

# 具核梭杆菌促结直肠癌发生机制研究进展

王瑞飞<sup>1,2</sup>, 刘金晶<sup>2,3</sup>, 王玲丽<sup>2</sup>, 李鹏<sup>2</sup>, 刘兴友<sup>2</sup>

(1.河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453003;2.新乡学院 生物技术研究中心,  
河南 新乡 453003;3.美国康奈尔大学 生命科学学院,美国 纽约 NY14853)

**摘要:**结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,研究表明具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)对 CRC 的发生具有促进作用.促进 CRC 发生的重要机制有慢性感染形成炎症环境、*F. nucleatum* 表面特征性因子和免疫细胞之间相互作用、激活多条信号通路、免疫抑制和免疫逃避,但 *F. nucleatum* 促进 CRC 发生的机制尚不完全清楚,通过查阅大量文献对所有已知的机制进行总结,为进一步研究 *F. nucleatum* 促 CRC 发生的机制以及 CRC 的治疗提供资料.此外, *F. nucleatum* 的特征性因子 FadA, Fap2, LPS 在 CRC 的发生过程中起重要作用,靶向这些因子做疫苗或药物将有望治疗 CRC.

**关键词:**具核梭杆菌;结直肠癌;机制;治疗

**中图分类号:**R378.8;Q963

**文献标志码:**A

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是一种严重的消化道恶性肿瘤,根据美国癌症协会(American cancer society, ACS)在 2014 年统计的数据表明 CRC 的发病率以及死亡率在人群中位居第三位,紧排在肺癌、乳腺癌之后<sup>[1]</sup>,其发病率呈逐年上升的趋势,严重威胁人类健康. CRC 的发生以及发展和饮食习惯、环境、遗传等多种因素相关<sup>[2]</sup>,近些年来研究发现, CRC 的发生发展和具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)也是密切相关的, CRC 患者组织和粪便中 *F. nucleatum* 的含量明显高于健康人群<sup>[3]</sup>. *F. nucleatum* 是一种革兰氏阴性细菌,专性厌氧,对环境要求较高<sup>[4]</sup>.此外, *F. nucleatum* 无运动性,具有促炎性、侵袭性和附着性,能够引起炎症反应以及多种系统性疾病<sup>[5]</sup>.近年来, *F. nucleatum* 在 CRC 发病进程中的作用机制成为研究热点<sup>[6]</sup>.研究 *F. nucleatum* 促进 CRC 发生发展的具体相关机制,将对 CRC 的诊断和治疗具有重大意义.本文通过大量查阅近年来的文献对 *F. nucleatum* 和 CRC 之间相关的最新研究进行总结归纳,着重介绍了 *F. nucleatum* 促进 CRC 发生发展的所有可能机制,为进一步研究 *F. nucleatum* 和 CRC 的作用机理提供材料.

## 1 *F. nucleatum* 和 CRC 的发生密切相关

### 1.1 CRC 患者结直肠组织和粪便中含有较高水平的 *F. nucleatum*

越来越多的研究表明, CRC 患者的疾病组织及粪便中 *F. nucleatum* 含量明显增多<sup>[3,7]</sup>,研究人员初步认定 *F. nucleatum* 是引发 CRC 的一个潜在因素,具有进一步研究的价值<sup>[8-9]</sup>. Flanagan L 等人从 122 个 CRC 患者手术切除的结直肠组织中提取 DNA 进行实时定量聚合酶链式反应(qPCR),研究结果表明,结直肠肿瘤中 *F. nucleatum* 的含量与正常组织相比明显增多( $p < 0.000 1$ )<sup>[10]</sup>. Russo 等人通过 qPCR 对不同癌症患者组织中 *F. nucleatum* 的丰度进行测量,结果显示了 CRC 患者组织中富含 *F. nucleatum*<sup>[11]</sup>.紧接着 Miki

收稿日期:2018-12-06;修回日期:2019-05-10.

基金项目:2016 年国家重点研发计划(2016YFD0500702);河南省现代农业产业技术体系(S2012-06-02);河南省科技开放合作项目(182106000043).

作者简介:王瑞飞(1994-),女,河南安阳人,河南师范大学在读硕士研究生,从事于具核梭杆菌与结直肠癌方面的研究, E-mail:1554453963@qq.com.

通信作者:刘兴友,教授,博士,从事微生物学研究, E-mail:lxingyou@sohu.com.

