

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.05.012

· 综述 ·

瘦素与牙周炎关系的研究进展

罗圆圆¹ 综述; 谭仲娟², 赵月萍¹ 审校

1. 暨南大学医学院口腔医学系, 广东 广州(510632); 2. 广州医科大学附属口腔医院, 广东 广州(510100)

【摘要】 牙周炎发生发展离不开细菌与宿主的交互作用。瘦素作为宿主免疫防御系统机制的一部分可能对牙周组织有着一定的保护作用。本文就瘦素与牙周炎关系的研究进展作一综述。

【关键词】 瘦素; 牙周炎; 牙周组织; 保护机制; 炎症因子

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)05-0331-05

【引用著录格式】 罗圆圆, 谭仲娟, 赵月萍. 瘦素与牙周炎关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(5): 331-335.

Progress in relationship between leptin and periodontitis LUO Yuan-yuan¹, TAN Zhong-juan², ZHAO Yue-ping¹. 1. Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. The Affiliated Stomatological Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510100, China

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

【Abstract】 The initiation and progression of periodontal disease were reported to be the results of complicated interactions between specific subgingival bacteria and host immuno-inflammatory response. As a part of the immune and defense system mechanisms of the host, leptin may have a protective effect on periodontal tissues. We summarize the latest progress in the relationship between leptin and periodontitis.

【Key words】 Leptin; Periodontal tissue; Protection mechanism; Inflammatory cytokines; Correlation

牙周炎是以细菌为主的多因素引发的慢性感染性疾病。牙周组织免疫系统被激活后,释放细胞因子和基质金属蛋白酶等,引起骨组织丧失和胶原纤维的降解,最终导致牙周软硬组织的破坏^[1-2]。牙周炎的发展呈炎症期和静止期交替进行,机体中致炎因子和抗炎因子形成复杂的网络系统,瘦素作为神经内分泌免疫网络中一部分可能参与了牙周炎的发生发展,但机制尚不明确^[3-4]。本文就瘦素在牙周炎发生发展中的作用作一综述。

1 瘦素的来源及功能

瘦素是学者们利用突变基因的定位克隆技术

【收稿日期】 2016-10-30; **【修回日期】** 2016-11-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81202454);广东省自然科学基金项目(2015A030311010);广东省科技计划项目(2012A080201010)

【作者简介】 罗圆圆, 医师, 硕士, Email: 1263476802@qq.com

【通讯作者】 赵月萍, 教授, 硕士, Email: 13450488226@163.com

从脂肪组织中分离,由167个氨基酸组成的相对分子量为16 KD的多肽类细胞激素,由于瘦素长链螺旋状结构与白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)家族相似,因此瘦素又被归为细胞因子^[4-5]。

1.1 瘦素的来源

研究发现瘦素来源相对广泛,中枢神经系统、消化系统、免疫系统、脂肪组织、胎盘、软骨和骨细胞、大唾液腺等都有瘦素的表达,免疫细胞如造血干细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、中性粒细胞等也是瘦素的来源,其中脂肪组织是瘦素的主要来源^[4, 6]。最近学者们在牙龈组织^[7]、牙髓^[8]、根尖周组织^[9]中都检测到了瘦素,但是瘦素在牙体、牙周组织等其他部位的分布及表达尚不清楚。

1.2 瘦素的功能

当组成瘦素的氨基酸排列顺序及空间结构发生变化时,瘦素的生物学功能也呈现多样性,在体内瘦素以游离或与受体结合方式激活信号通

路,从而在中枢和外周发挥生理作用;通过中枢系统调节机体能量平衡、脂肪贮存等一系列生理活动;对外周系统的作用则集中在代谢、生殖、造血等方面^[10-12]。

此外,瘦素作为宿主防御机制中的重要因子,通过中枢或外周通路直接或间接调节机体免疫系统功能,包括先天性免疫及获得性免疫^[6]。瘦素缺乏的个体会增加机体感染疾病的风险,当饥饿和营养不良时,机体内瘦素水平降低导致防御功能减弱^[13],例如,Wieland等^[11]研究发现缺乏瘦素的小鼠对结核分枝杆菌的防御作用减弱;Garcia-Gonzalez等^[14]对患有自身免疫性疾病患者的临床研究表明,血清中高浓度的瘦素在疾病的发生发展中可能发挥重要作用,并推测瘦素可以作为临床疾病的重要标记物,为临床的诊断提供客观指标。

