

牙龈卟啉单胞菌在消化系统恶性肿瘤中的作用机制的循证评价

李晨曦^{1,2}, 李慕秋¹, 魏巍¹, 龚忠诚^{1*}, 谭小容¹, 刘慧³, 郑佞波⁴

1.新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院) 口腔颌面肿瘤外科,新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,新疆 乌鲁木齐 830054

2.华中科技大学同济医学院附属协和医院 口腔医学中心,口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室,湖北 武汉 430022

3.复旦大学附属口腔医院,上海市口腔医院 口腔颌面外科,上海市颅颌面发育与疾病重点实验室,上海 200031

4.Comprehensive Cancer Center, Wake Forest Baptist Health, Department of Microbiology & Immunology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27101, USA

【摘要】 目的 口腔菌群与人类健康之间的关系已被学界广泛认识,本研究采用系统评价的方法总结分析牙龈卟啉单胞菌在消化系统恶性肿瘤中的作用。方法 检索 PubMed、Embase、MEDLINE、Cochrane 图书馆、Scopus 和 Web of Science 数据库,检索时限均从建库至 2023 年 8 月 25 日。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险。遵循系统评价和荟萃分析的首选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses,PRISMA)方法对纳入文献进行系统评价,分析牙龈卟啉单胞菌在各消化道恶性肿瘤中的致癌机制。结果 共计 28 篇文献(包括 2 项前瞻性队列研究,26 项病例对照研究)被纳入本次系统评价,包括胃癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌等多种类型。其中研究食管癌的文獻有 5 篇,胃癌有 5 篇,结直肠癌有 9 篇(其中 1 篇同时研究胃癌),胰腺癌有 7 篇,肝癌有 2 篇。全部的纳入文献均报道了口腔菌群失调(包括牙龈卟啉单胞菌)与消化系统恶性肿瘤之间的风险关联。结论 本研究系统阐述了牙龈卟啉单胞菌在消化系统恶性肿瘤中的作用,对其可能的致病机制进行分析评价。

【关键词】 牙龈卟啉单胞菌; 消化系统恶性肿瘤; 致病机制; 系统评价

Evidence-based evaluation regarding the impact of *Porphyromonas gingivalis* on the malignancies of digestive system and its possible pathogenic mechanism

Li Chenxi^{1,2}, Li Muqiu¹, Wei Wei¹, Gong Zhongcheng^{1*}, Tan Xiaorong¹, Liu Hui³, Zheng Ningbo⁴

1.Department of Oral and Maxillofacial Oncology Surgery, the First Affiliated Hospital (Hospital of Stomatology) of Xinjiang Medical University, Stomatological Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China

2. School of Stomatology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration, Wuhan 430022, Hubei, China

3.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Stomatological Hospital & School of Stomatology, Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Craniomaxillofacial Development and Disease, Shanghai 200031, China

4.Comprehensive Cancer Center, Wake Forest Baptist Health, Department of Microbiology & Immunology,

基金项目:国家自然科学基金(82360481);口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室开放课题基金(2022kqhm008);新疆维吾尔自治区科研创新项目(XJ2023G174)

*通信作者:龚忠诚,E-mail: gump0904@aliyun.com

Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27101, USA

*Corresponding author: Gong Zhongcheng, E-mail: gump0904@aliyun.com

【Abstract】 Objective The association between oral bacteria and human health is widely recognized by the academic community. This study aimed to systematically review and analyze the role of *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) in malignant tumors of digestive system. **Method** PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Library, Scopus and Web of Science databases were electronically retrieved and collected, from the inception to August 25th, 2023. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included literatures. Systematic review for the included literatures was performed in accordance with preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) protocol to investigate the carcinogenic mechanism of *P.gingivalis* in various gastrointestinal malignancies. **Result** A total of twenty-eight literatures were eligible (2 prospective cohort studies and 26 case-controls), including the scoping on gastric cancer, esophageal cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, liver cancer and so on. Among them, there were 5 articles on esophageal cancer, 5 articles on gastric cancer, 9 articles on colorectal cancer (one of which studies was gastric cancer at the same time), 7 articles on pancreatic cancer, and 2 articles on liver cancer. In addition, all included articles reported the correlation of risk between oral dysbacteriosis (including *P.gingivalis*) and neoplasm of digestive system. **Conclusion** In this study, the function of oral flora and its possible pathogenic mechanism in the digestive system malignancies are elucidated in a systematic and comprehensive way.

【Key words】 *Porphyromonas gingivalis*; Malignant neoplasms of digestive system; Pathogenic mechanism; Systematic review

最新癌症流行病学调查研究显示,恶性肿瘤约占死亡病因的25%,仅次于心血管疾病^[1]。其中,口腔/咽、食管、胃、肝脏、胰腺、结直肠、肛门等消化系统部位的恶性肿瘤是众多癌症中危害最大的常见肿瘤,其发病及死亡人数总和已超过所有癌症总和的1/2^[2-3]。影响消化系统恶性肿瘤发生发展的因素多种多样,有饮食结构、饮食习惯、吸烟饮酒、微量元素缺乏、微生物感染、慢性炎症刺激、遗传等因素,且它们之间存在相互作用^[4]。随着幽门螺杆菌与胃癌^[5]、具核梭形杆菌与结肠癌^[6]、伤寒沙门菌与胆囊癌^[7]、痤疮丙酸杆菌与前列腺癌^[8]、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与头颈癌^[9]等关系的发现,微生物与肿瘤的关系正逐步受到学术界的广泛关注,微生物组学也日渐成为恶性肿瘤基础研究的全新方法学。

口腔内适宜的湿度、恒定的温度(37℃)和唾液pH值(6.5~7.5),为微生物生态系统提供了良好的定居环境^[10]。正常菌群的定居基于与宿主的动态平衡关系,这种平衡机制的紊乱或丧失会造成机会致病菌感染^[11]。其中,牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)具有较强的感染和破坏牙周组织的能力,是慢性牙周病变区(龈下菌斑)最主要的优势菌,也是所检出的介导局部免疫炎症反应的重要病原菌之一^[12]。

研究表明牙龈卟啉单胞菌与消化系统恶性肿瘤的病因有关^[13]。AHN等^[14]研究证实,口腔消化道癌症的死亡率与血清牙龈卟啉单胞菌免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)有关,表明牙龈卟啉单胞菌可在消化道癌变的发生中发挥重要作用。本文就近年来牙龈卟啉单胞菌与消化道恶性肿瘤之间的相关性及其可疑的致病机制进行系统评价,以期更加全面地阐述这方面的研究进展,为基础科研提供帮助。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 根据循证医学理论,应用系统评价和荟萃分析的首选报告项目(preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA)原则将检索信息格式化^[15]。具体检索式如下:健康正常人群/消化系统恶性肿瘤患者(P)感染牙龈卟啉单胞菌(I),与未感染的肿瘤患者或正常人群(C)相比,探究牙龈卟啉单胞菌可能与消化道癌症发生相关的分子机制(O)。

