

DOI: 10.13376/j.cbls/2024076

文章编号: 1004-0374(2024)06-0741-08

重新审视口腔鳞状细胞癌中的牙龈卟啉单胞菌

李晨曦^{1,2}, 魏巍¹, 李慕秋¹, 谭小容¹, 周朦¹, 龚忠诚^{1*}

(1 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔颌面肿瘤外科, 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 乌鲁木齐 830054;
2 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 口腔医学中心, 口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室, 武汉 430022)

摘要: 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)显著加剧了全球癌症负担。越来越多的证据表明, 口腔菌群对 OSCC 的发生发展起着重要作用。牙龈卟啉单胞菌作为成人慢性牙周炎的关键病原体, 其致癌作用已被广泛证实。因此, 亟须了解牙龈卟啉单胞菌在 OSCC 中的发病基础。笔者通过收集和评估牙龈卟啉单胞菌参与 OSCC 发病机制的科学证据, 旨在重新认识 OSCC 微环境中牙龈卟啉单胞菌的生物学表现及作用。

关键词: 口腔鳞状细胞癌; 牙周炎; 转移; 牙龈卟啉单胞菌; 毒力因子

中图分类号: Q935; R780.2 **文献标志码:** A

Reconsideration concerning the role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma: a narrative review

LI Chen-Xi^{1,2}, WEI Wei¹, LI Mu-Qiu¹, TAN Xiao-Rong¹, ZHOU Meng¹, GONG Zhong-Cheng^{1*}

(1 Department of Oral and Maxillofacial Oncology & Surgery, the First Affiliated Hospital/Affiliated Stomatological Hospital of Xinjiang Medical University, Stomatological Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, China; 2 Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration, School of Stomatology, Tongji Medical College, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) has significantly contributed to the global cancer burden. Based on an increasing number of evidence, oral bacteria play an important role in the occurrence and development of OSCC. As a key pathogen of chronic periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*'s carcinogenic implications have been widely proven. It is imperative to understand the pathogenic basis of *P. gingivalis* in OSCC. In the review, we collect and evaluate the scientific shreds of proof on the involvement of *P. gingivalis* in the molecular mechanism of OSCC in order to reconsider its biological performance and effect.

Key words: oral squamous cell carcinoma; periodontitis; metastasis; *Porphyromonas gingivalis*; virulence factor

口腔癌在全球常见恶性肿瘤中排名第十六位(图1), 其中95%以上的组织学分型为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[1]。据统计, 全球每年估计新发 OSCC 约 377 713 例, 因 OSCC 死亡的病例近 177 757 例, 呈显著上升趋势^[1-2]。OSCC 通常在较晚期才被发现, 且具有很高的区域及远处转移和局部复发风险, 其复发率为 32.7%~44.9%^[3]。虽然抗肿瘤序贯治疗已取得诸多进展, 但治疗 OSCC 仍未取得满意的临床预后,

5年总体生存率不足 60%^[1,4]。OSCC 可由多种危险因素引起, 主要包括吸烟、酗酒、咀嚼槟榔等, 然而仍有 15% 左右的 OSCC 患者无法用上述主要危

收稿日期: 2023-11-07; 修回日期: 2023-12-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(82360481); 口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室开放课题基金项目(2022kqhm008); 新疆维吾尔自治区科研创新项目(XJ2023G174, XJ2024G176)

*通信作者: E-mail: gzc740904@xjmu.edu.cn

险因素来解释^[5]。20世纪90年代发现细菌引起的全身性炎症反应会导致癌症的发展,如幽门螺杆菌感染与胃癌之间因果关系的证实^[3, 5-6],令学术界对细菌与肿瘤之间联系的认识发生根本性转变,这为研究 OSCC 发生发展过程中的其他潜在危险因素开辟了新的视角。

人体口腔中定植有超过 700 种微生物,它们与宿主共存的平衡对维持健康的生理环境至关重要

要^[5]。而口腔菌群失调则会促进致病菌的优势生长,从而引起促炎细胞因子的产生,并最终导致牙周炎等疾病。成人牙周炎是口腔常见的慢性感染性疾病,牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 是该疾病中最主要的优势菌,并与肿瘤,特别是与 OSCC 的发生发展呈显著正相关^[3, 7-8]。*P. gingivalis* 产生毒力因子破坏宿主免疫系统,通过介导局部免疫炎症反应发挥致癌作用(图2)。本文就近年来 *P. gingivalis*

