

本文引文格式:王洪伟,张钊银,黄雄,等.肠道微生物群与口腔癌发生风险的两样本孟德尔随机化研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(3):390-396.

【论著与临床报道】

肠道微生物群与口腔癌发生风险的两样本孟德尔随机化研究

王洪伟^{1,2,3},张钊银^{1,2,3},黄雄^{1,2,3},鹿璐^{1,2,3},姚金光^{1,2,3}

- 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
- 右江民族医学院附属医院口腔科,广西 百色 533000;
- 广西肝胆疾病分子病理学重点实验室,广西 百色 533000)

摘要:目的 使用孟德尔随机化(MR)分析探讨肠道微生物群与口腔癌风险的相关性。方法 从 OPEN GWAS 数据库与 MiBioGen 联盟分别下载口腔癌与肠道微生物群的汇总数据,将 IVW 方法作为主要的统计学方式,其他 4 种 MR-Egger, Weighted median, Weighted mode 和 simple mode 作为补充方式,采用双样本 MR 分析探索肠道微生物菌群与口腔癌风险间的因果关系。此外,敏感性分析用于检测异质性和多效性。结果 采用 IVW 作为主要的统计方法。结果发现, Betaproteobacteria ($OR = 1.001105, P = 0.01576412, 95\% CI : 1.0002078 \sim 1.002002$)、Alcaligenaceae ($OR = 1.001249, P = 0.01154315, 95\% CI : 1.0002797 \sim 1.002219$)、Pasteurellales (Pasteurellaceae) ($OR = 1.000510, P = 0.03808085, 95\% CI : 1.0000280 \sim 1.000993$)、Eubacterium fissicatena group ($OR = 1.000488, P = 0.03155466, 95\% CI : 1.0000431 \sim 1.000932$) 和 Desulfovibrio ($OR = 1.000714, P = 0.04466106, 95\% CI : 1.0000170 \sim 1.001412$) 对口腔癌提示有促进作用,而 Butyrivibrio ($OR = 0.9996003, P = 0.02473086, 95\% CI : 0.9992516 \sim 0.9999492$) 和 Clostridium sensu stricto 1 ($OR = 0.9986777, P = 0.001871154, 95\% CI : 0.9978452 \sim 0.9995109$) 对口腔癌提示具有保护作用。结论 MR 分析评估肠道菌群与口腔癌之间的因果关系,发现 5 个菌属 (Pasteurellaceae 与 Pasteurellales 同属一种) 促进口腔癌的发展,而 2 个菌属对口腔癌具有保护作用。

关键词:口腔癌;肠道微生物;口腔癌风险;孟德尔随机化

中图分类号:R739.8

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)03-0390-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.020

Correlation between gut microbiota and oral cancer risk: insights from a two-sample Mendelian randomization analysis

WANG Hongwei^{1,2,3}, ZHANG Zhaoyin^{1,2,3}, HUANG Xiong^{1,2,3}, LU Lu^{1,2,3}, YAO Jinguang^{1,2,3}

- Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
- Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
- Guangxi Key Laboratory of Molecular Pathology of Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the potential causal association between gut microbiota and oral cancer risk using Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Summarized data on oral cancer and gut microbiota were downloaded from the OPEN GWAS database and the MiBioGen consortium, respectively. A two-sample MR analysis was performed, employing the inverse-variance weighted (IVW) method as the primary

基金项目:右江民族医学院研究生创新计划项目(YZCXJH2023020)

第一作者:王洪伟,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:口腔颌面外科,E-mail:356534934@qq.com

