

肠道菌群与消化道肿瘤

彭琬淇

兰州大学 甘肃 兰州 730000

【摘要】：消化道肿瘤发病与死亡率居高不下，受幽门螺杆菌感染、饮食等因素影响，我国患者预后普遍较差。肠道菌群可借助致病菌致癌、菌群失调诱发炎症、代谢调控及肠-脑-瘤轴信号网络，参与消化道肿瘤进展并影响免疫治疗效果。本文综述幽门螺杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌等致病菌的致癌通路，阐释菌群失衡的致病机制，总结粪菌移植、益生菌等干预手段的研究进展，为消化道肿瘤精准防控与临床转化提供理论支撑。

【关键词】：肠道菌群；消化道肿瘤；菌群失衡；慢性炎症；肠-脑-瘤轴

DOI:10.12417/2811-051X.26.10.045

前言

消化道肿瘤涵盖食管、胃、结直肠、肝脏等部位恶性肿瘤，兼具高侵袭、高转移特征，发病与基因突变、炎症、免疫及代谢紊乱密切相关。全球消化道肿瘤新发病例占恶性肿瘤 16% 以上，死亡占比达 18.5%。在幽门螺杆菌感染、饮食结构等因素作用下，我国该病发病率持续升高，患者预后欠佳。依托宏基因组学技术，肠道菌群与宿主互作成为肿瘤研究热点。然而，现有研究多局限于单一菌种或通路，临床转化仍存在瓶颈。为此，本文综述肠道菌群调控消化道肿瘤的核心机制，并展望菌群靶向干预的应用前景。

1 致病菌促进消化道肿瘤发生

1.1 Hp

Hp 是定植于胃黏膜的革兰阴性致病菌，为胃癌一级致癌因子。高载量 Hp 显著降低菌群多样性，抑制乳杆菌等有益菌并富集变形杆菌等有害菌，并经“胃-肠轴”诱发肠道菌群失调。

Hp 致病性依赖多种核心毒力因子。细胞毒素相关基因 A（CagA）可启动宿主下游致癌信号，引发 EMT；空泡细胞毒素 A（VacA）通过诱导细胞空泡化、抑制 T 细胞增殖、扰乱细胞代谢，构建局部免疫抑制微环境；外膜蛋白、脲酶、鞭毛则保障细菌定植并诱发慢性炎症。

分子机制层面，Huang 等发现，Hp 感染通过 IL-1 β 启动 iNOS 产生 NO，诱导 CDH1 启动子区 CpG 岛高甲基化^[1]。Torres 等证实 Hp 感染显著上调 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 表达，并促进 IL-1 β 成熟^[2]。

综上，Hp 通过诱导基因甲基化、激活炎症通路，推动胃黏膜从萎缩、肠化生逐步向胃癌演变。

1.2 产肠毒素脆弱拟杆菌（ETBF）

ETBF 是肠道典型致癌共生菌，可分泌锌依赖性金属蛋白酶 BFT，是结直肠癌发生的关键驱动因子。BFT 可特异性切割肠道上皮 E-钙粘蛋白，破坏肠道紧密连接，增加黏膜通透性，促使细菌毒素易位，启动 NF- κ B 等炎症通路。

ETBF 诱导结肠 Th17 细胞分泌 IL-17A，启动下游炎症级联反应，招募免疫细胞释放 ROS 引发 DNA 损伤，同时抑制 CD8⁺T 细胞浸润等，形成免疫抑制微环境。Chung 等进一步揭示，BFT 触发的促癌炎症级联反应依赖结肠上皮细胞（CEC）的 IL-17R、NF- κ B 及 STAT3 信号^[3]。

