

人类微生物群失调对头颈部恶性肿瘤的影响及其研究进展

王雯^{1,2}, 于跃洋^{1,2}, 胡愈强², 程良军², 刘冰^{1,2}

(1. 徐州医科大学临床学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州市中心医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 徐州 221009)

摘要:随着高通量测序及组学技术的发展,人们对人类微生物群与疾病的相关性研究越来越多,许多疾病的发生发展与人类微生物群的失调有很大的关系,甚至可以作为早期诊断的工具,而在头颈部恶性肿瘤(HNMT)与微生物群的失调相关性还需要大量的实验证明。本综述对 HNMT 与人类微生物群失调的研究进展进行论述与总结,试图寻找 HNMT 早期诊断方法,以达到及时预防、早诊断及早治疗的目的,为未来继续探索人类微生物群与 HNMT 的关系提供帮助。

关键词:头颈部恶性肿瘤;微生物群;早期诊断方法
中图分类号:R739.91

Influence of human microorganisms imbalance on the head and neck malignant tumors and its research progress

WANG Luan^{1,2}, YU Yueyang^{1,2}, HU Yuqiang², CHENG Liangjun², LIU Bing^{1,2}

(1. Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China)

Abstract: With the development of high-throughput sequencing and omics technology, more and more studies have been conducted on the correlation between human microorganisms and diseases. The occurrence and development of many diseases have a great relationship with the imbalance of human microorganisms. And it can even be used as a tool for early diagnosis. However, a large number of experiments are needed to confirm the association between head and neck malignant tumors (HNMT) and imbalance of microorganisms. This paper reviews and summarizes the research progress of the disorder between HNMT and human microorganism. The aim is to find an early diagnosis method for HNMT so as to achieve timely prevention, early diagnosis and early treatment. It will help to continue to explore the relationship between human microorganisms and HNMT in the future.

Keywords: HNMT; Microorganisms; Early diagnosis method

随着社会的高速发展,人们生活方式、饮食结构也随之发生了很大的改变,头颈部恶性肿瘤(head and neck malignant tumors, HNMT)也进入高发阶段,其最常见的病理类型是鳞状细胞癌。不同部位的 HNMT 其致病因素及危险因素也不尽相同,口腔癌和喉癌最常见的致病因素是长期的烟草接触史和过量饮酒,而口咽癌和人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关性更大,尤其是 HPV-16。目前治疗 HNMT 的方式有手术治疗、放/化疗以及免疫治

疗。但治疗效果却有很大差异,尤其晚期喉癌的治疗仍然存在争议,其不良反应仍是影响患者生活质量的棘手问题^[1], HNMT 的治疗效果和其特殊的解剖位置相关,因其部位隐匿、症状不典型,往往发现较晚,增加了治疗难度,因此除了积极控制吸烟、酗酒以及 HPV 等影响,目前还急需寻找有效治疗 HNMT 的新方法以及 HNMT 的早期诊断方法,虽然人工智能在 HNMT 的诊疗方面也取得了一定进展,但仍然缺乏大量的技术支撑^[2]。因此提高 HNMT 患

基金项目:徐州医科大学附属医院科技发展基金(XYFM202201);江苏省十四五医学重点学科基金(ZDXK202237)。
第一作者简介:王雯,女,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:刘冰, Email: justdoi0086@126.com

者的早期诊断率,做到早预防、早治疗,对提高患者生活质量尤其重要^[3]。

近年来,随着各种检测技术的提高,研究者将更加关注微生物在不同癌症的影响意义,企图从中得到启发。目前已经发现人类微生物致癌方式可分为3类:①通过将致癌基因整合到宿主基因组中来驱动致癌作用。②通过影响基因组稳定性、细胞死亡抗性和增殖信号传导来驱动转化。③引发促炎免疫抑制程序来诱导宿主癌症的发生^[4]。尽管 HNMT 与微生物组之间的联系的研究得到了快速发展,然而,强有力的循证文献仍然相当稀缺。本文就近年来关于人类微生物与 HNMT 的发生、发展关系的研究进展以及 HNMT 治疗的相互作用关系作一概述。

1 人类微生物组 (human microorganisms project, HMP) 概述

对 HMP 多样性的研究始于 Antonie van Leewenhoek,他早在 1680 年就比较了口腔和粪便微生物群,发现这两个栖息地的菌群差异,除此之外还发现即使在同一个体在健康和疾病这两个不同状态下同一部位的菌群组成也不相同^[5]。

