·综述·

DOI：10.12449/JCH260131

特殊口腔异位定植菌与慢性肝病的关系

贺靖淋[1]，卢晨霞[2,3]，李晓东[2,4]

1 湖北中医药大学中医学院，武汉 430065
2 湖北省中医院肝病研究所，中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室，中医肝病临床研究中心，武汉 430061
3 中国中医科学院广安门医院代谢病研究所，北京 100053
4 湖北中医药大学附属医院，武汉 430061

通信作者：李晓东，lixiaodong555@126.com（ORCID：0000-0002-6406-9416）

摘要：慢性肝病是多种肝脏疾病的总称，其患病率呈逐年上升趋势。随着疾病进展，患者可出现多种严重并发症，甚至发展为肝衰竭。近年来，多项研究揭示了异位定植菌与慢性肝病的关系，探讨了异位定植菌在慢性肝病诊断及治疗等方面的潜在价值。本文系统综述了特殊异位定植菌与代谢相关脂肪性肝病、肝硬化和肝癌之间的关系，解析异位定植菌影响慢性肝病的相关机制，为利用异位定植菌对慢性肝病进行诊治提供参考。

关键词：异位定植菌；代谢相关脂肪性肝病；肝硬化；肝肿瘤

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82274352）；湖北省自然科学基金（2020CFA023，2023AFB426，2023AFD129，2023AFD178）

Association between ectopically colonized oral bacteria and chronic liver disease

HE Jinglin[1], *LU Chenxia*[2,3], *LI Xiaodong*[2,4]

1. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Institute of Liver Diseases, Hubei Key Laboratory of Theoretical and Applied Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Clinical Research Center for TCM liver Diseases, Wuhan 430061, China; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Institute of Metabolic Diseases, Beijing 100053, China; 4. The Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Corresponding author: LI Xiaodong, lixiaodong555@126.com (ORCID: 0000-0002-6406-9416)

Abstract: Chronic liver disease is a general term for a variety of liver diseases, and its prevalence rate is increasing year by year. With the progression of the disease, patients may experience a variety of serious complications and even progress to liver failure. In recent years, a number of studies have revealed the association between ectopically colonized oral bacteria and chronic liver disease and explored their potential value in the diagnosis and treatment of chronic liver disease. This article systematically reviews the association of ectopically colonized oral bacteria with metabolic associated fatty liver disease, liver cirrhosis, and liver cancer and analyzes the mechanism for the influence of ectopically colonized oral bacteria on chronic liver disease, so as to provide a reference for the diagnosis and treatment of chronic liver disease using ectopically colonized oral bacteria.

Key words: Ectopic Colonizing Bacteria; Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Liver Cirrhosis; Liver Neoplasms

Research funding: National Natural Science Foundation of China (General Program) (82274352); Natural Science Foundation of Hubei Province (2020CFA023, 2023AFB426, 2023AFD129, 2023AFD178)

慢性肝病是肝脏受到慢性持续性损伤，持续6个月及以上进行性肝功能恶化的肝脏疾病的总称，包括代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）、肝硬化和肝癌等。全球范围内，每年因慢性肝病及其并发症导致的死亡人数约有200万[1-2]。

