

牙周炎与结直肠癌关联的研究进展

吴泳泓, 邓杰琳, 王萍*

重庆医科大学附属第一医院口腔科, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

结直肠癌一种在全球发病率及死亡率均靠前的恶性肿瘤, 肠道菌群失调、慢性炎症微环境和其发生发展密切相关。近年来, 常见的慢性口腔炎症性疾病——牙周炎被证实与全身多种疾病存在相互关联。在口腔-肠道轴的理论的指导下, 牙周炎-炎性肠病、牙周炎-胃肠道恶性肿瘤、特别是与结直肠癌的相关性方面的研究受到了人们的高度关注。牙周炎可能通过口腔菌群易位、全身低度炎症状态及免疫调控机制增加结直肠癌的患病风险。本文系统地总结了牙周炎和其特征病原菌影响结直肠癌发生发展的流行病学证据及可能的分子机制。我们认为, 牙周炎是结直肠癌的潜在危险因素, 保持良好的口腔卫生可能对结直肠癌的预防以及辅助治疗具有一定的积极意义。

关键词

牙周炎, 结直肠癌, 具核梭杆菌, 龈卟啉单胞菌, 腔-肠轴

Research Progress on the Association between Periodontitis and Colorectal Cancer

Yonghong Wu, Jielin Deng, Ping Wang*

Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

Abstract

Colorectal cancer ranks among the leading malignant tumors globally in terms of both incidence and mortality, with its development closely linked to gut microbiota dysbiosis and chronic

*通讯作者。

inflammatory microenvironments. In recent years, periodontitis—a common chronic inflammatory oral disease—has been demonstrated to be interconnected with various systemic conditions. Guided by the oral-gut axis theory, research on the associations between periodontitis and inflammatory bowel disease, periodontitis and gastrointestinal malignancies—particularly colorectal cancer (CRC)—has garnered significant attention. Periodontitis may elevate CRC risk through oral microbiota translocation, systemic low-grade inflammation, and immune regulatory mechanisms. This paper aims to systematically review the epidemiological evidence and potential molecular mechanisms by which periodontitis and its characteristic pathogens influence the development of colorectal cancer. Existing research indicates that periodontitis is a potential risk factor for colorectal cancer, and maintaining good oral hygiene may hold significance for the prevention and adjunctive treatment of this disease.

Keywords

Periodontitis, Colorectal Cancer, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, Gut-Brain Axis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周炎是一种主要由菌斑生物膜引起,受局部因素(如牙石、牙合创伤、口呼吸等不良习惯)和全身因素(如遗传因素、内分泌、精神压力等)影响的慢性炎性疾病[1]。牙周炎不仅可导致牙周组织进行性破坏最终牙齿脱落的局部危害。更可作为感染灶,使口腔细菌及其代谢产物进入血液循环播散至全身,进而诱发全身持续性低度炎症状态[2]。大量研究证实这种炎症状态与多种系统性疾病密切相关,如心血管疾病、2型糖尿病、类风湿性关节炎、胃肠道肿瘤等[3][4]。

结直肠癌是一种全球发病率及死亡率均靠前的恶性肿瘤[5]。结直肠癌的发生发展受到遗传因素、生活方式、慢性炎症状态以及肠道微生物组紊乱等多种因素影响。近年来,随着微生物组学研究的进展,肠道菌群失调在结直肠癌发生发展中的作用逐渐被重视[6]。口腔和肠道是人体中两个重要的微生物栖息地,它们之间存在多种功能相关的微生物介导的动态交流,这也可能是口腔疾病影响远端肠道健康的生物学基础——“口腔-肠道轴”。口腔菌群可通过吞咽或血行途径进入肠道,成为肠道微生物的重要外源来源之一[7]。而受到口腔菌群入侵的肠道菌群原有的组成发生改变,菌群的变化可能间接影响肿瘤微环境或直接产生毒素进一步促进肿瘤的发生发展[8]。

因此,本文将从流行病学证据、牙周炎引起的全身低度炎症状态、牙周炎相关细菌的潜在作用机制、口腔-胃肠轴的研究进展等方面,对牙周炎与结直肠癌之间的关联进行系统性综述,以期理解牙周炎影响结直肠癌提供更全面的视角。