通讯作者:姚金光,博士,教授,主任医师,博士、硕士研究生导师,研究方向:头颈肿瘤侵袭、转移分子机制研究,E-mail:yao7760698@126.com

statistical approach, complemented by MR-Egger, weighted median, weighted mode, and simple mode methods. This analysis aimed to investigate the causal relationship between gut microflora and oral cancer risk. In addition, sensitivity analyses were used to detect heterogeneity and pleiotropy. **Results** Using the IVW method as the primary statistical approach, the results revealed that Betaproteobacteria ($OR = 1.001105, P = 0.01576412, 95\% CI : 1.0002078 \sim 1.002002$), Alcaligenaceae ($OR = 1.001249, P = 0.01154315, 95\% CI : 1.0002797 \sim 1.002219$), Pasteurellales (Pasteurellaceae) ($OR = 1.000510, P = 0.03808085, 95\% CI : 1.0000280 \sim 1.000993$), Eubacterium fissicatena group ($OR = 1.000488, P = 0.03155466, 95\% CI : 1.0000431 \sim 1.000932$) and Desulfovibrio ($OR = 1.000714, P = 0.04466106, 95\% CI : 1.0000170 \sim 1.001412$) were associated with an increased risk of oral cancer, suggesting a potential promoting effect. In contrast, Butyrivibrio ($OR = 0.9996003, P = 0.02473086, 95\% CI : 0.9992516 \sim 0.9999492$) and Clostridium sensu stricto 1 ($OR = 0.9986777, P = 0.001871154, 95\% CI : 0.9978452 \sim 0.9995109$) had an inhibitory effect on oral cancer development. **Conclusion** The MR analysis evaluating the causal relationship between gut microbiota and oral cancer reveals that five bacterial genera (including Pasteurellaceae and Pasteurellales, which belong to the same genus) are associated with an increased risk of oral cancer, while two genera exhibit a protective effect.

Key words: oral cancer; gut microbiota; oral cancer risk; Mendelian randomization

头颈部鳞状细胞癌(head and squamous cell carcinomas, HNSCC)是全球性第六大肿瘤。据 2018 年流行病学调查,每年的发生率仍有 890 000 例新增病例和 450 000 例死亡病例,发病率仍有上升趋势,而生存率却止步不前^[1]。口腔癌(oral cancer, OC)包括唇、脸颊、口底和舌这些部位范围的肿瘤^[2],是 HNSCC 最主要的亚型。目前,关于 OC 的发病机制还尚未完全清楚。其发病机制被认为是多种因素共同作用,包括基因的突变、吸烟、喝酒及咀嚼槟榔等^[1];然而,由于解剖位置的活动性,它们通常具有早期隐匿性转移率较高、局部区域复发和预后不良等特征^[3]。这导致近年来口腔癌的生存率及复发率并未发生较大的改变。相对于传统治疗,目前也越来越多研究关注于新型的治疗方式及癌前预防当中。

人体内含有许多菌群,肠道是人体内部细菌最大的所在地,所包含的细菌数与人体细胞数相当^[4]。据报道^[5],肠道菌群调节宿主许多代谢过程,通过自身产生或调节宿主的代谢物,影响着宿主的新陈代谢及健康。然而,越来越多研究表明,肠道菌群的失调,同样被列为是包括癌症在内的多种疾病的危险或预防因素,并证实其在癌症中的关键作用^[6-7]。尽管如此,肠道菌群与口腔癌的之间关系研究甚少,其与口腔癌是否存在因果关系仍然未知。因此,了解两者之间的关系,可能有助于治疗及预防口腔癌的发生。然而,目前大多数研究都限制于对粪便微生物组成及变化的观察^[8],其中涉及环境及异体性多因素的影响,并不能直接反应其与疾病的最初始关系。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析使用遗传变异构建暴露的工具变量,以估计暴露与疾病结果之间的因果关系^[9]。该方法是基于人类基因

型是以随机分配的方式从父母身上获取的,常见的混杂因素并不能影响基因变异和结果之间的关联,因果序列是合理的^[10]。因此,近年来,MR 成为了探索环境暴露和疾病之间潜在因果关系最常用的方式。在本研究中,使用 MiBioGen 和 UK Biobank 项目中的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)汇总统计数据,进行两样本的 MR 分析,以评估肠道菌群和口腔癌之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源 肠道微生物群的遗传变异是从 MiBioGen 联盟迄今为止发表的最大规模的肠道微生物群组成全基因组荟萃分析中获得的^[11]。该研究包括了美国、加拿大、以色列、韩国、德国、丹麦、荷兰、比利时、瑞典、芬兰和英国的 16 个队列的 18 340 名参与者的 24S 核糖体 RNA 基因测序图谱和基因分型数据,以探索常染色体人类遗传变异与肠道微生物组之间的关联。共纳入 211 个类群(131 属、35 科、20 目、16 类和 9 门)。OC 数据 GWAS 统计汇总数据来源于 UK Biobank,该 GWAS 数据更新于 2021 年,包含来自 372 373 名欧洲男性和女性,其中包括 357 例病例和 372 016 例对照组。

