

具核梭杆菌与肠道肿瘤相关性及其机制的研究进展

薛莹, 张革

(中山大学药学院微生物与生化药学实验室, 广东 广州 510006)

摘要:具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)是革兰氏阴性专性厌氧菌,与多种感染性疾病密切相关。研究发现,具核梭杆菌在人体肠道内广泛存在,依其黏附和侵袭性产生毒性,并且不同菌株具有不同的毒力。目前,越来越多的实验研究证明,具核梭杆菌与结直肠癌之间存在相关性。具核梭杆菌在结直肠癌发生发展中的作用仍在探索中。

关键词:具核梭杆菌;结肠癌;肠道感染

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)07-0569-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.07.A008

Research Progress in Correlation of *Fusobacterium Nucleatum* with Intestinal Tract Tumors and Its Mechanism

XUE Ying, ZHANG Ge

(Department of Microbial and Biochemical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: The gram negative, strictly anaerobic species, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), is closely associated with various infectious diseases. Studies demonstrated that *F. nucleatum* is a more common resident of the gastrointestinal tract and can induce intestinal toxicity according to its attachment and invasion characteristics. Recently, various studies have showed the specific association between *F. nucleatum* and colorectal cancer, but causality and underlying mechanism remain to be established.

Key words: *Fusobacterium nucleatum*; colorectal cancer; intestinal infection

具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)是广泛存在于人体和动物体内的革兰氏阴性无芽胞专性厌氧菌。典型的具核梭杆菌外观呈纺锤形,有锐利的尖端,偶尔中间膨胀^[1]。Kim等^[2]根据RNA聚合酶亚基(rpoB)和锌蛋白酶的核苷酸序列差异,将口腔中具核梭杆菌分为五种亚型,分别为具核梭杆菌具核亚种、多形亚种、梭形亚种、文氏亚种和动物亚种。

具核梭杆菌曾经被认为是人体正常菌群之一。近年来,由于其在口腔乃至全身感染性疾病中检出率增高,具核梭杆菌被证实具有毒性或致病性,并与厌氧菌临床感染关系密切。具核梭杆菌是牙周炎主

要病原体之一,还可引起如鼻窦炎、心肌炎、化脓性关节炎、扁桃体炎、阑尾炎、脑、皮肤以及肝溃疡等多种感染性疾病^[3-6]。此外,具核梭杆菌也能引起肺部、尿路及中枢神经系统感染,并侵入羊膜导致早产或死胎^[7]。

1 具核梭杆菌与结肠癌前病变的相关性

Harty等^[8]运用荧光原位杂交技术证实炎症的阑尾组织中存在具核梭杆菌,揭示了肠道是具核梭杆菌除口腔以外的另一聚居场所。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结肠腺瘤这两种

收稿日期:2014-08-11;修回日期:2014-11-11

基金项目:国家自然科学基金(81372573)

通讯作者:张革, E-mail: zhangge@mail.sysu.edu.cn

结肠癌常见的癌前病变中均证实了具核梭杆菌的过量存在^[9-11]。

Han^[9]探讨了具核梭杆菌在牙周疾病和 IBD 发病机制方面的异同点,结果显示两种疾病的发病机制具有相似之处。首先,牙周疾病和 IBD 患者都表现出对共生菌的超敏反应,在 IBD 患者血清中检测到包括具核梭杆菌在内的抗多种细菌的抗体,在牙周疾病患者的血清中也可以检测得到。其次,IBD 还会伴随一些肠外反应,例如口腔溃疡和黏膜牙龈炎等;说明具核梭杆菌与 IBD 患者肠道和口腔炎症反应有关。

McCoy 等^[11]在结肠腺瘤的研究中发现,具核梭杆菌的含量在腺瘤和非腺瘤组织之间存在显著性差异,而且,腺瘤的发生与具核梭杆菌的含量呈正相关,具有高含量具核梭杆菌的非腺瘤患者发展为腺瘤的风险性比普通患者高 3.5 倍。作为结直肠癌的前体,腺瘤组织内高数量具核梭杆菌与结直肠癌发生有关,同时也预示着肠道中具核梭杆菌数量的变迁可以预测疾病的发展趋势。

