

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.030>

肠道菌群失调对结直肠癌发生、发展及诊疗影响的研究进展

周锋, 王林, 闫昌盛, 刘冬晓, 王拥卫 综述 吴祥松 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率呈不断上升趋势。CRC是饮食、遗传、炎症等多因素共同作用的结果,其中肠道菌群失调在CRC的发生发展中起一定的作用。肠道菌群失调可通过破坏肠道黏膜屏障、诱导慢性炎症、产生毒性代谢产物等多种途径影响着CRC的发生发展。对肠道菌群失调与CRC发生发展的作用机制的研究将为CRC疾病的治疗提供新的靶点。

[关键词] 结直肠癌; 肠道菌群; 代谢产物; 失调; 慢性炎症

Research progress of gut microbiota dysbiosis on the occurrence, development and diagnosis and treatment of colorectal cancer

ZHOU Feng, WANG Lin, YAN Changsheng, LIU Dongxiao, WANG Yongwei, WU Xiangsong

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors of digestive tract, and its incidence is on the rise. Colorectal cancer is the result of multiple factors such as diet, genetics and inflammation, among which gut microbiota dysbiosis plays a certain role in the occurrence and development of colorectal cancer. Gut microbiota dysbiosis can affect the occurrence and development of colorectal cancer through many ways, such as destroying intestinal mucosal barrier, induce chronic inflammation and producing toxic metabolites. Studys on the mechanism of intestinal flora imbalance and the occurrence and development of CRC will provide new targets for the treatment of CRC.

Keywords colorectal cancer; gut microbiota; product of metabolism; dysbiosis; chronic inflammation

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-06

通信作者 (Corresponding author): 吴祥松, Email: 13633621389@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81702384); 黑龙江省科技计划 (LCO8C25); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541498)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81702384), the Science and Technology Plan of Heilongjiang Province (LCO8C25), and the Science and Technology Research Project of Heilongjiang Provincial Education Department (12541498), China.

1 肠道菌群的组成及分类

肠道菌群是定居于肠道内的庞大细菌群体, 人类肠道中大约有10万亿个细菌, 主要包括拟杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、变形菌门和疣微菌门等^[1]。这些细菌大致可以分为3类, 即有益菌、有害菌、中性菌。根据肠道内细菌的数量, 可将肠道菌群分为优势菌群($10^7 \sim 10^8$ cfu/g及以上)和次要菌群($<10^7$ cfu/g)。主要的优势菌群包括拟杆菌属、普氏菌属、瘤胃球菌属、双歧杆菌属和梭菌属等。次要菌群主要包括大肠杆菌和链球菌等^[2]。肠道菌群及肠道内环境共同组成肠道微生态。肠道菌群失调可造成微生态的改变, 进而引发炎症性肠病、糖尿病、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)等多种疾病。

2 肠道菌群的生理作用

肠道与肠道细菌是互利共生的关系。肠道为细菌提供定植生存的环境, 肠道菌群也发挥着某些独特的功能, 维持肠道的健康, 如营养代谢及肠道保护作用等。肠道细菌参与肠道内物质的分解代谢, 并将肠道内的宿主不能消化的大分子化合物分解为最终代谢产物, 为宿主提供能量, 并为自身的生长繁殖提供营养。肠道细菌还参与多种物质的合成, 如有益菌双歧杆菌、乳杆菌和粪链球菌、乳球菌和中介链球菌等革兰氏阳性菌能够合成B族维生素、维生素K、烟酸及多种氨基酸, 且具有抗炎、抗肿瘤和排除病原体的作用^[2]。有害菌包括产气荚膜杆菌、沙门氏菌和绿脓杆菌等可产生多种有害物质(如硫化水素及粪臭素等), 当其大量繁殖可以引起细菌感染, 降低肠道的免疫功能引起肠道疾病^[3]。肠道细菌、肠上皮、黏液层及肠道细菌分泌物可组成有效的肠道屏障, 避免有害菌、有害物质及病原体侵入。此外, 肠道细菌分泌物还可激活肠道免疫应答中和毒素, 隔绝抗原。

3 肠道菌群失调与 CRC 发生的关系

CRC本质上是一种基因疾病, 是由一系列的基因突变引起的, 这些突变都是由成熟的分子途径经多年积累而来的^[4]。除少数由生殖细胞突变引起的CRC, 大多数CRC由2种主要分子途径致病: 1)KRAS, APC, MYC, Wnt, MAPK和p53沿腺瘤-癌序列发生突变而形成的CIS通路; 2)MMR基因

