

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.006

## 慢性牙周炎患者龈沟液 miR-155、miR-21 水平及其临床意义\*

郭娇娇, 卢丽先, 巩兰平, 张学强, 李 蕾, 刘英奇<sup>△</sup>

河北省邯郸市中心医院口腔科, 河北邯郸 056001

**摘要:**目的 检测慢性牙周炎(CP)患者龈沟液中微小 RNA-155(miR-155)、微小 RNA-21(miR-21)表达水平变化及其临床意义。方法 选择 2021 年 10 月至 2022 年 10 月该院 142 例 CP 患者作为 CP 组, 根据牙周炎严重程度分为轻度 CP 组、中度 CP 组、重度 CP 组。随访 1 个月, 根据临床疗效分为疗效良好组、疗效较差组。同期 142 例健康志愿者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平。利用 Pearson 相关分析 CP 患者龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平与牙龈指数(GI)、牙槽骨吸收程度(ABL)、探诊深度(PD)、附着丧失(AL)的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CP 患者疗效的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-155、miR-21 对 CP 患者疗效的预测价值。结果 CP 组 miR-155、miR-21 表达水平高于对照组( $P < 0.05$ )。CP 组 PD、AL、ABL、GI 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。轻度 CP 组、中度 CP 组、重度 CP 组 miR-155、miR-21 表达水平依次升高( $P < 0.05$ )。疗效较差组 miR-155、miR-21 表达水平高于疗效良好组( $P < 0.05$ )。龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平均与 PD、AL、ABL、GI 呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 病情严重程度、miR-155、miR-21 是 CP 患者疗效的影响因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, miR-155、miR-21 预测 CP 患者疗效较差的曲线下面积(AUC)分别为 0.937(95%CI: 0.888~0.986)、0.818(95%CI: 0.715~0.921), 二者联合预测的 AUC 为 0.960(95%CI: 0.920~0.998), 优于单一指标预测。结论 CP 患者龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平升高, 与牙周炎严重程度、牙周临床指标及临床疗效有关, 2 项指标或可作为 CP 患者疗效的潜在预测标志物。

**关键词:**慢性牙周炎; 微小 RNA-155; 微小 RNA-21; 疗效; 牙龈指数; 牙槽骨吸收程度

中图法分类号: R781.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)07-0889-06

Levels and clinical significance of miR-155 and miR-21 in gingival crevicular fluid  
of patients with chronic periodontitis\*

GUO Jiaojiao, LU Lixian, GONG Lanping, ZHANG Xueqiang, LI Lei, LIU Yingqi<sup>△</sup>

Department of Stomatology, Handan Municipal Central Hospital,

Handan, Hebei 056001, China

**Abstract: Objective** To detect the expression levels of microRNA-155 (miR-155) and microRNA-21 (miR-21) in gingival crevicular fluid of the patients with chronic periodontitis (CP), and to investigate their clinical significance. **Methods** A total of 142 patients with CP in this hospital from October 2021 to October 2022 were selected as the CP group and divided into the mild CP group, moderate CP group and severe CP group based on the severity of periodontitis. Follow up lasted for 1 month. The patients were divided into the good efficacy group and poor efficacy group according to the clinical efficacy. During the same period, 142 healthy volunteers served as the control group (NC group). The real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction method was applied to detect the expression levels of miR-155 and miR-21 in gingival crevicular fluid. The Pearson correlation was applied to analyze the correlation between the expression levels of miR-155 and miR-21 in gingival crevicular fluid with the gingival index (GI), alveolar bone resorption (ABL), probing depth (PD) and attachment loss (AL) in the patients with CP. The multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of efficacy in the patients with CP, the receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive value of miR-155 and miR-21 for the efficacy in the patients with CP. **Results** The expression levels of miR-155 and miR-21 in the CP group were higher than

