

# 具核梭杆菌诱导葡萄糖转运蛋白4高表达在食管鳞癌组织中的临床意义及预后价值

王敏<sup>1</sup>, 刘怡文<sup>2</sup>, 原翔<sup>2</sup>, 张宁<sup>2</sup>, 梁梦夏<sup>2</sup>, 杨洪<sup>4</sup>, 周福有<sup>1,2,3</sup>

(1. 新乡医学院第三附属医院, 河南 新乡, 453003; 2. 河南科技大学临床医学院//河南科技大学第一附属医院//河南科技大学肿瘤医院//河南省肿瘤表观遗传重点实验室, 河南 洛阳, 471003; 3. 安阳市肿瘤医院胸外科, 河南 安阳, 455000; 4. 河南科技大学体育学院, 河南 洛阳, 471003)

**摘要:**【目的】分析食管鳞癌患者癌组织中具核梭杆菌(*Fn*)对葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的诱导效应与临床病理特征及5年生存期的相关性,并探讨其临床意义及预后价值。【方法】选择2014年1月到2015年3月安阳肿瘤医院手术切除的96例食管鳞癌患者癌组织石蜡包埋标本为研究对象,采用RNAscope及免疫组织化学方法分别检测食管鳞癌组织中*Fn*感染及GLUT4的表达情况,并分析*Fn*对GLUT4的诱导效应,及其与临床病理特征相关性;采用Kaplan-Meier生存分析法绘制生存曲线并利用Log-rank检验方法分析*Fn*对GLUT4的诱导效应与生存时间之间相关性。【结果】食管鳞癌中可见癌细胞胞浆出现红色颗粒,为*Fn*感染阳性,连续切片癌细胞浆膜出现棕黄色颗粒,为GLUT4表达阳性;且*Fn*感染与其表达具有显著一致性( $P < 0.05$ )。同时*Fn*诱导GLUT4表达阳性组与性别、吸烟、饮酒、分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期显著相关( $P < 0.05$ )。且阳性组5年生存率及中位生存时间均明显低于阴性组( $P < 0.05$ )。【结论】长期吸烟、饮酒会导致恶劣的口腔环境,*Fn*更容易在这种环境下感染并定植,从而诱导癌细胞GLUT4高表达,增强葡萄糖代谢,促进食管鳞癌恶性进展。有效清除*Fn*并抑制癌细胞GLUT4表达可能为食管鳞癌治疗提供新策略和治疗手段。

**关键词:** 食管鳞癌;具核梭杆菌;葡萄糖转运蛋白4;预后

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2020)06-0884-07

## Clinical Significance and Prognostic Value of the High Expression of Glucose Transporter 4 Induced by *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

WANG Min<sup>1</sup>, LIU Yi-wen<sup>2</sup>, YUAN Xiang<sup>2</sup>, ZHANG Ning<sup>2</sup>, LIANG Meng-xia<sup>2</sup>, YANG Hong<sup>4</sup>,  
ZHOU Fu-you<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Cardiothoracic Surgery of the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; 2. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Key Laboratory of Cancer Epigenetics, Cancer Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; 3. Department of Thoracic Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455001, China; 4. Institute of Physical Education, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

Correspondence to: ZHOU Fu-you; E-mail: ayzlyzfy@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To analyze the induction of glucose transporter 4 (GLUT4) by *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its correlation with clinicopathologic features and 5-year survival,

收稿日期: 2020-08-07

基金项目: 国家自然科学基金(81702820); 河南省科技攻关(202102310321); 河南省医学科技攻关(2018020273); 洛阳市科技计划医疗卫生项目(1813003A)

