

DOI: 10.13376/j.cblls/2015159

文章编号: 1004-0374(2015)09-1155-05

人体微生物组的肿瘤诱导作用及机制的研究进展

王 琨, 崔博淼, 李 燕*, 肖丽英*

(四川大学华西口腔医院口腔疾病研究国家重点实验室, 成都 610041)

摘 要: 癌症已经成为威胁人类健康的第一杀手, 约 20% 的癌症病因与微生物存在直接联系。这些微生物除了传统意义上的病原菌、病毒、真菌外, 一向和我们和平共处的共生微生物组在细胞癌变的过程中也发挥了重要作用。阐明这些被称为人体第二基因组的口腔、肠道等微生物种群与癌症发生发展的潜在关系及微生物感染、微生物对前致癌物质的激活和对人体细胞信号转导的干扰等肿瘤诱导机制, 将可能为癌症的防治提供新的靶点和思路。现就人体微生物组的肿瘤诱导作用及机制的最新进展作一综述。

关键词: 微生物组; 肿瘤; 微生物感染

中图分类号: Q939; R730.231.3 **文献标志码:** A

Research progress on the tumor-inducing activity and mechanism of human microbiome

WANG Kun, CUI Bo-Miao, LI Yan*, XIAO Li-Ying*

(State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology,
Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Cancer has become “the first killer” to threaten human health. Up to 20% of all cases of cancer are associated with microbial infection. In addition to the common sense of pathogenic bacteria, viruses and fungi, however, human microbiome, which is called the second genome of human body and has long been thought to coexist peacefully with us, may play an important role in the process of carcinogenesis. The illumination of the potential relationship of oral and gut microbiome with cancer, and its mechanism of tumorigenesis, such as microbial infection, activation of procarcinogens and interference in human cell signaling, may provide the clues for seeking the new target and therapy of cancer. In this paper, we reviewed the latest progress of the activity and mechanism on tumorigenesis of human microbiome.

Key words: microbiome; tumor; microbial infection

人体与外界相通的腔道内及体表定植着数量庞大的微生物群落, 人体微生物组是指那些与人类共生和致病的所有微生物(原核微生物、病毒和真核微生物)及其遗传信息的总和^[1], 其基因数量高达人体基因组的 100 多倍。为了阐明人体微生物组与人类健康和疾病的关系, 美国国立卫生院(NIH)于 2007 年底宣布正式启动人类微生物组计划(human microbiome project, HMP), 旨在通过构建人体呼吸道、口腔、肠道、皮肤及阴道的微生物元基因组图谱, 将微生物组的结构变化与特定疾病建立联系。HMP 第一阶段的研究成果已相继发表于 *Nature*、*Science*、

Cell 等杂志上。第二阶段的研究仍在进行中, 将具体分析微生物群落在人体疾病发生发展过程中的作用。过去几年的研究显示, 定植于人体的微生物群落通过与宿主之间相互作用, 参与了人体健康的维持与多种疾病的发生。近年来, 大量研究发现, 微生物与肿瘤的不同发展阶段也存在着潜在联系。人

收稿日期: 2015-03-24; 修回日期: 2015-05-08

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划项目(2013SZ-0039); 国家自然科学基金面上项目(81172579)

*通信作者: E-mail: klobme@163.com(肖丽英), feifeiliyan@163.com(李燕); Tel: 028-85501232

体与其共生的微生物作为基因构成和代谢功能的混合体,人体所携带的微生物基因不同,所表达的微生物组成不同以及微生物与人体之间的相互作用不同,都将影响人体对疾病的耐受力。由此,肿瘤的发生除了与宿主本身基因缺陷有关外,微生物组也可能产生了极为重要的作用。大约 20% 的肿瘤病因与微生物感染直接关联^[2]。Kipanyula 等^[3]研究表明,人体微生物组可能在促癌、诱癌中发挥调节作用,也可能是肿瘤的真正病因。

