

# 肠道菌群与结直肠癌发生发展的关系

何杨婷, 刘 莉\*

华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(武汉 430030)



**【摘要】**结直肠癌是全球主要的恶性肿瘤之一。受到生活方式西化的影响,我国的结直肠癌发病和死亡呈上升趋势。肠道菌群是肠道内一个庞大的微生物群体,以细菌为主。肠道菌群与宿主相互作用,共同维护人体健康。当体内外因素发生改变时,肠道菌群发生变化,导致结直肠癌的发生。随着研究深入,越来越多证据表明肠道菌群与结直肠癌发生发展密切相关。其中,流行病学测序数据全面揭示了结直肠癌患者的肠道菌群特征以及肠道菌群作为结直肠癌诊断标志物的潜能,而动物实验则明确了包括具核梭杆菌在内的多种肠道菌群的致癌机制。本文通过结合国内外最新研究进展,对肠道菌群与结直肠癌发生发展的关系作一综述,为进一步推动结直肠癌相关研究和肠道菌群在结直肠癌防治中的临床应用提供思路。

**【关键词】**结直肠癌; 肠道菌群; 标志物; 毒力因子; 炎症

## Relationship between the gut microbiome and the development of colorectal cancer

Yang-Ting HE, Li LIU\*

*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China*

*\*Corresponding author: Li LIU, E-mail: liul2012@hust.edu.cn*

**【Abstract】**Colorectal cancer (CRC) is one of the leading cancers in the world. With the influence of westernized lifestyle, the morbidity and mortality of CRC are on the rise in China. Gut microbiome comprises a large community of microorganisms in the intestinal tract, mainly bacteria and interacts with host to maintain human health. Change of many external and internal factors could reshape the structure of gut microbiome, which leads to the occurrence of CRC. More and more studies have shown that gut microbiome is closely related to the development of CRC. Among them, epidemiological sequencing data comprehensively revealed the characteristics of gut microbiome in CRC patients and potential of gut microbiome as a diagnostic marker for CRC, while animal experiments identified the carcinogenic mechanisms of various gut microbiome including *Fusobacterium nucleatum*. In this paper, we reviewed the relationship between gut microbiome and the occurrence and progress of CRC by combining the latest research results home and abroad, so as to provide ideas for further research on CRC and promote the clinical application of gut

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.06.07

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81302491); 湖北省技术创新专项重大项目(2019ACA135); 湖北省卫生计生科研项目青年人才项目(WJ2019Q027)

\* 通信作者: 刘莉, 副教授, 博士研究生导师, E-mail: liul2012@hust.edu.cn

microbiome in prevention and treatment.

**【Keywords】** Colorectal cancer; Gut microbiome; Biomarker; Virulence factor; Inflammation

结直肠癌 (Colorectal cancers, CRC) 是人类主要的恶性肿瘤之一, 是全球主要的疾病负担之一。在中国, 日益西化的生活方式导致了 CRC 发病和死亡率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。2015 年中国 CRC 发病率为 376.3/100 000, 死亡率为 191/100 000<sup>[2]</sup>。CRC 的遗传率为 12%–35%<sup>[3]</sup>, 其发病在很大程度上受到环境因素的影响, 目前已知的环境危险因素包括肥胖、低体力活动、不良饮食 (如高红肉和加工肉、低纤维、低全麦和低钙)、酒精和吸烟等, 非甾体类抗炎药物是保护因素<sup>[4]</sup>。肠道微生物是寄居在人体肠道内的庞大、复杂的微生物群落, 包括细菌、真菌、病毒以及古生菌, 其中, 细菌数量远超于其他, 因此习惯上称为肠道菌群。正常肠道菌群以厌氧菌为主, 包含 500–1 000 个种, 在门水平上大部分为厚壁菌门和拟杆菌门<sup>[5]</sup>。人类结肠中约有  $3.9 \times 10^{13}$  个微生物, 与人体细胞数量相当, 总重量约为 0.2 kg<sup>[6]</sup>。近年来, 随着研究的深入, 肠道菌群在 CRC 发生发展中的作用越来越受到重视。

