

[文章编号] 1000-1182(2015)06-0651-05

· 综述 ·

## 牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展

吴武超 吴亚菲 赵蕾

口腔疾病研究国家重点实验室 华西口腔医院牙周病科(四川大学), 成都 610041

**[摘要]** 目前已有大量证据支持慢性感染性炎症与癌症的形成有关,慢性牙周炎可能促进了头颈部鳞状细胞癌的发生发展。口腔鳞状细胞癌是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,而牙龈卟啉单胞菌是口腔中引发慢性感染性炎症反应最重要的牙周致病菌;随着分子生物学技术的发展,牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌之间的关系也越来越受到重视。本文就牙周病与口腔颌面部肿瘤,牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌的相关性及可能致病机制在口腔医学领域的研究进展作一综述,以期临床提供帮助。

**[关键词]** 口腔鳞状细胞癌;慢性牙周炎;牙龈卟啉单胞菌

**[中图分类号]** R 780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2015.06.021

**Research progress on the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and oral squamous cell carcinoma** Wu Wuchao, Wu Yafei, Zhao Lei. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Dept. of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** Substantial evidence supports the relationship between chronic inflammation and cancer development. Numerous studies suggest that chronic inflammatory disease, such as periodontitis, contributes to head and neck squamous cell carcinoma development. Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant tumor in the oral and maxillofacial regions. *Porphyromonas gingivalis*, one of the most important pathogens in association with periodontal disease, might have a potential correlation with OSCC. Along with the development of molecular biological techniques, the association between *Porphyromonas gingivalis* and OSCC has been greatly emphasized in recent years. This review summarizes the association between these variables and the potential mechanisms involved in such relationship.

**[Key words]** oral squamous cell carcinoma; chronic periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*

自20世纪90年代证实幽门螺杆菌感染与胃癌的发生存在因果联系以来<sup>[1]</sup>,人们对细菌与肿瘤之间关系的认识有了根本性转变。流行病学研究<sup>[2]</sup>证实,16%~18%的肿瘤由炎症发展而来,炎症与肿瘤的发生具有相关性。口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤,与口咽癌一起位列全身恶性肿瘤的第6位,其中90%以上的口腔癌以口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的形式出现<sup>[3]</sup>。虽然癌症的治疗方法在不断进步,但口腔癌的预后仍较差,5年生存率仅60%左右<sup>[4]</sup>;但早期口腔癌的5年生存率为80%~90%<sup>[5]</sup>,且其治疗方法对局部外形和功能影响较小,因而早发现、早诊断、早治疗是防控口腔癌的最佳

策略。

慢性牙周炎是口腔常见的慢性感染性疾病,越来越多的流行病学调查<sup>[6-7]</sup>显示:牙周炎与癌症,特别是与口腔癌的危险性呈现正相关关系。牙龈卟啉单胞菌是牙周病变区最主要的优势菌,是介导慢性牙周炎局部免疫炎症反应的重要致病菌之一。牙龈卟啉单胞菌具有黏附和侵入牙龈上皮细胞,干扰细胞正常生理代谢,抑制细胞程序性死亡的毒性作用<sup>[8]</sup>,在OSCC发生中的可能作用越来越受到关注。本文就近年来牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间的相关性及其可疑致病机制的研究进展作一综述,以期临床提供帮助。

**[收稿日期]** 2015-05-18; **[修回日期]** 2015-07-25

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81371150);留学回国人员科研启动基金资助项目(2013-693-11-11)

