

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.043

# 见微知著:微生物对人体恶性肿瘤诊疗研究带来的机遇与挑战\*

张令波<sup>1</sup> 徐汉山<sup>2</sup> 王可铮<sup>2Δ</sup>

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院口腔科 黑龙江 哈尔滨 150086;

2 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 PET-CT/MR 中心 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:**微生物与人体共生共存,主要分布在口腔、鼻腔、阴道、肠道、皮肤等部位,目前的研究已经表明微生物的分布特异性、种群的动态变化在人体恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用,为该领域今后的临床诊疗带来了全新的机遇和挑战。因此,笔者着重阐述微生物在口腔癌、胃癌、胆囊癌、胰腺癌、结直肠癌等常见恶性肿瘤中的作用及临床研究进展。旨在帮助临床医师了解目前微生物肿瘤学的发展现状及机遇与挑战。

**关键词:**微生物;恶性肿瘤;口腔癌;胃癌;胆囊癌;胰腺癌;结直肠癌

**中图分类号:**R730.54;R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)21-4191-03

## Small Clue: the Opportunities and Challenges Brought by the Microbiology for the Research of Theranostics of Human Malignant Tumors\*

ZHANG Ling-bo<sup>1</sup>, XU Han-shan<sup>2</sup>, WANG Ke-zheng<sup>2Δ</sup>

(1 Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China;

2 PET-CT/MR Center, Harbin Medical University Affiliated Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

**ABSTRACT:** Microorganisms are coexisting and mainly distributed in the oral cavity, nasal cavity, vagina, intestine, and skin of human body. Current researches have shown that the specific distribution and the dynamic changes of microorganisms' populations play a key role in the development of human malignant tumors. The important discoveries had brought new opportunities and challenges for clinical diagnosis and treatment research in the field in the future. Therefore, the authors focused on the overview of the clinical research progress of microorganisms on oral cancer, gastric cancer, gallbladder cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer and other common malignant tumors. We aimed to help clinicians and physicians understand the current status, opportunities and challenges of the development of microbial oncology.

**Key words:** Microorganisms; Malignant neoplasm; Oral cancer; Gastric cancer; Gallbladder cancer; Pancreatic cancer; Colorectal cancer

**Chinese Library Classification(CLC):** R730.54; R730.231 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)21-4191-03

### 前言

近年来,肿瘤发病率不断攀升,对人类身体健康造成了严重危害。通过对肿瘤的流行病学研究得知,肿瘤的主要病因包括年龄、遗传及环境等因素,吸烟和不良饮食习惯以及慢性病毒感染也与肿瘤的发生有重要关系<sup>[1]</sup>。鉴于这个原因,之前大部分对于肿瘤病因的研究都集中在上述几个因素上,却忽略了微生物对肿瘤致病的影响。直到十九世纪末,研究人员发现微生物在某些疾病的发生发展过程中起着相当重要的作用。研究表明,20%的肿瘤与微生物有关感染有关<sup>[2]</sup>。在20世纪90年代,有研究人员发现幽门螺杆菌是胃癌的主要致病因素之一<sup>[3]</sup>,此

后,越来越多的证据表明特定微生物(包括口腔中的微生物)与各种类型的癌症之间存在联系,由此,肿瘤病因学的研究热点转入一个新的领域,即微生物与肿瘤发生发展可能存在的关系。要研究微生物与肿瘤发生发展的关系,我们首先要认识生活在人体中的各种微生物。每个人类个体均携带了上万种微生物,其总数达到数十亿之多,人类微生物组即人体内存在的所有微生物的基因总和。2007年,美国国立卫生研究院(NIH)启动了“人类微生物组计划(HMP)”,该计划的目的是分析人体五大部位(口腔、鼻腔、阴道、肠道、皮肤)中存在的所有微生物的基因组结构,从而阐明微生物菌群结构变化对人类健康的影响<sup>[4-5]</sup>。与其他致癌因素的研究相比,近年来对微生物的致癌机

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571740);国家自然科学基金青年基金项目(81101086);

黑龙江省自然科学基金留学归国人员科学基金项目(LC201436);黑龙江省自然科学基金青年项目基金(QC2015127);

黑龙江省科学卫计委科学基金项目(2014-312);哈医大二院博士基金项目(KTBS2015-26);黑龙江省博士后启动基金项目(LBH-Q17104)

作者简介:张令波(1980-),副主任医师、副教授,主要研究方向:口腔肿瘤分子诊断及靶向治疗,E-mail: zld2003@163.com

Δ 通讯作者:王可铮(1980-),硕士生导师,主任医师、副教授,主要研究方向:肿瘤分子影像学,

E-mail: wangkezheng9954001@163.com,电话:15945180084

(收稿日期:2018-07-23 接受日期:2018-08-18)