1.2 工具变量(IV) 使用以下标准来选择 IV:①选择显著性阈值($P < 1.0 \times 10^{-5}$)下与每个属相关的单核苷酸多态性(SNPs)为潜在 IVs;②使用 $R^2 < 0.01$ and clumping distance = 10 000 kb 基数以去除连锁不平衡(LD)的 SNP;③去除具有回文结构的 SNP;④去除具有多效应的 SNPs。

1.3 统计学方法 在该研究中,使用了多种方法,包括 Inverse variance weighted (IVW), MR-Egger, Weighted median, Weighted mode, Simple mode 来检

验肠道菌群和 OC 之间是否存在因果关系。IVW, 结合每个 SNP 的 Wald 估计, 获得肠道微生物群对 PE 影响的总体估计, 在没有水平多效性的情况下, 结果是无偏移的^[12]。据报道^[13], IVW 方法在 MR 分析中的准确性比其余方式准确, 因此将 IVW 作为主要的统计结果方式, 其余 4 种方法作为补充。MR-Egger 方法评估效应较低, 基于 MR-Egger 提供回归截距项, 因此多用于检测多效应。当回归截距项等于零, 则表明水平多效性不存在, 反之, 则存在^[14]。

2 结果

根据 IVs 的筛选条件, 共有 370 个 SNPs 被用作 211 个细菌属的 IVs, 所选的仪器变量详细信息, 见图 1。

采用 IVW 作为主要统计方式, 根据图 1 发现 8 种菌属, Betaproteobacteria、Alcaligenaceae、Pasteurellales、Eubacterium fissicatena group、Butyrivibrio、Clostridium sensu stricto 1、Desulfovibrio 和 Pasteurellales 与 OC 相关。Betaproteobacteria ($OR = 1.001105, P = 0.01576412, 95\% CI : 1.0002078 \sim 1.002002$)、Alcaligenaceae ($OR = 1.001249, P =$

$0.01154315, 95\% CI : 1.0002797 \sim 1.002219$)、Pasteurellales (Pasteurellaceae) ($OR = 1.000510, P = 0.03808085, 95\% CI : 1.0000280 \sim 1.000993$)、Eubacterium fissicatena group ($OR = 1.000488, P = 0.03155466, 95\% CI : 1.0000431 \sim 1.000932$) 和 Desulfovibrio ($OR = 1.000714, P = 0.04466106, 95\% CI : 1.0000170 \sim 1.001412$) 对 OC 提示有促进作用, 而 Butyrivibrio ($OR = 0.9996003, P = 0.02473086, 95\% CI : 0.9992516 \sim 0.9999492$) 和 Clostridium sensu stricto 1 ($OR = 0.9986777, P = 0.001871154, 95\% CI : 0.9978452 \sim 0.9995109$) 对 OC 提示具有保护作用, 见图 1。此外, 8 种菌属散点图, 见图 2。

在这 8 个菌属与 OC 因果关联中, IVW heterogeneity 检验结果显示这些 IVs 没有显著的异质性 ($P > 0.05$)。使用 pleiotropytest 分别检验各 8 个因果关联的多效性显示无明显的水平多效性 ($P > 0.05$), 见图 1。留一法检测未发现明显的离群值, 提示结果是稳定的, 见图 3。



