



肠道微生物群在结直肠癌治疗中的作用和机制: 从基础到临床转化

赖杰好^{1,2}, 陈慧敏^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所, 上海200001

2. 上海交通大学医学院, 上海200025

* 联系人, E-mail: chenhuimin@renji.com

收稿日期: 2025-06-27; 接受日期: 2025-09-10; 网络版发表日期: 2026-02-13

国家自然科学基金(批准号: 82422011, 82372849)和上海交通大学医学院高峰学科—临床医学“研究型医师”(批准号: 20240806)资助

摘要 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 近年来在年轻人群中的发病率不断上升, 而耐药性的出现使治疗愈加复杂. 肠道微生物群因在炎症反应、代谢过程及免疫调控中的重要作用, 已成为影响CRC治疗的重要因素. 本综述主要探讨其作用机制及潜在应用价值. 肠道菌群及其代谢物可通过调节T细胞、巨噬细胞和髓源性抑制细胞等, 影响肿瘤免疫微环境, 从而调控治疗反应. 同时, 菌群参与化疗药物代谢和耐药机制, 不同菌群可能增强疗效或促进耐药; 部分代谢物还能减轻化疗毒副作用, 尤其是胃肠道损伤. 肠道菌群组成亦与放疗敏感性相关, 有害菌如具核梭杆菌促进放疗耐受, 而有益菌则增强疗效. 目前, 噬菌体疗法、益生菌、粪菌移植及中医药等多种微生物群干预手段在改善CRC治疗方面展现出潜力. 调控肠道微生物群作为辅助治疗策略前景广阔, 有望提升疗效并降低不良反应.

关键词 结直肠癌, 肠道微生物群, 免疫治疗, 化疗, 放疗, 精准医学

结直肠癌作为我国发病率第三位的恶性肿瘤, 其防治面临双重挑战: 持续上升的年轻化发病趋势与日益严峻的治疗耐药问题. 2022年, 据国家癌症中心统计, 我国结直肠癌新发病例达51.71万例, 且治疗上存在原发性耐药与获得性耐药问题, 导致治疗失败.

在这一背景下, 肠道微生物群作为“第二基因组”的调控作用为破解临床困境提供了新视角. 栖息于肠道的所有微生物群落合称为肠道微生物群, 这是一个由细菌、真菌、病毒、古细菌和寄生虫组成的微生态系统. 人类肠道中的微生物群种类可有数千种, 其中细

菌占据了核心地位^[1]. 新生儿早期便获得胃肠道定植的共生菌, 且共生菌在宿主的发育生长过程中与其一同进化^[2]. 近十年来, 微生物组在肿瘤治疗中的调控作用逐渐受到广泛重视. 越来越多的证据表明, 肠道微生物群作为肿瘤微环境的关键调控者, 显著影响着结直肠癌多种治疗方式的疗效(图1).

在免疫治疗中, 研究表明, 肠道微生物群通过影响免疫细胞功能、免疫抑制性微环境以及免疫屏障的完整性, 直接或间接调节免疫治疗的效果. 特定肠道菌群通过产生短链脂肪酸、胆汁酸等代谢产物, 促进免疫

引用格式: 赖杰好, 陈慧敏. 肠道微生物群在结直肠癌治疗中的作用和机制: 从基础到临床转化. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1699–1715

Lai J Y, Chen H M. The function and mechanisms of gut microbiota in the treatment of colorectal cancer: from fundamental to clinical application (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1699–1715, doi: [10.1360/SSV-2025-0114](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0114)