## 1 肠道菌群的生理功能及影响因素

### 1.1 肠道菌群的生理功能

肠道和肠道菌群为互利共生的关系, 肠道为菌群提供了赖以生存的环境和物质基础, 而肠道菌群在维持肠道正常的结构和功能中发挥着重要的作用。肠道菌群的正常生理功能包括: 影响肠道发育和形态变化; 维持肠粘膜屏障功能; 影响血管系统重塑; 调控细胞周期; 编码各种代谢酶, 影响宿主代谢, 如促进难消化的多糖分解和必需维生素产生; 调节肠道免疫等<sup>[5]</sup>。

### 1.2 肠道菌群的影响因素

肠道菌群与宿主在相互适应的过程中, 肠道菌群、宿主和肠道微环境之间达到一种动态平衡。当外界因素发生变化时, 肠道菌群随之发生改变, 最终导致 CRC。影响肠道菌群的因素包括:

(1) 年龄。肠道菌群多样性在儿童期逐渐增加, 而在青少年和成年期保持相对的稳定。肠道菌群组成变化也有一定规律, 如随着年龄增长, 双歧杆菌、乳酸杆菌和粪杆菌等相对降低, 而厌氧菌的丰度相对升高<sup>[7]</sup>。

(2) 地域。不同地域的人群间存在显著不同的肠道菌群特征, 这可能归因为不同的饮食结构。研究表明, 非洲儿童厚壁菌门和肠杆菌门相对缺失, 粪便中纤维代谢产物短链脂肪酸含量增高, 而意大利儿童饱和脂肪酸和动物蛋白摄入较多, 拟杆菌门增加<sup>[8]</sup>。

(3) 饮食。不同的饮食结构塑造出具有显著差异的肠道菌群群落结构, 如高纤维饮食可增加肠道中乳酸杆菌及双歧杆菌的含量, 而高脂饮食则有利于耐胆汁的微生物生长<sup>[9–10]</sup>。

(4) 运动。运动可调节肠道菌群。研究发现, 橄榄球运动者相对于久坐受试者, 肠道菌群多样性和艾克曼菌的丰度显著增加<sup>[11]</sup>。

(5) 抗生素。抗生素能干扰肠道菌群的生长, 肠道菌群则可通过耐药基因抵抗其作用。研究表明, 健康成年人在接受 4 天美罗培南、庆大霉素和万古霉素混合干预后, 肠杆菌、粪肠球菌和具核梭杆菌等大量繁殖, 而双歧杆菌和产丁酸菌明显降低。这些变化在约 1.5 个月时大致恢复到基线水平<sup>[12]</sup>。

(6) 营养代谢障碍等。高血压、糖尿病等营养代谢性疾病患者肠道菌群发生明显改变<sup>[13]</sup>。

## 2 结直肠癌的肠道菌群特征及诊断相关标志物

### 2.1 结直肠癌的肠道菌群特征

越来越多流行病学证据表明肠道菌群失调与 CRC 发生密切相关。肠道菌群失调主要表现为微生物总体结构、种类的变化, 有益菌减少和致病菌增加<sup>[14]</sup>。早期通过对粪便进行培养, 研究者发现 CRC 高危人群和低危人群肠道菌群组成不同<sup>[15]</sup>。大量 16S 研究

和宏基因组研究发现相较于健康对照, CRC 患者的粪便和粘膜样本中肠道菌群多样性增加, 脆弱拟杆菌、粪肠球菌、大肠埃希菌、具核梭杆菌、消化道链球菌、卟啉单胞菌和微小单胞菌等显著上升, 而罗斯氏菌、粪杆菌、丁酸梭菌和双歧杆菌等显著下降, 且上升的多为口腔致病菌<sup>[16-23]</sup>。目前尚未发现在所有研究人群中均存在显著差异的 CRC 相关肠道菌群, 但具核梭杆菌在 CRC 中富集的现象可在较多的研究中观察到。对来自 7 个国家的 386 例病例和 382 例对照的宏基因组数据进行 meta 分析, 发现了在 CRC 中显著富集的 29 个核心物种, 包括梭杆菌、卟啉单胞菌、微单胞菌、消化道链球菌、孪生球菌、普氏菌和 Solobacterium 等<sup>[24]</sup>。CRC 肠道菌群特征还与结直肠癌的进展相关, 粪便中具核梭杆菌、共生梭菌的丰度在健康对照、腺瘤、早期癌症、进展期癌症中逐渐上升<sup>[25-26]</sup>。2019 年发表的一篇较大样本量的宏基因组和代谢组联合研究发现, 结直肠癌早期病变可能有一些独特的微生物特征, 如 *Atopobium parvulum* 仅在低级别发育不良的结直肠多发腺瘤患者粪便中显著升高<sup>[27]</sup>。既往研究也揭示了真菌和病毒在 CRC 中的特征, 如 CRC 中噬菌体丰度增加<sup>[28]</sup>, 真菌 *Malasseziomycetes* 显著富集。