微生物群是与人类相关的微生物分类群的集合^[6]。它包括数以万亿计的微生物,包括细菌、真菌、古细菌和病毒,这些微生物可能对其宿主产生有益或有害的影响^[7]。美国国立卫生研究院 HMP 已经进行了十多年的研究,在第一阶段中说明了人类微生物群由每个人携带的(10~100)万亿共生微生物细胞组成,主要是肠道中的细菌,HMP 由这些细胞携带的基因组成。最近的研究也发现每个个体都有一个或几个标志性分类群,不同的疾病状态下微生物组成也不相同,每个栖息地的标志性微生物的多样性和丰度也有很大差异,即使不太占优势的分类群也高度个性化,比如在口腔中,大多数栖息地以链球菌为主。无论是在不同个体还是身体各个部位,特定身体栖息地内微生物的多样性可以定义为不同类型生物体的数量和丰度分布,这与几种人类疾病有关:例如,肠道中的低多样性导致肥胖和炎症性肠病^[8-11]。2019 年进一步综合 HMP,对 3 种情况下微生物组和宿主的动态变化进行研究:妊娠和早产、炎症性肠病,以及影响糖尿病前期患者的压力源,这也说明了不同疾病与微生物的相关性,也为微生物导致的发病机制做铺垫^[12]。事实上近年来微生物与许多疾病的发生和发展备受关注,大约 5% 的癌

症与特定的微生物相关^[13],例如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、EB 病毒、人 T 细胞白血病病毒-1、卡波西肉瘤相关疱疹病毒、默克尔细胞多瘤病毒和猿猴 40 病毒直接参与各种肿瘤形成的发展^[14]。幽门螺杆菌与众多胃肠道有关的疾病的发生发展^[15]。事实上,关于人类微生物的探索及其与疾病的发生发展的关系与机制仍需要大量的研究与分析。

2 HNMT 发生发展与 HMP 的联系

2.1 HNMT 患者组织的微生物组成具有差异

近年来已有研究表明在 HNMT 与健康组织微生物组成都不尽相同,Zhao 等^[16]观察到口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)表面病变样本中的细菌菌群失调,细菌组成和细菌基因功能发生了巨大变化。其中,一组与牙周炎相关的类群被发现在 OSCC 样本中显著富集。此外,推断属于镰刀菌的几个可操作分类单位与 OSCC 关系密切,并显示出良好的诊断能力。Zhao 等^[17]通过 16SrRNA 基因测序对病例组与对照组进行总体口腔微生物组和特定口腔微生物组比较,发现口腔总体微生物组组成与 HNMT 的风险无关。但是具体到菌属时却发现,棒状杆菌属和金氏菌属的丰度越高,患 HNMT 的风险越低,且在有吸烟喝酒等因素存在的情况下,其相关性更强。这说明在吸烟喝酒等危险因素存在的情况下,棒状杆菌和金氏菌属对 HNMT 的作用更强,国内也有学者通过分析喉黏膜与正常人组织(声带息肉、会厌囊肿)的微生物菌群发现差异性,同时采用巢式聚合酶链反应分析发现喉癌患者黏膜与正常人黏膜中幽门螺旋杆菌的差异性有统计学意义,并且发现幽门螺旋杆菌可能通过明显降低 MSH2 与 MLH1 的表达水平来促进喉癌进展,幽门螺旋杆菌可能是喉癌的危险因素。这说明喉癌的发生与微生物的动态失调有很强的关联性^[18],然而根据目前的设计和观察,很难确定是细菌失调改变了局部微环境,进而驱动了癌变,还是癌变的组织更适合肿瘤微环境的细菌大量繁殖,导致细菌群落发生变化。以上研究没有考虑个体之间的差异以及不同组织部位的微生物带来的差异。在另一项关于 OSCC 的研究中关注了这一点^[19],并发现 OSCC 患者的口腔微生物组呈现出规律的生态分布,其中癌组织和癌旁组织的微生物多样性比其他口腔部位更高。癌症表面、对侧正常黏膜、唾液和舌苔的微生物组成相似,尤其在对侧正常黏膜和唾液

