



胃肠道微生态重塑肿瘤微环境影响肿瘤干性的研究进展*

何军舰, 胡长江, 杨仕明[△]

陆军军医大学第二附属医院 消化内科(重庆 400037)

【摘要】 胃肠道微生态(gastrointestinal microecology, GM)系统由胃肠道正常菌群及生活的环境共同构成,对机体健康和诸多疾病的影响已经被广泛研究。GM系统对于肿瘤的影响主要体现在重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。TME是肿瘤生存的特殊微环境,可通过细胞间接触和分泌因子调节肿瘤细胞的特性,影响肿瘤发生发展。目前认为,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)模型是解释肿瘤起源和恶性进展的重要学说, CSC的形成和增殖往往代表着肿瘤侵袭转移和化疗耐药的增加,导致临床不良预后。因此,研究GM系统通过重塑TME而影响CSC特性获得,进而影响肿瘤侵袭转移和化疗耐药的作用和机制,对于临床上理解肿瘤恶性进展和改善肿瘤治疗效果有重要意义。然而由于胃肠道模型单菌含菌水平低、异质性大、远处转移不易溯源等因素,目前的研究还存在很大局限性。本文就GM重塑TME影响肿瘤干性获得及侵袭转移化疗耐药中的研究进展作出综述。

【关键词】 胃肠道微生态 肿瘤微环境 肿瘤干细胞

Latest Findings on the Effect of Gastrointestinal Microecology Remodeling of Tumor Microenvironment on Tumor Stemness HE Jun-jian, HU Chang-jiang, YANG Shi-ming[△]. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

[△] Corresponding author, E-mail: Yangshiming@tmmu.edu.cn

【Abstract】 Gastrointestinal microecology (GM) system is composed of normal gut microbiota and its living environment. The impact of GM on human health and many diseases has been widely studied. The impact of GM system on tumors is mainly reflected in the remodeling of the tumor microenvironment (TME). TME, a special microenvironment that tumors live in, can regulate the characteristics of tumor cells and affect the occurrence and development of tumors through intercellular contact and the secretion of cytokines. At present, cancer stem cell (CSC) model is considered an important theory that explains the origin and malignant progression of tumors. The formation and proliferation of CSC usually represent increased tumor invasion, metastasis, and chemotherapy resistance, resulting in poor clinical prognosis in patients. Therefore, it is important to study the role and mechanism through which GM system affects the acquisition of CSC characteristics through remodeling TME, thereby affecting tumor invasion, metastasis, and chemotherapy resistance. Studies on this topic are of great significance for clinical understanding of tumor malignant progression and improving tumor treatment outcomes. However, due to the low content of single bacteria in the gastrointestinal model, high heterogeneity, and difficulty in tracing distant metastasis, there are still great limitations in the previous research. Herein, we reviewed the research progress in the effect of GM remodeling of TME on the acquisition of tumor stemness, tumor invasion and metastasis, and the resistance to chemotherapy.

【Key words】 Gastrointestinal microecology Tumor microenvironment Cancer stem cell

胃肠道微生态(gastrointestinal microecology, GM)系统由胃肠道正常菌群及其所生活的环境共同构成,其中胃肠道正常菌群是其核心部分。GM系统可以通过多种途径,包括代谢重编程、免疫反应等影响机体健康和参与疾病发生发展,其中对于肿瘤的作用已引起临床广泛关注。目前认为临床上约10%~20%的新发癌症病例可归因于致癌感染,随着癌症微生物组学研究的开展,能更好地展示肿瘤相关微生物在癌症发生和发展中的作用,这一比例还将持续上升^[1]。肿瘤组织富含来自人类微生物群的特定细菌群落,这表明此类细菌本身可能就是肿瘤

微环境(tumor microenvironment, TME)中一个关键但往往被忽视的组成部分^[2],除了细菌本身的直接致癌作用,GM系统还通过重塑TME影响肿瘤进程。TME是肿瘤生存的特殊微环境,可通过细胞间接触和分泌因子调节肿瘤细胞的特性,影响肿瘤发生发展。

目前认为,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)模型是解释肿瘤起源和恶性进展的重要学说, CSC的形成和增殖往往代表着肿瘤侵袭转移和化疗耐药的增加,导致临床上肿瘤不良预后。CSC是一群具有持续自我更新和肿瘤启动能力的细胞,而作为肿瘤中具有干细胞特性的一群特殊细胞, CSC与TME之间存在着复杂的对话,直接或间接导致TME重塑,从而影响CSC形成及患者的临床预后^[3]。

* 国家重点基础研究发展计划项目(No. 2018YFA0507900)资助

[△] 通信作者, E-mail: Yangshiming@tmmu.edu.cn

因此, 研究GM系统通过重塑TME而影响CSC特性获得, 从而影响肿瘤侵袭转移和化疗耐药的作用和机制, 对于临床上理解肿瘤恶性进展和改善肿瘤治疗效果有重要意义。然而现有的胃肠道模型往往存在单个菌种含菌水平低、菌群异质性大、菌群远处转移不易溯源等诸多局限性, 导致目前有关的机制研究并不完全清楚。本文主要围绕GM系统通过重塑TME影响肿瘤干性获得、侵袭转移和化疗耐药相关最新作用和机制研究进展作出综述(图1)。

1 CSC的形成是胃肠道肿瘤侵袭转移及化疗耐药的关键

胃肠道肿瘤化疗耐药及侵袭转移的存在是目前临床上导致患者治疗效果不佳、死亡率高的主要原因^[4]。越来越多研究表明, CSC的形成对胃肠道肿瘤的化疗耐药及侵袭转移起到重要作用, CSC的数目、功能活度均是影响胃肠道肿瘤患者预后及死亡率的重要参考依据^[5]。因此, 研究CSC的识别分子、致病机制和靶向干预是改善患者预后及生存的重要方向。

在胃癌中, 肿瘤驻留富含亮氨酸重复序列G-蛋白偶联受体5 (leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 positive, Lgr5) 阳性干细胞样细胞通过激活Claudin18-IRES-CreERT2等位基因, 激活Wnt通路、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)通路及转化相关蛋白53(transformation-related protein 53, Trp53)突变, 在胃癌侵袭转移及进展中发挥重要作用^[6]。胃肠道干细胞标志还与肿瘤化疗耐药及患者的预后密切相关。在胃肠道肿瘤中, 富半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich 61,