作者简介: 王敏, 硕士, 研究方向: 食管癌, E-mail: 280363103@qq.com; 周福有, 通信作者, 博士, 主任医师, 研究方向: 食管癌, E-mail: ayzlyzfy@163.com

and to explore its clinical significance and prognostic value. 【Methods】 Paraffin-embedded specimens of esophageal squamous cell carcinoma were collected from 96 patients with this disease from January 2014 to March 2015 at Anyang Cancer Hospital. RNAscope and immunohistochemistry were used to detect the expression of *Fn* and GLUT4 in Esophageal squamous cell carcinoma tissues, and to analyze the induced effect of *Fn* on GLUT4 and its correlation with clinicopathologic features. Survival curves were drawn by Kaplan-Meier survival analysis and correlation between GLUT4-induced effect of *Fn* and survival time was analyzed by Log-rank test. 【Results】 There were red granules in the cytoplasm of ESCC, which were positive for *Fn* infection, brown granules in the plasma membrane of ESCC were positive for GLUT4 expression, and the expression of GLUT4 was consistent with the *Fn* infection ( $P < 0.05$ ). At the same time, the positive expression of GLUT4 induced by *Fn* was significantly correlated with gender, smoking, drinking, degree of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis and clinical stage ( $P < 0.05$ ). The 5-year survival rate and median survival time in the positive group were significantly lower than those in the negative group ( $P < 0.05$ ). 【Conclusions】 Long-term smoking and drinking will lead to bad oral environment. *Fn* is more easily infected and planted in this environment, which can induce the high expression of GLUT4 in plasma membrane of cancer cells, enhance glucose metabolism, and promote the malignant progression of ESCC. Effective removal of *Fn* and inhibition of GLUT4 expression may provide a new strategy and effective treatment for esophageal squamous cell carcinoma.

**Key words:** esophageal squamous cell carcinoma; fusobacterium nucleatum; glucose transporter 4; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(6): 884-890]

食管癌的发病率及死亡率极高,全世界每年新发的食管癌患者数量约50万例<sup>[1]</sup>,一半以上发生在我国。鳞状细胞癌是食管癌中最常见的组织学类型,约占食管癌总数的95%以上<sup>[2]</sup>。食管鳞癌预后极差,虽然传统的手术、放化疗以及靶向治疗、免疫治疗等手段在肿瘤综合治疗中不断更新应用,但中晚期患者5年生存率仍低于20%<sup>[3]</sup>。食管鳞癌的病因至今尚不完全明确,其危险因素主要包括:吸烟、饮酒、饮食、慢性感染、免疫功能紊乱及遗传易感性等<sup>[4]</sup>。研究表明,多种病原微生物均可通过长期定植于机体,促进肿瘤发生发展<sup>[5-7]</sup>。尽管病原微生物感染对肿瘤的作用机制尚不完全明确,但清除病原微生物有助于控制肿瘤的恶性进展。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)为口腔条件致病菌<sup>[8]</sup>,其数量的改变可引起微生态失衡。由于口腔颌面部静脉瓣膜缺如,*Fn*可随血液循环轻易播散至全身,参与多种疾病进程<sup>[9-11]</sup>,且与多种肿瘤发生发展密切相关<sup>[12-14]</sup>。研究显示,食管癌前病变组织中*Fn*含量丰富,且*Fn*感染的食管鳞癌患者生存期显著缩短,虽具体致病机制尚不明确,但*Fn*与食管鳞癌的恶性进展密切相关<sup>[15]</sup>。前期*Fn*感染与肿瘤的相关研究中,关于葡萄糖代谢方面探讨不多。实际上,肿瘤的发生发展与自身葡萄糖代谢密切相关,葡萄糖代谢能力的增强为肿瘤的恶性行为提供了丰富的物质基础<sup>[16]</sup>。