的微生物组成极为相似。在肿瘤样本中富集了梭杆菌属、普雷沃氏菌属、卟啉单胞菌属、弯曲杆菌属和聚集杆菌属等与牙周炎相关细菌以及厌氧细菌。

2.2 微生物失调促进 HNMT 发生及进展

尽管目前微生物失调是否促进 HNMT 的发生仍需进一步验证,但已有研究者证明不同部位微生物的失调将促进 HNMT 的发生及进展。Stashenko 等^[20]通过一项动物实验发现,仅接种口腔健康微生物菌群的小鼠未发生癌变,而仅经 4-硝基喹啉-1-氧化物诱导的小鼠舌根上皮发生癌变或不典型增生,但未发展成侵袭性 OSCC,在 4-硝基喹啉-1-氧化物治疗的小鼠中,由健康微生物组或者与 OSCC 相关的微生物组定植的肿瘤比无菌小鼠的肿瘤数量更多,体积更大,这些结果有力地表明,口腔微生物群的存在有助于致癌物诱导的 OSCC 的发展,其影响主要是在从癌前不典型增生到侵袭性 OSCC 的进展过程中。在肠道微生物中,也有研究表明抗生素可以通过改变肠道微生态来促进 OSCC 的进展,口服抗生素改变了 OSCC 患者的肠道微生物群的组成和代谢。通过补充或肠道菌群移植恢复这两种成分的正常浓度可有效缓解抗生素的促癌作用^[21]。国内有动物实验表明口服短双歧杆菌可以激活小鼠的免疫细胞介导的肠黏膜免疫,进而引起全身及肿瘤局部调节性 T 细胞减少,肿瘤浸润淋巴细胞增多,促进肿瘤细胞凋亡,抑制 HNMT 生长,这说明肠道菌群的改变可能对 HNMT 的进展产生影响,但这个结论仍需要大量的实验研究验证^[22]。

2.3 微生物群与 HNMT 的临床病理特征、肿瘤分期以及淋巴结转移的相关性

除了 HNMT 的发生可能与微生物失调有关,现有研究发现微生物组与肿瘤的临床病理特征高度相关,肿瘤组织中的微生物可能是 OSCC 发生和转移的潜在指标^[21]。近几年的临床实验中通过比较同一个体中肿瘤组织与癌旁组织,发现其微生物群落在总体多样性和细菌组成上没有明显差异,但在 HNMT 患者与正常人口腔部微生物组有差异,并且发现肿瘤分期不同,其微生物组也存在差异,肿瘤组织中放线菌属及其亲本类群在门水平下降,并且随着肿瘤 T 分期越高,下降越明显。除了肿瘤分期,微生物似乎也与 HNMT 的淋巴结转移相关,特定菌群在是否有淋巴结转移的癌症组织中发现有差异,一项关于 OSCC 的研究显示:普雷沃菌属、口杆菌属、双歧杆菌属在是否有淋巴结转移的 OSCC 患者中唾液微生物群落在属水平上具有差异,有淋巴结

转移的患者梭杆菌数量减少^[23-24]。另一项研究中也发现类似发现,与正常组织样本相比,在原发和转移的 HNMT 样本中,梭杆菌水平升高,而厚壁菌门和放线菌门水平降低,除此之外泌尿生殖道病原体检测与 HPV 阳性 OSCC 患者的淋巴结转移有关^[25-26]。以上研究都局限于 HNMT 的组织样本的微生物群,然而关于其他部位的微生物群的研究较少,目前在其他部位微生物与 HNMT 关系的相关研究也较少,关于 OSCC 与哪些特定的细菌或口腔微生物失调模式有关,文献中一直存在不一致和相互矛盾的报道^[27-28]。综上所述,如果微生物群的失调是 HNMT 的一个重要危险因素,那么了解它与其他已知危险因素的作用将是至关重要的。尽管目前还不清楚微生物组的变化是否导致或促进了 HNMT 的发展,但 HNMT 与微生物的研究肯定有更大的空间。

