

肠道微生物的特点及其在结直肠癌中的作用

李佳恹¹⁾, 淳于纬训²⁾, 李云峰¹⁾

(1) 昆明医科大学第三附属医院结直肠外科, 云南 昆明 650118; 2) 昆明医科大学基础医学院病原生物学与免疫学系, 云南 昆明 650500)

[摘要] 人体消化道内含有大量的微生物, 这些微生物被统称为肠道菌群。肠道菌群目前被认为是人类的复杂而重要的器官。正是因为肠道菌群在人类健康与疾病发生发展中起着重要作用, 近年来肠道菌群成为了全球医学领域研究的热点之一。现在越来越多的证据表明结直肠癌发生发展与肠道菌群关系密切。通过介绍肠道微生物本身的特点阐述肠道菌群参与结直肠癌发生发展的机制, 并从肠道菌群失衡、肠道菌群产生的毒力因子、肠道菌群代谢产物、肠道免疫与炎症等几个方面总结了肠道菌群与结直肠癌发生发展机制的关系以及肠道菌群在结直肠癌治疗中的作用, 为进一步通过肠道微生物预防治疗结直肠癌提供了理论基础和新的诊疗思路。

[关键词] 肠道微生物; 结直肠癌; 代谢产物; 治疗

[中图分类号] R735.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0066-06

Characteristics and Impact of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer: A Review

LI Jia-yi¹⁾, CHUNYU Wei-xun²⁾, LI Yun-feng¹⁾

(1) Dept. of Colorectal Surgery, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Pathogen Biology and Immunology, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Human digestive tract contains a large number of microorganisms, which are collectively referred to as the gut microbiota. The gut microbiota is currently considered to be a complex and important organ of human beings. It is precisely because the gut microbiota plays an important role in human health and the occurrence and development of human diseases, the gut microbiota has become one of the hotspots of global medical research in recent years. Nowadays increasing numbers of evidence shows that the development of the colorectal cancer is closely related to the gut microbiota. In this paper, we reviewed the relationship between gut microbiota and the pathogenesis of colorectal cancer and their role in the treatment of colorectal cancer, by addressing characteristics of gut microbiota, their involvement in colorectal cancer, as well as their role in the treatment of colorectal cancer. We also characterized imbalance of gut microbiota, virulence factors production, metabolites of gut microbiota, intestinal immunity and inflammation, which will provide foundation and a new approach for prevention, detection and treatment for colorectal cancer.

[Key words] Gut microbiota; Colorectal cancer; Metabolites; Treatment

结直肠癌 (Colorectal cancer) 是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一, 发病于结肠或直肠。2018 年全球癌症统计分析表明, 结直肠癌是世界上第三大常

见的恶性肿瘤 (180 多万新病例/a; 占恶性肿瘤的十分之一), 死亡率在恶性肿瘤中排名第二^[1]。关于结直肠癌的具体病因及其发病机制仍不明确。结直

[收稿日期] 2020-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (8156110161; 31800002)

[作者简介] 李佳恹 (1993~), 女, 重庆人, 在读硕士研究生, 主要从事结直肠癌患者肠道微生物的研究工作。

[通信作者] 李云峰, E-mail: liyunfeng@medmail.com.cn; 淳于纬训, E-mail: chunyuweixun@kmmu.edu.cn

肠癌的发生发展与患者的遗传背景、饮食结构、肥胖、运动及环境等因素息息相关, 其中环境因素对结直肠癌的影响主要是由肠道微生物决定^[2]。

1 肠道微生物

人体消化道内包含了丰富多样的微生物群落(古菌、真菌和病毒), 统称为肠道微生物群即肠道菌群^[3]。肠道菌群目前被认为是人体的一个重要器官^[4]。成人肠道微生物重量仅占体重很小一部分(不到 1 kg), 其数量约为 $1 \times 10^{13-14}$, 为人体细胞数量的 10 倍, 种类超过 1 000 种^[5], 其所编码的基因是人类基因组的 100 倍^[6]。宿主的遗传、疾病、饮食、生活方式甚至社会规则的改变均会影响宿主肠道微生物的组成结构的变化^[7-10]。近年来随着对肠道菌群的不断深入研究, 肠道菌群的功能不再局限于在肠道中帮助宿主从食物中获取和转化营养及能量, 还可通过其代谢产生的生物活性分子来维持机体健康或导致疾病的发生^[11]。研究表明, 肠道菌群结构和(或)功能的改变与炎症肠病、消化系统肿瘤、代谢性疾病、精神系统疾病、自身免疫性疾病及过敏性疾病的发生及发展有均有一定的相关性^[12-18]。据估计, 全世界有超过 20% 癌症患者可归因于肠道菌群组成结构的紊乱^[9]。由于肠道与肠道微生物相互影响, 互为因果的特殊关系, 研究热点自然聚焦在了肠道疾病与肠道菌群上, 越来越多的研究表明, 肠道微生态的改变在结直肠癌的发生发展甚至预后中均发挥了非常重要的作用^[20-22]。本文将从肠道微生物参与结直肠癌发生发展的机制及其在结直肠癌预防和治疗中的作用两个方面进行综述。