2. 正文

2.1. 牙周炎与结直肠癌的相关性

Shi YT 等人用结扎法诱导 AOM/DSS 诱导的结直肠癌小鼠组以及自发性结直肠癌小鼠组致牙周炎。结扎法相对于口服细菌和局部注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)法或牙龈卟啉单胞菌法(*Porphyromonas gingivalis*)产生牙周组织显著损失所需时间更短,更有利于观察宿主反应[9]。实验结果提示,采用结扎法

诱导的小鼠牙周炎导致 AOM/DSS 诱导的结直肠癌小鼠的肿瘤数量、大小以及肿瘤负荷增加[10]。与对照组相比,牙周炎组小鼠的结直肠癌恶性程度更高。在自发性结直肠癌小鼠组中,同样观察到结扎法诱导的牙周炎小鼠小肠腺瘤和大腺瘤瘤体增加,且牙周炎组织损伤更加严重。此外,还发现结扎诱导小鼠牙周炎组中肠道微生物组的 OTU 丰度增加,这一证据表明,口腔微生物群可能会影响结直肠癌部位的微生物群的稳态。

Federica Di Spirito 等人用 Leader Gene Approach (先导基因)的生物信息学方法从基因层面探索牙周炎和结直肠癌的潜在关系[11]。他们通过计算机模拟赋予每个基因加权连接数(Weighted Number of Links)值,并根据赋值分来进行分组,认为得分最高组中的基因为先导基因,为连接牙周炎和结直肠癌的潜在基因。WNL 值最高簇(Cluster A)中共包含 12 个基因: CBL、CTNNB1、FOS、GRB2、IL1B、IL4、IL6、IL10、JUN、PIK3CA、PIK3R1 和 RELA。其中,基因 PIK3CA 是编码磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)的催化亚基,基因 PIK3R1 是编码 PI3K 的调控亚基,二者构成 PI3K 酶复合物的核心成分。在 PI3K-Akt 信号通路中,PI3K 负责将细胞外信号传导入细胞内,以激活下游 Akt (蛋白激酶 B)来调节细胞增殖、存活、代谢、迁移以及血管生成[12]。原癌基因 FOS 与 JUN 分别编码转录因子 c-Fos 和 c-Jun。当转录因子 c-Fos 和 c-Jun 单独存在时各自活性弱,当二者通过异二聚化组成 Activator Protein-1 (AP-1)复合物后能够识别并结合 DNA 上的特定序列段(如存在于靶基因的启动子或者增强子区域的 TRE)来促进或抑制靶基因的转录,进而参与肿瘤的发生、免疫调控[13][14]。IL1B、IL4、IL6 和 IL10 等基因则提示慢性炎症驱动癌症这一经典通路[15]。CTNNB1 能够编码 β -catenin (β -连环蛋白),该蛋白一般存在于细胞膜上能够维持细胞膜结构完整以及参与细胞的黏附功能,在细胞质及细胞核中一般含量较少。当 CTNNB1 异常表达或 Wnt 信号通路激活时细胞质和细胞核中的 β -catenin 升高,激活下游基因参与细胞增殖、分化、肿瘤发生[16]。这些先导基因提示牙周炎与结直肠癌在遗传学上的关联是多通路且复杂的。

Kun Xuan 等人收集了 634,744 名患者进行了 meta 分析得出:牙周病患者患结直肠癌的风险与口腔健康患者相比高出 21% (95%CI, [1.06, 1.38], $I^2 = 83.9%$) [6]。虽然该 meta 分析异质性较高,但敏感性分析证实了结果具有一定稳定性,且未发现发表偏倚。A. Idrissi Janati 等人将 348 例病例分为牙周炎阳性组和阴性组,发现牙周炎阳性病例组中结直肠癌的诊断率与阴性组相比为 1.45 [17]。

