

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000372

糖尿病对大鼠实验性牙周炎影响的研究

邓 婕¹,倪 灵²,戴红卫²,万朝霞¹,李丛华³,钟晓波¹

(重庆医科大学附属口腔医院 1. 牙体牙髓科,重庆 400015;2. 正畸科,重庆 400015;3. 大学城门诊,重庆 401331)

【摘要】目的:研究大鼠实验性牙周炎在发生发展过程中,糖尿病对其的发挥的作用及影响。**方法:**选取 48 只雄性 SD 大鼠采用在右上颌第一磨牙牙周拴丝的方法构建大鼠牙周炎模型。随机均分为 2 组,每组 24 只,糖尿病+牙周炎组(G1 组),牙周炎组(G2 组)。G1 组大鼠通过在腹腔内注射链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)建立糖尿病模型。分别在建模后第 1、2、3、4 周每组(G1 组,G2 组)随机处死 6 只大鼠,测量龈沟出血指数(sulcular bleeding index,SBI),牙周探诊深度(probing depth,PD),牙槽骨丧失高度(alveolar bone loss,ABL),进行牙周形态学的观察和免疫组化检测牙周组织中白介素 1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的表达。**结果:**(1)在同一时间,SBI、PD 和 ABL G1 组>G2 组,组间比较具有统计学差异($P<0.05$);(2)G1 组牙周组织形态炎症表现较 G2 组严重;(3)在同一时间点,牙周组织中 IL-1 β 、TNF- α 的表达,G1 组>G2 组,组间比较有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**本实验条件下,糖尿病可以使大鼠牙周炎病变进一步恶化。

【关键词】糖尿病;牙周炎;牙槽骨丧失;白介素 1 β ;肿瘤坏死因子 α

【中图分类号】R781.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-25

Effect of diabetes on periodontitis model in rats

Deng Jie¹, Ni Ling², Dai Hongwei², Wan Zhaoxia¹, Li Conghua³, Zhong Xiaobo¹

(1. Department of Endodontics; 2. Department of Orthodontics; 3. The University Clinic, the Affiliated Stomatology Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To research the effects of diabetes on periodontitis model in rats. **Methods:** The animal model of periodontitis was established by ligating the right maxillary first molar of 48 male SD rats (6 weeks, 160–180 g) through stainless steel wire. All rats were divided into two groups randomly: periodontitis combined with diabetes (G1) group and periodontitis (G2) group. Diabetes models were established by injecting streptozotocin intraperitoneally. Six rats were killed in each group after 1, 2, 3, 4 weeks. Sulcus bleeding index (SBI), probing depth (PD) and alveolar bone loss (ABL) were measured. Periodontal histology was observed by microscope. Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels were analyzed by immunohistochemistry. **Results:** (1) At the same time, SBI, PD, ABL were higher in G1 group than in G2 group with statistical significances ($P<0.05$); (2) The inflammations of periodontal histology were more serious in G1 group than in G2 group; (3) At the same time, IL-1 β and TNF- α levels were higher in G1 group than in G2 group ($P<0.05$). **Conclusion:** Under the experiment condition, diabetes can aggravate the rat periodontitis.

【Key words】 diabetes; periodontitis; alveolar bone loss; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α

牙周炎已经被世界卫生组织列为危害人类健康的三大疾病之一,其在人群中的发病率超过 70%。牙周炎是一种以牙周组织附着丧失、牙槽嵴水平降低为特征的炎性疾病。其发病机理在近年来一直围绕着“牙周组织中的菌斑及牙石等刺激物作为

疾病的始动因子引起的一系列炎症反应^[1]”这一核心理论不断探索、丰富与发展着。但是影响牙周病发生发展的因素还有很多,例如:局部因素包括牙合创伤和不良的口腔卫生等导致牙菌斑附着等;全身因素包括机体对微生物的免疫反应及防御功能发生障碍、内分泌障碍和遗传因素等^[2-3]。而糖尿病作为一种全身系统性疾病,也会对牙周组织的炎症产生负面影响^[4]。至今为止已经有大量的科研工作者和临床医生都投入到了糖尿病与牙周炎二者间关系的研究中^[5-6]。糖尿病会从多方面影响并加重

