

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.009

· 综述 ·

代谢组学在牙周炎中的研究进展

赵芮, 黄瑾, 方明, 田敏

军事口腔医学国家重点实验室 口腔疾病国家临床医学研究中心 陕西省口腔医学重点实验室 第四军医大学口腔医院修复科, 陕西 西安(710032)

【摘要】 代谢组学通过定性、定量检测生物样本中的小分子化合物反映生物体内源性代谢物的改变,揭示在疾病发生发展过程中的代谢变化规律。牙周炎的代谢组学研究可以从代谢产物和代谢途径层面进一步阐明牙周炎的病因,发掘牙周炎的诊断和预测标志物,对于牙周炎的早期诊断具有重要意义。本文就代谢组学的概念、研究方法及步骤进行了概述,并对唾液和龈沟液代谢组学技术在牙周炎中的研究现状进行综述,既往研究表明短链脂肪酸、氨基酸等代谢物及谷氨酸代谢、嘧啶代谢等代谢途径对于牙周炎的发生可能有一定促进作用,乳酸、 γ -氨基丁酸、丁酸、溶血磷脂酸等可作为牙周炎潜在的诊断标志物,牙周炎代谢组学研究中仍面临研究结果异质性强、代谢物存在波动等挑战,未来可通过多中心前瞻性研究等将研究优化,以期为牙周炎的病因、诊断研究提供新的策略。

【关键词】 代谢组学; 核磁共振; 质谱; 色谱; 牙周炎; 唾液; 龈沟液; 诊断标志物; 炎症; 活性氧

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)03-0207-05

【引用著录格式】 赵芮, 黄瑾, 方明, 等. 代谢组学在牙周炎中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(3): 207-211. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.03.009.

Research progress on metabonomic studies in periodontitis ZHAO Rui, HUANG Jin, FANG Ming, TIAN Min. State Key Laboratory of Military Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: TIAN Min, Email: tianmin514718@163.com, Tel: 86-29-84772457

【Abstract】 Metabolomics reflects the endogenous metabolite changes in organisms through qualitative and quantitative detection of small molecules in biological samples, revealing the metabolic changes during disease development. Metabolomic studies of periodontitis further elucidate the etiology, diagnosis and predictive markers of periodontitis at the levels of metabolites and metabolic pathways. In this paper, the concept and research methods of metabonomics were summarized, and the current status of the metabonomics of saliva and gingival crevicular fluid in the study of periodontitis was reviewed. Previous studies have shown that metabolites such as short-chain fatty acids and amino acids and metabolic pathways such as glutamic acid and pyrimidine metabolism might promote the occurrence of periodontitis, and it was suggested that lactic acid, γ -amino-butyrate, butyric acid and lysophosphatidic acid might be potential diagnostic markers of periodontitis. The metabolomics study of periodontitis still faces challenges such as high heterogeneity of results and fluctuation of metabolites. In the future, its study could be optimized through multicenter prospective studies to provide fresh approaches for the etiology and diagnosis of periodontitis.

【Key words】 metabolomics; nuclear magnetic resonance; mass spectrometry; chromatography; periodontitis; salivary; gingival crevicular fluid; diagnostic marker; inflammation; reactive oxygen species

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(3): 207-211.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Projects of International Cooperation and Exchanges (No. 81720108011); Shaanxi Key Scientific and Technological Innovation Team (No. 2020TD-033).



微信公众号

【收稿日期】 2022-05-24; **【修回日期】** 2022-07-24

【基金项目】 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81720108011);陕西省重点科技创新团队(2020TD-033)

