

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 05. 023

综 述

唾液细胞因子早期诊断牙周病应用价值的研究进展

闫少甫, 雷建华, 张瑶, 李宙综述 武云霞审校

基金项目: 山西省留学人员科技活动择优资助项目(20200010)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学口腔医学院口腔医院(闫少甫、张瑶、李宙、武云霞); 山西医科大学第一医院口腔科(雷建华、武云霞)

通信作者: 武云霞, E-mail: wuyunxia98@163.com

【摘 要】 牙周炎是一种复杂的慢性疾病, 涉及细菌、宿主免疫、遗传和环境等多种因素。目前为止, 牙周炎的早期诊断及监测多依赖临床参数的测量, 但其有一定的滞后性及主观性。随着唾液组学的不断发展, 研究发现唾液是一个潜在的生物标志物储存库。唾液标本的采集无侵袭性、可避免病毒传播, 有望成为血液的替代品。而唾液中的多种细胞因子作为一种重要的生物标志物参与特定免疫细胞募集、病原菌控制和破骨细胞活性的诱导或抑制。因此, 文章就唾液中对牙周炎早期诊断最有价值的细胞因子做一综述。

【关键词】 牙周炎; 唾液生物标志物; 细胞因子; 早期诊断

【中图分类号】 R781.4 【文献标识码】 A

Research progress on the application value of salivary cytokines in early diagnosis of periodontal disease Yan Shao-fu*, Lei Jianhua, Zhang Yao, Li Zhou, Wu Yunxia. * Department of Stomatology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Province, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wu Yunxia, E-mail: wuyunxia98@163.com

Funding program: Shanxi Province Scholarship Program for Science and Technology Activities of Returned Overseas Students (20200010)

【Abstract】 Periodontitis is a complex chronic disease that involves various factors such as bacteria, host immunity, genetics, and environment. So far, the early diagnosis and monitoring of periodontitis mostly rely on the measurement of clinical parameters, but it has a certain degree of lag and subjectivity. With the continuous development of salivary omics, research has found that saliva is a potential biomarker repository. The collection of saliva samples is non-invasive and can prevent the spread of the virus, which is expected to become a substitute for blood. As an important biomarker, many cytokines in saliva participate in the recruitment of specific immune cells, the control of pathogens and the induction or inhibition of osteoclast activity. Therefore, this article provides a review of the most valuable cytokines in saliva for the early diagnosis of periodontitis.

【Key words】 Periodontitis; Salivary biomarker; Cytokines; Early diagnosis

牙周炎是发生于牙齿支持组织的感染性疾病, 可引起牙周袋形成、牙周溢脓、牙槽骨吸收和牙齿松动、脱落。此外, 严重的牙周炎会导致面部塌陷、咀嚼受损, 以及对消化系统的影响, 它还与各种全身性疾病有关^[1]。然而, 尽管对慢性炎性疾病发病机制的理解取得了许多进展, 但牙周炎仍然只有在结缔组织和骨破坏发生后才能被诊断出来。牙周病的早期诊断及监测主要依靠常规临床参数的评估。这些参数反映的是过去, 而不是当前的临床状态或未来的疾病进展, 以及可能的牙周治疗结果^[2]。细胞因子被定义为由一个(免疫)细胞产生的可溶性因子, 它们作用于同一环境中的另一个细胞。越来越多的证据表明, 细胞因子在多种细胞类型的发育和稳态中发挥着重要作用, 并且在炎症反应消退、伤口愈合、修复和再生中发挥作用。

本文就近年来对牙周炎最有诊断价值的唾液细胞因子进行概述。

1 唾液细胞因子在牙周炎早期诊断中的优势

1.1 牙周炎早期诊断方法和局限性 牙周炎的发展以病原微生物作为始动因子, 受到免疫、遗传、环境等多因素共同影响导致牙周组织破坏。牙周炎的进展通常以活动期和静止期的不规则交替发展为特征^[3,4]。目前, 牙周病的诊断在很大程度上取决于牙周炎的严重程度, 临床上就患者多数已到达牙周病中晚期。传统的牙周炎诊断方法包括探诊深度、探诊出血、临床附着丧失和牙槽骨吸收量的影像学评估, 并得到了广泛的应用。然而, 这些传统的牙周参数只能反映牙周组织破坏的历史状况, 并不能对当前疾病进展、严重程度和组织破坏程度和治

