

DOI:10.13350/j.cjpb.240906

• 论著 •

# 口腔鳞癌(OSCC)患者口腔微生物群落特征 及临床相关意义\*

葛益林, 宋喜, 宋辉, 成嘉明, 李殷\*\*

(中南大学湘雅医学院附属长沙医院(长沙市第一医院)耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 450001)

**【摘要】** **目的** 探究口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者与健康对照组之间口腔微生物组的差异,并分析这些微生物群落的变化与OSCC的临床特征之间的关系。**方法** 本研究纳入80名经病理确认的OSCC患者,从每位患者的癌变部位及相应健康口腔位置采集样本。采用高通量16S rRNA基因测序分析微生物组成,并运用QIIME2软件进行微生物群落的分类学分析。通过 $\alpha$ 多样性与 $\beta$ 多样性评估,以及LEfSe分析用于识别具有统计学意义的微生物差异。**结果** OSCC患者的口腔微生物 $\alpha$ 多样性显著低于对照组,具体表现为Chao1指数( $31.22 \pm 7.14$  vs.  $50.25 \pm 8.39$ ,  $P < 0.05$ )、Shannon指数( $1.95 \pm 0.39$  vs.  $3.08 \pm 0.49$ ,  $P < 0.05$ )和Simpson指数( $0.70 \pm 0.06$  vs.  $0.90 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ )。 $\beta$ 多样性分析显示两组间微生物组成存在明显分离。LEfSe分析识别出OSCC组中显著增多的微生物属包括*Prevotella*、*Porphyromonas*和*Fusobacterium*。功能预测分析指出OSCC相关微生物群落在病毒感染机制和癌症相关通路中富集。**结论** OSCC患者的口腔微生物多样性显著降低,这些微生物的变化可能与OSCC的发展密切相关,未来研究需探讨这些微生物变化与OSCC临床特征之间的具体联系,以及其潜在的治疗应用。

**【关键词】** 口腔鳞状细胞癌(OSCC),微生物多样性,16S rRNA基因测序,微生物组

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)09-1020-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Sep.;19(9):1020-1024,1030.]

## Characterization and clinical relevance of oral microbiota in patients with oral squamous carcinoma

GE Yilin, SONG Xi, SONG Hui, CHENG Jiaming, LI Yin (Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Affiliated Changsha Hospital of Xiangya Medical College, Central South University (Changsha First Hospital), Changsha 450001, China)

**【Abstract】** **Objective** To examine the differences in the oral microbiome between patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and healthy controls, and to analyze the relationship between changes in these microbial communities and the clinical characteristics of OSCC. **Methods** This study included 80 pathologically confirmed OSCC patients, and samples were collected from each patient's cancerous site and corresponding healthy oral location. High-throughput 16S rRNA gene sequencing was used to analyze microbial composition, and QIIME2 software was used to conduct taxonomic analysis of microbial communities. Alpha and beta diversity assessments, and LEfSe analysis were used to identify statistically significant microbial differences. **Results** The alpha diversity of oral microorganisms in OSCC patients was significantly lower than that in the control group, as shown by Chao1 index ( $31.22 \pm 7.14$  vs.  $50.25 \pm 8.39$ ,  $P < 0.05$ ), Shannon index ( $1.95 \pm 0.39$  vs.  $3.08 \pm 0.49$ ,  $P < 0.05$ ) and Simpson index ( $0.70 \pm 0.06$  vs.  $0.90 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ ). Beta diversity analysis showed a clear separation in microbial composition between the two groups. LEfSe analysis identified significantly increased microbial genera in the OSCC group including *Prevotella*, *Porphyromonas*, and *Fusobacterium*. Functional prediction analysis pointed out that OSCC-related microbial communities were enriched in viral infection mechanisms and cancer-related pathways. **Conclusion** The oral microbial diversity of patients with OSCC is significantly reduced. These microbial changes may be closely related to the development of OSCC. Future research needs to explore the specific connection between these microbial changes and the clinical characteristics of OSCC, as well as its potential therapeutic application.

