

肠道微生物与大肠癌相关性的研究进展

王臻琪¹, 李耀平^{*2}

1 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030000

2 山西省人民医院结直肠肛门外科二病区, 山西 太原 030000

王臻琪, 李耀平. 肠道微生物与大肠癌相关性的研究进展[J]. 微生物学通报, 2023, 50(12): 5548-5562.

WANG Zhenqi, LI Yaoping. Research progress in the correlations between intestinal microorganisms and colorectal cancer[J]. Microbiology China, 2023, 50(12): 5548-5562.

摘要: 越来越多的研究表明, 肠道微生物可以影响大肠癌的发生发展。例如, 产肠毒素脆弱拟杆菌、具核梭杆菌等已被证实与晚期的大肠癌和患者生存率降低相关。肠道微生物变化可以导致肠道稳态破坏, 菌群数量以及类别的变化会导致宿主产生复杂的病理生理反应过程, 促进大肠癌的发生发展。因此需要研究肠道微生物如何破坏肠道屏障、介导物质代谢、产生炎症因子及激活信号转导通路以及如何造成肠道微生物生态失调从而加速疾病进程。通过研究肠道微生物与大肠癌之间的相互作用, 可以对大肠癌的早期诊断、治疗和预后有所帮助。本文就目前肠道微生物与大肠癌相关机制和前沿治疗的研究现状作一综述。

关键词: 大肠癌; 肠道微生物; 免疫-肠道微生物轴; 信号通路; 治疗

Research progress in the correlations between intestinal microorganisms and colorectal cancer

WANG Zhenqi¹, LI Yaoping^{*2}

1 Fifth Clinical School of Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

2 Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China

Abstract: A growing number of studies have shown that intestinal microorganisms can influence the development of colorectal cancer. For example, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and *Fusobacterium nucleatum* have been proved to be associated with advanced

资助项目: 山西医学重点项目(2022XM25); 山西省应用基础研究计划(201901D111431)

This work was supported by the Shanxi Province Medical Key Research Project (2022XM25) and the Applied Basic Research Program of Shanxi Province (201901D111431).

*Corresponding author. E-mail: liyaoping1600@sina.com

Received: 2023-04-21; Accepted: 2023-06-23; Published online: 2023-07-10

colorectal cancer and reduced patient survival. Changes of intestinal flora can lead to the disturbance of intestinal homeostasis, and the changes in the number and species of bacteria can lead to complex pathophysiological processes in the host that promote the development of colorectal cancer. Therefore, researchers need to investigate how intestinal microorganisms damage the intestinal barrier, mediate the substance metabolism, produce inflammatory cytokines, and activate signaling pathways, and how the gut microbial ecological dysfunction accelerate the disease process. Probing into the interactions between intestinal microorganisms and colorectal cancer can contribute to the early diagnosis, treatment, and prognosis improvement of colorectal cancer. We reviewed the research progress in the mechanisms underlying the interactions between intestinal microorganisms and colorectal cancer and the cutting-edge therapies of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; intestinal flora; immunity-intestinal flora axis; signaling pathways; treatment

癌症是一种主要表现为细胞不受控制增殖的多因素疾病, 由重要的基因遗传和表观遗传变化引起, 导致传导途径偏离正常, 从而引起基因组的动态变化。

1 大肠癌

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是大肠黏膜上皮起源的恶性肿瘤, 是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 为结肠癌和直肠癌的总称。大肠癌是继乳腺癌和肺癌之后世界上第三大流行的癌症^[1]。据 2023 年美国癌症中心统计, 大肠癌在男性中发病率和死亡率仅次于肺癌、前列腺癌, 在女性中发病率和死亡率仅次于肺癌和乳腺癌; 过去 10 年中, 大肠癌病例数不断增加, 说明除了表观遗传因素、环境因素和肠道炎症疾病史外, 不健康的饮食习惯, 如摄入红肉、加工肉类、精制谷物、含糖饮料、甜点和土豆的饮食, 缺乏纤维摄入、高脂肪饮食等, 也是大肠癌的重要致病因素; 通过观察大肠癌在 20–50 岁中的发病情况发现, 缺乏锻炼、饮酒、肥胖和吸烟等已成为大肠癌的主要病因学因素^[2]。大肠癌在人群中的高发病率表明有必要关注环境因素在其中的重要性, 特别是饮食习惯和肠道

微生物。大肠癌因其出现一定的临床表现较晚, 所以大肠癌在诊断治疗时便处于中晚期的状态, 严重影响了患者的生活及预后质量, 同时在全球范围内造成了庞大的医疗和经济负担。目前, 针对大肠癌的治疗措施包括外科手术治疗、化学药物治疗、放射治疗、免疫治疗和姑息治疗等。因为大肠癌出现临床表现较晚, 所以早期筛查便起到了关键作用。早期筛查方式包括纤维结肠镜检查、直肠指检、粪便学检查和内镜下黏膜剥离术, 以上检查在大肠癌的早期诊断起到了关键作用。

2 肠道微生物概况

人体胃肠道中有着丰富的肠道微生物(gut microbiota, GM), 从复杂的多糖消化到神经信号的调节, 在各种生理过程中发挥重要作用^[3]。GM 由至少 100 万亿个细菌组成, 是人体细胞总数的 10 倍, 属于 1 000 多个物种, 平均重量为 2 kg^[4]。GM 含有大量的微生物, 包括细菌、古细菌、原生生物、真菌和病毒。根据对氧气需求程度的不同可分为厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌。人体内以厌氧菌为主, 细菌是 GM 中数量最多的, GM 编码的基因组是人类基因

组的 150 倍, 因此也被称为“人类第二基因组”; GM 不仅参与氨基酸、糖和脂肪的分解、消化和吸收, 而且还提供宿主所需的各种营养物质, 并促进肠上皮细胞的生长和发育, 此外, 它还具有抑制致病菌繁殖、抵抗病原体入侵以及调节肠黏膜免疫反应等作用; 然而 GM 在整个生命过程中却表现出可塑性和易感性, 婴儿达到 2 年的时间所建立的 GM 最具可塑性, 因此有很大的机会积极干预和预防以后生活中一系列疾病的表现^[5-6]。然而不良的饮食习惯、医疗中抗生素的滥用以及生活环境的改变对 GM 产生的负面影响会导致多器官的功能失调^[7]。

3 肠道微生物与大肠癌的关系

近年来, GM 在大肠癌领域引起了越来越多的关注, 学者们希望更加了解 GM 如何在大肠癌中发挥作用。人类 GM 包括至少数万亿种在人类健康和疾病中发挥重要作用的微生物^[8]。在人类进化过程中, GM 的动态发展和人类宿主之间的关系呈现出一定的敏感性, 并当这种关系被内在因素或环境影响破坏, 即生态失调可能导致宿主罹患严重的疾病^[9]。GM 的生态失调与许多疾病相关, 其中包括心血管疾病、帕金森病、阿尔茨海默病、哮喘和过敏、炎症、肥胖和 2 型糖尿病的发生发展^[6,10]。大肠癌患者的 GM 在微生物组成和生态上发生了一些变化, 表现为共生细菌种类的减少和条件致病菌的富集, 研究表明与健康个体相比, 大肠癌患者的粪便样品中细菌多样性显著下降, 其中在肠黏膜中菌群多样性下降更明显; 此外, 与健康组对照相比, 大肠癌患者在右侧结肠(升结肠、近端结肠和横结肠)和左侧结肠(降结肠、乙状结肠和远端结肠)之间的特定细菌群中也显示出显著变化^[11]。左半结肠癌患者肠道中以产气荚膜梭菌、具核梭杆菌为主, 右半结肠癌患