2 瘦素与免疫细胞的双向关系

免疫细胞作为瘦素的来源与瘦素之间有着双向的关系:瘦素源于免疫细胞同时也对免疫细胞发挥一定的作用。

2.1 单核巨噬细胞

瘦素通过激活磷脂酶直接调节巨噬细胞的吞噬功能、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6、白细胞介素11(interleukin-11, IL-11)的分泌,通过活化标记物的表达来增加细胞的活力^[6]。

在对小鼠巨噬细胞的一项研究表明,瘦素是巨噬细胞和单核细胞潜在的化学引诱物,100 ng/ml瘦素足以激活外周血单核细胞^[12, 14]。

2.2 树突状细胞

瘦素通过细胞骨架动力学和上调趋化因子受体CCR7(CC chemokine receptor-7)在细胞表面的表达,直接促进树突状细胞的分化、增殖及增强同种异形细胞的刺激能力^[15]。

2.3 中性粒细胞

瘦素可间接诱导中性粒细胞的趋化和氧自由基的释放^[6]。

2.4 自然杀伤细胞(natural killer, NK)

瘦素参与了自然杀伤细胞分化、增殖、活化的整个发育过程,增加活化标志物CD69的表达,维持细胞毒性及细胞膜的穿透性。Procaccini等^[6]研究表明瘦素受体缺乏将对自然杀伤细胞的发育产生严重影响。

2.5 B淋巴细胞

瘦素通过激活 janus 激酶/转录激活物(janus kinase 2/signal transducer and activator of transcriptions 3, JAK2/STAT3)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases, p38MAPK/ERK1/2)信号通路来促进人B淋巴细胞分泌白细胞介素6、白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子,这可能是它参与炎症及免疫调节反应的原因^[16]。

2.6 T淋巴细胞

瘦素直接诱导活化标志物的表达来增加未成熟的T细胞增殖,通过促进干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α 分泌,增强辅助性T细胞Th1(helper T cell)细胞免疫反应、增加粘附分子的表达及促进胸腺T细胞的存活^[6]。

2.7 调节性T细胞

瘦素直接通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制其活性及增殖^[9]。此外,瘦素通过活化单核/巨噬细胞来调节胸腺的稳态和诱导炎性细胞因子的产生^[17]。

3 牙周病进展中瘦素水平的变化

龈沟液主要是血清、细菌等通过沟内上皮、结合上皮从牙龈结缔组织渗入到龈沟内的液体,龈沟液内细胞因子的水平能很好地反映牙周炎活动性,由于龈沟液取材相对简单、方便,所以许多与牙周病发病机制有关的研究中,龈沟液是学者们的首选^[18],但是仅单一的龈沟液检测并不能反应牙周炎患者瘦素水平的变化。学者们相继对不同牙周状态受试者牙龈、唾液、血清中的瘦素水平进行检测对比。

健康牙龈组织中瘦素的浓度高于炎症牙龈组织,随着牙周炎症加重,牙龈中瘦素的水平逐渐降低,并推测牙龈中可能包含瘦素和瘦素受体^[7, 19-20]。

慢性牙周炎患者唾液中瘦素的浓度显著低于健康对照组,唾液中瘦素的浓度与牙周袋深度呈负相关,牙周炎患者在接受基础治疗后唾液中瘦素的浓度有升高趋势^[21-22]。

牙周健康位点龈沟液中瘦素的水平高于炎症位点,随着牙周病的进展龈沟液中瘦素的浓度显著减少^[5, 23]。

牙周炎患者血清中瘦素的水平明显高于牙周健康者,可高达 110 82 pg/mL,在基础治疗后炎症组血清中瘦素的浓度明显降低,值得注意的是血清中瘦素浓度大于 100 00 pg/mL 是心血管疾病的危险因素^[21-26]。

血浆中高浓度瘦素可加快血小板聚集、诱导动脉壁钙化促进动脉粥样硬化,因此牙周炎患者血清中高浓度瘦素可能是心血管疾病的危险因素之一^[5]。Williams 等^[27]指出瘦素选择性地增强人牙龈成纤维细胞中基质金属蛋白酶的表达与分泌,在患有肥胖、2型糖尿病等系统性疾病患者的牙龈成纤维细胞中可能含有使细胞外基质降解的表型,间接证明了瘦素可能是连接牙周炎与全身系统疾病双向关系的纽带。

