

# 肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究进展

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000

杨珍妮, 主要从事肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究。

作者贡献分布: 本篇综述由杨珍妮与刘丹完成; 刘冰熔审校。

通讯作者: 刘冰熔, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市学府路246号, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科。

sarahyang1107@126.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-04-26

接受日期: 2014-04-30 在线出版日期: 2014-06-28

## Progress in understanding the relationship between intestinal microbial flora and colorectal cancer

Zhen-Ni Yang, Dan Liu, Bing-Rong Liu

Zhen-Ni Yang, Dan Liu, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Chief Physician, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. sarahyang1107@126.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-04-26

Accepted: 2014-04-30 Published online: 2014-06-28

## Abstract

There is a great density of and many kinds of bacteria in the human gut. They participate in a number of human physiological activities and metabolism and are closely related to human health and diseases. Together with other changes, a part of gut bacteria and their products cause inflammation and finally lead to the formation of colorectal cancer through binding to the receptors and stimulating the secretion of inflammatory cytokines. Probiotics protect the intestinal mucosa through the barrier effect and by inhibiting DNA damage, are beneficial to human beings, prevent the occurrence of many diseases and play a role in adjuvant treatment of certain disease. In addition, the positive effect of prebiotics and synbiotics on human health can not be ignored. Overall, human and intestinal microbial flora interact with and influence each other, which is very important for human health

and thus deserves more detailed research to guide future clinical work.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Probiotics; Colorectal cancer; Intestinal microbial flora

Yang ZN, Liu D, Liu BR. Progress in understanding the relationship between intestinal microbial flora and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2547-2552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2547>

## 摘要

人体肠道内寄生着大量且种类繁多的微生物, 他们作为一个整体, 参与到人体多项生理活动及代谢中, 与人类的健康和疾病紧密相关。其中部分细菌及其代谢产物通过与受体结合、刺激炎症因子分泌、与其他变化一起, 引起炎症反应, 最终导致结直肠癌的发生。而益生菌则通过屏障作用、抑制DNA损伤等机制保护肠道黏膜, 对人体起到保护作用, 并可被用于预防及辅助治疗多种疾病。另外, 益生元与合生元对人体健康的积极作用也不容小觑。总之, 人体与肠道菌群是相互作用、相互影响的。肠道菌群对于人体健康关系重大, 因此值得更多、更详尽的研究, 以指导今后的临床工作。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肠道菌群; 结直肠癌; 益生菌

**核心提示:** 肠道菌群与结直肠癌的发生有着密不可分的关系, 他们相互作用、相互影响。本文集中叙述了肠道菌群引起结直肠癌的多种可能机制, 以及益生菌在临床治疗过程中的作用。

杨珍妮, 刘丹, 刘冰熔. 肠道菌群与结直肠癌发病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(18): 2547-2552 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2547.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2547>

## ■背景资料

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 在世界范围内发病率呈逐年上升趋势。对于其发病机制的研究近年来一直是学术界关注的热点, “异常隐窝-腺瘤-结直肠癌”这一发生途径中的细胞及分子生物学机制已经得到了广泛的研究。但是人类对结直肠癌发生发展过程中微生物作为重要的环境因素的作用认识却明显不足。

## ■同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

## ■ 研发前沿

随着第2代测序技术的广泛应用,人们逐渐发现人体内的微生物在结直肠癌的发生和发展过程中发挥着重要的作用.其具体机制相关研究明确后,或可为确定结直肠癌高危人群和早期诊断结直肠癌提供线索或依据.

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤,随着生活方式的改变,该病在世界范围发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>. CRC是大肠黏膜在环境及遗传等多种致病因素作用下发生的恶性转变.与各系统肿瘤相同, CRC的易感性和发展是基因-环境共同作用的结果,“异常隐窝-腺瘤-结直肠癌”这一发生途径中的细胞及分子生物学机制已经得到了广泛的研究.然而,人类对CRC发生发展过程中环境因素的作用的认识却明显不足.近年来,随着第2代测序技术的广泛应用,人们逐渐发现人体内的微生物作为重要的环境因素在CRC的发生和发展过程中发挥着重要作用.人类对微生物与肿瘤发生关系的认识由来已久,包括幽门螺杆菌与胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤以及华支睾吸虫与肝癌等.本综述中我们将介绍肠道微生物与CRC发生发展的关系.

