

基于表面增强拉曼散射技术检测唾液指纹图谱用于牙周炎筛查的研究

石 茜^{1,2,3,4}, 燕 珂^{2,3,5}, 张丽颖⁶, 王晓茜^{1,2,3}

[摘要] **目的** 探讨应用表面增强拉曼散射(surface enhanced Raman scattering, SERS)检测唾液指纹图谱区分牙周炎患者与健康人群的可行性。**方法** 选择 26 名健康志愿者及 26 例牙周炎患者为研究对象,记录患者一般资料,牙周探诊深度(probing depth, PD)、临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL)和探诊出血(bleeding on probing, BOP)阳性位点百分比等牙周临床指数。采集唾液样本进行 SERS 检测,对获得的拉曼光谱进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA),并结合线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)进行评估。**结果** 牙周炎患者 PD、CAL、BOP 阳性位点百分比均明显高于健康人群($P<0.001$)。两组唾液样本在谷胱甘肽、DNA、色氨酸、鸟嘌呤、酪氨酸、肌酐、肌酸、胸腺嘧啶、N-乙酰氨基葡萄糖、CH₂ 形变等物质的拉曼峰强度存在差异。PCA 结果提示两组样本的 SERS 指纹特征存在差异;OPLS-DA 结果显示两组样本可明显区分;PCA-LDA 模型区分健康人群训练集和测试集的正确率分别为 91.67%、100.00%;区分牙周炎患者训练集和测试集的正确率均为 100.00%。**结论** 利用 SERS 及指纹图谱分析可以很好地识别并区分牙周炎患者的唾液样本,为牙周炎的临床初步筛查提供新的思路。

[关键词] 表面增强拉曼散射;牙周炎;唾液

[中图分类号] R781.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-9872(2026)09-0677-07

[doi] 10.13591/j.cnki.kqyx.2026.09.006

Study on detection of saliva fingerprint spectrum based on surface enhanced Raman scattering technology for screening of periodontitis

SHI Qian, YAN Ke, ZHANG Liying, WANG Xiaoqian. (Department of Periodontology, The Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To explore the feasibility of using surface enhanced Raman scattering (SERS) to distinguish the saliva of patients with periodontitis from healthy people. **Methods** A total of 26 healthy volunteers and 26 periodontitis patients were enrolled as study subjects. General demographic data, periodontal clinical indices including probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), and percentage of bleeding on probing (BOP) positive sites were recorded. Saliva samples were collected for SERS analysis, followed by principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) on the acquired Raman spectra. Linear discriminant analysis (LDA) was also performed for combined analysis. **Results** There were statistically significant differences in PD, CAL, and percentage of BOP positive sites between the two groups ($P<0.001$). There were differences in the Raman peak intensities of substances such as glutathione, DNA, tryptophan, guanine, tyrosine, creatinine, creatine, thymine, N-acetyl-D-glucosamine, and CH₂ deformation between the two groups of saliva samples. PCA results indicated differences in SERS fingerprint characteristics between the two sample groups; OPLS-DA analysis demonstrated significant distinguishability between the two groups. The PCA-LDA model achieved distinguishing accuracy rates of 91.67% and 100.00% for the training and test sets of the healthy group, respectively, and 100.00% for the training and test sets of the periodontitis group, respectively. **Conclusion** The SERS combined with fingerprint analysis can effectively identify saliva samples from periodontitis patients, providing a novel approach for preliminary clinical screening of periodontitis.

基金项目:江苏省干部保健课题(BJ25022);江苏省科教能力提升工程——江苏省研究型医院(TJXYJSDW4),江苏省医学创新中心(CXZX202227)

作者单位:1 南京医科大学附属口腔医院牙周病科,江苏南京(210029);2 口腔疾病研究与防治国家级重点实验室培育建设点,江苏南京(210029);3 江苏省口腔转化医学工程研究中心,江苏南京(210029);4 泗阳医院口腔科,江苏宿迁(223700);5 南京医科大学附属口腔医院老年口腔科,江苏南京(210029);6 南京医科大学药学院,江苏南京(211166)

通信作者:王晓茜 Tel: (025)69593157

E-mail: xiaoqianwang@njmu.edu.cn

Key words: surface enhanced Raman scattering; periodontitis; saliva Stomatology, 2026, 46(9): 677-683

牙周炎可引起牙周组织破坏,造成牙齿松动脱落,损害咀嚼功能和美观,影响患者生活质量^[1-3]。牙周炎的诊断依赖病史采集、口腔临床检查和影像学评估等^[4-7],但这些传统检查方法技术敏感性高,

