

# 牙周炎和胰腺癌关联机制的最新进展

邓杰琳, 吴泳泓, 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3日

## 摘要

牙周炎是一种常见的慢性感染性炎症疾病, 不仅会危害口腔健康, 还和多种全身性病变存在密切联系。近年来流行病学研究以及机制探讨都揭示, 牙周炎跟胰腺癌之间具有显著相关性, 这为胰腺癌早期预警、诊断及干预提供了新视角。胰腺癌是恶性程度高且预后极差的肿瘤, 其早期诊断面临着比较大的挑战, 而且治疗耐受性较强, 使得患者五年生存率始终处于较低水平。本文对近十年来牙周炎与胰腺癌关联机制研究成果做系统性梳理, 着重分析牙周炎在胰腺癌发生发展过程中的具体作用, 并且展望牙周医学在胰腺癌诊疗领域的潜在应用价值。研究目的是为牙周炎相关标志物及牙周治疗应用于胰腺癌早期诊断、预后及治疗策略制定提供创新性思路。

## 关键词

牙周炎, 胰腺癌, 研究进展, 口腔菌群

# Periodontitis and Pancreatic Cancer: Recent Advances in Mechanisms of Association

Jielin Deng, Yonghong Wu, Ping Wang\*

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

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 3, 2026

## Abstract

Periodontitis is a common chronic inflammatory infection, which not only affects oral health, but also is related to many systemic diseases. In recent years, more and more epidemiological and mechanism studies have found that there is a strong correlation between periodontitis and pancreatic cancer, which provides a new idea for early warning, diagnosis and intervention of pancreatic cancer. Pancreatic cancer is a highly malignant tumor, which is difficult to find and treat in the early

\*通讯作者。

stage, so the five-year survival rate of patients is very low. This review systematically summarizes the latest research progress on the mechanism relationship between periodontitis and Pancreatic Cancer in recent ten years, paying special attention to the role of periodontitis in the occurrence and development of Pancreatic Cancer and the potential application of periodontal medicine in clinical treatment. The purpose is to provide a new perspective for early diagnosis, prognosis evaluation and treatment strategy of pancreatic cancer, and to see if periodontitis can help.

## Keywords

Periodontitis, Pancreatic Cancer, Research Progress, Oral Microbiota

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

牙周炎是由牙菌斑生物膜引发的慢性感染性炎症疾病，其会造成牙周组织的进行性破坏并最终致牙齿的松动丧失[1]。在我国，牙周炎的总体患病率高达40%~50%，且在全球范围内，约11%的成年人饱受重度牙周炎的影响[2][3]。近年来随着牙周医学的大力发展，越来越多的研究发现，牙周炎不只是引起口腔局部损害，还是心血管疾病、糖尿病和癌症等多种疾病的潜在危险因素[4]。牙周炎与包括胰腺癌在内的多种消化道肿瘤的发病率及死亡率相关，这种关联主要通过牙周致病菌的远处易位及牙周局部炎症引发全身性反应介导[5]-[8]。

胰腺癌是恶性程度高且预后差的一种消化系统肿瘤，它的发病机制十分复杂，和多种危险因素存在关联[9]。临床数据表明，大概80%~90%的患者在确诊的时候已经发展到晚期，失去了进行手术切除的机会，同时常规化疗所取得的疗效比较有限，这些因素共同造成了患者生存状况不太理想[10]。所以，明确并且干预那些可能增加胰腺癌发病率与死亡率的危险因素，对于改善该疾病的防控效果而言是非常重要的。

近年来，牙周炎与胰腺癌之间的潜在联系引起了学界的广泛关注和深入研究。大量研究表明，牙周炎与胰腺癌的患病风险增加及不良预后密切相关[11]-[13]。一方面，牙周致病菌可通过“口腔-肠道-胰腺轴”实现远处定植，进而诱导促炎微环境的形成，最终促进胰腺癌的疾病进展[14]。除了微生物直接定植外，另一方面，牙周致病菌及其毒素能够激活系统性炎症反应及免疫调节过程，从而对胰腺癌的病理进程产生干预作用[15]。与此同时，牙周炎与胰腺癌的共同危险因素，例如吸烟、肥胖、糖尿病等，在两种疾病的关联研究中同样不容忽视[16]。

本综述旨在：(1) 系统性梳理关于牙周炎与胰腺癌相关性的研究；(2) 解释这种联系背后可能的机制，包括牙周致病微生物、口腔-肠道-胰腺轴及炎症介质等；(3) 探讨牙周炎相关标志物作为胰腺癌早期诊断生物标志物的潜力，及评估牙周治疗作为胰腺癌潜在干预手段的价值。