图 1 肠道菌群与口腔癌发生风险的两样本孟德尔随机化研究结果图

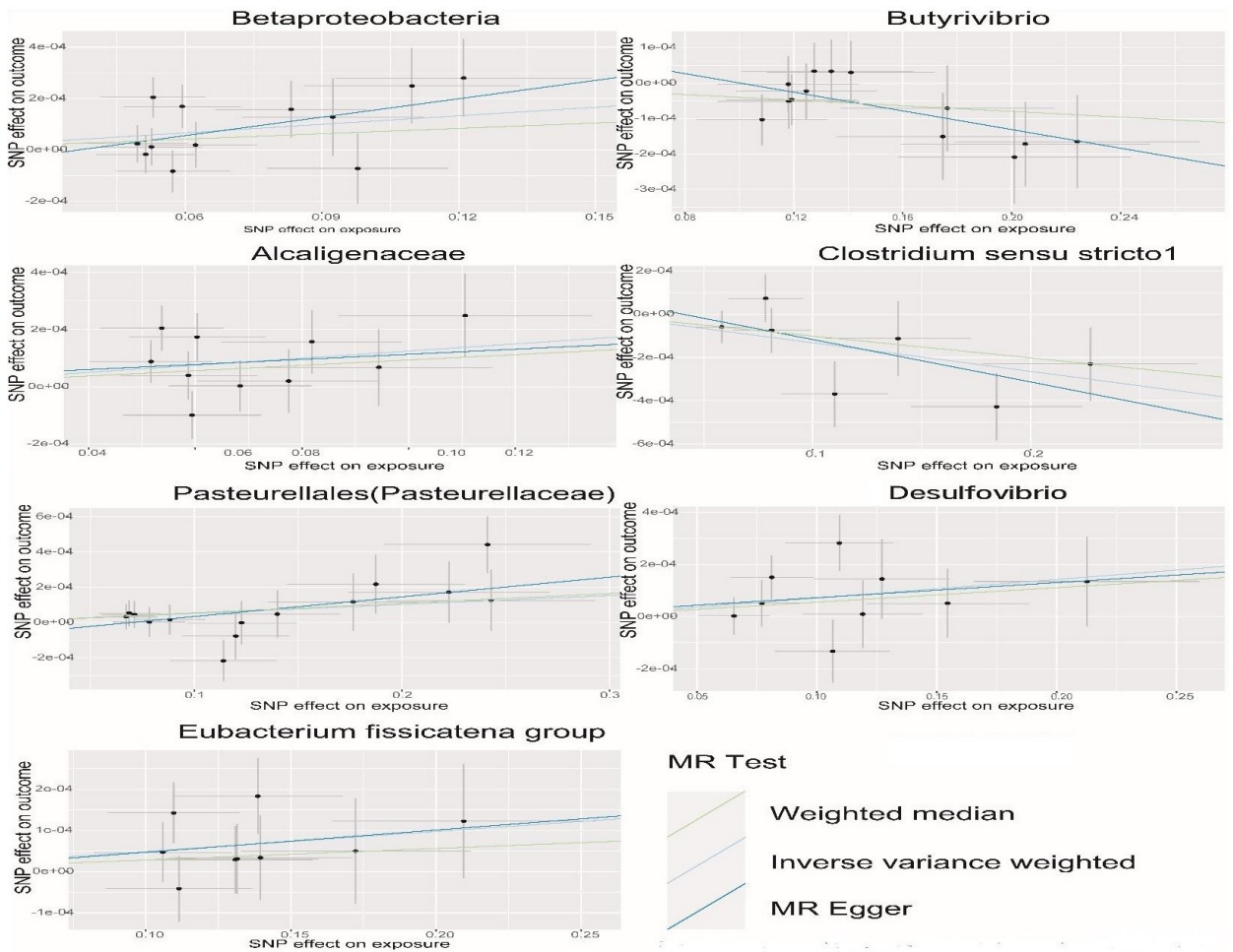


图 2 肠道菌群与口腔癌发生风险的散点图

3 讨论

在本次研究中,使用 MiBioGen 联盟进行的最大规模 GWAS 荟萃分析中的肠道微生物群汇总统计数据 and UK Biobank 于 2021 年发布 OC 汇总统计数据,本研究进行了 2 个样本的 MR 分析,以评估肠道微生物群与 OC 之间的因果关系。本研究发现, Betaproteobacteria、Alcaligenaceae、Pasteurellales (Pasteurellaceae)、Eubacterium fissicatena group 和 Desulfovibrio 对 OC 提示有促进作用,然而, Butyrivibrio 及 Clostridium sensu stricto1 对 OC 具有保护作用。

