网络出版时间:2024-04-12 09:33:01 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240410.1013.024

◇综 述◇

牙龈卟啉单胞菌感染在食管鳞癌中的作用及机制研究

孔金玉[1,2],刘怡文[2],钱梦凡[2],孙 蔚[2],邢 玲[1] 综述 高社干[2] 审校

摘要 食管癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,预后差,生存率低。食管癌病因复杂,包括遗传、环境、微生物等多种因素。近年来,微生物在癌症的发生和发展中的作用成为研究热点。作为牙周病最重要病原体,牙龈卟啉单胞菌在食管鳞癌的发生、发展中起重要作用。该文就牙龈卟啉单胞菌与食管鳞癌发生发展的关系及发病机制作一综述,以期为食管癌防治提供新思路。

关键词 牙龈卟啉单胞菌;食管鳞癌;口腔微生物;食管微生物;预后;机制

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)04-0715-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.025

食管癌是中国发病率较高的恶性肿瘤,其发病(32.4 万)及死亡人数(30.1 万)占全球发病人数55%左右[1]。尽管食管癌的诊疗取得了一定的进展,但早期诊断率和5年生存率仍然较低,我国以食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)为主[2]。食管癌病因复杂,涉及多种因素,包括吸烟、饮酒、饮食习惯、遗传因素和生活环境等[2]。自幽门螺杆菌与胃癌的关系被证实后,病原微生物感染逐渐成为肿瘤研究的热点,大约20%的恶性肿瘤与微生物感染有关[3]。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*,*P. gingivalis*)是一种革兰阴性厌氧菌,具有调节宿主免疫反应,促进微生物生物膜的增殖,破坏宿主体内平衡,引起生态失调和疾病,与慢性牙周炎与恶性肿瘤密切相关[4-5]。本文旨在介绍 *P. gingivalis* 与 ESCC 的发生发展的相互作用及其潜在机制,为食管癌防治提供依据。

1 *P. gingivalis* 的生物学特征

P. gingivalis 是革兰阴性无芽孢球杆菌,表面有纤毛,专性厌氧,分布在口腔龈沟或牙周袋内,直接与龈沟上皮、袋内上皮接触或位于附着性龈下菌斑的表面,是牙周病的主要病原体,与肿瘤发生发展相关[5]。*P. gingivalis* 分泌多种毒力因子,包括菌毛(FimA)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、牙龈蛋白酶(Gingipains)、核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDK)等[5]。FimA 通过与宿主细胞的 β1 整合素相互作用并引起细胞骨架重排来促进口腔上皮细胞的侵袭,其中,FimA II 和 FimA IV 具有更强的黏附性和侵袭性,与牙周病有关[5]。*P. gingivalis* LPS 通过与 Toll 样受体 1(Toll-likereceptors,TRL1)和 Toll 样受体 4(Toll-likereceptors,TLR4)相互作用来破坏宿主的先天免疫系统,分泌细胞因子如白介素 6(interleukin 6,IL-6)、白介素 8(interleukin 8,IL-8)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α),并产生炎症[6]。Gingipains 是一种半胱氨酸蛋白酶,可分为精氨酸(RgpA 和 RgpB)和赖氨酸(Kgp)特异性半胱氨酸蛋白酶,它具有多种功能,包括上皮细胞黏附和侵袭,红细胞血凝和溶血,炎症反应和宿主蛋白降解[7]。NDK 作为 ATP 酶,裂解 ATP,阻止 ATP 与嘌呤能受体(P2X7)的结合,从而抑制细胞凋亡[5]。

2 牙周病与食管癌的流行病学关系

牙周病是一种与多种细菌相关的慢性感染性疾病,可破坏牙周结构,影响多种全身系统性疾病,如癌症、心血管疾病、糖尿病等。近年来发现,牙周炎、牙齿缺失与食管癌密切相关。Nwizu et al[8]进行一项前瞻性队列研究,结果表明,绝经后妇女牙周病增加食管癌患病风险(*HR* = 3.28, 95% *CI* 1.64 ~ 6.53)。2001 年,Abnet et al[9]对 28 868 人进行了 5.25 年的前瞻性研究,发现牙齿脱落显著增加患食管癌的风险,这可能与口腔细菌菌群的改变以及随

