

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.04.014

· 综述 ·

牙周病与自噬相关性研究进展

刘洋 综述; 赵月萍 审校
暨南大学口腔医学院, 广东 广州(510632)

【摘要】 牙周病是口腔疾病中的常见病、多发病,其病因学及治疗方法的研究一直倍受关注。牙周病的发生发展受多种致病因素影响,以牙菌斑生物膜为始动因子,受其他局部刺激因素和全身因素共同调控。其中牙周致病菌如何破坏牙周组织及危险因素在牙周病进程中发挥作用的分子机制仍不明确。自噬是真核生物普遍存在的自我调节机制,是细胞自体吞噬、消化的代谢过程。自噬涉及多种细胞和组织活动,包括细胞应激、内源性和外源性细胞成分清除、发育、衰老和癌症。近期研究表明,自噬与炎症反应之间存在密切联系。本文对牙周病与自噬相关性的研究进展进行简要综述,为进一步研究从自噬角度治疗牙周病的新方法提供参考。

【关键词】 牙周病; 病因; 细胞; 自噬; 菌斑微生物; 吸烟; 治疗

【中图分类号】 R781.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)04-0268-05

【引用著录格式】 刘洋,赵月萍.牙周病与自噬相关性研究进展[J].口腔疾病防治,2018,26(4):268-272.

Research advances in the correlations between periodontal disease and autophagy LIU Yang, ZHAO Yueping. Stomatology College of Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: ZHAO Yueping, Email: 13450488226@163.com, Tel: 0086-20-38688183

【Abstract】 Periodontal disease is a common and frequently occurring oral disease, with numerous investigations on periodontitis etiology and treatment. The development of periodontal disease is affected by many factors, including local stimulation and systemic risk factors, and dental plaque biofilm is regarded as an initial factor. The molecular mechanisms of how dental plaque biofilm and other risk factors regulate the development of periodontal disease remain unclear. Autophagy is a ubiquitous self-regulating mechanism of eukaryotes and a process of cell self-phagocytosis and digestion. Autophagy is a complex process, involving a variety of cellular and tissue activities, including cellular stress, clearance of endogenous and exogenous cellular components, development, aging and cancer. Recent studies have shown that autophagy is closely related to inflammation. This paper addresses recent research advances in understanding the correlations between periodontal disease and autophagy to provide a reference in the study of new methods to treat periodontal disease from the perspective of autophagy in the future.

【Key words】 Periodontal disease; Etiology; Cell; Autophagy; Dental plaque biofilm; Tobacco smoking; Treatment

牙周病是口腔疾病中的常见病,包括累及牙龈组织的牙龈病和波及深层牙周组织的牙周炎。

牙周病的发生发展受多种致病因素影响,主要被认为是一种炎症性疾病,以牙菌斑生物膜为始动因子,受其他局部刺激因素和全身因素共同调控。而牙周致病菌如何破坏牙周组织及危险因素在牙周病进程中发挥作用的分子机制仍不明确。本文对国内外牙周病与自噬相关性的研究进展予以综述,望能对牙周病病因予以进一步阐述,为以后从自噬角度开发治疗牙周病的新方法提供参考。

【收稿日期】 2017-09-08; **【修回日期】** 2017-10-10

【基金项目】 广东省海洋经济创新发展区域示范专项项目(GD2012-B01-005);广州市科技计划项目(201508020001)

【作者简介】 刘洋,医师,硕士, Email: oceana_liu@hotmail.com

【通信作者】 赵月萍,主任医师,硕士, Email: 13450488226@163.com

1 自噬

自噬与炎症反应之间存在密切联系。自噬是真核生物普遍存在的自我调节机制,是细胞自体吞噬、消化的代谢过程,也就是俗称的“自己吃自己”过程,在细胞自我保护和生存等过程中发挥关键作用。自噬不仅存在于生理情况下的细胞质成分循环中,以维持细胞内稳态;而且在细胞处于低氧、饥饿等应激条件下发挥作用,以应对不利环境^[1-2]。

