

文章编号: 1001-6325(2023)01-0178-05

短篇综述

## 微生物相关肿瘤的发病机制及其治疗的研究进展

孙慧, 陈思宇\*

上海交通大学医学院附属新华医院 肿瘤科, 上海 200092

**摘要:** 肿瘤是多因素参与和多阶段发病的疾病, 其中生物致癌因素主要有致癌性病毒、细菌及寄生虫, 常见的包括乙型肝炎病毒(HBV)与肝细胞癌、EB病毒(EBV)与鼻咽癌、人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈癌、幽门螺杆菌(Hp)与MALT淋巴瘤及胃癌等。肿瘤的发生发展与微生物密不可分, 微生物可通过以下几种机制施展致癌促进作用: 产生毒性物质、诱导毒性效应、诱导炎症反应发生、影响免疫应答等。本文将微生物的致癌促癌机制相关进展做简要总结, 并展望以微生物作为早期肿瘤筛查的生物标志物和以微生物作为靶点研发药物的新思路。

**关键词:** 微生物; 肿瘤; 发病机制; 早期筛查; 治疗

中图分类号: R730 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0178

## Research progress of pathogenesis and treatment of microorganism-related tumors

SUN Hui, CHEN Siyu\*

Department of Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**Abstract:** Tumor is a disease with multi-factor participation and multi-stage onset, among which the biological carcinogenic factors are mainly carcinogenic viruses, bacteria and parasites, and the common ones include hepatitis B virus(HPV) and hepatocellular carcinoma, Epstein-Barr virus(EBV) and nasopharyngeal carcinoma, human papilloma virus(HPV) and cervical cancer, *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma, gastric cancer etc. The occurrence and development of certain tumors are closely related to microorganisms, which can play a role in carcinogenesis and cancer promotion through the following mechanisms: producing toxic substances, inducing toxic effects, inducing inflammation, affecting immune response, etc. This review briefly summarizes the carcinogenic and cancer-promoting mechanisms of microorganisms, and looks forward to the new ideas of using microorganisms as biomarkers for early tumor screening and developing drugs by targeting microorganisms.

**Key words:** microorganism; tumor; pathogenesis; early screening; treatment

肿瘤是威胁人类健康的重大疾病之一, 在2020年全世界范围内又新增了约1900多万例肿瘤患者, 近1000万例患者因肿瘤死亡。肿瘤是多因素参与和多阶段发病的疾病, 其病因及危险因素主要

包括两方面: 环境致癌危险因素和个体的内在因素。环境致癌因素包括化学因素、物理因素和生物因素, 其中生物致癌因素主要有致癌性病毒、细菌及寄生虫, 比如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起

收稿日期: 2021-08-26 修回日期: 2022-01-28

基金项目: 国家自然科学基金(82074074, 81874353)

\* 通信作者 (corresponding author): siyu.chen@shsmu.edu.cn

肝炎后肝硬化,最终导致肝癌;人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus, EBV)病毒与鼻咽癌的发生密切相关;人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)可致宫颈癌;感染了幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)的人群患胃癌或 MALT 淋巴瘤的概率比未感染人群增加。目前肿瘤的治疗主要包括手术治疗、化学治疗、放射治疗等。然而,其治疗范围及结局并不满意,肿瘤的早期发现率也不甚理想。越来越多的证据表明,微生物(microorganisms)与肿瘤之间有着密切的联系,每种类型肿瘤的微生物组成都不尽相同且有着一定的相关性<sup>[1]</sup>。进一步了解肿瘤患者和健康人群微环境的差异,或许有助于开启将来精确的癌筛查和治疗。本文对微生物不同致癌促癌机制及早期筛查、治疗应用方面的研究进展做简要总结。

## 1 微生物与肿瘤的发病机制

近几年的研究发现,每个肿瘤类型都由独特的微生物组(microbiome)组成。使用单一的测序方法和平台对多种肿瘤类型的微生物组进行特征测定,来直接比较这些肿瘤的微生物组,结果提示同一类型的肿瘤的微生物群落往往比其他肿瘤类型的微生物组更相似<sup>[1]</sup>。这说明微生物与肿瘤的发生发展密不可分,微生物可通过以下几种机制施展致癌促癌作用:

### 1.1 产生基因毒性物质

肿瘤微环境由间质细胞和细胞外基质成分组成,它在肿瘤的发生发展中有很重要的作用。致病性微生物会影响宿主细胞代谢,代谢失衡导致有毒代谢产物生成,从而破坏了微环境中增殖信号和抑制增殖信号之间的动态平衡<sup>[2]</sup>。比如,与癌旁组织相比,肺腺癌患者中蓝藻菌属丰度显著升高,蓝藻菌属分泌的微囊藻毒素降低了 CD36 的水平,并增加了聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1) 的水平,而 PARP1 的表达被证实与细胞增殖以及致癌作用相关,从而导致肿瘤的发生<sup>[3]</sup>。

### 1.2 基因毒性效应

微生物组组成的变化可能导致活性氧的增加,引起 DNA 损伤和肿瘤的发展。例如,在具有最丰富微生物组组成的乳腺癌中<sup>[1]</sup>,大肠杆菌和表皮葡萄

球菌较健康人丰度高,有研究表明这两种细菌可以诱导 DNA 双链断裂<sup>[4]</sup>,这是最有害的 DNA 损伤类型,由基因毒素、活性氧和电离辐射引起,而修复双链断裂的机制非常容易出错,经常导致损伤部位的修复失败,从而引起损伤部位的碱基缺失。随着这些错误修复的累积,基因组逐渐变得不稳定,并最终诱发肿瘤<sup>[5]</sup>。

### 1.3 诱导炎症反应发生

慢性炎症反应是癌发病的危险因素,如结核分枝杆菌与肺癌、核梭杆菌与结肠癌、幽门螺杆菌与胃癌等。慢性炎症反应是结直肠癌发生的独立危险因素,炎性细胞产生的细胞因子对癌细胞的增殖起了直接或间接的刺激作用,从而促进结直肠癌的发生。在结直肠癌中,具有代表性的微生物主要有脆弱拟杆菌、大肠埃希菌、解链食子酸链球菌、粪肠球菌和具核梭形杆菌等<sup>[6]</sup>,脆弱拟杆菌分泌的脆弱拟杆菌肠毒素可通过多条信号通路诱导慢性炎症反应发生。比如,脆弱拟杆菌肠毒素可激活近年来研究最广泛的蛋白激酶传导通路丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路。将结肠上皮细胞暴露于脆弱拟杆菌肠毒素中,结果表明脆弱拟杆菌肠毒素可以迅速激活 p38 MAPK 信号通路,诱导 Srx-1 的表达增加,而 Srx-1 过度表达可能显著抑制细胞凋亡<sup>[7]</sup>。此外,在脆弱拟杆菌肠毒素的刺激下,激活的 MAPK 信号通路又通过一系列酶的作用下诱导细胞间黏附分子-1 表达,使炎性细胞与肠上皮细胞的黏附作用增强,从而加重细胞的浸润、肿瘤细胞的黏着以及对靶细胞的攻击等<sup>[8]</sup>。由此可见,产肠毒素型脆弱拟杆菌可通过激活 MAPK 信号通路来抑制细胞凋亡,并且使炎症反应加重,从而促进结直肠癌的发展。

### 1.4 影响免疫应答

微生物已经成为致癌过程和癌细胞免疫反应的关键调节因子,致癌免疫细胞与特定的微生物群组成有关。某些微生物通过促进增殖和保护癌细胞免受免疫系统的影响来增强癌细胞的适应能力<sup>[9]</sup>。例如部分菌群 Treg 的增加和 M1 型肿瘤相关巨噬细胞的减少在结直肠癌的肿瘤微环境中可抑制肿瘤的免疫应答<sup>[10]</sup>。肿瘤微环境中的菌群失衡还会降低肠道屏障完整性,促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的凋亡以及 DC 的过度激活,从而促进肿瘤的发生<sup>[11]</sup>。还有研究显

示,在宫颈癌微环境中,梭杆菌可以引起 IL-4 和 TGF- $\beta$ 1 的高表达,从而抑制免疫进程<sup>[12]</sup>。微生物免疫调节代谢物和免疫反应之间也存在相关性,如微生物代谢物多胺通过抑制淋巴细胞增殖和诱导肿瘤衍生的蛋白酶的产生,提高肿瘤细胞侵袭性,抑制抗癌免疫力<sup>[13]</sup>。总之,微生物可以通过调节 T 细胞增殖和分化、影响微生物代谢等方式抑制免疫,从而促进肿瘤的发生发展。

