Duct cell แบ่งย่อยออกได้เป็น

2.1 intralobular part

ก. Intercalated duct

ข. Striated duct

2.2 interlobular part ซึ่งจะรวมเป็น excretory duct ต่อไป

3. Myoepithelial cell ล้อมรอบ acinus and intercalated duct มีหน้าที่บีบตัวเป็นจังหวะดันน้ำลายไหลไปตามท่อเข้าสู่ปลายทาง

การผลิตน้ำลาย[2, 4-6]

น้ำลายประกอบด้วยน้ำมากถึงร้อยละ 99 ส่วนที่เหลือประกอบด้วยเกลือแร่ เช่นโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และโปรตีนหลายชนิด การกระตุ้นหลัก จะผ่านทางระบบประสาท parasympathetic มาทำให้ผลสุดท้ายมี intracellular calcium ที่สูงขึ้น เกิด signal transduction ต่อไป การผลิตน้ำลายจะประกอบด้วยสองขั้นตอนหลัก

ขั้นตอนแรก เกิดขึ้นที่ acinar cell เป็นขั้นตอนที่ผลิต primary saliva หรือ primary macromolecule secretion ประกอบด้วยส่วนประกอบย่อย ๆ ได้แก่

1. การทำให้เกิด Na+ Gradient: Na/K-ATPase enzyme ที่ผิวเซลล์บริเวณ basolateral membrane จะขับ $3Na^+$ ออก และ ดึง $2K^+$ เข้าในเซลล์ ความแตกต่างของประจุจะมีความสำคัญเพื่อให้เกิดการ influx ของ Cl- ตามมาในขั้นตอนต่อไป

2. การดึงคลอไรด์เข้าในเซลล์: กลไกหลักคือ $Na^+/K^+/2Cl^-$ Cotransporter (NKCC1) และกลไกรองคือ Na^+/H^+, Cl^-/HCO_3^- exchanger

3. การปล่อยคลอไรด์ลงสู่ lumen ผ่าน apical membrane ผ่านทาง Cl^- channel หลายชนิด เช่น CIC-2, CFTR, CaCC

4. กลไกการทำให้เกิด water flow: ถึงแม้ว่าเยื่อบุเซลล์จะมีคุณสมบัติของเยื่อเลือกผ่าน (semi-permeable) และน้ำสามารถเคลื่อนที่ผ่านได้ด้วยกลไกการแทรกซึมผ่านแบบค่อยเป็นค่อยไปทั้งจากเยื่อบุเซลล์โดยตรงหรือซึมผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (paracellular transport) ปริมาณที่ได้ก็ยังไม่เพียงพอเนื่องด้วยน้ำลายมีน้ำเป็นส่วนประกอบหลักปริมาณมาก ทำให้จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีกลไกชนิด active transport โดย acinar cell จะใช้ aquaporin (โดยเฉพาะ AQP5) ซึ่งเป็น water channel proteins เข้ามาช่วย

ด้วยกลไกทั้งหมด ผลลัพธ์ที่ได้ในขั้นตอนนี้ คือน้ำลายที่เป็น NaCl-rich isotonic fluid และไหลไปสู่ duct cells เข้าสู่ขั้นตอนที่สองที่เรียกว่า duct modification phase ซึ่งเริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่ส่วน striated duct โดยจะทำการดูดกลับ Na^+/Cl^- กลับเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง Na^+ Channel และ Cl^- Channel พร้อมกับปล่อย K^+/HCO_3^- ร่วมกับคุณสมบัติของ duct ที่เป็น impermeable ทำให้เมื่อผ่านขั้นตอนนี้ น้ำลายจะเป็น K-rich hypotonic fluid และไหลออกจาก duct ต่อไป พบว่ากลไกในขั้นตอนนี้ จะเป็น time dependent process กล่าวคือ ถ้าใช้เวลาไหลผ่านนาน ก็จะยิ่งมี lower Na+/higher HCO_3^- และมีความเป็น hypotonic มากขึ้น

ในแต่ละวัน ร่างกายมนุษย์จะสร้างน้ำลายเฉลี่ย 1-1.5 ล. ปริมาณการสร้างน้ำลายจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคลและ ระหว่างสถานะปกติ กับ สถานะที่ถูกกระตุ้น โดยสามารถสรุปเป็นตารางที่ 1[7]

ตารางที่ 1. แสดงการทำงานของต่อมน้ำลาย[7]

	Resting (มล./นาที)	Resting (ร้อยละ)	Stimulated (มล./นาที)	Stimulated (ร้อยละ)
Parotid	0.1	28	1.05	53
Subman/sublingual	0.24	68	0.92	46
Minor	<0.05	4	<0.1	1

หน้าที่ของน้ำลาย[8]