近来更多的前瞻性队列研究进一步支持了牙周炎可能增加结直肠癌患病风险这一结论。Fatemeh Momen-Heravi 等人对超过 7 万名护士进行长期随访发现牙周炎病史与结直肠癌患病增加显著相关,尤其是远端结肠癌风险更高[18]。同年,有一项基于女性人群的研究也表明,牙齿缺失数量与结直肠癌患病呈正相关[19]。这些研究都校正了吸烟、饮酒、BMI、饮食结构等混杂因素。他们都认为牙周炎是结直肠癌的独立危险因素。

除流行病学证据外,近年来有不少学者指出在患牙周炎的部位 Th-17 细胞高度活化[20],激活的 Th17 细胞能促进炎症因子 IL-17、IL-6、IL-23 的分泌,这些炎症因子可通过血液途径播散全身,引起全身低度炎症状态[21]。牙周炎患者与口腔健康人群相比,血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)等炎症标志物升高[22][23],这些炎症因子与结直肠癌风险增加相关[24]。牙周炎导致的系统性炎症可能是另一连接两者的潜在路径。

此外,有研究指出,某些牙周炎易感的遗传因素也会增加结直肠癌的易感性(如 IL1 基因簇的多态性)[25]。IL1 基因簇主要产生与炎症反应相关的蛋白,这些蛋白影响炎症反应的强度和持续时间,若该簇基因出现异常,可能导致炎症反应过强[26]。而慢性炎症过程是牙周炎与结直肠共享的发病途径。尽管关于遗传易感性方面的研究有限,但提示两者在遗传层面可能存在关联。

综上,流行病学证据、宿主遗传和牙周炎导致的全身低度炎症状态等均指向牙周炎可能增加结直肠癌的患病风险,为进一步探讨二者的潜在联系机制奠定了基础。

2.2. 牙周炎相关细菌对结直肠癌的影响

人体内存在许多微生物群，他们和人体共生存在。这些微生物群帮助人体完成许多生理功能来维持体内外平衡，例如协助调节免疫系统、抵御病原微生物、促进营养吸收和化学物质的转化。从人体解剖位置来说，口腔和结肠相距较远，但两者局部都有数量庞大，种类繁多的微生物群定植。现有研究认为口腔和胃肠道中不同的微生物群及其代谢产物能够通过迁移、调节代谢以及传递信号等多途径互相作用，这种跨部位的生物联系即为“口腔-肠道轴”[7]。在患牙周炎部位，口腔菌群失调可导致短链脂肪酸、多胺、硫化物及脂多糖等代谢物的异常增多，这些分子能够通过调节肠道上皮屏障、影响局部免疫反应以及改变肠道微环境而促进肿瘤发生。此外，牙周屏障功能受损，口腔细菌能够通过血行(如菌血症)和肠内途径(如吞咽)实现迁移，定植于远端结肠诱发或加重局部炎症状态，这一过程被认为是牙周炎影响肠道疾病的主要环节[27][28]。在这一过程中特定细菌，牙周炎的主要致病菌即具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)和牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)被认为是能够远距离定植并驱动疾病的关键病原体[29][30]。因此，口腔微生态失衡不仅通过细菌本身的迁移影响肠道，也可能通过其代谢产物的系统性扩散改变肠道微环境。本文主要论述牙周致病菌具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌可能影响结直肠癌的机制。

2.2.1. 具核梭杆菌

具核梭杆菌是牙周炎龈下菌群失调最具代表的致病菌之一，是一种普遍存在于口腔的革兰氏阳性厌氧菌。该菌包含多个亚种，如具核梭杆菌、舟形梭杆菌、动物梭杆菌、坏死梭杆菌、俄罗斯梭杆菌、溃疡梭杆菌和小梭杆菌等，其中以具核梭杆菌与舟形梭杆菌的致病性最强。

