

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.013

## 具核梭杆菌在上消化道恶性肿瘤中的作用及其机制

### The role and mechanism of *Fusobacterium nucleatum* in upper gastrointestinal cancer

许童 综述;左静 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

**[摘要]** 上消化道恶性肿瘤(食管癌和胃癌)的发病率高,生存率低,严重威胁人类生命健康,具核梭杆菌(*Fn*)是一种常见的革兰氏阴性厌氧菌,被证明与多种疾病相关。近期的研究表明,*Fn*与上消化道恶性肿瘤具有潜在的相关性,*Fn*在癌组织中富集,可通过促进上皮间质转化(EMT)、抑制机体抗肿瘤免疫、干扰多胺代谢等多种作用机制增强肿瘤细胞的增殖、迁移能力及耐药性,从而调控肿瘤的发生发展,影响肿瘤的治疗效果及预后,靶向*Fn*治疗可以提高治疗肿瘤的疗效和改善患者预后;而应用天青蛋白、噬菌体引导的生物治疗等方法可有效治疗*Fn*感染;目前,针对*Fn*的疫苗也正在开发中。阐明*Fn*在上消化道恶性肿瘤发生发展和治疗中的作用及其可能的机制,以及针对*Fn*的治疗策略,将有助于上消化道恶性肿瘤的早期诊断,提供新的有效的预防和治理策略。

**[关键词]** 具核梭杆菌;上消化道恶性肿瘤;食管癌;胃癌;研究进展

**[中图分类号]** R730.5;R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0830-06

人体内的微生物群是维持健康和免疫系统稳态的内在因素,一旦出现失调,人体微环境可能会发生改变,从而导致癌变<sup>[1-2]</sup>。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)是一种常见的革兰氏阴性厌氧菌,是一种机会致病菌<sup>[3]</sup>。研究表明,*Fn*与牙周病<sup>[4]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>、阿尔兹海默症<sup>[6]</sup>、溃疡性结肠炎<sup>[7]</sup>等多种疾病相关,其致病机制主要包括:(1)通过表面的黏附素黏附在其他细菌和细胞上,促进生物膜形成;(2)侵袭不同的宿主细胞;(3)产生不同的代谢物,干扰正常的生理代谢;(4)释放含有多种生物活性物质的细胞外囊泡或外膜囊泡,参与细菌-细菌或细菌-宿主细胞间通信<sup>[8]</sup>。*Fn*与消化系统恶性肿瘤密切相关,*Fn*感染可促进结直肠癌的发展及转移,并导致预后不良<sup>[9-11]</sup>。近年来,越来越多的研究证明*Fn*与上消化道恶性肿瘤(食管癌和胃癌)关系密切,现就其在上消化道恶性肿瘤发生发展和治疗中的作用及其可能的机制作一综述。

#### 1 *Fn*与上消化道恶性肿瘤的关系

*Fn*通常存在于人类的牙菌斑中,口腔中的*Fn*可通过消化道下行或血源性途径发生异位<sup>[12]</sup>。并通过其表面的黏附素成纤维细胞活化蛋白2(fibroblast activation protein-2, Fap2)识别肿瘤细胞表面的D-半乳糖-β(1-3)-N-乙酰-D-半乳糖胺(D-galactose-β(1-3)-N-acetyl-D-galactosamine, Gal-GalNAc)介导特异性定植,胃癌及食管癌中Gal-GalNAc的表达水平均较高<sup>[13]</sup>。已有多项研究表明*Fn*可以侵入肿瘤细胞,且与上消化道恶性肿瘤的临床分期、诊断和不良预后

