

口腔和食管菌群与食管鳞癌相关性研究进展

孔金玉^{1,2}, 王 健³, 刘怡文¹, 钱梦凡¹, 邢 玲², 高社干¹

(¹ 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院, 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; ² 河南科技大学信息工程学院, 洛阳 471003; ³ 河南科技大学第一附属医院影像中心, 洛阳 471003)

摘要 食管癌是中国最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 主要病理类型为食管鳞癌, 其病因尚未被完全阐明。随着 16S rRNA 基因测序技术和宏基因组学的发展, 菌群失调可能在食管鳞癌的病因中发挥重要作用。目前, 有关微生物和食管鳞癌的研究仍处于早期阶段, 该文综述了口腔和食管微生物群落与食管鳞癌之间的关系, 影响微生物的因素以及与食管鳞癌预后相关的微生物群落, 可能有助于食管鳞癌的早期发现和优化治疗策略。

关键词 食管鳞癌; 微生态; 口腔菌群; 食管菌群; 16S rRNA 基因测序

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)08-1559-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.08.028

我国是世界上食管癌高发地区之一, 其中食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是主要组织学类型, 占 80% 以上^[1]。由于缺乏准确的早期诊断和筛查方法, 5 年总生存率低于 30%^[2]。食管癌的发生涉及多种危险因素, 例如吸烟、饮酒、饮食、环境因素、遗传因素和社会经济地位^[2], 但关键病因仍不明确。

微生物在癌症发生发展过程中发挥关键作用^[3]。人类口腔是消化道的入口, 是人体微生物最复杂、数量最多的部位之一^[4]。食管邻近口腔, 近年来发现食管黏膜存在定植菌^[5]。虽然有研究^[6]表明食管癌患者的食管菌群与口腔菌群相似, 但在不同分类水平上存在关键差异菌群。目前, 大量研究已证实肠道菌群与肿瘤的关系, 但关于口腔与食管菌群的研究有限, 特别是与 ESCC 相关的微生物群。该文综述了微生物菌群(包括口腔和食管微生物)与 ESCC 的关系, 提高了对 ESCC 发病机制的认识, 并有助于寻找新的治疗靶点。

1 口腔微生物

1.1 正常口腔菌群 人类口腔微生物群是一个复

杂的生态环境, 已知微生物超过 700 种, 包括细菌、古生菌、真菌和病毒^[4]。传统的培养方法无法获得完整的口腔微生物谱, 16S rRNA 基因测序方法的出现, 帮助人们更深入地了解口腔微生物。口腔菌群和其他部位菌群相比(如肠道和皮肤), 具有较高 α 多样性, 较低 β 多样性, 每个人都有丰富的口腔微生物群, 且来自同一群体的个体中存在相似的微生物^[7]。正常口腔微生物主要包括 6 个门类, 即厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、螺旋体门和梭杆菌门, 占 96%^[8]。Nearing et al^[7] 使用 16S rRNA 基因测序技术检测了 1 049 例加拿大健康个体的口腔唾液微生物, 在属水平上, 个体之间口腔微生物相似, 99% 以上的个体具有 11 个核心属, 占总体菌群相对丰度的 77.82%, 主要包括韦荣球菌属(21.49%)、奈瑟球菌属(13.04%)、链球菌属(11.86%)、普雷沃菌 7 属(11.55%)。口腔微生物与口腔环境共同构成了相对稳定的口腔微生态, 对口腔健康乃至全身健康都起着重要作用, 当微生物平衡被扰乱, 即生态失调, 可对宿主产生显著的代谢和免疫影响, 最终导致包括癌症在内的多种疾病^[7]。因此维持口腔微生物组成的稳定与平衡, 对于人体健康至关重要。

1.2 口腔菌群与食管鳞癌 目前, 已有研究^[9,10] 证明 ESCC 患者和健康受试者口腔微生物存在显著差异。2015 年, Chen et al^[9] 收集了 87 例 ESCC、63 例不典型增生(esophageal squamous dysplasia, ESD)和 85 例健康对照的唾液样本, 与健康对照和 ESD 患者

2025-03-19 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81972571); 国家临床重点专科建设开放联合基金科技攻关项目(编号: ZLKFFJ20230504)

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, 通信作者, E-mail: gsg112258@163.com

