

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Malignant Tumors

Lina Shi^{1,2}

1. Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China

2. Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

Abstract

In recent years, with the continuous development of science and technology, people have become increasingly aware of the importance of intestinal microorganisms. The ecological imbalance of intestinal microorganisms will lead to various pathological conditions, including obesity, diabetes, neurodegenerative diseases and cancer. An increasing number of studies have revealed the link between microbiota and cancer. Ecological dysbiosis of the gut microbiota is associated with tumorigenesis by inducing inflammation, promoting cell growth and proliferation, weakening immune surveillance, and altering host food and drug metabolism or other biochemical functions. The paper mainly discusses the correlation between gut microbiota and the occurrence, development, and therapeutic efficacy of tumors, in order to explore the potential value of microbiota in tumor diagnosis, treatment, and prevention.

Keywords

gut microbiota; lung cancer; gastrointestinal tumors cervical cancer; occurrence; development; prognosis

肠道微生物与恶性肿瘤关系的研究进展

施丽娜^{1,2}

1. 青海大学附属医院, 中国·青海 西宁 810000

2. 青海大学研究生院, 中国·青海 西宁 810000

摘要

近年来随着科学技术的不断发展,人们已经越来越意识到肠道微生物的重要性,肠道微生物的生态失调,会导致各种病理状况的发生,包括肥胖、糖尿病、神经退行性疾病以及癌症。越来越多的研究揭示了微生物群与癌症之间的联系,肠道微生物群的生态失调通过诱导炎症、促进细胞生长和增殖、削弱免疫监视以及改变宿主的食物和药物代谢或其他生化功能而与肿瘤发生有关。论文主要针对肠道微生物与肿瘤的发生发展、治疗疗效相关性进行讨论,以寻找微生物群在肿瘤诊断、治疗和预防等方面的潜在价值。

关键词

肠道微生物; 肺癌; 胃肠道肿瘤; 宫颈癌; 发生发展; 预后

1 引言

肠道微生物群是一个由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门和梭杆菌门为主要组成的复杂生态群落,这些微生物与肠粘膜相互作用,并为宿主执行关键的生理功能^[1]。肠道菌群已成为维持人类健康的关键参与者,不仅影响胃肠道,还影响大脑、肝脏和胰腺等远端器官;生态失调会导致各种病理状况的发生,主要是由于肠道微生物的组成和功能发生了改变^[2]。近年来,我们在不同宿主内微生物之间复杂关系的理解,以及它们影响健康和疾病的多方面机制的研究,已经取得了巨大的进步^[3]。

癌症的发病率在世界范围内呈上升趋势,因此预防、

及时诊断和积极治疗对于癌症是必要的^[4]。微生物群与癌症之间的联系逐渐被学者们所发现,胃肠道中存在人类最大的微生物群落,共生微生物和病原微生物与肠道屏障和肠道粘膜淋巴组织相互作用,形成癌细胞在其中成长或死亡的肿瘤微环境^[5]。相反的,这种关系是双向的,也可以通过调节肠道菌群来达到预防以及治疗肿瘤的目的。论文主要针对肠道微生物与肿瘤的发生发展、治疗疗效相关性进行讨论,以寻找微生物群在肿瘤诊断、治疗和预防等方面的潜在价值。

2 肠道微生物与恶性肿瘤的发生发展

2.1 肠道微生物与肺癌的关系

肠道和肺部的菌群或其代谢物通过淋巴和血液循环相互转移,形成肠-肺轴,人类肺部和肠道的微生物群在结构水平上是相似的^[6]。短链脂肪酸是肠道菌群的代谢物,可以通过多种方式调节宿主免疫系统,如参与分子信号传导、能

