

肠道菌群检测与结直肠癌早筛研究进展

钟世彪 何泽生 江志远

(广西中医药大学(广西中医药大学附属瑞康医院 胃肠外科) 530000)

摘要: 结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 发病率在所有肿瘤中排第三位, 死亡率排在第二位。在结直肠癌的发生发展过程中, 微生物通过产生基因毒性物质、诱导慢性炎症反应、抑制宿主免疫功能等机制, 发挥促进结直肠癌发生的作用。这预示着肠道菌群中的特定菌群变化可以作为结直肠癌的预防性生物标志物, 从而用于肠道肿瘤早筛是未来研究的方向。本文就肠道菌群在结直肠癌治疗、早筛中的应用做一综述。

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 肿瘤早筛

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 发病率在所有肿瘤中排第三位, 死亡率排在第二位。据统计每年全球约有 130 万新发结直肠癌患者, 约 86 万患者死亡^[1]。我国结直肠癌的患病率和病死率也同步呈增长趋势。随着手术、化疗、放疗的研究及改进, 使结直肠癌复发率有所下降, 但 5 年生存率及死亡率仍不令人乐观。如能早期发现则术后疗效较好, 如局限于肠壁内的结直肠癌术后 5 年生存率可达 90%, 有局部侵犯或淋巴结转移的肿瘤 5 年生存率下降至 68%, 有远处转移时仅有 11%^[2]。因此, 早期发现结直肠癌是降低结直肠癌死亡率的关键^[3]。而早期诊断目前仍是一个薄弱环节, 加强早期筛查来实现降低结直肠癌发病率及死亡率、提高术后 5 年生存率是行之有效的途径。

饮食习惯变化、生活环境改变、微生物暴露、免疫炎症反应、基因改变及表观遗传等多种因素在结直肠癌的发生发展过程中起推动作用。近年来随着人体微生物组计划(HMP计划)和地球微生物基因组研究项目(EMP计划)不断展开, 结直肠癌发展中菌群的作用研究也受到越来越多研究者的关注。消化道是人体内微生物多样性和丰度

最高的部位之一, 很多研究报道了微生物与消化系统疾病之间的密切关系^[4]。在结直肠癌领域, 微生物组学技术以及生物信息分析方法的发展, 结直肠癌与正常人群之间肠道菌群多样性和丰度的差异也被广

泛报道; 在结直肠癌的发生发展中, 微生物通过产生基因毒性物质、诱导慢性炎症反应、抑制宿主免疫功能等机制, 发挥促进结直肠癌发生的作用; 利用结直肠癌患者与健康人群肠道菌群的差异, 研究者们建立了结直肠癌的早期筛查、诊断模型; 微生物不仅能够参与结直肠癌的发生发展, 还能够影响结直肠癌的治疗效果。因此通过肠道菌群发现新的预防标志物和治疗靶点已成为研究热点。这预示着肠道菌群中的特定菌群变化可以作为结直肠癌的预防性生物标志物, 从而用于早筛是未来研究的方向。

人体肠道微环境中生存着病毒、细菌、真菌等种类繁多且数量庞大的微生物群, 其中约有 10 万亿个细菌定植在肠道, 其所占比例最高, 共同构成肠道菌群, 主要包括拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、梭杆菌门、疣微菌门和变形菌门等。这些细菌大致可分为三类, 即共生菌、中间菌和致病菌。根据肠道菌群的数量, 又将其分为优势和次要菌群, 优势菌群包括拟杆菌属、双歧杆菌属和梭菌属等; 次要菌群包括链球菌和大肠杆菌等^[5]。肠道内菌群以一定比例组合, 既相互制约又相互依存, 在质与量上保持动态平衡, 共同维持人体微生物生态系统的稳定。当机会致病菌异常富集或致病菌异常入侵时可引起菌群失调。研究发现, 肠道菌群失调与人体自身免疫性疾病^[6]、代谢性疾病^[7]甚至认知障碍性疾病^[8]等。Thomas 等^[9]应用宏基因组学分析健康人群和 CRC 患者肠道菌群后发现, CRC 患者样本中微生物丰度明显升高。研究发现富集的拟杆菌属、双歧杆菌和大肠埃希菌等会增加 CRC 发生的风险, 而双歧杆菌、乳酸杆菌和产丁酸盐的菌

种却有利于肠黏膜保护、抗炎和抑癌等。目前, CRC 的检查方法仍主要是血肿瘤标志物、粪便隐血检测(FOBT)和电子结肠镜检查等。2014 年, Zuckular 等^[10]首次提出将肠道微生物作为 CRC 筛查的方法。粪便微生物检测作为一种无创非侵入性的肿瘤筛查方式, 其发展前景极大。Xie 等^[11]研究发现粪便中共生梭菌(Cs)是 CRC 微生物检测的有效方法之一, 并且与粪便中 Fn、免疫组化和血肿瘤标志物检测合用时对检测能力有极大提升。此外, Nakatsu 等^[12]研究发现某些病毒可影响肠道菌群的稳态进而促进 CRC 的发生发展, 因此, 对 CRC 肠道微生物的检测不因局限于细菌, 还应扩展到真菌或病毒等更广泛的微生物群体。然而, 受限于地域人群、检测技术和肠道菌群结构差异等诸多因素影响, 通过粪便中微生物筛查 CRC 的方法仍有待进一步研究完善。

