

• 临床研究 •

牙周病与结直肠癌发病风险关系的 Meta 分析

肖青青, 夏倩, 黄霞, 宋小珍, 黄雪花[△]

610000 成都, 四川大学华西医院 心理卫生中心

[摘要] 目的: 系统评价牙周病与结直肠癌发病的风险关系。方法: 检索万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、中国知网、CENTRAL、Embase、PubMed、Web of Science 数据库中有关牙周病与结直肠癌发病风险关系的队列研究, 检索时间均为建库至 2019 年 4 月。由 2 名研究者独立按纳入排除标准筛选文献和提取数据, 对纳入研究采用纽卡斯尔-渥太华量表进行质量评价, 使用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果: 共纳入 8 项队列研究, 合并样本量为 346 551 例, 其中, 牙周病组 131 333 例, 非牙周病组 215 218 例。Meta 分析结果表明牙周病会增加结直肠癌的发病风险 [$RR = 1.75 (1.24 \sim 2.47)$, $P = 0.001$]。亚组 Meta 分析结果显示: 1) 暴露确诊方式: 通过自我报告或牙科专业检查确诊为牙周病的患者结直肠癌发病风险均增加 [$RR = 1.48 (1.18 \sim 1.86)$, $P = 0.001$]、 $[RR = 1.97 (1.21 \sim 3.20)$, $P = 0.006$]; 2) 随访时间: 随访时间 ≥ 20 年或 < 20 年的牙周病患者结直肠癌发病风险均增加 [$RR = 1.48 (1.20 \sim 1.83)$, $P < 0.001$]、 $[RR = 2.12 (1.21 \sim 3.72)$, $P = 0.009$]; 3) 研究地区: 研究地点在北美洲或非北美洲地区的牙周病患者结直肠癌发病风险均增加 [$RR = 2.00 (1.13 \sim 3.54)$, $P = 0.020$]、 $[RR = 1.67 (1.53 \sim 1.81)$, $P < 0.001$]。结论: 现有证据表明, 牙周病可能会增加结直肠癌的发病风险, 但上述结果尚需更多高质量研究进一步验证。

[关键词] 牙周病; 结直肠癌; 队列研究; Meta 分析

[中图分类号] R781.4; R735.3+5; R735.3+7 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2020.12.008

引文格式: Xiao QQ, Xia Q, Huang X, et al. Periodontal disease and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of cohort studies [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33 (12): 954-961. [肖青青, 夏倩, 黄霞, 等. 牙周病与结直肠癌发病风险关系的 Meta 分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(12): 954-961.]

Periodontal Disease and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies

Xiao Qingqing, Xia Qian, Huang Xia, Song Xiaozhen, Huang Xuehua

Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan, China

Corresponding author: Huang Xuehua, E-mail: huangxuehua10@163.com

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the relationship between periodontal disease and the risk of colorectal cancer. **Methods:** Systematic review of literature on the relationship between periodontal disease and the risk of colorectal cancer (cohort studies up to April, 2019) was conducted using 8 electronic databases; CBM, CENTRAL, CNKI, Embase, PubMed, VIP, WanFang Data and Web of Science databases. Two researchers independently screened the literature and extracted data according to inclusion and exclusion criteria. Newcastle-Ottawa Quality Scale (NOS) was used to evaluate the quality of included studies, and RevMan 5.3 was used to conduct meta-analysis. **Results:** A total of 8 cohort studies were included. The combined sample size was 346,551 cases, including 131,333 cases in the periodontal disease group and 215,218 cases in the non periodontal disease group. Meta-analysis showed that periodontal disease could increase the risk of colorectal cancer [$RR = 1.75 (1.24 \sim 2.47)$, $P = 0.001$]. Subgroup meta-analysis showed that the risk of colorectal cancer in patients with periodontal disease diagnosed by self-report or professional dental examination both increased [$RR = 1.48 (1.18 \sim 1.86)$, $P = 0.001$], [$RR = 1.97 (1.21 \sim 3.20)$, $P = 0.006$]; the risk of colorectal cancer in periodontal patients with follow-up time of not less than 20 years or less than 20 years both increased [$RR = 1.48 (1.20 \sim 1.83)$, $P < 0.001$], [$RR = 2.12 (1.21 \sim 3.72)$, $P = 0.009$]; the risk of colorectal cancer in periodontal patients in North America or non-North America both increased [$RR = 2.00 (1.13 \sim 3.54)$, $P = 0.020$], [$RR = 1.67 (1.53 \sim 1.81)$, $P < 0.001$]. **Conclusion:** Current evidence suggests that periodontal disease may increase the risk of colorectal cancer, but more high-quality

[收稿日期] 2020-02-22 [修回日期] 2020-08-21

[通讯作者] [△]黄雪花, E-mail: huangxuehua10@163.com

studies are needed to verify the above conclusions.

