

肠道菌群在结直肠癌发病机制中的作用研究进展

特格希¹ 凌青春¹ 梁娜¹ 额尔敦都楞² (通讯作者)

(1. 内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽 028000;

2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000)

【摘要】肠道内的微生物群落是存在于人体肠道中的一组微生物集合, 由于数量众多, 被称为“人体的第二基因组”。人体与肠道微生物形成了一个复杂且相互作用的生态系统, 保持着动态平衡, 对维持内部环境的稳定、增强免疫力以及预防疾病至关重要。一旦这种微妙平衡被破坏, 可能导致肠道功能紊乱、营养吸收障碍、维生素和矿物质缺乏、免疫系统受损等问题, 甚至可能引发一系列疾病, 如肿瘤、糖尿病、心血管疾病等。近年来, 越来越多的研究表明, 肠道微生物群可能直接影响结直肠癌的发生和发展。本文将总结肠道微生物群的分类、功能以及与结直肠癌相关的研究进展, 展望未来研究肠道微生物群在结直肠癌发展中的趋势, 为深入研究提供理论支持。

【关键词】肠道菌群; 功能分类; 结直肠癌

肠道微生物是一个通用术语, 指的是人体内寄生的大量微生物, 包括细菌、病毒和真菌等。这些微生物主要分布在肠道粘膜、皮肤、生殖器官、口腔、鼻腔和喉咙等部位。肠道被认为是微生物数量最多的部位, 占据整个微生物群落的80%, 其重量可高达1公斤^[1]。肠道微生物群体是指人类肠道中所有微生物的总称, 与人体形成一种共生关系。一般来说, 肠道微生物包括高达1万亿的微生物数量, 比人类基因组数量多100倍^[2]。人类的肠道微生物群是在胎儿时期获得微生物“种子”, 在出生后很快被微生物所覆盖。从出生到成长的过程中, 婴儿肠道微生物的发育和成熟是一个动态的过程。研究表明, 人类肠道微生物的多样性主要在生命早期形成, 在三岁左右会趋于稳定, 尽管可以通过干预进行调整, 但变化并不会太大^[3]。肠道微生物群的构成是动态的, 受饮食、吸烟、药物、益生菌、宿主健康状态、生活环境和遗传等多种因素的影响^[4]。

结直肠癌(CRC)是临床上最为普遍的恶性肿瘤之一, 同时也是全球重要的健康负担之一。根据2020年的数据, 结直肠癌在全球的发病率和死亡率排名第三。CRC的发病是由多种因素共同作用的结果, 其中包括饮食、乙醇摄入和肠道微生物等环境因素密切相关^[5]。早在1975年就有研究显

示肠道微生物与结肠癌有关^[6]。据估计, 人体系统中超过90%的细菌存在于结直肠内, 一个成年男性的结直肠可能寄存约380亿细菌^[7]。因此, 深入研究肠道微生物群有望为提高现有化疗药物的疗效、降低毒性以及增强免疫治疗的敏感性提供有希望的路径。

一、肠道菌群分类与分布

人类肠道微生物群由大约400-500种不同的细菌组成, 其中大约有30-40种在成年人体内发挥着关键作用。肠道微生物包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、疣微球菌门、蓝细菌门、螺旋体门和VadinBE97菌门等组成^[8]。消化道环境从胃部向大肠逐渐从酸性变为中性。在进食过程中, 吸收的氧气被排出和消耗, 导致结肠及其下游部位呈现无氧环境。大多数口腔和鼻腔进入胃部的细菌会在胃酸中被消灭, 而更多的革兰氏阳性细菌对氧气有一定需求, 例如幽门螺杆菌、链球菌、Prevotella、Rothia、Veillonella和幽门螺杆菌嗜血杆菌等。近端小肠的微生物类群与胃部相似, 但也包含少量大肠杆菌和厌氧菌, 后者主要存在于回肠末端。在健康成人的小肠中, 链球菌、大肠杆菌、梭状芽孢杆菌科、韦荣球菌、肠球菌科、肠杆菌科、拟杆菌、瘤胃球菌、多毛孢菌、粪球菌、魏斯氏菌和乳杆