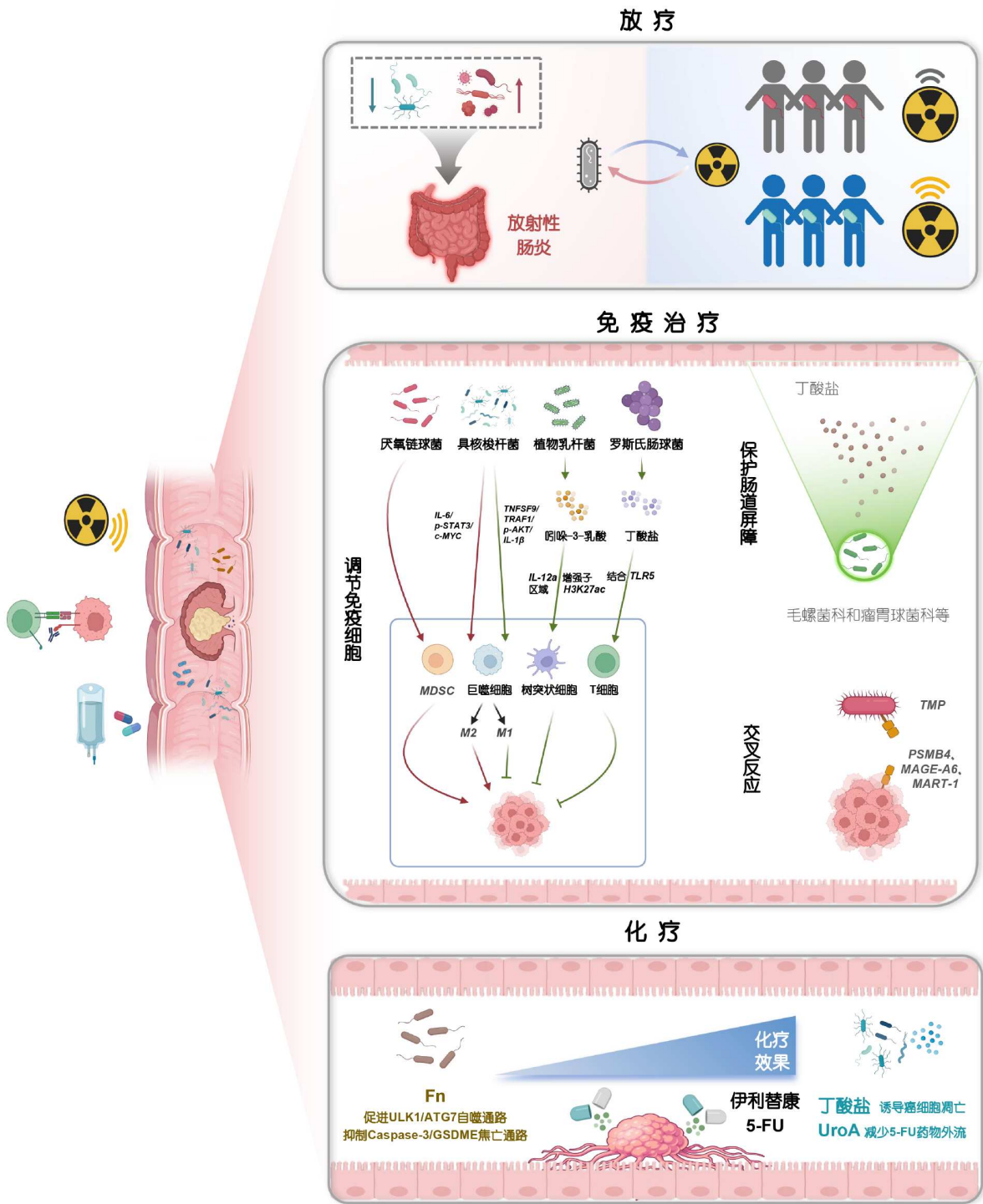


图 1 肠道微生物群在放疗、免疫治疗和化疗中的作用
Figure 1 The role of gut microbiota in radiotherapy, immunotherapy, and chemotherapy

细胞的激活并增强肿瘤免疫反应. 此外, 肠道微生物群通过与肿瘤免疫微环境中的MDSC、巨噬细胞及树突状细胞等的相互作用, 影响肿瘤的免疫逃逸. 肠道微生物群还能够维持肠道免疫屏障的功能, 改善免疫治疗

效果^[3].

在化疗领域, 首先, 肠道微生物群通过调节短链脂肪酸(如丁酸盐)的代谢, 提高化疗药物的疗效, 如伊立替康和5-氟尿嘧啶(5-FU). 此外, 肠道微生物代谢产物也能够影响化疗药物的代谢过程, 增强耐药癌细胞对化疗的敏感性. 其次, 部分肠道细菌(如具核梭杆菌和大肠杆菌)通过调节自噬通路、免疫微环境和细胞信号转导通路, 促进结直肠癌细胞的化疗耐药性. 最后, 肠道微生物群对化疗引起的副作用具有调节作用, 益生菌及其代谢物如丁酸盐能够有效缓解化疗相关的肠道毒性和免疫抑制反应.

放疗研究显示, 放疗通过高能辐射杀伤癌细胞, 但也会引起辐射毒性和不良副作用. 放疗对肠道微生物群的影响表现为微生物多样性下降、有益菌的减少和病原菌的丰度增加. 肠道微生物群的部分代谢产物可增强结直肠癌细胞对放疗的敏感, 然而某些肠道细菌如具核梭菌和普通拟杆菌可能导致放疗抗性. 放射性肠炎(RE)是放疗的常见副作用之一, 通过调节肠道菌群平衡, 如补充益生菌或使用菊粉凝胶等干预手段, 可缓解RE, 改善放疗效果.

临床转化方面, 粪菌移植(FMT)可逆转免疫治疗耐药, 益生菌/益生元组合能缓解化疗相关菌群失调及毒性, 而噬菌体疗法和中药复方则通过“菌群-免疫-代谢”轴提供创新干预策略. 这些发现说明, 肠道微生物群在肿瘤治疗反应的修饰中具有巨大的临床价值, 微生物制剂可以作为肿瘤化疗、放疗和免疫治疗的辅助剂以提高药物的安全性和效力.

本综述将系统解析肠道微生物群调控结直肠癌治疗效果的机制, 并探讨粪菌移植、噬菌体疗法等临床转化策略的循证依据, 旨在为开发基于菌群干预的辅助治疗提供理论框架, 最终改善结直肠癌患者的生存预后.

1 肠道微生物群对结直肠癌免疫治疗的影响

免疫治疗作为一种新兴治疗手段, 在癌症治疗中的作用至关重要. 免疫治疗通过激活或增强人体免疫系统来识别并攻击癌细胞. 免疫检查点阻断(ICB)疗法目前已经成为免疫治疗中备受瞩目的治疗方法, 尤其是针对程序性死亡受体1/L1(PD-1/L1)

或细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)的免疫检查点阻断方法, 通过阻断上述免疫检查点可以维持T细胞的活化和免疫耐受功能, 进而恢复细胞毒T细胞的抗肿瘤活性^[4]. 免疫检查点阻断疗法改善了多种癌症的预后, 包括结直肠癌. 然而, 大部分结直肠癌患者对免疫检查点阻断并不敏感, 或只表现出短期反应, 总体应答效果较差(仅为10%~30%)^[5]. 因此, 增强免疫治疗的疗效成为亟待解决的临床问题. 有研究分别将对αPD-1疗法有应答和无应答患者的粪便移植到抗生素清肠的小鼠体内, 发现肠道微生物群对免疫检查点阻断治疗的反应性有直接影响^[6]. 肠道微生物群对于维持肠道和全身的免疫稳态至关重要, 可以作为克服免疫检查点阻断疗法耐药性的有前途的靶标.