者肠道中以普雷沃氏菌、月形单胞菌及消化链球菌为主^[11-12]。此外, 在大肠癌患者体内机会性病原体的数量显著增加。例如, 脆弱拟杆菌、具核梭杆菌、肠球菌、消化链球菌、粪肠球菌、大肠杆菌、志贺氏菌和解链食子酸链球菌; 另外, 产丁酸盐的细菌, 包括布劳特氏菌属和梭菌属在大肠癌患者体内中的丰度比健康个体低得多^[13]。这为 GM 在大肠癌机制中的潜在作用提供了流行病学证据, 因此可以通过调控肠道内菌属的丰度来对大肠癌的发生发展进行调节, 同时也有助于大肠癌的诊断^[14]。同时也为大肠癌的治疗开拓了一片新的领域, GM 的相关研究也因其巨大的潜力开始成为研究的热点。这些研究都表明 GM 与大肠癌之间有着密不可分的关系^[15]。本文将结合最新的文献报道简述 GM 如何通过不同的物质、通路或代谢产物影响大肠癌。

3.1 肠道屏障

在健康状况下, 肠道屏障将细菌隔绝于腔中。这些细菌可以细分为各种类型, 其中 60% 属于厚壁菌门, 尤其是梭菌属, 20% 左右细菌属于拟杆菌门, 小部分属于放线菌门、变形菌门和疣孢菌门^[16]。这些细菌参与维持黏膜稳态和上皮屏障功能。黏膜屏障功能的特定波动导致机会致病菌的数量和种类增加, 从而导致肠道微生物群的变化, 进而导致稳态被打破^[17]。特别是在肠道细菌感染后, 宿主细胞迅速利用细胞内 NF- κ B 信号通路激活抗菌免疫, 维持肠道屏障的完整性; 同时肠道细菌的组成因人而异^[13], 也可通过降低肠道通透性和增加上皮防御机制以形成黏膜屏障来辅助物质的消化和吸收^[18]。

3.2 代谢产物

3.2.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)

是由细菌厌氧发酵产生的不易消化的膳食碳水化合物和内生性衍生蛋白的碳原子少于 6 个的脂肪酸, 是微生物发酵产生的代谢物。具有代表性的 SCFA 有丁酸、丙酸和乙酸, 是各种生理活动的能量来源。产生 SCFA 的常见益生菌包括丁酸梭菌、双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌、罗伊氏乳杆菌、干酪乳杆菌和嗜酸乳杆菌^[19]。SCFA 可以诱导肠上皮细胞分泌各种物质, 例如前列腺素、抗微生物肽和黏蛋白-2 来保护肠屏障的完整性^[20]。研究发现 SCFA 的减少与大肠癌之间存在着一定的联系^[21]。例如, 丁酸盐具有抗炎和抗癌特性, 通过细胞代谢、微生物群稳态、免疫控制和基因遗传修饰来发挥作用, 也可通过抑制组蛋白脱乙酰酶修饰抑癌基因的翻译, 影响宿主的机体免疫; 丁酸盐作为结肠细胞的主要能量来源并控制上皮增殖, 此外其阻止了结肠细胞和免疫细胞中的组蛋白脱乙酰酶活性, 此过程减少了促炎细胞因子的产生并导致大肠癌细胞发生凋亡; SCFA 还可通过抑制中性粒细胞中组蛋白脱乙酰酶的活性、减少 TNF- α 和一氧化氮的产生、抑制 NF- κ B 信号传导等发挥抗炎作用, 因此 SCFA 的减少对于炎症诱导和肿瘤发展起到重要作用, 并且粪便中 SCFA 的缺乏预示着肠道微生物群的破坏^[22-23]。

3.2.2 多胺

多胺(polyamines, PA)是在生理 pH 下以多聚阳离子状态存在的细菌代谢物, 具有广泛的生物学功能, 包括细胞增殖、抗应激、基因调节和分化^[24]。PA 主要由厚壁菌门在肠道中合成。研究显示在大肠癌中, 多胺水平的增加降低了黏附分子(例如 CD 44)和细胞因子(例如干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α), 导致对肿瘤微环境产生免疫抑制^[25]。此外, 研究还发现多胺可以改变染色质结构, 阻止炎症基因转录, 从而抑

制巨噬细胞向 M1 型转化^[26]。PA 浓度的升高与大肠癌的发生和进展相关^[27]。

3.2.3 胆汁酸

胆汁酸(bile acid, BA)由肝脏中的胆固醇合成并转运至肠道以促进脂肪吸收, 大多数胆汁酸在回肠中重吸收并返回肝脏, 但 5%–10%未回收的 BA 充当微生物代谢底物, 在肠道内将其转化为疏水性二级胆汁酸, 如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸^[28]。参与 BA 合成的主要细菌有拟杆菌属、梭菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属和真杆菌属^[29]。研究发现 DCA 可下调大肠癌细胞中非编码 RNA-miRNA-199a-5p 的表达, 从而导致细胞周期相关蛋白的降解, 因此 BA 在大肠癌患者中起到肿瘤抑制剂的作用^[30]。熊去氧胆酸可调节大肠癌细胞中活性氧的产生, 诱导细胞周期抑制蛋白 p27 和 p21 的表达来杀灭癌细胞^[31]。

3.2.4 三甲胺氧化物

三甲胺(trimethylamine, TMA)是由 GM 分解脂肪和红肉产生的衍生代谢物。具有代表性可以产生 TMA 的细菌有梭状芽胞杆菌、大肠杆菌及变形杆菌等。如果肠道上皮细胞长期暴露于 TMA 下会导致细胞膜完整性受损、细胞周期阻滞和细胞凋亡, 进而可能会引起炎症, 从而导致氧化应激^[32-33]。此外, 在长期暴露的情况下, 三甲胺氧化物(trimethylamine oxide, TMAO)是 TMA 氧化产物, 由肝脏通过黄素单加氧酶加工成 TMAO, 并由肾脏排泄, 研究发现 TMAO 参与大肠癌的发展并可上调炎症来影响大肠癌的进展^[34]。一些数据表明, 在结直肠癌患者中, 氧化三甲胺水平相当高, 而在同一类型癌症的肥胖患者中, 氧化三甲胺水平甚至更高^[35]。

3.2.5 色氨酸

氨基酸代谢是 GM 提供给宿主生物活性物

质的来源, 并且色氨酸(tryptophan, Trp)是在大肠癌发展中起重要免疫调节作用的必需氨基酸。Trp 可以被微生物直接利用和转化, 例如球形芽孢杆菌、大肠杆菌和双歧杆菌。Trp 对抑制大肠癌生长、加强上皮细胞屏障和调节炎症有着关键作用^[36]。此外, Trp 及其代谢物的芳烃受体通过上调上皮内淋巴细胞和先天性淋巴细胞介导免疫并降低大肠癌易感性^[37]。

