

·综述与讲座·

肠道微生物与结直肠癌关系的研究进展

潘飞, 任荣荣, 杨云生

(解放军总医院消化科, 北京 100853)

[摘要] 人体肠道微生态是一个复杂的系统,由数量庞大、结构复杂的微生物群落组成,与人类健康和疾病紧密相关。各类肠道微生物相互影响,共同维持肠道正常结构与消化、吸收、代谢等功能。近年来大量研究表明肠道微生态失调在结直肠癌发生发展过程中发挥着重要的作用,而微生态制剂通过调节微生态平衡可达到预防和辅助治疗结直肠癌的目的。本文对肠道微生态与结直肠癌的早期筛查、发病关系及微生态制剂参与结直肠癌的防治作用进行综述,以求为该病的诊断、预防和治疗等提供一些新思路。

[关键词] 肠道微生态; 结直肠癌; 发病机制; 微生态制剂

[中图分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.02.013

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Colorectal Cancer

PAN Fei, REN Rong-rong, YANG Yun-sheng

(Department of Gastroenterology and Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Human gut microbiota is a complex microecological system, which is constituted by a large number of complex microbial communities and is closely related to human health and diseases. All kinds of microbes, interacting with each other, maintain the normal structure and functions of gut together such as intestinal digestion, absorption, metabolism of nutrients. Recently, multiple studies have showed that the gut microbiota plays an important role involved in the occurrence and development of colorectal cancer. In contrast, microecologies can be used for the prevention and adjuvant treatment of colorectal cancer by regulating the balance of gut microbiota. Here, this review elaborates the research progress on the relationship between gut microbiota and colorectal cancer and on the functions of the microecologies for screening, prevention and treatment of colorectal cancer, so as to provide some new idea for the diagnosis, prevention and treatment of the disease.

Key words: gut microbiota; colorectal cancer; pathogenesis; microecologies

结直肠癌是全球范围内的一种常见恶性肿瘤,随着人们生活方式的改变,该病的发病率和死亡率在世界范围内逐年增高^[1],流行病学证据表明

全球每年结直肠癌诊断率在男性中位于第三,女性中位于第二^[2]。其中,中国结直肠癌的发病率和死亡率也均呈上升趋势,2015年新发例数为37.6万,死亡例数为19.1万^[3]。目前认为结直肠癌的发病与遗传和环境(如饮食)等多种致病因素有关,是基因-环境共同作用的结果,然而关于结直肠癌的确切病因与机制有待进一步明确。近年来,随着测序技术的广泛应用和精准医学概念的兴起,肠道微生态与结直肠癌的关系日益受到关注^[4],而且微生态制剂在结直肠癌的预防和辅助治疗中也收到一定效果^[5]。现就近年来肠道微生态与结直

[基金项目] 国家高技术研究发展计划资助项目(2015AA020701);解放军医学院&解放军总医院博士创新基金资助项目(B14013)

[作者简介] 潘飞(1986-),男,江西婺源人,博士研究生,从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。

[通讯作者] 杨云生, Tel:010- 66499005; E-mail: sunny301dgc@126.com

肠癌关系的研究进展作一综述。

1 人体肠道微生态概述与特征

人体肠道微生态是一个复杂的微生态系统,与人类健康和疾病紧密相关。健康成人肠道大约有数万亿个微生物细胞,是人体细胞总数的10倍^[6],包括厌氧菌、需氧菌和兼性厌氧菌,主要由变形菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、拟杆菌门、放线菌门、疣微菌门、蓝藻菌门7大门组成。各类肠道微生物相互影响,共同维持肠道的正常结构,形成菌群屏障,使机体免受微生物感染;共同参与肠道对营养物质的消化、吸收、代谢并调节肠道免疫应答,从而发挥防癌抑癌等重要功能^[7-8]。随着16S、宏基因组、宏转录组等高通量测序技术在肠道微生态领域的应用,肠道菌群结构和组成的变化与人体健康疾病的关系正在系统而深入地得以阐明。

