

肠道菌群在消化系统肿瘤发生发展中的作用机制研究进展

方子怡, 叶国良

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.037

【中图分类号】 R37 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0967-04

肠道菌群在外部环境和机体的共同作用下保持稳定,对机体的吸收消化、营养代谢、炎症反应和免疫调节等均具有重要意义^[1]。近年来,随着二代、三代测序技术和生物芯片技术的迅猛发展,人类对肠道菌群在健康和疾病中的作用有了进一步的发现^[2]。许多研究显示,肠道菌群失衡是消化系统肿瘤发生、发展的关键驱动因素。本文拟对肠道菌群在消化系统肿瘤发生发展中的作用机制研究进展作一综述。

1 肠道菌群与消化系统肿瘤的发生发展

1.1 食管癌

食管癌有食管鳞癌与食管腺癌两种组织学类型。近年来,食管腺癌的发病人数迅速增加,胃食管反流病是食管腺癌的主要危险因素,其并发症 Barrett 食管被大多数学者认为是食管腺癌的癌前病变^[3]。

研究发现,与正常人相比,Barrett 食管患者的肠道菌群物种丰度增加,革兰阴性厌氧菌占比增多,拟杆菌、变形杆菌及梭状芽孢杆菌比正常人更多见^[3]。革兰阴性菌产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可影响食管下段括约肌的收缩功能,也可通过合成环氧合酶来延迟胃排空,促进反流性食管炎的发生,导致食管腺癌的发展^[4]。此外,Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)作为LPS的天然配体,在Barrett食管和食管腺癌患者的食道上皮中的表达增加。TLR4受体的激活触发与炎症相关的核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,诱导促炎因子的释放,同时提高一氧化氮合成酶和一氧化氮的水平,降低食管下段括约肌的紧张度,进而增加反流的风

险和胃排空的延迟,促进早期 Barrett 食管的形成^[4]。食管腺癌患者中肠道菌群的生物多样性下降,研究者富集到更多的乳酸杆菌、肠杆菌^[5]。令人意外地是,流行病学证据表明幽门螺杆菌丰度与食管腺癌的发生存在着相反的关系。分析表明,感染幽门螺杆菌的患者,其 Barrett 食管的患病率更低^[6]。还有研究发现,根除幽门螺杆菌后的患者,其患反流性食管炎的风险反而增加^[7]。这些矛盾的观点表明还需要更全面地了解肠道菌群在食管癌发展中的作用。

1.2 胃癌

幽门螺杆菌感染被认为是胃癌发生发展的最强危险因素,它可刺激免疫反应和炎症,调控多组信号通路,并诱导胃黏膜上皮萎缩、胃泌酸腺体的破坏和异型增生^[8]。大多数胃癌的发展过程是从慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-胃癌,而幽门螺杆菌是这进程的始作俑者^[9]。

幽门螺杆菌释放的细胞毒素相关蛋白和空泡毒素是关键毒力因子^[10]。相关研究表明,细胞毒素相关蛋白可通过多条通路促进胃癌的发生与发展,如细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、NF- κ B、Ras、酪氨酸蛋白激酶/信号转导子和转录活化子抑制剂(JAK/STAT3)、Wnt/ β -catenin等,并同时诱导经典抑癌基因P53发生突变,显著增加胃癌发生的风险^[11]。空泡毒素可直接引起细胞空泡化和细胞凋亡的发生^[12]。研究者发现,空泡毒素可通过上调Wnt/ β -catenin信号通路来促进胃癌血管内皮生长因子的表达^[13],也可通过PI3K/Akt信号通路抑制GSK3诱导的自噬并促进炎症反应的发生^[14]。这些研究都证实了幽门螺杆菌在胃癌的发生发展起到至关重要的作用。

不同研究者在对胃癌患者活检组织进行16s测序发现,与正常患者相比,胃癌患者的肠道菌群发生

基金项目: 宁波市科技计划项目(2021Z133)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(方子怡);宁波大学附属第一医院(方子怡、叶国良)

通信作者: 叶国良, Email: ndfyyl@126.com

了明显的变化,其中酸乳杆菌、肺炎克雷伯菌、硝化螺旋菌和毛螺菌的数量增加,卟啉单胞菌属、奈瑟菌属的数量下降,这些细菌都有特定功能来促进胃癌的发生^[15]。有研究发现乳酸杆菌产生的乳酸,可以作为肿瘤生长和血管生成的能量来源促进肿瘤的发展^[16]。硝化螺旋菌能促进硝酸盐的代谢,增加致癌物N-亚硝基化合物的产生,这是胃癌发生的重要危险因素^[17]。毛螺菌能促进胃肠炎症的发展,增加癌症的发生^[18]。与此同时,这些细菌分泌的致病因素如外膜蛋白、磷脂酶、BAK蛋白和镍结合蛋白等,能协助它们在胃道黏膜层定植,促进慢性胃炎进展,最终增加胃癌发生风险^[19]。