2 具核梭杆菌与结肠癌的相关性

Kostic 等^[12]运用全基因组序列探测结肠癌(colorectal cancer,CRC)组织中微生物菌群的变化,结果显示 CRC 组织内存在过量的具核梭杆菌。Kostic 进一步比对 CRC 癌组织和癌旁正常组织时发现,癌组织样本中有高数量的具核梭杆菌存在。Castellarin 等^[13]的 CRC 转录组学研究也得出相同结果,且发现癌组织中高丰度的具核梭杆菌与淋巴结转移呈正相关。这两项研究揭示了具核梭杆菌与 CRC 之间具有一定的相关性。Castellarin 进一步从冰冻的 CRC 组织中分离培养出具核梭杆菌,该菌可侵袭感染结肠癌 Caco-2 细胞系,预示着具有侵袭能力的具核梭杆菌与 CRC 相关。

Tahara 等^[14]的研究发现,CRC 癌组织旁正常黏膜和未患肿瘤患者的对照组黏膜都检测出具核梭杆菌,但 CRC 癌旁正常黏膜的具核梭杆菌数量是无癌对照组的 250 倍。在 CRC 组中,具核梭杆菌高数量组与低数量组在 CpG 岛甲基化(CIMP)、微卫星不稳定性(MSI)、TP53 等表型上具有显著性差异。具核梭杆菌高数量组的 CRC 组织具有更高水平的体细

胞突变,组成独特的分子谱,故可根据患者黏膜处的具核梭杆菌数量推测出患者癌细胞的亚型。

Flanagan 等^[15]和 Kostic 等^[16]为具核梭杆菌与 CRC 之间的关系提供了有力证据。Kostic 等^[16]的研究证实,与健康人群比较,结肠腺癌和 CRC 患者粪便中具核梭杆菌的数量均显著性增多;且该菌在 CRC 组中数量显著性高于结肠腺癌。Flanagan 等^[15]的研究发现,具核梭杆菌数量在不同的肿瘤部位(结肠或直肠)以及肿瘤分期没有明显不同,但是在 CRC 进展的不同阶段,其数量则有着明显的不同。在肿瘤由管状腺瘤至绒毛管状腺瘤,再至高度异型增生发展的过程中,具核梭杆菌数量逐渐增多,并且存在显著性差异,说明高数量的具核梭杆菌与腺瘤的进展以及腺瘤转化为癌症的进展过程有密切关系。生存分析显示,具核梭杆菌高数量组患者的平均生存时间(2 年)明显少于无或低数量组患者(>3 年),提示具核梭杆菌水平可作为 CRC 的一个独立预后因素。

3 具核梭杆菌的致病机制

3.1 具核梭杆菌具有黏附性和侵袭性

具核梭杆菌可通过分泌 Fap2 和 RadD 等多种黏附素,黏附和侵袭宿主细胞,以及增强共聚菌,如牙龈卟啉菌等对上皮细胞的黏附和侵袭能力^[17,18]。具核梭杆菌黏附于宿主细胞后,可能进一步运用外形细长的优势以拉链机制入侵到宿主细胞内^[19]。在具核梭杆菌与人牙龈上皮细胞株以及 CRC 细胞株 Caco-2 的体外共培养实验中均发现该机制^[20]。

Strauss 等^[20]研究发现,从 IBD 患者体内分离出的具核梭杆菌菌株比健康人体内分离的菌株具有更高的侵袭性。具核梭杆菌可通过干扰宿主细胞黏膜屏障的关键成份来上调宿主细胞黏蛋白 2(mucin2, MUC2)的表达。分别用 IBD 患者和健康人体内分离的具核梭杆菌菌株感染 MUC 高表达的人结肠上皮细胞系,显示来自于 IBD 患者,具有高侵袭表型的具核梭杆菌能够促进 MUC 的分泌并且呈现剂量依赖性,而健康人体内无侵袭性或弱侵袭性的菌株则没有明显效应。