## 1 肠道内微生物

人体消化系内生活着大量的微生物,人肠道内微生物细胞数量达到 $10^{14}$ ,是人体细胞总数的10倍<sup>[2]</sup>,其种类也多达1000种,他们构成了人类消化系独特的微生态环境.高通量测序技术显示人体肠道微生物主要有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、疣微球菌门以及与蓝菌门较接近的未分类菌群. Eckburg等<sup>[3]</sup>通过测定肠道黏膜与粪便中的原核生物核糖体RNA基因序列发现,大多数肠内有机体大都属于厚壁菌门和拟杆菌门.随着研究的深入,人们逐渐意识到肠道微生物与人类不仅仅是简单的共同存在,而是对彼此具有重大利害关系的共生伙伴:肠道菌群可以在诸多方面影响人类的生理活动,如代谢某些药物成分、调节人体免疫应答、抵御外来病原侵害等<sup>[4-7]</sup>.

肠道菌群失调与众多消化系统疾病关系密切,包括慢性腹泻、胰腺炎、肝硬化、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),甚至CRC<sup>[7,8]</sup>. IBS既往被认为是一种胃肠道功能性疾病,但近年来逐渐被认识到它是一种免疫-炎症模式的胃肠道疾病.流行病学和临床资料均表明肠道微生物与IBS之间存在着密切的关系<sup>[9]</sup>.肠道微生物及其代谢产物同样参与了IBD的发

生.有研究证实,回肠黏膜上皮黏膜侵袭性大肠埃希菌、副结核分枝杆菌与克罗恩病(Crohn's disease, CD)关系密切;沙门菌属、空肠弯曲菌属等相关致病菌感染可能增加IBD发生或复发的风险<sup>[10]</sup>.目前诸多研究证实某些细菌与CRC的发生有关,主要有牛链球菌、拟杆菌属的某些种(如脆弱拟杆菌)、大肠埃希菌的某些种等<sup>[11]</sup>. CRC患者和健康个体的肠道菌群结构有显著差异,这主要表现为有害菌的增加和有益菌的减少,可能是宿主和菌群的相互作用使结肠黏膜偏离正常健康状态,最终导致疾病的发生<sup>[12]</sup>.探讨肠道微生态环境改变与CRC发生发展之间的关系将不仅有助于揭示CRC的发生机制,还将对临床肿瘤的预防产生深远的影响.

## 2 肠道微生物与CRC

肠道肿瘤的发生与肠道内微生物的负荷量密切相关,有动物模型证实,易患CRC的转基因鼠在缺失肠道微生物的情况下肿瘤形成率显著降低<sup>[13]</sup>.随着研究肠道菌群的利器-第2代高通量测序方法的出现,肠道微生物与CRC的关系得到进一步的揭示.目前的研究认为,肠道微生物的构成是影响肿瘤发生的重要因素,一些肠道菌群促进CRC的发生,例如脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)和粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)的含量在CRC患者高于健康人群<sup>[12]</sup>.另外,一些研究发现<sup>[14-16]</sup>研究发现,一些特殊类型*E. coli*、变形菌(*Proteobacteria*)、产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)、杆菌/普雷沃氏菌属(*Bacteroides/Prevotella spp.*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、消化链球菌(*Peptostreptococcus*)等被发现CRC患者结肠中的含量远高于正常对照人群.

