

# 肠道菌群参与结直肠癌发生的模式

贾盛佼, 王莉莉, 于新娟, 董开芯, 田字彬, 董全江

贾盛佼, 王莉莉, 于新娟, 董开芯, 董全江, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内科及中心实验室 山东省青岛市 266071  
田字彬, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266003  
贾盛佼, 主要从事胃肠道菌群与消化系统肿瘤的基础与临床研究.  
作者贡献分布: 本文综述由贾盛佼完成; 资料查阅与分析由王莉莉、于新娟及董开芯完成; 董全江与田字彬审校.  
通讯作者: 董全江, 教授, 主任医师, 266071, 山东省青岛市东海中路5号, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化内科及中心实验室, jiangacer@126.com  
电话: 0532-88905289  
收稿日期: 2013-01-24 修回日期: 2013-02-05  
接受日期: 2013-02-20 在线出版日期: 2013-03-28

## Mechanisms underlying the role of intestinal microbiota in pathogenesis of colorectal cancer

Sheng-Jiao Jia, Li-Li Wang, Xin-Juan Yu, Kai-Xin Dong, Zi-Bin Tian, Quan-Jiang Dong

Sheng-Jiao Jia, Li-Li Wang, Xin-Juan Yu, Kai-Xin Dong, Quan-Jiang Dong, Department of Gastroenterology, Department of Central Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China  
Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China  
Correspondence to: Quan-Jiang Dong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Department of Central Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Medical College of Qingdao University, 5 Donghai Middle Road, Qingdao 266071, Shandong Province, China. jiangacer@126.com  
Received: 2013-01-24 Revised: 2013-02-05  
Accepted: 2013-02-20 Published online: 2013-03-28

## Abstract

The homeostatic equilibrium of the intestinal microbiota plays a key role in digestion, assimilation, immuno-inflammatory reactions, regulation of intestinal epithelial proliferation, and resistance to infection. Under the influence of internal and external factors, some pathogens alter in number and functions. This directly or indirectly affects the intestinal epithelium and the enteric environment, which is closely associated with the pathogenesis of colorectal cancer. This paper summarizes the characteristics of

the normal intestinal microbiota, describes the “alpha-bug” hypothesis and the “driver-passenger” model, and discusses the adaptive alteration of the intestinal microbiota from a dynamic perspective. This will aid us in understanding the pathogenesis of colorectal cancer, providing a theoretical basis for the prevention and treatment of this disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Colorectal cancer; Pathogenesis

Jia SJ, Wang LL, Yu XJ, Dong KX, Tian ZB, Dong QJ. Mechanisms underlying the role of intestinal microbiota in pathogenesis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(9): 779-784 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.779>

## 摘要

健康状态下肠道菌群与人体和肠道微环境维持平衡状态, 对食物的消化吸收、调节肠道上皮细胞增殖、抵抗病原体和炎症免疫反应等具有重要意义. 在体内外因素影响下某些细菌先后发生数目及功能的变化引起肠道菌群改变进而影响肠上皮细胞和肠腔环境, 与结直肠癌的发生发展密切相关. 本文对肠道正常菌群特征作一综述, 并深入分析了菌群-结直肠癌的两个发病模型“Alpha-bug”和“driver-passenger”, 从菌群动态变化的角度探讨了肠道菌群在结直肠癌发生发展中的适应性变化和致病机制, 有利于深入理解结直肠癌发病机制, 并为指导临床治疗及预防工作提供了理论依据.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 发病机制

贾盛佼, 王莉莉, 于新娟, 董开芯, 田字彬, 董全江. 肠道菌群参与结直肠癌发生的模式. 世界华人消化杂志 2013; 21(9): 779-784 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.779>

## ■背景资料

肠道菌群与结直肠癌的发生发展密切相关. 许多学者根据动物模型实验及高通量测序技术研究结果提出菌群在结直肠癌中作用的模型, 但由于研究和模型的局限性, 菌群的具体作用机制及其动态变化仍待进一步研究和探索.