ปกติแล้ว น้ำลายจะมีคุณสมบัติใส มีความเป็นกรดเล็กน้อย ที่ pH 5.5-7.0 มีส่วนประกอบและหน้าที่คือ

1. Lubrication and protection โดย macromolecule และโปรตีนต่าง ๆ โดยเฉพาะ mucin ที่มีความสามารถในการจับตัวเป็นเจล เจลที่เกิดขึ้นจะฉาบบนเยื่อบุทำหน้าที่ดักจับ allergen/pathogen ไว้

2. Buffering and clearance โดยอาศัย Bicarbonate, phosphate และ urea เนื้อฟันจะถูกย่อยสลายด้วยกรดซึ่งเป็นผลที่ได้จากในการแบคทีเรียภายหลังการย่อยสลายคาร์โบไฮเดรต กรดดังกล่าวจะถูกล้างออกด้วยน้ำลาย

3. Maintain tooth integrity น้ำลายช่วยควบคุมค่า pH ให้เหมาะสม ไม่เป็นกรดมากเกินไป ปรับสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตใน dental plaque fluid ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญของ dental remineralization

4. Antibacterial ด้วยสารหลายชนิด เช่น

4.1. Lysozyme มีฤทธิ์ในการย่อยสลายผนังเซลล์ที่ประกอบด้วย peptidoglycan ที่พบในแบคทีเรีย โดยเฉพาะ *Streptococcus mutans* ที่พบได้บ่อยในการทำให้เกิดฟันผุ

4.2. Lactoferrin เป็น iron-binding glycoprotein ป้องกันการเจริญเติบโตแบบ bacteriostatic ของแบคทีเรียด้วยการแย่งจับกับ ferric iron ที่แบคทีเรียต้องการ และยังมีผล bactericidal เมื่อไปจับกับ lactoferrin receptor ของแบคทีเรียกรัมลบ

4.3. Immunoglobulin พบ IgA เป็นหลัก ออกฤทธิ์เสริมกับ lysozyme และ lactoferrin

4.4. Peptide อื่น ๆ อาทิ defensin, histatin

5. Teste and digestion ช่วยในการรับรสชาติของอาหาร มีเอนไซม์หลายชนิด เช่น

5.1. α-amylase ช่วยในการย่อยแป้งไปเป็นน้ำตาลมอลโตส เอนไซม์นี้จะทำงานได้ดีที่ pH 5.6-6.9 จึงหยุดทำงานเมื่อผ่านลงไปที่กระเพาะอาหาร

5.2. Lipase ทำหน้าที่ย่อยไตรกลีเซอไรด์ให้เล็กลงหรือกลายไปเป็น fatty acid, salivary lipase ต่างจาก pancreatic lipase ที่สามารถทำงานได้ใน pH ที่ต่ำกว่าและไม่ต้องใช้ bile salt เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการทำงาน salivary lipase นี้จะมีบทบาทสำคัญในการย่อยไขมันในช่วง newborn ไปจนกว่า pancreatic lipase ทำงานเต็มที่ในช่วงอายุผู้ใหญ่

6. Tissue repair and wound healing ในน้ำลายมี growth factor หลายชนิด ทำงานร่วมกันกับกระบวนการซ่อมแซมและฟื้นฟูของเนื้อเยื่อ เช่น EGF, TGF-α, bFGF

เอกสารอ้างอิง

1. Elluru RG. Physiology of the Salivary Glands. In: Paul W. Flint M, Bruce H. Haughey, MD, FACS, Valerie J. Lund, CBE, MS, FRCS, FRCSEd, K. Thomas Robbins, MD, FACS, J. Regan Thomas, MD, FACS, Marci M. Lesperance, MD and Howard W. Francis, editor. Cummings Otolaryngology Elsevier; 2021. p. 1139-48.
2. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. Cells. 2019;8(9):976.
3. Kenji Okumura FE. Anatomic and Histological Features of the Salivary Glands. In: Louis Braxton SQ, editor. Salivary Glands: Anatomy, Functions in Digestion and Role in Disease. 1 ed: Nova Science Publishers; 2013.
4. Kenji Okumura FE. Fluid Secretion and Channel/Transporter Proteins. In: Louis Braxton SQ, editor. Salivary Glands: Anatomy, Functions in Digestion and Role in Disease. 1 ed: Nova Science Publishers; 2013.
5. Proctor GB, Shaalan AK. Chapter 37 - Salivary Gland Secretion. In: Said HM, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition): Academic Press; 2018. p. 813-30.
6. Varga G. Physiology of Salivary gland. Surgery - Oxford international edition. 2015;33(12):581-6.
7. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001;85(2):162-9.
8. Kenji Okumura FE. Substance in Saliva. In: Louis Braxton SQ, editor. Salivary Glands: Anatomy, Functions in Digestion and Role in Disease. 1 ed: Nova Science Publishers; 2013.