

· 综 述 ·

肠道菌群失调对结直肠癌发生的影响

郑晴晴¹, 徐艳丽¹, 常 英^{1*}, 胡 承²

(上海交通大学附属第六人民医院: ¹消化内镜室, ²内分泌与代谢科, 上海 200233)

【摘 要】结直肠癌是世界常见的肿瘤之一, 其发病率有逐年增长趋势, 对人类健康危害很大。目前, 大量研究表明肠道菌群失调在结直肠癌发生中可能起到重要作用。肠道菌群失调可通过引起肠道上皮细胞基因改变、肠道炎症反应、肠道微环境紊乱等机制促使肿瘤发生。诸多研究发现一部分特定微生物如球形梭菌、牛链球菌生物型 I 型、产肠毒素脆弱拟杆菌、侵袭性大肠杆菌、人乳头状瘤病毒等在结直肠癌的发生中可能起到非常重要的作用。本文就肠道菌群在结直肠癌发生中的影响及具体机制进行综述。

【关键词】肠道菌群; 菌群失调; 结直肠癌; 机制

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000128

Influence of intestinal dysbacteriosis on pathogenesis of colorectal cancer

ZHENG Qing-Qing¹, XU Yan-Li¹, CHANG Ying^{1*}, HU Cheng²

(¹Department of Digestive Endoscopy, ²Department of Endocrinology and Metabolism, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Colorectal cancer, with increasing prevalence year by year, is one of the most common encountered cancers with great threaten to people's health. Recently, much evidence showed that the intestinal dysbacteriosis might play important roles in the pathogenesis of colorectal cancer through various various, including genetic changes in intestinal epithelial cells, inflammatory response of intestinal mucosa, and microenvironment disorder of intestinal tract. Many researches reported that some special microbiological species were found to be essential in the incidence of colorectal cancer, including *Clostridium coccooides*, *Streptococcus bovis* biotype I, Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF), invasive *Escherichia coli*, human papillomavirus (HPV), and so on. In this paper, we reviewed the great significance and specific mechanisms of intestinal microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer.

【Key words】 intestinal microbiota; dysbacteriosis; colorectal cancer; mechanism

This work was supported by the National Natural Science Foundation for Outstanding Young Scholars of China (81322010).

Corresponding author: CHANG Ying, E-mail: emulan@163.com

结直肠癌是世界常见的肿瘤之一, 流行病学统计资料显示全球结直肠癌发病率男性位于恶性肿瘤第四位, 女性位于第三位, 每年大约有100万新发病例, 发达国家的死亡率近33%, 且有逐年增长趋势, 对人类健康造成极大威胁^[1,2]。国外研究报道早期结直肠癌5年生存率达80%~90%, 而晚期结直肠癌5年生存率不到10%, 但只有近40%的患者能够在早期诊断出结直肠癌, 可见早期诊断及预防结直肠癌的重要性^[3,4]。结直肠癌的发生是遗传、环境、生活方式等诸多因素的综合结果。目前, 大量研究表明, 肠道菌群失调 (dysbacteriosis) 在结直肠癌发生中

可能起到重要作用, 且在早期阶段就已发生, 但具体机制尚不明确^[5]。本文就肠道菌群与结直肠癌发生的关系及具体机制进行综述。

1 肠道菌群与结直肠癌

人类肠道内大约含有1000种、 10^{14} 个细菌等微生物, 是人类真核细胞的10倍以上^[6]。肠道菌群与宿主形成共生关系, 能够参与完善肠道免疫系统、修复肠黏膜、增殖和分化上皮细胞、消化食物、降解毒性物质及抵御病原体等, 然而肠道菌群失调则可能会导致结直肠癌发生^[6-9]。

收稿日期: 2014-04-02; 修回日期: 2014-04-18

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年基金 (81322010)

通信作者: 常 英, E-mail: emulan@163.com

研究发现结直肠癌患者肠道菌群发生了明显变化。Sobhani等^[10]采用60例结直肠癌患者与119例正常人进行肠道菌群的病例对照研究,结果提示结直肠癌组与正常对照组相比,粪便中拟杆菌属-普雷沃菌(*Bacteroides-Prevotella*)明显增加。Chen等^[6]采用类似的设计,也证实了上述研究结果,还发现黏膜相关菌群也发生了明显变化。他们认为粪便内细菌可能通过共代谢或参与宿主代谢引起结直肠癌发生,而黏膜相关细菌可能通过与宿主直接作用促使其发生。而Scanlan等^[11]对结直肠癌、结直肠腺瘤患者及正常人群肠道菌群组成进行研究,结果发现结直肠腺瘤组与正常组相比菌群组成亦发生了明显变化,但结直肠腺瘤组与结直肠癌组相比菌群组成没有随着时间推移发生明显变化。

