

具核梭形杆菌对食管癌发生发展及治疗转归的影响

陆冰啸¹, 龚晓宇², 左相曾¹, 吴娜¹, 龚成树³, 赵娟¹, 李云霞¹, 吕东津^{4*}

1.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤内科, 云南 昆明 650000

2.昆明理工大学附属医院暨云南省第一人民医院 肝胆胰外科, 云南 昆明 650000

3.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 放射治疗科, 云南 昆明 650000

4.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 国家药物临床实验机构临床研究部, 云南 昆明 650000

【摘要】 食管癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类健康。具核梭形杆菌是一种常见的革兰氏阴性厌氧菌,与多种疾病相关。近年来,具核梭形杆菌被发现与食管癌密切相关,可通过诱导癌症相关基因的表达、干扰多胺代谢、促进炎症因子的释放、调控免疫微环境等机制促进食管癌的发展,还可以通过降低机体免疫防御功能、诱导DNA损伤、诱导自噬体形成等机制导致食管癌患者对化疗及免疫药物的耐药。靶向具核梭形杆菌的治疗可能提供一种潜在的抗肿瘤方法,从而改善患者的预后。因此,本文就具核梭形杆菌在食管癌发生发展、化疗及免疫治疗中的作用和机制进行总结。

【关键词】 具核梭形杆菌; 食管癌; 作用机制; 治疗反应

The role of *Fusobacterium nucleatum* on the emergence, progression, and treatment outcomes of esophageal cancer

Lu Bingxiao¹, Gong Xiaoyu², Zuo Xiangzeng¹, Wu Na¹, Gong Chengshu³, Zhao Juan¹, Li Yunxia¹, Lyu Dongjin^{4*}

1.Department of Medical Oncology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

2.Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology (the First People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

3.Department of Radiation Oncology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

4.Department of Clinical Research, National Institute for Drug Clinical Trails, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

*Corresponding author: Lyu Dongjin, E-mail: lglg1983@sina.cn

【Abstract】 Esophageal cancer ranks among the most prevalent malignant tumors globally, posing a significant threat to human health. *Fusobacterium nucleatum* (Fn), a common gram-negative anaerobic bacterium, has been linked to various diseases. Recently, Fn has been found to be playing a pivotal role in esophageal cancer development. This association is attributed to its ability to induce the expression of cancer-related genes, disrupt polyamine metabolism, stimulate the release of inflammatory factors, and modulate the immune microenvironment, among other mechanisms. Furthermore, Fn can diminish the body's immune defense capabilities, induce DNA damage, and promote autophagosome formation, thereby rendering esophageal cancer patients resistant to chemotherapy and immunotherapy drugs. Targeted therapy against Fn may present a promising anti-tumor strategy, potentially enhancing patient outcomes. This article provides a comprehensive overview of the role and mechanisms of Fn in the onset, progression, chemotherapy, and immunotherapy of esophageal cancer.

【Key words】 *Fusobacterium nucleatum*; Esophageal cancer; Mechanism; Therapeutic response

基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0255);昆明医科大学研究生创新基金(2024S346)

*通信作者:吕东津, E-mail: lglg1983@sina.cn

食管癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均较高。据2020年全球癌症数据显示,全球食管癌新发病例60.4万,位居所有肿瘤的第8位;死亡病例54.4万,位居所有肿瘤的第6位;其中,一半以上的食管癌新发和死亡病例来自于中国^[1]。随着腔镜和机器人微创食管外科技术的应用发展、化疗方案的更新、免疫以及靶向治疗的加入,我国食管癌患者的生存率有了显著提高。然而,多数患者在确诊时已处于中晚期,整体预后仍然欠佳。遗传、进食习惯、吸烟、饮酒、肥胖、感染等因素是导致食管癌发生发展的常见关键因素^[2]。近年来,随着微生物组学研究的深入,越来越多的证据表明食管癌与宿主的肠道微生物群之间存在密切的关系,微生物不仅会对食管癌产生直接的作用,还可能通过影响宿主的免疫反应、代谢途径等间接方式发挥作用。其中,具核梭形杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)作为口腔和上消化道中常见的细菌,已被证实与牙周病、炎症性肠病、糖尿病、类风湿性关节炎、消化道肿瘤等多种疾病密切相关^[3-7]。具核梭形杆菌是一种革兰阴性专性厌氧菌,呈梭形,具有细胞核样结构,主要存在于口腔、肠道等部位,具有定植共聚、黏附性、致病性等主要生物学特性。此外,具核梭形杆菌产生的多种毒力因子,如外膜蛋白的 *fom A* 基因和 *rad D* 基因,以及 *fad A* 黏附蛋白、丝氨酸蛋白酶等,均可引起组织细胞破坏和机体免疫系统损伤^[8]。因此,关于具核梭形杆菌和常见疾病之间关系的探索一直是研究热点。食管癌作为我国的常见肿瘤,其与具核梭形杆菌之间的关系也备受关注。具核梭形杆菌可能通过产生某些有害代谢物如腐胺来促进食管癌细胞的恶性增殖,还可能通过调节宿主的免疫反应和炎症途径,进一步影响食管癌的发展。因此,本文对具核梭形杆菌在食管癌发展中的作用和机制,以及其在食管癌治疗反应中的研究进展进行综述,并对当前面临的挑战和未来的研究方向进行总结和展望。