菌等是常见的优势菌种。大肠中氧气含量非常低，主要由严格的厌氧菌主导，例如粪肠杆菌、双歧杆菌和真菌^[8]。

根据对人体的影响，肠道微生物群可以分为益生菌、中性菌和致病菌三大功能类型^[9]。它们的健康身体中相互竞争、相互制约，以保持动态平衡状态。益生菌，也被称为共生菌或有益菌，对人体有益，约占肠道微生物总数的20%，主要包括乳酸菌、双歧杆菌、酪酸菌、丙酸菌、艾克曼菌、优杆菌以及拟杆菌等。中性菌，也称为条件性致病菌，具有双重作用，约占肠道微生物总数的70%，例如大肠杆菌、大肠埃希菌、乳杆菌、链球菌和韦荣球菌等。致病菌是有害细菌，约占肠道微生物总数的10%，主要包括金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌以及外来有害细菌，如沙门氏菌、变形杆菌、韦氏梭菌、假单胞菌和产气荚膜梭菌^[8]。这三类菌在肠道微生物群中相互作用，对人体健康具有重要的影响。

二、结肠癌相关的肠道菌群及其致病机制

（一）具核梭杆菌

核梭杆菌(*F. nucleatum*)是一种革兰氏阴性、不形成孢子的厌氧细菌，主要存在于口腔黏膜中。作为一种共生菌，核梭杆菌的长杆状形态在促进不同生物膜结构的形成和微生物间相互作用中扮演着重要角色。最近，研究越来越多地关注核梭杆菌对结直肠癌的影响^[10]。据报道，结直肠癌患者的粪便和肿瘤组织中核梭杆菌的数量远高于健康人。研究显示，核梭杆菌感染后，其FAP2蛋白与免疫受体酪氨酸抑制结合，降低自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤能力，并在肿瘤免疫微环境中产生局部免疫抑制作用，有助于肿瘤细胞逃避免疫监视^[11]。另一项研究发现，核梭杆菌通过释放甲酸盐促进结直肠癌的侵袭和转移，增加肿瘤干细胞数量，引起肠道Th17细胞浸润，从而增加结直肠癌的患病率。核梭杆菌通过多种途径如免疫调节、毒力因子、肠道代谢物和DNA损伤等，对结直肠癌的发生和转移发挥作用^[12]。研究指出，核梭杆菌介导的炎症可能通过增强活性氧(ROS)产生和促炎基因表达，导致DNA异常甲基化和损伤，影响结直肠癌的发展过程^[13]。综上所述，核梭杆

菌可能通过多种途径介入结直肠癌的形成和转移。

（二）牛链球菌

牛链球菌(*Streptococcus bovis*, SB)是一种革兰氏阳性细菌，属于低致病性机会性致病菌，可引起全身感染，例如心内膜炎和菌血症。它引起的肠道粘膜病变被称为“菌门”，可能与癌症的发展有关^[14]。牛链球菌所产生的一些炎症细胞因子，如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6和IL-8等，与一氧化氮和自由基的生成有关，这些物质可能损害正常细胞的DNA。作为一种在体外可引起COX-2过度表达的破壁抗原，牛链球菌通过前列腺素的产生促进细胞增殖、血管形成，并抑制细胞凋亡。研究表明，牛链球菌能够通过招募肿瘤浸润性CD11b⁺、TLR-4⁺细胞诱导肿瘤免疫抑制过程，在结直肠癌的发展中发挥关键作用^[15]。一些研究发现，解链球菌的代谢产物能够增强结肠癌细胞的增殖和迁移，这一作用通过激活Wnt/ β -catenin信号通路实现^[16]。

（三）脆弱拟杆菌

脆弱拟杆菌门是一类无孢子、专性厌氧的革兰氏阴性细菌。在这一门类中，脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*, B. fragilis)被归类为机会性病原体。脆弱拟杆菌可划分为非肠毒素型脆弱拟杆菌(NTBF)和肠毒素型脆弱拟杆菌(ETBF)^[17]。研究表明，大约有90%的结直肠癌患者体内可检测到ETBF，这暗示ETBF的阳性存在和数量增加与结直肠癌相关。研究还指出，ETBF的峰值可在结直肠癌前病变早期检测到，同时也发现其存在于肾小管腺瘤、锯齿状病变和结肠低度发育不良中，提示ETBF可能是结直肠癌早期诊断的一个指标^[18]。ETBF的寄生通过活化Wnt/ β -catenin通路在结肠细胞增殖中发挥重要作用。细菌生物膜的形成被认为是推动宿主腺瘤向宿主癌转变的独立因素。有研究指出，ETBF与大肠杆菌的合作对促进结直肠癌的发展具有重要作用^[18]。

（四）大肠埃希菌

大肠埃希菌(*Escherichia coli*, E. coli)是一种常见的肠杆菌科细菌，在人体肠道内广泛存在，尤其是在大肠中。这种菌是兼性厌氧菌，具有杆状形态，为革兰氏阴性细菌，不会形成孢