比较,ESCC 患者 α 多样性显著降低,且普雷沃菌属、链球菌属和卟啉单胞菌属相对丰度显著升高,韦荣球菌属、奈瑟球菌属、嗜血杆菌属和罗斯菌属相对丰度显著降低,表明口腔微生态异常与 ESCC 密切相关。Li et al^[10] 收集了 33 例 ESCC 和 35 例健康对照者的口腔唾液进行微生物分析,发现两组口腔微生物组成存在显著差异。ESCC 中厚壁菌门(34.0% vs 31.1%)和拟杆菌门(25.3% vs 24.9%)丰度较高,变形菌门(17.0% vs 20.1%)丰度较低,另外,链球菌属(17.3% vs 14.5%)和普雷沃菌属(8.6% vs 8.5%)的丰度升高,奈瑟球菌属(8.1% vs 10.7%)的丰度降低。然而另一项研究^[11]发现,ESCC 患者和健康对照口腔 α 多样性无明显差异,但 β 多样性显示两组菌群构成显著不同,食管癌患者普雷沃菌属相对丰度显著升高,而奈瑟球菌属丰度减少^[11]。Chen et al^[12] 收集了 90 例 ESCC 和 50 例健康对照的唾液,发现 ESCC 患者唾液中纤毛菌属、卟啉单胞菌属、链球菌属、罗斯菌属、乳杆菌属和消化链球菌属的丰度较高。此外,该研究还发现卟啉单胞菌属/普雷沃菌属和卟啉单胞菌属/异普雷沃菌属的比值联合应用可提高 ESCC 的诊断效能(AUC = 0.826)。以上几项研究均收集 ESCC 患者口腔唾液样本,大多数研究表明 ESCC 患者链球菌属、普雷沃菌属、卟啉单胞菌属升高,奈瑟球菌属丰度下降。

虽然唾液微生物组包括从口腔中各种生态位分离出来的微生物,并且可以代表整个口腔微生物组,但牙菌斑中的微生物群落比唾液中的微生物群落更加均匀和多样化^[13]。Chen et al^[14] 为了鉴定与 ESCC 相关的细菌生物标志物,分析了 34 例 ESCC 和 18 例健康对照牙菌斑的微生物组,发现两组微生物菌群多样性存在显著差异。具体而言,ESCC 患者口腔生物膜中链球菌属、小韦荣球菌和牙龈卟啉单胞菌的丰度高于健康对照者,并且牙龈卟啉单胞菌的丰度与 ESCC 相关。Kawasaki et al^[15] 分析了 61 例食管癌患者,其中包含 58 例 ESCC 和 3 例食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),以及 62 例经年龄匹配的无癌症个体的龈下牙菌斑。作者利用细菌 gDNA 和实时荧光定量 PCR 计算 6 种预先选择的细菌拷贝数,结果表明,食管癌患者龈下菌斑样本中具核梭杆菌感染率明显高于未患肿瘤及癌前病变的对照组。牙周致病菌在厌氧环境下更容易生存,因此,来自龈下牙菌斑的微生物可以用来监测食管癌的发生,以上两项研究揭示牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌可能成为食管癌的菌群标志物。现有的研究表明

口腔菌群组成的改变可能与 ESCC 有关,但由于病例对照研究的局限性,并不能推断口腔微生物与 ESCC 的因果关系。

两项前瞻性病例对照研究揭示了口腔微生物组与 ESCC 病因的关系。Peters et al^[16] 收集 25 例 ESCC、81 例 EAC 患者及分别匹配的 50、160 例对照的口腔漱口口水样本,发现牙周致病菌牙龈卟啉单胞菌与 ESCC 发病风险相关,福赛斯坦纳菌与 EAC 发病风险相关。该研究表明不同的口腔细菌病原体可能与食管癌的不同亚型有关,特定的微生物群可能是 EAC 和 ESCC 的组织学起源、发展和机制的基础。另外,Liu et al^[17] 对 84 例重度 ESD 及以上食管病变(包括重度 ESD、原位癌和 ESCC)患者的诊断前口腔拭子标本(上下嘴唇、硬腭左右两侧、颊黏膜、舌上、舌下、牙龈表面采集脱落的口腔细胞)和 168 例健康对照进行口腔菌群分析。结果发现 11 种可能预测恶性食管病变风险的菌种,包括龋齿放线菌、浑浊戴阿李斯特菌、粘放线菌、具核梭杆菌、霍氏纤毛菌、拜氏普雷沃菌、龋齿罗斯菌和于默奥毛厌氧杆菌等。基于这些结果,检测口腔中这些特定病原体的丰度可能是 ESCC 风险分层的潜在便捷标志物。