Mara Roxana Rubinstein 等人利用体外癌症进展模型，结果提示具核梭杆菌能在不影响癌前腺瘤细胞的前提下促进结直肠癌细胞的生长。其主要致病机制可能为：(1) FadA 粘附素介导的侵袭：具核梭杆菌表面表达的 FadA 蛋白可特异性与宿主上皮细胞和内皮细胞上的 E-钙黏蛋白结合，是实现细菌粘附与侵袭的关键第一步。FadA 与钙黏蛋白共定位，使得钙黏蛋白从细胞-细胞连接处移开，增加了内皮的通透性，从而使细菌得以穿过内皮屏障[30]。(2) Fap2 凝集素实现的肿瘤靶向富集与免疫逃逸：Fap2 凝集素是一种能够识别特定糖类结构以及结合特定细胞受体的存在于具核梭杆菌表面的外膜蛋白。在结直肠癌细胞表面 Gal-GalNAc (Galactose-N-acetylgalactosamine)糖链高表达，Fap2 可识别并与该结构结合，使得细菌在肿瘤组织上富集。同时，Fap2 还能够特异性结合 TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains)——免疫细胞上的抑制性受体，来降低 NK 细胞和 T 细胞的活性，帮助肿瘤细胞免疫逃避[31]。(3) AI-2 信号分子的调控：具核梭杆菌产生的 AI-2 分子是细菌间和菌群间交流的信号分子，受 luxS 基因调控，能够改变生物膜的组成及结构，进而影响致病性。除可调控细菌内部外，还能够通过宿主细胞内的 β -catenin 信号通路，促进结直肠癌细胞的增殖和侵袭。(4) 加重炎症反应：在免疫细胞和上皮细胞的细胞膜上存在一种受体蛋白 TLR4 在与革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)接触后被激活。激活的 TLR4 大量募集 MyD88 来触发 NF- κ B 通路，产生大量炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β ，加重局部炎症状态，改变肿瘤微环境，利于肿瘤的发展和侵袭。TLR4/MyD88/NF- κ B 信号的激活已被证实在结直肠癌发生中起着重要作用[32]。(5) 免疫逃逸：Treg 细胞是一类发挥免疫抑制功能的 T 细胞亚群，正常情况下可以防止免疫系统过分作用损伤组织、避免机体对自身抗原发生免疫反应。有研究表明具核梭杆菌侵入的肿瘤组织中 Treg 细胞大量增加，降低了效应 T 细胞和 NK 细胞的活性帮助癌细胞免疫逃逸[33]。(6) 促进肿瘤细胞迁移与侵袭：基质金属蛋白酶可以分解细胞外基质和基底膜的酶，在肿瘤向周围侵袭时发挥重要作用。具核梭杆菌可上调 MMP-9、MMP-13 等基质金属蛋白酶，促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。(7) 影响化疗敏感性：在细胞处于营养缺乏、缺氧或化疗等刺激状态下，会将受损或不需要的细胞成分包裹在双层膜结构的自噬体中，通过与溶酶体融合分解“多余”的细胞结构形成可再次利用的氨基酸、脂肪酸等。具核梭杆菌

能通过激活 TLR4-MyD88 相关信号通路,进一步调控 ULK1、ATG7、LC3-II 等自噬关键分子的表达,导致结直肠癌细胞对常用化疗药物 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂耐药[34]。(8) 直接诱导癌细胞:淋巴细胞抗原 6 复合物 A (LY6A)点可被具核梭杆菌特异性激活,而过度增殖,最终转变为肿瘤干细胞[35]。这些研究提示具核梭杆菌不仅参与肿瘤发生,还可能影响肿瘤治疗效果[36]。