[Key words] Periodontal disease; Colorectal cancer; Cohort study; Meta-analysis

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均较高^[1-2]。最新研究发现,在全球范围内,其发病率居恶性肿瘤第 3 位,死亡率居恶性肿瘤第 4 位^[3]。目前结直肠癌病因不明,可能与年龄、饮食油腻、不良生活方式、肥胖及遗传等因素有关^[4]。既往研究报道,牙周病可能与恶性肿瘤的发生相关^[5-8],但牙周病是否与结直肠癌的发生相关尚存有争议^[9-13]。鉴于此,本研究通过 Meta 分析的方法,探讨牙周病和结直肠癌发病风险的关系,为临床早期识别结直肠癌高危人群提供参考,为有效的口腔防护策略提供证据,从而降低结直肠癌发生风险。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 纳入标准 1) 研究类型:队列研究;2) 研究对象:普通人群;3) 暴露因素:牙周病;4) 结局指标:结直肠癌;5) 纳入研究已报道或能根据原始数据计算出效应值,如相对危险度(risk ratio, *RR*)、风险比(hazard ratio, *HR*)及其 95% 可信区间(confidence interval, *CI*)。

1.1.2 排除标准 1) 重复发表;2) 非中文或英文文献;3) 全文不可获取;4) 文献数据无法提取。

1.2 检索策略

以“牙周病”“牙周疾病”“牙周炎”“牙龈炎”“结直肠癌”“结肠肿瘤”“结肠癌”“结肠肿瘤”“直肠癌”“直肠肿瘤”等检索词检索万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统和中国知网数据库;以“colon”“colonic”“rectum”“rectal”“colorectal”“large bowel”“neoplasms”“cancer”“tumor”“carcinoma”“periodontal disease”“parodontosis”“parodontoses”“pyorrhea”“alveolaris”“periodontitis”“paradentitis”“paradontosis”“parodontosis”“periodontal attachment loss”“periodontium”“periodontal pocket”“alveolar bone loss”“gum disease”等检索词检索 CENTRAL、Embase、PubMed 和 Web of Science 数据库。根据各数据库检索特点,采用相应的自由词与主题词进行组配检索,检索时间均为建库至 2019 年 4 月,同时追溯纳入文献的参考文献,必要时手工检索。

1.3 文献的筛选、数据提取及质量评价

在文献筛选方面,首先通过 Endnote X7 软件排

除重复文献后,由 2 名研究者独立初筛文题和摘要以排除不相关的研究,再进行全文复筛,以确定最终纳入研究。数据提取方面,由 2 名研究者独立提取数据,内容包括:1) 基本信息:题名、作者、杂志、发表年份等;2) 研究对象的基本特征:样本例数、研究地区、基线特征、暴露因素、随访时间、牙周病诊断方式和研究控制的混杂因素;3) 结局指标:结直肠癌的发生,包括其效应值和 95% *CI*;4) 研究设计类型及质量评价的要点。在质量评价方面,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对文献进行质量评价,该量表满分为 9 分,其中评分 ≥ 7 分为高质量研究^[14]。上述任一步骤如遇分歧,即通过第三者讨论解决。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 和 Stata 12.0 软件进行统计分析。本研究纳入的研究均为队列研究,故采用结直肠癌发生的合并效应量 *RR* 值为效应指标,通过 z (u) 检验对其进行检验($\alpha = 0.05$)。此外,异质性评价采用 χ^2 检验($\alpha = 0.10$),当 $P > 0.10$,说明各研究同质性较好,当 $P \leq 0.10$,认为各研究具有异质性。采用 I^2 统计量来衡量异质性大小,若 $I^2 \leq 50\%$,说明异质性可以接受,采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$,说明异质性较大,可根据临床或方法学差异进行亚组分析,在排除了上述因素对异质性的影响后,采用随机效应模型进行分析。最后,Meta 分析合并结果的稳定性通过敏感性分析判断,绘制漏斗图检测和评估发表偏倚,采用 Egger 和 Begg 检验来检测漏斗图的不对称性, $P < 0.05$ 认为具有明显的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

经电子检索及其他资源补充,共获得 999 篇文献,其中英文文献 449 篇,中文文献 550 篇。通过 Endnote X7 软件去重后余文献 947 篇,根据文题初筛后余相关文献 21 篇,根据纳入排除标准进行全文复筛后,纳入文献 8 篇,均为英文文献(图 1)。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 8 篇文献均为队列研究。6 项研究^[9,12-13,15-17]采用牙科专业检查评估牙周病,2 项研究^[11,18]通过患者自我报告病史确定牙周病。5 项研究^[9,12,15,17-18]根据国际疾病分类诊断结直肠癌,3 项

