

# 医学参考报

## 营养学专刊

Nutritionology

第十二期 NO.12

### 执行主编简介



姚庆华 主任医师

医学博士，博士研究生导师。现任中国科学院大学附属肿瘤医院中西医结合科主任，临床营养科主任。浙江省中医药重点实验室——中西医结合肿瘤学实验室主任，浙江省医药卫生高层次创新人才培养对象，省卫生创新学科——肿瘤临床营养学（备案）学科带头人。浙江省中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员，浙江省数理医学学会肿瘤支持治疗专业委员会主任委员，中国中西医结合学会肿瘤专业委员会常务委员，中国抗癌协会青年理事会常务理事，中国抗癌协会中西医结合肿瘤专业委员会常务委员，中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会常务委员，CSCO中西医结合专家委员会常务委员，浙江省医学会肿瘤营养与治疗专业委员会常务委员。

近年来发表SCI论文25篇，编写专著11部。主持国家自然科学基金面上项目4项，浙江省自然科学基金重点项目1项，省中医药重点研究项目2项，省卫生平台学科带头人项目2项。获得中国中西医结合学会科学技术奖三等奖，浙江省科技进步奖三等奖，浙江省中医药科学技术创新奖二等奖等8项。

### 导读

- 菌群分类越精细，大肠癌分类越准确？No! **2版**
- 多种结肠癌分离株——具核梭杆菌亚种的比较分析 **4版**
- 营养不良结肠癌患者肠道菌群通过调控特异性B细胞诱导巨噬细胞募集促进疾病进展 **6版**
- 多领域微生物区系分析确定结肠癌的细菌-真菌相互作用和生物标志物 **8版**

## 姚庆华教授：人民健康的守护者，救死扶伤的摆渡人

一碗汤药，微漾几丝涟漪，浸出草药芳香；几缕银针，灸中穴位脉络，除去百病离苦。望来者之面容，或苦涩，或焦灼，便可洞察五脏六腑病变，三指于手腕轻轻一搭，病情枝枝蔓蔓一清二楚。屹立于古老的五行学说之上，先辈们沿肠道方寸，阻挡岁月厮杀，使中医学在民族文化中巍然不倒；传承和深藏经典留白，让后来者继

中医证候和肿瘤放疗毒副作用影响的临床研究，首次提出结肠直肠癌化疗患者以脾气虚夹血瘀为主的证候特点，创新性制定了健脾调气化瘀法联合肠内免疫营养为核心的诊疗体系，显著减轻腹泻发生率（70% vs 52.5%），降低重度营养不良率（60.6% vs 11.4%），使临床化疗完成率提升10%，达国内领先水平。

该项成果荣获中国中西医



往开来，开创无尽可能。而今，便有一位医者，在深刻践行“健康所系，性命相托”的誓言之上，用最质朴的方式传播健康知识，以精益求精的科学态度弘扬中医文化。她，便是姚庆华教授，一位在临床工作中走过漫漫二十余年的行医者。

缘起医药世家，志于行医的种子便于幼时植根内心，生长发芽。姚庆华教授，2000年毕业于浙江中医学院中医系，2003年取得硕士学位，2010年取得博士学位。现工作于中国科学院大学附属肿瘤医院，任中西医结合科主任兼营养科科长。一路走来，披荆斩棘。姚庆华教授坚持以传承精华、中西并重为发展主线，融中医、营养、康复为一体，打造创新引领中西医结合临床发展新模式，在推动中医药现代化、国际化进程中取得突破性成果。

### 肿瘤营养治疗，中西医协同并进

作为浙江省中西医结合学会肿瘤专业委员会主任委员，姚庆华教授带领其团队，开展了数项多中心临床试验。在国内最早开展了肠内免疫营养对

误观念的影响，陷入各种饮食或营养误区，导致营养成分摄入不足，比例失衡等一系列问题，这为肿瘤患者的康复治疗造成了重重壁垒。作为营养治疗的专家，姚庆华教授深入临床，日积月累，积极收集临床数据，参与构建全国肿瘤患者营养状况数据库（含全国100余家三甲医院），致力于为肿瘤营养研究提供一个一体化智能化公共数据共享平台。

她常说：“通过科普公益活动，能够让更多的人切切实实地融入健康保健的行列之中，科普则是加强医患沟通的法宝”。为此，她牵头在全省范围内举办20余场中国抗癌协会营养与支持治疗专业委员会城市巡讲会（CNT），组建华东肿瘤营养专科联盟，推动我省乃至整个华东地区的肿瘤营养规范化管理。令人欣喜的是，在肿瘤营养科普这条路上，姚庆华教授不单以讲述的方式向大众传播健康知识，还通过通俗易懂且丰富多彩的形式让更多人受益。目前在各大网站上已被浏览14.5万余次的肿瘤营养科普系

结合科学技术三等奖、省政府科技进步三等奖及省中医药科技创新二等奖等；项目临床成果被中国抗癌协会《中国肿瘤整合诊治指南-结肠癌》收录，受邀编撰专家共识3项；中央电视台、新华社等各大媒体对该项肿瘤治疗方案作专题报道。姚庆华教授用中西医结合及营养支持的特色诊疗模式为难治性疑难肿瘤患者带来了新希望，得到了广大肿瘤患者的认可及推广。她的仁心仁术深深赢得了患者的信任，很多患者通过感谢信等方式向她表达了感激之情。



### 健康传播大使，行走科普达人

事实上，在实际生活当中，许多患者和家属因为受到一些错

误观念的影响，陷入各种饮食或营养误区，导致营养成分摄入不足，比例失衡等一系列问题，这为肿瘤患者的康复治疗造成了重重壁垒。作为营养治疗的专家，姚庆华教授深入临床，日积月累，积极收集临床数据，参与构建全国肿瘤患者营养状况数据库（含全国100余家三甲医院），致力于为肿瘤营养研究提供一个一体化智能化公共数据共享平台。

她常说：“通过科普公益活动，能够让更多的人切切实实地融入健康保健的行列之中，科普则是加强医患沟通的法宝”。为此，她牵头在全省范围内举办20余场中国抗癌协会营养与支持治疗专业委员会城市巡讲会（CNT），组建华东肿瘤营养专科联盟，推动我省乃至整个华东地区的肿瘤营养规范化管理。令人欣喜的是，在肿瘤营养科普这条路上，姚庆华教授不单以讲述的方式向大众传播健康知识，还通过通俗易懂且丰富多彩的形式让更多人受益。目前在各大网站上已被浏览14.5万余次的肿瘤营养科普系



列微电影《舌尖上的肿瘤——营在健康，养在胃来》，便是她对践行肿瘤营养科普的最有力的行动与最真实的写照。该片对于肿瘤营养的宣传起到了极大的推广作用，同时对浙江省乃至全国的肿瘤患者营养膳食起到了很好的指导作用。

姚庆华教授所做的大量科普工作得到了各界的认可与支持。在2018年，浙江主流媒体评选她为“健康传播大使”，许多患者称赞她为“行走的科普达人”！

### 经典绵延国外，开辟新天地

中医学，凝聚着中华民

族的智慧和文化遗产，它起源于中国，但也属于世界。在推动中医药走向现代化与国际化发展的这条路上，姚庆华教授无疑是走在最前列的佼佼者。

作为浙江省中医药重点实验室中西医结合肿瘤学实验室主任，近年来在国家、省部级重点项目等课题资助下，与比利时根特大学深入合作，利用胃肠道体外模拟平台，国际上首次试验证明中药复方制剂（柴胡疏肝散）对欧洲肝气郁结证候人群可有效提高胃肠道肠壁完整性，对胃肠道肿瘤相关免疫因子有显著免疫调节作用。该研究不仅为中药复方对肠道微生物生态系统的机制探索提供了新视角，还对进一步探索中医药现代化与现代医学创新的融通发展具有深远的影响，同时为中医药走向国际化奠定了研究基础。

“成功从来都没有捷径，唯有拼搏”，这是姚庆华教授内心坚信的准则。也许是这份

来自骨子里的长久坚守，支撑她一路走来，纵使跋山涉水，千锤百炼，也不忘行医初心。并时刻激励着自己，在科普道路上继续奋斗，争做人民健康的守护者，救死扶伤的摆渡人！

蓦然回首，悠悠二十载；几度春秋，那言传口碑中的神丹妙药，依然承接流芳百世的文化血脉。医者，博极医源，精勤不倦，安神定志，无欲无求。相信千百年后依然留存着的，是行医者的德馨与中草药的芬芳。

（浙江省肿瘤医院中西医结合科 吴琼报道）



## 本期主题：中西医结合营养

## 菌群分类越精细，大肠癌分类越准确？No！

【据《mBio》2022年1月11日报道】题：肠道菌群的金凤花原则：菌群的分类学分辨率对于基于菌群的结直肠癌分类非常重要（美国密歇根大学作者 Courtney R. Armour 等）

结直肠癌在美国是一种常见且致命的疾病，2020年有超过50 000人死亡。这种进行性疾病通过早期发现和治疗是高度可预防的，但许多人不遵守推荐的筛查指南。肠道菌群已成为无创检测结直肠癌的希望靶点。大多数基于菌群的分类工作都利用来自操作分类单位（OTU）或扩增子序列变体（ASV）的分类丰度数据，以提高分类分辨率。然而，何种

