

# 肠道菌群与大肠癌发病相关性的研究进展

熊一白, 朱惠蓉, 程悦蕾, 余志红, 柴妮

熊一白, 朱惠蓉, 程悦蕾, 柴妮, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 200021

余志红, 上海中医药大学附属曙光医院医务处 上海市 200021

熊一白, 在读硕士, 主要从事中医药治疗恶性肿瘤的临床研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划(重大研究)基金资助项目, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ048

作者贡献分布: 选题由熊一白与朱惠蓉完成; 查阅资料与写作由熊一白完成; 余志红、程悦蕾及柴妮参与修改。

通讯作者: 朱惠蓉, 研究员, 硕士生导师, 200021, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科。

zhu\_huirong@126.com

电话: 021-20256011

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-11-05

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-28

## Gut microbiome and risk for colorectal cancer

Yi-Bai Xiong, Hui-Rong Zhu, Yue-Lei Cheng, Zhi-Hong Yu, Ni Chai

Yi-Bai Xiong, Hui-Rong Zhu, Yue-Lei Cheng, Ni Chai, Department of Oncology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Zhi-Hong Yu, Medical Department, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZYSN XD-CC-ZDYJ048

Correspondence to: Hui-Rong Zhu, Researcher, Department of Oncology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong District, Shanghai 200021, China. zhu\_huirong@126.com

Received: 2014-10-10 Revised: 2014-11-05

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-28

## Abstract

The cause and pathogenesis of colorectal cancer are still not completely understood. The development of microbiology in recent years has increasingly provided more evidence for the importance of infectious agents in colorectal cancer. This review highlights investigations of four agents in relation to colorectal cancer: *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, and *Streptococcus bovis*. The possible mechanisms of carcinogenesis for each of these agents and epidemiologic evidence are discussed.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Rectal cancer; Gut microbiome

Xiong YB, Zhu HR, Cheng YL, Yu ZH, Chai N. Gut microbiome and risk for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(36): 5653-5658 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5653>

## 摘要

现在, 对于大肠癌的诱因及病理机制还没有建立起来, 而近年随着微生物学的发展, 越来越多的证据表明在大肠癌中微生物导致的炎性因子的重要性。本综述主要讨论四种消化系统微生物和大肠癌的关系, 大肠埃希菌、幽门螺杆菌、脆弱类杆菌、牛链球菌。对于每种微生物, 本综述都详细讨论了其可能致癌的机制及流行病学证据。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠癌; 直肠癌; 消化系统菌群

核心提示: 本综述主要讨论了大肠埃希菌、幽门螺杆菌、脆弱类杆菌、牛链球菌的可能致癌的信号通路以及关键基因, 阐述了对这些细菌不同研究所得到的不同结论, 并且跟进了最新研究进展如梭杆菌的致癌机制和Toll样受体的研究等。

熊一白, 朱惠蓉, 程悦蕾, 余志红, 柴妮. 肠道菌群与大肠癌发病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(36): 5653-5658 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5653>

## 0 引言

大肠癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 2014年世界卫生组织癌症趋势分析表明, 中国新增病例和死亡人数的绝对数值为世界首位, 其中大肠癌位列第3位, 并且有逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。而Siegel等<sup>[2]</sup>统计结果显示, 在美国, 大肠癌仍是第三常见以及致死率列于第三的恶性肿瘤。大量实

## ■背景资料

随着微生物学的发展, 人们认识到微生物不仅仅可以引起人体炎症及免疫应答的发生, 更可以由此介导肿瘤的发生发展。本文旨在详细介绍几种微生物介导肿瘤产生的机制, 藉此希望更多的目光投入其中以拓展抗癌的新领域。

## ■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

## ■研究前沿

本综述介绍的为消化道中主要几种细菌对于肿瘤发生发展的影响以及其最新可能机制的探讨,但是对于微生物和肿瘤的关系及机制众说纷纭而且影响因素(如年龄、饮食结构)众多,所以如何研究其中机制为以后研究重点。

