

·综述·

牙周炎与上消化道肿瘤的相关性研究进展

钟汪积 周婕妤 赵蕾

口腔疾病防治全国重点实验室,国家口腔医学中心,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周病科,成都 610041

通信作者:赵蕾,Email:jollyzldoc@163.com

【摘要】 牙周炎是一种菌斑生物膜为始动因子的口腔慢性炎症性疾病,可导致牙周支持组织破坏,危害口腔健康并降低患者生活质量。口腔是消化道的门户,牙周致病微生物易随唾液吞咽转移至上消化道,口腔可能是消化道疾病的潜在源头。有研究表明,牙周炎与上消化道肿瘤(食管癌与胃癌)存在潜在相关性,但其因果联系及具体机制仍不明确。本文就牙周炎与上消化道肿瘤的最新研究进展加以综述,以期后续深入研究两种疾病之间的关联机制提供参考。

【关键词】 牙周炎; 食管肿瘤; 胃肿瘤; 幽门螺旋杆菌; 牙龈卟啉单胞菌; 具核梭杆菌

基金项目:国家自然科学基金(81970944、82301089)

引用著录格式:钟汪积,周婕妤,赵蕾. 牙周炎与上消化道肿瘤的相关性研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2025, 19(4):279-284.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.04.008

Research progress on the correlation between periodontitis and upper gastrointestinal tract cancers

Zhong Wangji, Zhou Jieyu, Zhao Lei

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Zhao Lei, Email:jollyzldoc@163.com

【Abstract】 Periodontitis is an oral chronic inflammatory disease initiated by plaque biofilm, which can lead to the destruction of periodontal supporting tissues, compromise oral health, and decrease the quality of life of patients. As the gateway to the gastrointestinal tract, oral pathogens can easily be transferred to the upper gastrointestinal tract through saliva swallowing, suggesting that the oral cavity may be a potential source of gastrointestinal tract diseases. Recent studies have indicated a potential correlation between periodontitis and upper gastrointestinal cancers (esophageal and gastric cancers). However, the causal relationship and specific mechanisms remain unclear. This article reviews the latest research progress on the relationship between periodontitis and

upper gastrointestinal cancers, aiming to provide a reference for further investigation into the mechanisms underlying the association between these two diseases.

【Key words】 Periodontitis; Esophageal neoplasms; Stomach neoplasms; *Helicobacter pylori*; *Porphyromonas gingivalis*; *Fusobacterium nucleatum*

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81970944, 82301089)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.04.008

牙周炎是一种以菌斑生物膜为始动因子的口腔常见慢性炎症性疾病,表现为牙龈炎症出血、牙周袋形成、牙槽骨吸收和牙齿松动等,严重影响患者的口腔健康和生活质量^[1]。口腔作为消化道的起始部位,两者发育同源且解剖相连,口腔和肠道有着人体内最为复杂的微生物环境,两者定植的微生物可经这一特殊的解剖关系相互影响,即“口腔-肠道微生物轴”^[2]。研究显示,牙周炎相关致病微生物可通过食物和唾液的吞咽转移至上消化道,其可能是消化道疾病发生的潜在促进因素^[3]。上消化道肿瘤发生于食管、胃和十二指肠,由吸烟、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染、慢性炎症及饮食不当等多种因素引发。食管癌及胃癌为上消化道最常见的肿瘤。近年来,牙周炎与上消化道肿瘤间的关系逐渐进入研究者的视野^[4]。本文综述了牙周炎与食管癌及胃癌的相关性研究,旨在为揭示这些疾病潜在关联性及可能的机制,为后续研究提供一定思路。

一、牙周炎与上消化道肿瘤的流行病学调查

1. 牙周炎与食管癌:食管癌(esophageal cancer, EC)是常见且致命的肿瘤之一,在全球癌症相关死亡中位居第6^[5],EC主要包括2种组织学亚型,即食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。研究表明,肥胖、饮酒、吸烟、胃食管反流、巴雷特食管、饮食习惯和社会经济地位等因素均与EC的发生、发展密切相关^[6]。

流行病学调查研究显示,牙周炎与EC存在相关性。一项匹配病例对照研究发现,口腔卫生状况不佳指标(龋齿、补牙及缺牙数)与ESCC风险之间存在关联,牙齿清洁频率与ESCC风险负相关,即与从不刷牙的个体相比,每天至少刷牙1次的个体ESCC风险降低56%(OR=0.44)^[7]。牙周炎是成