## 2.2 结直肠癌诊断相关菌群标志物

已有多项研究证实了多种肠道菌群标志物对 CRC 的诊断潜能。Yu 等的研究在香港人群中发现了 20 种 CRC 微生物基因标志物, 在丹麦队列中验证了其中的四种, 在法国和澳大利亚人群中这四种标志物具有较高的预测精度, 受试者特征曲线下面积 (Areas under the receiver-operating curve, AUC) 分别为 0.72 和 0.77。用 qPCR 定量精简的两种标志物包括具核梭杆菌的丁酰辅酶 A 脱氢酶基因和微小单胞菌的 RNA 聚合酶  $\beta$  亚单位基因能实现 0.84 的预测精度<sup>[22]</sup>。2019 年发表的两篇宏基因组 meta 分析显示, 多种肠道菌群标志物区分 CRC 和健康对照时具有较高的预测精度, 除了一个非深度测序集外, 留一法验证的 AUC 均大于等于 0.8<sup>[24,29]</sup>, 其中具核梭杆菌具有较强的区分效应。病毒

和真菌预测 CRC 的能力也在既往研究中得到证实, AUC 分别为 0.80 和 0.93<sup>[28,30]</sup>。

无论是单独使用 qPCR 测定的具核梭杆菌作为 CRC 标志物<sup>[26]</sup>, 还是与梭状芽胞杆菌<sup>[25]</sup>、哈氏梭菌<sup>[31]</sup> 和大肠杆菌<sup>[32]</sup> 等组合, 均具有较高的 CRC 预测潜能。具核梭杆菌及梭状芽胞杆菌等还能提高粪便免疫化学测试的灵敏度和特异度, 增强其诊断性能<sup>[26,31]</sup>。

## 3 肠道菌群参与结直肠癌发生发展的机制

当体内环境发生变化时, 肠道菌群出现失调, 益生菌减少, 致病菌大量繁殖, 通过各种机制影响 CRC 发生发展。

### 3.1 毒力因子直接损伤致癌机制

部分致病菌可通过产生毒力因子发挥致癌作用。肠道菌群产生的毒力因子主要包括两类, 一类为具有基因毒性的基因毒素, 可直接造成 DNA 损伤和染色体不稳定性, 或降低 DNA 的修复能力使突变累积最终导致细胞生长失调、肿瘤形成; 另一类为具有侵袭性的其他毒力因子, 在破坏肠上皮黏膜屏障的同时, 还可通过调节基因表达, 诱导上皮细胞增殖和恶性转化。研究发现, 含有 pks 岛的大肠杆菌能编码聚酮肽基因毒素, 从而诱导 DNA 双链断裂、染色体畸变和细胞周期阻滞<sup>[33]</sup>。某些革兰阴性菌如大肠杆菌、空肠弯曲菌等产生的细胞致死性肿胀毒素与哺乳动物脱氧核苷酸酶同源, 可引起突变频率增加、染色体畸变累积和锚定非依赖生长加强<sup>[34]</sup>。产毒素的脆弱拟杆菌分泌一种依赖锌的金属蛋白酶毒素, 能裂解 E-钙粘素, 增加肠上皮细胞的通透性, 引起细菌移位, 并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增加染色体不稳定性<sup>[35]</sup>。具核梭杆菌产生的 FadA 黏附素可与 E-钙粘素结合, 调控细菌粘附和侵入上皮细胞, 并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导 CRC 细胞增殖<sup>[36]</sup>。此外, 肠道菌群还可促进宿主产生活性氧和活性氮, 引起 DNA 损伤<sup>[37]</sup>。