## 2. 牙周炎与胰腺癌的相关性研究

### 2.1. 牙周炎作为胰腺癌的危险因素

牙周炎与胰腺癌的联系并非凭空捏造，而是有大量流行病学研究作为支撑。大量证据显示，牙周病会增加患胰腺癌的风险，还和其预后不良存在密切关联。例如，一项前瞻性研究观察到，和没有牙周病

史的患者相比,牙周病患者有更高的胰腺癌患病风险,并且牙周病的发病时长和严重程度与胰腺癌发病风险相关[12]。牙周炎对胰腺癌的影响在不同年龄段也有所差别,年龄越大的牙周炎患者患胰腺癌风险越高[17][18]。此外,2025年发表的一项回顾性队列研究将性别、年龄、收入水平、查尔森合并症指数(Charlson Comorbidity Index, CCI)、医疗保险状况等变量纳入评估牙周炎患者发生胰腺癌风险程度的关键因素分析[19]。结果表明低收入、CCI评分 $\geq 1$ 、牙周炎治疗年度健康保险报销低的牙周炎患者患胰腺癌的风险显著增加,这提示牙周炎的治疗不足似乎是造成牙周炎患者患胰腺癌风险增加的一个重要因素。另一项为期10年的队列研究中,对芬兰大量牙科患者的长期随访结果指出,对牙周炎的有效预防和治疗有助于降低包括癌症死亡在内的系统性不良事件的风险[20]。然而,也有一些研究对于牙周炎是否会增加胰腺癌患病风险这个问题得出了不一样的结论。在卫生专业人员随访研究中对男性从不吸烟者进行的最新分析发现,在141例胰腺癌病例中,自报的牙周病与胰腺癌风险之间并无关联[21]。基于前面研究结论的不一致,研究人员进一步调整了部分研究中未控制的两种疾病的共同风险因素,对其关联性进行了Meta分析。Maisonneuve等人的Meta分析在排除年龄、吸烟、饮酒等潜在混杂因素后,发现牙周炎及随后的牙齿脱落与胰腺癌之间存在显著关联[22]。牙周炎与胰腺癌之间的相关性不能忽视共同风险因素及研究环境带来的影响。根据Bradford Hill因果判断标准,牙周炎和胰腺癌的关联仍处于强相关状态,因果性尚未完全确立。因此,未来仍需要利用孟德尔随机化或口腔干预等试验进一步验证两者之间的因果性。

## 2.2. 牙周致病菌作为胰腺癌的危险因素

牙周炎的发生发展和菌斑生物膜中特定菌群的失衡密切相关,这种失衡状态可看作潜在的病原微生物库影响癌症[23]。在疾病发展过程中,由于口腔黏膜屏障的破坏以及牙周袋和唾液中牙周致病菌数量的上升,牙周致病菌可通过血液传播或随吞咽动作进入胃肠道,实现易位定植[24]。值得注意的是,胰腺癌患者在血浆、唾液和胰腺肿瘤组织中都表现出了独特的牙周病原体特征[25]。一项体外实验发现,牙龈卟啉单胞菌能够在胰腺癌组织里存活,并且还会参与诱导肿瘤细胞的增殖[26]。牙龈卟啉单胞菌不光存在于胰腺癌患者口腔里,还存在于肿瘤组织当中,这给口腔微生物向胰腺迁移的假设提供了直接证据[14]。两项大型前瞻性队列研究表明,唾液内牙龈卟啉单胞菌和放线聚集杆菌相对丰度增加,和较高的胰腺癌发生风险存在关联[27]。一项大型欧洲队列研究明确指出,血清里牙龈卟啉单胞菌抗体水平升高,和胰腺癌风险增加一倍存在关联,这间接为牙周致病菌与胰腺癌风险相关提供进一步证据[28]。针对牙周致病菌影响胰腺癌机制展开的研究进一步证实了两者之间存在相关性。腹腔内给药之后通过血液系统传播的牙龈卟啉单胞菌衍生脂多糖可能会让小鼠模型的肠道菌群出现变化,还可能借助TLR4结合以及NF- $\kappa$ B信号来加速致癌进程[29]。在胰腺癌小鼠模型中,肿瘤内的牙龈卟啉单胞菌能通过招募中性粒细胞特异性逃逸宿主免疫防御,严重降低宿主抗肿瘤免疫[14]。此外,核杆菌可以增加胰腺癌细胞中细胞因子GM-CSF、CXCL1和IL-8的分泌,从而引发与肿瘤进展相关的表型[30]。口腔作为连通外部环境和胃肠道的门户,存在着一个包含超700种细菌的复杂微生物群落[31]。口腔微生物通过血源性和肠道途径的易位与牙周炎密切相关[32]。因此,研究牙周病原体对胰腺癌的影响已成为目前的一大研究热点。