2024-02-26 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81972571);河南省医学科技攻关计划项目(编号:SBGJ202103099、SBGJ202103100)

作者单位:[1] 河南科技大学信息工程学院,洛阳 471003

[2] 河南科技大学第一附属医院,河南科技大学临床医学院,河南科技大学肿瘤研究所,河南省微生态与食管癌防治重点实验室,河南省肿瘤表观遗传重点实验室,洛阳 471003

作者简介:孔金玉,女,博士研究生;

高社干,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:gsg112258@163.com

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

后体内致癌物(如亚硝胺)产生的增加有关。Chen et al[10]进行了一项基于中国人群的病例对照研究,发现口腔卫生不良与 ESCC 的发生密切相关,推测口腔卫生习惯及微生态环境变化可能发挥重要作用。

3 *P. gingivalis* 在 ESCC 患者口腔微生物群中的作用

人类口腔微生物群包括 700 多种细菌,这些细菌构成了复杂的口腔微生态,其组成可能受宿主遗传、年龄、地理环境、口腔健康、生活习惯、社会因素、药物等多种因素的影响[11]。口腔微生态的平衡对口腔健康至关重要,并影响宿主对疾病的反应。在正常生理状态下,口腔微生态保持动态平衡,当暴露于某些环境因素时,会引起口腔微生物群组成失衡,从而破坏菌群与宿主免疫系统之间的动态平衡,导致免疫激活和食管黏膜慢性炎症,从而增加微环境中的细胞因子、趋化因子和活性氧,促进食管癌的发生发展[2]。因此,口腔微生物组成的变化在食管癌发展中起重要作用。牙周病是多种细菌感染介导的慢性炎症性疾病,所以,牙周病与食管癌的相关性可能与牙周致病菌有关,而 *P. gingivalis* 感染是牙周病和牙齿脱落的主要致病菌[4],因此,*P. gingivalis* 在食管癌中的作用引起了研究者的关注。

Chen et al[12]在一项大型病例对照研究中,收集了 87 例 ESCC 患者、63 例不典型增生患者和 85 名健康对照者的空腹唾液样本,通过 16S rRNA 基因测序,与健康对照组和不典型增生组相比,ESCC 组的口腔微生物多样性显著减少($P<0.001$),而卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)在 ESCC 中显著富集。Meng et al[13]收集了 30 例 ESCC 患者和 22 名健康对照组的唾液样本,通过 16S rRNA 测序结果显示,ESCC 患者唾液中 *Porphyromonas*、链球菌属(*Streptococcus*)和纤毛菌属(*Leptotrichia*)含量最高。最近的一项研究表明,ESCC 患者唾液中 *Leptotrichia*、*Porphyromonas*、*Streptococcus*、罗氏菌属(*Rothia*)、乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和消化链球菌属(*Peptostrecococcus*)含量均高于健康对照组[14]。以上结果表明,口腔微生态失衡可能与 ESCC 有关。

Peters et al[15]采用 16S rRNA 基因测序技术对 81 例食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, ECA)和 25 例 ESCC 患者的诊断前漱口水样本进行口腔细菌评估,结果显示 *P. gingivalis* 增加了 ESCC 患病风险。Kageyama et al[16]进行了一项病例对照研究,检查了不同胃肠道癌症患者的唾液微生物群,包括 12 例食管癌患者及其年龄和性别匹配的对照组。食管癌患者唾液中 *P. gingivalis* 和棒状杆菌(*Corynebacterium*)比健康对照组更丰富。此外,Chen et al[17]发现,与健康志愿者相比,ESCC 患者的口腔生物膜中含有更多的 *Streptococcus*、小韦荣球菌(*Veillonella parvula*)和 *P. gingivalis*。虽然目前研究较少,且样本量少,但这些研究表明 *P. gingivalis* 可能增加了 ESCC 的风险。