虽然只有少数研究,而且样本量都很小,但这些研究表明,口腔微生物群在 ESCC 患者和健康对照组之间存在显著的变化,这可能对预测 ESCC 的发展有重要意义,这些物种在 ESCC 发展中的潜在作用值得进一步研究。总之,未来需要在不同人群中进行大规模的前瞻性研究,并在多个独立研究中重复研究结果,以了解口腔微生物群在 ESCC 病因中的作用。

1.3 口腔菌群的影响因素 口腔微生物群的组成受许多因素的影响,例如饮酒、吸烟和口腔卫生。2018 年,一项对 1 044 例美国成年人的横断面研究^[18]发现,大量饮酒会改变口腔微生物群的组成。重度饮酒者和非重度饮酒者口腔微生物群的多样性存在差异,乳杆菌目丰度随饮酒量的增加而降低,饮酒者中放线菌属、纤毛菌属、心杆菌属和奈瑟球菌属的丰度增加,其中奈瑟球菌属可促进乙醇合成食管癌相关的致癌物乙醛。一项包括 1 204 例美国成年人的研究^[19],评估了吸烟与口腔微生物的关系。发现既往吸烟者和从不吸烟者之间口腔微生物组成不同,与从不吸烟者相比,吸烟者中奇异菌属和链球菌属丰度较高,而二氧化碳噬纤维菌属,消化链球菌属和纤毛菌属丰度较低。吸烟可能抑制有氧代谢途径和增强氧非依赖性途径,有利于口腔厌氧菌的生

长。Li et al^[20] 证明了饮酒/吸烟人群和不饮酒/不吸烟人群的唾液微生物群组成不同,吸烟和饮酒者的唾液中奈瑟球菌属、普雷沃菌属、卟啉单胞菌属和梭杆菌属的丰度较高。吸烟饮酒不仅导致微生态失调,还是 ESCC 的危险因素,因此,提倡戒烟戒酒可能降低食管癌的发病风险。另外,近年来有研究^[21] 发现口腔卫生不良增加 ESCC 发病风险,每天刷牙次数的减少和脱落牙齿数量的增加了 ESCC 的风险,可能机制是不良的口腔卫生影响了口腔细菌的多样性,因此良好的口腔卫生对口腔及食管健康都很重要。

2 食管微生物

2.1 正常食管菌群 食管是连接口腔和胃的桥梁,分为上、中、下 3 段,最初人们普遍认为食管中没有定植菌群,食管菌群是来源于口腔和胃的短暂停留菌,与口咽菌群相似。直到 20 世纪 80 年代以来,研究者^[22] 通过传统的培养分离方法发现食管拥有自己独特的微生物群,以绿色链球菌属为主。然而,即使已证明食管存在定植菌,但由于标本来源(食管抽吸法)、传统的培养方法及检测技术的限制,远远低估了食管菌群的复杂性。2004 年,Pei et al^[5] 首次通过 16S rRNA 基因测序技术取 4 例接受上消化道内镜检查,无食管疾病的患者黏膜活检组织进行食管微生物组分析,确定了正常食管远端存在定植菌群,主要由 6 大门类构成,即厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和 TM7,其中,最常见的为链球菌属(39%)、普雷沃菌属(17%)和韦荣球菌属(14%),该研究发现食管远端微生物群与口咽部相似,但不完全相同,两者的微生物组成存在关键分类差异。这种通过黏膜活检获得组织,然后通过基因测序的方法为研究食管菌群开辟了道路。此后,随着分子技术的不断进步,16S rRNA 基因测序技术日益普及,可以对复杂微生物群,甚至整个群落进行大样本定量检测。