1 具核梭形杆菌与食管鳞状细胞癌

食管鳞状细胞癌是世界范围内最常见的食管癌类型。近期的研究发现具核梭形杆菌与食管鳞状细胞癌的发展具有潜在的相关性。Li等^[9]采用荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测了98例食管鳞状细胞癌患者的癌组织

及对应的癌旁组织,发现癌组织中具核梭形杆菌的相对丰度高于癌旁组织($P=0.026$),具核梭形杆菌的高水平与 pT 分期($P=0.039$)和临床分期($P=0.0039$)相关;行全外显子测序和基因本体(gene ontology, GO)富集后发现,具核梭形杆菌高危突变基因主要集中在细胞周期和细胞凋亡过程正调控;将相关蛋白按蛋白结构域进行分类后发现,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)相关结构域显著富集,表明具核梭形杆菌感染可能参与EGF介导的食管鳞状细胞癌细胞的凋亡过程。值得一提的是,该研究还发现具核梭形杆菌在发生转移的肿瘤中显著富集,因此具核梭形杆菌富集程度可以作为预测食管鳞状细胞癌转移的潜在方法。Ding等^[10]收集了73份中国食管鳞状细胞癌样本进行研究,结果发现肿瘤中具核梭形杆菌的丰度高于邻近的正常组织($P<0.01$),且具核梭形杆菌的高丰度与较短的生存期相关($P<0.01$)。为了探讨其中的机制,研究团队还进行了体外实验,结果证明具核梭形杆菌可以侵入食管鳞状细胞癌细胞,侵袭后可产生高水平的腐胺,扰乱多胺代谢。多胺可以通过离子键和氢键的形式与核酸、蛋白质及含有负电荷基团的磷脂等物质结合,从而调节细胞生物学活性和功能^[11]。因此,当具核梭形杆菌扰乱了多胺代谢后,会促进食管鳞状细胞癌细胞的恶性增殖。尽管上述研究均探讨了具核梭形杆菌促进食管鳞状细胞癌发展的机制,但目前尚无明确定论。为此,Yin等^[12]对具核梭形杆菌影响食管鳞状细胞癌的相关机制进行了更深入的研究,应用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和PCR来测量食管鳞状细胞癌中的具核梭形杆菌丰度,发现与邻近组织相比,食管鳞状细胞癌组织显示出更高的具核梭形杆菌丰度;通过高通量测序发现 *CYP1A1* 是上调最显著(8倍增加)的基因,并且丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)信号通路被激活;在体外和体内实验中,发现敲低 *CYP1A1* 会使 AKT 信号失活,抑制细胞增殖,并逆转具核梭形杆菌诱导的细胞增殖效应。因此,该研究结果表明具核梭形杆菌可能通过 *CYP1A1* 基因和 AKT 信号通路来促进食管鳞状细胞癌细胞的增殖。这也提示我们,靶向具核梭形杆菌或 *CYP1A1*/AKT 信号通路可以作为治疗食管鳞状细胞癌的方法之一。Lei等^[13]也同样探索了具核梭形杆菌与食管鳞状细胞癌之间的关系,