随着测序技术和宏基因组学的迅速发展, 能较为全面地刻画微生物群落各方面的特性, 从而深入探讨它们对于整个生态系统的重要意义, 在结直肠癌的发生发展中起到重要的作用。我们已经有研究表明通过肠道微生物组生物标志物的检测可实现例如冠心病、肝硬化等的甄别^[13, 14]。由于全球多样化的饮食方式, 不同的民族和宿主基因型以及环境因素, 使得各个国家和地区的居民肠道微生物组存在明显不同^[15, 16], 并导致临床肠道微生物组标志物的差异, 并且彼此之间的标志物可能不通用。目前研究针对区域性结直肠癌与肠道菌群特征的研究尚少, 在进行结直肠癌早期检测时, 也应充分考虑当地人群肠道微生物组特征^[17, 18], 因此拓展对特定地区结直肠癌病人肠道微生物组标记物的鉴别, 对了解各个区域结直肠癌发生、发展中菌群变化的多样性可进一步深入了解及完善肠道菌群和 CRC 发生发展之间的关系极其重要。随着测序技术和宏基因组学的迅速发展, 特别是第二代测序技术的出现, 允许在结直肠癌的发生发展研究中做进一步的探索。

综上所述, 微生物与结直肠癌发生发展的密不可分, 对于该领域的探索, 有助于更好地认识结直肠癌发生发展的分子机制, 使早期干预结直肠癌的发生发展成为可能; 利用结直肠癌患者与健康人群之间的差异微生物, 建立基于微生物标志物的结直肠癌早期筛查、诊断模型, 有助于结直肠癌的早期发现; 同时以微生物作为靶点研发药物、恢复肠道微生物稳态, 可能在今后成为结直肠癌预防和治疗的新策略。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 王赫, 史新龙, 李晶晶, 等. 肠道菌群与结直肠癌关系的研究进展. 中国普通外科杂志, 2020, 29(10): 1261-1269.
- [3] 梁睿, 淳于纬训, 沈焘, 等. 肠道菌群和免疫在结直肠癌中的作用研究进展. 昆明医科大学学报, 2020, 41(6): 156-161.
- [4] 陆玮, 肖乾, 胡焯婷, 孔祥兴, 丁克峰. 微生物与结直肠癌的

发病机制、早期诊断和治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47 (12): 909-914.

[5]郭泽尚. 结直肠癌患者肠道菌群特定菌属变化及临床意义[D]. 吉林大学, 2021. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2021.001815.

[6]Isacco CG, Ballini A, De Vito D, et al. Rebalance the oral microbiota as efficacy tool in endocrine, metabolic, and immunedisorders[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, doi: 10.2174/1871530320666200729142504. [Online ahead ofprint]

[7]Zhong X, Harrington JM, Millar SR, et al. Gut Microbiota Associations with Metabolic Health and Obesity Status in Older Adults[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (8): 2364. doi: 10.3390/nu12082364.

[8]Ticinesi A, Nouvenne A, Tana C, et al. Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites as Possible Biomarkers of Cognitive Aging[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1178: 129-154. doi: 10.1007/978-3-030-25650-0_8.

[9]Thomas AM, Manghi P, Asnicar F, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation[J]. *Nat Med*, 2019, 25 (4): 667-678. doi: 10.1038/s41591-019-0405-7.

[10]Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, et al. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7 (11): 1112-1121. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129.

[11]Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. Fecal clostridium symbiosum for noninvasive detection of early and advanced colorectal cancer: test and validation studies[J]. *EBioMedicine*, 2017, 25: 32-40. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005.

[12]Nakatsu G, Zhou H, Wu WKK, et al. Alterations in enteric virome associated with colorectal cancer and survival outcomes[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2): 529-541. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.018.

[13]高中山, 任明, 马玉兰, 朱露露. 高海拔地区藏族冠心病患者肠道菌群多态性研究[J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (02): 332-340.

[14]Yang J, Li D, Yang Z, et al. Establishing high-accuracy biomarkers for colorectal cancer by comparing fecal microbiomes in patients with healthy families. *Gut Microbes*, 2020, 11 (4): 918-929.

[15]陈玉柱, 黄兆勇, 周为文, 等. 基于高通量测序的油茶地区人群肠道菌群多样性. *中国微生态学杂志*, 2022, 34 (1): 1-7.

[16]刘欢. 新疆地区溃疡性结肠炎患者肠道菌群及代谢的多组学研究[D]. 新疆医科大学, 2021. DOI: 10.27433/d.cnki.gxyku.2021.000874.

[17]唐云青, 马臣臣, 陈锦雄, 等. 宏基因组学揭示海南地区结直肠癌病人肠道微生物组特征. 肠外与肠内营养, 2021, 28 (1): 5-10.

[18]王慕华, 彭晓光, 麻杰基, 等. 基于16S_rRNA基因高通量测序的太原地区健康成年人肠道菌群结构分析. *中国微生态学杂志*, 2019, 31 (7): 745-751.

基金项目: 广西壮族自治区健康委员会计划课题(Z-A20220924); 广西壮族自治区中医药管理局计划课题(GXZYA20220115); 崇左重点研发计划(崇科FA2018021)崇左计划课题(崇科攻2020024)