·综　述·

具核梭杆菌与食管癌关系的研究进展

项漪顺，沈韦羽

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.028
【中图分类号】 R735.1　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)12-1313-04

食管癌是全球最常见的癌症类型，也是癌症常见的死亡原因，2022 年约有 51 万新增病例和 45 万死亡病例[1]。中国是食管癌高发国家之一。国家癌症中心的最新报告[2]，2022 年中国食管癌死亡，仅次于肺癌、肝癌、胃癌和结直肠癌，位居第五。食管癌的发病机制复杂多样，除与饮食习惯、饮酒、吸烟、遗传等危险因素有关外，越来越多的研究显示，口腔微生物可能在食管癌的发生与发展中扮演着重要角色。

具核梭杆菌（*fusobacterium nucleatum*，Fn）是一种专性厌氧的革兰阴性杆菌，主要定植在口腔中，与牙周炎、阑尾炎、呼吸道感染等相关[3]。近年来研究发现 Fn 与食管癌的发生发展、化疗耐药及预后相关。Fn 的促癌机制主要包括促癌信号通路、调节肿瘤微环境、刺激慢性炎症、诱导相关促癌物质及诱导化疗耐药等。本文对 Fn 与食管癌的相关性及影响机制作一综述。

1　不同人群食管微生物的差异

健康人群的食管微生物群以厚壁菌门和链球菌属为主，整体构成相对稳定，并且食管上段、中段及下段之间无显著差异[4]。反流性食管炎（reflux esophagitis，RE）和巴雷特食管（Barrett's esophagus，BE）患者的食管菌群结构发生了明显改变，主要表现为革兰阴性菌如变形菌门和梭杆菌属的富集[5]。其中，BE 患者的食管菌群中大肠杆菌的丰度显著高于健康人及 RE 患者[6]。研究表明，这种革兰阴性菌的富集及其功能改变可能与“RE-BE”转变过程密切相关[7]。

在食管癌患者中，食管菌群的构成变化更为显著。多项研究显示，食管癌患者食管微生物多样性较健康人群显著下降。Li 等[8]研究发现，食管鳞状细胞癌（ESCC）患者的肿瘤组织与其邻近癌旁组织菌群多样性和组成存在显著差异，肿瘤样本中丁酸弧菌和乳杆菌比例下降，而链球菌和梭杆菌的比例则上升。Jiang 等[9]研究也得出类似结论，并指出链球菌、放线杆菌、消化链球菌、梭杆菌及普雷沃菌的丰度增加可作为 ESCC 患者有效微生物的标志物。其中，Fn 在 ESCC 组织中的检出率显著高于正常组织，并且与肿瘤的分化程度、转移能力以及不良预后密切相关[10-12]。

2　Fn 促进食管癌进展机制

2.1　影响炎症和免疫调节　Fn 可通过诱导慢性炎症、抑制抗肿瘤免疫反应等多种机制促进癌症发展。

白细胞介素（IL）-32 是一种参与炎症和癌症发展的细胞因子[13]，蛋白酶 3（PRTN3）可与 IL-32 相结合，并主要在中性粒细胞中表达[14]。Lei 等[12]发现，Fn 在食管癌组织中较正常组织更为丰富，并通过上调 IL-32 和 PRTN3 的表达，激活 PI3K/AKT 信号通路，从而促进 ESCC 细胞的增殖。

杀伤细胞免疫球蛋白样受体（KIR）是免疫球蛋白超家族的重要成员[15]，其中 KIR2DL1 是 $CD8^+$T 细胞表面的关键抑制性受体，其介导的免疫抑制作用被认为是肿瘤实现免疫逃逸的重要机制之一[16]。王小朋等[17]研究发现，食管癌细胞能够诱导 $CD8^+$T 细胞表面 KIR2DL1 表达增强，在食管癌细胞与 $CD8^+$T 细胞共培养体系中，加入 Fn 后，KIR2DL1 的表达显著升高。此外，在 ESCC 患者的组织样本中，Fn 感染状态与 $CD8^+$T 细胞表面 KIR2DL1 的高表达高度一致，这提示 Fn 可能通过促进 KIR2DL1 在 $CD8^+$

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（项漪顺）；宁波市医疗中心李惠利医院（沈韦羽）
通信作者：沈韦羽，Email：shenweiyu@nbu.edu.cn

T 细胞上的表达来抑制机体抗肿瘤免疫应答，从而推动肿瘤的发展。

Zhang 等[18]研究还发现，ESCC 组织中 Fn 的感染率显著高于正常组织，且与调节性 T 细胞（Tregs）的聚集显著相关，提示 Fn 可能通过招募 Tregs 来促进肿瘤微环境的免疫抑制，进而推动肿瘤进展。