2 肠道微生态与结直肠癌

2.1 肠道微生态菌群失调与结直肠癌

健康人体内的肠道菌群以厌氧菌为主,正常时肠道内各种菌群处于平衡状态。肠道微生态菌群失调是指当健康人体中种类繁多的肠道微生物在机体内环境发生变化时,某些肠菌被抑制,某些肠菌大量繁殖,从而引发菌群种类、数量的改变,乃至菌群移位,导致机体的正常生理组合被破坏,进一步促进疾病发生发展。宿主饮食、年龄、药物代谢、免疫功能障碍及疾病状态均会影响肠道微生态菌群平衡。

近年来,随着高通量测序技术、分子生物学技术和精准医学的快速发展,肠道微生态失调与人类健康疾病的关系,尤其是在结直肠癌中的作用受到密切关注。大量研究表明,结直肠癌患者的肠道菌群出现严重失调^[9]。与健康者相比,结直肠癌患者粪便中厌氧菌和兼性厌氧菌比例下降^[10],梭菌属(*Fusobacterium*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)等菌属在结直肠癌患者中增加,而益生菌种在结直肠癌患者中下降^[9, 11]。具体表现在具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、牛链球菌(*Streptococcus bovis*)、败血梭状芽胞杆菌(*Clostridium septicum*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)表达增加^[9];与之相反的是,产丁酸相关的普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和罗斯氏菌

(*Roseburia*)等菌群比例出现了不同程度的下降^[12]。另外,相比于结肠憩室者,双歧杆菌在结直肠癌患者黏膜组织中分布下降^[13]。

2.2 肠道微生态与结直肠癌的筛查

当前诊断结直肠癌的方法非常多,有X射线钡剂灌肠、结肠镜、直肠指诊、粪便隐血试验、癌胚抗原检测等,但均有各自的局限性。X射线钡剂灌肠、结肠镜检查价格昂贵,不适合大规模人群结直肠癌的筛选;直肠指诊诊断范围限于直肠;粪便隐血试验和癌胚抗原检测灵敏度和特异性不高。因此开发新型的适用大规模人群结直肠癌筛选的方法非常必要。Goedert等^[14]运用16S测序,综合分析某人群中肠道微生态的种类和数量,成功区分结直肠腺瘤、癌和非结直肠腺瘤、癌人群,可能与结直肠腺瘤、癌患者粪便中变形菌门高丰度有关。Ai等^[15]发现以肠道微生态为基础的预测模型比标准的粪便潜血试验更能精确地诊断结直肠癌,结合贝叶斯网络分类模型(Bayes Net classification model)和以粪便微生物未分类的操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)在中国人群中能得到更高的结直肠癌诊断准确率,曲线下面积(area under the curve, AUC)达到0.994。这提示我们粪便肠道菌群的变化可以作为一个非侵入性的灵敏筛查指标,用于检测高危人群的健康状态和早期诊断结直肠癌,从而达到早期治疗结直肠癌降低死亡率、延长患者生存期的效果^[16]。

3 肠道微生态在结直肠癌发病机制中的作用

肠道微生态在结直肠癌发病机制中的作用尚未探索清楚,然而结直肠癌患者发生肠道微生态菌群失调是明确的。综合目前进展,认为肠道微生态可能主要通过以下途径参与了结直肠癌的发生发展:诱导肠道黏膜炎症反应信号异常;参与机体营养物质代谢过程中,产生致癌的有毒代谢物质。

3.1 诱导肠道黏膜炎症反应异常信号,促进结直肠癌的发生发展

正常情况下,肠道微生态对于肠道免疫系统的发育和维持至关重要,当肠道细菌与宿主的稳态关系发生改变时,可以触发慢性结肠炎,最终导致结肠炎相关的结肠癌发生。Brennan和Sun等^[17-18]在最新的综述里详细阐述了肠道微生物诱