纳入标准:①经病理检查确诊的消化系统癌症;②研究设计必须是前瞻性或回顾性的病例对照研究或队列研究,以及牙龈卟啉单胞菌在消化系统恶性肿瘤中作用的基础研究;③研究主题内容是比较牙龈卟啉单胞菌感染和未感染的恶性肿

瘤患者;④文章作为原创性研究发表。

排除标准:①综述、述评、会议摘要、Meta分析,以及与PICO问题不匹配的研究;②非英文文献;③重复发表的文献;④无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略 本系统评价根据考克兰协作网(以下简称Cochrane)指南^[16],并按照PRISMA列表实施^[17]。

计算机检索PubMed、EMbase、MEDLINE、Cochrane图书馆、Scopus和Web of Science数据库,调查搜集牙龈卟啉单胞菌与消化道癌症之间关系的基础文献,检索时限均从建库至2023年8月25日。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取医学主题词表(medical subject headings, MeSH)和自由词相结合方式。以PubMed为例,其具体检索策略见图1。

1.3 文献筛选与资料提取 由2名研究者(李晨曦和龚忠诚)独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。提取的数据包括纳入文献的第一作者、国家、发表年份、样本数量、患者年龄、癌症类型、口腔诊断、微生物组学分析、样本提取、检测方法和主要结局等相关信息。

1.4 纳入文献的偏倚风险评价 由2名研究者(李

晨曦和刘慧)独立评价纳入文献的偏倚风险,并交叉核对结果。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行文献质量评价^[18]。

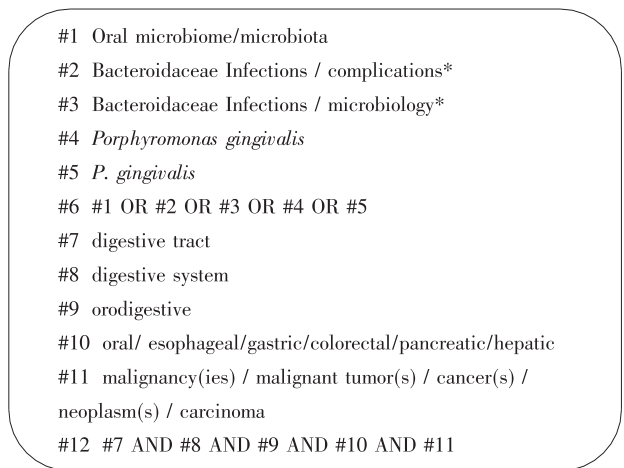


图1 PubMed检索策略

注:截词符*,表示词干前(后)任意查询结果均可。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 合并搜索获得1805篇文章,删除重复内容后,根据标题和摘要筛选出1654篇文章,经逐层筛选,最终28篇文章^[19-46]被纳入本次系统评价。文献筛选流程及结果见图2。

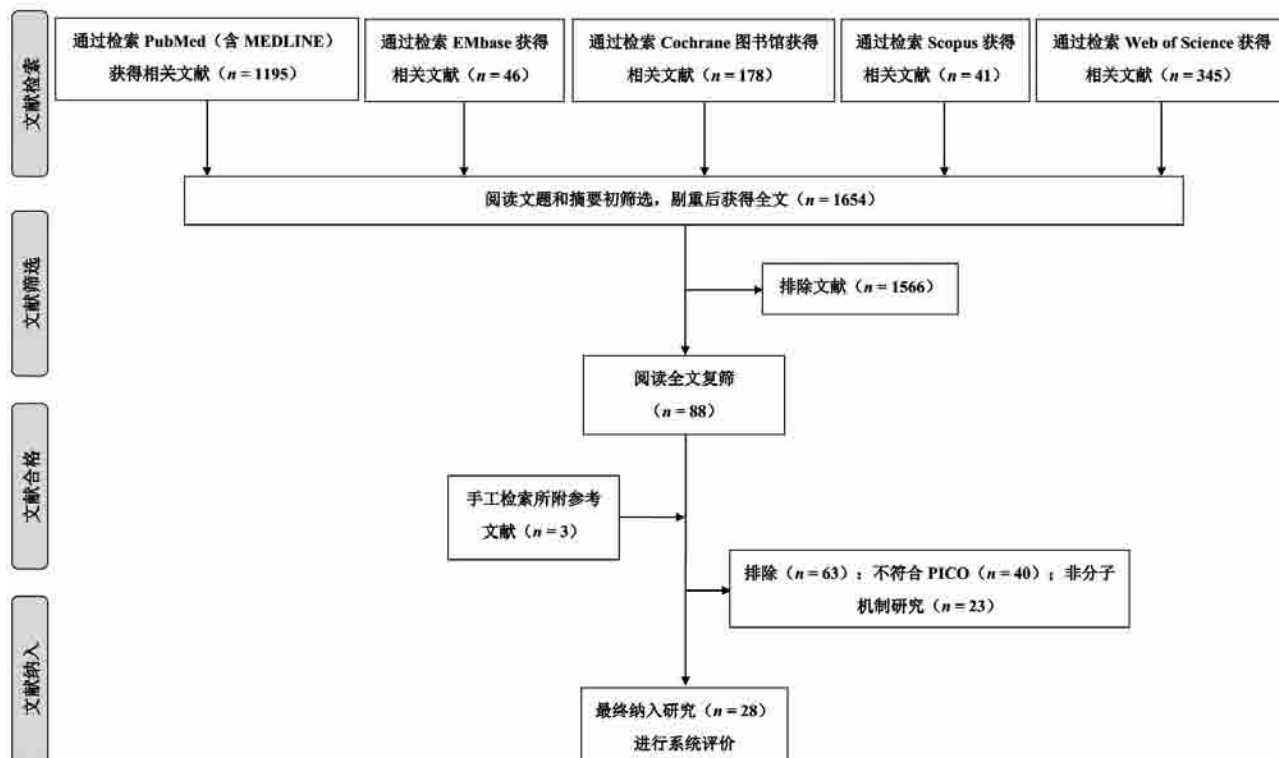


图2 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征 仅2篇文献为前瞻性队列研究^[22,46],其余研究均为病例对照研究。研究食管癌的文獻有5篇^[20,27,38,41,43],胃癌有5篇^[21,32-34,46],结直肠癌有9篇(其中1篇同时研究胃癌)^[22,24-25,30-31,36-37,39,42],胰腺癌有7篇^[19,23,28-29,35,40,45],肝癌有2篇^[26,44]。全部的纳入文献均报道了口腔菌群失调与消化系统恶性肿瘤之间的风险关联。纳入文献的基本特征见表1和表2。