子^[19]。早期的研究使用分子方法检测腺瘤发现,大肠埃希菌与腺瘤存在相关性。后续研究指出,具有致病基因的大肠埃希菌与结直肠癌的发生机制密切相关^[20]。大肠埃希菌的b2亚型携带一个名为聚酮合成酶(pKS)的基因岛,导致产生一种致病性的多乙酰肽,可能导致DNA损害和潜在的致癌作用。因此,携带pKS基因的大肠埃希菌被认为是结肠癌最可能的生物标志之一。

小结与展望

肠道微生物群,被广泛称为“遗忘的器官”,正在逐渐揭开其神秘面纱。结直肠癌的发生与肠道菌群结构的变化以及部分特定细菌的感染密切相关,例如核梭杆菌、猪链球菌、脆弱拟杆菌和大肠埃希菌。对于大肠癌的机制和预防治疗的研究引起了许多全新的讨论。然而,由于个体差异、肿瘤分期以及从动物模型到临床实践的转化等挑战仍然存在,需要进行临床研究,以加深对肠道菌群与结直肠癌之间关系的理解。相信在不久的将来,肠道微生物群可能会成为抗击结直肠癌的有力武器。

参考文献:

- [1] 厚朱. 肠道微生物: 身体的卫士 [J]. 科学 24 小时, 2020, 0(1): 8-11.
- [2] 吴泽昂, 王晓丽, 王海霞. 《共生系统探讨: 肠道微生物群与人类健康》 [J]. 河南大学学报: 自然科学版, 2019, 49(1): 36-47.
- [3] 刘奔, 陈琳双, 余正杰, 高晓雨, 程学英, 伦永志. 生命早期肠道微生物群的塑造及影响因素 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(3): 358-363.
- [4] 孙瑾喆, 陈骏. 肠道微生物群与肿瘤微环境相关性研究的最新进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(11): 1342-1347.
- [5] 刘毅, 杜航, 杨远, 唐景玲, 甄运寰. 肠道微生物群对结直肠癌发生影响的研究概况 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36(1): 148-152.
- [6] 张浩, 章虹, 江琴. 肠道微生物群在结直肠癌领域的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2023, 31(4): 138-142.
- [7] Juan J. Sebastian-Domingo; Clara Sanchez-Sanchez. 近年西班牙消化疾病杂志 (Revista Espanola de Enfermedades Digestivas) 的发表.
- [8] 潘杰, 刘来浩, 牟建伟. 肠道微生物群对人类健康的研究进展 [J]. 山东师范大学学报: 自然科学版, 2021, 36(4): 337-365.
- [9] 陈玉艳, 王荣, 张娟红, 鹿辉, 李文斌, 王昌, 孙月梅. 肠道微生物群对药物代谢影响的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 168-172.
- [10] 李智勇 (综述), 魏云巍 (审校). 肠道微生物群及其代谢产物在结直肠癌研究领域的最新进展 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2555-2565.
- [11] 陈子贤, 敦译霆, 刘畅, 陈倩. 核梭杆菌在促进结直肠癌发生和发展机制上的研究进展 [J]. 微生物与感染, 2021, 16(2): 123-128.
- [12] 黄婷, 李培华, 陈治秀, 蒲仕明, 周祖平. 核梭杆菌在结直肠癌发展和治疗中的作用研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18): 3493-3497.
- [13] 朱耘函, 郝朗松, 何奎, 邓洋, 王波, 陈琪颖. 核梭杆菌在结直肠癌中的功能研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(9): 1215-1218.
- [14] 黎雨晴, 杨兴玉, 王未希, 周芳美. 肠道微生物群与肿瘤相关研究的最新进展 [J]. 微生物前沿, 2020, 9(4): 156-163.
- [15] 王天正, 李琳, 何池义. 肠道微生物群与结直肠癌关系研究的最新进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(5): 144-147.
- [16] 郭磊磊, 刘丽, 尹斯. 以感染性心内膜炎为首表现表现的直肠癌 1 例 [J]. 安徽医学, 2022, 43(8): 990-991.
- [17] 王芳芳, 黄亚辉, 王孝清, 盛春泉, 刘娜. 产肠毒素脆弱拟杆菌在结直肠癌中致病机制和治疗策略研究进展 [J]. 中南药学, 2023, 21(5): 1117-1124.
- [18] 何秋月, 杜艳. 产生肠毒素型脆弱拟杆菌促进结直肠癌发展机制研究的进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1323-1328.
- [19] 杨怡, 张琳, 张鑫鑫. 肠道微生物与结直肠腺瘤性息肉关系研究的最新进展 [J]. 当代医药论丛, 2023, 21(9): 109-112.
- [20] 张明朝, 葛志欣, 袁树建, 王春彦, 于月青. 结直肠癌与肠道微生物群关联性研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 0(9): 1097-1104.