2.2.2. 牙龈卟啉单胞菌

有动物与细胞模型提示牙龈卟啉单胞菌在结直肠癌的发生发展中起一定的作用。Xi Wang 等人通过小鼠模型发现,结直肠癌预后不良与牙龈卟啉单胞菌感染有关[29]。牙龈卟啉单胞菌的感染增加了 ApcMin/+小鼠模型中结直肠癌的肿瘤数量和肿瘤体积,还增加了原位直肠癌和皮下癌模型中肿瘤的生长。此外,暴露于牙龈卟啉单胞菌的小鼠的原位肿瘤表现出肿瘤浸润性髓系细胞募集和促炎特征,提示牙龈卟啉单胞菌可能通过募集肿瘤浸润性髓系细胞、塑造促炎微环境以及激活 NLRP3 炎症小体发挥作用。Mu W 等人建立了牙龈卟啉单胞菌侵袭结直肠癌细胞的急性感染模型,发现该菌可在感染后数小时内粘附并侵入宿主细胞,侵入后显著促进结直肠癌细胞增殖[37]。近年来研究进一步揭示了牙龈卟啉单胞菌的其他促癌机制:(1) gingipains 降解宿主免疫蛋白:gingipains 是牙龈卟啉单胞菌产生的具有蛋白水解活性的一类半胱氨酸蛋白酶,能够特异性降解多种免疫蛋白,如免疫球蛋白(如 IgG 和 IgA)和补体蛋白(C3 和 C5),来削弱机体的免疫监视作用[38]。(2) 激活促癌信号通路:PI3K/Akt 是一条经典的细胞内信号转导通路,主要起到促进细胞增殖、抑制凋亡、增强葡萄糖摄取和糖酵解。STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)是一种转录因子,激活后可进入细胞核中调控基因表达。在肿瘤中上述两条通路常被异常激活,导致肿瘤细胞无限增殖,促进扩散。有研究表明牙龈卟啉单胞菌可通过激活上述信号通路,促进肿瘤细胞增殖以及抗凋亡[39]。(3) 破坏肠道屏障:ZO-1 (Zonula Occludens-1)位于细胞膜内侧能将跨膜紧密连接蛋白(如 Occludin)和细胞骨架连接在一起。有研究表明牙龈卟啉单胞菌可以通过降低 ZO-1 的表达来降低连接的稳定增加通透性,或直接降低 Occludin 的表达直接增加屏障的通透性。上皮屏障的破坏不仅有利于细菌的侵入还会加重局部炎症改变肿瘤微环境[40]。(4) 与其他致癌菌协同作用: pks+ 大肠杆菌是一种携带 pks 基因簇的大肠杆菌菌株,可以分泌基因毒素 colibactin 直接作用于 DNA 导致 DNA 双链断裂。牙龈卟啉单胞菌可以通过炎症效应和免疫抑制来放大 colibactin 的效应,增加结直肠癌的发生风险[41]。可见牙龈卟啉单胞菌可能通过不同的途径促进结直肠癌的发生发展。

3. 讨论

本文从流行病学证据、微生物学证据和可能的分子机制等方面综述了牙周炎和结直肠癌可能存在的关联[7]。现有研究结果显示两者可能在微生物群落改变、分子信号通路激活、免疫微环境调控等方面存在复杂的联系[8]。

在流行病学方面,已有多项研究报道牙周炎与结直肠癌之间存在相关性。尽管当前能够直接证明牙周炎和结直肠癌有明确因果关系的证据缺乏,但近年来的前瞻性队列研究发现在剔除吸烟、饮酒、体重指数(BMI)以及饮食结构等混杂因素的影响后,牙周炎仍然是结直肠癌的独立危险因素[18]。除此之外,一些研究还发现牙周炎可导致全身性系统炎症状态[23]。与健康人群相比,牙周炎患者中 C 反应蛋白和 IL-6 等炎症指标明显增高[22],而这些炎症因子的增加与结直肠癌风险升高密切相关[24],但目前尚无临床研究直接证实牙周治疗后 C 反应蛋白及 IL-6 的降低能降低结直肠癌的患病风险。由此提出牙周炎可能通过引发的系统性炎症反应这一途径参与肿瘤的发生发展[15]。

在机制方面,已有多项实验发现具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌是结直肠癌组织中明显增加的重要致病菌[42]。有相关研究提出,具核梭杆菌可以通过黏附素介导的侵袭、炎症通路激活、免疫调节和基质降

解等方式促进肿瘤发生发展[30] [32] [35] [43]。同样有研究指出, 牙龈卟啉单胞菌可利用 gingipains 破坏宿主的免疫蛋白、激活促癌信号通路、破坏肠道屏障结构, 与其他致癌菌共同促进肿瘤发展[29] [44]。由此可见, 口腔致病菌可能是联系牙周炎与结直肠癌的重要中介[27] [28] [45]。