验数据表明<sup>[3]</sup>,大肠癌的发生与外周环境,生活习惯,饮食偏好有明显关系,其中,饮食偏好对于大肠癌的影响,在很大程度上是因为细菌的异常代谢造成的。Gill等<sup>[4]</sup>把人看做是与共生微生物构成的超级生物体(superorganism),消化菌群作为此超级生物体的重要组成部分,通过对人体肠道内食物的分解摄取营养,与人体共同参与进行代谢免疫反应,协同维持此超级生物体的平衡。当消化道菌群变化时,肠道环境随之变化,人就有一定的几率会最终演变成大肠癌。有研究发现目前有许多的消化道菌群与大肠癌的发生具有一定的相关性,我们查阅近5-10年的相关文献,对消化系菌群诱发大肠癌的关系做一归纳分析。

## 1 大肠杆菌与大肠癌的关系

大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)是一种革兰氏阴性短杆菌,正常时寄生于大肠内,约占肠道菌中的1%。Swidsinski等发现<sup>[5]</sup>,在无症状的普通人中,利用PCR技术活检肠黏膜,只有3%的人为*E. coli*阳性,但在大肠癌和大肠腺瘤的患者中,92%的患者有细菌定植,其中72%的细菌是*E. coli*。

*E. coli*诱发癌变的机制,可能主要是通过释放毒素使宿主肠道细胞DNA突变,失活其修复功能,导致细胞增殖活跃最终形成肿瘤。Arthur等<sup>[6]</sup>研究发现,在结肠癌、炎症肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的结肠中大量存在一种携带*pks*基因的黏性*E. coli*,他们对携带*pks*基因的*E. coli*进行深入研究后证实,*pks*基因阳性的*E. coli*可以使小鼠易于罹患大肠癌,且*pks*基因阳性的*E. coli*似乎并没有增进肠道炎症的程度。此种*E. coli*可以编码一种毒素,大量破坏宿主DNA,有几率诱发大肠癌。实验还表明,无论是原本为炎症肠病发展为结肠癌还是无炎症基础的结肠癌患者,其肠道内都大量存在这种*pks E. coli*,可能证明这种*E. coli*对DNA的损伤是其关键步骤,也有可能于此诱发结肠癌。而更加清晰的证据则来源于Maddocks等<sup>[7]</sup>的实验,此实验通过检测在大肠癌患者肠道内的肠致病性大肠杆菌(enteropathogenic *E. coli*, EPEC)里携带有关键成分-EPEC分泌效应蛋白(EspF),此种蛋白可以导致宿主细胞中DNA错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)的缺失,使得DNA无法自身修复,进而通过线粒体靶向的EspF,显著提高宿主细胞的自发性突变率,增加氧自由基的水平,

从而可能诱发结肠癌的发生。Collins等<sup>[8]</sup>的发现也同样如此,大肠杆菌可以产生细胞毒性坏死因子,这种坏死因子能激发G<sub>i</sub>-S相诱导宿主基因组的复制,并且激活Rho GTP酶,使细胞骨架重塑,从而细胞转移活性得以增加,可能与形成肿瘤有关。

以上这些研究虽然可以证明,细菌和炎症肠病与肿瘤的发生有关,但是却没有直接的证据证明*E. coli*与致癌基因和肿瘤的发展有关,因为大多数对于大肠杆菌如何致癌的研究是在慢性炎症性肠病的患者中进行的,从过往的实验中可以看出,这部分患者的大肠癌发生率本就是普通人的20倍,而在能证明有相对清晰机制的研究中,溃疡性肠病的患者中却没有找到上述具有侵袭性的大肠杆菌<sup>[9]</sup>。

## 2 *H. pylori*与大肠癌的关系

我国是幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的大国,50%的人群中,胃黏膜携带有*H. pylori*, IARC将其归为I类致癌物质。一项流行病学调查显示,*H. pylori*感染不仅仅是胃癌的高危因素,和患进展性大肠癌也高度相关<sup>[10]</sup>。