3 微生物与 HNMT 治疗的相互作用

3.1 HNMT 的治疗方法影响其微生物组成

目前治疗 HNMT 的方式有手术治疗、放/化疗以及免疫治疗。微生物群影响许多癌症的治疗效果,有研究表明,在食管癌患者中新辅助治疗应答者和非应答者的瘤内微生物群特征存在差异。与非应答者相比,应答者体内含有大量肿瘤链球菌,新辅助治疗应答者的粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)重塑了瘤内微生物群的组成,从而增强了免疫治疗应答。这项研究表明,瘤内链球菌特征可预测新辅助治疗的反应,也说明微生物在癌症免疫疗法中的潜在临床用途^[29]。放疗用于大约一半的癌症患者,作为治愈性和/或姑息性治疗的组成部分。虽然放疗对癌症患者有益处,但其副作用可能对肿瘤患者生活质量评分产生负面影响^[30]。不同的治疗方法对 HNMT 的口腔菌群有不同的影响,与手术治疗的患者相比,接受放/化疗的患者条件致病菌如葡萄球菌、肠杆菌和念珠菌患病率增加^[31]。除了治疗方法不同会对 HNMT 的微生物组产生影响,放疗剂量不同也对 HNMT 微生物组产生不同影响,在对 3 例患者放疗后的不同时间点测量微生物组成时,发现口腔生态的丰度和多样性随着辐射剂量的增加而下降,并随着时间的推移逐渐恢复^[32]。同样在 2018 年的一项研究也说明了放疗可引起牙龈上生物膜一些微生物的分布和种群发生显著变化,其中念珠菌属和肠杆菌科真菌种类的发生率和数量增加最为显著^[33]。类似的研究也证

实了在与放疗前患者的样本相比,放疗后真菌总体相对丰度增加,多样性显著降低,一些类群受治疗的特异性影响,如嗜血杆菌、韦荣氏球菌属、毗邻颗粒链菌等,其他细菌属在治疗后特异性增加(乳杆菌、斯卡多维亚菌属、不动杆菌、肠球菌等^[34])。以上都说明了放疗对肿瘤微生物的影响,那么放疗对微生物组的改变是通过哪种机制呢?在对 HNMT 放疗前、中、后收集的口腔冲洗样本进行分析,发现中性粒细胞计数和 CD11b、CD16、CD18、CD64 和 H3Cit 标志物的激活状态均下降。共生革兰氏阴性菌的相对丰度下降,而共生革兰氏阳性菌的相对丰度增加,这说明放疗后的口腔微生物组组成发生了显著改变可能与中性粒细胞计数及各种标志物激活状态下降有关^[35]。而中性粒细胞减少改变口腔微生物区系,促进革兰氏阴性肠道杆菌、奈瑟菌等显著生长。口干症是放疗的常见副作用,与口腔菌群的显著变化有关。这说明接受根治性放疗的 HNMT 患者黏膜炎与较高的放疗剂量和更频繁地使用化疗有关^[36]。

3.2 微生物组的差异对 HNMT 治疗效果的影响

化疗会使 HNMT 患者微生物组发生改变,反过来讲微生物组的不同也会对 HNMT 的化疗效果产生不同的影响,一项研究数据表明口腔微生物组可能在 OSCC 患者对 5-氟尿嘧啶诱导化疗的敏感性中发挥重要作用,并为预测 5-氟尿嘧啶诱导化疗的反应提供了新的潜在生物标志物。结果显示,对 5-氟尿嘧啶反应良好的患者史雷克氏菌更丰富,而非反应组的布鲁氏菌更丰富^[37]。那么微生物失调除了增加化疗的耐药外,是否还会改变 HNMT 治疗进展呢?众所周知,抗生素作为抗菌药物会改变 HNMT 的微生物组,在放疗期间预防性使用抗生素虽然不能降低肺炎发病率,但它确实显著降低了住院率和发热的发生^[38]。Nenclares 等^[39]评估了 272 例患者在使用抗生素后的进展情况,发现在治疗前 1 周和治疗后 2 周内接受抗生素的患者,总生存期和疾病特异性生存期较低,对接受了 2 个或 2 个以上疗程抗生素治疗的患者负面影响更大且与局部复发风险增加相关。以上研究说明抗生素的使用虽然降低了患者感染的能力,但抗生素使用导致的微生物群的失调确实增加了肿瘤的进展。根据以上研究,我们猜测是否可以通过口服药物改变微生物组从而降低放疗副作用或者抑制癌症进展呢?在一项对照研究中,与对 HNMT 患者仅采用放疗 + 化疗方法相比,放疗 + 化疗 + 益生菌的患者口腔黏膜炎发生率显著降低,且淋巴细胞比例、CD4⁺T 细胞、CD3⁺T 细胞