4 *P. gingivalis* 在 ESCC 患者食管微生物群中的作用

由于食管邻近口腔,均为鳞状上皮,因此极有可能成为口腔细菌的定植场所。与胃肠道微生物组类似,食管微生物组构成也极其复杂。2004 年,Pei et al[18]采集 4 名成人正常食管活检标本,利用 16S rRNA 基因测序技术,在正常食管微生物组中鉴定出 6 门 41 属 95 种细菌,最常见的是 *Streptococcus*(占 39%)、普雷沃氏菌(*Prevotella*,占 17%)和韦荣氏球菌属(*Veilonella*,占 14%)。Yang et al[19]发现食管微生物群可分为 2 类。I 型微生物组以革兰阳性链球菌为主,与正常食管的关系更为密切。II 型微生物含有更多的革兰阴性厌氧菌,主要与食管异常相关,包括食管炎和 Barrett 食管。Yu et al[20]研究证明,食管微生物菌群相对丰度与食管不典型增生呈负相关,该研究认为上消化道微生物群可能在食管癌的发生发展中起重要作用。Yang et al[21]通过 16S rRNA 基因测序对 18 例 ESCC 患者和 11 例生理正常食管患者的食管菌群进行了前瞻性研究,结果表明,*Porphyromonas* 在 ESCC 中显著富集。冼博鸿 等[22]对 105 例 ESCC 患者肿瘤组织标本和 54 例健康对照者的食管组织标本进行 16S rRNA 基因测序,与健康对照组相比,ESCC 组 *Porphyromonas*、梭杆菌属(*Fusobacterium*)丰度升高。经 qPCR 验证结果表明 ESCC 组织内 *P. gingivalis*、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*,*F. nucleatum*)含量明显升高。上述研究结果提示食管微生态改变可能在 ESCC 癌变进程中发挥着重要作用。

5 *P. gingivalis* 对 ESCC 诊断及预后的意义

P. gingivalis 作为牙周病的重要病原菌,近年来发现它与 ESCC 密切相关。2016 年,Gao et al[23]收集 100 例 ESCC 患者癌组织及邻近癌旁组织,30 例正常食管黏膜组织,采用免疫组化(immunohisto-

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

chemistry, IHC)及聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 *P. gingivalis* 的感染率,结果显示,*P. gingivalis* 在 ESCC 组织中的感染率(61%,71%)显著高于邻近癌旁组织(12%,12%)和正常食管黏膜组织(0%,1%)。此外,*P. gingivalis* 与多种临床病理特征(肿瘤分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期)和预后相关,*P. gingivalis* 表达阳性患者平均生存时间(20.139 个月)显著低于阴性患者(25.971 个月)。该研究不仅首次证明了 *P. gingivalis* 感染是 ESCC 发生发展的高危因素,而且有望成为食管癌预后生物标志物。2021 年,Chen et al[17]也得到了非常相似的结果,ESCC 患者中,*P. gingivalis* 感染率为 57%,同样发现 *P. gingivalis* 与 ESCC 临床分期和预后不良有关。2017 年,Yuan et al[24]发现 *P. gingivalis* 在食管癌中的感染率显著高于贲门癌,而在胃癌中不存在。这可能与 *P. gingivalis* 不耐受酸性环境有关。此外,作者在 ESCC 组织中检测了 3 种常见细菌的感染率,*P. gingivalis* 的检出率为 48.3%,*F. nucleatum* 和咽峡炎链球菌(*S. anginosus*)分别为 35% 和 17.5%,表明 *P. gingivalis* 可能是 ESCC 的主要厌氧菌。2023 年,Gao et al[25]采用 IHC 检测 205 例经内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后早期 ESCC 或高级别上皮内瘤变(high-grade dysplasia, HGD)患者中 *P. gingivalis* 的表达,分析 *P. gingivalis* 对局部复发的影响。研究表明,HGD 和早期 ESCC 中存在 *P. gingivalis* 的富集,*P. gingivalis* 高表达与侵袭深度和局部复发呈正相关,*P. gingivalis* 感染是 ESD 术后早期 ESCC 或 HGD 局部复发的危险因素和潜在的预测因子。因此,清除 *P. gingivalis* 可改善预后和预防早期 ESCC。2012 年,在美国国家健康和营养检查调查报告 III 中,采用 ELISA 检测 7 852 例受试者的血清 *P. gingivalis* IgG 抗体水平,结果发现 *P. gingivalis* IgG 抗体水平(>69.1 EU)增加消化系统恶性肿瘤死亡风险(*RR* = 3.03; 95% *CI*: 0.99 ~ 9.31),该研究表明 *P. gingivalis* 可作为口腔消化系统癌症死亡风险的生物标志物[26]。2018 年,Gao et al[27]采用 ELISA 法对 96 例 ESCC、50 例食管炎以及 80 例健康对照人群的血清 *P. gingivalis* IgG 和 IgA 抗体水平进行了测定,结果发现,ESCC 患者血清 *P. gingivalis* IgG 和 IgA 抗体水平明显高于食管炎患者及健康对照组($P < 0.01$)。*P. gingivalis* IgG 和 IgA 水平与患者预后相关,*P. gingivalis* IgG > 138.23 EU 或 IgA > 56.56 EU 的 ESCC 患者预后较差,生存时间短,IgG 和 IgA 水平均较高的患者预后最差。综上所述,*P. gingivalis* 在食管的定植不仅与 ESCC 发生有关,而且与疾病的严重程度和预后密切相关,其血清生物标志物 IgG 和 IgA 可能对 ESCC 早期诊断及预后具有重要意义。

