

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.012

· 综述 ·

基于肠道菌群的结直肠癌防治新视角

A new perspective of colorectal cancer prevention and treatment based on gut microbiota

高周裕^{1,2} 综述; 吕洋³, 吴伟强^{1,2} 审阅(1.西北民族大学 医学部, 甘肃 兰州 730030; 2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 结直肠肛门外科, 甘肃 兰州 730050; 3.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 眼科中心, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] 近年来,随着中国居民膳食结构西方化及人口老龄化,中国结直肠癌(CRC)的发病率和病死率总体上均有所增加。CRC是一种多因素引起的疾病,肠道菌群失调贯穿其发展过程。目前,针对CRC的抗肿瘤药物研发与创新取得了显著的进展,然而其药物应答率仍然有限,部分患者及转移性CRC患者的常规标准治疗效果并不理想且预后极差,因此,亟需寻求更加个体化的治疗方案。当前的研究已将CRC与肠道菌群联系起来,一些临床证据也强调了肠道菌群在CRC治疗中的潜力——靶向干预致病菌株及其相关信号通路,正逐渐被认为可能成为治疗CRC的一种独特而有效的方法。因此,基于肠道菌群的创新治疗策略有望成为继放化疗、靶向化疗和免疫治疗后的新兴辅助治疗手段。本文将深入探讨肠道菌群与CRC之间的复杂相互作用,并对新兴干预措施,如粪菌移植、二代益生菌及微生态调节剂进行系统性概述,以期对CRC的临床预防和治疗提供新的理论依据和实践指导。

[关键词] 肠道菌群; 结直肠癌; 二代益生菌; 粪菌移植; 微生态调节剂

[中图分类号] R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 06-0649-09

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三大常见癌症,也是癌症相关病死的第二大原因^[1]。在中国,CRC的发病率则高居第二位^[2]。其发病率和病死率亦居高不下,给社会经济和医疗系统带来了沉重压力。CRC具体的病因现尚未完全明确,现有研究^[3]认为,其与遗传、年龄和环境等因素有关。此外,慢性炎症和肠道菌群的失衡也被认为是促进CRC发生发展的重要因素。尤其是肠道内定植的微生物群落,其在肿瘤微环境中发挥着关键作用,既影响癌症的发生发展,也在治疗中具有重要意义^[4]。目前,CRC的治疗仍是以手术为主,放化疗、靶向治疗及免疫治疗等个性化治疗为辅,病理活检为诊断的金标准。随着对肠道菌群研究的深入,基于肠道菌群的个性化治疗方案有望成为精准医疗的重要组成部分。本文旨在探讨肠道菌群与CRC之间的关系,概述其在CRC防治中的进展,为该领域的研究提供新的思路。

1 肠道菌群:人体中的“第二器官”

肠道微生物群(gut microbiota)是指定植于人体肠道的所有微生物的总称,包括细菌、古细菌、真菌和病毒^[5]。在宿主的整个生命周期中,肠道微生物群通过复杂的相互作用与宿主建立共生关系,这种关系可以追溯至人类婴幼儿时期^[6]。肠道菌群作为肠道微生物群的重要组成部分,主要由细菌构成,尤其是变形菌门、

厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门等^[7]。研究^[8]表明,肠道菌群在多项生理活动和代谢中发挥重要作用,并在多种疾病的发生发展中扮演关键角色。基于肠道菌群与宿主的关系,研究者将其分为益生菌、致病菌及机会致病菌三类,并且证实了肠道菌群在改善食物消化和吸收、维持肠黏膜稳定、调节新陈代谢和保障免疫功能等方面的重要作用^[9]。在正常情况下,肠道菌群能围绕稳定的生态位保持动态平衡,与宿主共存,保障宿主健康。

2 肠道菌群与CRC关系的研究现状

近年来,随着高通量测序技术、宏基因组学、分子生物学及生物信息学分析的快速发展,越来越多的研究证明,肠道菌群与多种疾病之间存在因果关系,尤其是CRC。研究^[10]发现,CRC患者与健康人体的肠道菌群丰度和多样性存在显著差异,主要表现为致病菌株增多以及有益菌株减少。尽管实验证据表明,CRC常伴有肠道菌群失调,但尚未证实二者之间的直接关联。与移植健康个体的粪便菌群相比,在无菌或偶氮甲烷小鼠模型中移植CRC患者的粪便

[基金项目] 中央高校基本科研业务(No. 31920220105); 甘肃省自然科学基金计划(No. 23JRR1670); 甘肃省卫生健康委员会基金项目(No. GSWSKY2022-55); 940医院科研计划基金项目(No. 2023YXKY038)

[作者简介] 高周裕(2001—),男,硕士生,主要从事结直肠肿瘤相关方面的研究

[通信作者] 吴伟强(扫描获取作者联系方式)



菌群可通过增强致癌因子的表达直接诱导 CRC 发生^[11]。该研究进一步证实了肠道菌群与 CRC 之间的双向关系,并提供了有力的证据支持肠道菌群在 CRC 发展中的因果作用。总之,肠道菌群在肿瘤演变的全过程中可表现为抑制或促进作用,这种双重作用主要与细菌的种类有关,深入研究这些菌株有望会对 CRC 的诊疗带来新的启发^[12-13]。