数量均增加,高通量测序结果表明,益生菌的摄入显著增加了拟杆菌、志贺氏菌的种群数量,同时降低了肠道菌群中普雷沃氏菌和链状杆菌的丰度,这说明益生菌联合治疗可通过改变肠道菌群,提高 HNMT 患者的免疫反应,降低口腔黏膜炎的发生率。在另一项随机双盲试验中,也发现益生菌组合显著增强患者的免疫应答,并通过改变肠道微生物群来降低放/化疗引起的口腔黏膜炎的严重程度。而肠道菌群是否能够影响到口腔的菌群?是如何影响的?这些机制目前尚不明确^[40-41]。而与此研究相反的是口服短乳杆菌 CD2 含片虽然调节口腔内唾液微生物群的稳态,但未能证实短乳杆菌 CD2 含片在预防 HNMT 患者放疗导致的黏膜炎方面的有效性^[42]。因此口服益生菌是否可以降低放/化疗导致的副作用以及其是否通过改变微生物来降低副作用还需要大量的临床实验来验证。目前关于微生物影响 HNMT 的治疗效果的机制研究有限,各种理论不尽相同,已有的研究表明 EB 病毒通过诱导鼻咽癌高氧化应激,促进其重新激活,从而降低鼻咽癌放疗的敏感性^[43]。Mohajeri 等^[44-45]研究发现食物新陈代谢产生的短链脂肪酸可以促进微生物产生白介素 10、抑制白介素 6、肿瘤坏死因子 α 和激活上皮细胞和免疫细胞上的 G 蛋白偶联受体,从而具有广泛的免疫-炎症反应,和肿瘤细胞的失活相关。在口腔中,鳞状细胞癌的治疗与总体细菌丰度和多样性的减少有关。并且发现微生物组的变化与唾液中一种抗微生物蛋白 DMBT1 的表达变化有关^[46]。关于微生物影响 HNMT 的治疗效果的机制仍需进一步探索,这将为未来改善 HNMT 的治疗效果带来启示。

4 总结

总之,随着肿瘤诊断水平的提高和治疗技术的发展,恶性肿瘤远期生存率也在不断升高,而 HNMT 目前仍缺乏早期的无创检测方法,随着近年来对微生物组的研究不段增加,微生物在 HNMT 的诊断及治疗中有较大的潜力及乐观的前景,该研究还有助于制定相应的个体化干预措施,提高 HNMT 的治疗效果,改善 HNMT 患者的生存质量。

参考文献:

- [1] 李梦婷,夏立军,李锦荣.晚期喉癌的治疗进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(3):343-348.

- [2] 刘秋蕊,赵宇. 人工智能技术在喉癌诊疗领域中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(5): 530–533.
- [3] Chan JYK, Cheung MK, Lan L, et al. Characterization of oral microbiota in HPV and non-HPV head and neck squamous cell carcinoma and its association with patient outcomes [J]. *Oral Oncol*, 2022, 135: 106245.
- [4] Garrett WS. Cancer and the microbiota [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 80–86.
- [5] Dobell C. The discovery of the intestinal protozoa of man [J]. *Proc R Soc Med*, 1920, 13(Sect_Hist_Med): 1–15.
- [6] Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(Suppl_1): 38–44.
- [7] Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Strausman R, et al. The microbiome and human cancer [J]. *Sci*, 2021, 371(6536): 1331.
- [8] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 804–810.
- [9] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [10] Segata N, Haake SK, Mannon P, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples [J]. *Genome Biol*, 2012, 13(6): 1–18.
- [11] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480–484.
- [12] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project [J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 641–648.
- [13] Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(9): 609–616.
- [14] Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, et al. The human microbiome and cancer [J]. *Cancer Prev Res*, 2017, 10(4): 226–234.
- [15] Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of helicobacter pylori-Induced gastric cancer [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 64–78.
- [16] Zhao H, Chu M, Huang Z, et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11773.
- [17] Zhao H, Chu M, Huang Z, et al. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 358–365.
- [18] 龚洪立. 喉黏膜部位微生物分析及其与喉鳞癌关系的研究[D]. 上海:复旦大学, 2013.
- [19] 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 Mi*, 2022, 12: 905653.
- [20] Stashenko P, Yost S, Choi Y, et al. The oral mouse microbiome promotes tumorigenesis in oral squamous cell carcinoma [J]. *Msystems*, 2019, 4(4): e00323–19.
- [21] Wei W, Li J, Liu F, et al. Alteration of intestinal microecology by oral antibiotics promotes oral squamous cell carcinoma development [J]. *Mol Immunol*, 2022, 149: 94–106.
- [22] 李庆祥,王琳,王逸飞,等. 口服短双歧杆菌促进机体抗肿瘤免疫抑制头颈部鳞癌生长[A]. 中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会. 2019第九次全国口腔生物医学学术年会论文汇编[C]. 遵义:出版者不详, 2019.
- [23] Wang H, Funchain P, Bebek G, et al. Microbiomic differences in tumor and paired-normal tissue in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 1–10.
- [24] Eun YG, Lee JW, Kim SW, et al. Oral microbiome associated with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23176.
- [25] Shin JM, Luo T, Kamarajan P, et al. Microbial communities associated with primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma—a high fusobacterial and low sureptococcal signature [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9934.
- [26] Rajasekaran K, Carey RM, Lin X, et al. The microbiome of HPV-positive tonsil squamous cell carcinoma and neck metastasis [J]. *Oral Oncol*, 2021, 117: 105305.
- [27] Perera M, Al-hebshi NN, Speicher DJ, et al. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria [J]. *J Oral Microbiol*, 2016, 8(1): 32762.
- [28] Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6528.
- [29] Wu H, Leng X, Liu Q, et al. Intratumoral microbiota composition regulates chemioimmunotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(18): 3131–3144.
- [30] Yucel B, Akkas EA, Okur Y, et al. The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(9): 2479–2487.
- [31] Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJ, et al. Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to an increase of opportunistic oral pathogens [J]. *Oral Oncol*, 2016, 58: 32–40.
- [32] Gao L, Hu Y, Wang Y, et al. Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(9): 1222–1230.
- [33] Gaetti-Jardim E Jr, Jardim ECG, Schweitzer CM, et al. Supragingival and subgingival microbiota from patients with poor oral hygiene submitted to radiotherapy for head and neck cancer treatment [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 90: 45–52.
- [34] Kumpitsch C, Moissl-Eichinger C, Pock J, et al. Preliminary insights into the impact of primary radiochemotherapy on the salivary microbiome in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16582.
- [35] Mojdami ZD, Barbour A, Oveisi M, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy to the head and neck region on the oral innate immune response and oral microbiome: a prospective cohort study of head and neck tumour patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9594.