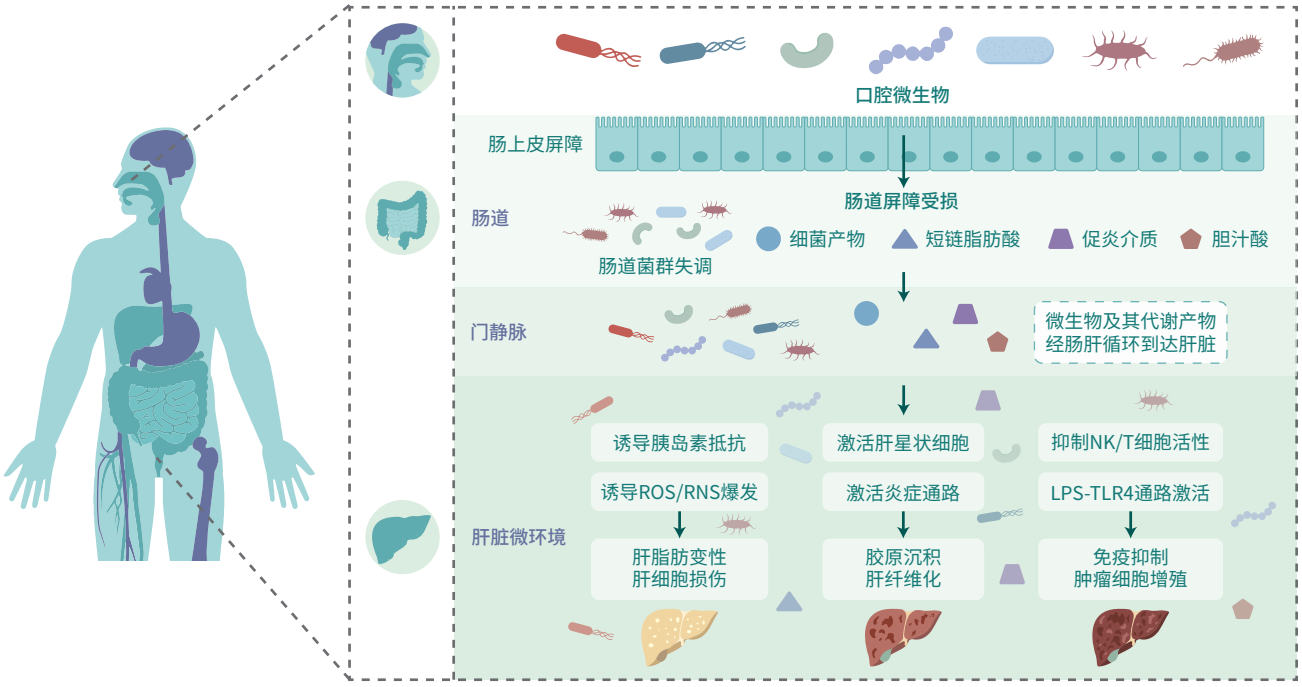
近年来，随着“口-肠-肝轴”研究的深入，口腔微生物群与肝病的关联逐渐受到关注。在健康状态下，人体肠道菌群以厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门和放线菌门为主。但当口腔或肠道微生物群生态失调时，部分口腔细菌（如牙龈卟啉单胞菌、放线菌、韦荣球菌、链球菌和梭杆菌等）可通过吞咽唾液等方式异位定植于肠道，进入肠-肝循环，破坏肠道菌群平衡和肠上皮屏障，并释放炎症因子，干扰机体代谢与免疫功能，最终对肝脏疾病的发生发展产生影响[3-4]。本文将总结特殊口腔异位定植菌与MAFLD、肝硬化和肝癌的关联及其致病机制，以期为慢性肝病的临床诊治提供思路。

1　特殊口腔异位定植菌影响肝脏的病理生理机制

近年来研究表明，口腔微生物主要通过“口-肠-肝轴”参与并促进肝脏疾病发展。一方面，口腔菌群失调促使微生物异位定植于肠道，引起肠道微生物失衡，并通过释放促炎介质、毒力因子等方式激活肠道炎症，破坏肠上皮屏障，促使更多微生物及其产物穿过肠道壁进入门脉循环，诱导或加剧肝脏疾病。另一方面，在“肠-肝循环”的作用下，肝脏持续暴露于从肠道弥散的各种异位定植菌及其代谢产物中，部分异位定植菌可通过释放脂多糖（lipopolysaccharide，LPS），激活核因子κB信号通路，促使大量促炎因子释放，引发肝细胞损伤及活性氧/活性氮介导的氧化应激，触发或加重肝脏原有炎症，诱导炎症级联反应，导致肝细胞损伤。此外，口腔异位定植菌通过参与胆汁酸、脂肪酸和葡萄糖等物质的代谢，干扰胆汁酸代谢致次级胆汁酸蓄积，抑制法尼醇X受体信号通路，同时减少短链脂肪酸生成，导致脂质β-氧化障碍及脂肪生成基因（如过氧化物酶体增殖物激活受体γ）过表达，加剧肝内脂质沉积；并通过抑制胰岛素受体磷酸化，诱发胰岛素抵抗与糖脂代谢紊乱，进一步加剧肝脏代谢紊乱（图1）。在此基础上，口腔异位定植菌还可通过持续激活LPS-Toll受体4信号通路，抑制免疫细胞功能，并上调白细胞介素6/信号转导及转录激活蛋白3信号轴促进调节性T细胞扩增，显著削弱机体对病原体及异常细胞的免疫清除能力，从而加速肝脏疾病进展[5-6]。