自噬具有两面性,一方面在应激条件下,细胞通过激活、调节自噬水平,清除细胞内异常的蛋白聚集体、氧化脂质、受损细胞器或入侵的病原体等物质,起到自我保护作用,是一种保护性细胞反应^[3-4];另一方面,自噬同样被认为是细胞凋亡过程中的一节,与细胞凋亡有关,过度的自噬会导致细胞死亡。细胞自噬的两面性在牙周病中也有体现,有研究表明自噬是牙周病发生发展过程中的一个重要机制^[5]。

自噬是一个重要的细胞过程,涉及多种细胞和组织活动,包括细胞应激、内源性和外源性细胞成分清除、发育、衰老和癌症^[6]。在细胞自噬的研究中,检测自噬体的数量及自噬标志蛋白的表达等方式往往被用来评价自噬水平。自噬体是双层膜包被的圆形或椭圆形结构,内含细胞质、蛋白质、损伤细胞器等^[7]。参与自噬过程的基因,被称为自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)。自噬标志蛋白主要有:微管相关蛋白1轻链3(Microtubule-associated protein1 light chain 3, LC3), p62/SQSTM1 蛋白(sequestosome 1, p62), beclin1 蛋白等。LC3是常见的哺乳动物自噬标志物,存在两种形式,自噬启动时,LC3-I 会酶解掉一小段多肽,转变为自噬体膜型即 LC3-II,胞浆型 LC3-II/I 比值的大小可估计自噬水平的高低^[8]。p62是自噬选择性底物,参与自噬溶酶体系统降解过程,通常作为自噬流的监测指标,表达量与自噬功能呈负相关^[9]。

2 牙周病与自噬

2.1 菌斑微生物与自噬

菌斑微生物对牙周病的发生来说必不可少,但并不是必然。目前普遍认为牙周病是细菌、宿主和环境等因素共同作用、是多种致病因子共同破坏了原有牙周生态系的动态平衡而发生的疾病。

2.1.1 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 牙龈卟啉单孢菌是主要的牙周致病菌之一,产生的LPS通过激活 toll 样受体途径影响牙周病的发生发展,是关键致病因素之一^[10]。线粒体产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)是自噬的信号分子,在不同的情况下,引导细胞存活或死亡。Bullon 等^[11]通过比较牙周炎患者与正常人外周血发现,牙周炎患者外周血淋巴细胞自噬基因表达增加,ROS 水平升高,两者之间呈显著正相关。LPS使 ROS 和辅酶 Q10 水平升高,诱发线粒体功能障碍,主要表现为蛋白表达低、线粒体质量丧失、膜电位受损,这可能是牙周炎患者氧化应激发生的原因。ROS 的产生和氧化应激同样在自噬的发展中起着重要作用^[12]。人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblasts, HGFs)受 LPS 作用时,自噬相关 mRNA 和蛋白表达增加,表明 LPS 诱导线粒体功能障碍后激发自噬使 ROS 水平升高^[5]。此外,溶酶体和自噬标记蛋白(β -半乳糖苷酶、LC3)在受 LPS 刺激的细胞中高表达,这表明接触 LPS 后细胞溶酶体增多,通过电子显微镜观察,可见到层状体和自噬体吞噬线粒体。总的来说,LPS 可刺激 HGFs 增加线粒体 ROS 和自噬基因的表达,造成线粒体损伤,线粒体损伤进一步促进 ROS 的产生,导致一个恶性循环,最终细胞坏死,炎症发生。