研究^[11,13,16]通过病例审查、医疗诊断记录、出院代码或死亡证明报告结直肠癌。除了 Hu 等^[12]的研

究随访时间为 3 年,其余研究随访时间均超过 10 年(表 1)。

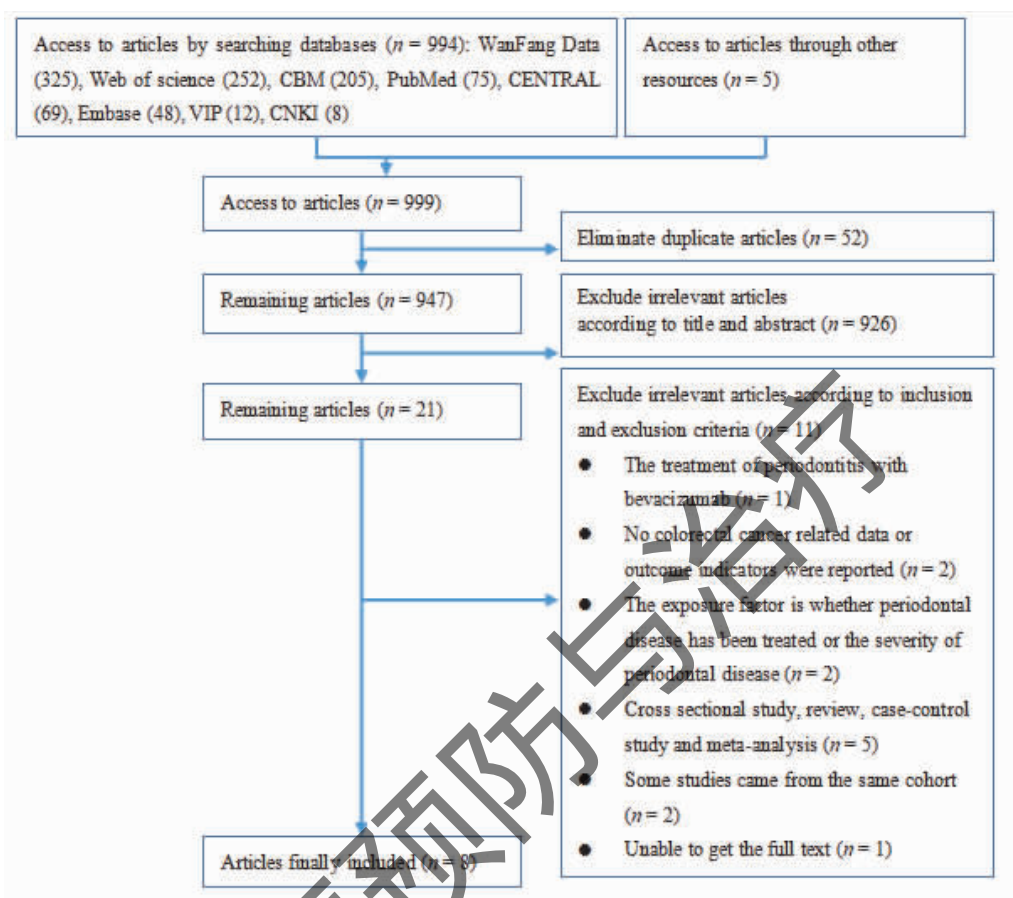


图 1 文献筛选流程

Figure 1. Process of Literature Selection

表 1 纳入研究基本特征

Table 1. Basic Characteristics of Included Studies

Included study	Research area	Age	Diagnosis of periodontal disease	Diagnosis of colorectal cancer	Follow up time (year)	Sample size (n)	Periodontal disease group		Non periodontal disease group	
							Colorectal cancer (n)	Total (n)	Colorectal cancer (n)	Total (n)
Hujoel 2003 ^[9]	PP America	25 - 74	B	ICD-9	21	8,657	39	4,695	22	3,962
Michaud 2016 ^[11]	DS America	40 - 75	A	C	26	19,933	65	1,945	406	17,988
Hu 2018 ^[12]	JM Taiwan	40.20	B	ICD-9-CM	3	212,974	1,411	106,487	643	106,487
Michaud 2018 ^[13]	DS America	44 - 66	B	C	14.7	6,056	86	4,346	30	1,710
Ahn J 2012 ^[15]	America	≥17	B	ICD-10	12	12,605	32	2,205	7	10,400
Mai X 2016 ^[16]	America	53 - 85	B	C	12.20	1,337	17	1,022	2	315
Momen-Heravi F2017 ^[17]	America	30 - 55	B	ICD-9	18	69,656	98	9,725	641	59,931
Arora 2010 ^[18]	M Sweden	38 - 77	A	ICD	41	15,333	17	908	183	14,425

A: Self reported periodontal history; B: Dental examination; C: Medical record, discharge or death certificate; ICD: International Classification of diseases; ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification.