3.2.6 其他

硫化氢(hydrogen sulfate, H₂S)由硫酸盐还原菌产生, 在大肠癌患者的粪便中显著升高。然而, H₂S 既能促进大肠癌细胞增殖, 又能抑制增殖并诱导细胞凋亡, 这是 H₂S 的一种致癌效应^[38]。此外, 研究发现尿素可以进入巨噬细胞, 抑制磷酸化信号转导子和转录激活子与亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1 启动子区域的结合效率, 并进一步使巨噬细胞偏向以 PA 积累为特征的促肿瘤表型^[39]。因此尿素循环通路成为宿主-微生物共代谢途径参与结直肠癌发生的新机制。

3.3 免疫反应

3.3.1 T 细胞

由于肠道独特的管腔结构, 肠道不断暴露于 GM 和其他各种抗原的刺激下。因此, 机体形成了独特的免疫系统, 它是由肠上皮细胞、Peyer 斑、分离的淋巴滤泡和肠系膜淋巴结等组成的成熟的肠黏膜免疫系统, 以维持肠内稳态, 然而在某些 GM 缺乏的情况下, 肠道免疫系统会受到损害; 其中 T 细胞介导的适应性免疫被认为在抗肿瘤免疫中发挥重要作用, 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一种特殊的 T 细胞亚群, 其参与抗肿瘤免疫过程^[40-41]。研究表明, 先天免疫和 T 细胞介导的适应性免疫一路影响肿瘤的进化和发展, 其中某些 GM 增强树突状细胞中 I 类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的表达, 随后

激活 CD8⁺ T 细胞, 并增加肿瘤微环境中 CD8⁺ T 的数量以抑制大肠癌的生长^[42-43]。另外, GM 的入侵促进 CD8⁺ T 细胞分化为细胞毒性 T 淋巴细胞, 后者产生干扰素- γ 以及肿瘤坏死因子- α 来杀死肿瘤细胞, 此外一些 GM 的存在对肿瘤微环境发挥免疫抑制调节作用, 比如厌氧菌抑制肿瘤免疫环境, 包括肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞和粒细胞肿瘤相关中性粒细胞的增大^[44-45]。具核梭杆菌可抑制 T 细胞对有丝分裂原和抗原的应答, 阻断 T 细胞处于细胞周期的 G1 期, 抑制 T 细胞增殖, 促进 T 细胞的凋亡, 表明人肠道中的 GM 可以通过调控遗传来影响宿主的免疫稳态^[6,46]。

3.3.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路可以诱导抗微生物炎症细胞因子的表达, 这是一种快速防御微生物的机制。在受到多种细菌(幽门螺杆菌、核杆菌等)的刺激后, NF- κ B 在感染部位被高度激活, 以发挥其抗菌活性和维持组织稳态; 然而 NF- κ B 蛋白激活引起的长期慢性炎症可能导致组织损伤, 并通过改变受损组织和宿主微环境的遗传和表观遗传状态进一步促进肿瘤的发生^[47-48]。NF- κ B 信号通路是指哺乳动物的转录因子 NF- κ B 家族, 具核梭杆菌通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 途径抑制癌基因 RAS 表达并促进癌细胞增殖^[49]。通过用具核梭杆菌感染大肠癌细胞并与对照组对比, 感染的大肠癌细胞通过激活 TLR4 信号传导导致非编码 RNA-miR-21 的表达增加, 从而激活 NF- κ B 并因此导致大肠癌的发展^[50]。此外, 来自大肠癌细胞和 APCMin/+小鼠的试验数据表明, 厌氧假单胞菌可通过激活磷酸化 NF- κ B 的亚基 p53 来激活 NF- κ B 信号通路促进肿瘤细胞增殖, 粪肠球菌通过激活 TLR/NF- κ B 信号通路导致实验性结肠炎^[51]。

3.3.3 Wnt/ β -catenin

Wnt/ β -catenin 是一个高度保守的信号通路。 β -catenin 是该途径中的关键分子,能够调控细胞增殖和凋亡^[52]。由于 Wnt 通路蛋白分布在细胞膜、细胞质和细胞核上,抑制或激活这些通路蛋白为癌症治疗提供了一个新的靶点,然而过度激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可导致细胞异常增殖、细胞凋亡抑制、上皮-间充质转化和免疫逃逸等细胞致癌行为,从而导致包括大肠癌在内的多种癌症的发生、进展和转移^[53-55]。一方面, lncRNA 可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进结直肠癌的发生发展。在超过 90% 的大肠癌中, Wnt/ β -catenin 信号通路被异常激活,根据一项基于 TCGA 数据库的研究,93% 的结直肠癌患者存在 Wnt/ β -catenin 信号通路异常^[56]。根据另一项研究,丁酸梭菌抑制肠道肿瘤的发展,部分通过调节 Wnt/ β 连环蛋白信号和肠道微生物群,这些影响伴随着抑制细胞增殖、细胞凋亡的刺激^[57]。丁酸盐是正常肠上皮细胞中的主要能量来源,维持低水平的 Wnt/ β -catenin 通路信号传导和正常的增殖活性^[58]。最近的研究表明,一些有害细菌可以通过细菌效应物和毒素激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,这些细菌有幽门螺杆菌、肠道沙门氏菌、核梭杆菌和脆弱拟杆菌^[59-60]等。

3.3.4 Toll 样受体

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。肠黏膜细胞主要表达 TLR 2、TLR 3、TLR 4、TLR 5 和 TLR 9,大多数 TLR 位于基底外侧膜上,而 TLR 2、TLR 3 和 TLR 9 在顶面上也有表达^[61]。通过注射产肠毒素脆弱类杆菌(*enterotoxigenic bacteroides fragilis*, ETBF)处理与对照组的大肠癌细胞在小鼠模型中进行研

究,并比较其在人大肠癌患者组织样品中的结果表明,ETBF 可能通过上调 TLR4 在大肠癌肿瘤发生中起作用,TLR4 通过活化 T 细胞核因子 5 依赖性信号传导增加组蛋白脱甲基酶 2B 的表达,然而去甲基化可促进人类大肠癌细胞的干细胞性^[49]。ETBF 还可以诱导 DNA 损伤,通过 TLR4 途径上调组蛋白脱甲基酶 2B 基因表达,并促进大肠癌细胞表现出自我更新能力^[62]。通过体外和体内研究揭示了厌氧假单胞菌通过 TLR2 和 TLR4 的促肿瘤发生作用,导致活性氧的积累,刺激胆固醇的生物合成和肠上皮细胞的增殖^[49]。