**【Keywords】** Oral squamous cell carcinoma (OSCC), microbial diversity, 16S rRNA gene sequencing, microbiome\*\*\*

\* **【基金项目】** 湖南省卫生健康委科研计划项目(No. 202107011445)。

\*\* **【通讯作者】** 李殷, E-mail: echo2072@163.com

**【作者简介】** 葛益林(1979-),男,山东高密人,硕士研究生,副主任医师,主要从事头颈部肿瘤诊疗工作。E-mail: 454719394@qq.com

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是全球范围内最常见的口腔恶性肿瘤,近年来其发病率和死亡率持续上升<sup>[1-2]</sup>。虽然目前针对OSCC的相关医疗方案已经取得较大进展,但OSCC患者的5年生存率仍然相对较低<sup>[3-5]</sup>,突显了对OSCC病理机制进行更深入研究的重要性。目前,包括生活环境和生活方式在内的多种因素已经确认与OSCC发生有关<sup>[6-7]</sup>,在此基础上,人类微生物组的研究能够提供新的视角,越来越多的研究表明口腔微生物可能在OSCC的发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

口腔是微生物活动非常丰富的环境,其中的微生物群体与宿主的健康状态紧密相关。微生物群落失衡可能通过促进慢性炎症、影响局部免疫反应或干扰细胞的正常代谢过程,从而增加癌症的发生风险<sup>[9-11]</sup>。对于OSCC,有研究指出某些口腔细菌的过度增长与癌变过程相关<sup>[12,13]</sup>,可能通过产生致癌代谢产物或直接影响细胞增殖和凋亡机制来促进肿瘤的发展。

此外,近期的研究报道了通过分析口腔微生物群落的多样性与OSCC之间的关系,揭示了微生物组成的显著变化可能与肿瘤的发生发展相关<sup>[14-16]</sup>。研究发现,与健康人群相比,OSCC患者的口腔微生物多样性通常降低,且特定的微生物群体变得更为显著<sup>[17,18]</sup>。这些变化不仅可能作为OSCC的潜在生物标志物,也为开发针对这些微生物的预防和治疗策略提供了可能<sup>[19]</sup>。

因此,本研究通过高通量16S rRNA基因测序技术,旨在深入比较OSCC癌变部位与健康部位口腔微生物组成差异,并探讨这些差异与临床特征之间的相关性。通过对OSCC患者口腔微生物群落的系统分析,本研究期望能够识别与OSCC发展密切相关的微生物种群,有助于未来开发新的诊断工具 and 治疗方法。

## 对象与方法

### 1 研究对象

本研究为病例对照研究,选取2021年6月1日至2023年11月31日80名经中南大学湘雅医学院附属长沙医院耳鼻咽喉头颈外科诊断为口腔鳞状细胞癌(OSCC)的患者。参与者的口腔组织活检样本被分为两组:OSCC组和对照组,每组80例,均来自同一患者的不同采样部位(癌变区域及相对应的健康口腔位置)。所有参与者在研究开始前未接受过任何形式的治疗,包括手术、放疗或化疗。纳入标准:年龄18~80岁,经病理学确认为口腔鳞状细胞癌,且愿意提供癌变部位及相对健康的口腔组织样本。排除标准:有其他类型癌症的历史,接受过任何形式的口腔癌治疗,以及存在可能影响研究结果的严重全身性疾病如心脏病或

糖尿病等。所有参与者在研究开始前均通过书面形式提供了知情同意。

本研究得到了本医院伦理委员会的批准,研究过程遵守《赫尔辛基宣言》的相关规定。

### 2 样本采集

样本采集工作均由经验丰富的口腔科医生操作。采集前,对患者口腔使用氯己定漱口水清洁。采集过程中医生使用无菌拭子分别从每位患者的健康口腔黏膜(远离肿瘤部位至少2 cm)和可视的癌变区域轻轻擦拭,以收集口腔黏膜细胞。采集后的样本立即置于含有RNA保存液的无菌试管中,并冷藏运输至实验室存储于-80℃环境中,以备DNA提取和后续的微生物组分析。

### 3 微生物组学检测

本研究采用16S rRNA基因高通量测序技术分析微生物组的组成。提取样本总DNA后使用定制引物针对16S rRNA基因的V3-V4区域进行PCR扩增。随后对产物进行纯化和定量,以确保测序样品质量。扩增产物通过桥接扩增方式通过Illumina MiSeq平台进行,对于测序后的每个样本生成的原始序列,均进行了去除低质量序列和修剪引物序列等质量控制步骤。质控后的高质量序列数据随后使用QIIME2软件包进行操作分类单元(OTU)的挑选和分类学分析,包括序列的聚类、物种注释以及多样性指数的计算。本研究采用Greengenes数据库作为参考,对序列进行物种级的注释,以获得每个样本中各微生物的相对丰度信息。