著名的葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)属于GLUT家族的一员,是类胰岛素敏感型葡萄糖运输载体,可介导葡萄糖跨膜转运<sup>[17]</sup>,更是肿瘤细胞摄取葡萄糖的关键因子,与肿瘤的恶性进展密切相关<sup>[18-20]</sup>。临床资料显示,多种病原微生物均能通过诱导GLUT4高表达而增强宿主细胞葡萄糖代谢,为自身长期定植提供有利条件<sup>[21-23]</sup>,而肿瘤细胞GLUT4的高表达,可显著增强其增殖、侵袭、转移等恶性生物学行为<sup>[18-20]</sup>。因此推测*Fn*可能通过诱导癌细胞GLUT4高表达而增强其葡萄糖代谢,促进食管鳞癌恶性进展。本研究采用RNAscope及免疫组织化学方法分别检测食管鳞癌组织中*Fn*感染及GLUT4的表达情况,并分析*Fn*对GLUT4的诱导效应,及其与临床病理特征及5年生存期的相关性,为食管鳞癌治疗提供新思路和治疗手段。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选择2014年1月到2015年3月安阳肿瘤医院手术切除的癌组织石蜡包埋标本为观察对象。纳入标准:①术后病理诊断明确为食管鳞癌;②患者术前均未接受放化疗和免疫治疗;③治疗性食管鳞癌切除术后;④病例资料信息全面;⑤随访时间

为60个月(5年)。排除标准:①术后病理诊断非食管鳞癌;②术前接受过放化疗或免疫治疗;③病例资料信息不完整。本研究经安阳肿瘤医院及医院伦理委员会审核批准,并于术前获得患者书面知情同意入组参与研究。

### 1.2 主要仪器与试剂

*Fn* 特异性探针(16S rRNA 特异探针)与 RNAscope 试剂盒(美国 ACD 公司);光学显微镜(日本尼康公司, E100+ISH500);SP-9000 免疫组织化学试剂盒(中国中杉金桥生物技术有限公司);GLUT4 兔单克隆抗体(美国 abcam 公司);柠檬酸抗原修复液,磷酸盐缓冲液(Phosphate buffer saline, PBS),二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色剂(中国索莱宝生物技术有限公司)。

### 1.3 RNAscope 检测食管鳞癌组织中 *Fn* 感染情况

每例病人常规石蜡包埋的食管鳞癌组织标本块,以 2  $\mu\text{m}$  进行连续切片;60  $^{\circ}\text{C}$  溶蜡,二甲苯脱蜡,制备靶标修复试剂, RNAscope<sup>®</sup> 双氧水处理,画疏水圈, RNAscope<sup>®</sup> 蛋白酶 Plus 处理,进行 RNAscope<sup>®</sup> 显色检测(含 *Fn* 特异性探针杂交)(实验流程见参考文献[24])。

### 1.4 IHC 检测食管鳞癌组织中 GLUT4 表达情况

同批病人常规石蜡包埋的食管鳞癌组织标本块,以 2  $\mu\text{m}$  进行连续切片;60 $^{\circ}\text{C}$  溶蜡(1.5 h)后立即放入二甲苯脱蜡(3次 $\times$ 10 min),依次梯度乙醇水化(100%、95%、90%、85%)各 5 min 后流水冲洗 1 min;94 $^{\circ}\text{C}$  ~ 98 $^{\circ}\text{C}$  下柠檬酸盐缓冲液抗原修复 15 min,充分暴露抗原,PBS 冲洗(3次 $\times$ 3 min);过氧化物酶阻断剂封闭 10 min,消除内源性过氧化物酶活性,PBS 冲洗(3次 $\times$ 3 min);滴加正常山羊血清避光封闭 30 min,减少非特异性结合和背景染色;加入 GLUT4 特异性一抗(PBS 稀释比 1:200) 50  $\mu\text{L}$ ,4 $^{\circ}\text{C}$  一抗孵育过夜;次日复温 1 h, PBS 冲洗(3次 $\times$ 3 min);滴加山羊抗鼠/兔聚合物室温下孵育 30 min;PBS 冲洗(3次 $\times$ 3 min);链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶室温下封闭;PBS 冲洗(3次 $\times$ 3 min);DAB 显色,显微镜下观察显色适当,立即蒸馏水终止显色;苏木素复染;梯度乙醇脱水(85%、90%、95%、100%)各 1 min;二甲苯透明(3次 $\times$ 3 min);风干后中性树胶封片。

