

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚, 上海第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

柏愚, 副教授, 研究生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系统肿瘤的基础与临床研究。

第二军医大学优秀青年学者基金资助项目
2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目,
No. 14QA1404800

作者贡献分布: 本文写作由马丹、杨帆、方军及王树玲完成; 审校由柏愚与李兆申完成。

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海第二军医大学长海医院消化内科。
baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2015-04-30
修回日期: 2015-06-23
接受日期: 2015-07-06
在线出版日期: 2015-11-28

Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Dan Ma, Fan Yang, Jun Fang, Shu-Ling Wang, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800

Correspondence to: Yu Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Shanghai City, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. baiyu1998@hotmail.com

Received: 2015-04-30

Revised: 2015-06-23
Accepted: 2015-07-06
Published online: 2015-11-28

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive system. In recent years, the morbidity and mortality of colorectal cancer in China have been rising continuously, causing heavy medical burden; however, the exact etiology is still unknown. Therefore, there is an urgent need to elucidate the etiology and pathogenesis of colorectal cancer to promote early prevention, effective screening and targeted therapy. At present, the research on the correlation between intestinal flora and colorectal cancer is being deepened constantly. Defensins, mediating interaction between intestinal flora and the intestinal mucosa, have attracted more and more attention because of their potential role in the development of colorectal cancer. Here we briefly introduce human intestinal flora and defensins, review new advances in our understanding of their role in colorectal carcinogenesis and the possible mechanism, and preliminarily explore their mutual interaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Carcinogenesis; Intestinal flora; Defensin

Ma D, Yang F, Fang J, Wang SL, Li ZS, Bai Y. Role of intestinal flora and defensins in colorectal carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(33): 5275-5281 URL: <http://www.wjgnet.com>

背景资料

近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 但其确切病因仍然未知。因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务。目前, 肠道菌群及防御素在结直肠癌的发生发展中的作用已逐渐成为研究热点之一。

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

■ 研究前沿

肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的重视。大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展相关, 但尚缺乏足够证据证实直接效应关系。另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究。

com/1009-3079/23/5275.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275>

摘要

结直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤之一。近年来, 我国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 造成沉重的医疗负担, 但其确切病因仍然未知。因此, 推进结直肠癌病因和发病机制的相关研究, 进而开展早期预防, 有效筛查和靶向治疗是一项迫切的医学任务。目前, 肠道菌群与结直肠癌的相关性研究不断深入, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注。本文对人体肠道菌群及防御素进行了简要介绍, 并对二者在结直肠癌发病中的作用及其可能机制相关研究进展进行了回顾, 另外还初步探索了二者之间的相互影响作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 肿瘤发生; 肠道菌群; 防御素

核心提示: 结直肠癌的发生与饮食等因素所致的结肠内理化及微生态环境改变密切相关, 其中, 肠道菌群的作用已成为研究热点, 防御素作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的介质之一, 其在结直肠癌的发生发展中的也逐渐引起关注。

马丹, 杨帆, 方军, 王树玲, 李兆申, 柏愚. 肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(33): 5275-5281 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5275.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i33.5275>

0 引言

结直肠癌是一种常见的消化系恶性肿瘤。虽然结直肠癌发生机制相关基础研究不断深入, 但其确切病因仍然未知。近年来, 中国结直肠癌的发病率和死亡率呈持续上升趋势, 国民生活方式和饮食结构的逐渐西化可能是重要原因之一^[1]。随着内镜诊治技术的发展和推广, 结直肠癌的早诊早治取得较大进展, 但依然有部分患者确诊时已失去根治的机会^[2], 而现有研究^[3]提示大多数报警症状对结直肠癌的预测作用极其有限。因此, 推进结直肠癌病因和发病机制相关研究, 进而开展早期预防、有效筛