### 4 统计学分析

所有统计分析均在R语言环境(版本4.3.0)中进行。对于临床和微生物组数据的描述性统计数据,使用平均值±标准差(Mean±SD)表述。对于正态分布的数据,使用独立样本 $t$ 检验比较两组之间的差异;对于非正态分布的数据,则采用Mann-Whitney  $U$ 检验。微生物多样性指数(如Chao1、Shannon和Simpson指数)的比较通过独立样本 $t$ 检验进行。使用基于Bray-Curtis距离的主坐标分析(PCoA)进行 $\beta$ 多样性分析,用于评估和可视化样本间微生物群落结构的差异。组间微生物的差异分析采用LEfSe分析进行。相关性分析采用Pearson相关系数探讨微生物丰度与临床特征之间的关系。所有统计计算均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 一般资料

本研究共纳入80例经病理学确认的口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者。所有纳入患者年龄分布在中老年

阶段,平均年龄(61.74±8.85)岁,男性患者略多于女性,分别占总样本的 57.50%(46 例)和 42.50%(34 例),吸烟和饮酒等生活习惯的人数占比例接近分别为 48.75%(39 例)和 42.50%(34 例),平均肿瘤直径为 (3.95±1.60) cm,中度分化的患者比例最高(37.50%,30 例),其次是低度分化(35.00%,28 例)和高度分化(27.50%,22 例)。

## 2 口腔活检样本菌群多样性分析

本研究通过计算 Chao1、Shannon 和 Simpson 指数比较 2 组口腔微生物菌群的 α 多样性,评估微生物群落的丰富度和均匀度。OSCC 组的 Chao1 指数 (31.22±7.14 vs. 50.25±8.39,图 1A)、Shannon 指数 (1.95±0.39 vs. 3.08±0.49,图 1B)和 Simpson 指数 (0.70±0.06 vs. 0.90±0.06,图 1C)均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

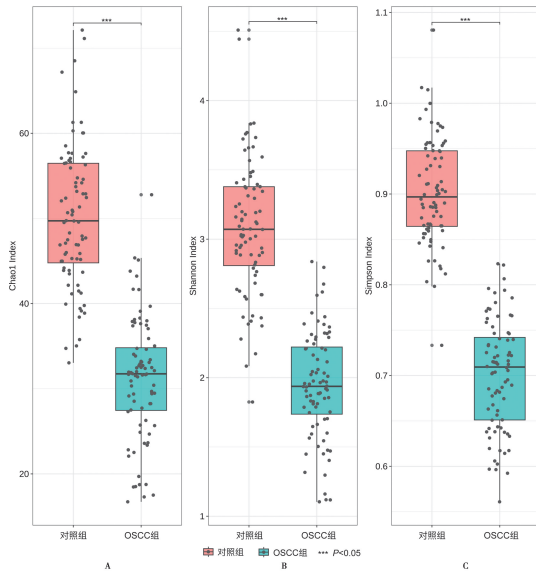


图 1 OSCC 组和对照组口腔样本中微生物菌群的 Chao1(A)、Shannon(B)和 Simpson(C)指数 α 多样性比较

Fig. 1 Comparison of Chao1 (A), Shannon (B) and Simpson (C) index alpha diversity of microbial flora in oral samples of OSCC group and Control group

表 1 口腔癌变和正常组织样本中微生物菌群的 α 生物多样性比较  
Table 1 Comparison of alpha biodiversity of microbial flora in oral cancer and normal tissue samples

α 多样性指数	OSCC 组 (n=80)	对照组 (n=80)	T	P
Chao1	31.22±7.14	50.25±8.39	15.455	<0.05
Shannon	1.95±0.39	3.08±0.49	16.314	<0.05
Simpson	0.70±0.06	0.90±0.06	21.426	<0.05

此外,本研究使用基于 Bray-Curtis 不相似性的主坐标分析(PCA)进行 β 多样性分析进一步探索口腔活检样本中微生物群落的差异。结果显示,2 组样本在微生物组成上存在明显的分离(图 2)。第 1 主坐标方向(PCoA1)解释了 18.32%的变异,而第 1 主坐标