3.4 肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由免疫细胞[例如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和多种骨髓细胞(例如粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞、异常脉管系统和免疫抑制细胞因子)]构成,TME 在肿瘤免疫耐受中发挥关键作用^[63]。厌氧菌抑制肿瘤免疫环境,包括肿瘤相关巨噬细胞、骨髓源性抑制细胞和粒细胞肿瘤相关中性粒细胞的增大,GM 和 TME 之间的密切接触可以直接诱导 TME 重组,并对肿瘤免疫表现出深远的影响,因此 GM 与肠道免疫系统之间的相互作用使得通过调节 GM 的组成来改善局部免疫系统功能、重塑肠道微环境、治疗或缓解疾病成为可能。例如具核梭杆菌数量的增加通过改变黏膜微生物和肿瘤相关代谢途径的转录活性促进肿瘤进展^[64]。

3.5 氧化应激

氧化应激是由于细胞和组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生和积累之间的不平衡造成的。众所周知,ROS 包括超氧自由基、羟基自由基及过氧化氢等。这些化学物质可以由感染和炎症期间的细胞产生,或由肠道微生

物群直接产生。ROS 在癌症中的作用非常多样化,它们促进上皮-间充质转化、细胞增殖、上皮细胞逃避细胞死亡程序、血管生成和迁移^[65]。大量的研究表明,肠道上皮细胞和一些肠道共生细菌之间的相互作用刺激 ROS 的快速产生,例如粪肠杆菌可在巨噬细胞中产生 ROS,造成过氧化物的产生,导致上皮细胞 DNA 损伤,随后刺激 NF- κ B 信号通路引起炎症,干扰结直肠癌的表现和进展;在肿瘤进展过程中,肿瘤细胞通过操纵周围的巨噬细胞、成纤维细胞和中性粒细胞产生 ROS,改变其 TME 成为潜在的增殖环境,在最近的研究表明不受调控的 ROS 可能通过致癌的 CXCL14 信号通路促进大肠癌细胞的增殖和迁移^[66]。

3.6 炎症

慢性炎症可导致组织损伤和氧化应激, DNA 损伤会逐渐在上皮细胞中积累,最终导致肠上皮细胞癌变。由 GM 失调介导的慢性炎症与 IL-6、IL-17、IL-23 和肿瘤坏死因子- α 等细胞因子的激活密不可分。有关多项研究表明,肠道微生物群可以激活 TLR 促进白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达以及环氧化酶-2 的产生,从而介导前列腺素 E2 合成并促进炎症反应和致癌作用^[67]。慢性炎症也可以激活 NF- κ B 和转录激活因子 3 信号通路,这将进一步刺激细胞因子和趋化因子的产生,导致白细胞的募集并诱导细胞增殖、血管生成、淋巴血管生成和肿瘤细胞的侵袭^[68]。

另一方面,肠道细菌通过可增加代谢物进入血流的渗透性的特定种类来调节肠道的渗透性。炎症随后可能导致慢性疾病,如炎症肠病的发展,导致大肠癌发展的风险增加^[69]。产肠毒素脆弱类杆菌诱导大肠癌的主要机制是产生脆弱菌毒素诱导炎症和细胞形态学改变,导致 DNA 损伤,脆弱菌毒素通过与上皮细胞结合引

起 E-钙粘蛋白裂解,从而损害肠上皮屏障通透性,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路以及 NF- κ B 信号通路,造成 DNA 损伤,引起大肠癌中的细胞增殖,并刺激上皮细胞产生外泌体诱导白介素-17 产生,与炎症级联反应同步造成大肠癌的发生发展^[62,70]。相反地,嗜粘蛋白-阿克曼氏菌通过简单地分泌改善肠屏障,增加屏障完整性,并使杯状细胞增殖,此外通过抑制炎症,减少细胞毒性 T 淋巴细胞浸润到结肠上皮中并降低促炎因子表达,阻止了大肠癌的进一步发展^[71]。嗜粘蛋白-阿克曼氏菌还可促进大肠癌干细胞增殖,进一步加剧大肠癌发展^[42]。

3.7 基因毒素

基因毒素是指如大肠杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌等细菌产生的小分子物质,可以引起宿主肠道上皮细胞内 DNA 的损伤来影响大肠癌的发生发展,研究发现大肠杆菌可以合成毒素。例如,细胞致死膨胀毒素具有遗传毒性或限制细胞周期,可能通过 DNA 酶活性影响 DNA 损伤^[72]。在最近的体外研究中,大肠杆菌感染组织与健康组织相比,大肠杆菌产生遗传毒性大肠杆菌毒素,导致双链脱氧核糖核酸(double-stranded DNA, dsDNA)损伤、细胞周期停滞、染色体不稳定性和大肠癌组织突变^[49]。基因毒素导致的肠道炎症和肠道细胞 DNA 损伤已被认为是肠道微生物生态失调与致癌作用的潜在机制^[73]。

4 肠道微生物的干预治疗

4.1 益生菌和益生元

益生菌可以通过促进稳态免疫应答、T 细胞介导的抗炎、调节促炎细胞因子的释放以及增强宿主的抗氧化系统在大肠癌的预防和治疗中对肠道产生影响^[74]。普氏粪杆菌是一种公认的益生菌,可抑制肠上皮细胞中的 NF- κ B 通路,

并通过产生疏水性微生物抗炎化合物来预防结肠炎^[75]。双歧杆菌增加了细胞连接蛋白的数量, 增强了大肠癌患者肠黏膜屏障的完整性, 并可以提高化疗药物的疗效, 显著提升了大肠癌术后患者生存时间, 并可降低化疗药物所引发的并发症发生率, 从而显著提高大肠癌术后患者的生存质量^[76-77]。由于其抗炎、抗增殖、抗氧化和抗癌能力, 除了增强大肠癌治疗的疗效并最大限度地减少其在大肠癌患者中的副作用外, 益生菌还可以改变肠道微生物群的组成和免疫系统的功能^[78-79]。益生菌加强了大肠癌患者的免疫系统和肠道健康, 增强了抗菌防御并中和了致癌化学物质。

益生元通过多种机制起作用, 包括选择性诱导有益肠道细菌的生长或活性、通过肠道微生物群发酵、由肠道直接摄取和抗炎活性以及通过与它们相互作用来防止病原体定殖。通过免疫调节作用, 益生元和益生菌的靶向使用有助于提高免疫治疗的有效性, 特别是通过增加丁酸盐的产生, 抑制炎症和减少氧化应激, 并激活 CD8⁺ T 细胞^[80-81]。然而并非所有的益生菌治疗对大肠癌患者的康复都有明显的优势。为了增强治疗效果的功能, 应通过临床前和临床试验来评估未来提供给患者的益生菌剂量。为了确定益生菌预防结直肠癌的确切机制和潜力, 建议进行更多的研究。

4.2 菌群移植

粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种革命性的生物疗法, 需要将健康供体的粪便液体中菌群引入患有疾病的人肠道中, 以重建健康的 GM 并管理一系列健康问题^[82]。研究表明, 将野生小鼠的粪便移植到实验室小鼠中可以提高对炎症药物诱导的大肠癌的抗性, 同时还可以促进健康^[83]。粪菌移植作为最直接有效的改变肠道微生态的

手段, 在临床实践中已广泛地应用于艰难梭菌感染导致的炎性肠病、便秘等疾病的治疗并取得了良好的疗效。宏基因组学和代谢组学数据表明, FMT 和抗 PD-1 治疗在大肠癌治疗中具有协同作用^[84]。FMT 增加了抗癌疗法的有效性, 这可能有助于开发新的基于微生物群的抗癌疗法^[65]。虽然 FMT 已经成功, 但缺乏控制, 因为整个 GM 与治疗性微生物一起转移必须注意供体的健康状况及其 GM 的组成, 以获得最佳结果。

