

牙周炎与消化系统疾病的相关性研究进展

邹慧琼 刘雅芳 张涵 周家敏 杨军英

中山大学附属第一医院口腔科, 广州 510080

通信作者: 杨军英, Email: yangjuny@mail.sysu.edu.cn



杨军英

【摘要】 牙周炎是最常见的口腔疾病之一,是由牙周致病菌引起的牙周支持组织的慢性炎症性疾病。研究表明,牙周炎与多种全身系统性疾病相关,其中牙周炎与消化系统疾病的关系更是当前的研究热点。本文从常见的肠道疾病、肝脏疾病和胰腺疾病三个方面,对牙周炎与某些消化系统疾病在临床、病理学上的相关性及其中

可能的机制进行回顾,并为未来的研究方向提供思路。

【关键词】 牙周炎; 肠道疾病; 肝脏疾病; 胰腺疾病
基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515010307)

引用著录格式: 邹慧琼,刘雅芳,张涵,等. 牙周炎与消化系统疾病的相关性研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2021, 15(5):261-266.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.001

Research progress on the correlation between periodontitis and digestive system diseases

Zou Huiqiong, Liu Yafang, Zhang Han, Zhou Jiamin, Yang Junying

Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Yang Junying, Email: yangjuny@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Periodontitis is one of the most common oral diseases in the world. It is a chronic inflammatory disease of periodontal supporting tissue caused by periodontal pathogen. In recent years, studies have shown that periodontitis is related to a variety of systemic diseases, among which the relationship between periodontitis and digestive system diseases is the latest research hotspot. This article reviews the clinical and pathological correlation between periodontitis and some digestive diseases from three aspects: common intestinal diseases, liver diseases and pancreatic diseases. In addition, recommendations for future research are also provided.

【Key words】 Periodontitis; Intestinal diseases; Liver diseases; Pancreatic diseases

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2020A1515010307)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.05.001

牙周炎是一种由微生物引起的牙周支持组织(包括牙龈、牙周膜、牙槽骨和牙骨质)炎症,是最常见的公共卫生问题之一。根据2018年第四次全国口腔健康流行病学调查报告显示,35~44岁年龄组和55~64岁年龄组人群牙周健康的比例分别仅为9.1%和5.0%,换句话说而言,我国约90%的中年人受到不同程度牙周炎的困扰,而Ⅲ~Ⅳ期牙周炎的患病率高达30%^[1]。大量的研究报告证实,牙周炎不仅是成人牙齿缺失的最主要原因,也与心血管疾病、糖尿病等全身系统性疾病关系密切^[2-3],其中牙周炎与消化系统疾病之间的关系成为了近年来的研究热点。本文重点以炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及胰腺癌等常见消化系统疾病为例,对牙周炎与某些消化系统疾病在临床、病理学上的相关性及其中可能的机制进行回顾,并为未来的研究方向提供思路。

一、牙周炎和消化系统疾病的相关性

1. 牙周炎与炎症性肠病的关系: IBD是发生在胃肠道的一种慢性、复发性炎症性疾病,以肠道炎症和肠道黏膜损伤为特点,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。同为慢性炎症的牙周炎与IBD可能有关联。Zhang等^[4]的一项横断面研究发现,CD和UC是牙周炎的危险指标(OR值分别为4.46和4.66)。Meta分析显示,牙周炎和IBD之间存在着联系,二者间合并OR值为3.17^[5]。但是这项Meta分析纳入的均为病例-对照研究,无法确定牙周炎和IBD之间的因果关系。Lin等^[6]进行的一项大型队列研究显示,在调整混杂因素后,牙周炎患者患UC的风险显著增高[校

正后危险比(adjusted hazard ratio, aHR)为 1.56], 但是牙周炎组和非牙周炎组 IBD 发病率差异没有统计学意义。未来需要开展更多的纵向研究, 探讨牙周炎和 IBD 之间的因果关系。