通过 FISH 和 PCR 验证了具核梭形杆菌在食管鳞状细胞癌组织中的富集, 并且其丰度会随着食管鳞状细胞癌的进展而增加; 体内和体外实验结果显示, 具核梭形杆菌通过上调白介素-32/*PRTN3* 的表达进而激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT 信号通路来促进食管鳞状细胞癌细胞的增殖。最近, Guo 等^[14]还发现具核梭形杆菌会增加甲基转移酶样 3 介导的 N6-甲基腺苷甲基化, 从而促进食管鳞状细胞癌的增殖和转移。尽管上述研究得出的机制不尽相同, 但具核梭形杆菌主要均是通过信号通路诱导癌症相关基因的表达从而促进肿瘤的进展。此外, Nomoto 等^[15]发现具核梭形杆菌可以通过促进炎症因子的释放诱导食管鳞状细胞癌细胞的增殖。核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是细胞中重要的转录调节因子, 参与机体免疫调节、炎症反应及肿瘤等病理生理过程。该研究发现, 具核梭形杆菌可以侵入食管鳞状细胞癌细胞内, 通过上调 *NOD1* 与 *RIPK2* 基因表达, 激活 NF- κ B 信号通路, 导致食管鳞状细胞癌细胞中 NF- κ B p65 蛋白表达增加, 并使其从胞质中移位至细胞核, 增强食管鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 促进肿瘤进展。除了 NF- κ B 外, Wang 等^[16]发现在食管鳞状细胞癌组织中, 具核梭形杆菌与 CD8⁺ T 细胞上的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR) 2DL1 高表达显著相关, KIR2DL1 是自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞表面的 KIR 类的抑制性受体, 可与人类白细胞抗原 I 类分子结合从而抑制 NK 细胞活化。因此, 当具核梭形杆菌感染引起 KIR2DL1 的高表达后, 会抑制 NK 细胞的活化, 从而促进食管鳞状细胞癌细胞的增殖。

综上所述, 相关研究表明具核梭形杆菌在食管鳞状细胞癌组织中显著富集, 可以促进食管鳞状细胞癌细胞的恶性增殖。虽然其中的机制不尽相同, 但总体来说, 具核梭形杆菌主要是通过不同的信号通路诱导癌症相关基因的表达、干扰多胺代谢、促进炎症因子的释放、调控免疫微环境等来促进食管鳞状细胞癌的发展。其他如胃癌、结直肠癌方面的研究, 表明具核梭形杆菌还可以通过促进上皮间质转化进程、抑制机体抗肿瘤免疫等机制促进肿瘤的发展^[17-18]。然而, 这些机制尚未在食管鳞状细胞癌中发现。

2 具核梭形杆菌与食管腺癌

食管腺癌是食管癌的另一种主要病理类型。一系列研究表明, Barrett 食管患者的肠道微生物群改变可能会通过诱导慢性炎症等各种机制, 引发导致食管腺癌的级联反应^[19-21]。Liu 等^[22]发现具核梭形杆菌在胃食管反流病 (gastro esophageal reflux disease, GERD) 和 Barrett 食管患者中普遍存在, 但在正常食管中未被检出。Dipilato 等^[23]的研究也发现具核梭形杆菌的富集可能与 GERD 的发生相关, 并可能促进 Barrett 食管甚至食管腺癌的发生。上述学者主要针对食管腺癌的癌前病变进行研究, 未针对食管腺癌本身进行探讨。而 Barrett 等^[24]在探究微生物群与食管腺癌的关系中发现, 具核梭形杆菌在食管腺癌患者队列中显著富集, 并猜测其可通过增加肿瘤细胞增殖、免疫细胞浸润和化疗耐药性等多种机制促进食管腺癌的发生发展。类似地, Tahara 等^[25]对 27 例食管腺癌患者、22 例 Barrett 食管患者以及 67 例健康人群进行了食管胃十二指肠肠镜检查以及定量 PCR, 发现在 31.8% 的食管腺癌组织中检测到具核梭形杆菌, 而在非肿瘤性 Barrett 食管患者中则没有, 且具核梭形杆菌在食管腺癌中的富集程度与肿瘤的侵袭性相关。值得注意的是, 该研究结果与前文 Liu 等^[22]的研究结果相悖, 可能与样本量小、种族不同等因素相关。