口腔 *P. gingivalis* 的主要检查方法有分离培养法、DNA 提取法,这些检测方法或灵敏度较低或耗时耗力,不适合大规模的现场检测,因此,需要一种无创的、简单快速且灵敏特异的检测方法。Gu et al[28]利用 TE-直接 qPCR 法快速有效扩增样本,建立了一步法核酸检测体系,其灵敏度和特异性分别达 100% 和 97.3%。与常规 qPCR 相比,该法是一种无需提取 DNA,简便快速灵敏的口腔 *P. gingivalis* 定量方法,适合 ESCC 大规模流行病学研究。目前,临床上常用抗生素治疗 *P. gingivalis* 的感染,但因其耐药性、毒副作用及治疗时间长等问题,效果较差。因此,迫切需要寻找高效、副作用较小的新型抗菌药物。已有研究发现植物提取物,如丁香酚、姜黄素和白藜芦醇等,对 *P. gingivalis* 具有良好的抗菌和抗生物膜活性,通过降低 *P. gingivalis* 主要毒力因子编码基因的表达,减弱了 *P. gingivalis* 的毒力,并抑制生物膜的形成[29]。另外,小分子化合物唾液酸酶抑制剂(2-deoxy-2, 3-didehydro-N-acetylneuraminic acid, DANA)抑制了 *P. gingivalis* 的生长和生物膜的形成,并显著降低了 FimA、FimR 和 FimS 基因的表达以及牙龈蛋白酶的活性[30]。1,25-二羟基维生素 D3 通过降低黏附素(FimA、HagA 和 HagB)和蛋白酶(RgpA、RgpB 和 Kgp)等重要毒力因子编码基因的表达,降低了 *P. gingivalis* 的毒力,起到抗菌作用[31]。Suwandecha et al[32]合成了一种较短的抗菌肽 Pep-7,在最低杀菌浓度为 1.7 μmol/L 时,对 *P. gingivalis* 具有抑制作用。Halkai et al[33]利用真菌生物合成的银纳米粒子(AgNPs)对 *P. gingivalis* 具有良好的抗菌效果。对于多种新型抗菌物质,目前缺乏临床试验,其疗效需要进一步证实。

6 *P. gingivalis* 促进 ESCC 发展的可能机制

目前,关于 *P. gingivalis* 与食管癌机制的研究较少,*P. gingivalis* 的长期定植可能参与了 ESCC 的发生发展。*P. gingivalis* 可能通过产生毒力因子或活性代谢物、激活致癌信号通路、促进异常免疫反应、抑制宿主细胞凋亡等途径促进癌症的发生发展(图 1)。

