

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200410.1132.002.html\(2020-04-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200410.1132.002.html(2020-04-10))

## 具核梭杆菌与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展\*

程兰欣 综述,朱卓立<sup>△</sup>审校

(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

华西口腔医院修复科,成都 610041)

**[摘要]** 口腔鳞状细胞癌(OSCC)具有高发病率、高病死率及不良预后等特点。具核梭杆菌(Fn)作为牙周病的主要致病菌之一,近年来已被流行病学证实与 OSCC 有一定的关系,且基础研究显示,Fn 可能通过调节宿主基因,引起细胞因子和受体的改变,从而下调免疫细胞等的功能,影响 OSCC 的发生、发展。该文现对 Fn 与 OSCC 的关系作一综述。

**[关键词]** 口腔肿瘤;肿瘤,鳞状细胞;具核梭杆菌;分子机制;综述

**[中图分类号]** R781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2767-04

## Advances in the relationship between *Fusobacterium nucleatum* and oral squamous cell carcinoma\*

CHENG Lanxin, ZHU Zhuoli<sup>△</sup>

(State Key Laboratory of Oral Diseases/National Clinical Research Center for Oral Diseases/

Department of Equipment, West China Hospital of Stomatology Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is associated with significant morbidity, mortality and poor prognosis. *Fusobacterium nucleatum* (Fn) as one of the predominant pathogens of periodontal diseases has been confirmed related to the OSCC by the epidemiology, and basic research has revealed that Fn may affected the incidence and development of OSCC by regulating the hosts' genes, altering the cytokins and receptors, thus reducing the immune reaction. This article reviews the relationship between Fn and OSCC.

**[Key words]** mouth neoplasms; neoplasms, squamous cell; *fusobacterium nucleatum*; molecular mechanism; review

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是临床最常见的恶性肿瘤之一,每年全球发病人数可达 40 万,居头颈部癌症的第 1 位<sup>[1]</sup>,且 OSCC 预后极差,在世界上大部分地区其 5 年生存率都不到 50%<sup>[2]</sup>。OSCC 有许多确定的危险因素,包括烟草、酒精、辐射等<sup>[3]</sup>。然而,约 15% 的 OSCC 不能被这些危险因素所解释,表明还存在其他未知的危险因素。近年来,受某些细菌致癌作用的启发,如幽门螺杆菌会促进胃癌的发生、发展,且研究已发现 OSCC 患者常伴有口腔菌群失调<sup>[4]</sup>,细菌与 OSCC 的关系日益受到重视。早发现、早诊断、早治疗已成为全世界针对 OSCC 的新趋势,因而找到其致病及危险因素极为

重要。

具核梭杆菌(*fusobacterium nucleatum*, Fn)是梭菌属拟杆菌科的革兰阴性无芽孢厌氧菌<sup>[5]</sup>,是人类口腔和肠道的常驻菌群<sup>[6]</sup>。Fn 与癌症的相关性已经得到越来越多的认可,现已证实其与胃肠道恶性肿瘤有关,但由于缺乏合适的动物模型,以及各种研究方法的差异性和限制性,Fn 与 OSCC 的因果关系尚无定论。但流行病学研究发现,牙周炎与 OSCC 存在一定因果关系,且合并牙周炎的 OSCC 患者预后通常极差<sup>[7]</sup>。Fn 是口腔早、晚期定植细菌的共聚桥<sup>[8]</sup>,已被认可为牙周炎的主要致病菌<sup>[9]</sup>。宏基因组分析显示,Fn 在 OSCC 患者唾液中有高检出率<sup>[10]</sup>。相关基础研

\* 基金项目:大学生创新创业项目(C2019106414)。 作者简介:程兰欣(1999—),在读本科,主要从事口腔疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zzl7507@126.com。

究也提示 Fn 可能通过调节宿主细胞基因表达,进而影响细胞因子和受体的表达,对宿主免疫系统产生影响<sup>[11]</sup>,从而影响 OSCC 的发生、发展。本文主要就 Fn 与 OSCC 的相关性及可能机制的研究进展作一综述,以期临床防治 OSCC 提供一定帮助。

## 1 流行病学研究

多项调查发现,Fn 的检出与 OSCC 的高发生率、高级别肿瘤分期及不良预后有关。流行病学研究发现,牙周炎与 OSCC 存在相关性。GHOLIZADEH 等<sup>[9]</sup>调查发现,口腔癌患者病死率随着牙周炎病菌的高检出而相应升高。在控制吸烟、年龄、性别等无关变量后,两者的关联差异仍有统计学意义( $P < 0.05$ )。HSIAO 等<sup>[10]</sup>对 289 例 OSCC 患者唾液取样,经 16S rRNA 基因靶向测序分析后发现,牙周病原菌如 Fn 的存在与患 OSCC 存在纵向关系。GUERRERO-PRESTON 等<sup>[11]</sup>选择 583 例高恶性口咽癌患者为研究对象,经高分辨率微生物组分析后发现其唾液中 Fn 富集程度比正常人高 600 倍。

