

体内微生物群在肿瘤发生发展和诊疗中的作用研究进展

高张弛,姚 瑶* (南京医科大学附属肿瘤医院头颈外科,南京 210000;*通讯作者,E-mail:graceindeed@163.com)

关键词: 微生物群; 肿瘤; 肠道菌群; 瘤内菌群; 菌群生态失衡; 诊疗策略

中图分类号: R730.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-6611(2026)03-0344-09 DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.014

尽管近年来癌症的预防、诊断与治疗均已取得了显著进展,但这仍是全球主要健康问题——截至2022年,癌症已成为177个国家的三大主要死因之一。因此,针对吸烟、超重或肥胖、感染等癌症关键风险因素的预防投入,有望在未来减少数百万例癌症发生,拯救全球众多生命^[1]。然而,除经典癌症相关风险因素外,约20%的人类恶性肿瘤与微生物存在关联。存在于黏膜部位的微生物可成为呼吸道或消化道恶性肿瘤微环境的一部分,而肿瘤内微生物则能通过多种途径影响癌症的生长与扩散^[2],这揭示了微生物群与癌症发生发展之间潜在的紧密联系。深入探究微生物群在癌症中的作用机制,并积极探索将其应用于肿瘤干预治疗的有效策略,对于延长癌症患者预期寿命、改善其生存质量具有重要意义。本文拟对人体内肠道菌群及瘤内菌群在肿瘤发生发展和诊疗中作用的研究进展作一综述。

1 肠道菌群在肿瘤中的作用机制及其对肿瘤的诊断

肠道菌群是人体内最复杂的微生物群落之一,在人体健康和疾病发展中起着重要作用。人体肠道菌群中大多数是有益菌,可调节炎症、感染和对抗原耐受性之间的微妙平衡。但是,除了对肠道的影响外,菌群失调与许多人类疾病有关,包括消化系统和内分泌系统疾病。如炎症性肠病,儿童早期抗生素暴露与克罗恩病风险显著增加有关,表明肠道微生物组失调可能对疾病风险至关重要。克罗恩病患者肠道中的微生物多样性显著减少,表明肠道微生物组恢复力降低,这可能会影响免疫相互作用,增加溃疡性结肠炎的风险^[3]。当肠道菌群失衡时,革兰阴性杆菌大量繁殖产生的内毒素能引起一系列炎症反应,损伤肝细胞,同时也促进肝炎、肝纤维化和肝癌的发生^[4]。为深入了解肠道菌群在不同

肿瘤中的作用机制,接下来将具体展开阐述肠道菌群对胃癌、胰腺癌、肝癌、结直肠癌和乳腺癌进展的影响。

1.1 胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的恶性肿瘤,约占全球所有侵袭性癌症的10%。已有研究表明,暴露于致癌微生物幽门螺杆菌环境中会显著增加胃癌风险。然而,在胃癌的进展过程中,其他肠道微生物群造成的影响知之甚少。具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)等肠道菌群通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在胃癌患者中诱导慢性炎症发生,并调控致癌反应^[5]。Liu等^[6]发现肠道中的脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)在厌氧条件下产生H₂S,进一步诱导NO、IL-1 β 和IL-18产生,从而通过血液循环调节胃癌的进展。在小鼠模型中,嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)通过促进CD8⁺T细胞的免疫浸润和肿瘤微环境中巨噬细胞向M1极化以及抑制向M2极化,抑制小鼠胃肿瘤的生长,进而发挥抗肿瘤效应^[7]。

多数肿瘤患者确诊时常处于晚期,肠道微生物组可作为肿瘤早期诊断的理想生物标志物。Liu等^[6]应用脱硫弧菌属、埃希菌属(*Escherichia*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和颤螺菌属(*Oscillospira*)作为生物标志物预测胃癌的准确率较高,这可能有助于胃癌的诊断。另一组60种菌群的肠道微生物标志物同样能以较高的诊断效能来区分胃癌和健康对照,其中包括肠球菌科(Enterococcaceae)、苍白杆菌属(*Ochrobactrum*)等^[5]。一项来自中国10家医院大样本的观察性研究发现,咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)和星座链球菌(*Streptococcus constellatus*)能鉴别早期胃癌与健康对照及晚期胃癌与健康对照,可作为早期预警生物标志物^[8]。这些研究

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81902780)

作者简介:高张弛,男,1999-09生,在读硕士,E-mail:gaozhangchihhhh@163.com

收稿日期:2025-11-04

明确了肠道菌群通过炎症、代谢、免疫调控参与胃癌进展,且部分菌群可作为早期诊断标志物,但仍存在机制研究转化不足、标志物普适性低等局限,未来还需开展多中心、大样本队列来进一步研究。

