

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.07.009

· 综述 ·

牙周致病菌与结直肠癌关系的研究进展

鲜文攀¹, 任彪², 程磊¹

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川成都(610041)

【摘要】 随着对口腔微生物与系统性疾病相关性研究的不断深入, 研究者们发现牙周炎与糖尿病、心血管疾病和消化系统疾病等全身性疾病密切相关。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)和牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *Pg*)是常见的牙周致病菌, 二者在牙周炎的发生、发展过程中发挥着关键的作用, 目前也有研究发现 *Fn* 和 *Pg* 与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生发展有着密切的关系, 二者可以通过多种途径影响CRC的发生发展和CRC患者治疗效果及预后, 包括通过调控细胞分裂周期和抑制细胞凋亡促进肿瘤细胞增殖、抑制免疫细胞功能介导免疫逃逸及肿瘤转移、营造适合肿瘤生存的促炎微环境等。通过疫苗研发、免疫制剂和抗生素使用等途径更好地预防、治疗结直肠癌和改善结直肠癌患者的预后。

【关键词】 具核梭杆菌; 牙龈卟啉单胞菌; 牙周炎; 结直肠癌; 肿瘤发生; 免疫逃逸; 肿瘤微环境; 肿瘤预后

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)07-0513-06

【引用著录格式】 鲜文攀, 任彪, 程磊. 牙周致病菌与结直肠癌关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(7): 513-517. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.07.009.

Research progress on the relationship between periodontal pathogens and colorectal cancer XIAN Wenpan¹, REN Biao², CHENG Lei¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Cariology and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: CHENG Lei, Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439

【Abstract】 With the deepening of the research on the relationship between oral microbiota and systemic diseases, researchers have found that periodontitis is closely related to diabetes, cardiovascular disease, digestive system disease and other systemic diseases. *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) and *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) are common periodontal pathogens, which play a key role in the occurrence and development of periodontitis. At present, it is also found that *Fn* and *Pg* are closely related to the occurrence and development of colorectal cancer (CRC). They can affect the occurrence and development of CRC and the therapeutic effect and prognosis of CRC patients through a variety of ways. It can promote tumor cell proliferation by regulating cell division cycle and inhibiting cell apoptosis, inhibit immune cell function to mediate immune escape and tumor metastasis, and create a pro-inflammatory microenvironment suitable for tumor survival. The study of the effect of periodontal pathogens on the occurrence and development of colorectal cancer and its mechanism also allows us to think about new methods, such as vaccine development, immune agents and antibiotic use to better prevent and treat colorectal cancer and improve the prognosis of patients with colorectal cancer.

【Key words】 *Fusobacterium nucleatum*; *Porphyromonas gingivalis*; periodontitis; colorectal cancer; tumorigenesis; immune escape; tumor microenvironment; tumor prognosis

【收稿日期】 2022-07-25; **【修回日期】** 2022-09-05

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82071106); 四川省科技计划项目(2020YJ0227)

【作者简介】 鲜文攀, 博士, Email: xianwenpan@qq.com

【通信作者】 程磊, 教授, 博士, Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439



微信公众号

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(7): 513-517.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 82071106) and Technology Funding Project of Sichuan Province (No. 2020YJ0227).

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上第三大最常见的恶性肿瘤和第二大癌症死亡原因,其发生发展目前认为是由饮食、环境、菌群失调及遗传因素等共同作用引起的^[1-3]。2021年世界卫生组织发布的全球肿瘤流行病学统计数据结果显示,2020年CRC占全球癌症病例新增人数的10.0%和死亡人数的9.4%,预计到2040年全球癌症负担将比2020年增加47%^[4]。近几年来我国CRC患病人数及死亡率不断升高,已成为严重危害居民生命健康的疾病之一,加重了国家的医疗负担^[5]。近些年的研究发现,牙周炎与CRC发病风险增加有关^[6,7]。