导肠道黏膜炎症信号异常和塑造特定的炎症微环境,最终促进结直肠癌的发生发展及侵袭转移等作用。动物实验模型例如IL-10敲除小鼠在无菌条件下不会形成肿瘤;恢复有菌环境后会诱发肠道炎症反应,导致肿瘤发生。利用IL-10敲除小鼠和结肠炎相关性结肠癌动物模型,Uronis等^[19]发现肠道菌群通过TLR/MyD88信号通路调控慢性结肠炎发展为结肠癌。Li等^[20]报道在APC^{Min/+} mice中,肠道细菌激活的信号通路c-Jun/JNK和STAT3可促进炎症相关的结肠癌细胞异常增殖和生长。所以,机体肠道生态平衡发生改变,可能会诱导肠道炎症相关蛋白、信号通路及机体免疫功能变化,增加结直肠癌的发病风险。

3.2 促进结直肠癌发生的代谢产物

结直肠癌的发生,与肠道生态菌群失调后代谢产物的改变息息相关。(1)肠道细菌可以产生多种激活致癌物的酶,例如 β -葡萄糖醛酸酶、 β -葡萄糖苷酶、硝基还原酶、偶氮还原酶,均可诱导结直肠癌的发生。肠道细菌中 β -葡萄糖醛酸酶能够水解、活化肠内多种葡萄糖醛酸苷产生毒性作用,导致包括多环芳香烃等肠内致癌物的增加^[21]。研究表明, β -葡萄糖醛酸酶在结直肠癌患者中活性增加^[22]。(2)与胆汁酸和次级胆汁酸代谢相关肠道微生物群在胆汁酸的代谢中起重要作用。肠道细菌通过7 α -脱羟基酶作用将机体排入肠腔内的胆汁酸转化为次级胆汁酸^[23]。次级胆汁酸中的脱氧胆酸被认为是遗传毒性的,具有促进结肠肿瘤发生的作用^[24]。临床研究已经证明脱氧胆酸与结直肠癌正相关,高浓度的粪便脱氧胆酸增加了结直肠癌的风险^[25]。(3)活性氧中间体是含氧的化学反应性分子,通常包括超氧化物、过氧化氢、单线态氧和羟基自由基。研究证明,肠道菌群通过诱导活性氧中间体的产生,导致DNA的氧化损伤和基因突变,长期氧化下导致染色体不稳定,最终导致结直肠癌的发生发展^[26]。

4 微生态制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的作用及机制

微生态制剂包括益生菌及其相关代谢产物和促进菌群生长、微生态平衡的因子,按组成成分分为益生菌、益生元及合生元。益生菌包括双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、枯草杆菌、地衣芽孢杆菌等。益生元主要包括低聚果糖、异麦芽低聚糖、低聚半乳糖、大豆低聚糖等。合生元是一类既含益生菌又

有益生元的混合制剂。越来越多的体内外研究表明,微生态制剂,特别是益生菌能有效预防和辅助治疗结直肠癌^[27]。

4.1 微生态制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的作用

微生态制剂的使用可以补充机体益生菌或刺激机体益生菌的活性,维持肠道菌群稳态,起到占位保护作用,抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵。这不仅可以降低某些肠道微生物酶活性,达到对结直肠癌的预防作用,且其代谢产物如磷酸多糖、短链脂肪酸(丁酸盐等)也具有抗肿瘤作用,保护肠上皮细胞,降低DNA氧化损伤,同时诱导结肠癌细胞凋亡和周期阻滞,抑制肿瘤的发生和发展。在细胞水平方面,Konishi等^[28]发现益生菌中的干酪乳杆菌ATCC334具有比顺铂、5-氟尿嘧啶更强的抑制结肠癌效应,这种抗肿瘤机制是干酪乳杆菌ATCC334的代谢产物高铁色素通过抑制JNK信号通路发挥作用的;Kim等^[29]的研究表明青春双歧杆菌SPM0212通过下调 β -葡萄糖醛酸酶、 β -葡萄糖苷酶和尿素酶等致癌酶活性,抑制结肠癌细胞增殖。在小鼠体内实验方面,Chen等^[30]通过实验证明丁酸梭菌和枯草杆菌可抑制二甲胍诱导的结直肠癌发生,表明此两种益生菌具有预防和抗肿瘤效应;Walia等^[31]证实益生菌植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌的摄入可降低环氧合酶-2和总唾液酸水平抑制结直肠癌的发生发展。基于其特性,微生态制剂在结肠癌患者的临床辅助治疗中起到了重要作用^[32]。一项随机、双盲临床研究表明,约氏乳杆菌可粘附在大肠黏膜,减少病原体入侵结直肠癌患者肠道,并调节患者的局部免疫功能,减少并发症发生^[33];Yong和Liu等分别通过一项随机、双盲临床试验证实围手术期给予益生菌可显著恢复肠道的功能^[34],降低结直肠癌患者的术后败血症发生率^[35]。

