

DOI:10.13350/j.cjpb.230426

• 综述 •

肠道菌群失调在消化道肿瘤中的研究进展

王婷, 李兴华*

(江苏大学附属上海市第八人民医院消化内科, 上海 200235)

【摘要】 肠道菌群失调可经由免疫、基因毒性、代谢异常、脑-肠轴等途径诱导消化道肿瘤(GT)发生及进展。同时,肠道内的双歧杆菌、乳酸菌等有益菌可辅助化学、免疫治疗药物诱导 T 细胞活化,提高上述药物的抗癌效应。或经由饮食方法,通过调整饮食行为,保持良好的饮食习惯,可对肿瘤治疗起到一定帮助。故充分调节肠道菌群,助力 GT 的治疗,不仅有利于控制患者病情进展,还能够最大化减轻机体受到的损伤,值得做深入研究。本研究对肠道菌群的近期研究现状进行了总结,详细阐述了肠道菌群和 GT 的关系及其在治疗中的积极作用。

【关键词】 肠道菌群失调;消化道肿瘤;免疫;基因毒性;代谢产物;综述

【中图分类号】 R378.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)04-0495-03

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Apr;18(4):495-496, inside back cover.]

Research progress of intestinal flora imbalance in gastrointestinal tumors

WANG Ting, LI Xing-hua (*Department of Gastroenterology, Shanghai Eighth People's Hospital affiliated to Jiangsu University, Shanghai 200235, China*)

【Abstract】 Intestinal dysbacteriosis can induce the occurrence and progression of gastrointestinal tumors (GT) through immune, genotoxicity, metabolic abnormalities, brain-gut axis and other ways. At the same time, bifidobacteria, lactic acid bacteria and other beneficial bacteria in the intestine can assist chemical and immunotherapeutic drugs to induce T cell activation and improve the anticancer effect of the above drugs. Or adjusting dietary behavior and maintaining good dietary habits through dietary methods can play a certain role in tumor treatment. Therefore, fully regulating intestinal flora and assisting the treatment of GT are not only conducive to controlling the progress of patients' disease, but also can minimize the damage to the body, which is worthy of further research. This study summarizes the recent research status of intestinal microflora and elaborates the relationship between intestinal microflora and GT and its positive role in treatment.

【Key words】 intestinal flora imbalance; digestive tract tumor; immunization; genotoxicity; metabolites; review

* 消化道肿瘤(Gastrointestinal Tumor, GT)约占全球肿瘤发病率的 26%,占全部肿瘤总死亡人数 35%^[1]。据报道,每年有 38%的 GT 新发病例来自我国,已成为危害国民健康的主要疾病^[2]。不合理饮食(如吸烟/饮酒、长期食用腌制、烟熏食物)、感染、肥胖均是导致 GT 发生的重要因素。此外,研究指出,肠道菌群平衡在人体健康维系中发挥着重要作用^[3]。肠道菌群一般分成共生菌、致病菌、中性菌 3 种,和宿主之间存在互惠共生的关系,共同参与组成人体复杂的生态环境。肠道菌群对人体调节作用主要表现在以下 4 个方面:(1)参与营养物质的合成、消化吸收及能量代谢;(2)增强肠道屏障作用及生物拮抗效应;(3)发挥免疫调节作用;(4)代谢产物或一些信号通路可对神经产生影响。当肠道内共生菌比例降低或致病菌比例增高时,其调节功能无法发挥,可使消化系统受到影响,严重时可能引发肝癌、胃癌等诸多癌变^[4]。本文就肠道菌群失调诱发 GT、促进其发展及治疗的前沿进展进行综述。

1 肠道菌群与 GT 的关系

胃癌居 GT 发病率之首,而结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率仅次于胃癌,在 GT 中的占比约为 25%^[5]。肝癌在 GT 中亦较为常见,其在我国肿瘤死亡率中排在第 3 名。近年来,有诸多研究发现,肠道菌群失调可通过免疫反应、基因毒