Uronis等^[12]进一步在动物模型中研究肠道菌群对结直肠癌发生的影响,他们将致癌剂氧化偶氮甲烷(AOM)暴露于正常有菌小鼠、IL10^{-/-}的易感有菌小鼠及易感无菌小鼠中,结果正常有菌小鼠20%发生了结直肠腺瘤,易感有菌小鼠62%发生了结直肠炎和结直肠癌,而且肿瘤呈多样性、分化程度直接与炎症分布、严重程度有关,易感无菌小鼠无1例肠道炎症和肿瘤。该实验提示肠道菌群在启动肿瘤的发生中可能起到了重要作用,且炎症促进了此过程的发生。Arthur等^[13]进行的实验表明肠道炎症能够特异性地促进侵袭性大肠杆菌(*pks⁺ E.coli*)的增殖,通过改变肠道菌群结构促进肠道肿瘤发生。可见,肠道菌群失调在导致结直肠癌的发生中可能起到了重要作用。

2 肠道菌群失调引起结直肠癌发生的主要机制

2.1 肠道菌群与肠道遗传学

肠道菌群失调能够引起肠黏膜上皮细胞遗传学变化。Kellermayer等^[14]曾用Toll-样受体2(TLR2)基因敲除小鼠研究菌群失调对肠道黏膜细胞遗传学的影响,结果发现肠道黏膜细胞中CpG位点、基因启动区及CTCF-结合位点出现异常甲基化,而且Ifit2、spon2、Fas、Anpep及Lgals2等免疫相关基因表达异常。DNA异常甲基化能够影响细胞循环、DNA修复、细胞凋亡、血管生成、细胞黏附及侵袭功能,导致细胞异常分化^[15]。同时,肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属、弯曲菌属等致病菌的大量增加可以引起肠道上皮细胞增殖和癌基因c-Myc表达^[7,16-17]。

2.2 肠道菌群与肠道炎症反应

肠道菌群失调能够诱发肠道炎症^[13],而炎症性肠病能够明显增加结直肠癌发生率^[14,18]。肠道炎症可刺激中性粒细胞等炎性细胞及IL-6, TNF- α , IL-23, IL-17等炎性介质释放导致肠黏膜上皮细胞基因突变、DNA损伤、DNA异常甲基化、端粒缩短、细胞衰老,同时增加肠黏膜渗透性,引起肠道微生物产物渗透到黏膜层,加重不正常免疫反应^[12,19-20]。炎性介质IL-17与结直肠癌发生关系密切。肠道菌群失调可通过TLR-MyD88依赖的信号途径上调肠道上皮细胞IL-17C的分泌,IL-17C则通过自分泌方式诱导Bcl-2和Bcl-xl分泌,促进细胞生存和肿瘤发生;同时,菌群失调亦可通过刺激IL-23和IL-1 β 分泌,诱导Th17细胞分泌IL-17A,引起细胞增殖^[20]。IL-17还能与TNF- α 协同刺激结直肠癌细胞有氧糖代谢和生长因子分泌促进结直肠癌细胞的生存和增殖^[21]。

2.3 肠道菌群与肠道代谢学

肠道菌群失调可以导致肠道代谢紊乱打破肠道微环境稳态。代谢组学显示结直肠癌患者癌组织微环境中葡萄糖和短链脂肪酸减少,特别是丁酸盐、乳酸、氨基酸、脂质及脂肪酸增加^[22]。丁酸盐能够导致多种肿瘤细胞凋亡,具有抑制结肠细胞硝胺和过氧化氢基因毒性的作用^[23-24]。丁酸盐可通过超活化p300介导的细胞外因子/连环蛋白信号途径促进结直肠癌细胞凋亡,丁酸盐还能够通过p21WAF1表达减少组蛋白H3乙酰化抑制结直肠癌发生^[25-26]。此外,结直肠癌患者肠道中细菌有毒产物明显增加^[7,27]。细菌有毒产物能刺激肠道黏膜发生炎症反应,诱导肠道上皮细胞增殖及癌基因c-Myc表达^[7],还能够将胆汁酸转化为致癌剂,产生硫化氢,活化偶氮还原酶,分泌亚硝基化合物和氧自由基,抑制解毒功能^[11]。

3 某些特异细菌对结直肠癌的影响

关于肠道菌群失调与结直肠癌发生关系的研究中,部分学者发现肠道菌群中某些特异细菌对结直肠癌的发生可能起到了非常重要的作用。关系较为密切的细菌分别表述如下。

3.1 梭菌属

梭菌属(*Clostridium*)是一种革兰阴性专性厌氧菌,通常存在于人类口腔中,是牙菌斑的主要成分,能够参与多种牙周疾病,人类肠道内梭菌属含量较少^[28]。多个实验报道结直肠癌患者肠道内梭菌属明显增加,与结直肠癌发生呈正相关^[6-7,3]。梭菌属具