可能会给患者带来不适,给大规模的牙周炎早期筛查带来一定难度。为突破这些局限以应对日益加重的疾病负担,需探索其他新方法来辅助现有筛查手段。

当光子与物质的化学键发生碰撞,能量被吸收或丢失,导致出现与入射光波长不同的散射光,这种现象称为拉曼效应^[8]。但拉曼光谱的信号微弱、信噪比低、自发荧光背景强。1974年,弗莱施曼等发现粗糙银电极上附着的吡啶分子拉曼信号强度明显增强,这一现象被称为表面增强拉曼散射(surface enhanced Raman scattering, SERS)。SERS技术特异性高,不受水的干扰,能够进行快速、灵敏的样本检测,可获得特定的光谱指纹。随着便携拉曼设备的日益普及,SERS已经应用于食品安全、环境监测、生物化学、医学诊断等各个行业^[9-11]。有学者使用SERS技术检测唾液样本用以预测牙周炎的预后^[12]、检测口腔癌^[13]以及辅助早期肺癌的筛查^[14],均获得了较好的效果。

本研究采用纳米银胶体溶液作为增强底物,筛选合适的检测条件,增强拉曼信号,提高灵敏度,探索使用基于SERS分析唾液指纹图谱的方法区别健康人群和牙周炎患者唾液标本的可行性,为牙周炎的初步筛查提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经南京医科大学附属口腔医院伦理委员会审批(PJ2025-131-001),所有患者知情同意。选择2025年6月至2025年8月于南京医科大学附属口腔医院牙周病科就诊的牙周炎患者(牙周炎组)和健康志愿者(健康组)进行研究。

牙周炎组纳入标准:①符合2018年牙周病和植体周病国际新分类I~III期牙周炎诊断标准^[15];②全口余留牙数 ≥ 20 颗, ≥ 2 颗非相邻牙检测到邻面临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL),或 ≥ 2 颗牙存在颊侧或舌侧 $CAL \geq 3$ mm以及探诊深度(probing depth, PD) > 3 mm的牙周袋。

健康组纳入标准:牙周健康者,探诊出血(bleeding on probing, BOP)阳性位点百分比 $< 10\%$, $PD \leq 3$ mm。

排除标准:①伴有全身系统性疾病者;②近3个月服用抗生素、免疫抑制剂或局部使用可能影响唾液样本检测的药物;③1年内有吸烟史;④妊娠期、哺乳期或接受辅助生殖技术;⑤不愿意配合研究。

1.2 样本量计算

使用双尾 t 检验进行先验分析,效应量为0.8,显著性水平(α)为0.05,统计功效为80%,确定每组26个样本。

1.3 临床检查

使用Williams牙周探针,测量记录患者除第三磨牙外每颗牙的近中颊侧、颊侧中央、远中颊侧和近中舌侧、舌侧中央、远中舌侧6个位点PD、CAL和BOP阳性位点百分比。一致性检验结果显示,检查医师PD、CAL的ICC分别为0.93、0.89;BOP阳性位点百分比的Kappa为0.92,均具有良好的一致性。

1.4 唾液样本采集

唾液收集时间集中在8:00—11:00和14:00—16:00,收集前2 h内禁饮禁食、不刷牙。收集时,让试验对象将自然流出的唾液轻吐至唾液采集管内,每次采集至少1 mL唾液样本,10 000 r/min离心10 min,吸取上清液, -80 °C保存备用。

1.5 纳米银溶胶制备

使用柠檬酸还原法制备纳米银溶胶。制备200 mL质量分数为0.018%的硝酸银溶液(广州和为医药科技有限公司,中国)以及4 mL质量分数为1%的柠檬酸三钠(麦克林,中国)溶液。将制备好的硝酸银溶液放入微波炉中,中高火加热3 min至溶液微沸,缓慢滴入1%柠檬酸三钠溶液,搅拌均匀后再加热4 min,溶液颜色由无色透明转变为灰绿色时取出纳米银溶胶,避光搅拌直至室温,8 000 r/min离心5 min,弃去上清液。超纯水洗2次,保留20 mL的底部沉淀,得到纳米银溶胶,定义该溶胶为浓缩10倍。将上述浓缩10倍的纳米银溶胶用超纯水按比例稀释至未浓缩和浓缩2~7倍,分别置于EP管中4 °C避光保存备用。

1.6 检测条件的筛选

配制鸟嘌呤(山东科源生化有限公司,中国)水溶液测试纳米银溶胶的增强效果。鸟嘌呤水溶液浓度分别为1、10、100、1 000 $\mu\text{mol/L}$,避光保存待用。

分别将100 $\mu\text{mol/L}$ 鸟嘌呤水溶液与未浓缩和浓缩2、3、4、5、6、7倍的纳米银溶胶孵育30 min进行SERS检测,筛选最佳浓缩倍数。

分别将100 $\mu\text{mol/L}$ 鸟嘌呤水溶液与浓缩5倍的纳米银溶胶混合,检测混合即刻和孵育0.5、1.0、1.5、2.0 h对于SERS检测的影响,确定最佳孵育时间。

分别将1、10、100、1 000 $\mu\text{mol/L}$ 鸟嘌呤水溶液与浓缩5倍的纳米银溶胶混合,孵育30 min,SERS检测鸟嘌呤的特征峰,验证该SERS体系的检测性能。