性、代谢异常、脑-肠轴等参与 GT 发生、进展过程^[6]。

1.1 免疫途径 部分细菌可破坏定植位置的细胞 DNA,并作用于免疫系统,诱导炎症反应发生。肠道细胞在炎症因子的长期刺激下,易发生癌变。如某些致病菌侵袭上皮细胞后可破坏上皮 DNA 或阻碍 DNA 修复,并削弱免疫细胞杀伤力,易致肿瘤细胞发生免疫逃逸。Cuellar-Gomez 等^[7]研究发现,CRC 组具核梭杆菌(*Fusobacterium*, Fn)丰度显著高于正常样本组,推测其原因是 Fn 在 CRC 组织中富集可诱导细胞内 β -连环蛋白活化,引起炎症发生及相关细胞因子释放,从而增加 CRC 发生风险。

脂多糖为免疫系统的有效刺激物,可促进肝细胞癌变。黄蓉等^[8]研究发现,脂多糖的生成主要依赖于拟杆菌属,肠道中的厚壁菌亦可合成一些脂多糖。脂多糖经肠道吸收后可通过体循环进入肝脏,并作用于其细胞表面的 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR),继而上调炎症因子表达及环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)生成。COX-2 参与炎症反应,诱导

* **【通讯作者】** 李兴华, E-mail:lixinghua2002@aliyun.com

【作者简介】 王婷(1991-),女,河南漯河人,硕士,主要研究方向:消化系统病学。E-mail:wt64536@163.com

肝癌发生。此外,脂多糖-TLR轴可激活肝星状细胞,促使其生成大量血管生成因子,诱导血管生成,从而引起肝癌^[9]。

1.2 基因毒性 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染为胃癌发生的重要元凶。Hp为一种螺旋状、专性微需氧,对生长条件的要求极为苛刻,人体是其唯一宿主。一般经由唾液、“口-口”传播,共用餐具、不洁饮食等行为均易造成Hp的交叉感染。据流行病学资料显示,全球Hp感染率超过50%,其中我国约占59%,且逐年增加1%^[10]。60%的Hp可释放细胞空泡毒素A等毒力因子,致胃细胞形态异常及细胞周期改变,包括细胞失去极性、分散伸长等,继而导致细胞增殖紊乱,并诱导炎症发生,最终引起胃癌^[11]。

基因毒性所致CRC主要有“Alpha-bug”、“Driver-passenger模型”两种假说。前者认为,脆弱拟杆菌可重构菌群,导致基因毒副作用出现,使得肠上皮异型增生,从而引起CRC^[12]。后者认为,肠道内存在的中性菌大量增殖时,可生成基因毒性物质,激活机体炎症,并导致肠道微环境紊乱,体现为梭杆菌属、粪肠球菌等致病菌群丰度增加,最终诱导CRC发生^[13]。

1.3 代谢异常 一些肠道细菌代谢的产物如N-亚硝基化合物(N-nitroso compounds, NOC)具有促癌作用。研究发现, Hp可促进亚硝化细菌繁殖,后者可推动硝酸盐分解产生亚硝酸盐,从而可为胃内NOC的合成创造理想环境。胃内NOC水平异常升高时,可破坏黏膜细胞DNA,并会诱导DNA加合物产生,致细胞的自我修复受到扰乱,继而造成细胞分化异常,从而引发癌变^[14]。

亚硝胺亦为常见的致癌物。日常饮食中的腌菜在制作过程中可生成亚硝酸盐,该物质在细菌作用下可代谢成亚硝胺。亚硝胺可作用于结肠黏膜,致黏膜损伤,且其氧化作用可改变肠道通透性,导致炎症反应发生,从而增加结肠癌发生风险。Nogacka等^[15]研究亦证实,食品加工过程中产生的亚硝胺等基因毒素和癌症发生存在一定关联。