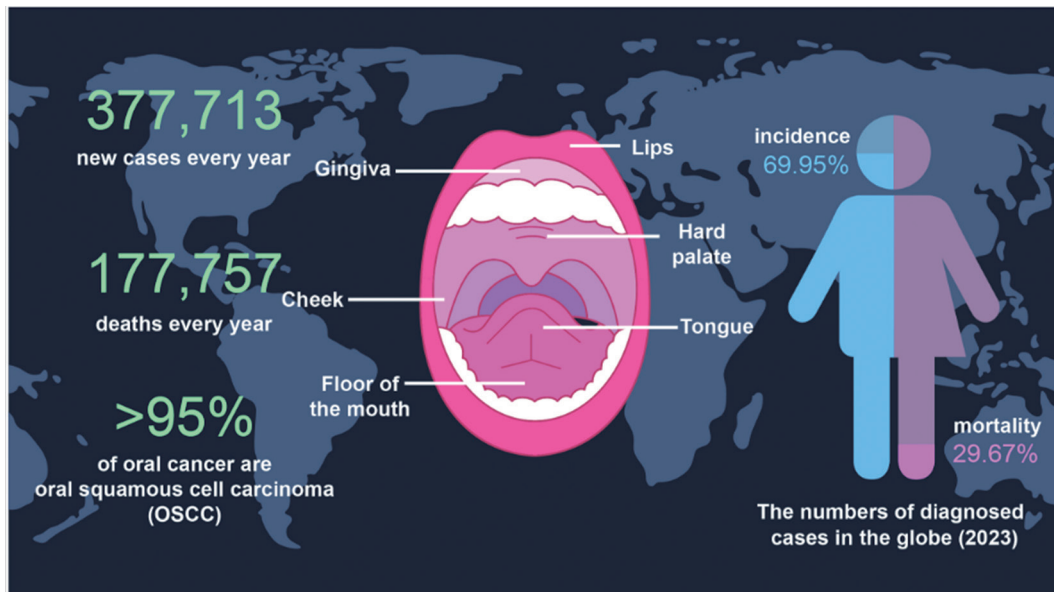
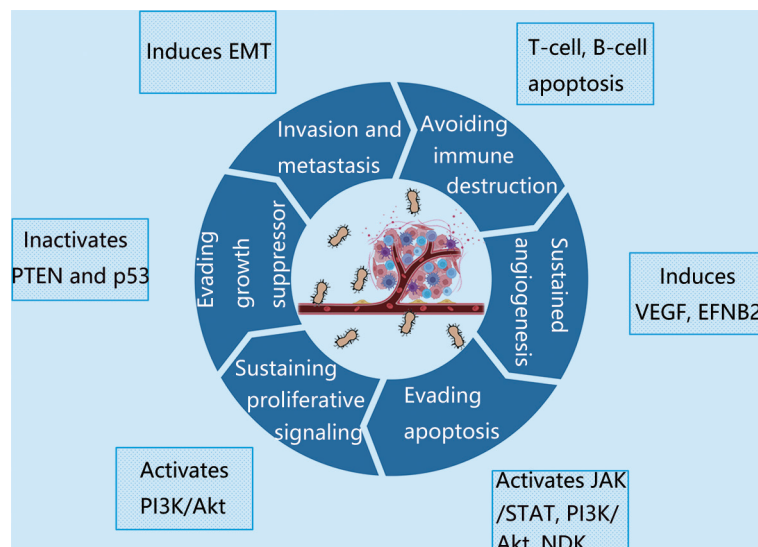


图1 口腔癌症流行病学(原图https://2020.igem.org/Team:CSMU_Taiwan/Description经修改)



Akt: 丝/苏氨酸蛋白激酶B; EFN2: 肝配蛋白B2; EMT: 上皮间充质转化; JAK: Janus激酶; NDK: 核苷二磷酸激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; PTEN: 人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因; STAT: 信号转导及转录激活蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子

图2 牙龈卟啉单胞菌的毒力因子通过多种分子机制影响口腔癌不同表型

与 OSCC 之间的相关性及其致癌作用的科学证据进行汇总分析, 以期更进一步明确各种分子机制的作用影响。

1 牙龈卟啉单胞菌概述

P. gingivalis 是一种在人类口腔中发现的革兰氏阴性、静止、棒状、非酵解糖的专性厌氧病原菌(图3), 它是研究广泛且证据充足的重要牙周致病菌之一, 亦是口腔-消化道癌症风险增加的主要优势菌^[9]。*P. gingivalis* 自身结构如菌毛及其产生的多种毒力因子包括牙龈蛋白酶、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDK)等, 可促进黏附和侵入宿主细胞, 帮助*P. gingivalis* 在宿主细胞中生存, 具有干扰细胞正常生理代谢, 抑制细胞程序性死亡的致癌作用^[10]。

P. gingivalis 菌毛通过与宿主细胞的整合素 β 1(又称 CD29)相互作用并引起细胞骨架重排, 协助*P. gingivalis* 侵入口腔上皮细胞。根据编码菌毛蛋白的不同基因型, *P. gingivalis* 菌毛分为2种, 分别为 *fim* 基因簇编码的7种蛋白(FimX、pgmA 和 FimA~E)构成的长菌毛, 和 *mfa* 基因簇编码的5种蛋白(Mfa1~5)构成的短菌毛^[11]。其中, 菌毛主体部分由 FimA 和 Mfa1 蛋白构成。根据菌种来源和核苷

酸序列的不同, 又可将 FimA 基因型分为 I~V 和 Ib 亚型, 即 FimA I 型(ATCC 33277)、Ib 型(HG1691)、II 型(A7A1-28 及 ATCC 53977)、III 型(BH 6/26)、IV 型(W83 及 ATCC BAA308)和 V 型(HNA99), 其中用于 OSCC 研究的主要是 ATCC 33277 及 W83 菌株^[11-12]。