密切相关。

##### 1.1 *Fn*感染促进上消化道恶性肿瘤的发展

食管中有各种微生物定植,微生物失调可能导致包括癌症在内的多种食管疾病的发生。*Fn*感染与食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的进展密切相关。LI等<sup>[14]</sup>采用qPCR法检测了98例ESCC患者癌组织及对应的癌旁组织,发现癌组织中*Fn*的相对丰度显著高于癌旁组织( $P=0.026$ )。高丰度*Fn*与病理分期( $P=0.039$ )和临床分期( $P=0.004$ )显著相关。进一步对13对*Fn*阳性的ESCC组织及其相对应的癌旁组织进行全外显子测序,寻找ESCC组织的高危突变基因,GO富集分析显示,其高危突变基因的功能主要集中在肿瘤细胞凋亡过程中的正调控( $P=0.006$ ),将相关蛋白进一步按蛋白结构域进行分类,发现表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)相关结构域显著富集( $P=0.001$ ),表明*Fn*感染可能参与EGF介导的ESCC细胞凋亡过程。

*Fn*影响胃癌的发展,并可作为诊断胃癌的标志物。HSIEH等<sup>[15]</sup>应用16S RNA测序方法,分析了9例胃炎、7例肠化生和11例胃癌患者的胃黏膜微生物组成,发现胃癌患者癌组织中*Fn*和大肠杆菌的丰度增加,ROC曲线分析显示,单独应用*Fn*检测诊断胃癌

**[基金项目]** 河北省自然科学基金精准医学联合基金重点项目(No. H2021206351)

**[作者简介]** 许童(1998—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的临床研究,E-mail:xt981111@163.com

**[通信作者]** 左静,E-mail:w dh970916@163.com

的灵敏度为72.7%,特异度为68.8%,大肠杆菌和*Fn*联合检测诊断胃癌的灵敏度为100%,特异度为68.8%。应用ddPCR法对120例胃癌、31例萎缩性胃炎、35例非萎缩性胃炎、26例胃息肉患者和20例正常对照组人员的唾液*Fn*丰度进行检测,结果显示,胃癌患者唾液中*Fn*丰度显著增加( $P<0.001$ ),*Fn*丰度与TNM分期( $P<0.05$ )、有无淋巴结转移( $P<0.001$ )显著相关。ROC曲线分析显示,唾液中*Fn*诊断胃癌的灵敏度为73.33%,特异度为82.14%,曲线下面积为0.813,优于传统的血清肿瘤标志物检测结果<sup>[16]</sup>。

## 1.2 *Fn*感染与上消化道恶性肿瘤患者不良预后显著相关

YAMAMURA等<sup>[17]</sup>研究发现,食管癌患者组织中*Fn* DNA水平明显高于配对的癌旁组织,*Fn* DNA阳性还与肿瘤分期( $P=0.016$ )、T分期( $P<0.01$ )、N分期( $P=0.039$ )有关。*Fn*阳性与较高的癌症特异性死亡率显著相关( $P=0.007$ ),*Fn*阳性患者的癌症特异性生存期( $P=0.004$ )和总生存期( $P=0.046$ )显著缩短。ZHANG等<sup>[18]</sup>应用RNA Scope法检测了246例ESCC患者的*Fn*感染情况,发现*Fn*感染与ESCC患者的性别、吸烟、饮酒、分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移和临床分期密切相关(均 $P=0.001$ ),*Fn*阳性组的5年生存率和中位生存期显著低于阴性对照组(均 $P<0.05$ ),且*Fn*感染是影响ESCC预后的独立危险因素。

*Fn*感染同样影响胃癌患者的预后,BOEHM等<sup>[19]</sup>采用qPCR法对胃黏膜标本进行检测,发现胃癌组织中*Fn*阳性率为28.75%(23/80),对应的癌旁组织*Fn*阳性率为23.08%(18/78)。生存分析显示,*Fn*阳性组的总生存期比*Fn*阴性组更短( $P=0.13$ ),基于Lauren分型的生存分析显示,尽管*Fn*阳性和*Fn*阴性的肠型和混合型胃癌患者间的总生存期无显著差异,但*Fn*阳性弥漫型胃癌患者的总生存期比*Fn*阴性患者显著缩短( $P=0.009$ )。一项针对台湾地区接受胃切除术的60例胃癌患者的研究显示,大约三分之一的胃癌患者*Fn*阳性(19/60),在幽门螺杆菌阳性的晚期胃癌患者中,*Fn*定植导致患者预后较差( $P=0.044$ ),结果表明,*Fn*和幽门螺杆菌的联合定植是预测晚期胃癌患者预后不良的生物标志物<sup>[20]</sup>。