Ito 等人通过对 CRC 病变组织进行研究,发现 *F. nucleatum* 从乙状结肠到盲肠呈增多趋势,证实了 CRC 患者病变组织中存在 *F. nucleatum*<sup>[12]</sup>. Repass J 的研究结果和 Miki Ito 及 Flanagan L 等人结果一致<sup>[13]</sup>. 此外,在 2015 年 Fukugaiti MH 等人用 qRT-PCR 的方法检测 CRC 患者粪便样品中的细菌,结果显示仅 *F. nucleatum* 的数量与对照组相比明显升高<sup>[14]</sup>. 次年, Li Y 等人通过 FQ-PCR 检测 CRC 患者和正常组织中的 *F. nucleatum* 丰度,并对 22 个 *F. nucleatum* 丰度较高的 CRC 组织进行荧光原位杂交分析,结果和 Fukugaiti MH 等人的研究一致, *F. nucleatum* 在 CRC 组织和粪便中的富集表明 *F. nucleatum* 对 CRC 的发生具有促进作用<sup>[15]</sup>. Kostic 等工作者通过构建小鼠模型,进一步研究发现 *F. nucleatum* 不仅可以增加肿瘤细胞的多样性,而且能够选择性的招募肿瘤浸润的骨髓细胞,从而促进 CRC 的发生<sup>[9]</sup>.

## 1.2 *F. nucleatum* 能够作为 CRC 的标志物且其特征性因子可作为药物靶点

在 CRC 的筛查中,一般进行粪便隐血试验、血脂、血糖的检测进行辅助诊断,最终主要依靠内窥镜进行检查,比较繁琐,而一项有效的筛查程序能够在早期发现疾病,从而大大降低 CRC 患者的死亡率<sup>[16]</sup>. 在 CRC 筛查中使用微生物标志物的方法研究的不多, Eklof 团队对 238 个病例进行对照研究,以探索用微生物标记法的效果,他们发现在 CRC 患者的粪便中, *clbA*<sup>+</sup> 细菌和 *F. nucleatum* 的单个标记物丰度较高,在 *clbA*<sup>+</sup> 细菌和 *F. nucleatum* 的联合测试中, *F. nucleatum* 检测的特异性为 63.1%, 灵敏度为 84.6%, 研究表明 *F. nucleatum* 作为微生物标志物的效果较好<sup>[17]</sup>. 研究者们通过分析 280 名患者体内 *F. nucleatum* 的水平以及分析其预后意义, 研究表明了 *F. nucleatum* 是 III/IV 期临床管理的新型预测用生物标志物<sup>[18]</sup>, Yamamura 等人和 Guevarra 等研究者也建议将 *F. nucleatum* 作为 CRC 的标志物<sup>[19-20]</sup>. 研究已经表明 CRC 患者粪便和组织中含有较高水平的 *F. nucleatum*, *F. nucleatum* 能够促进 CRC 的发生. 粪便中的微生物在 CRC 检测中作为生物标志物具有应用价值, 将 *F. nucleatum* 作为微生物标志物是 CRC 的一种重要的筛选方法.

抗氧化蛋白烷基过氧化氢还原酶亚基 C(AhpC)可以在多种病原感染中诱导出较强的抗菌免疫反应<sup>[21]</sup>. Guo 等人评估了 *F. nucleatum*-AhpC 作为候选疫苗的效果,他们通过 western blot 分析,发现了 *F. nucleatum*-AhpC 重组蛋白可以被 CRC 患者血清中的抗体特异性识别,然后利用小鼠模型,观察到 AhpC/alum 系统预防性免疫对于 77.3% 小鼠感染具有保护作用,此外,他们在 CRC 患者的血清中测量了抗 AhpC 抗体的水平,发现早期 CRC 患者组抗 AhpC 抗体没有显著增加,最后,他们用免疫小鼠以及 CRC 患者的血清进行治疗,发现高抗 AhpC 抗体的血清可以显著抑制 *F. nucleatum* 的生长<sup>[22]</sup>. 他们的研究表明 AhpC 可以作为一种潜在的候选疫苗,为预防与 *F. nucleatum* 感染相关的 CRC 提供一种可行的方法. *F. nucleatum* 的一些毒力因子 FadA, Fap2 以及 Gal-GalNAc 可作为药物靶点,为 CRC 的预防治疗提供一种可行的方法.