综上所述, 具核梭形杆菌主要是通过诱导慢性炎症的发生, 促使 Barrett 食管、GERD 等疾病发展为食管腺癌。然而, 由于食管腺癌的发病率较食管鳞状细胞癌低, 因此针对具核梭形杆菌与食管腺癌之间关系的研究并不多, 期待未来有更多相关研究能为具核梭形杆菌促进食管腺癌的机制探索提供理论和实验依据。

3 具核梭形杆菌与食管癌化疗反应

食管癌患者症状不明显, 早期易发生转移, 且容易耐药, 预后较差。厘清食管癌进展和化疗及免疫耐药背后的生物学过程, 寻找新的治疗靶点势在必行。肠道微生物群在肿瘤的治疗反应中发挥着关键作用。相关研究表明, 肠道微生物群参与调节宿主对抗肿瘤治疗如化疗、免疫治疗的敏感性进而影响抗肿瘤治疗效果^[26-27]。例如, 具核梭形杆菌感染可以促进结直肠癌对化疗及免疫治疗耐药^[28]。

迄今为止,顺铂仍然是治疗食管癌的首选药物,但耐药问题严重。Liang 等^[29]采用单细胞测序和免疫组织化学对食管癌患者顺铂耐药的机制进行了研究,结果发现具核梭形杆菌感染可诱导食管癌中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 高表达,导致骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)富集,削弱机体抗肿瘤免疫力,导致顺铂治疗耐药。这提示我们,具核梭形杆菌的有效消除和 MDSCs 富集的抑制可能为食管癌提供新的治疗策略和方法。Zhang 等^[30]利用 16S rRNA 基因测序分析切除的食管癌组织样本和配对癌旁正常组织中的微生物组,发现在食管癌组织中的具核梭形杆菌显著高于癌旁正常组织;利用体外实验发现具核梭形杆菌可以侵入食管癌细胞,并诱导 DNA 损伤增加,激活 DNA 损伤反应通路,从而加速异种移植模型中的肿瘤生长,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力;同时还增强了体外和体内的化疗耐药性,推动食管癌进展和顺铂耐药。由此可见,具核梭形杆菌可作为食管癌治疗的潜在靶点。Liu 等^[31]也通过食管癌组织标本和体外实验研究了具核梭形杆菌与食管癌化疗耐药性之间的关系,发现被具核梭形杆菌感染的食管癌患者表现出较弱的化疗反应;通过透射电子显微镜和激光扫描共聚焦显微镜观察到具核梭形杆菌在食管癌细胞中的浸润和存在,还观察到具核梭形杆菌可以调节内源性 LC3 和 ATG7 表达,以及自噬体形成,从而诱导对氟尿嘧啶、顺铂和多西他赛的耐药性,而敲减 ATG7 可以逆转具核梭形杆菌诱导的化疗耐药,这为具核梭形杆菌影响食管癌化疗反应的机制研究提供了一定的实验依据。Yamamura 等^[32]运用定量 PCR 检测了 551 例食管鳞状细胞癌患者的肿瘤组织,发现高丰度的具核梭形杆菌与较短的无复发生存期相关,多因素分析显示,肿瘤内高丰度的具核梭形杆菌是新辅助化疗疗效差的独立危险因素,说明具核梭形杆菌感染会促进食管鳞状细胞癌对化疗耐药,应用抗生素治疗具核梭形杆菌感染可能会提高食管鳞状细胞癌患者的治疗反应性。

随着化疗方案的更新,食管癌患者的生存率已显著提高。然而,由于化疗耐药问题的存在,很多患者仍无法从化疗中获益。上述研究提示具核梭形杆菌可以通过降低机体免疫防御功能、诱导

DNA 损伤、诱导自噬体形成等机制导致食管癌对化疗药物的耐药,这为我们解决食管癌化疗耐药问题提供了潜在的靶点,利用抗生素如甲硝唑、克林霉素和许多 β -内酰胺类抗生素(青霉素除外,已报道其有耐药性),以及应用天青蛋白、噬菌体引导的生物治疗等消除具核梭形杆菌,可能有助于解决食管癌患者的耐药问题。

4 具核梭形杆菌与食管癌免疫治疗反应

近年来的研究数据显示,与单独的一线化疗方案相比,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合化疗可使食管癌患者获得明显的临床生存受益,目前临床上最为常用的是程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体-1(programmed death-ligand1, PD-L1)以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)相关的免疫抑制剂。然而,耐药以及不可预测治疗反应等问题使部分患者依然不能从免疫治疗中获益。最近的研究表明,具核梭形杆菌可以通过多种机制调控食管癌患者对免疫治疗的反应。