年人牙齿缺失的主要原因。Chen等^[8]的系统评价发现,牙齿脱落与亚洲人群EC风险增加相关($OR=1.52$),而每天至少1次的刷牙频率则与EC发病率降低相关($OR=0.62$)。另一项纳入9篇研究的Meta分析显示,牙齿缺失与EC风险相关,且牙齿缺失者罹患EC的风险增加30%^[9]。此外,2项回顾性队列研究显示,牙齿缺失数 <13 颗且余留牙的牙周探诊深度之和/余留牙总数 ≥ 3.67 ,或者牙齿缺失数 ≥ 13 颗是EC患者总生存率的独立不良预后因素;需行EC切除术的患者中80%以上存在牙周炎,约35%需要拔牙^[10-11]。这些结果都表明,牙齿缺失和牙周疾病的严重程度与EC患者的总体生存率相关,是影响EC切除术后预后的独立危险因素。然而,双样本孟德尔随机化分析(mendelian randomization, MR)的结果却未发现牙周炎与EC之间存在显著的因果关系^[4]。造成这一差异的可能原因有:(1)上消化道肿瘤的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据库的EC样本量有限(仅纳入232例);(2)纳入的受试者仅限于欧洲和美国人群;(3)受混杂因素的影响(吸烟、饮酒及不良饮食习惯等)。尽管MR分析不支持牙周炎与EC之间存在因果关系,但是这些发现为理解牙周炎与EC之间的关系提供了重要线索。未来需设计更严谨的前瞻性研究加以验证。

2. 牙周炎与胃癌:胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率高(排名第5)、死亡率高(排名第4)的重要肿瘤^[5]。在一项针对韩国人群的病例对照研究中发现,慢性牙周炎病史与GC发病率之间正相关(1年 $OR=1.31$,GC患病率增加31%;2年 $OR=1.24$,GC患病率增加24%),提示慢性牙周炎可能是韩国人群患GC的潜在风险因素^[12]。一项双样本MR分析表明,牙周炎是GC的危险因素($OR=1.77$)^[4]。Sasaki等^[13]分析了140例接受手术治疗的GC患者的数据,并使用牙周炎症表面积(periodontal inflamed surface area, PISA)评分来评估牙周炎的严重程度,结果发现与低PISA组(评分 <92.4)相比,高PISA组(评分 >92.4)的患者术后第1天C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平和手术感染部位(10.5% vs. 5.3%)及胰痿(7.9% vs. 5.3%)均显著升高。CRP水平高表明GC患者术后可能存在较严重的炎症反应或感染,提示牙周炎可能与GC患者术后全身炎症水平密切相关。GC患者术前积极治疗牙周炎非常必要,不仅可降低手术后的感染风险,还有助于减轻全身炎症反应,促进GC患者的术后康复。

*H. pylori*是一种可以独立于胃部定植于牙龈斑的革兰氏阴性杆菌,口腔是*H. pylori*的储存库,也是胃部*H. pylori*感染的潜在来源。美国第三次国家健康和营养调查检查(NHANES III)对4 955名20~90岁成年人的数据进行分析,发现牙周炎与*H. pylori*感染显著相关($OR=1.27$)^[14]。与非牙周病患者相比,牙周病患者感染*H. pylori*的风险高2.47倍^[15]。横断面研究显示,牙龈炎、牙周炎人群($n=30$)的龈下菌斑中*H. pylori*阳性率为76.7%;且龈下菌斑检出*H. pylori*的个体罹患GC的风险是无*H. pylori*个体的2.74倍($RR=2.93$)^[16],表明牙周疾病(牙龈炎、牙周炎)可能与*H. pylori*共同作用,增加了GC的风险。*H. pylori*的主要毒力因子包括空泡毒素A(vacuolating

toxin A, VacA)和细胞毒素相关基因A(cytotoxin associated gene A, CagA),可通过对人上皮细胞产生多种作用来帮助*H. pylori*在胃部定植,牙周炎患者的*H. pylori*基因型则以CagA⁺/VacAs1m1和CagA⁺/VacAs1m2为主^[17-18]。一项横断面研究分析了牙龈炎、牙周炎、口腔癌和GC患者的龈下菌斑中的*H. pylori*致癌蛋白(CagA和VacA)。结果显示,与牙周炎和口腔癌患者相比,GC患者中CagA和VacA的检出率更高,分别为85.2%和92.6%^[16]。