2　MAFLD与口腔异位定植菌的关系

MAFLD已取代病毒性肝炎成为我国第一大慢性肝



注：ROS，活性氧；RNS，活性氮；LPS，脂多糖；NK细胞，自然杀伤细胞；TLR4，Toll样受体4。

图1　特殊口腔异位定植菌对慢性肝病的影响

Figure 1　Influence of special oral ectopic colonizing bacteria on chronic liver diseases

病，患病率高达29.6%[7-8]。其与动脉硬化性心血管病、慢性肾脏病、肝硬化和肝癌等疾病的发生密切相关，为公共卫生带来严峻的挑战[9]。

目前MAFLD的发病机制的主流观点普遍认同“多次打击”理论，即除胰岛素抵抗外，炎症、氧化应激、肠道菌群和饮食结构等因素相互影响，共同导致MAFLD的发生[10]。近年来，由于口腔菌群与肠道菌群的紧密联系，以牙龈卟啉单胞菌、放线菌为代表的口腔菌群在MAFLD发生发展中的作用成为研究热点。

2.1 *牙龈卟啉单胞菌* 牙龈卟啉单胞菌作为一种革兰阴性致病菌，已被证实是MAFLD发生发展的关键风险因子。牙龈卟啉单胞菌及其代谢产物主要通过与Toll样受体结合释放促炎因子，引发慢性炎症及氧化应激，导致肝脏细胞发生炎症反应和脂质堆积。同时，其通过异位定植诱导肠道菌群的生态失调，增加肠道通透性，使相关代谢产物及介质进入肝脏，加重肝脏细胞胰岛素抵抗和代谢紊乱，从而影响MAFLD的疾病进展[11-12]。

多项动物实验证明了牙龈卟啉单胞菌对MAFLD糖脂代谢的影响。Blasco-Baque等[13]利用牙龈卟啉单胞菌诱导高脂饮食小鼠建立牙周炎动物模型，并证明该病原体诱导的牙周炎影响了小鼠的适应性免疫反应，加重了胰岛素抵抗。Sasaki等[14]的研究对发生肝脂肪变性的小鼠注射牙龈卟啉单胞菌，不仅观察到小鼠葡萄糖耐量受损，还发现其肠道菌群也出现改变，即丹毒丝菌属、异杆菌属、萨特菌属等显著增加，进一步加剧胰岛素抵抗和肝脂肪变性。Nakajima等[15]研究发现，在小鼠口服牙龈卟啉单胞菌后，粪便样本中拟杆菌属比例增加、厚壁菌属比例下降，肠道菌群失调；同时伴随小肠紧密链接蛋白mRNA水平下降，肠道屏障功能受损，并导致肠道菌群迁移到肝脏，提示这可能是牙龈卟啉单胞菌等口腔病原菌参与肝脏疾病发生的关键机制。另有研究指出，在高脂饮食喂养的小鼠中，牙龈卟啉单胞菌的感染加剧了小鼠脂肪性肝炎进程，并推断消除牙龈卟啉单胞菌对脂肪性肝炎的治疗有积极作用[16]。

此外，Yoneda等[17]采用PCR法对150例MAFLD患者和60例非MAFLD对照者的口腔样本进行牙周细菌检测，证实MAFLD患者牙龈卟啉单胞菌的检出率显著高于非MAFLD受试者，并在动物实验中进一步验证牙龈卟啉单胞菌感染可以诱导MAFLD并加速其发展。Nakahara等[18]在200例经活检证实的NASH患者中，用酶联免疫吸附分析测定针对4型牙龈卟啉单胞菌的血清免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）抗体滴度，发现其水平与肝纤维化进展呈显著正相关，并证实牙龈卟啉单胞菌可活化肝星状细胞，进而促进肝纤维化进展。

2.2 *放线菌* 放线菌是一种外源性细菌，与90%的局部侵袭性牙周炎有关。其可通过表达白细胞毒素及免疫抑制因子等毒力因子，逃避宿主免疫防御，触发慢性炎症反应，进而影响MAFLD的疾病进程[19]。