**[作者简介]** 吴武超, 硕士, E-mail: 1185730698@qq.com

**[通信作者]** 赵蕾, 副教授, 博士, E-mail: jollyzldoc@163.com

### 1 牙周炎与OSCC

目前已经证实,慢性牙周炎可引起全身系统性炎症水平的改变,是多种系统性疾病的危险因素,

例如心血管疾病、糖尿病、早产和低出生体重儿等。近年来发现,慢性牙周炎与OSCC之间也存在着一定的关系。一项来自瑞典的病例对照研究<sup>[9]</sup>通过比较132例OSCC患者和320例健康者发现,不良的口腔卫生状况(OR=5.3)和牙缺失(OR=3.4)是OSCC的重要危险因素,而定期的口腔诊疗可降低口腔癌的发生风险。Rezende等<sup>[10]</sup>通过横断面研究发现,约76%的OSCC患者可检出探诊深度为6 mm以上的牙周袋,而这一比例在正常组仅为10%,提示OSCC与牙周病之间可能存在关联。Tezal等<sup>[11]</sup>的研究进一步证实了这一猜测,该研究比较了266例头颈部鳞状细胞癌患者和207例健康者的牙槽骨影像学改变,结果发现,调整其他因素后,牙槽骨每丧失1 mm,发生头颈部鳞状细胞癌的风险增加4.36倍,并且这一相关性在OSCC中的表现较口咽部和喉部鳞状细胞癌更为明显。该研究认为:牙周炎患者罹患低分化鳞状细胞癌的可能性高于非牙周炎患者,慢性牙周炎是头颈部鳞状细胞癌,特别是OSCC的独立危险因素。Moergel等<sup>[12]</sup>的研究也得出了类似的结论,并认为治疗牙周病可降低OSCC的患病风险。2014年,Yao等<sup>[13]</sup>通过Meta分析评价牙周炎与口腔癌相关性,结果发现,暴露于慢性牙周炎的人群罹患口腔癌的风险增加了2.66倍。Wen等<sup>[14]</sup>通过队列研究也发现,牙周炎患者患口腔癌的概率增加,是口腔癌的一个高风险因素,并认为治疗牙周炎可能是预防口腔癌的重要措施。

## 2 牙龈卟啉单胞菌与OSCC

目前已有大量研究表明牙周炎与OSCC之间有着密切关系。慢性牙周炎是口腔细菌感染引起的炎症性疾病,口腔微生物在牙周炎引起的组织炎症和破坏中发挥重要作用,而学者们<sup>[15-16]</sup>也发现,口腔微生物与口腔肿瘤的发生发展同样有密切的关系。牙龈卟啉单胞菌作为牙周炎的优势菌,与OSCC之间关系的研究逐渐成为热点之一。目前牙龈卟啉单胞菌与OSCC是否具有相关关系仍无定论,但多数研究倾向于两者之间存在关联。1998年,Nagy等<sup>[17]</sup>通过培养法比较了21例OSCC患者的癌变组织和正常组织表面的微生物构成,结果发现:OSCC表面的厌氧菌和需氧菌的含量明显升高,其中厌氧卟啉单胞菌属的变化最为明显,提示这一微生物菌属含量的升高可能与癌症的形成存在联系。但是Hooper等<sup>[18-19]</sup>在后来的两项研究中,分别使用细菌培养联合16sRNA基因测序法或免疫荧光原位杂交法检测OSCC患者的肿瘤组织和正常黏膜,均未发现肿瘤