4.2 微生态制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的机制

微生态制剂在结直肠癌预防和辅助治疗中的效应机制主要表现在^[5, 27]:(1)维持肠道微生态平衡,占位保护,抑制病原菌对肠黏膜的粘附和入侵;(2)防止无毒前致癌物转换为毒性和高活性的致癌物质;(3)降低肠道微生物酶的活性;(4)增强机体的细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫;(5)代谢产物具有抗肿瘤、抗突变活性,如短链脂肪酸;(6)减少肠道炎症。

5 结 语

人体肠道微生态与结直肠癌的关系是当前的研究热点。总结本文,结直肠癌患者肠道微生态发生菌群失调,且肠道菌群在结直肠癌的发生发展过程中起重要的作用。肠道菌群的分析可以作为一个非侵入性的灵敏筛查指标,预测和评价高危人群罹患结直肠癌的风险,以达到早期诊断和治疗结直肠癌的效果。微生态制剂的应用对结直肠癌的预防与辅助治疗带来希望,但其具体机制、长期防治效果、安全性仍有待进一步研究与探讨。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, JEMAL A, GREY N, et al. Global cancer transitions according to the human development index (2008–2030): A population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 790–801.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132.
- [4] SEARS C L, GARRETT W S. Microbes, microbiota, and colon cancer[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 317–328.
- [5] RAMAN M, AMBALAM P, KONDEPUDI K K, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer[J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(3):181–192.
- [6] DULAL S, KEKU T O. Gut microbiome and colorectal adenomas[J]. *Cancer J*, 2014, 20(3): 225–231.
- [7] MIRA-PASCUAL L, CABRERA-RUBIO R, OCON S, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2):167–179.
- [8] POPE J L, TOMKOVICH S, YANG Y, et al. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy [J]. *Transl Res*, 2017, 179:139–154.
- [9] COLEMAN O I, NUNES T. Role of the microbiota in colorectal cancer: Updates on microbial associations and therapeutic implications[J]. *Biores Open Access*, 2016, 5(1):279–288.
- [10] OHIGASHI S, SUDO K, KOBAYASHI D, et al. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6):1717–1726.
- [11] 武娜. 结直肠癌患者与健康人肠道菌群结构差异研究[D]. 中国科学院大学, 2013.
- [12] WU N, YANG X, ZHANG R, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients[J]. *Microb Ecol*, 2013, 66(2):462–470.
- [13] GUEIMONDE M, OUWEHAND A, HUHTINEN H, et al. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(29):3985–3989.
- [14] GOEDERT J J, GONG Y, HUA X, et al. Fecal Microbiota Characteristics of Patients with Colorectal Adenoma Detected by Screening: A Population - based Study [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(6):597–603.
- [15] AI L, TIAN H, CHEN Z, et al. Systematic evaluation of supervised classifiers for fecal microbiota-based prediction of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9546–9556.
- [16] KONSTANTINOV S R, KUIPERS E J, PEPPELENBOSCH M P. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(12): 741–745.
- [17] SUN J, KATO I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer[J]. *Genes Dis*, 2016, 3(2):130–143.
- [18] BRENNAN C A, GARRETT W S. Gut Microbiota, inflammation, and colorectal cancer[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2016, 70:395–411.
- [19] URONIS J M, MUHLBAUER M, HERFARTH H H, et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e6026.
- [20] LI Y, KUNDU P, SEOW S W, et al. Gut microbiota accelerate tumor growth via c - jun and STAT3 phosphorylation in APCMin/+ mice [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(6): 1231–1238.
- [21] VERMA A, SHUKLA G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH - induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in Sprague Dawley rats [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(1):84–91.
- [22] 梁倩,洪洁,房静远. 肠道菌群在结直肠癌发生和发展中的作用及其机制[J]. *肿瘤*, 2015, 35(3):351–355.
- [23] WELLS J E, WILLIAMS K B, WHITEHEAD T R, et al. Development and application of a polymerase chain reaction assay for the detection and enumeration of bile acid 7 α -dehydroxylating bacteria in human feces [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 331(1/2):127–134.
- [24] GAGNIERE J, RAISCH J, VEZIANI J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2):501–518.
- [25] IMRAY C H, RADLEY S, DAVIS A, et al. Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps [J]. *Gut*, 1992, 33(9):1239–1245.
- [26] OWEN R W, SPIEGELHALDER B, BARTSCH H. Generation of reactive oxygen species by the faecal matrix [J]. *Gut*, 2000, 46(2):225–232.
- [27] DOS R S, DA C L, SIQUEIRA N P, et al. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer[J]. *Nutr Res*, 2017, 37:1–19.
- [28] KONISHI H, FUJIYA M, TANAKA H, et al. Probiotic -

derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12365.

[29] KIM Y, LEE D, KIM D, et al. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(4):468-473.

[30] CHEN Z F, AI L Y, WANG J L, et al. Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10 (9) : 1433-1445.

[31] WALIA S, KAMAL R, KANWAR S S, et al. Cyclooxygenase as a target in chemoprevention by probiotics during 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in rats [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(4):603-611.

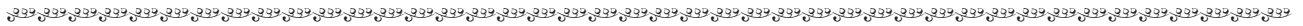
[32] KAHOULI I, TOMARO - DUCHESNEAU C, PRAKASH S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives [J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 8):1107-1123.

[33] GIANOTTI L, MORELLI L, GALBIATI F, et al. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(2):167-175.

[34] YANG Y, XIA Y, CHEN H, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: Short-term outcomes of a randomized controlled trial [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7) : 8432-8440.

[35] LIU Z H, HUANG M J, ZHANG X W, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: A double-center and double-blind randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(1):117-126.

[收稿日期] 2017-03-07



(上接第 119 页)

限定的人数范围内,虽然常规情况下都可得出唯一的解,但是也有少数情况下可得出多组解,当遇到这种情况时,可以结合文章中提供的其他信息得出真正的解。

[参 考 文 献]

[1] ZWEIG M H, CAMPBELL G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(4): 561-577.

[2] LASKO T A, BHAGWAT J G, ZOU K H, et al. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics [J]. *J Biomed Inform*, 2005, 38(5): 404-415.

[3] 瞿振, 胡翠苹. 一种 ROC 曲线数据提取方法并用于 miRNA-122 诊断慢性病毒型肝炎的 Meta 分析 [J]. *循证医学*, 2016, 16 (3): 159-164.

[4] 宋花玲, 贺佳, 虞慧婷, 等. 应用 ROC 曲线下面积对两相关诊断试验进行评价和比较 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(5): 562-563.

[5] van der MEER A J, FARID W R, SONNEVELD M J, et al. Sensitive detection of hepatocellular injury in chronic hepatitis C patients with circulating hepatocyte-derived microRNA-122 [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(3): 158-166.

[6] 鲍祥生, 梁兵, 周海燕, 等. VBA 和 EXCEL 函数结合编程在数据处理中的应用 [J]. *石油工业计算机应用*, 2009, (4): 9-12.

[7] 苏进. 探究如何在 EXCEL 中使用 VBA 编程处理数据 [J]. *数字技术与应用*, 2016, (1): 250.

[8] TIERNEY J F, STEWART L A, GHERSI D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis [J]. *Trials*, 2007, 8: 16.

[9] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 9 (3): 243-247.

[10] 杨浏, 黎增文. 用 Excel 制作 ROC 曲线 [J]. *现代检验医学杂志*, 2005, 20(4): 81.

[11] XIA J, BROADHURST D I, WILSON M, et al. Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: An introductory tutorial [J]. *Metabolomics*, 2013, 9(2): 280-299.

[收稿日期] 2016-06-30