一些肠道菌群则抑制CRC的发生,例如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)可降低致癌剂诱导的CRC的发生<sup>[16]</sup>,这些益生菌能够抑制大肠癌的发生已经得到了广泛的动物研究的支持.一项研究报道了鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. GG*)和嗜酸乳杆菌对1,2-二甲肼(1,2-dimethyl hydrazine, DMH)模型诱导形成的异常隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF)的抑制作用<sup>[17]</sup>.给予脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)缺乏的嗜酸乳杆菌可以保护小鼠预防结肠炎,并

且引起结肠腺瘤的退化<sup>[18]</sup>。另外, 口服益生菌合剂能阻止肉类喂食大鼠的DNA损伤, 减少有害物质的生成, 降低其诱发癌变的可能<sup>[19]</sup>。

令人意外的是, 肠道菌群甚至影响到肿瘤的治疗, 烷化剂环磷酰胺的抗肿瘤免疫作用有赖于肠道微生物的移位<sup>[14]</sup>。有研究表明, 环磷酰胺会改变小鼠小肠内的菌群结构, 导致某些革兰阳性细菌转移至二级淋巴器官。这些细菌会刺激病原T辅助17(“pathogenic” T helper 17, pTh17)细胞和记忆Th1细胞免疫应答从而促进抗癌作用<sup>[20]</sup>。而利用广谱抗生素抑制肠道菌群后或无菌动物对奥沙利铂的治疗无应答<sup>[21]</sup>。因此, 肿瘤治疗的最佳应答要求一个完整的肠道共生微生物菌群, 他通过调节在肿瘤微环境中的骨髓来源的细胞功能来介导他的效应<sup>[22]</sup>。由此可见, 肠道内的微生物的作用广泛且复杂, 目前的研究方兴未艾。

### 3 肠道微生物参与CRC的机制

肠道菌群是人类肿瘤发生的重要环境因素<sup>[23]</sup>, 在无菌小鼠肠道中特异性的定植某种细菌, 证明了微生物在炎症性肠病及结肠肿瘤形成中的直接作用<sup>[13]</sup>, 然而他们参与肿瘤发生和发展的机制尚不完全清楚。目前学术界主流的学术观点认为, 肠道内微生物所致的局部和全身的慢性炎症是导致肿瘤发生的主要机制<sup>[24]</sup>, 慢性结肠炎的持续时间与严重程度与CRC密切相关, 是CRC发生的一个重要危险因素<sup>[25,26]</sup>。过高水平的革兰氏阴性细菌, 包括*E. coli*, 可以导致肠道通透性的改变、内毒素血症、和与肥胖及IBD相关的炎症反应<sup>[27]</sup>。肠道菌群能够诱导黏膜渗透性的改变、促进细菌和细菌毒素的转位并引起炎症反应, 从而加速癌症进展<sup>[28]</sup>。临床调查资料显示, 活动性UC患者病程超过30年, 其肠道炎症相关CRC的累积发病风险增加到18%-20%, CD患者为8%<sup>[29]</sup>, 因此抗炎药物-阿司匹林已经成为CRC一级预防方案以及辅助治疗手段。

病理及分子生物学深入研究显示, 肠道菌群失衡所致慢性炎症能够促进结肠表皮细胞活性氧以及一氧化氮(NO)的释放, 进而诱发DNA的损伤和破坏细胞基因组的稳定性, 从而诱发肿瘤的发生<sup>[30]</sup>。粪肠球菌已经被揭示与结肠炎相关的CRC有关, 他可以释放细胞外超氧化物, 而当细胞外超氧化物被过氧化氢转化时可导致DNA损伤和染色体的不稳定<sup>[31]</sup>。炎症过程中产生的

细胞因子和趋化因子也通过促进血管形成以及抑制抗肿瘤免疫反应等多个阶段参与肿瘤的增殖和存活, 这些因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17和IL-23等<sup>[32]</sup>。

肠道菌群的代谢产物也可能成为潜在的致癌物, 进而促进CRC的发生。肠道内微生物将某些植物来源的食物代谢有生物活性的化合物, 例如, 肠木脂素, 可能在癌症形成中起了一定的作用<sup>[33]</sup>。在由包括毒性脆弱拟杆菌在内的某些厌氧菌作用、产生酶的早期解离和初级胆汁酸脱羟基后, 次级胆汁酸形成<sup>[34]</sup>。有毒的胆汁酸积累触发氧化损伤、线粒体功能障碍和肿瘤的进展<sup>[35]</sup>。