疗反应等进行准确的判断^[5]。

而早期诊断和治疗无疑会减轻患者的痛苦并可能提供更加良好的预后。2017 年,欧洲牙周病学联合会和美国牙周病学会达成了一项共识,提出了牙周病的新分类,新分类通过应用分期和分级系统来增加早期分类的清晰度,考虑到疾病的严重程度和进展,特意添加了更强大的生物标志物检测指标以改善对牙周炎活动期的识别,监测进展情况^[6];这进一步展示出生物标志物的应用前景。因此,有效利用生物标志物无疑会成为牙周炎早期诊断重要的一部分。

1.2 唾液细胞因子与牙周炎诊断机制 宿主—微生物的平衡构成了临床健康牙周组织的状态,当菌斑微生物与宿主之间的平衡被打破,导致宿主发生重要的免疫反应,并在牙周组织中释放出各种细胞因子、激素等物质导致唾液组分发生改变,而其中一些可以作为牙周炎早期诊断的生物标志物。牙周炎一般可分为 3 个阶段:炎症反应期、结缔组织退化和骨转换^[7]。在疾病的每个阶段,已经确定了特定的宿主衍生的生物标志物,因此可以大致了解患者目前正在经历的病理阶段。而参与牙周病发病机制最重要的细胞是多形核白细胞、巨噬细胞(M ϕ)和破骨细胞^[8]。(1)多形核白细胞激活:多形核细胞是牙周组织的第一道防线,由于其在牙龈上皮组织中积聚,可引起组织损伤。多形核白细胞在免疫反应中释放的各种酶可以导致进一步的组织破坏,允许细菌在结缔组织下面通过。如基质金属蛋白酶-8(MMP-8),可以降解牙周组织胶原纤维,导致进一步附着丧失。(2)巨噬细胞激活:第二道防线主要以巨噬细胞为代表。它们在控制细菌在结缔组织的扩散中起着决定性作用,是酶、细胞因子和炎症介质的来源,如白介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 等。(3)破骨细胞活化:多种细胞因子,如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α ,参与破骨细胞的激活。核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)可以促进破骨细胞的分化,抑制破骨细胞凋亡。

2 具有早期诊断价值的唾液细胞因子

2.1 IL-1 β IL-1 β 是典型的 IL-1 细胞因子,并且是牙周病唾液生物标志物临床研究中研究最广泛的细胞因子。IL-1 β 由脂多糖激活的巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞释放。IL-1 β 对 IL-1RI 的激活导致衔接分子如 MyD88 的募集和 IL-1R 相关激酶的激活,导致核因子(NF)- κ B 易位至细胞核和丝裂原活化蛋白激酶调节的转录因子,如 c-junn 末端激酶和 p38,最终触发大量炎症基因的转录^[9]。IL-1 β 的主要作用是:(1)激活内皮细胞,(2)诱导中性粒细胞渗出,(3)促进淋巴细胞(T 和 B)细胞因子的合成^[10]。IL-1 β 在牙周炎中表达和分泌上调,触发细胞趋化性、胶原破坏和骨吸收。

在近期的研究中,评价宿主来源唾液生物标志物在成人牙周病早期诊断中的敏感度和特异度。IL-1 β 的敏感度为 54% ~ 88%,特异度为 52% ~ 100%^[11]。并显示与牙周炎的临床参数,如牙周指数(GI)、探诊深度(PD)等显著相关。Rangbulla 等^[12]采用酶联免疫吸附试验检测发现慢性牙周炎组唾液中 IL-1 β 的水平明显高于健康牙龈对照组。此外,Beiler 等^[13]对 30

例基础治疗后牙周病患者进行 1 年以上的随访,结果表明牙周基础治疗后唾液中 IL-1 β 水平较基线时显著降低。进一步提示唾液 IL-1 β 在牙周病早期诊断、治疗效果评价等方面有较高价值。除此之外,Miller 等^[14]对 92 例受试者的唾液样本研究发现,即使在 2 型糖尿病患者中,IL-1 依旧具有显著的早期诊断价值。但使用唾液 IL-1 β 在预测模型区分未治疗牙周炎患者和牙周健康患者的出色诊断能力在吸烟者中有所降低^[15]。总之,IL-1 β 是目前为止研究最多的牙周诊断唾液标志物,作为目前为止最可靠的单一唾液标志物有较高的临床早期诊断潜力。