牙周炎和 IBD 的相关性可能和牙周致病菌有关。牙周致病菌能够被摄取并转移到肠道, 激活结肠单核吞噬细胞中的炎症小体, 引发结肠炎^[7]。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)普遍存在于胃肠道炎症性疾病特别是 IBD 中, 来自 IBD 患者的具核梭杆菌比从健康组织分离的菌株更具侵袭性^[8]。同时, Dharmani 等^[9]证明 IBD 患者肠道来源的高侵袭性具核梭杆菌较健康肠道来源的具核梭杆菌而言, 引发肠腺癌细胞系 Caco-2 中黏蛋白 2(mucin 2, MUC2)基因和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)基因表达的能力明显更强。

2. 牙周炎和结直肠癌的关系: 研究证实, 牙周炎增加乳腺癌、肺癌等恶性疾病的患病风险^[10-11]。据 2018 年全球癌症统计数据, CRC 是全球第三大最常见癌症, 2018 年全球死于 CRC 的病例占全部恶性肿瘤死亡病例的 9.2%^[12]。CRC 病因和发病机制尚未完全阐明, 被认为与吸烟、肥胖和慢性炎症等有关。牙周炎作为一种典型的慢性炎症, 其与 CRC 之间的关系引起了人们的广泛关注。

Arora 等^[13]在瑞典对 15 333 对双胞胎开展了一项前瞻性队列研究, 发现在控制家族和遗传因素的前提下, 牙周炎可以增加 CRC 的患病风险(HR = 1.62)。一项在美国护士人群中进行的健康研究发现, 中重度牙周炎患者患 CRC 的风险增加^[14]。同时, 该研究还发现, 少于 17 颗自然牙的女性比拥有超过 24 颗自然牙的女性, 患 CRC 的风险高(HR = 1.2)^[14]。Hwang 等^[15]的研究发现, 牙周治疗后患 CRC 的风险相对降低。Li 等^[16]完成了第一项探讨牙周病和 CRC 风险的 Meta 分析, 这项纳入 7 个中、高质量队列研究的 Meta 分析显示, 牙周炎使 CRC 的发病风险增加 44%(RR = 1.44), 提示早期预防和治疗牙周炎可能对降低 CRC 发病风险具有重要意义。

牙周炎与 CRC 的相关性可能与牙周炎患者具核梭杆菌的感染有关。具核梭杆菌在结直肠腺瘤和 CRC 患者粪便中的丰度较正常人群高^[17]。Castellarin 等^[18]发现, 结肠癌组织中的具核梭杆菌的丰度与其淋巴转移有关。体外细胞实验显示, 感染具核梭杆菌的结直肠癌细胞比未感染具核梭杆菌的细胞增殖更快, 且更具侵袭性^[19]。动物实验表明, 在裸鼠中有腺瘤

性息肉病的 *coli*^{min+} 小鼠采用具核梭杆菌灌胃明显比用磷酸盐缓冲液(PBS)灌胃的小鼠生成更多的结直肠肿瘤, 且存活时间更短^[19]。上述研究提示, 具核梭杆菌可能是 CRC 的危险因素, 可将其应用于 CRC 的筛查、CRC 患者疾病预后及术后辅助化疗效果的评估。

3. 牙周炎与肝脏疾病的关系: 慢性肝病是世界范围内的一个主要健康问题。研究显示, 牙周炎患者相对于牙周健康者更易患肝脏疾病, 牙周炎和 NAFLD、肝硬化和肝癌等肝脏疾病之间存在着联系^[20-22]。动物模型中的实验性牙周炎已被证明会对肝脏造成损害^[23-24]。总之, 牙周炎在肝脏疾病的发生、发展中起着重要作用, 本文以牙周炎和 NAFLD 之间的关系为例做一详述。