2020 年,Yin et al^[23] 对 27 例健康人的食管刷标本的微生物群进行分析,食管微生物群落主要包括链球菌属、放线杆菌属、鞘脂单胞菌属、肠杆菌科、奈瑟球菌属、嗜血杆菌属、普雷沃菌属、韦荣球菌属和卟啉单胞菌。2009 年 Yang et al^[24] 对 34 例受试者的食管组织标本进行微生物组分析,包括 12 例无症状的健康对照、12 例食管炎及 10 例 Barrett 食管,鉴定出 9 个门类 166 个菌种。该研究发现 I 型微生物组与正常食管密切相关,以链球菌属为主(79%);

II 型微生物组主要与食管异常相关,以韦荣球菌属、普雷沃菌属、嗜血杆菌属为主。由此可见,食管微生态改变可能与食管疾病相关,某些微生物的存在可能促进食管疾病的发生发展。尽管对正常食管菌群的研究有限,样本量较少,且标本来源、检测技术也存在差异,但普遍认为正常食管中存在常驻菌群,主要以革兰阳性菌为主,其中厚壁菌门(链球菌属)最为常见,它们在维持食管正常环境中起着重要作用。

2.2 食管菌群与食管鳞癌 食管癌是在慢性炎症的背景下发展起来的,受遗传和环境因素的影响,食管微生物群可能是食管癌的病因。食管菌群失调不仅与食管炎相关,还可能导致食管鳞状上皮异型增生。Yu et al^[25] 比较了 142 例 ESD 患者和 191 例对照患者的上消化道微生物组,发现食管菌群丰度降低与 ESD 相关,提示上消化道微生物群可能在 ESD 的病因学中发挥作用,从而影响食管癌的发生发展。

目前,多项研究^[26-27] 表明 ESCC 患者癌和邻近癌旁组织菌群存在差异。2019 年,Shao et al^[26] 收集了中国食管癌高发区林州 67 对 ESCC 肿瘤组织及邻近癌旁组织,虽然两组 α 多样性没有差异,但 β 多样性结果提示两种菌群相对丰度存在差异,ESCC 中最常见的是厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门。与癌旁组织相比,梭杆菌属(3.2% vs 1.3%)相对丰度更高,链球菌属(12.0% vs 30.2%)相对丰度较低,同时发现 ESCC 中梭杆菌属的相对丰度与临床分期呈正相关,链球菌属与临床分期呈负相关($P = 0.030$)。Zhang et al^[27] 发现 ESCC 肿瘤和非肿瘤组织中有 4 个门类 28 个属的相对丰度存在差异。梭杆菌属在肿瘤组织中的含量是非肿瘤组织的 4.35 倍,而乳杆菌属在非肿瘤组织中的含量是肿瘤组织的 1.98 倍。

食管微生物不仅在癌和癌旁组织中存在差异,和健康对照相比,菌群组成同样具有显著差异性。Li et al^[28] 分析了 17 例 ESCC 和 16 例健康对照的食管微生物,与健康对照组相比,ESCC 患者的食管微生物多样性显著降低,梭杆菌门的丰度升高,放线菌门丰度降低。在属水平,ESCC 中链球菌属、乳杆菌属、普雷沃菌属和梭杆菌属丰度升高。Yang et al^[29] 对 18 例 ESCC 和 11 例正常食管的微生物群分析,发现 ESCC 微生物多样性下降,拟杆菌门、螺旋体门和梭杆菌门丰度较高,这可能与硝酸盐还原酶和亚硝酸盐还原酶功能降低有关。Li et al^[30] 比较了不同病理条件下的食管微生物群,将受试者分为 5 组:正常组、食管炎、低级别上皮内瘤变各 70 例、高级别

上皮内瘤变 19 例和 ESCC 组 7 例。该研究发现奈瑟球菌属、嗜血杆菌属、链球菌属和卟啉单胞菌属在各组间差异显著,链球菌属丰度从正常到 ESCC 呈下降趋势,其他属呈上升趋势,最后发现链球菌属与奈瑟球菌属联合可作为 ESCC 及其癌前病变的预测模型。同样,另一项研究^[31]使用无菌毛刷收集食管标本,将 276 例受试者按病理分为 4 组,即正常组 82 例、低级别上皮内瘤变组 60 例、高级别上皮内瘤变组 64 例、ESCC 组 70 例。和正常组相比,ESCC 组菌群多样性降低,博斯氏菌属、孪生球菌、消化链球菌属和细小杆菌属是 ESCC 的主要菌群标志物,特别是在种水平上,ESCC 组中咽峡炎链球菌(LDA = 4.0115, $P < 0.0001$)的丰度更高。