2.1 pks⁺大肠杆菌致基因损伤与突变

大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E.coli*)是一种革兰氏阴性、兼性厌氧的杆状细菌,广泛存在于人肠道中。研究^[14]表明,某些特殊的 *E.coli* 菌株含聚酮合酶(polyketide synthase, pks)岛,能编码合成基因毒素大肠杆菌素(colibactin)的酶,这种含有 pks 岛并产生大肠杆菌素的 *E.coli* 称为 pks⁺ *E.coli*。pks 岛的存在使得 *E.coli* 能够产生这种毒素,从而增加其毒力和致病性。2020 年,荷兰学者首次证实了肠道中的 *E.coli* 可通过释放大肠杆菌素诱导人类细胞出现独特的 DNA 损伤^[15],表明了 *E.coli* 可能不仅仅与 CRC 相关联,而且可能是致癌的直接原因。大肠杆菌素可选择性的诱导宿主细胞 DNA 双链断裂,其中大肠杆菌素破坏基序(AAWWTT 序列)发挥着重要作用^[16]。研究^[17]发现,在 CRC 患者中正常结肠隐窝显示出更高的 pks⁺ *E.coli* 突变率及插入缺失特征,与相应癌症样本中的驱动突变相一致,证实了 pks⁺ *E.coli* 在早期 CRC 的发生中具有驱动作用。通过类器官模型和全基因组测序技术,荷兰 Princess Máxima 中心的研究人员^[18]发现,所有暴露于 pks⁺ *E.coli* 的类器官均显著富集了大肠杆菌素诱导的-3-4AA 突变基序,且在研究样本中均发现结肠腺瘤性息肉病基因(familial adenomatous polyposis, APC)和鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因的突变,进一步支持了 pks⁺ *E.coli* 的致病作用。

2.2 具核梭杆菌激活相关致癌信号通路

具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *Fn*)是一种常见于人类口腔中的革兰氏阴性厌氧菌。*Fn* 可分为 4 种不同亚种(*Fna*、*Fnn*、*Fnp*、*Fnv*),其中 *Fna* C2 在肿瘤微环境中起主导作用,并在 CRC 患者的肿瘤和粪便样本中显著富集,与预后不良相关^[19]。*Fn* 可表达一种细胞表面黏附素,其中 FadA 可与宿主细胞的 E-钙黏蛋白结合,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,增强细胞周期蛋白 D1、LEF-1 和 NF- κ B 基因等的表达,在这几种机制的共同作用下使肿瘤细胞获得了显著的生长优势^[20]。另一项研究^[21]表明,Fap2 可与 T 细胞上的 TIGIT 受体结合抑制免疫细胞的活性,从而抑制机体抗肿瘤免疫应答。目前,仅有 FadA 和 Fap2 两个黏附蛋白被广泛研究。近日,房静远教授团队^[22]研究新

发现, RadD 黏附蛋白也具有促癌作用,其可与 CRC 细胞上的 CD147 受体结合,激活 PI3K/AKT/NF- κ B/MMP9 信号通路,增强肿瘤细胞增殖和侵袭能力。此外, *Fn* 还可通过多种途径促进 CRC 的生长与转移,包括(1)激活 ALPK1/NF- κ B 信号通路,上调 ICAM1 的表达,增强肿瘤细胞的转移与侵袭能力^[23]。(2)通过 YAP/FOXD3/METTL3 轴减少 m6A 修饰,上调 KIF26B 表达,从而增强 CRC 细胞的侵袭性^[24]。(3)通过 NF- κ B 通路调节 miR-1322/CCL20 轴和诱导 M2 极化促进 CRC 的转移^[25]。(4)激活 NF- κ B 通路调节,上调 KRT7-AS/KRT7 的表达从而促进 CRC 转移^[26]等。

2.3 产肠毒素脆弱拟杆菌诱导炎症反应参与致癌过程

脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*, *B.fragilis*)是一种革兰氏阴性厌氧杆菌,属于拟杆菌门,常见于人类肠道中,分为非产毒脆弱拟杆菌(*Nontoxigenic Bacteroides fragilis*, NTBF)和产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)两种。后者菌株携带一种编码锌依赖性金属蛋白酶的基因元件,能产生脆弱拟杆菌毒素(*Bacteroides fragilis* toxin, BFT),其能诱导 E-钙黏蛋白的裂解,破坏结肠上皮屏障,从而引发炎症反应和 CRC^[27]。BFT 可分为 BFT-1、BFT-2 和 BFT-3 三种亚型,其中 BFT-1 是最常见的亚型, BFT-2 则是毒力最强的亚型^[28]。HAGHI 等^[29]研究表明, BFT-2 在 CRC 样本中的富集程度明显高于其他亚型,暗示其相较于 BFT-1 具有更强的侵袭力,并在 CRC 的发生中发挥更重要的作用。既往的研究^[30]认为, ETBF 菌株可能是由某种致病基因转移至 NTBF 菌株中进化而来,并在此过程中获得了更强的适应能力和致病性。CAO 等^[31]用 ETBF 处理 CRC 细胞后, RNA 甲基转移酶 14 介导 miR-149-3p 进行 N6-甲基腺苷甲基化修饰,导致 miR-149-3p 的表达水平显著降低,从而促进 Th17 细胞的分化,引发肠道炎症,同时加速 KAT2A RNA 可变剪切过程,推动 CRC 的发生发展。

除了 *E.coli*、*Fn* 和 ETBF 外,大量研究表明,其它的肠道细菌如幽门螺旋杆菌^[32](*Helicobacter pylori*)、肽链球菌^[33](*Peptostreptococcus stomatis*)、莫雷孤杆菌^[34](*Solobacterium moorei*)、艰难梭菌(*Clostridioides difficile*)、解没食子酸链球菌^[35](*Streptococcus gallolyticus*)、厌氧消化链球菌^[36](*Peptostreptococcus anaerobius*)等,同样与 CRC 密切相关。这些细菌可能通过产生遗传毒素致宿主 DNA 损伤、激活肿瘤相关信号通路或炎症反应、抑制机体抗肿瘤免疫应答、诱导宿主遗传或表观遗传变化等,参与肿瘤演变的全过程^[4]。深入研究这些细菌对于理解 CRC 的发病机制和开发新的治疗策略具有重要意义,其特定代谢产物和毒素可能成为精准治疗的潜在靶点,推动新

