

肠道菌群及其代谢产物在结直肠癌免疫治疗中的研究进展

张一粟^{1*}, 付亚雯¹, 段小钰², 李旭霞¹, 蔡宏懿^{2#}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院放疗科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

肠道菌群是一种居住在胃肠道管腔的微生物群落, 包括细菌性生物群落(即肠道细菌)和非细菌性生物群落(如真菌、病毒、螺旋体等), 在调节宿主生理和肠道稳态方面具有不可忽视的作用。肠道菌群参与饮食消化, 能够通过释放多种代谢产物来与宿主的肠道上皮和免疫细胞相互作用, 从而调节结直肠癌(CRC)的发展。越来越多的研究报道了代谢物与CRC发展之间的相关性, 因此应该进行系统地总结。由于早期筛查的普及率低, 中老年人规律接受肠镜随访的比例低, 大多数结直肠癌患者因出现典型症状而就诊时肿瘤已处于进展期。尽管有了现代治疗方法, 但结直肠癌的治疗效果仍然不尽人意, 死亡率居高不下。因此, 迫切需要识别危险因素和生物标志物, 提高对这种癌症的治疗效果。本文重点探讨了肠道微生物群及其代谢产物在结直肠癌的发生发展和如何作为免疫治疗的辅助剂来提高药物的疗效和安全性。

关键词

肠道菌群, 代谢产物, 结直肠癌, 免疫治疗

Progress of Gut Flora and Its Metabolites in the Immunotherapy of Colorectal Cancer

Yisu Zhang^{1*}, Yawen Fu¹, Xiaoyu Duan², Xuxia Li¹, Hongyi Cai^{2#}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Radiotherapy, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张一粟, 付亚雯, 段小钰, 李旭霞, 蔡宏懿. 肠道菌群及其代谢产物在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2682-2690. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34381

Abstract

Gut flora is a microbial community residing in the lumen of the gastrointestinal tract, including bacterial biota (*i.e.*, enterobacteria) and non-bacterial biota (e.g., fungi, viruses, spirochetes, etc.), which has a non-negligible role in regulating host physiology and intestinal homeostasis. Gut flora are involved in dietary digestion and are able to regulate colorectal cancer (CRC) development by releasing a variety of metabolites that interact with the host's intestinal epithelium and immune cells. An increasing number of studies have reported the correlation between metabolites and CRC development, and should therefore be systematically summarised. Due to the low prevalence of early screening and the low percentage of middle-aged and elderly people who regularly undergo follow-up colonoscopy, most colorectal cancer patients present to the clinic with typical symptoms when their tumours are already in a progressive stage. Despite the availability of modern treatments, the outcome of colorectal cancer remains unsatisfactory and the mortality rate remains high. Therefore, there is an urgent need to identify risk factors and biomarkers to improve treatment outcomes for this cancer. This paper focuses on the gut microbiota and its metabolites in the development of colorectal cancer and how they can be used as adjuvants to immunotherapy to improve drug efficacy and safety.

Keywords

Gut Flora, Metabolites, Colorectal Cancer, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内癌症死亡的第二大原因,与遗传和生环境风险因素有关[1],同时也由于微生物群的生态失调而出现[2]。肠道中的各种微生物参与盐、糖、蛋白质、淀粉和维生素的消化吸收,以决定人体的免疫系统功能并维持宿主的健康[3]。近年来,随着基因测序技术的不断发展与进步,对菌群的研究及认识也愈发深入。肠道菌群及其代谢产物可以通过多种方式影响宿主免疫状态,因此与肿瘤的发生发展、治疗应答等密切相关[4]。本文探讨肠道菌群及其代谢物包括促肿瘤代谢产物(次级胆汁酸和多胺)和抗肿瘤代谢产物(短链脂肪酸和吲哚衍生物)在CRC发展中的作用,并进一步阐明代谢物对免疫治疗的作用及影响,旨在为CRC的治疗提供更多思路。

2. 肠道菌群及其代谢物与结直肠癌之间的关联性

2.1. 肠道菌群物种的失调与直肠癌的关联性

人体微环境是由高度整合的微生物群组成的,包括细菌、真菌、病毒、古生菌和寄生虫等。肠道微生物对于营养物质的吸收、维生素的生物合成以及宿主免疫力的调节都是不可或缺的[5]。动态但基本稳定的肠道微生物群被认为对健康有益。这种生态系统的破坏被称为生态失调,这可能会对宿主的健康构成威胁,因为它与胃肠道疾病、胃癌和结肠癌等多种疾病状态有关。在健康成人中,厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门是最主要的门[6]。肠道菌群失调可能导致潜在有害菌群的生长,能够引起炎症性疾病(IBD)和结直肠癌[7]。肠道菌群失调导致肠上皮屏障功能丧失,促成导致IBD的严重程度增加,主要是在结肠内,