程度的分类学分辨率最适合基于菌群的结直肠癌分类至今尚不清楚。

为了解决这个问题，课题组使用了一个可复制的机器学习框架来量化不同分类分辨率下各模型的性能，所有模型都基于肠道菌群的门、纲、目、科、属、OTU和ASV水平地注释数据。研究发现分类分辨率和预测性能之间需要权衡，其中粗略的分类分辨率（如门）不够清晰，但精细的分辨率（如ASV）过于个性化，阻碍模型性能，导致无法准确分类样本，这类似于金凤花和三只熊的故事。而中程度的分辨率（即科、属和OTU）对于从肠道菌群数

据优化预测结直肠癌来说“恰到好处”。当分类分辨率为科、属、OTU水平时，三者的模型性能相当，受试者操作特征曲线下的平均面积（AUROC）分别为0.689、0.690、0.693，而ASV水平时模型性能下降，AUROC为0.676。

此外，研究表明，没有特定的单个菌株可用于预测结直肠癌，只能依赖一组密切相关的细菌分类群。且科和属水平分类还有一个潜在的好处，即可以允许合并从不同的16S rRNA基因区域或测序平台生成的数据，利于研究展开。

（浙江省肿瘤医院 徐露 编译）

## 增强抗肿瘤疗效的神奇水果——卡姆果

【据《Cancer Discovery》2022年1月14日报道】题：一种天然多酚通过影响肠道菌群发挥抗肿瘤作用及克服PD-1耐药性（加拿大蒙特利尔大学研究中心作者 Bertrand Routy 等）

近年来，免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICIs）给肿瘤患者带来了新希望。然而，只有少数患者对免疫疗法有持久的反应，其原发性耐药仍然是主要障碍。肠道微生物组已成为塑造肿瘤免疫监视和增强ICIs疗效的关键因素。卡姆果，是一种亚马逊浆果，含有丰富的维生素C、花青素类物质，已被证明可以通过增加肠道中嗜黏液杆菌和双歧杆菌丰度，对小鼠的肥胖和相关代谢紊乱发挥保护性作用。

研究发现，卡姆果和PD-1联合用药能抑制肿瘤生长，同时也能克服一

定程度的PD-1耐药问题。进一步研究表明，卡姆果的抗肿瘤活性具有微生物依赖性，它能增加肠道微生物组的多样性，促成微生物组的构成改变。卡姆果的抗肿瘤活性同时也依赖于CD8<sup>+</sup>T细胞，其免疫原性与瘤胃球菌（*Ruminococcus*）、克里斯滕森菌科（*Christensenellaceae R-7group*）、嗜胆菌属（*Bilophila*）和嗜黏蛋白阿克曼菌（*A. muciniphila*）的丰度有关。而卡姆果由超过50种化合物组成，各组分都有助于其益生元特性的维持，但影响菌群组成，发挥抗肿瘤效应的成分是什么呢？借助高效液相色谱法，该研究鉴定出一种生物活性多酚——栗木鞣花素，为卡姆果发挥抗肿瘤效应的分子基础。为了验证其作用，该研究用栗木鞣花素重复了上述实验，证实单靠栗木鞣花素就能够改变肠道微生物组成，诱导免疫反应，在一定程度上克服PD-1的耐药性，且其抗肿瘤作用与瘤胃球菌丰度相关。深入研究其分子机制，研究者发现栗木鞣花素与瘤胃球菌的细胞包膜结合才得以发挥抗肿瘤效应。

这项研究首次发现从卡姆果中分离出来的栗木鞣花素通过与共生细菌直接相互作用而具有抗肿瘤作用，从而重塑肿瘤微环境。

（浙江省肿瘤医院 徐露 编译）



## 通过化学和物理作用破坏肿瘤微生物的丰富度及代谢，解除肿瘤治疗耐药性

【据《Advanced Science》2022年1月17日报道】题：通过化学和物理作用破坏肿瘤微生物的丰富度及代谢，解除肿瘤治疗耐药性（中国上海市第十人民医院作者 Fanlei Kong 等）

微生物几乎遍布所有器官，特别是在肿瘤中，参与各种生理活动。大量研究表明肠道菌群与肿瘤的起源、发展和侵袭性密切相关，并且可以重塑免疫反应及对各种肿瘤疗法的敏感性。因此，利用一些特殊方式对肠道菌群进行调控，可视为一种抑制肿瘤的新途径。到目前为止，该领域的研究仍处于起步阶段，其潜在机制尚未明确并且缺乏精确的调控微生物群的方法。

研究者发现，纳米生物技术大大推动了术后抗生素及抗感染的发展。在此启发下，研

究者使用Nb<sub>2</sub>C NSs作为支撑来锚定Au NPs并容纳抗TNF $\alpha$ 获得了Nb<sub>2</sub>C/Au纳米复合材料，并用相应光疗破坏肿瘤及肠道菌群和肿瘤微环境的代谢，以解除肿瘤耐药性。作为光热剂的Nb<sub>2</sub>C NSs产生热量杀死肿瘤细胞，同时激光照射可减少共生细菌。Au NPs和Nb<sub>2</sub>C NSs加强光疗引起的共生微生物群的代谢紊乱。

Flora分析、质谱（MS）和代谢组学综合分析联合测试证明微生物群协同调节能改变肿瘤内

微生物组的丰富度和多样性，并且破坏微生物组和肿瘤微环境的新陈代谢途径，这些实验揭示了其潜在机制。同时，在Nb<sub>2</sub>C/Au纳米复合材料联合使用抗TNF $\alpha$ ，进一步使炎症通路失活，缓解慢性炎症。

研究者表明微生物调控肿瘤发生潜在原理的明确和微生物组代谢调控方法的建立为我们提供了一种新的抗肿瘤手段，其基本原理可作为对4T1和CT26肿瘤的通用方法。

（浙江中医药大学 姜娇尧 编译）



## 医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷  
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞  
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编：100055 总机：010-63265066  
网址：www.yxckb.com

## 营养学专刊

主编：石汉平  
副主编：曹伟新 陈克能 李薇 李增宁  
王昆华 伍晓汀  
常务编委：葛声 缪明永 齐玉梅  
编委：（按姓氏笔画排序）  
马 虎 王 畅 王 萌 王 琳  
王新华 尤 俊 卢小玲 卢志辉  
冯永东 邢晓静 庄 文 庄则豪

刘合利 许红霞 孙现军 孙凌宇 苏 虹  
李 娜 李晓华 吴尘轩 吴向华 邹征云  
宋春花 张亚武 张彩霞 陈 焰 林 宁  
金 波 周 凡 周 岚 赵 群 荣维淇  
钟亚华 施咏梅 姜 钥 骆衍新 莫显伟  
高 劲 黄 河 梁 震  
编辑部主任：石英英  
投稿邮箱：cancernutrition@163.com

## 益生菌鼠李糖乳杆菌 Probio-M9 辅助给药通过恢复被抗生素破坏的肠道菌群增强 PD-1 抗体抗肿瘤治疗的效果

【据《Frontiers in Immunology》2021年12月报道】题：益生菌鼠李糖乳杆菌 Probio-M9 辅助给药通过恢复被抗生素破坏的肠道菌群增强 PD-1 抗体抗肿瘤治疗的效果（中国内蒙古农业大学作者 Guangqi Gao 等）

肿瘤免疫治疗的一种策略是依靠使用抗 PD-1 或抗 PD-L1 单克隆抗体来拮抗相应免疫检查点的靶向分子，从而恢复 T 细胞对肿瘤细胞的细胞毒性活性。ICB 疗法已成功用于实体肿瘤的临床治疗，如黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和 DNA 错配修复缺陷的结直肠癌。然而，只有少数患者从 ICB 中受益，部分原因是患者之

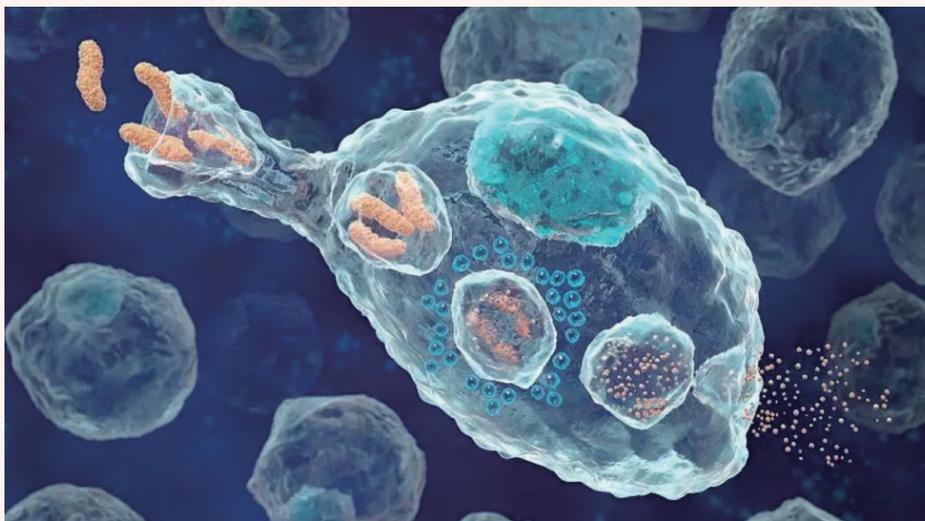
间的个体差异。新的证据支持 ICB 治疗的有效性与宿主肠道微生物群的特征相关。使用抗生素会损害小鼠和患者的癌症治疗效果，这可能是由于肠道菌群失调和有益的微生物亚群的急剧减少。该研究旨在评估益生菌鼠李糖乳杆菌 Probio-M9 对恢复被抗生素破坏的肠道微生物群的影响及其对荷瘤小鼠 ICB 治疗结果的影响。