### 1.5 结果判读

RNAscope 结果判定:*Fn*(16S rRNA)信号表达

于肿瘤细胞中,呈红色颗粒状(图1)。在 400 倍视野下计数 20 个肿瘤细胞内颗粒个数。96 例标本中计数的颗粒数的平均值作为判定阳性细胞的阈值,大于该值为阳性细胞。计算每个标本中的阳性率,以阳性率的平均值作为判定阳性标本的阈值,大于此阈值的为阳性标本。在本次实验中,*Fn* 在每个细胞中单独的红色颗粒 $\geq$ 8 个或有成簇的信号为阳性细胞,每张切片中阳性细胞所占比例 $\geq$ 30%为阳性标本,参考文献[24]。

IHC 结果判定:使用光学显微镜随机挑选 5 个 400 倍视野,观察食管鳞癌组织切片中 GLUT4 表达情况。以两位资深病理科医生共同判定的阳性切片为阳性对照,PBS 缓冲液代替一抗的阴性切片为阴性对照。阳性表达判定标准:切片中癌细胞浆膜出现浅黄色、棕黄色或棕褐色颗粒为 GLUT4 表达阳性。取 5 个高倍镜( $\times$ 400)视野评分的均值为最终免疫组织化学评分, $\leq$ 3 分定义为阴性, $>$ 3 分且 $\leq$ 12 分定义为阳性。评分细则见参考文献[25]。

分组:*Fn* 诱导癌细胞 GLUT4 表达阳性组,为两张连续切片中 *Fn*、GLUT4 同时判定为阳性的组织样本,以 *Fn*+GLUT4 阳性组表示;不满足同时阳性的归为阴性组,以 *Fn*+GLUT4 阴性组表示。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析,计数资料一致性检验采用 Cohen's kappa 系数分析,两组分类资料的比较采用检验;分类资料的相关性采用 Cramér's V 计算;生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法;生存时间之间差异分析采用 Log-rank 检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。96 例食管鳞癌患者的术后随访时间为 5 年(60 个月),生存时间为入院时间至最后一次随访日期或死亡,删失数据为随访至 60 个月仍存活的患者,未删失数据为由食管鳞癌导致的死亡患者。

## 2 结果

### 2.1 食管鳞癌患者临床病理资料一般特征

本研究共纳入食管鳞癌患者 96 例(表 1)。

### 2.2 食管鳞癌组织中 *Fn* 感染与 GLUT4 表达的检测

食管鳞癌组织中可见癌细胞胞浆出现红色颗粒,为 *Fn* 感染阳性(图 1A);右侧连续切片中可见癌细胞浆膜出现棕黄色颗粒,为 GLUT4 表达阳性(图 1B)。且 *Fn* 感染与 GLUT4 高表达具有显著一

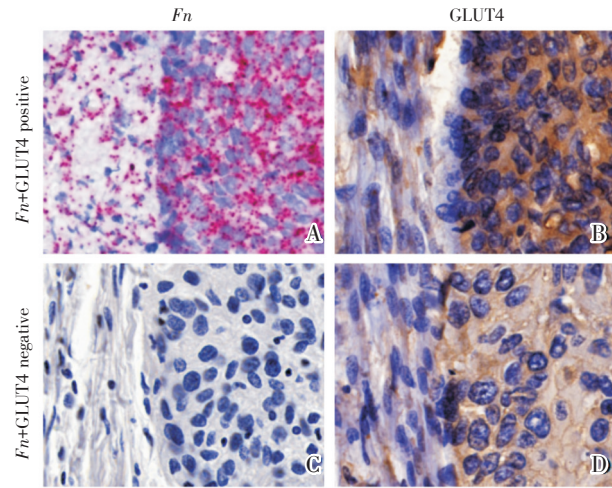
**表1** 本研究纳入食管鳞癌患者临床病理资料一般特征  
**Table 1** General characteristics of clinicopathological data of patients with esophageal squamous cell carcinoma included in this study [n(%)]

