

# Research Progress on Tumor Resistance and Intestinal Microflora

Hongmei Yu, Yuanhada He, Jian Yu, Lei Li, Hongxin Yang\*

Department of Cell Biology, Basical Medical Institute of Inner Mongolia Medical University,  
Hohhot Inner Mongolia  
Email: \*hongxinydiy@sina.com

Received: Jun. 20<sup>th</sup>, 2018; accepted: Jul. 8<sup>th</sup>, 2018; published: Jul. 16<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Cancer is one of the most difficult diseases in the world. As a complex disease, the tumor seriously affects the body's immune system, material metabolism and other physiological functions. At present, the treatment of clinical tumors is chemical therapy, biotherapy, immunotherapy and so on. However, drug resistance often occurs in clinical treatment, which is an urgent problem to be solved in clinical. The homeostasis of intestinal flora is known as the organ of the human body. The homeostasis of intestinal flora plays an important role in the organism's life activities. It has important physiological significance in promoting the digestion and absorption of the host nutrient, maintaining the normal physiological function of the intestine, regulating the immunity of the body and antagonizing the colonization of the pathogenic microorganism. Studies have shown that the imbalance of intestinal flora can cause many diseases, such as intestinal mucosal damage and intestinal inflammation. The mechanism of intestinal flora imbalance and drug resistance has attracted great attention from scholars.

## Keywords

Intestinal Microflora, Tumor, Drug Resistance

---

## 肠道菌群与肿瘤耐药的研究进展

于红梅, 何源哈达, 于建, 李磊, 杨宏新\*

内蒙古医科大学基础医学院细胞生物学教研室, 内蒙古 呼和浩特  
Email: \*hongxinydiy@sina.com

收稿日期: 2018年6月20日; 录用日期: 2018年7月8日; 发布日期: 2018年7月16日

\*通讯作者。

## 摘要

肿瘤是全球最难治疗的疾病之一，作为一种复杂的疾病，肿瘤严重影响机体免疫系统，物质代谢等生理功能。目前在临床上肿瘤的治疗有化学疗法，生物疗法，免疫疗法等，但使用这些治疗方法在临床上常常会出现耐药性，这是临床上亟待解决的问题之一。肠道菌群稳态时被称为人体的器官，肠道菌群稳态在机体生命活动中发挥着重要的作用，在促进宿主营养物质消化吸收、维持肠道正常生理功能、调节机体免疫以及拮抗病原微生物定植等方面有重要的生理意义。已有研究表明，肠道菌群的失调能够引起多种疾病，如肠黏膜受损，肠道炎症反应。肠道菌群失调与肿瘤耐药的机理已引起学者高度重视。

## 关键词

肠道菌群，肿瘤，耐药

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肠道菌群是人消化系统的重要组成部分，在人体正常肠道菌群稳定的情况下，肠道菌群具有维持内环境稳态，促进消化吸收，保护消化道黏膜，调节物质代谢，提高免疫系统的功能。人体肠道菌群主要由9门菌构成，细菌总数量超过了10<sup>14</sup>个，是人体细胞总数的10倍左右[1]。肠道菌群不仅数量多，而且与肿瘤有关的菌属也很多，目前与肠道肿瘤有关菌株主要有脆弱拟杆菌、多酸拟杆菌、柠檬酸杆菌、肝螺杆菌、牛链球菌、败血梭菌、丁酸梭菌、大肠埃希菌等[2]。这些菌群的紊乱与肠道肿瘤的发生密切相关，现有研究表明肠道菌群失调会引起多种疾病，如上呼吸道疾病，如生殖道感染和其他组织器官的急慢性炎症，还可导致I型糖尿病的发生。肠道菌群还可造成机体肥胖，研究表明，肥胖症患者肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门都比正常人的偏低。此外，还有研究显示肠道菌群失调还可引起自闭症。肠道菌群失调与肿瘤的发生也存在着密切关系，肠道菌群失调可以大量转移进入周围临近器官甚至可通过血液进入到比较远的器官，如肠道菌群可以转移进入肝脏，激活免疫系统，使肝细胞坏死凋亡，形成纤维化严重造成肝硬化甚至发展成为肝癌。最近国内外研究发现，肠道菌群在正常的情况下会抑制肠道肿瘤的生长，延缓肿瘤灶的恶化和转移，减缓病情的恶化。而肠道菌群失调后则加快肿瘤的恶化、蔓延并转移[3]。