研究者发现 Probio-M9 与 ICB 治疗有协同作用，与未接受益生菌治疗的组相比，明显提高了肿瘤抑制率（大多数时间点的  $P < 0.05$ ）。协同效应伴随着抗生素破坏的粪便微生物组的有效恢复，其特点

是 Shannon 多样性值急剧减少，以及主导类群的组成发生变化。此外，益生菌的使用显著增加了有益细菌的相对丰度。肠道微生物组的变化伴随着功能元基因组的轻度重塑，其特点是糖降解和维生素及氨基酸合成途径的富集。

该研究表明益生菌可以提高基于 PD-1 抗体免疫疗法的疗效和反应性，Probio-M9 可能是基于微生物的协同肿瘤治疗的潜在候选药物。这里获得的临床前数据将支持未来人体临床试验的设计，并对益生菌在 ICB 治疗中的辅助治疗的安全性评估。

（浙江中医药大学姜娇尧 编译）



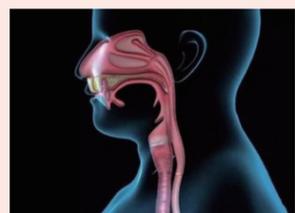
## 口腔微生物群或可成为早期诊断食管癌的生物标志物

【据《BioMed Research International》2021年12月报道】题：中国食管癌患者口腔微生物群特征（中国重庆医科大学附属第一医院作者 Hezi Li 等）

近年来，食管癌发病率有所上升，但由于缺少食管癌相关生物标志物，通常不能做到早期诊断。目前研究发现微生物或许可以作为食管癌早期诊断的生物标志物。口腔微生物群与食管微生物群几乎相同，口腔微生物群的变化可能直接影响食管。为明确口腔微生物群与食管癌之间的关系，来自重庆医科大学附属医院的 Hezi Li 等人进行了相关的研究。

研究者在该研究中设置两个组别，其中研究组为 33 例食管鳞癌患者和对照组

为 35 例健康人群，并收集两组人群唾液 4 ml，进行微生物 16s rDNA 测序，来识别两组样本中的微生物组成。其结果显示两组口腔微生物在种类无明显差异，但微生物群的丰度上有明显的差异。在门水平上，食管鳞状细胞癌患者中厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidetes）、梭杆菌门（Fusobacteria）、放线菌门（Actinobacteria）丰度较高；而在对照组中，厚壁菌门（Firmicutes）、放线菌门



（Actinobacteria）和变形菌门（Proteobacteria）的丰度相对较高。在属水平上，食管鳞状细胞癌患者的链球菌（Streptococcus）和普雷沃菌（Prevotella）的丰度相对较高，奈瑟菌（Neisseria）丰度相对较低。此外，在食管鳞状细胞癌患者的唾液中鉴定出浮霉菌（Planctomycetes）和疣微菌（Verrucomicrobia），而在对照组的唾液样本中未检测出这两种微生物。

该研究表明食管鳞状细胞癌的风险与口腔微生物群之间存在关系，但未来仍需要进行食管鳞状细胞癌发生及发展相关的前瞻性纵向研究，来明确微生物群与食管鳞癌之间的因果关系。

（丽水中心医院张鑫杰 编译）

## 黄连素可缓解化疗所致肠道黏膜炎

【据《Biomed Pharmacother》2020年4月报道】题：黄连素通过调节肠道菌群来影响粪便代谢产物以减轻 5-氟尿嘧啶所致的肠黏膜炎症（中国浙江中医药大学作者 Haitao Chen 等）

5-氟尿嘧啶（5-FU）是应用最广泛的化疗药物之一，可以延长癌症患者的总生存率和无疾病进展生存期。但是在接受 5-氟尿嘧啶治疗的患者中，有 50%~80% 出现了腹泻、恶心、呕吐及厌食等肠黏膜损伤的症状，从而影响患者治疗的效果，降低患者生活质量。黄连素（BBR）在临床上广泛用于治疗腹泻及腹痛等症状，其是否可以缓解 5-氟尿嘧啶所致的肠黏膜损伤及其机制，来自浙江中医药大学的海涛 Chen 等人进行了相关研究。

研究者将 24 只大鼠分为 3 组：对照组、5-氟尿嘧啶组和 5-氟尿嘧啶联合黄连素组。研究发现，接受 5-氟尿嘧啶治疗的大鼠肠黏膜上皮受损，炎性细胞浸润增多，并可见隐窝绒毛结构的破坏。5-氟尿嘧啶联合黄连素组大鼠的腹泻程度明显低于单纯 5-氟尿嘧啶组的大鼠。接着，

研究者对三组大鼠的粪便检测，发现 5-氟尿嘧啶组大鼠粪便中的代谢产物发生改变，而黄连素可以逆转这一变化。研究者进一步对三组大鼠的肠道菌群进行分析，发现 5-氟尿嘧啶组大鼠肠道菌群中致病菌丰度提高，有益菌群的丰度降低；而在 5-氟尿嘧啶联合黄连素组大鼠中，这一状况得到了改善。这表明黄连素可以通过调节肠道菌群来改变肠道中的代谢物，进而改善 5-氟尿嘧啶所致的肠道黏膜炎。

该研究为黄连素治疗化疗所致肠道黏膜炎提供了依据，同时也为中医药治疗化疗所致肠道黏膜炎的研究提供了新思路。

（丽水中心医院张鑫杰 编译）



## 胃肠道微生物组的表征筛查能否增强炎症性肠病中的肿瘤检测

【据《Gastroenterology》2021年12月报道】题：炎症性肠病中的结直肠癌-胃肠道微生物组特征的表征筛查能否增强肿瘤检测（加拿大曼尼托巴大学作者 Molly Pratt 等）

炎症性肠病（IBD）是一组涉及肠道慢性炎症的自身免疫性疾病，近年来其发病率呈上升趋势。数据显示 IBD 患者仅占有结直肠癌（CRC）病例的 1%~2%。然而，IBD 患 CRC 的风险是普通人群的 2 倍，并且 IBD 患者比非 IBD 相关的 CRC 患者早约 7 年被诊断为 CRC；目前，非侵入性 CRC 筛查方法并未针对 IBD 患者进行优化，需要对患者进行频繁的结肠镜检查及间隔筛查，尽管基于结肠镜检查的筛查可降低 IBD 患者的发生率，但间期 CRC 的发生率仍然相对较高，这突出了探究更有针对性的筛查 IBD 中 CRC 患者方法的迫切需求。基于此，来自加拿大曼尼托巴大学、多伦多大学和马尼托巴大学的科研团队联合讨论了胃肠道微生物的特征作为非侵入性筛查 IBD 中 CRC 患者方法的潜能。

据报道，IBD 与 CRC 相关的特异性微生物组特征已经陆续

地被发现，这表明采用宏基因组学和其他不依赖于培养的技术对粪便的微生物标志物检测，可能对个性化、早期、非侵入性的筛查 IBD 患者中 CRC 方法有关键性作用。研究者们通过比较多个基于微生物组的 CRC 分类的特征，包括来自多个国家和种族背景的队列荟萃分析，采用全基因组测序（WGS）、16S 核糖体 RNA（16S rRNA）测序或实时荧光定量多聚核苷酸链式反应（qPCR）等技术检测，识别粪便微生物组的特征并快速量化其指标，使用 WGS 来表征健康与 CRC 相关微生物组，使用深度宏基因组测序的探索性研究可用于为鉴别微生物组标志物，进而为开发低成本的靶向分析奠定更广泛的基础。

该综述讨论了粪便微生物组作为非侵入性 CRC 的分类和检测筛查工具的潜能，综合表明通过检测胃肠道粪便的微生物标志物无创检测筛查结直肠癌和结直肠癌是一个十分活跃的研究领域，早期取得的结果亦是令人鼓舞的。

（浙江省肿瘤医院葛洪彰 编译）

## 多种结肠癌分离株 ——具核梭杆菌亚种的比较分析

【据《mBio》2022年2月报道】题：结肠癌衍生具核梭杆菌亚种的比较分析：小鼠模型中炎症和结肠肿瘤的发生（美国约翰霍普金斯大学 作者Jessica Queen等）

据报道，肠道微生物群的生态失调有助于结肠肿瘤的发生，具核梭杆菌属于梭杆菌科，主要存在于人类口腔、胃肠道等地方，是目前较为明确的与癌症有密切关系的菌种。梭杆菌通常与人类结直肠癌（CRC）相关，但由于缺乏稳定定植的小鼠模型，故其相关研究受到阻碍。此外，尚未有研究从人类CRC中分离出的具核梭杆菌（*Fusobacterium nucleatum*）亚种。虽然*Fusobacterium nucleatum*亚种通常与CRC相关，但它们诱导肿瘤发生的能力和人类CRC发病机制的贡献尚不明确。来自约翰霍普金斯大学和布莱克斯堡弗吉尼亚理工学院的研究者们开发一种稳定的具核梭杆菌动物定植模型，并证明了多种临床分离株不会促进肿瘤的发生。

Jessica Queen等通过建立一个稳定定植的小鼠模型，并了解人类CRC中4个*Fusobacterium nucleatum*代表性亚种*animalis*, *nucleatum*, *polymorphum*和*vincentii*的炎症潜力和毒性基因，在无特定病原体（SPF）和（或）无菌（GF）野生型和*Apc<sup>Min/+</sup>*小鼠中研究了5种人类CRC衍生和2种非CRC衍生的具核梭杆菌菌株的定植、肿瘤发生和细胞因子诱导，以及体外测定和全基因组测序（WGS）。SPF野生型和*Apc<sup>Min/+</sup>*小鼠没有实现与*Fusobacterium nucleatum*的稳定定