2.2 巨噬细胞炎性蛋白-1 巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)属于趋化细胞因子家族。它由巨噬细胞分泌并发挥多种功能,如募集炎症细胞、伤口愈合、抑制干细胞和激活骨吸收细胞,并直接诱导骨破坏^[16]。分泌 MIP-1 α 的细胞在炎症反应和骨吸收部位增加。MIP-1 α 在各种炎症疾病和表现出骨吸收的病症(如牙周炎)的发病机制中起重要作用。这些疾病患者的生物体液中 MIP-1 α 水平升高。

MIP-1 α 作为诊断牙周炎表现出 95% 和 97% 的高敏感度和特异度;MIP-1 α 影响牙周组织的作用机制可能与骨重建有关。Al-Sabbagh 等^[17]进行了一项横断面研究,病例对照评估了 40 例患有慢性牙周炎的成年人 和 40 例健康对照受试者的未刺激唾液中的 4 种骨重建有关生物标志物。研究结果表明,患有牙周病的受试者唾液 MIP-1 α 水平显著升高,并且与牙周病的临床参数相关性最强。在回归模型中,与骨保护素、I 型胶原蛋白的羧基末端肽和 I 型胶原蛋白末端肽的 C-末端相比,MIP-1 α 是区分牙周病与健康人群的最佳生物标志物。在一项纵向研究中^[18],与对照组比较,7 例患有侵袭性牙周炎的青少年中检测到了更高的唾液 MIP-1 α 水平(50 倍)。此外,牙周非手术治疗也可能影响唾液中 MIP-1 α 水平,表明 MIP-1 α 水平与侵袭性牙周炎诊断可能相关并进一步反映基础治疗效果^[19]。然而,在患有 2 型糖尿病伴牙周炎患者中,唾液 MIP-1 α 早期诊断效果似乎尚不明显,这可能是因为牙周炎和 2 型糖尿病是具有全身和局部特征的慢性炎症性疾病,它们会产生潜在的重叠生物分子,从而混淆唾液的诊断能力^[14]。

2.3 IL-6 IL-6 是一种多效性细胞因子,与 IL-1 类似,它影响多种生理和病理过程的活性。IL-6 在调节免疫和炎症反应中起关键作用。IL-6 已被证明可刺激破骨细胞分化和骨吸收,并与牙周炎和种植体周围疾病中的组织破坏有关。在亚洲人群中,IL-6 基因 572C/G 和 RS1800796 多态似乎是牙周炎患者的遗传危险因素^[20]。

唾液 IL-6 作为诊断牙周炎的生物标志物敏感度为 52% ~ 80%,特异度为 48% ~ 87%^[19]。一项 Meta 分析结果显示^[21],与牙龈健康受试者比较,牙周炎组龈沟液与唾液中 IL-6 水平升高。Batoool 等^[22]通过对轻、中、重度牙周炎患者唾液中 IL-6 水平与健康对照组比较,发现 IL-6 水平随牙周炎的严重程度呈正比例升高,提示 IL-6 具有潜在的诊断价值。Machado 等^[23]的一项横断面研究得出,孕妇牙周炎组唾液中 IL-6 水平是牙龈健康孕妇的 1.5 倍,可以显著区分孕妇的牙周健康状况。此外,

Syrjalainen 等^[24]研究发现,单纯肥胖人群(BMI > 35 kg/m²)唾液 IL-6 水平与 BMI 正常者并无差异。而在牙周炎累积风险分数较高的肥胖个体中,唾液中 IL-6 水平显著升高,推断唾液 IL-6 对牙周炎的早期诊断价值在肥胖人群中可能会受到影响,但尚需进一步实验证明。比较从健康种植体和种植体周围炎患者中采集的种植体周围龈沟液样本中的 IL-6 水平,发现病变部位的 IL-6 水平显著高于健康对照组^[25],与 Al-Askar 等^[26]的研究结果一致,表明 IL-6 对种植体周围炎可能存在诊断价值。而在 2 型糖尿病患者中,唾液 IL-6 的诊断价值受到影响^[14]。