突变而形成的MSI通路。因突变积累和表观遗传变化、肿瘤抑制基因功能丧失、癌基因功能增强最终发展为癌^[5]。肠道微生物群与CRC的发生密切相关, 肠道微生物一定程度影响遗传和表观遗传改变, 导致发育不良、克隆扩张、肿瘤生长和侵袭性癌。当体内环境发生改变, 如年龄、饮食习惯、精神、代谢性疾病以及抗生素等均会造成肠道菌群发生改变, 造成有益菌的减少、有害菌的大量繁殖、中性菌的移位及优势菌群及次要菌群比例的失衡。肠道菌群失调通过多种途径直接或间接地改变癌变的进程。

4 肠道菌群失调影响 CRC 发生发展的途径

4.1 致病菌及细菌毒素机制

大肠杆菌属于埃希菌属, 是肠道的次要菌群。研究^[6-8]表明: 大肠杆菌能够触发Wnt有丝分裂信号、DNA损伤以及干扰DNA修复过程, 并通过使黏附分子(E-cadherins)功能失调而增加黏膜通透性, 诱导CRC发生。B2株大肠杆菌和大肠杆菌素是目前细菌对CRC致癌作用的最强的菌株^[6,9], 可引起肠上皮细胞的DNA损伤。它和共生株产生聚酮肽基因毒素(colibactin)是一种强效的细菌基因毒素, 能够穿透结肠细胞膜并转运到细胞核, 引起DNA双链断裂、细胞周期阻滞和DNA修复不全, 导致染色体畸变, 进而致癌^[9-11]。

核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, FN)是一种厌氧菌, FN不能单独定植结肠, 需要其他几个物种的相互作用才能建立菌落, FN能分泌锚定黏附素FadA, FadA与上皮细胞上的E-cadherin胞外区结合, 导致黏附性复杂功能障碍, 致使致病菌进入黏膜下组织的旁细胞通道直接致癌^[5]。此外, E-cadherin还可通过上调Wnt信号通路, 导致转录因子、Wnt基因、炎症基因的表达增加, 刺激了CRC细胞的生长^[12]。核梭杆菌通过分泌蛋白Fap 2结合免疫抑制受体TIGIT, 抑制T细胞活化和NK细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用, 并作用于2种肿瘤细胞, 促进肿瘤细胞的增殖, 从而导致CRC的发生^[13]。

肠毒素性脆弱菌ETBF毒素或脆弱素是一种与结肠细胞上皮受体结合的20 kD Zink依赖的金属蛋白酶毒素, 可迅速改变肠上皮细胞的结构和功能^[14], 从而增加黏膜通透性和细胞因子的分泌, 上调Wnt信号通路进而促进癌症的发生。卟啉单胞菌可损害上皮细胞层的完整性, 并通过抑

制线粒体细胞色素C释放和下调半胱天冬酶3的活性而抑制细胞凋亡。此外, 卟啉单胞菌还可增加TNF- α 和一氧化氮合酶的表达, 促进肿瘤的发生^[8]。

4.2 慢性炎症途径

肠道菌群失调后, 肠道内有效的屏障功能就会消失并引起慢性炎症。慢性炎症[如克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)等]是导致CRC的重要因素^[15-16]。慢性炎症可引起组织损伤和再生的反复循环, 产生氧化应激和上皮细胞DNA损伤的积累, 最终导致肠道肿瘤的发生。某些炎症反应信号转导通路在炎症反应与癌症的关联中发挥作用, 如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)/髓样分化因子88、促炎细胞因子、NF- κ B和环氧合酶2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)通路等^[17]。侵袭性共生菌及其组成成分参与肿瘤浸润性髓系细胞的TLRs, 激活MyD 88介导的炎症细胞因子IL-23的产生。IL-23可通过激活IL-17a, IL-6和IL-22的产生而促进CRC的发展^[17]。在慢性炎症中, 促炎细胞因子如TNF- α 可通过活性氧(ROS)和氮物种诱导DNA损伤, 从而导致肿瘤的发生^[18-19]。致病性细菌及机会致病菌也可通过诱导结肠慢性炎症而促进CRC的发生^[20]。肠道菌群失调可诱导肿瘤相关的基因毒素和代谢物的产生, 导致免疫反应紊乱, 促进和维持IBD的炎症, 导致CRC。