综上所述,不同研究菌群的差异可归因于食管内微生物群落的组成会受到多种因素的影响,例如饮食习惯、地理位置以及各自研究中纳入的患者数量的变化。然而,以上研究共同表明,食管微生物生态失调在 ESCC 患者中普遍存在,可能有助于 ESCC 的发展,但需要进一步的研究来确定具体的微生物群并阐明潜在的机制。

2.3 食管菌群的影响因素 尽管正常食管主要菌群以链球菌为主,但微生物组成受多种因素影响,例如吸烟、饮酒和饮食习惯等。Vogtmann et al^[32]纳入 278 例在中国河南省接受食管癌筛查的男性,与从不吸烟者相比,吸烟者的 α 多样性增加,混浊戴阿利斯特菌和小核桃形巨球形菌丰度较高。最近的一项研究^[33]分析了 120 例 ESCC 患者,其中 60 例是饮酒者,60 例是不饮酒者,发现饮酒与 ESCC 患者食管微生物群的多样性和组成改变有关。饮酒者的 α 多样性明显低于非饮酒者的,且两组 β 多样性显著不同,两组之间有 9 种菌群存在显著差异,饮酒者巴氏杆菌目,尤其是巴氏杆菌科的丰度较高,而不饮酒者含有较高的梭菌纲、梭菌科、毛螺旋菌科和幽门杆菌科,梭菌属、螺杆菌属和卡托菌属,随着饮酒时间和次数增加,卡氏菌属的相对丰度越低。此外还发现饮酒者中微生物的多样性和丰度受年龄、居住地区甚至取样季节的影响^[33]。Nobel et al^[34]收集了 47 例门诊患者的食管样本,这些患者接受了内窥镜检查,研究发现膳食纤维摄入量与厚壁菌门丰度呈正相关,和革兰阴性菌(普雷沃菌属、奈瑟球菌属和艾肯菌属)呈负相关。总的来说,这些发现表明食管微生物群易受生活方式和环境因素的影响。

3 口腔及食管菌群与 ESCC 预后的关系

口腔及食管菌群不仅影响 ESCC 的发生,还和

其预后有关。Liu et al^[35]描述了不同病理阶段 ESCC 患者的食管微生物特征,鉴定具有预后价值的潜在微生物标志物,发现食管菌群多样性与 ESCC 分期有关,与淋巴结阴性患者相比,阳性者拟杆菌门、厚壁菌门和螺旋体门丰度更高,而变形菌门丰度较低;淋巴结阳性组,普雷沃菌属和密螺旋体属丰度升高。T3-4 期患者中链球菌属的丰度显著高于 T1-2 期患者,在校正了临床病理特征因素后,联合链球菌属和普雷沃菌属丰度与预后不良相关,提示这可能是 ESCC 的独立预后指标。Zhang et al^[27]对 31 例 ESCC 肿瘤和非肿瘤组织的菌群研究表明,短芽胞杆菌属和密螺旋体属分别常见于 N1 期和 N2 期肿瘤组织,而不动杆菌属常见于 T3 期,纺锤链杆菌属常见于 T2 期非肿瘤组织中,而棒杆菌属、贪铜菌属、Saccharimonadaceae-TM7x 和团聚杆菌属多见于 T4 期非肿瘤组织。以上研究表明不同的肿瘤分期及淋巴结转移状态可能与细菌分类群相关,提示某些细菌可能参与 ESCC 的发展。Kovaleva et al^[36]报道了细菌负荷与肿瘤间质表型之间的显著相关性,在 CD206⁺巨噬细胞含量高的组中,革兰阳性菌比革兰阴性菌占优势。此外,认为 ESCC 可分为两组,两者均含有大量 CD206⁺巨噬细胞。然而,第一组以革兰阳性菌为主,预后较差,而第二组革兰阳性菌载量低,预后较好。该研究强调了革兰阳性细菌载量与 ESCC 预后之间的相关性,并提示将肿瘤菌群与其他基质标志物结合可能对 ESCC 具有预后意义。

