

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.013

论著 · 临床

2 型糖尿病相关慢性牙周炎的口腔局部微生态失衡及 miR-34a 表达特征

吕宗凯 孟庆瑶 李皓岚 郑杨灿



基金项目: 南充市市校科技战略合作专项(22SXQT0226)

作者单位: 637000 四川南充 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科

通信作者: 吕宗凯 ,E-mail: 478622762@qq.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM) 相关慢性牙周炎(CP) 的口腔局部微生态失衡及 miR-34a 表达特征。方法 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科收治的 T2DM 合并 CP 患者 63 例为研究组 ,另按照 1:1 选取单纯 CP 患者 63 例为对照组。比较 2 组患者牙周临床指标、唾液与龈沟液致病菌群组成、唾液与龈沟液中 miR-34a 表达水平;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素。结果 研究组菌斑指数、牙龈出血指数、临床附着丧失(CAL)、探诊深度均高于对照组($t/P=2.923/0.004$ 、 $10.924/<0.001$ 、 $6.283/<0.001$ 、 $4.555/<0.001$) ;研究组唾液与龈沟液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平均高于对照组(唾液: $t/P=2.242/0.027$ 、 $2.316/0.022$ 、 $2.682/0.008$ 、 $2.506/0.014$; 龈沟液: $t/P=2.457/0.015$ 、 $2.713/0.008$ 、 $5.513/<0.001$ 、 $4.836/<0.001$) ;研究组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量高于对照组($t/P=5.885/<0.001$ 、 $3.269/0.001$) ;牙龈卟啉单胞菌高菌量、miR-34a 高表达为 T2DM 患者发生 CP 的独立危险因素 [OR(95%CI) = 2.112(1.125~3.971) 、2.454(1.283~4.704)]。结论 T2DM 合并 CP 患者牙周破坏更严重 ,且伴随口腔致病菌群活跃及 miR-34a 表达上调 ,提示糖尿病可能通过微生态及分子机制加重牙周组织病变。

【关键词】 慢性牙周炎; 2 型糖尿病; 口腔微生态; 唾液; 龈沟液; miR-34a

【中图分类号】 R781.4⁺2; R587.1

【文献标识码】 A

The impact of chronic periodontitis combined with type 2 diabetes mellitus on salivary and periodontal microecological flora and miR-34a expression Lyu Zongkai ,Meng Qingyao ,Li Haolan ,Zheng Yangcan. Department of Stomatology ,Beijing Anzhen Nanchong Hospital ,Capital Medical University/Nanchong Central Hospital ,Sichuan ,Nanchong 637000 ,China

Funding program: Science and Technology Strategic Cooperation Project between Nanchong City and Universities (22SXQT0226)

Corresponding author: Lyu Zongkai ,E-mail: 478622762@qq.com

【Abstract】 Objective To characterize local oral microecological dysbiosis and miR-34a expression in chronic periodontitis (CP) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 63 patients with CP concomitant with T2DM were included as the study group, and 63 patients with CP alone were selected at a 1:1 ratio as the control group. All participants were enrolled from January 2021 to December 2023 in the Department of Stomatology, Nanchong Hospital of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University / Nanchong Central Hospital, Sichuan, China. Periodontal clinical indices, the composition of pathogenic bacteria in saliva and gingival crevicular fluid (GCF), and miR-34a expression levels in saliva and GCF were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the study group had higher plaque index, gingival bleeding index, clinical attachment loss, and probing depth ($t=2.923$, 10.924 , 6.283 , 4.555 ; $P=0.004$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$). The abundances of Porphyromonas gingivalis, Capnocytophaga spp., Prevotella intermedia, and Prevotella nigrescens were increased in saliva ($t=2.242$, 2.316 , 2.682 , 2.506 ; $P=0.027$, $P=0.022$, $P=0.008$, $P=0.014$) and in GCF ($t=2.457$, 2.713 , 5.513 , 4.836 ; $P=0.015$, $P=0.008$, $P<0.001$, $P<0.001$). Relative miR-34a expression levels in saliva and GCF were also elevated ($t=5.885$ and 3.269 ; both $P<0.001$). Multivariable logistic regression analysis showed that high miR-34a expression and high P. gingivalis load were associated with T2DM-related chronic periodontitis [OR(95%CI)=2.112(1.125-3.971) and 2.454(1.283-4.704)]. **Conclusion** CP patients with T2DM present more severe periodontal destruction, accompanied by enrichment of key periodontal pathogens and upregulated miR-34a expression. These findings suggest that diabetes may exacerbate periodontal lesions through microecological and molecular mechanisms, warranting further investigation.

