

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.010

龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平预测 2 型糖尿病 发生慢性牙周炎的临床价值

周莉萍

上海市虹口区江湾医院口腔科,上海 200081

摘要:目的 观察龈沟液中可溶性 CD40 配体(sCD40L)、可溶性 CXC 趋化因子配体 16(sCXCL-16)和降钙素原(PCT)在预测 2 型糖尿病(T2DM)发生慢性牙周炎中的价值。**方法** 将 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的 162 例 T2DM 疑似慢性牙周炎患者作为研究对象,根据慢性牙周炎的诊断标准分为 T2DM 合并慢性牙周炎组(97 例)和单纯 T2DM 组(65 例)。选择同期该院体检健康者 45 例纳入健康对照组。比较 3 组龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平,比较不同糖尿病控制程度及不同慢性牙周炎严重程度 T2DM 合并慢性牙周炎患者的龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平;分析龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平诊断慢性牙周炎的效能。**结果** T2DM 合并慢性牙周炎组龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明显高于单纯 T2DM 组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平随着 T2DM 合并慢性牙周炎患者糖尿病控制程度加强而降低($P<0.05$),随着慢性牙周炎严重程度升高而升高($P<0.05$)。T2DM 合并慢性牙周炎龈沟液 sCD40L 水平与 sCXCL-16($r=0.632, P<0.05$)和 PCT($r=0.628, P<0.05$)水平呈正相关,而 sCXCL-16 水平与 PCT 水平呈正相关($r=0.724, P<0.05$)。龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平在预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎方面具有较高的价值,联合检测的灵敏度为 87.6%,特异度为 92.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,其 AUC 明显高于 sCD40L($Z=5.051, P<0.05$)、sCXCL-16($Z=4.652, P<0.05$)和 PCT($Z=3.846, P<0.05$)单项指标检测。**结论** 龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平与 T2DM 合并慢性牙周炎患者疾病严重程度关系密切,在预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎中具有较高价值,且联合检测有助于提高诊断效能。

关键词:可溶性 CD40 配体; 可溶性 CXC 趋化因子配体 16; 降钙素原; 2 型糖尿病; 慢性牙周炎
中图分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)14-1912-06

Clinical value of gingival crevicular fluid sCD40L, sCXCL-16 and PCT levels in predicting of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHOU Liping

Department of Stomatology, Shanghai Hongkou Jiangwan Hospital, Shanghai 200081, China

Abstract: Objective To observe the clinical value of gingival crevicular fluid soluble CD40 ligand (sCD40L), soluble CXC chemokine ligand 16 (sCXCL-16) and procalcitonin (PCT) in predicting of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 162 T2DM suspected chronic periodontitis patients admitted to Shanghai Hongkou Jiangwan Hospital from January 2019 to December 2020 were divided into T2DM combined with chronic periodontitis group (97 cases) and T2DM alone group (65 cases) according to the diagnostic criteria of chronic periodontitis. A total of 45 healthy subjects in this hospital were included in the healthy control group. The levels of sCD40L, sCXCL-16 and PCT in gingival crevicular fluid were compared among the three groups, the levels of sCD40L, sCXCL-16 and PCT in T2DM patients with chronic periodontitis patients with different degree of diabetes control and different severity of chronic periodontitis were compared. To analyze the efficacy of sCD40L, sCXCL-16 and PCT levels in diagnosing chronic periodontitis. **Results** The levels of sCD40L, sCXCL-16 and PCT in gingival crevicular fluid in T2DM combined with chronic periodontitis group were significantly higher than those in T2DM alone group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of sCD40L, sCXCL-16 and PCT in gingival crevicular fluid decreased with the increase of diabetes control degree in T2DM patients with chronic periodontitis, and increased with the increase of the severity of chronic periodontitis. The level of sCD40L correlated positively with sCXCL-16 ($r=0.632, P<0.05$) and PCT ($r=0.628, P<0.05$) in T2DM patients with chronic periodontitis, while the level of sCXCL-16 correlated positively with PCT ($r=0.724, P<0.05$). sCD40L, sCXCL-

