

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.032

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210716.1531.002.html>(2021-07-19)

2 型糖尿病与慢性牙周炎关联机制的研究进展^{*}

胡琮佼 综述,罗礼君[△]审校
(同济大学附属口腔医院牙周病科,上海 200072)

[摘要] 2 型糖尿病是引起、加重慢性牙周炎的重要危险因素之一,完善的牙周基础治疗在缓解牙周炎症的同时,也可控制血糖。目前,糖尿病与牙周炎的相互作用是牙周医学研究的热点,但糖尿病与牙周炎之间的关联机制仍不明确。该文从细菌微生物、炎性因子、晚期糖基化终产物、微小 RNA 等方面对 2 型糖尿病对慢性牙周炎的影响及慢性牙周炎和牙周基础治疗对血糖的控制作用进行了综述。

[关键词] 慢性牙周炎;2 型糖尿病;微生物;炎症细胞因子;晚期糖基化终产物;微小 RNA

[中图分类号] R781.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3755-05

Research progress of interaction mechanism of type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis^{*}

HU Congjiao, LUO Lijun[△]
(Department of Periodontology, Affiliated Stomatology Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China)

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus is one of the critical risk factors inducing and aggravating chronic periodontitis. The perfect periodontal basic treatment ameliorates the periodontal inflammation, meanwhile the blood glucose can be controlled. Nowadays, the interaction between diabetes and periodontitis is the hot spot of periodontal medicine. However, the pathogenesis between them has not been clarified. This paper reviews the influence of type 2 diabetes mellitus on chronic periodontitis and the effect of chronic periodontitis and periodontal basic therapy on blood glucose control from the aspects of bacterial microorganisms, inflammatory factors, advanced glycation end products and microRNA.

[Key words] chronic periodontitis; type 2 diabetes mellitus; microorganisms; inflammatory cytokines; advanced glycation end products; microRNA

慢性牙周炎是一种以菌斑为始动因子的多因素感染性疾病,其发生、发展与全身疾病有着双向关系,其中关于 2 型糖尿病与牙周炎相互作用的研究已超过 50 年^[1],血糖未控制或控制不佳的患者更易罹患重度牙周炎^[2]。完善的牙周基础治疗不仅可改善牙龈临床检测指标,还可显著降低患者血糖水平^[3]。众多学者长期致力于糖尿病与牙周炎关联作用的研究,但二者之间的关联机制目前尚无一致性结论。现将 2 型糖尿病高糖状态下微生物、炎性细胞因子、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)、微小 RNA(micro RNA, miRNA)等的改变对慢性牙周炎的影响,以及牙周基础治疗对糖尿病血糖控制的影响综述如下。

1 2 型糖尿病对慢性牙周炎的影响

1.1 微生物因素

牙周炎的始动因子为菌斑,其中龈下菌斑数量的增加或毒力的增强与牙槽骨快速破坏密切相关。龈下菌斑主要由 6 个主要微生物复合体组成,其中红色复合体——牙龈卟啉单胞菌、福赛坦菌、齿垢密螺旋体与牙周炎紧密相关。而 2 型糖尿病患者小血管病变可引起局部组织缺氧,有利于厌氧菌繁殖,从而可影响菌斑微生物的总负荷和丰度^[4]。

曾有学者提出,糖尿病对牙周微生物菌群组成无显著影响,且糖尿病患者血糖水平对龈下菌斑的组成也无显著影响^[5-6]。但随着细胞生物检测技术的发展,有学者通过 16SrRNA 测序发现,糖尿病与牙周菌斑组成之间可能存在关联性。CASARIN 等^[7]检测了未控制血糖[糖化血红蛋白(HbA1c) > 8.00%]的 2 型糖尿病患者(糖尿病组)与无糖尿病的广泛型重度慢性牙周炎患者(对照组)牙周袋探诊深度(probing

^{*} 基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题/青年项目(20184Y0131)。 作者简介:胡琮佼(1988—),住院医师,硕士,主要从事牙周病学病因及治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: junluo@yeah.net。