2 肠道菌群在结直肠癌发生发展中的作用

2.1 肠道菌群失衡

目前的研究表明肠道微生物在结直肠癌的发生发展中起着重要作用, 而遗传性的营养不良又是此类疾病发生的基础。营养不良也称为肠道菌群失衡, 它一般是指肠道微生物结构组成和功能的改变导致肠道慢性炎症发生甚至致癌代谢产物的产生, 最终导致肿瘤的形成。通过将健康人群和结肠癌患者的数据进行对比分析, 结果表明结肠癌与菌群结构改变有关, 例如拟杆菌属(*Bacteroides*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)的细菌总数存在显著差异, 梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)

的相对丰度较低, 具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)的相对丰度增加^[23-24]。随着测序技术的不断发展, 越来越多的证据表明正是这种肠道菌群失衡增加了结直肠癌患病的风险。

2.2 肠道菌群产生的毒力因子

寄生在人体肠道的微生物菌群系与肠道微环境相互影响、互为因果, 肠道菌群能帮助宿主摄取营养的同时, 也有一部分肠道菌群代谢产生了毒力因子, 在正常情况下, 肠道粘膜能够承受这些毒力因子的侵袭, 当肠道微环境发生改变, 肠道受损时, 毒力因子会趁虚而入, 从而导致机体发生疾病。肠道菌群的毒力因子主要包括细菌的侵袭性以及细菌产生的毒素。大量存在于 CRC 患者肠道的具核梭杆菌(*F. nucleatum*)与组织中的 E-钙黏蛋白相互作用、参与调节 NF- κ B 通路, 进而增加 CRC 细胞的恶性表型、上调炎症反应相关基因的表达, 并下调 T 细胞介导的获得性免疫^[25-29]。通过 *F. nucleatum* 菌悬液灌胃处理 APC (Min/+) 模型小鼠, 发现 *F. nucleatum* 以招募肿瘤浸润的髓样细胞形式来诱导肿瘤形成, 创造了促进肿瘤细胞生长的促炎环境^[25]。此外, *F. nucleatum* 的 Fap2 蛋白可以与自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 细胞上的抑制性受体 TIGIT 结合, 从而抑制 NK 细胞的细胞毒作用, 进而促进癌细胞的增殖^[30]。大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)也可以通过粘附因子 Afa 和 Eae 侵入肠上皮细胞, 上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 从而促进 CRC 的进展^[31]。此外由携带聚酮合酶复合体(pks)基因的大肠杆菌(*E. coli*) (简称 pks+ *E. coli*)所产生的细胞毒性坏死因子(cytotoxic necrosis factor, CNF)、大肠杆菌素(*Colibactin*)以及细胞致死膨胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT)等一些肠毒素可通过直接损伤 DNA 并影响基因组的稳定性或可通过干扰 DNA 酶活性(DNase activity)损伤 DNA^[32-34]。产肠毒素脆弱拟杆菌(*enterotoxigenic bacteroides fragilis*, ETBF)也是一种潜在的促癌微生物, 能够产生脆弱拟杆菌毒素(bacteroid fragilis toxin, BFT)。BFT 是一种锌依赖性金属蛋白酶, 参与许多肠上皮细胞的信号转导, 可以激活 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 和 MAPK 途径, 促进细胞增殖, 诱导炎症介质的产生, 从而促使结直肠癌的发生发展^[35-36]。虽然这些产生毒力因子的细菌所占比例很小, 但根据 CRC 患者样本的分析表明, 当肠道菌群失衡时, 这些毒力因子都是高度表达的^[37]。