CYR61)可刺激Notch1导致Hedgehog信号激活, 伴随着CSC的增殖活化, 导致胃肠道肿瘤对5-氟尿嘧啶和顺铂等化疗药物耐药^[7]。此外, 靶向抑制Wnt信号调节蛋白肽基脯氨酰顺/反式异构酶NIMA相互作用蛋白1(peptidyl prolyl cis/trans isomerase NIMA interacting protein 1, PIN1)可抑制胃癌干细胞形成从而增加肿瘤化疗敏感性, 表明用于CSC靶向治疗的PIN1抑制剂可用于减少胃癌耐药性^[8]。上述研究表明CSC形成是导致胃肠道肿瘤侵袭转移和化疗耐药的关键, 靶向CSC可以显著抑制干细胞形成、进而抑制胃肠肿瘤侵袭转移并增强化疗敏感性。

2 TME重塑是导致CSC形成的重要因素

TME是肿瘤中解剖和功能上独特的区域, 这种微环境维持了CSC的主要特性。TME中的肿瘤细胞可以产生刺激CSC自我更新的因子, 招募免疫等基质细胞, 这些基质细胞分泌额外的细胞因子促进CSC特性的获得。因此TME与CSC之间的相互作用是复杂的。具体机制而言, CSC相对缺氧微环境可诱导肿瘤细胞分泌缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、白细胞介素(interleukin, IL)1b等细胞因子, 激活Wnt等相关信号通路, 通过诱导血管生成、上皮-间质转化、保护CSC免受宿主免疫清除而参与CSC的侵袭转移和免疫逃逸^[9]。缺氧还被证明可以通过保护CSC免受化疗和放疗诱导的DNA损伤从而介导肿瘤的治疗耐受^[10]。研究表明, CSC能够招募和激活间充质干细胞、巨噬细胞等, 通过TME中的代谢重编程、内皮细胞的逐渐适应以及向肿瘤部位募集免疫和基质细胞, 产生CSC生态位的肿瘤生长许可环境^[11]。此外,

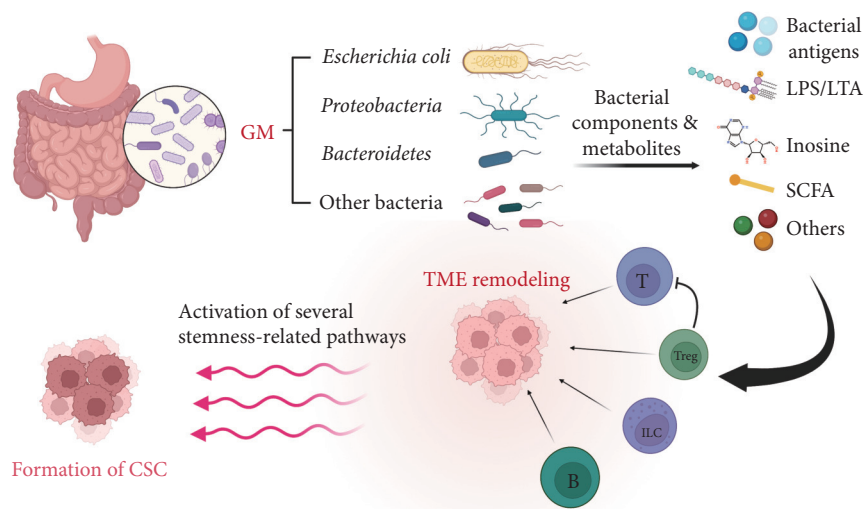


图1 胃肠道微生态重塑肿瘤微环境激活干性相关通路, 促进肿瘤干细胞形成

Fig 1 GM remodels TME to activate stemness-related pathways and promote the formation of CSC

LPS/LTA: lipopolysaccharide/lipoteichoic acid; SCFA: short chain fatty acid; Treg: regulatory T cell; ILc: innate lymphoid cell.

TME还可以通过促进活性氧激活的应激通路和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路促进CSC的存活和上皮-间质转化过程^[12]。因此, TME与CSC之间的相互作用在CSC的干性维持中发挥重要作用, 靶向TME是抑制CSC增殖活化、抗肿瘤进展的新途径^[13]。

3 GM在肿瘤干性获得及侵袭转移、化疗耐药中的作用及机制

3.1 GM在胃癌、结直肠癌肿瘤干性获得及侵袭转移、化疗耐药中的作用及机制

研究发现, 胃细菌群落以变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和梭杆菌门等耐酸菌为主, 与萎缩性胃炎相关的胃酸减少会导致口腔和下段肠道微生物的胃内定植^[14]。然而由于胃内环境恶劣和排空效应, 这些细菌在胃微生态内作用有限。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种强烈的胃癌相关致病菌, 其出现直接导致了Correa级联的发生, 即胃黏膜从非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、不典型增生到胃癌的级联进展。由于胃内定植和致病能力较强, Hp被认为是胃生态内最重要的组成部分之一^[15]。Hp毒力因子细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, CagA)可以通过激活Wnt信号等刺激胃癌细胞向CSC转分化, 从而促进胃癌的侵袭转移和化疗耐药能力^[16]。此外研究发现, 移植肠化生或胃癌患者的胃微生物群(拟杆菌、布氏杆菌、普氏杆菌、链球菌、乳