2.3 纳入研究质量评价

纳入研究经 NOS 量表评价质量后, 得分为 7 ~

9 分, 提示纳入研究均为高质量文献, 其中 1 项研究^[16]为满分(表 2)。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2. Quality Evaluation of the Methodology of Included Studies

Included study	Selection				Comparability	Outcome			Total score
	A	B	C	D		E	F	G	
Hujoel PP 2003 ^[9]	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Michaud DS 2016 ^[11]	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Hu JM 2018 ^[12]	1	1	1	0	2	1	1	0	7
Michaud DS 2018 ^[13]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Ahn J 2012 ^[15]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Mai X 2016 ^[16]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Momen-Heravi F 2017 ^[17]	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Arora M 2010 ^[18]	1	1	1	0	2	1	1	0	7

A: Representativeness of the exposed cohort; B: Selection of the non exposed cohort; C: Ascertainment of exposure; D: Demonstration that outcome of interest was not present at start of study; E: Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis; F: Assessment of outcome; G: Was follow-up long enough for outcomes to occur; H: Adequacy of follow up of cohorts.

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 牙周病与结直肠癌发生的关系 8 项队列研究均报告了牙周病与结直肠癌发病的风险关系, 采用 RR 值进行 Meta 分析。异质性检验结果显示, $I^2 = 90%$, $P < 0.001$, 说明研究间存在异质性, 故采用随机效应模型进行合并分析, 结果表明牙周病暴露可能增加结直肠癌的发病风险 [RR = 1.75 (1.24

~2.47), $P = 0.001$] (图 2)。3 项研究报道了牙周病与结直肠癌发病校正 HR 值, 异质性检验结果显示, $I^2 = 74%$, $P = 0.020$, 说明研究间存在异质性, 故采用随机效应模型进行合并分析, 结果表明牙周病暴露可能增加结直肠癌的发病风险 [HR = 1.43 (1.07 ~ 1.90), $P = 0.010$] (图 2, 3)。

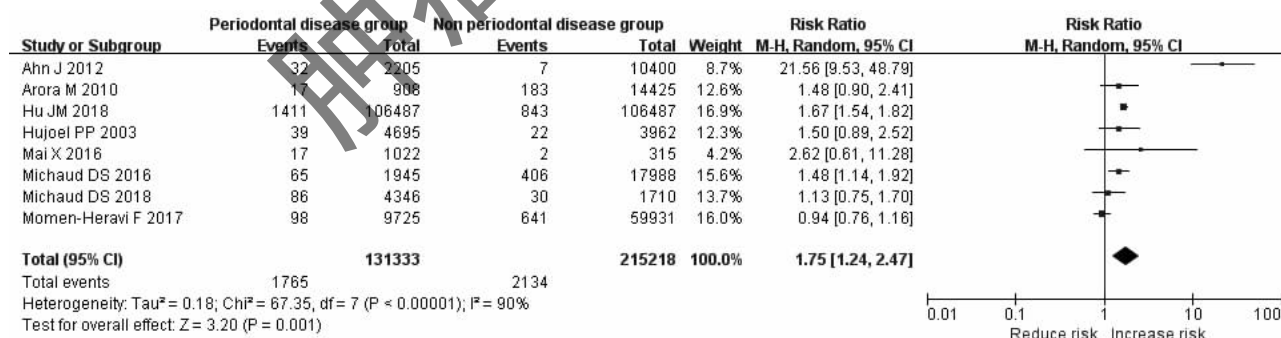


图 2 8 项研究 RR 值合并结果中牙周病与结直肠癌发生的关系

Figure 2. Relationship between periodontal disease and colorectal cancer combined results of 8 studies by RR value

2.4.2 亚组分析结果

2.4.2.1 不同的暴露确诊方式中牙周病与结直肠癌发生的关系 2 项研究^[11, 18]报道了牙周病确诊方式为患者自我报告, 6 项研究^[9, 12-13, 15-17]报道了牙周病确诊方式为牙科专业检查。随机效应模型结果显示, 通过自我报告或牙科专业检查确诊为牙周病的

患者结直肠癌发病风险均增加 [RR = 1.48 (1.18 ~ 1.86), $P = 0.001$]、[RR = 1.97 (1.21 ~ 3.20), $P = 0.006$] (图 4)。