牙周炎与 OSCC 的关系引发了人们对牙周炎主要致病菌 Fn 的进一步研究。GUERRERO-PRESTON 等<sup>[12]</sup>采用 16S rRNA V3~V5 标记基因方法,比较从口咽部鳞状细胞癌和 OSCC 患者和正常上皮中分离的唾液微生物组,对其进行特征表征,并检测其在手术切除前后的丰度,结果发现 Fn 在 OSCC 患者口腔中检出率较高。陆诗媛等<sup>[13]</sup>研究表明,梭杆菌肽与多个局部细胞因子的 mRNA 水平呈正相关,且在癌前病变中发现梭杆菌的存在可能是一个不良预后指标。

## 2 Fn 促进 OSCC 发生、发展的可能机制

### 2.1 系统水平

#### 2.1.1 炎症环境

慢性炎症与肿瘤形成密切相关,目前已广泛认识到 Fn 是早晚期牙周炎病原菌的共聚桥,能促进引起龋病的细菌定植,引起牙周组织破坏,促进牙周炎的形成<sup>[14]</sup>。林欣等<sup>[2]</sup>发现 Fn 感染的癌细胞中 miR-181b 表达下降,并通过靶向调节其下游基因分泌 TNF- $\alpha$ ,招募淋巴细胞向炎症部位聚集,形成炎症微环境,而慢性长期炎症刺激可改变口腔微环境,促进 OSCC 发生。YE 等<sup>[15]</sup>发现 Fn 造成的炎症微环境中趋化因子配体 20(CCL20)在肿瘤各分期中具有差异性表达,MÜLLER 等<sup>[16]</sup>发现趋化因子配体参与介导肿瘤细胞的肌动蛋白聚合和伪足形成,介入肿瘤诱导趋化和侵袭性反应,保护其免受免疫杀伤。KOSTIC 等<sup>[17]</sup>则发现炎症环境中肿瘤细胞更易发生变异,且能只招募肿瘤侵犯的骨髓源性细胞,促进肿瘤发展。

### 2.1.2 淋巴系统

淋巴转移是恶性肿瘤晚期转移的一个重要途径,严重影响患者的预后及生存。在淋巴转移方面,研究已论证 Fn 与大肠癌淋巴道转移相关<sup>[18-20]</sup>,而 Fn 与 OSCC 淋巴道转移的关系仍不明确。YAN 等<sup>[21]</sup>对 280 例 III/IV 期结肠癌患者经聚合酶链式反应检测到高 Fn 丰度。罗玉龙等<sup>[22]</sup>则得出 Fn 的丰度与淋巴结转移有较高的相关性( $P < 0.05$ )。

### 2.2 细胞水平

#### 2.2.1 细胞因子

Fn 通过 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)等通路促进炎症细胞因子的分泌,促进癌细胞的增殖和血运转移。KAUPPILA 等<sup>[23]</sup>对 119 例 OSCC 患者取样(包括 101 个相邻正常舌黏膜标本)并进行免疫组织化学半定量评估 TLR5 水平,结果发现 TLR 在普通上皮与肿瘤中均可检出,但癌组织中明显呈高检出率,且 TLR 的高表达与术后高死亡率、高复发率、癌症特异性死亡率显著相关。与 OSCC 有关系的 TLR 主要有 TLR-2 和 4。细菌外膜蛋白是 TLR-2 激活剂<sup>[24]</sup>。FomA 是 Fn 的主要外膜蛋白,具有免疫原性,而抗 FomA IgG 的产生与 TLR-2 的表达相关,Fn 表面的脂多糖脂质 A 与鳞状上皮细胞表面 CD14 相互作用,而 CD14 是 TLR-2 的共激活因子<sup>[25]</sup>。Fn 的脂多糖等成分可上调癌细胞 TLR-4 的表达,诱导慢性炎症,最终促进癌组织生长和逃避免疫杀伤机制。Fn 亦可经由 NF- $\kappa$ B 途径调节抗凋亡因子,影响 STAT3 通路促进肿瘤细胞侵犯并生长,经 EMM-PRIN 增进细胞外基质降解。