方向(PCoA2)解释了 15.71%的变异。

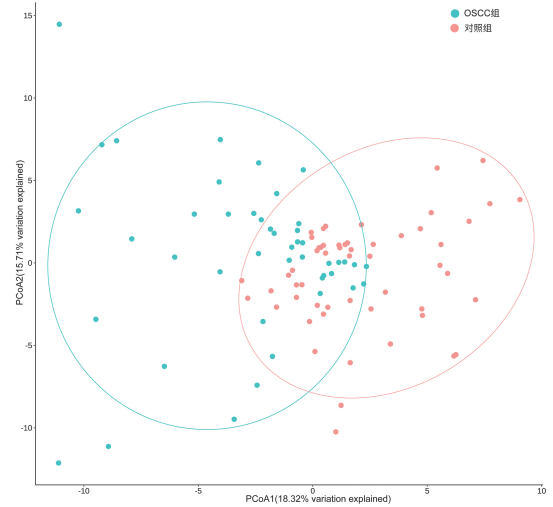


图 2 基于 Bray-Curtis 不相似性的主坐标分析(PCoA)展示的 OSCC 组和对照组口腔样本的 β 多样性比较  
Fig. 2 Principal coordinate analysis (PCoA) based on Bray-Curtis dissimilarity illustrates the β diversity comparison of oral samples between the OSCC group and the Control group.

## 3 口腔活检样本微生物组结构和差异分析

口腔癌变和正常组织样本前 10 优势占比(Top10)的门水平(Phylum)口腔微生物群落丰度占比见图 3。与对照组相比,OSCC 组口腔微生物群落中 *Actinobacteria* (5.19%±2.26% vs. 7.71%±1.93%)和 *Firmicutes* (6.55%±2.84% vs. 9.21%±1.43%)的丰度占比显著降低 ( $P < 0.05$ );而 *Bacteroidetes* (8.38%±1.87% vs. 6.51%±2.43%)、*Fusobacteria* (8.73%±2.54% vs. 6.72%±2.91%)、*Proteobacteria* (6.25%±1.75% vs. 3.90%±2.73%)和 *Synergistetes* (8.25%±1.58% vs. 5.13%±1.61%)的丰度占比显著增加 ( $P < 0.05$ )(表 2)。

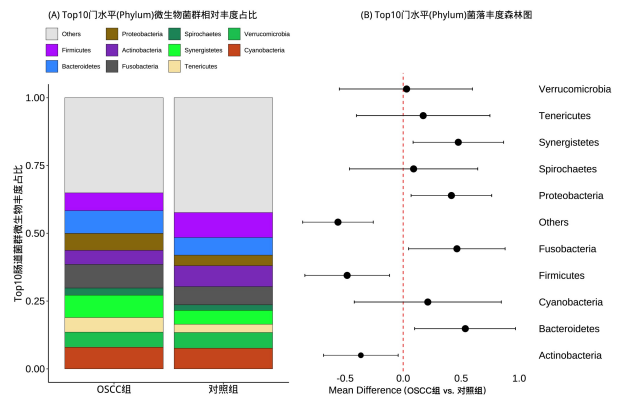


图 3 口腔癌变(OSCC 组)和正常组织(对照组)样本的门水平(Phylum)Top10 优势微生物菌落结构(A)和丰度占比差异比较(B)

Fig. 3 Comparison of the colony structure and abundance proportions of the top 10 dominant microorganisms at the phylum level in oral cancer (OSCC group) and normal tissue (Control group) samples



表 2 OSCC 组和对照组口腔样本中 Top10 门水平 (Phylum) 微生物菌群百分比丰度比较

Table 2 Comparison of the percentage abundance of microbial flora at the top 10 phylum level in oral samples between the OSCC group and the Control group

微生物种类	OSCC 组 (n=80)	对照组 (n=80)	t	P
Actinobacteria	5.19±2.26	7.71±1.93	-3.531	<0.05
Bacteroidetes	8.38±1.87	6.51±2.43	2.322	0.024
Cyanobacteria	7.98±1.86	7.62±1.46	0.593	0.554
Firmicutes	6.55±2.84	9.21±1.43	4.524	<0.05
Fusobacteria	8.73±2.54	6.72±2.91	5.559	<0.05
Verrucomicrobia	5.57±2.90	5.8±1.78	0.662	0.509
Proteobacteria	6.25±1.75	3.90±2.73	6.547	<0.05
Spirochaetes	2.63±2.79	2.03±2.21	0.391	0.697
Synergistetes	8.25±1.58	5.13±1.61	6.368	<0.05
Tenericutes	5.38±2.04	3.03±1.40	1.665	0.098
Others	35.09±2.27	42.34±1.99	4.662	<0.05