## 2. 肠道菌群与肿瘤耐药

近年来，我国青年大肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势[4]。恶性肿瘤严重危害人体健康，国内外学者迫切寻找恶性肿瘤的发病机制及治疗方法。恶性肿瘤的主要生物学特征为恶性增殖、侵袭和转移，在原发病灶当中的肿瘤细胞脱离原发病灶，穿过基底膜向周围浸润性生长，进一步穿过毛细血管和淋巴管，随着血液的流动，转移到其他的组织或者器官[5]。肿瘤的侵袭和转移是绝大多数患者死亡的原因。目前治疗恶性肿瘤的方法有很多种，例如化疗(化学疗法)，生物疗法，靶向治疗，免疫治疗法等，化疗也是某些肿瘤常用的方法之一，但在临床治疗上，恶性肿瘤细胞对化疗药物容易出现耐药性，使患者生存率降低[6]。因此肿瘤耐药是目前临床治疗上急需解决的难题。恶性肿瘤产生耐药的因素有很多，例如

miRNA 对多基因表达具有高效性和特异性,对靶基因的异常调控可能构成肿瘤的耐药机制,是肿瘤耐药性复杂调控的重要组成部分[7]。此外 DNA 甲基化是肿瘤细胞耐药性产生的重要机制。大量的数据显示,原发性和获得性肿瘤耐药的细胞大多伴随异常甲基化的 DNA 等[8]。

### 3. 肠道菌群的稳态与肿瘤及肿瘤耐药

在机体中,肠道微生物数量和种类很多,正常的肠道菌群可以保护肠道上皮,减少肠道炎症反应和肠道肿瘤的发生。例如,特异的肠道共生菌及代谢产物能够抑制肿瘤的发生,临床上可见用微生态干预调整肠道菌群来改善人类健康,如利用菌群迁移来治疗耐药艰难梭菌(*C. difficile*)的感染,抑制有害菌,促进有益菌从而达到治疗肠道菌群失调和肠道肿瘤甚至治疗肿瘤耐药的目的[9]。此外,益生菌能够改善肠道菌群失调,促进肠道菌群稳态,所以益生菌被称为是活的微生物,大量摄入益生菌能够降低大肠癌发生几率[10]。再如,植物乳杆菌能逆转结肠炎症状态下菌群结构的紊乱,炎症是结肠癌发生的危险因素,所以植物乳杆菌也是抑制肠道肿瘤的有效因素之一,益生菌可以保护肠道微生态菌群平衡,并维持肠道生理功能,防止癌变[11]。最近研究显示肠道菌群发酵的膳食纤维产生的一种短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)-丁酸,可诱导 treg 细胞扩增和炎性细胞因子的产生,促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖,减少肿瘤耐药,抑制结肠癌的发生[12]。肠道血清型的鼠伤寒沙门氏菌能在肿瘤中选择性的生长,并且使肿瘤细胞的 P 糖蛋白表达降低,沙门氏菌 III 分泌 SipA 调节 P-糖蛋白的浓度,研究结果显示通过构建沙门氏菌纳米颗粒模型可抑制肿瘤细胞的生长,通过抑制肿瘤细胞表达 P-糖蛋白来克服肿瘤多药耐药[13],也可增强其对肿瘤化疗药物的敏感性。此外,现有的化疗药物,如多柔比星,也可通过减少肿瘤细胞膜上的 P-糖蛋白,减少肿瘤耐药。

