

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.020

唾液褪黑素在 2 型糖尿病合并慢性牙周炎患者中的临床意义^{*}王祥雨¹, 仇彩霞², 丁红忠^{1△}

安徽医科大学附属巢湖医院:1. 口腔科;2. 内分泌科, 安徽巢湖 238000

摘要:目的 探讨唾液褪黑素在 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性牙周炎(CP)患者中的临床意义。方法 选取 2022 年 10 月至 2023 年 3 月在该院内分泌科及口腔科就诊的 85 例患者作为研究对象,按照疾病类型分为 CP 组(28 例)、T2DM 组(27 例)、T2DM 伴 CP 组(30 例)。另选取同期在该院体检中心体检的 30 例健康者作为健康对照组。让所有研究对象填写一般情况调查表、糖尿病患者生存质量特异性量表(DSQL)及口腔健康影响程度量表(OHIP-14),进行牙周检查及唾液褪黑素水平检测,并收集 T2DM 患者的空腹血糖、糖化血红蛋白水平及体质指数,并对收集的数据进行统计分析。采用 Pearson 相关分析 4 组唾液褪黑素水平与牙周指标的相关性。结果 CP 组及 T2DM 伴 CP 组的牙龈出血指数、探诊深度、临床附着丧失均大于健康对照组及 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 伴 CP 组的探诊深度大于 CP 组($P < 0.05$)。T2DM 伴 CP 组的糖化血红蛋白水平、体质指数、DSQL 得分及 OHIP-14 得分均高于 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。健康对照组的唾液褪黑素水平高于 CP 组、T2DM 组及 T2DM 伴 CP 组,差异均有统计学意义($Z = 3.860, 3.014, 6.490, P = 0.010, 0.015, < 0.001$)。T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平低于 T2DM 组($Z = 3.302, P = 0.006$)。Pearson 相关分析结果显示,CP 组及 T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平与临床附着丧失均呈负相关($r = -0.820, -0.662, P < 0.05$)。结论 CP 患者及 T2DM 合并 CP 患者的唾液褪黑素水平与临床附着丧失呈负相关,可通过无创检测唾液的褪黑素水平辅助临床评估 CP 患者及 T2DM 合并 CP 患者的治疗效果,为维持牙周健康提供新思路。

关键词:唾液; 褪黑素; 慢性牙周炎; 糖尿病; 口腔健康

中图法分类号:R587.2;R781.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)11-1611-06

Clinical significance of salivate melatonin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis^{*}WANG Xiangyu¹, QIU Caixia², DING Hongzhong^{1△}

1. Department of Stomatology; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of salivate melatonin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic periodontitis (CP). **Methods** A total of 85 patients in the Department of Endocrinology and Stomatology of the hospital from October 2022 to March 2023 were selected as the study objects and were divided into CP group (28 cases), T2DM group (27 cases) and T2DM with CP group (30 cases) according to disease types. In addition, 30 healthy people who underwent physical examination in the physical examination center of the hospital were selected as the healthy control group. All subjects completed the general information questionnaire, Diabetes-Specific Quality of Life scale (DSQL), Oral Health Impact Profile scale (OHIP-14), periodontal examination and salivate melatonin test. The fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and body mass index of T2DM patients were collected. Then the collected data were statistically analyzed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between salivary melatonin levels and periodontal parameters in the four groups. **Results** The gingival bleeding index, probing depth and clinical attachment loss of the CP group and the T2DM with CP group were higher than those of the healthy control group and the T2DM group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The probing depth of the T2DM with CP group was higher than that of the CP group ($P < 0.05$). The glycosylated hemoglobin level, body mass index, DSQL score and OHIP-14 score of the T2DM with CP group were higher than those of the T2DM group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The salivate melatonin

^{*} 基金项目:安徽医科大学附属巢湖医院科研基金项目(2018ykj010)。

作者简介:王祥雨,男,医师,主要从事牙周疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:441062612@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240511.0920.004.html>(2024-05-14)

level of the healthy control group was higher than that of the CP group, the T2DM group and the T2DM with CP group, and the differences were statistically significant ($Z = 3.860, 3.014, 6.490, P = 0.010, 0.015, < 0.001$). The level of salivate melatonin in the T2DM with CP group was lower than that in the T2DM group ($Z = 3.302, P = 0.006$). Pearson correlation analysis showed that salivate melatonin levels in CP group and T2DM with CP group were negatively correlated with clinical attachment loss ($r = -0.820, -0.662, P < 0.05$). **Conclusion** Salivate melatonin level is negatively correlated with clinical attachment loss in CP patients and T2DM patients with CP. Noninvasive detection of salivate melatonin level can assist clinical evaluation of the treatment effect of CP patients and T2DM patients with CP, and provide new ideas for maintaining periodontal health.