查和靶向治疗是一项迫切的医学任务。目前, 肠道菌群失调在结直肠癌的发生发展中的作用已成为研究热点, 而防御素(defensin)作为肠道菌群与肠道黏膜相互作用的产物, 其在结直肠癌的发生发展中的潜在地位也逐渐引起关注。

1 人体肠道菌群的分类

人肠道菌群是一个极其庞大的生物种群, 在调节胃肠道免疫功能、产生人体必需营养物质、调控肠道上皮细胞增殖和分化及参与具有生物活性的食物及化学物质代谢等方面具有重要作用, 与人体健康息息相关。健康成人肠道大约有 10^{14} 个细菌, 超过人体细胞总数的10倍^[4], 可分布于肠道黏膜表面或黏膜内部, 是一个不断进行适应和更新的有机体。正常情况下, 肠道菌群与宿主相互依存、相互制约, 形成动态的生态平衡^[5], 饮食、药物、年龄等因素可引起肠道内环境发生改变^[6-9], 打破这种平衡状态, 从而造成肠道菌群失调, 表现为肠道菌群的种类、数量、比例、定位和代谢特征的变化, 引起各种疾病包括结直肠肿瘤的发生^[10-13]。

依据对宿主的作用可将肠道菌群分为3类: (1)与宿主共生的生理性细菌, 为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群, 如双歧杆菌、类杆菌和乳杆菌等, 是肠道菌群的主要构成者, 占到肠道菌群99%以上; (2)与宿主共栖的条件致病菌, 以兼性需氧菌为主, 如肠球菌、肠杆菌等, 正常情况下是无害的, 特定条件下具有侵袭性, 对机体有害; (3)病原菌, 大多为过路菌, 长期定植的机会少, 如变形杆菌、假单胞菌和金黄色葡萄球菌等, 这些菌群的数量超出正常水平时可引起人体疾病发生^[14,15]。

2 大肠癌患者肠道菌群分布特征

研究^[6,16,17]提示结直肠癌患者与健康人群肠道菌群的构成或活性可存在明显差异。众多研究^[18-20]发现益生菌的减少、梭菌属、拟杆菌属、普氏菌属等菌种增多及年龄相关的菌群改变对结直肠癌及其癌前病变腺瘤的发展具有重要作用, 但并未发现单一病原微生物可导致结直肠癌的发生^[21,22]。Ohigashi等^[12]报道, 与健康志愿者相比, 结肠癌患者粪便中专性厌氧菌及兼性厌氧菌数量明显降低。

Mira-Pascual等^[6]对结直肠腺瘤、管状腺瘤和健康对照的结肠黏膜及粪便进行菌群分析, 结果显示腺瘤和肿瘤黏膜的菌群结构与正常对照明显不同, 结直肠癌组织中存在较多的具核梭杆菌和肠杆菌, 提示结直肠癌发生与菌群失调有关, 另外, 该研究发现菌群异常程度与疾病进展和病情严重程度相关. 动物实验亦证实肠道菌群在易感个体结直肠癌的发病过程中发挥重要作用. 普通的TCR β ^{-/-}p53^{-/-}小鼠回盲部和盲肠腺瘤的发生率可达70%, 而结肠内无菌群存在的TCR β ^{-/-}p53^{-/-}小鼠不会发生结肠腺瘤^[23]. 采用悉生动物培养方法分别以来自健康个体或结直肠癌患者的粪便喂养健康无菌小鼠后, 后组小鼠结肠上皮细胞增生现象和畸形隐窝的数目明显增多.