2.1.2 丁酸盐 过度自噬会导致细胞死亡。口腔卫生不佳时,大量细菌存在于牙周缝隙中,细菌与牙周组织细胞处于同一牙周生态系,一般情况下牙周环境处于动态平衡。龈沟液的液体成分主要来源于血清,其他成分分别来自血清、邻近牙周组织及细菌。龈沟液不仅具有促进上皮附着于牙面的作用,且能提供龈下细菌的营养。当细菌数量较多时,人牙龈上皮细胞(human gingival epithelial cells, hGECs)处于相对营养匮乏的状态,很容易发生细胞凋亡。成熟的 G⁻ 菌会分泌丁酸盐,丁酸盐可能是牙周病的诱发因素,诱导 hGECs 的自噬及凋亡^[13]。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein 1, HMG-1)有促炎作用,在牙周病患者的龈沟液中浓度高^[14]。HMG-1 可能位于牙龈缝隙上皮细胞胞浆内,牙龈缝隙含有富含丁酸盐的成熟牙菌斑^[15]。丁酸盐可增加乙酰化 HMG-1,并增加其在细胞质中的存在。这一结论与 HMG-1 在牙周袋牙龈上皮细胞胞浆中的表达一致^[16]。胞浆中的乙酰化 HMG-1 很容易从经丁酸诱导而发生自噬性细胞死亡的牙龈上皮细胞中释放出来。细胞外 HMG

-1 作为炎症和免疫反应的诱导因子,可能在牙周炎症的发生和发展中起重要作用。

龈沟液是牙周细菌生物膜的营养来源,细菌获取营养的同时,牙周正常细胞则处于一种饥饿状态。饥饿与成熟 G⁻菌分泌的丁酸盐同时作用会导致 hGECs 的凋亡。在丁酸盐作用下,饥饿状态的细胞死亡率显著升高,是非饥饿状态的 2~4 倍。丁酸盐与饥饿共同作用,诱导 AMP 依赖的蛋白激酶(5' AMP-activated protein kinase, AMPK)激活,导致细胞自噬,最终死亡。在饥饿状态下,丁酸诱导 LC3b 的表达,导致细胞过度兴奋,增强对细胞内大分子物质和细胞质的消化,从而诱导细胞凋亡。非饥饿状态下,丁酸的刺激导致局限的细胞自噬,不诱导细胞凋亡^[17]。因此可推测,细胞处于非饥饿状态时,单纯的菌群刺激不能引发牙周病。有研究表明 hGECs 易受到一定浓度的丁酸盐诱导发生自噬性死亡^[13]。丁酸盐可能在杀死 hGECs 和破坏牙龈上皮屏障的完整性中起着重要的作用。丁酸盐可诱导 T、B 淋巴细胞凋亡,刺激中性粒细胞炎性细胞因子释放。一旦上皮的完整性被破坏,丁酸盐可渗入底层高度血管化的结缔组织中,从而诱导 T、B 淋巴细胞凋亡,中性粒细胞释放细胞因子。由此进一步说明丁酸盐是牙周病的引发剂和诱导剂之一。该研究还观察到,丁酸盐诱导的细胞自噬性凋亡显示坏死的特征,包括细胞膜完整性的破坏和细胞膨胀,而细胞膜的破坏可能导致 HMG-1 从细胞中漏出。

总之,这些研究表明,丁酸盐能在高丁酸浓度的牙菌斑与 hGECs 接触的地方破坏上皮屏障,进一步渗入到细胞,诱导 hGECs 自噬性细胞死亡,饥饿条件可加重这一过程,且自噬性细胞死亡与 HMG-1 的释放密切相关。阐明丁酸诱导机制有助于开发预防牙周病的新方法。

2.2 吸烟与自噬

吸烟在牙周病发生发展中的作用早已被证实,近年来在流行病学调查方面和临床病例研究中,进一步证实吸烟是牙周病的高危因素^[18-19],但具体机制仍在逐步研究中。吸烟者患牙周病较非吸烟者的概率高、程度重,且治疗效果差、预后不理想,更容易发生牙齿缺失^[20]。烟草中主要致病物质为尼古丁,可调控多种细胞的自噬,参与机体的病理生理过程。有研究表明,尼古丁除可限制牙周膜干细胞(Periodontal ligament stem cells, PDLSCs)的增殖及成骨向分化潜能外^[21],还可调控细胞因子