制的研究方兴未艾,因此本文重点阐述微生物与人类疾病特别是肿瘤相关性的研究进展,厘清微生物与肿瘤的相关关系,以期对肿瘤的预防、诊断、治疗工作的开展提供理论依据。

## 1 人体微生物概述

人体内所含微生物种类繁多,数量庞大,以口腔微生物为例,口腔微生物包括细菌、病毒、真菌、古细菌等<sup>[6]</sup>,其中细菌占比最多,目前人体内已知的口腔细菌有 700 多种,其中能够以纯培养方式获得的大约有 250 多种<sup>[7]</sup>。每毫升唾液平均含有  $1.4 \times 10^8$  CFU 细菌,其中大多数属于下述七个种类之一:放线菌门(*Actinobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroides*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)和 TM7<sup>[8,9]</sup>。Ghannoum MA 等人<sup>[10]</sup>在口腔真菌种群的研究中发现了 74 个可培育的和 11 个不可培育的真菌属,主要包括四种致病菌属,分别是酵母菌属、假丝酵母菌属、短梗霉属、分子孢子菌属。唾液中的病毒以噬菌体为主<sup>[11]</sup>。除此之外,还有一定数量的真核病毒,例如疱疹病毒和乳头瘤病毒等<sup>[12]</sup>。另外,在健康人体口腔中均可检测出古细菌的存在,但目前为止没有表明这些古细菌具有致病性的相关报道。

## 2 微生物与疾病的关系

微生物群代表一种独特的、动态的多维生化网络,由包含生物体的蛋白质组和代谢组之间的相互作用、宿主的行为、卫生和饮食习惯以及遗传和免疫宿主因素形成<sup>[13-15]</sup>。在正常情况下,微生物和人体构成一个稳定的生态系统。微生物群落能抵抗病原菌入侵,发挥屏障作用<sup>[16]</sup>;但是,当这种生态系统的平衡被打破时,口腔内的微生物群落就会诱发包括龋病、根尖周病和牙周病等各种口腔感染性疾病,甚至与口腔癌的发生有关,更为重要的是,近年来的研究表明,口腔微生物与胃癌、胰腺癌、结直肠癌等消化系统肿瘤的发生发展有关。

### 2.1 微生物与口腔癌的关系

口腔癌是世界上十种最常见的癌症之一,超过 90% 的口腔肿瘤是口腔鳞状细胞癌(Oral squamous cell carcinoma, OSCC),其起源于口腔黏膜<sup>[17]</sup>。OSCC 患者唾液中的碳酸噬胞菌属,普氏菌的表达水平显著增高<sup>[18]</sup>。1997 年,Nagy KN 及其同事首次从 21 名患者口腔中获得了 OSCC 表面和邻近健康黏膜上的生物膜。从肿瘤中分离出的细菌包括韦荣氏菌、梭杆菌属、普雷沃氏菌属、卟啉单胞菌属、放线菌属和梭菌属、嗜血杆菌属、肠杆菌属和链球菌属。其最终得出结论:与同一患者的健康粘膜表面相比,人类 OSCC 表面生物膜需氧菌和厌氧菌的数量显著增加<sup>[19]</sup>。2006 年,Hooper SJ 及其同事进行了类似的研究,目的是鉴定 OSCC 组织内的细菌种类。本次研究发现了一些肿瘤特有的细菌,包括氧化微小杆菌,产黑色普雷沃氏菌,小球藻菌和微球菌,而其他细菌仅限于正常样本<sup>[20]</sup>。

Schmidt BL 等<sup>[21]</sup>研究了 13 例 OSCC 患者或癌前病变患者的粘膜细菌群落。为了解释在口腔微生物组中观察到的个体间差异,统计了每例患者两侧口腔黏膜中存在的微生物,从而得知:OSCC 和癌前病变组织中以罗思氏菌属为代表的链球菌和放线菌所代表的厚壁菌门丰度显著减少。比较 OSCC 或癌前病变患者的总体微生物组与正常个体的总体微生物组时,OSCC

和癌前病变患者具有更大丰度的拟杆菌属,包括若干普雷沃氏菌属种,例如中间普雷沃氏菌(*Prevotella intermedia*)和产黑色普雷沃氏菌(*Prevotella melaninogenica*),以及未分类的物种。