【Key words】 Chronic periodontitis; Type 2 diabetes mellitus; Oral microecology; Saliva; Gingival crevicular fluid; Mi-cro RNA-34a

慢性牙周炎(chronic periodontitis ,CP) 是以牙周支持组织慢性炎症反应与进行性破坏为特征的疾病 ,常在代谢异常背景下加重进展。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus ,T2DM) 是 CP 的重要危险因素 ,两者在临床上常呈共病并形成相互促进的炎症反应-代谢循环^[1]。研究发现 ,高糖状态可增强炎症反应并改变局部免疫微环境 ,进而影响牙周微生态平衡 ,引发菌群失调^[2]。miR-34a 作为由 p53 直接调控的保守性微小 RNA ,参与 T 细胞发育、极化及功能调控。有研究表明 ,miR-34a 表达上调可促进初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1、Th17 分化 ,抑制 Th2 分化 ,导致免疫失衡 ,加剧炎症反应^[3]。同时 ,miR-34a 与胰岛素抵抗及 T2DM 进展密切相关 ,提示其可能参与 T2DM 与 CP 的相互作用^[4]。因此 ,探究 CP 合并 T2DM 患者唾液及牙周微生态菌群变化 ,并结合 miR-34a 表达水平 ,有助于深入理解其潜在发病机制 ,为防治共病提供理论依据 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科收治的 T2DM 合并 CP 患者 63 例为研究组 ,另按照 1:1 选取单纯 CP 患者 63 例为对照组。2 组临床资料比较 ,差异无统计学意义($P>0.05$) ,具有可比性 ,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准[2024 年审(102) 号] ,患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与研究组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between the control group and the study group

项 目	对照组 (n = 63)	研究组 (n = 63)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 34(53.97)	31(49.21)	0.286	0.593
	女 29(46.03)	32(50.79)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	45.66 \pm 7.15	48.16 \pm 8.97	1.730	0.086
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.12 \pm 2.11	22.54 \pm 2.36	1.454	0.148
吸烟史[例(%)]	11(17.46)	10(15.87)	0.057	0.811
饮酒史[例(%)]	21(33.33)	28(44.44)	1.636	0.201
CP 严重程度	轻度 12(19.05)	10(15.87)	0.571	0.752
	中度 29(46.03)	32(50.79)		
	重度 22(34.92)	21(33.33)		
高血脂[例(%)]	12(19.05)	13(20.63)	0.050	0.823
高血压[例(%)]	20(31.75)	22(34.92)	0.143	0.705
慢性牙周炎病程($\bar{x}\pm s$,年)	2.16 \pm 0.87	1.98 \pm 0.69	1.287	0.201
糖尿病家族史[例(%)]	23(36.51)	26(41.27)	0.301	0.584
牙周炎家族史[例(%)]	24(38.10)	22(34.92)	0.137	0.711
近 1 年洁治史[例(%)]	36(57.14)	31(49.21)	0.797	0.372

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①参照参考文献[5]中的诊断标准 ,明确诊断为 CP; ②T2DM 诊断依据《2 型糖尿病基层诊疗指南》^[6]; ③糖尿病病程 ≥ 1 年 ,近 6 个月未调整主要降糖方案。(2) 排除标准: ①近 3 个月内使用过抗生素、免疫抑制剂或接受牙周治疗者; ②存在其他口腔黏膜病变或急性牙周感染者; ③妊娠期、哺乳期女性; ④合并重大全身性疾病或活动期系统病者; ⑤显著影响牙周状况或研究结局的心血管疾病; ⑥影响牙龈的长期用药; ⑦生殖相关因素: 既往复发性流产或不良妊娠结局且当前正在接受免疫/抗凝治疗者; ⑧伴有不良健康行为或无法配合完成样本采集及随访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 牙周临床指标检测: 于患者清晨空腹状态下进行 ,测量时选择口腔左右上下颌的第一磨牙及切牙作为代表牙 ,以牙周探针按每牙六点法(颊/舌侧近中、中部、远中) 测量菌斑指数、牙龈出血指数、临床附着丧失(clinical attachment loss ,CAL) [参考 CAL 程度将患者划分为轻度(CAL 1 ~ <3 mm) 、中度(CAL 3 ~ <5 mm) 、重度(≥ 5 mm)]及探诊深度 ,取各指标平均值用于统计分析。