包括胃溃疡在内的消化性溃疡是GC发生、发展的危险因素,而*H. pylori*感染是导致胃溃疡发生的最主要原因之一。韩国横断面研究表明,与无牙周炎患者相比,牙周炎患者发生包括胃溃疡在内的消化性溃疡的风险增加1.86倍($aOR=1.86$)^[19]。此外,牙周炎与胃溃疡之间存在显著的因果关系($OR=1.09$),且牙周炎患者罹患胃溃疡的风险增加8.8%^[20]。当牙周治疗联合全身性使用抗生素(三联、四联疗法)根除*H. pylori*时,*H. pylori*根除率($OR=4.11$)及*H. pylori*感染的非复发率($OR=5.36$)显著提高^[21]。提示,牙周治疗是根除*H. pylori*的有效伴随治疗,可能是预防GC发生及手术后复发的有效策略。

二、牙周致病微生物与上消化道肿瘤的潜在相关性

1. 牙周致病微生物与食管癌:现有研究显示,口腔微生物态失衡会增加EC发生的风险,而牙周致病微生物如牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)和具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)是EC的高危致病因素。研究表明,ESCC患者的唾液中*P. gingivalis*的丰度显著增加^[22]。一项纳入11篇研究的Meta分析结果显示,唾液、龈下菌斑及食管黏膜中的高*P. gingivalis*丰度会增加ESCC的风险,促进ESCC淋巴结转移、癌细胞增殖、迁移和侵袭,并促进ESCC进展至3或4期,降低患者的总生存率和化疗效果^[23]。Gao等^[24]则发现,在侵犯至黏膜肌层和黏膜下层的ESCC中*P. gingivalis*的RNA原位杂交(RNAscope)和免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检出率显著增加,且与肿瘤侵袭深度、内镜黏膜下剥离术后狭窄和局部复发正相关。

同样,*F. nucleatum*的RNAscope和IHC检出率在ESCC组织和其癌旁组织中均显著高于正常组织^[25]。ESCC肿瘤样本($n=98$)中*F. nucleatum*阳性率为69.4%^[26]。且荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)显示:*F. nucleatum*显著富集于ESCC组织,其丰度及浸润深度与淋巴结转移正相关;且与*F. nucleatum*低丰度组($n=75$,应答率83.33%)相比,*F. nucleatum*高丰度组($n=32$,应答率28.57%)的化疗应答率显著降低^[27]。

2. 牙周致病微生物与胃癌:横断面研究发现,GC肿瘤大小与*F. nucleatum*存在强相关性($r=0.968$)^[28]。与胃炎患者、胃息肉患者及健康人群相比,GC患者唾液*F. nucleatum*水平显著升高,且受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析显示*F. nucleatum*在GC诊断中具有较好的能力[敏感性73.33%;特异性82.14%;曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)=0.813]^[29]。肿瘤突变

负担(tumor mutation burden, TMB)是评估基因组突变负荷的生物标志物,高TMB(>50)预示预后不良,*F. nucleatum*感染与GC的TMB增加显著相关^[30]。另外, Petkevicius等^[31]发现*F. nucleatum*在GC组织中丰度增加,并与预后不良相关。

研究发现,与*H. pylori*阴性个体($n=29$)相比,*H. pylori*阳性个体($n=10$)的牙菌斑中牙周致病菌红色复合体[*P. gingivalis*、齿垢密螺旋体及福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythia*)]显著升高^[32]。*P. gingivalis*的一个重要致病因子是由菌毛亚单位A基因(fimbrial subunit A gene, *fimA*)编码的丝状菌毛,与*H. pylori*阴性个体(12.5%)相比,*H. pylori*阳性个体(80%)以显著更高的频率检测到Ⅱ型*fimA*^[32]。另有队列分析显示,同时感染*F. nucleatum*和*H. pylori*的GC患者预后更差^[33]。以上研究均提示,牙周病原体及其特殊基因型可能在促进*H. pylori*的定植、促进GC侵袭性方面具有协同作用。