## 2 *F. nucleatum* 促 CRC 的可能机制

大量研究表明了 *F. nucleatum* 能够促进 CRC 的发生,但是 *F. nucleatum* 促进 CRC 的发生机理尚不完全清楚,现总结为以下几种机制:

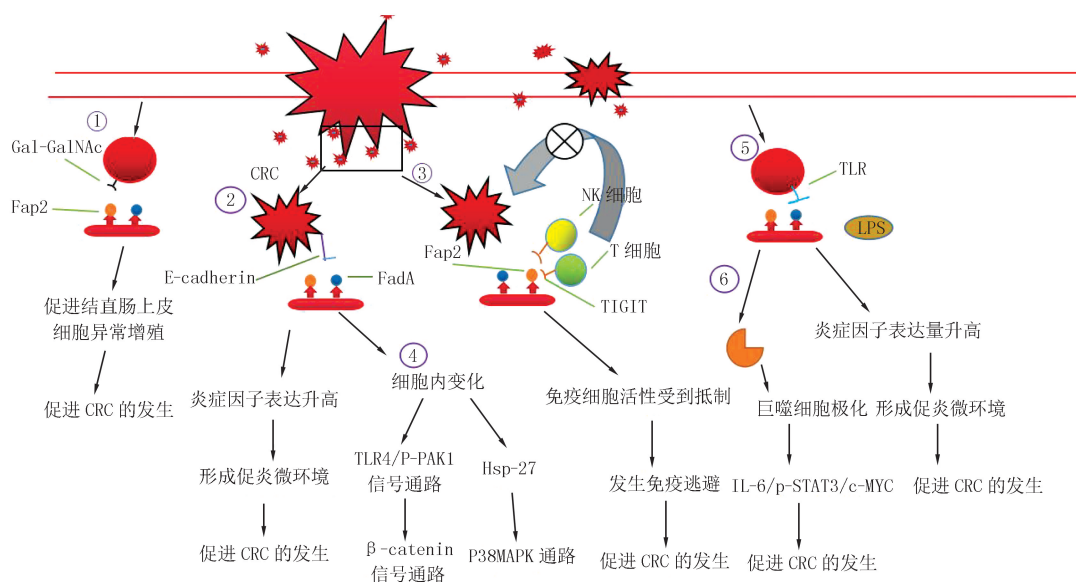
### 2.1 通过促进结直肠上皮细胞增殖的机制

在病理学上,癌症指的是上皮组织的恶性肿瘤, *F. nucleatum* 是一种与癌症密切相关的厌氧菌,研究表明, *F. nucleatum* 通过促进结直肠上皮细胞增殖,进而促进 CRC 的发生和发展<sup>[23]</sup>. 目前,研究表明, *F. nucleatum* 借助其毒力因子 FadA, Fap2 等附着并侵入上皮细胞,激活上皮间变<sup>[24]</sup>,参与肿瘤干细胞的形成及其浸润、迁移和转移,不仅仅能够增强癌细胞的侵袭和转移能力,还能够使细胞获得自我更新等特性,促进肿瘤细胞的产生<sup>[18,25]</sup>. 此外, Hussan 等人研究发现在结直肠上皮内存在一个宿主凝集素(Gal-GalNAc),它能够通过和 *F. nucleatum* 的 Fap2 之间相互作用,进而介导 *F. nucleatum* 对 CRC 和其前体的附着,促进结直肠上皮细胞异常增殖,进而促进癌症的发生(见图 1)<sup>[26]</sup>.

### 2.2 通过慢性感染形成炎症环境的机制

炎症反应在肿瘤的发生发展中十分重要, *F. nucleatum* 促进 CRC 发生发展的一个重要的机制就是通过慢性感染,进而形成炎症环境,慢性感染可能会引起细胞周期的破坏,导致细胞生长发生改变,进而可能产生癌变<sup>[27-28]</sup>. *F. nucleatum* 感染之后可以在缺氧的肿瘤微环境中进行繁殖,其代谢物能够改变肿瘤微环境

并促进结直肠中 *F. nucleatum* 群落的生存以及增殖,使肿瘤微环境变得易于接受肿瘤,从而促进癌症的发生<sup>[29]</sup>。进一步研究发现这种微环境的改变以及炎症环境的形成是由 *F. nucleatum* 的特征性因子介导的,Rubinstein 等研究者证明 *F. nucleatum* 通过其毒力因子 FadA 诱导肿瘤和炎症反应进而刺激 CRC 细胞的生长和增殖,FadA 通过结合钙粘蛋白激活  $\beta$ -catenin 信号来调节不同炎症和致癌反应<sup>[30]</sup>。钙粘蛋白存在于 100% 的正常粘膜的 CRC 患者和 75% 的癌症标本中,损失或异构的钙粘蛋白(E-cadherin)的表达和晚期的 CRC 以及预后不良有关<sup>[31-32]</sup>,研究证实一种从 E-cadherin 区域衍生而来的合成肽,能够结合 FadA 促进 CRC 细胞生长以及炎症反应<sup>[33]</sup>。LIU 等人的研究证实了微生物群(与人体有关的微生物)在形成炎症环境和促进肿瘤生长以及扩散等方面具有重要作用,*F. nucleatum* 促进 CRC 的发生同样和慢性感染形成炎症环境有关<sup>[34]</sup>。此外,Mehta 等人通过给小鼠喂食 *F. nucleatum* 或者给予葡聚糖硫酸钠等物质来诱导结肠炎和结直肠肿瘤,并通过酶联免疫吸附法分析小鼠血清中的一些细胞因子的水平,他们发现在小鼠血清中有几种炎症因子显著增高,例如白细胞介素 17F(IL-17F)、白细胞介素 21(IL-21)、白细胞介素 22(IL-22)以及巨噬细胞炎性蛋白<sup>[35]</sup>,这些结果均表明 *F. nucleatum* 感染之后会增高有关炎症因子的表达水平,从而形成炎症环境,导致细胞生长发生畸变,从而促进 CRC 的发生(见图 1)。