药物或干预措施的开发。同时,有望为个体化医疗提供依据,从而提高CRC的早期诊断率和治疗效果。此外,通过调节肠道菌群稳态,有助于降低CRC的发病风险,改善患者的预后。

3 基于肠道菌群的CRC防治策略

由于CRC的病理发展缓慢,易受环境、饮食等客观因素的影响,因此CRC的防治备受瞩目。古人的智慧“以子之矛,攻子之盾”在利用肠道菌群防治CRC时得到了完美体现。

3.1 饮食干预

CRC被认为是与饮食关系最密切的恶性肿瘤之一。CORDAILLAT-SIMMONS等^[37]认为:“由于肠道微生物对食物的依赖性,可以用有益的微生物来代替有害的微生物,从而对肠道菌群进行调节”。研究^[38]发现,遗传因素在CRC发病中仅占35%左右,其中环境因素在CRC的发生中占据主导作用。区别于遗传和年龄等因素,饮食和生活方式可以通过人为的干预进行改变,从而降低CRC的发生风险。

高脂肪饮食通常会会导致肥胖,进而增加人体患癌风险。YANG等^[39]研究发现,高脂肪饮食诱发的肠道菌群失调及其代谢产物损害了无菌小鼠的肠道屏障功能,并诱导致癌基因表达促使CRC发生。此外,不健康的饮食,包括加工食品和红肉,目前被认为是肥胖和CRC的主要危险因素之一^[40]。研究^[41]发现,在韩国约18.6%的胃癌和34.9%的CRC与饮食因素有关,提示相当一部分胃癌和CRC可以通过健康的饮食习惯来预防。现有研究^[42]表明,高纤维饮食在预防多种疾病中同样发挥重要作用。增加膳食纤维的摄入(如水果、蔬菜和谷物)有助于促进肠道蠕动、改善肠道屏障功能以及增加益生菌的丰度,从而降低CRC风险。短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是肠道内重要的能量来源,并且在维持肠道屏障功能、调节炎症反应和抗肿瘤等方面占据着重要地位^[43]。大部分SCFA在肠道内由膳食纤维在益生菌作用下产生,主要包括醋酸、丙酸和丁酸,少量SCFA则直接来源于食物。肠道菌群失调可促进CRC的发生,而SCFA作为其代谢物可能发挥关键作用。一项荟萃分析^[44]提示,遵循地中海饮食可以显著降低CRC的发病率。这一发现突显了饮食模式在癌症预防中的重要性,呼吁人们养成健康饮食习惯以促进整体健康。

3.2 微生态调节剂

微生态调节剂是指能够调节和改善机体肠道微生态环境的生物制剂,主要包括益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)和合生素(synbiotics)。益生菌是

指一类对宿主健康有益的活体微生物,当以适当剂量摄入时,能对宿主的健康产生积极影响。20世纪初,梅契尼科夫提出了益生菌的概念,他认为某些乳酸菌可以改善肠道健康,并延长寿命^[45]。研究^[46]发现,益生菌可通过降低肠道pH值、竞争性抑制和产生抗菌物质,减少致病菌数量,从而降低致癌化合物的生成;同时,还能产生各种代谢物,在增强肠道屏障功能和抵抗炎症反应上起重要作用。此外,益生元作为益生菌的“食物”,其在维持肠道稳态和抗肿瘤方面的作用同样不可忽视^[47]。合生素则是益生菌与益生元的复合制剂,展现出显著的协同效应,能够更有效地调节肠道菌群平衡。未来,随着相关研究的不断深入,这些微生态调节剂将在肿瘤防治领域发挥更为关键的作用,为患者提供更多元化的治疗方案。

3.3 第二代益生菌:“活体生物治疗药物”

2017年,“下一代益生菌/二代益生菌”这个概念被正式提出,旨在探索、研究尚未应用的其他益生菌菌株和基因改良微生物,标志着益生菌研究的重要转折点^[48]。二代益生菌(next-generation probiotics, NGP)符合美国食品药品监督管理局(FDA)对活体生物治疗药物的定义,即基于活体微生物的治疗性产品,旨在通过调节宿主的生理功能或发挥某种治疗作用改善健康状况。

与传统的益生菌不同,NGP可能更适合于药物而不是食品或商品。NGP引入了更为多样化的微生物群体,通过基因工程和筛选技术进行优化,使其具备某种特定的治疗功能^[49]。嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *Akk*)作为人类肠道常见的定植菌,目前逐渐被视为NGP中有前途的候选者。ZHU等^[50]研究表明,*Akk*菌能在肿瘤内部定植,影响肿瘤内微生物群的组成,并且通过调节核苷酸代谢和糖酵解等途径抑制肿瘤生长;同时,*Akk*还参与调节炎症反应、减轻免疫抑制及协调宿主代谢,现已被视为维持肠道屏障完整性和肠道稳态的关键细菌^[51]。*B.fragilis*是一种机会致病菌,特定菌株的*B.fragilis*可能具备作为NGP的潜力,将在预防或治疗CRC上发挥重要作用^[48]。BF839菌株是中国首个研发上市的NGP,张季阶教授于1983年分离得出,近年来对该菌株的研究已取得重要突破^[52]。刘尽尧教授团队^[53]开发了一种细胞相容性的生物界面矿化方法,使BF839表面形成超抗性和可拆卸涂层,这一创新在小鼠模型中表现出优异的疗效,显著增强了抗炎的效果和细菌存活率。*B.fragilis* ZY-312菌株同样是目前NGP领域研究的热点之一。FAN等^[54]研究表明,ZY-312能够抑制阪崎肠杆菌的侵袭,显著改善肠道屏障功