## ■同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学; 吴军, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所

## ■ 研发前沿

目前通过高通量测序技术已基本阐明肠道菌群的构成,对肠道菌群具体致病机制的研究仍处于初级阶段,大部分局限于肿瘤某一阶段一种或几种致病菌对肿瘤的作用。肠道菌群在结直肠癌发生发展中的动态变化及其作用机制仍不明确。

## 0 引言

结直肠癌是全世界最常见的癌症之一,每年都有超过一百万的新发病例,并且每年死亡人数达六十多万<sup>[1-3]</sup>。细菌感染和病毒感染与肿瘤发生密切相关<sup>[4-8]</sup>,20世纪70年代,Aries等<sup>[9]</sup>对人体肠道复杂共生菌与结直肠癌的关系进行了研究并提出两者之间存在相关关系的假设。此后动物模型实验研究更加深了人们对菌群与结直肠癌关系的理解<sup>[10-12]</sup>。近年来应用高通量测序技术可以更为深入直观的研究人体正常及病理肠黏膜中的菌群构成<sup>[13-15]</sup>。许多研究者提出关于菌群在结直肠癌中作用的模型<sup>[16-19]</sup>。虽然这些模型从不同角度阐述了菌群在结直肠癌发生发展中的作用及菌群构成演变,但由于这些模型的局限性,菌群的具体作用机制及菌群在结直肠癌的影响下所发生的变化仍待进一步研究和探索。本文深入分析了新近提出的菌群-结直肠癌的两个发病模型,从菌群动态变化的角度探讨了肠道菌群在结直肠癌发生发展中的适应性变化和致病机制,有利于深入理解结直肠癌发病机制,为指导临床预防及治疗工作提供理论依据。

## 1 人体正常肠道菌群

从出生起,人的胃肠道黏膜就有大量细菌开始定植。成年后,人体胃肠道存在10倍于人体细胞数量的细菌。由于大肠内容物移动缓慢,且其厌氧环境呈中性或弱碱性,有利于细菌的大量繁殖,因此整个胃肠道细菌最多的部位在大肠<sup>[20,21]</sup>。菌群定居于肠道黏膜表面,与宿主形成有机统一的整体<sup>[22]</sup>。人体胃肠道菌群数目庞大,大约有 $10^{14}$ ,构成复杂,至少有1 000个不同种类<sup>[23,24]</sup>。高通量测序技术检测出人体肠道菌群主要有7大门组成:厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、疣微球菌门、与蓝菌门较接近的未分类菌群<sup>[25]</sup>。加上之前已经鉴定出的螺旋体门和VadinBE97门,到目前为止人体肠道内已发现的细菌共有9个门<sup>[26]</sup>。大部分肠道菌属于厚壁菌门和拟杆菌门(占98%以上的序列),且大多数(95%)的厚壁菌属于梭菌纲。拟杆菌门中的拟杆菌属是粪便中的主要微生物<sup>[25]</sup>。早在20世纪70年代便有研究者发现肠道菌群有助于肠道的发育成熟、宿主消化食物及营养摄取和抵抗病原体<sup>[27]</sup>。近年来的研究发现肠道菌群还具有调节肠道上皮细胞增殖<sup>[28]</sup>、宿主能量代谢<sup>[29]</sup>和炎症免疫反应<sup>[30]</sup>的特点。庞大而复杂的肠道菌群通过长期进化以及与宿主的相互适应,在细菌、

环境和宿主之间达到平衡状态,一旦宿主免疫力改变、环境变化等因素引起这种平衡态破坏,肠道菌群结构改变造成肠道微环境的变化,损伤肠上皮细胞,导致过敏性疾病<sup>[31]</sup>、炎症性肠病及癌症<sup>[12,13]</sup>等疾病的发生。肠道菌群对结直肠癌的作用亦即通过上述机制发生的。

人体肠道菌群具有多样性、稳定性及可复性,其在菌群生态平衡的建立、维持及平衡破坏后的修复中均有重要体现<sup>[32]</sup>。菌群的多样性促成其稳定性,即菌群生态平衡不易被打破,而一旦由于环境改变、宿主免疫功能变化等引起平衡的破坏后,菌群的可复性特性会促使菌群恢复到原平衡态或达到另外一个平衡态<sup>[32]</sup>。结直肠癌中肠道菌群平衡态的改变是一种被动的适应性的变化,体现了菌群对结直肠癌发生发展有促进或抑制作用。