酸杆菌等)可在小鼠体内重现胃癌前病变、促进胃肿瘤的启动和发生, 说明这些胃微生物群对于胃CSC的形成也起到十分重要的作用^[17]。

许多微生物可适应肠道环境, 因此肠道微生态的丰度较高。肠内常见的大肠杆菌可调节B细胞反应增强肠道中IgA的产生, 以维持完整的上皮免疫屏障, 防止核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号激活, 从而升高TME中的炎症趋化因子, 产生免疫逃逸微环境^[18]。肠道长双歧杆菌产生代谢物肌昔通过与T细胞上的A2A受体结合, 在外源性IFN-g存在下显著促进Th1细胞分化, 并增强包括抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)和抗程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)在内的免疫检查点阻断治疗反应, 从而抑制肿瘤生长、进展^[19]。梭状芽孢杆菌的代谢产物, 如短链脂肪酸和肌昔, 可以促进先天淋巴细胞(Innate lymphoid cells, ILC)和CD4⁺ T细胞产生IL-22, 保护肠道免受炎症损伤^[20]。值得注意的是, 拟杆菌属、瘤胃球菌科等可加重肠黏膜炎症、积累有害代谢产物(如吲哚、酚、硫化物等)改变肠道微生态, 使限制结直肠癌CSC的关键基因含自水解酶域5(abhydrolase domain containing 5, ABHD5)发生突变、缺失, 并最终可导致肠道肿瘤发生^[21]。因此, 全面了解肠道菌群及其代谢物与宿主免疫系统通过肠道菌群重塑和调节TME的相互作用机制对于癌症治疗具有重要意义(图2)。

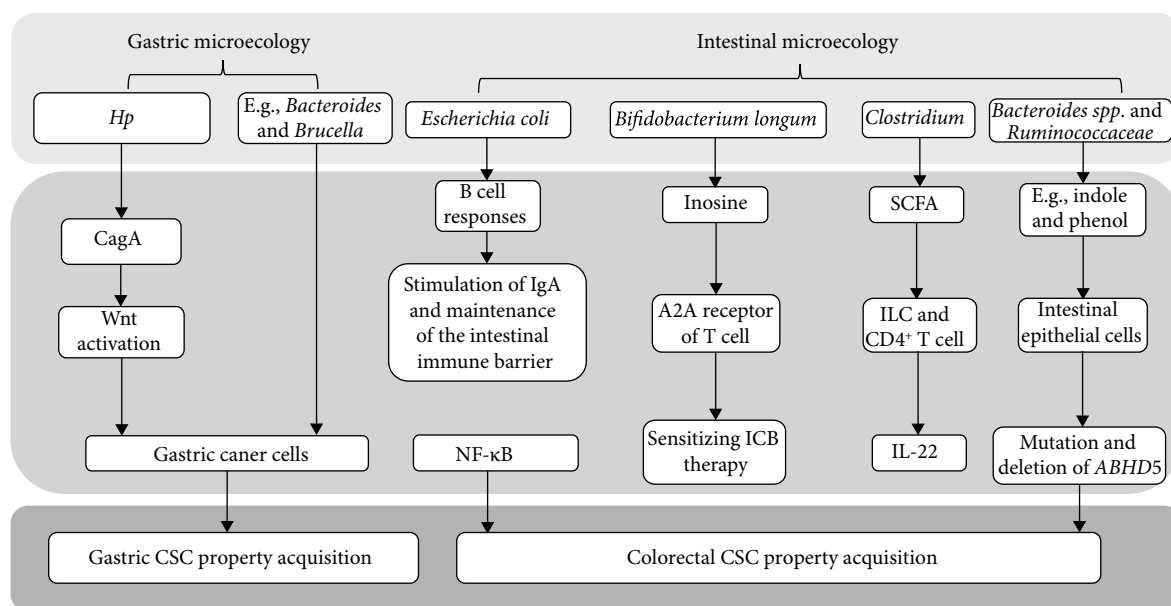


图2 胃肠道微生态在胃癌、结直肠癌肿瘤干性获得中的作用及机制

Fig 2 The role and mechanism of GM in stemness acquisition of gastric cancer and colorectal cancer

Hp: *Helicobacter pylori*; CagA: cytotoxin-associated gene A; NF- κ B: nuclear factor-kappa B; ICB: immune checkpoint blockade; SCFA: short chain fatty acid; ILC: innate lymphoid cell; IL: interleukin; ABHD5: abhydrolase domain containing 5.

然而, 由于含菌水平低、异质性大, 目前胃内微生态的许多研究仍停留在表型和菌群测定阶段, 诸多菌群对于CSC的影响及可能机制有待进一步研究, 单菌测定、分离、灌胃可能有利于研究各菌种影响作用, 而联合鉴定及灌胃或致病原串扰机制研究可能更好地将胃微生态视为一个整体发挥作用。此外, 关于非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、胃早期癌的各个病理阶段中干性获得与胃内菌群相关性的研究尚不充分, 针对不同疾病阶段绘制胃黏膜干性基因表达谱将有利于研究菌群随着胃炎进展发挥时间依赖性作用^[16]。随着肿瘤内部细菌研究的兴起^[22], 胃肠道肿瘤内是否含有对干性影响的细菌, 以及这些细菌的起源、对GM的作用和干性调控的影响将是可能的研究方向, 基因片段示踪标记技术、肿瘤组织消化与流式分选比对、细胞外抗生素降低环境噪声是完善相关研究的可能途径。

3.2 GM在其他消化系统肿瘤干性获得及侵袭转移、化疗耐药中的作用及机制

肠道微生态系统与全身功能具有共生关系, 具有很强的代谢活性, 可维持机体的正常功能, 抵抗体内各种病毒抗原的侵袭, 而肠道微生态失衡可引起各种疾病^[23]。肠道和肝脏在解剖学和生理学上是相连的, 两者之间关系被称为“肠-肝轴”, 一旦体内稳态受到干扰, 来自肠道菌群的代谢物和成分就会转移到肝脏, 并在肝脏中诱发病理作用。

肝硬化和非酒精性脂肪肝患者肠道微生物群促进肝癌发生过程中炎症反应, 提示肠道微生态与肝CSC相关^[24]。失调微生物群释放促癌和促衰老的代谢物(如脱氧胆酸), 肝脏暴露于肠道微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMP)(如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS))环境中, 促进肝脏纤维化及增殖信号的激活。LPS和脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)分别与Toll样受体4(Toll-like receptors, TLR4)和TLR2作用, 通过固有免疫诱导炎症反应并促进肝细胞癌进展^[25]。肠道菌群还可以催化产生过量脱氧胆酸和石胆酸, 引起肝损伤并诱发应激反应信号, 促使肝细胞癌患者过量摄入高脂肪饮食, 增加血脱氧胆酸水平, 促进肥胖相关的肝癌^[26]。