并导致结直肠癌的发展[8]。IBD 相关 CRC 的诊断年龄是与散发性癌症相比早 15~20 年, CRC 约占 IBD 患者死亡总数的 10%~15%。对来自地理位置不同的 CRC 患者队列的 768 和 969 个粪便宏基因组测序数据的大规模荟萃分析揭示了具核单胞菌、微细小单胞菌、口胃链球菌、厌氧卟啉单胞菌、溶糖卟啉单胞菌、摩尔梭菌和中间普雷沃菌是这些患者的几个核心致病物种[9]。Kostic 等发现了结直肠癌肿瘤中具核梭杆菌的富集, 此后, 他们通过小鼠实验进一步验证具核梭杆菌对结直肠癌的发生具有明显促进作用。2012 年, Tjalsma 等人建立了一种结肠直肠癌发生模型, 在该模型中致癌性细菌引起慢性炎症或产生 dna 诱导代谢物, 从而启动结直肠癌的发展。提示肠道生态失调是结直肠肿瘤发生的早期事件。肠道微生物群在 CRC 的发展中起关键作用, 其中具核梭杆菌、大肠杆菌和脆弱拟杆菌等促进 CRC 的发生, 而丁酸梭菌、嗜热链球菌和副干酪乳杆菌等抑制 CRC 进展。它们通过干细胞动力学的变化、免疫系统的改变、慢性炎症反应的诱导、遗传毒性代谢物以及影响宿主的新陈代谢等各种过程促进结直肠癌的发展。

2.2. 肠道菌群代谢物与结直肠癌的关联性

2.2.1. 短链脂肪酸

短链脂肪酸(Short chain fatty acid, SCFAs)是不溶性膳食纤维在肠道微生物发酵过程中产生的主要代谢产物, 可以作为能量底物连接饮食模式和肠道微生物群来改善肠道健康, 并对机体免疫功能起着重要的作用。SCFAs 一般指含有 6 个碳原子以下的饱和脂肪酸, 包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、戊酸[10]。丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐是肠道中三种主要的 SCFA。丁酸盐主要由厚壁菌门产生, 丙酸盐由厚壁菌门、拟杆菌属、醋酸杆菌属和醋酸梭菌产生, 乙酸盐由丙酸杆菌属产生。丁酸盐和丙酸盐具有组蛋白去乙酰化(HDAC)抑制活性, 并调节结肠上皮细胞中的 NF- κ B 和 Wnt 信号[11]。这两种 SCFAs 对维持结肠稳态有着至关重要的作用。SCFAs 通过对肠道紧密连接蛋白的调节(闭合蛋白、Occludin、ZO-1)继而保护肠上皮屏障功能的完整性, 维持肠道稳定[12]。SCFAs 还能够通过影响 T 细胞和 B 细胞的分化发育调节免疫功能。Smith 等[13]的研究发现 SCFAs 促进 T 细胞分化成 Treg 细胞, 进一步释放 IL-10 及转录因子 Foxp3, 抑制 Th1 和 Th17 细胞的分泌, 抑制炎症发生[14]。在骨代谢、急性胰腺炎、系统性红斑狼疮等与免疫炎症相关的疾病中, SCFAs 通过影响 Th17/Treg 平衡发挥作用[14]。有研究表明, 对炎症性肠病的易感性归因于特定种类的细菌。肠道菌群失调影响 T 细胞诱导的结肠炎。在先天免疫细胞中, 丁酸盐在细胞内可作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂下调 IL-6。在 DSS 结肠炎模型中, 丁酸盐通过增强 M2 巨噬细胞极化来减轻肠道炎症[15]。此外, 丁酸盐和其他 SCFAs 可以促进小鼠 Treg 细胞的生成, 改善 T 细胞诱导的结肠炎[16], 这表明 SCFAs 通过免疫调节活性抑制炎症性肠病的发生。游离脂肪酸受体 2 (FFAR2, 也称为 GPR43)作为 SCFAs 的主要受体[17], 是 SCFAs 表现出抗 CRC 作用所必需的。在 CRC 转基因小鼠模型中, FFAR2 的缺失导致肿瘤生长增加, 肠道屏障受损, T 细胞耗竭频率增高, 过度激活表达 il-27 的树突状细胞, 这表明 SCFAs 对于维持对结直肠癌的免疫应答至关重要。这些最新研究均表明 SCFAs 的抗炎能力及其通过调节免疫细胞影响 CRC 早期时间及 CRC 的免疫应答, 从而改变疾病发生发展。

2.2.2. 吲哚衍生物

吲哚及其衍生物, 如吲哚乳酸和吲哚乙酸, 是细菌介导色氨酸代谢的产物[18]。已有研究证明这些产物可以抑制 CRC 发展, 其具体机制是: 芳烃受体(AhR)作为吲哚及其衍生物的主要配体, 两者的相互作用维持肠道免疫稳态。特别是吲哚丙烯酸通过激活 AhR, 增加上皮细胞黏液蛋白的表达, 改善肠道屏障, 上调免疫细胞分泌抗炎 IL-10 减轻炎症[18]。有研究表明, 膳食中补充吲哚-3-甲醇即一种 AhR 激动剂可以较好维护肠道屏障稳态, 从而预防结直肠癌[19]。

