本版责编：赵佩
美编：张雨萌
电话：010-58302828-6896
E-mail：zhaopei15@163.com
医师报 2016年3月10日

中美专家联合研究证实

口腔细菌感染与食管癌相关

▲ 本报记者 赵佩

高社干 教授

近日，河南科技大学第一附属医院和美国路易斯维尔大学口腔科研究人员的研究发表在《Infectious Agents and Cancer》。研究证实：牙龈卟啉单胞菌可能是食管鳞状细胞癌的一个危险因素。作为牙周病的主要诱发细菌，牙龈卟啉单胞菌，牙龈卟啉单胞菌酶及其DNA的含量在食管癌患者的癌组织中显著高于周围组织及正常对照组织，而这种微生物在正常人的食管组织中尚未发现。

研究者还发现，牙龈卟啉单胞菌酶与食管癌细胞的分化、转移和总生存率密切相关。（Infectious Agents and Cancer.2016年2月19日在线版）

牙龈卟啉单胞菌或为食管癌危险因素

对话研究者 河南科技大学第一附属医院 高社干

Q 您进行口腔细菌与食管癌的发生相关性研究的初衷是什么？

A 口腔系统细菌微生态的变化可引发并加重心血管病，呼吸道感染，糖尿病，以及部分肿瘤的发生发展，但其与食管癌关系尚未知。

近年研究表明，局部细菌感染及其周围微生态环境的变化是导致肿瘤的重要危险因素之一。如幽门螺杆菌感染和胃癌，沙门氏菌感染和胆管癌，链球菌感染和结直肠癌等。

口腔作为消化道的起始和外界环境直接接触，其菌群构成及微生态变化不仅可导致局部的慢性炎症，且与很多系统性疾病的起始及发展紧密相关。口腔慢性感染，特别是厌氧菌的过度生长可引起整个系统细菌微生态的变化并进而引发并加重心血管病，呼吸道感染，糖尿病，及部分肿瘤的发生发展。

牙龈卟啉单胞菌是口腔中最为关键的厌氧致病菌之一，存在于牙龈周围并寄生于牙龈上皮细胞中。其数量及毒力的变化不仅直接引起机体慢性难愈性的炎症反应，而且破坏口腔细菌微生态平衡。该平衡的破坏改变了原有正常菌群的性质并加重了整体细菌微生态的毒性从而引发了更为严重的炎症反应，牙周的骨质疏松，牙齿脱落及颌面的变形。牙龈卟啉单胞菌的感染已被证明与包括心血管病，糖尿病，关节炎及口腔癌有关。但口腔牙龈卟啉单胞菌是否会感染食管上皮以及是否与食管癌的发生发展相关，目前在国内外尚无研究。

口腔鳞状上皮与食管上皮在组织上的相似性以及物理距离的紧密相连大大升高了这种可能行。

Q 该研究得出哪些重要结论？

A 证实了牙龈卟啉单胞菌的感染和食管癌的发生、发展及预后紧密相关。

本研究对100例食管癌患者的癌及癌旁组织在不同水平上（核酸，蛋白以及特异标志性胶原酶）进行了牙龈卟啉单胞菌的检测，100例正常活检食管组织做对照。

结果发现，癌组织中牙龈卟啉单胞菌感染高达61%，而癌旁组织只有12%的感染率，健康组织中则没有测到任何该细菌的感染。

同时，细菌特异的16S rRNA及该细菌特有的胶原酶Lys-gingipain检测均验证了这种趋势。

三种方法的一致性充分证实，牙龈卟啉单胞菌在癌组织中感染要远远高于癌旁及正常组织。进一步临床统计数据表明，感染牙龈卟啉单胞菌的患者在肿瘤组织的分化程度，淋巴结转移，TNM分期，特别是总的生存率上均存在统计学显著差异。感染该细菌的患者肿瘤组织分化程度更差，淋巴结转移更严重，TNM分期更高，而且总生存率更低。

该结果充分证实了牙龈卟啉单胞菌的感染和食管癌的发生、发展及预后紧密相关。

研究意义 探寻出全新致病因素，影响食管癌的防治

尽管研究确证了牙龈卟啉单胞菌感染和食管癌的进展及预后相关，但究竟是（1）该细菌的感染引起了食管癌的病变还是（2）病变的食管癌组织吸引富集了更多的细菌生长从而促进了食管癌的进展？