而*H. pylori*致癌的机制,Correa等<sup>[11]</sup>发现,*H. pylori*含有有毒因子CagA,是其致癌重要组成成分。Ohnishi等<sup>[12]</sup>也第一次在动物活体内证实了CagA是*H. pylori*潜在的癌基因。CagA和膜外蛋白BabA以及细胞毒素VacA被认为是*H. pylori*致癌的三大关键因子<sup>[13]</sup>。*H. pylori*菌致癌,可能是通过编码cag-PAI和VacA,使得MARK-EGFR信号通路改变,从而调节细胞分裂和细胞凋亡收到影响,引发癌症。有的专家则认为,大肠癌的发生,可能是与*H. pylori*的副产品胃泌素有关。*H. pylori*可以抑制胃酸的分泌,从而通过负反馈调节增加胃泌素的分泌<sup>[14]</sup>,而胃泌素作为一种胃肠道的生长促进剂,其作用在结肠肿瘤中有一定表现<sup>[15]</sup>,与大肠癌的发生正相关<sup>[16]</sup>。一项在诊断大肠癌之前就评估胃泌素水平的前瞻性的研究证实了这一点<sup>[17]</sup>,*H. pylori*有可能是通过胃泌素来诱导肿瘤发生。

但于此相反的是,Thorburn等<sup>[18]</sup>通过临床对照试验发现,113例病例和226例对照组中,尽管萎缩性胃炎和直肠癌相关,*H. pylori*感染和直肠癌却不存在任何内在联系。造成研究结果不同的原因有可能与地域因素有关,如在一项针对克什米尔人的研究中<sup>[14]</sup>,通过glmM gene PCR技术检测发现,86例患者中只有8例是*H. pylori*感染,显

示与大肠癌并不直接相关, 而在一项针对日本女性的调查显示<sup>[19]</sup>, *H. pylori*感染和大肠癌有着密切联系(对于腺瘤OR = 1.60, 95%CI: 1.18-2.02, 对于腺癌OR = 1.80, 95%CI: 1.28-2.32).

由于目前对于大肠癌与*H. pylori*感染的关系的实验研究不是很多, 研究覆盖的人群样本量少, 不够广泛, 更为合理可靠的结论还必须通过进行大范围及严密设计的随机双盲对照试验来进一步验证和支持.

### 3 脆弱类杆菌与大肠癌的关系

脆弱类杆菌(*Bacteroides fragilis*)为革兰阴性短杆厌氧菌, 是肠道中数量最庞大的优势菌种之一<sup>[20]</sup>. 通常情况下, 脆弱类杆菌被肠道黏膜隔绝, 不能进入血液循环, 只能寄生在肠道内<sup>[21]</sup>, 一旦产生肠毒素脆弱类杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*, ETBF)进入血液循环, 就会引起多种免疫反应, 是人和家畜的腹泻常见的原因<sup>[21]</sup>, 更可能引发大肠癌<sup>[22]</sup>.

一项针对大肠癌患者的粪便菌种调查中, 有38%的患者培养出脆弱类杆菌, 而在正常人中只有10%左右, 是第一个证明肠毒素脆弱类杆菌广泛存在于大肠癌患者的研究实验<sup>[23-25]</sup>. Durmaz<sup>[26]</sup>也证实肠毒素脆弱类杆菌分泌的BFT(enterotoxin gene)可触发原癌基因表达而与结肠癌的发病相关. 研究也发现BFT使得增加STAT3的表达来激活Th17旁路, 并通过不可控的炎症反应, 激活癌前基因生成肿瘤. 还有研究表明, 肠毒素脆弱类杆菌能经由 $\beta$ -catenin/Wnt旁路, 进一步激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B), 使上皮细胞癌变, 并增加大肠癌细胞对肠黏膜的通透性, 使肿瘤细胞通过肠黏膜屏障, 同时激活血管生成以及转运的关键因子IL-17和IL-6<sup>[26-28]</sup>, 使肿瘤达到增长并转移的目的. 另外, 肠毒素脆弱类杆菌也能引起细胞的不可控的增殖继而诱发癌症<sup>[29]</sup>, 通过裂解E-cadherin让细胞骨架破坏, 导致MYC和cyclin-D的激活<sup>[27]</sup>, 最终让细胞快速增殖形成肿瘤. 另外, 在动物体外实验中, 肠毒素脆弱类杆菌还能通过分泌脱氧胆酸, 促进实验动物的大肠癌细胞的增殖, 诱导癌症发生, 并且流行病学报告也同样显示, 脱氧胆酸在粪便中的浓度和患有大肠癌的风险程度成线性相关<sup>[30]</sup>.