### 4. 肠道菌群失调与肿瘤及肿瘤耐药

肿瘤作为一种复杂的疾病,与机体生命活动,如免疫反应,物质代谢息息相关,并且往往伴随肠道菌群失调。肠道菌群失调对肿瘤的发生发展的作用主要通过这几种途径:①微生物直接与肿瘤接触,促进肿瘤的发生。②肿瘤周围存在着肠道菌群,通过导致机体免疫系统紊乱促进肿瘤快速生长。有学者预通过靶向渗透细胞的前体药物在肿瘤微环境中激活来根除多药耐药[14]。③致病性的大肠杆菌诱导巨噬细胞释放细胞因子 I 介导肠道肿瘤的迅速生长和扩散,甚至引起肿瘤耐药,此研究结果也是感染性相关肿瘤扩散的原因之一[15]。肠道菌群失调能够激活固有免疫系统,发挥作用的是 Toll 样受体(Toll-like receptor),它主要表达于某些免疫细胞,上皮细胞,成纤维细胞表面,与配体结合以后可通过接触蛋白传递信号,诱导炎症因子,生长素,细胞粘附分子,白介素等引起一系列炎症反应,促进肿瘤的发生甚至引起肿瘤耐药[16];微生物通过作用于机体物质代谢过程影响肿瘤细胞发生,此外,特定的菌群影响肿瘤的化疗效果,使肿瘤发生耐药[17]。肠道菌群可通过产生内毒素和影响能量代谢基因导致代谢综合征的发生。代谢综合征是人体氨基酸,糖类,蛋白质等物质代谢发生紊乱,引起糖尿病,高血压,心血管疾病和向心病肥胖为主的一种代谢疾病[18]。例如肠道末端的一种优势菌-多形拟杆菌(*Bacteroides the-taintaomicron*)的基因产物会影响其他共生菌的物质代谢,此菌若发生紊乱,不仅不能水解食物中未被消化的多糖,还会影响与胰岛素抵抗有关的 PPAR $\gamma$  受体[19]。此外,经研究表明,腺瘤中具核梭杆菌的数量也明显高于正常的组织,并且腺瘤有关的细胞因子基因(IL-10, TNF- $\alpha$ )表达也升高,与梭杆菌的数量成正比,这更进一步表明梭杆菌属能够促进肿瘤的发生[20]。肠道菌群失调导致化疗产生肿瘤耐药的研究发现,通过对大肠癌术后化疗后复发及不复发患者黏膜组织 DNA 的测序分析,结肠癌组织中存在大量梭杆菌属的 DNA,并发现在肿瘤复发患者中肠菌的具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)含量明显升高,此菌能够增加胶原酶-3 的产生,促进上皮细胞迁移,使肠道肿瘤细胞转移[21]。研究也发现,该菌通过诱

导癌细胞自噬而导致化疗耐药，从而引起大肠癌患者五年生存率降低。所以具核梭杆菌可通过一系列复杂的机制导致大肠癌细胞对化疗药物的抵抗，故检测大肠黏膜组织中的核梭杆菌浓度很有可能为预后和预警化疗耐药风险提供证据[22]。

## 5. 结语

恶性肿瘤的发生和转移与肠道菌群的失调有着密切的联系，肿瘤组织或者肿瘤微环境中的菌群数量远远高于正常的组织，细菌能够集中在肿瘤组织部位，肿瘤缺氧的微环境能够使厌氧菌大量繁殖和扩增，肠道菌群更进一步影响肿瘤恶化甚至造成肿瘤耐药。当然，对于肠道菌群的失调能够引起肿瘤的发生和肿瘤耐药机制，需要更深入的研究。目前大多数的肠道菌群与肿瘤的研究还停留在动物模型上，而动物肠道菌群和人消化系统中的菌群存在着很大的差异，有些治疗方法并没有应用于人体。综上所述，肠道菌群与肿瘤发生和肿瘤耐药关系密切，但相关作用机制尚需进一步深入研究。

## 6. 展望

在研究过程当中，人类科学家绘制出了肠道菌群图谱，利用图谱可以准确地定位致病菌，并能清楚地定量治病菌的浓度。从而达到治疗肿瘤的目的。同时研究表明，饮食能够调节人类肠道菌群。然而对于肠道菌群与抗肿瘤治疗之间的密切联系，尚需进行更深入的研究。如何研制出利用肠道菌群有效治疗肿瘤及肿瘤耐药的新型药物和临床方法是接下来最迫切的任务。

## 基金项目

内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(201702054)内蒙古自治区肿瘤生物治疗协同创新培育项目(2016zlx008)。