2.3 纳入文献的偏倚风险评价结果 共24篇纳入文献^[19-24,26-35,37,39-44,46]被认为是高质量研究(NOS评分 ≥ 6 分),4篇纳入文献^[25,36,38,45]的NOS评分为5分,故本系统评价的结论可靠性较高。纳入文献的偏倚风险评价结果见表3。

3 讨论

3.1 牙龈卟啉单胞菌与消化系统恶性肿瘤的关系

3.1.1 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) ABNET等^[49]研究发现牙齿缺失为ESCC发生的暴露因素($RR = 1.3, 95\%CI 1.0 \sim 1.6, P = 0.037$),且缺牙个数多会增加ESCC的患病风险($RR = 1.3, 95\%CI 1.1 \sim 1.6, P = 0.006$)。GAO等^[50]通过免疫组织化学及实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-FQ-PCR)实验得出,牙龈卟啉单胞菌在ESCC肿瘤组织中的检出率为61%,其主要细菌毒力因子赖氨酸特异性半胱氨酸牙龈蛋

表1 口腔微生物群与消化系统癌症之间关系的纳入文献的一般特征

研究者	国家	研究设计	样本量(例)	癌症种类	口腔检查/诊断
FARRELL JJ等 ^[19]	美国	匹配病例对照研究	103	胰腺癌	未说明
CHEN X等 ^[20]	中国	病例对照研究	235	食管鳞癌	牙齿数目;MFT [*] 评分;口腔卫生习惯
HU J等 ^[21]	中国	病例对照研究	146	胃癌	无口腔疾病
MAI X等 ^[22]	美国	前瞻性队列研究	1252	结直肠癌	牙周检查;口腔卫生习惯
TORRES PJ等 ^[23]	美国	病例对照研究	108	胰腺癌	未说明
HAN S等 ^[24]	中国	病例对照研究	290	结直肠癌、胃癌	舌检查;无口腔疾病
KATO I等 ^[25]	美国	基于全人群的病例对照研究	190	结直肠癌	未说明
LU H等 ^[26]	中国	匹配病例对照研究	60	肝癌	全面口腔检查;无口腔疾病
PETERS BA等 ^[27]	美国	病例对照研究	316	食管鳞癌、食管腺癌	未说明
OLSON SH等 ^[28]	美国	病例对照研究	137	胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰腺导管内乳头状黏液瘤	缺失牙齿的数量;牙周疾病;在过去10年中检查或清洁牙齿的次数;在过去5年中,每周至少使用1次漱口液
FAN X等 ^[29]	美国	基于人群的嵌套匹配病例对照研究	732	胰腺癌	未说明
FLEMER B等 ^[30]	爱尔兰	病例对照研究	234	结直肠癌	未说明
RUSSO E等 ^[31]	意大利	病例对照研究	20	结直肠癌	未说明
SUN J等 ^[32]	中国	病例对照研究	50	胃癌	未说明
WU J等 ^[33]	中国	病例对照研究	137	胃癌	未说明
XU J等 ^[34]	中国	病例对照研究	150	胃癌	无口腔疾病
LU H等 ^[35]	中国	病例对照研究	55	胰腺癌	未说明
SCHMIDT TS等 ^[36]	德国	多中心病例对照研究	520	结直肠癌	口腔健康史
YANG Y等 ^[37]	美国	嵌套匹配病例对照研究	693	结直肠癌	口腔健康史
WANG Q等 ^[38]	中国	病例对照研究	41	食管鳞状细胞癌	口腔健康史
GUVEN DC等 ^[39]	土耳其	病例对照研究	148	结直肠癌	未说明
VOGTMANN E等 ^[40]	伊朗	病例对照研究	558	胰腺癌	未说明
ZHAO Q等 ^[41]	中国	病例对照研究	90	食管鳞状细胞癌	未说明
ZHANG S等 ^[42]	中国	病例对照研究	253	结直肠癌	未说明
KAWASAKI M等 ^[43]	日本	病例对照研究	122	食管鳞状细胞癌	未说明
LI D等 ^[44]	中国	病例对照研究	24	肝癌	未说明
WEI A等 ^[45]	中国	病例对照研究	114	胰腺癌	未说明
HUANG K等 ^[46]	中国	前瞻性队列研究	293	胃癌	未说明