1.3.2 唾液与龈沟液致病菌检测: (1) 唾液采集: 于 8:00—10:00 采集未刺激全唾液 2 ml ,置无菌离心管 ,4℃ 保存并于 2 h 内送检。(2) 龈沟液采集: 选择探诊深度 ≥ 4 mm 的磨牙位点(每例固定同一象限 2~4 个位点) ,隔湿、轻吹干 ,去除龈上菌斑以避免唾液污染; 无菌滤纸条沿龈缘轻插入龈沟至轻度阻力处 ,保留 30 s 取出。条端见血者弃用并更换位点 ,将同例 2~4 条滤纸条合并置入同一无菌管中。(3) 菌量检测与结果表示: 唾液与龈沟液样本按实验室标准流程进行厌氧/微需氧培养与鉴定计数 ,记录牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌及变黑普氏菌的菌量 ,结果以 CFU/ml 表示 ,同一样本平行检测取均值纳入分析。

1.3.3 miR-34a 表达检测: 参照 1.3.2 同步采集唾液与龈沟液样本。唾液样本离心取上清 ,龈沟液滤纸条置于核酸保存液/裂解液中洗脱后取裂解液。采用 mir-VanaTM PARIS Kit(Thermo Fisher Scientific ,USA) 提取总 RNA ,分光光度计[型号: ds-11 fx+ ,生产厂家: denovix(usa)]检测纯度(A260/A280 为 1.8~2.0 判定合格) RNA 立即反转录或-80℃ 保存。采用 Prime-ScriptTM RT Reagent Kit(Takara ,Japan) 反转录获得

cDNA ,并在 MA-1600Q 实时荧光定量 PCR 仪(江苏迅睿生物技术有限公司)上进行 qPCR 扩增。引物序列如下: miR-34a 上游引物 5'-ACACTCCAGCTGGGTG-GCAGTGTCTTAGCTG-3',下游引物 5'-CTCAACTGGT-GTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGAACAACCA-3'; U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参基因 ,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-34a 相对表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)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 ,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Logistic 回归分析 2 型糖尿病并发慢性牙周炎的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组牙周指标比较 研究组菌斑指数、牙龈出血指数、CAL、探诊深度均高于对照组 ,差异有统计学意义($P<0.01$) ,见表 2。

表 2 对照组与研究组患者牙周指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of periodontal parameters between the control group and the study group

组 别	例数	菌斑指数	牙龈出血指数	CAL (mm)	探诊深度 (mm)
对照组	63	1.12±0.31	1.08±0.26	4.06±0.61	4.81±0.61
研究组	63	1.26±0.22	1.54±0.21	4.66±0.45	5.33±0.67
<i>t</i> 值		2.923	10.924	6.283	4.555
<i>P</i> 值		0.004	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组唾液中菌落比较 研究组唾液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平均高于对照组 ,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,见表 3。

表 3 对照组与研究组患者唾液中菌落比较 ($\bar{x}\pm s$,CFU/ml)

Tab.3 Comparison of salivary bacterial colony counts between the control group and the study group

组 别	例数	牙龈卟啉单胞菌	二氧化碳噬纤维杆菌	中间普氏菌	变黑普氏菌
对照组	63	1.15±0.26	1.45±0.31	0.94±0.35	1.11±0.36
研究组	63	1.26±0.29	1.58±0.32	1.13±0.44	1.26±0.31
<i>t</i> 值		2.242	2.316	2.682	2.506
<i>P</i> 值		0.027	0.022	0.008	0.014