### 4 牛链球菌与大肠癌的关系

牛链球菌(*Streptococcus bovis*)是牛等食草动物

消化道内的正常菌群, 常见于动物的肠道和粪便, 上世纪70年代, 人们发现大肠癌患者的粪便中常常能找到牛链球菌, 并且60%被牛链球菌感染的心内膜炎患者伴有大肠癌<sup>[31]</sup>, 而其中25%的人仅仅是因为检测出牛链球菌感染而使用肠镜检查确诊的大肠癌患者<sup>[32,33]</sup>.

Abdulmir等<sup>[34]</sup>对NF- $\kappa$ B和人白介素-8(interleukin-8, IL-8)跟踪检测后发现, 牛链球菌正是可能通过这两种因子促进合成环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 诱发炎症、抵抗凋亡并且进行血管生成诱导癌症发生, 从而证明牛链球菌和大肠癌的发生具有一定的相关性<sup>[34]</sup>.

其他人则提出另一种假说, 人体被牛链球菌感染后, 细胞因子及ROS的产生均会增加, 且牛链球菌不需要通过上皮细胞, 且无需介导IL-8和IL-1 $\beta$ <sup>[35]</sup>, 即可对造成正常细胞DNA的破坏或者感染DNA的修复途径, 导致基因的不稳定而产生突变, 使癌症发生<sup>[36,37]</sup>. 随着研究的进展, 人们还发现, 不仅仅是牛链球菌可能促进肿瘤的生长, 肿瘤本身的代谢也为牛链球菌提供了一个高糖, 高氨基酸的适宜生长的环境<sup>[38-40]</sup>, 两者互为因果, 共同促进疾病的发生和发展.

### 5 其他细菌与大肠癌的关系

人体消化系中除了以上提到的几种主要的细菌外, 其他细菌也对人体消化系微生物平衡起着重要的作用, 其中特定几种细菌菌落的变化, 有可能导致人患大肠癌.

Ahn等<sup>[41]</sup>对47例肠癌患者和94例健康对照组使用16S rRNA基因测序技术, 从粪便中提取DNA, 从而进行比照后发现, 肠癌患者的粪便中, 能够发酵食物中纤维素, 抑制炎症反应和致癌基因的梭状芽孢杆菌比在正常肠道黏膜表面显著减少, 这一点与Kostic等<sup>[42]</sup>发现的一致, 而且此研究发现, 奇异菌属、梭菌属及口腔中多见的卟啉单胞菌属则有不同程度的增加, 提示口腔细菌也可能与大肠癌的发生有间接或直接的关系. 口腔中不仅仅有卟啉单胞菌属可能会诱发大肠癌, 口腔中其他菌群失调也有可能使大肠癌发生. 在癌前病变大肠腺瘤中, 口腔中的梭杆菌(*Fusobacterium*)活跃并大量繁殖, Rubinstein等<sup>[43]</sup>在研究口腔中的核梭杆菌(*Fusobacterium*)的生物特性后发现, 核梭杆菌的特异性元件FadA, 可以和细胞中的E-cadherin相结合, 激活信号 $\beta$ -catenin, 诱发肠道炎症, 使细胞快速增殖, 形成肿瘤. 依照菌群失调会诱发癌症的假设, Bongers等<sup>[44]</sup>逆向的设计了

### ■ 相关报道

改变肠道菌群引起的炎症反应可以控制或者延长大肠癌患者的生存期, 比如Adelaide大学的一项最新研究葡萄籽可以提升化疗药物在杀伤结肠癌细胞上的作用效力, 这可能与大肠内微生物群落的变化有关, 可以值得研究.