注:*MFT,缺牙和填牙的总和。

表2 口腔微生物群与消化系统癌症之间关系的纳入文献的结果

研究者	研究特点(样本例数)	微生物学的 分析类型和取样方法	与癌症相关的微生物群	细菌定量	主要研究结果
FARRELL JJ 等 ^[19]	DC [*] 可切除性胰腺癌患者 (n=10);匹配的健康对 照(n=10) VC ^{**} 可切除性胰腺癌患者 (n=28);匹配的健康对 照(n=28);慢性胰腺炎 患者(n=27)	唾液标本 人口腔微生物鉴定芯片; 实时定量 PCR ^{***} ;16S rRNA 测序	延长奈瑟菌、缓症链球菌	绝对定量	与健康对照相比,胰腺癌 患者唾液中的31种细菌种 类/菌簇增加,25种细菌种 类/菌簇减少。唾液微生物 群可能是一种非侵入性生 物标志物
CHEN X 等 ^[20]	食管鳞状细胞癌患者(n= 87);食管异常增生(n= 63);健康对照(n=85)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序	劳特罗普氏菌属、梭杆菌 属、卡氏菌属、棒状杆菌 属、摩根菌属、消化球菌 属、心杆菌属	相对丰度	与健康对照和食管异常增生 患者相比,食管鳞状细胞癌 患者的微生物多样性减少
HU J 等 ^[21]	胃癌患者(n=74);健康对 照(n=72)	舌苔脱落细胞标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序	放线菌属、链球菌属	相对丰度	在胃癌患者中观察到的厚 舌苔呈现出比健康对照者 薄舌苔更低的微生物群落 多样性
MAI X 等 ^[22]	结肠直肠癌患者(n=17);平 均随访时间(11.8±3.8)年	龈下菌斑标本 间接免疫荧光技术	具核梭形杆菌、中间普氏 菌、直肠弯曲菌(边界阳 性)	相对丰度	未发现个别龈下牙周病原 体的存在与癌症发病风险 之间的关联
TORRES PJ 等 ^[23]	胰腺癌患者(n=8);有其 他胰腺疾病或非消化系 统疾病/癌症的患者(n= 78);健康对照(n=22)	唾液标本 实时定量 PCR ^{***} ;16S rRNA 测序	纤毛菌属、卟啉单胞菌属	相对丰度	胰腺癌患者和对照组之间 有几个细菌属的丰度不同。 唾液中的细菌丰度分布可 能是有用的生物标志物
HAN S 等 ^[24]	结肠直肠癌患者(n=90); 胃癌患者(n=100);健康 对照(n=100)	舌苔脱落细胞标本 16S rDNA V3-V4 可变区 测序	奈瑟菌属、嗜血杆菌属、 梭杆菌属、卟啉单胞菌 属、普雷沃氏菌属	相对丰度	癌症患者的舌苔比健康对 照厚。6种微生物在物种水 平上存在显著差异
KATO I 等 ^[25]	结肠直肠癌患者(n=68); 健康对照(n=122)	口腔含漱液标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序	乳杆菌属、罗氏菌属	相对丰度	梭杆菌属的丰度或存在与 结肠直肠癌之间无关联
LU H 等 ^[26]	肝癌伴肝硬化患者(n=35); 健康对照(n=25)	舌苔脱落细胞标本 16S rRNA 测序	寒冷杆菌属、梭杆菌属	绝对定量	肝癌患者的舌苔呈显著微 生物失调
PETERS BA 等 ^[27]	食管腺癌患者(n=81);口 腔含漱液标本 食管鳞状细胞癌患者(n= 25);对照组(n=210)	16S rRNA 测序	福赛坦氏菌、肺炎链球 菌、奈瑟菌属、牙龈卟啉 单胞菌	相对丰度	病例组和对照组口腔微生 物群组成的差异可能用于 筛选目的
OLSON SH 等 ^[28]	胰腺导管腺癌患者(n=40); 胰腺导管内乳头状黏液 瘤患者(n=39);对照组 (n=58)	唾液标本 16S rRNA 测序	厚壁菌门	相对丰度	胰腺导管腺癌病例的微生 物群多样性与对照组或胰 腺导管内乳头状黏液瘤患 者无差异
FAN X 等 ^[29]	来自CPSII [#] 和PLCO ^{##} 队列 胰腺癌患者(n=361);对 照组(n=371)	口腔含漱液标本 16S rRNA 测序	牙龈卟啉单胞菌、伴放线 放线杆菌	相对丰度	牙周病原体的携带和梭杆 菌门及其属纤毛菌属相对 丰度的降低与随后的胰腺 癌风险相关
FLEMER B 等 ^[30]	结肠直肠癌患者(n=99);结 直肠息肉患者(n=32);对 照组(n=103)	口腔拭子标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序	链球菌属、普雷沃氏菌属	绝对定量	口腔拭子微生物群的分类模 型将患有结肠直肠癌或息肉 的个体与对照组区分开来
RUSSO E 等 ^[31]	结肠直肠癌患者(n=10);健 康对照(n=10)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序;实时定量 PCR ^{***}	具核梭形杆菌、拟杆菌属	相对丰度	结肠直肠癌患者和健康对照 的细菌群落组成存在显著 差异

续表 2

研究者	研究特点(样本例数)	微生物学的分析类型和取样方法	与癌症相关的微生物群	细菌定量	主要研究结果
SUN J 等 ^[32]	胃癌患者(n=37);健康对照(n=13)	牙菌斑和唾液标本 16S rRNA V4 可变区测序	假单胞菌属、脱硫代硫酸盐弧菌属、帕拉普氏菌科、韦荣氏球菌科、放线菌科	绝对定量	胃癌患者和健康对照组在生物量、物种丰富度和物种多样性方面存在差异。微生物组评分系统被设计为胃癌的潜在筛选方法
WU J 等 ^[33]	胃癌患者(n=57);健康对照(n=80)	舌苔脱落细胞标本 16S rRNA V4 可变区测序	厚壁菌门、拟杆菌门、链球菌属、拟普雷沃菌属、韦荣氏球菌属	相对丰度	舌苔中的微生物群可能对胃癌的早期诊断和预防具有潜在的指导价值
XU J 等 ^[34]	胃癌患者(n=115);健康对照(n=35)	舌苔脱落细胞标本 16S rRNA V4-V5 可变区测序;18S rRNA ITS ¹⁻² 区测序	库勒勒糖芽孢杆菌、普雷沃氏菌属、不动杆菌属	相对丰度	胃癌患者 4 种常见舌苔类型的变化与微生物组的丰富性和多样性无关
LU H 等 ^[35]	胰腺癌患者(n=30);健康对照(n=25)	舌苔脱落细胞标本 16SrRNAV3-V4 可变区测序	嗜血杆菌属、卟啉单胞菌属、纤毛菌属、梭杆菌属	绝对定量	胰腺癌患者的舌苔微生物群与健康对照明显不同
SCHMIDT TS 等 ^[36]	结直肠癌患者(n=50);健康对照(n=470)	唾液标本 宏基因组测序	咽峡炎链球菌、非典型韦荣菌、口腔消化链球菌、莫雷梭菌	相对丰度	口腔是肠道微生物菌株的内源性贮存器,在结直肠癌患者中传播水平增加
YANG Y 等 ^[37]	结直肠癌患者(n=231);健康对照(n=462)	口腔含漱液标本 16S rRNA V4 可变区测序	栖牙密螺旋体、中间普氏菌、放线菌门、双歧杆菌科、栖牙普氏菌、普雷沃氏菌属(sp. oral taxon 300) ⁻	相对丰度	多种口腔细菌分类群与结直肠癌风险相关
WANG Q 等 ^[38]	食管鳞状细胞癌患者(n=20);健康对照(n=21)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区测序	放线菌、奇异菌属(阿托波氏菌属)	相对丰度	口腔生态失调与食管鳞状细胞癌风险之间的关联
GUVEN DC 等 ^[39]	结直肠癌患者(n=71);对照组(n=77)	唾液标本 实时定量 PCR ^{***}	具核梭形杆菌、解链食子酸链球菌	绝对定量	结直肠癌患者中具核梭形杆菌和解链食子酸链球菌的含量较高
VOGTMANN E 等 ^[40]	胰腺癌患者(n=273);对照组(n=285)	唾液标本 16S rRNA V4 可变区测序	肠道杆菌科、毛螺菌属、拟杆菌科、葡萄球菌科	相对丰度	胰腺癌患者某些口腔细菌水平升高,胰腺癌患者和对照组的总体微生物群落不同
ZHAO Q 等 ^[41]	食管癌患者(n=39);对照组(n=51)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区测序	厚壁菌门、革兰氏阴性菌门、拟杆菌门、普雷沃氏菌属、普雷沃氏菌科、韦荣氏球菌科	相对丰度	病例和对照组口腔微生物群组成的差异
ZHANG S 等 ^[42]	结直肠癌患者(n=161);结直肠腺癌患者(n=34);对照组(n=58)	口腔拭子标本 16S rRNA V3-V4 可变区测序	梭杆菌属、密螺旋体菌属、卟啉单胞菌属、链球菌属、栖粪杆菌属、罗氏菌属	相对丰度	3 组间口腔微生物组成和多样性差异显著,结直肠腺癌组的多样性最高
KAWASAKI M 等 ^[43]	食管癌患者(n=61);对照组(n=61)	牙菌斑和唾液标本 实时定量 PCR ^{***}	拟杆菌属、链球菌属、伴放线放线杆菌	相对丰度	病例和对照组口腔微生物群组成的差异。菌群与牙菌斑样本的相关性更强,可能用于筛选目的
LI D 等 ^[44]	肝癌患者(n=6);乙型肝炎患者(n=6);乙型肝炎+肝硬化患者(n=6);健康对照(n=6)	唾液标本 16S rRNA 测序	嗜血杆菌属、卟啉单胞菌属、产丝菌属	相对丰度	根据疾病的不同等级,口腔微生物群组成的差异
WEI A 等 ^[45]	胰腺癌患者(n=45);健康对照(n=69)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区测序	链球菌属、纤毛菌属	相对丰度	病例和对照组之间微生物群组成的差异