NAFLD 可以增加肝硬化、终末期肝病、肝细胞癌的发病率和死亡率。一项关于 NAFLD 全球流行率的 Meta 分析报告称, NAFLD 的流行率在过去的 10 年里不断增加, 目前估计约为 25%^[25]。有诸多流行病学及动物实验均表明牙周炎和 NAFLD 存在着联系。第一个关于肝病和牙周病关系的研究是由 Furuta 等^[20]在日本进行的, 报告称在 2225 名 18~19 岁不吸烟的男性大学生中, 牙周炎与血清谷丙转氨酶水平(alanine aminotransferase, ALT)的升高显著相关(OR = 2.3)。Kuroe 等^[26]进行的一项前瞻性队列研究发现, 非酒精性肝硬化与牙周炎相关, 并且代表牙周组织破坏程度的临床附着水平(clinical attachment level, CAL)和肝纤维化显著相关(OR = 1.82)。但是, 目前关于牙周干预对 NAFLD 效果的研究仅有一项。在对 NAFLD 患者进行牙周非手术治疗 3 个月后, 肝功能指标如血清天冬氨酸转氨酶和 ALT 均有改善^[27]。在 NAFLD 患者中检出的牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)其菌毛多为侵袭性基因型, 其中 II 型尤为突出(50.0%), 感染 II 型牙龈卟啉单胞菌的 NAFLD 模型小鼠其脂肪肝进展加速。

4. 牙周炎与胰腺疾病的关系: 随着社会经济的发展, 胰腺疾病的发病率日渐升高^[28]。关于牙周炎和胰腺疾病的研究中, 以探讨牙周炎和胰腺癌之间关系的居多, 而关于牙周炎与其他胰腺疾病之间关系的报道较为少见。

胰腺癌是一种进展迅速且预后不良的疾病。据报道, 2018 年全球约有 45.9 万胰腺癌新发病例和 43.2 万死亡病例^[12], 牙周炎和胰腺癌之间关系密切。Meta 分析显示, 牙周炎和胰腺癌相关, 即使在调整牙周炎和胰腺癌的共同危险因素(如吸烟、饮酒和

糖尿病等)之后,二者间的联系仍然存在^[29]。几项大型队列研究均显示,牙周炎或失牙数与胰腺癌相关。Chang等^[30]发现,牙周病与胰腺癌风险呈正相关(HR=1.55),并且这种正相关主要发生在65岁及以上的人群中(HR=2.17)。Huang等^[31]在瑞士开展的一项大型队列研究显示,基线时自然牙数目较少的受试者患胰腺癌的风险较高,尽管这项估计没有统计学意义,但是该研究结果为口腔卫生状况不良在胰腺癌的发展中起重要作用的假说提供了证据。

越来越多证据表明,牙周炎与胰腺癌的相关性可能与牙周炎患者牙龈卟啉单胞菌的感染有关。一项基于16srRNA测序的病例对照研究比较了胰腺癌患者、消化系统健康人群和患有除胰腺癌外其他消化系统疾病人群的唾液微生物量,发现胰腺癌患者唾液中牙龈卟啉单胞菌的比例明显比健康人群或其他疾病患者高($P < 0.001$),这项研究证实了一个假设,即唾液中的细菌丰度谱是有用的胰腺癌生物标志物^[32]。Gnanasekaran等^[33]发现,感染牙龈卟啉单胞菌的人PDAC细胞系PANC1、MIA PaCa-2及小鼠PancO2细胞系,较非感染组而言,其肿瘤增殖率均有增加。而后分别将感染牙龈卟啉单胞菌和未感染牙龈卟啉单胞菌的PANC1细胞注射至有严重免疫缺陷病的小鼠体内,发现经前者处理的小鼠形成的异种移植瘤明显大于对照组细胞形成的肿瘤。这些研究都提示,牙龈卟啉单胞菌在胰腺癌的发展中起着重要作用。

二、可能的机制与途径

近年来的研究认为,牙周炎与消化系统疾病联系密切,且牙周致病菌通过直接和(或)间接的方式在其中起着至关重要的作用。目前的研究机制主要着力于菌血症、肠道菌群紊乱、全身炎症和自身免疫反应等方面,但确切的机制仍需不断探索。

1. 牙周致病菌的直接作用:Komiya等^[34]报道,CRC患者肠道和口腔唾液中检出的具核梭杆菌菌株,75%为同一株。经髓室途径感染牙龈卟啉单胞菌的小鼠,能相应地在其kupffer细胞和肝细胞中发现牙龈卟啉单胞菌的存在^[35]。这些研究都表明,口腔和消化系统之间可能存在着微生物的联系。虽然目前牙周致病菌从口腔转移到消化系统的详细机制还不清楚,但有两条途径得到了广泛认可。