植，而某些亚种稳定地定植了一些GF小鼠但没有诱导结肠肿瘤的发生。*Fusobacterium nucleatum*亚种在小鼠体内没有形成生物膜或与黏膜相关联，而具核梭杆菌在人类结肠直肠细胞系HCT116中诱导更强大的细胞因子反应。虽然*Fusobacterium nucleatum*亚种表现出基因组变异性，但还没有发现与人类CRC菌株相关的明显毒力基因可以将这些菌株与非CRC临床分离株区分开来。研究者假设在小鼠模型中缺乏*Fusobacterium nucleatum*诱导的肿瘤发生反映了人类和小鼠生物学的差异和/或*Fusobacterium nucleatum*与其他细菌协同促进致癌作用的协同作用。

综上，研究者们采用多种小鼠模型在体外通过人类结肠癌细胞系和全基因组测序分析，探究了几种具核梭杆菌临床分离株的促炎和致瘤潜能，该项研究的意义在于开发一种稳定的不需要每日进行口服灌*Fusobacterium nucleatum*的具核梭杆菌定植模型，并在该模型中证明了临床分离株库的多样性不会促进肿瘤的发生。

（浙江省肿瘤医院 葛洪影 编译）



## 膳食菠菜在 APC 突变基因背景下重塑肠道微生物群： 综合多组学的机制研究

【据《Gut Microbes》2021年8月报道】题：膳食菠菜在APC突变基因背景下重塑肠道微生物群：综合多组学的机制研究（美国德州农工大学 作者Chen Ying-Shiuan等）

肠道微生物群与宿主的生理和病理生理密切相关。流行病学研究表明，摄入深绿色蔬菜与降低结直肠癌患病风险有关。目前，关于绿叶蔬菜摄入如何影响肠道微生物群、宿主转录组和胃肠道发病机制之间的关系尚不明确。

肠道微生物、宿主和疾病结局的外源性驱动因素之间的动态相互作用被其复杂的相互关系支配着。在大鼠结肠息肉病（Pirc）模型中，首次采用多组学方法研究了菠菜（SPI）预防癌症。喂食26周（10% w/w，冻干饲料）的SPI表现出显著



的抗肿瘤功效。在APC突变的遗传背景下， $\beta$ -catenin在腺瘤性息肉中保持高表达。然而，在野生型和APC突变大鼠中，食用SPI后肠道微生物群多样性的增加与分类组成的逆转是一致的。宏基因组预测涉及亚油酸和丁酸代谢、三羧酸循环和癌症的途径，得到了转录组和代谢组分析的证实。因此，SPI对肿瘤的抑制包括肠道微生物群的显著重塑，以及宿主RNA-miRNA网络的改变。当通过代谢组学将结肠息肉与相匹配的外观正常的组织进行比较时，抗癌结果显示与SPI衍生的具有已知抗炎/促凋亡机制的亚油酸生物活性及N-乙酰基-2-羟基丁酸有关，这与肠道微生物群 $\alpha$ 多样性增加引起的丁酸代谢变化一致。在SPI喂养的大鼠结肠肿瘤中，L-谷氨酸和N-乙酰神经氨酸也减少，表明线粒体能量和细胞表面糖链参与了致癌信号网络和免疫逃避。

总之，SPI预防癌症的多组学方法为亚油酸和丁酸代谢，以及与肿瘤相关的L-谷氨酸和N-乙酰神经氨酸的变化提供了机械支持。目前，其他因素，如纤维含量，也待进一步研究，以延迟高危患者的结肠切除术和药物干预。

（浙江中医药大学 王艺洁 编译）

## 饮食通过抑制肠上皮细胞 MHC II 类分子的表达促进肠道肿瘤的发生

【据《Cell Stem Cell》2021年11月报道】题：饮食抑制肠上皮细胞MHC II类分子的表达促进肠道肿瘤的发生（美国冷泉港实验室 作者Beyaz Semir等）

饮食是影响健康和疾病状态的主要生活方式因素，其中包括癌症。重要的流行病学和临床前研究将西方饮食和肥胖等长期饮食模式与几种癌症联系在一起。肠道干细胞（ISCs）是许多早期肠道肿瘤的起源细胞，位于饮食营养物质、共生微生物和免疫细胞的界面。了解关于饮食、ISCs和免疫细胞之间的相互作用，可能有助于阐明肠道肿瘤发病的早期步骤。

研究发现，高脂饮食（HFD）降低了肠上皮细胞（包括ISCs）中主要组织相容性复合体II类（MHC II类）基因的表达。HFD

上皮性MHC II类表达的下降与肠道微生物多样性降低有关。微生物群落转移实验表明，上皮MHC II类分子的表达受肠道菌群调控。从机制上讲，模式识别受体（PRR）和干扰素- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）信号调节上皮MHC II类分子的表达。MHC II类阴性（MHC- II<sup>-</sup>）。当失去肿瘤抑制因子APC和HFD后，ISCs表现出比MHC II类阳性（MHC- II<sup>+</sup>）细胞更强的肿瘤启动能力，这表明上皮MHC II类介导的免疫监控在抑制肿瘤发生中发挥了作用。ISC特异性的MHC II类基因消融可自主增加肿瘤负荷细胞。

因此，HFD扰乱了微生物-干细胞-免疫细胞之间的相互作用，从而促进了肠道肿瘤的发生。

（浙江中医药大学 王艺洁 编译）

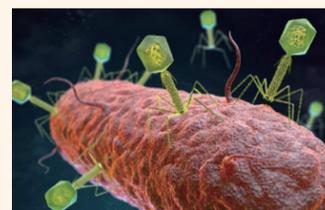


## 基于人类肠道噬菌体扩展 结直肠癌生物标志物

【据《Microbiology Spectrum》2021年4月报道】题：基于人类肠道噬菌体扩展结直肠癌生物标志物（中国海南大学 作者Siyuan Shen等）

随着结直肠癌（CRC）发病率的不断增加，继续丰富扩展当前结直肠癌的诊断生物标志物至关重要。此前有研究强调了噬菌体在胃肠道疾病中的重要性，这表明肠道噬菌体在早期CRC诊断中具有潜在价值。

研究者收集了来自中国香港、奥地利和日本的三个队列共317个宏基因组样本，并发现了5种肠道噬菌体，包括*Fusobacterium nucleatum*、*Peptacetobacter hiranonis*和*Parvimonas micra*噬菌体最终



被确定为CRC的潜在生物标志物。汇总的受试者操作特征曲线（AUC）下面积为0.8616，从而通过这五种肠道噬菌体将目标人群与对照人群做出了区分。随后，研究者通过来自中国海南和意大利的共80个样本进行了验证。验证队列的AUC为0.8197。此外，为了在更大范围内进一步探索5种肠道噬菌体生物标志物的特异性，研究者纳入溃疡性结肠炎（UC）和克罗恩病（CD）两个炎症肠病队列进行了验证性荟萃分析。令人兴奋的是，研究者观察到5种肠道噬菌体标志物在UC中也表现出高度的特异性（AUC=78.02%）。然而，这些标志物在CD队列中无显著特异性（AUC=48.00%）。

该项研究通过建立基于人类肠道噬菌体的更精确分类模型，进一步挖掘了微生物生物标志物在结直肠癌诊断中的潜力，为结直肠癌的治疗提供了新的视角。

（浙江省肿瘤医院 张磊 编译）

## 法尼类 X 受体 (FXR) 下调 通过促进一种杆菌定植促进结直肠肿瘤的发生

【据《Pharmacological Research》2022年1月报道】题：法尼类X受体 (FXR) 下调通过促进一种杆菌定植促进结直肠肿瘤的发生 (中国浙江大学药学院 作者Lushan Yu等)

结直肠癌 (CRC) 是世界上第三种最常见的癌症，也是与癌症相关死亡的第二大原因。结直肠癌患者常发现法尼类X受体 (FXR) 表达下调。目前研究发现，FXR在结直肠癌中表达降低，导致胆汁酸 (BA) 代谢紊乱。改变的胆汁酸谱形成了独特的肠道菌群和正调节的分泌型免疫球蛋白A (SIgA)。BA和SIgA的双重调控促进了产肠毒素脆弱类杆菌 (ETBF) 的黏附和生物被膜的形成，从而起到了大肠癌的作用。ETBF在结肠炎相关癌 (CAC) 小鼠肠黏膜中的丰度显著增加，最终促进了结直肠癌的发生发展。本研究提示大肠癌FXR表达下调导致BA失调，BA对

SIgA和肠道菌群有很强的影响。BA浓度升高和肠道菌群改变是结直肠癌的危险因素。来自浙江大学药学院、浙江大学医学院第一附属医院和中国药科大学联合团队最新研究证实法尼类X受体 (FXR) 下调通过促进一种杆菌定植促进结直肠肿瘤的发生。

在该研究中，研究者们首先检测了大肠癌患者中FXR和BAs的表达水平，然后建立了一次注射AOM和多次DSS诱导的结肠炎相关癌 (CAC) 小鼠模型，该模型的肿瘤进展是由慢性结肠炎驱动的，同时显示了许多与人类CAC相关的表型特征。用LC-MS/MS测定粪便中6种苯系物的浓度，用16S rRNA序列鉴定肠道菌群。通过qPCR对测序结果进行验证后，研究者将重点放在产肠毒素脆弱类杆菌 (ETBF) 上。FXR<sup>-/-</sup>-CAC小鼠具有失调的BA谱和明显的