对此，高社干教授指出，两种情况均有可能。甚至存在两种情况交互作用的情况，即前期该细菌的感染引起了食管癌的病变，而病变的食管癌组织又吸引富集更多细菌在局部克隆增殖，克隆增殖的细菌进而引发了复杂的免疫反应，加速了肿瘤的增长。

但无论那种情况，均可能对食管癌的防治产生深远的影响。如果是牙龈卟啉单胞菌菌感染引发了食管癌，那么研究结果将鉴定出这个全新的食管癌致病因素。通过局部清除感染的细菌以及改善口腔卫生从而从源头上控制反复感染，将有助于降低食管癌的发生率。

如果是癌变组织吸引富集了更多的细菌从而促进了食管癌的进展，那么通过抗感染就可以减缓食管癌的进展，还可以改造该细菌基因使其具备抗肿瘤的毒性或者使其携带抗肿瘤药物，通过该细菌富集在食管癌局部从而定向精准攻击肿瘤细胞。这一方面，已有多个实验室报道，如：利用改造过Bifidobacterium longum细菌，使其携带5-Fu并定向富集杀灭乳腺癌肿瘤细胞。

下一步对于牙龈卟啉单胞菌和食管癌相互关系的研究将为进一步的转化研究奠定良好的基础。随着下一步研究的深入，检测该细菌的感染作为诊断预后指标，或者杀灭该细菌以及改善口腔卫生从而控制食管癌的发生发展均将成为可能。同时，通过标记检测个体化食管细菌谱的变化亦可为精准医学提供良好的靶标。

相关研究

牙龈卟啉单胞菌血清IgG与国人急性脑梗死相关

近期，中国学者进行的一项研究结果表明，牙龈卟啉单胞菌血清免疫球蛋白G（IgG）滴度与中国人群急性脑梗死相关。（J Indian Soc Periodontol.2015;19:628）

急性脑梗塞患者牙龈卟啉单胞菌IgG抗体水平显著高于健康对照组，两组平均±标准偏差分别为（11.06±1.49）和（9.15±1.70）。牙龈卟啉单胞菌滴度与总胆固醇量，低密度脂蛋白，载脂蛋白B、高敏C反应蛋白（hs-CRP），白细胞介素-6（IL-6），和颈动脉内中膜厚度（IMT-CCA）显著相关。

有证据显示，西方国家缺血性卒中和牙周炎相关联，但中西方人群不同的遗传背景和生活方式可能会影响这种关联。

该研究的目的旨在确定中国人群牙龈卟啉单胞菌抗体滴度与急性脑梗死的相关性。该研究共入组88例急性脑梗死患者和40名健康者作为对照。

牙龈卟啉单胞菌与口腔鳞状细胞癌密切相关

华西口腔医院牙周病科赵蕾等撰文指出，已有大量证据支持慢性感染性炎症与癌症的形成有关，慢性牙周炎可能促进了头颈部鳞状细胞癌的发生发展。口腔鳞状细胞癌（OSCC）是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤，而牙龈卟啉单胞菌是口腔中引发慢性感染性炎症反应最重要的牙周致病菌；随分子生物学技术发展，牙龈卟啉单胞菌与OSCC之间的关系也越来越受到重视。（华西口腔医学杂志.2015:651）

目前已有大量研究发现牙龈卟啉单胞菌和OSCC之间存在相关性，在OSCC组织中牙龈卟啉单胞菌含量升高，然而牙龈卟啉单胞菌检出量的升高与鳞状细胞癌的形成孰因孰果仍未证实，要确定牙龈卟啉单胞菌在OSCC病因学中的作用还需要更大样本的前瞻性队列研究。

牙龈卟啉单胞菌导致OSCC的可能机制中，Akt信号通路在控制细胞凋亡和形成炎症微环境过程中起着重要作用，但迄今为止对OSCC组织细胞中关于Akt信号通路的研究尚不充足，大多数研究仅基于正常组织，而要对OSCC的细胞发生机制进行深入探讨，其内部的分子信号通路研究必不可少。