作者简介:周莉萍,女,主治医师,主要从事牙周常见疾病的诊断和治疗研究。

16 and PCT levels had high efficacy in predicting the occurrence of chronic periodontitis in T2DM. The sensitivity, specificity and AUC of the three indicators combined detection were 87.6%, 92.3% and 0.964 respectively, and the AUC was significantly higher than that of sCD40L ($Z=5.051, P<0.05$), sCXCL-16 ($Z=4.652, P<0.05$) and PCT ($Z=3.846, P<0.05$). **Conclusion** The levels of sCD40L, SCXCL-16 and PCT in gingival crevicular fluid correlate with the severity of disease in T2DM patients with chronic periodontitis, which had high value in predicting the occurrence of chronic periodontitis in T2DM patients, and combined detection was helpful to improve the diagnostic efficiency.

Key words: soluble CD40 ligand; soluble CXC chemokine ligand 16; procalcitonin; type 2 diabetes mellitus; chronic periodontitis

牙周炎是牙周疾病中较为常见的类型,90%患者为慢性牙周炎,并且随着年龄的增长其发病率呈上升的趋势。慢性牙周炎是由于微生物在牙周定植、入侵和繁殖,损伤宿主牙周组织,引起免疫反应,甚至引起全身性的炎性反应。慢性牙周炎是糖尿病的常见并发症,2型糖尿病(T2DM)患者发生慢性牙周炎的风险是无糖尿病患者的3倍以上^[1]。慢性牙周炎是宿主的免疫应答反应,炎症细胞释放一系列的炎症介质和细胞因子是疾病进展的主要原因,早期诊断对于该病的治疗和改善预后具有重要的临床价值。CD40是主要表达于单核细胞和树突状细胞等炎症细胞上的辅助信号分子,而可溶性CD40配体(sCD40L)在T细胞和抗原呈递细胞的激活中具有重要作用,是一种促炎因子^[2]。可溶性CXC趋化因子配体16(sCXCL-16)是CXCL-16的可溶分子,参与了机体免疫应答过程和炎性反应^[3]。降钙素原(PCT)是反映炎症反应的敏感指标,与炎症性疾病密切相关^[4]。sCD40L、sCXCL-16和PCT均为炎症相关的指标,是否参与了T2DM合并慢性牙周炎的发展,仍需要进一步研究。本研究通过分析T2DM疑似慢性牙周炎患者龈沟液中sCD40L、sCXCL-16和PCT水平,观察3项指标在T2DM患者发生慢性牙周炎中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年12月在本院就诊的T2DM疑似慢性牙周炎患者162例为研究对象,其中男85例,女77例;年龄25~79岁,平均(63.97±5.72)岁;体质指数(BMI)为(23.73±4.28)kg/m²。根据慢性牙周炎的诊断标准将T2DM疑似慢性牙周炎患者分为T2DM合并慢性牙周炎组(97例)和单纯T2DM组(65例)。选择同期本院体检健康者45例纳入健康对照组,其中男26例,女19例;年龄26~79岁,平均(64.73±5.27)岁;BMI为(23.63±3.97)kg/m²。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.1.1 纳入与排除标准 纳入标准:慢性牙周炎患者均符合慢性牙周炎的诊断标准^[5];T2DM符合T2DM诊断标准;非慢性牙周炎患者牙周组织健康;空腔存牙不低于20颗;近3个月内未使用过抗菌药物;1年内未接受过牙周治疗。排除标准:侵袭性慢性