Xu 等^[21]研究发现,FadA 为一种新型的具核梭杆菌特异性黏附素,具有 129 个氨基酸的编码区,其

中包括 18 个氨基酸的信号肽,以分泌型 FadA 和非分泌型 FadA 两种形态存在,共同调节具核梭杆菌功能性低聚以及对 CRC 细胞的黏附和侵袭。此外,具核梭杆菌还可分泌内肽酶 Fusolisin 等,Fusolisin 为丝氨酸蛋白酶,可通过降解宿主细胞外基质而侵袭组织^[22]。

3.2 具核梭杆菌与共生菌群的相互作用

微生物自口腔进入消化道,经胃酸处理后,能够定植于肠道,形成肠道菌群。肠道菌群的种类与数量的变化与肠道炎症及肿瘤相关。

具核梭杆菌为消化道菌群中的桥梁微生物。在人体口腔环境中,许多已知的种属微生物之间没有直接的黏附作用,但能够通过具核梭杆菌相互影响而共聚,其中外膜蛋白 FomA 起了关键桥梁作用。具核梭杆菌可通过 FomA 与牙龈卟啉单胞菌 (*P. gingivalis*) 共生,促进菌斑生物膜的形成^[23];另外,梭杆菌属特有的黏附诱导决定簇基因-1 (*Aid-1*) 可通过增强具核梭杆菌与其他种属细菌结合的特异性而促进 RadD 介导的具核梭杆菌与口腔链球菌的相互作用,*Aid-1* 过表达能够增强具核梭杆菌与口腔链球菌形成生物膜的能力并改变生物膜形态^[24]。在菌斑生物膜中,具核梭杆菌对其共聚细菌的生理、生化代谢具有一定程度上的协同效应。如与戈登链球菌在菌斑中共存时,具核梭杆菌能够促进戈登链球菌精氨酸合成以及丙酮酸代谢,从而在不良生长条件下为戈登链球菌提供有力生长支持^[25];此外,菌斑中的具核梭杆菌可利用其黏附性而实现基因转移。

在 CRC 患者肠道中,随着具核梭杆菌的过度定植,肠杆菌科菌群数量显著性上升,拟杆菌科数量显著性下降^[13,26]。此外,产甲烷的细菌,如甲烷短杆菌等也与 CRC 呈相关性^[26]。目前具核梭杆菌与肠道其他细菌的相互作用尚不明确。研究表明,具核梭杆菌可以被看作是一种穿梭子,除对生物膜中细菌进行基因转移外,还可以黏附并转移其他非侵袭性细菌进入宿主细胞^[24],故具核梭杆菌对肠道肿瘤的促进作用可能并非直接来自其所产生的毒力因子,可能与其他细菌及代谢产物共同作用从而促进了消化道肿瘤的发生、发展。

3.3 具核梭杆菌与宿主上皮细胞的相互作用

具核梭杆菌对宿主上皮细胞的作用主要表现在促进增殖和促进炎症反应两个方面。FadA 除介导对

结肠上皮细胞的黏附、侵袭外,还具有促炎、促瘤等作用。FadA 通过结合 E-钙黏蛋白继而活化 β -catenin 信号通路,从而调节炎症和肿瘤产生应答,促进了结肠上皮细胞的增殖,以及 CRC 的发生^[27]。此外,研究表明具核梭杆菌能够侵入食管癌上皮细胞 (Eca-109),并通过刺激炎症因子 IL-6 的产生促进肿瘤细胞增殖^[28]。