肠源性拟杆菌(Enterogenous bacteroides, ETBF)是人类肠道最常见的致病厌氧菌之一^[21-22]。ETBF可提高肠道表皮细胞内CCL20和PGE2水平, 后者参与Th17的增殖活化, 并促进Th17分泌IL-17和相关因子导致结直炎症相关肠癌的发生^[23-24]。脆弱拟杆菌毒素还可刺激促炎性细胞因子IL-8的分泌, 引起持续而隐匿的炎症反应, 进而促进癌症进展。

4.3 代谢产物途径

肠道细菌参与肠道物质的合成与代谢并可产生多种代谢产物及酶, 它们共同参与调节肠道微生态的稳定。肠道内产生的氨、酚类、对甲酚、某些胺和硫化氢等化合物可能通过慢性炎症和DNA损伤参与癌症的发生或发展^[25]。一些生硫细菌可产生硫化氢, 进而增加溃疡性结肠炎和CRC的风险。此外, 由肠道中的一些厌氧菌及类杆菌

属, 介导胆汁酸代谢生成次级胆汁酸去氧胆酸, 它是一种具有促癌作用的代谢产物, 可通过诱导DNA损伤和氧化应激、激活EGFR以及细胞因子NF- κ B等途径促进肿瘤的发生和发展^[26-28]。多胺是由宿主细胞和肠道益生菌细菌产生的, 在多种生物和病理过程中发挥重要作用, 包括翻译、基因调控、抗逆性、细胞增殖和分化等^[29]。多胺具有抑制宿主免疫, 促进癌细胞增殖、侵袭和转移的作用^[30]。

具有抑癌作用的代谢产物的减少在CRC的发生发展中也起重要作用。短链脂肪酸包括乙酸、丙酸、丁酸等, 它们通过抑制抗凋亡Bcl-2, 将原天冬氨酸酶转化为活性半胱天冬酶, 与亚硝胺、过氧化氢等诱变剂不可逆地结合, 抑制癌症。丁酸盐还可阻碍miR-106b家族的表达, 允许p21以miRNA依赖性的方式上调表达, 通过调节细胞周期来抑制癌症^[31]。短链脂肪酸的产生可降低肠道pH值, 较低的pH值可使肠道维持有害菌不易于生存的环境, 进而降低CRC发生的风险。除代谢产物外, 肠道中产生的一些酶也在癌症的发生发展中起一定作用, 如 β -葡萄糖醛酸酶、精胺氧化酶、偶氮还原酶、硝基还原酶、活性氧、活性氮等^[26]。它们可损伤DNA、增加基因突变以及激活致癌物, 从而增加癌症的风险^[32]。肠道的益生菌代谢产物还可以通过灭活这些生物酶起抗癌作用^[31], 如乳酸菌和双歧杆菌等可降低 β -葡萄糖醛酸酶、偶氮还原酶和硝基还原酶的活性, 这些酶对前致癌物的激活很重要^[33]。

5 肠道菌群失调与CRC诊疗

5.1 肠道菌群对CRC发生的预防作用

通过调节肠道菌群结构可能是降低CRC发生风险的重要策略。1) 饮食结构的调整。不良的饮食习惯会破坏肠道菌群的平衡饮食调整, 避免高脂、高蛋白饮食, 多纤维饮食都有利于肠道菌群稳态的维持。2) 益生元(prebiotics)的摄入。低聚果糖、低聚半乳糖等益生元能刺激有益共生菌群, 维持肠道菌群的稳态。3) 益生菌。选择性促进肠道益生菌也是一个方法, 主要益生菌包括乳杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、酪酸梭菌、粪链球菌、嗜热链球菌等。4) 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)。FMT是将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者胃肠道内, 重建具有正常功能的肠道菌群, 实现肠道菌群的稳态。

5.2 肠道菌群对 CRC 发生的预测作用

CRC 患者粪便中的菌群与健康人群有明显差异, 因此肠道菌群有可能成为 CRC 风险微生物标志物, 这些新的微生物标志物可与现有的筛选策略互补, 更准确地预测肿瘤, 风险生物标志物将为早期预防疾病提供机会。如血液培养溶血链球菌呈阳性是众所周知的 CRC 标志物, 虽然这种细菌很可能是一种机会主义者, 只与少数 CRC 相关, 但是确实可提供一种新的思路^[34]。