能并降低炎症细胞因子的表达。总之,NGP 及其潜在出广阔的临床应用前景。
在候选菌在防治 CRC 等方面表现出良好的疗效,展

表1 常见的NGP及其候选菌

菌属	菌种/菌株	革兰氏染色	功能	参考文献
阿克曼氏菌属 (<i>Akkermansia</i>)	<i>Akkermansia muciniphila</i>	阴性	抗肿瘤、协调代谢、调节免疫和炎症反应	[50-51]
拟杆菌属 (<i>Bacteroides</i>)	<i>Bacteroides fragilis</i> SNBF-1	阴性	具备抗氧化活性和胆固醇去除能力	[55]
	<i>Bacteroides fragilis</i> ZY-312		抑制炎症反应	[54]
	<i>Bacteroides fragilis</i> BF839		抑制炎症反应	[53]
	<i>Bacteroides ovatus</i>		减轻移植抗宿主病	[56]
	<i>Bacteroides xylanisolvens</i>		降解肠道尼古丁,缓解吸烟相关的非酒精性脂肪肝炎、降低血清尿酸浓度	[57-58]
	<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771		改善代谢功能和免疫反应	[59]
副拟杆菌属 (<i>Parabacteroides</i>)	<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	阴性	抗肥胖、有助于治疗2型糖尿病	[61]
	<i>Parabacteroides distasonis</i>		抗肥胖、改善肝纤维化及胰岛素抵抗	[62-63]
梭菌属 (<i>Clostridium</i>)	<i>Clostridium butyricum</i>	阳性	产丁酸盐、抑制肠道肿瘤	[64]
	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588		抗炎症、改善肠道菌群稳态、增强免疫检查点抑制剂疗效	[65-66]
真杆菌属 (<i>Eubacterium</i>)	<i>Eubacterium hallii</i>	阳性	改善胰岛素抵抗、有助于产生丙酸盐	[67-68]
	<i>Eubacterium rectale</i>		产丁酸盐、抗炎症、抑制肠道淋巴瘤发生	[69]
	<i>Eubacterium coprostanoligenes</i>		加强肠道黏液屏障、抑制炎症反应	[70]
罗氏菌属 (<i>Roseburia</i>)	<i>Roseburia intestinalis</i>	阳性	产丁酸盐、增强免疫检查点抑制剂疗效	[71]
丙酸杆菌属 (<i>Propionibacterium</i>)	<i>Propionibacterium</i> UF1	阳性	调节免疫、抑制炎症反应	[72]
粪杆菌属 (<i>Faecalibacterium</i>)	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	阴性	调节免疫、抑制炎症反应、增强免疫检查点抑制剂疗效	[73]
	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> HTF-F		抗炎作用	[74]
	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> A2-165		抑制炎症反应	[75]
	<i>Faecalibacterium duncaniae</i>		抗流感	[76]
芽孢杆菌属 (<i>Bacillus</i>)	<i>Bacillus coagulans</i> MZY531	阳性	调节免疫、抑制炎症反应、减轻肠黏膜损伤	[77]
	<i>Bacillus coagulans</i> XY2		维持铜稳态、调节脂质代谢、恢复肠道菌群多样性	[78]
克里斯滕森菌属 (<i>Christensenella</i>)	<i>Christensenella minuta</i> DSM 33715	阴性	调节免疫、抑制炎症反应、有助于治疗克罗恩病	[79]
	<i>Christensenella minuta</i> DSM 22607		抑制炎症反应	[80]
	<i>Christensenella intestinihominis</i> sp. nov.		降低胆固醇	[81]
	<i>Christensenella minuta</i> DSM33407		抗肥胖、调节代谢紊乱	[82]
片球菌属 (<i>Pediococcus</i>)	<i>Pediococcus pentosaceus</i> L1	阳性	抑制炎症反应	[83]
	<i>Pediococcus pentosaceus</i> M41		产生的胞外多糖有抗肿瘤和抗氧化活性	[84]

尽管NGP的前景广阔,但在其发展过程中仍面临诸多挑战。首先,筛选、鉴定和分离潜在的NGP是一项复杂且具有挑战性的任务,需要在严格质控的同时保持微生物的活性。既往研究^[85]已经证实了制
作过程对益生菌功能具有较大影响。其次,根据FDA的标准,NGP安全性和有效性需要经过严格的临床试验验证。即使是在健康人群中具有很长安全使用史的菌株,在具有高危基础疾病或肿瘤伴免疫

低下的患者应用时也不能给予相同的安全级别。最后,NGP在一些国家的定位尚未完全明确,在监管和公众接受度方面任存在挑战。

3.4 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

研究^[4]表明,CRC的独特性在于其与肠道菌群的紧密联系,其中肠道菌群构成了肿瘤微环境的重要组成部分。在CRC的研究中,菌群失调被视为影响其肿瘤微环境的重要因素之一,其促成了免疫抑制性微环境。两者的相互作用不仅影响肿瘤的发生和发展,还可能导致抗肿瘤药物疗效的降低^[86]。FMT是一种将健康供体的肠道菌群移植到患者体内的治疗方法,是改善肠道菌群失调、重建肠道稳态最直接的方式,能有效对抗与CRC相关的免疫抑制环境。早在1958年,FMT已被用于治疗抗生素相关伪膜性肠炎,且4例患者皆成功治愈^[87]。经过50多年的发展,FMT用在治疗艰难梭菌感染中获得成功,且展现出比万古霉素更好的疗效^[88]。近年来,FMT治疗复发性艰难梭菌感染已被列入治疗指南中^[89]。尽管FMT在治疗溃疡性结肠炎、便秘、肠易激综合征和肝性脑病等多个疾病的临床试验上已取得一定的进展,但其用于CRC的治疗在临床上还未得到广泛的应用,其有效性和安全性还需更多研究证实。目前,已在动物实验上取得了一定的成就。YU等^[90]研究表明,FMT有效逆转了CRC小鼠的肠道菌群失调,抑制了癌灶生长,并显著延长了小鼠的生存期。在该实验的CRC小鼠模型中,FMT促进肠道中CD4⁺T细胞、CD49b⁺NK细胞等免疫细胞的浸润,通过调整肠道内炎性细胞因子的表达,增强了机体的抗肿瘤效应。与其他治疗方法相比,FMT具有独特优势,在不破坏肠道菌群自然平衡状态下,提高了菌群多样性,其用于治疗CRC上已然变为可能。