2.3 2 组龈沟液中菌落比较 研究组龈沟液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平均高于对照组 ,差异有统计学意义($P<$

0.05 或 $P<0.01$) ,见表 4。

表 4 对照组与研究组患者龈沟液中菌落比较 ($\bar{x}\pm s$,CFU/ml)

Tab.4 Comparison of bacterial colony counts in gingival crevicular fluid between the control group and the study group

组 别	例数	牙龈卟啉单胞菌	二氧化碳噬纤维杆菌	中间普氏菌	变黑普氏菌
对照组	63	1.51±0.37	1.94±0.61	1.45±0.36	1.44±0.33
研究组	63	1.65±0.26	2.26±0.71	1.78±0.31	1.78±0.45
<i>t</i> 值		2.457	2.713	5.513	4.836
<i>P</i> 值		0.015	0.008	<0.001	<0.001

2.4 2 组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量比较 研究组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量高于对照组($P<0.05$) ,见表 5。

表 5 对照组与研究组患者唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of relative miR-34a expression levels in saliva and gingival crevicular fluid between the control group and the study group

组 别	例数	唾液	龈沟液
对照组	63	1.16±0.26	1.34±0.42
研究组	63	1.46±0.31	1.56±0.33
<i>t</i> 值		5.885	3.269
<i>P</i> 值		<0.001	0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素 以 T2DM 患者是否发生 CP 为因变量(是 = 1 ,否 = 0) ,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量(从本研究已检测的指标中选取 ,先行单因素分析 , $P<0.05$ 项目为候选变量 ,为避免共线性及模型过拟合 ,同时结合牙周病学及糖尿病口腔并发症的临床意义 ,对高度相关或反映同一临床层面的指标进行筛选 ,同一层面仅保留差异更显著、临床解释性更强的 1 项指标进入模型 ,如致病菌指标中仅保留 T2DM 相关 CP 中报道较多且在本研究差异最明显的牙龈卟啉单胞菌高菌量作为代表变量 ,牙周指标以探诊深度作为代表变量。连续变量 ,原值代入) 进行多因素 Logistic 回归分析 ,结果显示: 牙龈卟啉单胞菌高菌量、miR-34a 高表达为 T2DM 患者发生 CP 的影响因素($P<0.05$) ,见表 6。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素

Tab.6 Multivariable Logistic regression analysis of factors associated with CP in patients with T2DM

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
探诊深度深	0.118	0.094	1.582	0.209	1.131	0.941~1.352
牙龈卟啉单胞菌高菌量	0.746	0.323	5.341	0.021	2.112	1.125~3.971
miR-34a 高表达	0.895	0.331	7.303	0.007	2.454	1.283~4.704

3 讨论

CP 是一种以牙周支持组织破坏为主要特征的慢性感染性疾病,其典型临床表现为菌斑沉积、牙龈出血、CAL 及探诊深度增加。炎症反应的持续进展常与全身代谢状态异常相互影响,尤其在糖尿病背景下更为显著^[7]。既往研究证实,糖尿病患者牙周组织的炎症反应控制能力较差,炎性介质释放增多,组织修复能力减弱^[8]。Ebersole 等^[9]针对 T2DM 合并 CP 患者的唾液特征开展研究,发现该人群唾液中基质金属蛋白酶-8(MMP-8)、白介素-6(IL-6)等炎性生物标志物水平显著升高,并伴随特定的微生物群落结构变化。上述生物学特征与 CP 的病变范围及严重程度密切相关,提示系统性代谢异常可能加剧局部炎症反应负荷及微生态失衡。吴芷芸等^[10]亦发现,T2DM 合并 CP 患者龈沟液中瘦素水平升高,且与牙周炎症指标呈正相关,进一步支持系统性代谢异常可能通过促进局部炎症介质释放,加剧牙周组织破坏的假设。本研究结果显示,牙周临床指标提示整体炎症反应负荷更高、组织支持丧失更为显著,与上述观点一致,提示糖代谢异常所致的宿主反应偏移是共病加重的重要背景。这一现象可能与糖尿病引发的毛细血管通透性增加、晚期糖基化终产物积聚及宿主免疫功能下降有关,从而为牙周局部微环境创造了更有利于炎症反应扩散和组织破坏的条件^[11]。