虽然浸润性CD4<sup>+</sup> Th1细胞和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T细胞是CRC预后良好的标志, 但是髓样细胞和T-辅助产IL-17-细胞(Th17)促进肿瘤形成<sup>[36,37]</sup>, 而且在I/II期CRC中Th17的特征性表达与无病生存期的急剧缩短有关<sup>[38]</sup>。

另外, 某些蛋白参与保护肠道, 与CRC的发生呈负相关。NOD样受体PYRIN结构域蛋白6(NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 6, NLRP6)主要是由肠道肌纤维母细胞分泌, 他能够通过调整组织修复抑制结肠炎症和癌症形成。缺乏NLRP6的小鼠, 其炎症相关CRC的形成速度加快<sup>[39]</sup>。Toll样受体衔接蛋白MyD88对于哺乳动物肠道稳态的调节必不可少, 实验表明MyD88缺陷小鼠的结肠易被葡聚糖酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)损伤<sup>[40]</sup>。

### 4 益生菌与CRC

人体肠道内除致病微生物外, 还有一类被统称为“益生菌”的肠道微生物, 他们通过调节宿主黏膜与系统免疫功能或通过改善肠道营养与菌群平衡对宿主产生有益的生理作用。Shannon等<sup>[41]</sup>通过实验证明, 肠道内环境稳定是肠道免疫和抗炎反应之间的平衡, 并可以通过益生菌来维持。益生菌不仅可以缓解乳糖不耐症, 减轻便秘, 还能减少炎症性肠病的复发、延长缓解期<sup>[42]</sup>。在刘芳<sup>[43]</sup>对于92例炎症性肠病患者的临床研究中, 加用益生菌方案的治疗组, 其患者的主观评价及临床缓解率均高于对照组。Sood等<sup>[44]</sup>也证实, 在轻度至中度活动期的UC患者中应用益生菌可以明显改善缓解率。

益生元是肠道内不能被酶分解的食物成分,

### ■ 相关报道

近年来, 越来越多的学者指出肠道菌群与结直肠癌的紧密关系正迅速地被人们所认识。他们通过慢性炎症、免疫反应以及自身及代谢产物的毒性作用导致结直肠癌的发生, 甚至影响抗癌药物的治疗效果。



## ■创新盘点

本文通过总结分析多篇文献,概述了人体肠道内的微生物,提出了与结直肠癌有紧密关系的致病菌及他们致结直肠癌的可能作用机制,还有有益于人体健康的益生菌,及其较新的临床研究结果。

他可以促进益生菌的生长,促使其成为优势菌群。益生元与益生菌合称为合生元。合生元的应用可使粪便菌群发生显著变化:双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加,产气荚膜梭菌数量减少,并能改善息肉切除患者结肠上皮屏障的功能<sup>[45]</sup>。

益生菌通过参与抑制过敏、控制血清胆固醇水平、调节免疫功能和抑制潜在有害细菌的生长等机制预防CRC的发生<sup>[46]</sup>。基于他的抗癌特性,益生菌可以与传统CRC治疗方案(包括外科手术、化疗等)联合应用<sup>[47,48]</sup>。他可以提高肠道黏膜屏障的完整性,减少外科CRC患者感染性并发症的发生<sup>[49]</sup>。一些研究分析了益生菌和合生元的作用,发现两二者能够有效对抗CRC的危险因素。约氏乳杆菌(*L. johnsonii*)可黏附于结肠黏膜表面,减少病原体入侵手术期CRC患者肠道,调节其局部免疫功能<sup>[50]</sup>。除了能缓解一些与CRC治疗相关的不良并发症,益生菌还可以预防癌症复发,提高患者的生活质量<sup>[51]</sup>。

## 5 结论

CRC对人类健康具有重大危害,这一疾病一直是临床和基础研究的重点。随着人们对肠道菌群研究的不断完善,逐渐意识到肠道菌群作为一个整体,参与到人体的多项代谢、生理活动中,与人体有着密不可分的关系。同时,肠道菌群参与包括CRC在内的多种消化系统疾病的发生发展。而在CRC的发病过程中,人体肠道内的菌群结构也发生了明显的变化。肠道菌群参与CRC发生的机制众多,包括慢性炎症、免疫反应以及自身及代谢产物的毒性作用等。益生菌的应用为我们预防和治疗CRC带来新的希望,但其效果仍需更多的基础和临床研究进行证实。总之,深入研究肠道菌群,将对CRC的预防、治疗机评估带来深远的影响。