## 2 *Fn*在上消化道恶性肿瘤中的作用机制

*Fn*在癌组织中富集,并参与上消化道恶性肿瘤的发生发展,影响患者预后,目前关于*Fn*在上消化道恶性肿瘤中的作用机制研究现已取得一定进展,*Fn*可通过促进上皮间质转化(EMT)进程、抑制机体抗肿瘤免疫、促进炎症因子分泌、干扰多胺代谢等多种途径增强肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭的能力,调控

上消化道恶性肿瘤的发生发展。

### 2.1 促进EMT进程

EMT是上皮细胞获得间质特征的过程。CHEN等<sup>[16]</sup>分析了胃癌细胞中上皮及间质标志物的表达,发现*Fn*感染使E-钙黏蛋白的表达下降,N-钙黏蛋白、波形蛋白和SNAIL1蛋白的表达增加,加速了EMT进程。体外实验显示,*Fn*感染促进胃癌细胞的侵袭和迁移。*Fn*感染上调口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)细胞中的lncRNA MIR4435-2HG癌基因的表达,后者与miR-296-5p结合并抑制miR-296-5p表达,减弱了miR-296-5p对AKT2基因的抑制作用,导致SNAIL1蛋白表达上调,从而抑制E-钙黏蛋白的表达,促进波形蛋白、N-钙黏蛋白表达<sup>[21]</sup>。另一方面,*Fn*感染通过激活Wnt/NFAT信号通路,上调NFATc3蛋白表达,从而抑制凋亡相关蛋白p53和E-钙黏蛋白表达,促进OSCC细胞迁移,诱导顺铂耐药<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>发现,ESCC和OSCC的上呼吸道微生物群表现出了相似的生态失调模式。表明宿主-微生物群相互作用在上消化道恶性肿瘤的发病机制中具有共同的生态位适应,*Fn*感染促进EMT进程的作用机制可能在ESCC中也同样存在。

### 2.2 抑制机体抗肿瘤免疫

肿瘤微环境中肿瘤细胞与宿主免疫反应之间的相互作用影响着肿瘤的进展。细胞毒性T细胞、B细胞和巨噬细胞可以清除肿瘤细胞,而Treg细胞和髓源性抑制细胞(MDSC)可以抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤的生长和侵袭<sup>[24]</sup>。KOSUMI等<sup>[25]</sup>研究发现,食管癌组织中的*Fn*感染与瘤周淋巴细胞反应呈显著负相关性。*Fn*高丰度组比*Fn*缺失组的瘤周淋巴细胞反应水平低。此外,*Fn*感染会以时间依赖的方式诱导CD8<sup>+</sup>T细胞表面抑制性受体KIR2DL1的高表达,抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤进展,并与不良预后显著相关<sup>[26]</sup>。LIANG等<sup>[27]</sup>研究表明,*Fn*感染促进ESCC细胞中NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)高表达,诱导MDSC在肿瘤微环境中富集,重塑免疫微环境,导致ESCC对顺铂治疗耐药。

### 2.3 诱导癌症相关基因的表达

YIN等<sup>[28]</sup>发现,*Fn*感染会诱导芳烃受体移位至细胞核,上调CYP1A1基因的表达,激活AKT途径,促进ESCC细胞增殖。ZHOU等<sup>[29]</sup>通过生物信息学分析发现,*Fn*诱导的中性粒细胞转录激活可能通过热应激蛋白40家族(HSP40)成员B1(dnaJ heat shock protein family member B1, DNAJB1)、Eps15同源性结构域包含蛋白1[Eps15 homology (EH) domain-containing protein 1, EHD1]、即刻早期反应基因2