此外, 近几年对于口腔和肠道菌群之间联系的探索较多。口腔菌群会随食物的吞咽作用不断被输送到肠道中, 因而也是肠道外源性菌群组成中的重要组成部分之一[46]。有部分研究结果表明结直肠癌患者的口腔菌群与肿瘤组织菌群存在一定的一致性, 说明口腔菌群或会参与到肿瘤的微环境中去[41]; 同时, 还有不少的证据认为宿主遗传也是一重要因素, 与牙周炎相关的一些遗传位点同样可能会对结直肠癌的风险有一定的影响[25]。

尽管目前关于牙周炎与结直肠癌相关性的部分证据提示二者有关联, 但仍然还存在一定不足之处: 一是多数为观察性研究, 仍不能完全排除混杂因素; 二是牙周炎相关口腔细菌如何进入肠腔定植及其致病的菌株类型及作用、菌群间是否存在协同作用仍有待研究; 三是牙周炎引发的全身性炎症状态是否参与结直肠癌的发生尚无定论。

综上, 牙周炎可能通过口腔致病菌易位、系统性炎症反应和宿主免疫调控等多种途径促进结直肠癌的发生与发展。今后还需要更多的相关的机制研究和前瞻性临床研究证明两者的确切关系, 为将牙周治疗用于预防或辅助治疗结直肠癌提供更有力的证据。

4. 总结展望

目前流行病学、微生物动态交流、分子通路的交集等多方面均表明牙周炎与结直肠癌有一定的关联性。具有核心作用的“桥梁菌”具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌, 可通过直接定植、免疫调节、信号通路等多途径影响结直肠癌的发展过程。未来的研究可以围绕以下几个方面开展: ① 开展大规模的前瞻性队列研究, 探索牙周炎是否会导致结直肠癌的发生; ② 进一步探究口腔病原体是如何进入到肠道、如何定居于肠道及与肠道局部微环境的相互作用等; ③ 除了细菌易位以外, 探索牙周炎相关全身性炎症状况在牙周炎——结直肠癌发病过程中所起到的作用; ④ 尝试做干预性的临床实验来考察牙周治疗对于结直肠癌一级预防以及作为辅助性治疗方法的有效性。把口腔健康管理纳入结直肠癌的防控体系中, 渐次地形成口腔科与消化内科、肿瘤科等多学科协作模式, 也许可以另辟蹊径来防治结直肠癌。

参考文献

- [1] 孟焕新. 牙周病学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] Bui, F.Q., Almeida-da-Silva, C.L.C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., *et al.* (2019) Association between Periodontal Pathogens and Systemic Disease. *Biomedical Journal*, **42**, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- [3] Kwon, T., Lamster, I.B. and Levin, L. (2021) Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, **71**, 462-476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
- [4] Hajishengallis, G. and Chavakis, T. (2021) Local and Systemic Mechanisms Linking Periodontal Disease and Inflammatory Comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- [5] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [6] Xuan, K., Jha, A.R., Zhao, T., Uy, J.P. and Sun, C. (2020) Is Periodontal Disease Associated with Increased Risk of Colorectal Cancer? A Meta-Analysis. *International Journal of Dental Hygiene*, **19**, 50-61. <https://doi.org/10.1111/idh.12483>
- [7] Janney, A., Powrie, F. and Mann, E.H. (2020) Host-Microbiota Maladaptation in Colorectal Cancer. *Nature*, **585**, 509-517. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2729-3>
- [8] Wong, S.H. and Yu, J. (2019) Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 690-704. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0209-8>