另一方面, 肠道微生态失调与胰腺癌的发生有密切关系。肠道微生物群抗原激活巨噬细胞后, 诱导信号转导因子和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和NF-κB信号通路, 累积炎症反应诱发鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变, 突变的积累将导致胰腺细胞的癌变。此外, 肠道脆弱双歧杆菌侵袭进入肿瘤, 激活肿瘤浸润淋巴细胞和Treg细胞, 淋巴细胞通过STAT3和NF-κB信号促进细胞增殖并抑制细胞凋亡, Treg细胞则通过释放IL-10和TGF-β导致全身免疫抑制^[27]。这些肠道微生态失调都与胰腺癌发生发展存在密切联系(图3)。

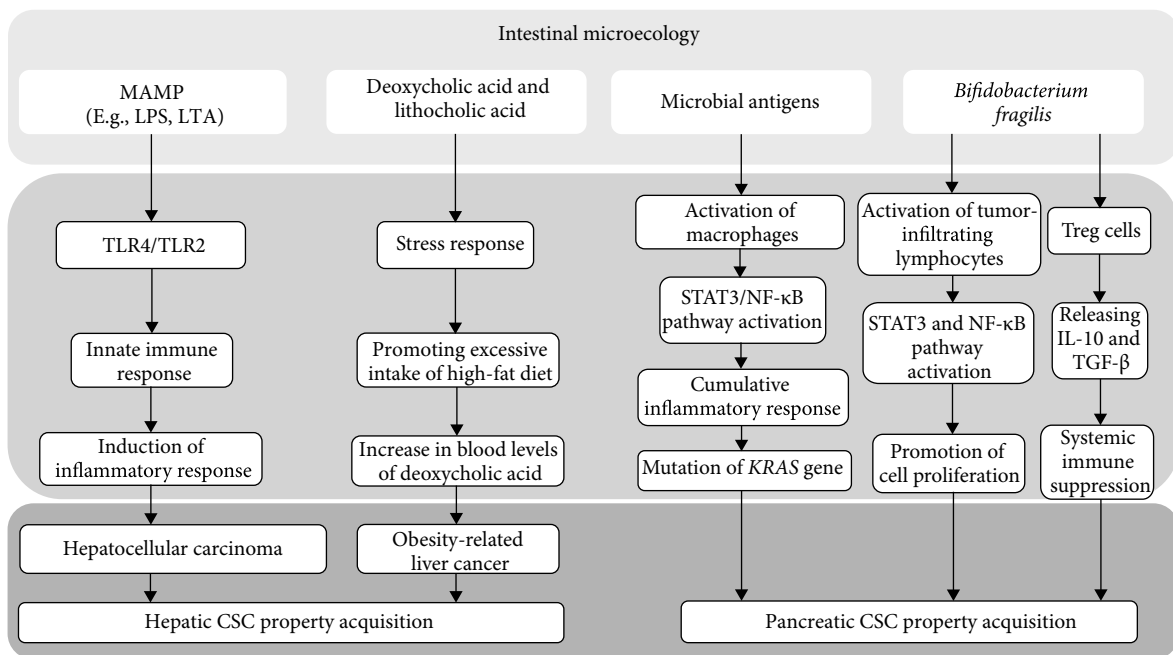


图 3 胃肠道微生态在其他消化系统肿瘤干性获得中的作用及机制

Fig 3 The role and mechanism of GM in stemness acquisition of other digestive system tumors

MAMP: microbe-associated molecular patterns; LPS: lipopolysaccharide; LTA: lipoteichoic acid; TLR: Toll-like receptors; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; NF-κB: nuclear factor-kappa B; KRAS: kirsten rat sarcoma viral oncogene; Treg: regulatory T; IL: interleukin; TGF-β: transforming growth factor-beta.

目前研究认为胃肠菌群大多通过分泌产物、代谢重编程、炎症因子激活等间接途径起干性调控作用,菌群能否通过远处转移、抗原分子模拟等发挥作用并不清楚,抗体免疫示踪技术可能有助于阐明相关影响^[28]。另外,除肝癌、胰腺癌外,其他消化系统肿瘤的模式构建也是未来研究菌群影响干性获得的必要途径。Notch和Wnt等干性相关信号是否在GM影响胰腺肿瘤干性进展中发挥关键作用也具有重要临床意义^[29]。

3.3 GM在其他肿瘤干性获得及侵袭转移、化疗耐药中的作用及机制

肠道微生物群分泌及代谢产物等不仅能够直接通过组织扩散作用于邻近肿瘤组织,还能通过肿瘤间质血管转移影响其他系统,引起的机体免疫反应也会对其他肿瘤的发生发展及干性获得起到重要作用,这在肺癌、脑肿瘤、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤等中有所体现。

3.3.1 肺癌 胃肠道和呼吸道在解剖上相距远,但它们有共同的胚胎起源且在结构上高度相似。肠道微生物通过多种途径与肺建立联系,并且能通过微生物和免疫功能来实现双向调节,这也被称作肺-肠轴^[30]。宏基因组分析发现与健康人群相比,肺癌患者的大肠杆菌志贺氏菌、克鲁维拉菌、粪杆菌、肠杆菌和透析菌的丰度较低,而类杆菌、维氏杆菌和梭杆菌的丰度较高^[31]。肺癌患者肠道微生物群总体呈现多样性减少,而有更丰富的特殊病原微生物群。此外在肺癌患者中还观察到微生物代谢能力的降低,通过COG、KEGG的功能预测分析,肺癌患者24条肠道微生物群代谢途径的功能组成显著降低^[32]。肠道菌群通过多种方式影响TME进而影响肺癌的发生发展、侵袭转移、化疗耐药。肠道微生物群MAMP和病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)可被宿主细胞核糖结合受体和TLR识别,TLR激活后产生的炎症介质通过循环系统参与肺部炎症反应。此外,肠道微生物失调时肠杆菌科显著增加激活TLR4,增加外周循环中IL-1 β 的水平,激活肺中NF- κ B途径,导致肺部炎症^[33-34]。此外,抗生素诱导肠道菌群失调会导致小鼠局部和全身TNF- α 水平的降低引起肿瘤内皮黏附分子降低并减弱白细胞向肿瘤的转运,促进Lewis肺癌进展^[35]。抗生素引起菌群失调还可降低循环造血细胞因子Flt3配体,抑制树突状细胞骨髓祖细胞来改变免疫细胞群^[36]。肠道细菌代谢产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)对机体免疫系统具有广泛作用,SCFA抑制人组蛋白去乙酰化酶9(human histone deacetylase 9, HDAC9)乙酰化叉头型基因P3(forkhead box P3, Foxp3)启动子的作用在肺中被观察到,并且高纤维饮食条件下会出现消化纤维素的肠道