P. gingivalis 产生和分泌的牙龈蛋白酶, 是一种半胱氨酸水解酶, 也称为类胰蛋白酶, 根据其水解多肽片段的差异性可分为赖氨酸特异性牙龈蛋白酶(lysine-gingipain, Kgp)和精氨酸特异性牙龈蛋白酶(arginine-gingipain, Rgp), 后者又分别由 *rgpA* 和 *rgpB* 两个基因编码为 RgpA 和 RgpB^[12-13]。除 HG66 菌株外, 牙龈蛋白酶均位于外膜上^[13]。RgpA 和 Kgp 构成相似, 是具有催化结构域和血凝素(hemagglutinin, HA)结构域的多结构域蛋白, 而 RgpB 因缺乏 HA 结构域而无法黏附于组织细胞^[13-14]。但 RgpB 是 FimA 主要菌毛成熟所必需的激动分子^[15]。牙龈蛋白酶具有多种功能, 包括黏附和侵袭上皮细胞, 引发红细胞凝集和溶血、炎症反应, 促进宿主蛋白质降解^[13]。

LPS 是 *P. gingivalis* 细胞外壁组成成分, 可从活菌外膜向外膨出, 并最终以外膜囊泡(outer membrane vesicles)的形式释放, 或在 *P. gingivalis*

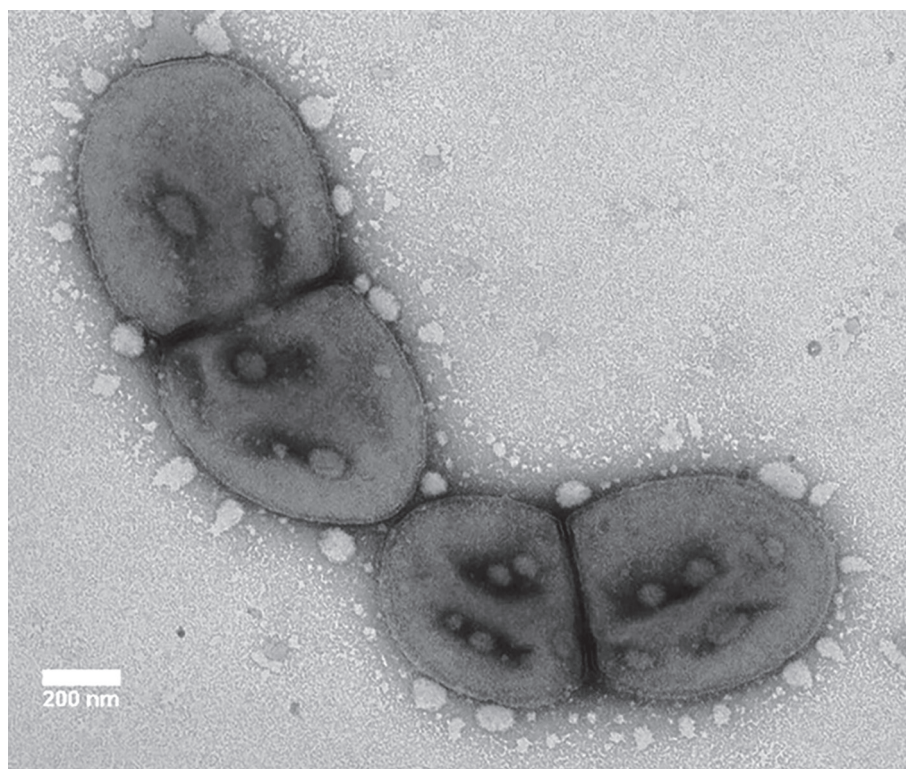


图3 透射电子显微镜下牙龈卟啉单胞菌(引自<https://www.medicalpress.es/tag/porphyromonas-gingivalis/>)

死亡、裂解后释放出来^[12, 14]。*P. gingivalis*-LPS 通过与 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)-1 和 TLR-4 相互作用诱导宿主细胞分泌细胞因子, 如白介素 (interleukin, IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 形成局部炎症环境, 从而破坏宿主的先天免疫系统^[16]。

Yilmaz 等^[17] 研究发现 *P. gingivalis* 可分泌 NDK, 其作为腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 酶同源物, 在宿主细胞感染后发挥耗竭胞外 ATP 的作用, 阻止 ATP 与细胞表面嘌呤能受体 (purinergic receptor 2X₇, P2X₇) 结合以阻碍细胞凋亡。

口腔菌群可以通过诱导慢性炎症、中断细胞凋亡、产生致癌化合物引发恶性肿瘤^[5, 18]。*P. gingivalis* 感染宿主后刺激单核细胞传导炎症信号并促进其分泌 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等细胞因子, 进而增加肿瘤细胞侵袭性。乙醛和丁酸作为 *P. gingivalis* 的 2 种主要代谢产物, 具有一定致癌潜能。乙醛会造成细胞中的 DNA 损伤、突变或双链断裂, 以及上皮恶性增殖; 丁酸是 *P. gingivalis* 的代谢终产物, 会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, ROS 水平增加又会通过氧化应激作用对细胞结构造成严重损害^[19-20]。*P. gingivalis* 通过增强抗凋亡蛋白如 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-xL 的活性, 及中断促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和 Bcl-xL/Bcl-2 相关死亡启动子 (Bcl-xL/Bcl-2-associated death promoter, Bad) 来抑制细胞凋亡^[17-19]。