- [9] Lin, P., Niimi, H., Ohsugi, Y., Tsuchiya, Y., Shimohira, T., Komatsu, K., *et al.* (2021) Application of Ligature-Induced Periodontitis in Mice to Explore the Molecular Mechanism of Periodontal Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8900. <https://doi.org/10.3390/ijms22168900>
- [10] Shi, Y.T., He, J.M., Tong, Z.A., Qian, Y.J., Wang, Q.W., Jia, D.J.C., *et al.* (2023) Ligature-induced Periodontitis Drives Colorectal Cancer: An Experimental Model in Mice. *Journal of Dental Research*, **102**, 689-698. <https://doi.org/10.1177/00220345231158269>
- [11] Di Spirito, F., Toti, P., Pilone, V., Carinci, F., Lauritano, D. and Sbordone, L. (2020) The Association between Periodontitis and Human Colorectal Cancer: Genetic and Pathogenic Linkage. *Life*, **10**, Article 211. <https://doi.org/10.3390/life10090211>
- [12] Courtney, K.D., Corcoran, R.B. and Engelman, J.A. (2010) The PI3K Pathway as Drug Target in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.3641>
- [13] Eferl, R. and Wagner, E.F. (2003) AP-1: A Double-Edged Sword in Tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 859-868. <https://doi.org/10.1038/nrc1209>
- [14] Shaulian, E. and Karin, M. (2002) AP-1 as a Regulator of Cell Life and Death. *Nature Cell Biology*, **4**, E131-E136. <https://doi.org/10.1038/ncb0502-e131>
- [15] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [16] Clevers, H. and Nusse, R. (2012) Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. *Cell*, **149**, 1192-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>
- [17] Idrissi Janati, A., Karp, I., Latulippe, J., Charlebois, P. and Emami, E. (2022) Periodontal Disease as a Risk Factor for Sporadic Colorectal Cancer: Results from COLDENT Study. *Cancer Causes & Control*, **33**, 463-472. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01541-y>
- [18] Momen-Heravi, F., Babic, A., Tworoger, S.S., Zhang, L., Wu, K., Smith-Warner, S.A., *et al.* (2016) Periodontal Disease, Tooth Loss and Colorectal Cancer Risk: Results from the Nurses' Health Study. *International Journal of Cancer*, **140**, 646-652. <https://doi.org/10.1002/ijc.30486>
- [19] Nwizu, N.N., Marshall, J.R., Moysich, K., Genco, R.J., Hovey, K.M., Mai, X., *et al.* (2017) Periodontal Disease and Incident Cancer Risk among Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **26**, 1255-1265. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0212>
- [20] Atarashi, K., Tanoue, T., Ando, M., Kamada, N., Nagano, Y., Narushima, S., *et al.* (2015) Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*, **163**, 367-380. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>
- [21] Kaymaz, K. and Beikler, T. (2019) Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3394. <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
- [22] D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P.M., Ready, D., *et al.* (2004) Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection Is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *Journal of Dental Research*, **83**, 156-160. <https://doi.org/10.1177/154405910408300214>
- [23] Hajishengallis, G. (2014) Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 30-44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- [24] Li, Y., Luo, Y., Ran, Y., Lu, F. and Qin, Y. (2025) Biomarkers of Inflammation and Colorectal Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1514009. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1514009>
- [25] Shungin, D., Haworth, S., Divaris, K., Agler, C.S., Kamatani, Y., Keun Lee, M., *et al.* (2019) Genome-Wide Analysis of Dental Caries and Periodontitis Combining Clinical and Self-Reported Data. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2773. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10630-1>
- [26] Kornman, K.S., Crane, A., Wang, H., Giovine, F.S.d., Newman, M.G., Pirk, F.W., *et al.* (1997) The Interleukin-1 Genotype as a Severity Factor in Adult Periodontal Disease. *Journal of Clinical Periodontology*, **24**, 72-77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb01187.x>
- [27] Koliarakis, I., Messaritakis, I., Nikolouzakis, T.K., Hamilos, G., Souglakos, J. and Tsiaoussis, J. (2019) Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4146. <https://doi.org/10.3390/ijms20174146>
- [28] Flemer, B., Warren, R.D., Barrett, M.P., Cisek, K., Das, A., Jeffery, I.B., *et al.* (2017) The Oral Microbiota in Colorectal Cancer Is Distinctive and Predictive. *Gut*, **67**, 1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
- [29] Wang, X., Jia, Y., Wen, L., Mu, W., Wu, X., Liu, T., *et al.* (2021) *Porphyromonas gingivalis* Promotes Colorectal Carcinoma by Activating the Hematopoietic NLRP3 Inflammasome. *Cancer Research*, **81**, 2745-2759. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-3827>