2.2　激活信号通路　研究表明，Fn 可侵入食管癌肿瘤细胞内，并且通过激活核因子κB（NF-κB）、干扰素基因刺激因子（STING）等相关信号通路，促进肿瘤的发展。Nomoto 等[19]研究发现，Fn 能够侵入宿主 ESCC 细胞，激活 NF-κB 通路，并通过 NOD1/RIPK2 介导的信号传导路径促进肿瘤发展。唐帅等[20]比较了食管癌患者与健康对照者的细菌群落组成，发现 Fn 在肿瘤组织中显著富集，并证实经 Fn 来源的脂多糖（LPS）刺激后，促进了 ESCC 细胞株 TE-1 和 EC18 中 toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子κB（TLR4/MYD88/NF-κB）通路及其相关增殖蛋白表达水平的上调，从而促进癌细胞增殖。此外，Nakajima 等[21]研究发现，肿瘤内 Fn 感染可激活食管癌细胞中 STING 信号，进而诱导多种细胞因子和趋化因子的分泌，这可能与食管癌预后不良密切相关。

2.3　上调甲基转移酶样蛋白（3METTL3）介导的 N6-腺苷甲基化（m6A）　m6A 是最常见的 RNA 修饰形式之一，其调控被修饰 RNA 的稳定性、剪接、翻译等过程，在转录后调控中起重要作用，METTL3 是该过程中的关键酶之一[22]。Guo 等[10]发现，Fn 在 ESCC 组织中的表达水平与 METTL3 呈正相关，Fn 不仅能侵入并促进肿瘤细胞生存，还可通过上调 METTL3 的表达，增强 *c-Myc* 基因的 m6A 修饰，从而提高其稳定性和表达水平，促进 ESCC 细胞的增殖和迁移。当抑制 METTL3 的表达或消除 Fn 时，均能显著抑制肿瘤生长和转移。

2.4　促进腐胺水平升高　多胺代谢异常在多种肿瘤中普遍存在，表现为合成增多、摄取增加和降解减少，这些变化不仅能促进癌细胞的增殖与转移，还能通过影响免疫细胞功能，促进肿瘤的免疫逃逸。亚精胺/精胺N1 乙酰转移酶 1（SAT1）是多胺代谢中的关键酶[23]。Ding 等[11]研究发现，Fn 感染后的食管癌细胞中 SAT1 表达显著增加，多胺代谢产物中精氨酸、鸟氨酸、腐胺、亚精胺、N1-乙酰亚精胺和 N1-乙酰精胺的浓度显著增加，其中腐胺浓度远高于其他产物。进一步实验表明，腐胺能以剂量依赖的方式促进食管癌细胞增殖，这提示 Fn 在侵袭后可能通过扰乱多胺代谢，特别是产生高腐胺水平，促进食管癌恶性进展。

2.5　诱导自噬反应　病原微生物的侵入能够触发宿主细胞的自噬反应，有利于肿瘤的进展[24-25]。微管相关蛋白 1 轻链 3（LC3）是自噬过程中的标志性蛋白。何珂瑶等[26]通过构建 LC3 基因敲低的 KYSE150 细胞系发现，Fn 感染显著提高 LC3 的表达水平，增强肿瘤细胞的自我复制、迁移和侵袭能力。在 ESCC 组织中，Fn 感染与 LC3 高表达呈现一致性，提示 Fn 可能通过诱导自噬反应，促进 ESCC 恶性进程。

2.6　诱导内质网应激　肿瘤的发生发展与内质网功能密切相关，病原微生物感染可诱导活性氧自由基（ROS）大量积累，从而诱发内质网应激[27]。葡萄糖调节蛋白 78（GRP78）及 X 盒结合蛋白 1（XBP1）是内质网应激的关键调节因子，其高表达可促进多种肿瘤的发生发展[28]。陈斯默等[29]研究发现，Fn 感染可显著上调 ESCC 细胞中 GRP78 及 XBP1 的表达，增强氧化应激水平并减弱其抗氧化能力，诱导内质网应激反应，促进肿瘤增殖侵袭能力，并降低对紫杉醇（PTX）的敏感性。在 ESCC 组织及癌旁组织中，Fn 感染率与 GRP78 和 XBP1 的高表达呈正相关。

3　Fn 与食管癌化疗耐药

3.1　诱导因子-1α（HIF-1α）与血管内皮生长因子（VEGF）高表达　缺氧诱导 HIF-1α与 VEGF 的高表达通常与肿瘤不良预后相关[30-31]。华月帆等[32]发现，Fn 感染显著上调 ESCC 细胞中 HIF-1α和 VEGF 的表达水平，同时降低 ESCC 细胞对 PTX 和顺铂（CDDP）的敏感性，临床样本分析也显示，Fn 感染、HIF-1α和 VEGF 的高表达具有一致性，提示 Fn 可能通过此机制诱导化疗耐药。