2.4 肝细胞生长因子 肝细胞生长因子(HGF)是一种含肽的多功能细胞因子,作用于各种上皮细胞,调节细胞生长、运动和形态发生,以及受损器官的组织再生。HGF 已被证明可以增强 MMP 的产生并刺激伤口愈合,在口腔组织中,HGF 由牙周膜细胞和牙龈成纤维细胞产生,并参与了牙周炎成纤维细胞—上皮细胞相互作用。研究表明,HGF 是在炎症细胞因子和细菌成分的反应下产生的。也有研究表明,致病微生物,如牙龈卟啉单胞菌,可刺激牙龈成纤维细胞产生 HGF。炎症细胞因子如 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 和前列腺素 E₂ 对牙龈成纤维细胞的剂量依赖性刺激也可以增加 HGF 的产生。

目前 HGF 在牙周炎诊断方面的研究相对较少,暂无唾液 HGF 诊断牙周病特异度与敏感度的可靠数据,但近年来的研究结果较为乐观。Alreja 等^[27]将 81 例患者分为牙周炎、牙龈炎及健康牙龈 3 组,基线时测得牙周炎组唾液中 HGF 的平均浓度最高(3 455.83 ng/L $\pm$ 1 463.44 ng/L),显著高于健康牙龈组(469.43 ng/L $\pm$ 317.13 ng/L)。在非手术牙周治疗后,牙周炎与牙龈炎组的平均 HGF 浓度显著降低($P < 0.05$)。同时,一项纵向研究提供了进一步的证据,证明唾液 HGF 可以对牙周炎早期诊断提供帮助,并可进一步对非手术治疗做出反应^[28]。

2.5 唾液细胞因子与牙周炎早期诊断的生物标志物组合 虽然一些生物标志物被认为是牙周病现状和进展的标志,但牙周病的免疫发病机制是由复杂且动态的标志物相互作用网络驱动的,这些网络表现出相当大的个体间差异,这些细胞因子通常表现出协同或拮抗的特性,而不是受单个细胞因子的作用支配^[29]。某些全身和局部因素可能会改变特定或一组生物标志物的表达,从而影响其诊断牙周病的准确性。Al-Sabbagh 等^[17]的研究结果表明,代表 3 个生物阶段(炎症反应、结缔组织破坏和骨重塑)的一组唾液生物标志物的组合可以为筛查牙周病提供更高的敏感度和特异度。

Ebersole 等^[30]评估了 209 例牙周健康、牙龈炎和牙周炎患者唾液中 4 种不同标志物,发现标志物的组合较单一分子对于诊断牙周疾病有更高的特异度和敏感度。对于健康牙龈和牙周炎组来说,联合检测 IL-6 和 MMP8 对牙周炎诊断效果最好,敏感度和特异度范围分别为 78% ~ 94% 和 77% ~ 97%,这与 Kc 等^[31]的研究结论相同。同时,该研究还分析了牙周炎和牙龈炎组之间的区别,研究报道了 IL-6 和 MIP-1 α 组合的敏感度和特异度分别为 81% 和 71%。而 Kc 等对区分牙龈炎和牙周炎患者进一步研究认为 4 种关键生物标志物(IL-1 β 、IL-6、MMP-8 和 MIP-1 α)的组合对其有更高的诊断价值。此外,Wu 等^[32]对

我国台湾地区 57 例受试者研究结果显示,唾液中 IL-1b、IL-1ra 和 MMP-9 联合检测对牙周炎的诊断价值较高,敏感度和特异度分别为 73.3% 和 88.9%。

此外,细胞因子与不同微生物的组合也有望对牙周炎早期诊断做出贡献。Gul 等^[33]发现,将龈沟液内 MMP-8 (94 ng/ μ l)、弹性酶(33 ng/ μ l)、唾液酸酶(23 ng/ μ l)的浓度及牙龈假单胞菌(0.23%)和福塞坦氏菌(0.35%)组合较单一标志物更能对牙周病进行早期诊断。国内一项研究证明,唾液 IL-1 β 、MMP-8、吡啶啉交联的 I 型胶原羧基末端肽和牙龈卟啉单胞菌组合对牙周炎患者有着较高的诊断价值^[34]。但对于唾液微生物的组合研究较少。