【作者简介】 赵芮, 医师, 硕士, Email: zhaoruifmmu@163.com

【通信作者】 田敏, 副教授, 博士, Email: tianmin514718@163.com, Tel: 86-29-84772457

牙周炎是一种慢性免疫炎症性疾病。临床表现为牙龈炎症、牙周结缔组织破坏、牙周袋形成、牙槽骨吸收,最终导致牙齿松动脱落,会严重影响患者生活质量,但通常在出现明显的炎症反应和牙槽骨破坏时才被诊断出来^[1-2]。因此,迫切需要一种方法在早期阶段检测疾病活动,以便在疾病进展之前进行干预。代谢组学技术能够发现疾病发生发展过程中伴随的代谢标志物变化,对疾病的致病机理研究和早期诊断具有独特的优势,利用代谢组学技术可将差异代谢物作为临床诊断和预测指标对高危人群进行风险评估,从而针对性设计预防及干预措施,降低牙周炎发生的风险。目前,代谢组学技术已经在牙周炎的病因、诊断和预测研究中取得了一定成果^[3],有望成为基础研究与应用转化间的重要桥梁。

1 代谢组学的概述、研究方法及步骤

英国伦敦大学 Nicholson 课题组^[4]在 1999 年首次提出了代谢组学的概念,认为代谢组学是定量测量生物体系对病理生理刺激或遗传因素改变所产生的动态多参数代谢应答的一种技术。代谢组学技术通过高通量的色谱、质谱和核磁共振等技术对生物样本进行处理,描述代谢过程中各种小分子代谢物的动态变化,结合统计学方法进行数据分析,识别并定量生物体体液、动物或人体生物样本中的数千个靶标代谢物,最终反映复杂生命体的整体功能状态^[5]。代谢组学的研究步骤主要包括样本的采集和前处理、代谢组学样本检测、数据预处理和数据分析、数据库生物学阐释等^[6]。

1.1 样本的采集和前处理

样本的采集和前处理是代谢组学研究的初始步骤,可用于代谢组学分析的样本有血液、尿液、脑脊液、唾液、活检组织提取物或细胞提取物(原代培养物)等。对于牙周炎的代谢组学研究,常用的样本有唾液、龈沟液、血清等,由于牙周炎与糖尿病、心血管疾病等系统性疾病密切相关^[7-8],因此要注意纳入排除标准的制定及试验组与对照组的因素匹配。

1.2 代谢组学样本检测

为了获得可靠和有效的代谢组学数据,重要的是使用高灵敏度和高选择性的数据采集技术,既能够检测给定生物样本中的大多数代谢物,又可以低成本提供高度可重复性数据^[9]。研究者尝试采用多种分析技术来进行代谢物的互补覆盖分

析,其中核磁共振技术和质谱技术(mass spectrometry, MS)是应用最广泛的方法,目前常用的质谱联用技术分为液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-MS, LC-MS)、气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-MS, GC-MS)、以及毛细管电泳-质谱联用技术(capillary electrophoresis-MS, CE-MS)三类^[10]。

1.3 数据预处理和数据分析

在对样本进行代谢组学检测后会产生大量的复杂数据,数据预处理可以减少与研究目的无关的变异对数据分析的影响,利于目标差异代谢物的筛选和分析。将代谢组学检测后产生的图谱导入相应处理软件进行数据转换,随后进行缺失值过滤、峰值对齐、数据归一化等预处理,最终得到可用于后续分析的数据矩阵。

代谢组学检测后产生的是高维的数据,仅采用单变量分析不能揭示变量间复杂的相互作用关系,多变量统计分析在代谢组学数据分析中具有重要作用。常采用主成分分析、层次聚类分析等识别代谢物整体趋势、评价组内样本的相似性和组间样本的差异性;使用偏最小二乘法判别分析、偏最小二乘法回归、正交偏最小二乘判别分析等判断组间差异的大小以及差异产生的来源,寻找差异代谢物。其中牙周炎代谢组学研究的数据统计分析方法以主成分分析、偏最小二乘法判别分析及正交偏最小二乘判别分析使用最为广泛^[11]。

1.4 数据库生物学阐释

代谢组学数据库可以对数据进行深层次的交叉分析,揭示隐藏在大数据背后的代谢物生物学原理,常用的数据库有京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)和人类代谢组数据库(human metabolome database, HMDB)等。