1.7 SERS检测

使用 DXR 激光共聚焦拉曼显微光谱仪 (LabRAM, Thermo Fisher, 美国) 进行检测。取 10 μL 样本与 10 μL 纳米银溶胶混合均匀孵育后, 用毛细管吸取混合液, 将毛细管固定于载玻片上, 置于操作台上。室温下, 设置激光波长为 780 nm, 孔径为 50 μm , 通过一个 10 倍放大、数值孔径 (NA) 为 0.25 的金相平场物镜 (M Plan 10 $\times$ /0.25) 激发并收集信号, 每个样本重复测量 5 次, 获得平均 SERS 光谱。

1.8 光谱数据预处理

使用 Origin Pro 2025 软件对平均 SERS 谱进行平滑、非对称最小二乘法去荧光背景, 裁剪, 将拉曼光谱转换成光谱数据, 对光谱数据归一化处理。

1.9 化学计量学方法

采用 SIMCA-P V14.1 软件进行 PCA 及 OPLS-DA 分析, 采用置换检验 200 次用以判断 OPLS-DA 模型是否过度拟合^[16-17]。基于 PCA 提取出特征值>1; 累计方差贡献率>80.00%的前 6 个主成分, 采用 SPSSAU 在线统计分析平台 (Version 26.0) 进行 LDA 判别分析, 选择数据中前 90.00% 作为训练集, 用于训练拟合判别分析模型; 余下 10.00% 作为测试集, 用于验证模型有效性。获得数据均使用 Origin Pro 2025 软件进行绘图。

1.10 统计学分析

采用 IBM SPSS 25.0 软件进行分析, 不符合正态分布的连续变量数据以中位数与四分位间距表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验统计分析; 符合正态分布的连续变量数据以平均数 $\pm$ 标准差表示, 使用独立样本 *t* 检验; 对分类变量数据采用卡方检验; 相关性分析用 Pearson 相关性检测。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 52 例研究对象, 男 27 例, 女 25 例, 年龄 18~55 岁。牙周炎组共纳入 26 例, 男 13 例, 女 13 例, 年龄 34.50 (24.75, 40.75) 岁, 平均 BMI (21.41 $\pm$ 4.49) kg/m^2 。健康组共纳入 26 例, 男 14 例, 女 12 例, 年龄 28.50 (24.75, 32.25) 岁, 平均 BMI (23.15 $\pm$ 3.37) kg/m^2 。

结果显示, 牙周炎组年龄明显高于健康组 (*P*=0.02), 两组间性别 (*P*=0.78)、BMI (*P*=0.14) 无统计学差异。

2.2 牙周临床指数

牙周炎组 PD、CAL、BOP 阳性位点百分比均显著高于健康组 (*P*<0.001) (表 1)。

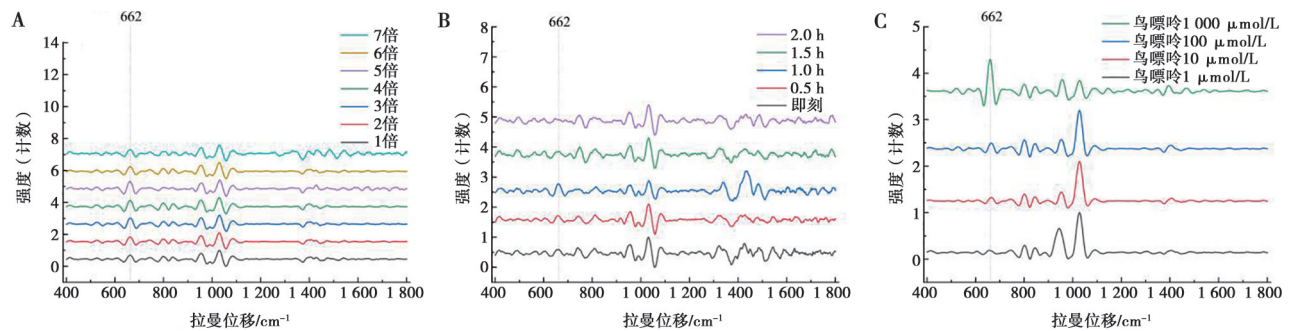
表 1 2 组牙周临床指数

Tab.1 Two groups of periodontal clinical indices			
组别	PD/mm	CAL/mm	BOP 阳性位点百分比
牙周炎组	2.25 (2.09, 2.72)	0.28 (0.09, 1.10)	9.84 (5.88, 13.99)
健康组	1.53 (1.23, 1.67)	0	2.98 (2.23, 6.10)
<i>U</i>	21.00	0	126.50
<i>Z</i>	-5.80	-6.63	-3.88
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 检测条件筛选结果