1.2 胰腺癌

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌最常见的类型,也是癌症相关死亡的主要原因,但发病率相对较低。胰腺癌的发展与脂多糖的产生相关。胰腺癌组织中细菌脂多糖生物合成功能增加,而高水平脂多糖会激活NF- κ B途径,诱导促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6和IL-1)产生,从而导致慢性炎症和氧化损伤,并促进癌症的发生^[9]。同时,IL-6作为信号转导子和转录激活子3(STAT3)的主要激活因子,通过激活STAT3信号通路,在细胞增殖、凋亡、血管生成及肿瘤转移等生物过程中发挥关键作用。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤进展的核心机制,赋予肿瘤细胞脱离原发灶、侵袭周围组织并向远处转移的能力。STAT3信号通路可能通过上调Snail基因表达,在胰腺癌EMT过程中起核心调控作用,并促进了胰腺癌的进展^[10]。在小鼠模型中,乳酸杆菌(*Lactobacillus casei*)和罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)通过抑制TLR4来发挥抗肿瘤作用,并促进M1型巨噬细胞极化^[11]。铁色素是一种益生菌衍生的分子,可由乳酸杆菌产生,在胰腺癌治疗中显示出潜在的抗肿瘤作用。铁色素通过激活p53,抑制细胞周期进展,并诱导DNA损伤和细胞凋亡,从而抑制胰腺癌细胞的生长^[12]。

目前,胰腺癌的诊断主要取决于临床表现、肿瘤标志物、影像学检查和组织病理学特征。然而,临床上唯一广泛应用的PDAC生物标志物碳水化合物抗原19-9(CA19-9),其敏感性和特异性均存在局限性。在西班牙的一项PDAC病例对照研究中,在物种水平上,两组间史密氏产甲烷短杆菌、广栖别样斯卡多维亚菌、非典型韦荣氏球菌、芬氏拟杆菌、普氏栖粪杆菌、粪拟杆菌、两歧双歧杆菌和罗姆布茨菌具有显著差异;进一步微生物筛选后,研究者开发了包括上述菌种的27种微生物组标志物,其识别早晚期PDAC的诊断效能较高^[13]。结合血清CA19-9水平时,模型的性能进一步提升。此外,该微生物标志组还在25个公开宏基因组研究队列和德国验证队列中进一步证实了其预测准确性^[13]。随后,日本研究者也对预测PDAC的肠道微生物组

进行了研究,在属水平上PDAC组链球菌属(口腔链球菌、前庭链球菌、心绞痛链球菌)、韦荣氏球菌属(非典型韦荣氏球菌、小韦荣氏球菌)和放射菌属等30种肠道微生物具有显著差异,该模型的准确性通过16S rRNA基因分析得到验证,可作为肠道微生物组标志物。此外,这个模型在西班牙和德国队列中也显示出高预测能力,进一步证实了其跨人群的可靠性^[14]。Banerjee等^[15]认为肠道菌群失调和多胺代谢可作为PDAC早期检测的预测指标。Ren等^[9]通过大规模MiSeq测序揭示了胰腺癌患者的肠道微生物特征,建立了40种显著差异微生物属的标志物组,包括普氏菌属(*Prevotella*)、芽殖菌属(*Gemmiger*),在胰腺癌诊断中表现出高分类能力。由此可见,上述研究明确肠道菌群通过多种通路调控胰腺癌进展,且多组微生物标志物显示出较高诊断效能,但仍需更多研究进一步探索,开发胰腺癌治疗的新靶点。

1.3 肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球癌症相关死亡的第四大原因。代谢相关脂肪性肝病(MAFLD),曾称为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),是当前全球最常见的慢性肝脏疾病之一。其疾病谱系涵盖从单纯性脂肪肝变性到代谢相关脂肪性肝炎的进展过程,随着病情加重,可进一步发展为不同程度的肝纤维化,最终可能进展为肝硬化甚至肝细胞癌。Ponziani等^[16]发现在MAFLD合并肝硬化伴或不伴HCC的患者中,保护性肠道菌群减少且肠道炎症加剧。这种病理状态可能通过诱导促炎细胞因子(IL-8、IL-13)和趋化因子(CCL3-5)表达增加,并激活外周血单核细胞(PBMCs),最终形成有利于肿瘤发展的局部微环境。另一项研究发现,MAFLD合并肝硬化和MAFLD合并肝硬化伴HCC患者的肠道微生物群存在失调^[17]。此外,MAFLD合并肝硬化伴HCC患者的肠道微生物群提取物可以在体外试验中诱导效应性IL-10⁺Tregs生成,并同时抑制细胞毒性CD8⁺T细胞生成,这一过程加速了肿瘤的进展^[17]。肠道菌群不仅可以在体外试验影响免疫细胞,还可以通过血清胆汁酸调节肝肿瘤免疫微环境,促进肿瘤发展^[18]。另外,肝内转移性HCC患者的肠道菌群出现失调,并通过激活中性粒细胞炎症诱导中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)的过度形成。这一过程促进肿瘤血管生成和组织坏死,最终在HCC小鼠模型中导致肝