\* 基金项目: 河北省卫生健康委员会科研基金项目(20191860)。

作者简介: 郭娇娇, 女, 主治医师, 主要从事牙周炎相关临床研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wmcca70@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240313.1132.012.html>(2024-03-14)

those in the NC group ( $P < 0.05$ ). The levels of PD, AL, ABL and GI in the CP group were obviously higher than those in the NC group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of miR-155 and miR-21 in the mild CP group, moderate CP group and severe CP group were increased gradually ( $P < 0.05$ ). The expression levels of miR-155 and miR-21 in the poor efficacy group were higher than those in the good efficacy group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of miR-155 and miR-21 in gingival crevicular fluid were positively correlated with PD, AL, ABL and GI ( $P < 0.05$ ). The multivariate Logistic regression analysis showed that the disease severity, miR-155 and miR-21 were the influencing factors for the efficacy in the patients with CP ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of miR-155 and miR-21 in predicting the poor efficacy in the patients with CP was 0.937 (95%CI: 0.888–0.986) and 0.818 (95%CI: 0.715–0.921) respectively, AUC of the combination detection of the two indicators was 0.960 (95%CI: 0.920–0.998), which was better than that of single indicator prediction. **Conclusion** The expression levels of miR-155 and miR-21 in gingival crevicular fluid of the patients with CP are elevate, which are related to the severity of periodontitis, periodontal clinical indicators and clinical efficacy, these may serve as the potential predictive markers for the efficacy in the patients with CP.

**Key words:** chronic periodontitis; microRNA-155; microRNA-21; curative effect; gingival index; alveolar bone resorption

慢性牙周炎(CP)是由长期存在的牙龈炎向深部牙周组织扩展而导致的最常见的一类牙周炎,其主要的病理改变为牙周袋形成和牙槽骨吸收,严重者会造成牙齿脱落<sup>[1]</sup>。CP好发于35岁以上人群,发病较慢、病程较长,是成年人牙齿缺失的主要原因<sup>[2]</sup>。研究显示,CP不仅危害口腔健康,其中的致病菌还会进入人体循环系统,可对全身多系统产生不良影响<sup>[3]</sup>。微小RNA不仅调节细胞代谢、分化、凋亡等活动,还调节炎症反应,部分微小RNA参与牙周炎的发生、发展<sup>[4]</sup>。研究显示,微小RNA-155(miR-155)已被证实可在牙周炎患者唾液中表达上调<sup>[5]</sup>。此外,侵袭性牙周炎患者龈沟液、CP患者唾液中均检测到微小RNA-21(miR-21)的异常高表达,并且与牙周指标以及炎症因子水平呈正相关<sup>[6-7]</sup>。因此,推测miR-155和miR-21可能与CP患者临床疗效有关。本研究旨在检测miR-155、miR-21在CP患者龈沟液中表达变化,分析其与牙周炎严重程度、临床疗效的关系,有助于改善预后。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年10月至2022年10月到本院就诊的142例CP患者作为CP组,其中男81例、女61例,年龄35~70岁、平均(53.21±7.39)岁,体质指数(BMI)为(23.39±3.17)kg/m<sup>2</sup>;另选取同期本院142例健康志愿者作为对照组,其中男74例、女68例,年龄35~70岁、平均(52.73±6.23)岁,BMI为(23.44±2.83)kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病例纳入标准:符合《牙周病学》中CP相关诊断标准<sup>[8]</sup>;女性患者未处于妊娠期、哺乳期、月经期;病历资料及随访资料完整。病例排除标准:合并全身系统性疾病,如糖尿病、

高血压;1年内进行过正畸、手术或牙周治疗;牙颈部有充填体、龋损;3个月内有免疫调节剂、抗菌药物、非甾体消炎药、激素类、阿司匹林等使用史;3个月内患急性感染疾病。本研究方案获得医院医学伦理委员会审核批准(审批号:20201293),所有研究对象或家属知情研究内容并自愿签署同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 牙周临床指标检查** 由同一位口腔医师对各组研究对象进行除第三磨牙以外的全口牙周情况检查,并记录以下指标:附着丧失(AL)、牙龈指数(GI)、牙槽骨吸收程度(ABL)、探诊深度(PD)。每颗牙选择颊、舌侧正中、近中、远中处检测6个位点,最后取平均值。

**1.2.2 CP组牙周炎严重程度分组标准<sup>[9]</sup>** 结合AL、GI、PD及ABL检测结果,根据牙周炎严重程度将CP患者进一步分组。轻度CP组:AL为1~2mm,PD<4mm,GI>1,牙槽骨ABL<根长1/3,牙无明显松动,牙龈有炎症,探诊出血;中度CP组:2mm<AL≤4mm,4mm≤PD≤6mm,GI>1,根长1/3≤ABL≤根长1/2,牙出现轻度松动,牙龈有炎症,探诊出血,可有脓液;重度CP组:AL>4mm,PD>6mm,GI>1,牙槽骨ABL>根长1/2,牙出现多处松动,牙龈有严重炎症或牙周脓肿。