Key words: saliva; melatonin; chronic periodontitis; diabetes mellitus; oral health

慢性牙周炎(CP)是由菌斑生物膜引起并发生在牙周组织的慢性感染性疾病,主要表现为牙龈的炎症、牙槽骨质吸收及牙周围附着丧失,最终导致牙齿松动、移位及脱落。糖尿病以 2 型糖尿病(T2DM)最为多见,由于胰岛素分泌不足或抵抗使机体处于高血糖状态而引起一系列急、慢性并发症^[1]。T2DM 与 CP 之间具有很强相关性,互为高危因素,且 T2DM 的患病率呈逐年上升趋势,其血糖控制及并发症治疗耗费大量医疗资源^[2]。

褪黑素是一种吲哚胺类神经性激素,主要由哺乳动物松果体分泌,具有昼夜节律性。褪黑素有抗炎症、抗氧化、抗微生物、参与骨形成与骨吸收、调节免疫等作用,还涉及睡眠障碍、体质量控制和血糖控制^[3]。唾液中的褪黑素来自血液循环中的褪黑素未与血清清蛋白结合的部分,唾液褪黑素的含量是血液褪黑素的 25.00%~33.33%,二者之间具有很强的相关性。已有研究对唾液褪黑素在口腔炎症及 T2DM 患者中的水平变化进行了验证^[4-10]。基于此,本研究以唾液褪黑素为切入点,探讨唾液褪黑素在 T2DM 合并 CP 患者中的水平变化,以期对 T2DM 合并 CP 的预防和诊断提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 10 月至 2023 年 3 月在本院内分泌科及口腔科就诊的 85 例患者作为研究对象,按照疾病类型分为 CP 组(28 例)、T2DM 组(27 例)、T2DM 伴 CP 组(30 例)。另选取同期在本院体检中心体检的 30 例健康者作为健康对照组。CP 组男 15 例,女 13 例;平均年龄为(46.1±8.1)岁。T2DM 组男 15 例,女 12 例;平均年龄为(45.2±7.9)岁。T2DM 伴 CP 组男 16 例,女 14 例;平均年龄为(50.9±8.7)岁。健康对照组男 15 例,女 15 例;平均年龄为(47.4±6.1)岁。4 组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。CP 患者的纳入标准:(1)全口余留牙 ≥ 20 个,且至少有 4 个磨牙;(2)至少有 2 个磨牙存在 1 个位点的探诊深度 ≥ 4.00 mm,临床附着丧失 ≥ 1.00 mm,探诊出血阳性。CP 患者的排除标准:(1)3 个月内使用过抗菌药物及含漱液,6 个月内接受过牙周治疗;(2)存在 CP 相关的

全身性疾病;(3)合并严重心、肝、肾、内分泌及血液疾病;(4)有吸烟、酗酒史;(5)妊娠或哺乳期女性。T2DM 患者的纳入标准:符合文献[11]中 T2DM 的诊断标准。排除标准:(1)患有可能影响褪黑素水平的内分泌、心血管、精神疾病;(2)妊娠期、哺乳期、月经期女性;(3)近 3 个月内服用过抗菌药物、免疫抑制剂等,以及其他可影响褪黑素水平的药物;(4)全口牙有咬合创伤,正畸治疗史;(5)有口腔黏膜病、涎腺疾病及其他口腔疾病;(6)牙龈处于活动性出血阶段;(7)饮食不规律,过于肥胖人群[体质量指数(BMI) > 28 kg/m²];(8)无法配合本研究,自动退出或因过敏、不良反应而终止试验;(9)出现严重不良事件。本研究经本院医学伦理委员会审批(KYXM-202211-018),且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集调查量表 所有研究对象填写调查量表,包括一般情况调查表、糖尿病患者生存质量特异性量表(DSQL)及口腔健康影响程度量表(OHIP-14)。一般情况调查量表的内容包含患者的姓名、性别、年龄、手术治疗史、外伤史、输血史、吸烟史及用药史。DSQL 旨在评估患者在身体健康、心理健康和社会适应健康等方面的状态及医疗措施对其的影响,1 分为根本没有损害,2 分为轻微损害,3 分为中度损害,4 分为重度损害,5 分为极度损害。OHIP-14 共 14 个条目,得分范围为 0~56 分,由患者根据自身情况如实填写,得分越高代表口腔健康对日常生活的影响程度越大,从而评估口腔健康情况。此外收集 T2DM 患者的空腹血糖、糖化血红蛋白水平及 BMI。