对 2 组口腔组织样本属水平 (Genus) 微生物群落的 LefSe 分析结果构建的系统发育关系如图 4A 所示, 指示在 OSCC 组和对照组中显著富集的微生物属主要为 *Prevotella*、*Porphyromonas*、*Fusobacterium*、*Streptococcus*、*Veillonella*、*Actinomyces*、*Neisseria* 和 *Haemophilus*。其中 *Prevotella*、*Porphyromonas*、*Fusobacterium*、*Neisseria* 和 *Haemophilus* 的 LDA 值表明其在 OSCC 组的口腔样本中显著增加, 相应地, *Streptococcus*、*Veillonella* 和 *Actinomyces* 在对照组的样本中显著增加(图 4B)。

#### 4 口腔鳞癌 (OSCC) 相关的口腔微生物组功能预测

本研究通过 PICRUST 的分析结果对 OSCC 病变可能参与的京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 信号通路进行了预测(图 5)。基于 LefSe 分析的结果, KEGG 富集分析显示 OSCC 相关的口腔组织微生物菌群显著富集的通路包括病毒感染机制 (Viral infection mechanisms)、病原菌入侵 (Pathogenic bacteria invasion)、微生物群平衡通路 (Microbiota balance pathways)、脂肪酸代谢 (Fatty acid metabolism)、碳水化合物代谢 (Carbohydrate metabolism) 和癌症相关通路 (Cancer-related pathways)。

#### 5 OSCC 患者口腔菌群丰度和临床特征相关性分析

基于对 OSCC 患者属水平 (Genus) LefSe 分析结果, 本研究对该结果中显著富集的 8 种微生物属的丰度与患者的年龄、性别、吸烟、饮酒、肿瘤大小和病理分级等临床信息进行了 Pearson 相关分析。结果显示未发现各微生物属的丰度与患者临床特征之间存在显著相关性, 但 *Veillonella* 丰度与肿瘤大小存在正相关趋势 ( $r=0.364, P=0.102$ ), 亦发现 *Neisseria* 丰度与 OSCC 患者的年轻存在正相关趋势 ( $r=0.262, P=0.461$ )。同时, *Fusobacterium* 丰度与 OSCC 患者的

吸烟行为存在负相关趋势 ( $r=-0.251, P=0.526$ ), *Haemophilus* 丰度与 OSCC 患者的饮酒习惯亦存在负相关趋势 ( $r=-0.233, P=0.463$ )。

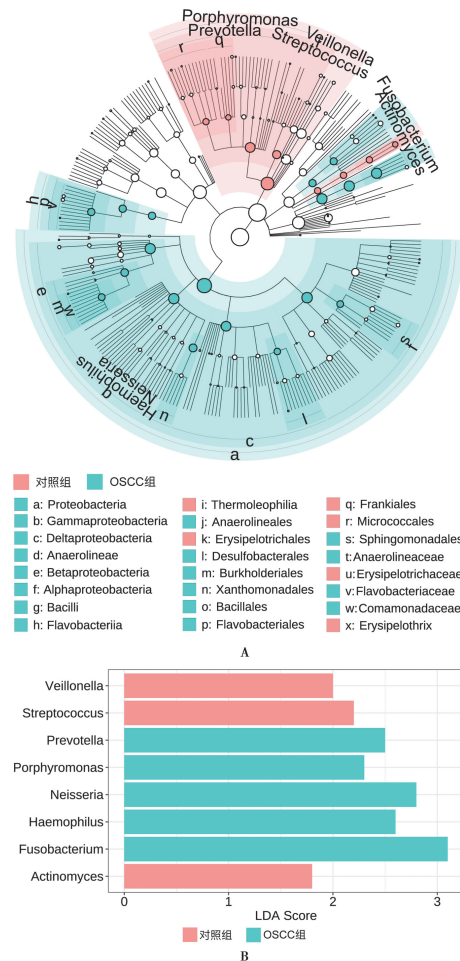


图 4 OSCC 组和对照组口腔样本间的系统发育关系分支图 (A) 和 LefSe 分析显示 OSCC 组和对照组属水平 (Genus) 上存在显著的微生物差异 (B)

Fig. 4 Cladogram of phylogenetic relationships between oral samples from the OSCC group and the Control group (A) and LefSe analysis illustrated significant microbial differences at the genus level between the OSCC group and the Control group (B)