Rousseau et al[34]通过食管癌继发性肝转移体

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

内实验模型，证实了 TLR4 在 LPS 刺激下增加食管癌细胞的黏附能力，此外，确定了选择素及其配体在 LPS 诱导的内皮黏附中的重要作用，食管癌细胞在 LPS 刺激下对纤维连接蛋白和肝窦内皮的黏附增加了两倍。因此，LPS 通过 TLR4 信号通路和选择素配体增强食管癌细胞的迁移能力。张庆慧 等[35]采用 CCK-8、Transwell 和划痕实验检测 *P. gingivalis* LPS 对 ESCC 细胞的增殖和迁移能力，结果发现，和空白对照组相比，加入特定浓度 *P. gingivalis* 的 LPS 可促进 ESCC 细胞增殖、迁移。*P. gingivalis* 的 LPS 作用于 ESCC 细胞后，神经鞘胚素（artemin，ARTN）蛋白表达升高，进一步促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1（serine/threonine protein kinase 1，AKT1）、细胞周期蛋白 D1（cyclinD1，CCND1）、肿瘤转移相关基因 1（metastasis associated protein 1，MTA1）、趋化因子受体 4（CXC chemokine receptor type 4，CXCR4，）表达，进而影响 ESCC 细胞的生物学行为，该研究表明，LPS 可能为 ESCC 的潜在致癌因素。Meng et al[13]通过体外研究发现，*P. gingivalis* 感染后，细胞核中核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）及下游关键靶基因 CCND1、c-Myc 表达上调；此外，荧光素酶检测结果显示，*P. gingivalis* 刺激 Eca109 和 KYSE510 细胞后，NF-κB 活性显著升高；这些数据表明，*P. gingivalis* 在 ESCC 的发生和进展中发挥了至关重要的作用，可能诱导 NF-κB 的激活进而促进 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。Liang et al[36]通过高通量测序发现，*P. gingivalis* 感染后，miR-194 显著上调；双荧光素酶实验证实 GRHL3 是 miR-194 的直接靶点。*P. gingivalis* 感染后，GRHL3 及 PTEN 表达下调，p-Akt 表达水平上调，这些结果表明，*P. gingivalis* 可能通过 miR-194/GRHL3/PTEN/Akt 信号轴促进 ESCC 的增殖、迁移和侵袭。此外，Gao et al[37]对 *P. gingivalis* 感染的 ESCC 细胞进行转录组测序，发现 *P. gingivalis* 感染增加转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）水平；通过裸鼠皮下荷瘤和肺转移模型，发现 *P. gingivalis* 感染显著激活 TGF-β 信号，促进肿瘤生长和肺转移；此外，通过体外细胞模型，发现 *P. gingivalis* 感染可通过增强 A 重复优势蛋白（glycoprotein A repetitions predominant，GARP）表达，激活 TGF-β/Smad 信号促进 ESCC 细胞恶性发展。Jia et al[38]发现感染 *P. gingivalis* 后，正常人食管上皮细胞的增殖和迁移上调，并出现异倍体细胞。*P. gingivalis* 可通过激活 Sonic hedgehog 基因通路中的关键基因 HHIP 和 GLI1 诱导正常食管上皮细胞恶性转化。该研究为牙周致病菌对正常食管的致癌作用提供了直接的因果证据。以上结果证实了 *P. gingivalis* 通过激活多种信号转导途径增强 ESCC 细胞的恶性病变的能力。