(1)血行途径:牙周致病菌可以直接经血行途径到达消化系统。牙周炎患者在进行日常的牙周组织相关操作如刷牙、牙周基础治疗等牙周炎日常

活动时,牙周袋内的细菌直接入血,产生菌血症,经血液循环播散至肝脏、胰腺等全身各处^[36]。

(2)牙周致病菌的吞咽、黏附和定植:细菌对宿主黏附和定植能力是其发挥毒力作用的重要手段。牙周致病菌经吞咽异位定植于肠道,同时也能黏附于内皮细胞、淋巴细胞等多种宿主细胞。具核梭杆菌的黏附、定植和侵袭能力依赖于其外膜蛋白FadA、RadD、Fap2等多种黏附素的介导。血管内皮钙黏蛋白[(VE)-cadherin, CDH5]是内皮细胞上的连接分子,FadA通过与CDH5结合,对内皮细胞进行黏附和侵袭^[37]。RadD可诱导具核梭杆菌与包括链球菌在内的革兰阳性细菌共聚,形成微生物膜,形成的微生物膜有利于微生物逃避宿主攻击,增强其对内皮细胞的附着能力以及侵袭能力^[38]。Gal-GalNAc是一种多聚糖,在卵巢癌、胃癌、结肠癌和肺癌等腺癌病变中均呈现高表达。Abed等^[39]发现,Fap2通过与Gal-GalNAc结合从而在结直肠癌中富集,提示Gal-GalNAc可能可以作为感染具核梭杆菌的相关肿瘤的治疗靶点。此外,Inaba等^[40]的研究指出,牙龈卟啉单胞菌产生的一种独特的产物,即牙龈素(gingipains),这种产物能够与PAR结合,激活基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein-9, MMP-9),MMP-9能够破坏基底膜,增强肿瘤的侵袭和转移能力。

2. 牙周致病菌及其代谢产物的间接作用

(1)牙周致病菌对肠道菌群的干扰:牙周致病菌经吞咽异位定植于肠道,使得肠道菌群原有组成结构发生改变。Lourenso等^[41]对牙周健康人群、牙龈炎以及牙周炎的人群的肠道菌群进行了分析,发现牙周炎患者肠道菌群的 α 多样性较低,且牙周炎患者肠道菌群中厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和广古菌门比例增加,而拟杆菌门比例下降。动物实验表明,灌饲牙龈卟啉单胞菌可导致小鼠肠道菌群发生改变,拟杆菌门的比例增加和厚壁菌门比例减少^[42]。肠道菌群失衡,能够破坏肠道屏障,对肠道及机体的免疫产生影响,促进消化系统疾病的发生。灌饲牙龈卟啉单胞菌可下调小鼠小肠中Tjp-1和Ocln的表达,升高血液中的内毒素水平并且促使肠道中免疫细胞发生浸润^[42]。越来越多的研究表明,肠道菌群失调在各种消化系统疾病中发挥作用。一项大型多中心研究收集了400例CD儿童患者的胃肠道(如粪便、直肠、回肠)样本,结果显示直肠和回肠黏膜的微生物变化与疾病状态之间有显著的相关性^[43]。与对照组相比,肠易激综合症的肠