【作者简介】施丽娜(1995-),女,中国青海西宁人,在读硕士,从事肿瘤外科研究。

量代谢和维持肠道的完整性和免疫系统的稳态等,除了短链脂肪酸外,胃肠道中的某些益生菌合成的细菌素可作为信号肽调节宿主的免疫功能^[7]。

有研究表明,在肺癌患者与正常人群之间、不同病理类型肺癌患者之间、不同年龄及不同性别的肺癌患者之间肠道微生物群及其代谢产物同样存在显著差异。也就是说,可以将肠道微生物群及其代谢物作为辅助肺癌诊断的潜在生物标记,如可用克雷伯菌和链球菌的相对丰度来区别食管鳞癌;肺癌患者筛查可选用嗜血杆菌绝对丰度^[8]。罗伊氏乳杆菌在肿瘤生长和转移中发挥重要作用,在于其能够诱导CD4⁺淋巴细胞、中性粒细胞发出直接信号,促进肿瘤细胞的增殖;TNF- α 能够调节肺癌的增殖,甚至促进肺癌转移,而粪肠球菌可以分别通过刺激瘤内髓系细胞、巨噬细胞增加TNF的产生^[9]。这说明肺癌的出现扰乱了宿主的肠道菌群稳态,而与肺癌的发生和进展密切相关的人体宿主炎症、免疫反应等也都是由菌群调节的。

2.2 肠道微生物与胃肠道肿瘤的关系

胃癌的发生一般被认为与炎症密切相关,幽门螺杆菌可刺激免疫反应和炎症,调节许多信号通路,并诱发胃酸缺乏、上皮萎缩和发育不良^[10]。幽门螺杆菌的关键毒力因子是癌蛋白毒素相关基因A(CagA)和空泡毒素A(VacA),Cag菌株感染可显著增加罹患胃癌的风险,Cag菌株的侵袭会致使含有ERK/MAPK、PI3K/Akt、NF- κ B、Wnt/ β -catenin、Ras以及STAT3的致癌通路活性上调,诱导P53突变的肿瘤抑制通路失活^[11]。VacA可以上调对细胞生长和分化至关重要的Wnt/ β -catenin信号通路,引起细胞空泡化并诱导人源性胃上皮细胞内的自噬^[12]。有研究表明,幽门螺杆菌加速了胃肠道上皮内瘤变的发生和进展,并在血清和局部胃组织中表现出严重的炎症^[13]。慢性幽门螺杆菌的感染能够减少胃酸的分泌,促进恶性转化^[14]。此外,有研究已经证实,乳酸菌可以将硝酸盐还原为亚硝酸盐,从而促进突变、血管生成、原癌基因表达并抑制细胞凋亡,当乳酸菌生长在萎缩性胃黏膜上时,具有诱导免疫耐受的能力,有利于其他重要致病病原体的定植^[15]。

结直肠癌的发生与肠道微生物直接相关。镰刀菌是结直肠癌中常见的细菌种类之一,通过成纤维细胞活化蛋白2与TIGIT结合,抑制NK细胞对肿瘤细胞的细胞毒性和T细胞活性,并保护肿瘤细胞免受免疫细胞的攻击,成纤维细胞活化蛋白2还可以与结直肠癌细胞表面的半乳糖胺结合,促进结直肠癌的发生和转移^[16]。此外,镰刀菌核特异性梭杆菌粘附素A(FadA)能与E-钙粘蛋白结合,促进细胞内膜联蛋白A1表达,从而激活 β -连环蛋白通路,促进结直肠癌细胞增殖。大肠杆菌可以通过激活巨噬细胞中的P38MAPK通路上调COX-2表达来促进结直肠癌的发生和发展^[17]。研究表明,脆弱拟杆菌可通过脆弱拟杆菌毒素激活结肠上皮细胞中的Stat3通路,导致髓样细胞在远端结肠积