**1.2.3 龈沟液的采集及miR-155、miR-21表达水平检测** 对照组于体检时,CP组于入院当天采集龈沟液。将3号Whatman滤纸裁成适中大小,并消毒,将每3张滤纸条放入1个EP管中,称质量。于受试者颊侧近中、颊侧远中、舌侧近中、舌侧远中采集,用无菌棉签将取样部位清理干净,气枪吹干牙面,取无菌滤纸插入牙周袋底或龈沟袋内,30s后取出(注意避

免血液或唾液污染)放在 EP 管中,密封,称质量,贮存于 -80 °C 环境中。所得质量差按比例 1 mg/ $\mu$ L 换算成体积。检测时先在冰上解冻,然后加入 1 mL 磷酸盐缓冲液,震荡、离心后取上清液进行 RNA 的提取。使用 EasyPure<sup>®</sup> 微小 RNA 试剂盒(货号 R8106,广州捷倍斯生物科技有限公司)从龈沟液中得到微小 RNA,然后按照反转录试剂盒(货号 D1801,哈尔滨新海基因检测有限公司)说明书将其反转录为 cDNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)试剂盒(货号 638316, Takara 公司)在 7500 Fast Real-Time PCR 仪器上检测。以 U6 为内参,使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-155、miR-21 的表达水平。引物均由金斯瑞生物科技股份有限公司合成。miR-155 上游引物序列 5'-GGGCCTTCCCTGGAACAGGAGTCT-3',下游引物序列 5'-GGGAGATTCATGGTATCAAGCACCC-3'; miR-21 上游引物序列 5'-GCCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3',下游引物序列 5'-GTG-CAGGGTCCGAGGT-3'; U6 上游引物序列 5'-CTCGCTTCGCGCAGCACA-3',下游引物序列 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

**1.2.4 治疗方法** 所有入组 CP 患者均给予牙周基础治疗;对其进行口腔卫生宣教;协助患者掌握 Bass 刷牙法及牙线工具使用方法,保持口腔清洁;拔除无功能的龋齿;采用超声龈上洁治器去除龈上牙石,1 周后检查牙周,对 PD $\geq$ 4 mm 以上位点进行龈下刮治和根面平整;过氧化氢或生理盐水冲洗牙周袋,龈袋内予以碘甘油。CP 组患者从治疗之日起经电话、门诊复查或住院随访 1 个月。

**1.2.5 疗效判定标准**<sup>[10]</sup> 显效为牙周袋深度 < 2 mm,患者龈沟、牙根出血情况完全消失,咀嚼功能正

常;有效为牙周袋深度 2~3 mm,龈沟及牙根出血消失,咀嚼功能显著改善,牙齿松动度降低;无效为牙周袋深度、龈沟及牙根出血症状无改善甚至加重。将显效患者和有效患者归为疗效良好组,将无效患者归为疗效较差组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  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,组内两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 相关分析 miR-155、miR-21 表达水平与 GI、ABL、PD、AL 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 CP 患者疗效的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-21、miR-155 对 CP 患者疗效的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平及牙周临床指标比较** CP 组龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),PD、AL、ABL、GI 均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 CP 组不同牙周炎严重程度患者一般资料及龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平比较** CP 组患者分为轻度 CP 组 49 例、中度 CP 组 53 例、重度 CP 组 40 例。轻度 CP 组、中度 CP 组和重度 CP 组的性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与轻度 CP 组相比,中度 CP 组、重度 CP 组龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平明显升高 ( $P < 0.05$ );与中度 CP 组相比,重度 CP 组患者龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平及牙周临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PD(mm)	AL(mm)	ABL(%)	GI	miR-155	miR-21
对照组	142	2.55 $\pm$ 0.71	0.16 $\pm$ 0.03	0.24 $\pm$ 0.07	0.52 $\pm$ 0.14	1.05 $\pm$ 0.10	1.08 $\pm$ 0.15
CP 组	142	4.87 $\pm$ 0.89	4.19 $\pm$ 0.54	19.82 $\pm$ 3.64	1.43 $\pm$ 0.26	1.73 $\pm$ 0.35	2.03 $\pm$ 0.49
<i>t</i>		24.283	88.795	64.088	36.722	22.261	22.091
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 CP 组不同牙周炎严重程度患者一般资料及龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$  或 *n/n*)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	miR-155	miR-21
轻度 CP 组	49	52.88 $\pm$ 7.26	28/21	23.36 $\pm$ 3.21	1.41 $\pm$ 0.31	1.63 $\pm$ 0.44
中度 CP 组	53	53.14 $\pm$ 7.35	31/22	23.08 $\pm$ 3.02	1.71 $\pm$ 0.35*	2.06 $\pm$ 0.50*
重度 CP 组	40	53.71 $\pm$ 7.60	22/18	23.84 $\pm$ 3.32	2.15 $\pm$ 0.40* $\Delta$	2.48 $\pm$ 0.54* $\Delta$
<i>F</i> / $\chi^2$		0.143	0.114	0.658	48.807	33.006
<i>P</i>		0.867	0.945	0.520	<0.001	<0.001

