

感染性疾病新方法新技术专题 · 论著

CKD5 期透析患者唾液肌酐、尿素和尿酸水平与
肾功能指标的相关性^{*}

王新宇¹, 徐靖劼¹, 张逸彬², 王 凯³, 杨舒羽¹, 纪学聪¹, 孟嘉璇¹, 干 伟^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验
临床医学研究中心, 四川成都 610041; 2. 马边彝族自治县人民医院血液透析中心,
四川乐山 614600; 3. 马边彝族自治县人民医院检验科, 四川乐山 614600

摘 要: **目的** 探究健康人群和慢性肾脏病(CKD)5 期透析患者唾液肌酐(Crea)、尿素(UREA)和尿酸(UA)与其血清水平的相关性。 **方法** 纳入 125 例健康志愿者(健康组)和 25 例透析治疗 CKD5 期患者(透析组)作为研究对象。使用同位素稀释液相色谱-串联质谱法(ID-LC/MS/MS)测定唾液及血清中 Crea 水平,分光光度法检测其他生化指标,采用 Spearman 检验分析唾液和血清中各指标的相关性,采用配对 *t* 检验评估饮食对健康志愿者唾液 Crea、UREA 和 UA 水平的影响。 **结果** 健康组唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平呈正相关($r=0.606, 0.587, 0.551$, 均 $P<0.001$)。餐前和餐后唾液 Crea、UA 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。CKD5 期患者透析前唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平呈正相关($r=0.636, 0.841, 0.855$, 均 $P<0.05$),透析后唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 呈正相关($r=0.770, 0.722, 0.614$, 均 $P<0.01$)。 **结论** 健康人群及 CKD5 期透析患者中,唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平均呈正相关,并且唾液 Crea 与 UA 水平不受饮食影响。唾液检测可为终末期肾病患者提供一种无创、便捷的肾功能评估方法。

关键词: 唾液; 肾功能指标; 慢性肾脏病; 居家检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.007 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2026)15-1834-05 **文献标识码:**A

Correlation between saliva creatinine, urea, and uric acid levels and renal
function indicators in patients with stage 5 CKD on dialysis^{*}

Wang Xinyu¹, Xu Jingjie¹, Zhang Yibin², Wang Kai³, Yang Shuyu¹,
Ji Xuecong¹, Meng Jiaxuan¹, Gan Wei^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University/Clinical Laboratory
Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University/Sichuan Clinical Research
Center for Laboratory Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Hemodialysis Center,
Mabian Yi Autonomous County People's Hospital, Leshan, Sichuan 614600, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Mabian Yi Autonomous County People's
Hospital, Leshan, Sichuan 614600, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between salivary and serum levels of creatinine (Crea), urea (UREA), and uric acid (UA) in healthy individuals and patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) on dialysis. **Methods** A total of 125 healthy volunteers (the healthy group) and 25 patients with CKD stage 5 on dialysis (the dialysis group) were included as the research subjects. The levels of Crea in saliva and serum were determined using isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry (ID-LC/MS/MS), and other biochemical indicators were detected by spectrophotometry. The correlation of each indicator in saliva and serum was analyzed using Spearman's test, and the effect of diet on the levels of saliva Crea, UREA, and UA in healthy volunteers was evaluated using paired *t*-test. **Results** The levels of Crea, UREA, and UA in saliva and serum of the healthy group were significantly positively correlated ($r=0.606, 0.587, 0.551$, all $P<0.001$). There was no statistically significant difference in saliva Crea, UREA, and UA

^{*} 基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFC1283)。

作者简介:王新宇,男,技师,主要从事临床生物化学检验研究。 △ 通信作者, E-mail:2004ganwei@scu.edu.cn。

levels before and after meals ($P > 0.05$). The levels of Crea, UREA, and UA in saliva and serum of CKD stage 5 patients before dialysis were significantly positively correlated ($r = 0.636, 0.841, 0.855$, all $P < 0.05$), and after dialysis, saliva Crea and UREA levels were positively correlated with serum Crea, UREA, and UA levels, with correlation coefficients ($r = 0.770, 0.722, 0.614$, all $P < 0.01$). **Conclusion** In both healthy individuals and patients with stage 5 CKD on dialysis, salivary levels of Crea, UREA, and UA showed significant positive correlations with their respective serum levels. Moreover, salivary Crea, UA levels in healthy volunteers were not affected by diet intake. Saliva testing may serve as a non-invasive and convenient method for assessing renal function in patients with end-stage renal disease.