2 *P. gingivalis* 引起 OSCC 的潜在机制

P. gingivalis 在临床 III~IV 期、低分化肿瘤组织、淋巴结转移的 OSCC 患者中的阳性检出率较高 (60.7%)^[21]。多项流行病学研究也证实 *P. gingivalis*

引起的感染可能通过慢性炎症导致 OSCC, 表明 *P. gingivalis* 可被视为 OSCC 的危险因素^[22-23]。*P. gingivalis* 在 OSCC 发生发展过程中促进肿瘤血管生成, 促进口腔上皮细胞增殖、侵袭和迁移, 抑制正常细胞凋亡, 并诱导逃避免疫监视。

2.1 促进细胞增殖

不受控制的细胞分裂是恶性肿瘤的重要特征。*P. gingivalis* 感染会激活宿主防御系统, 导致人 α -防御素 (alpha-defensin, DEFA) 永久性的分泌增强, 而 DEFA 可通过表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 依赖性信号显著加速 OSCC 肿瘤细胞生长^[24]。Pan 等^[25] 通过蛋白质组学研究分析发现, *P. gingivalis* 一方面改变了细胞周期蛋白 / 细胞周期依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 的活性, 加快细胞周期 S 期进程; 另一方面又通过磷酸化经典肿瘤抑制基因 *p53* 使其失活, 共同解除对细胞周期的抑制, 提高细胞增殖速率。在 OSCC 细胞中, *P. gingivalis* 诱导核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路上许多基因 (包括 *IKKB*、*MAPK8*、*MAPK14* 和 *JUN*) 的上调, 参与肿瘤细胞增殖调控^[26]。Chang 等^[27] 研究发现, *P. gingivalis* 还可通过 miR-21/PDCD4/AP-1 负反馈信号途径调节 cyclin D1 的表达, 从而促进 OSCC 的细胞增殖。

2.2 抑制细胞凋亡

恶性肿瘤细胞不仅具有强大增殖能力, 还能抑制自身发生凋亡。大量研究证实, *P. gingivalis* 可通过激活多种途径抑制细胞凋亡, 包括 JAK/STAT、PI3K/Akt 等信号通路 (表 1)^[28-30]。另外, *P. gingivalis* 毒力因子 NDK 也可行使抗凋亡蛋白功能, 它通过磷酸化热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, HSP27)

表1 牙龈卟啉单胞菌抑制OSCC细胞凋亡的作用机制

信号通路	作用表现	参考文献
JAK/STAT	此信号通路是口腔上皮细胞固有的线粒体凋亡通路, <i>P. gingivalis</i> 刺激 JAK 使 STAT 发生磷酸化, 促进 STAT 二聚化, 进而抑制细胞色素 c 的释放, 提高 Bcl-2 活性, 抑制 Caspase-3 表达	[28]
PI3K/Akt	PI3K 使 Akt 发生磷酸化, 后者可抑制 Caspase-3 活化、激活 NF- κ B 表达, 进一步促进抗凋亡因子 cIAP-1 和 cIAP-2 的表达, 进而抑制细胞凋亡, 促进肿瘤生长	[29]
PI3K/Akt	活化的 Akt 可使促凋亡蛋白 Bad 磷酸化, 后者从二聚复合物上脱离, 形成抗凋亡的 Bcl-2、Bcl-xL 蛋白, 正反馈抑制线粒体膜上 Bad 活性, 导致促凋亡因子 Bax 表达降低, 使得下游 Caspase-9 等的活化被抑制, 从而中止细胞凋亡	[30]

Akt: 丝/苏氨酸蛋白激酶 B; Bad: Bcl-xL/Bcl-2 相关死亡启动子; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; Bcl: B 淋巴细胞瘤蛋白; Caspase: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; cIAP: 细胞凋亡抑制蛋白; JAK: Janus 激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; STAT: 信号转导及转录激活因子

阻断 P2X₇ 介导的 ATP 依赖性细胞凋亡, 从而进一步促使凋亡蛋白 Bax 失活, 促进肿瘤生长^[17,31]。

2.3 组织侵袭和转移

在 OSCC 患者中, 局部侵袭和转移是导致治疗失败和死亡的主要原因。OSCC 中上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 通过破坏细胞间相互作用、细胞膜 E 钙黏蛋白 (E-cadherin) 流失、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解以增加肿瘤细胞迁移和侵袭^[32-33]。锌指 E 盒结合的同源盒蛋白 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB) 是 EMT 中的关键调控分子。*P. gingivalis* 的 FimA 可通过 β-连环素驱动 ZEB-1 的表达, 进而抑制 E-cadherin 的产生并增加波形蛋白、神经钙黏素、纤连蛋白、基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotein, MMP)-1、MMP-2、MMP-7 和 MMP-9 的表达, MMPs 又作为降解 ECM 和基底膜的经典分子, 使肿瘤细胞穿透淋巴系统, 从而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭^[32-35]。另外, *P. gingivalis* 还可通过激活 β-连环蛋白及叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 上调 ZEB-2, 从而增强依赖 ZEB-2 的炎症和 EMT^[36]。