Katz J 等人<sup>[22]</sup>对牙龈卟啉单胞菌进行特异性免疫组化,检测到 OSCC 组织中牙龈卟啉单胞菌含量比正常组织显著增加。该研究同时采用抗体染色法对戈登链球菌进行了染色,其结果为 OSCC 组织中戈登链球菌含量与正常组织无明显差异。尽管样本量较小,这一发现首次突出显示了牙龈卟啉单胞菌与 OSCC 的显著关联。

此外,Mager DL 的研究发现:当作为诊断标记物测试时,口腔鳞状细胞癌患者唾液中的牙龈卟啉单胞菌,产黑色普雷沃氏菌和链球菌这 3 种菌种可以预测 80% 的癌症病例(敏感性),同时能排除 83% 的非癌症病例(特异性)。该方法诊断敏感性和特异性分别为 80% 和 82%,由此得出了以上三种菌种可能是 OSCC 的诊断指标的结论<sup>[18]</sup>。

口腔真菌的存在可能也与口腔癌的发生有关:Sitheque MA 等人的研究同样表明了与健康对照部位相比,OSCC 患者的肿瘤粘膜表面的白色念珠菌丰度较高。同时,念珠菌感染会引起念珠菌口腔白斑病并与口腔上皮发育不良有关,这可能与与口腔疾病的恶性发展存在关联<sup>[23]</sup>。

另外,口腔微生物特别是牙龈卟啉单胞菌是导致牙周疾病的主要原因,而研究表明牙周疾病与口腔癌及其他消化道肿瘤存在联系<sup>[24,25]</sup>。

### 2.2 微生物与胃肿瘤的关系

1994 年,WHO 国际肿瘤研究机构首次将幽门螺杆菌列为人体致癌菌种<sup>[26]</sup>。革兰氏阴性菌幽门螺杆菌的慢性胃感染与人类远端胃癌和胃粘膜淋巴瘤的发展密切相关。幽门螺杆菌主要通过诱导持续数十年的强烈的胃炎症反应来促进胃肿瘤形成。这种持续的炎症状态会对胃粘膜产生慢性氧化应激反应,并使胃上皮细胞和免疫细胞产生病理性适应性变化,使胃黏膜产生肠上皮化生、不典型增生从而在少数感染的受试者中最终形成肿瘤转化<sup>[3,27]</sup>。大多数胃淋巴瘤通过淋巴细胞和浆细胞显示粘膜浸润,因此具有粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的外观。90% 以上的低度恶性 MALT 淋巴瘤中存在幽门螺杆菌。联合使用抗生素治疗根除幽门螺杆菌可治愈大部分胃淋巴瘤病例并减缓胃腺癌进展<sup>[28]</sup>。

### 2.3 微生物与胆囊癌的关系

Shukla VK 的小组研究了胆道疾病患者和健康人群的伤寒沙门氏菌 Vi 多糖抗原抗体,采用间接血凝试验检测高度纯化的伤寒沙门氏菌 Vi 多糖抗原抗体,与健康人群(5%)和胆石症患者(10.7%)相比,胆囊癌患者的 Vi 阳性率(29.4%)显著增高。伤寒杆菌携带者的胆囊癌发病风险比非携带者高 8.47 倍<sup>[29]</sup>。

### 2.4 微生物与结直肠癌的关系

大肠癌的肿瘤微环境是指基因组改变的癌细胞、非肿瘤细胞和其他微生物的庞杂群体。研究人员通过高通量测序技术检测了小鼠肠道微生物组成,证实梭杆菌门中的梭杆菌属序列在癌组织中富集,而拟杆菌门和厚壁菌门在肿瘤中消失。利用荧光原位杂交技术(FISH)也可在结直肠肿瘤内显现梭状杆菌。这些发现揭示了结直肠癌微生物群的变化,表明拟杆菌属可能与结直肠癌的发生有关<sup>[30]</sup>。

Rubinstein MR 的团队证明拟杆菌属通过其独特的 FadA 粘附素粘附, 侵入并诱导炎症反应以刺激结肠癌细胞的生长。FadA 结合 E- 钙粘蛋白, 激活  $\beta$ - 连环蛋白信号传导, 并差异调节炎症和致癌反应。腺瘤和腺癌患者结肠组织中的 FadA 基因水平比正常人高 10-100 倍<sup>[31]</sup>。

### 2.5 微生物与胰腺癌的关系

Trikudanathan G 等人<sup>[32]</sup>通过使用抗原特异性酶联免疫吸附测定的血清学测试证实了幽门螺杆菌感染与胰腺癌的发生存在关系。通过使用 DerSimonian 和 Laird 随机效应模型对 2,335 名患者进行研究, 获得汇集校正比值比 (AOR) 和相关 95% 置信区间 (CI)。得出结论幽门螺杆菌血清学阳性与胰腺癌发展之间存在显著相关性 (AOR 1.38, 95% CI: 1.08-1.75;  $P=0.009$ )。Risch HA 等人<sup>[33]</sup>的研究结论也支持幽门螺旋杆菌感染与胰腺癌之间存在关联。