聚,导致癌症,脆弱拟杆菌毒素还可以上调结肠上皮细胞中精胺氧化酶的产生,精胺氧化酶与肿瘤发生直接相关^[18]。

2.3 肠道微生物与宫颈癌的关系

宫颈粘膜中高危人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染与大多数宫颈癌的发生密切相关。阴道菌群失衡与HPV感染和宫颈上皮内病变密切相关,雌激素的分泌和代谢受到肠道微生物的极大影响,这就形成了雌激素诱导的肠道-阴道轴,微生物群多样性的改变可能会影响雌激素的代谢方式,阴道上皮中糖原的产生和分泌由雌激素诱导,致使游离糖原的水平升高,从而影响阴道微生物群的组成^[19]。此外,梭杆菌属通过其FadA粘附素调节E-钙粘蛋白/ β -连环蛋白信号传导,从而改变肿瘤免疫微环境,进而促进结直肠癌的发生^[20]。大肠杆菌等多种肠道菌群表面的脂多糖可以使宫颈上皮细胞中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达增强,从而诱导炎症的发生,促进宫颈上皮细胞癌变^[21]。

有研究表明,宫颈癌患者肠道菌群中的变形杆菌比例显著升高,而厚壁菌的丰度相对较低,同时通过线性判别分析效应值表明变形菌门和副杆菌属、志贺菌和罗斯菌可能是宫颈癌新的潜在生物标志物^[22]。还有学者对宫颈癌患者和健康对照者的粪便微生物组进行了比较,结果表明宫颈癌组中普氏菌、卟啉单胞菌和小杆菌的含量显著增加^[23]。由此也可以推断,肠道微生物组可以通过MAMP介导的炎症反应和toll样受体的激活来影响宫颈癌的发展。

肠道微生物群产生的熊去氧胆酸等代谢产物可以通过3种主要机制触发宫颈癌细胞系的凋亡从而起到对宫颈癌的保护作用:①c-jun氨基末端激酶/转录因子激活蛋白-1信号通路的激活;②核因子激活的B细胞的k-轻链增强(NF- κ B)的调节;③促凋亡基因如Bax的激活。由此可见,肠道微生物群在妇科肿瘤的致癌机制中的关键作用是明显的。

3 肠道微生物与恶性肿瘤的预后

除了在致病作用中起着重要作用外,肠道微生物组成在影响宿主对肿瘤治疗的反应方面也起着重要作用。治疗诱导的肠道微生物组变化也在加剧急性和慢性毒性方面起到一定的作用,几乎所有的癌症药物都会引起一定程度的微生物破坏。癌症治疗后发生的肠道微生物组的特定变化是药物特异性的,这些症状与相关代谢组的功能缺陷同时发生。有研究表明,短链脂肪酸是肠上皮细胞的重要能量来源,同时还酸化环境以控制病原体的扩张,罹患癌症后包括丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐在内的有益短链脂肪酸会丢失。因此,短链脂肪酸的丢失会导致肠道屏障功能障碍,并增加细菌易位和脓毒症的风险。肠道微生物组丰富度和多样性的降低与胃肠道毒性有关。例如,化疗后出现胃肠道毒性的患者表现出放线杆菌和布拉蒂亚杆菌的丰度显著降低。

有研究表明,予以患者嗜酸乳杆菌和双歧杆菌可以改

变患者的肠道微生物组成，益生菌会增加产丁酸盐细菌的丰度，同时也可以降低肿瘤相关属的丰度，不仅可以改变肠道微生物组成，还可以抑制癌症进展。Riehl 等人的一项研究阐述了乳杆菌 GG (LGG) 放射防护的机制，实验结果表明，LGG 释放脂磷壁酸 (LTA) 与巨噬细胞上的 TLR2 结合，促进趋化因子 CXCL12 释放，CXCL12 反过来与表达间充质干细胞的环氧合酶-2 上的 CXCR4 结合产生前列腺素 E₂，保护上皮干细胞免受辐射诱导的凋亡。