已有研究证实,某种微生物感染诱导微生态紊乱促进肿瘤演进。牙龈卟啉单胞菌,作为牙周炎的重要致病菌,因影响全身性疾病的发展而受到关注。Gao et al^[37]发现牙龈卟啉单胞菌定植于 ESCC 组织及邻近癌旁组织,感染率分别为 61% 和 12%,而在正常食管黏膜中未检出。另外,还发现牙龈卟啉单胞菌与多种临床病理特征,包括分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期相关,牙龈卟啉单胞菌阳性者预后较差,Chen et al^[14]也发现了一致的结果。2018 年,该团队进一步研究发现与食管炎和正常对照相比,ESCC 患者血清中抗牙龈卟啉单胞菌 IgG 和 IgA 抗体水平显著升高。血清中高水平的 IgG 或 IgA,ESCC 患者预后较差,且 IgG 和 IgA 水平均高的 ESCC 患者预后最差^[38]。此外,另一种众所周知的牙周病原体,具核梭杆菌在食管癌中的作用也被注意到。Li et al^[39]研究发现与正常食管黏膜相比,ESCC 组织中检测到更多的具核梭杆菌,并与肿瘤分期呈正相关,具核梭杆菌阳性患者总生存期缩短,研究人员认

为,可将具核梭杆菌的丰度与其他指标结合使用,预测 ESCC 的转移和预后。此外,在 ESCC 患者中,较高丰度的瘤内具核梭杆菌与较差的新辅助化疗反应和无复发生存期相关^[40]。以上结果提示,牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌可能促进 ESCC 的发生发展,是 ESCC 潜在预后菌群标志物,也是改善 ESCC 患者治疗反应的抗生素干预的潜在靶点。

4 总结与展望

在 ESCC 患者口腔菌群中,链球菌属丰度升高,而奈瑟球菌属丰度降低。健康食管菌群常见的门类为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门,最常见的菌属是链球菌。正常食管菌群与口腔菌群相似,但不完全相同。然而 ESCC 的食管菌群特点是微生物多样性降低,在分类学水平上,ESCC 菌群的特点是从革兰阳性菌向革兰阴性菌转变,ESCC 中最常见的菌属是梭杆菌。另外,口腔和食管菌群受吸烟、饮酒、饮食习惯、口腔卫生等诸多因素影响。目前已发现特定微生物与 ESCC 的发生发展相关,如牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌,但其因果关系需要使用无菌动物模型进行验证。

尽管越来越多的研究已经确定 ESCC 微生物群的具体变化,但研究结果缺乏一致性。这可能是由采样方法、样品类型、纳入和排除标准、检测技术和样本量不同导致的。今后研究要注重使用统一的标准方法,提高研究结果的可信度。此外,加入空白以控制样品处理过程中可能产生的潜在微生物污染,需要改善数据集质量。使用宏基因组测序方法替代 16S rRNA 基因测序,有助于更详细地揭示物种水平的分类,评估微生物组的功能。同时,还需要考虑其他相关方面,纳入不同地理来源的患者控制宿主遗传多样性和不同文化生活方式的影响;收集患者饮食习惯、药物使用 and 生活方式因素等数据控制潜在混杂因素的影响。利用代谢组学、蛋白质组学、宏基因组学和元转录组学了解微生物群在 ESCC 中的作用,识别有效的分子标志物来预测食管癌,制定更准确的筛查和诊断计划,以减轻食管癌疾病的负担。最后,虽然该综述仅关注细菌,但真菌、古生菌、病毒以及这些微生物之间的相互作用,也可能参与 ESCC 的病因学。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, 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): 209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Uhlenhopp D J, Then E O, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010–21. doi:10.1007/s12328-020-01237-x.
- [3] Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, et al. Human intestinal microbiome: role in health and disease[J]. Rev Esp Quimioter, 2024, 37(6): 438–53. doi:10.37201/req/056.2024.
- [4] Zhang Y, Wang X, Li H, et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 883–93. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.146.
- [5] Pei Z, Bini E J, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(12): 4250–5. doi:10.1073/pnas.0306398101.
- [6] Nomburg J, Bullman S, Nasrollahzadeh D, et al. An international report on bacterial communities in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2022, 151(11): 1947–59. doi:10.1002/ijc.34212.
- [7] Nearing J T, DeClercq V, Van Limbergen J, et al. Assessing the variation within the oral microbiome of healthy adults[J]. mSphere, 2020, 5(5): e00451–20. doi:10.1128/mSphere.00451–20.
- [8] Dewhirst F E, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome[J]. J Bacteriol, 2010, 192(19): 5002–17. doi:10.1128/jb.00542–10.
- [9] 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. doi:10.1371/journal.pone.0143603.
- [10] Li H, Luo Z, Zhang H, et al. Characteristics of oral microbiota in patients with esophageal cancer in China[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 2259093. doi:10.1155/2021/2259093.
- [11] 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. doi:10.3389/fcimb.2020.541144.
- [12] 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. doi:10.3389/fcimb.2022.997333.
- [13] Shi W, Tian J, Xu H, et al. Distinctions and associations between the microbiota of saliva and supragingival plaque of permanent and deciduous teeth[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200337. doi:10.1371/journal.pone.0200337.
- [14] 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. doi:10.1007/s13402-020-00573-x.
- [15] 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): 512–9. doi:10.1002/cncr.33316.
- [16] 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. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-1296.
- [17] Liu F, Liu M, Liu Y, et al. Oral microbiome and risk of malignant esophageal lesions in a high-risk area of China: a nested case-control study[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(6): 742–54. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.07.
- [18] Fan X, Peters B A, Jacobs E J, et al. Drinking alcohol is associ-