## ■应用要点

本文对于研究肠道中主要微生物和肿瘤的发生发展机制有详尽以及最新的总结,对于今后的研究有一定的指导意义。

实验,用抗生素破坏小鼠肠道中的菌群,失活了HB-EGF/EGFR信号通路,防止中性粒细胞浸润,从而让细菌不能穿过肠道黏膜进入肠壁,引发了炎症反应,最终防止肿瘤的发生。

## 6 结论

肠道细菌失调所导致的慢性炎症被认为是大肠癌发生的高危因素<sup>[45]</sup>,炎症通过诱导基因突变、阻止细胞凋亡以及刺激血管新生和细胞增殖产生癌变倾向,而随着研究的深入,有研究者<sup>[46]</sup>认为Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)介导的NF- $\kappa$ B是炎症刺激导致肿瘤发生的关键,NF- $\kappa$ B通过诱导Wnt信号通路的突变,进而使肠道表皮细胞突变为肿瘤始动细胞,并释放炎症因子(如IL-1、IL-6和IL-8等)、黏附分子以及血管新生因子共同促进肿瘤细胞在肠道内的生存<sup>[47]</sup>。最新的研究<sup>[48]</sup>更表明,同样是通过TLRs,在肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)中IL-17C在肠癌中发生显著上调,而失调的肠道菌群对于其上调至关重要,IL-17C进而通过诱导IECs中Bcl-2和Bcl-xL的表达抑制肠道肿瘤细胞的凋亡来促进肠癌的发生发展。这也得到了临床数据的支持,长期低剂量摄入阿司匹林被认为是可以预防大肠癌的一种保护措施<sup>[49]</sup>,阿司匹林可能是通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\delta$ (PPAR  $\delta$ )<sup>[50]</sup>来调低COX-2、PGE2及NF- $\kappa$ B的水平从而诱导细胞凋亡来降低大肠癌的风险,而治疗大肠癌的新药Thiazolides,是一类针对细菌、病毒、蠕虫和原虫的新型抗菌药物,现在众多数据表明,他在治疗大肠癌的中的主要功效来自于他独特的抗菌能力,Thiazolides可以通过抗菌作用诱导大肠癌细胞凋亡,而对正常的细胞没有明显的不良反应<sup>[51,52]</sup>。

肠道细菌诱发大肠癌的机制正越来越清晰,但是对于多种细菌如何产生协同作用,以及肠道细菌导致的炎症诱发大肠癌之后,是如何作用于肿瘤生长,转移以及复发的机制却不甚了解,这将是以后研究的重点,也许可以通过对比各期肿瘤所在肠道表皮定植的细菌,以及对比同例病患肿瘤组织所在表皮和非肿瘤组织所在表皮的细菌构成来详细研究多种细菌的协同作用以及其中关键的细菌导致的主导作用,最终使肠道细菌与大肠癌的关系更加清晰。

## 7 参考文献

1 Bernard WS, Christopher PW. World cancer report

2014. WHO, 2014 Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=80&codcch=275>

- 2 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 3 马全玲, 魏殿军. 细菌在致癌中的作用. *中国卫生检验杂志* 2013; 23: 2857-2862
- 4 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115]
- 5 Swidsinski A, Khilkin M, Kerjaschki D, Schreiber S, Ortner M, Weber J, Lochs H. Association between intraepithelial *Escherichia coli* and colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 115: 281-286 [PMID: 9679033]
- 6 Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338: 120-123 [PMID: 22903521]
- 7 Maddocks OD, Scanlon KM, Donnenberg MS. An *Escherichia coli* effector protein promotes host mutation via depletion of DNA mismatch repair proteins. *MBio* 2013; 4: e00152-e00113 [PMID: 23781066 DOI: 10.1128/mBio.00152-1]
- 8 Collins D, Hogan AM, Winter DC. Microbial and viral pathogens in colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 504-512 [PMID: 21067973 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70186-8]
- 9 Martin HM, Campbell BJ, Hart CA, Mpofu C, Nayar M, Singh R, Englyst H, Williams HF, Rhodes JM. Enhanced *Escherichia coli* adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 80-93 [PMID: 15236175]
- 10 Shmueli H, Melzer E, Braverman M, Domniz N, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection is associated with advanced colorectal neoplasia. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 35-42 [PMID: 24164483 DOI: 10.3109/00365521.2013.848468]
- 11 Correa P, Piazuelo MB. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Adenocarcinoma. *US Gastroenterol Hepatol Rev* 2011; 7: 59-64 [PMID: 21857882]
- 12 Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1003-1008 [PMID: 18192401 DOI: 10.1073/pnas.0711183105]
- 13 Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
- 14 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter* 2007; 12: 328-332 [PMID: 17669106]
- 15 范学工, 夏华向. 幽门螺杆菌感染基础与临床. 第1版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1997: 78-79
- 16 Kikendall JW, Glass AR, Sobin LH, Bowen PE. Se-