### 3.2 慢性炎症致癌机制

慢性炎症是 CRC 重要的危险因素<sup>[38]</sup>。肠道菌群介导结直肠发生慢性炎症, 募集炎症细胞, 释放多种炎症因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、

IL6、IL11、IL17、IL21、IL22、IL23、IL10和GF- $\beta$ 等,涉及通路包括NF- $\kappa$ B、ERK和STAT3等<sup>[39]</sup>。炎症因子通过直接作用于肠道上皮引起反复损伤和再生;进一步放大炎症;促进肠道具有基因毒性的微生物生长;产生氧化应激等导致肠道上皮DNA损伤累积,最终形成肿瘤<sup>[40]</sup>。当肠道上皮表面屏障被破坏时,侵袭性共生菌进入肿瘤间质,与肿瘤中浸润的髓细胞表面的Toll样受体结合,激活MyD88介导的炎症因子,主要为IL-23,IL-23则进一步激活IL-17A、IL-6和IL-22从而促进CRC发展<sup>[41]</sup>。机会致病菌则可通过分泌毒力因子或趋化因子直接诱发炎症,如脆弱拟杆菌通过分泌外泌体样颗粒:CCL20和前列腺素E2,激活STAT3信号通路,募集Th17细胞并促进其增殖,进一步诱导产生IL-17A及相关炎症因子,加速肠癌发生<sup>[42]</sup>;具核梭杆菌产生的FadA黏附素可通过激活 $\beta$ -catenin通路激活nuclear factor- $\kappa$ B,诱导炎症基因表达,刺激肿瘤细胞生长<sup>[43]</sup>。同时,具核梭杆菌的蛋白Fap2能与免疫抑制性受体TIGIT结合,抑制T细胞激活及NK细胞对肿瘤的清除<sup>[44]</sup>。致病菌偶发感染也可通过慢性炎症致癌,如沙门氏菌通过分泌AvrA蛋白,激活STAT3通路致癌<sup>[45]</sup>。事实上,也有一些有益菌通过慢性炎症机制抑制肿瘤发展,如乳酸双歧杆菌可通过下调IL-1 $\beta$ 、LPS和TNF- $\alpha$ 抑制NF- $\kappa$ B通路激活从而抑制结直肠癌<sup>[46]</sup>。肠道菌群影响炎症细胞的分布以及炎症因子的表达和分泌,而肠道的炎性环境又反向作用于肠道菌群,改变肠道菌群组成、加剧肠道菌群失调。两者相互影响,共同作用于肠道上皮,调节其生长和增殖。

### 3.3 调节肠道代谢产物间接致癌机制

肠道微生物参与肠道物质的合成和分解代谢,尤其是食物和药物的代谢,调节代谢产物包括高脂饮食产生的次级胆汁酸、碳水化合物和植物化学物质产生的短链脂肪酸以及 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶等的水平,进而通过调节DNA损伤、炎症水平、凋亡水平以及致癌物活性等途径影响结直肠癌发生发展。短链脂肪酸,包括丙酸盐和丁酸盐等,是瘤胃球

菌、罗斯氏菌和梭菌等发酵难消化的碳水化合物如纤维、抗性淀粉产生的一类主要代谢物。短链脂肪酸可抑制结肠细胞和免疫细胞中的组蛋白脱乙酰基酶,促进蛋白高乙酰化,下调促炎因子,诱发CRC细胞凋亡<sup>[47]</sup>。肠肝循环中不被吸收的胆汁酸在大肠被含有胆盐水解酶的菌群(如梭状芽孢杆菌)转化成次级胆汁酸,包括脱氧胆酸和石胆酸<sup>[48]</sup>。实验证明,喂食小鼠次级胆汁酸,炎症损伤和肿瘤形成会极大增加<sup>[49]</sup>,相关机制包括刺激活性氧和活性氮产生、诱导DNA损伤、引起突变及凋亡耐受等<sup>[50]</sup>。 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶是一种广泛存在的糖苷类水解酶。肠道中脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌等产生的高活性 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶,可参与外源性致癌物的转化,使其致癌活性增高、停留时间延长<sup>[51]</sup>。相反,肠道的益生菌如乳酸菌和双歧杆菌等可通过降低 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的活性发挥抗癌作用<sup>[52]</sup>。肠道菌群可通过分解蛋白质产生硫化物、氨和亚硝酸等代谢物致癌<sup>[53]</sup>。