然而,FMT在治疗艰难梭菌感染上的成功并未掩盖亟待解决的问题。首先,FMT的长期效果尚未完全明确,尤其是在肿瘤导致的免疫功能受损患者中,如何评估其持续的疗效和潜在的复发风险仍需进一步研究;其次,虽然目前FMT的制备和应用过程已有指南初步指导,但临床具体操作还是模糊的。实验设备、供体筛选、储存条件以及后续管理等的差异都可能会影响最终的治疗结果;此外,人类肠道中已知的微生物仅是冰山一角,仍有许多尚未被发现或研究的微生物种类,如病毒、真菌和古菌,研究人员称之为微生物“暗物质”^[4]。目前尚无有效方法剔除其潜在致病菌,且在供体样本中难以分离的微生物“暗物质”对不同个体的安全性也尚未明确;其次,患者对FMT的接受度和心理因素也可能影响治疗的顺利进行。

4 结 语

目前的研究证实了肠道菌群与CRC之间互为因果。肠道菌群既可以介导CRC的发生,同时CRC的进展又会导致肠道菌群结构的混乱,形成恶性循环。饮食干预被认为是降低CRC风险的重要策略,食物的种类和组成会直接影响肠道菌群的多样性和丰度。微生物调节剂作为直接靶向调节肠道菌群的有力工具,在CRC防治中展现出良好前景。NPG和FMT作为CRC的新兴治疗手段,尽管在临床应用中仍面临挑战,但随着相关研究的不断深入,未来有望逐步应用于临床。此外,噬菌体目前被视为抗生素的替代品,利用其专一性可以针对特定毒株进行靶向攻击,从而恢复肠道菌群的动态平衡,但其具体的临床应用仍需进一步研究。目前,肠道菌群在CRC的应用大多聚焦于防治方面,关于CRC晚期或术后并发症引起的营养不良的研究较少,以肠道菌群为基点的治疗有望成为解决方案。未来,将进一步探讨肠道菌群与CRC的发生机制,开发针对性的调控技术,为CRC的个体化防治提供更加安全有效的途径,并为新型药物的开发提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32319-0.
- [4] WONG C C, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 429-452. DOI: 10.1038/s41571-023-00766-x.
- [5] CHEN L, WANG J. Gut microbiota and inflammatory bowel disease [J/OL]. *WIREs Mech Dis*, 2022, 14(2): e1540[2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35266651/>. DOI:10.1002/wsbm.1540.
- [6] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, *et al.* The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J/OL]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, 81(4): e00036-17[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118049/>. DOI:10.1128/MMBR.00036-17.
- [7] CHEN W, LIU D, REN C H, *et al.* A special network comprised of macrophages, epithelial cells, and gut microbiota for gut homeostasis[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(2): 307[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053422/>. DOI:10.3390/cells11020307.
- [8] RASTELLI M, CANI P D, KNAUF C. The gut microbiome influences host endocrine functions[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1271-1284. DOI:10.1210/er.2018-00280.