2.4.2.2 不同随访时间中牙周病与结直肠癌发生的关系 3 项研究^[9, 11, 18]报道的随访时间 ≥ 20 年, 5 项研究^[12-13, 15-17]报道的随访时间 < 20 年。随机效应

模型结果显示,随访时间 ≥ 20 年或 < 20 年的牙周病患者结直肠癌发病风险均增加[$RR = 1.48 (1.20 \sim$

$1.83)$, $P = 0.000$], [$RR = 2.12 (1.21 \sim 3.72)$, $P = 0.009$](图 5)。

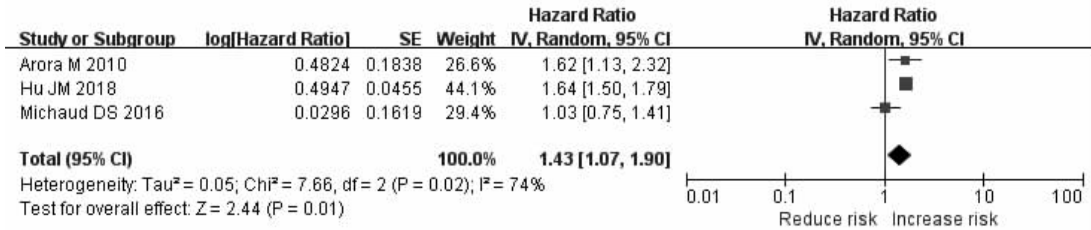


图 3 3 项研究校正 HR 值合并结果中牙周病与结直肠癌发生的关系

Figure 3. Adjusted HR Value of 3 Studies Indicating the Relationship between Periodontal Disease and Colorectal Cancer

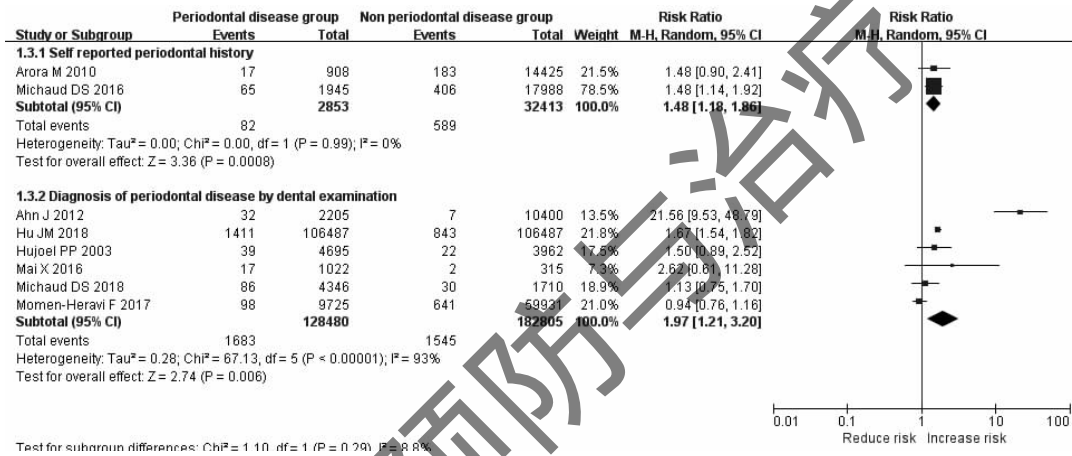


图 4 不同的暴露确诊方式中牙周病与结直肠癌发生的关系

Figure 4. Relationship between Periodontal Disease and Colorectal Cancer in Different Ways of Diagnosis

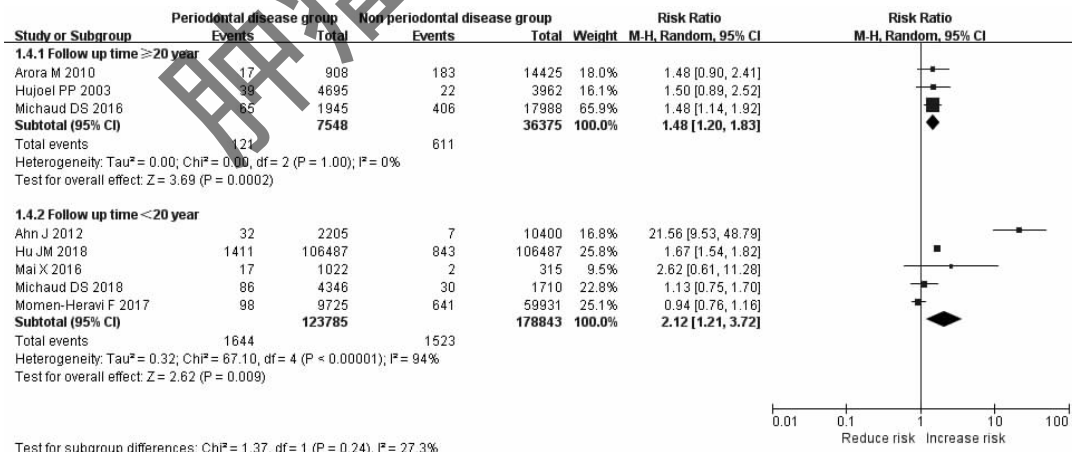


图 5 不同随访时间中牙周病与结直肠癌发生的关系

Figure 5. Relationship between Periodontal Disease and Colorectal Cancer in Different Follow-Up Time