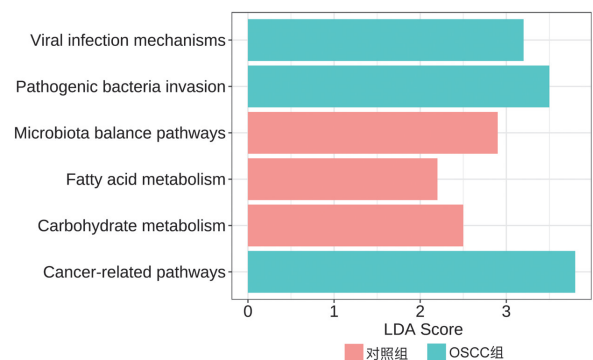


图 5 对 OSCC 组和对照组口腔组织样本中鉴定的微生物群落的 KEGG 功能预测分析

Fig. 5 KEGG functional prediction analysis of the microbial communities identified in oral tissue samples from the OSCC group and the Control group

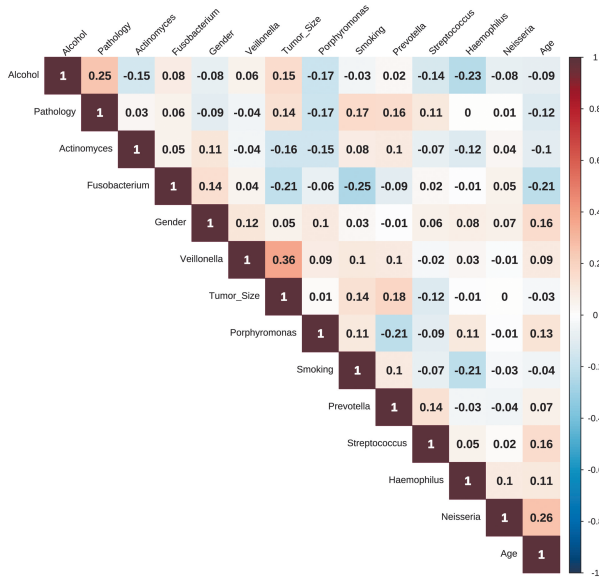


图 6 LEfSe 分析鉴定的最显著微生物菌属与 OSCC 患者临床特征的 Pearson 相关性

Fig. 6 Pearson correlation between the most significant microbial genera identified by LEfSe analysis and clinical traits of OSCC patients

### 讨论

本研究深入探讨了口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者与健康对照组之间口腔微生物群落的显著差异,并讨论了这些差异与 OSCC 发展的潜在相关性。通过高通量 16S rRNA 基因测序,本研究发现 OSCC 组的口腔微生物多样性显著降低,该结果与先前的研究结果一致,表明微生物多样性的减少可能与肿瘤微环境的病理生理变化相关<sup>[20-21]</sup>。

在 α 多样性指数方面,本研究结果显示,OSCC 患者的 Chao1、Shannon 和 Simpson 指数均显著低于健康对照组。这一结果提示 OSCC 可能与特定微生物的优势增加或某些有益微生物的减少有关,微生物多样性的降低可能减弱了口腔微环境的稳态,使之更易受到致病微生物的侵袭,从而可能助长恶性变化的发展<sup>[22]</sup>。β 多样性分析进一步揭示了 OSCC 组与对照组在微生物组成上的明显分离。这种基于 Bray-Curtis 不相似性的主坐标分析结果强调了 OSCC 口腔微生物群落的独特性,可能反映了 OSCC 病理状态下宿主与微生物相互作用的改变。

从微生物门(Phylum)和属(Genus)的丰度变化来看,Actinobacteria 和 Firmicutes 在 OSCC 患者中显著降低,而 Bacteroidetes、Fusobacteria、Proteobacteria 和 Synergistetes 的丰度则显著增加。这些变化可能与这些微生物在细胞代谢、炎症反应及免疫调控中的不同作用有关。例如,Fusobacteria 的增加与口腔癌的发展密切相关,可能通过促进炎症或直接与肿瘤细胞相互作用来影响疾病进程<sup>[23]</sup>。

LEfSe 分析进一步确认了在 OSCC 组中显著增多的微生物属,如 Prevotella 和 Fusobacterium,这与它们在促进炎症和参与癌症发展的功能一致<sup>[24-25]</sup>。此外,本研究的 KEGG 功能预测分析显示,OSCC 相关的微生物群落在病毒感染机制、病原菌入侵、微生物群平衡以及癌症相关通路等方面有所富集,这可能为 OSCC 的发病机制提供新的分子生物学见解<sup>[26-27]</sup>。