Zhang 等^[33]发现在食管癌患者中,具核梭形杆菌感染和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)浸润之间存在显著的一致性。Tregs 是具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群,在介导肿瘤免疫逃逸方面发挥重要作用。因此,研究者猜测具核梭形杆菌的慢性感染可能通过招募 Tregs 和抑制免疫反应为自身的长期定植提供有利条件。同时,Tregs 的大量富集也可能削弱免疫反应,有助于具核梭形杆菌的长期定植。最近,Li 等^[34]发现接受 PD-1 抑制剂治疗的食管癌患者的无应答组中具核梭形杆菌 DNA 富集,并且无应答组中具核梭形杆菌的血清抗体水平显著高于应答组,同时证实具核梭形杆菌可以抑制 T 细胞的增殖和细胞因子分泌。该研究还发现具核梭形杆菌的毒力因子具核梭形杆菌-Dps 可以与 PD-L1 基因启动子激活转录因子 3 结合,在转录过程中上调 PD-L1 表达,这提示我们,在开始食管癌免疫治疗之前根除瘤内具核梭形杆菌感染可能是一种重要的治疗策略。

在针对具核梭形杆菌与其他肿瘤如结直肠癌、乳腺癌的研究中,发现免疫治疗应答组与无应答组的具核梭形杆菌富集程度存在显著差异^[35-36],因此具核梭形杆菌有机会作为肿瘤免疫治疗反应

的生物标志物。在患者接受治疗之前,提前评估患者的免疫治疗反应,可以对患者实施个体化、精准化的治疗。然而,在食管癌患者中类似研究较少,期待未来会有更多针对具核梭形杆菌作为食管癌患者免疫疗效反应生物标志物的研究。

5 总结与展望

食管癌是一种严重的全球健康问题,越来越多的研究开始关注食管癌与肠道微生物群之间的关系,多项研究也表明肠道微生物群在食管癌的发生发展、治疗反应以及预后中发挥着关键作用。其中,具核梭形杆菌是与食管癌关系最为密切的微生物之一,靶向清除具核梭形杆菌可能是一种潜在的抗肿瘤治疗方式。

具核梭形杆菌可以通过多种机制促进食管癌的发生发展,也可以调节患者对化疗、免疫治疗的敏感性,这为我们利用具核梭形杆菌这个潜在靶点进行抗肿瘤治疗提供了见解和理论依据。然而,关于具核梭形杆菌诱发食管癌的机制目前并无明确论,因此,需要开展更深入的研究,以更好地进行靶点预防和治疗食管癌。另外,微生物和宿主治疗存在复杂的相互作用,未来的研究也需要深入探讨宿主因素如何影响微生物与食管癌之间的关系。总之,具核梭形杆菌与食管癌关系的研究是一个充满机遇和挑战的领域,随着研究的深入,我们有望发现新的预防和治疗方法,从而改善食管癌患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陆冰啸、龚晓宇,负责论文方案的设计和框架构建,并负责论文大部分的书写;左相曾,参与论文框架的构建,相关文献的检索,负责一部分论文的书写;吴娜、龚成树、赵娟,负责相关文献的检索,以及论文初稿的修改;李云霞、吕东津,对论文提供指导,修改稿件,以及负责校对工作。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 毛友生, 高树庚, 李印, 等. 中国食管癌研究热点和展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(4):307–311.
- [3] BLASCO –BAQUE V, GARIDOU L, POMIE C, et al. Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response[J]. Gut, 2017, 66(5):872–885.
- [4] BOONYALEKA K, OKANO T, IIDA T, et al. Fusobacterium nucleatum infection activates the noncanonical inflammasome and exacerbates inflammatory response in DSS-induced colitis[J]. Eur J Immunol, 2023, 53(11):e2350455.
- [5] CHANG Y, CHENG W, HSIAO Y, et al. Links between oral microbiome and insulin resistance: Involvement of MAP kinase signaling pathway [J]. Biochimie, 2023, 14 (Pt B):134–144.
- [6] HONG M, LI Z, LIU H, et al. Fusobacterium nucleatum aggravates rheumatoid arthritis through FadA-containing outer membrane vesicles[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(5):798–810.
- [7] 贾哲, 吴晓滨. 肠道微生物群在肿瘤中的作用和机制研究进展[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15 (2):160–165..
- [8] 郭杨, 张玉杰, 肖水清. 具核梭杆菌生物学特性及检测手段的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2012, 39 (6): 770–774.
- [9] LI Z, SHI C, ZHENG J, et al. Fusobacterium nucleatum predicts a high risk of metastasis for esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Microbiol, 2021, 21 (1):301.
- [10] DING N, CHENG Y, LIU H, et al. Fusobacterium nucleatum Infection Induces Malignant Proliferation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell by Putrescine Production[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0275922.
- [11] MILLER-FLEMINHG L, OLIN-SANDOVAL V, CAMPBELL K, et al. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell[J]. Mol Biol, 2015, 427(21): 3389–3406.
- [12] YIN H, ZHANG J, ZHANG H, et al. Fusobacterium nucleatum promotes proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma via AHR/CYP1A1 signalling [J]. Febs J, 2023, 90(3):837–854.
- [13] 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, 14(6):2414–2428.
- [14] GUO S, CHEN F, LI L, et al. Intracellular Fusobacterium nucleatum infection increases METTL3-mediated m6A methylation to promote the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Adv Res, 2024,