菌群存在着特征性变化,肠杆菌科和乳酸杆菌科增加,相较之下梭菌属减少^[44]。

(2)牙周致病菌对炎症反应的调控:随着对消化系统疾病相关研究的不断深入,越来越多的证据表明各种炎症细胞和炎症介质参与消化系统疾病的发生、发展过程^[45-46]。牙周炎症过程中牙周致病菌及其代谢产物刺激宿主细胞产生各类促炎因子以及炎症细胞,对全身疾病造成影响。在小鼠肠道肿瘤疾病发生模型中,具核梭杆菌的感染能够增加肿瘤多样性,并且能够选择性招募肿瘤浸润骨髓细胞,形成促炎微环境,促进肿瘤的发生和发展^[17]。Toll样受体4(Toll like receptor 4, *TLR4*)是脂多糖的重要识别受体。Yang等^[19]发现,具核梭杆菌感染能够激活髓样分化初级应答基因88(myeloid differentiation factor 88, *MyD88*)/*TLR4*,从而激活核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, *NF- κ B*),提高*miR21*的表达,促进白细胞介素(IL)-17F、IL-21和IL-22等炎症因子的释放。Ding等^[46]发现相对于大肠埃希菌脂多糖刺激组和对照组而言,牙龈卟啉单胞菌脂多糖的刺激使得HepG2细胞内累积更多的脂质,且*MyD88*的表达显著上调,*p65*和*c-Jun*氨基末端蛋白激酶(*c-Jun* NH2-terminal protein kinase, *JNK*)磷酸化水平升高,IL-1、IL-8、TNF- α 等促炎细胞因子的释放增多,通过使用抑制剂以及进行RNA干扰,*p65*和*JNK*的磷酸化受到抑制,牙龈卟啉单胞菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理后细胞脂质积累减少。说明,牙龈卟啉单胞菌LPS通过激活*NF- κ B*和*JNK*促进HepG2细胞内脂质的累积以及炎症因子的释放。

(3)牙周致病菌对免疫反应的抑制:牙周致病菌及其代谢产物能够刺激固有免疫系统和适应性免疫系统,产生免疫反应,促进消化系统疾病的发生、发展。T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白[T cell immunoglobulin and the immunodominant tyrosine-based inhibitory motifs(ITIM) domain, *TIGIT*)]是一种存在人类NK细胞和淋巴浸润细胞上的抑制受体。Gur等^[47]提出了一种细菌依赖性肿瘤免疫逃逸机制,即具核梭杆菌通过其表面Fap2蛋白与*TIGIT*结合,抑制NK细胞和淋巴细胞的免疫活性,进而促进肿瘤的生长。并且牙龈卟啉单胞菌等牙周致病菌可以侵入免疫细胞,随着血运到达全身各处^[48]。Kitamoto等^[7]发现,牙周致病菌促进口腔中致病反应性Th17细胞的生成,这种Th17细胞具有肠道趋向性,能够迁移到发炎的肠道,并由存在于肠道的牙

周致病菌激活,进一步加重肠道炎症反应。

三、总结与展望

综上所述,牙周炎与消化系统的多种疾病均存在着相关关系,这也为二者未来的研究方向及临床实践带来了提示。

1. 现有关于二者关系的报道以横断面研究居多,未来相关临床研究应着重于开展多中心、大样本的队列研究,便于对二者的因果关系进行探讨。此外,通过构建牙周炎和肠道疾病动物模型对二者的因果关系进行验证。牙周炎的严重程度与相关消化道疾病风险的强弱可能存在着关联,但是由于诸多研究对牙周状况的评估各异,如采用全口超过30%的位点CAL>3 mm定义重度牙周炎,也有采用影像学手段评估牙槽嵴高度的丧失作为评判牙周炎的标准,这些差异可能是造成相关结果异质性的原因,因此寻求一种简单且便于广泛应用的牙周炎症评估指标就显得尤为重要,牙周炎症表面积(periodontal inflamed surface area, PISA)^[49],是一种由探诊深度、龈退缩及探诊出血相结合而计算得出的牙周炎症评估指标,其对牙周炎症及全身炎症负荷起到了量化的作用,对于探索牙周炎严重程度与相关疾病患病风险可能优于目前其他分类。

2. 牙周致病菌及其产物所引起的炎症和机体免疫反应可能是探讨牙周炎和消化系统疾病间关系的一个切入点。具核梭杆菌是一种公认的促癌菌,其与牙龈卟啉单胞菌均能够被摄取并转移到肠道,促进肠道的炎症性或肿瘤性疾病的发展,且与CRC、胰腺癌的恶性程度和淋巴转移有关。今后可以考虑采用16sRNA或者宏基因组测序等方式对这类患者的牙周菌群及消化道不同部位的菌群进行检测,作为这类疾病筛查、预后的辅助手段。