β 变形杆菌 (Betaproteobacteria) 属于革兰阴性细菌,通常它们具有外脂多糖 (LPS) 膜。据报道^[15], LPS 以其通过与 toll 样受体 4 (TLR4) 结合而有效激活先天免疫系统。然而,过度的免疫激活可导致炎症的产生。有报道表明,其富集于多种炎症性肺部疾病中,包括哮喘和慢性阻塞性肺疾病^[16]。甚至在口腔中产生炎症反应,长期慢性的炎症是促进口腔癌发生的因素之一^[17]。

Alcaligenaceae 被认为是条件致病菌,在免疫力低下时,可使患者发病,其中包括肺炎^[18]。最新的 MR 研究表明,Alcaligenaceae 同样与肾细胞癌和膀胱癌存

在因果关系^[19],因此,Alcaligenaceae 存在导致癌症的潜能。此外,Alcaligenaceae 属于 β 变形菌纲中一种,因此人们认为其致病机制也与 β 变形杆菌类似。

Pasteurellales (巴斯德菌目) 包含着 Pasteurellaceae (巴斯德菌科),因此导致其 MR 分析数值相等。目前,Pasteurellaceae 包含 18 属和约 60 种公认物种,大部分菌种是机会性病原体,主要引起呼吸道和生殖道感染。仅有几种为主要致病菌,导致人类重大的疾病和主要流行病^[20],在这几种主要致病菌中,其主要致病机制为多杀性巴氏杆菌毒素 (pasteurella multocida toxin, PMT) 与 RTX 毒素 (repeats in the structural toxin, RTX)^[21]。一些研究为 PMT 是癌症启动因素提供了证据。PMT 通过修饰并激活 4 个异源三聚体 G 蛋白家族中的 3 个家族的成员,所有这些家族被证明具有致癌的潜在作用。在这些 G 蛋白激活下游包括 Rho-GTPase、黏着斑激酶、环氧合酶-2、b-连环蛋白信号传导和钙信号传导时,位于这些信号通路中的原癌基因也随之被激活^[22],这可能为癌症转化提供了条件。此外,另一些研究表明,RTX 与特定的亚细胞相互作用,在其中部署一系列分子反应,最终导致细胞发生障碍,引起炎症和疾病的发生^[20]。