牙周炎;长期使用激素、免疫抑制剂和抗菌药物;合并牙神经异常、电解质紊乱和恶性肿瘤;心、肝、肾功能不全;孕妇和哺乳期女性;存在智力障碍和精神障碍。

1.1.2 T2DM诊断标准及严重程度分组、慢性牙周炎诊断标准 T2DM诊断标准:任意时间的血糖≥11.1 mmol/L,或者空腹血糖≥7.0 mmol/L,或者葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L,且重复一次即可确诊。同时排除1型糖尿病和其他特殊类型的糖尿病。根据2018年美国糖尿病协会^[6]相关标准判断糖尿病控制程度:糖化血红蛋白(HbA1c)<7.0%为控制良好,HbA1c 7.0%~9.0%为控制不良,HbA1c>9.0%为高风险。根据1999年牙周疾病分类标准^[7]诊断慢性牙周炎:患者除第3磨牙外至少有4颗磨牙;至少有1颗探诊深度(PD)≥1 mm,至少有3个象限内出现牙周附着丧失(AL)≥1 mm;X线片在多个位点显示有牙槽骨吸收(ABL);患者全身健康。每颗牙齿按照颊侧和舌侧的正中、近中和远中6个点位,测定牙龈指数(GI)、AL、PD和ABL。根据检测指标将慢性牙周炎患者分为轻度、中度、重度,轻度:GI>1,PD<4 mm,AL为1~2 mm,牙骨松动不明显,ABL不超过根长的1/3;中度:GI>1,PD为4~6 mm,AL为3~4 mm,牙骨多处松动,根分叉明显,ABL为根长的1/3~1/2;重度:GI>1,PD>6 mm,AL>4 mm,牙骨轻度松动,ABL>根长的1/2。

1.2 龈沟液指标检测 在采集龈沟液前将牙龈上牙菌斑和牙石去除,在最深的单根牙近中颊侧采集龈沟液,每例患者采集3份,放置于0.5 mL的无菌EP管中。取150 μL龈沟液,以3 000 r/min离心10 min,将上清液放置在消毒的EP管中。采用酶联免疫吸附试验测定龈沟液sCD40L、sCXCL-16和PCT水平,所有试剂盒采用R&D公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 比较健康对照组、单纯T2DM组、T2DM合并慢性牙周炎组龈沟液sCD40L、sCXCL-16和PCT水平;比较不同糖尿病控制程度及不同慢性牙周炎严重程度T2DM合并慢性牙周炎患者的龈沟液sCD40L、sCXCL-16和PCT水平;分析龈沟液sCD40L、sCXCL-16和PCT水平在T2DM患者发生慢性牙周炎中的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用二元 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生慢性牙周炎的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对 T2DM 患者发生慢性牙周炎的诊断效能;采用 Pearson 相关分析 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组龈沟液 3 项指标水平比较 T2DM 合并慢性牙周炎组龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明显高于单纯 T2DM 组和健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单纯 T2DM 组和健康对照组 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同糖尿病控制程度 T2DM 合并慢性牙周炎患者 3 项指标水平比较 控制良好 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明

显低于控制不良和高风险 T2DM 合并慢性牙周炎患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。控制不良 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明显低于高风险 T2DM 合并慢性牙周炎患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同慢性牙周炎严重程度 T2DM 合并慢性牙周炎患者 3 项指标水平比较 重度 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明显高于中度和轻度 T2DM 合并慢性牙周炎患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中度 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平明显高于轻度 T2DM 合并慢性牙周炎患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 T2DM 患者发生慢性牙周炎的影响因素分析 根据 T2DM 患者是否发生慢性牙周炎进行二元 Logistic 回归分析,发现龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平是 T2DM 患者发生慢性牙周炎的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 各组龈沟液 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD40L(pg/mL)	sCXCL-16(pg/mL)	PCT(ng/mL)
健康对照组	45	23.07±6.83	197.72±43.26	2.77±0.83
单纯 T2DM 组	65	23.56±7.71	219.31±48.79	2.85±0.99
T2DM 合并慢性牙周炎组	97	36.11±10.57 ^{*#}	301.12±65.86 ^{*#}	5.39±1.99 ^{*#}
<i>F</i>		56.694	75.348	76.806
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 不同糖尿病控制程度 T2DM 合并慢性牙周炎患者 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

糖尿病控制程度	<i>n</i>	sCD40L(pg/mL)	sCXCL-16(pg/mL)	PCT(ng/mL)
控制良好	23	21.33±5.94	211.91±28.58	2.79±0.87
控制不良	35	35.01±3.50 [*]	289.62±24.50 [*]	4.84±0.59 [*]
高风险	39	45.81±4.61 ^{*#}	364.05±30.73 ^{*#}	7.40±0.86 ^{*#}
<i>F</i>		205.230	216.480	268.078
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与控制良好比较,^{*} $P < 0.05$;与控制不良比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 不同慢性牙周炎严重程度 T2DM 合并慢性牙周炎患者 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