4.3 免疫治疗

研究表明, GM 组成的变化, 如具核梭杆菌和肝螺杆菌数量的增加, 通过影响肠道黏膜免疫而损害肠道屏障免疫, 并增加肿瘤发生和进展的风险^[18]。GM 与肠道免疫系统之间的相互作用使得通过调节 GM 的组成来改善局部免疫系统功能、重塑肠道微环境, 使得治疗或缓解疾病大肠癌成为可能^[85]。研究发现通过给小鼠口服双歧杆菌和 PD-L1 特异性抗体治疗可阻断小鼠模型中的黑色素瘤肿瘤生长, 增加肠道内拟杆菌门肠道细菌的数量, 可以从免疫方面增加伊匹单抗治疗艾滋病的效果, 通过进一步阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 信号传导过程来发挥作用^[86]。健康的肠道微生物群通过抗原提呈细胞激活 T 细胞, 并促进肠道细胞中程序性死亡受体 1 (PD-1), 然而在大肠癌发生后, 程序性细胞死亡 1 在活化的 T 淋巴细胞上高度表达, 这种表达抑制了 T 细胞的活性, 导致肿瘤细胞不受控制地生长^[87]。最近的研究表明, 具核梭杆菌通过激活干扰素基因刺激物(sting)信号传导诱导程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达, 在用 PD-L1 阻断剂治疗期间, 具核梭杆菌通过增加浸润淋巴细胞的积累, 从而增加肿瘤对 PD-L1 阻断剂的敏感性并延长大肠癌小鼠的存活^[88]。

5 GM在CRC早期诊断中的作用

在过去的几十年里,肿瘤、淋巴结和转移(tumor node metastasis, TNM)分期系统为大肠癌患者的管理提供了基石。然而 TNM 系统也出现了一些问题,如大肠癌的复杂性增加、临床证据不足、肿瘤沉积以及不同观察者之间的不可重复性,反过来又混淆了确定大肠癌分期和后续治疗的准确性。目前人们普遍认为,微生物在宿主健康和胃肠道肿瘤进展中发挥着不可或缺的作用。有研究收集包含 4 个大肠癌期的肿瘤,结果显示息肉与肿瘤之间以及沿着 4 个大肠癌期的细菌群落结构有明显的分离,并建立了诊断模型,通过区分年龄与大肠癌分期相关的分类群,该诊断模型可以准确诊断 BPs (总体准确率为 87.4%)和 4 个大肠癌分期,特别是对病理特征差、医生间不可重现性的患者^[89]。研究发现在大肠癌筛查项目中广泛使用的粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test, FIT)样本具有作为额外诊断策略用于检测微生物组谱变化的潜力,从而可以指导个体患者的监测^[90]。研究人员利用粪便中不同的微生物组标记物或结合其他临床筛查工具(如粪便免疫化学试验和粪便 miRNA 定量)开发了诊断模型,并发现了大肠癌分期的大量预测因素^[91]。研究发现通过检测牛链球菌和核形芽孢杆菌在肠道内的数量,可成功提高大肠癌的早期识别^[92]。目前以上各种检测手段依然停留于临床试验阶段或临床前期,未能出现像幽门螺杆菌这样的标志物进行大规模的临床推广,因此需要进行更深入的研究。

6 总结与展望

正如本文所述 GM 与大肠癌的关系复杂,但 GM 通过肠道功能屏障、代谢产物、免疫机

制和信号通路等影响大肠癌的发生发展为大肠癌的防治提供了新方向和新靶点。大肠癌因其早期并无明显症状甚至无症状,患者仅可能会出现感觉不适、消化不良和大便潜血等表现。然而随着癌肿逐步发展,相关的症状也会逐步出现,主要表现为大便习惯改变、肠道刺激、腹痛、便血、腹部包块、肠梗阻等,以及伴随贫血、发热和消瘦等全身症状,因此使得在诊断治疗时往往处于中晚期,对患者及社会造成了一定的负担。为了更好地研究 GM 的物种组成,科学家们用不同的方法技术对不同人群的 GM 进行了分析并得出了相关结论,如益生菌、FMT、关键信号通路的靶向抑制剂、免疫治疗等针对 GM 的相关治疗已被证明可以改善大肠癌的预后。然而,目前对 GM 的理解仍然存在不足、片面,如肿瘤相关致病菌与宿主之间是伴生关系还是主动募集;其次是 GM 的变化导致了大肠癌,还是大肠癌的发生引起了 GM 稳态的破坏,以及二者因果关系背后更深层次的机制,均需要更深层次地去研究。

因此,利用基因组学、代谢组学、转录组学和表观遗传学等新兴手段进一步研究 GM 在大肠癌如何发挥作用,深入地挖掘 GM 与宿主之间的相互作用机制,并建立与 GM 相关的可靠大肠癌肿瘤标志物,以期做到早发现、早诊断、早治疗。展望未来,考虑到不同患者不同的 GM 组成及其在大肠癌中明显和独特的作用,未来的大肠癌治疗应向个性化和精准医疗方向发展。这使得对大肠癌的诊断治疗更具有挑战性,需要更多的研究来探索 GM 在大肠癌治疗中的更大潜力。

REFERENCES

- [1] SCOTT AJ, ALEXANDER JL, MERRIFIELD CA, CUNNINGHAM D, JOBIN C, BROWN R, ALVERDY J, O'KEEFE SJ, GASKINS HR, TEARE J, YU J,