续表 2

研究者	研究特点(样本例数)	微生物学的 分析类型和取样方法	与癌症相关的微生物群	细菌定量	主要研究结果
HUANG K 等 ^[46]	胃癌患者(n=99);浅表性 胃炎患者(n=101);萎缩 性胃炎患者(n=93)	唾液标本 16S rRNA V3-V4 可变区 测序	链球菌属、双歧杆菌属	相对丰度	与浅表性胃炎和萎缩性胃炎 相比,在胃癌患者中观察到明 显的唾液微生物群;唾液微生 物群可用于预测胃癌及其非 恶性阶段

注: *DC, 检测组; **VC, 验证组; ***PCR, 聚合酶链反应; #CPS II, 癌症预防研究^[47]; #PLCO, 前列腺、肺、结肠直肠和卵巢^[48]; ITS, 内部转录
间隔区; sp. oral taxon 300, sp. 或者 spp 指的是“某些种”, 在细菌鉴定时, 如果已经鉴定出是哪一个属的细菌, 但是无法进一步鉴定是这个
属的哪个种, 那么只能报告为某些种, 例如, *Prevotella sp. oral taxon 300* 即普雷沃氏菌某些种(口腔菌群类指居住在口腔部位的细菌群)。

表 3 纳入文献的偏倚风险评价结果

研究者	发表年份(年)	研究人群的选择	组间可比性	结果测量	NOS 总分(分)
FARRELL JJ 等 ^[19]	2012	+++	+	++	6
CHEN X 等 ^[20]	2015	++	++	++	6
HU J 等 ^[21]	2015	++	++	++	6
MAI X 等 ^[22]	2015	++	++	+++	7
TORRES PJ 等 ^[23]	2015	++++	+	++	7
HAN S 等 ^[24]	2016	++++	+	++	7
KATO I 等 ^[25]	2016	++	+	++	5
LU H 等 ^[26]	2016	++	++	++	6
PETERS BA 等 ^[27]	2017	++	++	++	6
OLSON SH 等 ^[28]	2017	++++	+	++	7
FAN X 等 ^[29]	2018	+++	++	++	7
FLEMER B 等 ^[30]	2018	++	+	+++	6
RUSSO E 等 ^[31]	2018	++	+	+++	6
SUN J 等 ^[32]	2018	++++	+	++	7
WU J 等 ^[33]	2018	+++	+	++	6
XU J 等 ^[34]	2019	++	++	++	6
LU H 等 ^[35]	2019	+++	+	++	6
SCHMIDT TS 等 ^[36]	2019	++	+	++	5
YANG Y 等 ^[37]	2019	++	++	++	6
WANG Q 等 ^[38]	2019	++	+	++	5
GUVEN DC 等 ^[39]	2019	++	++	++	6
VOGTMANN E 等 ^[40]	2020	++	++	++	6
ZHAO Q 等 ^[41]	2020	++	++	++	6
ZHANG S 等 ^[42]	2020	+++	++	++	7
KAWASAKI M 等 ^[43]	2020	+++	++	++	7
LI D 等 ^[44]	2020	++	++	++	6
WEI A 等 ^[45]	2020	++	+	++	5
HUANG K 等 ^[46]	2021	++	++	++	6

注: *NOS, 文献质量评价量表。根据 NOS 的总体分数对选定研究进行质量评估, 根据“+”的个数分为 3 个标准, 即选择(最多++++)、可比性(最多++)和结果(最多+++), 最多 9 个+; 每个“+”号记为 1 分, 分数越高, 偏倚风险越低。

白酶 K (lysine-gingipain K, lys-Kgp) 的表达率为 66%, 且其 16S rDNA 的检出率为 71%, 这些指标均远高于癌旁正常组织; 该研究还发现, 牙龈卟啉单胞菌和 lys-Kgp 的表达, 与肿瘤分化程度、病理分期、淋巴结转移呈显著正相关。之后也有研究证实,

57% 的 ESCC 患者被发现感染了牙龈卟啉单胞菌, 且牙龈卟啉单胞菌丰度与 ESCC 晚期临床分期和不良预后有关。相应小鼠模型还发现牙龈卟啉单胞菌感染增加了白介素 6(interleukin 6, IL-6) 的产生, 并促进了上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal

transition, EMT)和髓源系抑制细胞的募集,抑制的IL-6信号减弱了牙龈卟啉单胞菌的肿瘤促进作用^[51]。

3.1.2 胃癌(gastric cancer, GC) 尽管在进展期牙周病患者的牙菌斑中可检测到与GC癌前病变风险增加相关的牙周病原体,但并未以牙龈卟啉单胞菌为独立混杂因素进行与GC癌前病变的关联分析^[52]。另外,通过牙龈卟啉单胞菌耐酸试验可知,无论ATCC33277牙龈卟啉单胞菌标准株还是W83牙龈卟啉单胞菌菌毛缺陷株,在pH值为2.5~8.5时均已被杀灭,而且由于胃液强酸性的特点(正常胃液pH值范围为0.9~1.8),理论上牙龈卟啉单胞菌无法定植在胃部,故暂未有其对GC发生发展有影响的报道^[53]。