3 肠道菌群在结直肠癌发病中的作用机制

肠道菌群在结直肠癌发病中的具体作用机制尚不完全明确, 但众多研究证实大肠癌发生是肠道菌群失调的结果, 其中一些有害菌种比例升高, 可产生细胞毒性和基因毒性物质(如硫酸盐还原细菌), 或通过诱导氧自由基(如活性氧中间体)的产生或局部免疫细胞(巨噬细胞)的异常活化造成DNA损失; 另外, 肠道菌群失调可导致机体免疫力下降及肿瘤细胞逃离免疫监控的机会增加, 而引起肠道肿瘤产生^[24-26]. 肠道内异常增多的有害菌可产生增加结直肠癌发生风险的活性物质或相关酶类, 包括胆汁酸、葡萄糖醛酸酶、硫化氢发生酶、偶氮还原酶、硝基还原酶、乙醇脱氢酶、芳基硫酸酯酶类、活性氧中间体发生酶等^[19,27,28]. 而益生菌数目下降可导致肠道黏膜固有免疫功能及获得性免疫功能的下降, 肠道菌群抑制肿瘤细胞增殖和抗氧化作用亦减弱, 进一步促进结直肠癌的发生发展.

研究报道脆弱拟杆菌和牛链球菌可以通过激活免疫细胞参与结直肠癌的发生发展. Sobhani等^[29]发现结直肠癌患者粪便中的拟杆菌和普氏菌丰度明显高于正常对照组和癌旁组织, 同时伴有IL17阳性细胞的增多, 提示结直肠癌患者菌群结构的改变可能影响到黏膜免疫反应. Kim等^[28]通过研究发现结直肠癌患者肠道内的一些优势菌具有 β 2葡萄糖苷酶和偶氮还原酶活性, 并可促进致癌物质(如二甲

基胍和亚硝酸盐)的形成, 从而诱导肠道肿瘤的发生有关.

4 肠道菌群在饮食因素与结直肠癌相关性中的介导作用

流行病学研究发现大多数散发性结直肠癌的发生与饮食密切相关. 现有研究^[6,21]提示食物对结直肠癌的影响作用是通过食物与肠道菌群的相互作用实现的, 食物与肠道菌群的相互作用对结直肠癌的发生至关重要. 饮食是肠道菌群最重要的改造者. 饮食因素可影响肠道内菌群的动态变化, 食物所引起的菌群异常改变可进一步促发饮食对结直肠癌的诱导作用.

Chen等^[30]发现与正常人群相比, 进展期结直肠腺瘤患者肠道梭菌、罗氏菌和真细菌明显减少, 而肠球菌和链球菌增多, 这种改变可能与膳食纤维摄入量有关, 提示饮食所引起的肠道菌群改变与结直肠癌癌前病变的发生有关. 另外, 富含红肉和动物脂肪的饮食可诱导肠道菌群代谢异常, 产生更多的二级胆汁酸, 对结肠上皮细胞产生细胞毒性, 并且具有诱突变作用及抗凋亡活性^[21]. 而富含纤维素的饮食则可以促进机体产生具有抗炎和抗增殖活性的短链脂肪酸. 非裔美国人的结直肠癌发生风险高于非洲土著人, 可能与其膳食缺乏纤维素和淀粉及富含脂肪有关, 两种人群的肠道菌群结构也明显不同, 前者以拟杆菌为主, 粪便中二级脂肪酸含量较高, 而后者以普氏菌为优势菌, 粪便中短链脂肪酸含量较高^[31].

5 人体防御素的作用和分类

防御素是近年来发现的一类富含精氨酸和半胱氨酸残基的阳离子抗菌肽, 是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可取代的作用^[32,33]. 炎症和感染情况下, 肠道微生物及炎症因子可诱导相关肠黏膜细胞分泌防御素, 而防御素对肠道细菌具有杀伤作用, 因此, 防御素是肠道菌群与肠黏膜相互作用的产物^[34-36].

人体内所存在的防御素为 α -防御素和 β -防御素(human β -defensin, HBD). α -防御素主要分布于中性粒细胞以及小肠潘氏细胞中^[37]; HBD分布更加广泛, 在人皮肤、呼吸道、消化道及泌尿生殖道黏膜均有表达, 是

■ 相关报道

肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体, 肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路, 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌, 这一过程对维持机体健康至关重要.