3.2　与化疗诱导的衰老细胞相互作用　细胞衰老是细胞生长停滞的稳定状态，化疗可诱导癌症细胞衰老[33]，衰老细胞分泌大量促炎因子，包括细胞因子、趋化因子、生长因子等，称为衰老相关分泌表型（SASP）[34]。Zhang 等[35]研究显示，CDDP 化疗可诱导 ESCC 细胞衰老，而衰老细胞通过 SASP 的分泌作用

促进了 ESCC 的恶化和耐药。Fn 可侵入衰老的 ESCC 细胞并存活，通过上调 DNA 损伤相关因子 p-ATM 和 p-Chk2 蛋白的表达，激活 DNA 损伤反应通路，进一步增强 SASP 的分泌，从而加剧 ESCC 恶性进展及化疗耐药。

3.3　诱导 NLRP3 的高表达，导致髓源性抑制细胞（MDSCs）富集　MDSCs 是由骨髓生成的异质性细胞群体，在肿瘤微环境中扮演重要角色，能抑制抗癌作用，促进肿瘤生长和扩散[36]。Liang 等[37]研究发现，Fn 感染与 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）高表达及 MDSCs 浸润显著相关。Fn 可诱导 ESCC 细胞内 NLRP3 表达增加，并通过激活该通路促进 MDSCs 的大量富集，从而降低 CDDP 的敏感性。当 NLRP3 被敲低后，Fn 介导的 MDSCs 富集和化疗耐药均被逆转。动物模型实验也证实，NLRP3 抑制联合 CDDP 治疗可有效抑制肿瘤生长并减轻 MDSCs 浸润。

3.4　调节自噬赋予化疗抗性　病原微生物入侵宿主细胞引起自噬反应，有利于晚期肿瘤的存活、增殖、转移和对抗肿瘤治疗的耐药性[24-25]。Liu 等[38]研究发现，Fn 感染与较差的化疗反应率相关。Fn 能侵入癌细胞并存活，促进自噬相关蛋白 LC3、ATG7 的表达，从而增强癌细胞对 5-FU、CDDP 和 PTX 等化疗药物的耐药性。通过敲降 *ATG7* 基因可有效逆转这一耐药现象，提示自噬在 Fn 介导的化疗抵抗中起关键作用。临床标本分析也显示，FnDNA 水平与 ATG7 表达呈正相关。

4　小结

Fn 作为一种常见的口腔细菌，近年来在食管癌的发生、发展、化疗耐药及预后中的作用逐渐被揭示。这些发现不仅深化了对微生物与癌症关系的理解，也为食管癌的预防和治疗提供了新的思路。但目前相关研究较少，相关机制有待大样本、多中心研究来进一步验证。未来，针对 Fn 在食管癌中的作用机制，如 Fn 如何特异性定植于食管癌组织、如何与宿主细胞相互作用、与其他微生物是否有协同促癌作用等，有待深入阐明。此外，基于 Fn 的检测和干预策略，如开发特异性抗生素、疫苗或免疫疗法，有望成为食管癌早期诊断和治疗的新方向。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] HAN Y W. *Fusobacterium nucleatum*: A commensal-turned pathogen[J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 23: 141-147.

[4] DONG L, YIN J, ZHAO J, et al. Microbial similarity and preference for specific sites in healthy oral cavity and esophagus[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1603.

[5] LIU N, ANDO T, ISHIGURO K, et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 130.

[6] ZAIDI A H, KELLY L A, KREFT R E, et al. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 52.

[7] DESHPANDE N P, RIORDAN S M, GORMAN C J, et al. Multi-omics of the esophageal microenvironment identifies signatures associated with progression of Barrett's esophagus[J]. Genome Med, 2021, 13(1): 133.

[8] LI Z, SHI C, ZHENG J W, et al. *Fusobacterium nucleatum* predicts a high risk of metastasis for esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 301.

[9] JIANG Z D, WANG J, SHEN Z Y, et al. Characterization of esophageal microbiota in patients with esophagitis and esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 774330.

[10] GUO S H, CHEN F F, LI L F, et al. Intracellular *Fusobacterium nucleatum* infection increases METTL3-mediated m6A methylation to promote the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Adv Res, 2024, 61: 165-178.

[11] DING N, CHENG Y K, LIU H J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection induces malignant proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cell by putrescine production[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0275922.

[12] LEI J, XU F, DENG C, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the early occurrence of esophageal cancer through upregulation of IL-32/PRTN3 expression[J]. Cancer Sci, 2023, 114(6): 2414-2428.

[13] SLOOT Y J E, SMIT J W, JOOSTEN L A B, et al. Insights into the role of IL-32 in cancer[J]. Semin Immunol, 2018, 38: 24-32.