2.4.2.3 不同研究地区中牙周病与结直肠癌发生的关系 6 项研究^[9,11,13,15-17]来自于北美洲,2 项研究^[12,18]自非北美洲区域。随机效应模型结果显示,研究地点在北美洲或非北美洲地区的牙周病患者结

直肠癌发病风险均增加[$RR = 2.00 (1.13 \sim 3.54)$, $P = 0.020$], [$RR = 1.67 (1.53 \sim 1.81)$, $P < 0.001$](图 6)。

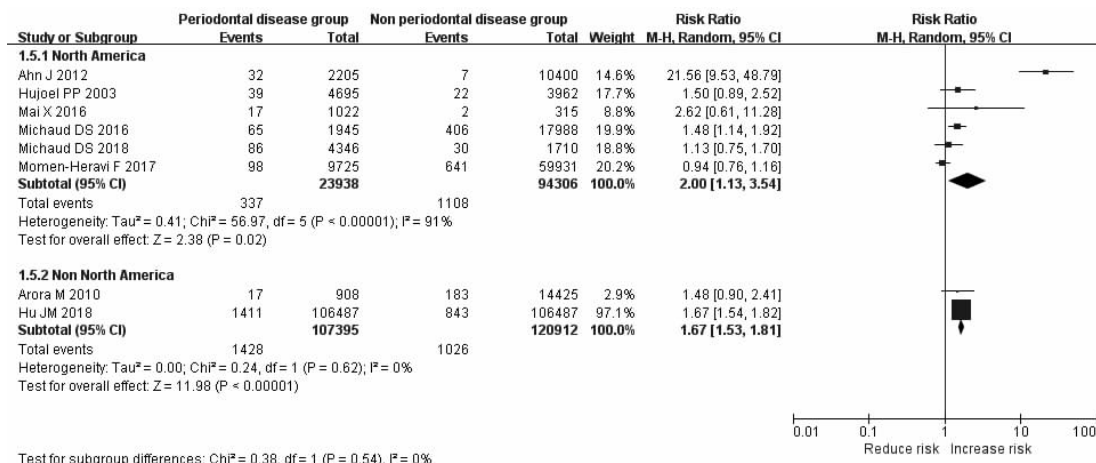


图 6 不同研究地区中牙周病与结直肠癌发生的关系

Figure 6. Relationship between Periodontal Disease and Colorectal Cancer in Different Research Areas

2.4.3 发表偏倚及敏感性分析结果 本研究漏斗图结果显示:除一项研究较为不对称外,其余研究目测基本对称(图7)。采用 Egger 和 Begg 检验来量化漏斗图的不对称性,结果显示,Egger 检验 P 值为 0.565, Begg 检验 P 值为 0.230, 均 $P > 0.05$, 提示纳入研究不存在明显的发表偏倚。将纳入研究逐一剔除,进行敏感性分析,发现剔除 Ahn 等^[15] 的研究对合并结果影响较大,其余任一研究被剔除,Meta 分析结果都较为稳定(表3)。

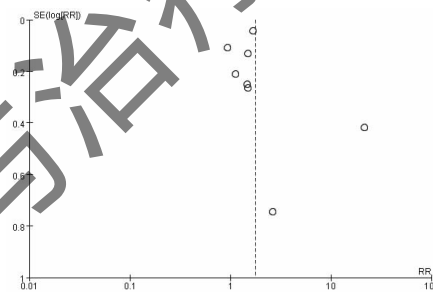


图 7 牙周病与结直肠癌风险关系 Meta 分析纳入研究漏斗图

Figure 7. Funnel Plot Meta-Analysis of Included Studies

表 3 牙周病与结直肠癌发病风险的敏感性分析结果(逐一剔除研究)

Table 3. Sensitivity Analysis of Included Studies (Excluding Studies One by One)