途径 1 中 *F. nucleatum* 的 Fap2 和 Gal-GaINAc 受体结合促进结直肠上皮细胞增殖。途径 2 中 *F. nucleatum* 的 FadA 和 E-cadherin 结合, 促进炎症因子的产生以及途径 4 细胞内信号通路的激活。途径 5 中 *F. nucleatum* 的 LPS 和细胞上的 TLR 受体结合产生促炎微环境。途径 6 中 *F. nucleatum* 感染导致巨噬细胞极化进而激活 IL-6/p-STAT3/c-MYC 信号通路。

图 1 *F. nucleatum* 促 CRC 发生的途径

Fig. 1 Pathways for the occurrence of CRC with *F. nucleatum* in patients

### 2.3 通过免疫逃避或免疫抑制的机制

*F. nucleatum* 能够在具有免疫能力的宿主体内生存并增殖,促进 CRC 发生的重要机制之一就是免疫逃避或免疫抑制。Xue 等人发现 *F. nucleatum* 能够在巨噬细胞(dTHP1)中存活,是一种兼性细胞内细菌,*F. nucleatum* 感染可以通过激活 P13K 和 ERK 通路抑制 dTHP1 细胞凋亡,他们在时间依赖性和剂量依赖性的方式下对 *F. nucleatum* 诱导的吲哚胺 2,3-二氧合酶(IDO)的表达进行了研究,IDO 诱导的低色氨酸和高尿酸环境会抑制 dTHP1 细胞内 *F. nucleatum* 的增殖,IDO 表达会进一步削弱外周淋巴细胞的功能,进而使 *F. nucleatum* 感染的巨噬细胞能够从细胞死亡中逃逸出来,由此可见,IDO 是介导 *F. nucleatum* 逃逸的一个重要因子,这为 CRC 的下一步研究提供了新的方向<sup>[36-38]</sup>。此外,Chen T 等人通过分析 138 例 CRC 患者组织中和 *F. nucleatum* 相关的 TOX 蛋白表达以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞密度之间的关系,证实了 *F. nucleatum* 的含量和 TOX 蛋白表达以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞密度呈负相关,*F. nucleatum* 的含量越高,T 细胞的密度越低,而且,*F. nucleatum* 能够招募骨髓来源的抑制细胞进入肿瘤微环境,骨髓来源的抑制细胞可以抑制 T 细胞增殖,诱导 T 细胞凋亡<sup>[39-40]</sup>。Gur C 等人研究发现 *F. nucleatum* 的 Fap2 蛋白可直接与 T 淋巴细胞和



NK 细胞表面的抑制性受体 TIGIT 作用,抑制 NK 细胞以及 T 细胞的活性<sup>[41]</sup>,这些结果表明,*F. nucleatum* 可以通过免疫逃避或者免疫抑制促进 CRC 的发生(见图 1)。