2 唾液代谢组学在牙周炎中的应用

人类口腔是一个复杂的生态系统,数百种细菌和其他微生物在宿主的口腔环境中相互作用,唾液是防御微生物攻击的关键成分,可以反映整个口腔炎症状态和病原体微生物的各种生物信息^[12]。此外,唾液样本具有采样方便、无创的优势,且便于重复采样。因此,唾液分析在大型临床试验、流行病学研究和疾病的诊断及预防等领域得以广泛运用^[13-14]。

2.1 与牙周炎发生、发展、诊断相关的代谢物

Romano 等^[15]运用核磁共振技术研究发现,慢性牙周炎患者和侵袭性牙周炎患者唾液代谢组谱之间没有显著差别,与牙周健康者相比,慢性牙周炎患者和侵袭性牙周炎患者唾液中丙酮酸、n-乙酰和乳酸水平显著降低,脯氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸水平显著升高,其中,乳酸水平的降低可能是牙周常见细菌将其分解的结果,多种氨基酸水平的升高为细菌的增殖提供了理想环境。García-Villaescusa 等^[16]对 130 名受试者的唾液样本进行核磁共振技术分析,发现牙周炎患者己酸、异己酸、丁酸、异戊酸、乳酸、脯氨酸水平显著升高,是诊断牙周炎的潜在生物标志物,己酸、异己酸、丁酸等短链脂肪酸刺激炎症反应和细胞因子的释放,抑制牙龈上皮和内皮细胞的白细胞凋亡和细胞增殖,阻止细胞修复^[17]。Gawron 等^[18]采用核磁共振技术对唾液样本进行分析,发现牙周炎组的丙酮、甲醇水平低于健康组,而乳酸水平高于健康组。丙酮参与脂肪酸降解、糖酵解和丙酮酸代谢,牙周炎组丙酮表达的下调可能与细菌能量代谢有关;慢性牙周炎患者的甲醇水平较低,研究者认为这可能与甲醇被用作相关细菌的碳源或能量源有关。

2.2 与牙周炎发生、发展、诊断相关的代谢途径

Baima 等^[19]对牙周炎相关的差异代谢物进行代谢途径富集分析,发现与健康状态相比,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸途径对牙周炎患者的唾液代谢谱的影响最大,氨基酸作为蛋白分解产物,其浓度的升高可能与炎症对牙周组织的破坏有关,氨基酸代谢途径在免疫激活的条件下高度表达,并且在细菌合成代谢中起关键作用。Singh 等^[20]对 176 份唾液样本进行核磁共振技术分析发现,与慢性牙周炎患者相比,接受牙周炎手术治疗的患者的谷氨酸、乙烷磺酸、岩藻糖、乳酸等表达下调,代谢通路分析显示牙周炎手术治疗对丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢的影响最大,其中谷氨酸在转氨化反应中起着关键作用,转氨化反应将上调蛋白分解导致胶原破坏,加速慢性牙周炎发展,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径的下调体现了与炎症状态相比,手术治疗后唾液中细菌合成代谢变缓,牙周组织破坏减轻。

2.3 基于多元模型诊断和预测牙周炎

Rzeznik 等^[21]研究认为牙周炎的主要差异代谢物为丁酸、乳酸、 γ -氨基丁酸、甲醇和苏氨酸,研究者通过 Logistic 回归分析得出乳酸、 γ -氨基丁酸和