组织中的细菌特异性改变,且在肿瘤区域内未检测出牙龈卟啉单胞菌;但是Hooper等<sup>[18-19]</sup>的研究存在样本量较少和样本处理缺陷等问题。2005年,Mager等<sup>[20]</sup>分析了45位OSCC患者和229例非OSCC对照组的唾液样本,期望从40种细菌中筛选获得OSCC的诊断性微生物标记,结果显示:牙龈二氧化碳嗜纤维菌、产黑普氏菌、轻型链球菌和牙龈卟啉单胞菌的含量均升高,但由于OSCC组样本量较少,牙龈卟啉单胞菌的升高并无统计学意义,还不能与前3种细菌一起作为OSCC的唾液微生物标记;尽管如此,作者仍认为应关注牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间的可能联系。2011年,Katz等<sup>[21]</sup>对OSCC患者的癌变组织和健康人牙龈组织中牙龈卟啉单胞菌和格氏链球菌进行免疫组织化学染色分析,结果发现:OSCC组的牙龈卟啉单胞菌含量明显高于对照组,而格氏链球菌在两组间则无明显差异;恶变组织中牙龈卟啉单胞菌的染色密度为格氏的2倍以上,在低分化OSCC中牙龈卟啉单胞菌的滴度更高。常春荣等<sup>[22]</sup>对我国OSCC患者的样本进行分析后发现,牙龈鳞状细胞癌中牙龈卟啉单胞菌的检出率约为45%,舌鳞状细胞癌中约为40%,而正常牙龈组织中的检出率约为20%,OSCC与正常组织的检出率差异具有统计学意义;该研究认为,牙龈卟啉单胞菌与OSCC存在相关关系,且组织中牙龈卟啉单胞菌的含量与恶性肿瘤的转移呈正相关。2012年,Ahn等<sup>[23]</sup>通过前瞻性队列研究发现,牙周炎和非牙周炎患者体内牙龈卟啉单胞菌含量与口腔消化道肿瘤的发病风险相关,抗牙龈卟啉单胞菌血清抗体IgG水平与口腔消化道肿瘤死亡率呈正相关关系,该研究进一步说明牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间的可能相关性,并认为该菌可增加肿瘤患者的死亡率,为进一步研究牙龈卟啉单胞菌与肿瘤之间的关系提供了有力依据。

作为多致病因素的OSCC,迄今为止还没有明确的证据证明牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间的因果关系,可能牙龈卟啉单胞菌仅是OSCC的一个协同致病因素。要证实二者之间的确切关系,还需更多大样本的研究加以佐证。

## 3 牙龈卟啉单胞菌促进OSCC发生的可能机制

尽管目前有关牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间致病机制的直接研究还较少,但学者普遍认同牙龈卟啉单胞菌具有抑制宿主细胞凋亡,改变局部炎症环境的致病作用。肿瘤的发生发展与这两者之间存在密切联系,间接提示牙龈卟啉单胞菌促进OSCC发生的可能机制。

### 3.1 牙龈卟啉单胞菌与上皮细胞凋亡

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,原癌基因被激活,凋亡调节基因和修复基因被改变,致使细胞凋亡受到抑制,使其克隆性异常增生而形成的新生物。牙龈卟啉单胞菌具有快速黏附和侵入口腔上皮细胞的能力,内化入上皮细胞的牙龈卟啉单胞菌除了能够躲避宿主的免疫防御攻击,完成细胞内繁殖和细胞间感染扩散外,还可以通过激活细胞内信号转导通路或分泌毒性产物来抑制细胞的凋亡<sup>[24]</sup>;此外,牙龈卟啉单胞菌还可抑制化学因素引起的细胞凋亡以及加快细胞周期从而提高其致癌作用。

目前已经证实的牙龈卟啉单胞菌抗凋亡作用机制包括以下几个方面。1)内化于牙龈上皮细胞内的牙龈卟啉单胞菌聚集于细胞核周围,通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B, PKB, 又称为Akt)信号通路,进而磷酸化促凋亡蛋白Bad (Bcl-x1/Bcl-2 associated death promoter),使其形成一种非活性状态存在于细胞质中,这样促凋亡蛋白Bad含量减少,使线粒体表面抗凋亡因子B淋巴瘤/白血病-2蛋白(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)与促凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的比值上升,进而抑制细胞色素氧化酶C的释放,抑制细胞凋亡<sup>[25]</sup>。2)牙龈卟啉单胞菌通过激活Akt和酪氨酸激酶/信号传导及转录激活子(janus tyrosine kinase/signal transducers and activators of transcription, Jak/Stat)双重信号通路抑制半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)活化,阻断caspase-3升高引起的线粒体膜通透性升高引发的线粒体固有凋亡途径;该菌还可激活Jak/Akt/Stat3信号通路,促进Stat3等基因的表达,使抗凋亡蛋白Bcl-2、肿瘤形成相关基因c-Myc (cellular homologue of avian myelocytomatosis virus oncogene)、凋亡抑制基因Survivin等表达水平上调,抑制线粒体固有的凋亡方式,使细胞凋亡受到抑制,细胞生长周期加快<sup>[8]</sup>。3)牙龈卟啉单胞菌能激活经典信号通路——磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/Akt信号通路,活化的Akt通路可激活核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的表达,NF-κB参与了抗凋亡、促进血管再生和肿瘤细胞入侵等一系列过程;NF-κB表达后还进一步促进抗凋亡因子(cellular inhibitor of apoptosis protein, cIAP)-1和cIAP-2的表达,从而抑制细胞凋亡,促进肿瘤的生长<sup>[26]</sup>。4)牙龈卟啉单胞菌可以上调miRNA-203的表达水平,通过抑制负性调节分子——细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3)的功能来抑制细胞凋亡<sup>[27]</sup>。5)入侵到细胞内的牙龈卟