#### 2.2.2 受体

Fn 也可经上调 G 蛋白偶联受体的表达来促进 OSCC。Fn 作为重要的致牙周炎细菌,参与炎症的形成,而其中 G 蛋白翻译增加时,G $\alpha$ 12 可能通过上调 IL-6 和 IL-8,调节炎性反应,来驱动 OSCC 入侵和侵袭<sup>[26]</sup>。JIAN 等<sup>[27]</sup>发现 OSCC 肿瘤中 G $\alpha$ 12 的转录和翻译程度均提高。OSCC 患者中 G $\alpha$ 12 表达升高也与肿瘤细胞囊外扩散(肿瘤转移的指标)相关。在 OSCC 肿瘤细胞系 HSC-3、OC-3 和 CGHNC9 中进行 G $\alpha$ 12 的基因敲除,结果发现其迁移和侵袭能力下降,再对其进行微阵列分析,发现细胞因子 IL-6 和 IL-8 的 mRNA 和蛋白水平严重下降,而 G $\alpha$ 12 的过表达则导致相应能力增加,且 IL-6 和 IL-8 可抑制肿瘤细胞的侵犯。

通过以上途径,细胞因子 IL-6、IL-8 的分泌上调,可起到抑制肿瘤细胞凋亡,增加肿瘤附近血管丰度,促进其侵犯并转移的作用<sup>[28]</sup>。与正常人比较,IL-6、

IL-8 在 OSCC 患者的癌组织、唾液和血清中水平升高。IL-6 高循环已成为人类癌症预后不良的生物标志物,可推动肿瘤发展,抑制细胞凋亡、耐药,还可增加血管生成因子的分泌,促进肿瘤血管形成和入侵。IL-8 可诱导细胞因子/趋化因子的分泌,进而抗凋亡,提高肿瘤转移和抵抗死亡的能力。Fn 感染者的口腔中,抗菌肽 h $\beta$ D-2,3 的表达水平也相应降低。SIGNAT 等<sup>[29]</sup>研究发现健康组织中抗菌肽 h $\beta$ D-2,3 表达水平高,其在宿主对牙周病原菌感染的免疫应答中具有潜在的重要保护作用,Fn 的感染会引起口腔组织中组织蛋白酶表达的增高,引起 h $\beta$ D-2,3 的变性与退化,进一步导致细菌的增殖与感染。此外,Fn 可诱导 IL-8 等多肽的高表达,持续刺激趋化中性粒细胞到牙周区域,造成组织损伤,保护新的定植病原体并清除病原体的副产物。

### 2.2.3 免疫细胞

Fn 可下调 T 细胞免疫反应,抑制其增殖并促成其程序性死亡。NOSHO 等<sup>[30]</sup>研究发现 Fn 能诱导骨髓源性细胞聚集,可诱导 ROS 和 IL-10 的产生,通过 Th1 炎性反应的自我限制机制介导免疫抑制,抑制 T 细胞增殖和诱导 T 细胞凋亡,抑制 DC 处理抗原表面蛋白能力以抑制抗肿瘤 T 细胞介导的适应性免疫。Fn 也可抑制 T 细胞对分裂素和抗原的免疫应答。王晴莹等<sup>[31]</sup>则发现 Fn 能使 T 细胞被阻滞在 G<sub>1</sub> 期。

### 2.2.4 血细胞

NOSHO 等<sup>[30]</sup>观察到 Fn 介导了免疫抑制使白细胞的增殖也受到了抑制。JEWETT 等<sup>[32]</sup>用核酸段检测 Fn 感染后的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)和多形核白细胞(poly-morphonuclear neutrophils, PMNs),发现其 DNA 碎片有增加,提示具有诱导 PBMCs 和 PMNs 死亡的能力。而其这一能力在热处理或蛋白酶消化过程后丢失,但在甲醛处理后仍保留,说明其介导的细胞凋亡是由耐热的表面蛋白组分引起的。HUYNH 等<sup>[33]</sup>用基质凝胶固定 PBMCs,再用 Fn 处理,并在光镜下观察细胞聚集,用流式细胞仪检测细胞程序性死亡和 CD69 的表面染色情况,结果也发现 Fn 能促进单核细胞的集聚并促进其编程性死亡。

## 2.3 基因水平

Fn 可调节与免疫防御反应相关的基因,其中上调最明显的 20 个基因包括 CCL20、S100A7、SKALP 等,其中 14 个基因编码细胞因子、先天免疫或炎症标志物、抗菌药物或蛋白酶抑制剂,还有 2 个上调的基因编码产物与上皮层的结构有关。编码产物如抗菌肽和蛋白质可吸引巨噬细胞等免疫细胞,刺激中性粒