[36] Vidal-Casariego A, Fernández-Natal I, Calleja-Fernández A, et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study [J]. Nutr Hosp, 2015, 32(3): 1208 – 1213.

[37] Rui M, Zhang X, Huang J, et al. The baseline oral microbiota predicts the response of locally advanced oral squamous cell carcinoma patients to induction chemotherapy: A prospective longitudinal study [J]. Radiother Oncol, 2021, 164: 83 – 91.

[38] Denaro N, Merlano MC. In response to Ham et al. Antibiotics effect on outcome in head and neck cancer [J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 119 – 120.

[39] Nenclares P, Bhide SA, Sandoval-Insausti H, et al. Impact of antibiotic use during curative treatment of locally advanced head and neck cancers with chemotherapy and radiotherapy [J]. Eur J Cancer, 2020, 131: 9 – 15.

[40] Jiang C, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer, 2019, 125(7): 1081 – 1090.

[41] 冯柳, 蒋春灵, 李道靖, 等. 益生菌对头颈部肿瘤患者放化疗引起的口腔黏膜炎的作用分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27: 136 – 141.

[42] DE Sanctis V, Belgioia L, Cante D, et al. Lactobacillus brevis CD2 for prevention of oral mucositis in patients with head and neck tumors: A multicentric randomized study [J]. Anticancer Res, 2019, 39(4): 1935 – 1942.

[43] Hu J, Li Y, Li H, et al. Targeting epstein-barr virus oncoprotein LMP1-mediated high oxidative stress suppresses EBV lytic reactivation and sensitizes tumors to radiation therapy [J]. Heranostics, 2020, 10(26): 11921.

[44] Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health; from basic science to clinical applications [J]. Eur J Nutr, 2018, 57: 1 – 14.

[45] Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy [J]. Cancers, 2019, 11(1): 38.

[46] Medeiros MC, The S, Bellile E, et al. Salivary microbiome changes distinguish response to chemoradiotherapy in patients with oral cancer [J]. Microbiome, 2023, 11(1): 268.

(收稿日期: 2024 – 03 – 29)

本文引用格式:王雯, 于跃洋, 胡愈强, 等. 人类微生物群失调对头颈部恶性肿瘤的影响及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(2): 99 – 104. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202524119

Cite this article as: WANG Luan, YU Yueyang, HU Yuqiang, et al. Influence of human microorganisms imbalance on the head and neck malignant tumors and its research progress[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025, 31(2): 99 – 104. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202524119