- ated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 59. doi:10.1186/s40168-018-0448-x.
- [19] Wu J, Peters B A, Dominianni C, et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults[J]. *ISME J*, 2016, 10(10): 2435-46. doi:10.1038/ismej.2016.37.
- [20] Li Z, Liu Y, Dou L, et al. The effects of smoking and drinking on the oral and esophageal microbiota of healthy people[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15): 1244. doi:10.21037/atm-21-3264.
- [21] Ekheden I, Yang X, Chen H, et al. Associations between gastric atrophy and its interaction with poor oral health and the risk for esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region of China: a population-based case-control study[J]. *Am J Epidemiol*, 2020, 189(9): 931-41. doi:10.1093/aje/kwz283.
- [22] Norder Grusell E, Dahlén G, Ruth M, et al. Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(1): 84-90. doi:10.1111/j.1442-2050.2012.01328.x.
- [23] Yin J, Dong L, Zhao J, et al. Composition and consistence of the bacterial microbiome in upper, middle and lower esophagus before and after Lugol's iodine staining in the esophagus cancer screening[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(12): 1467-74. doi:10.1080/00365521.2020.1839961.
- [24] 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. doi:10.1053/j.gastro.2009.04.046.
- [25] 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. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0855.
- [26] Shao D, Vogtmann E, Liu A, et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China[J]. *Cancer*, 2019, 125(22): 3993-4002. doi:10.1002/cncr.32403.
- [27] Zhang B, Xiao Q, Chen H, et al. Comparison of tumor-associated and nontumor-associated esophageal mucosa microbiota in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(37): e30483. doi:10.1097/MD.00000000000030483.
- [28] Li D, He R, Hou G, et al. Characterization of the esophageal microbiota and prediction of the metabolic pathways involved in esophageal cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 268. doi:10.3389/fcimb.2020.00268.
- [29] 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. doi:10.3389/fcell.2021.641270.
- [30] Li M, Shao D, Zhou J, et al. Signatures within esophageal microbiota with progression of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6): 755-67. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.09.
- [31] Li Z, Dou L, Zhang Y, et al. Characterization of the oral and esophageal microbiota in esophageal precancerous lesions and squamous cell carcinoma[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 714162. doi:10.3389/fcimb.2021.714162.
- [32] Vogtmann E, Flores R, Yu G, et al. Association between tobacco use and the upper gastrointestinal microbiome among Chinese men[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(4): 581-8. doi:10.1007/s10552-015-0535-2.
- [33] Rao W, Lin Z, Liu S, et al. Association between alcohol consumption and oesophageal microbiota in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 73. doi:10.1186/s12866-021-02137-x.
- [34] Nobel Y R, Snider E J, Compres G, et al. Increasing dietary fiber intake is associated with a distinct esophageal microbiome[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(10): 199. doi:10.1038/s41424-018-0067-7.
- [35] Liu Y, Lin Z, Lin Y, et al. Streptococcus and Prevotella are associated with the prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(8): 1058-68. doi:10.1099/jmm.0.000754.
- [36] Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, et al. Prognostic significance of the microbiome and stromal cells phenotype in esophagus squamous cell carcinoma[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 743. doi:10.3390/biomedicine9070743.
- [37] 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. doi:10.1186/s13027-016-0049-x.
- [38] 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. doi:10.1186/s12885-017-3905-1.
- [39] Li Z, Shi C, Zheng J, et al. Fusobacterium nucleatum predicts a high risk of metastasis for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 301. doi:10.1186/s12866-021-02352-6.
- [40] Yamamura K, Izumi D, Kandimalla R, et al. Intratumoral Fusobacterium nucleatum levels predict therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6170-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0318.