细胞的聚集,并分泌胶原酶等,造成组织损伤,引起疾病。

## 3 展 望

由于缺乏合适的动物模型,同时各种研究方法之间存在差异,且各种方法具有自身的限制性,Fn 与 OSCC 的因果关系尚无定论。虽然,宏基因组分析显示 Fn 在 OSCC 患者唾液中呈高检出率,且流行病学显示合并牙周炎的 OSCC 患者预后通常极差,动物实验也提示 Fn 诱导 OSCC 的发生可能与 TLR 高表达及宿主免疫抑制等机制有关。但要证实二者之间是否相关,且 Fn 究竟是致癌的危险因素还是仅为炎症微环境的构成因素等问题,还需要大样本量的临床流行病学研究及相关的分子水平的机制探究。

Fn 与 OSCC 关系的确定在临床上对于预防、早发现和有效治疗 OSCC 都具有重要意义。因此,了解 Fn 在 OSCC 发展中机制的研究对于进一步理解、诊断及防治 OSCC 的意义不容小觑。

## 参考文献

- [1] GHOLIZADEH P, ESLAMI H, YOUSEFI M, et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84(9): 552-558.
- [2] 林欣,何杰,魏芳,等.具核梭杆菌通过调控 miR-181b 在结肠癌细胞中形成炎性微环境的机制[J]. 胃肠病学, 2017, 22(10): 592-598.
- [3] GUPTA B, JOHNSON N W, KUMAR N. Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge[J]. Oncology, 2016, 91(1): 13-23.
- [4] CHALERMWATANACHAI T, VILCHEZ-VARGAS R, HOLTAPPELS G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbiosis of the nasal microbiota[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7926.
- [5] 马春婷,罗和生,高峰,等.具核梭杆菌与结直肠癌疾病相关性研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(4): 305-310.
- [6] Wu Y, Wu J, Chen T, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis in mice via a Toll-like receptor 4/p21-activated kinase 1 cascade[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(5): 1210-1219.
- [7] YU T, GUO F, YU Y, et al. Fusobacterium nucleatum, promotes chemoresistance to colorec-

- tal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017,170(3):548-563.
- [8] BEN A, HAAS B, GRENIER D. Tea polyphenols inhibit the growth and virulence properties of *Fusobacterium nucleatum*[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44815.
- [9] GHOLIZADEH P, ESLAMI H, KAFIL H S. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 918-925.
- [10] HSIAO J R, CHANG C C, LEE W T, et al. The interplay between oral microbiome, lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(6):778-787.
- [11] GUERRERO-PRESTON R, WHITE J R, GODOY-VITORINO F, et al. High-resolution microbiome profiling uncovers *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus gasseri/johnsonii*, and *Lactobacillus vaginalis* associated to oral and oropharyngeal cancer in saliva from HPV positive and HPV negative patients treated with surgery and chemo-radiation [J]. *Oncotarget*. 2017, 8(67):110931-110948.
- [12] GUERRERO-PRESTON R, GODOY-VITORINO F, JEDLICKA A, et al. 16S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51320-51334.
- [13] 陆诗媛, 严婷婷, 郭方方, 等. 白介素-22 与具核梭杆菌在结直肠癌发生发展中的协同作用[J]. *中国科学(生命科学)*, 2018, 48(6):684-691.
- [14] KUMAR A, SARANATHAN R, PRASHANTH K, et al. Inhibition of the MurA enzyme in *Fusobacterium nucleatum* by potential inhibitors identified through computational and in vitro approaches [J]. *Mol. Biosyst*, 2017, 10(5):939-954.
- [15] YE X, WANG R, BHATTACHARYA R, et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies *animalis* influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(7):398-409.
- [16] MÜLLER A, HOMEY B, SOTO H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [17] KOSTIC A D, CHUN E, ROBERTSON L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2):207-215.
- [18] AL-HEBSHI N N, NASHER A T, MARY-OU D M Y, et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1834.
- [19] LIMA B, SHI W, LUX R. Identification and characterization of a novel *Fusobacterium nucleatum* adhesin involved in physical interaction and biofilm formation with *Streptococcus gordonii* [J]. *Microbiologyopen*, 2017, 6(3): e00444.
- [20] SHANG F M, LIU H L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a review[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(3):71-81.
- [21] YAN X, LIU L, LI H, et al. Clinical significance of *fusobacterium nucleatum*, epithelial-mesenchymal transition, and cancer stem cell markers in stage III/IV colorectal cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:5031-5046.
- [22] 罗玉龙, 葛全兴, 聂玉强, 等. 具核梭杆菌感染与结直肠癌的关系[J]. *广东医学*, 2015, 36(14): 2161-2164.
- [23] KAUPPILA J H, MATTILA A E, KARTTUNEN T J, et al. Toll-like receptor 5 (TLR5) expression is a novel predictive marker for recurrence and survival in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3):638-643.
- [24] 董艳玲, 杨立娟, 吴金鹏. 结肠癌患者口腔具核梭杆菌与结肠癌发生关系的研究[J]. *癌症进展*, 2016, 14(4):387-389.
- [25] BINDER G, STUART F, BRURYA R. Periodontal pathogens *porphyromonas gingivalis* and *fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):22613-22623.