## 6 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行趋势及其对策. 癌症: 英文版 2009; 28: 897-902
- 2 Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036 DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543]
- 3 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 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 4 Illing HP. Techniques for microfloral and associated metabolic studies in relation to the absorption and enterohepatic circulation of drugs. *Xenobiotica* 1981; 11: 815-830 [PMID: 7043912 DOI: 10.3109/00498258

109045319]

- 5 梁仲惠, 梅永红. 肠道菌群失调与消化系疾病. 华南国防医学杂志 2005; 19: 37-40
- 6 Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73 Suppl 1: 5-12 [PMID: 16498248 DOI: 10.1159/000089775]
- 7 胡旭, 王涛, 王沥, 金锋. 肠道共生微生物与健康 and 疾病. 中国微生态学杂志 2012; 24: 1134-1139
- 8 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
- 9 Pimentel M, Chang C. Inflammation and microflora. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 69-85 [PMID: 21333901 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.010]
- 10 王子恺, 杨云生. 肠道微生物与人类疾病. 解放军医学杂志 2012; 37: 1168-1176
- 11 Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front Physiol* 2011; 1: 168 [PMID: 21423403 DOI: 10.3389/fphys.2010.00168]
- 12 王婷婷. 肠道菌群结构变化与结直肠癌发生发展关系的研究. 上海: 上海交通大学, 2012
- 13 Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, Rossmann P, Hrnčír T, Kverka M, Zákostelská Z, Klimešová K, Přibyllová J, Bártová J, Sanchez D, Fundová P, Borovská D, Srůtková D, Zídek 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]
- 14 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
- 15 Culpepper BST, Mai V. Evidence for Contributions of Gut Microbiota to Colorectal Carcinogenesis. *Current Nutrition Reports* 2013; 2: 10-18 [DOI: 10.1007/s13668-012-0032-0]
- 16 Candela M, Turrone S, Biagi E, Carbonero F, Rampelli S, Fiorentini C, Brigidi P. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 908-922 [PMID: 24574765 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.908]
- 17 Verma A, Shukla G. Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* suppresses DMH-induced procarcinogenic fecal enzymes and preneoplastic aberrant crypt foci in early colon carcinogenesis in Sprague Dawley rats. *Nutr Cancer* 2013; 65: 84-91 [PMID: 23368917 DOI: 10.1080/01635581.2013.741746]
- 18 Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, Bere P, Gounari F, Dennis K, Blatner NR, Owen JL, Klaenhammer TR, Mohamadadeh M. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10462-10467 [PMID: 22689992 DOI: 10.1073/pnas.1207230109]
- 19 Zsivkovits M, Fekadu K, Sontag G, Nabinger U, Huber WW, Kundi M, Chakraborty A, Foissy H, Knasmüller S. Prevention of heterocyclic amine-