1.1 ICB的微生物依赖性

在癌症的免疫治疗中, 部分肠道菌群的抗原表位与结直肠癌相关抗原表位具有相似性, 肠道细菌会引发T细胞的交叉反应性免疫应答, 从而产生特异的抗肿瘤免疫反应, 提高免疫治疗效果. 研究表明, 肠球菌原噬菌体基因组表达的尾鞘蛋白(TMP)具有能与MHC-I相结合的抗原表位, 携带有该原噬菌体的小鼠能够在进行抗PD-1免疫治疗后产生TMP特异性的CD8⁺ T细胞反应, 而TMP与肿瘤抗原蛋白酶体β亚单位4(PSMB4)具有很高的相似性, 使得TMP特异性的CD8⁺ T细胞与PSMB4发生交叉反应^[7]. 另外许多研究也表明, 循环T细胞或肿瘤浸润T细胞可以同时识别MCH-I或MHC-II限制性的微生物抗原和肿瘤抗原, 能够产生交叉反应的肿瘤抗原MAGE-A6, MART-1等^[8,9]. 然而, 肠道微生物群抗原表位与肿瘤抗原表位产生交叉反应多见于黑色素瘤、非小细胞肺癌以及肾癌, 在结直肠癌中相关研究仍较少, 还需要更多临床和基础研究来填补空白.

1.2 肠道微生物群对免疫抑制性微环境的调控

越来越多的研究表明, 免疫细胞在结直肠癌的发生发展以及治疗效果中起到重要作用, 结直肠癌发生发展过程中产生的细胞免疫或免疫抑制可能是多种免疫细胞共同作用的结果, 其中包括髓系来源抑制性细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞以及T细胞等.

1.2.1 髓系来源抑制性细胞

髓系来源抑制性细胞(MDSC)与肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、肿瘤相关中性粒细胞(TAN)以及调节性树突状细胞共同构成髓系调节细胞^[10]。MDSC具有免疫抑制功能,可以帮助癌细胞逃避免疫系统监视并促进肿瘤发展。

肠道微生物群能够招募MDSC到结直肠癌肿瘤中,也可以直接激活瘤内MDSC。口腔微生物组成员厌氧链球菌激活了结直肠癌细胞中的整合素 $\alpha_2\beta_1$ -NF- κ B信号转导通路以诱导CXCL1的分泌,并将CXCR2⁺ MDSCs募集到肿瘤中,该细菌还能够分泌IyC₂₂直接激活瘤内MDSC的免疫抑制活性^[11]。

肠道微生物群可以作用于肠道上皮细胞,进而影响MDSC的分化和其在肿瘤中的浸润。产肠毒素脆弱拟杆菌产生的肠毒素BFT能够与IL-17一同作用于结肠上皮细胞,进而促进单核型MDSC的分化。单核型MDSC能够选择性地上调Arg1和NOS2,产生NO,并抑制T细胞增殖,从而减弱免疫治疗的效果^[12]。右侧结肠癌通常预后较差,有研究发现在癌前病变阶段,右侧结肠腺瘤中杯状细胞显著减少,黏液屏障受损,从而导致肠隐窝中生物膜形成,细菌入侵右侧结肠腺瘤,在细菌LPS和肽聚糖的诱导下,右侧结肠腺瘤中鉴定出独特的S100A11⁺上皮细胞群, S100A11表达在结直肠癌小鼠模型中使得MDSC增加但细胞毒性CD8⁺ T细胞减少,从而削弱了抗PD-1疗法的效果^[13]。

另外,针对肠道菌群的用药联合免疫治疗,可以减少MDSC的水平,促进结直肠癌患者的免疫治疗效果。在结直肠癌患者中,肠道细菌如野生型大肠杆菌能导致患者对吉西他滨的抗药性^[14]。Zhang等人^[15]的研究利用对透明质酸(HA)进行修饰的自跟踪纳米储库,向小鼠受细菌感染的结肠癌输送吉西他滨和环丙沙星,结果表明这种递药系统不仅能显著抑制细菌生长,还能有效地杀死癌细胞,同时减少MDSC水平,从而激活T细胞并增强免疫治疗效果。

1.2.2 吞噬细胞

吞噬细胞是指能够吞噬并消化外来物质(如细菌、死细胞、癌细胞、异物等)的细胞,主要包括单核/巨噬细胞、树突状细胞等。

巨噬细胞是体内最重要的吞噬细胞之一,主要存在于组织中,能够识别并吞噬癌细胞,但在肿瘤微环

境中, M1型巨噬细胞可以通过吞噬直接杀伤肿瘤细胞,还能够分泌细胞因子促进细胞免疫反应,但M2型巨噬细胞可以分泌免疫抑制性因子,促进肿瘤逃逸^[16,17]。肠道菌群通过与巨噬细胞相互作用,影响其激活状态,进而影响肿瘤免疫微环境。Chen等人^[18]的研究表明,具核梭杆菌以TLR4依赖性方式促进巨噬细胞M2极化,这与激活IL-6/p-STAT3/c-MYC信号通路相关,进而促进结直肠癌生长,以M2型巨噬细胞为主的肿瘤微环境抑制细胞免疫反应,减弱患者对免疫检查点阻断疗法的反应。具核梭杆菌产生并分泌的自诱导剂-2可以通过TNFSF9/TRAF1/p-AKT/IL-1 β 信号通路增强巨噬细胞的迁移性和M1极化,进而增强免疫治疗效果^[19]。巨噬细胞上表达的免疫检查点也正逐渐成为新的免疫治疗靶点,例如,基因消融PD-L1可增加体内PD-1⁺ TAM的吞噬作用,抑制结直肠癌肿瘤生长^[17]。CD47是癌细胞表面的一种免疫抑制分子,它通过与巨噬细胞表面的SIRP α 受体结合,抑制巨噬细胞的吞噬能力,在肿瘤进展过程中, SIRP α 在肿瘤相关巨噬细胞中的表达增加,导致对肿瘤细胞的吞噬作用受损^[20]。另外, ST2也成为新兴的免疫检查点,抑制IL-33介导的ST2⁺肿瘤相关巨噬细胞的募集或宿主缺乏ST2都能够以巨噬细胞依赖的方式抑制结直肠癌的生长^[21]。