Key words: saliva; kidney function markers; chronic kidney disease; home testing

慢性肾脏病(CKD)定义为持续超过 90 d 的肾脏结构或功能异常。流行病学数据显示,在亚洲地区约有 4.343 亿成年人患有 CKD^[1]。传统 CKD 患者病情评估多依赖于血液生化指标肌酐(Crea)、尿酸(UA)和尿素(UREA)等指标的检测。临床实践中,多数 CKD 患者需接受长期高频次血液样本采集以监测肾功能以及相关并发症,侵入性采血操作不仅易引发患者焦虑及不适,在血液透析过程中因血容量波动导致的采血困难问题亦不容忽视。唾液是由水分、离子、蛋白质、酶类、激素、抗体及抗菌成分等构成的复杂生物体液,其内含丰富的生物分子与细胞组分^[2]。作为一种非侵入检测样本,与血清标本相比,唾液采集更加安全、无传染血源性疾病的危险;与尿液标本相比,唾液具有可实时采样的优点,因此,唾液作为辅助筛查工具具有较大临床应用潜力。本研究聚焦终末期肾病患者,探究健康人群和 CKD5 期透析患者唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平的相关性。探索唾液 Crea、UREA 和 UA 在终末期肾病患者中肾功能动态监测的应用价值,为 CKD5 期透析患者无创居家评估方案提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2022 年 11 月至 2023 年 6 月参与四川大学华西医院实验医学科口服高脂餐耐量试验(OFTT)的 125 例健康志愿者(健康组)及 2023 年 12 月至 2024 年 1 月于马边彝族自治县人民医院血液透析治疗的 25 例 CKD5 期患者(透析组)作为研究对象。CKD5 期患者诊断严格遵循美国国家肾脏基金会《肾脏病生存质量指南》(K/DOQI)^[3],已接受透析治疗。透析组男 17 例,女 8 例,年龄 28~85 岁,中位年龄 48.6 岁,基础疾病构以高血压肾病为主(20 例),其次为糖尿病肾病(5 例)。肾性贫血与肾性骨病为患者共存并发症(25 例),同时伴有高钾血症 3 例,伴有甲状腺腺功能亢进症 22 例,伴有高磷酸盐血症 20 例,伴有慢性心力衰竭 3 例。健康组男 53 例,女 72 例,年龄 20~61 岁,中位年龄 38.5 岁。健康组排除标准:(1)吸烟、酗酒或药物滥用史;(2)糖尿病、高血压、心血管疾病及甲状腺功能异常;(3)恶性肿

瘤、自身免疫性疾病或家族遗传病史;(4)妊娠期或哺乳期;(5)近期(6 个月内)重大手术、卒中史或高强度运动;(6)口腔疾病。试验前,受试者需遵守标准化准备方案:禁酒 1 周,试验前 72 h 保持低脂饮食,试验前 24 h 避免剧烈运动,并于采样前夜 8 时起禁食。本研究方案经四川大学华西医院伦理委员会批准(伦理审批号:2022 年审 1414 号),符合《赫尔辛基宣言》的原则,所有参与者均签署了书面知情同意书。

1.2 仪器与试剂 使用罗氏全自动生化分析仪 Cobas 8000 c702 和配套试剂(罗氏诊断,德国)进行测定。由于健康样本唾液 Crea 水平普遍低于该仪器最低检测限($5 \mu\text{mol/L}$),唾液 Crea 定量分析采用同位素稀释液相色谱-串联质谱法(ID-LC/MS/MS,迈克生物有限公司),该方法检测灵敏度为 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 。