慢性牙周炎严重程度	<i>n</i>	sCD40L(pg/mL)	sCXCL-16(pg/mL)	PCT(ng/mL)
轻度	27	22.57±6.25	217.41±29.58	2.97±0.92
中度	38	36.75±3.60 [*]	301.62±23.71 [*]	5.19±0.71 [*]
重度	32	46.76±4.56 ^{*#}	371.17±29.31 ^{*#}	7.66±0.73 ^{*#}
<i>F</i>		188.781	231.920	268.199
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

注:与轻度比较,^{*} $P < 0.05$;对中度比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.5 龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平对 T2DM 患者发生慢性牙周炎的诊断效能 根据

T2DM 患者是否发生慢性牙周炎进行二元 Logistic 回归分析,得到方程: $Y=0.17\times X_{sCD40L}+0.03\times X_{sCXCL-16}+0.96\times X_{PCT}-15.34$,联合检测的灵敏度为 87.6%,特异度为 92.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,联合检测的 AUC 明显高于 sCD40L($Z=5.051,P<0.05$)、sCXCL-16($Z=4.652,P<0.05$)和 PCT($Z=3.846,P<0.05$)单项指标检测,而各单项指标检测的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。见表 5、图 1。
2.6 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平之间的关系 T2DM 合并慢性牙周炎患者龈沟液 sCD40L 水平与 sCXCL-16($r=0.632,P<0.05$)和 PCT($r=0.628,P<0.05$)水平呈正相关,而 sCXCL-16 水平与 PCT 水平呈正相关($r=0.724,P<0.05$)。

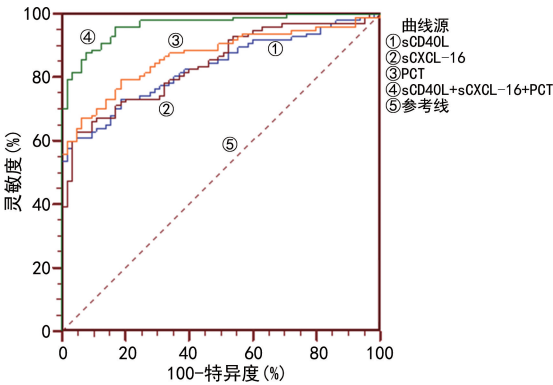
表 4 T2DM 患者发生慢性牙周炎的影响因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
sCD40L	0.173	0.040	19.101	<0.001	1.189	1.100~1.284
sCXCL-16	0.028	0.006	21.257	<0.001	1.028	1.016~1.040
PCT	0.959	0.221	18.798	<0.001	2.609	1.691~4.025

表 5 3 项指标在 T2DM 患者发生慢性牙周炎中的诊断效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
sCD40L	35.03 pg/mL	59.8	96.9	0.831	0.765~0.886
sCXCL-16	285.43 pg/mL	62.9	95.4	0.840	0.774~0.893
PCT	3.65 ng/mL	79.4	81.5	0.867	0.805~0.916
联合检测	—	87.6	92.3	0.964	0.923~0.987

注:—为无数据。



程度明显减轻,反之,慢性牙周炎得到有效控制,可以降低胰岛素用量和口服降糖药的用量,改善糖尿病的代谢水平,从而提高治疗糖尿病的疗效^[10]。慢性牙周炎发病率呈逐年升高的趋势,临床上慢性牙周炎会导致远期牙周组织破坏和牙齿脱落的风险增加。慢性牙周炎发病比较隐匿,早期症状不明显,诊断较为困难,口腔内镜检查直观,但难以及时发现微小牙周病变。龈沟液是牙周组织渗入龈沟内的液体,可反映牙周组织的代谢水平,近年来从龈沟内寻找出能够评价慢性牙周炎的生物学指标成为研究热点。