某些代谢产物亦参与肝癌发生过程。肠内的胆汁酸可在梭状芽胞杆菌等细菌作用下分解成次级胆汁酸(secondary bile acids, SBA)。SBA中的脱氧胆酸存在一定毒性,通过肝肠重吸收收入肝后,可对破坏肝细胞,致其DNA断裂,造成细胞老化,并导致促癌蛋白的表达水平升高,从而引起肝癌。且脱氧胆酸可刺激上皮化生,促进血管通透因子生成,诱导肿瘤血管形成,从而增加肝癌转移风险。陈聪燕等^[16]研究显示,脱氧胆酸含量增高除可导致DNA损伤外,还可促进诸多炎症、促癌因子生成,致肝细胞长期处于毒性化合物中,从而诱发肝癌。Shen等^[17]研究表明,脱氧胆酸可促进肝癌细胞生长、迁移。

1.4 脑-肠轴途径 应激参与肿瘤发生过程,并可促进肿瘤进展。上述作用可经由脑-肠轴的以下三条途径实现:(1)肠道菌群可影响免疫调节因子的生成,控制的神经系统的活动,从而使人体应激受到影响;(2)正常情况下,肠道内的菌群可发酵膳食纤维并生成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)。而当菌群失调时,SCFAs的含量减少,继而可削弱小胶质细胞功能,并于迷走神经作用下,将肠道菌群对各类刺激产生的反应等信息发送给大脑,引导致机体产生应激反应,从而导致肿瘤进一步恶化^[18]; (3)肠道菌群失调可致神经内分泌轴异常活跃,导致皮质醇等应激激素大量分泌,使得细胞免疫受到影响,

从而促进癌细胞转移^[19]。

GT种类颇多,不同肠道菌群对GT的影响机制亦不尽相同。现对不同菌群在GT发生、进展中的可能作用进行简要总结(表1)。

表1 不同菌群在GT发生、进展中的可能作用
Table 1 Possible roles of different bacterial populations in the occurrence and progression of GT

具体肿瘤 Detailed tumor sites	肠道菌群 Gut flora types	可能作用 Possible role
胃癌	Hp	可产生毒力因子,损伤胃黏膜,引起细胞凋亡;可间接促进有毒代谢产物NOC生成,致胃黏膜细胞DNA受到破坏,细胞分化异常。
CRC	具核梭杆菌、脆弱拟杆菌、粪肠球菌等	调节免疫应答,促进炎症形成;出现基因毒副作用,致肠上皮异型增生;诱导有毒物质产生,破坏肠道细胞DNA。
肝癌	拟杆菌属、厚壁菌	刺激脂多糖产生,结合TLR诱发炎症反应,并诱导血管形成;刺激脱氧胆酸生成,损伤肝细胞,致其DNA断裂。
食管癌	脆弱拟杆菌、肠杆菌	生成毒素,致使肠道屏障受损;诱导亚硝胺生成,导致食管黏膜损伤;生成脂多糖,抑制核因子κB信号通路。
胆管癌	乳酸杆菌属、萨特氏菌属等	改变肠黏膜通透性,致使中性菌异位寄生;诱发慢性炎症。

2 肠道菌群在GT治疗中的作用

2.1 在化疗中的作用 肠道菌群可辅助提高化疗药的抗肿瘤效果。CpG寡核苷酸可作用于免疫系统,增强免疫功能。研究显示,化疗后,拟杆菌属丰度降低可影响树突状细胞的活化,继而降低Th1型细胞的分泌能力,抑制辅助细胞的成熟,导致CpG寡核苷酸介导的免疫应答反应受到影响,从而降低抗肿瘤效果^[20]。而通过调节肠道菌群,诱导Th1反应发生,激活CpG寡核苷酸的免疫应答,可增加疗效。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)亦是具有抗肿瘤作用的烷基化药物。CTX可调节肠内部分菌群的丰度,促使特定革兰阳性菌向次级器官转移,诱导致病Th17细胞形成,并由此激活免疫反应,从而更好地控制癌症进展^[21]。