3 小 结

唾液是研究牙周疾病相关细胞因子的重要来源,目前的证据表明,在具有细胞因子样活性的分子中,MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 HGF 是牙周病早期诊断最有力的单一唾液生物标志物。同时,IL-6 和 MMP-8 联合检测是区分健康牙周和牙周炎的有效指标。

目前,虽然已经确定唾液细胞因子在牙周临床中有良好的应用前景,但是基于目前研究,唾液细胞因子检测在牙周临床应用中还面临以下几个难题:(1)多数细胞因子在唾液中的含量较低,甚至低于酶联免疫标记法的检测阈值。因此,寻找高通量、高敏感度的唾液分析方法对临床牙周疾病的判断尤为重要。(2)研究设计应更多地考虑敏感度和特异度,以及混杂因素的影响,如吸烟和系统性疾病。这将有助于评估生物标志物是否可以在牙周组织发生破坏之前用于诊断及检测牙周炎(或牙周炎的风险)。(3)筛选更准确、灵敏的组合唾液标志物。尽管现有的研究表明,IL-1 β 等唾液细胞因子是牙周疾病有效的标志物,但是单一诊断标志物会导致过高的假阳性或假阴性率。因此,目前尚需要更多的唾液细胞因子大样本量的临床试验研究和更深入的机制研究,相信随着研究的不断深入,各类唾液细胞因子在牙周组织疾病的临床早期诊断应用会越来越广泛。

参考文献

- [1] Möller B, Kollert F, Sculean A, et al. Infectious triggers in periodontitis and the gut in rheumatoid arthritis (RA): A complex story about association and causality[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1108. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01108.
- [2] Bhattarai KR, Kim HR, Chae HJ. Compliance with saliva collection protocol in healthy volunteers: Strategies for managing risk and errors[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(8): 823-831. DOI: 10.7150/ijms.25146.
- [3] Cardoso EM, Reis C, Manzaneres-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases[J]. Postgrad Med, 2018, 130(1): 98-104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876.
- [4] Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome[J]. Int Dent J, 2017, 67: 67-77. DOI: 10.1111/idj.12264.
- [5] Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education[J]. Clin Periodontol, 2019, 46(4): 398-405. DOI: 10.1111/jcpe.13104.
- [6] Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case