3. 牙周炎和消化系统疾病之间尚不明确的因果关系提示临床医生要注重牙周炎患者和消化系统疾病患者的多学科管理。对于牙周炎患者,首先要警惕其消化系统疾病的发生,加强相关疾病的筛查;其次,可靠的牙周炎症评估指标可以运用于预测消化系统疾病的严重程度;再者,牙周治疗可能有利于降低消化系统疾病发病风险,这点在牙周治疗与CRC之间已经得到证实,但尚需进一步研究。消化系统疾病患者的临床医生应与口腔专业人员联合起来,定期对患者的牙周状况进行检测并且进行相关的口腔卫生指导,预防其可能发生的牙周并发症。

总之,更严谨的实验动物的模型,还有其他实验的模型,更深入的分子生物学的解析,更专业的数据挖掘技术——生物信息学的方法、测序方法等,都在促进该领域迈向因果。展望未来,将会有更多的微观角度的研究——微生物组或者特定的微生物去影响宿主的分子和细胞机制,也有更多宏观的研究,从口腔到肠-脑、肠-肝轴、肠-肺轴到多组织的器官互作层面。可以看到,越来越多的微生物组与宿主和疾病的关系的研究将被展现在我们面前。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lu HX, Tao DY, Lo ECM, et al. The 4th national oral health survey in the mainland of China: Background and methodology [J]. Chin J Dent Res, 2018, 21(3): 161-165. DOI: 10.3290/j.cjdr.a41079.
- [2] Mendonça DD, Furtado MV, Sarmiento RA, et al. Periodontitis and tooth loss have negative impact on dietary intake: A cross-sectional study with stable coronary artery disease patients [J]. J Periodontol, 2019, 90(10): 1096-1105. DOI: 10.1002/JPER.19-0036.
- [3] Bahammam MA, Attia MS. Effects of systemic simvastatin on the concentrations of visfatin, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 in gingival crevicular fluid in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 8481735. DOI: 10.1155/2018/8481735.
- [4] Zhang L, Gao X, Zhou J, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease [J]. Int Dent J, 2020, 70(3): 227-236. DOI: 10.1111/idj.12542.
- [5] She YY, Kong XB, Ge YP, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: A meta-analysis [J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 67. DOI: 10.1186/s12903-020-1053-5.
- [6] Lin CY, Tseng KS, Liu JM, et al. Increased risk of ulcerative colitis in patients with periodontal disease: A nationwide population-based cohort study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(11): 2602. DOI: 10.3390/ijerph15112602.
- [7] Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis [J]. Cell, 2020, 182(2): 447-462. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
- [8] Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(9): 1971-1978. DOI: 10.1002/ibd.21606.
- [9] Dharmani P, Strauss J, Ambrose C, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection of colonic cells stimulates MUC2 mucin and tumor necrosis factor alpha [J]. Infect Immun, 2011, 79(7): 2597-2607. DOI: 10.1128/IAI.05118-11.
- [10] Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, et al. Periodontal disease and breast cancer: Prospective cohort study of postmenopausal women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1): 43-50. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0750.
- [11] Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, et al. Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(8): 843-854. DOI: 10.1093/jnci/djx278.
- [12] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [13] Arora M, Weuve J, Fall K, et al. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: A prospective co-twin study [J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(2): 253-259. DOI: 10.1093/aje/kwp340.
- [14] Momen-Heravi F, Babic A, Tworoger SS, et al. Periodontal disease, tooth loss and colorectal cancer risk: Results from the Nurses' Health Study [J]. Int J Cancer, 2017, 140(3): 646-652. DOI: 10.1002/ijc.30486.
- [15] Hwang IM, Sun LM, Lin CL, et al. Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks [J]. QJM, 2014, 107(10): 805-812. DOI: 10.1093/qjmed/hcu078.
- [16] Li W, Xu J, Zhang R, et al. Is periodontal disease a risk indicator for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(3): 336-347. DOI: 10.1111/jcpe.13402.
- [17] Kostic AD, 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. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
- [18] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma [J]. Genome Res, 2012, 22(2): 299-306. DOI: 10.1101/gr.126516.111.
- [19] Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of MicroRNA-21 [J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 851-866. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018.
- [20] Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults [J]. Acta Odontol Scand, 2010, 68(1): 27-33. DOI: 10.3109/00016350903291913.
- [21] GrønkJær LL, Holmstrup P, Schou S, et al. Periodontitis in patients with cirrhosis: A cross-sectional study [J]. BMC Oral Health, 2018, 18(1): 22. DOI: 10.1186/s12903-018-0487-5.
- [22] Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, et al. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(11): 1015-1020. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01777.x.