1.3 方法 使用 Salivette 唾液收集管(Sarstedt, Nümbrecht, 德国),采用旋转口腔棉签法(RMS)收集唾液。受试者取坐位,将无菌棉卷置于舌下,通过舌部运动在口腔双侧轻柔旋转棉卷(每侧 1.5 min),随后以每分钟 6 次的频率交替旋转,全程避免牙齿咬合或机械性破坏棉卷结构。采集完成后,唾液样本即刻于 4°C 条件下以 $3\,000 \text{ r/min}$ 离心 10 min,收集上清液,剩余唾液样本保存于 -80°C 超低温冰箱中保存待测。在采集唾液后 5 min 内抽取受试者静脉血样本,分离血清后立即进行检测或保存。空腹血和唾液采集完毕即给每位健康志愿者提供脂肪耐受性测试餐,餐食在 15 min 内吃完,之后所有受试者在接下来的 4 h 内只饮水。饮水量严格控制在 $1\,100 \text{ mL}$ 以内。试验期间受试者均不得卧床休息或剧烈运动。4 h 后采集唾液血液样本,采集和处理方式与空腹样本一致。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对餐前餐后配对样本数据进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,发现其不符合正态分布,采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以率或构成比表示。采用 Spearman 检验分析唾液和血清指标之间的相关性。使用 GraphPad Prism

9.5 绘制散点图。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康组唾液与血清生化指标的相关性 收集临床常用生化指标,由于唾液中肝功能指标总胆红素、直接胆红素、总蛋白及白蛋白低于检测下限,因此只保留丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)指标。同时,纳入肾功能指标 4 项[Crea、UREA、UA、胱抑素 C(Cys C)],

以及碱性磷酸酶(ALP)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、电解质钠(Na)、钾(K)、氯(Cl)、钙(Ca)、磷(PHOS)等。Spearman 分析结果显示生化,Crea、UREA 和 UA 在唾液样本与血清样本中均呈正相关($r=0.606、0.587、0.551$,均 $P<0.001$),其余指标在唾液样本与血清样本中无相关性($P>0.05$)。见表 1。

表 1 健康组唾液与血清生化指标的相关性分析[$n=125,M(P_{25},P_{75})$]

项目	唾液	血清	r	P
ALT(IU/L)	15(9,21)	15(10,23)	0.053	0.778
AST(IU/L)	45(20,61)	20(18,25)	0.083	0.594
GGT(IU/L)	5(4,8)	14(10,21)	0.077	0.639
Crea($\mu\text{mol/L}$)	2.8(2.1,3.6)	69.0(56.3,82.5)	0.606	<0.001
UREA(mmol/L)	5.3(3.9,6.2)	4.4(3.7,5.4)	0.587	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	156(108,221)	307(263,370)	0.551	<0.001
Cys C(mg/L)	0.28(0.21,0.40)	0.89(0.79,0.93)	0.053	0.829
ALP(IU/L)	10(6,13)	73(62,93)	-0.104	0.584
LDH(IU/L)	255(158,439)	185(161,201)	-0.262	0.082
CK(IU/L)	12(8,19)	78(63,115)	-0.134	0.515
NA(mmol/L)	14.9(12.9,19.6)	139.7(139.1,140.7)	0.054	0.724
K(mmol/L)	17.3(16.1,21.1)	4.08(3.9,4.3)	0.117	0.443
Cl(mmol/L)	20.4(18.5,25.4)	105.2(104.3,106.3)	0.01	0.949
Ca(mmol/L)	1.6(1.4,1.8)	2.4(2.3,2.5)	-0.114	0.457
PHOS(mmol/L)	4.7(4.1,5.3)	1.1(1.1,1.3)	0.183	0.307

2.2 健康志愿者餐前餐后唾液 Crea、UREA 和 UA 水平比较 采集健康志愿者空腹唾液和餐后 4 h 的唾液,结果显示,餐前和餐后唾液 UREA 水平差异有统计学意义($P<0.001$),而唾液 Crea、UA 不受饮食的影响,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 透析前后 CKD5 期患者唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平的相关性 Spearman 分析结果显示,透析后 Crea、UREA 和 UA 水平均降低,透析前后唾

液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平均呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 2 健康志愿者餐前餐后 Crea、UREA 和 UA 水平比较[$n=125,M(P_{25},P_{75})$]