depth, PD) > 5 mm 的位点的龈下菌斑组成, 结果显示, 糖尿病组患者杆菌属、奈瑟菌属、放线菌属、梭杆菌属等 10 个菌属的丰度均明显高于对照组, 具核梭杆菌、小韦荣球菌、侵蚀艾肯菌、殊异韦荣菌的检出率均明显高于对照组。GANESAN 等^[8]则发现, 糖尿病组患者菌群根据 HbA1c 水平 [前期糖尿病 (< 6.50%)、糖尿病 (6.50%~10.00%)、未控制的糖尿病 (> 10.00%)] 不同存在明显聚集性, 随着血糖升高, 牙周健康患者卟啉单胞菌属、普氏菌属弯曲杆菌属、梭菌属丰度均明显升高; 相较于血糖正常的牙周炎患者, 未控制的糖尿病则可导致口腔菌群多样性降低以及低水平的厌氧菌和高水平的兼性菌。同时一些基于聚合酶链反应技术的研究也发现了 2 型糖尿病患者龈下菌斑微生物组成的改变。MIRANDA 等^[9]发现, 在 HbA1c ≥ 8.00% 组中 PD ≥ 5 mm 的位点具核梭杆菌的平均总量明显高于 PD < 5 mm 者, 且福赛坦氏菌、具核梭杆菌、缠结优杆菌、微小微单胞菌的检出频率均更高。SHI 等^[10]通过宏基因组测序发现, 2 型糖尿病组患者相较于健康人群中橙色复合体丰度高于红色复合体, 提示糖尿病患者的龈下菌群处于高致病状态, 更易患牙周炎; 而当牙周出现炎症后糖尿病患者龈下菌斑中红色及橙色复合体丰度低于健康人群, 可见 2 型糖尿病患者对牙周致病菌的抵抗力更低, 只有在更少细菌的存在下才能维持牙周健康。

以上研究结果大多支持 2 型糖尿病患者龈下菌斑中红色及橙色复合体致病菌分布及数量有所增加, 不过目前对糖尿病与牙周微生物失调间的关系仍无一致结论, 需要更多研究。

1.2 炎性细胞因子因素

牙周组织炎症是由细菌所触发的, 当机体无法对菌斑感染所引起的免疫反应进行针对性应答时组织破坏即开始。高血糖状态可在感染牙周组织中引发超炎症反应, 从而加重牙周组织的破坏。

目前, 众多研究证实, 糖尿病牙周炎患者龈沟液中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平均增高, 加速了牙周组织的破坏。GARCÍA-HERNÁNDEZ 等^[11]发现, 伴 2 型糖尿病的慢性牙周炎患者牙龈上皮细胞 IL-1 β 水平显著增高, 同时激活 NLRP3 信号通路, 引起牙周组织的进一步破坏。DUARTE 等^[12]研究表明, 未控制血糖 (HbA1c > 7.50%) 的 2 型糖尿病患者健康或慢性牙周炎位点龈沟液 IL-6、TNF- α 显著高于无糖尿病患者。

近年来, 许多研究在进一步明确 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、C 反应蛋白等促炎性细胞因子对糖尿病牙周炎的影响的同时, 还提出了脂肪细胞因子, 如脂联素、瘦素、抵抗素等对糖代谢和牙周组织破坏的作用^[13-17]。WU 等^[14]使用脂联素受体拮抗剂治疗糖尿

病慢性牙周炎小鼠后发现, 其可显著降低血糖, 减少破骨细胞数量及骨破坏程度, 同时还能降低牙龈组织 IL-6 及其他促炎性细胞因子的产生。瘦素则可抑制牙周膜细胞的再生能力^[15], 接受牙周基础治疗的 2 型糖尿病慢性牙周炎患者血清瘦素水平降低^[16]。JOSHI 等^[17]则发现, 2 型糖尿病慢性牙周炎患者龈沟液抵抗素水平显著高于单纯龈炎组, 且与 HbA1c 水平呈正相关, 当完成牙周基础治疗后二者抵抗素均明显下降, 推测其可作为伴 2 型糖尿病慢性牙周炎的潜在炎症标志物。

此外, 其他炎症相关因子, 如 P 物质 (Substance P)、诱生型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等也与糖尿病牙周组织破坏有关。Substance P 是一种与疼痛相关的神经肽, 有研究表明, 当发生牙周炎时龈沟液及血清中皆可发现其水平增高, 并且与牙槽骨吸收破坏呈相关^[18]。血糖控制不佳的慢性牙周炎患者, 尤其在附着丧失严重位点中, Substance P 水平明显高于健康位点及血糖控制良好的患者^[19]。iNOS 虽然在糖尿病慢性牙周炎患者中表达较高, 但尚未发现其与单纯糖尿病或单纯慢性牙周炎之间存在明显差异^[20-21]。