作者介绍:邓 婕,Email:360257835@qq.com,

研究方向:口腔牙体牙髓病学。

通信作者:钟晓波,Email:zhongxb3151@sina.com。

基金项目:重庆市教委科学技术研究资助项目(编号:KJ090316);重庆市渝中区科委资助项目(编号:20110312)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000372.html>

牙周炎的观点已经越来越得到普遍认可。

本研究拟通过建立大鼠实验性牙周炎和大鼠实验性糖尿病的动物模型,探讨在大鼠实验性牙周炎发生发展过程中,糖尿病对其发挥的作用和影响,从而为糖尿病对牙周炎的影响提供实验依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及模型建立

1.1.1 糖尿病+牙周炎组(G1组) 清洁级 SD 雄性大鼠 24 只,6 周龄,体质量 160~180 g(重庆医科大学动物实验中心提供)。牙周炎模型的建立:24 只大鼠每只按 3 ml/kg 腹腔注射水合氯醛,全麻后,使用探针将大鼠右上颌第一磨牙牙龈进行分离,分离牙龈后使用正畸结扎丝(直径 0.020 mm)放入龈沟内并结扎固定,在结扎固定过程中要求结扎丝尽量放入大鼠的龈沟内,将结扎丝作为口腔微生物的滞留装置诱导牙周炎的产生(图 1),术后按啮齿类动物标准饲料喂养,自由摄水饮食,分笼喂养^[7]。糖尿病模型的建立:24 只大鼠在腹腔一次性注射链脲佐菌素(按照 65 mg/kg 标准称取 STZ,将其溶于 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液中,pH:4.2~4.5)。G1 组大鼠在注射后 3 d 测量血糖值,糖尿病模型建模成功标准是血糖值高于 16.7 mmol/L^[8]。



图 1 大鼠牙周炎模型的建立

Fig.1 Establishment of rat model of periodontitis

1.1.2 糖尿病组(G2组) 清洁级 SD 雄性大鼠 24 只,6 周龄,体质量 160~180 g(重庆医科大学动物实验中心提供)。同 G1 组相同的方法建立牙周炎模型后,24 只大鼠在腹腔注射同等比例剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。

1.2 主要试剂及仪器

链脲佐菌素(美国 Sigma 公司),兔抗大鼠 IL-1 β 多克隆抗体(凯基公司),兔抗大鼠 TNF- α 多克隆抗体(凯基公司),

SP 免疫组化试剂盒(中杉金桥公司),奥林巴斯倒置相差显微镜 DP70,切片机(德国 Leica 公司),血糖仪(爱尔兰罗氏公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组 将 48 只清洁级 SD 大鼠随机分为 2 组 G1 组(糖尿病+牙周炎组)和 G2 组(牙周炎组),每组 24 只,在 4 个时间点即术后第 1、2、3、4 周分别对每组的 6 只大鼠进行实验指标的测定。

1.3.2 血糖的测定 操作步骤:全麻后迅速采集大鼠腹腔静脉血,采用血糖仪对血糖进行测定。

1.3.3 SBI 测定方法 操作步骤:在大鼠右上第一磨牙的颊侧近中、中央、远中和腭侧近中、中央、远中用牙周探针检测这 6 个位点牙龈出血指数,将这 6 个位点牙龈出血指数的平均值作为该牙的龈沟出血指数。

1.3.4 PD 测定方法 操作步骤:在大鼠右上颌第一磨牙颊侧近中、中央、远中和腭侧近中、中央、远中用牙周探针沿大鼠牙齿长轴分别测量这 6 个位点牙周袋深度,这 6 个位点牙周袋深度的平均值作为该牙的牙周袋探诊深度。

1.3.5 ABL 测定方法 操作步骤:动物处死后,截取右上颌第一磨牙处上颌骨,将大鼠磨牙区牙龈去净,使用 1%亚甲基蓝液对牙槽嵴顶的位置进行定位。分别测量每颗牙颊侧近中、中央、远中和腭侧近中、中央、远中这 6 个位点釉牙骨质界到牙槽嵴顶的距离,这 6 个数值的均值作为该牙的牙槽骨丧失高度。