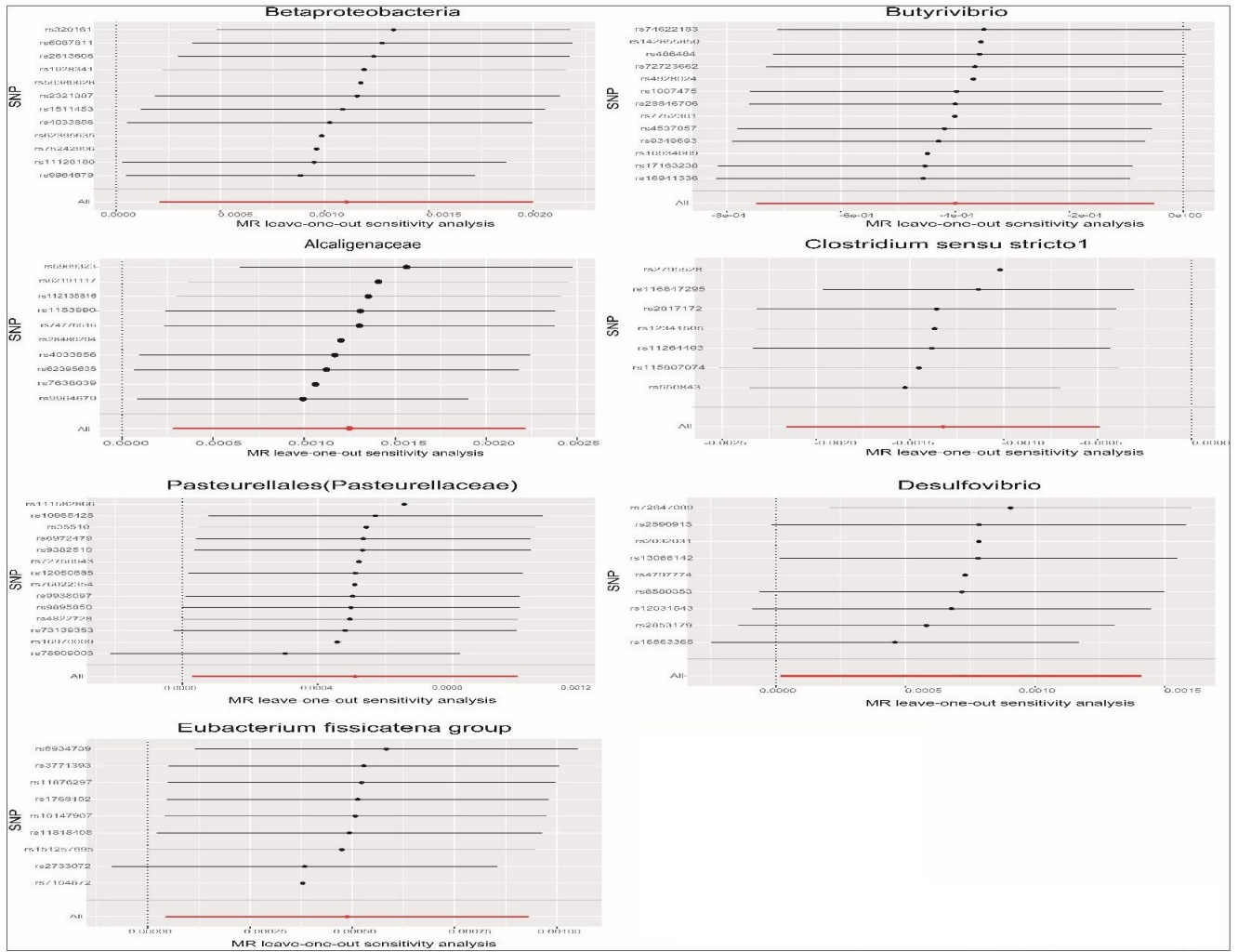


图 3 肠道菌群与口腔癌发生风险的留一法图

Eubacterium fissicatena group 被认为与肥胖和肥胖相关代谢紊乱相关^[23],肥胖被证实为 OC 的促进因素^[24]。此外,在牙周炎患者中,Eubacterium fissicatena group 似乎具有促进糖尿病发生的作用^[25],与非糖尿病患者相比,糖尿病状态的存在大大提高患 OC 的机会^[26]。代谢紊乱参与局部炎症的产生,因此 Eubacterium fissicatena group 致癌途径也可能是通过促进局部炎症产生的^[27]。目前,Desulfovibrio (脱硫菌属)已被证实与肝细胞癌相关^[28]。其致癌机制认为是与 H₂S 有关,通过各种底物将硫酸盐还原为 H₂S^[29]。产生的 H₂S 可导致细胞的 DNA 发生损伤并促进癌症的发生^[30]。最近有报道指出 Desulfovibrio 同样为肥胖及糖尿病等代谢紊乱的致病菌之一^[31-32]。与 Eubacterium fissicatena 一样,通过扰乱代谢程序导致疾病的发生。在口腔中,直接证据表明 Desulfovibrio 的 LSP 通过增加了牙龈成纤维细胞中 IL-6 和 IL-8 的分泌,促进牙周炎的发生^[33],这增加患有 OC 的风险。