## 2 微生物与肿瘤的早期筛查

目前肿瘤的诊断流程主要是血清学肿瘤标志物、影像检查、内镜检查以及病理活检确诊。但是,目前的一些筛检方式仍然存在不足,例如血清学肿瘤标志物检测的敏感度和特异性较低,内镜检查作为侵入性检查,患者对内镜的接受程度并不是很高,因此内镜不适合用于人群肿瘤的筛查,而适用于高度怀疑为肿瘤患者的确诊检查。由此可见,寻找更加微创、准确的肿瘤早期筛查方法显得尤为重要。

随着微生物组学(microbiomics)技术以及生物信息分析方法的发展,很多大规模的研究报道了肿瘤与健康人之间菌群多样性和丰度的差异<sup>[1]</sup>,这种差异在肿瘤发生发展的早期阶段就可被检测到,如若此时进行早期干预,对于提高肿瘤患者的生存率意义重大。比如,临床上 99.8%的宫颈癌患者可以检测到高危险性 HPV 感染,因而高危险性 HPV 检测可作为宫颈癌患者的筛查指标,提高宫颈癌早期诊断率;Burkitt 淋巴瘤和鼻咽癌患者外周血中都含有高滴度的抗 EB 病毒抗体,其中对鼻咽癌具有辅助诊断价值的是 EB-Ig A 抗体的升高;HBV 的慢性感染与肝细胞癌的发生也有着密切联系。与健康人群相比,结直肠癌患者中粪便微生物群及其代谢产物的差异可能成为结直肠癌早期筛查的生物标志物。目前很多研究利用这种差异形成了结直肠癌早期筛查的模型,主要有以下 4 种:以具核梭杆菌为主的个别菌种作为生物标志<sup>[14]</sup>;以 3 个以上的细菌组合(粪芽孢菌、共生梭杆菌、梭杆菌)为生物标志<sup>[15]</sup>;包含病毒、真菌或代谢产物等为生物标志<sup>[16]</sup>;以及上述生物标志结合粪便免疫化学检测等联合构建的预测模型<sup>[17]</sup>。而这些模型的受试者工作特征曲线下面积大多在 0.80~0.98,这意味着粪便微生物及其代谢产物的异常有可能成为结直肠癌

早期无痛筛查的指标之一<sup>[18]</sup>。在肝癌和胆管癌患者肠道菌群中也筛选到了可作为早期诊断的生物标志物,这些非传统生物标志物的开发有助于实现肿瘤的早期无痛筛查。

## 3 微生物与肿瘤的治疗

随着微生物促进肿瘤发生发展的分子机制研究不断深入,某些微生物可能成为抑制肿瘤发生发展的药物靶点。例如,HPV 疫苗通过诱导细胞毒性 T 淋巴细胞特异性杀死病毒感染细胞,在预防宫颈癌等疾病的临床试验中显示出超过 87.3%的保护效力<sup>[19]</sup>;大多数感染 Hp 的胃 MALT 淋巴瘤患者根治感染后能获得长期缓解。在结直肠癌组织中富集的具核梭杆菌是革兰阴性无芽胞厌氧杆菌,可通过促进癌细胞增殖、肿瘤免疫逃逸等对结直肠癌的发生发展起作用,对于甲硝唑敏感。利用具核梭杆菌阳性的结直肠癌组织作为实验对象,使用甲硝唑治疗阳性小鼠,发现肿瘤中的具核梭杆菌数量减少,肿瘤的生长速度也明显减慢<sup>[20]</sup>。但由于甲硝唑对于绝大多数厌氧菌有杀伤作用,并不是具核梭杆菌的靶向药物,所以研发具核梭杆菌特异的抗菌药物将更具有临床意义<sup>[21]</sup>。