- definition[J]. J Periodontol, 2018, 89 (Suppl 1) : S159-S172. DOI: 10.1002/JPER.18-0006.
- [7] Korte DL, Kinney J. Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases [J]. Periodontol 2000, 2016, 70 (1) : 26-37. DOI: 10.1111/prd.12103.
- [8] Cafiero C, Matarasso S. Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: "the 5Ps age" has already started[J]. EP-MA J, 2013, 4 (1) : 16. DOI: 10.1186/1878-5085-4-16.
- [9] Galozzi P, Bindoli S, Doria A, et al. The revisited role of interleukin-1 alpha and beta in autoimmune and inflammatory disorders and in comorbidities[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20 (4) : 102785. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102785.
- [10] Masola V, Carraro A, Granata S, et al. In vitro effects of interleukin (IL)-1 beta inhibition on the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of renal tubular and hepatic stellate cells[J]. J Transl Med, 2019, 17 (1) : 12. DOI: 10.1186/s12967-019-1770-1.
- [11] Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, et al. Predictive periodontitis: The most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis[J]. J Clin Med, 2021, 10 (7) : 1488. DOI: 10.3390/jcm10071488.
- [12] Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, et al. Salivary IgA, interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients[J]. Chin J Dent Res, 2017, 20 (1) : 43-51. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37741.
- [13] Beiler TFCSB, de Mello Neto JM, Alves JC, et al. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism[J]. Odontology, 2020, 108 (4) : 646-652. DOI: 10.1007/s10266-020-00502-2.
- [14] Miller CS, Ding X, Dawson DR 3rd, et al. Salivary biomarkers for discriminating periodontitis in the presence of diabetes[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48 (2) : 216-225. DOI: 10.1111/jcpe.13393.
- [15] Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Blanco-Pintos T, et al. Diagnostic accuracy of IL- β in saliva: The development of predictive models for estimating the probability of the occurrence of periodontitis in non-smokers and smokers[J]. J Clin Periodontol, 2020, 47 (6) : 702-714. DOI: 10.1111/jcpe.13285.
- [16] Nisha KJ, Suresh A, Anilkumar A, et al. MIP-1 α and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease [J]. Saudi Dent J, 2018, 30 (4) : 292-298. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.07.002.
- [17] Al-Sabbagh M, Alladah A, Lin Y, et al. Bone remodeling-associated salivary biomarker MIP-1 α distinguishes periodontal disease from health[J]. J Periodontol Res, 2012, 47 (3) : 389-395. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01445.x.
- [18] Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis[J]. PLoS One, 2014, 9 (6) : e98541. DOI: 10.1371/journal.pone.0098541.
- [19] Grande MA, Belström D, Damgaard C, et al. Salivary concentrations of macrophage activation-related chemokines are influenced by non-surgical periodontal treatment: A 12-week follow-up study[J]. J Oral Microbiol, 2019, 12 (1) : 1694383. DOI: 10.1080/20002297.2019.1694383.
- [20] Zhao B, Li X, Li R. Genetic relationship between IL-6 rs1800796 polymorphism and susceptibility to periodontitis [J]. Immunol Invest, 2019, 48 (3) : 268-282. DOI: 10.1080/08820139.2018.1517365.
- [21] Mehar R, Swarnakar S, Lakkakula S, et al. Interleukin-6 gene-174G > C promoter polymorphism reduces the risk of periodontitis in Brazilian populations: A meta-analysis [J]. J Oral Biosci, 2021, 63 (4) : 388-393. DOI: 10.1016/j.job.2021.08.003.
- [22] Batool H, Nadeem A, Kashif M, et al. Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018 : 8531961. DOI: 10.1155/2018/8531961.
- [23] Machado V, Mesquita MF, Bernardo MA, et al. IL-6 and TNF- α salivary levels according to the periodontal status in Portuguese pregnant women[J]. Peer J, 2018, 6 : e4710. DOI: 10.7717/peerj.4710.
- [24] Syrjalainen S, Gursoy UK, Gursoy M, et al. Salivary cytokine biomarker concentrations in relation to obesity and periodontitis [J]. J Clin Med, 2019, 8 (12) : 2152. DOI: 10.3390/jcm8122152.
- [25] Ghassib I, Chen Z, Zhu J, et al. Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2019, 21 (1) : 190-207. DOI: 10.1111/cid.12694.
- [26] Al-Askar M, Ajlan S, Alomar N, et al. Clinical and radiographic peri-implant parameters and whole salivary interleukin-1 β and interleukin-6 levels among type-2 diabetic and nondiabetic patients with and without peri-implantitis [J]. Med Princ Pract, 2018, 27 (2) : 133-138. DOI: 10.1159/000488032.
- [27] Alreja D, Rao JR, Kataria S, et al. Effect of nonsurgical treatment on salivary HGF levels in population with periodontal disease: A Quasi-experimental Study [J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2020, 10 (2) : 51-55. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1320.
- [28] Guru S, Sam SE, Rajan S, et al. Comparative evaluation of salivary hepatocyte growth factor in smokers and non-smokers with chronic periodontitis[J]. J Investig Clin Dent, 2018, 9 (2) : e12306. DOI: 10.1111/jicd.12306.
- [29] Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis [J]. Int J Oral Sci, 2019, 11 (3) : 30. DOI: 10.1038/s41368-019-0064-z.
- [30] Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, et al. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s) [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015, 5 : 62. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00062.
- [31] Ke S, Wang XZ, Gallagher JE. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review [J]. J Clin Periodontol, 2020, 47 (3) : 289-308. DOI: 10.1111/jcpe.13218.
- [32] Wu YC, Ning L, Tu YK, et al. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117 (9) : 841-848. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.10.004.
- [33] Gul SS, Griffiths GS, Stafford GP, et al. Investigation of a novel predictive biomarker profile for the outcome of periodontal treatment [J]. J Periodontol, 2017, 88 (11) : 1135-1144. DOI: 10.1902/jop.2017.170187.
- [34] Zhang Y, Kang N, Xue F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis [J]. BMC Oral Health, 2021, 21 (1) : 266. DOI: 10.1186/s12903-021-01600-5.

(收稿日期: 2022 - 11 - 27)