树突状细胞是免疫系统中重要的抗原提呈细胞,它不仅能吞噬外来物质,还能够将吞噬的抗原处理后呈递给T细胞。在免疫逃逸过程中,结直肠癌可能通过抑制树突状细胞的功能来逃避免疫监视。肠道微生物群通过与树突状细胞相互作用,调节免疫反应,如植物乳杆菌L168及其代谢物吲哚-3-乳酸通过增强IL-12a增强子区域的H3K27ac结合来加速树突状细胞中IL-12a的产生,这有助于激发CD8⁺ T细胞对肿瘤的细胞免疫反应^[22]。树突状细胞疫苗是将肿瘤细胞相关抗原加载到患者外周血中分离出的树突状细胞上,再将这些经过肿瘤抗原处理的树突状细胞回输给患者,激发针对肿瘤细胞免疫反应的一种免疫治疗方法。树突状细胞和靶向肠道微生物群的佐剂的相互作用在开发新一代树突状疫苗中占据重要地位,靶向肠道微生物群的佐剂能够增强树突状疫苗在结直肠癌免疫治疗中的效果。有研究表明,一种新的植物来源佐剂Tubeimuse I(TBI)同时提高了树突状细胞疫苗的疗效并抑制了具核梭杆菌感染^[23]。来自分枝杆菌的Rv2299c联合肿瘤抗原负载树突状细胞疫苗接种通过抑制免疫抑制细

胞的产生和恢复效应细胞的数量来增强小鼠结肠癌模型中的抗肿瘤免疫力^[24]。仙台病毒颗粒刺激后的树突状细胞的条件培养基可以通过抑制Treg细胞来挽救CD4⁺CD25⁻效应T细胞的增殖, 促进肿瘤免疫反应^[25]。用T4噬菌体和肿瘤抗原激活骨髓源性树突状细胞后, 树突状细胞的分化标记表达得到增强, 同时T细胞产生IFN- γ 的能力也得到提高。这些激活的树突状细胞用于结肠癌小鼠的实验免疫治疗, 观察到显著的肿瘤生长延迟^[26]。

1.2.3 T细胞

T细胞根据功能特征分亚群可分为: 辅助T细胞(Th)、细胞毒性T细胞(CTL)以及调节性T细胞(Treg)^[27,28]。免疫治疗的重大突破便是阻断了肿瘤反应性T细胞上的免疫检查点分子, 促进T细胞活化, 杀死癌细胞。

越来越多的证据强调了肠道微生物群在免疫调节ICB治疗疗效中的关键作用, 肠道菌群能够直接作用于免疫细胞或组织细胞, 从而影响治疗效果。幽门螺杆菌感染患者活检标本的胃上皮细胞使其PD-L1表达升高, 幽门螺杆菌感染还导致ICOS-L表达降低, T细胞的共刺激信号减少, T细胞活化减少^[29]。具核梭菌作用于结直肠癌细胞, 激活STING信号诱导PD-L1表达, 并增加IFN- γ ⁺CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞的积累, 从而增强肿瘤对PD-L1阻断的敏感性^[30]。

肠道菌群不仅能够直接与免疫细胞相互作用, 还能通过自身衍生的代谢物调节免疫细胞的抗肿瘤反应。肠道菌群的代谢物可以被大致分为: 短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸、芳香族化合物、嘌呤类代谢物、有机酸类代谢物等。

短链脂肪酸是肠道菌群代谢最重要的产物之一, 代表物质有乙酸、丁酸等^[31]。研究表明, 结直肠癌瘤内具核梭菌产生丰富的丁酸, 进而抑制CD8⁺T细胞中的组蛋白脱乙酰3/8, 诱导Tbx21启动子H3K27乙酰化和表达, TBX21转录抑制PD-1, 减轻CD8⁺T细胞耗竭并促进效应功能^[32]。罗斯氏肠球菌也能够产生丁酸盐, 丁酸盐直接与CD8⁺T细胞上的Toll样受体5(TLR5)结合, 通过激活NF- κ B信号转导诱导其活性^[33]。

肠道微生物也可以对胆汁酸进行转化和代谢生成, Cong等人^[34]的研究发现, 结直肠癌患者的次级胆汁酸脱氧胆酸(DCA)浓度异常升高, CD8⁺T细胞效应功

能与DCA浓度以及细菌DCA生物合成基因的表达呈负相关。DCA通过靶向质膜Ca²⁺ATP酶来抑制活化T细胞的Ca²⁺核因子2信号转导, 从而抑制CD8⁺T细胞反应。