项目	餐前	餐后	Z	P
Crea($\mu\text{mol/L}$)	2.8(2.1,3.6)	2.8(2.2,3.7)	-0.438	0.661
UREA(mmol/L)	5.3 (3.9,6.2)	4.7(3.7,5.6)	-5.747	<0.001
UA ($\mu\text{mol/L}$)	156(108,221)	152(119,200)	-0.655	0.512

表 3 透析前后 CKD5 期患者唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平的相关性分析[$n=25,M(P_{25},P_{75})$]

项目	透析前				透析后			
	唾液	血清	r	P	唾液	血清	r	P
Crea($\mu\text{mol/L}$)	128.0(84.5,169.5)	1 279.6(1 124.4,1 469.5)	0.636	0.020	34.0(25.5,47.5)	491.8(389.5,609.0)	0.770	<0.001
UREA(mmol/L)	32.3(21.9,37.0)	29.5(23.6,34.3)	0.841	<0.001	10.2(8.6,13.8)	10.7(8.2,12.3)	0.722	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	272(182,315)	530(473,574)	0.855	<0.001	15(2,39)	146(130,181)	0.614	0.004

3 讨 论

目前关于肾功能评估的研究多集中于血清或血液传统指标,而对唾液中这些物质的研究仍然相对匮

乏。本研究通过对 125 例健康志愿者和 25 例血液透析患者检测指标分析证实,唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平均呈正相关。这一结果与 Michele 等^[4]、

Giancarlo 等^[5]的研究结果一致。本研究结果显示,健康志愿者唾液和血清 Crea、UREA 和 UA 的 r 均高于 0.55 ($P < 0.001$),这表明唾液 Crea、UREA 和 UA 能够可靠地反映血清水平。值得注意的是,本研究发现唾液 Crea 和 UA 水平不受高脂饮食的影响 ($P > 0.05$)。这些发现可以部分解决了无创检测面临的一个关键问题:样本稳定性与易干扰性。这表明唾液采样可以在非严格空腹状态下进行,极大地提升了其作为便捷筛查工具的可行性,这是对既往研究的补充。本研究另一个新颖性在于探讨了 CKD 5 患者在血液透析这一动态治疗过程中唾液指标的变化。本研究发现,透析组患者透析前后,唾液与血清多项指标均保持高度正相关,这表明唾液检测不仅能用于静态评估,更能动态追踪血液净化治疗的效率及 Crea、UREA 和 UA 清除情况。这有望为未来利用唾液无创、频繁地监测透析患者肾功能水平提供依据。

本研究发现唾液与血清 Crea、UREA 和 UA 水平呈正相关,而其他指标(如 K)不存在相关性,这与先前的某些研究^[5]结果相一致。此外,本研究还发现 CKD5 期患者唾液和血液 Crea、UREA 和 UA 水平相关性强于健康志愿者,表明唾液检测在重症患者监测中可能具有较高的价值。Crea 作为一种常见的生化指标被广泛用于评估肾功能,其水平受肌肉质量、肉类摄入量、肾小管分泌、肾外排泄和 Crea 降解的影响^[6]。因健康人群唾液 Crea 水平较低,处于 $2.1 \sim 3.6 \mu\text{mol/L}$,远低于罗氏全自动生化分析仪 Crea 的检测下限($5 \mu\text{mol/L}$),只有当血液 Crea 水平超过一定阈值时,才能通过超滤转移到唾液^[7],CKD5 期透析患者血清中极高的溶质水平产生了较大的、持续性的浓度梯度。在 Temilola 等^[8]的研究中,CKD 1 期患者的唾液 Crea 与血清无明显相关性,而 CKD 2~5 期患者唾液 Crea 与血清有明显相关性,CKD 5 期患者的相关性最高,能有效识别 $\text{GFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的 CKD 患者。这些研究成果为唾液 Crea 监测终末期肾病患者肾功能指标提供了临床应用可行性。UA 是嘌呤代谢产生的一种有机化合物,血清 UA 升高是肾脏疾病发展和进展的危险因素。有研究证实,人类唾液 UA 水平可以间接反映人类血清 UA 水平^[9]。另外,Riis 等^[10]指出唾液 UA 是一个稳定可靠的指标,不易受血液污染和口腔疾病的影响。本研究中,唾液 UA、Crea 的水平不受进食的影响,从不同方向证明了唾液 UA 的相对稳定的特点。这一结论为终末期肾病患者在任意地点、时间点检测唾液指标以评估其肾功能水平提供了理论支持。近期一项荟萃分析评估了唾液 UREA 检测肾脏疾病的诊断性能,结果表明,唾液 UREA 可能是一种有前途的非侵入性生物标志物,特别是当与血清 UREA 进行基准