- induced DNA damage in colon and liver of rats by different lactobacillus strains. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1913-1918 [PMID: 12970070 DOI: 10.1093/carcin/bgg167]
- 20 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, Woerther PL, Eberl G, Bérard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Doré J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013; 342: 971-976 [PMID: 24264990 DOI: 10.1126/science.1240537]
  - 21 Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431-438 [PMID: 15821725 DOI: 10.1038/nrmicro1152]
  - 22 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342: 967-970 [PMID: 24264989 DOI: 10.1126/science.1240527]
  - 23 刘宝珍, 薛春霞. 肠道菌群与消化系统疾病. 内蒙古中医药 2011; 30: 86-88
  - 24 Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 741-745 [PMID: 24042452 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.178]
  - 25 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]
  - 26 Uronis JM, Jobin C. Microbes and colorectal cancer: is there a relationship? *Curr Oncol* 2009; 16: 22-24 [PMID: 19672421]
  - 27 Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-468 [PMID: 23287807 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5]
  - 28 Fukata M, Abreu MT. Role of Toll-like receptors in gastrointestinal malignancies. *Oncogene* 2008; 27: 234-243 [PMID: 18176605 DOI: 10.1038/sj.onc.1210908]
  - 29 Grivennikov SI. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 229-244 [PMID: 23161445 DOI: 10.1007/s00281-012-0352-6]
  - 30 刘真, 肖斌, 毛旭虎, 邹全明. 炎症与肿瘤的关系研究进展. 现代生物医学进展 2009; 9: 591-594
  - 31 Wang X, Yang Y, Moore DR, Nimmo SL, Lightfoot SA, Huycke MM. 4-hydroxy-2-nonenal mediates genotoxicity and bystander effects caused by *Enterococcus faecalis*-infected macrophages. *Gastroenterology* 2012; 142: 543-551.e7 [PMID: 22108198 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.020]
  - 32 Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
  - 33 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]
  - 34 de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012; 70 Suppl 1: S45-S56 [PMID: 22861807 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x]
  - 35 Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors. *Trends Mol Med* 2011; 17: 564-572 [PMID: 21724466 DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.010]
  - 36 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]
  - 37 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
  - 38 Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1263-1271 [PMID: 21303976 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907]
  - 39 Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, Huot L, Grandjean T, Peyrin-Biroulet L, Lemoine Y, Hot D, Chamaillard M. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9601-9606 [PMID: 21593405 DOI: 10.1073/pnas.1100981108]
  - 40 Kirkland D, Benson A, Mirpuri J, Pifer R, Hou B, DeFranco AL, Yarovinsky F. B cell-intrinsic MyD88 signaling prevents the lethal dissemination of commensal bacteria during colonic damage. *Immunity* 2012; 36: 228-238 [PMID: 22306056 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.11.019]
  - 41 Shadnouch M, Shaker Hosseini R, Mehrabi Y, Delpisheh A, Alipoor E, Faghfoori Z, Mohammadpour N, Zaringhalam Moghadam J. Probiotic yogurt Affects Pro- and Anti-inflammatory Factors in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Iran J Pharm Res* 2013; 12: 929-936 [PMID: 24523774]
  - 42 Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 82: 279-289 [PMID: 12369194 DOI: 10.1023/A: 1020620607611]
  - 43 刘芳. 益生菌治疗炎症性肠病的临床研究. 中外医疗 2010; 29: 112-113
  - 44 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
  - 45 Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Row-

## 应用要点

在我们现有对肠道细菌与结直肠癌关系认识的基础上, 进一步的研究也许会为预防、筛查和治疗策略提供新的可能性, 例如肠道菌群的检测或可成为结直肠癌早癌筛查的手段. 益生菌在临床上的应用为我们预防和治疗结直肠癌带来新的希望, 但其效果仍需更多的基础和临床研究进行证实.

## ■同行评价

本文对肠道菌群在结直肠癌发生及其治疗中的作用进行了论述,选题具有很好的意义.文献引用较全面,对最新研究结果进行了引用,具有较好的价值.

- land I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488-496 [PMID: 17284748]
- 46 Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutat Res* 2005; 591: 276-289 [PMID: 16095630 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.02.027]
- 47 Baldwin C, Millette M, Oth D, Ruiz MT, Luquet FM, Lacroix M. Probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *L. casei* mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutr Cancer* 2010; 62: 371-378 [PMID: 20358475 DOI: 10.1080/01635580903407197]
- 48 Kahouli I, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1107-1123 [PMID: 23558140 DOI: 10.1099/jmm.0.048975-0]
- 49 Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, Jiang Y, Zhang H, Yang Z, Wang Y, Zheng Q. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 50-63 [PMID: 21083585 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x]
- 50 Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 167-175 [PMID: 20066735 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.167]
- 51 Xia Y, Yang Z, Chen HQ, Qin HL. [Effect of bowel preparation with probiotics on intestinal barrier after surgery for colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2010; 13: 528-531 [PMID: 20658369]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