1.3.6 牙周组织形态 HE 染色 操作步骤:动物处死后,首先对结扎牙的牙龈色泽、外形及质地的变化进行观察。然后截取右上颌第一磨牙及其周围 2 mm 的上颌骨组织块,使用 4%多聚甲醛对组织块进行固定,接着对组织块进行脱钙,用乙醇对标本进行梯度脱水,接着浸蜡包埋。包埋后沿右上颌第一磨牙长轴做近远中向连续切片,切片厚度为 4 μ m。切片进行常规 HE 染色,观察牙周组织形态的变化。

1.3.7 免疫组化检测 IL-1 β ,TNF- α 的表达 操作步骤:对前面部分制作的厚度为 4 μ m 的组织切片进行免疫组化染色,本实验采用免疫组化 SP 法染色,兔抗大鼠 IL-1 β 多克隆抗体(1:75)和兔抗大鼠 TNF- α 多克隆抗体(1:75)为本实验的一抗,二抗试剂盒为 SP 免疫组化染色试剂盒,阴性对照组采用 PBS 液代替一抗。染色后在同一亮度的 100 倍高倍镜下对染色切片随机取 5 个不同的牙周组织视野测平均光密度(mean optical density,MOD)值,总的 MOD 值取其平均值,其中由 Image-Pro Plus 6.0 对面积(Area)和累积光密度(integrated optical density,IOD)进行测量,MOD=IOD/Area。

1.4 统计学处理

采用 SAS 9.2 统计软件进行数据处理,所有实验数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的方式进行描述性统计,不同分组及不同时间点组间各指标的差异采用完全随机设计的 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 大鼠中 SBI 的变化

如表 1 所示,在同一时间点,G1 组大鼠 SBI 的改变程度明显大于 G2 组,组间比较有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 大鼠 SBI 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Changes of SBI in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
G1	2.222 ± 0.086	2.722 ± 0.086	3.222 ± 0.086	3.972 ± 0.222
G2	1.333 ± 0.149^a	1.833 ± 0.149^a	2.350 ± 0.149^a	2.722 ± 0.228^a
t 值	12.65	12.65	12.65	9.64
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,与 G1 组比较, $P<0.05$

2.2 大鼠中 PD 的变化

如表 2 所示,在同一时间点,G1 组大鼠 PD 改变程度显著大于 G2 组,各组间比较有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 大鼠 PD 的变化 ($\text{mm}, \bar{x} \pm s$)

Tab.2 Changes of PD in rats ($\text{mm}, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
G1	0.567 ± 0.025	0.768 ± 0.020	1.112 ± 0.022	1.521 ± 0.038
G2	0.350 ± 0.033^a	0.431 ± 0.034^a	0.611 ± 0.023^a	0.806 ± 0.031^a
t 值	12.64	20.83	37.86	35.81
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,与 G1 组比较, $P<0.05$

2.3 大鼠中 ABL 的变化

如表 3 所示,在同一时间点,G1 组 ABL 的变化大于 G2 组,组间比较有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 大鼠 ABL 的变化 ($\text{mm}, \bar{x} \pm s$)

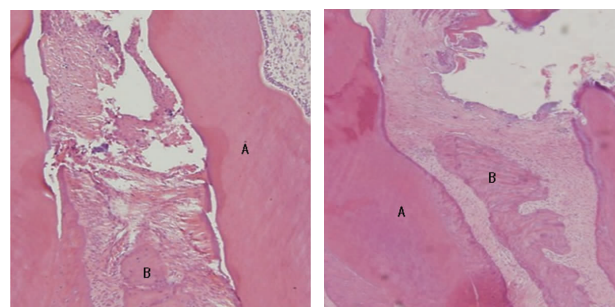
Tab.3 Changes of ABL in rats ($\text{mm}, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
G1	0.567 ± 0.025	0.768 ± 0.020	1.112 ± 0.022	1.521 ± 0.038
G2	0.350 ± 0.033^a	0.431 ± 0.034^a	0.611 ± 0.023^a	0.806 ± 0.031^a
t 值	12.64	20.83	37.86	35.81
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,与 G1 组比较, $P<0.05$