测试时^[11]。在本研究中,CKD5 期患者唾液 UREA 水平明显高于健康志愿者,并与血清水平呈正相关。然而,唾液 UREA 水平检测也有一定的局限性,其水平易受牙周病的干扰^[12],并且本研究发现,餐前餐后的唾液 UREA 水平变化大,原因是摄入富含蛋白质的食物会升高血清 UREA 水平,但目前研究无法证明这是否属于随机的波动,因此建议唾液 UREA 检测时被检者处于空腹状态。

随着医疗技术的进步,人们对无创、简便、快速的医学检查诊断方法的需求更加强烈,唾液作为非侵入性样本受到研究者的普遍关注。大量研究表明,唾液标本在检测感染性疾病如乙型肝炎^[13]、艾滋病^[14]、幽门螺杆菌感染^[15]等疾病中发挥重要作用。在其他疾病,如干燥综合征患者中,其唾液样本蛋白多糖 4 (PRG4)水平较健康者显著上调 2.3 倍,且多聚免疫球蛋白受体(PIGR)片段水平显著增加^[16]。另有研究证实,与非糖尿病人群相比,2 型糖尿病人群的唾液流速、唾液 pH 和唾液缓冲能力显著降低^[17]。妊娠期糖尿病患者血清抵抗素和唾液抵抗素水平明显高于对照组^[18]。唾液 DNA、RAN 检测在多种恶性肿瘤如口腔癌^[19]、头颈癌^[20]、胰腺癌^[21]、胃癌^[22-23]、非小细胞肺癌^[24]等疾病中早期诊断、疗效评估与预后监测中也具有显著潜力。上述研究表明,唾液生物标志物可以作为多种疾病诊断指标。

本研究存在一些局限性:首先,虽然本研究纳入了透析前和透析后的 CKD 患者,但只招募了终末期肾病(CKD 5 期)患者且样本量较少。本研究的主要目的在于探讨唾液 Crea、UREA 和 UA 检测方法在 CKD 最危重阶段(即 CKD 5 期)的有效性与特征性表现。CKD 5 期患者体内环境紊乱最为显著,病理生理改变尤为突出,是观察该检测方法的“最佳窗口”。早期 CKD 患者唾液指标变化较轻微,存在较大个体差异,且早期 CKD 患者的唾液 Crea 水平通常低于现有临床检测方法的检测下限,初步探索阶段选择 CKD5 期患者更有助于明确信号趋势。在健康人群中,唾液 Crea 水平通常低于常规生化分析仪(如苦味酸法或酶法)的检测下限。因此,为了准确量化健康个体基底水平的唾液 Crea,并可靠地证明其与血液 Crea 水平的相关性,本研究对健康组唾液 Crea 检测采用了 LC-MS 检测技术。在本研究过程中笔者发现,终末期肾病患者唾液 Crea 水平出现了数量级的提升,其水平 $69.0 \mu\text{mol/L}$ (范围: $56.3 \sim 82.5 \mu\text{mol/L}$)已完全落在了常规临床生化分析仪的线性检测范围内,针对终末期肾病患者唾液 Crea 检测后续的临床推广和基层应用可能无需依赖 LC-MS,未来有望开发并验证基于常规酶法或苦味酸法的快速、低廉的唾液 Crea 检测试剂盒。后续研究将扩大样本数量和范围,考虑涵盖

CKD 不同分期,进一步验证本研究的发现。其次,本研究健康志愿者食用的高脂肪膳食中不含肉类,无法完全模拟日常饮食对唾液成分的影响。未来可建立唾液肾功能指标参考范围,结合机器学习等技术建立唾液检测指标诊断 CKD 的预测模型,进一步开发便携式居家检测仪器。