肠道微生物还能通过发酵氨基酸产生芳香族化合物, 如吲哚、吲哚-3-乙酸等, 对调节宿主的免疫系统都起着重要作用。有研究表明, 约氏乳杆菌与产孢梭菌合作生产吲哚-3-丙酸(IPA), CD8⁺T细胞的Tcf7超增强子区域的H3K27乙酰化, 高表达Tcf1, 进而调节CD8⁺T细胞的干性程序, 促进肿瘤微环境中Tpex的产生, 提高免疫检查点抑制剂治疗的反应性^[6]。肠道菌群代谢产生的芳香族化合物还可以影响Treg细胞的分化, 鸡肠球菌衍生的吲哚-3-羧酸(ICA)抑制吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)表达, 因此抑制肿瘤中犬尿氨酸(Kyn)的产生。ICA还与Kyn竞争芳烃受体(AHR)上的结合位点, 并拮抗Kyn与CD4⁺T细胞结合, 从而在体外抑制Treg分化^[35]。

肠道微生物群通过代谢食物中的嘌呤类物质能够产生嘌呤代谢物, 嘌呤代谢物在结直肠癌免疫治疗中的研究较少, 但Mager等人^[36]发现, 假长双歧杆菌产生的代谢物肌苷能够激活T细胞上的腺苷A_{2A}受体, 增加IFN- γ ⁻CD4⁻CD8⁺T细胞的肿瘤内浸润, 增强抗CTLA-4免疫治疗的效果。

另外, 通过肠道微生物的发酵作用也能够产生有机酸类代谢物, 如乳酸、丙酮酸等。Jiang等人^[37]的研究发现, 对免疫治疗无反应的转移性结直肠癌患者的具核梭杆菌丰度更高, 琥珀酸增加。具核梭杆菌衍生的琥珀酸抑制了cGAS-IFN- β 通路, 从而通过限制体内CD8⁺T细胞运输到肿瘤微环境, 导致了抗肿瘤反应减弱。

除上述提及的单个细菌及衍生代谢物对结直肠癌免疫治疗的影响外, 特定的肠道类型也可以影响免疫治疗效果。肠道类型是基于肠道微生物群的组成特征, 将人体肠道微生物的组成为几种主要类型, 目前的研究认为肠道类型主要包括以下三种: 拟杆菌型、厚壁菌型以及普雷沃氏菌型, 这些名称是根据肠道微生物群中主要的细菌来命名的。Zhu等人^[38]分析了来自多项研究的单细胞RNA测序数据, 并发现老年患者肿瘤微环境中耗竭型T细胞和细胞毒性T细胞标志物的明显上调, 研究者继续探究特定的肠道类型是否与年龄、免疫检查点阻断治疗的良好反应有关, 发现一种肠型的比例随着年龄的增长而增加, 因此称为肠型/衰

老型(E/AE)。E/AE患者对免疫检查点阻断治疗反应更敏感, E/AE主要富集了拟杆菌属、艾利斯氏菌属、反刍球菌属、偏拟杆菌属、瓦兹沃斯双硫菌、依克乳白酶阿德勒克氏菌、黏液分解阿克曼氏菌、粪肠球菌和双歧菌, 大多数这些提到的细菌已经被发现与对ICB治疗的反应增强有关。他们观察到, 在接受E/AE肠型患者来源的FMT+抗PD-1治疗的小鼠中, CD8⁺效应T细胞增加, Treg细胞的比例降低, 免疫检查点阻断治疗效果增强。

1.3 肠道微生物群与肠道免疫屏障的互作

肠道免疫屏障由多种免疫细胞、黏膜屏障、肠道上皮细胞以及肠道微生物群组成, 主要作用是防止有害病原体或毒素穿透肠道屏障, 维持肠道健康。

微生物群可以通过增强上皮细胞的紧密连接、恢复黏液分泌等方式来调节肠道屏障完整性。有研究表明, 1%燕麦β-葡聚糖干预的大鼠肠道屏障蛋白表达显著升高, 且增加了肠道中与丁酸盐生产相关的有益细菌的数量, 如毛螺菌科和瘤胃球菌科^[39], 丁酸盐能够增强肠道上皮细胞的紧密连接, 降低肠道通透性, 维持肠道屏障的完整性^[40]。丁酸盐属于微生物群的短链脂肪酸类代谢物, 这类代谢物是由肠道微生物代谢膳食纤维后产生的, 游离脂肪酸受体2(FFAR2)是一种短链脂肪酸受体, 研究表明, *Apc^{Min/+}Ffar2^{-/-}*小鼠肠道通透性增加, 与E-钙黏蛋白表达降低有关, 且增加肿瘤细菌载量^[41]。服用蝉灵膏也能减少肠道通透性, 蝉灵膏减少了肠上皮细胞连接蛋白Occludin, Claudin-1, ZO-1和E-cadherin的破坏, 恢复了杯状细胞的数量, 并保持了肠黏膜屏障的完整性, 同时也改善肠道生态失调, 且显著增加了*Akkermansia*细菌的丰度, 进一步促进了MUC-2蛋白的表达和黏蛋白分泌^[42]。

此外, 微生物群还能够调节肠道屏障中的免疫细胞进而影响免疫反应。在饲喂补充3% OBG的饮食的大鼠中, 上皮内和固有层淋巴细胞中T淋巴细胞所占百分比比较高^[39]。短链脂肪酸受体FFAR2的缺失促进CD8⁺ T细胞耗竭且过度激活树突状细胞, 从而促进小鼠结肠癌发生发展, 降低免疫治疗效果^[41]。