虽然微生物群落对于促进肿瘤的发生发展密不可分,但一些细菌对于肿瘤的靶向治疗也有明显的作用<sup>[22]</sup>。细菌抗癌性的机制主要是细菌可以表达趋化受体,发挥趋化作用,促进巨噬细胞浸润,使其在肿瘤微环境中释放相应分子信号。细菌定植在肿瘤区域,可通过其代谢产物、影响信号通路、减轻炎症反应等调节菌群平衡和代谢,诱导宿主产生免疫因子,提高机体免疫力,直接或间接抑制肿瘤的生长或诱发细胞凋亡。在结直肠癌中的丁酸梭菌可通过产生丁酸,激活 G 蛋白偶联受体,抑制肠道炎症反应及癌细胞的增殖,诱导肿瘤细胞发生凋亡,并触发细胞周期停滞。此外,Wnt 信号通路过度激活已被证实与结直肠癌的发生及预后不良相关<sup>[23]</sup>,而丁酸梭菌还可以通过抑制 Wnt 信号通路,起到抑制肿瘤、改善预后的作用<sup>[24]</sup>。丁酸梭菌不仅能抑制病原菌的增加,还能促进益生菌的增殖,发挥有益的抗癌作用。此外,丁酸梭菌的代谢产物丁酸盐对肠道也有很多积极作用:它是正常结肠上皮细胞的首选能量来源,维

持肠道微生物群在体内平衡,增强肠道屏障完整性;丁酸盐具有强烈的肿瘤抑制能力,本身也可引起肿瘤细胞凋亡,对结肠直肠癌有一定的治疗效果。还有在受细菌感染刺激时细胞通过上调 Cx43、Cx32 等连接蛋白,增强缝隙连接获得肿瘤肽,用于交叉呈递和刺激抗肿瘤免疫反应,从而增强抗肿瘤免疫和肿瘤根除能力。沙门氏菌对治疗肿瘤也有帮助,其主要机制有与肿瘤细胞间竞争营养物或通过附着在肿瘤细胞表面的细菌裂解物释放抗肿瘤成分,从而缩小肿瘤体积、延缓肿瘤的进展以及延长各种癌模型鼠的生存期<sup>[25]</sup>。

此外,益生菌补充疗法对于肿瘤的治疗也有积极的影响<sup>[26]</sup>。例如,益生菌能够负责检测和降解潜在的致癌物质以及产生短链脂肪酸,这些脂肪酸影响细胞死亡和增殖<sup>[27]</sup>,从而抑制肿瘤发生发展;益生菌还可以通过抑制生长因子信号传导以及诱导线粒体介导的细胞凋亡来减少癌细胞增殖<sup>[28]</sup>。研究表明,口服益生菌后,益生菌进入淋巴滤泡可以促进强大的黏膜免疫反应,并显著提高分泌性免疫球蛋白 A 的产生<sup>[29]</sup>,从而维持人体内环境的稳定,调节免疫应答反应。益生菌不仅增强了肠黏膜的免疫功能,对系统免疫功能也有调节作用<sup>[30]</sup>,另外在调整肠道菌群(gut microbiota)稳态、减少人体肠道炎症反应、抑制肠道致病菌的定植、降低肠道内有毒有害物质浓度以及改善 Hp 感染<sup>[31]</sup>等方面也具有调节作用。

总之,肿瘤治疗与特定的微生物组有关,微生物可能会成为抑制肿瘤发展的药物靶点,肿瘤疫苗可以通过肿瘤抗原诱导机体产生特异性免疫反应杀伤肿瘤细胞,甚至某些细菌就能发挥抗肿瘤的靶向作用。因此,针对肿瘤患者特定菌群制定个性化治疗方案、调节菌群,可能会起到提高肿瘤疗效、降低耐药和减少不良反应的作用。

## 4 问题与展望

综上所述,微生物与肿瘤的发生发展密不可分。利用肿瘤患者与健康人群之间微生物组的差异,有助于实现以微生物作为肿瘤标志物的无痛无创筛查,使肿瘤的早期发现成为可能;全面了解肿瘤微环境,认识微生物与肿瘤发生发展机制之间的关系,有助于在临床工作中早期干预肿瘤<sup>[32]</sup>;以微生物作为靶点研发靶向药物以及补充益生菌、恢复肠道菌群稳态,可能在今后成为肿瘤预防和治疗的新策略。但同时也需意识到不像传统的放射治疗、化学治疗,利用微生物治疗肿瘤的安全性仍需要进一步的论证。比如在嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T 疗法)刚刚兴起时,其所带来的不良反应包括细胞因子释放综合征、过敏反应、CAR-T 疗法治疗相关性脑病等都不容忽视<sup>[33]</sup>。相信随着精准医疗理念和技术的发展,上述挑战将被克服,肿瘤的早期筛查及治疗会迎来光明前景。