1.2.2 牙周检查 对所有研究对象进行牙周检查。根据 CP 好发位置,选择流行病学代表牙位 16、11、26、36、31、46 作为指数牙,如有缺失则以相邻牙代替,用牙周探针检查指数牙的牙龈出血指数、探诊深度、临床附着丧失,记录每颗牙齿 6 个位点(近颊、正中颊、远颊、近舌、正中舌、远舌)的临床附着丧失及探诊深度,计算 6 个位点的 3 次检查的平均值。由同 1 名口腔牙周科副主任医师完成所有检查并评估牙龈出血指数,且经过牙周检查一致性检验。

1.2.3 唾液褪黑素水平检测 所有研究对象禁食

9 h,睡前刷牙后至采集前不刷牙。于次日清晨采集其唾液样本 4 mL。采集前,受试者清水漱口后等待 5 min,丢弃前 2 min 收集的唾液,然后舌下含棉卷 5 min 以刺激唾液分泌,使用唾液收集器收集唾液样本 2 mL,再将收集到的样本转移至离心管内,以 3 000 r/min 离心 15 min,取 2 mL 上清液置于-80℃冻藏管中保存备检。检测前 1 h 于室温下解冻样本,再次离心取上清液,通过人唾液褪黑素酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测唾液褪黑素水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较

采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 检验。采用 Pearson 相关分析 4 组唾液褪黑素水平与牙周指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组牙周指标比较 4 组的牙龈出血指数、探诊深度、临床附着丧失比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CP 组及 T2DM 伴 CP 组的牙龈出血指数、探诊深度、临床附着丧失均大于健康对照组及 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 伴 CP 组的探诊深度大于 CP 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 组及 T2DM 伴 CP 组糖尿病相关指标及 OHIP-14 得分比较 T2DM 伴 CP 组的糖化血红蛋白水平、BMI、DSQL 得分及 OHIP-14 得分均高于 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 4 组牙周指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	牙龈出血指数	探诊深度(mm)	临床附着丧失(mm)
健康对照组	30	0.63(0.00,1.00)	1.69±0.42	0.00±0.00
CP 组	28	2.87(2.00,4.00)* [#]	3.64±0.51* [#]	2.98±0.96* [#]
T2DM 组	27	1.00(0.00,1.00)	1.74±0.39	0.00±0.00
T2DM 伴 CP 组	30	3.10(2.00,4.00)* [#]	4.06±0.49* ^{#△}	3.32±0.95* [#]
<i>H/F</i>		69.07	210.37	184.82
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,[#] $P < 0.05$;与 CP 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 T2DM 组及 T2DM 伴 CP 组糖尿病相关指标及 OHIP-14 得分比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	糖化血红蛋白 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	BMI (kg/m ²)	DSQL 得分 (分)	OHIP-14 得分 (分)
T2DM 组	27	8.11(6.60,9.50)	8.44±2.32	18.00(21.00,30.00)	44.96±7.58	2.00(0.00,3.00)
T2DM 伴 CP 组	30	9.40(7.35,11.53)	9.25±2.09	25.00(22.75,26.00)	51.23±9.89	12.00(8.00,21.00)
<i>Z/t</i>		1.990	1.900	2.010	7.170	6.958
<i>P</i>		0.046	0.174	0.045	0.010	<0.001