3. 食管癌与胃癌微生物群变化:多项研究通过16S rRNA测序分析了上消化道肿瘤相关的微生物群特征,但不同样本来源及研究间存在差异。

(1)ESCC:Zhang等^[27]分析发现,相较于配对癌旁正常组织,ESCC组织中微生物 α 及 β 多样性($R=0.492$, $P=0.001$)显著改变,并存在特定菌属丰度差异:消化链球菌属(*Peptostreptococcus*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、异普雷沃氏菌属(*Alloprevotella*)和梭杆菌属(*Fusobacterium*)富集,而假单胞菌属(*Pseudomonas*)、红球菌属(*Rhodococcus*)和无色杆菌属(*Achromobacter*)减少。然而,Chen等^[22]基于ESCC患者唾液样本的研究报告*Porphyromonas*丰富显著增加,而*Prevotella*和*Alloprevotella*丰度显著降低,这与Zhang等^[27]在ESCC组织中的发现不一致,提示样本来源或方法可能影响结果,需进一步大样本验证。另一项研究也观察到ESCC组织中*Fusobacterium*和柯林斯菌属(*Collinsella*)富集,而发光杆菌属(*Photobacterium*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、琥珀酸弧菌属(*Succinivibrio*)和毛螺菌属(*Lachnospira*)减少^[34]。

(2)GC:横断面研究对GC患者(牙龈炎组和牙周炎组)的龈下菌斑进行检测,结果显示*F. nucleatum*和*T. forsythia*检出率极高(90%~100%),为最丰富的牙周致病微生物^[28]。粪便样本可代表性反映胃部微生物主要环境。一项对GC患者及健康人的粪便样本分析的研究结果显示,GC组富集*Fusobacterium*、链球菌属(*Streptococcus*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*),提示其与GC发生、发展关联^[35]。对组织样本包括GC组织及癌旁组织和健康对照组织进行16S rRNA测序分析发现,进一步证实螺杆菌属(*Helicobacter*)、*Fusobacterium*、*Streptococcus*和*Lactobacillus*为GC优势菌属^[36],与上述研究中粪便样本结果一致。其中,咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)被确定作为一种新型的GC风险因子,在GC组织中显著富集,且与不良预后相关^[37]。

综上,现有研究显示致病微生物*P. gingivalis*及*F. nucleatum*在上消化道肿瘤食管癌和胃癌中显著富集,且

为这两种重要的上消化道肿瘤的风险因素并影响其预后。此外,食管癌与胃癌的微生物优势菌群存在差异,提示微生物生态异常可能增加两种疾病的发生风险。

三、牙周致病微生物在牙周炎促上消化道肿瘤中的可能机制

1. 促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭:Chen等^[38]发现*P. gingivalis*感染的ESCC细胞表现出增强的上皮间充质转化相关特征,包括 β -连环素蛋白(β -catenin)和基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9的蛋白表达水平升高,同时伴有E-钙黏蛋白表达水平降低,进而促进ESCC细胞侵袭。许海军等^[39]发现,在4-硝基喹啉-1-氧化物诱导的基因组损伤基础上,*P. gingivalis*能通过诱发炎症微环境促进ESCC的发生。*P. gingivalis*感染会显著上调miR-194的表达,抑制其靶基因颗粒头样蛋白3(grainyhead-like 3, GRHL3)的蛋白表达,进而导致抑癌基因磷酸酯酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达下调和蛋白激酶B(Akt)磷酸化水平升高,从而激活PTEN/Akt信号通路,促进ESCC细胞的增殖和迁移^[40]。为了进一步验证*P. gingivalis*感染对ESCC体内生长的影响,该研究构建了KYSE-30细胞皮下移植瘤模型。结果显示,与对照组相比,*P. gingivalis*感染组的肿瘤体积、重量均显著增加;此外,*P. gingivalis*感染组的肿瘤组织中miR-194表达显著上调,而GRHL3、PTEN表达降低,p-Akt表达升高,与体外实验结果一致^[40]。Jia等^[41]发现*P. gingivalis*可通过激活Sonic hedgehog通路诱导正常食管上皮发生恶性转化,该研究为牙周病原体*P. gingivalis*对正常食管的致癌作用提供了直接的因果证据。