(immediate early response 2, IER2)、钙联蛋白基因 (calnexin, CANX) 和脯氨酰 4-羟化酶  $\beta$  亚基 (prolyl 4-hydroxylase subunit beta, P4HB) 等基因参与胃癌的发生, 其关键功能机制可能包括膜结合细胞器功能障碍、细胞内转运, 以及转录因子 ER71、Sp1、miRNA、miR580 和 miR155 的调控, 但具体作用机制仍需进一步研究。

#### 2.4 促进炎症因子的分泌

NF- $\kappa$ B 是细胞中重要的转录调节因子, 参与机体免疫调节、炎症反应及肿瘤等病理生理过程<sup>[30]</sup>。NOMOTO 等<sup>[31]</sup>研究发现, *Fn* 可以侵入 ESCC 细胞内, 通过上调 NOD1 与 RIPK2 基因表达, 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路途径, 导致 ESCC 细胞中磷酸化 P65 蛋白表达增加, 并使 P65 蛋白从胞质中移位至细胞核, 增强 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 促进肿瘤进展。*Fn* 感染还可通过上调 Toll 样受体 (TLR), 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路途径, 分泌炎症因子 IL-6, 上调 STAT3 基因的表达, 进而促进 cyclin D1、MMP9 蛋白和肝素酶的产生, 促进肿瘤的生长和侵袭<sup>[32]</sup>。

#### 2.5 干扰多胺 (polyamine, PA) 代谢

PA 普遍存在于动植物组织中, 主要为分腐胺、亚精胺和精胺三种类型。肿瘤细胞中的 PA 代谢往往会呈现异常改变, 导致 PA 在肿瘤细胞中含量增多<sup>[33]</sup>。DING 等<sup>[34]</sup>研究证实, *Fn* 侵入 ESCC 细胞, 通过产生腐胺, 干扰 PA 代谢, 促进 ESCC 细胞增殖和迁移, 导致肿瘤进展。靶向 PA 代谢过程的关键酶可能成为治疗肿瘤的潜在靶点。

### 3 *Fn* 感染对上消化道恶性肿瘤治疗的影响

肠道微生物群可以通过调节局部免疫反应, 影响癌症患者化疗和免疫治疗的疗效<sup>[35-36]</sup>, *Fn* 感染可以促进结直肠癌对化疗及免疫治疗耐药<sup>[37-38]</sup>, 最近的研究表明, *Fn* 感染会激活自噬, 促进 ESCC 对化疗耐药, 但其对上消化道恶性肿瘤免疫治疗的影响及具体机制尚不明确, 还需要进一步研究。

#### 3.1 诱导化疗耐药

癌症的化疗耐药是基因调控与肿瘤细胞外部环境因素之间复杂的相互作用的结果, 是癌症患者预后不良的主要原因。YAMAMURA 等<sup>[35]</sup>运用 qPCR 法检测 551 例 ESCC 患者的肿瘤组织, 发现高丰度的 *Fn* 与较短的无复发生存期 (RFS) 有关, *Fn* 丰度高的患者接受新辅助化疗的疗效更差。多因素分析显示, 肿瘤内高丰度的 *Fn* 是新辅助化疗疗效差的独立危险因素, 说明 *Fn* 感染会促进 ESCC 对化疗耐药, 应用抗生素治疗 *Fn* 感染可能会提高 ESCC 患者的治疗反应率。

*Fn* 感染可通过激活自噬诱导化疗耐药。自噬相关蛋白 7 (autophagy related protein 7, ATG7) 和 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 等是细胞自噬相关的标志物。LIU 等<sup>[39]</sup>研究发现, 在 ESCC 中, ATG7 高表达组的 *Fn* DNA 水平显著高于低表达组 ( $P=0.003$ )。 *Fn* 阳性组中自噬相关蛋白 LC3 ( $P=0.015$ ) 和 Beclin-1 ( $P=0.024$ ) 的表达水平显著高于 *Fn* 阴性组。提示 *Fn* 可能通过上调宿主细胞中 ATG7 蛋白的表达来激活自噬级联反应, 以诱导对氟尿嘧啶、顺铂和多西他赛的化疗耐药。