的释放,间接发挥破坏组织细胞的作用^[22]。尼古丁可特异性上调细胞膜表面 $\alpha 7$ 亚型烟碱型乙酰胆碱受体表达水平,激活炎症和骨代谢通路,参与牙周炎的发生发展过程^[23-24]。尼古丁可激活 hPDLCS 中核因子- κ B 信号通路,加重牙周炎炎症损伤^[22]。香烟中的尼古丁可使牙周成纤维细胞的结构恶化,进一步损害细胞的正常功能,使成纤维细胞失去附着于牙根表面的能力,最终导致牙周组织恢复不良^[23]。HGFs 在合成和降解细胞外基质中起着维持牙龈结缔组织稳态的关键作用。Kim 等^[25]研究表明,香烟烟雾通过上调促凋亡蛋白 Bax 和激活 caspase-3/7,显著上调 HGFs 的自噬水平。杜样等^[26]研究发现, $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度尼古丁作用于人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, hPDLCS),随着时间的增长,自噬标志蛋白 LC3 II 表达水平明显升高,在 12 h 达到高峰。作用时间为 12 h 时,随着尼古丁浓度增加, hPDLCS 中 LC3 II 的表达增加,具有浓度依赖性。采用 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 尼古丁作用 hPDLCS 12 h 后,通过透射电镜观察到 hPDLCS 内自噬体数量明显较对照组多,免疫荧光染色检测出实验组的细胞核周出现 LC3 强而多的荧光亮点,对照组亮点少而分散。这些结果表明,在尼古丁的作用下, hPDLCS 的细胞自噬标志物 LC3 蛋白表达显著升高;同时从组织学水平证实细胞质内自噬体的形态及数量变化同样受尼古丁作用的影响。

吸烟造成牙周营养匮乏,吸烟者龈沟液量和牙龈固有层血流量低于非吸烟者。由此猜测吸烟与成熟的 G⁻菌分泌的丁酸盐在促进牙周病的发生发展中有协同作用,但尚未有研究予以证实。

3 牙周组织愈合与自噬

3.1 牙龈组织愈合

临床观察显示,牙周组织的愈合速度明显快于皮肤,特别是牙龈组织,为无瘢痕的愈合。Vescarelli 等^[27]首次报道了口腔黏膜细胞和牙龈细胞培养中自噬调节途径的差异,自噬在口腔黏膜成纤维细胞(human oral mucosa fibroblasts, HOMFs)分化过程中起推动作用,可表现在损伤后的胶原沉积和瘢痕形成等方面。在手术形成伤口 24 h 后, HOMFs 中 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α SMA)的表达与细胞胶原沉积增加,自噬途径被激活,导致组织的部分纤维化愈合^[28]。与此相反,在牙龈愈合的过程中,牙龈成纤维细胞(hu-

man gingival fibroblasts, HGFs)中 α SMA表达和胶原沉积减少,自噬途径未被激活。这可能是牙龈组织愈合无瘢痕形成的原因。该研究同时提出在牙周手术术后早期控制炎症反应十分重要。炎症刺激激活巨噬细胞,促进活性转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的释放,反过来刺激细胞自噬,导致肌成纤维细胞的持续激活,从而导致瘢痕形成。通过对牙周组织中自噬的微调节,有望促进新牙周手术治疗方式的开发,改善治疗后的牙周创面,减少术后的不美观。