肠道微生物群，这伴随着易感性的增加。于是观察到ETBF丰度在BA浓度较高的环境中增加，这与SIgA浓度的升高有关。提示BA具有调节肠道免疫功能的作用。通过BA和SIgA的双重调节，ETBF在CAC小鼠体内的丰度显著增加，从而促进了CAC的发生发展。

研究结果表明，大肠癌中FXR的下调导致了BA的失调，BA的肠道排泄增加改变了肠道微生物区系和SIgA浓度。研究者们发现，BA和SIgA浓度的增加是ETBF积累的原因，ETBF最终促进了CAC小鼠结直肠癌的发展。这让我们从一个新的角度揭示了BA是大肠癌的危险因素。综上所述，FXR的下调通过BA对SIgA和肠道菌群有很强的影响，可能会显著改善结直肠癌的治疗。

(浙江中医药大学  
张佳丽 编译)

## 真菌菌群在胰腺癌中 促进 IL-33 分泌和 2 型免疫

【据《Cancer Cell》2022年2月报道】题：真菌菌群在胰腺癌中促进IL-33分泌和2型免疫 (美国罗斯维尔公园综合癌症中心 作者Aftab Alam等)

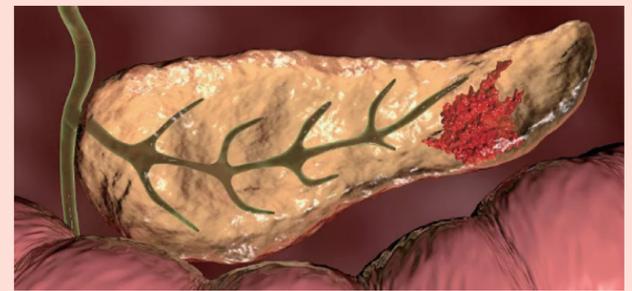
TH2细胞和固有淋巴细胞2 (ILC2) 可以通过分泌促肿瘤细胞因子，如白细胞介素 (IL)-4、IL-5和IL-13，促进肿瘤生长。然而，2型免疫细胞进入肿瘤微环境的机制尚不明确。

研究者发现致癌基因KrasG12D增加了胰腺导管腺癌 (PDAC) 细胞中IL-33的表达，从而招募并激活了TH2

和ILC2细胞。相应地，癌细胞特异性敲除IL-33后，癌细胞对TH2和ILC2的募集减少，并促进了肿瘤的消退。令人惊讶的是，IL-33的分泌依赖于肿瘤内的真菌群落。IL-33基因缺失或抗真菌治疗可减少TH2和ILC2细胞浸润，并提高了患者的生存率。

一直以来，在大约20%的PDAC患者癌细胞中观察到IL-33的高表达。该研究深化了我们对PDAC肿瘤进展机制的认识，为靶向肿瘤内真菌生物群落促进IL-33分泌的治疗提供了新的思路。

(浙江省肿瘤医院 张磊 编译)



## 多西紫杉醇注射液和多西紫杉醇胶束 对肠道屏障和肠道菌群的影响

【据《Advanced Science》2021年8月报道】题：多西紫杉醇注射液和多西紫杉醇胶束对肠道屏障和肠道菌群的影响 (中国四川大学华西医院 作者Zhiyong Qi等)

越来越多的证据表明，化疗药物会影响肠道屏障的完整性，改变肠道微生物区系，从而限制癌症化疗的疗效。多西紫杉醇 (DTX) 用于乳腺癌治疗，有胃肠道不良反应，但DTX制剂对肠道屏障和肠道微生物区系的影响尚不清楚。因此，本工作研究了DTX注射液 (游离DTX，商

品制剂) 和DTX/甲氧基聚乙二醇嵌段聚D, L-丙交酯 (MPEG-PDLLA) (DTX胶束，纳米制剂) 对肠道屏障完整性和肠道微生物区系的影响。研究发现，游离DTX对肠道屏障的损害明显大于DTX胶束。DTX胶束处理组的肠道微生物区系多样性、黏液阿克曼原虫和瘤胃球菌的相对丰度均显著高于游离DTX处理组。此外，经抗生素混合预处理的小鼠肿瘤生长速度加快，表明肠道微生物区系的多样性和组成可能与肿瘤进展有关。这项工作表明，

不同的化疗药物制剂对肠道屏障和肠道微生物区系的完整性有不同的影响。来自四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室及生物治疗协同创新中心联合团队最新研究证实多西紫杉醇注射液和多西紫杉醇胶束对肠道屏障和肠道菌群的影响。

本研究表明DTX纳米粒载药系统比游离DTX更有利于肠道微生物区系多样性的提高和益生菌的富集，减少肠道屏障的损伤。此外，通过比较抗生素混合物处理的小鼠和生理盐水处理的小鼠、荷瘤小鼠和正常小鼠的肠道微生物区系，我们发现多样性高的肠道微生物区系比多样性低的肠道微生物区系更有可能对抗肿瘤活性作出贡献。尽管DTX胶束的抗肿瘤效果、胃肠道不良反应、肠道屏障完整性、肠道微生物多样性和成分之间复杂相互作用的许多细节仍有待破译，但本研究表明DTX胶束制剂有利于肠道屏障完整性、肠道微生物区系多样性和益生菌富集。总体而言，这些结果表明非口服DTX也影响肠道屏障和肠道微生物区系。这一结论有助于了解有关不良反应的知识，以帮助开发纳米药物，并可能有助于开发更安全、更有效的治疗癌症和其他疾病的纳米药物。

(浙江中医药大学 张佳丽 编译)



## IIA 组分泌的磷脂酶 A2 通过塑造肠道微生物群来调控皮肤癌变和银屑病

【据《ICI Insight》2022年1月报道】题：IIA组分泌的磷脂酶A2通过塑造肠道微生物群来调控皮肤癌变和银屑病 (日本东京大学医学院 作者Yoshimi Miki等)

IIA组分泌磷脂酶A2 (sPLA2-IIA) 是一种炎症性sPLA2，经过炎症刺激后在各种人体组织中被诱导，通过作用于细胞外囊泡中的磷脂，产生脂质介质，与无菌性炎症的恶化有关。研究发现，除了通过动员脂质介质来促进炎症反应外，sPLA2-IIA也可以通过降解细菌膜来防止细菌感染。来自东京大学医学院、东京都市医学科学研究所、东京登木大学、日本德岛大学、大阪大学、日本庆应义塾大学、魁北克研究中心、日本庆应大学联合团队最新研究证实，IIA组分泌的磷脂酶A2通过塑造肠道微生物群来调控皮肤癌变和银屑病。

研究团队通过建立了一种潜在的sPLA2生物反应的新模式，并将这种细胞外脂解酶家族添加到控制肠道微生物群的宿主因子中。且发现在BALB/c小鼠中sPLA2-IIA在肠道表达受限，但其

基因缺失改善癌症和远端皮肤银屑病的恶化。在使用抗生素治疗或在无菌条件下处理后，sPLA2-IIA在肠道表达降低，可体现肠道菌群能够上调其表达。宏基因组、转录组和代谢组分析显示，sPLA2-IIA缺乏会改变肠道微生物群，伴随肠道内与免疫和代谢相关基因的表达，以及各种血液代谢物和粪便细菌脂质都发生了显著变化，表明sPLA2-IIA有助于塑造肠道微生物群。Pla2g2a<sup>-/-</sup>小鼠的皮肤表型在与同窝出生的WT小鼠共住时丢失，导致了不同基因型之间的微生物群的混合，或当他们安置在一个更严格的无病原体设施时，WT小鼠中Pla2g2a的表达和肠道微生物组成的两种基因型几乎是相同的。

因此，结果进一步体现了人类粪便中sPLA2-IIA水平的升高可能对该疾病有预测价值的可行性。此外，使用sPLA2抑制剂或中和抗体可能是一种预防或治疗皮肤癌的潜在治疗方法，使其干扰会影响远端皮肤反应。

(浙江中医药大学  
吴长洪 编译)

## 营养不良结直肠癌患者肠道菌群 通过调控特异性B细胞诱导巨噬细胞募集促进疾病进展

【据《Clinical Nutrition》2022年1月报道】题：营养不良结直肠癌患者肠道菌群通过调控特异性B细胞诱导巨噬细胞募集促进疾病进展（中国科学院大学附属肿瘤医院 作者Chao Xu等）

近年来肠道菌群基因组作为人体的第二套基因组成为代谢病学、精神病学及肿瘤病学研究的聚焦点，成为重要的“超级器官”。已有的研究发现营养不良状态下结直肠癌患者往往提示不良预后，且有部分研究证实了营养不良状态下特别是肌肉减少症或恶病质患者，其肠道菌群组成发生特异性改变，但营养不良状态下的肠道菌群对疾病的调控及其作用机制鲜有报道。探索营养不良状态下结直肠癌患者肠道菌群对疾病的调控作用机制将为营养不良状态下结直肠癌的诊疗提供重要帮助。