多项研究证实，异位定植的放线菌可改变高脂饮食小鼠的肠道菌群结构，诱导胰岛素抵抗与葡萄糖耐量受损，加剧肝脂肪变性，促进MAFLD的进展[20-21]。

Tuomainen等[22]研究了放线菌对载脂蛋白E缺陷小鼠的影响，发现放线菌可诱导小鼠肝脏炎症，并影响小鼠脂蛋白代谢。另一项动物研究显示，静脉接种放线菌的小鼠肝组织中可检测到放线菌，并出现明显的炎症反应，对肝脏代谢产生影响[20]。此外，一项针对52例MAFLD患者相关指标的检测发现，放线菌IgG抗体滴度水平和患者内脏脂肪、胰岛素抵抗程度及天冬氨酸氨基转移酶水平呈正相关，且MAFLD患者放线菌IgG抗体滴度水平显著高于健康受试者[21]。

3 肝硬化与口腔异位定植菌的关系

肝硬化是一种由各种慢性肝病所引起的弥漫性肝纤维化伴再生结节形成，使肝小叶结构（包括微血管结构）发生扭曲变形的疾病，临床可分为代偿期和失代偿期[23]。肝硬化多被认为是慢性肝病的终末期疾病，是全球最常见的发病和死亡原因之一。研究数据显示，全球有约1 060万失代偿期肝硬化患者和1.12亿代偿期肝硬化患者，每年因此导致的死亡人数约为116万[24-25]。

随着对肝硬化发病机制研究的深入，口腔菌群对肝硬化进展的影响逐渐明确。多项研究显示，肝硬化患者常伴随胆汁酸和胃酸分泌失调，肠道屏障功能减弱，使得口腔微生物易于向肠道异位定植，并释放炎症介质，影响肝硬化的进展[26-27]。

3.1 *韦荣球菌* 韦荣球菌属是一类革兰阴性厌氧菌，大量存在于口腔中，并参与多种复杂的种间共生关系。研究显示，肝硬化患者粪便中韦荣球菌属含量明显高于健康人群[27-29]。在健康人群中，以厚壁菌门为主的肠道微生物会产生短链脂肪酸，有助于维持肠道屏障完整性及肠道生态系统稳定性。韦荣球菌不仅可以影响肠道微生物平衡，还可以通过发酵短链脂肪酸获取能量，进一步破坏肠道屏障，导致细菌及其产物进入肝脏，引发肝脏炎症反应，加快肝硬化进程[5,30]。

Chen等[29]研究发现，肝硬化患者（n=30）十二指肠

黏膜中韦荣球菌丰度显著高于健康对照组（n=28），由于该菌属通常定植于口腔，研究者推测口腔微生物群对肠道微生物群有明显的影响。Hua等[31]调查了HBV相关肝硬化伴或不伴肝性脑病的肠道菌群及其与疾病的关系，结果显示，HBV相关肝硬化患者韦荣球菌属丰度增加，尤其是在HBV相关肝硬化不伴肝性脑病的患者中，韦荣球菌属相对丰度的增加更为显著。另一项针对肝硬化伴或不伴肝性脑病患者肠道菌群的研究同样指出，与健康个体相比，肝硬化患者粪便微生物群发生显著改变，其中韦荣球菌属和肠杆菌属共同介导了肠屏障功能障碍相关的炎症反应[32]。Qin等[27]通过比较肝硬化患者和健康对照组的粪便微生物群，发现与健康对照组相比，肝硬化患者粪便中链球菌属和韦荣球菌属水平均显著升高。进一步通过菌株溯源发现，患者粪便中链球菌属和韦荣球菌属的多数序列与口腔菌株高度同源。研究者认为，口腔微生物侵入肠道可能与肠道pH值变化或胆汁酸失调有关，并提出肝硬化患者普遍存在的胃酸和胆汁分泌受损可能导致口腔微生物更容易定植于肠道的假设。

3.2 链球菌 链球菌属是一类革兰阳性菌，是口腔中最早的定植菌。在病理状态下，部分链球菌可入侵消化道屏障异位定植于肠道，导致肠道菌群失调，并通过刺激T细胞异常激活肠道免疫系统，释放促炎细胞因子，并经由门静脉或受损的肠道屏障向肝脏扩散，导致机体产生慢性炎症，进而影响肝硬化的进展[3,33]。