3.1.3 结直肠癌(colorectal cancer, CRC) 有研究表明罹患CRC的风险在患牙周病伴牙槽骨吸收及牙齿缺失(<17颗)时显著增加($HR = 1.20, 95\% CI 1.04 \sim 1.39, P < 0.05$)。具体而言,牙周病伴/或不伴牙槽骨吸收与直肠癌及近端结肠癌明显相关,而与远端结肠癌的相关性却并不明显^[54]。亦有研究表明,牙龈卟啉单胞菌可以在感染24h后黏附并侵入宿主细胞,并通过激活MAPK/ERK信号通路侵袭细胞并促进CRC细胞的增殖,细胞周期分析中S期细胞百分比显著增加^[55]。WANG等^[56]研究发现CRC患者的粪便和组织样本中牙龈卟啉单胞菌含量均高于健康受试者,随后动物模型的进一步研究得出暴露于牙龈卟啉单胞菌的小鼠,其原位肿瘤表现出CRC肿瘤浸润性髓系细胞募集和促炎特征。

3.1.4 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC) Michaud团队开展了牙周致病菌与PC关系的系列研究,其中,对216例PC患者追踪随访16年发现,牙周病可显著增加PC的患病风险($RR = 1.64, 95\% CI 1.19 \sim 2.26, P = 0.002$)^[57-59]。另外,评估来源于欧洲癌症与营养前瞻性研究(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study, EPIC)的405例PC患者和416例正常对照人群的血清抗ATCC53978(牙龈卟啉单胞菌菌株)抗体水平,结果发现PC患者血清可检测到更高水平的细菌抗体,且抗体滴度高(>200 ng/ml)的个体其PC患病率增高2倍($OR = 2.14, 95\% CI 1.05 \sim 4.36, P = 0.05$)^[60]。JACOB等^[61]通过检测361例PC患者和371例正常对照组的唾液标本发现PC患者口腔菌群含牙龈卟啉单胞菌的风险比对照组高59%。体外细胞实验也证明

了牙龈卟啉单胞菌在PC细胞内的活性,可因缺氧而增强,且胞内牙龈卟啉单胞菌的存在可进一步促进肿瘤细胞增殖并增强细胞生长持久性^[57]。

3.2 牙龈卟啉单胞菌可能的致癌机制

3.2.1 牙龈卟啉单胞菌促进上皮细胞增殖 癌细胞具有无限增殖的潜能,牙龈卟啉单胞菌感染口腔上皮细胞后,可通过多种途径调控细胞生长周期,进而提升癌细胞增殖潜能。

3.2.1.1 细胞周期蛋白(cyclin)途径 cyclin作为一类重要的蛋白质家族,表达水平的升降同步于细胞周期并与其功能状态密切相关。cyclin可通过与特定的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)结合并激活其活性,从而在细胞周期的不同阶段发挥调控作用^[58]。CDK持续活化是cyclin表达过度与细胞周期循环活跃异常的中间环节,CDK的失活也可作为联系二者的桥梁。癌变的发生与细胞抗增殖功能的丢失、异常细胞增殖累积有关,并能从cyclin过表达后CDK的失活及其环路校正调节功能不全中得到解释^[59-60]。

3.2.1.2 p53途径 p53作为抑癌基因,主要参与染色体畸变和DNA损伤,可被细胞周期检测点激酶2(cell-cycle checkpoint kinase 2, Chk2)、极光激酶A(aurora kinase A, Aurora A)、酪蛋白激酶1等以磷酸化方式激活。活化后的p53可使细胞周期停滞,修复损伤DNA,促进细胞凋亡^[61]。

3.2.2 牙龈卟啉单胞菌促进EMT EMT是关系到肿瘤发生和发展的关键一步,原本非侵袭性的癌细胞借此得以局部浸润、远处转移,其耐药性也可因EMT而发生改变。EMT与其发挥调控作用的多种因子及分子信号通路构成一个复杂的系统,相互交织呈网络化。但目前针对牙龈卟啉单胞菌促进消化道肿瘤EMT的研究尚比较有限。

牙龈卟啉单胞菌对牙龈上皮细胞局部EMT的诱导可能是通过上调锌指转录因子ZEB1达到的。ZEB1作为EMT中的关键调控分子,可与miR-200相互抑制各自的表达,ZEB1的表达还可上调EMT标志物如波形蛋白、神经钙黏素、纤连蛋白、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的表达,而下调上皮性标志物如细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)和I型胶原酶的表达^[62]。在细胞形态学方面,多角形癌细胞在经由牙龈卟啉单胞菌反复感染后转变为纺锤形,细胞侵袭和转移能力也有所增加^[63]。

3.2.3 牙龈卟啉单胞菌抑制上皮细胞凋亡 肿瘤细胞不仅具有强大的增殖潜力,还能抑制自身凋亡。大量研究发现,牙龈卟啉单胞菌可通过多种途径抑制细胞凋亡:①牙龈卟啉单胞菌通过 Akt 信号通路使促凋亡蛋白 Bad 磷酸化,被磷酸化的 Bad 从二聚复合物上分离,形成抗凋亡蛋白分子 B 淋巴瘤/白血病-2 蛋白(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl2)和 Bcl-xl,其可抑制线粒体膜上 Bad 的活性,导致线粒体膜上的抗凋亡因子 Bcl2 与促凋亡因子 Bcl2 相关 x 蛋白(Bax)的比值提高,使得下游 caspases3 和 caspases9 等的活化被抑制,进而抑制细胞凋亡^[64]。②牙龈卟啉单胞菌可通过磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/Akt)信号通路抑制上皮细胞凋亡,PI3K 使 Akt 磷酸化,活化的 Akt 可激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达、抑制 caspases3 的活化从而抑制上皮细胞凋亡^[65]。③牙龈卟啉单胞菌还可通过 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/Stat)抑制上皮细胞凋亡,牙龈卟啉单胞菌激活 JAK 使 Stat 发生磷酸化作用,促进 Stat 二聚化,进而抑制细胞色素 C(cytochrome C)的释放,提高 Bcl2 的活性、抑制 caspases3 的表达,从而抑制细胞凋亡^[66-67]。

3.2.4 牙龈卟啉单胞菌促进上皮细胞迁移和侵袭 牙龈卟啉单胞菌在促进上皮细胞迁移方面的研究主要集中于促进 EMT 的发生。牙龈卟啉单胞菌还可提高肿瘤的侵袭性、促进其浸润,这部分作用机制可能包括:①牙龈卟啉单胞菌可以增强基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的作用。MMPs 在消化系统恶性肿瘤细胞的侵袭行为中起重要作用,主要包括 MMP-1、MMP-2、MMP-9、MMP-10 等^[68]。牙龈卟啉单胞菌感染后能促进 IL-8 的释放,通过增加 IL-8 依赖的 MMPs 的量,增加肿瘤的侵袭能力^[69]。②牙龈卟啉单胞菌分泌的牙龈蛋白酶 K(gingipain K, Kgp)可与蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor 2, PAR-2)和 PAR-4 作用,促进后者的基因表达。其中,PAR-2 可活化 NF- κ B,当 NF- κ B 在胞核内被 PAR-2 激活而无法返回胞质时,其功能会异常增强,改变细胞的正常信号转导,诱发细胞癌变^[70];NF- κ B 也可上调