2.4 牙周组织形态及 HE 染色的表现

G1 组大鼠在术后 4 周时,牙龈乳头表面出现溃疡、糜烂;牙槽骨出现明显的吸收,高度下降,深牙周袋形成;结合上皮呈网状增生,上皮下的结缔组织中存在以中性粒细胞为主的重度炎症细胞浸润,越隔纤维肿胀、断裂;大量毛细血管出现充血、扩张、增生。G2 组 4 周时仅表现有牙槽骨轻度吸收,浅牙周袋形成;少许结合上皮根向增生、移位,牙槽嵴处可见少量破骨细胞(图 2、图 3)。以上表明 G1 组牙周炎症发生发展速度较 G2 组快速、严重。



A. 牙本质;B. 牙槽骨

A. 牙本质;B. 牙槽骨

图 2 G1 组 4 周时牙周组织学的改变 (100×)

图 3 G2 组 4 周时牙周组织学的改变 (100×)

Fig.2 Changes of G1's periodontal histology in the 4th week (100×)

Fig.3 Changes of G2's periodontal histology in the 4th week (100×)

2.5 IL-1 β 、TNF- α 在大鼠牙周组织中的表达

在血管内皮细胞、骨吸收陷窝内的破骨细胞及牙周成纤维细胞中,G1 组、G2 组牙周组织中 IL-1 β 、TNF- α 均有阳性表达,阳性表达为棕色颗粒,其中 4 周时的表达如图 4~图 7 所示。在为期 4 周的实验周期内,IL-1 β 、TNF- α 的表达量如表 4、表 5 所示,在同一时间点,G1 组牙周组织中 IL-1 β 、TNF- α 表达量高于 G2 组,组间比较有统计学意义($P<0.05$)。

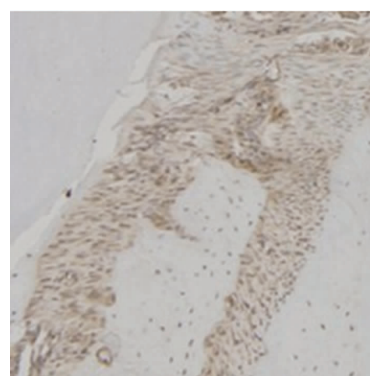


图 4 G1 组 4 周时 IL-1 β 在牙周组织中的表达 (100×)

Fig.4 Expression of IL-1 β in periodontal tissues in the 4th week in G1 group (100×)

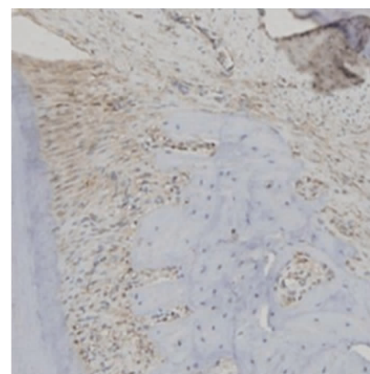
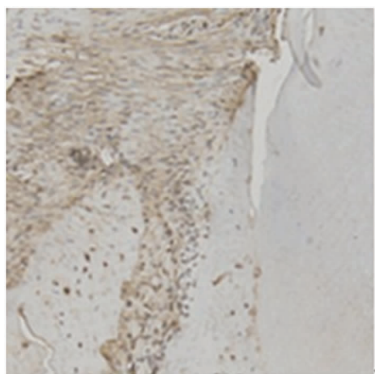
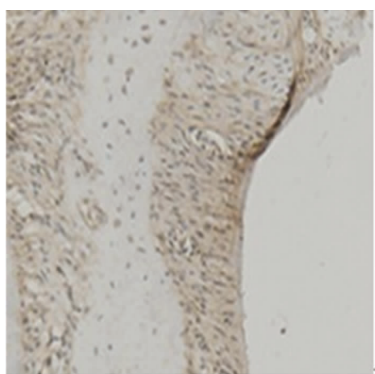


图 5 G2 组 4 周时 IL-1 β 在牙周组织中的表达 (100×)

Fig.5 Expression of IL-1 β in periodontal tissues in the 4th week in G2 group (100×)