综上所述，ETBF 通过启动 Th17-IL-17 致癌轴、驱动 Wnt/ β -catenin 介导的细胞增殖等多重机制协同促进结肠癌发生发展。

2 菌群失调与慢性炎症在消化道肿瘤中的作用

2.1 菌群失调促进慢性炎症的机制

（1）生物屏障破坏：菌群失调会减少产丁酸有益菌数量，抑制黏蛋白 MUC2 糖基化，破坏肠道黏液层；致病菌毒力因子还会直接损伤上皮连接结构，降低肠道跨上皮电阻，进一步破坏物理屏障。

（2）免疫哨点失能：菌群紊乱释放的脂多糖、肽聚糖等物质，持续激活 TLR 受体，经 NF- κ B、MAPK 通路大量释放促炎因子；同时激活 NLRP3 等炎症小体，放大炎症反应并诱导 Th17 细胞极化。有益菌减少还会上调 PD-L1 表达，诱导肿瘤免疫逃逸。

（3）代谢性炎症：肠道菌群失调可诱发代谢性炎症，主要通过胆汁酸、胆碱/肉碱及色氨酸三条核心代谢通路介导。（见表 2）

表 2 肠道菌群代谢物紊乱相关通路、核心机制及病理效应

代谢通路	关键紊乱指标	核心机制	主要下游效应与病理表现
胆汁酸代谢	DCA (脱氧胆酸)↑	启动 M2-mAChR/Src 通路,反式启动 TLR2; 通过 TGR5/SREBP2 上调 CYP51	NF-κB/ERK/JNK 启动 →M1 巨噬细胞极化;胆固 醇代谢重编程→RORγt 激 动剂增加→Th17 细胞分化
	胆碱/肉碱	TMAO (氧化三	通过 NLRP3 炎症小

碱代谢	甲胺)↑	体启动和 ROS 爆发
色氨酸	产吲哚	Indole-3-aldehyde 等
代谢	菌↓	AHR 配体减少 →AHR 信号启动不足 →IL-22 产生减少
		肠上皮屏障修复受阻,杯状 细胞功能减退,抗菌肽表达 下降,肠道屏障完整性破坏

注：续表 2。

2.2 菌群失调与慢性炎症在消化道肿瘤中的作用

慢性炎症是消化道肿瘤发生发展的关键驱动因素，可通过诱导 DNA 损伤、基因突变及增殖失控促进恶性转化（见表 3）。

表 3 肠道菌群失调相关炎症-促癌核心信号通路及分子机制

机制	核心途径	关键分子/事件	主要下游效应与促癌作用
NF-κB 轴	经典途径	TLR4/MyD88→IKKβ→p65 核转位	转录上调 COX-2,iNOS,IL-6,TNF 等, 促进炎症、增殖、抑制凋亡
	非经典途径	LTβR→NIK→IKKα →p52/RelB 核转位	调控细胞周期蛋白,淋巴 器官发育与 B 细胞存活
	细胞因子启动	IL-6/gp130/JAK2→STAT3 Tyr705 磷酸化	磷酸化 STAT3 入核,转录 c-Myc,Cyclin D1,Bcl-xL 等,促进增殖、存活
STAT3 轴	正反馈环路	STAT3 结合 IL-6 启动子→更多 IL-6 产生	放大炎症信号,形成持续 活化环路,促进肿瘤发展
	两步启动模型	①Priming:TLR 配体 →pro-IL-1β/NLRP3↑	Caspase-1 切割 pro-IL-1β 生成成熟 IL-1β,强烈驱动 炎症
		②Activation:ATP/D CA/尿酸晶体→ASC 斑点→caspase-1 活化	
NLRP3 炎症小体	菌群代谢物直接启动	次级胆汁酸 DCA 等 作为“第二信号”	直接启动 NLRP3,连接菌 群失调与炎症

3 肠-脑-瘤轴与菌群干预

“肠-脑-瘤”轴（GBT 轴）特指肠道、中枢神经系统与肿瘤三者间通过神经、免疫、内分泌等形成的双向信号调控网络。

参考文献：

[1] Huang FY,Chan AO,Rashid A,et al.Helicobacter pylori induces promoter methylation of E-cadherin via interleukin-1βactivation of nitric oxide production in gastric cancer cells.Cancer.2012 Oct 15;118(20):4969-80.