具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)与牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *Pg*)作为牙周炎致病优势菌,在CRC患者的病变组织中也有检出^[8]。近几年关于病原微生物与CRC发生发展关系的研究成为一个热点,有学者提出通过对口腔内特定菌群的控制达到早期预防和治疗肿瘤的目的^[9],这可能为CRC的防治提供新的思路。本文就*Fn*及*Pg*与CRC关系的研究作一综述,旨在为CRC的诊断及防治提供新方向。

1 具核梭杆菌与结直肠癌的关系

1.1 具核梭杆菌在肠道定植并促进肠道炎症反应与调控信号通路

尽管已有研究表明*Fn*与CRC发生发展相关,但未明确其在肠道定植及持续存在机制。近期Zheng等^[10]研究发现*Fn*可以介导人结肠癌细胞血管生成素样蛋白4(angiotensin-like 4, ANGPTL4)的表达,促进结直肠癌细胞对葡萄糖的摄取及糖酵解,这是*Fn*定植的必需条件,证实了*Fn*诱导的肿瘤细胞代谢重编程为其在CRC中的富集及持续存在创造了条件。

FadA作为*Fn*关键毒力因子,可以通过刺激炎症因子释放导致炎症反应性损伤和调节肿瘤相关通路影响结直肠癌发生发展^[11]。Guo等^[12]发现*Fn*以FadA依赖的方式激活E-钙黏蛋白/ β -连环蛋白通路,上调细胞周期检测点激酶2(checkpointkin-

sase2, chk2),诱导CRC细胞(HCT29、HT116)DNA损伤和促进肿瘤细胞生长。同时,Yang等^[13]发现*Fn*感染的小鼠结肠癌细胞通过激活TLR4/MYD88信号通路激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)上调miRNA-21的表达,调节RAS p21蛋白激活因子-1(RAS p21 protein activator 1, RASA-1)的表达并激活MAPK通路,促进结肠癌细胞增殖和肿瘤发展。Rubinstein等^[14]使用体外癌症进展模型第一次详细研究膜联蛋白A1(Annexin A1, ANXA1)在癌症中的分子机制及其与促癌微生物的相互作用,发现FadA黏附素通过E-钙黏蛋白上调ANXA1的表达,并且相比于非癌细胞,癌细胞中存在FadA和ANXA1之间的正反馈回路,提出ANXA1是*Fn*通过Wnt/ β -catenin信号转导通路调节肿瘤发生发展的关键成分。FadA黏附素是*Fn*的关键毒力因子,其相关研究在对探究*Fn*致病机制及防治(如疫苗)方面具有重要意义,这也提示往后研究能否将其作为防治结直肠癌的靶点,以期为结直肠癌的预防提供方法,为结直肠癌患者治疗效果及预后改善提供思路。

过往研究表明炎症反应是肿瘤发生发展的确切因素之一,*Fn*通过介导血管生成素样蛋白4的表达为其在肠道的富集和持续存在创造条件^[10],并通过多种途径刺激炎症因子的释放和激活肿瘤相关信号通路,调控结直肠癌的发生发展。

1.2 具核梭杆菌介导免疫逃逸

免疫逃逸是肿瘤特征之一,肿瘤细胞通过逃避免疫系统识别及攻击肿瘤细胞以利于其在体内生存和增殖^[15]。近几年的研究表明*Fn*可以通过抑制免疫细胞功能或者诱导细胞因子释放调节免疫反应达到免疫逃逸目的,影响CRC的发生发展。Gur等^[16]发现*Fn*通过Fap2蛋白与人类抑制性受体TIGIT的相互作用以及结合并激活抑制性受体癌胚抗原相关细胞黏附分子-1(carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule-1, CEACAM-1)^[17]来抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的细胞毒作用和肿瘤浸润淋巴细胞的活性,抑制人体免疫细胞的抗肿瘤作用,达到免疫逃逸的目的。

Casasanta 等^[18]发现 *Fn* 通过 Fap2 侵入大肠癌细胞 (HCT116), 诱导促炎症细胞因子 IL-8 和趋化因子 CXCL1 (C-X-C motif chemokine ligand 1) 的分泌调节免疫信号, 导致肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞的募集增加, 引起肿瘤细胞转移。肿瘤的免疫反应是肿瘤发生发展过程中的重要环节, *Fn* 通过介导结直肠癌细胞的免疫逃逸, 可能会进一步加快肿瘤的增殖、侵袭及转移, 但是同时这也为通过免疫方式治疗结直肠癌提供了思路。