Excluded study	Heterogeneous results		Meta-analysis results		
	I ²	P	RR	95% CI	P
Hujoel PP 2003 ^[9]	91%	<0.001	1.81	(1.24, 2.64)	0.002
Michaud DS 2016 ^[11]	91%	<0.001	1.86	(1.22, 2.85)	0.004
Hu JM 2018 ^[12]	90%	<0.001	1.88	(1.15, 3.08)	0.010
Michaud DS 2018 ^[13]	91%	<0.001	1.90	(1.29, 2.78)	0.001
Ahn J 2012 ^[15]	78%	<0.001	1.36	(1.07, 1.73)	0.010
Mai X 2016 ^[16]	91%	<0.001	1.72	(1.21, 2.45)	0.003
Momen-Heravi F 2017 ^[17]	86%	<0.001	1.97	(1.36, 2.86)	<0.001
Arora M 2010 ^[18]	91%	<0.001	1.81	(1.24, 2.65)	0.002

3 讨论

3.1 纳入研究的方法学分析

本研究共纳入 8 项队列研究,合并样本量为 346 551 例,其中,牙周病组 131 333 例,非牙周病组 215 218 例,样本量较大,研究人群具有一定代表性。

各原始研究暴露队列与对照队列一般资料较为均衡,因此,队列可比性较好。但暴露因素的确定为自我报告或牙科专业检查,可能存在一定误差。此外,各研究随访时间较长,数据较为完整,病例脱落及失访较少,故研究合并的结果具有较高的可靠性。纳入研究经 NOS 量表评价质量后,得分为 7~9 分,说

明纳入研究均为高质量文献。

3.2 研究合并结果分析

本研究 *RR* 值合并分析结果表明牙周病暴露可能会增加结直肠癌的发病风险 [$RR = 1.75 (1.24 \sim 2.47)$, $P = 0.001$], 校正 *HR* 值合并分析结果同样表明牙周病暴露可能会增加结直肠癌的发病风险 [$HR = 1.43 (1.07, 1.69)$, $P = 0.010$]。漏斗图结果显示:除一项研究稍有不对称外,其余研究目测基本对称,同时采用 Egger 和 Begg 法对漏斗图的不对称性进行检验,结果也表明纳入研究间不存在明显的发表偏倚。将纳入研究逐一剔除,进行敏感性分析,发现剔除 Ahn 等^[15]的研究对合并结果影响较大,其余任一研究被剔除,Meta 分析结果都较为稳定,原因可能在于 Ahn 等^[15]的研究纳入人群年龄更加年轻化,随访时间相对较短,患癌风险相对较小,并且样本量也较小,因此未将牙周病与结直肠癌发病风险关系真正检验出来。此外,本研究根据暴露确诊方式、随访时间、研究地区进行了亚组分析,发现异质性并未明显降低,说明异质性可能以统计学异质性为主或来源于其他未知的临床因素,故本研究采用了随机效应模型进行数据合并分析。亚组分析结果均显示,牙周病的患者结直肠癌发病风险均增加 ($P < 0.05$),可见,亚组分析结果与总体合并分析结果一致。

牙周病是由细菌感染和患者免疫反应相互作用所引起的牙周支持组织的慢性感染性疾病,包括牙周炎、牙龈炎、牙周附着丧失、牙槽骨吸收和牙周袋形成等,严重时可能导致牙齿松脱,是造成成人牙齿丧失的主要原因^[19]。牙周病以慢性多微生物感染和牙龈炎症为特征,一方面,造成牙周病的口腔细菌、细菌毒素和炎症介质可能通过易位引起全身炎症^[20-21],持续存在的炎症微生物对患者组织造成继发性损伤,从而容易引起组织纤维化和癌变^[22-23];另一方面,口腔细菌可能对患者细胞产生直接的基因毒性作用,或破坏细胞增殖和生存途径的正常调节机制,导致恶性肿瘤的发生和发展^[24-25]。已有研究证实,牙周病可能与癌症的发生呈正相关^[5-8]。据报道^[26-27],在食管癌和结直肠癌中已发现了 2 种关键的牙周病原菌,即牙龈卟啉单胞菌和梭杆菌。研究发现^[28-29],结直肠癌患者癌组织中具核梭杆菌能刺激癌细胞增殖和激发细胞炎症反应,其产生的促炎微环境可能导致结直肠癌发生和发展。因此,菌斑微生物的大量存在及易位,直接或间接损伤机体正常组织和细胞,可能是牙周病导致结直肠癌发

生的重要原因。此外,本研究 Meta 分析结果与 Ren 等^[30]、郑忠立等^[31]的 Meta 分析研究结果并不一致。分析其原因,可能与本研究的纳入标准及检索策略有关。本研究纳入标准中牙周病包括了牙周炎、牙龈炎、牙周萎缩等情况,疾病涵盖范围更广,并且,检索数据库更全面,检索时间更长,纳入了更多的牙周病与结直肠癌的队列研究。由于纳入研究数量不同,研究类型不同,Meta 分析合并结果也有所差异。相较之下,本研究结果与最新的临床研究进展更为符合。