虽然本研究没有在微生物丰度与患者临床特征之间发现显著的相关性,但某些趋势也值得关注,例如 Veillonella 与肿瘤大小的正相关趋势,以及 Fusobacterium 与吸烟行为的负相关趋势。这些初步发现提示微生物丰度与 OSCC 的某些临床特征可能存在复杂的关联。

总之,本研究的发现强调了在 OSCC 发展中考虑口腔微生物组的重要性,并为进一步研究 OSCC 的微生物诱因和潜在的生物标志物提供了基础。此外,本研究结果为开发针对特定口腔微生物的靶向治疗策略提供了可能,可能有助于改善 OSCC 患者的预后和生活质量。未来的研究应进一步探索这些微生物变化与 OSCC 病理特性之间的因果关系,并评估调节口腔微生物群落平衡的治疗干预对 OSCC 治疗效果的影响。

### 【参考文献】

- [1] Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics [J]. Oral Oncol, 2021, 121(105451).
- [2] Singh S, Singh AK. Porphyromonas gingivalis in oral squamous cell carcinoma; a review [J]. Microbes Infect, 2022, 24 (3): 104925.
- [3] Liu TPJ, Fisher BM, Chua B, et al. Survival outcomes following modern multidisciplinary management of oral squamous cell carcinoma in Australia [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2021, 131(1): 92-98.
- [4] Farhat MC, Dyalram D, Ord RA, et al. Oral squamous cell carcinoma in patients aged 45 and younger: Prognosis, survival, and quality of life [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2022, 133(5): 518-525.
- [5] Yang J, Guo K, Zhang A, et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 413.
- [6] 夏莉莉. 喉鳞状细胞癌患者口腔微生物的宏基因组学研究[D]. 河南:新乡医学院, 2022.
- [7] Chen KJ, Hsieh MH, Lin YY, et al. Visfatin polymorphisms, lifestyle risk factors and risk of oral squamous cell carcinoma in a cohort of Taiwanese males [J]. Int J Med Sci, 2022, 19(4): 762-768.
- [8] Chai AWY, Lim KP, Cheong SC. Translational genomics and recent advances in oral squamous cell carcinoma [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61: 71-83.
- [9] 李政毅, 周学东, 彭显. 口腔微生物稳态调控与口腔疾病[J]. 中华口腔医学杂志, 2024, 59(2): 124-129. (下转 1030 页)

## 【参考文献】

- [1] 汪欢,朱爱琴,徐红梅,等. 2008-2020年上海浦东新区登革热流行特征分析[J]. 公共卫生与预防医学,2022(3):33.
- [2] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. Nature, 2013, 496 (7446): 504-507.
- [3] Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 935-941.
- [4] Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A minireview [J]. Viruses, 2020, 12(8): 829.
- [5] 沈烈行,冯晓,高秀芝. 生脉饮药理作用与临床应用[J]. 医药导报, 2003, 22(9): 634-635.
- [6] 黄慧星,郑学礼. 金丝桃素抗登革病毒活性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(8): 886-891, 898.
- [7] 林美斯,陈哲杰,罗林,等. 生脉饮研究现状及制剂开发中的问题分析[J]. 中药与临床, 2017(2): 69-73.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊疗指南 2014年第2版[J]. 传染病信息, 2014, 27(5): 262-265.
- [9] 戴安,舒云,刘平华,等. 登革热流行现状及诊疗进展[J]. 现代临床医学, 2022, 48(1): 69-72.
- [10] 刘臻,胡泰洪,吴宇航,等. 中西医结合治疗登革热临床疗效观察[J]. 河南中医, 2020, 40(12): 4.
- [11] 刘起勇. 我国登革热流行新趋势、防控挑战及策略分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2020, 31(1): 6.
- [12] 岳玉娟,刘小波,任东升,等. 中国大陆 2005-2020年登革热流行病学特征分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34(6): 761-766, 818.
- [13] Roy SK, Bhattacharjee S. Dengue virus: Epidemiology, biology and disease aetiology[J]. Canadian J Microbiol, 2021, 67(10): 687-702.
- [14] 林毅雄,黄辉涛,魏泉德,等. 2015-2020年珠海市登革热流行情况与病毒基因特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 701-704.
- [15] 张亚萍,刘增加,韩雪玲,等. 登革热和登革出血热的临床治疗进展[J]. 医学动物防制, 2015(4): 3.
- [16] 张复春. 登革热的流行特点及治疗[J]. 医学与哲学, 2010(9): 3.
- [17] 何姿函,黄志刚,李静姝,等. 中医药治疗登革热研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(14): 2029-2033.
- [18] 刘臻,胡泰洪,吴宇航,等. 中西医结合治疗登革热临床疗效观察[J]. 河南中医, 2020, 40(12): 4.
- [19] 刘叶,钟嘉熙,阮静. 登革热的中医辨治[J]. 新中医, 2007, 39(11): 97-98.
- [20] 张沛,谭行华,张复春,等. 中西医结合治疗登革热临床研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 3.
- [21] 梁伟波,谢文源,刘云涛,等. 2013年广州地区 257例登革热病例临床分析[C]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1659-1661.
- [22] Zhou W, Li Q, Guan SC, et al. Observation of 41 cases of Dengue fever patients with DENV-1 treated with a combination of traditional Chinese medicine and Western medicine for damp-heat stagnation type[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61: 1431-1434.
- [23] 许之民,赵美华,陆秋芬,等. 生脉散对急性病毒性心肌炎临床症状及炎症损伤指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003(2): 86-87.
- [24] 张凤英,高玉峰,宋鸿儒. 黄芩茎叶提取物与生脉饮抗柯萨奇病毒 B3 的体外研究[J]. 天津医药, 2005(11): 716-718.
- [25] 王淑玲,谢恬,李铨璐,等. 分子配伍理论科学内涵及在现代中药研发中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 338-341.
- [26] Li C, Lin L, Tang Y, et al. Molecular mechanism of ChaiShi JieDu granule in treating dengue based on network pharmacology and molecular docking: A review [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(52): e36773.