- rum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1394-1397 [PMID: 1415093]
- 17 Mulholland G, Ardill JE, Fillmore D, Chittajallu RS, Fullarton GM, McColl KE. Helicobacter pylori related hypergastrinaemia is the result of a selective increase in gastrin 17. *Gut* 1993; 34: 757-761 [PMID: 8314507]
  - 18 Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelmann JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-280 [PMID: 9679032]
  - 19 Sameer AS, Abdullah S, Nissar S, Rasool R, Baba SM, Siddiqi MA. Helicobacter pylori in colorectal neoplasms of Kashmiri patients: What is the prevalence. *Clin Cancer Investig J* 2012; 1: 23-25 [DOI: 10.4103/2278-0513.95015]
  - 20 Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005; 40: 887-893 [PMID: 16211345]
  - 21 Brook I. Clinical review: bacteremia caused by anaerobic bacteria in children. *Crit Care* 2002; 6: 205-211 [PMID: 12133179]
  - 22 Linko-Kettunen L, Arstila P, Jalkanen M, Jousimies-Somer H, Lassila O, Lehtonen OP, Weintraub A, Viljanen MK. Monoclonal antibodies to Bacteroides fragilis lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 519-524 [PMID: 6386867]
  - 23 Basset C, Holton J, Bazeos A, Vaira D, Bloom S. Are Helicobacter species and enterotoxigenic Bacteroides fragilis involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1425-1432 [PMID: 15481314]
  - 24 Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, Soyletir G. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 782-786 [PMID: 16842574]
  - 25 Sears CL. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 349-369, Table of Contents [PMID: 19366918 DOI: 10.1128/CMR.00053-08]
  - 26 Durmaz B. [Enterotoxigenic Bacteroides fragilis as a factor in diarrhea]. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 99-103 [PMID: 12476774]
  - 27 Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-1022 [PMID: 19701202 DOI: 10.1038/nm.2015]
  - 28 Wu S, Morin PJ, Maouyo D, Sears CL. Bacteroides fragilis enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124: 392-400 [PMID: 12557145]
  - 29 Housseau F, Sears CL. Enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF)-mediated colitis in Min (Apc<sup>+/</sup>-) mice: a human commensal-based murine model of colon carcinogenesis. *Cell Cycle* 2010; 9: 3-5 [PMID: 20009569]
  - 30 Nougayrède JP, Taieb F, De Rycke J, Oswald E. Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle. *Trends Microbiol* 2005; 13: 103-110 [PMID: 15737728]
  - 31 Little J, Owen RW, Fernandez F, Hawtin PG, Hill MJ, Logan RF, Thompson MH, Hardcastle JD. Asymptomatic colorectal neoplasia and fecal characteristics: a case-control study of subjects participating in the nottingham fecal occult blood screening trial. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1233-1241 [PMID: 12352242]
  - 32 Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 870-878 [PMID: 21960713 DOI: 10.1093/cid/cir609]
  - 33 Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-168 [PMID: 10900274]
  - 34 Abdulmir AS, Hafidh RR, Mahdi LK, Al-jeboori T, Abubaker F. Investigation into the controversial association of Streptococcus gallolyticus with colorectal cancer and adenoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 403 [PMID: 19925668 DOI: 10.1186/1471-2407-9-403]
  - 35 Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA. Molecular detection, quantification, and isolation of Streptococcus gallolyticus bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8. *Mol Cancer* 2010; 9: 249 [PMID: 20846456 DOI: 10.1186/1476-4598-9-249]
  - 36 Boleij A, Muytjens CM, Bukhari SI, Cayet N, Glaser P, Hermans PW, Swinkels DW, Bolhuis A, Tjalsma H. Novel clues on the specific association of Streptococcus gallolyticus subsp gallolyticus with colorectal cancer. *J Infect Dis* 2011; 203: 1101-1109 [PMID: 21451000 DOI: 10.1093/infdis/jiq169]
  - 37 Maddocks OD, Short AJ, Donnenberg MS, Bader S, Harrison DJ. Attaching and effacing Escherichia coli downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans. *PLoS One* 2009; 4: e5517 [PMID: 19436735 DOI: 10.1371/journal.pone.0005517]
  - 38 Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370 [PMID: 10688856]
  - 39 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009; 69: 4918-4925 [PMID: 19458066 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4806]
  - 40 Chan EC, Koh PK, Mal M, Cheah PY, Eu KW, Backshall A, Cavill R, Nicholson JK, Keun HC. Metabolic profiling of human colorectal cancer using high-resolution magic angle spinning nuclear magnetic resonance (HR-MAS NMR) spectroscopy and gas chromatography mass spectrometry (GC/MS). *J Proteome Res* 2009; 8: 352-361 [PMID: 19063642 DOI: 10.1021/pr8006232]
  - 41 Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1907-1911 [PMID: 24316595 DOI: 10.1093/jnci/djt300]
  - 42 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Tab-