## 4 肠道菌群与结直肠癌治疗

研究发现,肠道菌群可影响多种化疗药和免疫治疗阻断剂的抗癌效果,包括环磷酰胺、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、抗PD-L1和抗CLTA等<sup>[54-55]</sup>。化疗后复发的患者癌组织中显著富集的具核梭杆菌与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的耐药相关<sup>[54]</sup>。肠道菌群可通过 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶引起伊利替康化疗的不良反应用<sup>[56]</sup>。无论是在小鼠模型中还是临床试验中口服益生菌可减轻伊利替康引起的肠道黏膜炎和腹泻<sup>[57-58]</sup>。

## 5 结语

过去十多年来关于肠道菌群和CRC的广泛研究明确了肠道菌群在CRC发生发展中的重要地位,为肠道菌群在CRC诊断、治疗和预防中的应用提供了理论基础。然而,当前研究仍然存在一些不足,真正将肠道菌群用于临床实践仍面临着一些挑战。目前研究多集中于单个肠道细菌,而细菌与细菌、细菌与真菌和病毒以及肠道菌群与环境因素之间存在复杂的相互作用网络,需要进一步探索。肠道菌群对CRC有一定的诊断潜能,

但如何确定最佳标志物组合方式和阈值, 开发出一种可负担、便捷的筛查试验尚未得到解决。动物实验证明了靶向针对某些致病菌如大肠杆菌毒力因子 FimH 的拮抗剂<sup>[59]</sup>、益生菌<sup>[60]</sup>以及粪便菌群移植<sup>[38]</sup>等治疗方式对肠道菌群的调节作用及对CRC的抑制作用, 但仍需多中心、大样本的人群干预试验证明其临床效益, 且接受度和安全性也是不可忽视的问题。随着CRC基因组学、代谢组学和免疫学的更多突破, 肠道菌群与CRC的研究将可能进入一个新的时代。

### 参考文献

- 1 Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychkovsky BL, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(5): 489-538. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70029-4.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- 3 Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8.
- 4 Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 713-732. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8.
- 5 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238. DOI: 10.1038/nrmicro2974.
- 6 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. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- 7 Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome[J]. *Microbiome*, 2015, 3(1): 36. DOI: 10.1186/s40168-015-0101-x.
- 8 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *PNAS*, 2010, 107(33): 14691-14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- 9 So D, Whelan K, Rossi M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(6): 965-983. DOI: 10.1093/ajcn/nqy041.
- 10 David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563. DOI: 10.1038/nature12820.
- 11 Barton W, Penney NC. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level[J]. 2018, 67(4): 625-633. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
- 12 Pallega A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure[J]. 2018, 3(11): 1255-1265. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9.
- 13 Fassarella M, Blaak EE, Penders J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health[J/OL]. (2020-10-13)[Access on 2020-10-20]. <https://gut.bmj.com/content/early/2020/10/13/gutjnl-2020-321747>.
- 14 Nakatsu G, Li X, Zhou H, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8727. DOI: 10.1038/ncomms9727.
- 15 Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61(9): 3202-3207. DOI: 10.1128/AEM.61.9.3202-3207.1995.
- 16 Chen W, Liu F, Ling Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39743. DOI: 10.1371/journal.pone.0039743.
- 17 Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. *ISME J*, 2012, 6(2): 320-329. DOI: 10.1038/ismej.2011.109.
- 18 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. DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9.
- 19 Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, et al. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(11): 1112-1121. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129.
- 20 Drewes JL, White JR, Dejea CM, et al. High-resolution bacterial 16S rRNA gene profile meta-analysis and biofilm status reveal common colorectal cancer consortia[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2017, 3: 34. DOI: 10.1038/s41522-017-0040-3.
- 21 Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6528. DOI: 10.1038/ncomms7528.
- 22 Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 70-78. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309800.