丁酸是诊断牙周炎的独立生物标志物,三者联合生成一个聚合变量,诊断牙周炎的阳性预测值达 0.77。研究者将临床附着水平、牙龈退缩和探诊出血 3 个指标结合,通过计算得出牙周炎症表面积(periodontal inflamed surface area, PISA)^[22],用于量化表达感染的牙周组织面积,Sakanaka 等^[23]使用 GC-MS 法对 50 名受试者菌斑去除前后的 100 份唾液样本进行代谢组学分析,发现 PISA 与唾液代谢谱有较强的相关性,尸胺(AUC = 0.875)和氢肉桂酸(AUC = 0.842)是牙周炎症严重程度的高度特异性标志物,构建了菌斑去除前唾液代谢物和 PISA 之间的预测模型。然而这一预测模型是基于横断面研究构建的,未在前瞻性研究中对模型的预测能力进行验证,模型存在一定的局限性。Andörfer 等^[24]使用 LC-MS 技术分析唾液代谢物与牙周炎导致的牙齿脱落的相关性,发现研究对象基线水平唾液中代谢物 2-吡咯烷乙酸和丁基腐胺与随访 5 年后的牙齿脱落成正相关,通过表型关联和代谢网络分析,研究者认为 2-吡咯烷乙酸可能是细菌降解产物,并认为其另一个潜在来源可能是牙周组织的胶原蛋白转化,因为胶原蛋白转化的增加被认为是牙槽骨吸收的预测标志,且吡咯烷残基与胶原蛋白的稳定性有关。由此 Andörfer 等认为 2-吡咯烷乙酸和丁基腐胺可以作为生物标志物用于筛查和诊断牙周炎、识别及预测牙齿脱落的风险。

综上,基于代谢物诊断和预测牙周炎具有较高的准确率,可以识别牙周炎的特异性代谢谱。目前预测模型的局限性在于对模型的验证多是基于同队列人群,缺乏外部临床验证以提高模型的适用性。

3 龈沟液代谢组学在牙周炎中的应用

龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)是各种细菌产物进入牙龈或宿主源性免疫成分向外运输的载体。在健康部位,龈沟液由毛细血管渗出的血清构成;当牙周发生炎症或受机械刺激时,龈沟液主要由炎性渗出液构成,因此龈沟液的成分可用于检测组织代谢、炎症细胞募集和结缔组织重塑等临床和亚临床变化^[25]。

3.1 与牙周炎发生、发展、诊断相关的龈沟液代谢物和诊断标志物

Hashimura 等^[26]采用 LC-MS 法发现牙周炎患者龈沟液中溶血磷脂酸的浓度低于健康对照组,随后通过大鼠牙周炎模型实验证实,牙周局部注射

溶血磷脂酸可减轻牙周炎造成的骨吸收,认为龈沟液中高浓度的溶血磷脂酸可以维持正常的牙龈上皮完整性和功能,抑制牙周炎的进展。Pei等^[3]研究发现,与健康对照组相比,甘氨酸、N-氨甲酰谷氨酸、果糖-1等17种代谢物是牙周炎患者龈沟液的显著差异代谢物,研究者通过进一步分析认为,柠檬酸和N-氨基甲酰谷氨酸联合检测对中、重度牙周炎的诊断有较好的准确性(AUC = 0.876),是龈沟液中有效的诊断标志物。Ghallab等^[27]使用液相色谱法测定龈沟液样本中的丙二醛水平,发现侵袭性牙周炎组龈沟液中丙二醛含量显著高于牙周炎组和健康组,牙周炎组龈沟液中丙二醛含量显著高于健康组,认为丙二醛等是牙周炎氧化应激的生物标志物。与牙周炎患者相比,侵袭性牙周炎患者龈沟液代谢物出现显著差异,与Romano等^[15]唾液代谢组的研究结果不同,提示侵袭性牙周炎患者龈沟液中存在更高的氧化应激水平,其差异可能归因于与侵袭性牙周炎严重牙周破坏相关的其他氧化因素。

3.2 与牙周炎发生、发展、诊断相关的代谢途径

Pei等^[3]采用GC-MS技术对58名受试者的龈沟液进行分析,认为嘧啶代谢、D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢是牙周炎患者显著过表达的代谢途径,研究者通过联合微生物组学分析认为代谢途径的差异可能反映了牙周炎相关菌群的代谢特征。已有研究证明活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与了牙周炎过程中牙周组织的破坏^[28],但ROS的生化来源尚不明确,Barnes等^[29]通过GC-MS和LC-MS技术对龈沟液样本进行分析,发现在牙周炎炎症位点,肌苷、次黄嘌呤、黄嘌呤、鸟苷和鸟嘌呤表达上调,嘌呤降解途径和黄嘌呤氧化酶产生的ROS明显加快,研究者认为嘌呤降解途径和黄嘌呤氧化酶可能与牙周炎的发病机制有关,并认为黄嘌呤氧化酶抑制剂有望在牙周炎的治疗中发挥作用。