啉单胞菌能够分泌具有三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶功能样的二磷酸核苷激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDK)作用于细胞外ATP,阻断其与嘌呤受体P2X7(purinergic receptor-7)结合,进而抑制ATP依赖的细胞凋亡<sup>[28]</sup>,改变细胞的正常生长周期,从而提高致癌作用。

### 3.2 牙龈卟啉单胞菌与局部炎症微环境

慢性炎症能够促进肿瘤的形成。牙龈卟啉单胞菌作为一种重要的牙周致病菌,可诱发牙周组织的慢性炎症,而长期的慢性炎症刺激可形成有利于OSCC发生的炎症微环境。

牙龈卟啉单胞菌引起细胞周围形成炎症微环境的方式主要有以下几点。1)牙龈卟啉单胞菌通过配体与宿主细胞膜上Toll样受体(Toll-like-receptor, TLR)-2和TLR-4结合,再通过细胞内信号传导途径活化NF-κB,诱导细胞因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1α、IL-6、IL-8的表达,表达后的细胞因子可形成促进肿瘤生长和进展的炎症微环境,长期的炎症破坏诱发细胞更新修复缺损组织,修复过程中致癌物质或巨噬细胞可引起细胞DNA损伤,细胞的增殖分化出现紊乱,为OSCC的形成和转移创造条件<sup>[29]</sup>。2)NF-κB是调节细胞基因转录的关键因子,参与多种基因的转录调控,炎症引起的NF-κB活性失控与部分肿瘤的发生密切相关。当NF-κB在细胞核被不恰当地激活而不能返回细胞质时,其功能可异常增高,改变细胞的正常信号转导,促进细胞癌变;NF-κB还可上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,诱导肿瘤血管形成,同时促进尿激酶(urokinase plasminogen activator, uPA)合成,参与OSCC的浸润转移<sup>[30]</sup>。3)牙龈卟啉单胞菌诱导牙龈上皮细胞和鳞状细胞癌细胞表面B7-H1和B7-DC受体的表达,B7-H1可提高调节性T细胞的生成,此种T细胞可抑制杀伤T细胞的功能,可帮助肿瘤细胞达到免疫逃避,促进肿瘤细胞的淋巴结转移<sup>[31]</sup>。4)牙龈卟啉单胞菌可与蛋白酶活性受体(protease-activated receptor, PAR)-2<sup>[32]</sup>和PAR-4作用,促进二者的基因表达。PAR-2可活化NF-κB,使NF-κB表达量增加;而PAR-4可以促进细胞外信号调节酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和p38的磷酸化,NF-κB、磷酸化的ERK1/2和p38可以促进前基质金属蛋白酶9(inactive precursor of matrix metalloproteinase 9, proMMP9)表达上升,而牙龈卟啉单胞菌可以进一步分泌牙龈素促进proMMP9活化,形成有活性的基质金属蛋白酶9,参