- HUGHES DJ, VERSTRAELEN H, BURTON J, O'TOOLE PW, ROSENBERG DW, MARCHESI JR, KINROSS JM. International cancer microbiome consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis[J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1624-1632.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, JEMAL A. Cancer statistics, 2023[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] PROCHÁZKOVÁ N, FALONY G, DRAGSTED LO, LICHT TR, RAES J, ROAGER HM. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time[J]. *Gut*, 2023, 72(1): 180-191.
- [4] ZHANG ZP, BAHAJI AZAMI NL, LIU NN, SUN MY. Research progress of intestinal microecology in the pathogenesis of colorectal adenoma and carcinogenesis[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2023, 22: 15330338221135938.
- [5] KUMAR A, ALI A, KAPARDAR RK, DAR GM, NIMISHA A, SHARMA AK, VERMA R, SATTAR RSA, AHMAD E, MAHAJAN B, SALUJA SS. Implication of gut microbes and its metabolites in colorectal cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023, 149(1): 441-465.
- [6] THRIENE K, MICHELS KB. Human gut microbiota plasticity throughout the life course[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(2): 1463.
- [7] SENCHUKOVA MA. Genetic heterogeneity of colorectal cancer and the microbiome[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2023, 15(3): 443-463.
- [8] LI J, ZHANG AH, WU FF, WANG XJ. Alterations in the gut microbiota and their metabolites in colorectal cancer: recent progress and future prospects[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 841552.
- [9] 吴毅娟, 孙兴红, 郭海霞, 张相安. 基于免疫反应-肠道微生物轴探究大肠癌湿热蕴结病机的生物学内涵[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231130.
- WU YJ, SUN XH, GUO HX, ZHANG XA. To explore biological connotation of pathogenesis of colorectal cancer due to damp-heat accumulation based on immune response-gut microbes axis[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231130 (in Chinese).
- [10] GILBERT JA, BLASER MJ, CAPORASO JG, JANSSON JK, LYNCH SV, KNIGHT R. Current understanding of the human microbiome[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(4): 392-400.
- [11] KIM K, CASTRO EJT, SHIM H, ADVINCULA JVG, KIM YW. Differences regarding the molecular features and gut microbiota between right and left colon cancer[J]. *Annals of Coloproctology*, 2018, 34(6): 280-285.
- [12] ZHONG MY, XIONG YB, YE ZJ, ZHAO JB, ZHONG LF, LIU Y, ZHU YK, TIAN LT, QIU XF, HONG XH. Microbial community profiling distinguishes left-sided and right-sided colon cancer[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 498502.
- [13] RAJOKA MSR, SHI J, MEHWISH HM, ZHU J, LI Q, SHAO D, HUANG Q, YANG H. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2017, 6(3): 121-130.
- [14] MIZUTANI S, YAMADA T, YACHIDA S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis[J]. *Cancer Science*, 2020, 111(3): 766-773.
- [15] GUO QQ, QIN H, LIU XL, ZHANG XX, CHEN ZL, QIN TT, CHANG LL, ZHANG WZ. The emerging roles of human gut microbiota in gastrointestinal cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 915047.
- [16] SAUS E, IRAOLA-GUZMÁN S, WILLIS JR, BRUNET-VEGA A, GABALDÓN T. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2019, 69: 93-106.
- [17] 魏晋鹏, 常峰. 肠道微生物与骨质疏松相关性的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2023, 50(2): 729-741.
- WEI JP, CHANG F. Advances in the relationship between gut microbiota and osteoporosis[J]. *Microbiology China*, 2023, 50(2): 729-741 (in Chinese).
- [18] LI TT, HAN L, MA SM, LIN WJ, BA X, YAN JH, HUANG Y, TU SH, QIN K. Interaction of gut microbiota with the tumor microenvironment: a new strategy for antitumor treatment and traditional Chinese medicine in colorectal cancer[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, 10: 1140325.
- [19] ESLAMI M, YOUSEFI B, KOKHAEI P, HEMATI M, NEJAD ZR, ARABKARI V, NAMDAR A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of

- colorectal cancer[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(10): 17127-17143.
- [20] PENG LY, LI ZR, GREEN RS, HOLZMAN IR, LIN J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in caco-2 cell monolayers[J]. *The Journal of Nutrition*, 2009, 139(9): 1619-1625.
- [21] ZENG HW. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention[J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2014, 6(2): 41.
- [22] SMITH PM, HOWITT MR, PANIKOV N, MICHAUD M, GALLINI CA, BOHLOOLY-Y M, GLICKMAN JN, GARRETT WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [23] 刘龙, 苏文. 胃肠道微生物与肿瘤关系的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(11): 1349-1352.
- LIU L, SU W. The role of gastrointestinal microbiota in carcinogenesis: Research advance[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2016, 28(11): 1349-1352 (in Chinese).
- [24] TOFALO R, COCCHI S, SUZZI G. Polyamines and gut microbiota[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2019, 6: 16.
- [25] HESTERBERG R, CLEVELAND J, EPLING-BURNETTE P. Role of polyamines in immune cell functions[J]. *Medical Sciences*, 2018, 6(1): 22.
- [26] LATOUR YL, GOBERT AP, WILSON KT. The role of polyamines in the regulation of macrophage polarization and function[J]. *Amino Acids*, 2020, 52(2): 151-160.
- [27] TSVETIKOVA SA, KOSHEL EI. Microbiota and cancer: host cellular mechanisms activated by gut microbial metabolites[J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2020, 310(4): 151425.
- [28] CAI J, SUN L, GONZALEZ FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis[J]. *Cell Host & Microbe*, 2022, 30(3): 289-300.
- [29] JIA W, XIE GX, JIA WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(2): 111-128.
- [30] KONG Y, BAI PS, SUN H, NAN KJ, CHEN NZ, QI XG. The deoxycholic acid targets miRNA-dependent *CAC1* gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012, 44(12): 2321-2332.
- [31] SHAH SA, VOLKOV Y, ARFIN Q, ABDEL-LATIF MM, KELLEHER D. Ursodeoxycholic acid inhibits interleukin beta 1 and deoxycholic acid-induced activation of NF- κ B and AP-1 in human colon cancer cells[J]. *International Journal of Cancer*, 2006, 118(3): 532-539.
- [32] JALANDRA R, MAKHARIA GK, SHARMA M, KUMAR A. Inflammatory and deleterious role of gut microbiota-derived trimethylamine on colon cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 13: 1101429.
- [33] TACCONI E, PALMA G, de BIASE D, LUCIANO A, BARBIERI M, de NIGRIS F, BRUZZESE F. Microbiota effect on trimethylamine N-oxide production: from cancer to fitness: a practical preventing recommendation and therapies[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 563.
- [34] KIM EK, CHO JH, KIM E, KIM YJ. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181183.
- [35] SÁNCHEZ-ALCOHOLADO L, ORDÓÑEZ R, OTERO A, PLAZA-ANDRADE I, LABORDA-ILLANES A, MEDINA JA, RAMOS-MOLINA B, GÓMEZ-MILLÁN J, QUEIPO-ORTUÑO MI. Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(18): 6782.
- [36] SCOTT SA, FU JJ, CHANG PV. Microbial tryptophan metabolites regulate gut barrier function via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(32): 19376-19387.
- [37] DÍAZ-DÍAZ CJ, RONNEKLEIV-KELLY SM, NUKAYA M, GEIGER PG, BALBO S, DATOR R, MEGNA BW, CARNEY PR, BRADFIELD CA, KENNEDY GD. The aryl hydrocarbon receptor is a repressor of inflammation-associated colorectal tumorigenesis in mouse[J]. *Annals of Surgery*, 2016, 264(3): 429-436.
- [38] GUO FF, YU TC, HONG J, FANG JY. Emerging roles of hydrogen sulfide in inflammatory and neoplastic colonic diseases[J]. *Frontiers in Physiology*, 2016, 7: 156.
- [39] CHEN HY, TONG TY, LU SY, JI LH, XUAN BQ,