4 小结

随着代谢组学分析技术在牙周炎领域的逐步应用,代谢组学分析为阐明牙周炎的病因、探寻可能的诊断和预测标志物做出了积极贡献。然而,牙周炎代谢组学的研究仍面临许多挑战。首先,由于吸烟、糖尿病等牙周炎的危险因素对机体代谢水平影响较大,部分牙周炎代谢组学研究并未说明患者的一般状况及危险因素控制情况^[15-16, 20],

造成研究结果异质性较高,提示研究者在设计实验时要注意排除其他因素对研究的影响。其次,代谢物对环境因素敏感度高,饮食、年龄、性别、昼夜节律和锻炼等因素均会造成代谢物波动,个体间代谢物差异大,对研究目标造成一定干扰,对于这一问题,可以通过完善统计分析方法、建立数据库等途径降低混杂因素对结果的影响,例如HMDB和FooDB数据库现已包含了关于人体体液和饮食成分中特定代谢物浓度范围的信息,可以为判断代谢物波动是否由混杂因素造成提供参考。

尽早确定可靠的代谢标志物对牙周炎的发病进行预测并制定有效防治措施具有重要意义,为了保证预测标志物的灵敏度、特异性和可靠性,需要采用多中心前瞻性研究等方法,以更好实现代谢组学在牙周炎防治方面的临床转化应用。

【Author contributions】 Zhao R wrote the article. Huang J revised the article. Fang M, Tian M reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- 王延峰, 曾佳骏, 袁乔, 等. 单纯机械治疗对慢性牙周炎患者龈下菌群微生态的影响[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(6): 368-376. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.06.002.
Wang YF, Zeng JJ, Yuan Q, et al. Influence of mechanical debridement on the subgingival microbiome in chronic periodontitis [J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(6): 368-376. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.06.002.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions [J]. J Periodontol, 2018, 45(Suppl20): S162-S170. doi: 10.1002/JPER.17-0721.
- Pei J, Li F, Xie Y, et al. Microbial and metabolomic analysis of gingival crevicular fluid in general chronic periodontitis patients: lessons for a predictive, preventive, and personalized medical approach[J]. EPMA J, 2020, 11(2): 197-215. doi: 10.1007/s13167-020-00202-5.
- Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. "Metabonomics": understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli *via* multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11): 1181-1189. doi: 10.1080/004982599238047.
- Muthubharathi BC, Gowripriya T, Balamurugan K. Metabolomics: small molecules that matter more[J]. Mol Omics, 2021, 17(2): 210-229. doi: 10.1039/d0mo00176g.
- Alseekh S, Aharoni A, Brotman Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices[J]. Nat Methods, 2021, 18(7): 747-756. doi: 10.1038/s41592-021-01197-1.