P. gingivalis 分泌的 Gingipains 诱导基质金属蛋白酶表达，降解细胞外基质，破坏免疫球蛋白和补体系统（C3 和 C5 成分）以及中性粒细胞衍生的 α-防御素来损害宿主的防御机制[39]。Yuan et al[40]发现 *P. gingivalis* 感染 ESCC 细胞后，可使免疫检查点分子 B7-H4 及组蛋白去甲基化酶（lysine demethylase 5B，KDM5B）表达升高；两者上调不仅可抑制 $CD8^+$ 效应 T 细胞的活化和增殖，还可抑制 T 淋巴细胞浸润，从而逃避或破坏宿主免疫应答，进而持久定植。该研究为食管癌免疫靶向药物研发提供了理论基础，为 *P. gingivalis* 阳性感染 ESCC 患者治疗提供新策略。Chen et al[17]发现，*P. gingivalis* 感染诱导 ESCC 细胞中 IL-6 表达，此外，还发现 *P. gingivalis* 感染通过促进骨髓来源的抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）招募，调节局部 ESCC 微环境，从而使癌细胞逃离宿主免疫反应。郭静宜等[41]也发现 *P. gingivalis* 感染 ESCC 细胞，IL-6 和 IL-10 表达升高，促使肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）向 M2 型极化，使肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的杀伤，进而促进 ESCC 恶性进展。

Gao et al[42]通过体内外实验验证了 *P. gingivalis* 感染可通过激活 STAT3 信号通路，削弱 ESCC 细胞对化疗药物的敏感性。在化疗药物的作用下，*P. gingivalis* 感染可激活 STAT3，降低 caspase-3 的表达，抑制宿主细胞凋亡，诱导 ESCC 细胞化疗抵抗。此外，*P. gingivalis* 可通过诱导糖原合酶激酶 3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK3β）高表达，增强 ESCC 细胞的线粒体功能，并降低其对化疗药物的敏感性，促进其恶性演进[43]。提示有效清除 *P. gingivalis*，抑制其对 GSK3β 介导的线粒体氧化磷酸化的促进作用可能为 ESCC 治疗提供新策略和治疗手段。