5.3 肠道菌群对 CRC 治疗作用

肠道菌群可参与肠道物质代谢及免疫应答, 因此微生物也能对 CRC 的治疗起积极作用, 如 CRC 的免疫治疗效果依赖于肠道益生菌双歧杆菌和类杆菌等, 它们能增强树突状细胞的功能, 增强 CD8⁺ T 细胞的启动和在肿瘤微环境中的积聚, 从而起到抗癌作用^[8], 双歧杆菌等益生菌还可以提高抗 PD-L1 效应来增强抗肿瘤免疫力^[35]。此外肠道菌群可调节宿主对化疗药物的反应, 动物试验^[36]表明: 奥沙利铂和环磷酰胺对 CRC 治疗的最佳效果需要正常的微生物群。体外研究^[37]表明: 在健康的微生物组分存在的条件下, 对 5-氟尿嘧啶的反应会延长和增加。这意味着肠道微生物群可为发展个性化癌症治疗策略提供帮助。

6 结语

目前, 越来越多的微生物(如具核梭杆菌、脆弱拟杆菌、产肠毒素大肠埃希菌和柔嫩梭杆菌等)在 CRC 中的致癌作用已逐渐被发现。肠道细菌可通过诱发肠道慢性炎症反应、产生有毒代谢产物或酶等途径干扰细胞周期, 调控或直接损伤 DNA 等机制参与 CRC 的发生和发展。然而, 肠道菌群在 CRC 中具体的作用机制还需进一步研究。更好地了解肠道微生物菌群在 CRC 发生中的作用, 将为提高 CRC 的预测、预防和治疗水平提供新的方向。

参考文献

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
2. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota?[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(12): 887-894.

3. Ewald DR, Sumner SCJ. Human microbiota, blood group antigens, and disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2018, 10(3): e1413.
4. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial adenomatous polyposis[J]. *J Pediatr Genet*, 2016, 5(2): 78-83.
5. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC. Linking gut microbiota to colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2017, 8(17): 3378-3395.
6. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 317-328.
7. Gagnière J, Raisch J, Veziat J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 501-518.
8. Drewes JL, Housseau F, Sears CL. Sporadic colorectal cancer: microbial contributors to disease prevention, development and therapy[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(3): 273-280.
9. Secher T, Samba-Louaka A, Oswald E, et al. Escherichia coli producing colibactin triggers premature and transmissible senescence in mammalian cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77157.
10. Veziat J, Gagnière J, Jouberton E, et al. Association of colorectal cancer with pathogenic Escherichia coli: focus on mechanisms using optical imaging[J]. *World J Clin Oncol*, 2016, 7(3): 293-301.
11. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(25): 11537-11542.
12. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206.
13. 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[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
14. Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer[J]. *Genes Dis*, 2016, 3(2): 130-143.
15. Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5): 297-305.
16. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(25): 3937-3947.
17. Grivnenikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 254-258.
18. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer[J]. *Semin Immunol*, 2017, 32: 43-53.
19. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(3): a006049.

20. Gao Q, Zhao YJ, Wang XY, et al. CXCR6 upregulation contributes to a proinflammatory tumor microenvironment that drives metastasis and poor patient outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(14): 3546-3556.
21. Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(2): 349-369.
22. Holton J. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2008, 10(2): 99-104.
23. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1016-1022.
24. Housseau F, Wu S, Wick EC, et al. Redundant innate and adaptive Sources of IL-17 production drive colon tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2115-2124.
25. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 330-339.
26. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(3): G401-G424.
27. Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(37): 15354-15359.
28. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101.
29. Igarashi K, Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(1): 39-51.
30. Soda K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 95.
31. Hu S, Dong TS, Dalal SR, et al. The microbe-derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16221.
32. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer?[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(10): 1265-1269.
33. Goldin BR, Gorbach SL. Alterations of the intestinal microflora by diet, oral antibiotics, and *Lactobacillus*: decreased production of free amines from aromatic nitro compounds, azo dyes, and glucuronides[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1984, 73(3): 689-695.
34. Shanahan F, O'Toole PW. Host-microbe interactions and spatial variation of cancer in the gut[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(8): 511-512.
35. 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.
36. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 971-976.
37. Li XL, Wang CZ, Mehendale SR, et al. Panaxadiol, a purified ginseng component, enhances the anti-cancer effects of 5-fluorouracil in human colorectal cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(6): 1097-1104.

本文引用：周锋, 王林, 闫昌盛, 刘冬晓, 王拥卫, 吴祥松. 肠道菌群失调对结直肠癌发生、发展及诊疗影响的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2293-2297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.030

Cite this article as: ZHOU Feng, WANG Lin, YAN Changsheng, LIU Dongxiao, WANG Yongwei, WU Xiangsong. Research progress of gut microbiota dysbiosis on the occurrence, development and diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2293-2297. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.030