## 2.4 通过 *F.nucleatum* 特征因子介导的机制

研究表明 *F. nucleatum* 存在一些特征性的因子,研究较多的就是 FomA, FadA, Fap2。*F. nucleatum* 作为 CRC 的潜在病原体,一直受到大家的广泛关注,其中 FomA 是 *F. nucleatum* 外膜的一个蛋白,和人类牙周疾病以及口臭密切相关,Liu 等人研究发现 FomA 具有中和作用,能够显著抑制细菌共聚集、生物膜和产生的挥发性硫化物,并且提出了一种靶向外膜蛋白 FomA 的方法,针对 FomA 的疫苗接种对联合感染引起的牙龈炎症具有保护作用<sup>[42]</sup>,FomA 的研究为 CRC 的研究提供了新的思路,即我们可以靶向和 CRC 有关的蛋白做疫苗。FadA 是 *F. nucleatum* 表面一个特异性的黏附蛋白,Rubinstein 等研究者发现 *F. nucleatum* 促进 CRC 的发生和发展是通过 FadA 介导的,FadA 可以通过和钙粘蛋白结合,继而激活  $\beta$  连环蛋白信号通路,最终导致致癌基因以及炎症基因表达量升高,从而促进 CRC 的发生和发展(见图 1)<sup>[27,43]</sup>。此外,FadA 能够介导 *F. nucleatum* 和结直肠癌上皮细胞的结合,进而激活 Wnt 信号通路。进一步研究发现 Fap2 是 *F. nucleatum* 另一个特征性的粘附蛋白,其可以和免疫抑制性受体结合,免疫抑制性受体是存在于 T 细胞以及所有自然杀伤细胞中的一个协同刺激分子,具有免疫抑制作用,具有跨膜区以及免疫球蛋白样的结构域,*F. nucleatum* 的 Fap2 蛋白和免疫抑制性受体结合之后能够抑制淋巴细胞和肿瘤浸润 T 淋巴细胞的抵抗肿瘤能力,从而促进 CRC 的发生和发展<sup>[43]</sup>。Abed 等人研究表明了 Fap2 具有凝集素的作用,它可以和 Gal-GalNAc 之间相互结合,然后形成 CRC 的多糖受体,在 CRC 发生过程中起作用(见图 1)<sup>[44]</sup>。他们的研究为 CRC 的预防以及治疗提供了新的方法,可以靶向 FadA 或者 Fap2 以及 Gal-GalNAc 做疫苗接种,有望减少 CRC 的发病率。

## 2.5 通过激活多条信号通路的机制

宿主有序的生命活动是由错综复杂的信号网络调控的,*F. nucleatum* 能够通过激活多条信号通路来促进 CRC 的发生。Quah 等研究者发现 *F. nucleatum* 能够通过热休克蛋白 Hsp-27 激活 p38MAPK 信号通路<sup>[45]</sup>,此外, FadA 能够和钙粘蛋白结合进而激活  $\beta$ -catenin 信号通路,FadAc 是 FadA 的活性复合体,EC5 是 E-cadherin 的一个跨膜胞质域,FadAc 和 EC5 结合之后能够激活 Wnt 信号通路,引起基因突变以及炎症因子的变化(图 1)<sup>[27,28]</sup>。*F. nucleatum* 还能够通过 toll 样受体(TLR4)刺激宿主免疫应答,同样激活  $\beta$ -catenin 信号通路,TLR4 能够识别 *F. nucleatum* 的脂多糖(LPS)<sup>[46]</sup>。最新研究表明 P-PAK1 能够磷酸化  $\beta$ -catenin,使  $\beta$ -catenin 转录更加活跃,通过 TLR4 和 P-PAK1 免疫共沉淀分析提出 *F. nucleatum* 激活  $\beta$ -catenin 可能是通过 TLR4/P-PAK1 级联作用,Chen Y 等人的研究证实了这个结果<sup>[47]</sup>。陈婷等人通过采用荧光原位杂交,免疫组化检测等方法研究证明了 *F. nucleatum* 感染能够导致巨噬细胞极化,进而激活 IL-6/p-STAT3/c-MYC 信号通路促进 CRC 的发生(图 1)<sup>[48]</sup>。Yang Y 等人通过研究 *F. nucleatum* 感染 HCT116, HT29, LoVo 和 SW480 CRC 细胞系,分析 miRNA 的表达,表明 *F. nucleatum* 激活 TLR4 MYD88 信号,使 miR21 的表达量增加,miR21 表达量的增加会降低靶基因 RAS GTPase 的水平,使 CRC 发生风险增加<sup>[49]</sup>。总之,*F. nucleatum* 通过激活多条信号通路进而引起炎症基因、致癌因子、转录因子等一系列基因表达增强,从而促进 CRC 的发生和发展(见图 1)。

## 3 结论与展望

*F. nucleatum* 能够通过免疫抑制、免疫逃避、其特征性因子介导,进而激活 Wnt 信号通路、 $\beta$ -catenin 信号通路、TLR4/P-PAK1 信号通路、IL-6/p-STAT3/c-MYC 信号通路等导致致癌基因以及炎症因子表达量升高等途径促进 CRC 的发生,而且可以作为 CRC 的标志物。但这些途径研究的并不是完全清楚,我们总结了所有已知的机制,为 CRC 的治疗提供新的材料。*F. nucleatum* 具有 FadA, Fap2, LPS 等特征性的因子,这些因子在 CRC 的发生过程中起重要作用,靶向 Fap2 和 FadA 以及 Gal-GalNAc 等因子做疫苗接种有望治疗 CRC,这些为 CRC 治疗领域的研究提供新的方法。