孵育时间及纳米银溶胶浓度筛选结果显示, 进行归一化后, 浓缩 5 倍的纳米银溶胶、孵育 30 min 时增强效果最好 (图 1、2), 选择该条件用于后续实验。

在该浓度及孵育时间下, 662 cm^{-1} 峰处对应的拉曼强度与浓度显著性正相关 (*P*<0.001), 进一步证明 662 cm^{-1} 为鸟嘌呤特征峰。



A: 不同浓缩倍数纳米银溶胶对增强效果的影响; B: 不同孵育时间对增强效果的影响; C: 不同浓度鸟嘌呤水溶液的 SERS 光谱图。

图 1 检测条件筛选结果

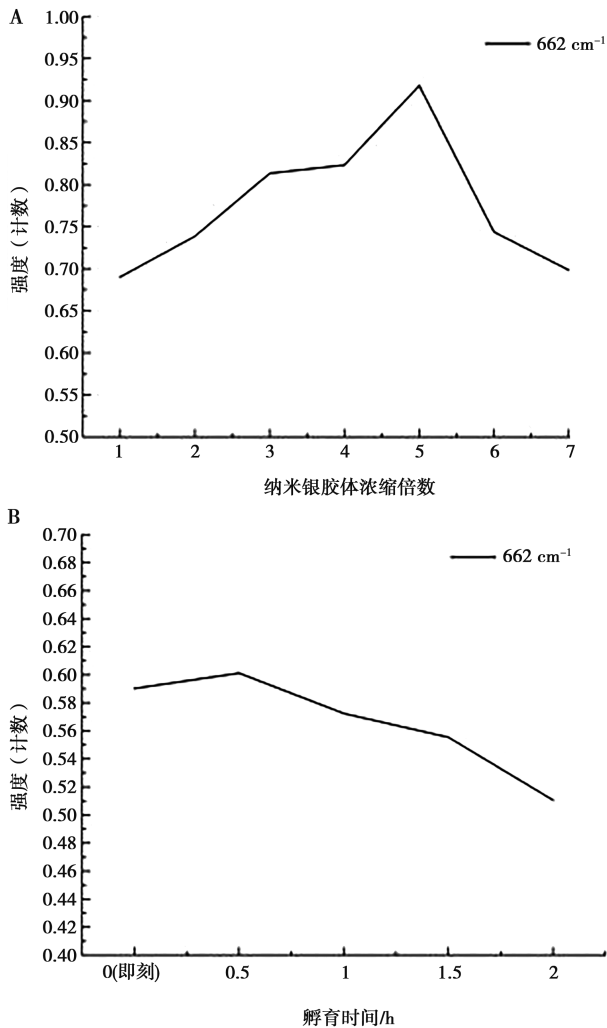
Fig.1 Filter results of detection condition

2.4 初步光谱分析

共得到 130 条健康组 SERS 光谱与 130 条牙周炎组 SERS 光谱, 分别计算健康组及牙周炎组光谱数据的平均值。

如图 3 所示, 健康组与牙周炎组的光谱在 458、498、566、603、648、684、746、1 144、1 184、1 243、1 269、1 316、1 361、1 461、1 587 cm^{-1} 这 15 个峰处的强度差异明显。进一步统计分析发现, 在 458、1 361

cm^{-1} 位移处,健康组强度明显高于牙周炎组;在 498、566、648、684、746、1 461 cm^{-1} 位移处,牙周炎组强度明显高于健康组($P<0.05$)(表 2)。