### 3 微生物的致癌机制

细菌在致癌过程中可能存在的几种机制: 包括逃避免疫系统和免疫抑制的慢性感染<sup>[34]</sup>, 或诱导慢性炎症<sup>[35]</sup>, 或直接或间接干扰真核细胞周期和信号通路<sup>[36]</sup>, 或通过代谢潜在的致癌物质<sup>[37]</sup>。宿主细胞对微生物内毒素 (脂多糖), 酶 (蛋白酶、胶原酶、纤维蛋白溶解酶和磷脂酶) 及其代谢副产物 (硫化氢、氨和脂肪酸) 敏感, 并可直接诱导肿瘤抑制基因和原癌基因或改变影响细胞增殖和 / 或上皮细胞存活的信号通路<sup>[34,36,38]</sup>。微生物及其产物激活嗜中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞、成纤维细胞和上皮细胞, 产生反应性物质 (过氧化氢和氧自由基)、活性氮 (NO)、反应性脂质和代谢物 (丙二醛和 4- 羟基 -2- 壬烯醛) 和基质金属蛋白酶。这些化合物可以诱导上皮细胞 DNA 损伤<sup>[39]</sup>, 通过激活肿瘤细胞 toll 样受体 (TLR) 直接影响肿瘤生长, 最终导致转录因子 NF- $\kappa$ B 的核移位和细胞因子的产生, 这些细胞因子以失调的方式产生, 并且在细胞生长、侵入和肿瘤抑制的中断, 免疫状态甚至生存中起作用<sup>[40]</sup>。

### 4 小结与展望

总之, 人体微生物群落与口腔及其他全身性肿瘤的发生发展密切相关。通过研究人体菌群变化能够对肿瘤进行早期监测并且可能为全身各部位肿瘤的治疗提供新靶点。与其他致癌因素相比, 对微生物的致癌机制的研究尚未十分明确, 更进一步研究清楚微生物与肿瘤的关系, 将积极推进肿瘤的预防、诊断、治疗, 将为人类治疗肿瘤起到巨大的作用。今后的研究方向集中在流行病学、微生物学、遗传学、免疫学和生物信息学方面开展多学科合作, 及增进人体细菌与癌症风险之间关系的理解。研究微生物组学与癌症的关系可能会促成癌症病因学的重大进展, 从而可能为这些疾病开辟新的研究范式。如果这些关系被证实为因果关系, 将会对癌症的预防及治疗提供一种全新的思路。

#### 参考文献 (References)

- [1] Whitmore S E, Lamont R J. Oral bacteria and cancer[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(3): e1003933
- [2] Allavena P, Garlanda C, Borrello M G, et al. Pathways connecting inflammation and cancer[J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18(1): 3-10
- [3] Kim S S, Ruiz V E, Carroll J D, et al. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma[J]. Cancer Lett, 2011, 305(2): 228-238
- [4] Group N H W, Peteson J, Garge S, et al. The NIH Human Microbiome Project[J]. Genome Res, 2009, 19(12): 2317-2323
- [5] Xing qun C, Xin X, Xuedong Z. Relationship between oral and gut microbes[J]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2017, 35(3): 322-327
- [6] Dewhirst F E, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome [J]. J Bacteriol, 2010, 192(19): 5002-5017
- [7] Paster B J, Olsen I, Aas J A, et al. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites [J]. Periodontol 2000, 2006, 42: 80-87
- [8] Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402): 207-214
- [9] Zaura E, Keijsers B J, Huse S M, et al. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities [J]. BMC Microbiol, 2009, 9: 259
- [10] Ghannoum M A, Jurevic R J, Mukherjee P K, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals[J]. PLoS Pathog, 2010, 6(1): e1000713
- [11] Pride D T, Salzman J, Haynes M, et al. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome[J]. ISME J, 2012, 6(5): 915-926
- [12] Slots J. Human viruses in periodontitis [J]. Periodontol 2000, 2010, 53: 89-110
- [13] Khalili J. Oral cancer: risk factors, prevention and diagnostic[J]. Exp Oncol, 2008, 30(4): 259-264
- [14] Jenkinson H F. Beyond the oral microbiome [J]. Environ Microbiol, 2011, 13(12): 3077-3087
- [15] Wright C J, Burns L H, Jack A A, et al. Microbial interactions in building of communities[J]. Mol Oral Microbiol, 2013, 28(2): 83-101
- [16] Hajishengallis G, Lamont R J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology [J]. Mol Oral Microbiol, 2012, 27 (6): 409-419
- [17] Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features[J]. Oral Oncol, 2010, 46(6): 414-417
- [18] Mager D L, Haffajee A D, Declin P M, et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects [J]. J Transl Med, 2005, 3: 27
- [19] Nagy K N, Sonkodi I, Szoke I, et al. The microflora associated with human oral carcinomas[J]. Oral Oncol, 1998, 34(4): 304-308
- [20] Hooper S J, Crean S J, Lewis M A, et al. Viable bacteria present within oral squamous cell carcinoma tissue[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44 (5): 1719-1725
- [21] Schmidt B L, Kuczynski J, Bhattachary A, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98741
- [22] Katz J, Onate M D, Pauley K M, et al. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma [J]. Int J Oral Sci, 2011, 3(4): 209-215
- [23] Sitheequ M A, Samaranayake L P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia)[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2003, 14(4): 253-267

- Lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(4): 2359-2365
- [13] Boehm G, Lidestri M, Casetta P, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86(3): F178-81
- [14] Nyangale EP, Farmer S, Keller D, et al. Effect of prebiotics on the fecal microbiota of elderly volunteers after dietary supplementation of *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086[J]. *Anaerobe*, 2014, 30: 75-81
- [15] Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*[J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(4): 541-550
- [16] Yao B, Fang H, Xu W, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(2): 79-88
- [17] Weng LC, Lee NJ, Yeh WT, et al. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese [J]. *J Formos Med Assoc*, 2012, 111(11): 651-659
- [18] Choi JS, Kim H, Jung MH, et al. Consumption of barley beta-glucan ameliorates fatty liver and insulin resistance in mice fed a high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(7): 1004-1013
- [19] Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, et al. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(4): 921-930
- [20] Albertson AM, Reicks M, Joshi N, et al. Whole grain consumption trends and associations with body weight measures in the United States: results from the cross sectional National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2012[J]. *Nutr J*, 2016, 15: 8
- [21] Solah VA, Kerr DA, Hunt WJ, et al. Effect of Fibre Supplementation on Body Weight and Composition, Frequency of Eating and Dietary Choice in Overweight Individuals[J]. *Nutrients*, 2017, 9(2)
- [22] Du H, van der AD, Boshuizen HC, et al. Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(2): 329-336
- [23] Raninen K, Lappi J, Mykkanen H, et al. Dietary fiber type reflects physiological functionality: comparison of grain fiber, inulin, and polydextrose[J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(1): 9-21
- [24] Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C, et al. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2343-2353
- [25] Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health[J]. *Nutrients*, 2010, 2(12): 1266-1289
- [26] Naslund E, Bogefors J, Skogar S, et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3 Pt 2): R910-916
- [27] Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPARgamma-Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408
- [28] Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 159
- [29] Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, et al. Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 3916-3922
- [30] Yu K, Ke MY, Li WH, et al. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2014, 23(2): 210-218

(上接第 4193 页)

- [24] Ahn J, Segers S, Hayes R B. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5): 1055-1058
- [25] Atansova K R, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2014, 29(2): 55-66
- [26] Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994 [J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1994, 61: 1-241
- [27] Marshall B J, Windsor H M. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention [J]. *Med Clin North Am*, 2005, 89(2): 313-344
- [28] Morgner A, Miehlke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7): 2041-2048
- [29] Shukla V K, Singh H, Pandey M, et al. Carcinoma of the gallbladder--is it a sequel of typhoid? [J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(5): 900-903
- [30] Arthur J C, Perez-chanona E, Muhlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 120-123
- [31] Rubinstein M R, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206
- [32] Trikudanathan G, Phillip A, Dasanu C A, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis[J]. *JOP*, 2011, 12(1): 26-31
- [33] Risch H A, Yu H, Lu L, et al. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(7): 502-505
- [34] Kuper H, Adami H O, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer [J]. *J Intern Med*, 2000, 248 (3): 171-183
- [35] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867
- [36] Lax A J. Opinion: Bacterial toxins and cancer--a case to answer?[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(4): 343-349
- [37] Tsantoulis P K, Kastrinkis N G, Tourvas A D, et al. Advances in the biology of oral cancer[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(6): 523-534
- [38] Lax A J, Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time[J]. *Trends Microbiol*, 2002, 10(6): 293-299
- [39] Voglmann R, Amieva M R. The role of bacterial pathogens in cancer [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2007, 10(1): 76-81
- [40] Eskandari M A, Hajishengallis G, Kinane D F. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(2): 892-898