来自中国科学院大学附属肿瘤医院的姚庆华研究团队根据营养筛查

工具PG-SGA评分量表，明确首发结直肠癌患者的营养状况，探索了不同营养状态下结直肠癌患者肠道菌群的多样性及其特异性，同时结合BMI、前白蛋白、转铁蛋白及白蛋白等营养指标，配合病理类型及物质代谢等因素，挖掘出能够提示营养不良状态的特异性肠道菌群及其对结直肠癌生存时间的预判作用。在此基础上，研究团队通过动物实验，运用粪菌移植技术证实了重度营养不良状态下，结直肠癌肠道菌群能够诱导野生型C57BL/6J小鼠的肠黏膜发生癌变，并促使野生模型小鼠的上述营养指标下降，出现脱毛现象。在结直肠癌自发成瘤模型（DSS/AOM模型）中，经过移植重度营养不良状态下结直肠癌粪菌之后，相较于对照组，肠道瘤体数量增多且体积明显增大，提示了重度营养不良状态下结直肠癌肠道菌群能够促瘤。深入的机制探索发现，在经

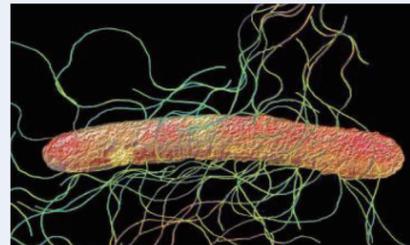
过粪菌移植的野生模型及自发成瘤模型中，小鼠的外周血及肿瘤组织中B细胞及巨噬细胞大量募集，其中巨噬细胞以M2型为主。通过CD20单抗阻断B细胞浸润之后，发现巨噬细胞的募集也随之受到抑制，提示了肠道菌群可能通过募集特异性B细胞诱导巨噬细胞极化促进结直肠癌进展。

本研究表明，营养不良状态下结直肠癌肠道菌群具有其特异性，同时能够促进疾病进展，其机制可能与受菌群招募的B细胞诱导巨噬细胞活化形成特定的免疫微环境相关。本研究将为营养不良状态下结直肠癌的辅助治疗提供新的方向。该研究受国家自然科学基金、浙江省自然科学基金重点项目及浙江中医药科技计划重点项目资助，本研究成果的通讯作者为姚庆华教授，第一作者为徐超主治医师。

（浙江省肿瘤医院 徐超 编译）

## 黏膜微生物组 与胃癌进展相关

【据《Gastroenterology》2021年9月报道】题：黏膜微生物组与胃癌进展相关（新加坡国立大学永乐林医学院 作者 Yongliang Zhang 等）



生物失调与胃癌的发生发展密切相关。然而，没有进行纵向研究来确定可以预测GC进展的关键细菌。在这里，我们的目标是调查GC前细菌元基因组的变化，并开发一种基于微生物组的预测模型来准确地对GC风险患者进行分类。方法：对43例受试者的89例胃窦活检标本进行细菌16S rDNA序列测定。这项研究嵌套在一项前瞻性的纵向研究中，研究参与者接受筛查胃镜检查，并进一步进行至少5年的每年1~2次胃镜检查。通过对正常对照组、胃肠上皮化生（IM）和早期胃肿瘤（EGN）患者的比较，确定与胃癌发生相关的细菌分类和功能特征。结果：EGN患者胃黏膜中变形杆菌（尤其是变形杆菌属）富集，类杆菌（尤其是S24-7家族）缺失。与组织病理学评估相比，测序发现了更多的幽门螺杆菌感染患者，而幽门螺杆菌也明显富含EGN。该研究强调了与胃癌发生相关的早期微生物变化，暗示了对胃癌进行前瞻性微生物群监测的潜在作用。来自新加坡国立大学永乐林医学院和国立大学卫生系统消化与肝病学部联合团队最新研究证实，黏膜微生物组与胃癌进展相关。

研究者们进一步研究了与胃癌发生相关的元基因组功能变化。发现与营养代谢失调相关的特征在发生EGN的患者和未发生EGN的患者之间显著不同。发生EGN的患者胃微生物群落中Agab、agac、agad、sacb和rfbE含量降低，代表半乳糖、蔗糖和淀粉代谢减少。这与胃IM中黏蛋白产生减少的观察结果是一致的，这可能会改变胃黏膜内的营养成分，进而改变胃微生物群落的组成。此外，进展为EGN的患者具有较低的功能特征，这些功能特征代表了与精氨酸降解相关的微生物途径。通过细菌精氨酸脱亚胺酶诱导的精氨酸剥夺已被证明抑制各种类型的肿瘤细胞的生长。因此，在发生EGN的患者中，微生物精氨酸脱亚胺酶功能的基线降低可能表明精氨酸对肿瘤细胞生长的可用性可能增加。

该研究强调了与胃癌发生相关的早期微生物变化，在EGN患者的胃黏膜标本中变形杆菌微生物（如变形杆菌属）丰富，类杆菌微生物（如S24-7家族）减少。我们确定了一个由6个微生物分类特征组成的星座，这些特征为后续的EGN提供了最高的分类能力。这一发现暗示了未来微生物群监测对胃癌风险的潜在作用。

（浙江中医药大学 张佳丽 编译）

## 肠道微生物群与肝胆癌中基于抗PD-1免疫治疗的临床反应相关

【据《Journal for Immuno Therapy of Cancer》2021年9月报道】题：肠道微生物群与肝胆癌中基于抗PD-1免疫治疗的临床反应相关（中国北京协和医院 作者Jinzhu Mao等）

肝胆癌是一种预后较差的恶性肿瘤。全球癌症统计数据估计，2020年，肝癌（包括75%~85%的肝细胞癌和10%~15%的肝内胆管癌）的发病率排名第六（905 677例新病例），病死率（830 180例）排名第三。已有研究发现肠道微生物群与不同癌症的免疫治疗反应相关。然而，肠道微生物群对接受免疫治疗

的肝胆癌的影响仍不清楚。本研究旨在探讨晚期肝胆癌患者的肠道微生物群与抗程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）免疫治疗的临床反应之间的关系。来自北京协和医院、山东大学齐鲁医学院齐鲁医院的联合团队最新研究证实，肠道微生物群与肝胆癌中基于抗PD-1免疫治疗的临床反应相关。

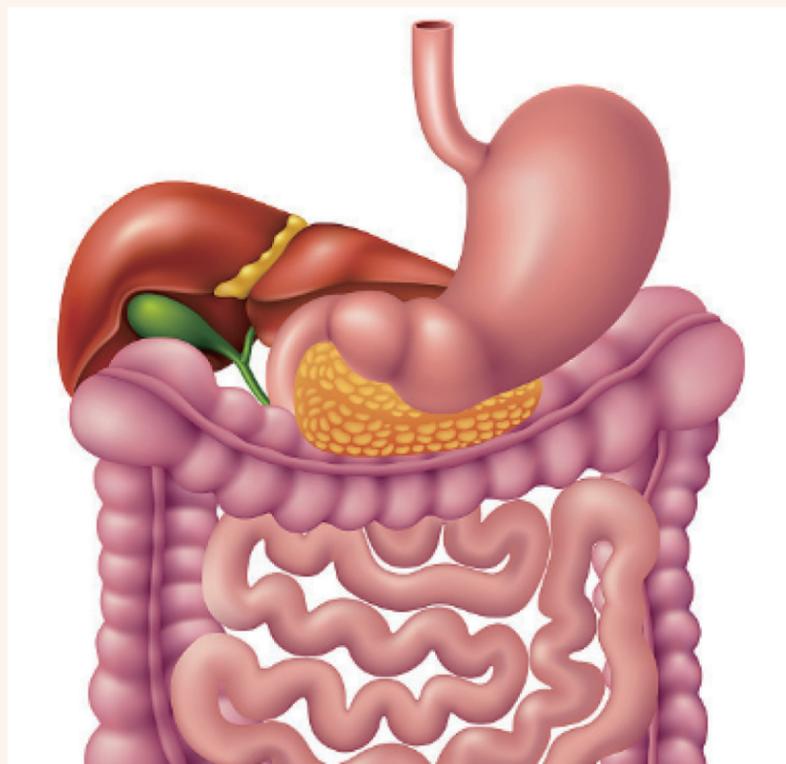
研究团队通过纳入已经经过一线化疗（吉西他滨加顺铂）的不可切除肝细胞癌或晚期胆管癌患者。在患者抗PD-1治疗前和治疗期间收集新鲜粪便样本并通过宏基因组测

序进行分析。鉴定出富集的种类和预后相关的类群有显著差异。进一步应用京都基因与基因组百科全书数据库和MetaCyc数据库对差异富集的类群进行注释，探讨肠道微生物群影响癌症免疫治疗的潜在机制。

在本研究中，共纳入65例接受抗PD-1治疗的晚期肝胆癌患者。74个类群在临床获益反应（CBR）组中显著富集，40个类群在非临床获益（NCB）组中显著富集。在这些类群中，CBR组中显著富集的Lachnospiraceae bacterium-GAM79和Alistipes sp Marseille-P5997的患者比丰度较低的患者获得了更长的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。在PFS较好的患者中，CBR组中富集的Ruminococcus calidus和Erysipelotrichaceae bacterium-GAM147的丰度也较高。相比之下，细孔菌科丰度较高的患者的PFS和OS较差，而这在NCB组中显著富集。功能注释表明，CBR组中富集的类群与能量代谢相关，而NCB组中富集的类群与氨基酸代谢相关，这可能会调节肝胆癌免疫治疗的临床反应。此外，免疫治疗相关的不良事件受到肠道微生物群多样性和相对丰度的影响。

本研究证实，肠道微生物群与肝胆癌患者抗PD-1免疫治疗的临床反应相关。应答者中丰富的分类特征是预测免疫治疗临床应答和生存获益的有效生物标志物，这可能为调节癌症免疫治疗应答提供一个新的治疗靶点。