Guo等^[42]发现,*F. nucleatum*感染通过上调蛋白质编码基因甲基转移酶蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3)的表达,进而促进原癌基因*c-Myc* mRNA的m⁶A甲基化修饰,增强其稳定性,以促进ESCC细胞的增殖和迁移。*F. nucleatum*还可通过上调白细胞介素(interleukin, IL)-32和蛋白水解酶3(proteinase 3, PRN3)的表达,激活PI3K/Akt信号通路,促进ESCC的早期发展^[34];并可通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)/细胞色素P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP1A1)/Akt信号通路来促进ESCC细胞增殖^[43]。研究发现,感染*F. nucleatum*的GC细胞可产生外泌体,导致肝细胞癌发生转录诱导启动子(hepatocellular oncogenesis transcriptional induced promoter, HOTTIP)表达增加,并通过miR-885-3p/EphB2/PI3K/Akt轴促进GC的侵袭^[44]。另一项研究指出,*F. nucleatum*诱导的中性粒细胞转录激活可能通过与GC相关的候选基因(*DNAJB1*、*EHD1*、*JER2*、*CANX*和*PH4B*)发挥促癌作用^[45]。此外,*F. nucleatum*的定植能够改变肌动蛋白纤维的动力学,促进GC细胞的迁移和侵袭性^[33]。

2. 抑制肿瘤细胞凋亡:研究显示,*P. gingivalis*感染可通过菌毛(*fimA*)上调ESCC细胞中信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)蛋白表达,进而抑制凋亡半胱天冬酶3(cysteine-dependent aspartate-specific protease 3, caspase-3)的激活,而STAT3抑

制剂(WP1066)处理可恢复 caspase-3 活性并逆转凋亡抵抗,证实 STAT3-caspase-3 轴抑制了 ESCC 细胞凋亡;*fimA* 可激活细胞周期蛋白依赖性激酶 2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)Thr160 位点磷酸化,与 STAT3 共同上调细胞周期蛋白 D3 和 E1(cyclin D3 和 cyclin E1),以加速细胞周期 G1/S 及 S 期进程,促进 ESCC 细胞增殖^[46]。

F. nucleatum 可通过影响表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号通路来调节 ESCC 细胞凋亡相关基因(*COL22A1*、*TRBV10-1*、*CSMD3*、*SCN7A* 和 *PSG11*),从而促进 ESCC 肿瘤发生、发展^[26]。

3. 促进异常免疫应答:牙周致病菌 *P. gingivalis* 感染可增加 EC 组织中 IL-6 的蛋白表达,激活自噬,并促进髓系来源抑制性细胞的招募,进而抑制免疫应答^[38];同时,可导致 YTH N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 2(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 2, YTHDF2)表达增强,凋亡相关因子 Fas 表达减弱,从而抑制 T 细胞的杀伤能力,促进 EC 的免疫逃逸^[47]。此外,*P. gingivalis* 感染可通过促进免疫调节蛋白干扰素 γ 受体 1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)棕榈酰化,导致其降解,引起异常免疫应答,促进 ESCC 细胞恶性化进展^[48]。*P. gingivalis* 脂多糖还可直接损伤胃黏膜屏障,并通过 Toll 样受体 2(toll-like receptor 2, TLR2)- β -catenin 信号通路、激活巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)促进 GC 的发生^[49]。

另有研究发现,*F. nucleatum* 丰度高的患者周围淋巴细胞反应水平显著降低^[50]。*F. nucleatum* 感染可通过激活 NLRP3 炎性小体,导致髓源性抑制细胞富集,削弱机体 ESCC 抗肿瘤免疫^[51]。此外,*F. nucleatum* 可侵入 ESCC 细胞并在细胞内生存和繁殖,通过 NOD1/RIPK2 途径诱导核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B)途径导致肿瘤进展,或通过其毒力因子饥饿细胞 DNA 结合蛋白(DNA-binding proteins from starved cells, Dps)结合激活转录因子(activating transcription factor 3, ATF3),上调程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的转录和表达,从而帮助 ESCC 细胞逃避免疫攻击^[52-53]。

4. 诱导化疗耐药性:Liu 等^[54]发现,*F. nucleatum* 能够侵入并存活于 ESCC 细胞内,并调节自噬相关蛋白的表达和自噬体的形成,从而诱导 ESCC 细胞对 5-氟尿嘧啶、顺铂和多西他赛等化疗药物的耐药性。*F. nucleatum* 可诱导 ESCC 细胞 DNA 损伤并激活 DNA 损伤响应通路,促进化疗诱导性衰老相关分泌型的表达,在蛋白层面上调 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、MMP-3 及 CXC 趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand 10, CXCL10)的表达,促进 ESCC 细胞增殖、迁移和侵袭,最终导致 ESCC 的顺铂化疗抗性^[27]。另一项研究采用 *F. nucleatum* 外泌体与 GC 细胞共培养,发现 *F. nucleatum* 外泌体促进 GC 细胞增殖、迁移、侵袭和干细胞化,同时增强 GC 细胞 DNA 修复的能力,有效增强 GC 细胞对奥沙利铂的耐药性^[55]。