Clinical features	Categories	ESCC
Gender	Male	64(66.67)
	Female	32(33.33)
Age/ years	<60	42(43.75)
	≥60	54(56.25)
Smoking	Positive	50(52.08)
	Negative	46(47.92)
Alcohol	Positive	51(53.13)
	Negative	45(46.87)
Differentiation Type	Poorly differentiated	21(21.88)
	Moderately/Well differentiated	75(78.12)
Depth of infiltration	≥adventitia	69(71.88)
	<adventitia	27(28.12)
Lymph node metastasis	Positive	48(50.00)
	Negative	48(50.00)
Clinical stages	I/II	54(56.25)
	III/IV	42(43.75)

致性( $P < 0.05$ ;表2)。

**2.3 *Fn*诱导 GLUT4 高表达与食管鳞癌患者临床病理特征相关性**

*Fn*+GLUT4 阳性组与食管鳞癌患者性别、吸



A/C: The expression of *Fn* was detected by RNAscope (16sRNA) ( $\times 400$ ). A: *Fn* infection was positive. C: *Fn* infection was negative. B/D: The expression of GLUT4 was detected by IHC ( $\times 400$ ). B: GLUT4 expression was positive. D: GLUT4 expression was negative.

**图1** 食管鳞癌组织中 *Fn* 感染与 GLUT4 表达检测结果  
**Fig.1** Detection results of *Fn* infection and GLUT4 expression in esophageal squamous cell carcinoma

烟、饮酒、分化程度、浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关( $P < 0.05$ ;表3),与年龄无关。

**2.4 *Fn*诱导 GLUT4 高表达与食管鳞癌患者5年生存预后相关性**

96例食管鳞癌患者术后5年总生存率及中位生存时间分别为26.04%、31.00个月(图2A、表4),其中 *Fn* + GLUT4 阳性组5年生存率及中位生存时间为14.28%、23.00个月,显著低于阴性组32.78%、35.00个月( $P < 0.05$ ;图2B、表4),差异具有统计学意义。

**3 讨论**

食管鳞癌发病率与死亡率较高,早期诊断困难,预后极差。因此,寻找精准的早期指标、有效

**表2** Cohen's kappa 系数分析食管鳞癌组织中 *Fn* 感染与 GLUT4 表达的一致性

**Table 2** Cohen's kappa coefficient analysis of the consistency between *Fn* infection and expression of GLUT4 in esophageal squamous cell carcinoma [n(%)]

		<i>Fn</i>		kappa	kappa 95%CI	P
		Positive	Negative			
GLUT4	Positive	35(36.46)	6(6.25)	0.81	(0.378, 0.716)	< 0.001
	Negative	3(3.12)	52(54.17)			

Kappa value > 0.7, excellent; 0.4-0.7, good; < 0.4, poor agreement.

表3 *Fn*+GLUT4 阳性组与食管鳞癌患者临床特征的相关性Table 3 Correlation between positive expression of GLUT4 induced by *Fn* and clinicopathological features of patients with esophageal squamous cell carcinoma [n(%)]