有侵袭性和促进炎症反应的特点,能够引起肠道炎症^[28]。梭菌内有水解还原酶,可产生基因毒性物质,导致基因突变引起结直肠癌^[11]。同时,具核梭菌属与结直肠癌的淋巴转移呈正相关^[7]。但也有观点认为梭菌属可以促进丁酸盐产生,为肠道上皮细胞提供能量,抑制结直肠癌发生,所以梭菌属与结直肠癌的关系尚待进一步研究^[28]。

3.2 牛链球菌生物型 I

牛链球菌 (*Streptococcus bovis*) 是一种革兰阳性菌,分为牛链球菌生物型 I 和牛链球菌生物型 II 两种,存在于约10%的人类肠道内^[3,4]。自1951年起大量研究指出牛链球菌生物型 I 及其感染性心内膜炎与结直肠息肉及结直肠癌发生密切相关^[29],而且牛链球菌生物型 I 与结直肠息肉的关系比结直肠癌更明显^[4]。牛链球菌生物型 I 能释放蛋白,刺激炎症发生和使COX-2过度表达,COX-2能够抑制细胞凋亡,增加血管生成,在结直肠癌中COX-2经常处于高表达状态^[29]。牛链球菌生物型 I 还能合成多种蛋白和多聚糖形成胶囊外壳、胶原结合蛋白和鞭毛,引起菌血症、心内膜炎和结直肠癌^[4]。

3.3 产肠毒素脆弱拟杆菌

脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 是存在于正常人群和动物肠道内的一种专性厌氧菌,是内源性感染的主要致病菌,而产肠毒素脆弱拟杆菌 (enterotoxi-genic *B. fragilis*, ETBF) 与幼儿及动物腹泻病相关^[17]。研究表明ETBF在结直肠癌患者中广泛增加^[17],能够促进肠道炎症及肠道肿瘤发生^[30]。ETBF分泌一种热不稳定金属蛋白酶毒素,可激活转录因子NF- κ B,刺激肠道上皮细胞上调炎症趋化因子IL-8、GRO- α 、ENA-78DE等的表达,导致肠道黏膜发生炎症反应^[31]。同时,脆弱拟杆菌肠毒素通过诱导c-IAP-2的产生抑制肠道上皮细胞凋亡,使其有充足的时间激活黏膜炎症信号通路及增加细菌定植概率^[32],这种毒素还可以通过分解黏连蛋白-E的胞外部分使其降解,引起核内定位的 β -连环蛋白与T细胞依赖性转录激活因子结合,导致c-Myc表达,促进结直肠癌发生^[17]。

3.4 侵袭性大肠杆菌

大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 是自幼存在于人体肠道内的细菌,包括A, B₁, B₂及D四种种系^[33]。结直肠腺瘤或结直肠癌中伴有B₂种系*E.coli*的大量增殖^[22],正常人却没有^[33]。*E.coli* B₂种系能够在黏膜组织中表达大量的毒力因子,如产循环调控蛋白的pks、cnf1及cdt基因,pks能够合成非核糖体多肽

合成酶及聚酮合成酶参与肿瘤发生的各个阶段,cnf可通过激活Rho-GTP酶和刺激细胞由G₁期转向S期,促进细胞增殖,cdt则可引起真核细胞DNA链断裂等,这些作用均促进了肿瘤的发生、发展^[16,33]。

3.5 人类乳头状瘤病毒

人类乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 是乳头多瘤空泡病毒科的种属,是一种嗜上皮性病毒,广泛分布于人和动物体内,具有高度特异性,分型复杂。曾有9个病例对照研究一致认为,HPV感染与结直肠腺瘤及结直肠癌发生相关,也有报道指出,21.9%~97.0%的结直肠癌患者中发现有HPV感染,以HPV16和HPV17型最明显^[29,34]。HPV16的癌基因E7能够上调p16INK4A的表达,p16INK4A是一种强大的、持续性的HPV致癌因素,曾经被作为子宫颈癌、口腔高分化鳞癌及肛门直肠上皮内癌的筛选指标^[34]。但有研究表明HPV感染与结直肠腺瘤、高分化息肉关系不大^[35]。所以,HPV感染与结直肠癌的关系仍需进一步探索。

4 结语及展望

综上所述,肠道菌群失调可能通过引起肠道上皮细胞基因改变、肠道炎症反应、肠道微环境紊乱等机制参与结直肠癌发生,在结直肠癌的发生中起到重要作用,是否还存在其他机制参与尚不明确。在大量研究中部分学者发现某些特异微生物如梭菌属、牛链球菌生物型 I、产肠毒素脆弱拟杆菌、侵袭性大肠杆菌、HPV等在结直肠癌发生中可能起到非常重要的作用。但另一方面,也有学者认为结直肠癌的发生与肠道菌群无关^[36]。因此,关于肠道菌群与结直肠癌的关系还需要更大范围、更大样本的研究,进一步明确肠道菌群与结直肠癌的相互关系。