## 参 考 文 献

- [1] Brennan C A, Garrett W S, Chen A. Gut Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2016, 70(2): 395-411.
- [2] Hsieh Y Y, Tung S Y, Pan H Y, et al. Increased Abundance of Clostridium and Fusobacterium in Gastric Microbiota of Patients with Gastric Cancer in Taiwan[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 158-162.
- [3] 李倩, 潘亚萍. 具核梭杆菌与全身疾病相关性的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(11): 1353-1356.
- [4] Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, et al. Role of Oral Microbiome on Oral Cancers, a Review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84(1): 552-558.
- [5] 王晴莹, 刘俊超. 具核梭杆菌通过 Toll 样受体促进口腔鳞状细胞癌发生发展的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(12): 1471-1473.
- [6] Kato I, Vasquez A A, Moyerbrailean G, et al. Oral Microbiome and History of Smoking and Colorectal Cancer[J]. *J Epidemiol Res*, 2016, 2(2): 92-101.
- [7] Casasanta M A, Yoo C C, Smith H B, et al. A Chemical and Biological Toolbox for Type Vd Secretion: Characterization of the Phospholipase A1 Autotransporter Fpla from *Fusobacterium Nucleatum*[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(49): 20240-20254.
- [8] Karp I, Sabri H, Emami E, et al. Is a fusobacterium nucleatum infection in the colon a risk factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis protocol[J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 114-117.
- [9] Kostic, Aleksandar D, Eunyoung Chun, et al. *Fusobacterium Nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment[J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(2): 207-215.
- [10] 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.
- [11] Russo E, Bacci G, Chiellini C, et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(4): 2699-2710.
- [12] Miki Ito, Shinichi Kanno, Katsuhiko Noshio, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(6): 1258-1268.
- [13] Repass J, Maherali N, Owen K, et al. "Registered Report: *Fusobacterium Nucleatum* Infection Is Prevalent in Human Colorectal Carcinoma" [J]. *Ed Cynthia L Sears*, 2016, 5(2): 10012-10014.
- [14] Fukugaiti MH, Ignacio A, Fernandes MR, et al. High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients[J]. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2015, 46(4): 1135-1140.
- [15] Li Y Y, Ge Q X, Cao J, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(11): 3227-3233.
- [16] Wotherspoon D, Street J A, Hedderwick S, et al. *Fusobacterium Necrophorum* in an Abdominal Aortic Aneurysm, Treated by Once Daily Ertapenem[J]. *Int J Angiol*, 2012, 21(3): 175-176.
- [17] Eklöf V, Löfgren - Burström A, Zingmark C, et al. Cancer - associated fecal microbial markers in colorectal cancer detection[J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 141(12): 2528-2536.
- [18] Eklof V, Zingmark C, Edin S, et al. Cancer-Associated Fecal Microbial Markers in Colorectal Cancer Detection[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(12): 2528-2536.
- [19] Guevarra L A, Afaible C F, Belza P J O, et al. Immunogenicity of a Fap2 Peptide Mimotope of *Fusobacterium Nucleatum* and Its Potential Use in the Diagnosis of Colorectal Cancer[J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 13(2): 11-18.
- [20] Yamamura, Dakshinamurthy A, Goldberg P, et al. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between *Fusobacterium* spp., Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer[J]. *McDowell A*, 2015, 10(3): 9462-9653.
- [21] Guo S H, Wang H F, Nian Z G, et al. Immunization with Alkyl Hydroperoxide Reductase Subunit C Reduces *Fusobacterium Nucleatum* Load in the Intestinal Tract[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 10566-10573.
- [22] Santa-Rosa C C, Thebit M M, Maciel KF, et al. Evaluation of chemokines and receptors in gnotobiotic root canal infection by *F. nucleatum* and *E. faecalis*[J]. *Braz Oral Res*, 2018, 12(3): 120-123.
- [23] Song M, Chan A T. Diet, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention: A Review of Potential Mechanisms and Promising Targets for Future Research[J]. *Curr Colorectal Cancer*, 2017, 13(6): 429-439.
- [24] Yan X, Liu L, Li H, et al. Clinical Significance of *Fusobacterium Nucleatum*, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Cancer Stem Cell Markers in Stage Iii/Iv Colorectal Cancer Patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(3): 5031-5046.
- [25] Corona P S, Lung M, Pigrau C, et al. Acute Periprosthetic Joint Infection Due to *Fusobacterium Nucleatum* in a Non-Immunocompromised Patient. Failure Using a Debridement, Antibiotics + Implant Retention Approach[J]. *Anaerobe*, 2018, 49(5): 116-120.
- [26] Hussan H, Clinton S K, Roberts K, et al. *Fusobacterium's* Link to Colorectal Neoplasia Sequenced: A Systematic Review and Future In-