图 1 3 项指标预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎的 ROC 曲线分析

3 讨 论

糖尿病可以导致患者多种脏器受累,引起各种并发症,致残率和致死率仅低于心脑血管疾病和癌症。慢性牙周炎由多种细菌混合感染导致,造成牙周组织持续性和慢性损伤^[8]。慢性牙周炎与糖尿病关系十分密切,糖尿病人群中慢性牙周炎的发病率和严重程度明显高于普通人群,糖尿病患者发生慢性牙周炎的概率高达 59.6%,并且糖尿病病程越长,年龄越大,发生慢性牙周炎的风险越大,对患者牙周组织损伤程度越严重,病变进展越快,疗效越差^[9]。慢性牙周炎会促进机体炎症介质释放,加重胰岛素抵抗和阻碍糖尿病病情的控制。两种疾病具有双向的关系,如果糖尿病得到良好控制,发生慢性牙周炎的风险降低,严重

本研究发现,T2DM 合并慢性牙周炎组的龈沟液 sCD40L 水平明显高于单纯 T2DM 组,且随着糖尿病控制程度加强,其水平明显降低,而随着慢性牙周炎严重程度升高而升高,说明龈沟液 sCD40L 水平是判断慢性牙周炎疾病严重程度的重要指标,与文献^[11]报道的结果类似。现已知 CD40 主要由单核巨噬细胞、少数成纤维细胞和树突状细胞等炎症细胞表达,而 CD40L 主要由激活的 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞等表达,并产生多种细胞因子,导致白细胞浸润到血管外,引起周围组织损伤及功能障碍^[12]。CD40L 分子主要由细胞内区、跨膜区和胞质外区组成,其胞质外区具有 214 个氨基酸形成的可溶性蛋白质,即 sCD40L^[13]。近年来研究发现,CD40、CD40L 共同的刺激分子通路在多种免疫性疾病的发病过程中具有重要作用^[14]。现已知糖代谢异常能够增加血小板表

面胶原受体糖蛋白 VI 的表达,促进血小板的活化,从而引起血小板分泌和 sCD40L 释放明显增加,血糖得到良好控制后,sCD40L 释放可以减少 9 成以上^[15]。本研究发现,龈沟液 sCD40L>35.03 pg/mL 预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎的灵敏度为 59.8%,特异度为 96.9%,AUC 为 0.831,说明龈沟液 sCD40L 水平对 T2DM 患者发生慢性牙周炎具有较高的诊断价值。

本研究发现,T2DM 合并慢性牙周炎组龈沟液 sCXCL-16 水平明显高于单纯 T2DM 组,并且随着糖尿病控制程度的加强,龈沟液 sCXCL-16 水平出现明显降低,而随着慢性牙周炎严重程度升高,龈沟液 sCXCL-16 水平出现明显升高,与文献[16]报道的结果类似。CXCL-16 是一种趋化因子,最早在动脉粥样硬化损伤部位的巨噬细胞中被发现,是一种膜蛋白,CXCL-16 的胞外部分被金属蛋白酶切断后,形成 sCXCL-16,通过激活表达 CXCL-16 的 T 细胞,形成多种生物学效应,同时 sCXCL-16 是炎症形成的重要标志物^[17]。现已知单纯 T2DM 组、T2DM 合并慢性牙周炎组血清 sCXCL-16 水平明显高于健康对照组,考虑高血糖可以引起机体 sCXCL-16 水平升高^[18]。本研究显示龈沟液 sCXCL-16>285.43 pg/mL 时,其预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎的灵敏度为 62.9%,特异度为 95.4%,AUC 为 0.840,说明 sCXCL-16 对 T2DM 患者发生慢性牙周炎具有较高的诊断价值,同时也可以看出其灵敏度不高,但特异度较高,故需要联合其他指标检测进一步提高灵敏度。