2.3 肠道微生物的代谢产物

现在已经证实了结直肠癌的发生发展与肠道菌

群的某些代谢产物有关。肠道菌群可在肠道环境中产生基因毒性应激或代谢产物,以促进导致癌症的遗传和表观遗传变化^[38]。

2.3.1 糖酵解(糖代谢) 人类基因组缺少降解植物多糖类化合物所需的大部分酶,而肠道菌群富含富含与碳水化合物代谢有关的基因——糖苷水解酶家族、多糖裂解酶家族等,可以降解大部分人类宿主无法直接吸收的多糖类化合物使其更好地被吸收利用。肠道微生物所参与的糖酵解是一把双刃剑,一方面其为 DNA 修复酶(PARP)提供三磷酸腺苷(ATP)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)来修复 DNA 损伤,从而减弱化疗药物带来的损伤效应;另一方面糖酵解的增加可以为多重耐药泵提供能量,增强能影响机体对肿瘤药物耐药性,此外,糖酵解增加也能使糖酵解的代谢产物转移到其他重要的生物合成途径上,这些途径对肿瘤细胞增殖很重要^[39-40]。因此,控制肠道微生物群系或其代谢物可能是降低癌细胞耐药性的有效策略。

2.3.2 次级胆汁酸(Secondary Bile Acids) 有大量证据表明,高脂饮食中的胆酸汁代谢变化与 CRC 风险增加呈正相关^[41]。肝脏通过胆固醇 7- α 羟化酶合成初级胆汁酸,比如胆酸(cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),其中 95%的初级胆汁酸经过肠肝循环返回肝脏,约 5%的初级胆汁酸进入肠道,经肠道的厌氧菌代谢成次级胆汁酸,主要为脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)。随着对次级胆汁酸的深入研究,目前普遍认为脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)主要通过激活表皮生长因子受体(EGFRs)来诱导细胞增殖、增加活性氧/氮物质(ROS/RNS)的量使 DNA 损伤增加、激活 NF- κ B 途径诱导 CRC 细胞增殖、激活蛋白激酶 C(PKC)、诱导结直肠上皮细胞的基因组不稳定、改变细胞膜通透性导致肠上皮局部破坏等方式来影响结直肠癌的发生发展过程^[42-46]。

值得一提的是另一种次级胆汁酸—熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA),它与 DCA 结构相似,但是在 CRC 的病理过程中起着完全不同的作用^[47]。较早的研究结果表明 UDCA 可以抑制 CRC 的肿瘤发生^[48]。COX-2 可诱导结肠细胞癌变,研究证明 UDCA 可以抑制 AOM 模型小鼠中环氧化酶-2(COX-2)的激活和表达,一定程度上起到预防 CRC 发生的作用^[49]。随着对次级胆汁酸作用机制研究的深入,可以将次级胆汁酸所涉及的机制及特点结合起来,这对未来 CRC 的筛查及预防策略的制定提供了一个很好的方向和思路。

2.3.3 短链脂肪酸(SCFAs) 众所周知,饮食在 CRC 的发生发展中起着重要作用。膳食纤维的摄入量增加可以降低患癌的风险^[50]。多种肠道微生物(拟杆菌、双歧杆菌、梭状芽孢杆菌、乳杆菌、普氏杆菌等)可以将膳食纤维代谢为短链脂肪酸(SCFAs)例如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等。Krautkramer, Kimberly A 等^[51]发现,SCFAs 在一定程度上能引起的基因表达和转录的变化,这些变化在 CRC 的发生发展中起着很重要的作用。目前丁酸盐的研究是最多的,它可以调节几种癌细胞系的凋亡、增殖和侵袭过程,例如丁酸盐可以通过减少 c-Myc 的表达和调节 p53 水平来抑制人结肠癌细胞的增殖和促进肿瘤细胞的凋亡;可以抑制促炎介质的产生,从而影响 NF- κ B、Wnt 信号通路以及组蛋白的去乙酰化;此外丁酸盐还能够加强肠道屏障功能,减少氧化应激反应^[53-55]。目前的研究表明 SCFAs 对机体是有益的,但其作用机制有待进一步确定。