与破坏细胞周围基质,促进细胞周围炎症反应,进而促进OSCC细胞的入侵和转移<sup>[33]</sup>。5) 牙龈卟啉单胞菌的代谢产物牙龈素对牙龈卟啉单胞菌的定植和入侵牙龈上皮细胞有重要作用。少量呈外分泌形式分泌到牙龈卟啉单胞菌细胞外的牙龈素可发挥细胞毒性效应,刺激人体内皮细胞分泌IL-8,促进肿瘤区域的血管形成增多,促进肿瘤生长;并且可通过降解T细胞表面受体改变T细胞功能,阻碍细胞免疫,从而增强了OSCC的免疫逃避<sup>[34]</sup>。

牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间机制的研究尚不多见,具体关细节还不十分明确。然而,OSCC形成的细胞生长周期脱离机体控制,其抗凋亡特性可能与牙龈卟啉单胞菌感染后激活细胞内抗凋亡机制有关。此外,牙龈卟啉单胞菌感染所导致的细胞外长期慢性炎症微环境也可能引起细胞的基因突变,使原癌基因激活从而诱发癌症。因此有理由大胆推测:牙龈卟啉单胞菌的多种致病机制可能参与了OSCC的形成,可能是慢性牙周炎与OSCC间存在相关性的“桥梁介质”之一。

#### 4 研究展望

目前已有大量研究发现牙龈卟啉单胞菌和OSCC之间存在相关性,在OSCC组织中牙龈卟啉单胞菌含量升高,然而牙龈卟啉单胞菌检出量的升高与鳞状细胞癌的形成孰因孰果仍未证实,要确定牙龈卟啉单胞菌在OSCC病因学中的作用还需要更大样本的前瞻性队列研究。牙龈卟啉单胞菌导致OSCC的可能机制中,Akt信号通路在控制细胞凋亡和形成炎症微环境过程中起着重要作用,但迄今为止对OSCC组织细胞中关于Akt信号通路的研究尚不充足,大多数研究仅基于正常组织,而要对OSCC的细胞发生机制进行深入探讨,其内部的分子信号通路研究必不可少。对OSCC的机制研究具有深远意义,可为OSCC的防治开辟新的方向,进而提高人群的健康水平和生活质量。

#### [参考文献]

- [1] Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, et al. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma[J]. *Cancer Lett*, 2011, 305(2):228-238.
- [2] Danaei G. Global burden of infection-related cancer revisited[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6):564-565.
- [3] Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, et al. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(8):633-641.
- [4] Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions[J]. *Int J Oral Sci*, 2013, 5(2):59-65.
- [5] 李金忠, 李鑫, 郑家伟. 早期口腔癌检查及诊断方法的研究进展[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 10(6):516-521.
- [6] 曾宪涛, 高岭, 刘得玺, 等. 牙周病与口腔癌相关性的Meta分析[J]. *湖北医药学院学报*, 2012, 31(5):390-394.
- [7] Gondivkar SM, Gondivkar RS, Gadbaile AR, et al. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures[J]. *Exp Oncol*, 2013, 35(3):163-167.
- [8] Mao S, Park Y, Hasegawa Y, et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*[J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(8):1997-2007.
- [9] Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden[J]. *Acta Otolaryngol*, 2005, 125(12):1327-1336.
- [10] Rezende CP, Ramos MB, Daguila CH, et al. Oral health changes in with oral and oropharyngeal cancer[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2008, 74(4):596-600.
- [11] Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(9):2406-2412.
- [12] Moergel M, Kämmerer P, Kasaj A, et al. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma—a retrospective case control study[J]. *Head Face Med*, 2013(9):39.
- [13] Yao QW, Zhou DS, Peng HJ, et al. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):7073-7077.
- [14] Wen BW, Tsai CS, Lin CL, et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study [J]. *QJM*, 2014, 107(4):283-290.
- [15] Whitmore SE, Lamont RJ. Oral bacteria and cancer[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(3):e1003933.
- [16] 葛阳, 程磊, 周学东. 口腔微生物与肿瘤关系的研究进展 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2014, 32(5):527-531.
- [17] Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, et al. The microflora associated with human oral carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 1998, 34(4):304-308.
- [18] Hooper SJ, Crean SJ, Lewis MA, et al. Viable bacteria present within oral squamous cell carcinoma tissue[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(5):1719-1725.