2.2.3. 胆汁酸

胆汁酸(BAs)是胆汁的主要成分,以胆固醇为底物合成在肝脏中合成,储存在胆囊中。大部分 BAs 在脂质吸收过程中被回肠上皮细胞重新吸收,少量未被吸收的 BAs 被微生物群转化为继发性 BAs 如脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)。高脂肪饮食中胆汁酸-肠道菌群轴失调将会增加代谢、免疫、感染性疾病的风险,也对 CRC 发生风险起到至关重要的作用[20]。2013 年, Ou 等发现高纤维、低脂肪饮食为主的非洲土著人(CRC 发病率 < 5/100,000)与高脂、低纤饮食的非裔美国人(CRC 发病率约 65/100,000)相比,肠道菌群多样性明显高于后者,而后者粪便继发性 BAs 合成水平明显高于前者[21]。由此可见高纤维低脂饮食抑制继发性 BAs 合成,而继发性 BAs 合成在 CRC 发病中发挥着重要作用。DCA 是梭菌属产生的主要次级 BA 之一,是 CRC 的肿瘤启动子。通过激活 BA 受体 FXR (farnesoid X 受体)抑制肠道上皮细胞增殖,导致伤口愈合抑制和肠道屏障功能受损[22]。临床研究发现,血清 DCA 水平与结肠粘膜增殖之间存在相关性,更重要的是, CRC 患者血清和粪便中的 DCA 水平增加。一项临床前研究显示,接受 DCA 治疗的小鼠肠道屏障受损,体内多种产生丁酸的细菌如瘦梭菌和毛螺杆菌的丰富度有所降低,加快了肿瘤的进展[23]。说明 DCA 是 CRC 的肿瘤促进剂,SBAs 还通过激活 TGR5/STAT3、WNT/ β -catenin 和 NF- κ B 等致癌途径促进结直肠癌的发生[24]。Kühn T 等完成的回顾性队列研究结果显示 CRC 发病率和血清胆汁酸中结合胆汁酸水平呈正相关,却与游离胆汁酸关系不大。胆汁酸可激活 G 蛋白偶联受体引起环磷酸腺苷的升高,从而抑制 CRC 细胞 NF- κ B 通路的激活,减少促炎因子产生[25],说明可以作 CRC 的潜在治疗方案。

2.2.4. 多胺

多胺,如腐胺、亚精胺、精胺和尸胺,是由宿主组织和共生微生物群中的氨基酸代谢产生的脂肪胺[26]。它们与带负电的大分子(DNA、RNA、蛋白质)结合,调节一系列与癌症相关的生理过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、血管生成、免疫反应等。大多数多胺尤其是 N1、n12-二乙酰精胺相比于健康人群在 CRC 患者中是显著升高的[27],并与肠道微生物群相互作用表现出促肿瘤作用。有研究发现细菌生物膜的形成与 CRC 患者中 N1, n12-二乙酰精胺的上调之间的直接关系[28]。多胺还可以作为免疫调节剂影响 CRC 的发展,树突状细胞、单核细胞源性 M2 巨噬细胞等多种免疫抑制细胞依赖多胺代谢来支持其生长和抑制免疫系统的功能。多胺抑制淋巴细胞增殖、白细胞介素(IL)-2 的产生、巨噬细胞介导的杀瘤活性和中性粒细胞的运动[29]。由此可见,多胺可与微生物和宿主免疫细胞相互作用,促进结直肠肿瘤的发生。

3. 肠道菌群及其代谢产物调节免疫功能

3.1. 肠道菌群影响结直肠癌免疫治疗疗效

肠道菌群已被确定为癌症免疫治疗的关键调节剂,其中核梭杆菌、大肠杆菌、产肠毒素的脆弱拟杆菌等特定的肠道微生物与 CRC 的发生发展密切相关,且影响健康和疾病状态下免疫系统的稳态。具核梭杆菌作为一种厌氧口腔微生物,还能以 8.6%~13%的定植率出现在 CRC 组织中,并与微卫星不稳定性(MSI)增加和免疫应答受损相关。具体来说,它粘附、侵袭并诱导 E-cadherin/ β -catenin 信号介导的致癌和炎症反应,从而刺激 CRC 的癌变。大肠杆菌是一种革兰氏阴性兼性厌氧细菌,大量研究证实致病性大肠杆菌菌株参与结直肠癌的发生,强调了炎症在这一过程中的重要作用。致病性大肠杆菌菌株可以合成各种毒素,称为环调节素,具有已证实的遗传毒性和细胞周期抑制作用。Ge 等研究表明,细胞毒性毒素通过 DNase 活性诱导细胞 DNA 损伤,刺激 NF- κ B 促炎反应。厌氧革兰氏阴性产肠杆菌性脆弱类杆菌(ETBF)是一种长期研究的人类胃肠道病原体[29]。在临床前模型中,ETBF 通过 STAT3 激活 ApcMin/+小鼠中结直肠癌的发生[30]。它与大肠杆菌类似,可产生金属蛋白酶毒素 BFT (脆弱拟杆菌肠毒素),该毒素