参考文献

- [1] Liyanage T, Toyama T, Hockham C, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis[J]. *BMJ Glob Health*, 2022, 7(1): e007525.
- [2] Reale M, Gonzales-Portillo I, Borlongan C V. Saliva, an easily accessible fluid as diagnostic tool and potent stem cell source for Alzheimer's Disease: present and future applications[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146535.
- [3] Levey A S, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(2): 137-147.
- [4] Basilicata M, Pieri M, Marrone G, et al. Saliva as biomarker for oral and chronic degenerative non-communicable diseases[J]. *Metabolites*, 2023, 13(8): 889.
- [5] Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, et al. Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 242.
- [6] Kashani K, Rosner M H, Ostermann M. Creatinine: from physiology to clinical application[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 72: 9-14.
- [7] Kovalčíková A G, Pavlov K, Lipták R, et al. Dynamics of salivary markers of kidney functions in acute and chronic kidney diseases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21260.
- [8] Temilola D O, Bezuidenhout K, Erasmus R T, et al. Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 387.
- [9] Han Y, Shi Q, Xu C Y, et al. A convenient sampling and noninvasive dried spot method of uric acid in human saliva: comparison of serum uric acid value and salivary uric acid in healthy volunteers and hyperuricemia patients[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1164: 122528.
- [10] Riis J L, Bryce C I, Martin M J, et al. The validity, stability, and utility of measuring uric acid in saliva[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(6): 583-596.
- [11] Kumaran R, Abdalla M M I, Caszo B A, et al. Saliva urea nitrogen for detection of kidney disease in adults: a meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *PLoS One*, 2025, 20(5): e0324251.
- [12] Gaál Kovalčíková A, Pančíková A, Konečná B, et al. Urea and creatinine levels in saliva of patients with and without periodontitis[J]. *Eur J Oral Sci*, 2019, 127(5): 417-424.
- [13] Gharavi M, Esmaeili M. Evaluation of HBsAg and anti-HBc levels in serum and saliva of patients with hepatitis B[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2020, 34: 101.
- [14] Byrne C M, Johnston C, Orem J, et al. Examining the dynamics of Epstein-Barr virus shedding in the tonsils and the impact of HIV-1 coinfection on daily saliva viral loads [J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(6): e1009072.
- [15] Šelígová B, Lukáč L, Bábellová M, et al. Diagnostic reliability of nested PCR depends on the primer design and threshold abundance of *Helicobacter pylori* in biopsy, stool, and saliva samples[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(2): e12680.
- [16] Das N, Menon N G, de Almeida L G N, et al. Proteomics analysis of tears and saliva from Sjogren's syndrome patients[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 787193.
- [17] Zhou G, Shu X, Long Y, et al. Dental caries and salivary alterations in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dent*, 2024, 150: 105321.
- [18] Gürlek B, Çolak S. Saliva resistin as a screening marker of gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(4): 324-327.
- [19] Goldoni R, Scolaro A, Boccalari E, et al. Malignancies and biosensors: a focus on oral cancer detection through salivary biomarkers[J]. *Biosensors*, 2021, 11(10): 396.
- [20] Araújo A L D, Santos-Silva A R, Kowalski L P. Diagnostic accuracy of liquid biopsy for oral potentially malignant disorders and head and neck cancer: an overview of systematic reviews[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(4): 279-292.
- [21] Bel'skaya L V, Sarf E A, Solomatin D V, et al. Metabolic features of saliva in breast cancer patients[J]. *Metabolites*, 2022, 12(2): 166.
- [22] Zúñiga-Pérez N, Muñoz-Navarro H, Rivera C. Salivary biomarkers for the diagnosis of gastric cancer: a systematic review[J]. *Rev Cient Odontol (Lima)*, 2024, 12(2): e199.
- [23] Swarup N, Cheng J, Choi I, et al. Multi-faceted attributes of salivary cell-free DNA as liquid biopsy biomarkers for gastric cancer detection[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 90.
- [24] Li F, Wei F, Huang W L, et al. Ultra-short circulating tumor DNA (ucstDNA) in plasma and saliva of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2041.