2.3 4 组唾液褪黑素水平比较 4 组唾液褪黑素水平比较,差异有统计学意义($H = 38.526, P < 0.05$)。健康对照组的唾液褪黑素水平[20.38(17.18,23.65)pg/mL]高于 CP 组[16.16(14.35,17.60)pg/mL]、T2DM 组[16.88(14.61,19.79)pg/mL]、T2DM 伴 CP 组[14.21(11.60,17.17)pg/mL],差异均有统计学意义($Z = 3.860、3.014、6.490, P = 0.010、0.015、$

<0.001)。T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平低于 T2DM 组($Z = 3.302, P = 0.006$)。

2.4 4 组唾液褪黑素水平与牙周指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,CP 组及 T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平与临床附着丧失均呈负相关($r = -0.820、-0.662, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 4 组唾液褪黑素水平与牙周指标的相关性分析

组别	牙龈出血指数		探诊深度		临床附着丧失	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
健康对照组	-0.090	0.640	-0.170	0.370	—	—
CP 组	0.087	0.660	-0.012	0.950	-0.820	<0.05
T2DM 组	-0.431	0.060	-0.160	0.425	—	—
T2DM 伴 CP 组	-0.310	0.090	-0.340	0.068	-0.662	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

CP 与 T2DM 具有密切的相关性已被大众熟知,并且在日常预防和诊疗中被广泛关注,CP 是口腔 3 大疾病之一,随着生活水平的提高,我国 T2DM 的发病率呈逐年上升趋势^[7]。因此控制血糖水平、探寻更加简便且无创的检查方式对早期预防、诊断和辅助治疗 CP 及 T2DM 具有重要意义。

3.1 牙周情况分析 WU 等^[1]通过系统评价发现,CP 相关参数在 T2DM 合并 CP 患者中的水平更高,T2DM 合并 CP 患者的临床附着丧失比 CP 患者高 0.89 mm,探诊深度比健康人群深 0.61 mm,剩余平均牙齿数目比健康人少 2.01 颗,T2DM 导致 CP 发病风险增加 34%。本研究中,CP 组及 T2DM 伴 CP 组的牙龈出血指数、探诊深度、临床附着丧失均大于健康对照组及 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);T2DM 伴 CP 组的探诊深度大于 CP 组($P < 0.05$)。提示 CP 患者如果并发 T2DM,则其牙龈的肿胀程度更严重,这与既往研究结果一致^[8]。分析原因因为本研究纳入的研究对象的牙周破坏程度相对较轻,病变侵犯牙周组织深度较浅,CP 首先导致牙龈发生炎症反应并肿胀,从而导致探诊深度增加。T2DM 患者机体处于高糖水平会促进糖化末端产物的形成,刺激白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞炎症因子释放,从而加重了牙龈炎症程度^[1]。此外,糖尿病改变了口腔菌斑中微生物的组成,增强了牙龈卟啉单胞菌的牙周定植能力,同时其释放的牙龈素能增强血管的通透性造成牙龈出血渗出增多,导致组织水肿加剧^[9-10]。因此 T2DM 伴 CP 组患者探诊深度相较于 CP 组增加。

3.2 糖尿病相关指标分析 空腹血糖及糖化血红蛋白是诊断糖尿病的重要生物化学指标,糖化血红蛋白反映近一段时间内的血糖水平,而空腹血糖反映机体的即时血糖状态。本研究中,T2DM 伴 CP 组的糖化血红蛋白水平、BMI 均高于 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有多项研究证明 T2DM 合并 CP 患者经过了龈下洁治术及根面平整术后,无论是否辅助使用抗菌药物,都可以显著改善糖化血红蛋白水平,若 CP 继续发展会导致糖化血红蛋白水平升高,进一步导致胰岛 β 细胞的分泌功能减弱,从而影响血糖控制^[11-12]。本研究进一步证明牙周局部的炎症情况会影响 T2DM 患者的血糖控制。有研究表明 BMI 与胰岛素抵抗相关^[13]。而肥胖、炎症反应及高血糖三者间的关系十分密切。肥胖主要的并发症为 T2DM,二者都与胰岛素抵抗有关,具有共同的病理机制^[14]。一方面脂肪组织的分解会导致体内活性氧增加,增强机体的氧化应激,另一方面肥胖人群因大量脂肪组织堆积、缺氧导致巨噬细胞产生炎症反应,增加 CP 的发病风险,并且能够引起胰岛素抵抗^[15-16],本研究验证了 BMI 高的患者伴有更高的糖化血红蛋白水平及更严