A:不同浓缩倍数纳米银溶胶对应 662 cm^{-1} 拉曼强度;B:不同孵育时间对应 662 cm^{-1} 拉曼强度。

图 2 662 cm^{-1} 拉曼强度

Fig.2 662 cm^{-1} Raman intensity

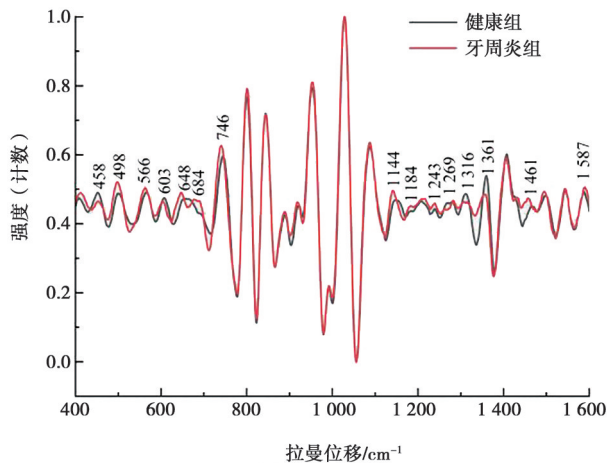


图 3 SERS 光谱图

Fig.3 SERS spectra

表 2 2 组拉曼位移对应强度分析

Tab.2 Intensity analysis of Raman shifts in two groups

拉曼位移/ cm^{-1}	牙周炎组	健康组	<i>P</i>
458	0.45(0.42,0.49)	0.47(0.45,0.49)	0.02
498	0.54(0.50,0.59)	0.49(0.47,0.52)	<0.01
566	0.51(0.50,0.55)	0.49(0.47,0.51)	0.02
603	0.48(0.46,0.50)	0.47(0.46,0.49)	0.18
648	0.49±0.03	0.47±0.02	0.01
684	0.47±0.04	0.44±0.03	<0.01
746	0.60(0.57,0.62)	0.57(0.55,0.60)	0.03
1 144	0.49±0.07	0.46±0.06	0.15
1 184	0.46±0.05	0.44±0.04	0.09
1 243	0.44(0.40,0.46)	0.44(0.40,0.49)	0.26
1 269	0.44(0.40,0.46)	0.44(0.40,0.49)	0.26
1 316	0.48±0.09	0.49±0.04	0.85
1 361	0.48±0.07	0.54±0.05	<0.01
1 461	0.47±0.03	0.45±0.04	0.01
1 587	0.50±0.08	0.50±0.09	0.81

查阅文献,确定牙周炎组和健康组的拉曼位移可能归属,如表 3 所示。

表 3 拉曼位移物质的可能归属

Tab.3 Possible attribution of the material in the Raman shift material

拉曼位移/ cm^{-1}	物质归属
448~461	谷胱甘肽 ^[18]
498	DNA ^[19]
566	色氨酸 ^[20]
603	类固醇 ^[21]
640~675	鸟嘌呤、酪氨酸 ^[17]
684	肌酐、肌酸 ^[14]
746	胸腺嘧啶 ^[22]
1 144	蛋白质 ^[23]
1 150~1 186	环结构、芳香族氨基酸、蛋白质 ^[17]
1 215~1 295	酰胺Ⅲ(随机)、胸腺嘧啶 ^[17]
1 269	酰胺Ⅲ ^[22]
1 315~1 325	酰胺Ⅲ(蛋白质)、C—H 形变 ^[17]
1 361	N-乙酰氨基葡萄糖 ^[24]
1 440~1 475	CH_2 形变 ^[17]
1 587	L-缬氨酸 ^[24]

牙周炎组和健康组在谷胱甘肽、DNA、色氨酸、鸟嘌呤、酪氨酸、肌酐、肌酸、胸腺嘧啶、N-乙酰氨基葡萄糖、 CH_2 形变的拉曼峰强度差异有统计学意义($P<0.05$)。其中鸟嘌呤位于 662 cm^{-1} 的拉曼峰红移至 648 cm^{-1} 。

2.5 PCA、OPLS-DA 及 LDA 分析

从 2.4 结果来看,两组拉曼数据的主要差异集中在 450~750 cm^{-1} 波段,选取波长 450~750 cm^{-1} 的波段进行 PCA 分析。

PCA 结果显示,特征值>1 的 19 个主成分累计方差贡献率为 97.73%,前 6 个主成分即可解释 82.55%的数据变异。PCA 得分图表明,健康组与牙周炎组在 PC1 方向呈现一定分离趋势,提示两组样

本的 SERS 指纹特征存在差异,可进一步构建判别模型实现组区分(图 4)。

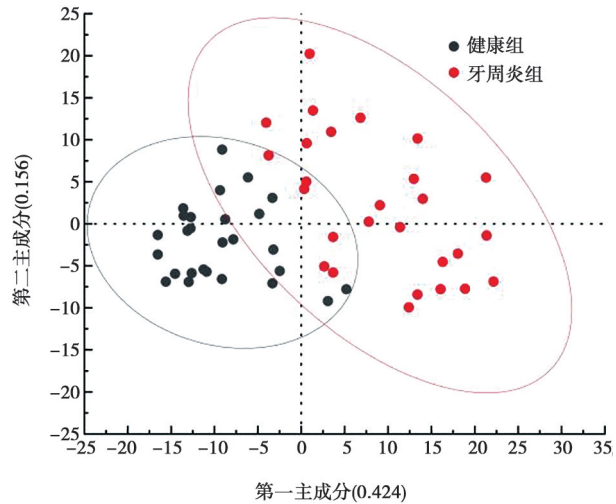


图 4 健康组与牙周炎组 PCA 得分图

Fig.4 PCA score diagram of healthy group and periodontitis group

对两组 SERS 光谱进行主成分分析(PCA)后,进一步采用 OPLS-DA 模型进行有监督模式识别,结果显示健康组与牙周炎组可明显区分,模型拟合效果良好。OPLS-DA 分析显示, $R^2X = 0.57$ 、 $R^2Y = 0.79$ 、 $Q^2 = 0.71$,模型稳定性强(图 5)。置换检验结果 $R^2(0, 0.16)$ 、 $Q^2(0, -0.35)$,表明模型无过度拟合。