具有蛋白水解活性,可损伤肠黏膜,并诱导促致癌信号级联,触发骨髓细胞依赖性结肠肿瘤发生。淋巴细胞在控制肠道菌群失调引起的结直肠癌中的作用已经得到证实。2015年,Geis等人发现ETBF毒素降低了IL-2对T淋巴细胞的可用性,使Th17淋巴细胞极化,从而促进结肠肿瘤的发生[31]。Donaldson等发现,脆弱拟杆菌在缺乏免疫球蛋白A的小鼠肠道中定植能力显著下降,其机制为脆弱拟杆菌能够通过调节表面结构来诱导与IgA的结合,进而在肠道内稳定定植,从而产生强大的宿主-微生物共生关系[32]。这表明肠道菌群与免疫功能之间的作用是相互的。

3.2. 肠道菌群代谢产物对宿主免疫和CRC的影响

肠道菌群能够产生极其多样化的代谢产物[33],而宿主和微生物之间存在着类粘膜界面,主要由单层上皮细胞组成,控制着微生物代谢产物的进入,并可与宿主细胞互动,进而触发免疫反应,增加疾病的患病风险。胃肠道是肠道菌群赖以寄生的环境,原发于胃肠道的肿瘤破坏了这一寄生环境,肠道菌群组成状态发生改变[34],主要表现为肠道菌群多样性的增加以及以拟杆菌属为代表的一些菌株丰度增加。肠道菌群在新陈代谢、营养、生理、免疫方面具有重要作用,作为肠道菌群的下游产物,肠道菌群代谢产物可能是更精准的免疫治疗疗效预测生物标记物[35]。据报道,单形拟杆菌可通过产生丁酸盐和 γ -氨基丁酸来改善免疫功能障碍并增强肠道屏障,可能通过调节CD4⁺T细胞、CD84⁺T细胞功能、增加肿瘤微环境免疫细胞浸润等途径参与调控抗肿瘤免疫[36]。提示重塑肠道菌群可能对胃肠道肿瘤的免疫治疗有益。

3.3. 肠道菌群在结直肠癌免疫治疗中的作用机制

近十年来,免疫治疗始终是研究热点。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)能够解除免疫抑制来提高T细胞对正常组织的表达。这种类型的免疫疗法尚未在临床环境中广泛应用,但作为CRC治疗中有前景的治疗途径引起了极大的关注。局部免疫抑制微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫细胞和免疫反应在结直肠癌的发病机制中也起着关键作用。免疫系统的先天和适应性细胞,主要是树突状细胞(DC)、巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞以及T和B淋巴细胞,分别分泌促炎和抗炎因子,从而预防和促进癌症。它们在CRC免疫治疗中的作用机制如下:DCs能够捕获并呈递肿瘤抗原,诱导T细胞的激活。通过给予DC疫苗或促进DC的成熟,可以增强肿瘤特异性免疫反应。NK细胞可以识别和杀死缺乏MHC-I分子的肿瘤细胞。它们不依赖于特异性抗原,可以快速响应肿瘤细胞的出现。NK细胞的抗肿瘤作用近年来受到重视,尤其是在肿瘤微环境的研究中[37]。巨噬细胞在肿瘤微环境中发挥复杂的角色[38]。它们可以被激活为M1型,具有抗肿瘤活性,通过吞噬和细胞因子的分泌来杀伤肿瘤细胞。相反,M2型巨噬细胞通常具有促进肿瘤生长和转移的作用。可通过转化M2巨噬细胞为M1型来增强抗肿瘤免疫。CD8⁺细胞毒性T细胞(CTLs)能够识别和杀伤携带肿瘤抗原的癌细胞。肿瘤特异性抗原的识别激活这些细胞,导致肿瘤细胞的直接凋亡。CD4⁺T细胞通过分泌细胞因子(如IL-2和IFN- γ)来增强其他免疫细胞的功能,包括B细胞和效应T细胞,对肿瘤微环境的调节起着关键作用。B细胞通过产生抗体介导抗肿瘤免疫反应。这些抗体可以直接与肿瘤细胞结合,促使细胞凋亡,或招募其他免疫细胞(如巨噬细胞)进行抗肿瘤反应[39]。此外,B细胞还能通过分泌细胞因子来调节T细胞的活性。TME的破除是肿瘤免疫治疗成功的关键因素。肠道菌群及其代谢产物在CRC局部免疫TME的构成中,发挥着至关重要的作用。Iida等最早证实了肠道菌群失调可以通过增强肿瘤TME中髓系来源抑制细胞功能,从而影响CpG寡核苷酸免疫疗法在CRC中的治疗效果。目前,关于肠道菌群重塑肿瘤局部TME,影响ICBs治疗的具体机制尚不明确。主要理论有以下三种:①肠道菌群的改变影响肿瘤中效应/抑制淋巴细胞的比例,形成抗肿瘤的局部TME;②菌群抗原通过APC的递呈促进DC细胞的活化,经过细胞因子的释放,最终激活TME中CD8⁺T细胞,肿瘤特异性CD4⁺T细胞等效应T细胞,从而增强TH1抗肿瘤