2.4 宿主的免疫与炎症反应

微生物与宿主免疫系统之间的相互作用主要发生在消化道。炎症反应是由内部(和)或外部刺激触发的一种适应性反应,长期持续存在的炎症已成为肠上皮细胞肿瘤转化的一种标志,正是由于肠道微生物群在肠道环境中引起了宿主的炎症反应,从而促进了 CRC 的发展^[56]。肠道微生物本身或其代谢产物能够参与调节人类宿主的免疫:Treg 细胞的诱导、影响中性粒细胞迁移和功能、T 细胞亚型的分化(Th1、Th2、Th17)、IgA 的产生、肠上皮内淋巴细胞的诱导。越来越多的证据表明肠上皮细胞、间质细胞、免疫细胞、可溶性因子和炎症介质组成的复杂环境在支持和促进 CRC 中起着至关重要的作用。

3 肠道菌群在结直肠癌治疗中的作用

肠道菌群除了在癌变和肿瘤进展中起重要作用外,也有证据表明肠道菌群可调节某些化学疗法和免疫疗法的功效和毒性作用^[57]。

在有关于肠道菌群的结直肠癌治疗的实验研究中发现,在无菌小鼠模型中或小鼠肠道微生物被人为调控时,抗癌方案的治疗效果会降低,说明肠道菌群在其中作用的机制与不同的治疗方案有关。比如 IL-10R 抗体+TLR9 激动剂的免疫作用与肿瘤微环境中髓系细胞的活化和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌有关^[58];环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)可以增加上消化道(GI)

的通透性, 导致驻留在小肠的肠球菌 (*Enterococcus hirae*) 转移到次级淋巴器官, 也会导致肠道巴恩斯氏菌 (*Barnesiella intestinihominis*) 在结肠积聚, 这对抗肿瘤免疫反应起到协同免疫刺激作用^[59]; 当 CTLA-4 被阻断后, 上皮内淋巴细胞破坏回肠上皮细胞, 刺激脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 和伯克霍尔德氏菌属 (*Burkholderia*) 的聚集, 激活产生 IL-12 的树突状细胞 (DC) 和辅助性 T 细胞 1 (TH1) 免疫反应^[60]; PD-1/PD-L1 抗体的治疗效果与双歧杆菌 (*Bifidobacteria*) 的存在有关, 双歧杆菌能激活抗原提呈细胞^[61]。Yu, TaChung 等^[62]发现具核梭杆菌 (*F. n*) 可以通过激活自噬, 使其对奥沙利铂 (Oxaliplatin, L-OHP) 和 5-FU 产生耐药性, 这对 CRC 患者的预后预测和治疗提供了一个新的思路。除此之外, 肠道菌群还可以通过 β -葡萄糖醛酸酶影响伊立替康 (Irinotecan, CPT-11) 的药物代谢过程和不良反应^[63], 使用 β -葡萄糖醛酸酶选择性抑制剂可一定程度上减少 CPT-11 的胃肠道副反应, 这意味着未来可以通过改变微生物活性来改善接受化学治疗患者的预后情况。

Tanoue, Takeshi 等^[64]确定了人类微生物群中稀有的、低丰度的 11 种细菌菌株的联合体可以增强免疫检查点抑制剂在小鼠结肠腺癌细胞系构建的皮下肿瘤模型中抑制肿瘤生长。结合肠道菌群这些特性, 现在已经有许多新方法显示了有希望的临床前数据, 包括利用抗生素抑制肿瘤相关细菌, 例如, 通过给 *F. n* 阳性的异种移植瘤小鼠服用甲硝唑可以缩小肿瘤体积^[65]; 通过给 APC (Min/+) 模型小鼠补充双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、嗜粘蛋白-艾克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*) 细菌可以改善抗肿瘤 T 细胞反应^[60-61, 66-68]; 使用小分子抑制剂抑制肠道细菌所产生的 β -葡萄糖醛酸酶活性来减少治疗不良反应。虽然 FMT (Fecal microbial transplantation) 还未被纳入结直肠癌临床治疗, 但正在进行的试验研究已经证明了它与癌症免疫治疗或化疗相结合的积极效果^[69-70]。

还有一些益生菌的应用, 对 CRC 患者的预后和治疗效果甚至对 CRC 的预防上都有一定的积极作用^[71]。目前对于肠道菌群对 CRC 治疗的作用的研究, 为未来的治疗手段打下了坚实的基础。