瘤肝内转移^[19]。

Ren等^[20]在一项前瞻性队列研究中通过对早期HCC、肝硬化以及健康患者的粪便进行16S rRNA分析,揭示了三组间肠道菌群多样性的显著差异,进而鉴定出30个操作分类单元(operational taxonomy units, OTUs)——相应细菌属为拟杆菌属、乳杆菌属、粪杆菌属等,作为微生物标志物并构建了肝癌分类器,获得较高的诊断效能。这些微生物标志物在早、晚期HCC中均表现出强大的诊断潜力,并且在其他两个地区的HCC患者中得到了验证。Yang等^[21]通过回顾性和前瞻性队列研究证实了肝脏微生物组的存在,并指出乙肝病毒肝癌患者肿瘤组织中富集的多种链球菌同样存在于患者的口腔和肠道样本中,这揭示了癌症生态系统、口腔微生物群与肠道微生物群之间的关联。该研究进一步突出口腔-肠道-肿瘤微生物组在早期检测HCC方面的潜力,为疾病早期诊断提供了一种前景广阔且可靠的方法,同时为肝癌发病机制中微生物参与的机制提供了新视角。此外,纵向队列的验证结果凸显了结合口腔和粪便微生物组来区分HCC患者与健康个体的显著潜力。以上研究结果提示HCC患者具有特征性的肠道菌群改变,可作为诊断早期HCC的潜在生物标志物。

1.4 结直肠癌

越来越多的证据表明,肠道菌群失调可以影响结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发展,而菌群的失调可能进一步对机体的炎症和免疫反应产生影响。有研究表明,CD8⁺ T细胞并不总是发挥抗肿瘤作用,还可以促进慢性炎症和肿瘤发展^[22]。多种病原体通过结肠上皮细胞表面受体介导的致癌信号通路促进CRC发展,失调的肠道菌群也可以通过改变结肠固有层中的CD8⁺ T细胞活性来影响肿瘤发生,早期CD8⁺ T细胞激活可能导致长期负面影响,如增加炎症和耗竭CD8⁺ T细胞,最终导致结肠肿瘤发生^[22]。具核梭杆菌通过miR-1322/CCL20轴和M2极化促进CRC转移,调控免疫细胞浸润和极化并促进肿瘤进展^[23]。CRC细胞分泌的组织蛋白酶K(CTSK)与TLR4结合,激活mTOR途径,诱导TAMs向M2型极化。随后,M2型TAMs分泌的细胞因子通过NF- κ B途径促进CRC细胞的迁移和侵袭^[24]。产肠毒素型脆弱拟杆菌(enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF)显著降低CRC细胞外泌体miR-149-3p水平,进而促进辅助性T细胞17(Th17)分化并通

过蛋白剪切复合体的关键因子介导组蛋白乙酰化酶的RNA可变剪切驱动恶性转化^[24]。而另一种牙周炎的关键致病菌,牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*),在CRC患者的粪便和结直肠黏膜中富集,且能够通过激活MAPK/ERK信号通路侵入细胞并促进CRC细胞的增殖^[25]。

肠道菌群的改变与不同人群的结直肠癌(CRC)有关,并且有些细菌种类有助于肿瘤发生,也有报道称肠道微生物可能用作早期CRC诊断的标志物。Dai等^[26]对来自5个国家队列的526份宏基因组样本的综合分析后,与中国香港队列中的对照组相比,CRC病例的 α 多样性指数显著下降, β 多样性分析确定了队列间具有显著的细菌组成差异。此外,将7种在CRC中富集的细菌(脆弱拟杆菌、有核梭杆菌、溶卟啉单胞菌、米氏细小单胞菌、中间普雷沃氏菌、细金奈螭和酸性弧菌)拟合到支持向量机(SVM)模型中,细菌预测小组的AUC为0.80,取得了较好的诊断效能。Yu等^[27]研究发现,与健康对照相比,CRC患者微生物组表现出降低的 α 多样性,还存在CRC患者肠道微生物群中新物种显著富集,包括微小单胞菌和莫雷梭菌。在中国队列中鉴定出20个可显著区分CRC相关微生物群的基因标记,并在丹麦队列中对其中4个进行了验证,AUC为0.71。在法国和奥地利已发表的队列中进一步验证这4个基因标记,AUC分别为0.72和0.77。最后,在一个由47例结直肠癌患者和109例健康对照者组成的中国独立队列中,上述4个基因中的2种基因标记的定量PCR丰度明显将结直肠癌微生物组与对照组区分开来,AUC为0.84。Du等^[28]和Yuan等^[29]也总结出类似的结论,上述研究都表明了CRC患者的肠道菌群失调,强调了肠道微生物群与CRC进展相关的改变,暗示了CRC的潜在诊断能力。

1.5 乳腺癌

除高雌激素、遗传、肥胖等乳腺癌(breast cancer, BC)已知的风险因素外,越来越多证据表明,肠道微生物群也参与乳腺癌的发生发展。研究显示,乳腺癌患者的肠道微生物组成变化尤为明显:有益菌如属于厚壁菌门的颤杆菌属(*Oscillibacter*)和>Allisonella以及属于拟杆菌门的丁酸单胞菌属(*Butyricimonas*)丰度减少,而乳腺癌患者肠道中的有害菌或条件致病菌,如属于厚壁菌门的苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)和真细菌类(Eubacteria)的丰度显著增加,提示乳腺癌患者与健康人群的肠道微生物组成