- ZHAO G, YAN YQ, SONG LH, ZHAO LC, XIE YL, LENG XX, ZHANG XY, CUI Y, CHEN XY, XIONG H, YU TC, LI XB, SUN TT, WANG Z, CHEN JX, et al. Urea cycle activation triggered by host-microbiota maladaptation driving colorectal tumorigenesis[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(4): 651-666.e7.
- [40] GALON J, MLECNIK B, BINDEA G, ANGELL HK, BERGER A, LAGORCE C, LUGLI A, ZLOBEC I, HARTMANN A, BIFULCO C, NAGTEGAAL ID, PALMQVIST R, MASUCCI GV, BOTTI G, TATANGELO F, DELRIO P, MAIO M, LAGHI L, GRIZZI F, ASSLABER M, et al. Towards the introduction of the ‘immunoscore’ in the classification of malignant tumours[J]. *The Journal of Pathology*, 2014, 232(2): 199-209.
- [41] BENDING D, PADURARU A, DUCKER CB, PRIETO MARTÍN P, CROMPTON T, ONO M. A temporally dynamic *Foxp3* autoregulatory transcriptional circuit controls the effector Treg programme[J]. *The EMBO Journal*, 2018: 1-16.
- [42] WANG KC, WU WR, WANG Q, YANG LY, BIAN XY, JIANG XW, LV LX, YAN R, XIA JF, HAN SY, LI LJ. The negative effect of *Akkermansia muciniphila*-mediated post-antibiotic reconstitution of the gut microbiota on the development of colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 932047.
- [43] TANOUE T, MORITA S, PLICHTA DR, SKELLY AN, SUDA W, SUGIURA Y, NARUSHIMA S, VLAMAKIS H, MOTOO I, SUGITA K, SHIOTA A, TAKESHITA K, YASUMA-MITOBÉ K, RIETHMACHER D, KAISHO T, NORMAN JM, MUCIDA D, SUEMATSU M, YAGUCHI T, BUCCI V, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605.
- [44] MIMA K, SUKAWA Y, NISHIHARA R, QIAN ZR, YAMAUCHI M, INAMURA K, KIM SA, MASUDA A, NOWAK JA, NOSHO K, KOSTIC AD, GIANNAKIS M, WATANABE H, BULLMAN S, MILNER DA, HARRIS CC, GIOVANNUCCI E, GARRAWAY LA, FREEMAN GJ, DRANOFF G, et al. *Fusobacterium nucleatum* and T cells in colorectal carcinoma[J]. *JAMA Oncology*, 2015, 1(5): 653-661.
- [45] LONG XH, WONG CC, TONG L, CHU ESH, HO SZETO C, GO MYY, COKER OO, CHAN AWH, CHAN FKL, SUNG JJY, YU J. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(12): 2319-2330.
- [46] PARK J, KIM M, KANG SG, JANNASCH AH, COOPER B, PATTERSON J, KIM CH. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. *Mucosal Immunology*, 2015, 8(1): 80-93.
- [47] JIANG F, LIU M, WANG H, SHI G, CHEN B, CHEN T, YUAN X, ZHU P, ZHOU J, WANG Q, CHEN Y. Wu Mei Wan attenuates CAC by regulating gut microbiota and the NF- κ B/IL6-STAT3 signaling pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 125: 109982.
- [48] LI D, CUI L, GAO Y, LI Y, TAN X, XU H. Fecal microbiota transplantation improves intestinal inflammation in mice with ulcerative colitis by modulating intestinal flora composition and down-regulating NF- κ B signaling pathway[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2022, 173: 105803.
- [49] YANG Y, WENG W, PENG J, HONG L, YANG L, TOIYAMA Y, GAO R, LIU M, YIN M, PAN C, LI H, GUO B, ZHU Q, WEI Q, MOYER MP, WANG P, CAI S, GOEL A, QIN H, MA Y. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851-866.e24.
- [50] ZHOU MY, YUAN W, YANG B, PEI W, MA J, FENG Q. *Clostridium butyricum* inhibits the progression of colorectal cancer and alleviates intestinal inflammation via the myeloid differentiation factor 88 (MyD88)-nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(8): 478.
- [51] PENG C, OUYANG YB, LU NH, LI NS. The NF- κ B signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1387.
- [52] ZHU YY, LI X. Advances of Wnt signalling pathway in colorectal cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 447.
- [53] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: update on

- effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2018, 62: 50-60.
- [54] FLANAGAN DJ, BARKER N, DI COSTANZO NS, MASON EA, GURNEY A, MENIEL VS, KOUSHYAR S, AUSTIN CR, ERNST M, PEARSON HB, BOUSSIOUTAS A, CLEVERS H, PHESSÉ TJ, VINCAN E. *Frizzled-7* is required for Wnt signaling in gastric tumors with and without *Apc* mutations[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(5): 970-981.
- [55] LUKE JJ, BAO RY, SWEIS RF, SPRANGER S, GAJEWSKI TF. WNT/ β -catenin pathway activation correlates with immune exclusion across human cancers[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2019, 25(10): 3074-3083.
- [56] ZHANG XL, LI CC, WU Y, CUI PL. The research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2023, 47(3): 102086.
- [57] CHEN DF, JIN DC, HUANG SM, WU JY, XU MQ, LIU TY, DONG WX, LIU X, WANG SN, ZHONG WL, LIU Y, JIANG RH, PIAO MY, WANG BM, CAO HL. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota[J]. *Cancer Letters*, 2020, 469: 456-467.
- [58] MCKERNAN DP. Toll-like receptors and immune cell crosstalk in the intestinal epithelium[J]. *AIMS Allergy and Immunology*, 2019, 3(1): 13-31.
- [59] GAGNAIRE A, NADEL B, RAOULT D, NEEFJES J, GORVEL JP. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(2): 109-128.
- [60] RUBINSTEIN MR, BAIK JE, LAGANA SM, HAN RP, RAAB WJ, SAHOO D, DALERBA P, WANG TC, HAN YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1[J]. *EMBO Reports*, 2019, 20(4): e47638.
- [61] BUGGE M, BERGSTROM B, EIDE OK, SOLLI H, KJØNSTAD IF, STENVIK J, ESPEVIK T, NILSEN NJ. Surface Toll-like receptor 3 expression in metastatic intestinal epithelial cells induces inflammatory cytokine production and promotes invasiveness[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(37): 15408-15425.
- [62] CAO YY, WANG ZH, YAN YQ, JI LH, HE J, XUAN BQ, SHEN CQ, MA YR, JIANG SS, MA D, TONG TY, ZHANG XY, GAO ZY, ZHU XQ, FANG JY, CHEN HY, HONG J. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1552-1566.e12.
- [63] CLAY SL, FONSECA-PEREIRA D, GARRETT WS. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2022, 132(4): e155101.
- [64] WU N, FENG YQ, LYU N, WANG D, YU WD, HU YF. *Fusobacterium nucleatum* promotes colon cancer progression by changing the mucosal microbiota and colon transcriptome in a mouse model[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2022, 28(18): 1981-1995.
- [65] ARONIADIS OC, BRANDT LJ. Fecal microbiota transplantation[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2013, 29(1): 79-84.
- [66] ZENG J, LI M, XU JY, XIAO H, YANG X, FAN JX, WU K, CHEN S. Aberrant ROS mediate cell cycle and motility in colorectal cancer cells through an oncogenic CXCL14 signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 764015.
- [67] SHENG J, SUN H, YU FB, LI B, ZHANG Y, ZHU YT. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(8): 1095-1101.
- [68] MOLINARO R, CORBO C, LIVINGSTON M, EVANGELOPOULOS M, PARODI A, BOADA C, AGOSTINI M, TASCIOTTI E. Inflammation and cancer: in medio stat nano[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25(34): 4208-4223.
- [69] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS NJ, KOSTER M, DEKKER DC, GIJBELS MJJ, van der VELDEN S, RÍOS-MORALES M, van FAASSEN MJR, LORETI MG, de BRUIN A, FU JY, KUIPERS F, BAKKER BM, WESTERTERP M, de WINTHER MPJ, HOFKER MH, van de SLUIS B, KOONEN DPY. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(1): 94-100.
- [70] CHENG WT, KANTILAL HK, DAVAMANI F. The mechanism of *Bacteroides fragilis* toxin contributes to colon cancer formation[J]. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 2020, 27(4): 9-21.