1.3 AGE

高血糖状态可促使 AGE 不可逆地形成, 从而直接产生促炎及促氧化作用。当 AGE 与其受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合, 会影响细胞表型及功能, 加重炎症和氧化应激反应, 而进一步促进 AGE 的形成, 妨碍组织愈合^[22]。有研究表明, 伴 2 型糖尿病牙周炎大鼠的患牙牙龈组织内皮细胞 RAGE 表达增加^[23]; 同时小鼠糖尿病牙周炎模型研究发现, 阻断 RAGE 可减轻炎症反应, 促进组织愈合^[24], 牙龈组织 IL-6、TNF- α 、基质金属蛋白酶等炎性因子水平下降^[25]。NOTSU 等^[26]研究人类间充质干细胞发现, AGE 可通过提高转化生长因子- β 表达从而抑制成骨细胞分化, 后续又进一步证实, AGE3 可促使细胞凋亡, 降低骨样细胞中核因子 κ B 配体的受体激活^[27]。AGE 还可与 Toll 样受体相互作用。有研究表明, Toll 样受体 2、4、9 在糖尿病牙周炎患者中的表达高于单纯牙周炎患者^[28], Toll 样受体 4 会对 RAGE 产生类似促炎的反应^[29]。同时 RAGE 也是重要的晚期炎症介质——高迁移率蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 的主要受体。有研究表明, 在糖尿病伴发牙周炎的大鼠模型中 HMGB1、RAGE 表达均明显高于单纯牙周炎或糖尿病大鼠, 牙周破坏最重, TNF- α 表达最高, 提示 HMGB1/RAGE 信号轴是糖尿病伴发牙周炎的重要炎症通路中的一环^[30]。

1.4 miRNA

miRNA 是一组非编码的小 RNA, 通过转录后修饰调节目的基因的表达。POY 等^[31]首先确认了

miRNA 在 2 型糖尿病中的作用,即 miR-375 可调控胰岛素分泌。同时也有研究表明,血浆 miRNA 的组成与 2 型糖尿病 HbA1c 相关^[32]。此后有研究进一步证实:(1)miRNA 可通过影响核因子 κ B 受体激活剂(receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL)诱导的破骨作用调节骨代谢^[33]; (2)在牙龈成纤维细胞及牙周膜细胞中 miRNA 可调节 RANKL 和炎性介质^[33]; (3)miRNA 在控制高反应性氧化和抗氧化物种之间的细胞氧化还原稳态中发挥作用,其水平变化会导致细胞持续氧化应激,最终导致疾病的发生^[34]。虽然以上研究在一定程度上指出了 miRNA 在糖尿病和牙周炎关联机制中的可能作用,但仍需更多的深入研究阐明其中的机制。

2 慢性牙周炎对 2 型糖尿病的影响

2.1 慢性牙周炎对糖代谢的影响

牙周病与全身健康和疾病有着双向关系,目前,虽然有不少临床研究证实重度或未控制的牙周炎可导致血糖控制不佳,同时诱发心血管疾病、肾病等其他并发症^[35];但有关慢性牙周炎对糖尿病影响作用的生物学机制研究却较为有限,且尚无一致性结论。BASTOS 等^[36]发现,牙周炎症状态下可导致脂质过氧化反应增高,从而加重糖尿病患者炎症及炎性因子分泌。BLASCO-BAQUE 等^[37]则提出,牙周炎可能是通过损伤局部适应性免疫应答而导致胰岛素抵抗。

2.2 牙周基础治疗对血糖控制的影响

牙周治疗不仅能阻断牙周疾病的发展、保留患牙,更能在长期达到有效控制牙周感染、消除可能引起与全身健康有关的危险因素。为确保患者在牙周治疗过程中的安全,医师需要根据患者不同血糖控制情况及健康状况制定牙周治疗计划,当血糖小于或等于 7 mmol/L 时治疗方法与健康者相同,注意减轻患者焦虑,操作轻柔;当空腹血糖大于 11.4 mmol/L 时建议仅给予对症处理,常规牙周治疗需待血糖控制后再进行^[38]。

牙周治疗可通过降低循环中的细菌和细菌抗原,以及 TNF- α 、C 反应蛋白水平达到减轻全身系统的炎症状态,从而改善胰岛素信号传递及胰岛素抵抗^[39]。金丹等^[40]研究了 70 例伴 2 型糖尿病牙周炎患者牙周基础治疗后 3 个月发现,HbA1c、瘦素、TNF- α 改善水平明显优于仅行口腔卫生宣教的对照组,其中 HbA1c 降低可达(0.65 $\pm$ 0.07)%。MADIANOS 等^[41]则发现,结合抗菌光动力疗法的基础治疗后 1 个月 TGF- β 、TNF- α 、IL1- β 均有所下降,治疗后 3 个月 HbA1c 仍明显降低。有研究表明,牙周基础治疗后 3~4 个月 HbA1c 可降低 0.27%~1.03%,治疗后 6 个月最多降低可达 1.18%^[42]。此外,有研究表明,牙周基础治疗后可降低伴 2 型糖尿病牙周炎患者血小板计数、红细胞等相关指标,从而降低发生糖尿病血管并发症的风险^[43];大鼠模型研究也发现,接受牙周治疗后 1