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达,诱导肿瘤血管生成,同时促进尿激酶(urokinase, UK)的合成,参与肿瘤细胞浸润^[71]。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,促进前 MMP-9 的表达, Kgp 可以活化其前体形式,增加肿瘤的侵袭性^[72-73]。

3.2.5 牙龈卟啉单胞菌形成局部慢性炎症微环境及免疫逃逸 慢性炎症反应主要由感染或环境因素引起,在肿瘤发生发展的所有阶段均发挥重要作用^[74]。牙龈卟啉单胞菌介导形成炎症免疫微环境主要通过以下途径:①牙龈卟啉单胞菌感染口腔上皮细胞后,刺激炎症细胞产生活性氧、活性氮中间体、炎症细胞因子等产物,它们通过引发 DNA 损伤、降低基因稳定性、引起表观遗传学改变等方式刺激突发的积累,继而促进细胞癌变^[75]。②牙龈卟啉单胞菌通过上调程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)促进免疫逃逸反应,进而引发细胞周围慢性炎症^[76]。③牙龈卟啉单胞菌诱导细胞表面 B7-H1 及 B7-DC 受体的表达,提高调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的生成, Tregs 可抑制杀伤 T 细胞的功能,帮助肿瘤细胞达到免疫逃逸^[77]。

目前牙龈卟啉单胞菌与消化系统恶性肿瘤在病因学、病理学及免疫学等方面的研究成果远不足以支撑对牙龈卟啉单胞菌能否单独致病或是否有相关的协同致病因素,以及相关因素如何作用的猜想假设。解决以上问题可从鉴定与消化系统恶性肿瘤相关的特异性口腔菌群出发。检测的便利性及非侵入性特点能使口腔菌群具有作为消化系统恶性肿瘤发生发展中的生物标志物的潜力,肿瘤的诊断也能因此获得新的指标。正因如此,牙龈卟啉单胞菌的检测将有助于识别高危人群、监测其相关疾病以及使预防成为可能。

总之,本系统评价强调了牙龈卟啉单胞菌与消化系统恶性肿瘤进展之间的关系。牙龈卟啉单胞菌可能参与不同的发生步骤,如恶性上皮细胞的 EMT、肿瘤细胞生长及其增殖和侵袭能力。尽管如此,仍需要对人群进行更多研究,以确定牙龈卟啉单胞菌感染在消化道恶性肿瘤发生发展中的致癌风险,包括该肿瘤的不同原发部位和进展阶段。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7–33.
- [2] ASSARZADEGAN N, MONTGOMERY E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(6):664–677.
- [3] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5):584–590.
- [4] REARDON MJ. Malignant tumor overview[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2010, 6(3):35–37.
- [5] 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.
- [6] CASTELLARIN M, WARREN RL, FREEMAN JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma[J]. *Genome Res*, 2012, 22(2):299–306.
- [7] NAGARAJA V, ESLICK GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(8):745–750.
- [8] SUTCLIFFE S, GIOVANNUCCI E, ISAACS WB, et al. Acne and risk of prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(12):2688–2692.
- [9] SABATINI ME, CHIOCCA S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(3):306–314.
- [10] LI C, LIU H, GONG Z. What is the Potential Interplay between Microbiome and Tumor Microenvironment in Oral Squamous Cell Carcinomas? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(7):2199–2213.
- [11] HAJISHENGALLIS G, LAMONT RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2012, 27(6):409–419.
- [12] SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque[J]. *J Clin Periodontol*, 1998, 25(2):134–144.
- [13] ATANASOVA KR, YILMAZ O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2014, 29(2):55–66.
- [14] AHN J, SEGERS S, HAYES RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5):1055–1058.
- [15] LAFUENTE IBÁÑEZ DE MENDOZA I, MARITXALAR MENDIA X, GARCÍA DE LA FUENTE AM, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review[J]. *J Periodontol Res*, 2020, 55(1):13–22.
- [16] HIGGINS JP, THOMAS J, CHANDLER J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0* [M]. NJ: John Wiley & Sons; New Jersey, 2019.
- [17] STEWART LA, CLARKE M, ROVERS M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement [J]. *JAMA*, 2015, 313(16):1657–1665.
- [18] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603–605.
- [19] FARRELL JJ, ZHANG L, ZHOU H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2012, 61(4):582–588.
- [20] CHEN X, WINCKLER B, LU M, et al. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0143603.
- [21] HU J, HAN S, CHEN Y, et al. Variations of Tongue Coating Microbiota in Patients with Gastric Cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:173729.
- [22] MAI X, GENCO RJ, LAMONTE MJ, et al. Periodontal Pathogens and Risk of Incident Cancer in Postmenopausal Females: The Buffalo OsteoPerio Study[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(3):257–267.
- [23] TORRES PJ, FLETCHER EM, GIBBONS SM, et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer[J]. *PeerJ*, 2015, 3:e1373.
- [24] HAN S, YANG X, QI Q, et al. Potential screening and early diagnosis method for cancer: Tongue diagnosis [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6):2257–2264.
- [25] KATO I, VASQUEZ AA, MOYERBRAILEAN G, et al. Oral microbiome and history of smoking and colorectal cancer [J]. *J Epidemiol Res*, 2016, 2(2):92–101.
- [26] LU H, REN Z, LI A, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:33142.
- [27] PETERS BA, WU J, PEI Z, et al. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23):6777–6787.
- [28] OLSON SH, SATAGOPAN J, XU Y, et al. The oral microbiota in patients with pancreatic cancer, patients with IPMNs, and controls: A pilot study [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28:959–969.
- [29] FAN X, ALEKSEYENKO AV, WU J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: A population-based nested case-control study[J]. *Gut*, 2018, 67:120–127.
- [30] FLEMER B, WARREN RD, BARRETT MP, et al. The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive[J]. *Gut*, 2018, 67(8):1454–1463.
- [31] RUSSO E, BACCI G, CHIELLINI C, et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients

- with Colorectal Cancer: A Pilot Study [J]. *Front Microbiol*, 2018, 8:2699.
- [32] SUN J, LI X, YIN J, et al. A screening method for gastric cancer by oral microbiome detection [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5):2217–2224.
- [33] WU J, XU S, XIANG C, et al. Tongue Coating Microbiota Community and Risk Effect on Gastric Cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(21):4039–4048.
- [34] XU J, XIANG C, ZHANG C, et al. Microbial biomarkers of common tongue coatings in patients with gastric cancer [J]. *Microb Pathog*, 2019, 127:97–105.
- [35] LU H, REN Z, LI A, et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls [J]. *J Oral Microbiol*, 2019, 11(1):1563409.
- [36] SCHMIDT TS, HAYWARD MR, COELHO LP, et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract [J]. *Elife*, 2019, 8:e42693.
- [37] YANG Y, CAI Q, SHU X, et al. Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and African American populations [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144:2381–2389.
- [38] WANG Q, RAO Y, GUO X, et al. Oral Microbiome in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19055.
- [39] GUVEN DC, DIZDAR O, ALP A, et al. Analysis of *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus gallolyticus* in saliva of colorectal cancer patients [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(9):725–735.
- [40] VOGTMANN E, HAN Y, CAPORASO JG, et al. Oral microbial community composition is associated with pancreatic cancer: A case-control study in Iran [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2):797–806.
- [41] ZHAO Q, YANG T, YAN Y, et al. Alterations of Oral Microbiota in Chinese Patients With Esophageal Cancer [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:541144.
- [42] ZHANG S, KONG C, YANG Y, et al. Human oral microbiome dysbiosis as a novel non-invasive biomarker in detection of colorectal cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(25):11595–11606.
- [43] KAWASAKI M, IKEDA Y, IKEDA E, et al. Oral infectious bacteria in dental plaque and saliva as risk factors in patients with esophageal cancer [J]. *Cancer*, 2021, 127(4):512–519.
- [44] LI D, XI W, ZHANG Z, et al. Oral microbial community analysis of the patients in the progression of liver cancer [J]. *Microb Pathog*, 2020, 149:104479.
- [45] WEI A, LI M, LI G, et al. Oral microbiome and pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(48):7679–7692.
- [46] HUANG K, GAO X, WU L, et al. Salivary Microbiota for Gastric Cancer Prediction: An Exploratory Study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:640309.
- [47] CALLE EE, RODRIGUEZ C, JACOBS EJ, et al. The American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort: rationale, study design, and baseline characteristics [J]. *Cancer*, 2002, 94(9):2490–2501.
- [48] HAYES RB, REDING D, KOPP W, et al. Etiologic and early marker studies in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial [J]. *Control Clin Trials*, 2000, 21(6 Suppl):349S–355S.
- [49] ABNET CC, QIAO YL, MARK SD, et al. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China [J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12(9):847–854.
- [50] GAO S, LI S, MA Z, et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer [J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11:3.
- [51] CHEN M, LU M, HSIEH C, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(2):373–384.
- [52] SALAZAR CR, SUN J, LI Y, et al. Association between selected oral pathogens and gastric precancerous lesions [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e51604.
- [53] YUAN X, LIU Y, KONG J, et al. Different frequencies of *Porphyromonas gingivalis* infection in cancers of the upper digestive tract [J]. *Cancer Lett*, 2017, 404:1–7.
- [54] MOMEN-HERAVI F, BABIC A, TWOROGER SS, et al. Periodontal disease, tooth loss and colorectal cancer risk: Results from the Nurses' Health Study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(3):646–652.
- [55] MU W, JIA Y, CHEN X, et al. Intracellular *Porphyromonas gingivalis* Promotes the Proliferation of Colorectal Cancer Cells via the MAPK/ERK Signaling Pathway [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:584798.
- [56] WANG X, JIA Y, WEN L, et al. *Porphyromonas gingivalis* Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(10):2745–2759.
- [57] MICHAUD DS, JOSHIPURA K, GIOVANNUCCI E, et al. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2):171–175.
- [58] MICHAUD DS, LIU Y, MEYER M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6):550–558.
- [59] MICHAUD DS, IZARD J, WILHELM-BENARTZI CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study [J]. *Gut*, 2013, 62(12):1764–1770.
- [60] RIBOLI E, HUNT KJ, SLIMANI N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection [J]. *Public Health Nutr*, 2002, 5(6B):1113–1124.
- [61] JACOB JA. Study Links Periodontal Disease Bacteria to

- Pancreatic Cancer Risk[J]. JAMA, 2016, 315(24):2653–2654.
- [62] GNANASEKARAN J, BINDER GALLIMIDI A, SABA E, et al. Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8):2331.
- [63] BLOOM J, CROSS FR. Multiple levels of cyclin specificity in cell–cycle control[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(2):149–160.
- [64] PAN C, XU X, TAN L, et al. The effects of Porphyromonas gingivalis on the cell cycle progression of human gingival epithelial cells[J]. Oral Dis, 2014, 20(1):100–108.
- [65] KUBONIWA M, HASEGAWA Y, MAO S, et al. P. gingivalis accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle[J]. Microbes Infect, 2008, 10(2):122–128.
- [66] VOUSDEN KH. Outcomes of p53 activation—spoilt for choice [J]. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 24):5015–5020.
- [67] SZTUKOWSKA MN, OJO A, AHMED S, et al. Porphyromonas gingivalis initiates a mesenchymal–like transition through ZEB1 in gingival epithelial cells. Cell Microbiol, 2016, 18 (6):844–858.
- [68] YAO L, JERMANUS C, BARBETTA 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.
- [69] YILMAZ O, JUNGAS T, VERBEKE P, et al. Activation of the phosphatidylinositol 3 –kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis [J]. Infect Immun, 2004, 72 (7):3743–3751.
- [70] STATHOPOULOU PG, GALICIA JC, BENAKANAKERE MR, et al. Porphyromonas gingivalis induce apoptosis in human gingival epithelial cells through a gingipain –dependent mechanism[J]. BMC Microbiol, 2009, 9:107.
- [71] 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.
- [72] GU Z, LI J, LI M, et al. Matrix metalloproteinases expression correlates with survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100 (8):1835–1843.
- [73] 吴武超, 吴亚菲, 赵蕾. 牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展 [J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(6):651–655.
- [74] GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6):883–899.
- [75] BARANIYA D, JAIN V, LUCARELLI R, et al. Screening of Health –Associated Oral Bacteria for Anticancer Properties in vitro[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:575656.
- [76] ADEL –KHATTAB D, GROEGER S, DOMANN E, et al. Porphyromonas gingivalis induced up–regulation of PD–L1 in colon carcinoma cells [J]. Mol Oral Microbiol, 2021, 36(3): 172–181.
- [77] GROEGER S, DOMANN E, GONZALES JR, et al. B7–H1 and B7 –DC receptors of oral squamous carcinoma cells are upregulated by Porphyromonas gingivalis [J]. Immunobiology, 2011, 216(12):1302–1310.