- [19] Hooper SJ, Crean SJ, Fardy MJ, et al. A molecular analysis of the bacteria present within oral squamous cell carcinoma [J]. J Med Microbiol, 2007, 56(12):1651-1659.
- [20] Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects[J]. J Transl Med, 2005(3):27.
- [21] Katz J, Onate MD, Pauley KM, et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma [J]. Int J Oral Sci, 2011, 3(4):209-215.
- [22] 常春荣, 刘俊超, 潘亚萍. 牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌相关性研究[C]//中华口腔医学会. 第十次全国牙周病学学术会议论文摘要汇编. 长春: 吉林大学口腔医院, 2014:138.
- [23] Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(5):1055-1058.
- [24] Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis*-host interactions: open war or intelligent guerilla tactics[J]. Microbes Infect, 2009, 11(6/7):637-645.
- [25] Yao L, Jermanus C, Barbeta B, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection sequesters pro-apoptotic Bad through Akt in primary gingival epithelial cells[J]. Mol Oral Microbiol, 2010, 25(2):89-101.
- [26] Amiri KI, Richmond A. Role of nuclear factor-kappa B in melanoma[J]. Cancer Metastasis Rev, 2005, 24(2):301-313.
- [27] Moffatt CE, Lamont RJ. *Porphyromonas gingivalis* induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells[J]. Infect Immun, 2011, 79(7):2632-2637.
- [28] Yilmaz O, Yao L, Maeda K, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(4):863-875.
- [29] Rhodus NL, Ho V, Miller CS, et al. NF-kappaB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(1):42-45.
- [30] Loercher A, Lee TL, Ricker JL, et al. Nuclear factor-kappaB is an important modulator of the altered gene expression profile and malignant phenotype in squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64(18):6511-6523.
- [31] Groeger S, Domann E, Gonzales JR, et al. B7-H1 and B7-DC receptors of oral squamous carcinoma cells are up-regulated by *Porphyromonas gingivalis*[J]. Immunobiology, 2011, 216(12):1302-1310.
- [32] Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(1):131-145.
- [33] Inaba H, Amano A, Lamont RJ, et al. Involvement of protease-activated receptor 4 in over-expression of matrix metalloproteinase 9 induced by *Porphyromonas gingivalis*[J]. Med Microbiol Immunol, 2015, 204(5):605-612.
- [34] 张瑞, 孙卫斌. 牙龈素在牙龈卟啉单胞菌生长及牙周致病过程中的作用[J]. 口腔生物医学, 2014, 5(2):100-102.

(本文编辑 吴爱华)

## 《华西口腔医学杂志》和《国际口腔医学杂志》 官方微信公众平台正式开通

为适应新媒体的发展,满足作者、读者的新需要,《华西口腔医学杂志》和《国际口腔医学杂志》官方微信公众平台正式开通。该平台是基于移动互联技术与微信公众应用而开发的新一代基于移动终端的综合服务平台,可以帮助读者、作者在微信客户端上实现以下功能:1)网刊管理:通过微信查看当期文章、过刊浏览、推送文章、最新录用;2)稿件管理:通过微信进行论文检索、作者查稿、审稿通知、稿件查询;3)关于我们:网站新闻、期刊介绍、投稿须知、编委会和联系我们。

欢迎作者、读者、审稿人及广大师生关注《华西口腔医学杂志》和《国际口腔医学杂志》。微信用户可以通过扫描杂志封面的二维码或搜索微信公众账号“华西口腔医学杂志”和“国际口腔医学杂志”,以及微信号“hxkqyxzz”和“gjkqyxzz”,选择关注并享用期刊为您推出的微信公众平台服务。

《华西口腔医学杂志》编辑部  
《国际口腔医学杂志》编辑部