## 参考文献:

- [1] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. *Science*, 2020, 368:973-980.
- [2] Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, *et al.* Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*[J]. *Nature*, 2020, 580:269-273.
- [3] Apopa PL, Alley L, Penney RB, *et al.* PARP1 is up-regulated in non-small cell lung cancer tissues in the presence of the cyanobacterial toxin microcystin[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:1757-1764.
- [4] Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, *et al.* The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82:5039-5048.
- [5] Klinakis A, Karagiannis D, Rampias T. Targeting DNA repair in cancer: current state and novel approaches[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77:677-703.
- [6] Alhina EA, Walton GE, Commane DM. The role of the gut microbiota in colorectal cancer causation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20:5295-5262.
- [7] Jeon JI, Choi JH, Lee KH, *et al.* *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces sulfiredoxin-1 expression in intestinal epithelial cell lines through a mitogen-activated protein kinase- and Nrf2-dependent pathway, leading to the suppression of apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:5383-5390.

- [8] Gu T, Li Q, Egilmez NK. IFN $\beta$ -producing CX3CR1<sup>+</sup> macrophages promote T-regulatory cell expansion and tumor growth in the APCmin/+/*Bacteroides fragilis* colon cancer model[J/OL]. *OncoImmunology*, 2019, 8. doi: 10.1080/2162402X.2019.1665975.
- [9] Whisner CM, Athena Aktipis C. The role of the micro-biome in cancer initiation and progression: How microbes and cancer cells utilize excess energy and promote one another's growth[J]. *Curr Nutr Rep*, 2019, 8:42-51.
- [10] Kikuchi T, Mimura K, Ashizawa M, *et al.* Characterization of tumor-infiltrating immune cells in relation to microbiota in colorectal cancers [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69:23-32.
- [11] Lavoie S, Chun E, Bae S, *et al.* 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[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158:1359-1372.
- [12] Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, *et al.* Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
- [13] Zhou C, Zhou Y, Fang J. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7:647-660.
- [14] Zhang X, Zhu X, Cao Y, *et al.* Fecal fusobacterium nucleatum for the diagnosis of colorectal tumor: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8:480-491.
- [15] Yang J, Li D, Yang Z, *et al.* Establishing high-accuracy biomarkers for colorectal cancer by comparing fecal microbiomes in patients with healthy families [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11:918-929.
- [16] Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, *et al.* Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2019, 68:654-662.
- [17] Liang Q, Chiu J, Chen Y, *et al.* Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:2061-2070.
- [18] 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, 6:70-76.
- [19] 李双, 李明珠, 丛青, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12:189-201.
- [20] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, *et al.* Analysis of fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358:1443-1448.
- [21] 陆玮, 肖乾, 胡焯婷, 等. 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, 47:909-914.
- [22] 崔超, 涂强, 张友明. 细菌用于靶向治疗肿瘤的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46:388-395.
- [23] Zhang H, Lin M, Dong C, *et al.* An MST4-p  $\beta$ -catenin Thr40 signaling axis controls intestinal stem cell and tumorigenesis [J/OL]. *Advanced Science*, 2021, 8. doi: 10.1002/advs.202004850.
- [24] Chen D, Jin D, Huang S, *et al.* *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:456-467.
- [25] 蒋如如, 李欣, 李洁, 等. 减毒沙门氏菌在抗肿瘤治疗中的应用[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39:1356-1360.
- [26] 王淑梅, 邸维, 妥彦峰. 益生菌的免疫调控作用研究进展[J]. *粮食与油脂*, 2021, 34:23-26.
- [27] Górska A, Przystupski D, Niemczura MJ, *et al.* Probiotic bacteria: a promising tool in cancer prevention and therapy[J]. *Curr Microbiol*, 2019, 76:939-949.
- [28] Badgeley A, Anwar H, Modi K, *et al.* Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: mechanistic perspectives[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875:188494. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188494.
- [29] Lin S, Mukherjee S, Li J, *et al.* Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches [J/OL]. *Science*, 2021, 7. doi: 10.1126/sciadv.abf0677.
- [30] Schluter J, Peled JU, Taylor BP, *et al.* The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans [J]. *Nature*, 2020, 588:303-307.
- [31] Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11:677-680.
- [32] Chloe E. Atreya, Peter J. Turnbaugh, *et al.* Probing the tumor micro (b) environment [J]. *Science*, 2020, 368:938-939.
- [33] Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy [J]. *Hematolog Oncol*, 2019, 37:48-52.