## 2 “Alpha-bug”模型

Sears和Pardoll<sup>[16]</sup>通过对肠产毒性脆弱拟杆菌(*enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)的致病作用与机制的研究提出了“Alpha-bug”模型。该模型认为某种或某些特定肠道固有细菌通过直接或间接方式影响肠上皮细胞,使其易发生基因突变,这些肠道固有菌被定义为“Alpha-bugs”。其直接作用包括分泌毒素蛋白直接促癌作用等,间接作用包括改变结肠菌群使其更易引起黏膜免疫反应和结肠上皮细胞的变化。当上皮细胞基因突变累积到一定程度时诱发结直肠癌。在整个过程中,“Alpha-bugs”一直存在或其作用一直存在,并将其他益生菌“排挤”掉,同时菌群的改变也促使许多共同致病菌的出现,加速结直肠癌的发生与发展。该模型以ETBF为例,ETBF通过分泌脆弱拟杆菌毒素激发了结肠上皮细胞和黏膜免疫功能的重要改变进而促进了肠黏膜癌变,同时也改变了肠腔内的环境,出现了许多共同致病菌。结肠上皮的改变包括Wnt、NF- $\kappa$ B、Stat3等信号转导通路的激活<sup>[2,33,34]</sup>,结肠上皮细胞DNA的损伤等,后者可能是通过脆弱拟杆菌毒素对结肠上皮细胞的直接致癌作用<sup>[35]</sup>或炎症细胞释放的活化氧或氢类<sup>[36]</sup>的间接致癌作用实现的。黏膜免疫学的变化主要为Th17介导的免疫反应<sup>[37]</sup>,该反应可能与结肠上皮细胞的改变具有协同致癌作用。

“Alpha-bug”模型不仅深入分析了单一细菌或特定致病菌的作用,而且也提出了菌群的致病作用:特定致病菌诱导癌症发生过程中,许

多其他益生菌被“排挤”, 菌群的变化促使多种共同致病菌出现, 对癌症的发生与发展产生相同或相似的促进作用. 这为认识癌症或其他慢性免疫性疾病的发生提供了新思路. 但该模型仍存在许多需要探讨的问题: (1)该模型是通过分析ETBF对结直肠癌的致病作用而得出的, 缺少其他“Alpha-bugs”的论证说明, 需要更多的研究证实; (2)该模型提出菌群而非单一致病菌的致癌观点, 但肠道菌群发生何种改变, 共同致病菌以及被“排挤”的益生菌有哪些, 发生这些变化的机制如何, 这些问题尚不清楚; (3)该模型侧重探讨了ETBF在结直肠癌中的作用机制, 但是ETBF和继发出现的共同致病菌的作用时限以及各自的数目变化尚不明确.

### 3 “driver-passenger”模型

新近有3次研究运用高通量测序技术进行了菌群与结直肠癌的关系的探讨, 结果发现结直肠癌患者的肿瘤组织肠黏膜和周围正常组织肠黏膜的菌群存在很大差异<sup>[13-15]</sup>. 其中Marchesi等<sup>[13]</sup>研究发现肿瘤组织黏膜中*Coriobacteria*等具有益生菌特性的肠道共生菌高表达, 而潜在致病菌如大肠杆菌等的表达较低. 肿瘤周围正常组织黏膜中致病菌含量反而高于肿瘤组织. 由此, Tjalsma等<sup>[17]</sup>首次提出肠道菌群致癌的“driver-passenger”模型: 首先, 某些特定的肠道固有菌诱发了上皮细胞DNA损伤, 这些肠道固有菌被定义为“drivers”; 其次, 癌变过程介导了肠道微环境的改变, 这种改变有利于另外某些细菌的增殖存活, 这些细菌被定义为“passengers”.

该模型与“Alpha-bug”模型明显不同. 他强调由于肿瘤生长, 肠道微环境发生变化, “passengers”取代“drivers”而定植于肿瘤微环境中. 该模型列举了几种研究较多的“drivers”, 他们通过不同的机制促进了大肠的癌变过程. 例如: 粪肠球菌产生的胞外超氧化物转化为过氧化氢, 引起结肠上皮细胞的DNA损伤<sup>[38,39]</sup>; 某些大肠杆菌菌株的*pks*基因能编码colibactin蛋白, 这种基因毒性产物能够诱发DNA单链的损伤<sup>[40,41]</sup>; ETBF通过脆弱拟杆菌毒素直接作用于结肠上皮细胞, 同时通过引起免疫炎症反应促进结直肠癌的发生<sup>[35,42,43]</sup>; 肠杆菌科如志贺菌、柠檬杆菌、沙门菌等通过在肠道内的持续低水平定植引起结肠黏膜的无症状持续炎症反应, 同时产生可以引起结肠上皮细胞DNA损伤的基因毒性物质, 从而增加了个体对结直肠癌的易