细菌(如类杆菌)的相对丰度增大和血液中SCFA水平升高,促进肺癌发生发展^[37]。

然而,目前关于肠道微生物的抗原能否进入肺部并直接发挥干性调控作用还有待研究。已经发现肠道微生物组在肺生态失调和干细胞治疗方面有一定影响^[38],但肺内微生态的菌种构成、微生物行为改变尚缺乏研究,研究肺-肠轴的菌群相互作用对干性影响有助于阐明TME可能作用机制。肺循环血流丰富,肠源性菌血症对于肺部肿瘤干性是否存在关键影响也值得关注。

3.3.2 脑肿瘤 肠道微生物群通过血液和淋巴管形成的脑-肠轴影响大脑,对脑肿瘤发展起着重要作用。微生物群通过抑制免疫系统和诱导炎症来维持增殖信号,限制细胞死亡,并诱导血管生成和侵袭性,而微生物代谢物水平改变可以刺激细胞增殖,激活干性通路^[39]。然而,目前针对肠道微生物能否通过内分泌途径和神经途径影响脑部TME的研究尚少。肠道微生物群能够影响脑胶质瘤的关键细胞即小胶质细胞,一定程度上表明了肠道微生物与脑胶质瘤存在联系,细菌群落的复杂性而非细菌生物量是小胶质细胞稳态所必需的,一些小胶质细胞损伤可以通过施用微生物群来补救,然而目前还没有研究直接证明脑胶质瘤与肠道微生物群的改变具有显著相关性。另外,由于血脑屏障的存在,胃肠道菌群相关代谢物发挥干性调控作用的解剖路径研究是靶向治疗脑胶质瘤恶性转变的重要途径之一。

3.3.3 乳腺癌 肠道微生物群可能通过调节全身雌激素和炎症水平影响乳腺癌发生发展和乳腺癌抗癌治疗效果,在小鼠中,曲妥珠单抗的抗肿瘤活性因抗生素给药供体的粪便微生物群移植而表现出CD4⁺T细胞和颗粒酶B阳性细胞募集受损,进而影响化疗效果,而在24例接受含曲妥珠单抗的新辅助治疗的原发人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌患者也出现了这种耐药性^[40]。与正常乳腺组织相比,乳腺癌中的恶性组织含有更高水平的雌激素代谢物,因此代谢雌激素和其他内源性激素的微生物可能成为乳腺癌治疗的靶点。而HER2阴性和阳性乳腺癌患者肿瘤干性水平受GM调控的差异也具有重要临床意义。能否针对HER2开发干性靶向治疗措施将对于改善乳腺癌临床预后具有显著价值。

3.3.4 前列腺癌 研究表明,前列腺癌患者胃肠道内类杆菌、链球菌、类杆菌、粪杆菌、直肠真杆菌等相对丰度更高^[41]。已知肠道菌群影响前列腺癌的途径主要有内分泌途径和代谢依赖途径。与对照组相比,前列腺癌患者的雌激素水平升高,而雌激素能通过激活多环芳烃(polycyclic

aromatic hydrocarbons, PAHs)促进致癌^[41],因此具有 β -葡萄糖醛酸酶活性的细菌能参与雌激素代谢影响前列腺癌的进程。在代谢依赖途径中,前列腺癌小鼠中多种产生SCFA的细菌(如里肯内拉科和梭状芽孢杆菌)的相对丰度降低,SCFA刺激胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF1)并激活局部前列腺丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇三羟基激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)信号的作用减弱,从而影响前列腺癌进展^[42]。

前列腺属泌尿道组成部分之一,因此前列腺肿瘤能否通过血-尿途径与GM相互作用调控干性和恶性进展具有临床研究价值,且对化疗用药有指导作用。此外,胃肠道菌群能否侵入泌尿道并对泌尿系统肿瘤产生直接作用对于阐明相关机制也十分重要,因此针对广谱细菌的免疫标记(如LTA和LPS)将有助于研究泌尿系统侵入菌群

起源。睾酮水平的下降导致肠道微生物群的有害变化,这种生态失调可能导致前列腺癌患者的虚弱程度增加和不良后果的风险增加,而前列腺癌患者雄激素剥夺治疗也会导致肠道环境变化^[43],因此前列腺癌治疗与GM的改变相互作用也是临床治疗中可能出现的情况,其对于干性的影响可指导治疗。

3.3.5 其他 代谢物依赖的途径是肠道微生物影响其他系统TME的重要途径。研究表明,肠道微生物群能够以代谢物依赖的方式影响急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)进展。AML患者和小鼠模型中均观察到菌群多样性的降低,患者粪便中肠道微生物群(尤其是粪杆菌)产生的丁酸盐显著减少,而用丁酸盐或粪杆菌灌胃可延缓小鼠AML的进展。同时在AML小鼠身上还观察到肠道屏障的受损,更多LPS在损伤部位进入血流加剧了体内外白血病的进展^[44](图4)。