周血清 IL-6 水平逐渐下降,且颈动脉血管壁无明显增厚,有助于改善血管病变^[44]。

3 小 结

2 型糖尿病的高糖状态可改变龈沟液内的微环境,炎性细胞因子及脂肪细胞因子水平的改变会加速牙周疾病的发生、发展,高糖状态下龈下菌斑微生物的组成也同样发生变化,不过目前对糖尿病与牙周微生物失调间的关系尚无一致结论。而糖尿病患者在接受完善牙周治疗后可有效控制糖代谢,因此,糖尿病和牙周炎之间的关联机制值得所有内科医师与口腔科医师的进一步研究探讨,以期对这 2 种疾病的预防及治疗提供更全面的理论依据。

参考文献

- [1] ESTEVES LIMA R P, CYRINO R M, DE CARVALHO DUTRA B, et al. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis[J]. J Periodontol, 2016, 87(1): 48-57.
- [2] NASCIMENTO G G, LEITE F R M, VESTERGARRD P, et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(7): 653-667.
- [3] MAURI-OBRAIDORS E, MERLOS A, ESTRUGO-DEVESA A, et al. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: a randomized controlled trial[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(3): 345-353.
- [4] DIAZ P I, HOARE A, HONG B. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases [J]. J Calif Dent Assoc, 2016, 44(7): 421-435.
- [5] JOAQUIM C R, MIRANDA T S, MARINS L M, et al. The combined and individual impact of diabetes and smoking on key subgingival periodontal pathogens in patients with chronic periodontitis[J]. J Periodont Res, 2018, 53(3): 315-323.
- [6] FIELD C A, GIDLEY M D, PRESHAW P M, et al. Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes[J]. J Periodont Res, 2012, 47(4): 470-478.
- [7] CASARIN R C, BARBAGALLO A, MEULMAN T, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic

- periodontitis[J]. *J Periodontal Res*, 2013, 48(1):30-36.
- [8] GANESAN S M, JOSHI V, FELLOWS M, et al. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome[J]. *ISME J*, 2017, 11(9):2075-2089.
 - [9] MIRANDA T S, FERES M, RETAMAL-VAL DÉS B, et al. Influence of glycemic control on the levels of subgingival periodontal pathogens in patients with generalized chronic periodontitis and type 2 diabetes[J]. *J Appl Oral Sci*, 2017, 25(1):82-89.
 - [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] GARCÍA-HERNÁNDEZ A L, MUÑOZ-SAAVEDRA Á E, GONZÁLEZ-ALVA P, et al. Up-regulation of proteins of the nlrp3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(2):596-608.
 - [12] DUARTE P M, BEZERRA J P, MIRANDA T S, et al. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(1):11-18.
 - [13] 王佳, 李宝坤, 鲁皓, 等. 2 型糖尿病患者外周血 Th17/IL-17 与牙周状态和血糖控制的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(5):587-590.
 - [14] WU X, QIU W, HU Z, et al. An adiponectin receptor agonist reduces type 2 diabetic periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(3):313-321.
 - [15] ZHENG B, JIANG J, CHEN Y, et al. Leptin overexpression in bone marrow stromal cells promotes periodontal regeneration in a rat model of osteoporosis[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(8):808-818.
 - [16] AHUJA C R, KOLTE A P, KOLTE R A, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid and serum leptin levels in periodontally healthy chronic periodontitis and chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Investig Clin Dent*, 2019, 10(3):e12420.
 - [17] JOSHI A, MADDIATI S, CHATTERJEE A, et al. Gingival crevicular fluid resistin levels in chronic periodontitis with type 2 diabetes before and after non-surgical periodontal therapy: a clinico-biochemical study[J]. *Indian J Dent Res*, 2019, 30(1):47-51.
 - [18] YAN K, LIN Q, TANG K, et al. Substance P Participates in Periodontitis by Upregulating HIF-1 α and RANKL/OPG Ratio[J]. *BMC Oral Health*, 2020, 30, 20(1):27-34.
 - [19] OZTURK A, BILGICI B, LDYAKMAZ S, et al. The relationship of periodontal disease severity to serum and GCF substance P levels in diabetics[J]. *Quintessence Int*, 2012, 43(7):587-596.
 - [20] SCAREL-CAMINAGE R M, CERA F F, PIGOSSI S C, et al. Inducible nitric oxide synthase polymorphisms and nitric oxide levels in individuals with chronic periodontitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1128.
 - [21] LUCARINI G, TIRABASSI G, ZIZZI A, et al. Uncoupling of vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gingival tissue of type 2 diabetic patients[J]. *Inflammation*, 2016, 39(2):632-642.
 - [22] ILEA A, BÄBTAN A M, BOSCA B A, et al. Advanced glycation end products (AGEs) in oral pathology[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 93:22-30.
 - [23] 王刚, 孙澎, 李娟, 等. 晚期糖基化终产物受体在 2 型糖尿病伴慢性牙周炎大鼠牙龈组织内皮细胞中的表达[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(7):428-434.
 - [24] DETZEN L, CHENG B, CHEN C, et al. Soluble Forms of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Periodontitis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8170-8196.
 - [25] NONAKA K, KAJIURA Y, BANDO M, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in human gingival fibroblasts[J]. *J Periodontal Res*, 2018, 53(3):334-344.
 - [26] NOTSU M, YAMAGUCHI T, OKAZAKI K, et al. Advanced glycation end product 3 (AGE3) suppresses the mineralization of mouse stromal ST2 cells and human mesenchymal stem cells by increasing TGF- β expression and secretion[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7):2402-2410.
 - [27] NOTSU M, KANAZAWA I, TAKENO A, et al. Advanced glycation end product 3 (AGE3) increases apoptosis and the expression of sclerostin by stimulating tgf- β expression and