感性<sup>[36,44]</sup>. 该模型的创新点在于“passengers”概念的提出, 与之前研究理论不同, 该模型认为结直肠癌发生后, 原发致病菌(“drivers”)会被一些更适宜在肠道肿瘤微环境中生存的机会性致病菌甚至益生菌所替代, 这些替代者被定义为“passengers”, 如梭杆菌<sup>[13-15]</sup>、解链食子酸链球菌亚种<sup>[45]</sup>、氏菌属<sup>[13]</sup>等. “passengers”既对肿瘤的进展有促进作用又不排除其具保护肠道内环境的益生菌效应. “driver-passenger”模型较好的解释了结直肠癌患者肿瘤组织与正常组织肠黏膜菌群的差异. 但该模型仍存在其局限性: (1)该模型参考的3项研究<sup>[13-15]</sup>的受试对象均为结直肠癌晚期患者, 缺少健康及癌症早期对照, 因此只能反映在癌症发展晚期的肠道菌群构成; (2)尽管这3项研究均分析了菌群种类、构成、丰度等, 但所有的实验方法都只是用来检测细菌的有无, 细菌之间的基因组差异造成的基因产物(如毒力因子)对肠道上皮的影响尚不明确.

### 4 结直肠癌发生发展过程中肠道菌群的适应性变化

健康状态下, 肠道菌群与人体和肠道微环境保持着平衡状态. 当机体受到某些内因或外因的作用如不合理饮食、感染、应激等, 发生肠道菌群失调, 这表现为肠道菌群的种类、数量、比例、定位和代谢特征等的变化<sup>[46]</sup>. 如给予小鼠致肥胖饮食处理后发现, 小鼠的远端肠道菌群中的厚壁菌门柔膜体纲的分支细菌数目明显增多<sup>[46]</sup>, 体现了菌群的被动性改变以适应周围环境的变化. 对无结肠袋炎的溃疡性结肠炎患者组, 患结肠袋炎的溃疡性结肠炎患者组以及家族性腺瘤息肉病患者组的结肠袋黏膜菌群研究结果显示3组的菌群构成明显不同, 其中患结肠袋炎的溃疡性结肠炎患者的梭菌属、真菌属较多, 而且患结肠袋炎的溃疡性结肠炎患者组与家族性腺瘤息肉病患者组相比, 其拟杆菌门及变形菌门较后者少, 厚壁菌门及疣微菌门较后者多<sup>[47]</sup>. 此结果反映了肠道菌群是随疾病的发生发展而不断变化的. 结直肠癌的“腺瘤-癌序列”模型假设基因突变的发生及积累促使结肠上皮增生和畸变, 最终导致结直肠癌<sup>[18,19]</sup>. 由此, 结直肠癌的发生是一个漫长的过程, 肠上皮细胞经历了“正常-过度增生-腺瘤-癌”的演变, 在此过程中, 菌群有可能呈现动态变化, 反复出现新的平衡, 我们可以称之为适应性变化.

### ■ 相关报道

近年来许多学者提出关于肠道菌群在结直肠癌中作用的模型, 这些模型从不同角度阐述了肠道菌群在结直肠癌发生发展中的作用及菌群构成演变, 但各模型之间仍存在争议, 菌群的具体致病机制以及菌群自身动态变化仍不明确.



## ■创新盘点

本文深入分析了新近提出的菌群-结直肠癌的两个发病模型,从菌群动态变化的角度探讨肠道菌群在结直肠癌发生发展中的适应性变化和致病机制,而不局限于分析结直肠癌某一阶段一种或几种致病菌对肿瘤的作用。

菌群的适应性变化与菌群自身的可复性有关。生态系统的可复性反映了一个系统在向另一个平衡状态改变之前可以承受的压力或波动的大小<sup>[48]</sup>。定居于人体肠道中数以亿计的细菌构成了一个复杂的生态系统,因此肠道菌群也具有可复性<sup>[32]</sup>。当菌群受到体内外各种刺激时,现有平衡状态被打破,可复性使菌群具有向平衡状态改变的倾向。