#### 3.2 促进肿瘤免疫治疗耐药

Treg 细胞是具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群, 在介导肿瘤免疫逃逸方面发挥重要作用。肿瘤微环境中 Treg 细胞数量增加会导致 PD-1 抑制剂治疗的耐药性<sup>[40]</sup>。研究<sup>[41]</sup>表明, 在 ESCC 中, *Fn* 感染与肿瘤微环境中 Treg 细胞的浸润有关 ( $P<0.001$ ), 提示 *Fn* 感染可能通过招募 Treg 细胞, 削弱机体抗肿瘤免疫反应, 为自身持续感染提供有利肿瘤微环境, 促进 ESCC 的进展。因此, *Fn* 感染可能也会影响上消化道恶性肿瘤免疫治疗的疗效, 促进免疫治疗耐药。但其具体机制仍需进一步研究。

### 4 *Fn* 感染的治疗策略

*Fn* 与多种肿瘤的发展与预后密切相关, 靶向清除 *Fn* 可能是一种潜在抗肿瘤治疗方式。已有多项研究证明, 治疗 *Fn* 感染可以抑制肿瘤的发展, 改善癌症患者的预后。梭杆菌对甲硝唑高度敏感, BULLMAN 等<sup>[42]</sup>研究发现, 在人类结直肠癌异种移植瘤小鼠模型中, 应用甲硝唑治疗可以减少瘤内 *Fn* 负荷, 抑制癌细胞的增殖能力和肿瘤生长, 还可以改善 *Fn* 诱导的 ESCC 化疗耐药性<sup>[39]</sup>。天青蛋白是铜绿假单胞菌分泌的一种水溶性蛋白, 不仅可以穿透癌细胞, 与肿瘤抑制蛋白 p53 形成复合物, 稳定 p53 蛋白并增强其在细胞内水平, 从而诱导癌细胞凋亡; 而且以与酪氨酸蛋白激酶受体 EphB2 蛋白的竞争性结合, 抑制癌细胞增殖; 还可以降低血管内皮生长因子受体 2、黏着斑激酶和蛋白激酶 B 的磷酸化水平, 抑制血管生成和肿瘤生长。天青蛋白对胃癌细胞 CLS-145 及食管癌细胞 KYSE-410 都具有抗癌活性, 同时可通过与细菌细胞表面的蛋白或糖基化蛋白的直接相互作用破坏细菌细胞膜, 对包括 *Fn* 在内的胃肠道癌症相关的细菌具有抗菌活性。研究<sup>[43]</sup>表明, 将天青蛋白固定在纳米壳聚糖上, 可显著提高其抗癌和抗菌活性。

抗生素会无选择性地杀死促肿瘤和抗肿瘤细菌, 因此应用抗生素治疗 *Fn* 感染对改善肿瘤患者预

后效果比较有限。依靠噬菌体的精确靶向特性,在无机纳米材料的辅助下杀灭细菌可以优化传统治疗的缺陷。DONG等<sup>[44]</sup>将银纳米颗粒组装在*Fn*特异性噬菌体M13的表面,发现这种重组体M13@Ag可以清除肠道内的*Fn*,阻断肿瘤部位MDSC募集。此外,噬菌体具有高度的免疫原性,可以诱导DC成熟,促进M1表型肿瘤相关巨噬细胞的激活,进一步唤醒宿主免疫系统来抑制结直肠癌。M13@Ag联合免疫检查点抑制剂或化疗药物治疗可以显著延长原位结直肠癌模型小鼠的总生存期。在另一项研究<sup>[45]</sup>中,将负载伊立替康的纳米颗粒与噬菌体进行共价连接,研究结果显示,这种基于噬菌体引导的生物-非生物杂交纳米系统可以在*Fn*定植的结直肠癌肿瘤中积累,从而调控肿瘤的生长,增强结直肠癌的化疗效果,减少了化疗药物的副作用。然而,目前仍缺乏应用噬菌体抑制*Fn*阳性上消化道恶性肿瘤发生发展的研究。