- [30] Rubinstein, M.R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G. and Han, Y.W. (2013) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via Its Fada Adhesin. *Cell Host & Microbe*, **14**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>
- [31] Abed, J., Emgård, J.E.M., Zamir, G., Faroja, M., Almogy, G., Grenov, A., et al. (2016) Fap2 Mediates *Fusobacterium nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host & Microbe*, **20**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.006>
- [32] Kostic, A.D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J.N., Gallini, C.A., Michaud, M., et al. (2013) *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host & Microbe*, **14**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.007>
- [33] Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M., et al. (2015) Binding of the Fap2 Protein of *Fusobacterium nucleatum* to Human Inhibitory Receptor TIGIT Protects Tumors from Immune Cell Attack. *Immunity*, **42**, 344-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>
- [34] Zhang, S., Yang, Y., Weng, W., Guo, B., Cai, G., Ma, Y., et al. (2019) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to 5-Fluorouracil by Upregulation of BIRC3 Expression in Colorectal Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0985-y>
- [35] Wang, Q., Hu, T., Zhang, Q., Zhang, Y., Dong, X., Jin, Y., et al. (2025) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Cancer through Neogenesis of Tumor Stem Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e181595. <https://doi.org/10.1172/jci181595>
- [36] Mesa, F., Mesa-López, M.J., Egea-Valenzuela, J., Benavides-Reyes, C., Nibali, L., Ide, M., et al. (2022) A New Comorbidity in Periodontitis: *Fusobacterium nucleatum* and Colorectal Cancer. *Medicina*, **58**, Article 546. <https://doi.org/10.3390/medicina58040546>
- [37] Mu, W., Jia, Y., Chen, X., Li, H., Wang, Z. and Cheng, B. (2020) Intracellular *Porphyromonas gingivalis* Promotes the Proliferation of Colorectal Cancer Cells via the MAPK/ERK Signaling Pathway. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 584798. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.584798>
- [38] Xu, W., Zhou, W., Wang, H. and Liang, S. (2020) Roles of *Porphyromonas gingivalis* and Its Virulence Factors in Periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **120**, 45-84.
- [39] Lamont, R.J., Koo, H. and Hajishengallis, G. (2018) The Oral Microbiota: Dynamic Communities and Host Interactions. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- [40] Kato, T., Yamazaki, K., Nakajima, M., Date, Y., Kikuchi, J., Hase, K., et al. (2018) Oral Administration of *Porphyromonas gingivalis* Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *mSphere*, **3**, e00460-18. <https://doi.org/10.1128/msphere.00460-18>
- [41] Dejea, C.M., Wick, E.C., Hechenbleikner, E.M., White, J.R., Mark Welch, J.L., Rossetti, B.J., et al. (2014) Microbiota Organization Is a Distinct Feature of Proximal Colorectal Cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 18321-18326. <https://doi.org/10.1073/pnas.1406199111>
- [42] Castellarin, M., Warren, R.L., Freeman, J.D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., et al. (2011) *Fusobacterium nucleatum* Infection Is Prevalent in Human Colorectal Carcinoma. *Genome Research*, **22**, 299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
- [43] Rubinstein, M.R., Baik, J.E., Lagana, S.M., Han, R.P., Raab, W.J., Sahoo, D., et al. (2019) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Colorectal Cancer by Inducing Wnt/ β -Catenin Modulator Annexin A1. *EMBO Reports*, **20**, Article No. EMBR201847638. <https://doi.org/10.15252/embr.201847638>
- [44] Gao, S., Li, S., Ma, Z., Liang, S., Shan, T., Zhang, M., et al. (2016) Presence of *Porphyromonas gingivalis* in Esophagus and Its Association with the Clinicopathological Characteristics and Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Infectious Agents and Cancer*, **11**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0049-x>
- [45] Zhang, X., Chen, Y., Xia, Y., Lin, S., Zhou, X., Pang, X., et al. (2025) Oral Microbiota in Colorectal Cancer: Unraveling Mechanisms and Application Potential. *Life Sciences*, **365**, Article ID: 123462. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123462>
- [46] Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Hein, R., Schmidt, T.M. and Kamada, N. (2020) The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *Journal of Dental Research*, **99**, 1021-1029. <https://doi.org/10.1177/0022034520924633>