多项研究表明，肝硬化患者肠道菌群的组成及功能发生显著改变，其中链球菌属的富集尤为显著。一项针对酒精性肝硬化患者与酒精性脂肪肝患者、健康对照组的比较研究显示，其肠道样本和临床数据存在显著差异，链球菌仅在酒精性肝硬化患者中显著富集，且与总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶呈正相关。研究者推测，链球菌的相对丰度与酒精性肝硬化中肝细胞损伤的严重程度有关，提示其可作为评估肝硬化患者肝损伤严重程度的标志性微生物[34]。Chen等[35]对36例肝硬化患者的宏基因组测序结果显示，与健康对照组相比，肝硬化患者肠道中的链球菌比例显著上升，且该丰度与肝硬化严重程度呈正相关。该发现随后被Qin等[27]的独立队列所验证，该研究进一步指出肝硬化患者富集的肠道微生物（如链球菌、韦荣球菌等）主要起源于口腔，其富集程度与肝硬化进程密切相关。Bajaj等[36-37]研究亦证实，肝硬化患者唾液与粪便样本均表现为共生菌减少、潜在致病菌（包括链球菌属、肠杆菌科）增多的生态失衡特征。值得关注的是，在对合并牙周炎的肝硬化患者进行牙周干预后，其粪便及唾液中的链球菌和肠杆菌比例显著下降，并伴随全身炎症标志物和内毒素水平的改善，提示口腔-肠道菌群轴的调控可能成为缓解肝硬化相关微生态失调的新策略。

4 肝癌与口腔异位定植菌的关系

肝癌由肝细胞异常转化引起的恶性肿瘤，其发病率位居全球癌症第六位，病死率高居第4位[2]。根据中国国家癌症中心发布的数据，我国2022年肝癌发病人数为36.77万，位列各种癌症新发病人数第4位（仅次于肺、结直肠和甲状腺），死亡人数和病死率均位列第4位[38]。近年研究表明，肠道微生物群与肝癌的疾病进展密切相关。基于口腔与肠道的相互影响，以梭杆菌属为代表的口腔微生物可通过在肠道内异位定植，影响肠道生态平衡，诱导机体炎症反应，加重肝脏氧化损伤，并破坏机体免疫，从而参与肝癌的发生发展[39-40]。

梭杆菌属是一类革兰阴性厌氧菌，临床疾病中最常见的梭杆菌属主要包括具核梭杆菌、坏死梭杆菌等[41]。梭杆菌属可通过梭杆菌黏附A蛋白附着并侵入肠道内皮细胞，实现在肠道内的异位定植，并与LPS等毒力因子协同作用，诱导肠道促炎环境的形成、破坏肠道菌群平衡，并进入肝脏加重肝脏氧化损伤，促进肝脏肿瘤的发展[42-44]。此外，梭杆菌属可抑制自然杀伤细胞及T细胞的免疫活力，保护肿瘤细胞免受免疫系统的侵害，从而导致肿瘤的发展[45]。

Lu等[46]基于16S rRNA基因测序技术比较了肝癌患者与健康对照组的舌毛微生物群，发现肝癌患者的梭杆菌属显著富集，提示该菌属或可作为肝癌无创诊断的候选标志物。后续研究进一步证实了这一发现：Zhang等[47]在60～80岁老年肝癌患者队列中发现，患者肠道菌群中变形菌门、梭杆菌属及软壁菌门的丰度均显著升高，且整体群落结构与健康对照差异显著。此外，Zheng等[48]进一步比较了由肝硬化进展为肝癌的患者与单纯肝硬化对照的粪便菌群，发现肝癌患者的肠道微生物多样性显著高于肝硬化患者，且其肠道拟杆菌属和梭杆菌属显著富集。He等[49]通过16S rRNA测序直接分析肝癌肿瘤组织及其配对癌旁组织，发现肝癌组织的微生物多样性显著高于邻近组织，肠杆菌科、梭杆菌属和奈瑟菌属等潜在致病菌的丰度显著增加。机制探讨方面，研究者提出梭杆菌属可能通过塑造促炎微环境，并与其他口腔来源菌群协同定植，共同促进肝癌的疾病进展。

5 小结与展望

大量研究充分表明,特殊口腔异位定植菌与慢性肝病的发生发展存在密切关系。尽管目前尚未有完全根除慢性肝病的治疗方法,但针对口腔异位定植菌及肠道菌群的靶向调控,有望成为治疗慢性肝病的重要策略。未来应深入研究异位定植菌影响肝脏代谢的具体分子机制,并建立前瞻性、多中心的临床试验队列,以评估异位定植菌在慢性肝病临床管理中的作用,为其临床诊疗提供参考。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 贺靖淋负责资料分析,撰写论文;卢晨霞负责拟定写作思路,修改论文;李晓东负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] CZAJA AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2515-2532. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2515.