【收稿日期】 2024-03-23 【修回日期】 2024-06-12

(上接 1024 页)

- [10] Rahman MM, Islam MR, Shohag S, et al. Microbiome in cancer: Role in carcinogenesis and impact in therapeutic strategies [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112898.
- [11] Zhao LY, Mei JX, Yu G, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 201.
- [12] Diwan P, Nirwan M, Bahuguna M, et al. Evaluating alterations of the oral microbiome and its link to oral cancer among betel quid chewers: Prospecting reversal through probiotic intervention [J]. Pathogens, 2023, 12(8): 521-528.
- [13] Li Q, Hu Y, Zhou X, et al. Role of oral bacteria in the development of oral squamous cell carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2693.
- [14] Gao S, Zhang Z, Sun K, et al. Upper gastrointestinal tract microbiota with oral origin in relation to oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2295401.
- [15] Lin D, Yang L, Wen L, et al. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis [J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(6): 1247-1258.
- [16] Lamont RJ, Fitzsimonds ZR, Wang H, et al. Role of porphyromonas gingivalis in oral and orodigestive squamous cell carcinoma [J]. Periodontol 2000, 2022, 89(1): 154-165.
- [17] Makinen AI, Pappalardo VY, Buijs MJ, et al. Salivary microbiome profiles of oral cancer patients analyzed before and after treatment [J]. Microbiome, 2023, 11(1): 171.
- [18] Ye P, Liu Y, Cai YJ, et al. Microbial community alteration in tongue squamous cell carcinoma [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(21-22): 8457-8467.
- [19] 基于高通量测序的病原体筛查通用准则(T/CMPA 010-2020) [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 738-740.
- [20] Anjali K, Manzoor M, Suryavanshi MV, et al. Dysbiosis of the oral microbiota composition is associated with oral squamous cell carcinoma and the impact of radiotherapy: a pilot study [J]. FEMS Microbiol Lett, 2023, 370: 2850.
- [21] Nie F, Wang L, Huang Y, et al. Characteristics of microbial distribution in different oral niches of oral squamous cell carcinoma [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 905653.
- [22] Sarkar P, Malik S, Laha S, et al. Dysbiosis of oral microbiota during oral squamous cell carcinoma development [J]. Front Oncol, 2021, 11: 614448.
- [23] McIlvanna E, Linden GJ, Craig SG, et al. Fusobacterium nucleatum and oral cancer: a critical review [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1212.
- [24] Fujiwara N, Kitamura N, Yoshida K, et al. Involvement of fusobacterium species in oral cancer progression: A literature review including other types of cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 37821.
- [25] Tett A, Pasolli E, Masetti G, et al. Prevotella diversity, niches and interactions with the human host [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(9): 585-599.
- [26] Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114985.
- [27] Zaccone R, Renzi A, Chalfon C, et al. Environmental risk factors for the development of oral squamous cell carcinoma in cats [J]. J Vet Intern Med, 2022, 36(4): 1398-1408.

【收稿日期】 2024-04-30 【修回日期】 2024-07-22