4 小结

随着对肠道微生物群的深入研究, 目前已经有

充足的证据证明肠道微生物群与 CRC 的发生发展机制密切相关。虽然人类和与之共生的肠道菌群间错综复杂的关系仍不明确, 但现有的大量研究数据表明肠道菌群的重要性, 包括特定细菌 (梭杆菌、肠杆菌及厚壁菌门等) 与 CRC 发病之间存在关联, 还有很多数据可靠地证明了肠道细菌参与了导致 CRC 发生的途径和分子机制 (包括之前列举的肠道营养不良、菌群产生的毒力因子、菌群的代谢物、菌群参加的炎症与免疫反应等)。这些研究成果不仅为 CRC 的诊断提供了新的思路和线索, 也使得肠道菌群成为了预防及治疗 CRC 的一种潜在手段。

由于肠道菌群与宿主的相互作用在人类的生理病理过程中起着重要作用, 尤其是肠道微生物群富集的结直肠, 所以未来的研究重点不仅是揭示肠道菌群与 CRC 的相互作用关系, 更重要的是明确肠道微生物与结直肠癌发生发展的具体机制, 以更精准更有效的改善 CRC 患者预后情况和治疗效果。总的来说, 调节肠道微生物将是预防和治疗结直肠癌的一个有效手段。期待未来笔者能应用以上这些方法来为结直肠癌患者提供更准确快速简便的诊断、更精准有效的治疗策略及方法。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Song M, Chan A T, Sun J. Influence of the gut microbiome, Diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2):322-340.
- [3] Costello E K, Stagaman K, Dethlefsen L, et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome [J]. Science, 2012, 336 (6086): 1255-1262.
- [4] O'Hara A M, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. EMBO Rep, 2006, 7(7):688-693.
- [5] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285):59-65.
- [6] Savage D C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract [J]. Annu Rev Microbiol, 1977, 31:107-133.
- [7] Goodrich J K, Waters J L, Poole A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome [J]. Cell, 2014, 159 (4): 789-799.
- [8] David L A, Maurice C F, Carmody R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484):559-563.

- [9] Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113 (Suppl):1–5.
- [10] Mueller N T, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: Mom matters [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(2):109–117.
- [11] Dzutsev A, Goldszmid R S, Viaud S, et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1):17–31.
- [12] Vatanen T, Franzosa E A, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):589–594.
- [13] Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(26):2526–2528.
- [14] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan A N, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. *Nature*, 2019, 569(7758):655–662.
- [15] Ballester Ferré M P, Boscá-Watts M M, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. *Enfermedad de crohn* [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(1):26–33.
- [16] Clemente J C, Manasson J, Scher J U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease [J]. *BMJ*, 2018, 360:5145.
- [17] Rosenbaum J T, Silverman G J. The Microbiome and Systemic Lupus Erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (23):2236–2237.
- [18] Hill D A, Artis D. The influence of commensal bacteria-derived signals on basophil-associated allergic inflammation[J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(1):76–83.
- [19] Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: Where and why[J]. *Virology*, 2009, 392(1):1–10.
- [20] Wirbel J, Pyl P T, Kartal E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 679–689.
- [21] 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.
- [22] Jobin C. Human intestinal microbiota and colorectal cancer: Moving beyond associative studies [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6):1475–1478.
- [23] Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16393.
- [24] Ahn J, Sinha R, Pei Z, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105 (24):1907–1911.
- [25] Kostic A D, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2):207–215.
- [26] Keku T O, McCoy A N, Azcarate-Peril A M. *Fusobacterium* spp. and colorectal cancer: cause or consequence [J]. *Trends Microbiol*, 2013, 21(10):506–508.
- [27] Kostic A D, Gevers D, Pedamallu C S, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma[J]. *Genome Res*, 2012, 22(2):292–298.
- [28] Ma C T, Luo H S, Gao F, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the progression of colorectal cancer by interacting with E-cadherin[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2):2606–2612.
- [29] Mima K, Cao Y, Chan A T, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue according to tumor location[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(11):e200.
- [30] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. *Immunity*, 2015, 42(2):344–355.
- [31] Prorok Hamon M, Friswell M K, Alswied A, et al. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 761–770.
- [32] Cuevas Ramos G, Petit C R, Marcq I, et al. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25):11537–11542.
- [33] Taieb F, Petit C, Nougayrède J P, et al. The Enterobacterial Genotoxins: Cytolethal Distending Toxin and Colibactin [J]. *EcoSal Plus*, 2016, 7(1):1–21.
- [34] Ge Z, Schauer D B, Fox J G. In vivo virulence properties of bacterial cytolethal-distending toxin [J]. *Cell Microbiol*, 2008, 10(8):1599–1607.
- [35] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2):103–113.
- [36] Sears C L, Geis A L, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: From symbiont to colon carcinogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10):4166–4172.
- [37] Dutilh B E, Backus L, van Hijum S A, et al. Screening metatranscriptomes for toxin genes as functional drivers of human colorectal cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(1):85–99.
- [38] Belcheva A, Irrazabal T, Martin A. Gut microbial metabolism and colon cancer: Can manipulations of the microbiota be useful in the management of gastrointestinal health[J]. *Bioessays*, 2015, 37(4):403–412.
- [39] Scatena R, Bottoni P, Giardina B. Mitochondria, PPARs, and cancer: Is receptor-independent action of PPAR agonists a key[J]. *PPAR Res*, 2008, 2008:256251.
- [40] Vander Heiden M G. Targeting cell metabolism in cancer patients[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(31):31.
- [41] O'Neill A M, Burrington C M, Gillaspie E A, et al. High-fat western diet-induced obesity contributes to increased tumor growth in mouse models of human colon can-