- sights[J].World J Gastroenterol,2017,23(48):8626-8650.
- [27] Shigefuku R,Watanabe T,Kanno Y,et al.*Fusobacterium Nucleatum* Detected Simultaneously in a Pyogenic Liver Abscess and Advanced Sigmoid Colon Cancer[J].Anaerobe,2017,48(6):144-146.
- [28] Yu T,Guo F,Yu Y,et al.*Fusobacterium Nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy[J].Cell,2017,170(3):548-563.
- [29] Mehta R S,Nishihara R,Cao Y,et al.Association of Dietary Patterns with Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by *Fusobacterium Nucleatum* in Tumor Tissue[J].JAMA Oncol,2017,3(7):921-927.
- [30] Rubinstein,Roxana M,Wang X W,et al.*Fusobacterium Nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/Bata-Catenin Signaling Via Its Fada Adhesin[J].Cell Host & Microbe,2013,14(2):195-206.
- [31] Gholizadeh P,Eslami H,Kafil H S.Carcinogenesis Mechanisms of *Fusobacterium Nucleatum* [J].Biomed Pharmacother,2017,89(12):918-925.
- [32] Park H E,Kim J H,Cho N Y,et al.Intratumoral *Fusobacterium Nucleatum* Abundance Correlates with Macrophage Infiltration and Cdkn2a Methylation in Microsatellite-Unstable Colorectal Carcinoma[J].Virchows Arch,2017,471(3):329-336.
- [33] Lima B P,Hu L I,Vreeman G W,et al.The Oral Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Binds Staphylococcus aureus and Alters Expression of the Staphylococcal Accessory Regulator sarA[J].Microb Ecol,2018,13(3):239-242.
- [34] Liu P F,Shi W,Zhu W,et al.Vaccination Targeting Surface Foma of *Fusobacterium Nucleatum* against Bacterial Co-Aggregation: Implication for Treatment of Periodontal Infection and Halitosis[J].Vaccine,2010,28(19):3496-3505.
- [35] Casasanta M A,Yoo C C,Smith H B,et al.A Chemical and Biological Toolbox for Type Vd Secretion: Characterization of the Phospholipase A1 Autotransporter Fpla from *Fusobacterium Nucleatum* [J].J Biol Chem,2017,292(49):20240-20254.
- [36] Xue Y,Xiao H,Guo S,et al.Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expression Regulates the Survival and Proliferation of *Fusobacterium Nucleatum* in Thp-1-Derived Macrophages[J].Cell Death Dis,2018,9(3):355-365.
- [37] Vinogradov E,Michael F S,Cox A D.Structure of the Lps O-Chain from *Fusobacterium Nucleatum* Strain 12230[J].Carbohydr Res,2017,448(14):115-117.
- [38] Shenker BJ,Datar S.*Fusobacterium nucleatum* inhibits human T-cell activation by arresting cells in the mid-G1 phase of the cell cycle. Infect Immun[J].Carbohydr Res,1995,63(4):4830-4836.
- [39] Kaplan C W,Ma X,Paranjpe A,et al.*Fusobacterium nucleatum* outer membrane proteins Fap2 and RadD induce cell death in human lymphocytes. Infect Immun[J].BMC Microbiol,2010,78(12):4773-4778.
- [40] Gur C,Ibrahim Y,Isaacson B,et al.Binding of the Fap2 Protein of *Fusobacterium nucleatum* to Human Inhibitory Receptor TIGIT Protects Tumors from Immune Cell Attack. Immunity,2015,42(2):344-355.
- [41] Kumar A,Thotakura P L,Tiwary B K,et al.Target Identification in *Fusobacterium Nucleatum* by Subtractive Genomics Approach and Enrichment Analysis of Host-Pathogen Protein-Protein Interactions[J].BMC Microbiol,2016,16(4):84-89.
- [42] Wang H F,Li L F,Guo S H,et al.Evaluation of Antibody Level against *Fusobacterium Nucleatum* in the Serological Diagnosis of Colorectal Cancer[J].Scientific Reports,2016,34(6):33440-33445.
- [43] Abed J,Emgard J E,Zamir G,et al.Fap2 Mediates *Fusobacterium Nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-Galnac[J].Cell Host Microbe,2016,20(2):215-225.
- [44] Abed J,Maalouf N,Parhi L,et al.Tumor Targeting by *Fusobacterium nucleatum* : A Pilot Study and Future Perspectives[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2017,7(3):295-230.
- [45] Choi J S,Park N H,Hwang S Y,et al.The Antibacterial Activity of Various Saturated and Unsaturated Fatty Acids against Several Oral Pathogens[J].J Environ Biol,2013,34(4):673-676.
- [46] Ma C T,Luo H S,Gao F,et al.*Fusobacterium nucleatum* promotes the progression of colorectal cancer by interacting with E-cadherin[J].Oncology Letters,2018,16(2):2606-2612.
- [47] Chen Y,Peng Y,Yu J,et al.Invasive *Fusobacterium nucleatum* activates beta-catenin signaling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade[J].Oncotarget,2017,8(19):31802-31814.
- [48] Chen T,Wu Y X,Li Q,et al.Neisobacterium endotoxin up-regulated il-6 / p-stat3 signaling pathway is involved in colorectal cancer[J].Journal of southwest medical university,2017,40(4):383-387.
- [49] Yang Y,Weng W,Peng J,et al.*Fusobacterium Nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor-Kappab,and up-Regulating Expression of Microrna-21[J].Gastroenterology,2017,152(4):851-866.