- [9] WANG J J, ZHU N N, SU X M, *et al.* Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(5): 793[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36899929/>. DOI:10.3390/cells12050793.
- [10] WANG Z K, DAN W Y, ZHANG N N, *et al.* Colorectal cancer and gut microbiota studies in China[J/OL]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2236364[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37482657/>. DOI:10.1080/19490976.2023.2236364.
- [11] WONG S H, ZHAO L Y, 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. DOI:10.1053/j.gastro.2017.08.022.
- [12] DÍAZ-BASABE A, LATTANZI G, PERILLO F, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* fuels colorectal cancer through CHI3L1-mediated iNKT cell-driven immune evasion[J/OL]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2388801[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39132842/>. DOI:10.1080/19490976.2024.2388801.
- [13] SHANG F, JIANG X, WANG H, *et al.* *Bifidobacterium longum* suppresses colorectal cancer through the modulation of intestinal microbes and immune function[J/OL]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1327464[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38585690/>. DOI:10.3389/fmicb.2024.1327464.
- [14] AUVRAY F, PERRAT A, ARIMIZU Y, *et al.* Insights into the acquisition of the *pks* island and production of colibactin in the *Escherichia coli* population[J/OL]. *Microb Genom*, 2021, 7(5): 000579[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961542/>. DOI:10.1099/mgen.0.000579.
- [15] PLEGUEZUELOS-MANZANO C, PUSCHHOF J, HUBER A R, *et al.* Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic *pks*⁺ *E. coli*[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 269-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8.
- [16] DZIUBAŃSKA-KUSIBAB P J, BERGER H, BATTISTINI F, *et al.* Colibactin DNA-damage signature indicates mutational impact in colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1063-1069. DOI: 10.1038/s41591-020-0908-2.
- [17] CHEN B J, RAMAZZOTTI D, HEIDE T, *et al.* Contribution of *pks*⁺ *E. coli* mutations to colorectal carcinogenesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7827[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38030613/>. DOI:10.1038/s41467-023-43329-5.
- [18] ROSENDAHL HUBER A, PLEGUEZUELOS-MANZANO C, PUSCHHOF J, *et al.* Improved detection of colibactin-induced mutations by genotoxic *E. coli* in organoids and colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 487-496. DOI:10.1016/j.ccell.2024.02.009.
- [19] ZEPEDA-RIVERA M, MINOT S S, BOUZEK H, *et al.* A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche[J]. *Nature*, 2024, 628(8007): 424-432. DOI:10.1038/s41586-024-07182-w.
- [20] PIGNATELLI P, NUCCIO F, PIATTELLI A, *et al.* The role of *Fusobacterium nucleatum* in oral and colorectal carcinogenesis[J/OL]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2358[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37764202/>. DOI:10.3390/microorganisms11092358.
- [21] 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.
- [22] ZHANG L, LENG X X, QI J X, *et al.* The adhesin RadD enhances *Fusobacterium nucleatum* tumour colonization and colorectal carcinogenesis[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(9): 2292-2307. DOI: 10.1038/s41564-024-01784-w.
- [23] ZHANG Y, ZHANG L, ZHENG S, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer cells adhesion to endothelial cells and facilitates extravasation and metastasis by inducing ALPK1/NF- κ B/ICAM1 axis[J/OL]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2038852[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220887/>. DOI: 10.1080/19490976.2022.2038852.
- [24] CHEN S J, ZHANG L, LI M J, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* reduces METTL3-mediated m⁶A modification and contributes to colorectal cancer metastasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1248[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273176/>. DOI: 10.1038/s41467-022-28913-5.
- [25] XU C C, FAN L N, LIN Y F, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis through miR-1322/CCL20 axis and M2 polarization[J/OL]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1980347[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34632963/>. DOI:10.1080/19490976.2021.1980347.
- [26] CHEN S J, SU T T, ZHANG Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis by modulating KRT7-AS/KRT7[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 511-525. DOI: 10.1080/19490976.2019.1695494.
- [27] VALGUARNERA E, WARDENBURG J B. Good gone bad: one toxin away from disease for *Bacteroides fragilis*[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(4): 765-785. DOI:10.1016/j.jmb.2019.12.003.
- [28] GUO Y C, OUYANG Z L, HE W B, *et al.* Screening and epitope characterization of diagnostic nanobody against total and activated *Bacteroides fragilis* toxin[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1065274[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36845160/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1065274.
- [29] HAGHI F, GOLI E, MIRZAEI B, *et al.* The association between fecal enterotoxigenic *B. fragilis* with colorectal cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 879[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488085/>. DOI:10.1186/s12885-019-6115-1.
- [30] FRANCO A A, CHENG R K, CHUNG G T, *et al.* Molecular evolution of the pathogenicity island of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains[J]. *J Bacteriol*, 1999, 181(21): 6623-6633. DOI: 10.1128/JB.181.21.6623-6633.1999.
- [31] CAO Y Y, WANG Z H, YAN Y Q, *et al.* Enterotoxigenic *bacteroidesfragilis* promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1552-1566. DOI:10.1053/j.gastro.2021.08.003.
- [32] RALSER A, DIETL A, JAROSCH S, *et al.* *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature[J]. *Gut*, 2023, 72(7): 1258-1270. DOI:10.1136/gutjnl-2022-328075.
- [33] HUANG P M, JI F F, CHEUNG A H, *et al.* *Peptostreptococcus stomatis* promotes colonic tumorigenesis and receptor tyrosine kinase inhibitor resistance by activating ERBB2-MAPK[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1365-1379. DOI:10.1016/j.chom.2024.07.001.
- [34] YU S J, WANG X F, LI Z Y, *et al.* *Solobacterium moorei* promotes the progression of adenomatous polyps by causing inflammation and disrupting the intestinal barrier[J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22