图 6 G1 组 4 周时 TNF- α 在牙周组织中的表达 (100 $\times$)Fig.6 Expression of TNF- α in periodontal tissues in the 4 th week in G1 group (100 $\times$)图 7 G2 组 4 周时 TNF- α 在牙周组织中的表达 (100 $\times$)Fig.7 Expression of TNF- α in periodontal tissues in the 4 th week in G2 group (100 $\times$)表 4 大鼠牙周组织中 IL-1 β 的 MOD 的变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab.4 Changes in MOD of IL-1 β in periodontal tissues of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
G1	0.025 $\pm$ 0.002	0.037 $\pm$ 0.002	0.046 $\pm$ 0.004	0.049 $\pm$ 0.004
G2	0.022 $\pm$ 0.002 ^a	0.023 $\pm$ 0.002 ^a	0.027 $\pm$ 0.001 ^a	0.028 $\pm$ 0.001 ^a
<i>t</i> 值	3.04	10.57	12.24	11.70
<i>P</i> 值	0.012	0.000	0.000	0.000

注: a, 与 G1 组比较, $P < 0.05$ 表 5 大鼠牙周组织中 TNF- α 的 MOD 的变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Changes in MOD of TNF- α in periodontal tissues of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
G1	0.055 $\pm$ 0.001	0.067 $\pm$ 0.000	0.073 $\pm$ 0.002	0.087 $\pm$ 0.006
G2	0.048 $\pm$ 0.002 ^a	0.054 $\pm$ 0.001 ^a	0.058 $\pm$ 0.001 ^a	0.059 $\pm$ 0.002 ^a
<i>t</i> 值	9.76	25.55	19.29	11.55
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: a, 与 G1 组比较, $P < 0.05$

3 讨 论

糖尿病和牙周病存在一种双向关系,糖尿病患者患牙周炎的风险增加,同时牙周炎症也影响血糖的控制^[9-12]。对于糖尿病和牙周炎的关系,早在 1993 年 Loe^[13]就认为牙周炎是糖尿病的第六大并发症。随后, Taylor 分析了 1960 年至 2000 年进行的 48 项关于糖尿病与牙周病的研究(41 项横断面研究,7 项纵向研究),其中 44 项研究已证实糖尿病会对牙周病产生重要的影响^[14]。

对糖尿病加重牙周炎症的机制进行研究,从生物学角度上来看,具体可能的机制包含以下几方面。第一,就像视网膜一样,牙周组织也是富含毛细血管的终末组织。因此,常由糖尿病引发的一系列并发症如:糖基化终末产物的堆积导致组织氧化应激增高、内皮细胞功能的改变等^[15],都可能会发生在牙周组织间,引起牙周组织结构的病变。第二, Graves 等^[16]发现糖尿病也会增加牙周组织细胞的凋亡,而细胞凋亡的增加将会延缓伤口的治愈,从而加重牙周组织的破坏。第三, Nassar 等^[17]研究发现糖尿病可以影响免疫细胞的功能,其中免疫细胞包括中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等。譬如糖尿病能影响中性粒细胞的趋化、吞噬及黏附等功能,从而可以使病原微生物长期定植在牙周袋内得不到清除,并加重牙周组织的破坏。相反,单核细胞-巨噬细胞系却可以对糖尿病患者的微生物抗原产生高应答反应,这将会导致大量炎症因子及介质的释放,如: IL-1 β 、TNF- α 等。第四, Lu 等^[18]研究发现患有糖尿病的大鼠组织中骨钙素和胶原 I 型蛋白的含量明显减低,一些在调节骨形成中重要的转录因子(如 Cbfa1/Runx2 和 Dlx5)也明显减少,同时糖尿病可通过影响成骨细胞的分化,进而降低了骨形成。此外,糖尿病也会影响胶原的形成、降解,甚至影响其分子结构。而胶原的代谢本身就是牙周病发展过程中重要的组成部分。综上所述,糖尿病主要以机体中血糖水平升高、脂肪、蛋白及碳水化合物代谢紊乱为特征,其特性决定着糖尿病势必会从代谢、血管微循环、免疫等多方面对发生在牙周组织的炎症产生影响^[19-20]。