2 肠道微生物组在化疗中的作用

化疗是结直肠癌治疗的重要手段, 主要用于术前

新辅助治疗、术后辅助治疗、晚期或转移性结直肠癌的姑息治疗^[43]。结直肠癌的主要化疗方案有: 含氟尿嘧啶类方案、含伊利替康方案、三药联合方案等^[44,45]。化疗药物通过多种机制杀伤癌细胞, 主要作用靶点包括DNA、RNA、蛋白质合成以及细胞分裂过程, 具体机制包括影响DNA合成与复制^[46,47]、干扰DNA拓扑结构^[48,49]、阻碍有丝分裂^[50,51]以及诱导癌细胞凋亡^[52]。结直肠癌化疗的主要毒副作用有消化道反应(恶心、呕吐、腹泻等)^[53]、骨髓抑制(白细胞减少等)^[54]、神经毒性(周围神经病变等)^[55]、手足综合征等^[56]。

2.1 增强化疗敏感性的机制

肠道微生物群在结直肠癌化疗的治疗反应中起着重要作用。临床表现上对术前新辅助放化疗有反应的结直肠癌患者, 其肠道微生物群具有更高的微生物多样性和丰富度, 且有反应组的粪便微生物群富含产生丁酸盐的细菌, 并且乙酸、丁酸、异丁酸和己酸的水平明显高于无反应组患者^[57]。微生物群能够影响化疗药物的效应动力学以及代谢动力学。微生物短链脂肪酸代谢物中, 有研究表明丁酸盐能够增强多种化疗药物效果, 丁酸盐在三种结肠癌细胞系中均具有抗增殖作用, 使得细胞活力降低, P21, P53和β-catenin表达减少, 且能调节P-糖蛋白活性和BAX/BCL-2比率诱导细胞凋亡。丁酸盐和伊利替康联合治疗能够产生协同效应, 并且能降低IC₅₀所需的伊利替康浓度^[58]。单独使用5-FU处理时, HCT116细胞凋亡率为13%, 丁酸盐和5-FU联合处理后凋亡率提高至22%, 表明丁酸盐显著增强5-FU对结直肠癌细胞的化疗疗效^[59]。肠道微生物群代谢物也能够影响药物代谢过程, 肠道微生物代谢物尿素素S(UroA)及其结构类似物UAS03通过下调药物转运体(MDR1, BCRP, MRP2和MRP7)的表达和活性, 导致5-FU外流减少, 从而对耐5-FU癌细胞产生化疗增敏作用^[60]。

2.2 介导化疗耐药的通路

结直肠癌对药物的抗性是指癌细胞对化疗药物的敏感性降低, 导致药物治疗效果减弱或无效的现象。既往研究表明, 具核梭杆菌在引起化疗药物抗性中起到重要作用。自噬相关通路在具有大量具核梭杆菌的结直肠癌患者中富集和激活, 抑制癌细胞自噬能够增强

具核梭杆菌处理的结直肠癌细胞对5-FU和奥沙利铂的敏感性,具核梭杆菌通过协调TLR4-MYD88, miR18a*和miR4802以及ULK1/ATG7自噬网络,导致结直肠癌化疗耐药^[61].具核梭杆菌还可以调节Hippo通路并促进BCL2的表达,从而抑制化疗药物诱导的Caspase-3/GSDME焦亡相关通路并介导结直肠癌细胞化疗耐药^[62].除具核梭杆菌外,其他肠道细菌也能导致化疗药物抵抗.产大肠杆菌素的大肠杆菌(CoPEC)在结直肠癌肿瘤局部建立免疫原性较低的高甘油磷脂微环境,受感染癌细胞中脂滴的积累依赖于大肠杆菌素的产生,用酰基辅酶A合成酶抑制剂治疗后,CoPEC感染的癌细胞对化疗的敏感性得到恢复.在感染不产生大肠杆菌突变菌株的结肠癌细胞中也未观察到化疗耐药^[63].另外,AGS和MKN-74细胞的幽门螺杆菌感染促进了顺铂联合吉西他滨处理下癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,也增强了癌细胞凋亡抵抗和致瘤活性^[64].

2.3 化疗副作用的菌群干预

结直肠癌化疗的副作用较为明显,如肠道菌群失调、免疫抑制、肠道毒性等,肠道微生物在化疗相关副作用的调节中发挥重要作用.研究表明,益生菌给药可有效减少化疗引起的肠道菌群失调,服用益生菌可以显著增加因化疗而下降的肠道微生物多样性,还能够促进短链脂肪酸的产生^[65].化疗后的白细胞减少症可能与肠道菌群有关,在分析低白细胞组和正常白细胞组的肠道菌群差异后,筛选出*Escherichia-Shigella*, *Fusicatenibacter*和*Cetobacterium*等9种差异菌,肠道菌群可能为预测CRC患者化疗后骨髓抑制提供一种新方法^[66].另外,化疗可破坏肠道屏障功能,引起腹泻、肠道炎症等,而肠道微生物及其代谢物在调节肠道稳态和屏障完整性方面具有重要作用.口服丁酸盐补充剂可减少与5-FU给药相关的黏膜炎和肠道通透性^[67],使用乳酸菌属混合物通过减少 β -葡萄糖醛酸酶和ROS产生,显著缓解伊立替康诱导的腹泻,此外还保护肠道上皮免受微生物菌群失调和增殖性隐窝损伤^[68].

3 肠道微生物组在放疗中的作用

放射治疗是结直肠癌治疗的重要手段之一,尤其在直肠癌中应用广泛,主要通过高能X射线或粒子束

破坏癌细胞DNA,抑制其生长和增殖,同时尽量减少对周围正常组织的损害.放疗分为术前放疗、术后放疗、根治性放疗和姑息性放疗.尽管放疗可以一定程度上提高结直肠癌的治疗效果,但长期以来放疗的辐射毒性和放射敏感性一直是影响患者生活质量和发病率的重要问题.放疗可能导致的急性或晚期副作用有:胃肠道毒性(腹泻、腹痛、消化道出血等)、泌尿系统损伤(尿频、尿急、放射性膀胱炎等)、皮肤损伤(红斑、瘙痒等)、神经损伤(神经性盆腔疼痛等).