[2] MANIKAT R, AHMED A, KIM D. Current epidemiology of chronic liver disease[J]. Gastroenterol Rep, 2024, 12: goae069. DOI: 10.1093/gastro/goae069.

[3] ATARASHI K, SUDA W, LUO CW, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation [J]. Science, 2017, 358(6361): 359-365. DOI: 10.1126/science.aan4526.

[4] LI YQ, TANG WJ, ZHOU YJ. Role of intestinal microbiota and metabolites in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
李永强, 唐文娟, 周永健. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪性肝病发生发展及治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.

[5] XU SL, DENG KQ, LU CB, et al. Interleukin-6 classic and trans-signaling utilize glucose metabolism reprogramming to achieve anti- or pro-inflammatory effects[J]. Metabolism, 2024, 155: 155832. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155832.

[6] ACHARYA C, SAHINGUR SE, BAJAJ JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis[J]. JCI Insight, 2017, 2(19): e94416. DOI: 10.1172/jci.insight.94416.

[7] ZHOU JH, ZHOU F, WANG WX, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851-1864. DOI: 10.1002/hep.31150.

[8] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated(non-alcoholic)fatty liver disease(Version 2024)[J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[9] YANG B, ZHANG R. Progress on the treatment of metabolic associated fatty liver disease[J/CD]. Chin J Liver Dis: Electronic Edition, 2024, 16(4): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.004.
杨彬, 张瑞. 代谢相关脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(4): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.004.

[10] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.

[11] LIU LB, GENG Y, XIONG CL. Impact of *Porphyromonas gingivalis* -odontogenic-odontogenic infection on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2255825. DOI: 10.1080/07853890.2023.2255825.

[12] WANG T, ISHIKAWA T, SASAKI M, et al. Oral and gut microbial dysbiosis and non-alcoholic fatty liver disease: The central role of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Front Med, 2022, 9: 822190. DOI: 10.3389/fmed.2022.822190.

[13] BLASCO-BAQUE V, GARIDOU L, POMIÉ 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309897.

[14] SASAKI N, KATAGIRI S, KOMAZAKI R, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2470. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02470.

[15] NAKAJIMA M, ARIMATSU K, KATO T, et al. Oral administration of P. gingivalis induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134234. DOI: 10.1371/journal.pone.0134234.

[16] FURUSHO H, MIYAUCHI M, HYOGO H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(11): 1259-1270. DOI: 10.1007/s00535-012-0738-1.

[17] YONEDA M, NAKA S, NAKANO K, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 16. DOI: 10.1186/1471-230X-12-16.

[18] NAKAHARA T, HYOGO H, ONO A, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(2): 269-280. DOI: 10.1007/s00535-017-1368-4.

[19] RAJA M, UMMER F, DHIVAKAR CP. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* -A tooth killer?[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(8): ZE13-6. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9845.4766.

[20] CASTRILLON CA, HINCAPIE JP, YEPES FL, et al. Occurrence of red complex microorganisms and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with diabetes[J]. J Investig Clin Dent, 2015, 6(1): 25-31. DOI: 10.1111/jicd.12051.

[21] KOMAZAKI R, KATAGIRI S, TAKAHASHI H, et al. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13950. DOI: 10.1038/s41598-017-14260-9.

[22] TUOMAINEN AM, JAUHIAINEN M, KOVANEN PT, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and pro-atherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice[J]. Microb Pathog, 2008, 44(2): 111-117. DOI: 10.1016/j.micpath.2007.08.011.

[23] HUANG DQ, TERRAULT NA, TACKE F, et al. Global epidemiology of cirrhosis: Aetiology, trends and predictions[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6): 388-398. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2.

[24] SCAGLIONE S, KLIETHERMES S, CAO GC, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: A population-based study[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(8): 690-696. DOI: 10.1097/MCG.0000-00000000-0208.

[25] GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and na-

tional burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(3): 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.

[26] MOHAMMED H, VARONI EM, COCHIS A, et al. Oral dysbiosis in pancreatic cancer and liver cirrhosis: A review of the literature[J]. Biomedicines, 2018, 6(4): 115. DOI: 10.3390/biomedicines6040-115.