3.2 骨相关

自噬可通过作用于各种骨相关细胞影响成骨与破骨之间的平衡。骨细胞是一种分化终期长期存活的细胞,可调节骨吸收、骨形成。小鼠骨细胞表面LC3的表达量即自噬体形成量较成骨细胞和骨衬里细胞多,骨细胞可调节自噬流以对外界环境作出快速应答^[29]。成骨细胞在骨改建中起着重要作用,氧化应激对成骨细胞的损害可以被早期自噬通过内质网应激通路减轻^[30]。破骨细胞介导骨吸收,Deselm等^[31]敲除溶酶体中ATG5及ATG7发现,LC3I向LC3II的转化过程受到抑制,破骨细胞骨吸收能力减弱。另外,自噬可通过抑制巨噬细胞炎症因子产生减轻骨炎症反应。

4 展望

自噬在与牙周病相关的全身疾病如糖尿病、肥胖、心血管疾病和动脉粥样硬化等中的研究与日俱增。基于目前有限的信息,不同环境下的自噬会对细胞产生截然相反的作用。对牙周病来说,自噬是一把双刃剑,过度自噬会触发细胞凋亡,加速疾病进程;非过度的自噬则是一种细胞保护机制,促进创口愈合。从自噬角度出发将有可能研究出治疗牙周病的新方法。

参考文献

- [1] Lam HC, Cloonan SM, Bhashyam AR, et al. Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates COPD-associated cilia dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5212-5230.
- [2] Gannon AM, Stämpfli MR, Foster WG. Cigarette smoke exposure elicits increased autophagy and dysregulation of mitochondrial dynamics in murine granulosa cells[J]. *Biol Reprod*, 2013, 88(3): 63.
- [3] Yang Z, Goronzy JJ, Weyand CM. Autophagy in autoimmune disease[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93(7): 707-717.
- [4] Wu Y, Zhang Y, Wang L, et al. The role of autophagy in kidney inflammatory injury via the NF- κ B route induced by LPS[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(8): 655-667.
- [5] Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, et al. Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the Link between chronic diseases and inflammation[J]. *BMC Med*, 2012, 10(1): 122.
- [6] Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7): 713-720.
- [7] Suzuki H, Osawa T, Fujioka Y, et al. Structural biology of the core autophagy machinery[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2017, 43: 10-17.
- [8] Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(12): 2503-2518.
- [9] Wang AL, Boulton ME, Dunn WA, et al. Using LC3 to monitor autophagy flux in the retinal pigment epithelium[J]. *Autophagy*, 2009, 5(8): 1190-1193.
- [10] Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Noronha S, et al. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009, 14(12): e680-e685.
- [11] Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, et al. Mitochondrial dysfunction promoted by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible Link between cardiovascular disease and periodontitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(10): 1336-1343.
- [12] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [13] Tsuda H, Ochiai K, Suzuki N, et al. Butyrate, a bacterial metabolite, induces apoptosis and autophagic cell death in gingival epithelial cells[J]. *J Periodontol Res*, 2010, 45(5): 626-634.
- [14] Morimoto Y, Kawahara KI, Tanchaen S, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates gingival epithelial cells to release high mobility-group box 1[J]. *J Periodontol Res*, 2008, 43(1): 76-83.
- [15] Tsuda H, Ning Z, Yamaguchi Y, et al. Programmed cell death and its possible relationship with periodontal disease[J]. *J Oral Sci*, 2012, 54(2): 137-149.
- [16] Ebe N, Hara-Yokoyama M, Iwasaki K, et al. Pocket epithelium in the pathological setting for HMGB1 release[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(2): 235-240.
- [17] Evans M, Murofushi T, Tsuda H, et al. Combined effects of starvation and butyrate on autophagy-dependent gingival epithelial cell death[J]. *J Periodontol Res*, 2017, 52(3): 522-531.
- [18] Wyganowska-Swiatkowska M, Nohawica MM. Effect of tobacco smoking on human gingival and periodontal fibroblasts. a systematic review of literature[J]. *Przegl Lek*, 2015, 72(3): 158-160.
- [19] Chatzopoulos GS, Smokeless T. And alcohol consumption as contributing factors to periodontal disease[J]. *Northwest Dent*, 2016, 95(1): 37-41.
- [20] Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, et al. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies[J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(7): 675-684.
- [21] Zhou Z, Li B, Dong Z, et al. Nicotine deteriorates the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor regulating Wnt pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83102.