现有研究表明,T2DM 患者由于长期处于高糖、高氧化应激状态,牙周局部微生态环境发生改变,为特定致病菌如牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌等提供了适宜的增殖条件,从而诱导炎症反应增强^[12]。Bachtiar 等^[13]通过纳米孔测序技术分析发现,T2DM 合并 CP 患者的唾液微生物群较非 CP 组具有更高的细菌多样性与丰度,其中关键致病菌牙龈卟啉单胞菌的相对丰度显著增加,并与硝酸盐还原菌的群落结构改变相关。徐茜等^[14]研究发现,老年 T2DM 伴 CP 患者口腔中上述 4 种致病菌的检出率均显著高于单纯 CP 对照组,同时龈沟液中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、 β -连环蛋白(β -catenin)等炎性及缺氧相关因子水平亦升高,提示菌群紊乱与局部炎症反应放大效应密切相关。谢芬等^[15]进一步通过定量分析发现,T2DM 合并 CP 患者龈下菌斑中牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、变黑普氏菌等致病菌的检出率显著高于单纯 CP 组,且其数量与血糖水平呈显著正相关,提示高糖环境可能通过调控菌群数量促进牙周致病菌的定植。本研究在唾液与龈沟液这两个分别代表口腔整体环境与局部炎症窗口的

维度上,观察到了一致的致病菌增殖趋势,提示糖尿病对口腔微生态的影响不仅局限于龈下局部,还可能形成由唾液环境至龈下微生态共同参与的致病链条。其中,牙龈卟啉单胞菌常被认为是关键致病菌,其通过干扰补体系统与先天免疫反应,可在较低丰度下驱动整个生物膜致病性的上升。因此,即使在多种菌共存的情况下,该菌更易成为反映糖尿病相关牙周炎表型的代表性变量,这也为后续模型筛选仅保留牙龈卟啉单胞菌提供了生物学合理性^[16]。

龈沟液被视为反映局部牙周组织炎症反应的窗口,其菌群分布能更直接地体现炎症反应程度。海丽达·马克西等^[17]研究亦发现,T2DM 合并 CP 患者龈沟液中多种常见致病菌负荷升高,同时伴随脂多糖水平增加及人 β 防御素 2、人 β 防御素 3 水平下降,提示在糖尿病状态下,先天免疫屏障减弱与病原相关分子模式刺激增强可能共同驱动炎症反应的持续进展。Ni 等^[18]的研究探讨了唾液生物标志物在老年 T2DM 并发牙周病中的诊断价值,发现 miR-25-3p 等分子标志物的表达水平与 CAL 及骨密度密切相关,证实唾液及龈沟液中的分子检测具有非侵入性诊断潜力,能够有效反映局部组织的破坏状况。结合本研究中龈沟液与唾液样本致病菌变化趋势一致的特点,提示 T2DM 对口腔生态的影响并非局限于单一局部位点,而更可能通过改变唾液成分、龈沟渗出液营养底物及氧化还原环境,使龈下生态位向有利于厌氧致病菌定植的方向重塑,从而维持较高的病原相关炎症刺激,推动疾病迁延。其潜在机制可能包括高糖状态引发的微血管灌注与组织氧张力改变、氧化应激增强、糖基化终产物介导的炎症信号放大,以及中性粒细胞趋化与吞噬杀菌功能受限等,最终促使菌群由共生稳态向致病稳态转化,加重牙周组织破坏^[19]。

miR-34a 作为 p53 调控的保守性微小 RNA,在 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞中发挥重要的免疫调节作用,其异常表达可影响免疫细胞的分化、功能与凋亡,并在炎症反应的持续过程中形成放大环路。既往研究表明,miR-34a 水平的变化可重塑 T 细胞辅助性亚群谱系,尤其表现为向辅助性 T 细胞(Th) 1/Th17 轴偏移并相对抑制 Th2 反应,从而打破免疫稳态,促进炎症级联反应^[20]。连晓萌等^[21]在 CP 合并 T2DM 人群中观察到龈沟液中 miR-34a 与 Th1/Th17 相关炎症因子呈同向关联,提示其可能参与局部免疫偏移及炎症反应维持过程。Mata-Monterde 等^[22]在系统综述中指出,miRNA 是连接 T2DM 与牙周炎双向关系的重要表观遗传生物标志物,口腔体液中的 miRNA(包括 miR-