注:与轻度 CP 组比较,\* $P < 0.05$ ;与中度 CP 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

**2.3 CP 组 miR-155、miR-21 表达水平与牙周临床指标的相关性** Pearson 相关分析结果显示,CP 组患者 miR-155 表达水平分别与 ABL、PD、AL、GI 呈正相关( $r=0.594, 0.728, 0.675, 0.632, P<0.05$ ); miR-21 表达水平分别与 ABL、PD、AL、GI 呈正相关( $r=0.620, 0.695, 0.736, 0.574, P<0.05$ )。

**2.4 CP 组不同疗效患者一般资料及龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平比较** 根据疗效判定标准,分为疗效良好组 111 例,疗效较差组 31 例。与疗效良好组相比,疗效较差组龈沟液 miR-155 和 miR-21 表达水平升高,PD、AL、ABL、GI 以及病情严重程度为重度患者的比例明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组间性别、年龄、BMI、吸烟情况、饮酒情况、刷牙情况、偏侧咀嚼情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

**2.5 影响 CP 患者疗效的多因素 Logistic 回归分析** 以 CP 患者临床疗效为因变量(疗效良好=0,疗效较差=1),以单因素分析中差异有统计学意义的变量为自变量,由于病情严重程度与 AL、GI、PD 及 ABL 存在多重共线性( $VIF=12.351, 14.762, 11.467, 10.976$ ),因此仅纳入病情严重程度(轻度=0,中度=1,重度=2),以及 miR-155(实测值)、miR-21(实测值)为自变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病情严重程度、miR-155、miR-21 是 CP 患者疗效的影响因素( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.6 miR-155、miR-21 对 CP 患者疗效的预测价值** ROC 曲线分析结果显示,miR-155、miR-21 预测 CP 患者疗效较差的曲线下面积(AUC)分别为 0.937(95%CI: 0.888~0.986)、0.818(95%CI: 0.715~0.921),miR-155 联合 miR-21 预测 CP 患者疗效较差的 AUC 为 0.960(95%CI: 0.920~0.998),略优于 miR-155 单独预测( $Z=1.375, P=0.169$ ),明显优于 miR-21 单独预测( $Z=2.895, P=0.004$ )。见图 1、表 5。

表 3 CP 组不同疗效患者一般资料及龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平比较[n 或  $\bar{x}\pm s$ ]

项目	疗效良好组 (n=111)	疗效较差组 (n=31)	$\chi^2/t$	P
性别			1.853	0.173
男	60	21		
女	51	10		

续表 3 CP 组不同疗效患者一般资料及龈沟液 miR-155、miR-21 表达水平比较[n 或  $\bar{x}\pm s$ ]

项目	疗效良好组 (n=111)	疗效较差组 (n=31)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	53.18±7.56	53.31±6.78	0.086	0.931
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.30±3.24	23.72±2.92	0.651	0.516
吸烟	39	9	0.403	0.525
饮酒	33	11	0.375	0.540
偏侧咀嚼	42	14	0.544	0.461
刷牙次数≥2 次/d			3.778	0.052
是	54	9		
否	57	22		
刷牙时间≥3 min/次			2.249	0.134
是	66	23		
否	45	8		
病情严重程度			8.034	0.018
轻度	41	8		
中度	45	8		
重度	25	15		
PD(mm)	4.32±0.82	6.85±1.13	13.907	<0.001
AL(mm)	3.63±0.51	6.21±0.67	23.166	<0.001
ABL(%)	16.23±3.50	32.67±4.16	22.163	<0.001
GI	1.21±0.23	2.24±0.37	19.042	<0.001
miR-155	1.58±0.33	2.27±0.41	9.741	<0.001
miR-21	1.84±0.46	2.71±0.62	8.589	<0.001