1.3 具核梭杆菌与结直肠癌预后的关系

具核梭杆菌数量与患者生存期的长短有关, 对结直肠癌的转移、治疗、复发和预后都有影响。Colov 等^[19]对肠道菌群与结直肠癌手术预后之间的关系进行系统评价发现高水平 *Fn* 可能引起患者总体生存率水平下降, 与结直肠癌手术预后有关。除了手术治疗, *Fn* 还会影响化疗效果。Kunzmann 等^[20]发现 *Fn* 通过 TLR4/NF- κ B 通路上调人类 CRC 细胞 (HCT116、HT29) 中 BIRC3 (baculoviral iap repeat containing 3) 基因表达, 降低 CRC 细胞对 5-氟尿嘧啶的化疗敏感性, 同时, 对 CRC 患者 *Fn* 感染与术后化疗抗性的相关性分析发现在根治性手术后接受辅助化疗的晚期 CRC 患者中, 高丰度 *Fn* 与化疗耐药相关。*Fn* 感染诱导 BIRC3 上调与 5-氟尿嘧啶耐药的关系也提示能否将其作为晚期 CRC 患者治疗的靶点以改善化疗效果。Chen 等^[21]对有转移和无转移 CRC 组织的 *Fn* 数量分析发现有转移的癌组织中 *Fn* 丰度更高, 表明 *Fn* 感染增加了癌细胞活性, 同时上调 CARD3 的表达, 促进细菌感染免疫应答过程中的细胞自噬和炎症反应, 促进 CRC 的转移。Bullman 等^[22]通过小鼠结肠腺癌异种移植实验发现在原发性结直肠腺癌及其肝转移癌组织中均存在 *Fn*, 异种移植人类原发性结直肠腺癌的小鼠被发现在连续传代过程中保留了活的 *Fn* 及相关的微生物群。用甲硝唑治疗携带结肠癌异种移植瘤的小鼠, 可降低 *Fn* 载量、癌细胞增殖和整体肿瘤生长, 表明 *Fn* 在结直肠癌的转移过程中发挥着协同作用。Mima 等^[23]通过建立 1 069 例结直肠癌流行病学数据库并测量癌组织中的 *Fn* DNA, 发现 CRC 组织中 *Fn* DNA 数量与患者生存期短有关, 并可能作为预后的生物标志物。*Fn* 通过调节肿瘤细胞的代谢重编程为其在肠道定植及持续存在创造条件, 而后可以通过介导炎症反应、激活肿瘤发生相关通路、抑制机体免疫反应引起免疫逃逸等途径促进结直肠癌发生发展, 其还可以通过影响

结直肠癌细胞的化疗敏感性导致患者的不良预后。

2 牙龈卟啉单胞菌与结直肠癌的关系

2.1 牙龈卟啉单胞菌影响结直肠癌发生发展

Pg 可以通过调控细胞凋亡影响结肠癌的发生发展。热休克蛋白-27 (heat shock protein-27, HSP-27) 是一个涉及细胞生长、细胞凋亡、肿瘤发生和转移等功能的重要蛋白^[24]。研究表明 *Pg* 核苷二磷酸激酶同源物 (Nucleoside-diphosphate-kinase homologue in *Porphyromonas gingivalis*, *Pg*-Ndk) 可以通过磷酸化 HSP-27 消除上皮细胞死亡。Lee 等^[25]使用 *Pg*-Ndk 菌株和缺陷菌株进行功能性实验发现 *Pg*-Ndk 菌株感染牙龈上皮细胞 (gingival epithelial cell, GEC) HSP-27 明显增加, 而缺陷株则相反, 通过 GFP 标记的 NDK 转染后其 HSP-27 明显上升。体外磷酸化实验显示 *Pg*-Ndk 可以直接磷酸化 HSP-27 的 78 和 82 位丝氨酸。在感染过程中, 通过 siRNA 清除 HSP-27 可显著逆转对星形孢菌素介导的凋亡的抵抗。重组 *Pg*-NDK 蛋白导入 GEC 可显著降低星形孢菌素诱导的细胞凋亡。这表明细菌效应物 *Pg*-Ndk 的 HSP-27 磷酸化作用和对宿主细胞凋亡的抑制作用可能促进肿瘤细胞的增殖, 影响 CRC 的发生发展。