重的牙周破坏。本研究中,T2DM 伴 CP 组的 DSQL 得分及 OHIP-14 得分均高于 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示 T2DM 患者不仅要承受疾病本身及相关并发症带来的疾病痛苦,还要承受长期治疗带来的经济负担和心理压力。结合 OHIP-14 得分分析,CP 导致牙齿缺失影响患者的进食效率、饮食结构、发音及美观等,也会引起疼痛、口腔异味等并发问题。因此,T2DM 患者并发 CP 后对其生存质量的影响相对更大。

3.3 唾液褪黑素水平分析 内源性褪黑素广泛分布于血液、尿液、脑脊液、排卵前卵泡中^[17]。长久以来临床将褪黑素主要应用于促进睡眠,近期有研究报道褪黑素在口腔中也有应用^[18]。

分析褪黑素对于 CP 的作用机制:褪黑素可以抑制菌斑生物膜形成,减少已建立的菌斑生物膜活性,抑制牙龈蛋白酶 K、牙龈蛋白酶 R 活性及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 分泌,发挥抗炎症及抗菌作用^[19]。其次,褪黑素可以清除多种活性氧和氮,阻断环加氧酶的促炎症过程,加快异常细胞的程序性死亡,抑制促氧化酶(如黄嘌呤氧化酶),同时还可促进抗氧化酶(如谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶)发挥抗氧化作用^[17]。褪黑素对成骨细胞分化和增殖有直接刺激作用^[20]。分析褪黑素对 T2DM 的作用机制:(1)褪黑素可能通过苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶-3 β (Akt/GSK-3 β)、Akt/叉头盒蛋白 O1 信号通路促进肝母细胞的葡萄糖摄取能力和糖原合成能力从而改善糖代谢,调节骨骼肌代谢及脂肪糖代谢,维持血糖平稳,保护胰岛细胞^[21]。(2)褪黑素可能通过抑制促肾上腺皮质激素合成及释放,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,降低糖皮质激素水平,从而抑制糖原分解,促进糖原合成,维持血糖平稳^[22]。

CUTANDO 等^[23]通过观察唾液及龈沟液中的褪黑素水平发现,社区牙周指数越高,预示着牙周状况越差,褪黑素水平越低。而林桂兰^[24]也发现 CP 患者的血清及龈沟液的褪黑素水平在经过牙周刮治局部炎症控制后有明显升高。WAJID 等^[25]研究报道了胰岛素和褪黑素之间存在功能性拮抗作用,松果体对产生胰岛素的胰岛 β 细胞活性具有抑制作用,因此胰岛素水平升高对褪黑素合成产生抑制作用,导致血清褪黑素水平降低。在本研究中,健康对照组的唾液褪黑素水平高于 CP 组、T2DM 组及 T2DM 伴 CP 组,差异均有统计学意义($Z = 3.860, 3.014, 6.490, P = 0.010, 0.015, < 0.001$)。T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平低于 T2DM 组($Z = 3.302, P = 0.006$)。Pearson 相关分析结果显示,CP 组及 T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平与临床附着丧失均呈负相关($r = -0.820, -0.662, P < 0.05$)。这与既往研究结果一致^[26]。可推测唾液褪黑素水平与牙周健康及 T2DM 发展呈负相关。此外 T2DM 与 CP 均为慢性疾病,随着病情逐

渐发展,褪黑素在疾病发展中发挥积极作用。SANTOS 等^[27]证实了在小鼠中褪黑素替代给药疗法通过激活核因子- κ B 通路,影响胰岛素信号传导,从而改善小鼠的胰腺功能,有效地防止了 CP 的发生。因此笔者猜想在疾病确诊前通过监测唾液褪黑素水平变化可早期防治疾病。