免疫。③ 通过其代谢产物，如胆酸、短链脂肪酸等直接作用于免疫细胞，进而影响其功能。总之，肠道菌群失调通过改变效应/抑制淋巴细胞的比例、激活 TME 的效应 T 细胞、代谢产物的直接作用影响免疫系统的稳态。通过优化微生物组和代谢产物，可能为免疫治疗提供新的视角和思路。

4. 重塑肠道菌群调节 CRC 免疫治疗疗效

程序性细胞死亡-1 (programmed death-1, PD-1)抑制剂是一种免疫反应的负性调节因子，通过抑制过度的免疫反应，以保护正常细胞不受免疫反应的破坏[40]。目前 PD-1 抑制剂对黑色素瘤、肺癌、膀胱癌等恶性肿瘤显示出了良好疗效[41]。免疫治疗无效的最重要原因是免疫应答的负性调控，主要由炎症细胞的募集和激活引起，包括 Treg、髓源性抑制细胞和选择性活化的巨噬细胞(m2-巨噬细胞)。直肠癌在基因和分子水平上具有高度异质性，少部分直肠癌因错配修复基因缺陷，导致高度微卫星不稳定。由于这些肿瘤中的抗肿瘤免疫反应比较强烈，且高肿瘤突变负荷和新抗原负荷有利于免疫效应细胞的浸润，因此 PD-1 抑制剂对微卫星不稳定的直肠癌患者疗效显著[42]。但大部分直肠癌患者的错配修复基因正常，使微卫星稳定，因此 PD-1 抑制剂对这些病人的免疫治疗效果不佳[43]。目前，单药 ICIs 对于治疗微卫星稳定/错配修复基因正常的直肠癌患者，其无进展生存期和总生存期均较差。有趣的是，免疫疗法改变了肠道微生物群的组成，从而影响了机体的免疫反应。乳酸杆菌、瘤胃球菌的细菌补充剂可以增强对 ICI 的治疗反应，且嗜粘蛋白阿克曼氏菌等细菌的积累能增强免疫治疗反应。然而，免疫疗法的一些副作用与肠道微生物群相关，并且对免疫疗法的抗性与几种细菌有关。在一个特定的治疗应答亚组中，普氏菌、瘤胃球菌和毛螺菌丰度显著增加，但拟杆菌等其他细菌表现出对免疫疗法的抗性。有研究表明，在胃肠道肿瘤中，普氏菌属/拟杆菌属的比值升高与免疫治疗获益呈正相关[35]。因此，针对这些细菌的额外治疗可能有助于免疫疗法对癌症(包括 CRC)的治疗效果。

4.1. 标准化粪菌移植(Faecal Microbiota Transplantation, FMT)

标准化粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)是将健康供体的粪便微生物群体移植到患者肠道中的一种医疗技术，主要用于治疗肠道微生物失调相关疾病，尤其是复发性艰难梭状芽胞杆菌感染。FMT 是早期肠道微生物群调节策略之一，并已在临床试验中与 ICIs 联合进行了测试，其基础是将 FMT 施用于无菌动物再现了人类供体对 ICIs 的反应，这意味着健康的微生物群对于支持 ICIs 的功效至关重要[44]。Gopalakrishnan 等在小鼠模型研究中发现，FMT 可改变肿瘤微环境，增强肿瘤免疫原性，通过移植抗程序性死亡蛋白 1，小鼠的治疗敏感性增强[45]。因此，FMT 可改善接受 ICI 治疗患者的反应，此外随着特异性菌株分离和纯化技术的不断兴起和成熟，使肠道菌群的个体化、标准化人工编辑成为可能。随着对肠道微生物组理解的加深，这种新兴的治疗手段应在治疗炎症性肠病和肿瘤等疾病方面逐步推广。FMT 正处于快速发展之中，仍面临一定挑战，但通过制定国际和国内的 FMT 标准指南、跨学科深入研究及创新方法的开发，其未来在医疗领域仍具有广阔前景。

4.2. 益生菌及其制品

益生菌和益生元都是新兴的生物治疗药物，它们可以改变肠道微生物群，从而使宿主受益。如果适量服用益生菌这种微生物，将会使机体受益。迄今为止，乳杆菌和双歧杆菌是在 CRC 治疗中研究最多的益生菌。随着益生菌概念在过去几十年的演变，人们发现益生菌的作用不仅是微生物群介导的，还可以通过诱导生理和代谢变化来介导宿主。益生菌的给药通过占领宿主组织、防止致病菌定植、发挥免疫调节作用、增强肠道屏障功能等方式，纠正微生物生态失调，维持肠道微生物平衡。有证据表明，益生菌可以减少肿瘤的发病率，并作为 CRC 的预防性治疗。如干酪乳杆菌通过一系列反应[46]，包括导致 Th1