## 3. 牙周炎与胰腺癌的关联机制

牙周炎与胰腺癌患病风险增加及不良预后的相关性并非巧合,而是涉及了一系列复杂的生物学过程,包括口腔微生物的易位、牙周致病菌特有的毒力因子、全身性低度炎症反应以及免疫失调对肿瘤细胞的直接或间接影响。

### 3.1. 微生物易位及促癌作用

“口腔-肠道-胰腺轴”理论提出口腔微生物群可通过吞咽等机械途径扩散到胃肠道,随后通过胰

腺导管逆行进入胰腺[33]。对胰腺和十二指肠组织样本进行基因测序发现两者的微生物组存在重叠,相似的细菌 DNA 谱提示肠道中的细菌可能迁移至胰腺[34]。在小鼠模型中,细菌已被证实能从口腔易位到胰腺,无菌小鼠或口服抗生素能够减缓胰腺癌的进展[35]。并且,胰腺癌患者的口腔和肿瘤组织中都检测出了牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等牙周致病菌的存在。这些研究为“口腔-肠道-胰腺”轴的微生物转运提供了直接证据。此外,部分口腔微生物也可以通过血液或淋巴途径迁徙至胰腺[36][37]。牙周致病菌的易位和定植能通过多种机制促进胰腺癌的发生和进展。

一方面,牙周致病菌通过自身的代谢物及其毒力因子直接作用于肿瘤细胞发挥促癌作用。脂多糖(LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁的基本成分,能通过 TLR 结合和随后激活下游信号分子促进肿瘤的进展。研究表明,牙龈卟啉单胞菌相关脂多糖(PG-LPS)可刺激小鼠胰腺中胰腺癌相关基因 Reg3A/G 的表达上调,这些基因在炎症和抗肿瘤免疫抑制中发挥重要作用[38]。此外,Ögrendik 提出牙龈卟啉单胞菌分泌的肽基精氨酸脱亚胺酶(PADs)可能通过降解精氨酸,导致肿瘤抑制基因 p53 和癌基因 K-ras 的精氨酸突变,这些突变在胰腺癌患者中普遍存在,提示 PADs 可能直接参与胰腺癌的基因损伤[39]。另一方面,牙周致病菌通过诱导炎症反应或免疫失调改变肿瘤微环境,使其更利于肿瘤的生长和侵袭。牙龈卟啉单胞菌能通过招募丰富的肿瘤相关中性粒细胞和增加中性粒细胞弹性蛋白酶分泌,形成以中性粒细胞为主的促炎性肿瘤微环境,促进胰腺癌进展[14]。同样地,具核梭杆菌能够诱导胰腺肿瘤组织分泌像 GM-CSF、CXCL1、IL-8 和 MIP-3 $\alpha$  这类细胞因子,进而促进肿瘤细胞的增殖、迁移以及浸润过程[30]。除此之外肠道黏膜层当中的 TLR4 能够识别牙龈卟啉单胞菌释放的脂多糖,借助 NF- $\kappa$ B 信号通路触发炎症细胞因子的释放,并且产生活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),从而导致 DNA 出现损伤和突变情况。而且在人类胰腺癌情况里已经观察到 TLR4 过表达的现象[40]。除了具有促炎作用之外,牙周致病菌还能够特异性地绕过宿主免疫系统,严重降低宿主对抗肿瘤的能力[35][41]。牙周致病菌不只是通过易位和定植的方式直接作用于胰腺细胞,还能够通过诱导炎症和免疫失调的途径间接影响胰腺癌。