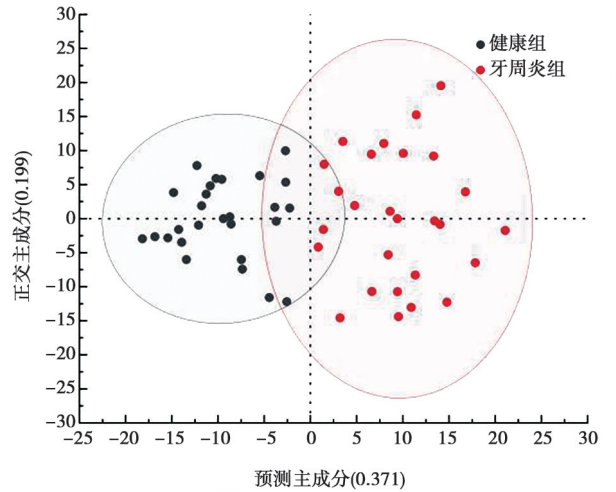


图 5 健康组与牙周炎组 OPLS-DA 得分图

Fig.5 OPLS-DA score diagram of healthy group and periodontitis group

基于 PCA 提取的前 6 个主成分进行 LDA 判别分析结果显示,健康组训练集区分正确率为 91.67%,召回率为 100.00%,F1 为 95.65%,测试集的区分正确率、召回率、F1 均为 100.00%;牙周炎组训练集区分正确率为 100.00%,召回率为 91.67%,F1 为 95.65%,测试集的区分正确率、召回率、F1 均

为 100.00%(图 6)。

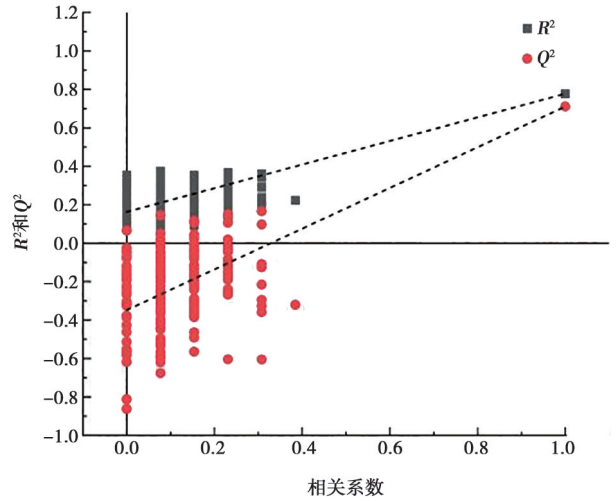


图 6 OPLS-DA 模型置换检验图

Fig.6 OPLS-DA model permutation test plot

3 讨论

近年来,SERS 技术因经济、快速、灵敏、操作简单等优点,已作为一种分析工具在多个研究领域展现出巨大的潜力。2019 年,有学者通过使用 SERS 测量唾液中的唾液酸水平,并证实这一工具辅助诊断牙周炎的可能性^[25]。但唾液酸水平的变化也与癌症进展、中枢神经系统疾病、病毒感染和心血管疾病有关^[26],因此,将其作为标志物诊断牙周炎存在一定局限性。也有学者通过龈沟液的 SERS 分析来区分健康志愿者与牙周炎患者^[27],但龈沟液采集困难,且容易被唾液污染,增加了临床应用的难度。本研究采用唾液样本 SERS 指纹图谱检测的方法,避免了单一标志物检测的局限性,以及结构相似物质拉曼位移重叠导致的定量结果偏差,操作简单,患者接受度高,为 SERS 技术在临床上的应用提供了一定的启发和思考。且 PCA-LDA 分析显示,健康组训练集和测试集的正确率分别为 91.67%、100.00%;牙周炎组训练集和测试集的正确率分别为 100.00%、100.00%,提示拉曼光谱结合数据分析用于识别健康志愿者和牙周炎患者具有可行性。

与其他研究结果一致,本研究中牙周炎组唾液中谷胱甘肽的含量减少^[28]。谷胱甘肽是氧化应激过程中重要的抗氧化剂,谷胱甘肽减少将导致细胞无法有效清除自由基和活性氧,进而可能造成细胞铁死亡,加重牙周炎症进展与牙周组织破坏^[29]。此外,研究结果显示牙周炎患者唾液 DNA 量增高,可能与中性粒细胞释放胞外诱捕网识别、捕获细菌等病原体相关,这些胞外诱捕网由 DNA 骨架与颗粒蛋白组成,在牙周炎中起防御作用^[30]。本研究中,牙