1.3 肝癌 肝癌是典型炎-癌转化类型肿瘤,发展规律常遵循肝炎-肝纤维化-肝硬化-肝癌的过程,越来越多的研究指出肠道菌群失调与这一过程密切相关^[20]。

肠-肝轴系统是肠道菌群通过多种机制参与肝癌发生发展的重要理论基础。肠-肝轴是指肠黏膜和肝脏通过门静脉循环相互调节,肠道菌群和肝脏的关系是通过代谢、免疫和神经内分泌等相互作用来调节和稳定的^[21]。当肠道菌群失衡,革兰阴性杆菌大量繁殖产生的内毒素能引起一系列炎症反应,直接损伤肝脏细胞。同时,革兰阴性细菌细胞壁的LPS与肝Kupffer细胞表面的TLR4受体结合来激活Kupffer细胞,分泌一系列促炎细胞因子如白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)促进肝炎、肝纤维化和肝癌的发生^[22]。

正常人体肠道内的胆汁酸能抑制肠道细菌的过度生长和移位。研究者发现在慢性肝病及肝癌的小鼠动物模型中,肠道菌群发生失衡,梭菌属比例明显升高,这些细菌能促进初级胆汁酸7- α 脱羟基化,生成大量次级胆汁酸。而次级胆汁酸在肝癌的生成中起到了关键的作用,它能同细菌细胞壁的脂多糖一起,激活肝星状细胞,分泌大量的细胞外基质蛋白质来促进肝纤维化的发生,并通过前列腺素E2介导的抗肿瘤免疫抑制,促进肝癌的发生发展^[23]。

1.4 胰腺癌 研究证明,肠道菌群也参与了胰腺癌的发生、发展,并可能影响它的治疗效果。肠道菌群可以将胃肠道中的多糖降解为单糖和短链脂肪酸,作为短链脂肪酸的主导代谢物之一,丁酸盐在维持肠道健康方面起着关键作用。它不仅是结肠上皮细胞的主要能量来源,也是肠道菌群的重要抗炎代谢

产物^[24]。丁酸盐通过下调整合素 β 4来抑制PC细胞的侵袭和转移,通过降低端粒酶活性及调节Bcl-2、bax的水平来诱导胰腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,从而抑制胰腺癌细胞增长^[25]。大部分胰腺癌患者存在KRAS基因的突变,它可能是促进胰腺癌发生的重要因素^[26]。有研究指出,肠道中革兰阴性菌产生的LPS会促进炎症反应,驱动KRAS的活化。它与宿主Toll样受体特异性结合,激活促炎细胞的募集和细胞因子的分泌增加,从而导致全身炎症和肿瘤发生^[27]。

1.5 结肠癌 结肠癌发生发展涉及多种机制、多个基因及多条通路。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群与结直肠癌的发生发展密不可分^[28]。肠道菌群及其代谢产物参与了肠道的慢性炎症、免疫反应、肠上皮细胞的受损与不典型增生,并最终导致结直肠癌发生^[29]。肠道菌群的失调会引起肠道屏障受损,促进菌群移位和内毒素侵袭肠道黏膜,分泌各种促炎因子与细胞因子,激活Wnt、TGF- β 、NF- κ B、STAT3、MAPK等一系列信号通路,促进肠道慢性炎症反应和肠上皮不典型增生,最终导致肿瘤的生成^[30]。

具核梭杆菌是目前结直肠癌致病菌中的研究热点,具核梭杆菌分泌的黏附素FadA是其关键毒力因子,FadA通过结合钙黏蛋白激活 β -catenin信号通路来促进炎症反应和肿瘤生成,并可诱导NF- κ B、c-Myc、细胞周期蛋白D1的激活,促进肿瘤生长^[31]。另一重要的毒力蛋白Fap2,可通过与T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)共抑制受体结合,抑制T细胞和NK细胞等免疫细胞功能,介导肿瘤免疫逃逸^[32]。此外,脆弱拟杆菌通过产生活性氮氧化物、亚硝酸盐等多种有毒代谢产物,导致肠道上皮细胞的DNA损伤,增加结直肠癌的发生率^[33]。而乳酸杆菌和双歧杆菌可通过激活半胱天冬酶(caspases)、上调促凋亡蛋白Bax和下调抗凋亡蛋白Bcl-2,促进肿瘤细胞的凋亡^[34]。