（浙江中医药大学 吴长洪 编译）



## 肠道微生物组依赖的代谢途径对致死性前列腺癌风险影响

【据《Cancer Epidemiol Biomarkers Prev》2022年1月报道】题：肠道微生物组依赖代谢途径与致死性前列腺癌风险：PLCO癌症筛查试验队列的前瞻性分析（美国克利夫兰诊所勒纳研究所 作者 Nima Sharifi 等）

饮食和肠道微生物群之间存在复杂的相互作用，其产生的代谢物对致死性前列腺癌风险的影响尚不清楚。鉴于前列腺癌具有较长的自然病史，前瞻性预测致死性前列腺癌风险具有挑战性。来自克利夫兰诊所勒纳研究所泌尿生殖系统恶性肿瘤研究中心的Nima Sharifi教授团队，基于肠道微生物组依赖代谢途径对肿瘤的影响，通过开展临床前瞻性研究分析探究致死性前列腺癌风险相关因素。

在一项前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验中，对173例致死性前列腺癌患者和519名对照组的基线血清样本进行质谱分析。通过四分位数量化和分

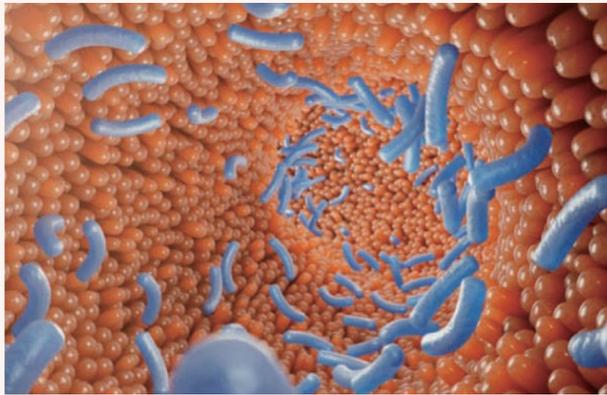
析胆碱、肉碱、甜菜碱、 $\gamma$ -丁基甜菜碱、巴豆甜菜碱、苯乙酰谷氨酰胺、马尿酸和对甲酚硫酸盐的基线血清水平。在校正体重指数（BMI）和PSA后，条件多变量逻辑回归分析将分析物水平与致死性前列腺癌发病率相关联。Cochran-Armitage测试评估了四分位数的分析物水平趋势。

结果显示：与第一个四分位数患者相比，胆碱和甜菜碱基线水平高的患者发生致死性前列腺癌的概率明显增加。此外，苯乙酰谷氨酰胺作为苯丙氨酸的一种肠道微生物代谢物，具有肾上腺

素能活性，该物质较高的基线血清水平也与致死性前列腺癌有关。以上结果表明由人体和肠道微生物群共同介导的代谢产物（单碳甲基供体和肾上腺素能化合物）的基线血清水平与致死性前列腺癌风险增加相关。

因此，该研究提示饮食成分、循环代谢物水平和下游信号通路可能是致死性前列腺癌相关的重要风险因素。而 $\beta$ -肾上腺素阻滞剂可作为降低前列腺癌死亡风险的潜在药物。

（浙江中医药大学 陈海滔 编译）



## 肠道 Akk 菌丰度或可预测非小细胞肺癌患者对免疫治疗的应答

【据《Nature Medicine》2022年2月报道】题：肠道嗜黏蛋白阿克曼菌预测晚期非小细胞肺癌患者对PD-1阻断的临床反应（法国巴黎萨克雷大学 作者 Lisa Derosa 等）

除了PD-L1的表达之外，目前缺乏非小细胞肺癌（NSCLC）患者对免疫检查点抑制剂（ICI）应答的其他生物标志物。之前的研究中，研究者记录了粪便嗜黏蛋白阿克曼菌（Akk）与ICI在NSCLC或肾癌患者中的临床获益相关。最新研究中，来自巴黎萨克雷大学、蒙特

利尔大学和特伦托大学的联合团队对338名接受一线或二线PD-1/PD-L1单抗治疗的NSCLC患者进行了基于鸟枪法-宏基因组学的微生物组谱分析，前瞻性地验证了粪便Akk菌的预测价值。

研究者发现，在多变量分析中，治疗前的粪便菌群中可检测到Akk菌与客观应答率增加及总生存期延长显著相关，与患者的PD-L1表达、抗生素使用及体能状态无关；Akk菌与更丰富的肠道共生菌群（包括霍氏真杆菌及青春双歧杆菌）及炎症

肿瘤微环境相关。较低的Akk菌丰度与更长的总生存期相关，而较高的Akk菌丰度反而与更短的总生存期相关；抗生素的使用与较高的Akk菌丰度相关。

研究结果扩展了先前在较小的NSCLC 1739患者队列中进行的观察结果，并提供证据表明肠道微生物组多样性和组成，特别是Akk菌的相对丰度，可提供相关信息来预测适合ICI的NSCLC患者的生存期。

（浙江中医药大学 吴卉 编译）



## 高脂饮食扰乱肠道菌群及代谢促进结直肠癌发生

【据《Gastroenterology》2021年3月报道】题：高脂饮食通过调节肠道微生物群和代谢产物促进结直肠癌的发生（中国香港中文大学 作者 Jun Yu 等）

结直肠癌（CRC）作为全球第三大最常诊断和致命的恶性肿瘤，是全球肿瘤死亡的主要原因。如今，随着饮食结构的改变，越来越多的人爱好进食较多的高脂肪食品，而过量的饮食脂肪摄入是肿瘤风险增加的最重要的因素之一。与其他恶性肿瘤不同，CRC的发生发展与肠道微生物存在直接互动关系。已证明肠道微生物在肠道肿瘤形成过程中发生显著改变。来自香港中文大学、第三军医大学和中山大学附属第一医院的联合团队最新研究证实，高脂饮食（HFD）通过调节肠道菌群及其代谢促进结直肠癌的发生发展。

研究团队利用偶氮甲烷（AOM）和APC<sup>min/+</sup>构建CRC模型小鼠，同时有或没有抗生素鸡尾酒治疗的情况下，观察高脂饮食和普通饮食对小鼠CRC疾病的影响，并分别使用宏基因组测序和高效液相色谱-质谱法检测肠道菌群及代谢产

物的变化，并采用脂多糖水平和透射电子显微镜确定肠道屏障功能。此外，利用粪菌移植技术将粪便微生物移植至无菌小鼠用于验证。

数据显示：HFD通过调节肠道微生物结构和组成促进CRC模型小鼠肠道肿瘤的发生，表明HFD促进肠道肿瘤发生发展与肠道菌群的改变密切相关。在HFD饲养的小鼠中也观察到肠道代谢产物发生显著变化，包括升高溶血磷脂酸，证实可促进CRC细胞的增殖和肠上皮细胞连接损伤。此外，在没干扰的情况下，将粪便从HFD饲养的小鼠通过粪菌移植技术定植于无菌小鼠会增加结肠细胞增殖，削弱肠道屏障功能，并诱导致癌基因的表达。

本研究证实，高脂饮食可通过诱导肠道菌群紊乱，促进溶血磷脂酸升高的代谢组失调和损伤肠道屏障功能来驱动肠道肿瘤的发生。因此，适当地控制脂肪的摄入量，能有效地预防结直肠癌的发生发展，尤其针对结直肠癌患者，减少高脂肪摄入有利于疾病的控制。

（浙江中医药大学 陈海滔 编译）

## 研究发现 或能增加胰腺癌发病风险的特殊细菌类型

【据《Gut Microbes》2021年11月报道】题：从具有细胞内生长和DNA损伤特性的胰腺癌囊性前体中分离胰腺微生物群（瑞典于默奥大学 作者 Asif Halimi 等）

胰腺癌是一种最具侵袭性和致死性的肿瘤类型，其在早期阶段的症状往往非常模糊，大部分患者通常在疾病已经发生扩散的晚期才会被确诊。胰腺的囊性病很常见，包括导管内乳头状黏液瘤（IPMN），其被熟知为胰腺癌的前兆，很多患者需要定期并终身进行检查，少数患者可能还需要手术进行干预；理解更多的致癌风险因素对于个人和医疗保健系统而言都是非常价值和意义的。

现有的研究结果显示肠道微生物组可能在胰腺癌的发生和发展中发挥作用，但相关肿瘤微生物组的培养仍然具有挑战性。来自瑞典于默奥大学、卡罗琳斯卡学院等机构的研究者对手术切除取得的胰腺囊肿液样本进行了肿瘤微生物组培养和鉴定，并通过体外培养的方式验证了肿瘤细菌

的致病特性，为胰腺微生物在胰腺囊性病变和肿瘤之间的作用提供新的见解。

研究者发现，胰腺囊肿液样本中，主要是导管内乳头状黏液性肿瘤（IPMN）病变出现细菌培养阳性；细菌分离培养显示 $\gamma$ -变形杆菌和芽孢杆菌占主导地位，克雷伯菌和粪肠球菌在IPMN的不同肿瘤级别中反复出现；IPMN囊肿液中的细菌，特别是 $\gamma$ -变形杆菌，可以在体外侵入胰腺细胞并在细胞内存活；细菌诱导胰腺细胞损伤，包括DNA修复反应和细胞死亡，可以通过抗生素治疗预防。

该研究表明，来自胰腺囊性病变中的活菌或许是诱发胰腺癌的前兆，对IPMN的患者进行这种类型细菌的筛查有其潜在的临床意义，同时研究人员或许有望利用局部抗生素，比如结合内镜检查或疗法来进行预防性干预，降低细菌感染的风险并阻止进一步问题的产生。