2.4 肿瘤血管生成

肿瘤血管是肿瘤赖以生长和转移的基础, 肿瘤在没有血管提供氧气和营养的情况下生长不会超过 2 mm³^[37]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是新血管形成的重要介质, 其在 OSCC 组织内血管发育的早期发挥重要作用。Mirkeshavarz 等^[38]证实 IL-6 可以刺激 OSCC 中 VEGF 的过表达。Lopez-Labady 等^[39]也发现 *P. gingivalis* 可通过感染上皮细胞, 促进 IL-8 的分泌来促进上调 VEGF。此外, Eph 受体相互作用蛋白 (Ephrin)B2/EphB4 双向信号系统有助于癌细胞的血管出芽和成熟^[40]。*P. gingivalis* 感染口腔上皮细胞后过表达 EphrinB2, 且 EphrinB2 在 84%~95% 的 OSCC 组织样本中呈强阳性, 故 *P. gingivalis* 可通过上调 EphrinB2 的表达来促进肿瘤血管生成^[41-42]。

3 *P. gingivalis* 促 OSCC 发生的实验进展

P. gingivalis 在口腔恶性肿瘤中的具体生物学行为, 包括促进 OSCC 细胞化疗抵抗、侵袭性增强、增殖能力加强、转移能力增强等 (表 2)。

4 总结与展望

本文系统评价并强调了 *P. gingivalis* 与 OSCC 进展之间的关系。*P. gingivalis* 可能参与不同的发生

表2 *P. gingivalis* 促进 OSCC 发生发展的实验研究

研究者	研究类型	研究标本	感染菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用结果
Hoppe 等 ^[24]	体外实验	BHY 细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 72 h → HNP-1、3↑; HBBD1、3↑; DEFA4↑ → EGFR↑ → 细胞周期蛋白 D1↑ → 细胞增殖 125%
Groeger 等 ^[26]	体外实验	SCC-25 细胞系	<i>P. gingivalis</i> W83 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 24 h → TLR↑; NF-κB↑; p38 MAPK↑ → 细胞增殖能力增强
Sztukowska 等 ^[32]	体外实验	TIGK 细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 24 h → 黏附素 FimA↑ → JNK↑ → ZEB1↑ → EMT → N 钙黏附蛋白↓ → 波形蛋白↑; MMP-9↑; 纤维连接蛋白↑及 I 型胶原↓; CK13↓; miR200↓ → 细胞侵袭性加倍
Lee 等 ^[33]	体外实验	HOEC 细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 72~120 h → 磷酸化 GSK3β↑ → Slug↑ → Snail↑ → ZEB1↑ → N 钙黏附蛋白↓ → β-连环蛋白↑; 波形蛋白↑; MMP-2、7 及 9↑ → EMT
Inaba 等 ^[34]	体外实验	SAS 细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 2~4 h → PAR4 mRNA↑ → ERK1/2↑; p38 MAPK↑ → MMP9↑
Inaba 等 ^[35]	体外实验	SAS、Ca9-22 细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 24 h → PAR2↑ → p38 MAPK↑; NF-κB↑; ERK1/2↑ → MMP9↑ → HSP27↑
Binder Gallimidi 等 ^[43]	体内实验 + 体外实验	BALB/c 小鼠 OSCC (n = 7); SCC-25、CAL-27 细胞系	<i>P. gingivalis</i> 381 菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用 72 h → 牙龈蛋白酶↑ → MMP9↑ → 细胞侵袭性增强 小鼠: OSCC 浸润侵袭增强, 荷瘤组织 STAT3↑ → 细胞周期蛋白 D1↑ → IL-6↑ 细胞系: <i>P. gingivalis</i> 作用 72 h → TLR2↑ → IL-6↑; NF-κB↑; 细胞周期蛋白 D1↑; TNF-α↑; MMP9↑ → 细胞增殖↑

表2 *P. gingivalis*促进OSCC发生发展的实验研究(续表)