周炎患者唾液样本中色氨酸与酪氨酸含量升高。色氨酸与酪氨酸同属芳香族氨基酸,常被认为与自身免疫性疾病、心血管疾病或慢性炎症相关,这些疾病可能与牙周炎存在相互作用^[31]。鸟嘌呤是嘌呤代谢的中间产物,牙周炎患者唾液中鸟嘌呤水平上升,提示嘌呤降解通路代谢流加速^[32],嘌呤降解水平增高与炎症反应和氧化应激加剧密切相关^[28]。拉曼特征峰受共价键的振动频率影响而导致红移或蓝移现象的发生^[33]。鸟嘌呤特征峰的红移可能与唾液复杂的环境相关,唾液的酸碱度、唾液内含有的极性物质都有可能对分子的结构变化。拉曼峰的漂移现象为物质的识别与定量分析带来了挑战,本次研究光谱数据虽经过归一化处理,仍然有可能受到一定影响,后续可以考虑结合红外光谱、质谱或核磁共振等方法进一步验证。肌酐是评价肾功能的常用指标,牙周炎可能通过炎症反应影响肾功能,从而降低肾脏对肌酐的清除率^[34]。与其他研究一致,肌酸在牙周炎患者唾液中含有量增加^[35]。肌酸在促进 T 细胞发育、活化和巨噬细胞极化中起作用^[36],肌酸的增加可能参与激活牙周炎患者的免疫细胞,从而起到防御作用。N-乙酰氨基葡萄糖具有抗炎、抗氧化、抗癌和免疫调节等功能^[37],有学者认为其可作为诊断口腔鳞状细胞癌的标志物^[38]。N-乙酰氨基葡萄糖的减少可能削弱牙周炎患者的细胞保护能力。 $1\,461\,\text{cm}^{-1}$ 对应 CH_2 形变,而 CH_2 是常见的基团,广泛存在于各种有机物中,本次研究难以区分其对应的物质归属。

本研究唾液样本数量较少,无法对各个分级分期的牙周炎患者唾液样本进行更深入的研究。另外,唾液样本经过冻融的过程,可能与新鲜唾液样本存在差异。本试验两组患者间有明显年龄差异,有研究表明,健康志愿者唾液样本红外光谱特征与年龄之间的相关性较弱^[39],但唾液样本的 SERS 光谱是否受到年龄的影响尚无准确的研究。未来计划进一步扩大唾液样本量,并探索使用便携设备,采用新鲜的唾液样本,结合机器学习,以实现牙周炎快速检测。SERS 技术有望成为筛查牙周炎的新方法。

利益冲突声明:所有作者声明不存在与本研究相关的利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Nascimento GG, Alves-Costa S, Romandini M. Burden of severe periodontitis and edentulism in 2021, with projections up to 2050: The Global Burden of Disease 2021 study[J]. J Periodontal Res, 2024, 59(5): 823-867.

[2] Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis[J]. Int Dent J, 2021, 71(6): 462-476.

[3] Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications [J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 9-18.

[4] Heitz-Mayfield LJA. Conventional diagnostic criteria for periodontal diseases (plaque-induced gingivitis and periodontitis)[J]. Periodontol 2000, 2024, 95(1): 10-19.

[5] Jacobs R, Fontenele RC, Lahoud P, *et al.* Radiographic diagnosis of periodontal diseases: Current evidence versus innovations[J]. Periodontol 2000, 2024, 95(1): 51-69.

[6] Kim MJ, Chae SG, Bae SJ, *et al.* Unsupervised few shot learning architecture for diagnosis of periodontal disease in dental panoramic radiographs[J]. Sci Rep, 2024, 14: 23237.

[7] Chen IH, Lin CH, Lee MK, *et al.* Convolutional-neural-network-based radiographs evaluation assisting in early diagnosis of the periodontal bone loss *via* periapical radiograph[J]. J Dent Sci, 2024, 19(1): 550-559.

[8] Zhang SY, Qi Y, Tan SPH, *et al.* Molecular fingerprint detection using Raman and infrared spectroscopy technologies for cancer detection: A progress review[J]. Biosensors, 2023, 13(5): 557.

[9] Itoh T, Procházka M, Dong ZC, *et al.* Toward a new era of SERS and TERS at the nanometer scale: From fundamentals to innovative applications[J]. Chem Rev, 2023, 123(4): 1552-1634.

[10] Ma H, Pan SQ, Wang WL, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy: Current understanding, challenges, and opportunities [J]. ACS Nano, 2024, 18(22): 14000-14019.

[11] Petersen M, Yu ZL, Lu XN. Application of Raman spectroscopic methods in food safety: A review [J]. Biosensors, 2021, 11(6): 187.

[12] Chen S, Wu HT, Chen C, *et al.* The prognostic prediction of periodontal non-surgery therapy in periodontitis patients based on surface-enhanced Raman measurements of pre-treatment saliva[J]. Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc, 2023, 288: 122150.

[13] Faur CI, Dinu C, Toma V, *et al.* A new detection method of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma based on multivariate analysis of surface enhanced Raman spectra of salivary exosomes [J]. J Pers Med, 2023, 13(5): 762.

[14] Linh VTN, Kim H, Lee MY, *et al.* 3D plasmonic Hexaplex paper sensor for label-free human saliva sensing and machine learning-assisted early-stage lung cancer screening [J]. Biosens Bioelectron, 2024, 244: 115779.

[15] 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.