应用要点

本文对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对肠道菌群及防御素在结直肠癌发病过程中潜在的相互介导作用进行了探索, 为结直肠癌发病机制研究提供了新的思路。

这些器官黏膜免疫的重要组成成分, 参与其先天免疫屏障的构成, 还可以作为趋化因子诱导获得性免疫应答, 在人体多种疾病中发挥重要作用^[38,39]。

人 α -防御素共有6种: α -防御素1-4最初由中性粒细胞嗜天青颗粒中提取而来, 故又名中性粒细胞肽1-4(human neutrophil peptides 1-4, HNP1-4); α -防御素5-6(α -human defensin 5-6, HD5-6)为诱导型表达, 特异性表达于人小肠潘氏细胞^[34]。HBD均表达于人体与外界环境直接和间接接触的部位, 研究较成熟的为HBD1-4, HBD1为固有型表达, HBD2-4为诱导型表达。

6 防御素与结直肠癌的相关性研究

肿瘤对现有抗癌药物的耐药性问题迫使研究者致力于寻找一种不易产生耐药性且对正常细胞毒性较小的抗癌物质。作为抗菌肽的一种类型, 防御素逐渐引起人们的关注。目前已有研究报道的与结直肠癌发病相关的防御素包括: HNP1-3、HBD1-3等^[40]。防御素的抗癌机制可能包括膜裂解作用、DNA毒性或免疫调节等^[40]。另外, 研究报道多种防御素在外周血及结直肠癌组织中的表达水平改变可能对结直肠癌的发生和进展具有预测作用。

Albrethsen等^[41]利用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术对结肠癌患者血清及癌组织进行蛋白质组学分析, 发现HNP1-3在结肠癌患者血清及癌组织蛋白提取物中的浓度明显高于对照人群, 且血清中的HNP1-3分子与未知的高密度血浆蛋白相结合, 而由结肠癌组织提取和纯化的HNP1-3分子可诱导犬肾脏细胞(MDCK细胞)的凋亡, 提示HNP1-3有望作为结肠癌的外周血标志物, 且适当浓度的HNP1-3可能会对肿瘤生长产生抑制作用。后续研究^[42]发现Dukes' A-D期结直肠癌组织中HNP1-3的表达均高于正常组织, 但只有Dukes' C-D期结直肠癌患者外周血中HNP1-3的浓度高于正常对照, 提示外周血HNP1-3升高可能对结直肠癌转移有一定的预测作用, 外周血HNP1-3的检测可为选择治疗方案、评估预后及病情监测提供参考。Melle等^[43]采用显微切割技术获得结直肠癌组织, 发现其

中HNP1-3的表达水平明显高于正常上皮, 且结直肠癌患者血清HNP1-3含量亦高于正常人群。进一步研究发现结直肠癌和腺瘤组织中均有HNP1-3表达升高, 且升高的HNP1-3是由癌细胞而非中性粒细胞等肿瘤间质浸润细胞分泌的, 但HNP升高与肿瘤分期分级及血清肿瘤标志物水平无相关性。Kemik等^[44]报道结直肠癌患者血清HNP1-3水平高于正常人, 但与肿瘤TNM分期呈负相关; 另外, 血清HNP浓度与淋巴结转移及远处转移(包括肝转移)相关。

研究^[45]报道结直肠癌组织并不表达HBD3, 但肿瘤浸润的单核细胞可分泌HBD3, HBD3可能抑制转移相关基因2的表达, 进而通过剂量依赖的方式影响结肠癌细胞的迁移, 这一研究说明HBD3通过旁分泌的方式抑制结肠癌的进展, 可作为结肠癌靶向治疗的潜在位点。HD6在结直肠癌组织及细胞株中均有高表达, 结直肠癌患者血清HD6浓度亦高于正常人^[46]。Radeva等^[47]报道与结直肠癌组织相比, HD6在腺瘤组织的表达升高更为明显, 提示HD6参与了结直肠癌发生发展的早期阶段, 可能更适合作为结直肠腺瘤的标志物。