肠道微生物群与放疗之间存在相互作用,一方面,放射治疗影响肠道微生物群的丰度和 β 多样性,进而导致放射性肠炎^[69],另一方面,肠道微生物群能够影响放疗的效果并调节放疗的毒副作用^[70].

3.1 辐射敏感性的菌群调控

肠道微生物群对电离辐射高度敏感,电离辐射暴露导致患者微生物群多样性和丰富度降低,病原菌丰度增加(变形菌门、梭杆菌门、厚壁菌门),有益菌(粪杆菌门、双歧杆菌门、拟杆菌门)减少,发生肠道菌群失衡^[71,72].放疗诱导肠菌失衡的原因主要有两点:直接损伤,即辐射对快速增殖的肠上皮细胞具有细胞毒作用,肠道产生炎症反应,电离辐射导致肠道溃疡,使底层组织暴露于肠道细菌,免疫系统为了控制细菌易位而导致炎症反应加剧^[70];间接损伤,即辐射暴露会促进细胞内ROS的形成,并且可以破坏肠道微生物群的DNA和其他细胞结构,从而引发细菌菌群的变化^[73].

结直肠癌患者对放疗的效果与肠道微生物群密切相关,对放疗反应不佳的结直肠癌患者,其肿瘤组织中的病理细菌含量上升,促进结直肠癌肿瘤在小鼠中的异位形成并导致放疗抗性^[69],而在放疗反应良好的患者中,来自不同代谢途径(碳水化合物代谢、氨基酸代谢和硫代谢)的有益肠道细菌和基因显著富集^[74].某些肠道菌群及其代谢物可增强患者对放疗的敏感性,肠道菌群的短链脂肪酸类代谢物丁酸盐能够抑制三维结直肠癌类器官的增殖并增强结直肠癌类器官中辐射诱导的细胞死亡,且丁酸盐对正常组织有保护其免受辐射损伤的能力^[75].丁酸盐增强结直肠癌细胞死亡的可能机制有激活OR51E1/RALB信号转导,促进结直肠癌细胞的自噬,加速细胞死亡^[76].肠道菌群的其他代谢物如甲基乙二醛(MG)也能够增强放疗敏感性, MG通

过刺激ROS来增强直肠癌对放疗的反应, 同时MG通过增加DNA双链断裂来扩大放疗诱导的环磷酸鸟苷酸AMP合成酶刺激剂-干扰素基因途径的激活作用^[77]. 此外, 肠道微生物群也能够促进放疗抗性, 口服补充具核梭菌损害了放射治疗的细胞毒作用, 导致放疗抗性^[69], 普通拟杆菌介导的核苷酸生物合成与局部晚期直肠患者的术前新辅助放疗耐药相关, 普通拟杆菌将丰富的核苷酸释放到其周围环境中, 增加核苷酸的从头合成途径从而防止DNA损伤的过度积累, 导致患者对放疗抵抗^[72].

3.2 放射性肠炎的菌群干预策略

结直肠癌放疗虽然能够杀伤癌细胞, 但也会损伤治疗范围内的正常组织. 放疗常见的副反应是RE, RE是指腹部或盆腔因放疗导致的肠道损伤, 表现为炎症、溃疡、纤维化, 可影响大肠和小肠. 该疾病可分为急性放射性肠炎和慢性放射性肠炎, 发生RE的主要机制有上皮屏障受损、炎症因子释放、血管损伤以及肠道菌群失调^[78]. RE患者中, 肠道菌群失调主要表现为兼性厌氧菌增加和专性厌氧菌减少, 以及致病菌增加和有益菌减少^[79]. 有研究表明, 具核梭菌的积累会加重肠炎且破坏上皮完整性和肠道结构^[69], 嗜黏蛋白不动杆菌衍生的3-羟基丁酸酯(3HB)的粪便和血清浓度显著降低, 给结直肠癌小鼠管饲嗜黏蛋白不动杆菌, 增加了3HB的浓度, 进而下调GPR43和促炎性IL-6的表达, 改善辐射导致的肠道损伤^[80]. 调节肠道菌群平衡可以减少患者对放疗的副反应, Liu等人^[81]的研究使用结肠滞留的菊粉凝胶作为放射治疗中的辐射保护剂, 结果表明, 造血系统得到很好的保护, 口服菊粉凝胶增加了关键共生微生物的相对丰度, 包括毛螺菌科、阿克曼菌、布劳特氏菌, 肠道细胞中抗炎细胞因子IL-22和IL-10的分泌也增加.

4 肠道微生物组在结直肠癌治疗中的临床应用潜力

肠道微生物组的组成和功能可通过影响宿主免疫微环境、代谢通路及炎症反应, 显著调节结直肠癌患者对免疫治疗(如PD-1/PD-L1抑制剂)、化疗(如5-FU、奥沙利铂)及放疗的疗效和耐受性. 因此, 通过调控肠道微生物组, 有望增强现有治疗方案的抗肿瘤效果, 同

时降低不良反应, 提高患者生存质量. 目前, 基于肠道菌群干预的多种策略在结直肠癌的临床治疗中展现出广阔的应用前景, 主要包括: FMT、益生元、益生菌、后生元、噬菌体、中药治疗等.