- [71] WANG LJ, TANG L, FENG YM, ZHAO SY, HAN M, ZHANG C, YUAN GH, ZHU J, CAO SY, WU Q, LI L, ZHANG Z. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [72] 袁龙, 赵盼, 管静芝. 肠道微生物与结直肠癌发生发展关系的研究进展[J]. *传染病信息*, 2016, 29(5): 307-311.
- YUAN L, ZHAO P, GUAN JZ. Recent research on the relationship between the intestinal microorganisms and the occurrence and development of colorectal cancer[J]. *Infectious Disease Information*, 2016, 29(5): 307-311 (in Chinese).
- [73] WU SG, RHEE KJ, ALBESIANO E, RABIZADEH S, WU XQ, YEN HR, HUSO DL, BRANCATI FL, WICK E, MCALLISTER F, HOUSSEAU F, PARDOLL DM, SEARS CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nature Medicine*, 2009, 15(9): 1016-1022.
- [74] SIVAMARUTHI BS, KESIKA P, CHAIYASUT C. The role of probiotics in colorectal cancer management[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 1-17.
- [75] QUÉVRAIN E, MAUBERT MA, MICHON C, CHAIN F, MARQUANT R, TAILHADES J, MIQUEL S, CARLIER L, BERMÚDEZ-HUMARÁN LG, PIGNEUR B, LEQUIN O, KHARRAT P, THOMAS G, RAINTEAU D, AUBRY C, BREYNER N, AFONSO C, LAVIELLE S, GRILL JP, CHASSAING G, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease[J]. *Gut*, 2016, 65(3): 415-425.
- [76] LIU Z, QIN H, YANG Z, XIA Y, LIU W, YANG J, JIANG Y, ZHANG H, YANG Z, WANG Y, ZHENG Q. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery—a double-blind study[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 33(1): 50-63.
- [77] 刘炎. 肠道微生物群落与晚期大肠癌化疗患者预后的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(8): 958-961, 966.
- LIU Y. Relationship between intestinal microbial community and prognosis in patients with advanced colorectal cancer chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(8): 958-961, 966 (in Chinese).
- [78] ABBASI A, RAD AH, MALEKI LA, KAFIL HS, BAGHBANZADEH A. Antigenotoxicity and cytotoxic potentials of cell-free supernatants derived from *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* on HT-29 human colon cancer cell lines[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2023: 1-13.
- [79] ELHAM N, NAHEED M, ELAHE M, HOSSEIN MM, MAJID T. Selective cytotoxic effect of probiotic, paraprobiotic and postbiotics of *L. casei* strains against colorectal cancer cells: *in vitro* studies[J]. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19400>.
- [80] ZHANG SL, MAO YQ, ZHANG ZY, LI ZM, KONG CY, CHEN HL, CAI PR, HAN B, YE T, WANG LS. Pectin supplement significantly enhanced the anti-PD-1 efficacy in tumor-bearing mice humanized with gut microbiota from patients with colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4155-4170.
- [81] BELL HN, REBERNICK RJ, GOYERT J, SINGHAL R, KULJANIN M, KERK SA, HUANG W, DAS NK, ANDREN A, SOLANKI S, MILLER SL, TODD PK, FEARON ER, LYSSIOTIS CA, GYGI SP, MANCIAS JD, SHAH YM. Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 185-200.e6.
- [82] 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.
- TANG L, LIU B. Research progress of intestinal flora in the pathogenesis and treatment of colorectal cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2022, 62(10): 101-104 (in Chinese).
- [83] ROSSHART SP, VASSALLO BG, ANGELETTI D, HUTCHINSON DS, MORGAN AP, TAKEDA K, HICKMAN HD, MCCULLOCH JA, BADGER JH, AJAMI NJ, TRINCHIERI G, PARDO-MANUEL de VILLENA F, YEWDELL JW, REHERMANN B. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance[J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1015-1028.e13.
- [84] HUANG JY, ZHENG X, KANG WY, HAO HJ, MAO YD, ZHANG H, CHEN Y, TAN Y, HE YL, ZHAO WJ, YIN YM. Metagenomic and metabolomic analyses reveal synergistic effects of fecal microbiota transplantation and anti-PD-1 therapy on treating colorectal cancer[J].

- Frontiers in Immunology, 2022, 13: 874922.
- [85] 崔霞, 刘晓芳, 武金宝. 肠道微生物稳态失衡与肠道疾病的关系研究进展[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(10): 77-81.
- CUI X, LIU XF, WU JB. Research progress on the relationship between intestinal microbial homeostasis imbalance and intestinal diseases[J]. Journal of Baotou Medical College, 2021, 37(10): 77-81 (in Chinese).
- [86] DUBIN K, CALLAHAN MK, REN BY, KHANIN R, VIALE A, LING LL, NO D, GOBOURNE A, LITTMANN E, HUTTENHOWER C, PAMER EG, WOLCHOK JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J]. Nature Communications, 2016, 7: 10391.
- [87] YANG XX, GUO YX, CHEN C, SHAO B, ZHAO LY, ZHOU QB, LIU JB, WANG GX, YUAN WT, SUN ZQ. Interaction between intestinal microbiota and tumour immunity in the tumour microenvironment[J]. Immunology, 2021, 164(3): 476-493.
- [88] GAO YH, BI DX, XIE RT, LI M, GUO J, LIU H, GUO XL, FANG JM, DING TT, ZHU HY, CAO Y, XING MC, ZHENG JY, XU Q, XU Q, WEI Q, QIN HL. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6: 398.
- [89] CAI P, XIONG JB, SHA HN, DAI XY, LU JQ. Tumor bacterial markers diagnose the initiation and four stages of colorectal cancer[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1123544.
- [90] BREZINA S, BORKOVEC M, BAIERL A, BASTIAN F, FUTSCHIK A, GASCHKE N, GRUENBERGER T, HALLAS M, JANNSEN C, LEEB G, LUTZ R, SLADEK B, GSUR A. Using fecal immunochemical cartridges for gut microbiome analysis within a colorectal cancer screening program[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2176119.
- [91] ZHOU P, YANG DX, SUN DS, ZHOU YP. Gut microbiome: new biomarkers in early screening of colorectal cancer[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36(5): e24359.
- [92] AMINI M, REZASOLTANI S, POURHOSEINGHOLI MA, ASADZADEH AGHDAEI H, ZALI MR. Evaluating the predictive performance of gut microbiota for the early-stage colorectal cancer[J]. BMC Gastroenterology, 2022, 22(1): 1-11.