对于上述研究结果学者们有着不同的观点,有人提出牙周炎患者龈沟液中瘦素水平变化可能与外周血循环中炎症因子水平升高有关^[28],但是这一结论尚还没有得到很好的证实。Ay 等^[20]通过 ELISA 法检测不同牙周状态患者血清中瘦素和瘦素受体水平,发现二者并不随着牙周状态改变而变化。

Meharwade 等^[29]对慢性牙周炎患者进行基础治疗,并检测不同时间段龈沟液中瘦素的浓度改变,结果发现在研究期间接受基础治疗的牙周炎患者,龈沟液中瘦素的水平并没有保持稳定减少,推测龈沟液中瘦素的水平不仅受牙周组织状态的影响,也受其它组织(如脂肪组织)的影响。Li 等^[30]通过体外细胞实验得出,人牙周膜细胞、牙龈上皮细胞、牙龈成纤维细胞都表达瘦素受体,牙体牙周组织不仅是瘦素转运和降解的活性场所,也是局部组织乃至整个机体瘦素的重要来源,但是这一研究结果仍需更多的数据来支持。

由此可见瘦素可能参与了牙周炎的发展,在某种程度上瘦素是连接牙周局部组织炎症与全身系统疾病之间的桥梁。但是牙周病时瘦素含量变化的机制尚不明确,不同年龄、性别的牙周组织中瘦素的含量是否有差异,以及瘦素与其受体在牙体牙周组织中的分布、具体表达于哪种细胞仍有待更加深入的研究。

4 瘦素与牙周组织中致炎因子的相关性

牙周组织免疫炎症反应过程中离不开细胞因子的相互作用,其中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)、白

细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 与牙周炎的病理反应密切相关^[31-34],有学者推测牙周炎患者瘦素水平的变化可能与这些因子有关。

Gangadhar 等^[24]研究指出随着牙周炎症的进展,牙龈中瘦素的浓度降低,白细胞介素 6 浓度的增加,而血浆中瘦素和白细胞介素 6 的浓度均增加,牙周炎受试者牙龈及血浆中瘦素与白细胞介素 6 的浓度呈正相关。

最近有学者检测侵袭性牙周炎患者血液中细胞因子,结果发现血浆瘦素水平与全身炎症标志物包括白细胞计数和中性粒细胞计数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 之间呈正相关^[35]。Li 等^[36]通过建立比格犬牙周炎模型,发现牙周组织炎症浸润引起自身瘦素及受体表达上调,高剂量的瘦素与受体结合后激活不同细胞内信号通路,促进牙周膜细胞中促炎因子白细胞介素 6 和白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8) mRNA 的表达,同时也引发了局部炎症反应。

虽然牙周炎患者血浆中瘦素与白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 呈正相关,但是瘦素与牙周炎中各因子之间的关系及相互作用机制仍不明确。

5 瘦素可能是牙周组织的保护因子

瘦素可能是牙周组织中的保护因子,对牙周组织起到监守修复的作用,但具体作用机制仍需要更多的研究来证实。

首先,假定瘦素为牙体牙周组织的固有成分,牙周组织中高水平的瘦素能激活免疫系统,使宿主免受炎症和感染的损伤从而保护牙周组织^[37]。有研究表明,成纤维细胞作为一种创伤修复细胞不仅合成分泌瘦素蛋白,而且含有所有类型的瘦素受体,因此成纤维细胞既是瘦素的来源也是瘦素的作用靶标,作为牙周组织的主要细胞,成纤维细胞分泌瘦素,瘦素通过刺激胶原蛋白的合成从而保护或修复牙周软组织^[38]。

其次,瘦素通过与功能性受体结合诱导新生血管及毛细血管样结构的形成,继而参与机体血管损伤的修复,使受到感染的牙周组织有良好的愈合能力^[30,38]。

最后,瘦素是骨形成的重要刺激因子^[39]。牙周膜细胞有一定的成骨细胞特征和骨组织矿化的能力,在骨组织矿化期间,牙周膜细胞有较高水平的瘦素表达,在前期牙骨质、前期牙本质、牙槽骨