除了通过影响细胞凋亡, *Pg* 还可以通过调控细胞分裂周期促进癌细胞增殖。Mu 等^[26]建立 *Pg* 侵袭人大肠癌细胞 S1 的急性感染模型, 观察到 *Pg* 在感染后几小时内黏附并侵入宿主细胞, 显著促进大肠癌细胞增殖, 细胞周期分析显示 S 期细胞比例增加, 而牙龈素缺陷株促进癌细胞增殖的能力降低, 表明牙龈素与大肠癌细胞的增殖有关。此外, 研究者还发现 *Pg* 可通过激活 MAPK/ERK 信号通路侵袭细胞, 促进大肠癌细胞增殖。Kuboniwa 等^[27]发现 *Pg* 感染牙龈上皮细胞后, 细胞周期中发挥调控作用的蛋白质水平和磷酸化状态发生了广泛变化, 其通过调控细胞周期蛋白及细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 活化与表达, 下调 p53 水平和 PI3K 等涉及细胞周期通路, 加快细胞周期同时抑制细胞凋亡, 促进异常细胞增殖及累积, 最终可能导致癌变的发生。

肿瘤微环境在肿瘤细胞的增殖过程中也发挥着重要的作用, 主要表现在免疫细胞能够通过多种细胞因子调控肿瘤微环境影响癌症进展。Wang 等^[28]的研究证明了感染 *Pg* 的 ApcMin/+ 小鼠可以

招募肿瘤浸润的髓样细胞,激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白-3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein-3, NLRP-3)炎症体,产生有利于结直肠肿瘤的促炎微环境。组织局部微环境,通过调节炎症网络或免疫细胞释放的活性因子,决定了肿瘤微环境对于肿瘤细胞的促进或抑制作用。

2.2 牙龈卟啉单胞菌与结直肠癌预后的关系

目前的研究表明,*Pg*可以通过抑制免疫反应、促进肿瘤的转移和进展等影响CRC患者的预后。免疫调节性B7-H1(B7 homolog 1, B7-H1)受体在细胞免疫应答中发挥重要作用,它可以介导T细胞活化和耐受的调节,并能够负向调节激活的T细胞的功能和存活。B7-H1在宿主细胞中的高表达可能参与了炎症疾病的慢性化,并代表了免疫逃避的一种可能机制。Groeger等^[29]分析了*Pg*细胞成分诱导B7-H1受体表达的可能性,发现*Pg*的膜部分与鳞状癌细胞和牙龈角质形成细胞中免疫调节受体PD-L1的上调有关。Adel-Khattab等^[30]也发现*Pg*肽聚糖可能通过激活受体结合丝氨酸苏氨酸激酶-2(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase-2, RIP-2)和MAPK信号通路,以核苷酸结合寡聚域蛋白样受体依赖的方式上调CRC细胞系(CL-1)PD-L1,这可能支持癌细胞的免疫逃逸。Lin等^[31]通过注射C26癌细胞构建BALB/c小鼠肿瘤发生模型并用*Pg*潜在毒力因子GroEL的重组蛋白处理,发现GroEL蛋白能够通过提高循环内皮祖细胞水平,促进血管生成,加快肿瘤生长,增加小鼠死亡。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可以通过促进血管生成、破坏组织学屏障促进肿瘤侵袭及转移,Rezaei等^[32]通过对口腔消化道肿瘤患者血清和唾液中MMP水平进行系统分析发现患者血清中MMP1、MMP7、MMP9水平显著高于正常人。肿瘤的免疫逃逸及转移与肿瘤患者的不良预后密切相关,*Pg*通过抑制免疫反应和促进肿瘤转移导致结直肠癌患者的不良预后,其相关机制及效应物的研究也为改善患者预后提供了思路。