目前,针对*Fn*的疫苗也在开发中。LIU等<sup>[46]</sup>分析了*Fn*产生的外膜囊泡,发现其中含有多种抗原性毒力因子,这些因子可能会引发机体保护性免疫反应,对*Fn*疫苗的设计和开发有重要指导作用。MOTAMEDI等<sup>[47]</sup>选择了组蛋白样蛋白A(histone-like protein A, HlpA)、脆弱拟杆菌毒素、梭杆菌黏附素A、Fap2和精氨酸抑制性黏附素、超氧化物、大肠杆菌素、假定的细胞壁结合重复序列2、细胞毒素相关基因A蛋白和细胞空泡毒素A等10种蛋白,使用生物信息学和免疫信息学方法设计了一种针对包括*Fn*在内的与结直肠癌相关病原体的多表位疫苗,在免疫模拟中,免疫球蛋白、辅助性T细胞、细胞毒性T细胞和INF- $\gamma$ 的表达水平显著升高,表明这种多表位疫苗可以诱导有效的免疫应答,但需要进行更多的体外和动物实验研究来进一步证明疫苗的有效预防作用。

## 5 结 语

微生物群落被认为与多种癌症相关,*Fn*与结直肠癌的关系近年来已经得到了证实,被认为是结直肠癌发生发展的重要危险因素。但*Fn*与上消化道恶性肿瘤的关系仍未得到充分阐明,需要进一步进行大样本的前瞻性队列研究来明确,其影响上消化道恶性肿瘤的具体分子机制也需要进一步研究。此外,*Fn*感染可促进结直肠癌患者免疫治疗耐药,但其对上消化道恶性肿瘤免疫治疗的影响及具体机制尚缺乏直接研究。长期采用广谱抗生素治疗*Fn*感染会导致肠道菌群失调,亟需开发一种*Fn*特异性抗生素药物,或针对*Fn*的疫苗进行靶向*Fn*治疗,从而抑制肿瘤的发展,增强抗肿瘤治疗效果。研究*Fn*与消化

系统肿瘤之间的关系具有重要意义,有利于肿瘤的早诊早治,从而提高患者的生活质量,改善患者的预后。

## [参考文献]

- [1] HO J T K, CHAN G C F, LI J C B. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation[J/OL]. BMC Immunol, 2015, 16: 21[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404277/>. DOI: 10.1186/s12865-015-0083-2.
- [2] DOMINGUEZ-BELLO M G, GODOY-VITORINO F, KNIGHT R, et al. Role of the microbiome in human development[J]. Gut, 2019, 68(6): 1108-1114. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
- [3] STOKOWA-SOŁTYS K, WOJTKOWIAK K, JAGIELŁO K. *Fusobacterium nucleatum*-friend or foe?[J/OL]. J Inorg Biochem, 2021, 224: 111586[2023-05-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162013421002336?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111586.
- [4] SHEIKHI M, GUSTAFSSON A, JARSTRAND C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2000, 27(10): 758-762. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2000.027010758.x.
- [5] ZHOU J Y, LIU L, WU P Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* accelerates atherosclerosis via macrophage-driven aberrant proinflammatory response and lipid metabolism[J/OL]. Front Microbiol, 2022, 13: 798685[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963492/>. DOI: 10.3389/fmicb.2022.798685.
- [6] WU H L, QIU W, ZHU X F, et al. The periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum* exacerbates alzheimer's pathogenesis via specific pathways[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 912709[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9260256/>. DOI: 10.3389/fnagi.2022.912709.
- [7] LIN S L, ZHANG X Y, ZHU X Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* aggravates ulcerative colitis through promoting gut microbiota dysbiosis and dysmetabolism[J]. J Periodontol, 2023, 94(3): 405-418. DOI: 10.1002/JPER.22-0205.
- [8] CHEN Y X, HUANG Z J, TANG Z M, et al. More than just a periodontal pathogen-the research progress on *Fusobacterium nucleatum*[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 815318[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8851061/>. DOI: 10.3389/fcimb.2022.815318.
- [9] ZHANG Y, ZHANG L, ZHENG S, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer cells adhesion to endothelial cells and facilitates extravasation and metastasis by inducing ALPK1/NF- $\kappa$ B/ICAM1 axis[J/OL]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2038852[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8890384/>. DOI: 10.1080/19490976.2022.2038852.
- [10] HU L J, LIU Y, KONG X H, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates M2 macrophage polarization and colorectal carcinoma progression by activating TLR4/NF- $\kappa$ B/S100A9 cascade[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 658681[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8176789/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.658681.
- [11] WU Y, GUO S, CHEN F, et al. Fn-Dps, a novel virulence factor of