短链脂肪酸是由肠道菌群降解食物产生,它可通过肠上皮细胞进入宿主体内,参与一系列免疫应答反应。研究证实短链脂肪酸具有抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、激活免疫细胞功能,如维持T细胞稳态,促进树突细胞、巨噬细胞分泌抗炎因子,抑制肿瘤的生成^[35]。相反一些细菌代谢物如次级胆酸却具有潜在的致癌作用,它可以诱导上皮细胞DNA损伤,诱发氧化应激,激活NF- κ B信号通路,促进炎症

因子的产生,诱导炎症反应,导致慢性肠道炎症的发生,促进肠道肿瘤的生长^[36]。

研究者通过菌群测序分析,发现结直肠癌患者肠道菌群中致病菌,如梭杆菌、拟杆菌、肠球菌等菌群丰度增加,而益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等丰度降低^[37]。这些肠道菌群的显著改变,为结直肠癌的诊断提供了新的生物标志物。

2 总结与展望

肠道菌群对消化系统肿瘤的作用是多方面的,它通过调节人体新陈代谢,炎症反应和免疫应答来影响消化系统肿瘤的发生、发展,还可以分泌各种毒素及代谢产物来影响肿瘤的治疗效果。在临床应用上,它不仅可以作为癌症诊断、预后的生物标志物,也能为肿瘤的治疗提供新的策略方案。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 林璋,祖先鹏,谢海胜,等.肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展[J].药学报,2016,51(6):843-852.
- [2] KULESHOV V, JIANG C, ZHOU W Y, et al. Synthetic long-read sequencing reveals intraspecies diversity in the human microbiome[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(1): 64-69.
- [3] YANG L Y, LU X H, NOSSA C W, et al. Inflammation and intestinal Metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome[J]. Gastroenterology, 2009, 137(2): 588-597.
- [4] YANG L, FRANCOIS F, PEI Z. Molecular pathways: Pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(8): 2138-2144.
- [5] ELLIOTT D R F, WALKER A W, O'DONOVAN M, et al. A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: A case-control study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(1): 32-42.
- [6] EROSS B, FARKAS N, VINCZE A, et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review[J]. Helicobacter, 2018, 23(4): e12504.
- [7] IJIMA K, KOIKE T, SHIMOSEGAWA T. Reflux esophagitis triggered after Helicobacter pylori eradication: A noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese[J]. Front Microbiol, 2015, 6: 566.
- [8] SMYTHE C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet (London, England), 2020, 396(10251):635-648.
- [9] PARK Y H, KIM N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer[J]. J Cancer Prev, 2015, 20(1): 25-40.
- [10] KHATOON J, RAI R P, PRASAD K N. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(2): 147-158.
- [11] YONG X, TANG B, LI B S, et al. Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways[J]. Cell Commun Signal, 2015, 13: 30.
- [12] ANSARI S, YAMAOKA Y. Role of vacuolating cytotoxin A in Helicobacter pylori infection and its impact on gastric pathogenesis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(10): 987-996.
- [13] LIU N N, ZHOU N, CHAI N, et al. Helicobacter pylori promotes angiogenesis depending on Wnt/beta-catenin-mediated vascular endothelial growth factor via the cyclooxygenase-2 pathway in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 321.
- [14] LI N, TANG B, JIA Y P, et al. Helicobacter pylori CagA protein negatively regulates autophagy and promotes inflammatory response via c-Met-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 417.
- [15] DIAS-JACOME E, LIBANIO D, BORGES-CANHA M, et al. Gastric microbiota and carcinogenesis: The role of non-Helicobacter pylori bacteria-A systematic review[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(9): 530-540.
- [16] SONVEAUX P, COPETTI T, DE SAEDELEER C J, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33418.
- [17] WINTER S E, WINTER M G, XAVIER M N, et al. Host-derived nitrate boosts growth of E. coli in the inflamed gut[J]. Science, 2013, 339(6120): 708-711.
- [18] COSTANTINI L, MOLINARI R, FARINON B, et al. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2645.
- [19] DE WITTE C, SCHULZ C, SMET A, et al. Other Helicobacters and gastric microbiota[J]. Helicobacter, 2016, 21(Suppl 1): 62-68.
- [20] 辛海荣,李喜,孙瑞芳,等.原发性肝癌患者内毒素与肠道菌群变化的相关性研究[J].中华普通外科杂志,2019,34(8):686-688.
- [21] LI S P, HAN W F, HE Q C, et al. Relationship between intestinal microflora and hepatocellular cancer based on gut-liver axis theory[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 6533628.
- [22] 卢雨,王昊,巴乾.肠道菌群在肝癌发生发展及治疗中的作用研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2022,42(7):939-944.
- [23] LOO T M, KAMACHI F, WATANABE Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity[J]. Cancer Discov, 2017, 7(5): 522-538.
- [24] CANANI R B, COSTANZO M D, LEONE L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(12): 1519-1528.
- [25] 仓晓凤,万荣.肠道微生态与胰腺疾病[J].现代消化及介入诊疗, 2017,22(1):160-162.
- [26] DANILUK J, LIU Y, DENG D F, et al. An NF-κB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1519-1528.
- [27] LOGSDON C D, LU W Q. The significance of ras activity in pancreatic cancer initiation[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(3): 338-346.
- [28] FONG W, LI Q, YU J. Gut microbiota modulation: A novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer[J]. Oncogene,