存在显著差异^[30]。然而,另有研究认为无论是绝经前还是绝经后患者,乳腺癌患者与对照的物种丰富度、香农指数及整体微生物群落结构均无显著差异^[30,31],这值得进一步探索。越来越多的研究描述了普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)这种代谢高度活跃的细菌作为健康人类微生物群组成部分的重要性,它丰度的变化与几种人类疾病的菌群失调有关,如溃疡性结肠炎和克罗恩病。乳腺癌患者肠道中的普拉梭菌可以通过抑制IL-6的分泌和Janus激酶2(JAK2)/信号转导子和转录激活子3(STAT3)的磷酸化途径来抑制乳腺癌细胞的生长。这提示普拉梭菌可能有助于乳腺癌的预防,而普拉梭菌的减少促进了乳腺癌的发展^[32]。ETBF能快速诱导乳腺上皮增生,而其分泌的脆弱拟杆菌毒素通过激活 β -catenin和Notch1信号通路来促进乳腺癌的生长和转移。脆弱拟杆菌毒素暴露后,乳腺细胞表现出长期的形态和功能变化,这可能对乳腺癌的进展产生重要影响^[33]。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,超过半数患者确诊时仍处于绝经前状态。绝经前乳腺癌的发生发展受多种因素调控,肠道菌群,尤其是短链脂肪酸(SCFA)产生菌,在其病理过程中扮演重要角色,且可能具有诊断潜力。某项研究纳入54名新诊断的绝经前乳腺癌患者及28名绝经前健康女性作为研究对象,通过16S rRNA基因测序及代谢组学分析,结果显示,与健康对照组相比,乳腺癌组肠道中SCFA产生菌——片球菌属(*Pediococcus*)、脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)的丰度显著降低,且合成丙酸、丁酸的关键酶活性也显著下降。片球菌属和脱硫弧菌属的丰度差异可有效区分绝经前乳腺癌患者与健康女性^[30],提示其作为无创诊断标志物的潜在价值,也为后续通过靶向肠道菌群(如补充SCFA产生菌、调节代谢物)治疗绝经前乳腺癌提供了理论依据。

综上,肠道菌群对不同肿瘤的作用机制及微生物对肿瘤的作用见表1、图1。

表1 肠道菌群在肿瘤中的作用机制

肿瘤种类	肠道菌群	对肿瘤的影响	作用机制
胃癌	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	促进	通过TLR4诱导炎症,调控致癌反应
	<i>Desulfovibrio</i>	促进	诱导NO、IL-1 β 和IL-18产生,通过血液循环调节肿瘤进展
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	抑制	促进CD8 ⁺ T细胞的免疫浸润和肿瘤微环境中巨噬细胞向M1极化以及抑制向M2极化,发挥抗肿瘤效应
胰腺癌	<i>Prevotella</i> , <i>Hallella</i> , <i>Enterobacter</i>	促进	LPS合成增加,激活NF- κ B途径,产生TNF- α 、IL-6和IL-1,出现慢性炎症和氧化损伤,导致肿瘤发生
	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>	抑制	抑制TLR4,发挥抗肿瘤作用,并促进M1型巨噬细胞极化
	<i>Lactobacillus Casei</i>	抑制	通过产生铁色素,激活p53抑制细胞周期进展,并诱导DNA损伤和细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞生长
肝癌	<i>Akkermansia</i> , <i>Bifidobacterium</i>	促进	导致促炎细胞因子(IL-8、IL-13)和趋化因子(CCL3-5)表达增加,并激活外周血单核细胞(PBMCs),形成有利于肿瘤发展的局部微环境
	<i>Anaerotruncus colihominis</i> , <i>Dysosmobacter welbionis</i>	促进	激活中性粒细胞炎症,诱导中性粒细胞胞外杀菌网络(NETs)的过度形成。这一过程促进肿瘤血管生成和组织坏死,加快肿瘤进展
结直肠癌	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	促进	激活NF- κ B信号通路下调miR-1322的表达,从而上调CCL20,显著增加了M2型巨噬细胞的比例,促进肿瘤进展
	<i>Escherichia coli</i>	促进	导致高LPS分泌,使CTSK过表达,与TLR4作用,经mTOR依赖途径刺激M2型巨噬细胞极化,促进肿瘤进展
	enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i>	促进	下调miR-149-3p,促进肿瘤细胞中PHF5A介导的KAT2A RNA选择性剪接,促进肠道炎症和恶性转化
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	促进	激活MAPK/ERK信号通路,促进肿瘤细胞的增殖
乳腺癌	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	抑制	抑制肿瘤细胞中IL-6的分泌和JAK2/STAT3的磷酸化,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,抑制细胞凋亡
	enterotoxigenic <i>Bacteroides fragilis</i>	促进	激活 β -catenin和Notch1通路促进肿瘤细胞的迁移、侵袭