- Fusobacterium nucleatum*, disrupts erythrocytes and promotes metastasis in colorectal cancer[J/OL]. PLoS Pathog, 2023, 19(1): e1011096[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9873182/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1011096.
- [12] ABED J, MAALOUF N, MANSON A L, *et al.* Colon cancer-associated *Fusobacterium nucleatum* may originate from the oral cavity and reach colon tumors *via* the circulatory system[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 400[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426652/>. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00400.
- [13] ABED J, MAALOUF N, PARHI L, *et al.* Tumor targeting by *Fusobacterium nucleatum*: a pilot study and future perspectives[J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 295[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5492862/>. DOI:10.3389/fcimb.2017.00295.
- [14] LI Z, SHI C, ZHENG J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* predicts a high risk of metastasis for esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 301[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556942/>. DOI: 10.1186/s12866-021-02352-6.
- [15] HSIEH Y Y, TUNG S Y, PAN H Y, *et al.* Increased abundance of clostridium and *Fusobacterium* in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan[J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 158[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760541/>. DOI:10.1038/s41598-017-18596-0.
- [16] CHEN W D, ZHANG X, ZHANG M J, *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.
- [17] YAMAMURA K, BABA Y, NAKAGAWA S, *et al.* Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22): 5574-5581. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-1786.
- [18] ZHANG N, LIU Y, YANG H, *et al.* Clinical significance of *Fusobacterium nucleatum* infection and regulatory T cell enrichment in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609846[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300010/>. DOI:10.3389/pore.2021.1609846.
- [19] BOEHM E T, THON C, KUPCINSKAS J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients[J/OL]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16240[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530997/>. DOI: 10.1038/s41598-020-73448-8.
- [20] HSIEH Y Y, TUNG S Y, PAN H Y, *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.
- [21] ZHANG S, LI C, LIU J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes epithelial-mesenchymal transition through regulation of the lncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 signaling pathway[J]. FEBS J, 2020, 287(18): 4032-4047. DOI:10.1111/febs.15233.
- [22] DA J, WANG X, LI L, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes cisplatin-resistance and migration of oral squamous carcinoma cells by up-regulating Wnt5a-mediated NFATc3 expression[J]. Tohoku J Exp Med, 2021, 253(4): 249-259. DOI:10.1620/tjem.253.249.
- [23] ZHU H, YIP H C, CHEUNG M K, *et al.* Convergent dysbiosis of upper aerodigestive microbiota between patients with esophageal and oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2023, 152(9): 1903-1915. DOI:10.1002/ijc.34460.
- [24] TAUBE J M, GALON J, SHOLL L M, *et al.* Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics[J]. Mod Pathol, 2018, 31(2): 214-234. DOI:10.1038/modpathol.2017.156.
- [25] 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.
- [26] WANG X, LIU Y, LU Y, *et al.* Clinical impact of Fn-induced high expression of KIR2DL1 in CD8 T lymphocytes in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 51-62. DOI: 10.1080/07853890.2021.2016942.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] ZHOU T, MENG X, WANG D, *et al.* Neutrophil transcriptional deregulation by the periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum* in gastric cancer: a bioinformatic study[J/OL]. Dis Markers, 2022, 2022: 9584507 [2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9410804/>. DOI:10.1155/2022/9584507.
- [30] 于锦超, 于敏, 莫炜. NF- $\kappa$ B 信号通路在肿瘤发生和炎症反应中的作用[J]. 药物生物技术, 2016, 23(1): 82-85. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2016.01.021.
- [31] NOMOTO D, BABA Y, LIU Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression *via* the NOD1/RIPK2/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Cancer Lett, 2022, 530: 59-67. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.014.
- [32] BINDER GALLIMIDI A, FISCHMAN S, REVACH B, *et al.* Periodontal pathogens porphyromonas gingivalis and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model [J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22613-22623. DOI: 10.18632/oncotarget.4209.
- [33] NAKANISHI S, CLEVELAND J L. Polyamine homeostasis in development and disease[J/OL]. Med Sci(Basel), 2021, 9(2):28[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8162569/>. DOI: 10.3390/medsci9020028.
- [34] DING N, CHENG Y, LIU H, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* infection induces malignant pProliferation of esophageal squamous cell carcinoma cell by putrescine production[J/OL]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0275922[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10101128/>. DOI: 10.1128/spectrum.02759-22.
- [35] 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): 6170-6179. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-0318.
- [36] 郑开文, 崔久嵬, 李薇. 基于肠道微生物的肿瘤发生机制及其治疗