2.2 免疫检查点抑制剂 细胞毒性T细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)可下调免疫应答,削弱药物对癌细胞的杀伤力,故CTLA-4成为免疫治疗的热门靶点。CTLA-4抗体药物可通过和CTLA-4结合而解除其对T细胞功能的抑制效应,从而控制肿瘤进展。此外,研究显示,伯克菌属可通过生成炎症因子及有毒产物而促进GT进展。而CTLA-4抗体药物能抑制肠道内伯克菌属的基因表达,减少其数量,从而可改善癌症患者预后^[22]。有学者以黑色素瘤小鼠与MC38(小鼠结肠直肠癌)肿瘤小鼠为模型予以研究,结果显示CTLA-4抗体药物对定植有拟杆菌及变形杆菌等菌群的小鼠中的癌细胞生长存在抑制反应,而无菌小鼠则无此反应^[23]。提示该靶向药物发挥疗效有赖于肠道内拟杆菌及变形杆菌等菌群的定植。

GT发生后,可于细胞表面产生程序性死亡配体-1(Programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)。其和PD-1结合后可致机体抗肿瘤免疫力受到抑制,易使癌细胞逃脱免疫的攻击,从而利于癌细胞生长。而PD-1/PD-L1抗体药可影响PD-L1/PD-1通路,改善机体免疫抑制状况,修复免疫功能,从而发挥

抗肿瘤效应。近年来,研究发现,向肠道内植入特定菌种,并使用 PD-1/PD-L1 抗体药物,可提高抗癌效应^[24]。如双歧杆菌可作用于树突状细胞而激发免疫应答,再应用 PD-1/PD-L1 抗体药增强 T 细胞功能,从而可对癌细胞起到更有效地杀伤作用。

2.3 饮食干预 合理饮食对肠内菌群平衡的维持具有重要作用。故通过饮食干预增加有益菌的丰度,是抗癌治疗中重要的一环。

合理补充膳食纤维可改善肠内有益菌的生存环境,增加瘤胃球菌的数量,并减少拟杆菌的丰度,从而可确保肠道菌群在 GT 治疗中发挥更好的作用。同时,当机体热量摄取受到良好控制时,肠内乳酸杆菌含量将会增高,致脂多糖的生成量下降,从而可弱化存在促癌效应的炎症反应^[25]。另外,灵芝多糖可对肠道菌群起到调节作用。于雷等^[26]研究显示,肝癌组小鼠大肠埃希菌、肠球菌数量明显高于正常组,而灵芝多糖干预组小鼠上述肠道菌群数量低于肝癌组,提示灵芝多糖可降低肝癌小鼠大肠埃希菌、肠球菌丰度,调整肠道免疫微环境。

生酮饮食(ketogenic diets, KD)为一种由高脂肪、低碳水化合物与适量蛋白质构成的特殊饮食方式,其通过将人体能量供应由利用葡萄糖转变成脂肪,使人体处于酮体代谢,可控制肿瘤的生长^[27]。此外, KD 可降低肠内双歧杆菌的含量,导致具有促炎效应的 Th17 细胞水平降低。Ang 等^[28]研究显示,实施 KD 的小鼠肠道菌群组成发生改变, Th17 细胞水平下调,肿瘤性炎症减轻。

3 总结及展望

肠道菌群在人体生理功能维持方面起着关键作用,包括物质摄取、调控能量代谢、维持机体免疫功能等。同时,其含有的致病菌及中性菌的比例增高可通过免疫抑制、基因毒性、代谢产物、脑-肠轴等途径参与 GT 的发生、进展过程,从而威胁个体健康。故调节肠道菌群成为 GT 治疗的重要方式。科学饮食下的肠道菌群调整不仅可增强化疗药的抗癌效果,同时能协助检查点抑制剂更有效地杀伤癌细胞。此外,菌群移植在近年来颇受临床关注,但目前有其应用于 GT 治疗的效果研究有所不足,期待未来通过更多临床研究来进行探析。

【参考文献】

[1] 周家琛,郑荣寿,王少明,等. 2020 年中国和世界部分国家主要消化道肿瘤负担比较[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 26-32.