（浙江中医药大学 吴卉 编译）

## 多领域微生物区系分析确定 结直肠癌的细菌-真菌相互作用和生物标志物

【据《Nature Microbiology》2022年2月报道】题：多领域微生物区系分析确定结直肠癌的细菌-真菌相互作用和生物标志物（中国上海交通大学医学院 作者Hui Wang等）

尽管最近我们对肠道微生物群与结直肠癌（CRC）之间的关系的了解取得了进展，但在结直肠癌中，跨队列的多王国肠道微生物群失调仍未被探索。来自上海交通大学医学院、浙江大学医学院儿童医院和广东省消化研究所等联合团队最新研究证实，多领域微生物区系分析确定结直肠癌的细菌-真菌相互作用和生物标志物。研究者们使用来自8个不同地理队列的1368个样本的CRC元基因组数据集调查了四界微生物区系的变化。对于每个单一王国诊断模式，综合分析确定了20种古核生物、27种细菌、20

种真菌和21种病毒。然而，研究者的数据显示，对于用多王国标记构建的模型，尤其是真菌物种的添加，诊断准确率更高。其中包括11个细菌、4个真菌和1个古核生物特征的16个多王国标志物在诊断大肠癌方面取得了良好的效果[受试者工作特征曲线下面积（AUROC）=0.83]，并在3个独立的队列中保持了准确性。生态网络的协同丰度分析揭示了细菌和真菌物种之间的联系，如岛状梭菌和糖丁酸梭菌。利用超基因组鸟枪法测序数据，探讨了微生物功能潜力的预测能力，观察到大肠癌患者D-氨基酸代谢和丁酸代谢升高。有趣的是，基于鸡蛋蛋白功能基因的预测模型获得了很高的准确率（AUROC=0.86）。总体而言，研究团队的发现揭示了在队列中常见的与CRC相关的微生物区系，并证

明了多领域和功能标记作为CRC诊断工具的适用性，以及作为治疗CRC的潜在治疗靶点。

总之，这项研究提出了迄今为止样本量最大的结直肠癌患者最全面的基于元基因组测序的微生物组研究。研究者们不仅系统地探索了与CRC相关的微生物区系，包括细菌、真菌、病毒和古核生物，而且还识别了组合的微生物特征，并提供了潜在的功能洞察力。虽然标记微生物在结直肠癌诊断中的应用具有挑战性，特别是在没有症状的个体中，但研究者们肯定观察到了自然微生物学与单一王国相比的联合多王国的优越预测性能。该研究团队对多域微生物群在结直肠癌患者中的作用的认识日益加深，这将为该领域提供假说，并启发对结直肠癌诊断的潜在应用的研究。

（浙江中医药大学 张佳丽 编译）

## 西兰花体内如何抗癌

【据《National Science Review》2021年9月报道】题：饮食中的吲哚成分经摄食后转化为一种抗癌物质（中国南京大学 作者Renxiang Tan等）

十字花科蔬菜譬如西兰花，花椰菜等具有抗癌的概念，当然也经过了营养学家的确证，这是因为这类蔬菜中多含吲哚-3-甲醇（I3C），但这种物质在体内是经过怎样的过程后发挥抗癌作用的还不得而知。

南京大学谭仁祥团队提出并验证了生物体内的“反应流变道”（reaction flux derailing, RFD）的概念，这个概念中提出生物体内物质代谢流中的某些分子有“变道”的可能，依据这一特点，人为添加带有标记的底物类似物，使原有的反应途径“变道”并捕获中间体，就能诠释多步骤转化的途径和驱动机制。该团队在

研究中发现，I3C在消化道中先转化为3,3-二吲哚甲烷（DIM）、再转化为2-（吲哚-3-基甲基）-3,3-二吲哚甲烷（LTr1）的途径；在酸性的上消化道，I3C可通过脱甲醛（主要）和释放二氧化碳（次要）的途径生成DIM，随后DIM再与3-亚甲基吲哚（3MI）发生Michael加成反应，形成LTr1。大肠中内源性吲哚可以和甲醛耦合，产生内源性I3C和DIM，且肠道菌群在此过程中发挥了重要作用。

综上所述，该团队提出并验证了生物体内反应流变道的概念，发现了LTr1的药用价值，并建立了相关实验方法，揭示了I3C家族分子的内源性合成途径及胃肠道转化过程，使人们对十字花科蔬菜中的I3C的重要性有了新的认识。

（浙江省肿瘤医院 张锦 编译）



## 健康肠道微生物群中的罗伊菌素 通过改变氧化还原平衡抑制结直肠癌的生长

【据《Cancer Cell》2022年2月报道】题：健康肠道微生物群中的罗伊菌素通过改变氧化还原平衡抑制结直肠癌的生长（美国密歇根大学 作者Hannah N. Bel等）

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是最常见的恶性肿瘤之一，发病率逐年攀升。大量研究表明，CRC患者随着疾病进展，肠道菌群会发生失调；反之，肠菌在CRC发生发展中起着重要作用。因此，通过探究肠

道菌群在CRC中的作用机制，将有助于破解CRC治疗现状。

美国密歇根大学Yatrik M. Shah团队通过研究发现健康个体肠道微生物群落中的罗伊乳杆菌（Lactobacillus reuteri）中的罗伊菌素（Reuterin）通过改变氧化还原平衡抑制CRC细胞生长。研究人员首先发现健康小鼠和人来源的粪菌代谢物可抑制CRC细胞生长，但荷瘤小鼠和CRC患者的罗伊乳杆菌及其代谢物罗伊菌素显著减少，粪

菌代谢物对CRC的生长抑制显著降低，随后通过定植罗伊乳杆菌不仅减缓了肿瘤生长还延长了荷瘤小鼠的生存期，进一步机制研究证实了罗伊菌素诱导蛋白质氧化，并选择性抑制核糖体生物合成和蛋白质翻译，并通过消耗谷胱甘肽改变氧化还原平衡，减少结直肠癌细胞增殖和生存。这项研究工作提示我们罗伊乳杆菌或可用于结肠肿瘤的辅助治疗。

（浙江省肿瘤医院 张锦 编译）

## 系统性炎症和体力活动在老年肿瘤患者生存中的作用

【据《Clinical Nutrition》2022年8月报道】题：系统性炎症和低表现状态与老年肿瘤患者生存结局降低的关系（中国首都医科大学附属北京世纪坛医院 作者Guo-Tian Ruan等）

据报道，大约有50%的肿瘤是在65岁以上患者中被诊断出来的，而大多数常见恶性肿瘤的男性和女性患者在70岁以后发生浸润性肿瘤的概率分别是50岁以前的9.3倍和4.5倍。由于老年人的总体健康和功能状况各不相同，肿瘤治疗对这一弱势群体构成了重大挑战。炎症参与了肿瘤的进展和预后，因为它可以影响患者的身体状况和预后。2014年，McAllister和weinberg的研究表明肿瘤相关的全身炎症是肿瘤的第7个特征。老年肿瘤患者的身体活动

状况比年轻人差。既往研究表明，全身炎症联合ECOG PS可鉴别恶病质患者预后不良。目前报道了很多炎症相关的标志物，但是目前尚无在老年肿瘤患者当中选择出最优的预后标志物，而且很少有相关的研究报道炎症标志物联合ECOG PS对老年肿瘤患者的预后进行综合性评估。

该研究共纳入1 767例老年肿瘤患者，患者的平均年龄为（70.97 ± 5.49）岁，患者的中位生存时间为32.7个月。结果发现，在纳入的15个炎症指标当中，LCR和CAR显示出较优的生存预测能力。与高LCR组相比，低LCR组患者生存期更短（HR=1.64，95%CI 1.42~1.91，P<0.001）。与低CAR组相比，高CAR组患者生存期较差

（HR=1.65，95%CI 1.43~1.91，P<0.001）。ECOG PS评分为2或3/4合并炎症程度高的老年肿瘤患者（低LCR，分别为13.3个月和9.2个月；高CAR，分别为9.6个月和9.6个月）与ECOG PS评分为0/1合并炎症程度较低的患者相比，中位生存时间更短（高LCR，77.4个月，低CAR，77.0个月）。

该研究发现LCR和CAR是最优的能够预测老年肿瘤患者OS的炎症指数，并且能够显著区分出不同ECOG PS组患者的生存结局。在临床实践当中，应当改善老年肿瘤患者的体力活动状态和监测老年肿瘤患者机体炎症水平，从而能够有针对性地进行治疗方案制定和实施。

（首都医科大学附属北京世纪坛医院 阮国添 编译）

## 欢迎加入

《医学参考报营养学专刊》读者会员

《医学参考报营养学专刊》读者会员申请表

本申请表复印有效

姓名		性别	
职称		学历	
工作单位			
科室		职务	
联系电话		手机	
电子邮箱			
通讯地址			
邮政编码			

《医学参考报营养学专刊》读者会员（以下简称会员），可优先申请成为本专刊特约通讯员，优先刊登所投稿件，优先参加本专刊举办的学术活动；同时也有责任和义务定期参加专刊优秀新闻报道的评审、评选工作。申请成为会员的单位和个人可优惠订阅营养学专刊报纸。

要申请成为读者会员的单位和个人，可填写以上会员申请表，或向编辑部领取表格。如需订报纸，也可直接与编辑部联系。

联系人：李曦诚

联系电话：15625096069 13902401424

Email：samson126@163.com

个人会员请转账至：6222023602073801557

（中国工商银行广州执信南路支行）

单位会员请转账至：3602067909200011211

（中国工商银行广州执信南路支行）