4 总结与展望

随着测序技术的进步和强大计算工具的发展，研究方式已从基于关联的方法转变为基于机制的方法，让我们了解到了肠道微生物群在癌症中的作用。探究肠道微生物与癌症之间的因果关系，及其潜在的影响机制，已经成为当前研究的焦点问题。我们已经意识到肠道菌群在功能上与人类密切相关，在人类健康和疾病中发挥着重要而独特的作用。试图调节肠道微生物，其目标是多方面的，从调节人体新陈代谢、免疫和炎症反应，到预防致癌、抑制癌症进展和提高个人癌症治疗的疗效。基于对肠道菌群的研究，人们也在探索新的治疗靶点，致使肠道菌群能够与化疗药物和免疫治疗药物发挥协同作用，甚至利用人类肠道菌群做到诊断、预测和预后癌症生物标志物。肠道微生物组及其与宿主、抗癌药物和其他外源性因素的相互作用的综合分析对于改善癌症患者的预后至关重要。

参考文献

[1] Chase D, Goulder A, Zenhausem F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment[J]. *Gynecol Oncol*, 2015,138(1):190-200.

[2] Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe?[J]. *Gut*, 2020,69(10):1867-1876.

[3] Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer[J]. *Nat Med*, 2022,28(4):690-703.

[4] Ye X, Wang A, Lin W, et al. The Role of Intestinal Flora in Anti-Tumor Antibiotic Therapy[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022,27(10):281.

[5] Baffy G. Gut Microbiota and Cancer of the Host: Colliding Interests[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020,1219:93-107.

[6] Trivedi R, Barve K. Gut microbiome a promising target for management of respiratory diseases[J]. *Biochem J*, 2020,477(14):2679-2696.

[7] Dobson A, Cotter PD, Ross RP, et al. Bacteriocin production: a probiotic trait?[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2012,78(1):1-6.

[8] Shen W, Tang D, Deng Y, et al. Association of gut microbiomes with lung and esophageal cancer: a pilot study[J]. *World J Microbiol Biotechnol*. 2021,37(8):128.

[9] Wang S, Liu K, Seneviratne CJ, et al. Lipoteichoic acid from an

Enterococcus faecalis clinical strain promotes TNF- α expression through the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways in differentiated THP-1 macrophages[J]. *Biomed Rep*, 2015,3(5):697-702.

[10] 焦倩倩,朱继伟,潘磊.肠道菌群与肺癌相关研究进展[J].*现代肿瘤医学*,2024,32(3):569-576.

[11] Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer: Updates[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016,8(2):147-158.

[12] Yahiro K, Akazawa Y, Nakano M, et al. *Helicobacter pylori* VacA induces apoptosis by accumulation of connexin 43 in autophagic vesicles via a Rac1/ERK-dependent pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2015,1:15035.

[13] Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status[J]. *ISME J*, 2011,5(4):574-579.

[14] Vinasco K, Mitchell HM, Kaakoush NO, et al. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019,1872(2):188309.

[15] San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect[J]. *Carcinogenesis*, 2017,38(2):119-133.

[16] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017,358(6369):1443-1448.

[17] Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1[J]. *EMBO Rep*, 2019,20(4):e47638.

[18] Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*[J]. *Nature*. 2020,580(7802):269-273.

[19] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications[J]. *Maturitas*, 2017,103:45-53.

[20] You L, Cui H, Zhao F, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE axis suppressed the lipopolysaccharide (LPS)-induced vicious transformation of cervical epithelial cells[J]. *Bioengineered*, 2021,12(1):4995-5003.

[21] Chang L, Qiu L, Lei N, et al. Characterization of fecal microbiota in cervical cancer patients associated with tumor stage and prognosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023,13:1145950.

[22] Wang Z, Wang Q, Zhao J, et al. Altered diversity and composition of the gut microbiome in patients with cervical cancer[J]. *AMB Express*, 2019 Mar 23,9(1):40.

[23] Sims TT, Colbert LE, Zheng J, et al. Gut microbial diversity and genus-level differences identified in cervical cancer patients versus healthy controls[J]. *Gynecol Oncol*, 2019 Nov,155(2):237-244.