7 肠道菌群、防御素与结直肠癌

肠道上皮细胞和黏膜免疫细胞上广泛存在着与特定微生物相互识别的模式受体(pattern recognition receptors, PRR), 包括视黄酸诱导基因-I样RNA解螺旋酶、C-型血凝素受体(C-type lectin receptors, CLR)、富有亮氨酸的核苷酸结合域蛋白/Nod样受体(Nod-like receptors, NLR)和Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)。肠道微生物通过与这些模式受体的结合可激活相应的信号转导通路^[48], 参与宿主免疫细胞及肠道上皮细胞的凋亡、增生等生理活动, 其中包括防御素的分泌过程。

大量研究证实肠道菌群与黏膜的相互作用对维持机体健康至关重要^[49], 二者之间的动态平衡发生紊乱可能是导致肠道恶性病变的因素之一^[50]。Pagnini等^[51]发现腺瘤部位组织中菌群数量明显减少, 伴随着HNP-1/HD5/HD6表达的升高, 腺瘤表面黏膜的抗菌活性增强, 提示腺瘤局部黏膜分泌防御素水平的异常, 造成相应部位菌群失调, 打破了肠道局部微生态平衡, 是导致黏膜细胞异常增生和结直肠癌发生

的潜在因素, 可能在结肠肿瘤发生的早期阶段具有重要作用。

8 结论

肠道黏膜与肠道菌群之间动态的相互作用对维持机体健康至关重要。近年来, 肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视。大量研究证实多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实肠道菌群与结直肠癌的直接效应关系。另外, 防御素在结直肠癌发生发展中的确切作用及其作用机制更有待进一步深入研究。上述问题的阐明有望为高危人群筛查及结直肠癌的预防、早期诊断和治疗提供新的策略。

9 参考文献

- 辛磊, 柏愚, 李兆申. 结直肠癌危险因素研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 1214-1216
- 杨帆, 马丹, 李兆申. 早期大肠癌和癌前病变内镜下切除治疗的发展与现状. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 679-684
- Bai Y, Xu C, Zou DW, Gao J, Li ZS. Diagnostic accuracy of features predicting lower gastrointestinal malignancy: a colonoscopy database review of 10,603 Chinese patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: 658-662 [PMID: 20236151 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02251.x]
- 徐艳丽, 尹霞, 常英. 肠道菌群失衡在结直肠癌发病过程中的作用. 国际消化病杂志 2014; 34: 124-127
- Giorgetti G, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, Sandri G, Trotta MC, Elisei W, Penna A, Lecca PG, Picchio M, Tursi A. Interactions between Innate Immunity, Microbiota, and Probiotics. *J Immunol Res* 2015; 2015: 501361 [PMID: 26090492 DOI: 10.1155/2015/501361]
- Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, Moris F, Rodrigo L, Mira A, Collado MC. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015; 50: 167-179 [PMID: 24811328 DOI: 10.1007/s00535-014-0963-x]
- Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G351-G363 [PMID: 25540232 DOI: 10.1152/ajpgi.00360.2012]
- Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 41-51 [PMID: 24567795 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i2.41]
- Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 5-11 [PMID: 20224145]
- Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol* 2015; 6: 20 [PMID: 25699023 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00020]
- 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展. 医学综述 2014; 20: 468-471
- Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi O, Takahashi T, Asahara T, Nomoto K, Onodera H. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1717-1726 [PMID: 23306850 DOI: 10.1007/s10620-012-2526-4]
- 陈慧敏, 姜泊, 房静远. 肠道菌群异常: 结直肠癌发生的重要环境因素. 中华医学杂志 2011; 91: 2883-2885
- 王爱丽, 武庆斌, 孙庆林. 肠道菌群与肠道黏膜免疫系统的相互作用机制. 中国微生态学杂志 2009; 21: 382-385
- 汪欢, 侯晓华. 肠黏膜屏障、肠道菌群与肠道稳态. 临床消化病杂志 2014; 26: 135-136
- Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, Chen Y, Yang F, Lu N, Wang Z, Luan C, Liu Y, Wang B, Xiang C, Wang Y, Zhao F, Gao GF, Wang S, Li L, Zhang H, Zhu B. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol* 2013; 66: 462-470 [PMID: 23733170 DOI: 10.1007/s00248-013-0245-9]
- 郭世奎, 包维民, 龚昆梅, 胡大春, 邵剑春, 陈弟, 王昆华. 实时荧光定量PCR法研究结直肠癌患者肠道拟杆菌属、梭杆菌属和梭菌属量的变化. 中国微生态学杂志 2010; 22: 24-28
- 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]
- Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G401-G424 [PMID: 21700901 DOI: 10.1152/ajpgi.00110.2011]
- Uccello M, Malaguarnera G, Basile F, D'agata V, Malaguarnera M, Bertino G, Vacante M, Drago F, Biondi A. Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl 1: S35 [PMID: 23173670 DOI: 10.1186/1471-2482-12-s1-s35]
- Akin H, Tözün N. Diet, microbiota, and colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S67-S69 [PMID: 25291132 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000252]
- Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 661-672 [PMID: 25198138 DOI: 10.1038/nrmicro3344]
- Kado S, Uchida K, Funabashi H, Iwata S, Nagata Y, Ando M, Onoue M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Morotomi M. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res* 2001;