- 61:165–178.
- [15] NOMOTO D, BABA Y, LIU Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- κ B pathway [J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 59–67.
- [16] WANG X, LIU Y, LU Y, et al. Clinical impact of Fn-induced high expression of KIR2DL1 in CD8 T lymphocytes in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):51–62.
- [17] DESHPANDE NP, RIORDAM SM. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease [J]. *Microbiome*, 2018, 6:227.
- [18] SHANG F, LIU H. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(3):71–81.
- [19] PETKEVICIUS V, LEHR K, KUPCINSKAS J, et al. *Fusobacterium nucleatum*: Unraveling its potential role in gastric carcinogenesis [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 30(35):3972–3984.
- [20] YANG L, LU X, NOSSA CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137:588–597.
- [21] BLACKETT KL, SIDDHI SS, CLEARY S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37:1084–1092.
- [22] 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.
- [23] DIPILATO V, FRESCHI G, RINGRESSI MN, et al. The esophageal microbiota in health and disease [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2016, 1381(1):21–33.
- [24] BARRETT M, ELLIOTT J, HANDC, et al. 496 the inflammatory –metaplasia –dysplasia –oesophageal adenocarcinoma sequence: the role of the microbiome [J]. *Dis Esophagus*, 2020, 33(Supple 1):48–49.
- [25] TAHARA T, SHIJIMAYA T, YAMAZAKI J, et al. *Fusobacterium* Detected in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Tissues [J]. *Cancer Invest*, 2024, 42(6):469–477.
- [26] PENG Z, CHENG S, KOU Y, et al. The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1251–1261.
- [27] 陆冰啸, 龚晓宇, 邓杰, 等. 肠道微生物群在食管癌中的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(1):103–110.
- [28] JIANG S, XIE Y, XIAO X, et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(5):781–797.e9.
- [29] LIANG M, LIU Y, ZHANG Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces MDSCs enrichment via activation the NLRP3 inflammasome in ESCC cells, leading to cisplatin resistance [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):989–1003.
- [30] ZHANG J, ZHANG D, YIN H, 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.
- [31] LIU Y, BABA Y, ISHIMOTO T, et al. *Fusobacterium nucleatum* confers chemoresistance by modulating autophagy in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Brit J Cancer*, 2021, 124(5):963–974.
- [32] YAMAMURA K, IZUMI D, KANDIMALLA R, et al. Intratumoral *Fusobacterium nucleatum* levels predict therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6170–6179.
- [33] ZHANG N, LIU Y, 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.
- [34] LI Y, XING S, CHEN F, et al. Intracellular *Fusobacterium nucleatum* infection attenuates antitumor immunity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5788.
- [35] GAO Y, BI D, XIE R, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer [J]. *Signal Transduct Tar*, 2021, 6(1):398.
- [36] LITTLE A, TANGNEY M, TUNNEY MM, et al. *Fusobacterium nucleatum*: a novel immune modulator in breast cancer? [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e15.

收稿日期:2024-10-31