- (1): 169[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38368407/>. DOI:10.1186/s12967-024-04977-3.
- [35] BIN ISMAIL C M K H, BIN MOHAMMAD AIDID E, BINTI HAMZAH H A, *et al.* *Streptococcus gallolyticus* infection: a neglected marker for colorectal cancer? [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2023, 24(3): 163-167. DOI:10.1016/j.ajg.2023.02.002.
- [36] LONG X H, WONG C C, TONG L, *et al.* *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(12): 2319-2330. DOI: 10.1038/s41564-019-0541-3.
- [37] CORDAILLAT-SIMMONS M, ROUANET A, POT B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(9): 1397-1406. DOI: 10.1038/s12276-020-0437-6.
- [38] MONAHAN K J, BRADSHAW N, DOLWANI S, *et al.* Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) [J]. *Gut*, 2020, 69(3): 411-444. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319915.
- [39] YANG J, WEI H, ZHOU Y F, *et al.* High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 135-149. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.041.
- [40] FU R J, CHEN X C, SEUM T, *et al.* Red and processed meat intake, polygenic risk and the prevalence of colorectal neoplasms: results from a screening colonoscopy population[J/OL]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2609[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39203746/>. DOI:10.3390/nu16162609.
- [41] CHO H J, WOO H D, PARK S, *et al.* Gastric and colorectal cancer incidence attributable to dietary factors in Korea[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(3): 963-973. DOI:10.21037/jgo-24-10.
- [42] UM C Y, PETERS B A, CHOI H S, *et al.* Grain, gluten, and dietary fiber intake influence gut microbial diversity: data from the food and microbiome longitudinal investigation[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(1): 43-53. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0154.
- [43] LIU G, TANG J T, ZHOU J P, *et al.* Short-chain fatty acids play a positive role in colorectal cancer[J/OL]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 425[2025-02-11]. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-024-01313-5>. DOI:10.1007/s12672-024-01313-5.
- [44] UNGVARI Z, FEKETE M, FEKETE J T, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and its protective effects against colorectal cancer: a meta-analysis of 26 studies with 2, 217, 404 participants [J]. *Geroscience*, 2025, 47(1): 1105-1121. DOI: 10.1007/s11357-024-01296-9.
- [45] MACKOWIAK P A. Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life[J/OL]. *Front Public Health*, 2013, 1: 52[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350221/>. DOI:10.3389/fpubh.2013.00052.
- [46] MOLSKA M, REGUŁA J. Potential mechanisms of probiotics action in the prevention and treatment of colorectal cancer[J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2453[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615096/>. DOI:10.3390/nu11102453.
- [47] ALONSO-ALLENDE J, MILAGRO F I, ARANAZ P. Health effects and mechanisms of inulin action in human metabolism[J/OL]. *Nutrients*, 2024, 16(17): 2935[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39275251/>. DOI:10.3390/nu16172935.
- [48] O' TOOLE P W, MARCHESI J R, HILL C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics[J/OL]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17057[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440276/>. DOI:10.1038/nmicrobiol.2017.57.
- [49] MURALI S K, MANSELL T J. Next generation probiotics: Engineering live biotherapeutics[J/OL]. *Biotechnol Adv*, 2024, 72: 108336[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38432422/>. DOI:10.1016/j.biotechadv.2024.108336.
- [50] ZHU Z X, CAI J X, HOU W W, *et al.* Microbiome and spatially resolved metabolomics analysis reveal the anticancer role of gut *Akkermansia muciniphila* by crosstalk with intratumoral microbiota and reprogramming tumoral metabolism in mice[J/OL]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2166700[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740846/>. DOI:10.1080/19490976.2023.2166700.
- [51] XU Y L, DUAN J F, WANG D C, *et al.* *Akkermansia muciniphila* alleviates persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome in mice[J/OL]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 194[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36837813/>. DOI: 10.3390/metabo13020194.
- [52] 张季阶, 张洪梅, 张翼, 等. 脆弱拟杆菌(BF839)菌液的临床应用研究[J]. *中国生物制品学杂志*, 1995(2): 63-65. DOI: 10.13200/j.cjb.1995.02.63.zhangji.006.
- [53] GENG Z M, WANG X Y, WU F, *et al.* Biointerface mineralization generates ultraresistant gut microbes as oral biotherapeutics[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(11): eade0997[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36930714/>. DOI:10.1126/sciadv.ade0997.
- [54] FAN H Y, CHEN Z H, LIN R Q, *et al.* *Bacteroides fragilis* strain ZY-312 defense against *Cronobacter sakazakii*-induced necrotizing enterocolitis *in vitro* and in a neonatal rat model[J/OL]. *mSystems*, 2019, 4(4): e00305-19[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387931/>. DOI:10.1128/mSystems.00305-19.
- [55] CANG W H, LI X, TANG J Y, *et al.* Therapeutic potential of *Bacteroides fragilis* SNBF-1 as a next-generation probiotic: *in vitro* efficacy in lipid and carbohydrate metabolism and antioxidant activity[J/OL]. *Foods*, 2024, 13(5): 735[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472847/>. DOI:10.3390/foods13050735.
- [56] HAYASE E, HAYASE T, MUKHERJEE A, *et al.* *Bacteroides ovatus* alleviates dysbiotic microbiota-induced graft-versus-host disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(9): 1621-1636. DOI: 10.1016/j.chom.2024.08.004.
- [57] CHEN B, SUN L L, ZENG G Y, *et al.* Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine[J]. *Nature*, 2022, 610(7932): 562-568. DOI:10.1038/s41586-022-05299-4.
- [58] SONG N, WANG M Z, ZHONG G X, *et al.* *Bacteroides xylanisolvens* possesses a potent anti-hyperuricemia effect in goslings fed on a high-protein diet[J/OL]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1173856[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37455728/>. DOI:10.3389/fmicb.2023.1173856.
- [59] FABERSANI E, PORTUNE K, CAMPILLO I, *et al.* *Bacteroides uniformis* CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11788[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/>.