■名词解释

悉生动物: 是指采用与无菌动物相同的方法取得和饲养(剖腹取胎, 在隔离器内饲养), 但明确动物体内所给予的已知微生物的动物, 即含有已知的单菌、双菌、三菌或多菌的动物。

同行评价

肠道菌群及防御素在结直肠癌发病中的作用一文紧扣当前发病率升高的结直肠癌, 提出肠道微生态失衡在大肠癌发生发展中的重要作用已引起研究者的高度重视, 多种肠道菌群与结直肠癌的发生发展存在相关性, 另外, 防御素是肠道黏膜免疫系统中重要的防御性蛋白质, 在早期抑制、抵御和杀灭多种外来病原微生物等方面发挥着不可替代的作用。本研究论点明确, 参考文献较新, 值得广大医务工作者阅读学习。

- 61: 2395-2398 [PMID: 11289103]
- 24 叶桃. 肠道免疫及微环境改变与结直肠癌发生关系的研究进展. 医学综述 2010; 16: 2149-2152
- 25 Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18121-18130 [PMID: 25561781 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18121]
- 26 Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 1285-1300 [PMID: 23397545 DOI: 10.1007/s13277-013-0684-4]
- 27 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
- 28 Kim DH, Jin YH. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Arch Pharm Res* 2001; 24: 564-567 [PMID: 11794536 DOI: 10.1007/BF02975166]
- 29 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]
- 30 Chen HM, Yu YN, Wang JL, Lin YW, Kong X, Yang CQ, Yang L, Liu ZJ, Yuan YZ, Liu F, Wu JX, Zhong L, Fang DC, Zou W, Fang JY. Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1044-1052 [PMID: 23553152 DOI: 10.3945/ajcn.112.046607]
- 31 Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 111-120 [PMID: 23719549 DOI: 10.3945/ajcn.112.056689]
- 32 段婷婷, 李丕鹏, 陆宇燕. 脊椎动物 β -防御素的研究进展. 沈阳师范大学学报: 自然科学版 2014; 32: 139-143
- 33 张晓艳, 司利钢. 人 β -防御素3的研究新进展及其与疾病的关系. 医学综述 2014; 20: 4041-4043
- 34 Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014; 7: 545-594 [PMID: 24828484 DOI: 10.3390/ph7050545]
- 35 唐丽群, 刘志锋, 苏磊. 肠源性 α -防御素在炎症性肠病发病机制中作用的研究进展. 中国危重病急救医学 2011; 23: 318-320
- 36 Ayala-Sumano JT, Téllez-López VM, Domínguez-Robles Mdel C, Shibayama-Salas M, Meza I. Toll-like receptor signaling activation by *Entamoeba histolytica* induces beta defensin 2 in human colonic epithelial cells: its possible role as an element of the innate immune response. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2083 [PMID: 23469306 DOI: 10.1371/journal.pntd.0002083]
- 37 Bevins CL. Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. V. Paneth cell alpha-defensins in intestinal host defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G173-G176 [PMID: 16014978 DOI: 10.1152/ajpgi.00079.2005]
- 38 Gedik AH, Cakir E, Gokdemir Y, Uyan ZS, Kocyigit A, Torun E, Karadag B, Ersu R, Karakoc F. Cathelicidin (LL-37) and human β 2 defensin levels of children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Clin Respir J* 2015 Jun 15. [Epub ahead of print] [PMID: 26073571 DOI: 10.1111/crj.12331]
- 39 黎观红, 洪智敏, 贾永杰, 瞿明仁. 抗菌肽的抗菌作用及其机制. 动物营养学报 2011; 23: 546-555