人类肠道维持着最多样化的微生物组,除了一些致病菌外,也包括对健康有益的细菌,Butyrivibrio 便

是其中之一。据报道^[34-35],Butyrivibrio 是一种产生丁酸盐的瘤胃菌属,利用抗性淀粉、膳食纤维和低聚果糖等碳水化合物产生终末代谢产物丁酸盐。最近,一项研究表明,与结肠癌相比,健康人群的粪便中具有更高水平的顶酸盐,这暗示较高水平的丁酸盐可能是肠道的保护剂,并于健康患者相关^[36]。随后,GUO M 等^[37]的研究提供了直接证据,他们发现丁酸盐的产生具有预防直肠癌的作用,这可能与丁酸盐可影响细胞周期蛋白 D3 的产生,随后导致细胞周期 G1 期的细胞停止并向末端分化转变有关^[38]。此外,丁酸盐的生产已被证明可以降低 pH 值,这将抑制部分致病菌的生长^[39]。总之,丁酸盐具有预防肠道炎症与癌症的作用,而分泌其的 Butyrivibrio 则是一种保护菌属,这与本研究 Butyrivibrio 具有预防 OC 的基本方向一致。尽管目前不明确其对 OC 的预防作用,其可能是通过抑制肠道疾病的发生或抑制代谢紊乱的发生而降低 OC 的发生。

本研究采用 MR 分析以确定肠道菌群与 OC 之间的因果关系,从而排除混杂因素带来的干扰,同时,敏

感性分析并未显示多效性和异质性,表明本研究的结果具有统计学稳健性。然而,本研究仍有不少的局限性。为获取更多遗传变异作为工具变量,分析中使用的 SNP 没有达到传统的 GWAS 显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$),相反,采用 $P < 1 \times 10^{-5}$ 。暴露数据中的最低分类水平是属,这一限制使本研究无法在物种水平上进一步探索肠道微生物群与 OC 之间的关系。在结局汇总数据中,疾病组的样本数远远小于对照组,应该增大疾病组的样本量,以得到稳定差异的相关 SNP。此外,暴露数据及结局数据均来自于欧洲人群,可能存在种族层面的差异,并不能完全代表所有种族,未来关于肠道微生物群与 OC 之间因果关系的 MR 研究,应该在多种种族中进行,以寻找出更为准确的菌群种类,便于后面的推广使用。关于 *Clostridium sensu stricto*1 对 OC 保护作用,目前相关研究较少,尚需进一步探讨与研究。此外,本研究中并没采用反向的 MR 分析,不能排除是因为 OC 所带来的肠道菌群的变化。同时, *Pasteurellaceae*, *Butyrivibrio* 也分布于口腔中,并不能完全排除是口腔中菌群所带来的直接影响。尽管本研究中获取与 OC 相关的肠道菌群,但 P 值并不是非常显著,并不排除偏移所带来的影响,需要增加样本量,以获取更显著的菌群。同时,本研究旨在分析层面,还需要实验验证其可用性及其可靠性。

总之,MR 分析评估肠道菌群与 OC 之间的因果关系,发现 5 个菌属(*Pasteurellaceae* 与 *Pasteurellales* 同属一种)促进 OC 的发展,而 2 个菌属对 OC 具有保护作用。

参考文献:

- [1] JOHNSON D E, BURTNESS B, LEEMANS C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
- [2] KAMANGAR F, DORES G M, ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [3] GUPTA S, KUMAR P, DAS B C. HPV^{+/ve/-ve} oral-tongue cancer stem cells: a potential target for relapse-free therapy[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100919.
- [4] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the Body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [5] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461-472.
- [6] KADOSH E, SNIR-ALKALAY I, VENKATACHALAM A, et al. The gut microbiome switches mutant p53 from tumour-suppressive to oncogenic[J]. *Nature*, 2020, 586(7827): 133-138.
- [7] VIENNOIS E, GEWIRTZ A T, CHASSAING B. Connecting the dots: dietary fat, microbiota dysbiosis, altered metabolome, and colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 38-39.
- [8] DAVAR D, DZUTSEV A K, MCCULLOCH J A, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 595-602.
- [9] GREENLAND S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists[J]. *Int J Epidemiol*, 2000, 29(4): 722-729.
- [10] SMITH G D, EBRAHIM S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1-22.
- [11] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2): 156-165.
- [12] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods[J]. *Stat Med*, 2016, 35(11): 1880-1906.
- [13] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [14] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [15] BRYANT C E, SPRING D R, GANGLOFF M, et al. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(1): 8-14.
- [16] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, MARTINEZ F J, et al. The microbiome and the respiratory tract[J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 481-504.
- [17] CONTALDO M, BOCCCELLINO M, ZANNINI G, et al. Sex hormones and inflammation role in oral cancer progression: a molecular and biological point of view[J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 9587971.
- [18] TRAINOR E A, NICHOLSON T L, MERKEL T J. Bordetella pertussis transmission[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(8): ftv068.
- [19] XU F Z, FU Y Q, SUN T Y, et al. The interplay between host genetics and the gut microbiome reveals common and distinct microbiome features for complex human dis-