临床附着丧失最主要的原因是牙槽骨的吸收,牙龈的炎症反应侵犯骨质表面分化出破骨细胞及单核巨噬细胞并产生大量炎症因子,发生骨吸收。本研究结果显示,CP 组及 T2DM 伴 CP 组唾液褪黑素水平与临床附着丧失呈负相关($r=-0.820$ 、 -0.662 , $P<0.05$),与以往研究结果一致^[28]。而褪黑素能够增强成骨细胞分化和活性,抑制破骨细胞分化,清除破骨细胞产生的自由基,抑制钙、磷的溶解^[29]。褪黑素还可以通过促进间充质干细胞分化为成骨细胞来改善骨形成^[30]。ANTON 等^[31]研究发现,在进行龈下洁治术后,口服褪黑素的研究组的探诊深度和附着丧失低于给予安慰剂的对照组。有研究报道,口服褪黑素后约 50 min 为 T_{max},经过一系列代谢后,生物利用度为 15.00%,并且不论是口服、舌下含服褪黑素片或局部外用含褪黑素凝胶,长期使用均可以改善整体口腔健康并减少黏膜病变^[32-33]。T2DM 合并 CP 患者中内源性的褪黑素在对抗机体局部及全身的氧化应激及炎症反应中被消耗,进而导致唾液的褪黑素水平降低。因此,外源性补充褪黑素对于 CP 及 T2DM 的控制有益。

综上所述,CP 患者及 T2DM 合并 CP 患者的唾液褪黑素水平与临床附着丧失均呈负相关,可通过无创检测唾液的褪黑素水平辅助临床评估 CP 患者及 T2DM 合并 CP 患者的治疗效果,为维持牙周健康提供新思路。

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] PRESRAW P M, ALBA A L, HERRERA D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 21-31.

[3] MUÑOZ-JURADO A, ESCRIBANO B M, CABALLER-OVILLARRASO J, et al. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(5): 1569-1596.

[4] 杨世缘, 胡月, 周宇宁, 等. 褪黑素在牙周炎诊治中的研究进展[J]. 口腔医学, 2021, 41(3): 259-264.

[5] VOULTSIOS A, KENNAWAY D J, DAWSON D. Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin[J]. J Biol Rhythms, 1997, 12(5): 457-466.

[6] 王富军, 王文琦.《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(12): 1365-1370.

[7] 祖丽胡玛尔·阿布都艾尼, 刘超. 老年糖尿病的流行病学特点[J]. 实用老年医学, 2022, 36(10): 973-977.

[8] GENCO R J, BORGNACKE W S. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 40-45.

[9] GRAVES D T, CORRÊA J D, SILVA T A. The oral microbiota is modified by systemic diseases[J]. J Dent Res, 2019, 98(2): 148-156.

[10] XU W Z, ZHOU W, WANG H Z, et al. Roles of porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 45-84.

[11] JAIN A, GUPTA J, BANSAL D, et al. Effect of scaling and root planing as monotherapy on glycemic control in patients of type 2 diabetes with chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Indian Soc Periodontol, 2019, 23(4): 303-310.

[12] GENCO R J, GRAZIANI F, HASTURK H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus[J]. Periodontol 2000, 2020, 83(1): 59-65.

[13] KAWADA T, CARDIORESPIRATORY F. Body mass index and insulin resistance in healthy adults[J]. Am J Med, 2020, 133(8): e449.

[14] SOMMER C, VANGBERG K G, MOEN G H, et al. Insulin and body mass index decrease serum soluble leptin receptor levels in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(5): 1110-1119.

[15] BOUTARI C, DE MARSILIS A, MANTZOROS C S. Obesity and diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 202: 110773.

[16] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(3): C375-C391.

[17] AHMAD S B, ALI A, BILAL M, et al. Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(6): 2437-2458.

[18] HARDELAND R. Aging, melatonin, and the Pro-and Anti-Inflammatory networks[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1223.

[19] ZHOU W, ZHANG X, ZHU C L, et al. Melatonin receptor agonists as the “periocutics” agents for periodontal disease through modulation of porphyromonas gingivalis virulence and inflammatory response[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166442.

[20] MARIA S, SAMSONRAJ R M, MUNMUN F, et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis[J]. J Pineal Res, 2018, 64(3): 10.

[21] 谢术欢,冯玛莉.褪黑素降血糖作用机制的研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(4):852-856.

[22] 刘文洁,贾正平,罗晓红,等.2 型糖尿病患者褪黑素水平与下丘脑-垂体-肾上腺轴激素关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2014,22(11):1000-1003.