- cer[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(12):1325–1334.
- [42] Centuori S M, Gomes C J, Trujillo J, et al. Deoxycholic acid mediates non-canonical EGFR-MAPK activation through the induction of calcium signaling in colon cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(7):663–670.
- [43] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers [J]. *Mutat Res*, 2005, 589(1):47–65.
- [44] Strauch E D, Bass B L, Rao J N, et al. NF- κ B regulates intestinal epithelial cell and bile salt-induced migration after injury[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(4):494–501.
- [45] Byrne A M, Foran E, Sharma R, et al. Bile acids modulate the golgi membrane fission process via a protein kinase ceta and protein kinase D-dependent pathway in colonic epithelial cells[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(4):737–744.
- [46] Degirolamo C, Modica S, Palasciano G, et al. Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10):564–572.
- [47] Centuori S M, Martinez J D. Differential regulation of EGFR-MAPK signaling by deoxycholic acid (DCA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in colon cancer[J]. *Digestive&Disease Sciences*, 2014, 59(10):2367–2380.
- [48] Earnest D L, Holubec H, Wali R K, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(19):5071–5074.
- [49] Abdel-Latif M M, Inoue H, Reynolds J V. Opposing effects of bile acids deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on signal transduction pathways in oesophageal cancer cells[J]. *European Journal of Cancer Prevention the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation*, 2016;25(5):368–379.
- [50] Bernstein A M, Song M, Zhang X, et al. Processed and Unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: Analysis by tumor location and modification by time [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135959.
- [51] Krautkramer K A, Kreznar J H, Romano K A, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues [J]. *Mol Cell*, 2016, 64(5):982–992.
- [52] Belcheva A, Irrazabal T, Robertson S J, et al. Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells [J]. *Cell*, 2014, 158(2):288–299.
- [53] Augenlicht L H, Mariadason J M, Andrew W, et al. Short chain fatty acids and colon cancer[J]. *Journal of Nutrition*, 2003, 132(12):3804S–3808S.
- [54] Rodríguez-Cabezas M E, Gálvez J, Lorente M D, et al. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats [J]. *J Nutr*, 2002, 132(11):3263–3271.
- [55] Inan M S, Rasoulpour R J, Yin L, et al. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF- κ B activity in a human colonic epithelial cell line [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4):724–734.
- [56] Belkaid Y, Hand T W. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1):121–141.
- [57] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1366–1370.
- [58] Iida N, Dzutsev A, Stewart C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. *Science*. 2013, 342(6161):967–970.
- [59] Daillère R, Vézizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):931–943.
- [60] Vézizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079–1084.
- [61] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084–1089.
- [62] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3):548–563.e16.
- [63] Wallace B D, Wang H, Lane K T, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme [J]. *Science*, 2010, 330(6005):831–835.
- [64] Tanoue T, Morita S, Plichta D R, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741):600–605.
- [65] Bullman S, Pedamallu C S, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369):1443–1448.
- [66] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371):104–108.
- [67] Zitvogel L, Daillère R, Roberti M P, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(8):465–478.
- [68] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91–97.
- [69] D'Haens G R, Jobin C. Fecal microbial transplantation for diseases beyond recurrent *clostridium difficile* infection[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3):624–636.
- [70] McQuade J L, Daniel C R, Helmink B A, et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):e77–e91.
- [71] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17127–17143.