### 3.2. 低度慢性炎症与免疫反应失调

牙周炎的特征表现为牙周组织里持续存在的炎症,这种炎症状态不但会造成局部组织的破坏,还会经由多种途径对全身产生影响。牙周局部炎症会使得大量炎症介质像肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)、前列腺素以及趋化因子(如 CCL5、CXCL12、CCL2、CXCL5)等进入血液循环[42][43]。这些炎症因子能在全身范围内引发连锁反应,形成全身性低度炎症状态[24]。同时它们又参与到肿瘤病理过程里,涵盖肿瘤发生、促进、转化、侵袭和转移等方面,这突出了慢性炎症在恶性肿瘤当中起到的“桥梁”作用[44]。慢性炎症具有双重致癌作用,一方面可以通过 T 细胞抑制和 STAT3 途径介导的 TAM 极化进行免疫抑制;另一方面可以通过细胞因子释放,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12 和 TNF- $\alpha$ , 激活致癌基因,诱导 DNA 损伤,产生 ROS, 并失调关键信号通路,包括 NF- $\kappa$ B、Kras 和 P53 [33]。一篇多中心研究表明,中-重度牙周炎患者外周血 IL-6 浓度较健康对照组高约 2 倍;合并牙周炎的肿瘤患者 IL-6 水平进一步升高,并与肿瘤组织 STAT3 磷酸化呈正相关,提示牙周炎症引起的 IL-6 升高可能激活肿瘤的 STAT3 信号通路[45]。IL-6 介导激活 STAT3 信号通路是胰腺癌肿瘤启动和进展的关键调节器[46]。这提示,牙周炎引起的全身性 IL-6 升高可能激活胰腺细胞中的 STAT3 信号通路,从而促进胰腺癌的细胞增殖、存活和免疫逃逸。此外,牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌的 LPS 可能会通过 TLR4 结合和 NF- $\kappa$ B 信号加速致癌,从肿瘤相关中性粒细胞中促进炎症体(参与先天免疫激活的细胞质寡聚体)和多态核弹性酶的释放[26]。值得注意的是,牙周治疗能减轻共病患者的全身炎症负荷和改善合并症活动[47][48]。

牙周炎不仅诱导全身性炎症发生,还会导致免疫系统的失调,进而影响肿瘤微环境,促进胰腺癌的进展。例如,牙龈卟啉单胞菌被证实能通过增加中性粒细胞趋化因子和中性粒细胞弹性蛋白酶的分泌,

促进以中性粒细胞为主的促炎性肿瘤微环境的形成。Cheng 等人的研究发现, 小鼠牙周炎症能够促进乳腺癌的远处转移, 特别是淋巴结和头颈部[49]。牙周炎症能通过诱导 IL-1 $\beta$  和趋化因子(CCL5、CXCL12、CCL2、CXCL5)的产生, 招募骨髓衍生抑制细胞和巨噬细胞, 从而形成有利于肿瘤转移的“转移前生态位”。尽管这项研究是针对乳腺癌, 但其揭示的机制具有普遍性, 提示牙周炎也可能通过类似机制促进胰腺癌的转移。此外, 牙周致病菌可以直接或间接促进肿瘤细胞的免疫逃逸。牙龈卟啉单胞菌感染能上调前列腺癌细胞中的 PD-L1 表达[50]。PD-L1 是免疫检查点分子, 其与 T 细胞上的 PD-1 结合可以抑制 T 细胞的活性, 导致肿瘤免疫逃逸, 从而影响癌症进展。

## 4. 牙周医学在胰腺癌诊疗中的应用前景

鉴于牙周炎与胰腺癌之间日益明确的关联, 牙周医学在胰腺癌的早期诊断、预后评估以及辅助治疗中展现出巨大的潜力。对口腔微生物组的深入研究和牙周疾病的有效管理, 有望为胰腺癌患者带来新的希望。

### 4.1. 生物标志物的诊断性能

口腔微生物作为一种易于获取的生物样本, 其特征性改变为胰腺癌的无创诊断提供了新的途径。口腔-肠道微生物组轴是胰腺微生物群落的主要来源, 为早期胰腺癌筛查提供了一种非侵入性采样方法。这种双向相互作用通过解剖结构和/或血流促进了胰腺和口腔-肠道区域之间的微生物易位。当癌症发展时, 胰腺微生物群的变化可能会在整个轴上表现出来, 可通过唾液、漱口水、舌拭纸等便捷方式获得样本。一项对唾液微生物群的小样本比较研究确定, 长奈瑟菌和缓症链球菌在胰腺癌患者和健康对照组之间有显著差异。基于长奈瑟菌和缓症链球菌的差异研究构建了诊断胰腺癌的模式, 其敏感度为 96.4%, 特异度为 82.1% [51]。一项大型病例对照研究发现, 牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌相对丰度升高, 以及梭杆菌门及其属纤毛虫属的相对丰度降低, 与随后的胰腺癌风险有关[27]。口腔微生物的获取方式可操作性强, 未来再结合先进的数据分析技术, 包括人工神经网络和机器学习, 能够更精确地识别与胰腺癌相关的微生物生物标志物。此外, 对不同人群的纵向研究可以阐明疾病进展期间口腔微生物群的动态变化, 并揭示潜在机制。