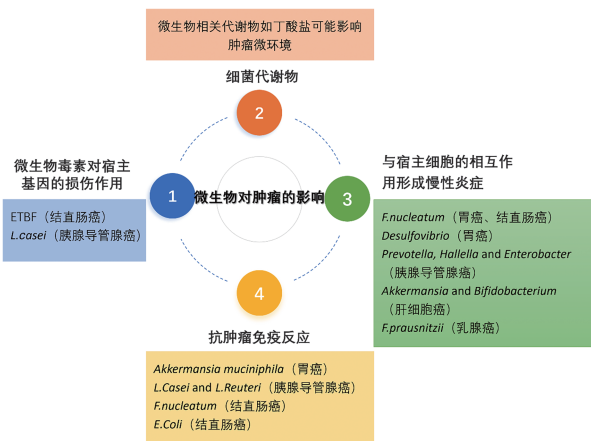


图1 微生物对肿瘤的影响

2 瘤内菌群对肿瘤进展及预后的影响

目前对瘤内菌群的研究仍处于起步阶段。由于瘤内菌群的丰度低以及缺乏排除污染可能性的技术手段,准确分析肿瘤组织内的菌群特征仍是个难题。2020年,一项大规模队列研究开启了探索肿瘤内菌群的大门,研究者认为瘤内菌群是肿瘤组织的一个重要组成部分,它们在癌症组织中的丰度较低,主要存在于肿瘤细胞和免疫细胞中^[34]。现有研究进一步表明,肿瘤微生物组与患者生存率存在显著关联,有望成为潜在的预后评估标志物。部分瘤内定植的特定菌群,已被证实与肿瘤患者的不良临床结局密切相关,为预后分层提供了新的生物标志物候选方向^[35]。

2.1 鼻咽癌

鼻咽作为上呼吸道微生物群的核心定植部位,其菌群与鼻咽肿瘤的关系已受到初步关注,但目前研究多聚焦于鼻咽腔黏膜表面菌群,针对瘤内菌群的分布特征及功能机制的探索仍较为有限。Qiao等^[36]对802例鼻咽癌(NPC)患者的活检标本进行了16S rRNA菌群测序,其瘤内微生物主要为棒状杆菌属和葡萄球菌属,可作为预后标志物。而且,与增殖相关的基因组在高细菌负荷的肿瘤中富集;相反,低细菌负荷的肿瘤以活跃的免疫反应为特征,包括T细胞受体、B细胞受体和干扰素信号,低细菌载量的肿瘤比高细菌载量的肿瘤微环境中具有更多的CD8⁺T细胞、NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞。这些肿瘤微环境中免疫细胞的差异表明,NPC微生物群可能通过调节肿瘤和免疫微环境内的途径来加强疾病进展^[36]。此外,鼻咽癌组织中出现口腔微

生物,经鼻咽活检宏转录组证实肿瘤内存在这些微生物,这一变化影响了肿瘤局部微环境和细胞因子反应^[37]。另外,苏黎世杆菌(*Turicibacter*)被证实为鼻咽癌患者的潜在独立预后因素,与苏黎世杆菌相对丰度高的患者相比,相对丰度低的患者无进展生存期(PFS)显著延长^[38]。这些研究都证实了瘤内菌群在鼻咽癌的发生发展中起到至关重要的作用。

2.2 食管癌

肿瘤内菌群已被证实在食管癌的发展及预后中起着重要作用。Yamamura等^[39]对食管鳞状细胞癌(ESCC)组织的免疫组化检查表明,具核梭杆菌可能通过激活趋化因子(如CCL20)来促进肿瘤的侵袭性行为。此外,CCL20在调节性T淋巴细胞(Tregs)的迁移中起着至关重要的作用,Tregs细胞的积累与人类癌症中较短的生存期有关。此外,食管癌组织中高丰度的具核梭杆菌与较短的生存期相关^[39],表明其可能为预后生物标志物。Zhang等^[40]将98名ESCC患者根据中位生存期分为短期生存者和长期生存者后,瘤内乳酸杆菌的存在会显著恶化患者的预后,并且与乳酸杆菌丰度呈正相关。此外,乳酸杆菌的相对丰度与程序性细胞死亡分子配体1阳性(PD-L1⁺)上皮细胞(EC)和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的比例呈正相关。这表明肿瘤内微生物组的组成和乳酸杆菌的相对丰度可能参与肿瘤免疫抑制微环境的形成,从而促进肿瘤进展。

2.3 胃癌

胃癌是多因素驱动的恶性疾病,其发生、发展及转移与肿瘤微环境的动态重塑密切相关。作为肿瘤微环境的重要组成部分,胃肿瘤内微生物群通过多种机制调控肿瘤生长与扩散,近年来已成为胃癌研究的热点方向。Aviles-Jimenez等^[41]纳入非萎缩性胃炎(NAG)、肠上皮化生(IM)及胃癌各5例患者,对其胃组织进行DNA提取及微生物群分析,从NAG到IM再到胃癌细菌多样性表现为稳步下降趋势;且NAG与胃癌组间微生物群组成存在显著差异。Liu等^[42]进一步分析276例术前未接受化疗的胃癌患者的正常组织、瘤周组织及肿瘤组织,结果显示瘤周及肿瘤微环境中细菌丰富度显著降低,幽门螺杆菌、普雷沃氏菌属及均匀拟杆菌属丰度明显减少;肿瘤内菌群中,与核苷酸转运及代谢、氨基酸转运及代谢相关的基因显著富集;而幽门螺杆菌阳性组的胃酸分泌水平显著升高,通过改变胃部黏膜免疫,尤其是Treg/Th17平衡,积极参与胃癌的发生。