- [23] Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, et al. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats[J]. Biomed Res, 2011, 32(5): 343-349. DOI:10.2220/biomedres.32.343.
- [24] Dai J, Ma Y, Shi M, et al. Initial changes in alveolar bone volume for sham-operated and ovariectomized rats in ligature-induced experimental periodontitis[J]. Clin Oral Investig, 2016, 20(3):581-588. DOI:10.1007/s00784-015-1531-3.
- [25] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1):73-84. DOI:10.1002/hep.28431.
- [26] Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, et al. Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(3):368-377. DOI:10.1111/jcpe.13415.
- [27] Yoneda M, Naka S, Nakano K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 16. DOI:10.1186/1471-230X-12-16.
- [28] Lambert A, Schwarz L, Borbath I, et al. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11:1758835919875568. DOI:10.1177/1758835919875568.
- [29] Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: A meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2017, 28(5):985-995. DOI:10.1093/annonc/mdx019.
- [30] Chang JS, Tsai CR, Chen LT, et al. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2016, 45(1): 134-141. DOI:10.1097/mpa.00000000000000419.
- [31] Huang J, Roosaar A, Axéll T, et al. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk[J]. Int J Cancer, 2016, 138(2):340-347. DOI:10.1002/ijc.29710.
- [32] Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, et al. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer[J]. Peer J, 2015, 3:e1373. DOI:10.7717/peerj.1373.
- [33] Gnanasekaran J, Binder Gallimidi A, Saba E, et al. Intracellular *Porphyromonas gingivalis* promotes the tumorigenic behavior of pancreatic carcinoma cells[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8): 2331. DOI:10.3390/cancers12082331.
- [34] Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity[J]. Gut, 2019, 68(7):1335-1337. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316661.
- [35] Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(11):1259-1270. DOI:10.1007/s00535-012-0738-1.
- [36] Waghmare AS, Vhanmane PB, Savitha B, et al. Bacteremia following scaling and root planing: A clinico-microbiological study[J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17(6):725-730. DOI:10.4103/0972-124X.124480.
- [37] Fardini Y, Wang X, Témoin S, et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity[J]. Mol Microbiol, 2011, 82(6): 1468-1480. DOI:10.1111/j.1365-2958.2011.07905.x.
- [38] Dejea CM, Sears CL. Do biofilms confer a pro-carcinogenic state? [J]. Gut Microbes, 2016, 7(1):54-57. DOI:10.1080/19490976.2015.1121363.
- [39] Abed J, Emgård JE, Zamir G, et al. Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc[J]. Cell Host Microbe, 2016, 20(2):215-225. DOI:10.1016/j.chom.2016.07.006.
- [40] Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(1):131-145. DOI:10.1111/cmi.12211.
- [41] Lourenço TGB, Spencer SJ, Alm EJ, et al. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: An exploratory study[J]. J Oral Microbiol, 2018, 10(1):1487741. DOI:10.1080/20002297.2018.1487741.
- [42] Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, et al. Oral administration of *P.gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134234. DOI: 10.1371/journal.pone.0134234.
- [43] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3):382-392. DOI:10.1016/j.chom.2014.02.005.
- [44] Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1):97-108. DOI:10.1053/j.gastro.2019.03.049.
- [45] Sánchez-Zaucó N, Torres J, Gómez A, et al. Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: A controlled study[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):384. DOI:10.1186/s12885-017-3310-9.
- [46] Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, et al. *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways[J]. Oral Dis, 2019, 25(7):1789-1797. DOI:10.1111/odi.13153.
- [47] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. Immunity, 2015, 42(2):344-355. DOI:10.1016/j.immuni.2015.01.010.
- [48] Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1):30-44. DOI:10.1038/nri3785.
- [49] Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, et al. Periodontal inflamed surface area: Quantifying inflammatory burden[J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(8):668-673. DOI:10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x.

(收稿日期:2021-06-29)

(本文编辑:王嫚)