[23] CUTANDO A,GALINDO P,GÓMEZ-MORENO G,et al. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease[J]. J Periodontol, 2006, 77 (9): 1533-1538.

[24] 林桂兰.牙周炎患者龈下刮治前后褪黑素表达水平的研究[D].南宁:广西医科大学,2016.

[25] WAJID F,POOLACHERLA R,MIM F K,et al. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord,2020,19(2):1797-1825.

[26] ABDOLSAMADI H,GOODARZI M T,AHMADI MOTEMAYEL F,et al. Reduction of melatonin level in patients with type II diabetes and periodontal diseases[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects,2014,8(3):160-165.

[27] SANTOS R M D,MARANI F,CHIBA F Y,et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease[J]. Life Sci, 2018, 213: 32-39.

[28] MEGAVATH S,NAGARAKANTI S,CHAVA V K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on salivary melatonin levels in patients with periodontal disease[J]. J Indian Soc Periodontol,2023,27(2):154-159.

[29] WANG X D,LIANG T Z,ZHU Y X,et al. Melatonin prevents bone destruction in mice with retinoic acid-induced osteoporosis[J]. Mol Med,2019,25(1):43.

[30] YANG K D,QIU X S,CAO L L,et al. The role of melatonin in the development of postmenopausal osteoporosis[J]. Front Pharmacol,2022,13:975181.

[31] ANTON D M,MARTU M A,MARIS M,et al. Study on the effects of melatonin on glycemic control and periodontal parameters in patients with type II diabetes mellitus and periodontal disease[J]. Medicina (Kaunas),2021, 57(2):140.

[32] HARPSØE N G,ANDERSEN L P H,GÖGENUR I,et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol,2015,71(8):901-909.

[33] MORONI I,GARCIA-BENNETT A,CHAPMAN J,et al. Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: a systematic review [J]. Sleep Med Rev,2021,57:101431.

(收稿日期:2023-12-30 修回日期:2024-02-27)

(上接第 1610 页)

的判定、随访及治疗研究进展[J].现代肿瘤医学,2023, 31(14):2714-2719.

[8] 孙红霞,朱挺.外周血 MLR 联合 ROMA 指数对卵巢癌的诊断及预后评估的临床意义[J].哈尔滨医科大学学报, 2023,57(2):176-181.

[9] YANG L,XIE H J,LI Y Y,et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review)[J]. Oncol Rep,2022,47(4):82.

[10] 李桥,林澍莘,钟穗兴,等.基于 CT 影像组学列线图预测原发性上皮性卵巢癌治疗后复发的价值[J].临床放射学杂志,2023,42(5):800-806.

[11] KIM B,PARK Y,KIM B,et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm for ovarian cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33 (1):e22624.

[12] ZHANG M H,CHENG S S,JIN Y,et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875 (2): 188503.

[13] WANG Q,WU Y,ZHANG H,et al. Clinical value of serum HE4,CA125,CA72-4, and ROMA index for diagnosis of ovarian cancer and prediction of postoperative recurrence[J]. Clinical laboratory,2019,65(4):10.

[14] ZHANG R Q,SIU M K Y,NGAN H Y S,et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer [J]. Int J Mol Sci,2022,23(19):12041.

[15] HEYLEN J,PUNIE K,SMEETS A,et al. Elevated CA 15.3 in newly diagnosed breast cancer: a retrospective study[J]. Clin Breast Cancer,2022,22(6):579-587.

[16] SAMBORSKI A,MILLER M C,BLACKMAN A,et al. HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol,2022,44 (1):205-213.

[17] LI M L,MEN X J,ZHANG X J. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer[J]. J BUON,2020,25(4):1918-1927.

[18] 朱莉,秦丽,王瑞雅.血清 CA125、HE4、VEGF 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断及预测术后复发的价值[J].广东医学,2021,42(7):796-801.

[19] ZHANG P J,WANG C X,CHENG L M,et al. Development of a multi-marker model combining HE4, CA125, progesterone, and estradiol for distinguishing benign from malignant pelvic masses in postmenopausal women[J]. Tumour Biol,2016,37(2):2183-2191.

[20] 吴路,马焱.马尔克亚·卡马力拜克,等.复发性卵巢癌治疗研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2023,15(9):29-34.

(收稿日期:2023-12-23 修回日期:2024-02-08)