7 总结与展望

近年来，微生态在食管癌中的作用引起了学者的关注。*P. gingivalis* 作为牙周疾病的重要病原体，已证实与ESCC的发生发展密切相关，但肿瘤的发

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

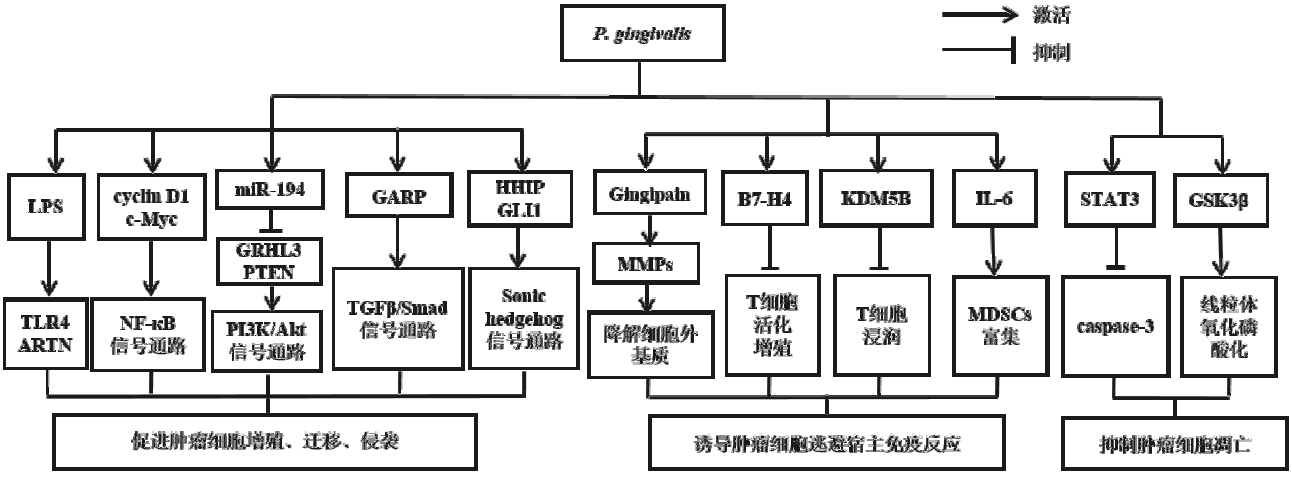

图 1 ***P. gingivalis*** **促进 ESCC 发展的分子机制**

生是多因素协同的结果，*P. gingivalis* 是否单独致病或协同其他相关致病因素，以及与相关因素的关系，均需进一步探索。目前，多数研究仅停留在两者之间的相关性方面，*P. gingivalis* 引起食管癌的机制以及对药物治疗的影响机制研究较少，且缺乏临床试验证据。由于微生物群组与肿瘤之间复杂的关系，因此，想要通过检测及清除 *P. gingivalis* 来达到防治食管癌的效果，并通过 *P. gingivalis* 引起食管癌的相关机制研究寻找治疗靶点，仍需要大样本、多中心前瞻性队列研究以及多学科联合研究，最终制定更有价值的恶性肿瘤防治策略。总之，保持口腔卫生、寻找更多的生物标志物、改善治疗措施和食管癌的预后是未来临床研究和工作的重点。

参考文献

[1] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021,134(7): 783 - 91.

[2] Chela H K, Gangu K, Ertugrul H, et al. The 8th wonder of the cancer world: esophageal cancer and inflammation[J]. Diseases, 2022,10(3):44.

[3] Singh N, Baby D, Rajguru J P, et al. Inflammation and cancer [J]. Ann Afr Med,2019,18(3):121 - 6.

[4] Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, et al. *Porphyromonas gingivalis* in the development of periodontitis: impact on dysbiosis and inflammation[J]. Arch Razi Inst, 2022,77(5): 1539 - 51.

[5] Singh S, Singh A K. *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma: a review[J]. Microbes Infect, 2022,24(3): 104925.

[6] Mojtahedi H, Hossein-Khannazer N, Mahmoud Hashemi S, et al. Effects of lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* on gene expression levels of Toll-like receptors and inflammatory cytokines in human dental pulp stem cells[J]. Iran J Immunol, 2022,19(3):299 - 310.

[7] Xu W, Zhou W, Wang H, et al. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol,2020, 120:45 - 84.

[8] Nwizu N N, Marshall J R, Moysich K, et al. Periodontal disease and incident cancer risk among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2017,26(8):1255 - 65.

[9] Abnet C C, Qiao Y L, Mark S D, et al. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China[J]. Cancer Causes Control,2001,12(9):847 - 54.

[10] Chen X, Yuan Z, Lu M, et al. Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma-A population-based case-control study in China[J]. Int J Cancer, 2017, 140(3):626 - 35.

[11] Bernard R, Fazili I, Rajagopala S V, et al. Association between oral microbiome and esophageal diseases: A state-of-the-art review [J]. Dig Dis, 2022,40(3):345 - 54.

[12] 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.

[13] Meng F, Li R, Ma L, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes the motility of esophageal squamous cell carcinoma by activating NF-κB signaling pathway[J]. Microbes Infect, 2019,21(7):296 - 304.

[14] Chen X, Xian B, Wei J, et al. Predictive value of the presence of *Prevotella* and the ratio of *Porphyromonas gingivalis* to *Prevotella* in saliva for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Cell Infect Microbiol,2022,12:997333.

[15] Peters B A, Wu J, Pei Z, et al. Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers[J]. Cancer Res, 2017,77(23):6777 - 87.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[16] Kageyama S, Takeshita T, Takeuchi K, et al. Characteristics of the salivary microbiota in patients with various digestive tract cancers[J]. Front Microbiol, 2019,10:1780.

[17] Chen M F, Lu M S, Hsieh C C, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cell Oncol (Dordr), 2021,44(2):373 - 84.

[18] Pei Z, Bini E J, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101(12):4250 - 5.

[19] Yang L, Lu X, Nossa C W, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome[J]. Gastroenterology, 2009,137(2):588 - 97.

[20] Yu G, Gail M H, Shi J, et al. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(5):735 - 41.

[21] Yang W, Chen C H, Jia M, et al. Tumor-associated microbiota in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9:641270.

[22] 冼博鸿, 位俊敏, 乔贵宾, 等. 食管鳞状细胞癌肿瘤组织内菌群检测及特征分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2022,43(3):480 - 7.