3 总结与展望

*Fn*与*Pg*作为牙周炎致病优势菌,大量研究表明二者与CRC存在潜在的联系,深入研究其关系对于消化道肿瘤的防治具有重要的意义。通过检测粪便等的微生物含量对CRC进行早筛,对于CRC的早发现早治疗具有重要意义,同时也能够

很好地改善患者预后;通过研究微生物最初如何进入CRC发生发展通路及其对CRC的发生发展机制的影响,可以通过靶向用药提高CRC患者治疗的疗效;基于对于一些微生物转移途径的研究,如现有研究普遍认为*Fn*通过血液或者淋巴系统进行转移,这为通过制定疫苗防治CRC提供了可能;越来越多的研究发现微生物对于CRC等消化系统肿瘤的影响不是建立在单一菌种的基础上的,而是通过微生物相互作用影响消化系统微生态,最终对肿瘤的发生发展产生影响,因此研究微生态与肿瘤的关系对于肿瘤的防治具有重要的意义。

笔者认为未来的研究应当将重点集中在以下几点:①微生物对于消化道肿瘤早期诊断的意义;②基于微生物对于消化系统肿瘤的治疗的改善;③基于微生态理论制定更加完善的消化道肿瘤治疗策略;④制定疫苗对于肿瘤的防治具有开创性的意义。

【Author contributions】 Xian WP wrote the article. Ren B and Cheng L revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition[J]. Nutrients, 2019, 11 (1): doi: 10.3390/nu11010164.
- [2] Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer[J]. Genes Dev, 2021, 35 (11-12): 787-820. doi: 10.1101/gad.348226.120.
- [3] Cheng Y, Ling Z, Li L. The intestinal microbiota and colorectal cancer[J]. Frontiers In Immunology, 2020, 11 615056. doi: 10.3389/fimmu.2020.615056.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [5] Yang Y, Han Z, Li X, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32 (6): 729-741. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.06.
- [6] Kim GW, Kim Y-S, Lee SH, et al. Periodontitis is associated with an increased risk for proximal colorectal neoplasms[J]. Scientific reports, 2019, 9 (1): 7528. doi: 10.1038/s41598-019-44014-8.
- [7] Li W, Xu J, Zhang R, et al. Is periodontal disease a risk indicator for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48 (3): 336-347. doi: 10.1111/jcpe.13402.
- [8] Teles FRF, Alawi F, Castilho RM, et al. Association or causation? exploring the oral microbiome and cancer links[J]. J Dent Res, 2020, 99 (13): 1411-1424. doi: 10.1177/0022034520945242.
- [9] Yoshihara T, Kioi M, Baba J, et al. A prospective interventional trial on the effect of periodontal treatment on *Fusobacterium nucleatum* abundance in patients with colorectal tumours[J]. Scientific