Research progress on the correlation between oral and esophageal microbiota and esophageal squamous cell carcinoma

Kong Jinyu^{1,2}, Wang Jian³, Liu Yiwen¹, Qian Mengfan¹, Xing Ling², Gao Shegan¹

(¹Henan Key Laboratory of Microbiome and Esophageal Cancer Prevention and Treatment; Henan Key Laboratory of Cancer Epigenetics; Cancer Hospital, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003; ²School of Information Engineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003; ³Center of Image Diagnoses, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003)

Abstract Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system in China, with e-

sophageal squamous cell carcinoma (ESCC) being the predominant pathological type. The exact etiology of ESCC remains incompletely understood. With advances in 16S rRNA gene sequencing and metagenomics, microbial dysbiosis has been suggested to play a significant role in the pathogenesis of ESCC. Currently, research on the relationship between microorganisms and ESCC is still in its early stages. This review summarizes the association between oral and esophageal microbiota and ESCC, factors influencing microbial composition, and microbial communities linked to ESCC prognosis, which may contribute to early detection and optimized treatment strategies for ESCC.

Key words esophageal squamous cell carcinoma; microbiome; oral microbiota; esophageal microbiota; 16S rRNA gene sequencing

Fund programs National Natural Science Foundation of China(No. 81972571); National Key Clinical Specialty Construction Open Joint Fund Science and Technology Research Project(No. ZLKFJJ20230504)

Corresponding author Gao Shegan, E-mail: gsg112258@163.com

(上接第 1558 页)

[37] Xu C, Liu Z, Xiao J. Ferroptosis: a double-edged sword in gastrointestinal disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12403. doi: 10.3390/ijms222212403.

[38] Yan H, Talty R, Johnson C H. Targeting ferroptosis to treat colorectal cancer[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(3): 185–8. doi: 10.1016/j.tcb.2022.11.003.

[39] Xie Y, Zhu S, Song X, et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1692–704. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.055.

[40] Dierge E, Debock E, Guillaud C, et al. Peroxidation of n-3 and

n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701–15. e5. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.016.

[41] 张慧中,倪健,彭胡麟玥,等. 重楼皂苷 II 诱导肝癌 HepG2 细胞铁死亡作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 105–112.

[41] Zhang H Z, Ni J, Peng H L, et al. Mechanism of polyphyllin II in induction of ferroptosis in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(17): 105–12. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20240629.

Research progress on ferroptosis and intestinal diseases

Wang Xiaoge^{1,2}, Li Zelun², Kang Lijie², Ma Shibo², Cui Kaige², Xu Erping²

(¹Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; ²Dept of Henan Key Laboratory of Modern Research on Zhongjing's Herbal Formulae, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract Ferroptosis, a novel, non-apoptotic form of cell death discovered in 2012, has garnered significant attention. It is implicated in the pathogenesis and progression of various intestinal diseases, including colorectal cancer, intestinal ischemia-reperfusion injury, functional gastrointestinal disorders, and inflammatory bowel disease. These processes involve multiple pathological mechanisms such as inflammation, immune dysregulation, and intestinal epithelial dysfunction. By reviewing and summarizing recent literature on ferroptosis-related mechanisms in intestinal diseases, this article explores the roles and effects of ferroptosis in different intestinal pathologies.

Key words Intestinal diseases; Ferroptosis; Mechanism

Fund program National Natural Science Foundation of China(No. 82104776)

Corresponding author Xu Erping, E-mail: xuerping1228@163.com