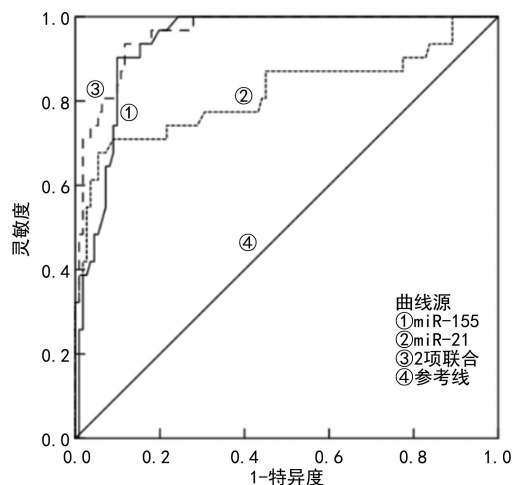


图 1 龈沟液 miR-155、miR-21 预测 CP 患者疗效的 ROC 曲线

表 4 影响 CP 患者疗效的多因素 Logistic 回归分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
病情严重程度(重度)	0.644	0.255	6.377	0.012	1.904	1.155~3.139
miR-155	0.410	0.112	13.409	<0.001	1.507	1.210~1.877
miR-21	0.774	0.329	5.538	0.019	2.169	1.138~4.133

表 5 龈沟液 miR-155、miR-21 预测 CP 患者疗效的效能

项目	AUC	AUC 的 95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
miR-155	0.937	0.888~0.986	1.93	90.32	90.09
miR-21	0.818	0.715~0.921	2.69	67.74	94.59
2 项联合	0.960	0.920~0.998	—	93.55	89.19

注：—表示无数据。

### 3 讨论

CP 是一种细菌感染引起的炎症性疾病,伴有牙周袋的形成、牙周支持组织的逐渐破坏,严重者会发生牙齿松动甚至脱落<sup>[11-12]</sup>。据报道,牙周炎是由革兰阴性菌(如牙龈卟啉单胞菌)形成的微生物菌斑积聚引起,这些细菌含有的脂多糖(LPS)会激活 Toll 样受体(TLR),进而导致核转录因子-κB(NF-κB)的激活,诱导趋化因子和促炎性细胞因子的分泌,导致炎症发生<sup>[13]</sup>。牙周炎患者口腔中的细菌和内毒素容易传播到血液中,从而导致全身炎症和纤维蛋白沉积,最终对机体造成损伤<sup>[14-15]</sup>。

既往研究显示,miR-155 在炎症反应、自身免疫性疾病中发挥作用<sup>[16-17]</sup>。miR-155 还可以通过抑制干扰素(IFN)-γ 分泌来抑制辅助性 T 淋巴细胞(Th)2 分化,上调促炎性细胞因子 NF-κB、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IFN-β 表达,促进病原体的侵入,对免疫系统产生负反馈<sup>[18-19]</sup>。有研究发现 miR-155 的异常表达在牙周损伤中起着至关重要的作用<sup>[5]</sup>。本研究中,CP 组龈沟液 miR-155 表达水平升高,表明 CP 患者中 miR-155 呈高表达,其异常表达可能参与疾病进展。此外,有研究报道,miR-155 在糖尿病伴牙周炎患者唾液中表达水平明显高于牙周炎患者、糖尿病患者、健康对照者<sup>[20]</sup>。另有学者发现,CP 患者血清中 miR-155 表达水平与炎症细胞因子白细胞介素(IL)-6、TNF-α 呈明显正相关<sup>[21]</sup>。本研究中 CP 患者龈沟液 miR-155 表达水平随牙周炎严重程度增加而上升,与以往研究一致<sup>[20]</sup>。推测高水平 miR-155 通过促进炎症细胞因子分泌,激活 NF-κB,参与牙周炎进展。易志钢等<sup>[22]</sup>研究表明,外周血 miR-155 预测狼疮性肾炎合并肺部感染患者预后不良的 AUC 为 0.843,监测 miR-155 表达水平变化对于判断患者预后有一定价值。目前有关 miR-155 表达水平变化与 CP 临床疗效关系的研究还较少。本研究结果显示,疗效较差组 miR-155 表达水平高于疗效良好组,且 miR-155 是疗效的影响因素,提示 miR-155 与 CP 患者临床疗效密切相关,其表达水平越高,患者预后越差。因此,推测 miR-155 对 CP 患者疗效判断具有一定的前瞻性。ROC 曲线分析结果显示,miR-155 预测 CP 患者疗效较差的 AUC 为 0.937,提示 miR-155 对临床疗效有