- ic reports, 2021, 11 (1): 23719. doi: 10.1038/s41598-021-03083-4.
- [10] Zheng X, Liu R, Zhou C, et al. ANGPTL4-mediated promotion of glycolysis facilitates the colonization of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81 (24): 6157-6170. doi: 10.1158/0008-5472.Can-21-2273.
- [11] Meng Q, Gao Q, Mehrazarin S, et al. *Fusobacterium nucleatum* secretes amyloid-like FadA to enhance pathogenicity[J]. EMBO Rep, 2021, 22 (7): e52891. doi: 10.15252/embr.202152891.
- [12] Guo P, Tian Z, Kong X, et al. FadA promotes DNA damage and progression of *Fusobacterium nucleatum*-induced colorectal cancer through up-regulation of chk2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39 (1): 202. doi: 10.1186/s13046-020-01677-w.
- [13] Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. Gastroenterology, 2017, 152 (4): doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.018.
- [14] Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1[J]. EMBO Rep, 2019, 20 (4): doi: 10.15252/embr.201847638.
- [15] Westcott PMK, Sacks NJ, Schenkel JM, et al. Low neoantigen expression and poor T-cell priming underlie early immune escape in colorectal cancer[J]. Nat Cancer, 2021, 2 (10): 1071-1085. doi: 10.1038/s43018-021-00247-z.
- [16] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. Immunity, 2015, 42 (2): 344-355. doi: 10.1016/j.immuni.2015.01.010.
- [17] Gur C, Maalouf N, Shhadeh A, et al. *Fusobacterium nucleatum* suppresses anti-tumor immunity by activating CEACAM1[J]. Oncoimmunology, 2019, 8 (6): e1581531. doi: 10.1080/2162402X.2019.1581531.
- [18] Casasanta MA, Yoo CC, Udayasuryan B, et al. *Fusobacterium nucleatum* host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration[J]. Sci Signal, 2020, 13 (641): doi: 10.1126/scisignal.aba9157.
- [19] Colov EP, Degett TH, Raskov H, et al. The impact of the gut microbiota on prognosis after surgery for colorectal cancer - a systematic review and meta-analysis[J]. APMIS, 2020, 128 (2): 162-176. doi: 10.1111/apm.13032.
- [20] Kunzmann AT, Proença MA, Jordao HW, et al. *Fusobacterium nucleatum* tumor DNA levels are associated with survival in colorectal cancer patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38 (10): 1891-1899. doi: 10.1007/s10096-019-03649-1.
- [21] Chen Y, Chen Y, Zhang J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes metastasis in colorectal cancer by activating autophagy signaling via the upregulation of CARD3 Expression[J]. Theranostics, 2020, 10 (1): 323-339. doi: 10.7150/thno.38870.
- [22] Bullman S, Pedomallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. Science, 2017, 358 (6369): 1443-1448. doi: 10.1126/science.aal5240.
- [23] Mima K, Nishihara R, Qian ZR, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis[J]. Gut, 2016, 65 (12): 1973-1980. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310101.
- [24] Hrudka J, Jelínková K, Fišerová H, et al. Heat shock proteins 27, 70, and 110: expression and prognostic significance in colorectal cancer[J]. Cancers, 2021, 13 (17): doi: 10.3390/cancers13174407.
- [25] Lee J, Roberts JS, Atanasova KR, et al. A novel kinase function of a nucleoside-diphosphate-kinase homologue in *Porphyromonas gingivalis* is critical in subversion of host cell apoptosis by targeting heat-shock protein 27[J]. Cell Microbiol, 2018, 20 (5): e12825. doi: 10.1111/cmi.12825.
- [26] Mu W, Jia Y, Chen X, et al. Intracellular promotes the proliferation of colorectal cancer cells the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10 584798. doi: 10.3389/fcimb.2020.584798.
- [27] 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. doi: 10.1016/j.micinf.2007.10.011.
- [28] Wang X, Jia Y, Wen L, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes colorectal carcinoma by activating the hematopoietic inflammasome[J]. Cancer Res, 2021, 81 (10): 2745-2759. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3827.
- [29] Groeger S, Jarzina F, Mamat U, et al. Induction of B7-H1 receptor by bacterial cells fractions of *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells: B7-H1 induction by *Porphyromonas gingivalis* fractions[J]. Immunobiology, 2017, 222 (2): 137-147. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.011.
- [30] 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. doi: 10.1111/omi.12332.
- [31] Lin FY, Huang CY, Lu HY, et al. The GroEL protein of *Porphyromonas gingivalis* accelerates tumor growth by enhancing endothelial progenitor cell function and neovascularization[J]. Mol Oral Microbiol, 2015, 30 (3): 198-216. doi: 10.1111/omi.12083.
- [32] Rezaei F, Imani MM, Lopez-Jornet P, et al. Estimation of serum and salivary matrix metalloproteinase levels in oral squamous cell carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2021, 38 (2): 106-114. doi: 10.5114/ada.2021.104285.

(编辑 周春华)



官网