在口腔中,具核梭杆菌可以刺激上皮细胞产生固有免疫反应产物,例如 β -防御素, β -防御素可以对与病原体密切相关的黏膜表面进行免疫监视^[29,30]。MUC2 是黏膜固有屏障的核心成份,黏膜屏障功能障碍会使底层上皮细胞暴露抗原决定簇,从而引起促炎反应。此外,具核梭杆菌能够侵入口腔上皮细胞并通过刺激宿主细胞分泌促炎因子 IL-8^[19];具核梭杆菌入侵 Toll-样受体 TLR 缺失的人胚肾细胞 HEK293T,可通过 p38 MAPK 通路刺激 IL-8 的产生^[31]。具核梭杆菌与人永生表皮细胞 HaCaT 体外共培养中发现,具核梭杆菌促进 HaCaT 细胞中 MMP-2、MMP-9、MMP-13 等金属基质蛋白酶的释放^[30]。具核梭杆菌进入 HaCaT 系上皮细胞后,在膜结合空泡内停留一段时间并且开始增殖,然后通过细胞肌动蛋白细胞骨架侵袭^[32,33]。有研究显示,在具核梭杆菌入侵宿主细胞的 24 小时内,并没有引起宿主细胞任何细胞病变。同时,侵袭 24 小时或者更长长时间后从宿主细胞分离出来的细菌仍然具有活力^[32]。此外,具核梭杆菌侵入宿主细胞后可通过其释放的 RNA 与宿主胞浆中维甲酸诱导基因 I (RIG-I) 识别从而激活 NF- κ B 通路,引发促进炎症反应^[34]。

3.4 具核梭杆菌与宿主免疫细胞的相互作用

具核梭杆菌对宿主免疫细胞的作用主要表现在免疫抑制和促进炎症两个方面。具核梭杆菌除作用于上皮细胞产生炎症微环境外,其内毒素刺激人巨噬细胞样细胞时,IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 等促炎因子也明显上调^[35]。Park 等^[36]研究发现,具核梭杆菌与小鼠骨髓来源的巨噬细胞共培养,通过 NF- κ B 和 MAPK 通路诱导了巨噬细胞产生 IL-6 和 TNF- α 。

此外,具核梭杆菌还可分泌黏附素 Fap2 以及 RadD,诱导人体 T 淋巴细胞凋亡,从而产生肿瘤免疫逃逸现象^[37],其代谢产物丁酸也能够诱导宿主单核细胞和淋巴细胞的凋亡^[38]。具核梭杆菌细胞壁提取物能够上调宿主细胞中性粒细胞蛋白酶抑制剂的

产生,从而减少中性粒细胞蛋白酶产生的组织损伤。

另外,具核梭杆菌还可以直接募集肿瘤浸润免疫细胞,产生促炎微环境,从而促进CRC发生。Kostic等^[16]研究发现具核梭杆菌选择性地扩增了骨髓来源的免疫细胞。其研究组对结肠癌前病变模型APC^{Min/+}小鼠喂食具核梭杆菌后,研究小鼠肠道腺瘤内的免疫浸润细胞变化,发现具有免疫抑制活性的促肿瘤髓源抑制细胞(MDSC)以及能够显著性抑制T细胞的反应活性的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和M2样肿瘤相关巨噬细胞(M2-like TAM)明显增多。

3.5 具核梭杆菌促进肠道肿瘤发生发展的作用机制

具核梭杆菌促进肠道肿瘤发生发展的作用机制主要有:①具核梭杆菌运用其表面的黏附素FadA进入宿主细胞,进而结合上皮细胞表面的E-钙黏蛋白,活化 β -catenin信号通路上调原癌基因的表达;同时,作为一种能够存活于细胞内的侵袭性微生物,具核梭杆菌能够在宿主细胞内释放其RNA,引起NF- κ B通路活化,促进炎症微环境的产生^[39];②虽然具核梭杆菌与具有促炎性能的链球菌属及弯曲杆菌属的协同作用不明显,但可帮助其他非侵袭性细菌进入胞质^[40];③在生理情况下,肠道微生物处于平衡状态,此时,肠道微生物可产生各种代谢产物,例如短链脂肪酸(SCFA)来维持肠道的内稳态。各种环境因素例如饮食、炎症、压力以及宿主遗传因素的改变都能够改变肠道微生物的构成,造成微生物失调例如具核梭杆菌绝对优势的存在。而这些优势微生物可通过多种致癌物质(毒素、代谢产物等)为肿瘤的发生发展提供便利,影响上皮细胞DNA的完整性,最终破坏上皮屏障的完整性,为细菌的入侵提供便利的同时激活黏膜免疫(释放炎症介质),促进肿瘤的发生发展。例如,在肠道中,具核梭杆菌可产生大量的丁酸和硫化氢。其中丁酸为结肠上皮细胞抗炎反应能量的来源^[41]。而硫化氢则是半胱氨酸代谢剧毒产物,可抑制结肠上皮细胞有效利用丁酸。同时,硫化氢已被证实是结肠癌代谢的关键因子,肿瘤细胞利用硫化氢来生成能量,进行分化、生长以及侵袭宿主^[42]。