一定预测价值。

miR-21 在多种炎症性疾病中异常表达,其表达上调能够促进促炎性细胞因子产生而加重组织炎症<sup>[23]</sup>。有研究发现 miR-21 对 LPS 刺激下的巨噬细胞炎症反应、脂质积累的促进作用通过 TLR4/NF-κB 信号通路实现,miR-21 过表达可以加重神经炎症损伤<sup>[24]</sup>。本研究中 CP 组 miR-21 表达水平高于对照组,提示 miR-21 参与 CP 的发生、发展。近期有学者发现,miR-21 在牙龈假单胞菌 LPS 刺激的巨噬细胞中上调表达,并促进促炎性细胞因子的分泌,而上调 miR-21 后,促炎性细胞因子水平增加,同时促进 NF-κB 的激活<sup>[25]</sup>。本研究发现龈沟液 miR-21 表达水平随牙周炎严重程度增加而上升,推测高水平 miR-21 通过促进促炎性细胞因子分泌并激活 TLR4/NF-κB 信号通路参与 CP 疾病的进展。因此,miR-21 在牙周炎中具有促炎功能,可能是控制 CP 疾病进展的干预靶点。本研究结果显示,疗效较差患者龈沟液 miR-21 表达水平高于疗效良好患者,推测疗效较差患者机体促炎性细胞因子水平较高,机体炎症反应严重,因此 miR-21 表达水平升高。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-21 是 CP 患者疗效的影响因素,提示 miR-21 水平异常高表达参与 CP 患者病情进展,并可影响预后。有研究显示,miR-21 诊断慢性阻塞性肺疾病的 AUC 为 0.844,检测其表达有利于临床诊断该疾病及判断病情严重程度<sup>[26]</sup>。故检测血清 miR-21 表达水平对预测 CP 患者疗效具有重要意义。本研究进一步分析了 miR-21 单独及联合 miR-155 对 CP 患者疗效的预测价值。ROC 曲线分析结果显示,miR-21 及二者联合预测 CP 患者疗效较差的 AUC 分别为 0.818、0.960,联合检测的 AUC 优于单一指标,同时在不降低特异度的前提下,联合检测能显著提高灵敏度,降低漏诊率,有助于早期预测 CP 患者预后情况,这说明 miR-155、miR-21 有作为预测 CP 患者疗效的生物标志物的潜能,有助于指导临床工作。

牙周指数(ABL、GI、PD、AL)能够反映牙周炎病情,其与炎症程度呈正相关。罗业姣等<sup>[7]</sup>发现,慢性牙周炎患者唾液 miR-21 表达水平与临床指标(GI、PD、AL)呈正相关。WU 等<sup>[5]</sup>发现牙周炎患者唾液中 miR-155 的异常高表达与牙周病严重程度呈正相关,与 GI、AL、PD 呈正相关。本研究相关性分析结果显示,miR-155、miR-21 表达水平均与 ABL、GI、PD、AL 呈正相关,结合 miR-155、miR-21 与 CP 组患者牙周炎疾病严重程度有关这一推论,提示龈沟液中 miR-155、miR-21 异常高表达可能是 CP 炎症进展的机制之一,但具体机制仍有待后续明确。

综上所述,CP 患者龈沟液中 miR-155 和 miR-21 均呈高表达,与牙周炎严重程度、牙周指标及临床疗

效有关,miR-155 联合 miR-21 或可成为预测 CP 患者疗效的血清标志物。然而,本研究纳入病例少,仍需要扩大样本量对结果进行验证,以及结合细胞模型或动物模型探讨 miR-155 和 miR-21 的具体作用机制。