除了微生物组外, 唾液中的其他生物分子也可能作为胰腺癌的诊断标志物。Sunnetci-Akkoyunlu 等人通过生物信息学分析, 在牙周炎和胰腺癌中识别出 20 个共同差异表达的 miRNAs, 包括 hsa-miR-155、hsa-miR-186、hsa-miR-765 等关键 miRNA 节点, 这些 miRNA 及其靶基因和转录因子可能作为连接两种疾病的分子桥梁, 并有望成为新的诊断或预后生物标志物[52]。miRNAs 能够在体液当中稳定存在, 并且易于被检测出来, 这让它成为有前景的非侵入性生物标志物。唾液细胞外囊泡具备良好的稳定性, 并且其内部包含着多种生物分子像蛋白质、核酸、脂质等。唾液细胞外囊泡在非侵入性诊断、早期疾病检测和监测方面有着重要作用, 可能成为胰腺癌的早期诊断标志物[53]。

### 4.2. 在胰腺癌治疗中的应用前景

针对牙周炎及口腔微生物组的有效管理似乎是一种潜在的干预手段, 能在一定程度上对改善胰腺癌的预后起到作用。牙周治疗作为直接干预牙周炎的方法, 可能通过减轻全身性炎症与致病菌负荷来影响胰腺癌风险和预后[47] [54]。对接受胰腺手术的胰腺癌患者进行的一项观察性分析显示, 该组患者的牙周炎患病率为 35%。进一步检查发现牙周炎患者的术后血栓并发症和术后出血发生率较高。这些结果表明, 术前口腔检查和干预或许是可提高胰腺癌的围手术期预后的有价值的预防措施[55]。针对“口腔-肠道微生物轴”的治疗策略(运用抗生素和益生菌等), 同样展现出提升胰腺癌治疗效果的潜力[33]。Radaic 等

研究人员提出抗菌剂抗菌肽和益生菌，可作为潜在预防和治疗工具靶向口腔微生物组，以及与之相关的癌变过程[56]。综上所述，牙周治疗作为一种潜在的胰腺癌干预策略，是具有一定的理论基础和证据支持的。通过对口腔感染和炎症进行有效控制，能够减轻全身的炎症负荷，并且有可能借助调节微生物轴来对胰腺癌的进展产生影响。然而想要把这一潜力转化成临床实践还得克服诸多挑战，比如开展大规模且高质量的临床干预研究，深入去阐明其在人体中的作用机制，并且开发出适合个体情况的治疗方案。

## 5. 总结

牙周炎和胰腺癌之间存在着复杂关联性，这种关联会显著影响口腔与全身健康。流行病学研究得出的结果大多支持，牙周炎对于胰腺癌的发生和发展存在显著影响。经过严谨实验证据证实“口腔-肠道-胰腺轴”相关机制在牙周炎与胰腺癌间起重要作用，另外系统性炎症和免疫失调等机制同样在二者之间起到重要作用。考虑到牙周炎在胰腺癌病理过程当中存在多重作用，牙周治疗以及靶向口腔微生物组的治疗作为潜在干预策略有着重要临床意义。初步证据表明牙周治疗可改善胰腺癌围手术期预后情况。靶向口腔-肠道微生物轴策略如使用抗生素和益生菌也有提高胰腺癌治疗效果潜力。不过大规模且高质量的临床干预研究依然是验证牙周治疗对胰腺癌风险或预后直接影响的关键。和牙周炎相关联的生物标志物，特别是口腔微生物群所发生的变化，在胰腺癌的早期诊断过程中也展现出了巨大的潜力。

虽然已经取得了这些方面的进展，但是牙周炎和胰腺癌的因果关系还需要更明确的证据。两种疾病之间的具体致病机制到现在还没有完全阐明，所以还需要更多高质量临床和基础研究来提供证据。未来要加大对牙周炎怎样影响胰腺癌的研究投入，相关机制的发现能为借助牙周管理降低胰腺癌患病风险及改善预后作巨大贡献。新兴技术像多组学整合分析、高通量测序以及人工智能算法的应用，会为揭示牙周炎和胰腺癌的复杂关系提供更强劲的工具。多中心大样本的前瞻性研究和疾病特异性标志物的鉴定，将推动牙周炎在胰腺癌早期诊断、精准治疗及预后评估中的转化应用。