1 肿瘤相关的微生物组

1.1 肿瘤相关微生物的分类

很多微生物(细菌、真菌、病毒及寄生虫)被认为与肿瘤的发生发展密切相关。为了更好地理解微生物组与肿瘤的相关关系,并促进微生物组肿瘤诱导机制的研究,Blaser^[2]将目前已被研究发现及即将被发现的肿瘤相关性微生物划分为 3 类。A 类微生物以宿主固有免疫细胞为攻击对象,引起机体免疫失调或免疫抑制,为其他微生物诱癌促癌创造条件,如人类 1 型嗜 T 淋巴细胞病毒能促成成人 T 细胞白血病或淋巴瘤;而 HIV 通过造成机体免疫缺陷来促进淋巴瘤以及 8 型人类乳头瘤病毒诱发的 Kaposi's 肉瘤的发生。B 类微生物通过与实体组织细胞,如上皮细胞、内皮细胞或间叶细胞之间相互作用,引发组织异常增生,进而诱导恶性肿瘤的发生,如 C 型肝炎病毒能够促进淋巴组织增生,诱发血液系统恶性肿瘤;幽门螺杆菌可诱导胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发生。C 类微生物可以在机体其他部位或远隔位点产生影响,如胃黏膜中微生物组成的改变,将影响食管内的微生物群落和酸性环境的改变,进而成为诱发食管癌的潜在致病因素;机体内的雌激素可作为许多肠道微生物的代谢基质并

参与肝肠循环,一旦其代谢紊乱,将会诱导乳腺、卵巢及子宫内膜等部位肿瘤的发生。

1.2 人体微生物组与肿瘤

在人体微生物组与肿瘤的相关性研究中,幽门螺杆菌感染是胃腺癌目前所知的最强危险因素^[4],该菌同时也是肝癌、食管癌、结直肠癌等的危险因素。幽门螺杆菌被世界卫生组织国际肿瘤研究机构首次列为了人体致癌菌种。此外,感染伤寒症后体内长期携带的伤寒杆菌可诱发胆囊癌^[5];聚酮合酶基因阳性的大肠杆菌可诱导结直肠癌的发生^[6],也与乳腺癌、膀胱癌、肾细胞癌等密切相关;口腔具核梭杆菌是结直肠癌、胰腺癌的“罪魁祸首”^[7-8];牙龈卟啉单胞菌被证实与口腔鳞癌、消化道癌或胰腺癌的发生关系密切^[9-10];肠杆菌属、拟杆菌属、肠球菌属细菌也是诱发全身多脏器癌症的凶手。表 1 中列出了多种细菌微生物与其引起的炎症相关性肿瘤^[3]。

1.2.1 口腔肿瘤的微生物组

口腔鳞状细胞癌是口腔最常见的恶性肿瘤,其患病率占口腔癌的 80% 以上^[11],口腔微生物组在口腔鳞癌发生中的作用日益凸显。宏基因组研究揭示,口腔鳞癌与非肿瘤组织的细菌构成差异明显^[10]:在口腔鳞癌组织浅面能够分离出包括链球菌属、葡萄球菌属、莫拉菌属、孪生菌属等多种细菌^[12],而在深部组织可有密执安棍状杆菌、黄色植物杆菌检出。这些差异细菌种属主要存在着糖分解和耐酸能力的不同。

Pushalkar 等^[13]采用 454 高通量测序技术检测 3 位口腔鳞癌患者的唾液微生物组,共鉴定出 8 个菌门,其中主要是梭杆菌门(45%)和拟杆菌门(25%),52 个菌属中包含了大约 860 个已知菌种和 1 077 个未分类菌群。此外,通过对 10 名口腔鳞癌

表1 微生物组引起的炎症相关性肿瘤^[3]

细菌微生物	肿瘤类型
芽孢杆菌	膀胱癌
拟杆菌	结直肠癌
肠杆菌	实体肿瘤、血癌
肠球菌	实体肿瘤
大肠杆菌	乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌、肾细胞癌、急性髓系白血病
具核梭杆菌	结直肠癌、胰腺癌
幽门螺杆菌	胃癌、肝癌、宫颈癌、食管癌、结肠癌、淋巴瘤
克雷伯杆菌	实体肿瘤
牙龈卟啉单胞菌	口腔癌、胰腺癌
假单胞菌	实体肿瘤、血癌