目前已证实具核梭杆菌在人体肠道内广泛存在,并与IBD、腺瘤、CRC之间存在特定关系。但整体来讲,具核梭杆菌在肠道肿瘤发生发展中的具体

作用及机制仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Allen-Vercoe E, Strauss J, Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? [J]. *Gut Microbes*, 2011, 2(5):294-298.
- [2] Kim HS, Lee DS, Chang YH, et al. Application of *rpoB* and *zinc* protease gene for use in molecular discrimination of *Fusobacterium nucleatum* subspecies [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(2):545-553.
- [3] Chew J, Zilm PS, Fuss JM, et al. A proteomic investigation of *Fusobacterium nucleatum* alkaline-induced biofilms [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12:189.
- [4] Carrasco Cubero C, Zamora Red P, Salaberri Maestrojuan JJ, et al. Septic arthritis due to *Fusobacterium nucleatum* in an immunocompetent patient [J]. *Reumatol Clin*, 2012, 8(2):98-99.
- [5] Storm JC, Ford BA, Streit JA. Myocardial infection due to *Fusobacterium nucleatum* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 77(4):373-375.
- [6] Gedik AH, Cakir E, Soysal O, et al. Endobronchial lesion due to pulmonary *Fusobacterium nucleatum* infection in a child [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(3):E63-E65.
- [7] Nagalingam S, Lisgaris M, Rodriguez B, et al. Identification of occult *Fusobacterium nucleatum* central nervous system infection by use of PCR-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(9):3462-3464.
- [8] Harty S, Fleming P, Rowland M, et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(9):886-891.
- [9] Han YW. Oral bacteria as drivers for colorectal cancer [J]. *J Periodontol*, 2014, 85(9):1155-1157.
- [10] Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum* [J]. *Gut*, 2011, 60(1):34-40.
- [11] McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53653.
- [12] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22(2):292-298.
- [13] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22(2):299-306.
- [14] Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, et al. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5):1311-1318.
- [15] Flanagan L, Schmid J, Ebert M, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome [J]. *Eur J*

- Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(8): 1381–1390.
- [16] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment [J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 207–215.
 - [17] Saito A, Inagaki S, Kimizuka R, et al. Fusobacterium nucleatum enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by Porphyromonas gingivalis [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 54(3): 349–355.
 - [18] Metzger Z, Blasbalg J, Dotan M, et al. Characterization of coaggregation of Fusobacterium nucleatum PK1594 with six Porphyromonas gingivalis strains [J]. J Endod, 2009, 35(1): 50–54.
 - [19] Han YW, Shi W, Huang GT, et al. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: Fusobacterium nucleatum adheres to and invades epithelial cells [J]. Infect Immun, 2000, 68(6): 3140–3146.
 - [20] Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived Fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(9): 1971–1978.
 - [21] Xu M, Yamada M, Li M, et al. FadA from Fusobacterium nucleatum utilizes both secreted and nonsecreted forms for functional oligomerization for attachment and invasion of host cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282(34): 25000–25009.
 - [22] Doron L, Copenhagen-Glazer S, Ibrahim Y, et al. Identification and characterization of fusolisins, the Fusobacterium nucleatum autotransporter serine protease [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111329.
 - [23] Liu PF, Huang IF, Shu CW, et al. Halitosis vaccines targeting FomA, a biofilm-bridging protein of fusobacterium nucleatum [J]. Curr Mol Med, 2013, 13(8): 1358–1367.
 - [24] Kaplan A, Kaplan CW, He X, et al. Characterization of aid1, a novel gene involved in Fusobacterium nucleatum interspecies interactions [J]. Microb Ecol, 2014, 68(2): 379–387.
 - [25] Jakubovics NS, Gill SR, Jobst SE, et al. Regulation of gene expression in a mixed-genus community: stabilized arginine biosynthesis in Streptococcus gordonii by coaggregation with Actinomyces naeslundii [J]. J Bacteriol, 2008, 190(10): 3646–3657.
 - [26] Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers [J]. J Gastroenterol, 2014 May 9. [Epub ahead of print]
 - [27] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-Cadherin/ β -Catenin signaling via its FadA adhesion [J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 195–206.
 - [28] Xiao H, Ge LC, Wang HF. The research on Fusobacterium nucleatum promoting the proliferation of esophageal cancer cells [J]. Anat Res, 2014, 36(2): 132–135. [肖晗, 葛李晨, 王海芳. 具核梭杆菌促进食管癌细胞增殖的研究 [J]. 解剖学研究, 2014, 36(2): 132–135.]
 - [29] Gupta S, Ghosh SK, Scott ME, et al. Fusobacterium nucleatum-associated beta-defensin inducer (FAD-I): identification, isolation and functional evaluation [J]. J Biol Chem, 2010, 285(47): 36523–36531.
 - [30] Gursoy UK, Könönen E, Uitto VJ. Stimulation of epithelial cell matrix metalloproteinase (MMP-2, -9, -13) and interleukin-8 secretion by fusobacteria [J]. Oral Microbiol Immunol, 2008, 23(5): 432–434.
 - [31] Quah SY, Bergenholtz G, Tan KS. Fusobacterium nucleatum induces cytokine production through Toll-like-receptor-independent mechanism [J]. Int Endod J, 2014, 47(6): 550–559.
 - [32] Gursoy UK, Könönen E, Uitto VJ. Intracellular replication of fusobacteria requires new actin filament formation of epithelial cells [J]. APMIS, 2008, 116(12): 1063–1070.
 - [33] Stathopoulou PG, Benakanakere MR, Galicia JC, et al. Epithelial cell pro-inflammatory cytokine response differs across dental plaque bacterial species [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(1): 24–29.
 - [34] Lee P, Tan KS. Fusobacterium nucleatum activates the immune response through retinoic acid-inducible gene I [J]. J Dent Res, 2014, 93(2): 162–168.
 - [35] Grenier D, Grignon L. Response of human macrophage-like cells to stimulation by Fusobacterium nucleatum ssp. nucleatum lipopolysaccharide [J]. Oral Microbiol Immunol, 2006, 21(3): 190–196.
 - [36] Park SR, Kim DJ, Han SH, et al. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by Fusobacterium nucleatum and Aggregatibacter actinomycetemcomitans in macrophages [J]. Infect Immun, 2014, 82(5): 1914–1920.
 - [37] Kaplan CW, Ma X, Paranjpe A, et al. Fusobacterium nucleatum outer membrane proteins Fap2 and RadD induce cell death in human lymphocytes [J]. Infect Immun, 2010, 78(11): 4773–4778.
 - [38] Abe K. Butyric acid induces apoptosis in both human monocytes and lymphocytes equivalently [J]. J Oral Sci, 2012, 54(1): 7–14.
 - [39] Allen-Vercoe E, Jobin C. Fusobacterium and Enterobacteriaceae: important players for CRC? [J]. Immunol Lett, 2014, 162(2 Pt A): 54–61.
 - [40] Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer [J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3): 317–328.
 - [41] Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. FEMS Microbiol Lett, 2002, 217(2): 133–139.
 - [42] Szabo C, Coletta C, Chao C, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine- β -synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(30): 12474–12479.