

DOI: 10.12037/YXQY.2022.10-01

菌群 肿瘤 治疗

马洁（北京医院 生物治疗中心 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730）

【摘要】 菌群已被证实与肿瘤密切相关。菌群不仅影响肿瘤的发生发展，影响临床治疗肿瘤的效果，而且与癌细胞转移存在紧密联系。对肿瘤及肿瘤组织菌群的深入研究有利于开发更有效的肿瘤治疗手段。

【关键词】 菌群；肿瘤；治疗

Microbiota, tumor and therapy

Ma Jie (Biotherapy Center, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Ma Jie, E-mail: majie4685@bjhmoh.cn

【Abstract】 Microbiota has been confirmed to be closely related to tumors. The flora not only affects the occurrence and development of tumors, but also affects the clinical effect of tumor treatment, and is closely related to the metastasis of cancer cells. research on tumor and tumor tissue flora is conducive to the development of more effective tumor therapeutic methods.

【Keywords】 Microbiota; Tumor; Therapy

细菌、真菌、病毒广泛存在于人体与外界相通的各个生理腔道。近 10 年来随着人们对疾病系统性改变的深入研究，以及生物学研究领域各种瓶颈的出现，共生微生物逐渐进入人们的视野。目前已经发现，体内微生物群与过敏、糖尿病、肥胖、哮喘、炎症肠道疾病、肿瘤以及阿尔茨海默病等疾病密切相关。近年来代谢组学、宏基因组学、培养组学等各个维度的研究表明，菌群与肿瘤的发生发展密切相关，而肠道菌群与肿瘤的关系被研究得最为明确。

研究人员发现肠道菌群不仅影响远端神经系统，还可以直接影响肠道肿瘤的发展与转移。从解剖学位置上来说，肠道菌群与肠道的位置接近，因而菌群对肠道肿瘤的发生发展有直接的刺激。事实上，菌群代谢的过程可以产生大量的代谢物，可作为重要的信号因子和能量底物从而影响肠道肿瘤^[1]。

研究表明，当抗生素的使用影响肠道菌群的丰度或分布时，很可能影响肠道菌群的代谢，而肠道微生物通过调节胆汁酸盐代谢促进结肠癌细胞发生肝转移。Yu 等^[2]研究发现具核梭杆菌（*Fuso-*

bacterium nucleatum, Fn）可通过调节自噬促进结直肠癌对化疗药物的耐药性，并且大量富集具核梭杆菌的结直肠癌肿瘤有更大的概率复发。Smruti 等^[3]发现胰腺癌微生物组通过诱导调节固有免疫和适应性免疫功能抑制来导致肿瘤的发生，具有致癌作用。肠道微生物可转变结肠上皮细胞的结构，并且通过激活 Wnt/ β -catenin 通路介导结肠癌细胞的增殖以及表达前癌基因 MYC 促进结直肠癌的生长^[4]。

菌群不仅促进肿瘤的发生发展，还可以协助肿瘤发生转移。2022 年 *Cell* 报道^[5]，乳腺癌局部原发病灶的菌群分布和癌细胞远端转移后在肺部定植的菌群分布是非常相似的。进一步研究表明，原发病灶的菌群可以伴随肿瘤发生转移，在原发肿瘤的迁移过程中，菌群辅助肿瘤细胞来避免其受到机械力的影响，护送肿瘤细胞到达远端转移器官定植生长。

菌群对临床治疗效果也有影响。近年来，免疫治疗作为颠覆性的肿瘤治疗手段，已与各种治疗方式紧密结合，而肠道菌群与免疫治疗疗效有着密切的联系。

过去,人们普遍认为肿瘤中是无菌的,但随着研究的深入,病理学家们发现肿瘤组织内部也存在各种各样的细菌。肿瘤组织里的细菌来自全身各处,例如胰腺癌中的牙卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*)来源于患者口腔,可通过上调免疫炎症因子,诱导炎症性肿瘤微环境,促进胰腺癌生长。此外,牙卟啉单胞菌通过诱导中性粒细胞的浸润,减少CD8⁺杀伤T细胞的浸润而改变胰腺癌免疫微环境。大量浸润的中性粒细胞通过产生大量的弹性蛋白酶促进肿瘤的发生发展^[7]。