反应极化的树突状细胞成熟、CD8 的迁移,从而增加先天免疫反应,从而降低肿瘤的发展和自然杀伤细胞,减少肿瘤生长,延长 CRC 小鼠的生存。此类干预的大多数研究都集中在 mmr 缺陷或 MSI-H 疾病患者身上,益生菌是否可以克服微卫星稳定型(MSS)结直肠癌患者对 ICIs 的耐药性仍未得到充分研究。然而,在小鼠 CT26 同种异体移植模型中,发现 Probio-M9 (含鼠李糖乳杆菌)可以提高抗 pd-1 抗体的活性。益生元是宿主微生物选择性利用的底物,具有健康益处。目前,益生元主要以碳水化合物为基础,但其他物质,如多酚和多不饱和脂肪酸,也可能发挥益生元的作用。益生元主要是通过刺激益生菌的生长和选择性发酵在肠道中发挥有益健康作用,与病原体相互作用并防止定植,起到抗炎作用,对肿瘤细胞施加选择性细胞毒性,抑制正常上皮细胞的凋亡,增强保护肠上皮的 IgA 分泌[47]。丁酸盐促进上皮细胞增殖、息肉形成,最终导致 Apc 的肿瘤进展[28]。虽然益生元干预的证据力度落后于益生菌,但益生元可能会提高四种共生微生物的丰度,这些微生物可能是 CRC 患者的机会性病原体。益生元及益生菌近年来展现了广阔的应用前景,随着精准医学的发展,利用基因组学和代谢组学等技术,它们的应用将更加多元化和个性化。

5. 展望

近年来,高通量代谢组学分析的进展为人类肠道代谢组的表征带来了重大突破。在正常情况下,肠道代谢物和微生物共同发挥生理功能,促进宿主健康,而它们的异常改变可导致炎症性相关疾病甚至是肿瘤发生。特别是,肿瘤代谢物和致病微生物的富集与 CRC 的发展密切相关。鉴于其重要性,越来越多的研究试图利用粪便代谢物作为 CRC 诊断和预后的临床生物标志物。免疫治疗是 CRC 的主要治疗方法,但其疗效存在个体差异性。目前,肠道微生物群和代谢物对癌症治疗的影响已得到广泛认可。调节微生物群以提高治疗效果的方法,包括粪群移植已经得到了大量的研究,但仍存在一定的局限性。目前关于代谢物治疗应用的发现大多基于临床前动物研究,具有免疫调节功能的代谢,特别是 SCFAs 和吲哚衍生物,在提高治疗效果方面表现出稳健的结果。尽管如此,目前尚不清楚在临床环境中使用单一代谢物或混合代谢物是否能改善患者的预后。总之,鉴于大多数 MSS crc 患者对抗 pd-1 抗体没有反应,粪群移植这一发现能够使这些肿瘤对 ICIs 敏感,将是一项重大成就[42]。

参考文献

- [1] Guo, H., Chou, W., Lai, Y., Liang, K., Tam, J.W., Brickey, W.J., *et al.* (2020) Multi-Omics Analyses of Radiation Survivors Identify Radioprotective Microbes and Metabolites. *Science*, **370**, eaay9097. <https://doi.org/10.1126/science.aay9097>
- [2] Qu, Y., Li, X., Xu, F., Zhao, S., Wu, X., Wang, Y., *et al.* (2021) Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B Axis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 679897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679897>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [4] Chen, F., Dai, X., Zhou, C., Li, K., Zhang, Y., Lou, X., *et al.* (2021) Integrated Analysis of the Faecal Metagenome and Serum Metabolome Reveals the Role of Gut Microbiome-Associated Metabolites in the Detection of Colorectal Cancer and Adenoma. *Gut*, **71**, 1315-1325. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323476>
- [5] McKenzie, C., Tan, J., Macia, L. and Mackay, C.R. (2017) The Nutrition-Gut Microbiome-Physiology Axis and Allergic Diseases. *Immunological Reviews*, **278**, 277-295. <https://doi.org/10.1111/imr.12556>
- [6] Chabé, M., Lokmer, A. and Ségurel, L. (2017) Gut Protozoa: Friends or Foes of the Human Gut Microbiota? *Trends in Parasitology*, **33**, 925-934. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.005>
- [7] Qi, Y., Sun, J., Ren, L., Cao, X., Dong, J., Tao, K., *et al.* (2018) Intestinal Microbiota Is Altered in Patients with Gastric Cancer from Shanxi Province, China. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 1193-1203. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5411-y>
- [8] Xavier, R.J. and Podolsky, D.K. (2007) Unravelling the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Nature*, **448**, 427-