“driver-passenger”模型与“Alpha-bug”模型的不同之处在于前者提出了“drivers”被“passengers”取代,其依据是结直肠癌晚期患者的菌群分析<sup>[13-15]</sup>,但对于肿瘤发生发展过程中的其他阶段如肠上皮过度增生以及腺瘤阶段菌群如何并未分析讨论,亦即忽略了探讨在结直肠癌发生发展过程中细菌的存在及其作用是否会随着肠道微环境以及菌群的动态性变化而改变。菌群的适应性变化则可以从结直肠癌发生发展的纵向角度更合理地解释结直肠癌发生发展过程中肠道菌群的变化过程:健康状态下人体肠道菌群保持平衡状态,遗传、饮食、环境等多方面因素导致肠道中容易诱发结直肠癌的致病菌占优势,作用增强,因此该部分细菌对结直肠癌发挥主动性致病作用诱发癌症的发生。而肿瘤的生长使结肠黏膜屏障功能改变,结肠上皮细胞损伤、流血等改变了局部微环境<sup>[49]</sup>,使原有菌群平衡态被打破,菌群可复性使整个菌群不断发展向更适合改变了的肠道微环境的平衡态。在此发展过程中较适合此环境的细菌增殖,不适于在此环境中存活的细菌便减少甚至消失,由此所形成的新的平衡态反映了菌群对结直肠癌的作用。若具有促癌特征的细菌占优势则菌群能促进肿瘤的发生发展;反之,若抑癌菌占优势则菌群对肿瘤的发生发展具有抑制作用。如“driver-passenger”模型中,“drivers”的数目减少或消失以及“passengers”的出现是由于新的平衡态的需要,若“drivers”能够适应新的环境并在新的平衡态中具备相应的功能,则“drivers”便不会被“passengers”排挤掉,而是可以继续肠道中定植并发挥一定作用。

菌群的适应性变化是从动态的角度分析肠道菌群在结直肠癌中的变化而非局限于某一种或某几种细菌的改变,更符合菌群在人体肠道内的存在状态,因此从菌群的适应性变化角度分析讨论肠道菌群对结直肠癌的影响更为合理。但是肠道微环境的改变如何、菌群平衡态具体构成及两者之间存在何种关系仍待进一步研究

探讨。

## 5 结论

肠道菌群与结直肠癌密切相关。探究肠道菌群在结直肠癌发生发展中所起的作用有助于加深我们对结直肠癌发病机制的理解,从而更好地指导临床预防及治疗工作。但目前关于肠道细菌对结直肠癌的作用的研究大都局限于肿瘤某一阶段一种或几种致病菌对肿瘤的作用,对于肠道菌群在结直肠癌发生发展过程中的动态变化及致病机制仍不明确;菌群适应性变化中涉及到的肠道微环境的改变、菌群平衡态具体构成以及两者之间的关系亦不清晰,这些问题有待进一步研究探索。随着这些问题的解决,我们将更加全面深刻的认识人体肠道菌群对结直肠癌的作用机制以及菌群在肿瘤影响下自身的发展变化,这将会为临床预防及治疗结直肠癌提供有力的理论指导。

## 6 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 4 Dalton-Griffin L, Kellam P. Infectious causes of cancer and their detection. *J Biol* 2009; 8: 67 [PMID: 19678917 DOI: 10.1186/jbiol168]
- 5 Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 504-512 [PMID: 21067973 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70186-8]
- 6 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044 [PMID: 16404738]
- 7 Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med* 2006; 4: 14 [PMID: 16566840]
- 8 Rowland IR. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1524-1527 [PMID: 19442169]
- 9 Aries V, Crowther JS, Drasar BS, Hill MJ, Williams RE. Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. *Gut* 1969; 10: 334-335 [PMID: 5771664]
- 10 Dove WF, Clipson L, Gould KA, Luongo C, Marshall DJ, Moser AR, Newton MA, Jacoby RF. Intestinal neoplasia in the ApcMin mouse: independence from the microbial and natural killer (beige locus) status. *Cancer Res* 1997; 57: 812-814 [PMID: 9041176]
- 11 Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA,

- Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66: 5224-5231 [PMID: 9784526]
- 12 Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009; 4: e6026 [PMID: 19551144 DOI: 10.1371/journal.pone.0006026]
  - 13 Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WH, Rølofs R, Boleij A, Tjalsma H. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One* 2011; 6: e20447 [PMID: 21647227 DOI: 10.1371/journal.pone.0020447]
  - 14 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AJ, Jung J, Bass AJ, Taberner J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-298 [PMID: 22009990 DOI: 10.1101/gr.126573.111]
  - 15 Castellari M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercos E, Moore RA, Holt RA. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 299-306 [PMID: 22009989 DOI: 10.1101/gr.126516.111]
  - 16 Sears CL, Pardoll DM. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J Infect Dis* 2011; 203: 306-311 [PMID: 21208921 DOI: 10.1093/jinfdis/jiq061]
  - 17 Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
  - 18 Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9: 138-141 [PMID: 8516849]
  - 19 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
  - 20 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068]
  - 21 Tlaskalová-Hogenová H, Stěpanková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, Rossmann P, Hrnčíř T, Kverka M, Zákostelská Z, Klimešová K, Příbylová J, Bártová J, Sanchez D, Fundová P, Borovská D, Srůtková D, Zidek Z, Schwarzer M, Drastich P, Funda DP. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 110-120 [PMID: 21278760 DOI: 10.1038/cmi.2010.67]
  - 22 Rossi O, van Baaren P, Wells JM. Host-Recognition of Pathogens and Commensals in the Mammalian Intestine. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011 Dec 17. [Epub ahead of print] [PMID: 22179258]
  - 23 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
  - 24 Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 2006; 21: 517-523 [PMID: 16820245]
  - 25 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718]
  - 26 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592]
  - 27 Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036]
  - 28 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992]
  - 29 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215]
  - 30 Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol* 2004; 12: 562-568 [PMID: 15539116]
  - 31 Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307: 1920-1925 [PMID: 15790845]
  - 32 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
  - 33 Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 349-369 [PMID: 19366918 DOI: 10.1128/CMR.00053-08]
  - 34 Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 41-51 [PMID: 17186030]
  - 35 Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL, Casero RA. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
  - 36 Housseau F, Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)-mediated colitis in Min (Apc<sup>+/+</sup>) mice: a human commensal-based murine model of colon carcinogenesis. *Cell Cycle* 2010; 9: 3-5 [PMID: 20009569]
  - 37 Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human

# 名词解释

肠产毒性脆弱拟杆菌(ETBF): 脆弱拟杆菌的一种类型, 肠脆弱拟杆菌为革兰阴性专性厌氧菌, 可分为产肠毒素和非产肠毒素两种类型。肠产毒性脆弱拟杆菌可分泌脆弱拟杆菌肠毒素至菌体细胞外引起组织细胞损伤。

## ■同行评价

本文重点对肠道菌群与结直肠癌发生发展相互作用的两个模型进行介绍,对相关研究具有一定的参考价值。

- colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-1022 [PMID: 19701202 DOI: 10.1038/nm.2015]
- 38 Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 551-561 [PMID: 17258726]
- 39 Wang X, Allen TD, May RJ, Lightfoot S, Houchen CW, Huycke MM. *Enterococcus faecalis* induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect. *Cancer Res* 2008; 68: 9909-9917 [PMID: 19047172 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1551]
- 40 Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, Buchrieser C, Hacker J, Dobrindt U, Oswald E. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006; 313: 848-851 [PMID: 16902142]
- 41 Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède JP. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11537-11542 [PMID: 20534522 DOI: 10.1073/pnas.1001261107]
- 42 Wu S, Shin J, Zhang G, Cohen M, Franco A, Sears CL. The *Bacteroides fragilis* toxin binds to a specific intestinal epithelial cell receptor. *Infect Immun* 2006; 74: 5382-5390 [PMID: 16926433]
- 43 Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, Soyletir G. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 782-786 [PMID: 16842574]
- 44 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234 [PMID: 16648837]
- 45 Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JL, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med* 1977; 297: 800-802 [PMID: 408687]
- 46 Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-223 [PMID: 18407065 DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015]
- 47 Zella GC, Hait EJ, Glavan T, Gevers D, Ward DV, Kitts CL, Korzenik JR. Distinct microbiome in pouchitis compared to healthy pouches in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1092-1100 [PMID: 20845425 DOI: 10.1002/ibd.21460]
- 48 Folke C. Reserves and resilience—from single equilibrium to complex systems. *Ambio* 2003; 32: 379 [PMID: 14627364]
- 49 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009; 69: 4918-4925 [PMID: 19458066 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4806]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 2012 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(《世界华人消化杂志》编辑部)