## 参考文献

- [1] Preshaw, P.M. and Bissett, S.M. (2019) Periodontitis and Diabetes. *British Dental Journal*, **227**, 577-584. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0794-5>
- [2] 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>
- [3] Jiao, J., Jing, W., Si, Y., Feng, X., Tai, B., Hu, D., et al. (2020) The Prevalence and Severity of Periodontal Disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016). *Journal of Clinical Periodontology*, **48**, 168-179. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13396>
- [4] Foroughi, M., Torabinejad, M., Angelov, N., Ojcius, D.M., Parang, K., Ravnan, M., et al. (2025) Bridging Oral and Systemic Health: Exploring Pathogenesis, Biomarkers, and Diagnostic Innovations in Periodontal Disease. *Infection*, **53**, 2277-2302. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02568-y>
- [5] Cecoro, G., Annunziata, M., Iuorio, M.T., Natri, L. and Guida, L. (2020) Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina*, **56**, Article No. 272. <https://doi.org/10.3390/medicina56060272>
- [6] Varoni, E.M. and Rimondini, L. (2022) Oral Microbiome, Oral Health and Systemic Health: A Multidirectional Link. *Biomedicines*, **10**, Article No. 186. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010186>
- [7] Fitzpatrick, S.G. and Katz, J. (2010) The Association between Periodontal Disease and Cancer: A Review of the Literature. *Journal of Dentistry*, **38**, 83-95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>
- [8] Romandini, M., Baima, G., Antonoglou, G., Bueno, J., Figuero, E. and Sanz, M. (2020) Periodontitis, Edentulism, and Risk of Mortality: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Journal of Dental Research*, **100**, 37-49. <https://doi.org/10.1177/0022034520952401>
- [9] Rawla, P., Sunkara, T. and Gaduputi, V. (2019) Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, **10**, 10-27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- [10] Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Giaquinto, A.N., Sung, H. and Jemal, A. (2025) Cancer Statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **75**, 10-45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>

- [11] Meng, Y., Wu, F., Kwak, S., Wang, C., Usyk, M., Freedman, N.D., *et al.* (2025) Oral Bacterial and Fungal Microbiome and Subsequent Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Oncology*, **11**, 1331-1340. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.3377>
- [12] Michaud, D.S., Joshipura, K., Giovannucci, E. and Fuchs, C.S. (2007) A Prospective Study of Periodontal Disease and Pancreatic Cancer in US Male Health Professionals. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **99**, 171-175. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk021>
- [13] Ogrendik, M. (2023) The Association between Oral Anaerobic Bacteria and Pancreatic Cancer. *World Journal of Oncology*, **14**, 174-177. <https://doi.org/10.14740/wjon1596>
- [14] Tan, Q., Ma, X., Yang, B., Liu, Y., Xie, Y., Wang, X., *et al.* (2022) Periodontitis Pathogen *Porphyromonas gingivalis* Promotes Pancreatic Tumorigenesis via Neutrophil Elastase from Tumor-Associated Neutrophils. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2073785. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2073785>
- [15] Nwizu, N., Wactawski-Wende, J. and Genco, R.J. (2020) Periodontal Disease and Cancer: Epidemiologic Studies and Possible Mechanisms. *Periodontology 2000*, **83**, 213-233. <https://doi.org/10.1111/prd.12329>
- [16] Meyer, M.S., Joshipura, K., Giovannucci, E. and Michaud, D.S. (2008) A Review of the Relationship between Tooth Loss, Periodontal Disease, and Cancer. *Cancer Causes & Control*, **19**, 895-907. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9163-4>
- [17] Yu, J., Ploner, A., Chen, M.S., Zhang, J., Sandborgh-Englund, G. and Ye, W. (2022) Poor Dental Health and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Registry-Based Cohort Study in Sweden, 2009-2016. *British Journal of Cancer*, **127**, 2133-2140. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02018-8>
- [18] Chang, J.S., Tsai, C., Chen, L. and Shan, Y. (2016) Investigating the Association between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*, **45**, 134-141. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000419>
- [19] Li, Y.H., Lan, S.T. and Lai, K.J. (2025) The Interrelationship between Periodontitis and Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study. *BMC Oral Health*, **25**, Article No. 1856. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-07134-4>
- [20] Heikkilä, P., But, A., Sorsa, T. and Haukka, J. (2018) Periodontitis and Cancer Mortality: Register-Based Cohort Study of 68,273 Adults in 10-Year Follow-Up. *International Journal of Cancer*, **142**, 2244-2253. <https://doi.org/10.1002/ijc.31254>
- [21] Michaud, D.S., Kelsey, K.T., Papathanasiou, E., Genco, C.A. and Giovannucci, E. (2016) Periodontal Disease and Risk of All Cancers among Male Never Smokers: An Updated Analysis of the Health Professionals Follow-Up Study. *Annals of Oncology*, **27**, 941-947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw028>
- [22] Maisonneuve, P., Amar, S. and Lowenfels, A.B. (2017) Periodontal Disease, Edentulism, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Annals of Oncology*, **28**, 985-995. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx019>
- [23] Baima, G., Minoli, M., Michaud, D.S., Aimetti, M., Sanz, M., Loos, B.G., *et al.* (2023) Periodontitis and Risk of Cancer: Mechanistic Evidence. *Periodontology 2000*, **96**, 83-94. <https://doi.org/10.1111/prd.12540>
- [24] 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>
- [25] Chung, M., Zhao, N., Meier, R., Koestler, D.C., Wu, G., del Castillo, E., *et al.* (2021) Comparisons of Oral, Intestinal, and Pancreatic Bacterial Microbiomes in Patients with Pancreatic Cancer and Other Gastrointestinal Diseases. *Journal of Oral Microbiology*, **13**, Article ID: 1887680. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.1887680>
- [26] Gnanasekaran, J., Binder Gallimidi, A., Saba, E., Pandi, K., Eli Berchoer, L., Hermano, E., *et al.* (2020) Intracellular *Porphyromonas Gingivalis* Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells. *Cancers*, **12**, Article No. 2331. <https://doi.org/10.3390/cancers12082331>
- [27] Fan, X., Alekseyenko, A.V., Wu, J., Peters, B.A., Jacobs, E.J., Gapstur, S.M., *et al.* (2016) Human Oral Microbiome and Prospective Risk for Pancreatic Cancer: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Gut*, **67**, 120-127. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312580>
- [28] Michaud, D.S., Izard, J., Wilhelm-Benartzi, C.S., You, D., Grote, V.A., Tjønneland, A., *et al.* (2012) Plasma Antibodies to Oral Bacteria and Risk of Pancreatic Cancer in a Large European Prospective Cohort Study. *Gut*, **62**, 1764-1770. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303006>
- [29] Sugiyama, N., Uehara, O., Morikawa, T., Paudel, D., Ebata, K., Hiraki, D., *et al.* (2022) Gut Flora Alterations Due to Lipopolysaccharide Derived from *Porphyromonas Gingivalis*. *Odontology*, **110**, 673-681. <https://doi.org/10.1007/s10266-022-00703-x>
- [30] Udayasuryan, B., Ahmad, R.N., Nguyen, T.T.D., Umaña, A., Monét Roberts, L., Sobol, P., *et al.* (2022) *Fusobacterium nucleatum* Induces Proliferation and Migration in Pancreatic Cancer Cells through Host Autocrine and Paracrine Signaling. *Science Signaling*, **15**, eabn4948. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abn4948>
- [31] Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C.R., Yu, W., *et al.* (2010) The Human Oral Microbiome.