434. <https://doi.org/10.1038/nature06005>
- [9] Dai, Z., Coker, O.O., Nakatsu, G., Wu, W.K.K., Zhao, L., Chen, Z., *et al.* (2018) Multi-Cohort Analysis of Colorectal Cancer Metagenome Identified Altered Bacteria across Populations and Universal Bacterial Markers. *Microbiome*, **6**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0451-2>
 - [10] Blaak, E.E., Canfora, E.E., Theis, S., Frost, G., Groen, A.K., Mithieux, G., *et al.* (2020) Short Chain Fatty Acids in Human Gut and Metabolic Health. *Beneficial Microbes*, **11**, 411-455. <https://doi.org/10.3920/bm2020.0057>
 - [11] Hanus, M., Parada-Venegas, D., Landskron, G., Wielandt, A.M., Hurtado, C., Alvarez, K., *et al.* (2021) Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 612826. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612826>
 - [12] Neag, M., Craciun, A., Inceu, A., Burlacu, D., Craciun, C. and Buzoianu, A. (2022) Short-Chain Fatty Acids as Bacterial Enterocytes and Therapeutic Target in Diabetes Mellitus Type 2. *Biomedicines*, **11**, Article No. 72. <https://doi.org/10.3390/biomedicines111010072>
 - [13] Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly-Y, M., *et al.* (2013) The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis. *Science*, **341**, 569-573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
 - [14] Calvo-Barreiro, L., Zhang, L., Abdel-Rahman, S.A., Naik, S.P. and Gabr, M. (2023) Gut Microbial-Derived Metabolites as Immune Modulators of T Helper 17 and Regulatory T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1806. <https://doi.org/10.3390/ijms24021806>
 - [15] Kalina, U., Koyama, N., Hosoda, T., Nuernberger, H., Sato, K., Hoelzer, D., *et al.* (2002) Enhanced Production of IL-18 in Butyrate-Treated Intestinal Epithelium by Stimulation of the Proximal Promoter Region. *European Journal of Immunology*, **32**, 2635-2643. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200209\)32:9<2635::aid-immu2635>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200209)32:9<2635::aid-immu2635>3.0.co;2-n)
 - [16] Singh, N., Gurav, A., Sivaprakasam, S., Brady, E., Padia, R., Shi, H., *et al.* (2014) Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis. *Immunity*, **40**, 128-139. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>
 - [17] Lavoie, S., Chun, E., Bae, S., Brennan, C.A., Gallini Comeau, C.A., Lang, J.K., *et al.* (2020) Expression of Free Fatty Acid Receptor 2 by Dendritic Cells Prevents Their Expression of Interleukin 27 and Is Required for Maintenance of Mucosal Barrier and Immune Response against Colorectal Tumors in Mice. *Gastroenterology*, **158**, 1359-1372.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.027>
 - [18] Chen, Y. and Chen, Y. (2021) Microbiota-Associated Metabolites and Related Immunoregulation in Colorectal Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 4054. <https://doi.org/10.3390/cancers13164054>
 - [19] Metidji, A., Omenetti, S., Crotta, S., Li, Y., Nye, E., Ross, E., *et al.* (2018) The Environmental Sensor AHR Protects from Inflammatory Damage by Maintaining Intestinal Stem Cell Homeostasis and Barrier Integrity. *Immunity*, **49**, 353-362.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.010>
 - [20] Kayama, H., Okumura, R. and Takeda, K. (2020) Interaction between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annual Review of Immunology*, **38**, 23-48. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
 - [21] O'Keefe, S.J.D., Li, J.V., Lahti, L., Ou, J., Carbonero, F., Mohammed, K., *et al.* (2015) Fat, Fibre and Cancer Risk in African Americans and Rural Africans. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6342. <https://doi.org/10.1038/ncomms7342>
 - [22] Chung, L., Orberg, E.T., Geis, A.L., Chan, J.L., Fu, K., DeStefano Shields, C.E., *et al.* (2018) Bacteroides Fragilis Toxin Coordinates a Pro-Carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host & Microbe*, **23**, Article No. 421. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.02.004>
 - [23] Gao, R., Wu, C., Zhu, Y., Kong, C., Zhu, Y., Gao, Y., *et al.* (2022) Integrated Analysis of Colorectal Cancer Reveals Cross-Cohort Gut Microbial Signatures and Associated Serum Metabolites. *Gastroenterology*, **163**, 1024-1037.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.069>
 - [24] Jin, D., Huang, K., Xu, M., Hua, H., Ye, F., Yan, J., *et al.* (2022) Deoxycholic Acid Induces Gastric Intestinal Metaplasia by Activating STAT3 Signaling and Disturbing Gastric Bile Acids Metabolism and Microbiota. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2120744. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2120744>
 - [25] Yao, Y., Li, X., Xu, B., Luo, L., Guo, Q., Wang, X., *et al.* (2022) Cholecystectomy Promotes Colon Carcinogenesis by Activating the Wnt Signaling Pathway by Increasing the Deoxycholic Acid Level. *Cell Communication and Signaling*, **20**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00890-8>
 - [26] Casero, R.A., Murray Stewart, T. and Pegg, A.E. (2018) Polyamine Metabolism and Cancer: Treatments, Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 681-695. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0050-3>
 - [27] Venäläinen, M.K., Roine, A.N., Häkkinen, M.R., Vepsäläinen, J.J., Kumpulainen, P.S., Kiviniemi, M.S., *et al.* (2018) Altered Polyamine Profiles in Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, **38**, 3601-3607. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12634>