在本实验中,随着大鼠血糖的不断升高,出现了许多动物机能下降的体征如:①毛发凌乱;②精神萎靡;③步履蹒跚等。表明糖尿病对大鼠很多方面

的生理机能是有影响的。本实验着重研究糖尿病对大鼠实验性牙周炎的发生与发展的影响,结果显示牙周炎大鼠在糖尿病作用下,牙周炎发生发展速度加快,牙周炎症偏重,G1 组大鼠的 SBI、PD 及 ABL 明显大于 G2 组;从大鼠的牙周组织形态学的改变程度分析:在糖尿病作用下的牙周炎,G1 组牙周形态的病变更加迅速,牙周组织结构破坏的程度更加严重,4 周时,2 组牙周组织炎症程度有明显差别。同时 G1 组 IL-1 β 、TNF- α 表达也明显高于 G2 组,这结果与 Nassar 等^[17]研究糖尿病对牙周炎影响的机制相一致,支持糖尿病患者因释放过多的 IL-1 β 、TNF- α 炎症因子,导致牙周组织破坏和牙槽骨的吸收的说法。以上的数据和组织形态学改变均支持糖尿病加重牙周炎发生发展的观点。

本实验表明糖尿病会加重实验性牙周炎发生发展进程,为临床工作提供了实验依据,提示临床上针对牙周炎的治疗,除了在基础治疗和有效维护的同时,还应该注意严格控制血糖。血糖控制差的糖尿病病人牙周病变进展更快,更易患重度牙周炎。但本实验中的牙周炎模型的建立仍有不足之处,仅模拟了单纯由菌斑引起的慢性牙周疾病,与临床上合并其它牙周致病菌例如牙龈卟啉单胞菌等导致的牙周炎有一定区别,其次实验采用的 SD 大鼠牙周袋小,操作性不佳。因此今后在牙周炎模型的建立上如何能更贴近临床有待进一步研究,例如:增加牙周致病菌、采用其他大型实验动物等。

参 考 文 献

- [1] Mayanagi G, Sato T, Shimauchi H, et al. Detection frequency of periodontitis-associated bacteria by polymerase chain reaction in subgingival and supragingival plaque of periodontitis and healthy subjects[J]. Oral Microbiol Immunol, 2004, 19(6): 379-385.
- [2] Pihlstrom Bruce L, Michalowicz Bryan S, Johnson Newell W. Periodontal diseases[J]. The Lancet, 2005, 366(9499): 1809-1820.
- [3] Thomas B, Gautam A, Prasad BR, et al. Evaluation of micronutrient (zinc, copper and iron) levels in periodontitis patients with and without diabetes mellitus type 2: a biochemical study[J]. Indian J Dent Res, 2013, 24(4): 468-473.
- [4] Chapple IL, Genco R, Working group 2 of joint EEP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EEP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases[J]. J Clin Periodontol, 2013, 40(14): 106-112.
- [5] Negrato CA, Tarzia O, Jovanovic L, et al. Periodontal disease and diabetes mellitus[J]. J Appl Oral Sci, 2013, 21(1): 1-12.
- [6] Meenawat A, Punni K, Srivastava V, et al. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: Associations with glycemic control complications[J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(5): 597-600.
- [7] 姚丽艳, 王文瑜, 钟 泉, 等. 大鼠实验性牙周病模型的建立及组织学评价[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(3): 63-65.
- [8] 沈亚非, 徐焱成. 链脲佐菌素诱导实验性糖尿病大鼠模型建立的研究[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(2): 79-80.
- [9] Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 21-31.
- [10] Chee B, Park B, Bartold PM. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship[J]. Int J Evid Based Healthc, 2013, 11(4): 317-329.
- [11] Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, et al. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study[J]. J Dent Res, 2011, 90(1): 41-46.
- [12] Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, et al. Diabetes and periodontal diseases: interplay and links[J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(6): 433-439.
- [13] Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 1993, 16(1): 329-334.
- [14] Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective[J]. Ann Periodontol, 2001, 6(1): 99-112.
- [15] Lalla E, Lamster IB, Feit M, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice[J]. J Clin Invest, 2000, 105(8): 1117-1124.
- [16] Graves DT, Liu R, Alikhani M, et al. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology[J]. J Dent Res, 2006, 85(1): 15-21.
- [17] Nassar H, Kantarci A, Van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation[J]. Periodontol 2000, 2007, 43(1): 233-244.
- [18] Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation[J]. Endocrinology, 2003, 144(1): 346-352.
- [19] Ebersole JL, Holt SC, Hansard R, et al. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes[J]. J Periodontol, 2008, 79(4): 637-646.
- [20] Lalla E, Kaplan S, Chang SM, et al. Periodontal infection profiles in type 1 diabetes[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(12): 855-862.

(责任编辑: 关蕴良)