146a、miR-155 等及相关通路) 深度参与了炎症反应与代谢调节。刘京津等^[23]进一步从唾液层面提示 miR-34a 可反映疾病表型的梯度变化。结合本研究在唾液与龈沟液两个样本体系中呈现出一致方向的表达特征,可以推测 miR-34a 的异常并非仅为局部炎症渗出物的偶然波动,而更可能是糖代谢异常驱动的免疫炎症网络在口腔微环境中的外显信号。其潜在机制可能涉及高糖诱导的氧化应激与糖基化终产物积聚,增强 NF-κB 等炎症通路活性,促使免疫细胞处于持续激活状态并影响 miRNA 的转录调控;同时,牙周致病菌相关组分(如脂多糖)对先天免疫受体的持续刺激也可能与 miR-34a 上调形成协同作用,推动 Th1/Th17 偏向、抑制 Th2 调节性反应,最终导致炎症反应难以自限并加速组织支持结构的破坏。与既往文献相比,本研究的特点在于同时从唾液与龈沟液两个维度观察 miR-34a 的同向变化,提示其既可作为反映局部炎症活动程度的指标,也可能用于表征糖尿病背景下“系统代谢异常-口腔免疫失衡”的耦合状态。但需注意,不同研究在人群构成、糖代谢控制水平、样本采集时间点及检测平台等方面存在差异,可能造成效应量及相关方向的波动。后续研究可进一步联合血糖控制指标、炎症因子谱与免疫细胞亚群分析,验证 miR-34a 在共病互作链条中的位置与预测价值,从而提高机制推断的可靠性与临床可转化性。

进一步采用 Logistic 回归模型对合并 T2DM 的慢性牙周炎相关因素进行了分析,结果显示,唾液、龈沟液中 miR-34a 高表达以及龈沟液中牙龈卟啉单胞菌高菌量是其独立相关因素,而探诊深度在校正上述因素后不再具有独立性。这提示,在糖尿病背景下,决定牙周炎是否呈现糖尿病型表型的关键,可能不只是临床量表上的牙周破坏程度,而是致病菌负荷+分子水平的炎症反应、免疫失衡这两个层面。探诊深度在模型中独立性减弱,也说明单一临床指标难以区分糖尿病相关牙周炎,联合菌群与 miRNA 等生物学指标,可更有助于早期识别这类高风险人群。

4 结 论

本研究通过临床表型与生物学特征的对照分析证实,T2DM 显著加剧了 CP 患者的牙周支持组织破坏及炎症反应负荷。微生物与分子层面分析显示,在糖代谢紊乱的背景下,患者唾液及龈沟液呈现明显的微生物生态失调与分子异常,主要表现为牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌的丰度升高,以及 miR-34a 表达水平的上调。多因素 Logistic 回

归分析进一步确定,局部致病菌高载量及 miR-34a 过表达是 T2DM 相关 CP 发病的独立危险因素。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吕宗凯:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;孟庆瑶、李皓岚:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据,论文审核;郑杨灿:论文修改