- nih.gov/34083551/. DOI:10.1038/s41598-021-90888-y.
- [60] RAMAKRISHNA C, KUJAWSKI M, CHU H, *et al.* *Bacteroides fragilis* polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis[J/OL]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2153 [2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089128/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09884-6.
- [61] WU T R, LIN C S, CHANG C J, *et al.* Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis* [J]. Gut, 2019, 68(2): 248-262. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315458.
- [62] ZHAO Q, DAI M Y, HUANG R Y, *et al.* *Parabacteroides distasonis* ameliorates hepatic fibrosis potentially *via* modulating intestinal bile acid metabolism and hepatocyte pyroptosis in male mice[J/OL]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1829[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005411/>. DOI:10.1038/s41467-023-37459-z.
- [63] SUN Y G, NIE Q X, ZHANG S S, *et al.* *Parabacteroides distasonis* ameliorates insulin resistance *via* activation of intestinal GPR109a [J/OL]. Nat Commun, 2023, 14: 7740[2025-02-11]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43622-3>. DOI:10.1038/s41467-023-43622-3.
- [64] CHEN D F, JIN D C, HUANG S M, *et al.* *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota[J]. Cancer Lett, 2020, 469: 456-467. DOI:10.1016/j.canlet.2019.11.019.
- [65] PAZ DEL SOCORRO T, OKA K, BOULARD O, *et al.* The biotherapeutic *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain potentiates enterotropism of Ror γ ⁺Treg and PD-1 blockade efficacy [J/OL]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2315631[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38385162/>. DOI: 10.1080/19490976.2024.2315631.
- [66] ARIYOSHI T, HAGIHARA M, EGUCHI S, *et al.* *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588-induced protectin D1 has an anti-inflammatory effect on antibiotic-induced intestinal disorder[J/OL]. Front Microbiol, 2020, 11: 587725[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193245/>. DOI:10.3389/fmicb.2020.587725.
- [67] UDAYAPPAN S, MANNERAS-HOLM L, CHAPLIN-SCOTT A, *et al.* Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice[J/OL]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2016, 2: 16009[2025-02-11]. <https://doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.9>. DOI:10.1038/npjbiofilms.2016.9.
- [68] ENGELS C, RUSCHEWEYH H J, BEERENWINKEL N, *et al.* The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation[J/OL]. Front Microbiol, 2016, 7: 713 [2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242734/>. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00713.
- [69] LU H Y, XU X Q, FU D, *et al.* Butyrate-producing *Eubacterium rectale* suppresses lymphomagenesis by alleviating the TNF-induced TLR4/MyD88/NF- κ B axis[J]. Cell Host Microbe, 2022, 30 (8): 1139-1150. DOI:10.1016/j.chom.2022.07.003.
- [70] BAI D S, ZHAO J W, WANG R D, *et al.* *Eubacterium coprostanoligenes* alleviates chemotherapy-induced intestinal mucositis by enhancing intestinal mucus barrier[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(4): 1677-1692. DOI:10.1016/j.apsb.2023.12.015.
- [71] KANG X, LIU C G, DING Y Q, *et al.* *Roseburia intestinalis* generated butyrate boosts anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer by activating cytotoxic CD8⁺ T cells[J]. Gut, 2023, 72(11): 2112-2122. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330291.
- [72] COLLIU N, GE Y, SAHAY B, *et al.* Commensal *Propionibacterium* strain UF1 mitigates intestinal inflammation *via* Th17 cell regulation[J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 3970-3986. DOI:10.1172/JCI95376.
- [73] GAO Y Q, XU P P, SUN D F, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* abrogates intestinal toxicity and promotes tumor immunity to increase the efficacy of dual CTLA4 and PD-1 checkpoint blockade [J]. Cancer Res, 2023, 83(22): 3710-3725. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-0605.
- [74] ROSSI O, TANWEER KHAN M, SCHWARZER M, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* strain HTF-F and its extracellular polymeric matrix attenuate clinical parameters in DSS-induced colitis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123013. DOI:10.1371/journal.pone.0123013.
- [75] ROSSI O, VAN BERKEL L A, CHAIN F, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 18507[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725514/>. DOI:10.1038/srep18507.
- [76] CHOLLET L, HEUMEL S, DERUYTER L, *et al.* *Faecalibacterium duncaniae* as a novel next generation probiotic against influenza[J/OL]. Front Immunol, 2024, 15: 1347676[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38590519/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1347676.
- [77] ZHAO Z W, SUN M Q, CUI X M, *et al.* *Bacillus coagulans* MZY531 alleviates intestinal mucosal injury in immunosuppressive mice *via* modulating intestinal barrier, inflammatory response, and gut microbiota[J/OL]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11181[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37429891/>. DOI:10.1038/s41598-023-38379-0.
- [78] GAO Y F, YU T, AI F, *et al.* *Bacillus coagulans* XY2 ameliorates copper-induced toxicity by bioadsorption, gut microbiota and lipid metabolism regulation[J/OL]. J Hazard Mater, 2023, 445: 130585 [2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055990/>. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130585.
- [79] RELIZANI K, LE CORF K, KROPP C, *et al.* Selection of a novel strain of *Christensenella minuta* as a future biotherapy for Crohn's disease[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6017[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411016/>. DOI: 10.1038/s41598-022-10015-3.
- [80] KROPP C, LE CORF K, RELIZANI K, *et al.* The Keystone commensal bacterium *Christensenella minuta* DSM 22607 displays anti-inflammatory properties both *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11494[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34075098/>. DOI:10.1038/s41598-021-90885-1.
- [81] ZOU Y Q, XUE W B, LIN X Q, *et al.* Taxonomic description and genome sequence of *Christensenella intestinhominis* sp. nov., a novel cholesterol-lowering bacterium isolated from human gut[J/OL]. Front Microbiol, 2021, 12: 632361[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692769/>. DOI: 10.3389/fmicb.2021.632361.
- [82] MAZIER W, LE CORF K, MARTINEZ C, *et al.* A new strain of *Christensenella minuta* as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases[J/OL]. Cells, 2021, 10(4): 823[2025-

- 02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917566/>. DOI:10.3390/cells10040823.
- [83] YIN H J, YE P F, LEI Q Z, *et al.* *In vitro* probiotic properties of *Pediococcus pentosaceus* L1 and its effects on enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced inflammatory responses in porcine intestinal epithelial cells[J/OL]. *Microb Pathog*, 2020, 144: 104163 [2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194178/>. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104163.
- [84] AYYASH M, ABU-JDAYIL B, OLAIMAT A, *et al.* Physicochemical, bioactive and rheological properties of an exopolysaccharide produced by a probiotic *Pediococcus pentosaceus* M41[J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115462[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826478/>. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115462.
- [85] NIVOLIEZ A, VEISSEIRE P, ALATERRE E, *et al.* Influence of manufacturing processes on cell surface properties of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(1): 399-411. DOI:10.1007/s00253-014-6110-z.
- [86] NENKOV M, MA Y X, GÄBLER N, *et al.* Metabolic reprogramming of colorectal cancer cells and the microenvironment: implication for therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6262[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200820/>. DOI:10.3390/ijms22126262.
- [87] EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, *et al.* Fecal *Enema* as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854-859.
- [88] BAKKEN J S, BORODY T, BRANDT L J, *et al.* Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(12): 1044-1049. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- [89] MULLISH B H, QURASHI M N, SEGAL J P, *et al.* The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1920-1941. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316818.
- [90] YU H, LI X X, HAN X, *et al.* Fecal microbiota transplantation inhibits colorectal cancer progression: Reversing intestinal microbial dysbiosis to enhance anti-cancer immune responses[J/OL]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1126808[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37143538/>. DOI:10.3389/fmicb.2023.1126808.

[收稿日期] 2025-02-10

[修回日期] 2025-04-25

[本文编辑] 向正华