[16] 刘杰, 汪攀, 汤超, 等. 拉曼光谱在鉴别垂体腺瘤分泌类型中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39(4): 356-361.

[17] 胡珊, 姜伟伟, 顾锋, 等. 表面增强拉曼光谱快速鉴定和鉴别耳念珠菌及其近缘菌[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 145-150.

[18] 凡华. 应用拉曼光谱对鼻咽癌放射治疗急性不良反应进行评估的相关性研究[D]. 成都: 成都医学院, 2024.

- [19] 周清清, 郭景星, 许晴, 等. 拉曼光谱在脑胶质瘤诊疗中的研究与应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(9): 566-570.
- [20] Yang J, Chen XM, Luo CN, *et al.* Application of serum SERS technology combined with deep learning algorithm in the rapid diagnosis of immune diseases and chronic kidney disease[J]. Sci Rep, 2023, 13: 15719.
- [21] Stepanenko T, Sofińska K, Wilkosz N, *et al.* Surface-enhanced Raman scattering (SERS) and tip-enhanced Raman scattering (TERS) in label-free characterization of erythrocyte membranes and extracellular vesicles at the nano-scale and molecular level[J]. Analyst, 2024, 149(3): 778-788.
- [22] 薛丽丽, 李一, 蔡巧玲, 等. 口腔黏膜鳞状细胞癌、上皮异常增生及正常黏膜组织拉曼光谱研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2015, 50(1): 18-22.
- [23] Dastgir S, Rauf S, Nawaz H, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) for the analysis of cell masses of different bacterial strains including *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Bacillus cereus*, and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Plasmonics, 2025, 20(10): 9107-9119.
- [24] De Gelder J, De Gussem K, Vandenabeele P, *et al.* Reference database of Raman spectra of biological molecules [J]. J Raman Spectrosc, 2007, 38(9): 1133-1147.
- [25] Hernández-Cedillo A, García-Valdivieso MG, Hernández-Arteaga AC, *et al.* Determination of sialic acid levels by using surface-enhanced Raman spectroscopy in periodontitis and gingivitis [J]. Oral Dis, 2019, 25(6): 1627-1633.
- [26] Zhu WG, Zhou Y, Guo LJ, *et al.* Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease [J]. Cell Death Discov, 2024, 10: 415.
- [27] Fornasaro S, Berton F, Stacchi C, *et al.* Label-free analysis of gingival crevicular fluid (GCF) by surface enhanced Raman scattering (SERS) [J]. Analyst, 2021, 146(4): 1464-1471.
- [28] 赵紫瑞, 胡乔禹, 齐霞, 等. 代谢组学技术对牙周炎生物标志物、病理机制及与全身关系的评价[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(26): 4239-4245.
- [29] 何毅, 余东升. 铁死亡在牙周炎中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(12): 963-970.
- [30] Kovalčíková AG, Novák B, Roshko O, *et al.* Extracellular DNA and markers of neutrophil extracellular traps in saliva from patients with periodontitis: A case-control study [J]. J Clin Med, 2024, 13(2): 468.
- [31] Balci N, Kurgan Ş, Çekici A, *et al.* Free amino acid composition of saliva in patients with healthy periodontium and periodontitis [J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(6): 4175-4183.
- [32] Barnes VM, Teles R, Trivedi HM, *et al.* Acceleration of purine degradation by periodontal diseases [J]. J Dent Res, 2009, 88(9): 851-855.
- [33] 杨博, 张雅茹, 程碧瑶, 等. 浓度微扰下硝酸水溶液中氢键作用的二维相关拉曼光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2025, 45(4): 958-963.
- [34] 么远, 曹佳佳, 殷悦, 等. Er: YAG 激光在糖尿病肾病并发牙周炎中的应用及对牙周状态、肾功能、龈沟液炎症因子的影响 [J]. 检验医学与临床, 2026, 23(1): 101-105, 111.
- [35] Dai WJ, Ye YH, Mao BY, *et al.* Microbiological and metabolomic analysis of biomarkers for grades A and B in stage II periodontitis [J]. Inflammation, 2025, 48(5): 3206-3218.
- [36] Kazak L, Cohen P. Creatine metabolism: Energy homeostasis, immunity and cancer biology [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(8): 421-436.
- [37] 蒋海云, 陈静龙, 崔小燕, 等. N-乙酰-D-氨基葡萄糖的生理功能及其在畜牧生产中的应用研究进展[J]. 动物营养学报, 2025, 37(6): 3564-3572.
- [38] Panneerselvam K, Rajkumar K, Kumar S, *et al.* Salivary metabolomics in early detection of oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis [J]. Expert Rev Proteom, 2024, 21(7/8): 317-332.
- [39] Bel'skaya LV, Sarf EA, Solomatin DV. Age and gender characteristics of the infrared spectra of normal human saliva [J]. Appl Spectrosc, 2020, 74(5): 536-543.

(收稿日期:2025-11-17)

(本文编辑:汪悦)