[2] 贾善群,周乾宇,刘慧敏,等. 2004-2018 年中国消化道恶性肿瘤死亡趋势[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(9): 1020-1025.

[3] 江志峰,郑培奋. 肠道菌群与机体衰老关系的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(1): 76-80.

[4] 乐婧,李睿莹,李雪等. 肠道菌群与癌症发生及治疗的研究进展[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2022, 47(1): 70-75.

[5] 韩西,刘君,马麒,等. 我国结直肠癌筛查方案的研究进展及筛查困境分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4172-4184.

[6] 谭尧,王家林,田鹏. 消化系统恶性肿瘤与微生物菌群失调关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(7): 110-113.

[7] Cuellar-Gomez H, Ocharan-Hernandez ME, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study[J]. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 2022, 87(3): 277-284.

[8] 黄蓉,倪加加,高毅. 肠道菌群-脂多糖-Toll 样受体 4 轴与肝细胞癌的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1325-1328.

[9] 雷中利,黄燕. 肠道菌群失调在肝癌发生、发展和预防、治疗中的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 16-20.

[10] 何丛,祝荫. 2020 年幽门螺杆菌研究领域的重要进展[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(3): 10-10.

[11] 杨海鹏,郝维敏,夏宏林. 幽门螺杆菌细胞毒素相关基因 A、幽门螺杆菌分离株空泡形成毒素基因 A 与胃癌发生及临床病理因素的关系分析[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(8): 709-714.

[12] Sears CL, Pardoll DM. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer[J]. J Infect Dis, 2011, 203(3): 306-311.

[13] Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer; beyond the usual suspects[J]. Nat Rev Microbiol, 2012, 10(8): 575-582.

[14] 王霞,叶景鸿,许允琪. 人工合成的亚硝基化合物 MNNG 致人胃黏膜上皮细胞恶性转化模型的建立及机制分析[J]. 山东医药, 2021, 61(2): 46-49.

[15] Nogacka AM, Gomez-Martin M, Suarez A, et al. Xenobiotics formed during food processing: their relation with the intestinal microbiota and colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 2051-2068.

[16] 陈聪燕,王俊青,陈拥军. 肠道菌群与肝癌的发病机制[J]. 外科理论与实践, 2022, 27(3): 256-260.

[17] Shen R, Ke L, Li Q, et al. Abnormal bile acid-microbiota crosstalk promotes the development of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2022, 16(2): 396-411.

[18] 陈聪燕,王俊青,陈拥军. 肠道菌群与肝癌的发病机制[J]. 外科理论与实践, 2022, 27(3): 256-260.

[19] 程思远,韩子翰,郭晓欢等. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗疗效及不良反应关系的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(6): 520-525.

[20] 孙瑾喆,陈骏. 人体肠道菌群与肿瘤微环境相关性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(11): 1342-1347.

[21] 罗新迪,吴燕. 肠道菌群对消化系统肿瘤发生发展及治疗作用研究进展[J]. 社区医学杂志, 2022, 20(19): 1117-1122.

[22] 杨梦雪,严雪冰,王颖等. 肠道菌群在肿瘤免疫治疗中的作用研究进展[J]. 生命的化学, 2020, 40(8): 1353-1357.

[23] Vetzizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[24] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.

[25] 唐琳,刘波. 肠道菌群在结直肠癌发病与治疗中的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(10): 101-104.

[26] 于雷,孙超,张曼旭. 灵芝多糖对 HepG2 细胞诱导的肝癌小鼠肠道菌群及其菌群代谢功能的调节作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(4): 476-479.

[27] 曾霖,李惠林. 肠道菌群介导生酮饮食治疗作用的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(11): 1194-1198.

[28] Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells[J]. Cell, 2020, 181(6): 1263-1275.