Lehr等^[43]对64对胃肿瘤组织与邻近正常胃黏膜组织的微生物群落进行对比,同样发现胃肿瘤组织中幽门螺杆菌相对丰度较低。

在一项肿瘤内微生物群与胃癌预后及治疗的关联研究中,包括两歧双歧杆菌在内的5个菌种与胃癌患者总生存率相关;包括颗粒丙酸杆菌在内的6个菌种与Ⅱ-Ⅲ期胃癌患者辅助化疗疗效显著相关。进一步对瘤内微生物群进行亚型分类:①MS1亚型与肿瘤免疫治疗相关。MS1亚型包含副拟杆菌属、瘤胃球菌属、丁酸球菌属及乳酸杆菌属等大多数亚型特异性菌属,其免疫相关通路及程序性细胞死亡分子1(PD-1)信号显著增强,可能更适合抗PD-1/PD-L1免疫治疗;丁酸可以激活细胞毒性CD8⁺T细胞并增强抗PD-1治疗效果,而MS1亚型中显著富集多个产丁酸菌属,为该亚型的免疫治疗提供了理论依据。②MS3亚型与患者预后相关。对于接受辅助化疗的Ⅱ-Ⅲ期胃癌患者中,MS3亚型与最差的总生存期(OS)及无复发生存期(RFS)相关,为胃癌患者的预后分层及治疗策略选择提供了新线索^[44]。此外,肿瘤内的具梭杆菌属和普雷沃氏菌属丰度升高与胃癌患者总生存期缩短显著相关^[43]。因此,胃肿瘤内微生物通过其多样性变化、功能基因富集及亚型分类等多个维度调控胃癌进展,其与预后及治疗的关联为胃癌的精准诊疗提供了新的微生物学靶点。

2.4 结直肠癌

越来越多的证据提示,微生物群与结直肠癌(CRC)的发生存在潜在关联,但微生物群促进结直肠癌进展的具体机制仍未完全阐明。目前,多数研究聚焦于肿瘤活检样本中微生物丰度的变化,其中Liu等^[45]在对36例结直肠癌患者及32例结直肠腺瘤患者的瘤内微生物群进行分析中,梭杆菌属、拟杆菌属、细小单胞菌属及普雷沃氏菌属等结直肠癌相关致病菌的丰度在两组间存在显著差异;进一步研究显示,存在KRAS突变或微卫星不稳定性(MSI)的患者,其瘤内微生物群组成差异显著,提示瘤内微生物的异质性与肿瘤遗传改变密切相关。Kosumi等^[46]利用1313例结直肠癌患者的分子病理流行病学数据,通过定量PCR检测癌组织中双歧杆菌(*Bifidobacterium*)DNA的含量,发现双歧杆菌数量与印戒细胞数量相关;此外,结直肠癌组织中双歧杆菌的丰度可能与肿瘤分化程度及机体对结直肠癌的免疫反应强度有关,为探索双歧杆菌在CRC中的

作用提供了新线索。Mima等^[47]基于美国多中心1069例结直肠癌患者的分子病理流行病学数据进行分析,与肿瘤内具核梭杆菌阴性的病例相比,无论其负荷高低,患者的结直肠癌特异性死亡率均显著升高。这提示结直肠癌组织中的具核梭杆菌DNA有望作为预后生物标志物,为靶向微生物群的结直肠癌预防及治疗策略提供了新方向。

2.5 乳腺癌

在全球范围内,乳腺癌是女性癌症死亡的主要原因。乳房微环境由上皮、间质和黏膜免疫系统构成一个复杂体系。由于黏膜免疫系统的发育源于微生物暴露,乳房微环境中免疫效应物的存在暗示了微生物群的存在。具核梭杆菌作为口腔厌氧菌,可通过血液循环从口腔进入全身,其表面的Fap2蛋白能特异性识别并结合乳腺癌细胞表面高表达的Gal-GalNAc糖分子。在肿瘤细胞定植后,通过抑制抗肿瘤免疫监视间接促进肿瘤生长如使CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞数量显著减少、NK细胞活性下降等。并且具核梭杆菌还能通过上调基质金属蛋白酶-9(MMP-9),促进肿瘤基质降解和侵袭^[48]。在对3种乳腺组织的研究中,健康对照和癌旁组织中丙酸杆菌(*Propionibacterium*)和葡萄球菌(*Staphylococcus*)显著增加,而乳腺癌肿瘤组织中明显减少,提示两组间微生物群存在明显差异。TLR信号通路与微生物群的相互作用是肿瘤微环境调控的重要环节。研究发现,肿瘤组织中TLR4通路与健康对照相比显著下调,而TLR激活后产生的下游效应分子,如细胞因子10(IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白1B(MIP-1B)和人调节正常T细胞表达和分泌因子(RANTES),在肿瘤组织中与丙酸杆菌、链球菌(*Streptococcus*)等特定菌群存在显著相关性,提示微生物群可能通过调控TLR通路影响肿瘤进展。此外,与乳腺癌不良预后相关的标记物血小板衍生生长因子(PDGF)与丙酸杆菌呈负相关^[49]。上述研究结果为乳腺癌组织内微生物群与肿瘤免疫微环境的相互作用提供了直接证据,也为深入解析微生物群调控乳腺癌发生发展的免疫机制提供了重要依据。

3 微生物群在肿瘤治疗中的作用

尽管微生物群与人体间的诸多相互作用机制尚未完全阐明,但已有研究证实,对体内微生物治疗可显著提升恶性肿瘤的治疗效果,且相关策略已逐步进入临床探索阶段^[41]。随着菌群与癌症关联