患者的肿瘤及其邻近黏膜组织的 20 个样本, 采用以 16S rRNA 为基础的变性梯度凝胶电泳和高通量测序技术相互验证的方法, Pushalkar 等^[12]发现了 80 个菌种分别来自 6 个菌门: 厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和 TM7, 其中肿瘤组织的优势菌种为链球菌口腔分类群 058、口腔消化链球菌、唾液链球菌、格氏链球菌、溶血孪生球菌、麻疹孪生球菌、懒惰约翰森菌和副血链球菌。这些优势菌群可能与口腔鳞癌密切相关, 而邻近正常组织以毗邻颗粒链菌为优势菌, 中间链球菌在两种样本中的检测率均达到 70%。口腔微生物组与远隔器官肿瘤的相关关系在一些前瞻性群组研究中已有报道。Farrell 等^[14]研究发现, 胰腺癌患者的唾液微生物结构与健康人存在明显差异, 其中 31 个菌种检出率较健康人群明显增加, 25 个菌种明显减少, 且长奈瑟菌和缓症链球菌在胰腺癌患者唾液微生物组中的比例较健康者显著降低。

1.2.2 肠道肿瘤的微生物组

肠道微生物组在维持宿主正常生理功能中发挥重要作用, 一旦其组成和功能发生变化, 将会导致肠道炎症, 甚至肿瘤的发生。在人体微生物组与肿瘤的相关性研究中, 以肠道微生物组 - 肠道肿瘤研究为先驱的项目已经取得了大量成果。

大量研究证据表明, 肠道微生物组与结直肠癌的发生密切相关。Wu 等^[15]通过对 19 名结直肠癌患者和 20 名正常人粪便微生物的 16S rRNA 的 V3 区进行焦磷酸测序, 发现两实验组的粪便微生物群落结构存在明显差异, 拟杆菌在结直肠癌患者粪便中检出率较健康人明显增加, 且与结直肠癌的严重程度呈正相关。此外, 包括潜在致病微生物梭菌属和弯曲菌属的 16 个菌属在结直肠癌患者中的数量显著高于健康人, 他们推断潜在致病菌群数量的增加和产丁酸菌群比例的下降可能是结直肠癌患者粪便微生物群落构成的主要特点。Kostic 等^[7]结合宏基因组测序和细菌 16S rRNA 测序研究发现, 与癌旁正常黏膜组织相比, 9 例结直肠癌组织中的微生物组成存在明显差异, 其中梭杆菌属的检出率明显增高, 尤其以具核梭杆菌、死亡梭杆菌和坏死梭杆菌数量最多, 而拟杆菌门和厚壁菌门的含量明显降低, 提示梭杆菌属在肿瘤微环境中较其他菌群具有更强的生存优势, 且可能在结直肠癌的发生过程中发挥重要作用。

1.2.3 其他肿瘤的微生物组

腹膜假黏液瘤是以腹膜黏液分泌细胞远处播散

为主要特点的恶性肿瘤, 具有较高的发病率和死亡率。Gilbreath 等^[16]对 11 名腹膜假黏液瘤患者的肿瘤和黏蛋白组织中的细菌进行测序, 发现所有肿瘤患者的细菌群落组成高度保守, 其中的优势菌门为变形菌门、放线菌门、厚壁菌门和拟杆菌门; 通过对 8 个患者的肿瘤组织分离培养, 得到 11 个不同菌株, 并运用临床试验证明针对这些细菌的抗生素治疗可以增加腹膜假黏液瘤患者的生存率。这些细菌或许可以直接利用黏蛋白或者影响黏蛋白的分泌, 但细菌在致癌过程中对黏蛋白产生的刺激作用尚不明确。

乳腺癌是女性死亡的第二大原因, 尽管饮食、年龄和遗传倾向是其主要危险因素, 但大部分乳腺癌患者的病因仍不明确。为探究微生物在其发生发展中的潜在作用, Xuan 等^[17]借助于新一代的高通量测序技术, 发现耐辐射甲基杆菌在肿瘤组织的检出率明显增高; 同时, 他们还发现肿瘤组织中抗菌反应基因的表达水平较正常组织明显降低, 并推断乳腺癌的发生与微生态失调密切相关。