## Identification and phylogenetic analysis of powdery mildew on *Polygonum aviculare* in Zhoukou, Henan Province

Wang Wei<sup>1,2</sup>, Xu Kedong<sup>2</sup>, Yu Deshui<sup>2</sup>, Li Chengwei<sup>2,3</sup>, Wu Jianyu<sup>1</sup>

(1.College of Life Science, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China;

2.Key Laboratory of Plant Genetics and Molecular Breeding, Zhoukou Normal University, Zhoukou 466001, China;

3.Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang 453003, China)

**Abstract:** In this study, the morphological observation, molecular identification, Koch's postulates verification and phylogenetic analysis were used to identify the pathogen on *Polygonum aviculare* in Zhoukou, Henan province. The results showed that the mycelia were exogenously and the hypha were separate. The conidiophore was cylindrical, which contains three cells. The string of conidia were near column, scale was  $(22.0-35.5) \mu\text{m} \times (10.5-16.5) \mu\text{m}$ . The cleistothecium was nearly ovoid and contains 3-5 ascospores. The symptoms of inoculation pathogen was same to the nature, which was identified through Koch's postulates. The internal transcribed spacer (ITS) (KX757832.1) sequence is clustered with *Erysiphe heraclei* on *Anthriscus cerefolium* (KF111807.1), *Hedera helix* (KP055630.1), *Daucus carota* (KC480605.1) and *Rumex acetosa* (KY073878.1) in one clade, the sequence similarity were 98.40%, 98.57%, 98.40% and 98.57% respectively. We presume that the pathogen infected on *P. aviculare* was *E. heraclei* in Zhoukou.

**Keywords:** *Polygonum aviculare*; powdery mildew; Koch's postulates; *Erysiphe heraclei*

[责任编辑 王凤产 杨浦]

(上接第 106 页)

## Mechanism of colorectal cancer induced by *fusobacterium nucleatum*

Wang Ruifei<sup>1,2</sup>, Liu Jinjing<sup>2,3</sup>, Wang Lingli<sup>2</sup>, Li Peng<sup>2</sup>, Liu Xingyou<sup>2</sup>

(1.College of life science, Henan normal university, Xinxiang 453003, China;

2.Biotechnology research center, Xinxiang college, Xinxiang 453003, China;

3.College of life science, Cornell university, New York, NY14853, America)

**Abstract:** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumor. Studies had shown that *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*) can promote the occurrence of CRC. The most important carcinogenesis mechanisms of *F.nucleatum* are chronic infection forming an inflammatory environment, interaction of surface characteristic factors of *F.nucleatum* with immune cells, activate multiple signaling pathways, immune suppression and immune evasion. However, there are some uncertainty carcinogenesis mechanisms about *F.nucleatum*, but this paper summarizes all the known mechanisms by referring to a large number of literatures, and this providing information for further study. The characteristic factors of *F.nucleatum* such as FadA, Fap2 and LPS may play an important role in the development of CRC. This molecules may provide new targets, drugs, and strategies for therapeutic intervention.

**Keywords:** *fusobacterium nucleatum*; colorectal cancer; mechanism; treatment

[责任编辑 王凤产 杨浦]