本研究结果显示,T2DM 合并慢性牙周炎组龈沟液 PCT 水平明显高于单纯 T2DM 组和健康对照组,并且发现龈沟液 PCT 水平随着糖尿病控制程度加强而降低,而随着慢性牙周炎严重程度升高而升高,说明慢性牙周炎患者机体的 PCT 水平升高,并且与 T2DM 控制程度和慢性牙周炎严重程度关系密切,与文献[19]报道的结果一致。PCT 是炎症性疾病的早期诊断指标,现有研究显示革兰阴性菌感染患者血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌感染患者,而龈下菌斑主要为革兰阴性菌感染引起,所以血清 PCT 出现相应变化^[20-21]。PCT 在健康人体中水平较低,而人体发生感染后内毒素对 PCT 的分解具有明显抑制作用,大量的 PCT 释放,导致血清或者体液中 PCT 水平明显升高^[22]。龈沟液 PCT>3.65 ng/mL 时,其预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎的灵敏度为 79.4%,特异度为 81.5%,AUC 为 0.867。本研究还显示,联合检测龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平能够明显提高预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎的效能,说明各项指标之间具有某种互补性。相关分析发现,sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平之间具有正相关关系,且 3 项指标均与炎症有关,是否存在其他内在联系需要进一步研究。

综上所述,龈沟液 sCD40L、sCXCL-16 和 PCT 水平与疾病严重程度有关,在预测 T2DM 患者发生慢性牙周炎方面具有较高的价值,且 3 项指标联合检测有助于提高诊断效能。

参考文献

- [1] WU C Z, YUAN Y H, LIU H H, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 204.
- [2] MEDARA N, LENZO J C, WALSH K A, et al. T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva during management of periodontitis[J]. Cytokine, 2020, 134: 155186.
- [3] CARRION J, SCISCI E, MILES B, et al. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential[J]. J Immunol, 2012, 189(6): 3178-3187.
- [4] LEIRA Y, AMEIJERA P, DOMINGUEZ C, et al. High serum procalcitonin levels in patients with periodontitis and chronic migraine [J]. J Periodontol, 2018, 89(9): 1069-1074.
- [5] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度慢性牙周炎诊断标准及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(2): 67-71.
- [6] 李琳, 李全民. 糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 424-428.
- [7] 曹采方, 孟焕新, 阎福华, 等. 牙周疾病新分类简介: 1999 年国际研讨会[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 36(5): 391-393.
- [8] ACHARYA A B, THAKUR S, MUDDAPUR M V, et al. Systemic cytokines in type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis[J]. Curr Diabetes Rev, 2018, 14(2): 182-188.
- [9] ALMUBARAK A, TANAGALA K, PAPAPANOU P N, et al. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 330.
- [10] SHI B, LUX R, KLOKKEVOLD P, et al. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus[J]. ISME J, 2020, 14(2): 519-530.
- [11] 孟晓雪, 李爽, 周建业. 冠心病并发重度慢性牙周炎患者的 SCD40L 水平的观察研究[J]. 心脏杂志, 2018, 30(1): 70-73.
- [12] RECKER E N, BROGDEN K A, AVILA-ORTIZ G, et al. Novel biomarkers of periodontitis and/or obesity in saliva-an exploratory analysis[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(10): 1503-1509.
- [13] TEIXEIRA M, LIRA-JUNIOR R, TELLES D M, et al. Th17-related cytokines in mucositis: is there any difference between peri-implantitis and periodontitis patients [J]. Clin Oral Implants Res, 2017, 28(7): 816-822.
- [14] MEDARA N, LENZO J C, WALSH K A, et al. A review of T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva in periodontitis[J]. Cytokine, 2021, 138: 155340. (下转第 1921 页)

middle cerebral artery Doppler flow measurements in preterm small for gestational age infants[J]. J Child Neurol, 2015,30(4):412-416.

[4] TOPCUOGLU S, KOLSUZ L D, GURSOY T, et al. Effects of preeclampsia on the amplitude integrated electroencephalography activity in preterm infants[J]. J Perinat Med, 2016,44(3):345-349.

[5] 黄嘉诚,杨瑞敏,罗兵. 超声检查胎儿大脑中动脉及脐动脉血流宫内缺氧和围生机的价值[J]. 医学影像学杂志, 2020,30(12):2317-2320.

[6] WANG J, YE S. Up-regulation of hypoxia inducible factor-1alpha in patients with diabetic nephropathy[J]. Niger J Clin Pract, 2019,22(6):750-753.

[7] ZHANG L, CHEN S, LIU Y, et al. P-selectin blockade ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice through improving renal hypoxia and evaluation using BOLD-MRI[J]. J Transl Med, 2020,18(1):116.