[14] NOVICK D, RUBINSTEIN M, AZAM T, et al. Proteinase 3 is an IL-32 binding protein[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(9): 3316-3321.

[15] BABA Y, IWATSUKI M, YOSHIDA N, et al. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2017, 1(2): 99-104.

[16] ARNETH B. Tumor microenvironment[J]. Medicina, 2020, 56(1): 15.
[17] 王小朋,刘怡文,原翔,等.具核梭杆菌诱导 CD8+T 淋巴细胞表面抑制性受体 KIR2DL1 高表达在食管鳞癌中的临床意义[J].华中科技大学学报(医学版),2021,50(3):335-340.
[18] ZHANG N, LIU Y W, YANG H, et al. Clinical significance of *Fusobacterium nucleatum* infection and regulatory T cell enrichment in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609846.
[19] NOMOTO D, BABA Y, LIU Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression *via* the NOD1/RIPK2/NF-κB pathway[J]. Cancer Lett, 2022, 530: 59-67.
[20] 唐帅,张桂生,黄杨文,等.具核梭杆菌通过其毒力因子 LPS 激活 TLR4/MYD88/NF-κB 通路促进食管鳞癌增殖[J].赣南医学院学报,2022,42(6):569-575.
[21] NAKAJIMA S, SAITO K, FUKAI S, et al. Activation of the tumor cell-intrinsic STING pathway induced by *Fusobacterium nucleatum* is associated with poor prognosis in esophageal cancer patients[J]. Esophagus, 2025, 22(2): 239-249.
[22] HUANG W, CHEN T Q, FANG K, et al. N6-methyladenosine methyltransferases: Functions, regulation, and clinical potential[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 117.
[23] HOLBERT C E, CULLEN M T, CASERO R A, et al. Polyamines in cancer: Integrating organismal metabolism and antitumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(8): 467-480.
[24] LEONARDI L, SIBιRIL S, ALIFANO M, et al. Autophagy modulation by viral infections influences tumor development[J]. Front Oncol, 2021, 11: 743780.
[25] WANG Y, DU J, WU X M, et al. Crosstalk between autophagy and microbiota in cancer progression[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 163.
[26] 何珂瑶,刘怡文,张哲源,等.具核梭杆菌诱导自噬调控蛋白 LC3 高表达在食管鳞癌中的临床意义[J].实用医学杂志,2022,38(22):2787-2794.
[27] ROHDE C, BECKER S, KRAHLING V. Marburg virus regulates the IRE1/XBP1-dependent unfolded protein response to ensure efficient viral replication[J]. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 1300-1313.
[28] MADHAVAN S, NAGARAJAN S. GRP78 and next generation cancer hallmarks: An underexplored molecular target in cancer chemoprevention research[J]. Biochimie, 2020, 175: 69-76.
[29] 陈斯默,张哲源,张家豪,等.具核梭杆菌诱导内质网应激相关蛋白 GRP78 及 XBP1 高表达在食管鳞癌中的临床意义[J].中山大学学报(医学科学版),2023,44(3):403-415.
[30] ZHANG J J, XU J, DONG Y H, et al. Down-regulation of HIF-1α inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6): BSR20180741.
[31] LIN Y W, HUANG S T, WU J C, et al. Novel HDGF/HIF-1α/VEGF axis in oral cancer impacts disease prognosis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1083.
[32] 华月帆,何珂瑶,张家豪,等.具核梭杆菌诱导缺氧诱导因子及血管生成因子高表达对食管鳞癌患者生存预后的影响[J].山东大学学报(医学版),2023,61(11):59-67.
[33] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: Defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827.
[34] LEE S, SCHMITT C A. The dynamic nature of senescence in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(1): 94-101.
[35] ZHANG J W, ZHANG D, YIN H S, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression and chemoresistance by enhancing the secretion of chemotherapy-induced senescence-associated secretory phenotype *via* activation of DNA damage response pathway[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2197836.
[36] LASSER S A, OZBAY KURT F G, ARKHYPOV I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(2): 147-164.
[37] LIANG M X, LIU Y W, ZHANG Z Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces MDSCs enrichment *via* activation the NLRP3 inflammosome in ESCC cells, leading to cisplatin resistance[J]. Ann Med, 2022, 54 (1): 989-1003.
[38] 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.

收稿日期:2025-05-06
(本文编辑:方能)

·编读往来·

作者书写统计学符号须知

论文中统计学符号应按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写如下:(1)样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$(中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s;(3)标准误用英文 $s_{\bar{x}}$;(4)t 检验用英文小写 t;(5)F 检验用英文大写 F;(6)卡方检验用希文 χ^2;(7)相关系数用英文小写 r;(8)自由度用希文小写 ν;(9)概率用英文大写 P(P 值前应给出具体检验值,如 t 值、χ^2 值、q 值等)。以上符号均用斜体。

(本刊编辑部)