Clinical features	n	<i>Fn</i> + GLUT4		$\chi^2$	Cramér's V	P
		Positive	Negative			
Gender				11.89	0.352	0.001
Male	64	31(32.29)	33(34.38)			
Female	32	4(4.17)	28(29.16)			
Age/years				0.52	0.074	0.471
$\geq 60$	54	18(18.75)	36(37.50)			
$< 60$	42	17(17.70)	25(26.05)			
Smoking				8.26	0.293	0.004
Positive	50	25(26.04)	25(26.04)			
Negative	46	10(10.42)	36(37.50)			
Alcohol				9.90	0.321	0.002
Positive	51	26(27.08)	25(26.04)			
Negative	45	9(9.38)	36(37.50)			
Differentiation Type				28.15	0.542	0.001
Poorly differentiated	21	18(18.75)	3(3.13)			
Moderately/Well differentiated	75	17(17.71)	58(60.41)			
Depth of infiltration				5.22	0.233	0.022
$\geq$ dventitia	69	30(31.25)	39(40.63)			
$<$ dventitia	27	5(5.21)	22(22.91)			
Lymph node metastasis				19.83	0.454	0.001
Positive	48	28(29.17)	20(20.83)			
Negative	48	7(7.29)	41(42.71)			
Clinical stages				29.41	0.554	0.001
I / II	54	7(7.29)	47(48.96)			
III / IV	42	28(29.17)	14(14.58)			

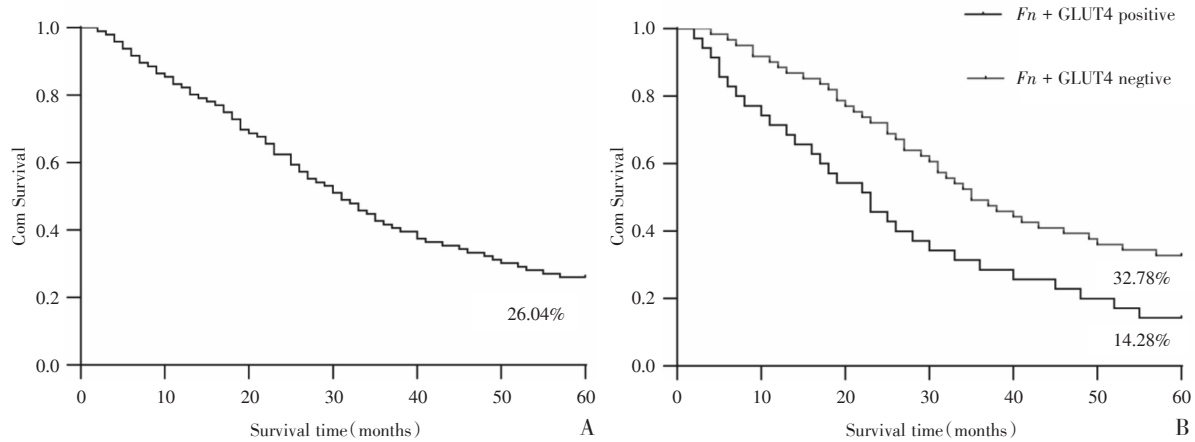
表4 *Fn* + GLUT4 阳性组与阴性组食管鳞癌患者的中位生存时间(月)Table 4 Median survival time (months) in esophageal squamous cell carcinoma patients with *Fn* induced GLUT4 positive and negative groups

<i>Fn</i> + GLUT4	$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$	$\chi^2$	P
Positive	45.000	23.000	10.000		
Negative		35.000	22.000	6.99	0.008
Total		31.000	17.000		

的预防措施及靶向治疗方法,尤为重要。长期以来,肿瘤研究中有关病原微生物的慢性感染探讨的不多,实际上,多种病原微生物均可通过增强宿主细胞葡萄糖代谢,重塑宿主微环境,从而长期定植,促进其恶性进展<sup>[18-23]</sup>。而Fn作为毒力最强的口腔致病菌之一,长期定植于机体,可促进口腔鳞癌、

食管鳞癌以及结肠癌等多种肿瘤的发生发展<sup>[26]</sup>。

病原微生物对宿主微环境的重塑机制至今尚未完全明确,但多数可诱导宿主细胞 GLUT4 高表达,增强其葡萄糖代谢,为自身长期定植提供有利条件。人巨细胞病毒、HIV 及腺病毒均可通过诱导宿主细胞 GLUT4 高表达,促进其能量合成,利



A: 5-year survival curve of patients with esophageal squamous cell carcinoma after operation. B: Survival curve of esophageal squamous cell carcinoma patients with *Fn* induced GLUT4 positive and negative groups.