- 40 Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, Solary E. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J Proteomics* 2009; 72: 918-927 [PMID: 19186224 DOI: 10.1016/j.jpro.2009.01.002]
- 41 Albrethsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 2005; 5: 8 [PMID: 15656915 DOI: 10.1186/1471-2407-5-8]
- 42 Albrethsen J, Möller CH, Olsen J, Raskov H, Gammeltoft S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3057-3064 [PMID: 17015013 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.039]
- 43 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhauer KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 66-73 [PMID: 16012935 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.014]
- 44 Kemik O, Kemik AS, Sumer A, Begenik H, Purisa S, Tuzun S. Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3): elevated serum levels in colorectal cancer and novel marker of lymphatic and hepatic metastasis. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 167-171 [PMID: 21669914 DOI: 10.1177/096032711412802]
- 45 Uraki S, Sugimoto K, Shiraki K, Tameda M, Inagaki Y, Ogura S, Kasai C, Nojiri K, Yoneda M, Yamamoto N, Takei Y, Nobori T, Ito M. Human β -defensin-3 inhibits migration of colon cancer cells via downregulation of metastasis-associated 1 family, member 2 expression. *Int J Oncol* 2014; 45: 1059-1064 [PMID: 24969834 DOI: 10.3892/ijo.2014.2507]
- 46 Nam MJ, Kee MK, Kuick R, Hanash SM. Identification of defensin alpha6 as a potential biomarker in colon adenocarcinoma. *J Biol Chem* 2005; 280: 8260-8265 [PMID: 15613481 DOI: 10.1074/jbc.M410054200]
- 47 Radeva MY, Jahns F, Wilhelm A, Gleis M, Settmacher U, Greulich KO, Mothes H. Defensin alpha 6 (DEFA 6) overexpression threshold of over 60 fold can distinguish between adenoma and fully blown colon carcinoma in individual patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 588 [PMID: 20979654 DOI: 10.1186/1471-2407-10-588]
- 48 Gagliani N, Hu B, Huber S, Elinav E, Flavell RA. The fire within: microbes inflame tumors. *Cell*

- 2014; 157: 776-783 [PMID: 24813605 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.006]
- 49 Nuding S, Antoni L, Stange EF. The host and the flora. *Dig Dis* 2013; 31: 286-292 [PMID: 24246976 DOI: 10.1159/000354680]
- 50 Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 2007; 19: 70-83 [PMID: 17485224 DOI: 10.1016/j.smim.2007.04.002]
- 51 Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML, Pillozzi E, Torre MS, Marchese R, Carnuccio A, Giulio ED, Delle Fave G. Alteration of local microflora and α -defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 602-610 [PMID: 21346603 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820abf29]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。