3.1 GBT 轴的核心机制与靶点潜力

菌群信号经肠黏膜免疫激活后，通过免疫、神经通路跨越血脑屏障，调控中枢小胶质细胞极化状态：有益菌可诱导小胶质细胞向 M1 型极化，增强 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤活性，抑制肿瘤脑转移；菌群失衡则诱导小胶质细胞 M2 型极化，形成免疫抑制微环境，加速肿瘤进展。

Routy 团队证实，Akk 菌是调控 GBT 轴的核心有益菌，补充 Akk 菌可诱导树突状细胞分泌 IL-12、驱动小胶质细胞 M1 极化，使颅内 CD8⁺ T 细胞浸润增加 30%以上^[4]。

综上，上述研究验证了 GBT 轴的核心调控逻辑，明确肠道菌群是肿瘤脑转移干预的关键靶点，为提升脑转移免疫治疗疗效、制定个体化方案提供了全新方向。

3.2 菌群干预的治疗策略

（1）FMT：粪菌移植可重构肠道微生态，改善肿瘤免疫抑制状态，破解免疫治疗耐药。Zhao 等的 II 期临床试验显示，FMT 联合替雷利珠单抗+呋喹替尼三线治疗 20 例难治性 MSS 型转移性结直肠癌，疾病控制率达 95%；应答者具有特征性肠道菌群与 TCR 扩增谱，证实该方案安全有效^[5]。

综上，FMT 以重构肠道微生态、调控抗肿瘤免疫为核心机制，是极具潜力的肿瘤辅助治疗策略。

（2）益生菌精准补充：消化道肿瘤术后普遍存在菌群紊乱、炎症亢进问题。Zaharuddin 团队对 52 例结直肠癌术后 4 周患者予 6 种乳杆菌+双歧杆菌制剂口服 6 个月，证实其安全性良好，可显著降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子水平^[6]。而下一代益生菌可通过调控菌群功能与免疫应答启动抗癌通路，脆弱拟杆菌、Akk 菌等核心菌株已成为研究热点。

综上，肠道微生态失衡、炎症过度启动及免疫紊乱是消化道肿瘤术后预后不良的关键因素，益生菌精准补充已成为改善患者预后的重要干预路径。

4 总结与展望

肠道菌群通过多维度互作网络、跨器官通路参与消化道肿瘤全程发展，菌群失调与慢性炎症形成的恶性循环是肿瘤进展的核心驱动力，同时菌群结构也会影响免疫检查点抑制剂的治疗效果，有望成为疗效预测的生物标志物。

当前粪菌移植、传统益生菌已展现临床价值，下一代益生菌、菌群活性分子等新型干预手段成为研究新方向。未来需重点攻克菌群相关生物标志物开发、精准干预技术优化等难题，推动基于肠道菌群的个体化肿瘤治疗方案落地应用。

- [2] Pérez-Figueroa E,Torres J,Sánchez-Zauco N,et al.Activation of NLRP3 inflammasome in human neutrophils by *Helicobacter pylori* infection.*Innate Immun*.2016 Feb;22(2):103-12.
- [3] Chung L,Thiele Orberg E,Geis AL,et al.*Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells.*Cell Host Microbe*.2018 Feb 14;23(2):203-214.e5.
- [4] Routy B,Le Chatelier E,Derosa L,et al.Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors.*Science*.2018 Jan 5;359(6371):91-97.
- [5] Zhao W,Lei J,Ke S,et al.Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer:an open-label,single-arm,phase II trial(RENMIN-215).*EClinicalMedicine*.2023 Nov 14;66:102315.
- [6] Zaharuddin,L.,Mokhtar,N.M.,Muhammad Nawawi.et al.A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer.*BMC Gastroenterol* 19,131(2019).