- secretion in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(4): 402-411.
- [28] WALLET S M, PURI V, GIBSON F C. Linkage of infection to adverse systemic complications: periodontal disease, toll-like receptors, and other pattern recognition systems[J]. *Vaccines*, 2018, 6(2): 21.
- [29] NIELSEN T B, PANTAPALANGKOOR P, YAN J, et al. Diabetes exacerbates infection via hyperinflammation by signaling through TLR4 and RAGE[J]. *mBio*, 2017, 8(4): e00818-17.
- [30] 裴心佛, 孟姝, 苟册, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在糖尿病伴牙周炎患者牙周组织中的表达及与肝脏脂代谢的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1): 6-12.
- [31] POY M N, ELIASSON L, KRUTZFELDT J, et al. A pancreatic islet - specific microRNA regulates insulin secretion[J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
- [32] ROUX M, PERRET C, FEIGERLOVA E, et al. Plasma levels of hsa-miR-152-3p are associated with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(12): 2201-2207.
- [33] IRWANDI R A, VACHARAKSA A. The role of microRNA in periodontal tissue: a review of the literature[J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 72(1): 66-74.
- [34] QADIR M M F, KLEIN D, ÁLVAREZ-CU BE- LA, et al. The role of MicroRNAs in diabetes-related oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5423.
- [35] KOCHER T, KÖNIG J, BORGNÄKKE W S, et al. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge[J]. *Periodontol*, 2000, 2018, 78(1): 59-97.
- [36] BASTOS A S, GRAVES D T, LOUREIRO A P, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1353-1362.
- [37] BLASCO-BAQUE V, GARIDOU L, POMIÉ C, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response [J]. *Gut*, 2017, 66(5): 872-885.
- [38] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会. 重度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]. 2017, 52(2): 67-71.
- [39] BAEZA M, MORALES A, CISTERNA C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *J Appl Oral Sci*, 2020, 28: e20190248.
- [40] 金丹, 张凤鸣, 黄洁. 2 型糖尿病伴牙周炎患者牙周基础治疗对体内代谢的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(22): 98-102.
- [41] MADIANOS P N, KOROMANTZOS P A. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes [J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 188-195.
- [42] CAO R, LI Q L, WU Q Q, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 176-189.
- [43] 郜洪宇, 徐菁玲, 孟焕新, 等. 牙周基础治疗对 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者红细胞、血小板相关指标的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(4): 750-754.
- [44] 王苗苗, 赵勇, 王冲, 等. 牙周非手术治疗对伴 2 型糖尿病的慢性牙周炎大鼠血清白细胞介素 6 表达及颈动脉血管壁的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2019, 37(6): 589-593.

(收稿日期: 2021-03-11 修回日期: 2021-07-08)