内衬的牙周膜细胞中瘦素的表达更明显,瘦素可能在局部组织中形成重要的自分泌或旁分泌通路促进健康组织矿化及骨破坏后成骨^[30,40]。

6 小结

综上所述,牙周组织可能是瘦素的储存器,瘦素作为免疫网络系统中的重要因子参与了牙周炎的发生发展,但具体的作用机制仍不明确。

慢性牙周炎的发展呈活动期和静止期交替进行,确定牙周炎活动期对及时控制病情、评价疗效、检测复发以及研究牙周病的病因等有重要意义。但牙周探诊、X线检查等传统诊断牙周炎的方法灵敏度比较低,不能及时反应牙周组织的状态及早期变化,现有的研究为牙周炎的治疗提供了新的思路,瘦素可能为牙周炎的诊断及治疗提供客观指标^[41]。

然而,牙周炎患者龈沟液及循环血中瘦素水平变化的原因仍存在争议,是牙龈中血管扩张瘦素渗出所致还是唾液腺分泌瘦素引起龈沟液瘦素水平的变化^[2,7],或者牙周组织本身就是瘦素的储存器^[4]以及不同年龄受试者瘦素水平的变化是否一致尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Lorenzi T, Nițulescu EA, Zizzi A, et al. The novel role of HtrA1 in gingivitis, chronic and aggressive periodontitis[J]. *PloS One*, 2014, 9(6): e96978.
- [2] Abolfazli N, Jabali S, Saleh SF, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum and salivary concentrations of visfatin in patients with chronic periodontitis[J]. *FASEB J*, 2015, 9(1): 11-17.
- [3] 秦春平. IL-1 β 与IL-10mRNA在牙龈组织中的表达[J]. *临床口腔医学杂志*, 2012, 28(7): 392-395.
- [4] 曹思远, 曹潇芳, 裴路. 瘦素在牙周病与糖尿病双向关系中的作用[J]. *中国美容医学杂志*, 2012, 21(2): 339-341.
- [5] Selvarajan S, Perumalsamy R, Emmadi P, et al. Association between gingival crevicular fluid leptin levels and periodontal status—a biochemical study on indian patients[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(5): 48-53.
- [6] Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(1): 35-45.
- [7] Johnson RB, Serio FG. Leptin within healthy and diseased human gingiva[J]. *J Periodontol*, 2001, 72(72): 1254-1257.
- [8] Martín-González J, Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, et al. Leptin expression in healthy and inflamed human dental pulp[J]. *Int Endod J*, 2013, 46(5): 442-448.
- [9] Kangarlou HA, Davar M, Kazem M, et al. Presence of leptin in chronic periapical lesions[J]. *Iran Endod J*, 2010, 5(4): 147-150.
- [10] 沈丽琴, 李昌吉, 陈希宁. Leptin的功能及作用机制研究进展[J]. *中国预防医学杂志*, 2003, 4(4): 309-311.
- [11] Wieland CW, Florquin S, Chan ED, et al. Pulmonary mycobacterium tuberculosis infection in leptin-deficient ob/ob mice[J]. *Int Immunol*, 2005, 17(11): 1399-1408.
- [12] Gruen ML, Hao M, Piston DW, et al. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(5): 1481-1488.
- [13] Popa C. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8): 1195-1198.
- [14] Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2002, 22(4): 138-141.
- [15] Mattioli B, Straface E, Matarrese P, et al. Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8⁺ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin[J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 2012-2022.
- [16] Agrawal S, Gollapudi S, Su H, et al. Leptin activates human B Cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(3): 472-478.
- [17] Moraes-Vieira PM, Larocca RA, Bassi EJ, et al. Leptin deficiency impairs maturation of dendritic cells and enhances induction of regulatory T and Th17 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 794-806.
- [18] 徐岩, 孙钦峰, 杨丕山. 牙周病活动期龈沟液标记物研究进展[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2008, 18(9): 532-534.
- [19] Ghallab NA, Amr EM, Shaker OG. Expression of leptin and visfatin in gingival tissues of chronic periodontitis with and without type 2 diabetes mellitus: a study using enzyme-linked immunosorbent assay and real-time polymerase chain reaction[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7): 1-13.
- [20] Ay ZY, Kirzioglu FY, Tonguç MÖ, et al. The gingiva contains leptin and leptin receptor in health and disease[J]. *Odontology*, 2012, 100(2): 222-231.
- [21] Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, et al. Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(4): 588-594.
- [22] Purwar P, Khan MA, Gupta A. The effects of periodontal therapy on serum and salivary leptin levels in chronic periodontitis patients with normal body mass index[J]. *Acta Odontol Scand*, 2015, 73(8): 633-641.
- [23] Karthikeyan BV. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease[J]. *Clin Periodontol*, 2007, 34(6): 467-472.
- [24] Gangadhar V, Ramesh A, Thomas B. Correlation between leptin and the health of the gingiva: a predictor of medical risk[J]. *Indian J Dent Res*, 2011, 22(4): 537-541.
- [25] Gonçalves TE, Feres M, Zimmermann GS. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis[J]. *J Peri-*