【参考文献】

- [1] Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota[J]. Cancer Discov, 2013, 3(4): 384-387.
- [2] Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(6): 1688-1694.
- [3] Tjalsma H, Guinard MS, Lasonder E. Profiling the humoral immune response in colon cancer patients: diagnostic antigens from *Streptococcus bovis*[J]. Int J Cancer, 2006, 119(9): 2127-2135.
- [4] Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA, et al. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role[J]. J Exp Clin Cancer

- Res, 2011, 30: 11.
- [5] Zhang MM, Cheng JQ, Xia L, *et al.* Monitoring intestinal microbiota profile: a promising method for the ultra early detection of colorectal cancer[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(5): 670–672.
- [6] Chen WG, Liu FL, Ling ZX, *et al.* Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39743.
- [7] Wu N, Yang X, Zhang RF, *et al.* Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients[J]. *Microb Ecol*, 2013, 66: 462–470.
- [8] 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.
- [9] Arthur JC, Jobin C. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 396–409.
- [10] Sobhani I, Tap J, Thoraval FR, *et al.* Microbial dysbiosis in colorectal cancer(CRC) patients[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16393.
- [11] Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, *et al.* Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis[J]. *Environ Microbiol*, 2008, 10(3): 789–798.
- [12] Uronis JM, Muhlbauer M, Herfarth HH, *et al.* Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility[J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e6026.
- [13] Arthur JC, Chanona EP, Muhlbauer M, *et al.* Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. *Science*, 2013, 338(6103): 120–123.
- [14] Kellermayer R, Dowd SC, Harris RA, *et al.* Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1449–1460.
- [15] Silva TD, Vidigal VM, Felipe AV, *et al.* DNA methylation as an epigenetic biomarker in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1687–1692.
- [16] Buc E, Dubois D, Sauvanet P, *et al.* High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56964.
- [17] Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, *et al.* A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the etiology of colorectal cancer[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(8): 782–786.
- [18] Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(2): 107.
- [19] Jess T, Rungoe C, Biroulet LP. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(6): 639–645.
- [20] Song X, Gao H, Lin Y, *et al.* Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote[J]. *Tumor Immun*, 2014, 40(1): 140–152.
- [21] Straus DS. TNF α and IL-17 cooperatively stimulate glucose metabolism and growth factor production in human colorectal cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 78.
- [22] Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, *et al.* Towards the human colorectal cancer microbiome[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20447.
- [23] Fung KY, Brierley GV, Henderson S, *et al.* Butyrate-induced apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells includes induction of a cell stress response[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(4): 1860–1869.
- [24] Balamurugan R, Rajendiran E, George S, *et al.* Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2008, 23(8Pt1): 1298–1303.
- [25] Lu R, Wang X, Sun DF, *et al.* Folic acid and sodium butyrate prevent tumorigenesis in a mouse model of colorectal cancer[J]. *Epigenetics*, 2008, 3(6): 330–335.
- [26] Lazarova DL, Wong T, Chiaro C, *et al.* p300 Influences butyrate-mediated WNT hyperactivation in colorectal cancer cells[J]. *J Cancer*, 2013, 4(6): 491–501.
- [27] Wang TT, Cai GX, Qiu YP, *et al.* Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. *ISME J*, 2012, 6(?): 320–329.
- [28] Tjalsma H, Boleij A, Julian R, *et al.* A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(8): 575–582.
- [29] Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter DJ. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papilloma virus[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(11): 2970–2979.
- [30] Wu SH, Rhee KJ, Albesiano E, *et al.* A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1017–1023.
- [31] Kim JM, Oh YJ, Kim YJ, *et al.* Polarized secretion of CXC chemokines by human intestinal epithelial cells in response to *Bacteroides fragilis* enterotoxin: NF- κ B plays a major role in the regulation of IL-8 expression[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123(?): 421–427.
- [32] Kim JM, Lee JM, Kim YJ. Inhibition of apoptosis in *Bacteroides fragilis* enterotoxin-stimulated intestinal

- epithelial cells through the induction of c-I AP-2[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(8): 2190–2199.
- [33] Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, *et al.* *Escherichia coli* induces DNA damage *in vivo* and triggers genomic instability in mammalian cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(25): 11537–11542.
- [34] Deschoolmeester V, Marck VV, Baay M, *et al.* Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 117.
- [35] Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Margaret T, *et al.* No evidence for human papillomavirus in the etiology of colorectal polyps[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(10): 2288–2297.
- [36] Brim H, Yooseph S, Zoetendal EG, *et al.* Microbiome analysis of stool samples from African Americans with colon polyps[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81352.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhldnqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>