综上,牙周致病微生物 *P. gingivalis* 和 *F. nucleatum* 可通过促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭、抑制肿瘤细胞凋亡、促进

异常免疫应答及诱导化疗耐药等途径增加食管癌和胃癌的发生风险。

四、小结

多项研究显示,校正性别、年龄、吸烟和饮酒等因素后,牙周炎与食管癌及胃癌呈正相关,牙周炎是食管癌和胃癌发生、发展的潜在风险因素。牙周致病微生物 *P. gingivalis* 和 *F. nucleatum* 在食管癌和胃癌组织中显著富集,影响肿瘤患者的生存率及化疗效果,其潜在机制可能涉及肿瘤细胞侵袭增加、肿瘤细胞凋亡异常、宿主免疫失调及诱导化疗耐药性等。目前,牙周炎与上消化道肿瘤的关联因果及作用机制仍需进一步深入探究,了解疾病之间的关联性对临床诊疗具有重要意义,防控上消化道肿瘤时应密切关注人群的牙周健康,牙周炎的早诊断、早治疗可能具有改善上消化道肿瘤预后的积极作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Slots J. Periodontitis: Facts, fallacies and the future [J]. Periodontol 2000, 2017, 75(1):7-23. DOI:10.1111/prd.12221.
- [2] Lam GA, Albarrak H, Mccoll CJ, et al. The oral - gut axis: Periodontal diseases and gastrointestinal disorders [J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(7):1153-1164. DOI:10.1093/ibd/izac241.
- [3] Bao J, Li L, Zhang Y, et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota [J]. Int J Oral Sci, 2022, 14(1):32. DOI:10.1038/s41368-022-00183-3.
- [4] Mi S, Cai S, Lou G, et al. Two-sample Mendelian randomization analysis of the relationship between periodontitis and risk of upper gastrointestinal cancers [J]. Postgrad Med J, 2024, 100(1189):820-826. DOI:10.1093/postmj/qgae069.
- [5] 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.
- [6] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6):1010-1021. DOI:10.1007/s12328-020-01237-x.
- [7] Dar NA, Islami F, Bhat GA, et al. Poor oral hygiene and risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir [J]. Br J Cancer, 2013, 109(5):1367-1372. DOI:10.1038/bjc.2013.437.
- [8] Chen H, Nie S, Zhu Y, et al. Teeth loss, teeth brushing and esophageal carcinoma: A systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5(1):15203. DOI:10.1038/srep15203.
- [9] Chen QL, Zeng XT, Luo ZX, et al. Tooth loss is associated with increased risk of esophageal cancer: Evidence from a Meta-analysis with dose-response analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6(1):18900. DOI:10.1038/srep18900.
- [10] Nozaki S, Sato Y, Takano H, et al. Pretreatment periodontitis is predictive of a poorer prognosis after esophagectomy for esophageal cancer [J]. Esophagus, 2024, 21(2):120-130. DOI:

- 10.1007/s10388-024-01045-z.
- [11] Watanabe T, Sohda M, Kim M, et al. Preoperative evaluation of oral hygiene may predict the overall survival of patients with esophageal cancer[J]. *Esophagus*, 2023, 20(1): 99-108. DOI: 10.1007/s10388-022-00941-6.
 - [12] Kwon MJ, Kang HS, Kim MJ, et al. Chronic periodontitis and the potential likelihood of gastric cancer: A nested case-control study in the Korean population utilizing a national health sample cohort[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15): 3974. DOI: 10.3390/cancers15153974.
 - [13] Sasaki M, Shigeishi H, Nishi H, et al. Periodontitis and postoperative inflammation in gastric cancer patients: Propensity score analysis[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(7): 4691-4704. DOI: 10.1111/odi.14865.
 - [14] Sung CE, Lin FG, Huang RY, et al. Periodontitis, *Helicobacter pylori* infection, and gastrointestinal tract cancer mortality[J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(3): 210-220. DOI: 10.1111/jcpe.13590.
 - [15] Moradi Y, Majidi L, Khateri S, et al. The association between periodontal diseases and *Helicobacter pylori*: An updated meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 523. DOI: 10.1186/s12903-023-03232-3.
 - [16] Sekar R, Murali P, Junaed M. Quantification of *Helicobacter pylori* and its oncoproteins in the oral cavity: A cross-sectional study[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1868-1874. DOI: 10.1111/odi.14141.
 - [17] Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, et al. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(1): e12544. DOI: 10.1111/hel.12544.
 - [18] Li R, Luo Y, Dong Q, et al. Association between the presence and genotype of *Helicobacter pylori* and periodontitis[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 489. DOI: 10.3892/etm.2023.12188.
 - [19] Byun SH, Min C, Hong SJ, et al. Analysis of the relation between periodontitis and chronic gastritis/peptic ulcer: A cross-sectional study using KoGES HEXA data[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(12): 4387. DOI: 10.3390/ijerph17124387.
 - [20] Wang Y, Zhu J, Tang Y, et al. Association of periodontitis with gastrointestinal tract disorders: A bidirectional mendelian randomization study[J]. *J Periodontol*, 2024, 95(10): 1002-1010. DOI: 10.1002/JPER.23-0560.
 - [21] Ozturk A. Periodontal treatment is associated with improvement in gastric *Helicobacter pylori* eradication: An updated Meta-analysis of clinical trials[J]. *Int Dent J*, 2021, 71(3): 188-196. DOI: 10.1111/idj.12616.
 - [22] 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.
 - [23] Maboudi A, Hajifathalian K, Negahban Z, et al. Correlation of *Porphyromonas gingivalis* with esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review[J]. *Clin Oral Investig*, 2024, 29(1): 1. DOI: 10.1007/s00784-024-06094-3.
 - [24] Gao SG, Qi ZP, Qi YJ, 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. DOI: 10.1186/s12885-022-10469-8.
 - [25] Zhang N, Liu Y, Yang H, et al. Clinical significance of *Fusobacterium nucleatum* infection and Tregulatory T cell enrichment in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609846. DOI: 10.3389/pore.2021.1609846.
 - [26] 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.
 - [27] Zhang JW, Zhang D, Yin HS, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression and chemoresistance by enhancing the secretion of chemotherapy-induced senescence-associated secretory phenotype via activation of DNA damage response pathway[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2197836. DOI: 10.1080/19490976.2023.2197836.
 - [28] Nicolae FM, Didilescu AC, Şurlin P, et al. Subgingival periopathogens assessment and clinical periodontal evaluation of gastric cancer patients: A cross sectional pilot study[J]. *Pathogens*, 2022, 11(3): 360. DOI: 10.3390/pathogens11030360.
 - [29] Chen WD, Zhang X, Zhang MJ, et al. Salivary *Fusobacterium nucleatum* serves as a potential diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4120-4132. DOI: 10.3748/wjg.v28.i30.4120.
 - [30] Hsieh YY, Kuo WL, Hsu WT, et al. *Fusobacterium nucleatum*-induced tumor mutation burden predicts poor survival of gastric cancer patients[J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 269. DOI: 10.3390/cancers15010269.
 - [31] Petkevicius V, Lehr K, Kupcinskas J, et al. *Fusobacterium nucleatum*: Unraveling its potential role in gastric carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(35): 3972-3984. DOI: 10.3748/wjg.v30.i35.3972.
 - [32] Kadota T, Hamada M, Nomura R, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* and periodontopathic bacterial species in the oral cavity[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 161. DOI: 10.3390/biomedicines8060161.
 - [33] Hsieh YY, Tung SY, Pan HY, et al. *Fusobacterium nucleatum* colonization is associated with decreased survival of *Helicobacter pylori*-positive gastric cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(42): 7311-7323. DOI: 10.3748/wjg.v27.i42.7311.
 - [34] Lei J, Xu F, Deng C, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the early occurrence of esophageal cancer through upregulation of IL-32/PRTN3 expression[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(6): 2414-2428. DOI: 10.1111/cas.15787.