1.3 微生物组诱导肿瘤的动物实验研究

微生物组诱导肿瘤的推断进一步在动物模型中得到了验证。Rakoff-Nahoum 和 Medzhitov^[18]研究发现, 在 $Apc^{Min/+}$ 自发性肠道肿瘤小鼠模型和经氧化偶氮甲烷 (AOM) 处理的小鼠中, 肠道固有微生物对癌症的发生发挥了必不可少的调节作用, 且 Toll 样受体信号传递衔接蛋白 MYD88 也参与促进癌症的发展。Arthur 等^[19]证实, 经 AOM 处理获得的易感性结肠炎 $Il10^{-/-}$ 小鼠模型的肠道微生物群落发生了改变, 共生大肠杆菌可通过基因组中聚酮合酶基因 (*pks*) 编码的基因毒性岛来增强肿瘤的侵袭性, 并且患有炎症性肠病和结直肠癌的患者较正常者也表现出更高的聚酮合酶基因阳性的大肠杆菌检出率, 这意味着这种检出异常的细菌可能会促进肿瘤的生长。

2 人体微生物组肿瘤诱导机制的研究

2.1 微生物感染与炎性肿瘤

肿瘤的发生是细胞内部与外部之间多重相互作用的结果, 而炎症则能够通过诱导基因组突变、异常性组织修复和增生反应等过程来引发肿瘤。其中, 感染因素逐渐被认为是诱发炎性肿瘤的主要致癌因素。在很多病例中, 宿主对病原菌感染所产生的炎症反应将微生物与癌症的发生联系起来。大量研究表明, 某些细菌可通过引发慢性感染或产生细胞毒

素,造成DNA损伤,进而干扰细胞周期,改变细胞生长速度^[20],导致细胞生长失控。免疫系统是抵御肿瘤发生的重要防线,而某些细菌感染能够逃离免疫系统,或通过刺激免疫反应造成氧自由基、一氧化氮、4-羟基壬烯醛、基质金属蛋白酶等毒力因子释放的致癌诱变效应,促进肿瘤的发生^[21]。

此外,在某些病例里,癌症的发生发展与“无菌”性炎症相关,虽然这类炎症与感染性病因无直接关系,并被认为由不受控制的慢性炎症刺激和组织损伤所引发,进而导致慢性炎性环境发生恶性转化。然而,即使在这些情况下,共生菌群或者病原菌仍被认为在癌症的发生发展中发挥着重要调节作用^[22]。

2.2 微生物对前致癌物质的激活作用

大多数已知的化学致癌物质需要经过一系列代谢反应,与细胞内大分子相互作用,才能对人体产生致癌作用。除了需要异生代谢酶的活化,某些细菌也参与了这一激活反应,如尽管酒精被认为是上消化道肿瘤的重要危险因素,但被证实并不具有致癌作用。动物实验证明其一级代谢产物乙醛能产生DNA交联、染色体畸变、细胞异常增生等强烈致畸致癌效应,而乙醛主要经人体口腔上皮内的乙醇脱氢酶(ADH)催化产生^[23]。大量研究证据表明,口腔微生物菌群,如链球菌等革兰阳性菌及酵母菌在转化乙醇的过程中也发挥了重要作用^[23]。Muto等^[24]研究发现,作为人体共生菌群的奈瑟菌具有高水平的ADH活性,并可将乙醇转化生成大量的乙醛。此外,微生物的致癌机制还可能涉及亚硝化作用。某些细菌,如脆弱拟杆菌可增加异环式芳香胺的诱变^[25],大肠杆菌可催化亚硝酸盐的前体、胺类、酰胺类等生成强致癌物质—亚硝基化合物^[26]。