- Journal of Bacteriology*, **192**, 5002-5017. <https://doi.org/10.1128/jb.00542-10>
- [32] Berezow, A.B. and Darveau, R.P. (2010) Microbial Shift and Periodontitis. *Periodontology 2000*, **55**, 36-47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x>
- [33] Guo, X. and Shao, Y. (2025) Role of the Oral-Gut Microbiota Axis in Pancreatic Cancer: A New Perspective on Tumor Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01166-w>
- [34] del Castillo, E., Meier, R., Chung, M., Koestler, D.C., Chen, T., Paster, B.J., *et al.* (2019) The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 370-383. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-0542>
- [35] Pushalkar, S., Hundeyin, M., Daley, D., Zambirinis, C.P., Kurz, E., Mishra, A., *et al.* (2018) The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discovery*, **8**, 403-416. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1134>
- [36] Parhi, L., Alon-Maimon, T., Sol, A., Nejman, D., Shhadeh, A., Fainsod-Levi, T., *et al.* (2020) Breast Cancer Colonization by *Fusobacterium nucleatum* Accelerates Tumor Growth and Metastatic Progression. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3259. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16967-2>
- [37] 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>
- [38] Hiraki, D., Uehara, O., Kuramitsu, Y., Morikawa, T., Harada, F., Yoshida, K., *et al.* (2020) *P. gingivalis* Lipopolysaccharide Stimulates the Upregulated Expression of the Pancreatic Cancer-Related Genes Regenerating Islet-Derived 3 A/G in Mouse Pancreas. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 7351. <https://doi.org/10.3390/ijms21197351>
- [39] Öğrendik, M. (2016) Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointestinal Tumors*, **3**, 125-127. <https://doi.org/10.1159/000452708>
- [40] Vaz, J. and Andersson, R. (2014) Intervention on Toll-Like Receptors in Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 5808-5817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5808>
- [41] Teles, F.R.F., Alawi, F., Castilho, R.M. and Wang, Y. (2020) Association or Causation? Exploring the Oral Microbiome and Cancer Links. *Journal of Dental Research*, **99**, 1411-1424. <https://doi.org/10.1177/0022034520945242>
- [42] Genco, R.J. and Van Dyke, T.E. (2010) Reducing the Risk of CVD in Patients with Periodontitis. *Nature Reviews Cardiology*, **7**, 479-480. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.120>
- [43] H. Bokhari, S.A., Khan, A.A., Butt, A.K., Azhar, M., Hanif, M., Izhar, M., *et al.* (2012) Non-Surgical Periodontal Therapy Reduces Coronary Heart Disease Risk Markers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Periodontology*, **39**, 1065-1074. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2012.01942.x>
- [44] Mao, H., Zhao, X. and Sun, S. (2025) NF- $\kappa$ B in Inflammation and Cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 811-839. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01310-w>
- [45] Kajihara, R., Sakai, H., Han, Y., Amari, K., Kawamoto, M., Hakoyama, Y., *et al.* (2022) Presence of Periodontitis May Synergistically Contribute to Cancer Progression via Treg and IL-6. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 11584. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15690-w>
- [46] Nagathihalli, N.S., Castellanos, J.A., VanSaun, M.N., Dai, X., Ambrose, M., Guo, Q., *et al.* (2016) Pancreatic Stellate Cell Secreted IL-6 Stimulates STAT3 Dependent Invasiveness of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Cancer Cells. *Oncotarget*, **7**, 65982-65992. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11786>
- [47] Bajaj, J.S., Matin, P., White, M.B., Fagan, A., Deeb, J.G., Acharya, C., *et al.* (2018) Periodontal Therapy Favorably Modulates the Oral-Gut-Hepatic Axis in Cirrhosis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **315**, G824-G837. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00230.2018>
- [48] D'Aiuto, F., Gkraniias, N., Bhowruth, D., Khan, T., Orlandi, M., Suvan, J., *et al.* (2018) Systemic Effects of Periodontitis Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A 12 Month, Single-Centre, Investigator-Masked, Randomised Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 954-965. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30038-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30038-x)
- [49] Cheng, R., Billet, S., Liu, C., Haldar, S., Choudhury, D., Tripathi, M., *et al.* (2019) Periodontal Inflammation Recruits Distant Metastatic Breast Cancer Cells by Increasing Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Oncogene*, **39**, 1543-1556. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1084-z>
- [50] Groeger, S., Wu, F., Wagenlehner, F., Dansranjav, T., Ruf, S., Denter, F., *et al.* (2022) PD-L1 Up-Regulation in Prostate Cancer Cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 935806. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935806>
- [51] Farrell, J.J., Zhang, L., Zhou, H., Chia, D., Elashoff, D., Akin, D., *et al.* (2011) Variations of Oral Microbiota Are