- [35] Yu D, Yang J, Jin M, et al. Fecal streptococcus alteration is associated with gastric cancer occurrence and liver metastasis[J]. mBio, 2021, 12(6):e0299421. DOI:10.1128/mBio.02994-21.
- [36] Yang P, Liang G, Ni Y, et al. Investigating the role of intratumoral *Streptococcus mitis* in gastric cancer progression: Insights into tumor microenvironment[J]. J Transl Med, 2025, 23(1):126. DOI:10.1186/s12967-025-06142-w.
- [37] Yuan L, Pan L, Wang Y, et al. Characterization of the landscape of the intratumoral microbiota reveals that *Streptococcus anginosus* increases the risk of gastric cancer initiation and progression[J]. Cell Discov, 2024, 10(1):117. DOI:10.1038/s41421-024-00746-0.
- [38] Chen MF, Lu MS, Hsieh CC, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Oncol (Dordr), 2021, 44(2):373-384. DOI:10.1007/s13402-020-00573-x.
- [39] 许海军, 齐义军, 伍当柔, 等. 牙龈卟啉单胞菌诱发炎症微环境促进食管鳞状细胞癌发生[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(8):746-754. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20231026-00259.
- [40] 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):871-881. DOI:10.1021/acinfecdis.0c00007.
- [41] 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. DOI:10.3389/fcimb.2022.982636.
- [42] Guo S, Chen F, Li L, et al. Intracellular *Fusobacterium nucleatum* infection increases METTL3 - mediated m⁶A methylation to promote the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Adv Res, 2024, 61:165-178. DOI:10.1016/j.jare.2023.08.014.
- [43] Yin H, Zhang J, Zhang H, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma via AHR/CYP1A1 signalling[J]. FEBS J, 2023, 290(3):837-854. DOI:10.1111/febs.16619.
- [44] Xin Y, Li X, Zhang M, et al. *Fusobacterium nucleatum*-induced exosomal HOTTIP promotes gastric cancer progression through the microRNA-885-3p/EphB2 axis[J]. Cancer Sci, 2023, 114(6):2360-2374. DOI:10.1111/cas.15781.
- [45] Zhou T, Meng X, Wang D, et al. Neutrophil transcriptional deregulation by the periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum* in gastric cancer: A bioinformatic study[J]. Dis Markers, 2022:9584507. DOI:10.1155/2022/9584507.
- [46] 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):433-444. DOI:10.1038/s41416-021-01419-5.
- [47] 杨泽, 张秀森, 张旭东, 等. 基于YTHDF2介导凋亡相关因子降解途径研究牙龈卟啉单胞菌协助食管癌免疫逃逸[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6):1159-1165. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2024.06.17.
- [48] 申刘青, 张顶彧, 高社干. 牙龈卟啉单胞菌感染对食管癌细胞内IFNGR1棕榈酰化位点突变的影响[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(7):1155-1163. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2023.07.12.
- [49] Oriuchi M, Lee S, Uno K, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide damages mucosal barrier to promote gastritis-associated carcinogenesis[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(1):95-111. DOI:10.1007/s10620-023-08142-6.
- [50] Kosumi K, Baba Y, Yamamura K, et al. Intratumour *Fusobacterium nucleatum* and immune response to oesophageal cancer[J]. Br J Cancer, 2023, 128(6):1155-1165. DOI:10.1038/s41416-022-02112-x.
- [51] Liang M, Liu Y, Zhang Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces MDSCs enrichment via activation the NLRP3 inflammasome in ESCC cells, leading to cisplatin resistance[J]. Ann Med, 2022, 54(1):989-1003. DOI:10.1080/07853890.2022.2061045.
- [52] Hara Y, Baba Y, Oda E, et al. Presence of *Fusobacterium nucleatum* in relation to patient survival and an acidic environment in oesophagogastric junction and gastric cancers[J]. Br J Cancer, 2024, 131(5):797-807. DOI:10.1038/s41416-024-02753-0.
- [53] Li Y, Xing S, Chen F, et al. Intracellular *Fusobacterium nucleatum* infection attenuates antitumor immunity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):5788. DOI:10.1038/s41467-023-40987-3.
- [54] Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, et al. *Fusobacterium nucleatum* confers chemoresistance by modulating autophagy in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2021, 124(5):963-974. DOI:10.1038/s41416-020-01198-5.
- [55] Meng X, Ma G, Zhang X, et al. Extracellular vesicles from *Fusobacterium nucleatum*: Roles in the malignant phenotypes of gastric cancer[J]. Cell Cycle, 2024, 23(3):294-307. DOI:10.1080/15384101.2024.2324587.

(收稿日期:2025-04-16)

(本文编辑:王媛)