- 策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(7): 613-622. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.07.002.
- [37] YU T, GUO F, YU Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy [J/OL]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563. e516[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767127/> DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
- [38] JIANG S S, XIE Y L, XIAO X Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(5): 781-797. e789. DOI: 10.1016/j.chom.2023.04.010.
- [39] 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.
- [40] WEN L, LU H, LI Q, *et al.* Contributions of T cell dysfunction to the resistance against anti-PD-1 therapy in oral carcinogenesis [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 299[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617956/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1185-0.
- [41] 张宁, 刘怡文, 原翔, 等. 具核梭杆菌感染及调节性T细胞浸润在食管鳞状细胞癌中的临床意义及预后价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(5): 593-598. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2020.07.136.
- [42] BULLMAN S, PEDAMALLU C S, SICINSKA E, *et al.* Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1443-1448. DOI: 10.1126/science.aal5240.
- [43] AL-HAZMI N E, NAGUIB D M. Microbial Azurin immobilized on nano-chitosan as anticancer and antibacterial agent against gastrointestinal cancers and related bacteria[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(3): 537-542. DOI:10.1007/s12029-021-00654-6.
- [44] DONG X, PAN P, ZHENG D W, *et al.* Bioinorganic hybrid bacteriophage for modulation of intestinal microbiota to remodel tumor-immune microenvironment against colorectal cancer[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(20): eaba1590[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228756/>. DOI:10.1126/sciadv. aba1590.
- [45] ZHENG D W, DONG X, PAN P, *et al.* Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(9): 717-728. DOI: 10.1038/s41551-019-0423-2.
- [46] LIU J, HSIEH C L, GELINCIK O, *et al.* Proteomic characterization of outer membrane vesicles from gut mucosa-derived fusobacterium nucleatum[J]. *J Proteomics*, 2019, 195: 125-137. DOI:10.1016/j.jprot.2018.12.029.
- [47] MOTAMEDI H, ARI M M, SHAHLAEI M, *et al.* Designing multi-epitope vaccine against important colorectal cancer (CRC) associated pathogens based on immunoinformatics approach[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2023, 24(1): 65[2023-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951438/>. DOI: 10.1186/s12859-023-05197-0.

[收稿日期] 2023-06-26

[修回日期] 2023-08-28

[本文编辑] 阮芳铭