研究者	研究类型	研究标本	感染菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用结果
Woo等 ^[44]	体内实验+ 体外实验	BALB/c小鼠	<i>P. gingivalis</i> 381菌株	小鼠: 荷瘤组织细胞呈多形性 → NCID↑ → Notch1↑; MMP1、2、9↑ → 有丝分裂相增加, 坏死增多 细胞系: <i>P. gingivalis</i> 作用72 h → Notch1↑ → DAPT↑ → 紫杉醇耐药↑ 80%荷瘤组织发生重度不典型增生/OSCC; OSCC小鼠生存时间(2.4 ± 1.6) d, 瘤体大小(3.27 ± 1.83) cm ³
Wu等 ^[45]	体内实验+ 体外实验	C57BL/6小鼠	<i>P. gingivalis</i> 未知菌株	
Inaba等 ^[46]	体外实验	SAS细胞系	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用24 h → 牙龈蛋白酶↑ → mRNA PAR2及PAR4↑ <i>P. gingivalis</i> 作用24 h, 并①添加KYTI + KIT36 → 细胞侵袭性减弱; ②添加AP + HBP + HMW + LMW → MMP9↓; ③添加AP + HBP + HMW → PAR2及PAR4↓; ④添加AP + HBP + HMW → ERK↓; NF-κB↓; p38 MAPK↓
Ha等 ^[47]	体外实验	Ca9-22细胞系	<i>P. gingivalis</i> 381菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用5周 → CK13↓; TNF-α↑; N钙黏附蛋白↑ → EMT↑ → 细胞增殖、侵袭性增强 <i>P. gingivalis</i> 作用24~48 h → CD44↑; CD133↑ → IL-8↑; VEGF↑; MMP1及10↑ → 紫杉醇耐药
Ha等 ^[48]	体外实验	SCC-25、OSC-20、SAS细胞系	<i>P. gingivalis</i> 381菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用24~72 h → MMP1、2、7↑; IL-8↑ → 细胞侵袭性增强
Abdulkareem等 ^[49]	体外实验	H-400细胞系	<i>P. gingivalis</i> 未知菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用4~8 d → 波形蛋白↑; Snail/Slug↑; EGF↑; TNF-α↑; E钙黏附蛋白↓ → EMT↑ → 细胞转移能力↑; TEER↓
Cho等 ^[50]	体外实验	YD-10B细胞系	<i>P. gingivalis</i> 381菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用5周 → αSMA↑; 波形蛋白↑; Slug/Twist↑; CK13↓ → EMT↑ → CD44↑; MMP1、2、9、10↑; IL-8↑ → 细胞侵袭能力增强
Cho等 ^[51]	体外实验	SCC-25、Ca9-22细胞系	<i>P. gingivalis</i> 381菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用24 h → 停止在G ₁ /S期* → ROS↑ → 自噬↑
Geng等 ^[52]	体外实验	HIOEC	<i>P. gingivalis</i> ATCC33277菌株	<i>P. gingivalis</i> 作用24 h~8周 → MMP9↑ → 细胞增殖能力↑ → Ki-67↑ → S期*↑ → 细胞周期速度↑ → 细胞桥粒及桥粒微丝↓ → EMT↑ → TNF-α↑; NF-κB↑; TLR↑ → 细胞侵袭能力增强

*G₁/S期, 为细胞周期的不同时期, G₁期指DNA合成前期, S期指DNA合成后期, AP, 苹果多酚; BHY, 口腔鳞状细胞癌细胞系; CK13, 人角蛋白13; DAPT, (3,5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酸-L-2-苯基甘氨酸叔丁酯; DEFA, 人α-防御素; EGF, 表皮生长因子; EGFR, 表皮生长因子受体; EMT, 上皮间充质转化; ERK1/2, 细胞外信号调节酶1/2; GSK3β, 糖原合成酶激酶3β; HBD, 花苞多酚; HIOEC, 人永生化口腔上皮细胞; HNP, 人中性粒细胞多肽; HOEC, 原代人口腔上皮细胞; HSP27, 热休克蛋白27; HMW, 高分子量激肽原; IL, 白介素; JNK, c-Jun氨基末端激酶; KIT36, 赖氨酸-姜黄素抑制剂; KYTI, 精氨酸-姜黄素抑制剂; LMW, 低分子量激肽原; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; miR200, 小分子RNA 200; MMP, 基质金属蛋白酶; NCID, Notch细胞内片段; NF-κB, 核因子κB; Notch1, 神经源性基因Notch同源蛋白1; OSCC, 口腔鳞状细胞癌; PAR2和4, 蛋白酶激活受体2和4; ROS, 活性氧化物; Slug和Snail, 锌指转录因子; SMA, 平滑肌肌动蛋白; STAT3, 信号转导及转录激活因子3; TEER, 跨上皮/跨内膜电阻; TIGK, 人牙龈角质形成细胞; TLR, Toll样受体; TNF-α, 肿瘤坏死因子α; VEGF, 血管内皮生长因子; ZEB1, 锌指E盒结合的同源蛋白1。↑, 表示升高; ↓, 表示降低; →, 表示由上一步引起的下游反应。

步骤, 如口腔上皮细胞的 EMT、OSCC 细胞生长及其增殖和侵袭能力等。尽管如此, 仍需要对人群进行更多研究, 以确定 *P. gingivalis* 感染在口腔潜在恶性疾病和 OSCC 发生发展中的真正致癌风险, 包括该肿瘤的不同原发部位和进展阶段。目前 *P. gingivalis* 在 OSCC 病因学、病理学及免疫学等方面的研究成果尚不足以支撑对 *P. gingivalis* 能否单独致病或是否与其他口腔菌群有相关的协同致病因素, 以及相关因素如何作用的猜想假设。解决以上问题可从鉴定与口腔慢性炎症相关的特异性口腔菌群出发。检测的便利性及非侵入性特点能使口腔菌群具有作为 OSCC 发生发展的生物标志物的潜力, 肿瘤的诊断也能因此获得新的指标。正因如此, *P. gingivalis* 的检测将有助于识别高危人群、监测其相关疾病以及使预防成为可能。