参考文献

- [1] 杨婷婷,黄一丹,杨蓉蓉,等. 2 型糖尿病合并慢性牙周炎患者血清 LRG1、LDH 与牙周指标和牙周病变程度的关系[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(16): 2250-2255. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.16.009.
- [2] 杨正祥,李航,邓琳. 糖尿病合并慢性牙周炎种植预后及其高风险因素分析[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2022, 23(4): 252-256. DOI: 10.19748/j.cn.kqxf.1009-3761.2022.4.003.
- [3] Taheri F, Ebrahimi SO, Shareef S, et al. Regulatory and immunomodulatory role of miR-34a in T cell immunity[J]. Life Sci, 2020, 262: 118209. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118209.
- [4] Cornejo PJ, Vergoni B, Ohanna M, et al. The stress-responsive miRNA-34a alters insulin signaling and actions in adipocytes through induction of the tyrosine phosphatase PTP1B[J]. Cells, 2022, 11(16): 2581. DOI: 10.3390/cells11162581.
- [5] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20): S1-S8. DOI: 10.1111/jcpe.12935.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.09.003.
- [7] 叶良静,李慧,孙卫国,等. 龈沟液 miR-155、miR-223 表达水平与慢性牙周炎伴 2 型糖尿病患者牙周临床指标、口腔龈下菌群以及 Th17/Treg 失衡的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(2): 350-355. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.028.
- [8] 霍芃呈,徐菁玲,和璐,等. 伴糖尿病牙周炎患者白细胞水平对牙周治疗后糖脂代谢指标的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(7): 716-723. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20210728-00347.
- [9] Ebersole JL, Kirakodu SS, Zhang XD, et al. Salivary features of periodontitis and gingivitis in type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 30649. DOI: 10.1038/s41598-024-77434-2.
- [10] 吴芷芸,姚玉胜. 2 型糖尿病牙周炎患者龈沟液瘦素水平与牙周临床指标的相关性研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2023, 39(4): 478-481. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2023.04.011.
- [11] 曲妍,张雪楠,张天予,等. 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激和 NLRP3 炎症小体的关系[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1257-1262. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.011.
- [12] 杨岚,张佳明,方梅飞,等. 2 型糖尿病伴牙周炎患者龈下菌斑的菌群结构及功能分析[J]. 山东医药, 2022, 62(6): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.09.008. (下转 600 页)

[8] Mccrindle BW , Rowley AH , Newburger JW , et al. Diagnosis , treatment , and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the american heart association [J]. *Circulation* , 2017 , 135 (17) : e927-e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.

[9] 中华医学会儿科学分会心血管学组 , 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. *中华儿科杂志* , 2012 , 50 (10) : 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.008.

[10] 田先敏 , 王德鉴 , 王欢 , 等. 血清 AIM2、PK2 对小儿川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值评估 [J]. *疑难病杂志* , 2025 , 24 (2) : 187-191 , 197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.012.

[11] 杨艳娟 , 胡琳 , 李洁滢 , 等. 芍药苷对 TNF- α 诱导的川崎病血管内皮细胞氧化应激和炎症的影响 [J]. *解放军医药杂志* , 2022 , 34 (9) : 6-13. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.09.002.

[12] 王春晖 , 赵宏芳 , 杨洁 , 等. 丙种球蛋白对川崎病患者炎症反应 氧化应激及基质金属蛋白酶的影响 [J]. *山西医药杂志* , 2020 , 49 (2) : 133-136. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.02.004.

[13] Atici AE , Noval Rivas M , Arditi M. The central role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of Kawasaki disease vasculitis: Path to translation [J]. *Can J Cardiol* , 2024 , 40 (12) : 2305-2320. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.07.023.

[14] Du L , Gan Q , Ma W , et al. Efficacy of dipyridamole plus IVIG and aspirin on anti-platelet aggregation factors and inflammatory factors in children with Kawasaki disease [J]. *Am J Transl Res* , 2025 , 17 (1) : 330-337. DOI: 10.62347/XIDS4307.

[15] Lee YR , Joo HK , Lee EO , et al. ATP binding cassette transporter A1 is involved in extracellular secretion of acetylated APE1/Ref-1 [J]. *Int J Mol Sci* , 2019 , 20 (13) : 3178. DOI: 10.3390/ijms20133178.

[16] Lee YR , Bae EY , Kil HR , et al. Elevated plasma apurinic/apurimic-dinic endonuclease 1/redox effector factor-1 levels in refractory Kawasaki disease [J]. *Biomedicines* , 2022 , 10 (1) : 190. DOI: 10.3390/biomedicines10010190.

[17] Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Cells* , 2021 , 10 (9) : 2483. DOI: 10.3390/cells10092483.

[18] Lee DY , Won KJ , Lee KP , et al. Angiotensin II facilitates neointimal formation by increasing vascular smooth muscle cell migration: Involvement of APE/Ref-1-mediated overexpression of sphingosine-1-phosphate receptor 1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* , 2018 , 347: 45-53. DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.032.