- [28] Dejea, C.M., Wick, E.C., Hechenbleikner, E.M., White, J.R., Mark Welch, J.L., Rossetti, B.J., *et al.* (2014) Microbiota Organization Is a Distinct Feature of Proximal Colorectal Cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 18321-18326. <https://doi.org/10.1073/pnas.1406199111>
- [29] Thomas, A.M., Manghi, P., Asnicar, F., Pasolli, E., Armanini, F., Zolfo, M., *et al.* (2019) Metagenomic Analysis of Colorectal Cancer Datasets Identifies Cross-Cohort Microbial Diagnostic Signatures and a Link with Choline Degradation. *Nature Medicine*, **25**, 667-678. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0405-7>
- [30] Wu, S., Rhee, K., Albesiano, E., Rabizadeh, S., Wu, X., Yen, H., *et al.* (2009) A Human Colonic Commensal Promotes Colon Tumorigenesis via Activation of T Helper Type 17 T Cell Responses. *Nature Medicine*, **15**, 1016-1022. <https://doi.org/10.1038/nm.2015>
- [31] Geis, A.L., Fan, H., Wu, X., Wu, S., Huso, D.L., Wolfe, J.L., *et al.* (2015) Regulatory T-Cell Response to *Enterotoxigenic bacteroides Fragilis* colonization Triggers IL17-Dependent Colon Carcinogenesis. *Cancer Discovery*, **5**, 1098-1109. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0447>
- [32] Donaldson, G.P., Ladinsky, M.S., Yu, K.B., Sanders, J.G., Yoo, B.B., Chou, W.-., *et al.* (2018) Gut Microbiota Utilize Immunoglobulin A for Mucosal Colonization. *Science*, **360**, 795-800. <https://doi.org/10.1126/science.aag0926>
- [33] Wong, C.C. and Yu, J. (2023) Gut Microbiota in Colorectal Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 429-452. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x>
- [34] Wang, Z., Dan, W., Zhang, N., Fang, J. and Yang, Y. (2023) Colorectal Cancer and Gut Microbiota Studies in China. *Gut Microbes*, **15**, Article 2236364. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2236364>
- [35] Peng, Z., Cheng, S., Kou, Y., Wang, Z., Jin, R., Hu, H., *et al.* (2020) The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1251-1261. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-19-1014>
- [36] Schiweck, C., Edwin Thanarajah, S., Aichholzer, M., Matura, S., Reif, A., Vrieze, E., *et al.* (2022) Regulation of CD4+ and CD8+ T Cell Biology by Short-Chain Fatty Acids and Its Relevance for Autoimmune Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8272. <https://doi.org/10.3390/ijms23158272>
- [37] Myers, J.A. and Miller, J.S. (2020) Exploring the NK Cell Platform for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 85-100. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- [38] Mehla, K. and Singh, P.K. (2019) Metabolic Regulation of Macrophage Polarization in Cancer. *Trends in Cancer*, **5**, 822-834. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.10.007>
- [39] O'Donnell, J.S., Teng, M.W.L. and Smyth, M.J. (2018) Cancer Immunoediting and Resistance to T Cell-Based Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 151-167. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8>
- [40] Cohen, R., Rousseau, B., Vidal, J., Colle, R., Diaz, L.A. and André, T. (2019) Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer: Microsatellite Instability and Beyond. *Targeted Oncology*, **15**, 11-24. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00690-0>
- [41] Ganesh, K., Stadler, Z.K., Cercek, A., Mendelsohn, R.B., Shia, J., Segal, N.H., *et al.* (2019) Immunotherapy in Colorectal Cancer: Rationale, Challenges and Potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 361-375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>
- [42] 李腾宇, 黑志军, 连玉贵, 等. PD-1 抑制剂联合新辅助放化疗治疗微卫星稳定/错配修复正常的局部进展期直肠癌的短期效果[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(4): 585-587.
- [43] André, T., Shiu, K., Kim, T.W., Jensen, B.V., Jensen, L.H., Punt, C., *et al.* (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2207-2218. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2017699>
- [44] Zhang, Y., Li, C. and Zhang, X. (2021) Bacteriophage-Mediated Modulation of Microbiota for Diseases Treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **176**, Article ID: 113856. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113856>
- [45] Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J.B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z.M., *et al.* (2015) Commensal Bifidobacterium Promotes Antitumor Immunity and Facilitates Anti-PD-L1 Efficacy. *Science*, **350**, 1084-1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- [46] Ju, X., Wu, X., Chen, Y., Cui, S., Cai, Z., Zhao, L., *et al.* (2023) Mucin Binding Protein of Lactobacillus Casei Inhibits HT-29 Colorectal Cancer Cell Proliferation. *Nutrients*, **15**, 2314. <https://doi.org/10.3390/nu15102314>
- [47] Fong, W., Li, Q. and Yu, J. (2020) Gut Microbiota Modulation: A Novel Strategy for Prevention and Treatment of Colorectal Cancer. *Oncogene*, **39**, 4925-4943. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1>