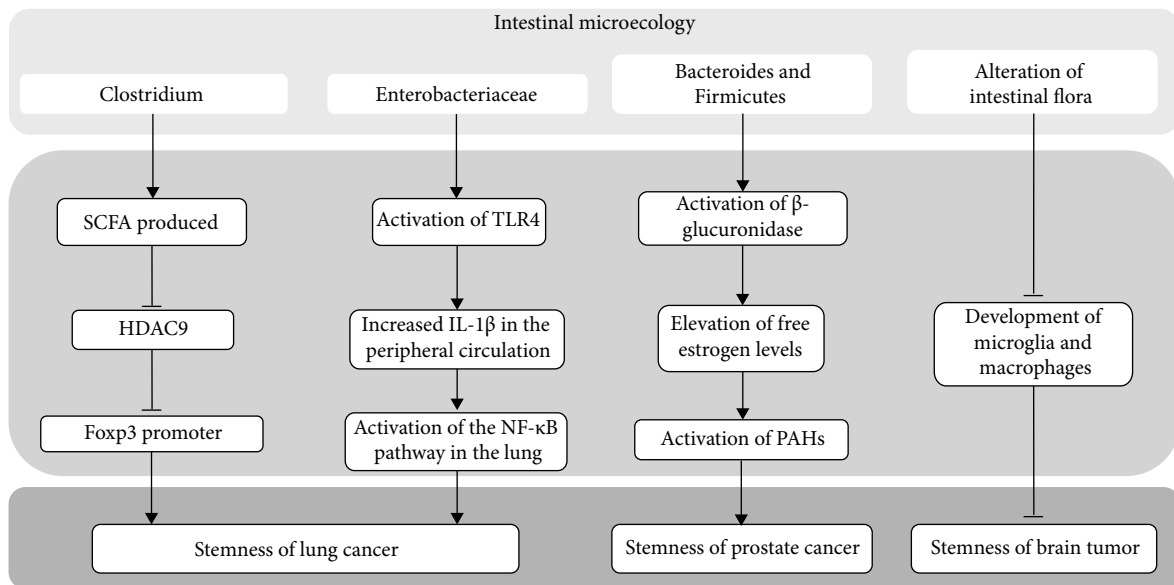


图4 胃肠道微生态在其他肿瘤干性获得中的作用及机制

Fig 4 The role and mechanism of GM in the stemness acquisition of other tumors

SCFA: short chain fatty acids; HDAC9: human histone deacetylase 9; Foxp3: forkhead box P3; TLR: Toll-like receptors; NF- κ B: nuclear factor-kappa B; IL: interleukin; PAHs: polycyclic aromatic hydrocarbons.

GM与许多肿瘤存在一定的相互作用,针对其他复发率较高的肿瘤(如卵巢癌、胶质母细胞瘤等)的干性调控作用是重要的研究方向。此外,针对胃肠道微生物群对肿瘤干性调控和影响肿瘤侵袭转移、化疗耐药的相关机制,对GM进行靶向干预、从而增敏癌症免疫治疗效果是改善临床预后的潜在手段^[45],菌群间的复杂相互影响也是治疗必须考虑的因素之一。

4 小结与展望

目前关于微生态在肿瘤发生发展过程中的复杂的调

控作用越来越受到重视,而研究微生态系统如何控制肿瘤侵袭转移和化疗耐药是改善临床治疗效果的关键。本文首先通过分析CSC的形成与胃肠道肿瘤侵袭转移和化疗耐药的关系,使用CSC模型对胃肠道肿瘤预后不佳的原因进行讨论。其次,本文从TME重塑的角度对CSC形成和发展进行分析,阐述了可能的相关机制。最后,本文结合了微生态系统与肿瘤干性获得及侵袭转移、化疗耐药性的关系,从胃癌、结直肠癌,到其他消化系统肿瘤,再到消化系统外肿瘤的各个方面进行分析,阐述了微生态系统通过重塑TME进而导致肿瘤干性获得的相关机制,

讨论了肿瘤侵袭转移、化疗耐药的影响因素。

目前有关短链脂肪酸、长链脂肪酸、胆汁酸、肌苷等其他细菌代谢产物在TME中的作用研究较少,随着代谢组学技术的不断发展,各种代谢产物与肿瘤干性的相互调控关系对于阐明肿瘤侵袭转移和化疗耐药的具体机制有重要意义^[46]。同时,癌细胞可以感知代谢中间体的变化,以更好地协调多个生物过程并增强细胞代谢,因此代谢物信号传导参与调控肿瘤恶性转化、细胞增殖、上皮间质转化、分化阻断和癌症干性。此外,细胞间代谢物信号传导调节TME中的炎症反应和免疫监视水平,对代谢物信号的深入了解将为开发针对癌症的治疗干预措施提供新的机会^[47]。同时,肿瘤免疫调控网络间的复杂对话和串扰是GM发挥作用的重要方面^[48],而各种菌群代谢物对TME中不同免疫细胞的影响尚未完全清楚,GM对免疫分子间相互影响的作用也有待进一步研究。已有研究报道,胃癌患者胃内菌群的小鼠移植模型可以复现胃黏膜癌前病变^[17],因此GM作为调控消化系统乃至其他系统肿瘤干性的重要因素,其组成及功能状态是预测肿瘤发生发展的潜在指标,未来宏基因组测序等技术有望应用于临床协助诊断肿瘤性疾病并预测患者预后。此外,靶向清除致病菌群以及补充益生菌被认为是减少CSC形成和肿瘤侵袭转移、化疗耐药的潜在治疗手段,这对于补充和完善CSC靶向干预策略有重要临床意义,最终改善患者预后、降低肿瘤侵袭转移、化疗耐药及复发率^[13]。肠道微生物群与胃肠道癌症密切相关。目前,已有一些应用益生元、益生菌和合生元调控GM的临床试验正在进行,例如,菊粉饮食可显著降低盲肠内pH值以及结肠内苯酚、对甲酚和吡啶的浓度,抑制 β -葡萄糖醛酸酶、偶氮还原酶和硝基还原酶等微生物酶的活性,降低结肠癌前病变的可能性;摄入唾液乳杆菌Ren菌株可调控肠道微生物平衡、促进肠道菌群的恢复并有益于预防结肠癌的发生;一些特定的抗生素也被认为是维持GM稳定的潜在手段,如通过头孢西丁给药建立产肠毒素脆弱类杆菌(ETBF)清除小鼠模型,可抑制肠黏膜IL-17A的表达,从而抑制结肠癌的发生发展^[49]。由于机制研究的限制,这些治疗手段尚未成为临床一线治疗策略的一部分,然而随着对GM重要作用认识的不断进步,未来调控GM有望帮助预防肿瘤或使患者受益。总之,微生态重塑TME从而影响肿瘤干性获得、侵袭转移和化疗耐药有重要临床意义,为有效防控恶性肿瘤进展提供了重要有前景的新策略。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