3.3 研究的局限与展望

本研究存在以下局限:1)纳入研究均为英文文献,不能排除语言偏倚;2)各项研究中牙周病确诊方式并不一致,包括自我报告和牙科专业检查,可能导致结果存在一定误差;3)鉴于各研究原始数据未全部展示或有不同程度的缺失,故无法对年龄、性别、牙周病严重程度、牙周病是否经过治疗等进行亚组分析。4)队列研究在一定程度上可以解释牙周病和结直肠癌发病率之间的因果关系,但关于二者的关联机制还需通过长时间的队列研究及高质量的基础研究来证实。建议未来应开展更多的队列研究和相关基础研究来验证二者之间的关联性及其可能的关联机制,并且,研究者应对暴露因素、结局测量标准、混杂因素等情况进行更严格控制,最大程度上降低混杂因素对结果的影响。此外,目前我国,尚无牙周病与结直肠癌发病风险关系的前瞻性队列研究被报道,因此,在我国人群中开展牙周病与结直肠癌发病风险的前瞻性队列研究具有重要的现实意义。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析

- [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(1): 1-5.
- [2] 王青青, 万绍平, 周红艳. 结直肠癌患者就医延迟研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5): 469-473.
- [3] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- [4] 刘晓雪, 宇传华, 周薇, 等. 中国近 30 年间结直肠癌死亡趋势分析 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 177-183.
- [5] Dizdar O, Hayran M, Guven DC, *et al.* Increased cancer risk in patients with periodontitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(12): 2195-2200.
- [6] Moergel M, Kämmerer P, Kasaj A, *et al.* Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma - a retrospective case control study [J]. *Head Face Med*, 2013, 9: 39.
- [7] Hwang IM, Sun LM, Lin CL, *et al.* Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks [J]. *QJM*, 2014, 107(10): 805-812.
- [8] Chou SH, Tung YC, Wu LS, *et al.* Severity of chronic periodontitis and risk of gastrointestinal cancers: A population-based follow-up study from Taiwan [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(27): 1-8.
- [9] Huijool PP, Drangsholt M, Spiekerman C, *et al.* An exploration of the periodontitis-cancer association [J]. *Ann Epidemiol*, 2003, 13(5): 312-316.
- [10] Michaud DS, Liu Y, Meyer M, *et al.* Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: A prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6): 550-558.
- [11] Michaud DS, Kelsey KT, Papathanasiou E, *et al.* Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: An updated analysis of the health professionals follow-up study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 941-947.
- [12] Hu JM, Shen CJ, Chou YC, *et al.* Risk of colorectal cancer in patients with periodontal disease severity: A nationwide, population-based cohort study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(3): 349-352.
- [13] Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, *et al.* Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(8): 843-854.
- [14] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [15] Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5): 1055-1058.
- [16] Mai X, Lamonte MJ, Hovey KM, *et al.* Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: The Buffalo Osteo-Perio Study [J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(2): 217-228.
- [17] Momen-Heravi F, Babic A, Tworoger SS, *et al.* Periodontal disease, tooth loss and colorectal cancer risk: Results from the nurses' health study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(3): 646-652.
- [18] Arora M, Weuve J, Fall K, *et al.* An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: A prospective co-twin study [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2): 253-259.
- [19] 刘明军, 宋莉, 邹海啸. 牙周病非手术治疗的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(24): 53-57.
- [20] Han YW, Wang X. Mobile microbiome: Oral bacteria in extra-oral infections and inflammation [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(6): 485-491.
- [21] Mai X, Genco RJ, Lamonte MJ, *et al.* Periodontal pathogens and risk of incident cancer in postmenopausal females: The Buffalo OsteoPerio Study [J]. *J Periodontol*, 2016, 87(3): 257-267.
- [22] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [23] Kipanyula MJ, Sekel-Elet PF, Vecchio L, *et al.* Signaling pathways bridging microbial-triggered inflammation and cancer [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(2): 403-416.
- [24] Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 800-812.
- [25] Kuboniwa M, Hasegawa Y, Mao S, *et al.* *P. gingivalis* accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle [J]. *Microbes Infect*, 2008, 10(2): 122-128.
- [26] 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.
- [27] Gao S, Li S, Ma Z, *et al.* Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer [J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11: 3.
- [28] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206.
- [29] 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.
- [30] Ren HG, Luu HN, Cai H, *et al.* Oral health and risk of colorectal cancer: Results from three cohort studies and a meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7): 1329-1336.
- [31] 郑忠立, 王朝阳, 李柄辉, 等. 牙周病与结直肠癌发病风险相关性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 300-304.