[23] 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.

[24] 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.

[25] Gao S G, Qi Z P, Qi Y J, et al. *Porphyromonas gingivalis* predicts local recurrence after endoscopic submucosal dissection of early esophageal squamous cell carcinoma or precancerous lesion [J]. BMC Cancer, 2023,23(1):43.

[26] Ahn J, Segers S, Hayes R B. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality [J]. Carcinogenesis, 2012,33(5):1055 - 8.

[27] Gao S G, Yang J Q, Ma Z K, et al. Preoperative serum immunoglobulin G and A antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):17.

[28] Gu B L, Qi Y J, Kong J Y, et al. An evaluation of direct PCR assays for the detection and quantification of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Epidemiol Infect, 2020,148:e107.

[29] 陈双双,庾靖君,唐晓琳. 新型抗菌物质对牙龈卟啉单胞菌抗菌作用的研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2021,14(1):98 - 103.

[30] Yu S, Fan X, Zheng S, et al. The sialidase inhibitor, DANA, reduces *Porphyromonas gingivalis* pathogenicity and exerts anti-inflammatory effects: An *in vitro* and *in vivo* experiment[J]. J Periodontol, 2021,92(2):286 - 97.

[31] Grenier D, Morin M P, Fournier-Larente J, et al. Vitamin D inhibits the growth of and virulence factor gene expression by *Porphyromonas gingivalis* and blocks activation of the nuclear factor kappa B transcription factor in monocytes[J]. J Periodontal Res, 2016, 51(3):359 - 65.

[32] Suwandecha T, Srichana T, Balekar N, et al. Novel antimicrobial peptide specifically active against *Porphyromonas gingivalis*[J]. Arch Microbiol, 2015,197(7):899 - 909.

[33] Halkai K R, Mudda J A, Shivanna V, et al. Biosynthesis, characterization and antibacterial efficacy of silver nanoparticles derived from endophytic fungi against *P. gingivalis* [J]. J Clin Diagn Res, 2017,11(9): ZC92 - 6.

[34] Rousseau M C, Hsu R Y, Spicer J D, et al. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling enhances the migratory ability of human esophageal cancer cells in a selectin-dependent manner [J]. Surgery, 2013,154(1):69 - 77.

[35] 张庆慧, 刘晓波, 文 卉,等. 牙龈卟啉单胞菌脂多糖促进食管鳞癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(23): 4122 - 8.

[36] Liang G, Wang H, Shi H, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes the proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma through the miR-194/GRHL3/PTEN/Akt axis [J]. ACS Infect Dis,2020,6(5):871 - 81.

[37] Gao S, Liu K, Jiao Y, et al. Selective activation of TGFβ signaling by *P. gingivalis*-mediated upregulation of GARP aggravates esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(5):2013 - 29.

[38] Jia X, Liu J, He Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* secretion leads to dysplasia of normal esophageal epithelial cells *via* the Sonic hedgehog pathway[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12: 982636.

[39] Malinowski B, Węsierska A, Zalewska K, et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer[J]. Infect Agent Cancer, 2019,14:3.

[40] Yuan X, Liu Y, Li G, et al. Blockade of immune-checkpoint B7-H4 and lysine demethylase 5B in esophageal squamous cell carcinoma confers protective immunity against *P. gingivalis* infection [J]. Cancer Immunol Res,2019,7(9):1440 - 56.

[41] 郭静宜, 原 翔, 石林林, 等. 牙龈卟啉单胞菌感染食管癌细胞诱导 M2 型巨噬细胞极化促进食管癌进展[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(5):780 - 7.

[42] Gao S, Liu Y, Duan X, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection exacerbates oesophageal cancer and promotes resistance to neoadjuvant chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2021,125(3):433 - 44.

[43] Liu Y, Zhou F, Yang H, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes malignancy and chemo-resistance *via* GSK3β-mediated mitochondrial oxidative phosphorylation in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Transl Oncol, 2023,32:101656.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net