[参 考 文 献]

- [1] Li CX, Wang ZY, Tong QY, et al. Effect of prognostic factors of postoperative radiotherapy in oral squamous cell carcinoma: a SEER-based study. *Ear Nose Throat J*, 2023, 23: 1455613231210388
- [2] de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*, 2020, 8: e180-90
- [3] Li CX, Su Y, Gong ZC, et al. *Porphyromonas gingivalis* activation of tumor-associated macrophages via DOK3 promotes recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937126
- [4] Li CX, He Q, Wang ZY, et al. Risk assessment of venous thromboembolism in head and neck cancer patients and its establishment of a prediction model. *Head Neck*, 2023, 45: 2515-24
- [5] Li CX, Liu H, Gong ZC. What is the potential interplay between microbiome and tumor microenvironment in oral squamous cell carcinomas? *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23: 2199-213
- [6] Guo ZC, Jing SL, Jumatai S, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes the progression of oral squamous cell carcinoma by activating the neutrophil chemotaxis in the tumour microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72: 1523-39
- [7] Spuldaro TR, Wagner VP, Nör F, et al. Periodontal disease affects oral cancer progression in a surrogate animal model for tobacco exposure. *Int J Oncol*, 2022, 60: 77
- [8] Ye L, Jiang Y, Liu W, et al. Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12: C237-40
- [9] 李晨曦, 李慕秋, 魏巍, 等. 牙龈卟啉单胞菌在消化系统恶性肿瘤中的作用机制的循证评价. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15: 346-57
- [10] de Jongh CA, de Vries TJ, Bikker FJ, et al. Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* to translocate over the oral mucosa and other tissue barriers. *J Oral Microbiol*, 2023, 15: 2205291
- [11] Hasegawa Y, Nagano K. *Porphyromonas gingivalis* FimA and Mfa1 fimbriae: current insights on localization, function, biogenesis, and genotype. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, 57: 190-200
- [12] Chen WA, Dou Y, Fletcher HM, et al. Local and systemic effects of *Porphyromonas gingivalis* infection. *Microorganisms*, 2023, 11: 470
- [13] Kadowaki T. Enzymatic characteristics and activities of gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *Methods Mol Biol*, 2021, 2210: 97-112
- [14] Mao H, Gong T, Sun Y, et al. Bacterial growth stage determines the yields, protein composition, and periodontal pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1193198
- [15] Kristoffersen AK, Solli SJ, Nguyen TD, et al. Association of the *rgpB* gingipain genotype to the major fimbriae (*fimA*) genotype in clinical isolates of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *J Oral Microbiol*, 2015, 7: 29124
- [16] Li YY, Cai Q, Li BS, et al. The effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the pyroptosis of gingival fibroblasts. *Inflammation*, 2021, 44: 846-58
- [17] Singh S, Yadav PK, Singh AK. *In-silico* structural characterization and phylogenetic analysis of nucleoside diphosphate kinase: a novel antiapoptotic protein of *Porphyromonas gingivalis*. *J Cell Biochem*, 2023, 124: 545-56
- [18] Fitzsimonds ZR, Rodriguez-Hernandez CJ, Bagaitkar J, et al. From beyond the pale to the pale riders: the emerging association of bacteria with oral cancer. *J Dent Res*, 2020, 99: 604-12
- [19] Olsen I, Yilmaz Ö. Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers. *J Oral Microbiol*, 2019, 11: 1563410
- [20] Yoshida Y, Sato M, Nagano K, et al. Production of 4-hydroxybutyrate from succinate semialdehyde in butyrate biosynthesis in *Porphyromonas gingivalis*. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850: 2582-91
- [21] Chang C, Geng F, Shi X, et al. The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103: 1393-404
- [22] Liu S, Zhou X, Peng X, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes immunoevasion of oral cancer by protecting cancer from macrophage attack. *J Immunol*, 2020, 205: 282-9
- [23] Lamont RJ, Fitzsimonds ZR, Wang H, et al. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral and orodigestive squamous cell carcinoma. *Periodontol 2000*, 2022, 89: 154-65
- [24] Hoppe T, Kraus D, Novak N, et al. Oral pathogens change proliferation properties of oral tumor cells by affecting gene expression of human defensins. *Tumour Biol*, 2016, 37: 13789-98
- [25] Pan C, Xu X, Tan L, et al. The effects of *Porphyromonas*