研究的不断深入,大量证据揭示:细菌可通过代谢化疗药物、调节免疫系统、调控肿瘤微环境等多种关键途径,直接或间接影响癌症治疗的疗效和患者预后^[50]。基于此,将微生物治疗整合至癌症治疗的常规方案(如联合放化疗、免疫治疗),有望成为优化治疗效果、克服耐药性的新方向。这不仅为癌症个性化治疗提供了全新靶点,也为破解癌症治疗难题带来了新的希望。

近期一项针对鼻咽癌患者的临床试验结果显示,肿瘤组织内的具核梭杆菌与放射耐药性密切相关:该菌可侵入鼻咽癌细胞内增殖,促进肿瘤进展;在辐射应激期间,通过SLC7A5/亮氨酸-mTORC1轴抑制细胞凋亡,进而加剧放射耐药^[51]。而且采用靶向线粒体的抗生素治疗或限制亮氨酸摄入的饮食干预后,肿瘤内具核梭杆菌负荷显著降低,体内肿瘤对放射治疗重新敏感。这表明限制亮氨酸的饮食可能成为鼻咽癌个性化治疗的有效策略。

5-氟尿嘧啶(5-FU)是CRC患者的主要化疗药物,同时也是CRC患者肠道中具核梭杆菌生长的有效抑制剂。然而,大肠杆菌是肿瘤内对5-FU耐药的微生物之一,其分离株可修饰5-FU,减轻其对敏感具核梭杆菌及人CRC上皮细胞的毒性,从而影响5-FU的治疗效果^[52]。术前新辅助放化疗(nCRT)是局部晚期直肠癌(LARC)患者的标准治疗方案,治疗后患者粪便微生物多样性显著降低。而在治疗后的无反应肿瘤中,与核苷酸合成及DNA修复相关的基因表达上调;普通拟杆菌(*B. vulgatus*)介导的核苷酸合成会减弱LARC患者对nCRT的反应。此外,外源性核苷酸补充或普通拟杆菌灌胃可保护癌细胞免受5-FU或电离辐射的损伤,提示肠道菌群介导的核苷酸代谢可能是nCRT耐药的重要机制^[53]。上述研究揭示了微生物通过调控细胞凋亡、药物代谢及核苷酸合成等途径,影响癌症患者对放化疗的反应,为癌症个性化治疗(如饮食干预、靶向微生物治疗)提供了新的理论依据。

4 小结与展望

近年来,肠道微生物群及肿瘤内微生物群的研究备受关注,虽取得一定进展,但整体仍处于初步探索阶段。除幽门螺杆菌感染与胃癌致病机制明确外,多数癌症中微生物群与肿瘤的因果关系尚不清楚。其原因部分在于人类癌症微生物组以及微生物群调控抗肿瘤免疫、代谢物介导致病等研究的

匮乏,这些都严重阻碍了微生物相关治疗策略的临床转化。因此,亟需通过大规模临床试验对微生物组在癌症中的调控作用及相关治疗策略进行系统验证。随着研究的深入,微生物组在人类多种癌症中的重要性日益凸显,蕴含着无限的研究潜力。有理由相信,通过益生菌干预、靶向微生物群治疗或未来与免疫疗法联合应用等策略,可为肿瘤治疗带来新的突破。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Garrett WS. Cancer and the microbiota [J]. Science, 2015, 348(6230):80-86.
- [3] Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease [J]. Nat Rev Genet, 2012, 13(4):260-270.
- [4] 卢雨, 王昊, 巴乾. 肠道菌群在肝癌发生发展及治疗中的作用研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(7):939-944.
- [5] Zhang Y, Shen J, Shi X, et al. Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(2):803-814.
- [6] Liu S, Dai J, Lan X, et al. Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer [J]. Microb Pathog, 2021, 151:104747.
- [7] Fang J, Zhang H, Zhang X, et al. Akkermansia muciniphila improves gastric cancer treatment by modulating the immune microenvironment [J]. Future Microbiol, 2024, 19(6):481-494.
- [8] Zhou C, Pan S, Jin P, et al. Fecal signatures of Streptococcus anginosus and Streptococcus constellatus for noninvasive screening and early warning of gastric cancer [J]. Gastroenterology, 2022, 162(7):1933-1947.
- [9] Ren Z, Jiang J, Xie H, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China [J]. Oncotarget, 2017, 8(56):95176-95191.
- [10] Huang C, Yang G, Jiang T, et al. The effects and mechanisms of blockage of STAT3 signaling pathway on IL-6 inducing EMT in human pancreatic cancer cells in vitro [J]. Neoplasma, 2011, 58(5):396-405.
- [11] Zhu Z, Yi B, Tang Z, et al. Lactobacillus casei combined with Lactobacillus reuteri alleviate pancreatic cancer by inhibiting TLR4 to promote macrophage M1 polarization and regulate gut microbial homeostasis [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):1044.
- [12] Kita A, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived ferri-chrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells [J]. Int J Oncol, 2020, 57(3):721-732.
- [13] Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer [J].