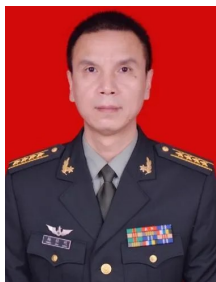
- [1] De MARTEL C, GEORGES D, BRAY F, *et al*. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- [2] DEJEA C M, FATHI P, CRAIG J M, *et al*. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science*, 2018, 359(6375): 592–597. doi: 10.1126/science.aah3648.
- [3] PARKER T M, GUPTA K, PALMA A M, *et al*. Cell competition in intratumoral and tumor microenvironment interactions. *EMBO J*, 2021, 40(17): e107271. doi: 10.15252/embj.2020107271.
- [4] KUNTZ S, KRIEGHOFF-HENNING E, KATHER J N, *et al*. Gastrointestinal cancer classification and prognostication from histology using deep learning: systematic review. *Eur J Cancer*, 2021, 155: 200–215. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.012.
- [5] CHO Y, KIM Y K. Cancer stem cells as a potential target to overcome multidrug resistance. *Front Oncol*, 2020, 10: 764. doi: 10.3389/fonc.2020.00764.
- [6] FATEHULLAH A, TERA KADO Y, SAGIRAJU S, *et al*. A tumour-resident Lgr5⁺ stem-cell-like pool drives the establishment and progression of advanced gastric cancers. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1299–1313. doi: 10.1038/s41556-021-00793-9.
- [7] LIANG Y, YANG L, XIE J. The role of the hedgehog pathway in chemoresistance of gastrointestinal cancers. *Cells*, 2021, 10(8): 2030. doi: 10.3390/cells10082030.
- [8] ZHANG Z Z, YU W X, ZHENG M, *et al*. PIN1 inhibition sensitizes chemotherapy in gastric cancer cells by targeting stem cell-like traits and multiple biomarkers. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3): 906–919. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0656.
- [9] JIANG N, ZOU C, ZHU Y, *et al*. HIF-1 α -regulated miR-1275 maintains stem cell-like phenotypes and promotes the progression of LUAD by simultaneously activating Wnt/ β -catenin and Notch signaling. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2553–2570. doi: 10.7150/thno.41120.
- [10] BUCKLEY A M, LYNAM-LENNON N, O'NEILL H, *et al*. Targeting hallmarks of cancer to enhance radiosensitivity in gastrointestinal cancers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 298–313. doi: 10.1038/s41575-019-0247-2.
- [11] JU F, ATYAH M M, HORSTMANN N, *et al*. Characteristics of the cancer stem cell niche and therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 233. doi: 10.1186/s13287-022-02904-1.
- [12] HAN J, WON M, KIM J H, *et al*. Cancer stem cell-targeted bio-imaging and chemotherapeutic perspective. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(22): 7856–7878. doi: 10.1039/d0cs00379d.
- [13] YANG L, SHI P, ZHAO G, *et al*. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8. doi: 10.1038/s41392-020-0110-5.
- [14] KOGA Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(47): 6702–6715.