2.3 微生物对人体细胞信号转导的干扰作用

微生物本身及其代谢产物,包括内毒素、胶原酶、蛋白酶、纤维蛋白溶酶、硫化氢、氨气和脂肪酸等,对宿主细胞均有毒性作用,可以直接诱发细胞癌变,或者间接改变细胞的信号转导通路,促进肿瘤的发生^[27]。Lax和Thomas^[28]发现,作为有丝分裂原的多杀巴斯德菌毒素和大肠杆菌细胞毒性坏死因子能够激活RHO家族的信号转导,导致环氧化酶-2的激活,抑制细胞凋亡,参与肿瘤发展的多个阶段。某些细菌还可通过激活有丝分裂原活化激酶MAPK通路和细胞周期蛋白D1诱导细胞增殖和DNA复制,增加基因突变,提高肿瘤的转移率和发病率;同时,病原菌感染引起的胞内累积效应,

可以通过调节Bcl-2家族蛋白的表达或灭活视网膜母细胞瘤蛋白pRb来抑制细胞凋亡,促进癌细胞的转化^[26]。近年来研究证实了人体结直肠癌中具核梭杆菌的高检出率^[10,29-30],发现具核梭杆菌可结合上皮细胞中的钙黏蛋白,并激活 β 链蛋白转导信号,促进上皮细胞的增殖,征募肿瘤浸润性髓样细胞,进而加速结直肠癌的生长。

3 小结

人体微生物组与肿瘤的发生发展密切相关,尽管目前对两者关系的研究已取得不少进展,但这些研究大部分仍局限于描述性研究和可能机制的猜想,未来关注对肿瘤相关微生物组测序结果的深入解析及动物实验的功能验证,将促进人们对微生物组致癌机制的全面认识,并为肿瘤的预防、早期诊断和生物治疗提供新的方法和理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res*, 2009, 19: 2317-23
- [2] Blaser MJ. Understanding microbe-induced cancers. *Cancer Prev Res*, 2008, 1: 15-20
- [3] Kipanyula MJ, Seke Etet PF, Vecchio L, et al. Signaling pathways bridging microbial-triggered inflammation and cancer. *Cell Signal*, 2013, 25: 403-16
- [4] Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am*, 2005, 89: 313-44
- [5] Shukla VK, Singh H, Pandey M, et al. Carcinoma of the gallbladder – is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 900-3
- [6] Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338: 120-3
- [7] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*, 2012, 22: 292-8
- [8] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 2013, 14: 195-206
- [9] Groeger S, Domann E, Gonzales JR, et al. B7-H1 and B7-DC receptors of oral squamous carcinoma cells are upregulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Immunobiology*, 2011, 216: 1302-10
- [10] Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol*, 2014, 29: 55-66

- [11] Kujan O, Glenn AM, Duxbury J, et al. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ*, 2005, 69: 255-65
- [12] Pushalkar S, Ji X, Li Y, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 144
- [13] Pushalkar S, Mane SP, Ji X, et al. Microbial diversity in saliva of oral squamous cell carcinoma. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 61: 269-77
- [14] Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 2012, 61: 582-8
- [15] Wu N, Yang X, Zhang R, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microb Ecol*, 2013, 66: 462-70
- [16] Gilbreath JJ, Semino-Mora C, Friedline CJ, et al. A core microbiome associated with the peritoneal tumors of *Pseudomyxoma peritonei*. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 105
- [17] Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One*, 2014, 9: e83744
- [18] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88. *Science*, 2007, 317: 124-7
- [19] Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338: 120-3
- [20] Littman AJ, White E, Jackson LA, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 1624-30
- [21] Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med*, 2006, 4: 14
- [22] Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*, 2013, 123: 700-11
- [23] Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol*, 2007, 43: 181-6
- [24] Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, et al. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*, 2000, 88: 342-50
- [25] Knasmüller S, Steinkellner H, Hirschl AM, et al. Impact of bacteria in dairy products and of the intestinal microflora on the genotoxic and carcinogenic effects of heterocyclic aromatic amines. *Mutat Res*, 2001, 480-481: 129-38
- [26] Shah AA, Mayank M, Mulla AF. Evolving role of bacteria in oral cancer. *Univer Res J Dent*, 2012, 2: 103-6
- [27] Lax AJ. Opinion: bacterial toxins and cancer - a case to answer. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3: 343-9
- [28] Lax AJ, Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol*, 2002, 10: 293-9
- [29] Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*, 2012, 22: 299-306
- [30] Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1971-8