- 2020, 39(26): 4925-4943.
- [29] 宋德心, 王伟东, 高瑞祺, 等. 肠道菌群在结肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(4): 527-536.
- [30] FUKATA M, ARDITI M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(3): 451-463.
- [31] RUBINSTEIN M R, WANG X W, LIU W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 195-206.
- [32] 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.
- [33] HWANG S, JO M, HONG J E, et al. Zerumbone suppresses enterotoxigenic Bacteroides fragilis infection-induced colonic inflammation through inhibition of NF- κ B[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4560.
- [34] NOWAK A, PALIWODA A, B? ASIAK J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(21): 3456-3467.
- [35] 卜子晨, 夏永军, 艾连中, 等. 益生菌中短链脂肪酸的合成途径及功能性研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(14): 286-291, 302.
- [36] 马天翼, 王锡山. 胆汁酸参与结肠炎症和结肠癌发生的研究进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2021, 10(2): 201-204.
- [37] 张宇坤, 张巍远, 王玉柳明, 等. 结肠癌和直肠癌患者肠道菌群构成差异分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(2): 81-86.

收稿日期: 2024-03-08

(本文编辑: 钟美春)

闭环麻醉药物输注系统在麻醉管理中的应用研究进展

刘诗琪, 卢波, 李哲

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.038

【中图分类号】 R614 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0970-04

闭环麻醉是一种集成了监测和控制功能的先进麻醉技术,旨在实现对患者机械通气、麻醉深度、药物输注、体温监测等围手术期方面的实时监测和调节,以提高麻醉的安全性和有效性^[1]。其中,闭环麻醉药物输注系统是其重要组成部分。将闭环概念整合到围手术期中有重大意义。本文拟对闭环麻醉药物输注系统在临床麻醉管理中的应用与研究进展进行综述。

1 闭环系统的组成及原理

闭环系统是一种自动控制系统,通常由传感器、控制器、效应器和反馈信号组成,通过实时监测反馈信息并根据这些信息调整输出,以维持系统内部稳定性和实现特定的目标。(1)传感器用于采集系统的输入信息,包括环境参数、物理变量或其他关键数据,并将这些信息转换为电信号或数字信号,以便控

制器进行处理。在闭环麻醉系统中,传感器将输入值发送到控制器。(2)控制器负责接收传感器采集到的数据,并根据预设的算法和逻辑进行决策和控制。控制器分析输入数据,生成相应的控制信号,并发送给效应器来调节系统的输出。在闭环麻醉系统中,控制器读取并纠正输入和输出之间的错误。(3)效应器负责根据控制器发送的信号来产生相应的输出,以调节系统的行为。效应器可以是机械执行装置、电动执行元件或其他类型的设备,用于改变系统的状态或执行特定的操作。(4)反馈信号是闭环系统中至关重要的环节,通过将系统的实际输出信息反馈给控制器,使系统能够及时调整输入以使输出接近预期目标。反馈信号可以帮助控制器识别系统误差并采取纠正措施,以确保系统稳定性和准确性。

2 闭环麻醉药物输注系统在麻醉中的应用

2.1 镇静管理 20世纪80年代末期,麻醉学界便开展了关于将处理后的脑电图(EEG)数据与静脉麻醉药物输送进行闭环管理的初步研究^[2-3]。随着脑电

基金项目: 宁波市医学重点学科(2022-B10)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(刘诗琪、卢波);宁波市第二医院(卢波、李哲)

通信作者: 卢波, Email: nblbmz@hotmail.com