[8] KANG Y, ROH M R, RAJADURAI S, et al. Hypoxia and HIF-1alpha regulate collagen production in keloids[J]. J Invest Dermatol, 2020,140(11):2157-2165.

[9] HUTTER D, KINGDOM J, JAEGGI E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review[J]. Int J Pediatr, 2010, 2010: 401323.

[10] 廖明华. 彩超检测胎儿大脑中动脉、脐动脉及联合胎心监护在预测胎儿宫内缺氧中的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2017,1(16):126-127.

[11] WANG L, HUANG H, CAI H, et al. Maternal hypoxia increases hippocampal cell susceptibility to ischemia after middle cerebral artery occlusion in rat offspring[J]. Folia Neuropathol, 2017,55(4):317-324.

[12] ALSALAH S E, JUNEJO R T, BRADLEY C, et al. The middle cerebral artery blood velocity response to acute normobaric hypoxia occurs independently of changes in ventilation in humans[J]. Exp Physiol, 2021,106(4):861-867.

[13] FENG Y Z, YE Y J, CHENG Z Y, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI[J]. Br J Radiol, 2020,93(1105):20190562.

[14] BONDEVA T, SCHINDLER C, SCHINDLER K, et al. MORG1(+/-) mice are protected from histological renal damage and inflammation in a murine model of endotoxemia[J]. BMC Nephrol, 2018,19(1):29.

[15] 杨亮,唐兴凯,任彦颖. 大脑中动脉、静脉导管超声指标联合尿微量清蛋白肌酐比值预测妊娠期高血压疾病孕妇胎儿宫内缺氧价值研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(12):65-68.

[16] 孟菲,杨柳,杨娜,等. 大脑中动脉与静脉导管血流指数联合随机尿蛋白/肌酐比值预测妊娠高血压孕妇胎儿宫内缺氧的价值[J]. 中国医药, 2020,15(11):1761-1764.

[17] TAM S Y, WU V, LAW H. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in cancers: HIF-1α and beyond[J]. Front Oncol, 2020,10:486.

[18] LIU P, XIE X, SHI X, et al. Oxygen-self-supplying and hif-1alpha-inhibiting core-shell nanosystem for hypoxia-resistant photodynamic therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019,11(51):48261-48270.

[19] WU D, CAO W, XIANG D, et al. Exercise induces tissue hypoxia and HIF-1alpha redistribution in the small intestine[J]. J Sport Health Sci, 2020,9(1):82-89.

(收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-03-27)

(上接第 1916 页)

[15] MASON R P, JACOB R F, KUBANT R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats[J]. J Atheroscler Thromb, 2011,18(9):774-783.

[16] 王国印. Sema3A/Nrp1 信号轴在慢性牙周炎牙周组织中的表达及在牙周骨质破坏中的作用[J]. 解放军预防医学杂志, 2018,36(5):650-653.

[17] ZHANG Y, ZHUANG D, ZHANG Y, et al. Super activated platelet lysate, a novel autologous platelet lysate, regulates the expression of inflammasome and cytokine in the experimental periodontitis in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2020,14:5535-5543.

[18] 刘云涛,胡斌,简磊,等. 血清 CXC 趋化因子配体 16 水平与 2 型糖尿病大血管病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014,32(17):4788-4790.

[19] 张瑜,谢倩倩,汤凯洪,等. 米诺环素辅助治疗对老年慢性牙周炎患者血清、龈沟液骨代谢及相关炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020,38(10):2131-2134.

[20] MOHAN R, SRIRANGARAJAN, RAO R J, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in individuals with periodontitis Stage II and III[J]. J Periodontol, 2021,92(7):968-974.

[21] REDMAN R S, KERR G S, PAYNE J B, et al. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis[J]. Biotech Histochem, 2016,91(2):77-85.

[22] RENJITH A, SUJATHA L. Estimation and correlation of procalcitonin in saliva and serum of chronic periodontitis patients before and after nonsurgical periodontal therapy: an analytical comparative study[J]. J Indian Soc Periodontol, 2021,25(1):29-33.

(收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-04-08)