## 同行评价

本综述研究肠道微生物与大肠癌关系, 信息量大且内容新颖, 对临床操作以及实验研究都有较好的指导作用。

- enero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-298 [PMID: 22009990 DOI: 10.1101/gr.126573]
- 43 Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195-206 [PMID: 23954158 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012]
- 44 Bongers G, Pacer ME, Geraldino TH, Chen L, He Z, Hashimoto D, Furtado GC, Ochando J, Kelley KA, Clemente JC, Merad M, van Bakel H, Lira SA. Interplay of host microbiota, genetic perturbations, and inflammation promotes local development of intestinal neoplasms in mice. *J Exp Med* 2014; 211: 457-472 [PMID: 24590763 DOI: 10.1084/jem.20131587]
- 45 Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-435 [PMID: 18650913 DOI: 10.1038/nature07201]
- 46 Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, Nebelsiek T, Göktuna SI, Ziegler PK, Canli O, Heijmans J, Huels DJ, Moreaux G, Rupec RA, Gerhard M, Schmid R, Barker N, Clevers H, Lang R, Neumann J, Kirchner T, Taketo MM, van den Brink GR, Sansom OJ, Arkan MC, Greten FR. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell* 2013; 152: 25-38 [PMID: 23273993 DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.012]
- 47 Femia AP, Luceri C, Toti S, Giannini A, Dolara P, Caderni G. Gene expression profile and genomic alterations in colonic tumours induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in rats. *BMC Cancer* 2010; 10: 194 [PMID: 20459814 DOI: 10.1186/1471-2407-10-194]
- 48 Song X, Gao H, Lin Y, Yao Y, Zhu S, Wang J, Liu Y, Yao X, Meng G, Shen N, Shi Y, Iwakura Y, Qian Y. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis. *Immunity* 2014; 40: 140-152 [PMID: 24412611 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.018]
- 49 Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, Ford LG, Jacobs EJ, Jankowski JA, La Vecchia C, Law M, Meyskens F, Rothwell PM, Senn HJ, Umar A. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 2014 Aug 5. [Epub ahead of print][PMID: 25096604]
- 50 Wang D, Fu L, Ning W, Guo L, Sun X, Dey SK, Chaturvedi R, Wilson KT, DuBois RN. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  promotes colonic inflammation and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 7084-7089 [PMID: 24763687 DOI: 10.1073/pnas.1324233111]
- 51 Hemphill A, Mueller J, Esposito M. Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 953-964 [PMID: 16634717]
- 52 Keefe EB, Rossignol JF. Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolides. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1805-1808 [PMID: 19370775]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