## 参考文献

- [1] 韩雨轩, 傅泉男, 丁社教, 等. 肠道菌群与肿瘤的防治[J]. 医学与哲学, 2015, 36(6B): 56-58.
- [2] 王生, 黄晓星, 余鹏飞, 等. 肠道菌群失调与结肠癌发生发展之间关系的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1045-1049.
- [3] 黄亚, 吴红艳. 肠道菌群与抗肿瘤治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(12): 1859-1861.
- [4] 姜艳芳, 魏志, 孙自勤. 中国青年大肠癌发病趋势分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(9): 982-987.
- [5] 伊日贵. 肿瘤侵袭转移机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 937-939.
- [6] 陈芳, 张雯. 肿瘤及肿瘤基质细胞释放的外泌体对肿瘤耐药产生的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(3): 432-436.
- [7] 林高阳, 徐克. MicroRNA 调控肿瘤耐药的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014(10): 741-749.
- [8] 司鑫鑫, 孙玉洁. DNA 甲基化异常与肿瘤耐药[J]. 遗传, 2014, 36(5): 411-419.
- [9] Wang, Y.L., Wang, B.H. and Wu, J.F. (2017) Modulation of Gut Microbiota in Pathological States. *Engineering*, 3, 83-89. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.013>
- [10] Zucchelli, M., Leif Torkvist, M.D., Francesca Bresso, M.D., et al. (2009) PepT1 Oligopeptide Transporter (*SLC15A1*) Gene Polymorphism in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15, 1562-1569. <https://doi.org/10.1002/ibd.20963>
- [11] Liu, Z., Qin, H., Yang, Z., et al. (2011) Randomised Clinical Trial: The Effects of Perioperative Probiotic Treatment on Barrier Function and Post-Operative Infectious Complications in Colorectal Cancer Surgery: A Double-Blind Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33, 50-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x>
- [12] 韩晓丹, 张俊伶, 樊赛军. 肠道菌群对肿瘤治疗的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(22): 1017-1020.
- [13] Mercadolubo, R., Zhang, Y., Zhao, L., et al. (2016) A *Salmonella* Nanoparticle Mimic Overcomes Multidrug Resistance in Tumours. *Nature Communications*, 7, Article number: 12225. <https://doi.org/10.1038/ncomms12225>

- [14] Wu, W., Luo, Y., Sun, C., *et al.* (2006) Targeting Cell-Impermeable Prodrug Activation to Tumor Microenvironment Eradicates Multiple Drug-Resistant Neoplasms. *Cancer Research*, **66**, 970-980. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2591>
- [15] Choi, H.J., Kim, J., Do, K.H., *et al.* (2013) Enteropathogenic *Escherichia coli*-Induced Macrophage Inhibitory Cytokine 1 Mediates Cancer Cell Survival: An *in Vitro* Implication of Infection-Linked Tumor Dissemination. *Oncogene*, **32**, 4960-4969. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.508>
- [16] Hee, L.S., Hu, L.L., Jose, G.N., *et al.* (2010) ERK Activation Drives Intestinal Tumorigenesis in *Apc*<sup>min/+</sup> Mice. *Nature Medicine*, **16**, 665. <https://doi.org/10.1038/nm.2143>
- [17] 薛越, 王青青. 肠道菌群与恶性肿瘤的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(1): 9-13.
- [18] Nakada, M., Nakada, S., Demuth, T., *et al.* (2007) Molecular Targets of Glioma Invasion. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **64**, 458-478. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6342-5>
- [19] 陈润泽, 解傲. 肠道稳态与代谢综合征[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1): 121-122.
- [20] Neish, A.S. (2009) Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*, **136**, 65-80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.080>
- [21] McCoy, A.N., Araújo-Prez, F., Azcrate-Peril, A., *et al.* (2013) *Fusobacterium*, Is Associated with Colorectal Adenomas. *PLoS ONE*, **8**, e53653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053653>
- [22] 于大中, 郭芳芳, 房静远, 等. 具核梭杆菌通过调节自噬促进大肠癌产生化疗抵抗[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12).

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [wjcr@hanspub.org](mailto:wjcr@hanspub.org)