- gingivalis* on the cell cycle progression of human gingival epithelial cells. *Oral Dis*, 2014, 20: 100-8
- [26] Groeger S, Jarzina F, Domann E, et al. *Porphyromonas gingivalis* activates NF κ B and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunol*, 2017, 18: 1
- [27] Chang C, Wang H, Liu J, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection promoted the proliferation of oral squamous cell carcinoma cells through the miR-21/PDCD4/AP-1 negative signaling pathway. *ACS Infect Dis*, 2019, 5: 1336-47
- [28] Zou H, Zhou N, Cheng X, et al. Gingipains are the important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* downregulating B10 cells. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 38: 275-88
- [29] Tsai YL, Wang CY, Chuang FH, et al. Stimulation phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide mediates interleukin-6 and interleukin-8 mRNA/protein expression in pulpal inflammation. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122: 47-57
- [30] Gao Z, Weng X, Yu D, et al. *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide promotes glioma cell proliferation and migration via activating Akt signaling pathways. *Cells*, 2022, 11: 4088
- [31] Lee J, Roberts JS, Atanasova KR, et al. A novel kinase function of a nucleoside-diphosphate-kinase homologue in *Porphyromonas gingivalis* is critical in subversion of host cell apoptosis by targeting heat-shock protein 27. *Cell Microbiol*, 2018, 20: e12825
- [32] Sztukowska MN, Ojo A, Ahmed S, et al. *Porphyromonas gingivalis* initiates a mesenchymal-like transition through ZEB1 in gingival epithelial cells. *Cell Microbiol*, 2016, 18: 844-58
- [33] Lee J, Roberts JS, Atanasova KR, et al. Human primary epithelial cells acquire an epithelial-mesenchymal-transition phenotype during long-term infection by the oral opportunistic pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 493
- [34] Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cell Microbiol*, 2014, 16: 131-45
- [35] Inaba H, Amano A, Lamont RJ, et al. Involvement of protease-activated receptor 4 in over-expression of matrix metalloproteinase 9 induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204: 605-12
- [36] Ohshima J, Wang Q, Fitzsimonds ZR, et al. *Streptococcus gordonii* programs epithelial cells to resist ZEB2 induction by *Porphyromonas gingivalis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 8544-53
- [37] Gao F, Feng Y, Hu X, et al. Neutrophils regulate tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma and the role of chemerin. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110540
- [38] Mirkeshavarz M, Ganjibakhsh M, Aminishakib P, et al. Interleukin-6 secreted by oral cancer-associated fibroblast accelerated VEGF expression in tumor and stroma cells. *Cell Mol Biol*, 2017, 63: 131-6
- [39] Lopez-Labady J, Bologna-Molina R, Villarroel-Dorrego M. Expression of interleukin-1 β and interleukin-8 in oral potentially malignant disorders and carcinomas. *Front Oral Health*, 2021, 2: 649406
- [40] Du E, Li X, He S, et al. The critical role of the interplays of EphrinB2/EphB4 and VEGF in the induction of angiogenesis. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 4681-90
- [41] Alessandrini L, Astolfi L, Daloiso A, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic role for angiogenesis markers in head and neck squamous cell carcinoma: a narrative review. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 10733
- [42] Zhang D, Hou J, Wu Y, et al. Distinct gene expression characteristics in epithelial cell-*Porphyromonas gingivalis* interactions by integrating transcriptome analyses. *Int J Med Sci*, 2019, 16: 1320-7
- [43] 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. *Oncotarget*, 2015, 6: 22613-23
- [44] Woo BH, Kim DJ, Choi JI, et al. Oral cancer cells sustainedly infected with *Porphyromonas gingivalis* exhibit resistance to Taxol and have higher metastatic potential. *Oncotarget*, 2017, 8: 46981-92
- [45] Wu JS, Zheng M, Zhang M, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes 4-nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2081
- [46] Inaba H, Tagashira M, Kanda T, et al. Apple- and hop-polyphenols inhibit *Porphyromonas gingivalis*-mediated precursor of matrix metalloproteinase-9 activation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. *J Periodontol*, 2016, 87: 1103-11
- [47] Ha NH, Park DG, Woo BH, et al. *Porphyromonas gingivalis* increases the invasiveness of oral cancer cells by upregulating IL-8 and MMPs. *Cytokine*, 2016, 86: 64-72
- [48] Ha NH, Woo BH, Kim DJ, et al. Prolonged and repetitive exposure to *Porphyromonas gingivalis* increases aggressiveness of oral cancer cells by promoting acquisition of cancer stem cell properties. *Tumour Biol*, 2015, 36: 9947-60
- [49] Abdulkareem AA, Shelton RM, Landini G, et al. Periodontal pathogens promote epithelial-mesenchymal transition in oral squamous carcinoma cells *in vitro*. *Cell Adh Migr*, 2018, 12: 127-37
- [50] Cho BH, Jung YH, Kim DJ, et al. Acetylshikonin suppresses invasion of *Porphyromonas gingivalis*-infected YD10B oral cancer cells by modulating the interleukin-8/matrix metalloproteinase axis. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 2327-34
- [51] Cho TJ, Wee SW, Woo VH, et al. *Porphyromonas gingivalis*-induced autophagy suppresses cell proliferation through G₁ arrest in oral cancer cells. *Arch Oral Biol*, 2014, 59: 370-8
- [52] Geng F, Liu J, Guo Y, et al. Persistent exposure to *Porphyromonas gingivalis* promotes proliferative and invasion capabilities, and tumorigenic properties of human immortalized oral epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 57