对1526个肿瘤及其癌旁组织进行的病理切片染色研究发现,无论是在肿瘤细胞还是免疫细胞中,都存在着细菌的浸润。不同来源的肿瘤中菌群种类、多样性及相对丰度存在较大的差别,细菌浸润的程度也有所不同,这对免疫治疗的疗效产生了一定的影响。

比如,胃肠道微生物可通过影响药物的代谢,微生物的迁移以及调节免疫等方面影响化疗效果;还可激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)通路以及增加抗肿瘤的CD8⁺T细胞,影响抗白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)/CpG寡聚脱氧核苷酸(CpG oligodeoxynucleotide, CpG-ODN)的免疫治疗,影响抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、抗程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)等免疫检查点的治疗等免疫治疗效果。

抗生素的使用可以对肿瘤内细菌的生长产生抑制作用。Bullman等^[6]发现,梭杆菌富集的患者源性异种移植(patient-derived xenografts, PDXs)模型用甲硝唑处理后能显著降低肿瘤内梭杆菌丰度,抑制肿瘤细胞增殖、减缓肿瘤生长,为针对瘤内浸润梭杆菌或肿瘤相关微生物的靶向治疗研究提供了思路。Zhao等^[9]指出灵菌红素可抑制结直肠癌细胞的自噬流,降低其生存能力,还增加5-氟尿嘧啶处理后诱导的caspase依赖的结直肠癌细胞凋亡。

但是,广谱的抗生素一般作用于肠道内的多种微生物,因此,大量使用抗生素易造成肠道内菌群失调,菌群丰富度和多样性很难恢复,某一

种或几种细菌的增高或减少易引起腹泻、消化不良、功能性胃肠病、炎症反应等一系列反应,分子机制包括AP1/Nur炎症信号的活化,树突状细胞比例升高,血液代谢组变化,二级胆酸比例明显降低^[10]。因此,如何针对瘤内微生物浸润情况合理设计靶向药物达到抑制肿瘤的目的显得尤为重要。

目前菌群与肿瘤之间的关系仍有许多问题悬而未决,各类细菌进入肿瘤的途径、细菌调控肿瘤的作用机制相关研究还不够深入等。菌群的干预对肿瘤治疗中的潜在价值有待进一步研究。

参考文献

- [1] MONTE MJ, MARIN JJ, ANTELO A, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15 (7): 804-816.
- [2] 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.
- [3] SMRUTI P, MAUTIN H, DONNELE D, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression [J]. Cancer Discov, 2018, 8 (4): 403-416.
- [4] KHARRAT N, ASSIDI M, ABU-ELMAGD M, et al. Data mining analysis of human gut microbiota links Fusobacterium spp. with colorectal cancer onset [J]. Bioinformatics, 2019, 15 (6): 372-379.
- [5] FU A, YAO B, DONG T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer [J]. Cell, 2022, 185 (8): 1356-1372.
- [6] 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.
- [7] MAKOTO I, KAYA Y, HIROHIKO O, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832 (12): 2035-2043.
- [8] STEPHEN S, CASEY L, FLORIAN E, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors [J]. Sci Adv, 2019, 5 (1): eaau3333.
- [9] ZHAO C, QIU S, HE J, et al. Prodigiosin impairs autophagosome-lysosome fusion that sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil-induced cell death [J]. Cancer Lett, 2020, 481: 15-23.
- [10] THOMAS H, MARIO C, NADINE R, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans [J]. Cell, 2019, 178 (6): 1313-1328.

收稿日期: 2022-09-13

本文编辑: 潘麒麟