图2 食管鳞癌患者术后5年生存曲线

Fig.2 The 5-year survival curve of patients with esophageal squamous cell carcinoma

于病原体定植<sup>[21-23]</sup>。而肿瘤细胞中 GLUT4 的高表达,与其恶性进展密切相关。胃癌患者癌细胞高表达 GLUT4,转移率显著升高<sup>[20]</sup>;恶性多发性骨髓瘤患者癌细胞高表达 GLUT4,增殖能力明显增强<sup>[27]</sup>;子宫内膜癌患者癌细胞高表达 GLUT4,侵袭能力显著增强<sup>[28]</sup>。

本研究发现食管鳞癌组织中 *Fn* 感染与 GLUT4 高表达具有显著一致性,提示 *Fn* 可能通过诱导 GLUT4 高表达,增强肿瘤细胞葡萄糖代谢,为自身长期定植营造良好微环境,并促进食管鳞癌恶性进展。本研究通过卡方检验分析 *Fn* 诱导 GLUT4 高表达与食管鳞癌患者临床病理特征相关性,显示在食管鳞癌患者中, *Fn* + GLUT4 阳性组与性别、吸烟与饮酒显著相关,提示阳性组多为吸烟饮酒的男性患者,表明长期吸烟、饮酒导致口腔环境恶劣, *Fn* 更容易感染并定植,从而诱导癌细胞高表达 GLUT4;且低分化食管鳞癌组织中阳性组患者显著高于中高分化,提示恶性程度更高的肿瘤

及其微环境更利于 *Fn* 生存,并诱导癌细胞高表达 GLUT4;同时阳性组与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和临床分期显著相关,提示 *Fn* 诱导癌细胞高表达 GLUT4 可能促进了其恶性进展;本研究还发现阳性组患者 5 年生存率及中位生存时间均明显低于阴性组,提示有效清除 *Fn* 并抑制癌细胞 GLUT4 高表达可能延长食管鳞癌患者生存期。由于肿瘤的发生发展是一个多因素、多步骤的演变过程, *Fn* 的具体致病机制有待进一步探讨,但打破 *Fn* 在宿主体内持久定植的现状,并有效抑制癌细胞 GLUT4 表达,对于积极有效地延缓食管鳞癌恶性进展并延长患者生存期具有非常重要的意义。

综上所述,在食管鳞癌组织中 *Fn* 可能通过诱导癌细胞 GLUT4 高表达,增强其葡萄糖代谢,从而促进肿瘤恶性进展。有效清除 *Fn* 并抑制癌细胞 GLUT4 的表达可能延长食管鳞癌患者的生存期,在食管鳞癌的临床治疗方面具有十分重要的科学理论意义和广泛的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] Short MW, Burgers KG, Fry VT, et al. Esophageal cancer [J]. Am Fam Physician, 2017, 95(1): 22-28.
- [2] Mei LL, Qiu YT, Zhang B, et al. MicroRNAs in esophageal squamous cell carcinoma: potential biomarkers and therapeutic targets [J]. Cancer Biomark, 2017, 19(1): 1-9.

- [3] Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer [J]. Lancet, 2017, 390(10110): 2383-2396.
- [4] Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment [J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215.
- [5] Maeda M, Moro H, Ushijima T. Mechanisms for the induction of gastric cancer by Helicobacter pylori infection: aberrant DNA methylation pathway [J].

- Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1):8-15.
- [6] Stratton KL, Culkin DJ. A contemporary review of hpv and penile cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(3):245-249.
- [7] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1732):20160270.
- [8] Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen [J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 23:141-147.
- [9] Hattori T, Yuasa N, Ikegami S, et al. Culture-based bacterial evaluation of the appendix lumen in patients with and without acute appendicitis [J]. J Infect Chemother, 2019, 25(9):708-713.
- [10] Ebbers M, Lübecke PM, Volzke J, et al. Interplay between *P. gingivalis*, *F. nucleatum* and *A. actinomycetemcomitans* in murine alveolar bone loss, arthritis onset and progression [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):15129.
- [11] Tahara T, Shibata T, Kawamura T, et al. *Fusobacterium* detected in colonic biopsy and clinicopathological features of ulcerative colitis in Japan [J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(1):205-210.
- [12] Luo K, Zhang Y, Xv C, et al. *Fusobacterium nucleatum*, the communication with colorectal cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116:108988.
- [13] Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, et al. Progress in characterizing the linkage between *Fusobacterium nucleatum* and gastrointestinal cancer [J]. J Gastroenterol, 2019, 54(1):33-41.
- [14] Wu J, Wang Y, Jiang Z. Immune induction identified by TMT proteomics analysis in *Fusobacterium nucleatum* autoinducer-2 treated macrophages [J]. Expert Rev Proteomics, 2020, 17(2):175-185.
- [15] Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, et al. Human microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22):5574-5581.
- [16] Gu CJ, Xie F, Zhang B, et al. High glucose promotes epithelial-mesenchymal transition of uterus endometrial cancer cells by increasing ER/GLUT4-mediated VEGF secretion [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(2):706-720.
- [17] Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4 [J]. J Biol Chem, 2019, 294(30):11369-11381.
- [18] Chen L, Cheng X, Tu W, et al. Apatinib inhibits glycolysis by suppressing the VEGFR2/AKT1/SOX5/GLUT4 signaling pathway in ovarian cancer cells [J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(5):679-690.
- [19] Garrido P, Osorio FG, Morán J, et al. Loss of GLUT4 induces metabolic reprogramming and impairs viability of breast cancer cells [J]. J Cell Physiol, 2015, 230(1):191-198.
- [20] Mao A, Zhou X, Liu Y, et al. KLF8 is associated with poor prognosis and regulates glycolysis by targeting GLUT4 in gastric cancer [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8):5087-5097.
- [21] Jiao Y, Liang X, Hou J, et al. Adenovirus type 36 regulates adipose stem cell differentiation and glucolipid metabolism through the PI3K/Akt/FoxO1/PPAR $\gamma$  signaling pathway [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):70.
- [22] Kavanagh Williamson M, Coombes N, Juszcak F, et al. Upregulation of glucose uptake and hexokinase activity of primary human CD4+ T cells in response to infection with HIV-1 [J]. Viruses, 2018, 10(3):114.
- [23] Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus activates glucose transporter 4 expression to increase glucose uptake during infection [J]. J Virol, 2011, 85(4):1573-1580.
- [24] Amini Chermahini G, Rashnonejad A, Harper SQ. RNAscope in situ hybridization-based method for detecting DUX4 RNA expression in vitro [J]. RNA, 2019, 25(9):1211-1217.
- [25] 冯帅豪,高社干,陈晓杰,等. MIRNA-320d和FoxM1在贲门癌组织中表达相关性及其临床价值分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(2):194-198.
- Feng SH, Gao SG, Chen XJ, et al. Correlation and clinical value of mirna-320d and FoxM1 expression in gastric cardia carcinoma [J]. Acta Univ Med Anhui, 2017, 52(2):194-198.
- [26] Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89:918-925.
- [27] Wei C, Bajpai R, Sharma H, et al. Development of GLUT4-selective antagonists for multiple myeloma therapy [J]. Eur J Med Chem, 2017, 139:573-586.
- [28] Gu CJ, Xie F, Zhang B, et al. High glucose promotes epithelial-mesenchymal transition of uterus endometrial cancer cells by increasing ER/GLUT4-mediated VEGF secretion [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(2):706-720.

(编辑 孙慧兰)