- [7] 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(Suppl1): S1 - S8. doi: 10.1111/jcpe.12935.
- [8] Hwang SY, Oh H, Rhee MY, et al. Association of periodontitis, missing teeth, and oral hygiene behaviors with the incidence of hypertension in middle-aged and older adults in Korea: a 10-year follow-up study[J]. J Periodontol, 2022: 1-11. doi: 10.1002/JPER.21-0706.
- [9] Griffin JL. Twenty years of metabonomics: so what has metabonomics done for toxicology? [J]. Xenobiotica, 2020, 50(1): 110-114. doi: 10.1080/00498254.2019.1697015.
- [10] Kim SJ, Song HE, Lee HY, et al. Mass spectrometry-based metabolomics in translational research[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1310: 509-531. doi: 10.1007/978-981-33-6064-8_19.
- [11] Chong J, Soufan O, Li C, et al. MetaboAnalyst 4.0: towards more transparent and integrative metabolomics analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1): W486-W494. doi: 10.1093/nar/gky310.
- [12] Lundmark A, Hu YOO, Huss M, et al. Identification of Salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 216. doi: 10.3389/fcimb.2019.00216.
- [13] Vila T, Rizk AM, Sultan AS, et al. The power of saliva: antimicrobial and beyond[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(11): e1008058. doi: 10.1371/journal.ppat.1008058.
- [14] Atieh MA, Guirguis M, Alsabeeha N, et al. The diagnostic accuracy of saliva testing for SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis[J]. Oral Dis, 2021: 13934. doi: 10.1111/odi.13934.
- [15] Romano F, Meoni G, Manavella V, et al. Analysis of salivary phenotypes of generalized aggressive and chronic periodontitis through nuclear magnetic resonance - based metabolomics[J]. J Periodontol, 2018, 89(12): 1452 - 1460. doi: 10.1002/JPER.18-0097.
- [16] García-Villaescusa A, Morales-Tatay JM, Monleón-Salvadó D, et al. Using NMR in saliva to identify possible biomarkers of glioblastoma and chronic periodontitis[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0188710. doi: 10.1371/journal.pone.0188710.
- [17] Magrin GL, Strauss FJ, Benfatti C, et al. Effects of short-chain fatty acids on human oral epithelial cells and the potential impact on periodontal disease: a systematic review of *in vitro* studies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4895. doi: 10.3390/ijms21144895.
- [18] Gawron K, Wojtowicz W, Łazarz-Bartyzel K, et al. Metabolomic status of the oral cavity in chronic periodontitis[J]. In Vivo, 2019, 33(4): 1165-1174. doi: 10.21873/invivo.11587.
- [19] Baima G, Iaderosa G, Citterio F, et al. Salivary metabolomics for the diagnosis of periodontal diseases: a systematic review with methodological quality assessment[J]. Metabolomics, 2021, 17(1): 1. doi: 10.1007/s11306-020-01754-3.
- [20] Singh MP, Saxena M, Saimbi CS, et al. Post-periodontal surgery propounds early repair salivary biomarkers by ¹H NMR based metabolomics[J]. Metabolomics, 2019, 15(11): 141. doi: 10.1007/s11306-019-1593-3.
- [21] Rzeznik M, Triba MN, Levy P, et al. Identification of a discriminative metabolomic fingerprint of potential clinical relevance in saliva of patients with periodontitis using ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182767. doi: 10.1371/journal.pone.0182767.
- [22] Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden[J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(8): 668-673. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x.
- [23] Sakanaka A, Kuboniwa M, Hashino E, et al. Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42818. doi: 10.1038/srep42818.
- [24] Andörfer L, Holtfreter B, Weiss S, et al. Salivary metabolites associated with a 5-year tooth loss identified in a population-based setting[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 161. doi: 10.1186/s12916-021-02035-z.
- [25] Baima G, Corana M, Iaderosa G, et al. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: a systematic review with meta-analysis[J]. J Periodontol Res, 2021, 56(4): 633-645. doi: 10.1111/jre.12872.
- [26] Hashimura S, Kido J, Matsuda R, et al. A low level of lysophosphatidic acid in human gingival crevicular fluid from patients with periodontitis due to high soluble lysophospholipase activity: its potential protective role on alveolar bone loss by periodontitis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(7): 158698. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158698.
- [27] Ghallab NA, Hamdy E, Shaker OG. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in gingival crevicular fluid of aggressive and chronic periodontitis patients[J]. Aust Dent J, 2016, 61(1): 53-61. doi: 10.1111/adj.12294.
- [28] Liu J, Wang Y, Shi Q, et al. Mitochondrial DNA efflux maintained in gingival fibroblasts of patients with periodontitis through ROS/mPTP pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022: 1000213. doi: 10.1155/2022/1000213.
- [29] Barnes VM, Teles R, Trivedi HM, et al. Acceleration of purine degradation by periodontal diseases[J]. J Dent Res, 2009, 88(9): 851-855. doi: 10.1177/0022034509341967.

(编辑 张琳)



官网