- 国护理管理,2008,8(8):4-6.
- [2] 国务院.“十三五”深化医药卫生体制改革规划[EB/OL]. [2019-03-19]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/09/content\\_5158053.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-01/09/content_5158053.htm).
- [3] 国务院办公厅. 加强三级公立医院绩效考核工作的意见[EB/OL]. [2019-03-19]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/30/content\\_5362266.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/30/content_5362266.htm).
- [4] 张万智. 应用综合目标考核控制药占比的效果评价[J]. 亚太传统医药,2012,8(12):236-238.
- [5] 韩爽,钟敏涛,李锦,等. 我国辅助用药应用现状及管理对策初探[J]. 中国药理学杂志,2016,51(8):678-682.
- [6] 诸美云,赵英英,丛小军,等. 辅助用药的规范化管理[J]. 解放军医院管理杂志,2018,25(12):1120-1122.
- [7] 殷炜铭,范炜斌,林彬,等. 信息化手段在患者合理用药中的实践[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(60):263-265.
- [8] 李红霞,俞汝龙,舒婷,等. 我国合理用药软件现状与趋势分析[J]. 中国数字医学,2011,6(9):47-50.
- [9] 张敬一,李泽,王作君,等. 医疗机构重点监控药品的监管与思考[J]. 中国药师,2017,20(11):2042-2045.
- [10] 孙国权,李捷玮,刘正跃,等. 医院基本用药供应目录监管机制[J]. 解放军医院管理杂志,2016,23(4):320-322.
- [11] 闫峻峰,刘翌. 四川省医疗机构辅助用药的药事管理实践[J]. 中国药房,2017,28(4):450-454.
- [12] 梁广楷,扶宇,李俊蕾,等. 重点监控药品政策对样本地区辅助用药使用的影响研究[J]. 中国药理学杂志,2018,53(18):1613-1618.
- [13] 黎赛,盛小燕,梁椅文,等. 我院重点监控药品管理实践和干预措施探讨[J]. 中国药房,2018,29(22):3029-3034.
- [14] 钟雪梅,张捷,张兰. 开展重点监控管理前后重点监控管理药物应用合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(1):106-109.
- [15] 钱闽洁. 门诊处方用药合理性点评与改进措施[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(20):90-91.
- (收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-02-10)
- 
- (上接第 2770 页)
- [26] CAI Z, XIE C, QIAO W, et al. Corrigendum: the role of estrogen membrane receptor (g protein-coupled estrogen receptor 1) in skin inflammation induced by systemic lupus erythematosus serum IgG[J]. *Front Immunol*,2018,9(8):1732-1742.
- [27] JIAN S L, HSIEH H Y, LIAO C T, et al. Gα12 drives invasion of oral squamous cell carcinoma through up-regulation of proinflammatory cytokines[J]. *PLoS One*,2013,8(6):e66133.
- [28] ZHANG J Z, LIU C M, PENG H P, et al. Association of genetic variations in IL-6/IL-6R pathway genes with gastric cancer risk in a Chinese population[J]. *Gene*,2017,623:1-4.
- [29] SIGNAT B, ROQUES C, POULET P, et al. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease[J]. *Curr Issues Mol Biol*,2011,13(2):25-36.
- [30] NOSHO K, SUKAWA Y, ADACHI Y, et al. Association of *fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(2):557-566.
- [31] 王晴萱,刘俊超,潘亚萍. 具核梭杆菌调控牙龈卟啉单胞菌感染对口腔鳞状细胞癌 KB 细胞周期和细胞因子分泌的研究[J]. 口腔医学研究,2016,32(3):211-215.
- [32] JEWETT A, HUME W R, LE H, et al. Induction of apoptotic cell death in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells by an oral bacterium, *fusobacterium nucleatum* [J]. *Infect Immun*,2000,68(4):1893-1898.
- [33] HUYNH T, KAPUR R V, KAPLAN C W, et al. The role of aggregation in *fusobacterium nucleatum*-induced immune cell death [J]. *J Endod*,2011,37(11):1531-1535.
- (收稿日期:2020-02-10 修回日期:2020-05-11)