- Gut, 2022, 71(7):1359–1372.
- [14] Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, *et al.* Metagenomic identification of microbial signatures predicting pancreatic cancer from a multinational study [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1): 222–238.
- [15] Banerjee S, Banerjee S, Merchant N, *et al.* Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(5): 561–570.
- [16] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, *et al.* Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2018, 69(1):107–120.
- [17] Behary J, Amorim N, Jiang X, *et al.* Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):187.
- [18] Huang H, Ren Z, Gao X, *et al.* Integrated analysis of microbiome and host transcriptome reveals correlations between gut microbiota and clinical outcomes in HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):102.
- [19] Deng Z, Mei S, Ouyang Z, *et al.* Dysregulation of gut microbiota stimulates NETs-driven HCC intrahepatic metastasis: therapeutic implications of healthy faecal microbiota transplantation [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1):2476561.
- [20] Ren Z, Li A, Jiang J, *et al.* Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2019, 68(6):1014–1023.
- [21] Yang J, He Q, Lu F, *et al.* A distinct microbiota signature precedes the clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1):2201159.
- [22] Yu AI, Zhao L, Eaton KA, *et al.* Gut microbiota modulate CD8 T cell responses to influence colitis-associated tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(1):107471.
- [23] Xu C, Fan L, Lin Y, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis through miR-1322/CCL20 axis and M2 polarization [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):e1980347.
- [24] Li R, Zhou R, Wang H, *et al.* Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11):2447–2463.
- [25] Mu W, Jia Y, Chen X, *et al.* Intracellular *Porphyromonas gingivalis* promotes the proliferation of colorectal cancer cells via the MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:584798.
- [26] Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, *et al.* Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):70.
- [27] Yu J, Feng Q, Wong SH, *et al.* Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer [J]. *Gut*, 2017, 66(1):70–78.
- [28] Du X, Li Q, Tang Z, *et al.* Alterations of the gut microbiome and fecal metabolome in colorectal cancer: implication of intestinal metabolism for tumorigenesis [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 854545.
- [29] Yuan D, Tao Y, Wang H, *et al.* A comprehensive analysis of the microbiota composition and host driver gene mutations in colorectal cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(5): 884–894.
- [30] He C, Liu Y, Ye S, *et al.* Changes of intestinal microflora of breast cancer in premenopausal women [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(3):503–513.
- [31] Aarmoutse R, Hillege LE, Ziemons J, *et al.* Intestinal microbiota in postmenopausal breast cancer patients and controls [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24):6200.
- [32] Ma J, Sun L, Liu Y, *et al.* Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1):82.
- [33] Parida S, Wu S, Siddharth S, *et al.* A procarcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates notch and beta-catenin axes [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5):1138–1157.
- [34] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria [J]. *Science*, 2020, 368(6494):973–980.
- [35] Yang L, Li A, Wang Y, *et al.* Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):35.
- [36] Qiao H, Tan X, Li H, *et al.* Association of intratumoral microbiota with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma from 2 hospitals in China [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9):1301–1309.
- [37] Liao Y, Wu Y, Tang M, *et al.* Microbes translocation from oral cavity to nasopharyngeal carcinoma in patients [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1645.
- [38] Zhong G, Wei W, Liao W, *et al.* Tumor microbiome in nasopharyngeal carcinoma and its association with prognosis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:859721.
- [39] Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, *et al.* Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22):5574–5581.
- [40] Zhang S, Zhang S, Ma X, *et al.* Intratumoral microbiome impacts immune infiltrates in tumor microenvironment and predicts prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1165790.
- [41] Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, *et al.* Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4202.
- [42] Liu X, Shao L, Liu X, *et al.* Alterations of gastric mucosal mi-

- crobiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 336–348.
- [43] Lehr K, Nikitina D, Vilchez-Vargas R, *et al.* Microbial composition of tumorous and adjacent gastric tissue is associated with prognosis of gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):4640.
- [44] Wang G, Wang H, Ji X, *et al.* Intratumoral microbiome is associated with gastric cancer prognosis and therapy efficacy[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1):2369336.
- [45] Liu W, Zhang X, Xu H, *et al.* Microbial community heterogeneity within colorectal neoplasia and its correlation with colorectal carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (7) : 2395–2408.
- [46] Kosumi K, Hamada T, Koh H, *et al.* The amount of bifidobacterium genus in colorectal carcinoma tissue in relation to tumor characteristics and clinical outcome[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188 (12):2839–2852.
- [47] Mima K, Nishihara R, Qian Z, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis [J]. *Gut*, 2016, 65(12):1973–1980.
- [48] Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, *et al.* Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3259.
- [49] Tzeng A, Sangwan N, Jia M, *et al.* Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):60.
- [50] Ting NL, Lau HC, Yu J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes [J]. *Gut*, 2022, 71(7):1412–1425.
- [51] Guo S, Xing S, Wu Z, *et al.* Leucine restriction ameliorates *Fusobacterium nucleatum*-driven malignant progression and radioresistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(10):101753.
- [52] Lacourse KD, Zepeda-Rivera M, Kempchinsky AG, *et al.* The cancer chemotherapeutic 5-fluorouracil is a potent *Fusobacterium nucleatum* inhibitor and its activity is modified by intratumoral microbiota[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(7):111625.
- [53] Teng H, Wang Y, Sui X, *et al.* Gut microbiota-mediated nucleotide synthesis attenuates the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (1) : 124–138.

(责任编辑:阮爱萍)