[19] Bhat K , Kothari N , Sharma A , et al. Prokineticin-2 and procalcitonin's diagnostic accuracy for sepsis in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Indian J Crit Care Med* , 2025 , 29 (3) : 268-272. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24930.

[20] 黄聪 , 郭敏 , 陈娟 , 等. 前动力蛋白 2 在心血管病变中的研究进展 [J]. *中国药理学通报* , 2018 , 34 (7) : 892-894. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.07.002.

[21] Yang Z , Wu Y , Wang L , et al. Prokineticin 2 (PK2) rescues cardiomyocytes from high glucose/high palmitic acid-induced damage by regulating the AKT/GSK3 β pathway in vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev* , 2020 , 2020: 3163629. DOI: 10.1155/2020/3163629.

[22] Delen O , Uz YH , Yuksel C , et al. Gallic acid mitigates lipopolysaccharide-induced testicular inflammation via regulation of the NF- κ B and PK2/PKR1 pathway [J]. *J Mol Histol* , 2025 , 56 (1) : 71. DOI: 10.1007/s10735-024-10349-4.

[23] Chen J , Li J , Yue YH , et al. Nomogram for predicting coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *Clin Cardiol* , 2023 , 46 (11) : 1434-1441. DOI: 10.1002/clc.24113.

(收稿日期: 2025-09-17)

(上接 584 页)

[13] Bachtiar E , Bachtiar BM , Tahapary DL , et al. Salivary microbiome and periodontopathogen/denitrifying bacteria associated with gingivitis and periodontitis in people with type 2-diabetes [J]. *F1000Res* , 2025 , 14: 297. DOI: 10.12688/f1000research.161731.3.

[14] 徐茜 , 周柯楠. 老年 2 型糖尿病伴牙周炎患者口腔菌群分布及龈沟液 MIF、HIF-1 α 、 β -catenin 水平分析 [J]. *临床医学研究与实践* , 2025 , 10 (8) : 90-93. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202508022.

[15] 谢芬 , 孙小春 , 周美燕 , 等. 老年 2 型糖尿病合并牙周炎患者牙周病原菌检测情况分析 [J]. *中国实验诊断学* , 2022 , 26 (7) : 1073-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.07.034.

[16] 张科 , 谢文松. 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志* , 2024 , 30 (2) : 243-246. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.02.013.

[17] 海丽达·马克西 , 杨芳 , 艾克热木·木沙. T2DM 伴慢性牙周炎患者龈沟液中 hBD-2 hBD-3 LPS 与牙周健康指标的关系 [J]. *河北医学* , 2023 , 29 (12) : 2023-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.12.016.

[18] Ni J , Zhang Q , Lei F. Non-invasive diagnostic potential of salivary miR-25-3p for periodontal disease and osteoporosis among a cohort of elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Oral Health* , 2023 , 23 (1) : 318. DOI: 10.1186/s12903-023-02992-2.

[19] 张玲 , 胡济安 , 孙启俊 , 等. 牙周炎伴糖尿病患者 HbA1c 差异性分析及其与口腔龈下菌群分布的关系 [J]. *中国微生物学杂志* , 2020 , 32 (12) : 1404-1408. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202012008.

[20] Li S , Li H , Kong H , et al. Endogenous and microbial biomarkers for periodontitis and type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* , 2023 , 14: 1292596. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292596.

[21] 连晓萌 , 王鹏程 , 黄港 , 等. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者龈沟液 miR-21、miR-34a 表达水平与牙周指标和 Th1/Th2/Th17 失衡的关系研究 [J]. *现代生物医学进展* , 2023 , 23 (13) : 2454-2459. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.011.

[22] Mata-Monterde M , Serrano-Valcarce A , Alminana-Pastor PJ , et al. miRNAs as epigenetic biomarkers in the study of the bidirectional relationship between type 2 diabetes mellitus and periodontitis: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci* , 2024 , 25 (19) : 10723. DOI: 10.3390/ijms251910723.

[23] 刘京津 , 马欣 , 陶鹏辉. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者唾液 miR-34a 表达与炎性因子水平的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志* , 2022 , 36 (3) : 263-267. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.03.011.

(收稿日期: 2025-11-10)