- [22] Wu L, Zhou Y, Zhou Z, et al. Nicotine induces the production of IL-1 β and IL-8 via the α 7 nAChR/NF- κ B pathway in human periodontal ligament cells: an in vitro study[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(2): 423-431.
- [23] Wang XJ, Liu YF, Wang QY, et al. Functional expression of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in human periodontal ligament fibroblasts and rat periodontal tissues[J]. Cell Tissue Res, 2010, 340(2): 347-355.
- [24] Liu YF, Wu LA, Wang J, et al. Micro-computerized tomography analysis of alveolar bone loss in ligature- and nicotine-induced experimental periodontitis in rats[J]. J Periodontol, 2010, 45(6): 714-719.
- [25] Kim MS, Yun JW, Park JH, et al. Autophagy has a beneficial role in relieving cigarette smoke-induced apoptotic death in human gingival fibroblasts[J]. Int J Med Sci, 2016, 13(5): 357-364.
- [26] 杜样, 袁帅, 周志斐, 等. 尼古丁调控人牙周膜细胞自噬水平的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(2): 198-202.
- [27] Vescarelli E, Pilloni A, Dominici F, et al. Autophagy activation is required for myofibroblast differentiation during healing of oral mucosa[J]. J Clin Periodontol, 2017, 44(10): 1039-1050.
- [28] He Y, Jin L, Wang J, et al. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure[J]. Liver Int, 2015, 35(7): 1877-1885.
- [29] Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, et al. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors[J]. Cells Tissues Organs, 2011, 194(2/4): 274-278.
- [30] Yang YH, Li B, Zheng XF, et al. Oxidative damage to osteoblasts can be alleviated by early autophagy through the endoplasmic reticulum stress pathway-implications for the treatment of osteoporosis[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 77: 10-20.
- [31] Deselm CJ, Miller BC, Zou W, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption[J]. Dev Cell, 2011, 21(5): 966-974.

(编辑 罗燕鸿, 徐琛蓉)

· 短讯 ·

《口腔疾病防治》杂志征稿及征订启事

《口腔疾病防治》是由南方医科大学口腔医院(广东省口腔医院)、广东省牙病防治指导中心主办,中南大学、郑州大学、南昌大学、重庆医科大学、福建医科大学等五所大学口腔医学院协办,月刊,CN 44-1724/R,ISSN 2096-1456,CODEN KJFOA4。主要报道国内外口腔医学研究新进展和口腔疾病防治新成果、新技术、新经验,服务口腔疾病预防治疗领域学术交流和口腔疾病防控工作。

本刊图随文走、全铜版纸彩色印刷,设有专家论坛、专家述评、专栏论著、基础研究、临床研究、防治实践、病例报告、综述等栏目。其中含有省级以上基金优秀论文录用后可3个月内快速发表。

本刊官网及投稿网址为 <http://www.kqjbfz.com>,本刊不收取审稿费,从2018年起对投稿件录用后实行免费快速发表并支付稿酬。本刊没有授权或委托任何其他网站受理作者投稿,谨防诈骗。欢迎广大读者订阅。全国各地邮局均可订阅,邮发代号46-225。每月20日出版,定价为每册5.00元,全年60元。如错过邮局订阅时间,可直接向编辑部订购。请将款项汇入开户银行:广州市建行昌岗路支行,账号:44001430402050202779,户名:南方医科大学口腔医院,并且将订阅者的邮政编码、详细地址、姓名、订阅年度、份数及汇款回执扫描件发送至本刊邮箱(kqjbfz@126.com)。编辑部电话:020-84403311,传真:020-84445386,Email:kqjbfz@126.com。