- odontol, 2015, 86(1): 53-61.
- [26] Wallace AM, Memahan AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS)[J]. *Circulation*, 2001, 104(25): 3052-3056.
- [27] Williams RC, Skelton AJ, Todryk SM, et al. Leptin and pro-inflammatory stimuli synergistically upregulate MMP-1 and MMP-3 secretion in human gingival fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148024.
- [28] 徐正茂, 刘敏, 田立华. 难治性牙周炎患者血清中瘦素(LEP)水平及其与牙周临床指数关系分析[J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(7): 760-763.
- [29] Meharwade V, Gayathri GV, Mehta DS. Effects of scaling and root planing with or without a local drug delivery system on the gingival crevicular fluid leptin level in chronic periodontitis patients: a clinico-biochemical study[J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2014, 44(3): 118-125.
- [30] Li W, Zhu W, Hou J, et al. Leptin and its receptor expression in dental and periodontal tissues of primates[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(1): 181-188.
- [31] Teles FR, Teles RP, Martin L, et al. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2012, 83(9): 1183-1191.
- [32] Zeigler C, Wondimu B, Marcus C, et al. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents[J]. *BMC Oral Health*, 2015, 15(1): 1-7.
- [33] Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y, et al. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Hematology*, 2014, 14(1): 1-6.
- [34] Niebler M, Qian X, Höfler D, et al. Post-translational control of IL-1 β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53[J]. *Plos Pathogens*, 2013, 9(8): e1003536-e1003536.
- [35] Dong S, Liu YY, Wei L, et al. Association between plasma leptin level and systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(4): 528-532.
- [36] Li W, Huang B, Liu K, et al. Up-regulated leptin in periodontitis promotes inflammatory cytokine expression in periodontal ligament cells[J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7): 917-926.
- [37] Dilsiz A, Kilic NT, Ates FN, et al. Leptin levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement[J]. *Angle Orthod*, 2010, 80(3): 504-508.
- [38] 李培兵, 金宏. 瘦素与创伤愈合[J]. *生理科学进展*, 2005, 36(3): 256-259.
- [39] Turner RT, Kalra SP, Wong CP, et al. Peripheral leptin regulates bone formation[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(1): 22-34.
- [40] Mori G, Brunetti G, Oranger A, et al. Dental pulp stem cells: osteogenic differentiation and gene expression[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1237(1): 47-52.
- [41] 刘崇武, 吴春芳, 骆凯, 等. 不同牙周状态下龈沟液中瘦素水平的比较[J]. *口腔医学研究*, 2015, 31(8): 798-800.

(编辑 张琳)

· 短讯 ·

《口腔疾病防治》获得国际期刊刊名代码

2016年11月,《口腔疾病防治》杂志获得美国国际CODEN服务部分配的国际期刊名称代码:KJFOA4。它标志着《口腔疾病防治》得到国际科技期刊界的认可。本刊拟从2016年第24卷第11期起,将CODEN码印刷在期刊封面右上角国际标准刊号ISSN 2096-1456和国内统一刊号CN 44-1724/R下方。

国际期刊刊名代码即CODEN码,是一种以期刊刊名的缩写为基础的代码形式,是由美国材料试验学会(ASTM)制定的科技期刊代码,全码由6位组成。CODEN码具有唯一性,是在世界范围内识别某一种期刊的国际性编码,在国际上公认并被广泛使用。国外多种文献数据库,如美国《工程索引》(EI Compendex)、《化学文摘》(CA, Chemistry Abstracts)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's IPD)、英国《科学文摘》(SA, INSPEC)等文献数据库,以及各国图书馆收藏部门均采用CODEN码进行文献/期刊识别。目前国内一些大型文献数据库也将CODEN码列为数据库记录中的重要字段。

因此,CODEN码KJFOA4的获得使《口腔疾病防治》在国内、外检索和引用中又增加了一个重要标识,对创建精品科技期刊、推动科技期刊走向国际化具有重要的作用和深远的影响。