- doi: [10.3748/wjg.v28.i47.6702](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6702).
- [15] STEWART O A, WU F, CHEN Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1220–1230. doi: [10.1080/19490976.2020.1762520](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1762520).
- [16] HE J, HU W, OUYANG Q, *et al.* *Helicobacter pylori* infection induces stem cell-like properties in Correa cascade of gastric cancer. *Cancer Lett*, 2022, 542: 215764. doi: [10.1016/j.canlet.2022.215764](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215764).
- [17] KWON S K, PARK J C, KIM K H, *et al.* Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice. *Gut*, 2022, 71(7): 1266–1276. doi: [10.1136/gutjnl-2021-324489](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324489).
- [18] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38–51. doi: [10.1080/15548627.2019.1635384](https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384).
- [19] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, *et al.* Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*, 2020, 369(6510): 1481–1489. doi: [10.1126/science.abc3421](https://doi.org/10.1126/science.abc3421).
- [20] YANG W, YU T, HUANG X, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4457. doi: [10.1038/s41467-020-18262-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6).
- [21] OLIPHANT K, ALLEN-VERCOE E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*, 2019, 7(1): 91. doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8).
- [22] FU A, YAO B, DONG T, *et al.* Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell*, 2022, 185(8): 1356–1372.e26. doi: [10.1016/j.cell.2022.02.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027).
- [23] ZHENG H T, ZHAO Q Y, DING Y, *et al.* Investigation of the relationships among respiratory syncytial virus infection, T cell immune response and intestinal flora. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(6): 2671–2678. doi: [10.26355/eurrev_202303_31804](https://doi.org/10.26355/eurrev_202303_31804).
- [24] PONZIANI F R, BHOORI S, CASTELLI C, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2019, 69(1): 107–120. doi: [10.1002/hep.30036](https://doi.org/10.1002/hep.30036).
- [25] HERNÁNDEZ-AQUINO E, MURIEL P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(16): 1679–1707. doi: [10.3748/wjg.v24.i16.1679](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i16.1679).
- [26] BEHARY J, AMORIM N, JIANG X T, *et al.* Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 187. doi: [10.1038/s41467-020-20422-7](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20422-7).
- [27] YANG Q, ZHANG J, ZHU Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 872019. doi: [10.3389/fcimb.2022.872019](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.872019).
- [28] LIU Y, JIN X, LAN X, *et al.* SPECT imaging of colorectal cancer by targeting CD 133 receptor with ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibody. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 63(2): 216–224. doi: [10.23736/S1824-4785.16.02864-8](https://doi.org/10.23736/S1824-4785.16.02864-8).
- [29] PENG X, YANG R, SONG J, *et al.* Calpain2 upregulation regulates emt-mediated pancreatic cancer metastasis via the Wnt/ β -Catenin signaling pathway. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 783592. doi: [10.3389/fmed.2022.783592](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.783592).
- [30] GEORGIOU K, MARINOV B, FAROOQI A A, *et al.* Gut microbiota in lung cancer: where do we stand? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10429. doi: [10.3390/ijms221910429](https://doi.org/10.3390/ijms221910429).
- [31] GUO Y, YUAN W, LYU N, *et al.* Association Studies on Gut and Lung Microbiomes in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 546. doi: [10.3390/microorganisms11030546](https://doi.org/10.3390/microorganisms11030546).
- [32] LIU F, LI J, GUAN Y, *et al.* Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11): 2381–2392. doi: [10.7150/ijbs.35980](https://doi.org/10.7150/ijbs.35980).
- [33] WEDGWOOD S, GERARD K, HALLORAN K, *et al.* Intestinal dysbiosis and the developing lung: the role of Toll-like receptor 4 in the gut-lung axis. *Front Immunol*, 2020, 11: 357. doi: [10.3389/fimmu.2020.00357](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00357).
- [34] TANG J, XU L, ZENG Y, *et al.* Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272. doi: [10.1016/j.intimp.2020.107272](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107272).
- [35] JENKINS S V, ROBESON M S 2nd, GRIFFIN R J, *et al.* Gastrointestinal tract dysbiosis enhances distal tumor progression through suppression of leukocyte trafficking. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5999–6009. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-18-4108](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-4108).
- [36] DESSEIN R, BAUDUIN M, GRANDJEAN T, *et al.* Antibiotic-related gut dysbiosis induces lung immunodepression and worsens lung infection in mice. *Crit Care*, 2020, 24(1): 611. doi: [10.1186/s13054-020-03320-8](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03320-8).
- [37] LYNCH S V, VERCELLI D. Microbiota, epigenetics, and trained immunity: convergent drivers and mediators of the asthma trajectory from pregnancy to childhood. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(7): 802–808. doi: [10.1164/rccm.202010-3779PP](https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3779PP).
- [38] COREY S, KVEDERIS L, KINGSBURY C, *et al.* Gut microbiome: lactation, childbirth, lung dysbiosis, animal modeling, stem cell treatment, and CNS disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(9): 687–694. doi: [10.2174/1871527318666191021145252](https://doi.org/10.2174/1871527318666191021145252).
- [39] MEHRAN-SHAI R, REICHARDT J K V, HARRIS C C, *et al.* The gut-brain axis, paving the way to brain cancer. *Trends Cancer*, 2019, 5(4): 200–207. doi: [10.1016/j.trecan.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.008).
- [40] Di MODICA M, GARGARI G, REGONDI V, *et al.* Gut microbiota condition the therapeutic efficacy of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2195–2206. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-1659](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1659).
- [41] SHA S, NI L, STEFIL M, *et al.* The human gastrointestinal microbiota and prostate cancer development and treatment. *Investig Clin Urol*, 2020, 61(Suppl 1): S43–S50. doi: [10.4111/icu.2020.61.S1.S43](https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.S1.S43).
- [42] MATSUSHITA M, FUJITA K, HAYASHI T, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote prostate cancer growth via IGF1 signaling. *Cancer Res*, 2021, 81(15): 4014–4026. doi: [10.1158/0008-5472](https://doi.org/10.1158/0008-5472).

- CAN-20-4090.
- [43] KURE A, TSUKIMI T, ISHII C, *et al.* Gut environment changes due to androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022. doi: [10.1038/s41391-022-00536-3](https://doi.org/10.1038/s41391-022-00536-3).
- [44] WANG R, YANG X, LIU J, *et al.* Gut microbiota regulates acute myeloid leukaemia via alteration of intestinal barrier function mediated by butyrate. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2522. doi: [10.1038/s41467-022-30240-8](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30240-8).
- [45] DAVAR D, ZAROOR H M. Facts and hopes for gut microbiota interventions in cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4370–4384. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-1129](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1129).
- [46] WANG T, FAHRMANN J F, LEE H, *et al.* JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136–150.e5. doi: [10.1016/j.cmet.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.11.001).
- [47] WANG Y P, LI J T, QU J, *et al.* Metabolite sensing and signaling in cancer. *J Biol Chem*, 2020, 295(33): 11938–11946. doi: [10.1074/jbc.REV119.007624](https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.007624).
- [48] THORSSON V, GIBBS D L, BROWN S D, *et al.* The immune landscape of cancer. *Immunity*, 2018, 48(4): 812–830.e14. doi: [10.1016/j.immuni.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.023).
- [49] MENG C, BAI C, BROWN T D, *et al.* Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(1): 33–49. doi: [10.1016/j.gpb.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002).
- (2022 – 06 – 13收稿, 2023 – 04 – 13修回)
- 编辑 余琳



作者简介



杨仕明, 陆军军医大学新桥医院消化内科主任, 主任医师、教授, 博士研究生导师。中华医学会消化病学分会委员、中华医学会消化病学分会肿瘤学组副组长、中华医学会老年病学分会消化学组委员、重庆市医学会消化病学分会主任委员、重庆市医师协会消化医师分会副会长、全军消化病学专委会常委、国家重点研发计划首席科学家。从事消化医疗、教学、科研30年, 具有扎实的理论基础和丰富的临床经验, 研究方向为消化系肿瘤的防治及其机制, 致力于胃黏膜癌变的早期诊断及基因治疗、胃肠微生态与肿瘤疾病关系及机制的探索研究。先后承担国家重点研发专项1项、国家自然科学基金中以合作项目1项、主持国家自然科学基金10余项、重庆市杰出青年科学基金1项、重庆市重点攻关项目1项, 发表SCI论文80余篇, 主编、副主编专著各1部; 获得国家专利1项、获省部级二等奖4项、获中华医学一等奖1项。先后获评重庆市“十大杰出青年”、总后科技新星、总后优秀教师、军队育才银奖、重庆市首批医学领军人才、陆军军医大学拔尖人才等荣誉。