## 参考文献

- [1] PEI J, LI F, XIE Y H, 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.
- [2] SALARI A, ALAVI F N. Effect of severity of chronic periodontitis on oral Health-Related quality of Life [J]. Maedica (Bucur), 2021, 16(2): 239-245.
- [3] 颜孟雄, 黄婧, 杨再波. 慢性牙周炎龈沟液 IL-10、IL-23、MCP-1 与牙周指数的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 255-258.
- [4] CHEN Q C, CAO M, GE H Y. Knockdown of MALAT1 inhibits the progression of chronic periodontitis via targeting miR-769-5p/HIF3A axis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8899863.
- [5] WU P, FENG J, WANG W. Expression of miR-155 and miR-146a in the saliva of patients with periodontitis and its clinical value[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6670-6677.
- [6] 吴丽娜, 陈耀忠, 王一霖. 侵袭性牙周炎患者龈沟液中 miR-21 表达及与 MMP-9 水平相关性分析[J]. 河北医学, 2019, 25(3): 592-595.
- [7] 罗业姣, 龚仁国, 陈齐, 等. 慢性牙周炎患者唾液中 miR-21 水平与牙周指标、炎症细胞因子及蛋白酶相关分子的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 2994-2997.
- [8] 孟焕新. 牙周病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 146-164.
- [9] 孟焕新. 2018 年牙周病和植体周病国际新分类简介[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(2): 73-78.
- [10] 刘春子, 潘艳, 米宏图. 西帕依固龈液漱口结合牙周基础治疗对糖尿病合并牙周炎患者的疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2020, 36(4): 605-608.
- [11] JIANG Y Y, FENG J, DU J, et al. Clinical and biochemical effect of laser as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis[J]. Oral Dis, 2022, 28(4): 1042-1057.
- [12] 刘海涛, 牛文燕. 慢性牙周炎患者基础治疗前后血清及龈沟液脂联素水平的变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 225-227.
- [13] MAHENDRA J, MAHENDRA L, MUGRI M H, et al. Role of periodontal bacteria, viruses, and placental mir155 in chronic periodontitis and Preeclampsia-A genetic microbiological study[J]. Curr Issues Mol Biol, 2021, 43(2): 831-844.
- [14] PATEL U K, MALIK P, KODUMURI N, et al. Chronic periodontitis is associated with cerebral atherosclerosis: a nationwide study[J]. Cureus, 2020, 12(11): e11373.
- [15] 李晋, 加味葛根芩连汤联合根面平整术治疗慢性牙周炎临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(7): 914-917.
- [16] CHEN L, GAO D, SHAO Z Z, et al. miR-155 indicates the fate of CD4<sup>+</sup> T cells[J]. Immunol Lett, 2020, 224: 40-49.
- [17] 王瑶君, 王岩. 色甘萘甲那敏鼻喷雾剂治疗急性非化脓性中耳炎疗效及对患者血清 miR-203a 和 miR-155 的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(2): 220-222.
- [18] RADOVIC N, NIKOLIC JAKOBA N, PETROVIC N, et al. MicroRNA-146a and microRNA-155 as novel crevicular fluid biomarkers for periodontitis in non-diabetic and type 2 diabetic patients[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(6): 663-671.
- [19] 张驰, 李奥博, 王心怡, 等. 温阳振衰颗粒调控 miR-155/p38MAPK 途径减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤机制研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1005-1009.
- [20] AL-RAWI N H, AL-MARZOOQ F, AL-NUAIMI A S, et al. Salivary microRNA 155, 146a/b and 203: a pilot study for potentially non-invasive diagnostic biomarkers of periodontitis and diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237004.
- [21] MOGHAREHABED A, YAGHINI J, AMINZADEH A, et al. Comparative evaluation of microRNA-155 expression level and its correlation with tumor necrotizing factor  $\alpha$  and interleukin 6 in patients with chronic periodontitis[J]. Dent Res J (Isfahan), 2022, 19: 39.
- [22] 易志纲, 张李刚, 张春天, 等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7): 991-995.
- [23] YAN H M, ZHANG X Y, XU Y. Aberrant expression of miR-21 in patients with inflammatory bowel disease: A protocol for systematic review and meta analysis [J]. Medicine (Madr), 2020, 99(17): e19693.
- [24] BAI X, BIAN Z G. MicroRNA-21 is a versatile regulator and potential treatment target in central nervous system disorders[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 842288.
- [25] SANTONOCITO S, POLIZZI A, PALAZZO G, et al. The emerging role of microRNA in periodontitis: pathophysiology, clinical potential and future molecular perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5456.
- [26] 郭青春, 张杰根, 高雅倩, 等. 微小 RNA-21 和程序性细胞死亡因子 4 在慢性阻塞性肺疾病患者支气管肺泡灌洗液肺泡巨噬细胞中的表达研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 117-121.