- 23 Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer[J]. *Mol Syst Biol*, 2014, 10(11): 766. DOI: 10.15252/msb.20145645.
- 24 Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 679–689. DOI: 10.1038/s41591-019-0406-6.
- 25 Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. Fecal *Clostridium* symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies[J]. *EBioMedicine*, 2017, 25: 32–40. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005.
- 26 Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia[J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1441–1448. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312766.
- 27 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 968–976. DOI: 10.1038/s41591-019-0458-7.
- 28 Nakatsu G, Zhou H, Wu WKK, et al. Alterations in Enteric Virome Are Associated With Colorectal Cancer and Survival Outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 529–541. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.018.
- 29 Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 667–678. DOI: 10.1038/s41591-019-0405-7.
- 30 Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2019, 68(4): 654–662. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317178.
- 31 Liang Q, Chiu J, Chen Y, et al. Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Noninvasive Diagnosis of Colorectal Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 2061–2070. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1599.
- 32 Eklöf V, Löfgren-Burström A, Zingmark C, et al. Cancer-associated fecal microbial markers in colorectal cancer detection[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(12): 2528–2536. DOI: 10.1002/ijc.31011.
- 33 Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells[J]. *Science*, 2006, 313(5788): 848–851. DOI: 10.1126/science.1127059.
- 34 He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, et al. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 289–300. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317200.
- 35 Wu S, Morin PJ, Maouyo D, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(2): 392–400. DOI: 10.1053/gast.2003.50047.
- 36 Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- 37 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883–899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- 38 Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of Fecal Samples From Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1621–1633.e1626. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.022.
- 39 Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer[J]. *Semin Immunol*, 2017, 32: 43–53. DOI: 10.1016/j.smim.2017.09.006.
- 40 Arthur JC, Gharaibeh RZ, Mühlbauer M, et al. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4724. DOI: 10.1038/ncomms5724.
- 41 Grivennikov 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. DOI: 10.1038/nature11465.
- 42 Deng Z, Mu J, Tseng M, et al. Enterobacteria-secreted particles induce production of exosome-like S1P-containing particles by intestinal epithelium to drive Th17-mediated tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6956. DOI: 10.1038/ncomms7956.
- 43 Yang Y, Weng W, Peng J, et al. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- $\kappa$ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851–866. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018.
- 44 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. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.010.
- 45 Lu R, Wu S, Zhang YG, et al. *Salmonella* Protein AvrA Activates the STAT3 Signaling Pathway in Colon Cancer[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(5): 307–316. DOI: 10.1016/j.neo.2016.04.001.
- 46 Kim SW, Kim HM, Yang KM, et al. *Bifidobacterium lactis* inhibits NF- $\kappa$ B in intestinal epithelial cells and

- prevents acute colitis and colitis-associated colon cancer in mice[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9): 1514–1525. DOI: 10.1002/ibd.21262.
- 47 Chang PV, Hao L, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(6): 2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
- 48 de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657–669. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
- 49 Saracut C, Molnar C, Russu C, et al. Secondary bile acids effects in colon pathology. Experimental mice study[J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(9): 624–631. DOI: 10.1590/S0102-865020150090000007.
- 50 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27): 3329–3340. DOI: 10.3748/wjg.15.3329.
- 51 Li Y, Zhang X, Wang L, et al. Distribution and gene mutation of enteric flora carrying  $\beta$ -glucuronidase among patients with colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5310–5316.
- 52 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. DOI: 10.1093/jnci/73.3.689.
- 53 Lin C, Cai X, Zhang J, et al. Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer[J]. *Digestion*, 2019, 100(1): 72–78. DOI: 10.1159/000494052.
- 54 Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356–365. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.20.
- 55 Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 570–580. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.
- 56 Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548–563. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
- 57 Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, et al. Amelioration of chemotherapy-induced intestinal mucositis by orally administered probiotics in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138746. DOI: 10.1371/journal.pone.0138746.
- 58 Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrejalova I, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(3): 356–362. DOI: 10.1016/j.ctim.2015.03.008.
- 59 Yan X, Sivignon A, Yamakawa N, et al. Glycopolymers as antiadhesives of *E.coli* strains inducing inflammatory bowel diseases[J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(6): 1827–1836. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b00413.
- 60 Chen ZF, Ai LY, Wang JL, et al. Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis[J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(9): 1433–1445. DOI: 10.2217/fmb.15.66.

收稿日期: 2020年6月26日 修回日期: 2020年10月30日

本文编辑: 桂裕亮 杨智华