[27] QIN N, YANG FL, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. Nature, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.

[28] GIACOMINI JJ, TORRES-MORALES J, DEWHIRST FE, et al. Site specialization of human oral *Veillonella* Species[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e04042-22. DOI: 10.1128/spectrum.04042-22.

[29] CHEN YF, JI F, GUO J, et al. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34055. DOI: 10.1038/srep34055.

[30] PARADA VENEGAS D, de la FUENTE MK, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.

[31] HUA XL, FENG H. Changes in intestinal microbiota of HBV-associated liver cirrhosis with/without hepatic encephalopathy[J]. Medicine, 2022, 101(33): e29935. DOI: 10.1097/MD.0000000000029935.

[32] BAJAJ JS, RIDLON JM, HYLEMON PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(1): G168-G175. DOI: 10.1152/ajpgi.00190.2011.

[33] DONG LM, YAO KH. Advances in the classification and biological properties of streptococcal superantigens[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(21): 1674-1677. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220524-00601.
董立民, 姚开虎. 链球菌超抗原分类及其生物学作用研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(21): 1674-1677. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220524-00601.

[34] ZHONG XD, CUI P, JIANG JJ, et al. *Streptococcus*, the predominant bacterium to predict the severity of liver injury in alcoholic liver disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 649060. DOI: 10.3389/fcimb.2021.649060.

[35] CHEN YF, YANG FL, LU HF, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2011, 54(2): 562-572. DOI: 10.1002/hep.24423.

[36] BAJAJ JS, MATIN P, WHITE MB, et al. Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 315(5): G824-G837. DOI: 10.1152/ajpgi.00230.2018.

[37] BAJAJ JS, BETRAPALLY NS, HYLEMON PB, et al. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy[J]. Hepatology, 2015, 62(4): 1260-1271. DOI: 10.1002/hep.27819.

[38] ZHENG RS, CHEN R, HAN BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[39] SCHWABE RF, GRETEN TF. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 230-238. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.016.

[40] ZHOU Q, CAI CL, LI JQ. Gut-liver axis: Intestinal microbial homeostasis and hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(11): 2710-2717. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.029.
周荃, 蔡春琳, 李金强. 肠-肝轴: 肠道微生物稳态与肝细胞癌[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2710-2717. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.029.

[41] LI XK, LUO SM, JIANG YF, et al. Enhancing fibroblast-epithelial cell communications: Serpine2 as a key molecule in *Fusobacterium nucleatum*-promoted-promoted colon cancer[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1563922. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1563922.

[42] DHARMANI P, STRAUSS J, AMBROSE C, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection of colonic cells stimulates MUC_2 mucin and tumor necrosis factor alpha[J]. Infect Immun, 2011, 79(7): 2597-2607. DOI: 10.1128/IAI.05118-11.

[43] DARNAUD M, FAIVRE J, MONIAUX N. Targeting gut flora to prevent progression of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 385-387. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.019.

[44] DAPITO DH, MENCIN A, GWAK GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. Cancer Cell, 2012, 21(4): 504-516. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007.

[45] HUYNH T, KAPUR RV, KAPLAN CW, et al. The role of aggregation in *Fusobacterium nucleatum*- induced immune cell death[J]. J Endod, 2011, 37(11): 1531-1535. DOI: 10.1016/j.joen.2011.06.034.

[46] LU HF, REN ZG, LI A, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33142. DOI: 10.1038/srep33142.

[47] ZHANG WZ, XU XS, CAI LP, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 7797. DOI: 10.1038/s41598-023-34765-w.

[48] ZHENG RP, WANG GQ, PANG ZQ, et al. Liver cirrhosis contributes to the disorder of gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(12): 4232-4250. DOI: 10.1002/cam4.3045.

[49] HE YT, ZHANG QY, YU X, et al. Overview of microbial profiles in human hepatocellular carcinoma and adjacent nontumor tissues[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 68. DOI: 10.1186/s12967-023-03938-6.

收稿日期：2025-05-28；**录用日期：**2025-07-22

本文编辑：王亚南

引证本文： HE JL, LU CX, LI XD. Association between ectopically colonized oral bacteria and chronic liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 235-240.
贺靖淋, 卢晨霞, 李晓东. 特殊口腔异位定植菌与慢性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 235-240.