Associated with Pancreatic Diseases Including Pancreatic Cancer. *Gut*, **61**, 582-588.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300784>

- [52] Sunnetci-Akkoyunlu, D., Ugurtas, C., Kulcu-Sarikaya, N., Ozer, T., *et al.* (2025) Identification of Common miRNAs Differentially Expressed in Periodontitis and Pancreatic Cancer. *In Vivo*, **39**, 1422-1439. <https://doi.org/10.21873/invivo.13944>
- [53] Cui, L., Zheng, J., Lu, Y., Lin, P., Lin, Y., Zheng, Y., *et al.* (2024) New Frontiers in Salivary Extracellular Vesicles: Transforming Diagnostics, Monitoring, and Therapeutics in Oral and Systemic Diseases. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02443-2>
- [54] Schenkein, H.A., Papapanou, P.N., Genco, R. and Sanz, M. (2020) Mechanisms Underlying the Association between Periodontitis and Atherosclerotic Disease. *Periodontology 2000*, **83**, 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [55] Hermunen, K.M., Vuorela, T., Louhimo, J.M., Lehto, I., Hagström, J., Haglund, C.H., *et al.* (2023) Association of Periodontitis and Complications after Pancreatic Surgery. *BJS Open*, **7**, zrad050. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad050>
- [56] Radaic, A., Ganther, S., Kamarajan, P., Grandis, J., Yom, S.S. and Kapila, Y.L. (2021) Paradigm Shift in the Pathogenesis and Treatment of Oral Cancer and Other Cancers Focused on the Oralome and Antimicrobial-Based Therapeutics. *Periodontology 2000*, **87**, 76-93. <https://doi.org/10.1111/prd.12388>