- eases[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):145.
- [20] FREY J. The role of RTX toxins in host specificity of animal pathogenic pasteuraceae [J]. *Vet Microbiol*, 2011, 153(1-2):51-58.
- [21] CHRISTENSEN H, KUHNERT P, NØRSKOV-LAURITSEN N, et al. The family pasteuraceae[J]. *The Prokaryotes*, 2014:535-564.
- [22] LAX A. The *Pasteurella multocida* toxin; a new paradigm for the link between bacterial infection and cancer[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 361:131-144.
- [23] SONG Y, SHEN H, LIU T, et al. Effects of three different mannans on obesity and gut microbiota in high-fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(10):4606-4620.
- [24] PENG J M, HU Q C, CHEN X J, et al. Diet-induced obesity accelerates oral carcinogenesis by recruitment and functional enhancement of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):946.
- [25] LI L, BAO J, CHANG Y, et al. Gut microbiota may mediate the influence of periodontitis on prediabetes[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(12):1387-1396.
- [26] RAMOS-GARCIA P, ROCA-RODRIGUEZ M D M, AGUILAR-DIOSDADO M, et al. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3):404-421.
- [27] YU L H, WANG L L, YI H X, et al. Beneficial effects of LRP6-CRISPR on prevention of alcohol-related liver injury surpassed fecal microbiota transplant in a rat model [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):1015-1029.
- [28] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4):761-774.
- [29] SCANLAN P D, SHANAHAN F, MARCHESI J R. Culture-independent analysis of desulfovibrios in the human distal colon of healthy, colorectal cancer and polypectomized individuals [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2009, 69(2):213-221.
- [30] GUO F F, YU T C, HONG J, et al. Emerging roles of hydrogen sulfide in inflammatory and neoplastic colonic diseases[J]. *Front Physiol*, 2016, 7:156.
- [31] OLSSON L M, POITOU C, TREMAROLI V, et al. Gut microbiota of obese subjects with prader-Willi syndrome is linked to metabolic health[J]. *Gut*, 2020, 69(7):1229-1238.
- [32] QIN J T, LI Y R, CAI Z M, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418):55-60.
- [33] DZIERZEWICZ Z, SZCZERBA J, LODOWSKA J, et al. The role of desulfovibrio desulfuricans lipopolysaccharides in modulation of periodontal inflammation through stimulation of human gingival fibroblasts[J]. *Arch Oral Biol*, 2010, 55(7):515-522.
- [34] TOPPING D L and CLIFTON P M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(3):1031-1064.
- [35] PRYDE S E, DUNCAN S H, HOLD G L, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2002, 217(2):133-139.
- [36] WEIR T L, MANTER D K, SHEFLIN A M, et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70803.
- [37] GUO M, LI Z Y. Polysaccharides isolated from *Nostoc commune vaucher* inhibit colitis-associated colon tumorigenesis in mice and modulate gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2019, 10(10):6873-6881.
- [38] SIAVOSHIAN S, SEGAIN J P, KORNPROBST M, et al. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells; induction of cyclin D3 and p21 expression[J]. *Gut*, 2000, 46(4):507-514.
- [39] DUNCAN S H, LOUIS P, THOMSON J M, et al. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2009, 11(8):2112-2222.

收稿日期:2023-11-24;修回日期:2024-01-23