4.1 粪菌移植

FMT是指将健康供体的粪便微生物群(包括细菌、真菌、病毒等)经过特殊处理后, 移植到患者肠道内, 通过引入健康的肠道菌群以恢复患者肠道微生物多样性及功能的一种治疗方法^[82].

FMT通过恢复肠道微生态平衡、调节免疫微环境、调控代谢与抗肿瘤效应、修复肠道屏障功能等核心机制在结直肠癌治疗中发挥重要作用. FMT重塑肠道菌群结构, 显著降低促癌菌(如具核梭杆菌、大肠杆菌、变形菌门)的丰度, 同时增加有益菌(如乳杆菌属、双歧杆菌、阿克曼菌、罗斯氏菌)的定植, 重建肠道菌群 α 多样性^[83-87], 以恢复肠道微生态平衡. FMT通过多种途径调节肿瘤免疫微环境, 例如, 增加肿瘤浸润性CD8⁺ T细胞数量, 提升IFN- γ 和TNF- α 分泌, 增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[84,88], 还能够降低Treg和MDSCs比例, 改变肿瘤的免疫抑制微环境^[84,86,88], 此外, FMT通过增加双歧杆菌等免疫原性菌群, 增强耐药结直肠癌患者对免疫检查点阻断治疗的敏感性^[88]. FMT调节微生物组代谢影响肿瘤进展, FMT显著提升丁酸(达健康对照的80%~120%)和丙酸(增加60%~80%)水平, 抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性, 促进肿瘤细胞凋亡^[85,87,89], 减少促癌次级胆汁酸(如脱氧胆酸)50%~70%, 阻断其激活Wnt/ β -catenin通路的作用^[84,87]. FMT也具有修复肠道屏障的作用, 通过上调紧密连接蛋白(如ZO-1, Occludin)表达(增加1.5~3倍), 减少细菌易位及全身炎症反应^[83,85-87]. 因此, FMT通过“菌群-免疫-代谢-屏障”多维调控机制网络, 改善结直肠癌治疗效果.

同时, FMT在结直肠癌治疗中的临床应用已显示出令人鼓舞的疗效证据. 多项临床研究表明, FMT联合传统治疗方案可显著改善患者的治疗反应, 在一项针对难治性微卫星稳定(MSS)转移性结直肠癌(mCRC)患者的II期临床试验(RENMIN-215)中, FMT联合替雷利珠单抗和呋喹替尼的三联方案显示出良好的抗肿瘤活性, 使部分对标准治疗无效的患者获得了客观缓解或疾病稳定, 且安全性可控^[90]. 对于免疫治

疗耐药的结直肠癌患者, FMT也展现出增效作用. 临床观察发现, FMT能够重新诱导患者对抗PD-1治疗的敏感性, 对免疫治疗耐药的患者在接受FMT后出现部分治疗反应^[91], 这种增效作用可能与FMT改善肠道菌群组成有关, 显著增加双歧杆菌、乳酸菌等益生菌的丰度^[89], 这些菌群被认为在调节抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用.

尽管FMT在结直肠癌治疗中展现出良好的应用前景, 但其临床转化仍面临诸多挑战. 首先, 标准化程度不足, 包括供体筛选标准、制剂制备方法和给药方案均未统一^[86]. 其次, 安全性问题突出, 存在病原体传播风险, 且长期疗效和稳定性数据缺乏^[86,88]. 最后, 个体化治疗需求迫切, 需建立基于患者菌群特征的精准匹配体系, 但目前技术尚未成熟. 此外, 现有临床证据多来自小样本研究, 亟需开展规范的Ⅱ/Ⅲ期临床试验来验证FMT联合常规治疗的疗效. 这些问题的解决将直接影响FMT在结直肠癌治疗中的转化应用.

4.2 益生元、益生菌、后生元

益生菌、益生元和后生元是微生态领域的重要概念, 三者共同作用于人体肠道健康, 但功能和机制各有不同, 它们在结直肠癌的辅助治疗显示出潜在作用.

益生菌(probiotics)是活的微生物(如细菌或酵母), 当摄入足够量时, 能通过改善宿主肠道菌群平衡, 对健康产生益处, 常见的种类有乳酸菌属、双歧杆菌属、酵母菌^[92,93]. 益生元(prebiotics)是不可消化的食物成分(多为膳食纤维), 能选择性刺激肠道有益菌的生长或活性, 常见的种类有低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、菊粉(inulin)、抗性淀粉^[94]. 合生元即为益生菌和益生元一起使用, 有助于预防菌群失调. 益生菌对肠道菌群结构的重塑是其发挥抗癌作用的重要基础. 益生菌干预能显著增加粪杆菌等有益菌的丰度, 同时减少梭杆菌和链球菌等促癌菌的数量, 这种菌群结构的改变与临床获益显著相关^[95]. 在分子机制层面, 益生菌展现出多方面的调控能力. 益生菌能调控瘦素信号通路, 降低瘦素受体(LPR)的表达水平, 瘦素作为脂肪组织分泌的多功能激素, 其异常表达与其受体LPR水平变化已被确认为结直肠癌的危险因素, 这为益生菌作为新型辅助治疗手段提供了理论依据^[96]. 另外, 益生菌可中和BFT等致癌毒素^[97], 并显著降低β-葡萄糖苷酶和偶氮还原酶等致癌酶的分泌^[98,99], 从而阻

断多个致癌途径. 在直接抗肿瘤效应方面, 乳酸杆菌产生的胞外多糖(EPS)可诱导结肠癌细胞染色质形态改变, 并表现出显著的抗增殖作用^[100]. 同时, 益生菌通过上调促凋亡蛋白Bax、下调抗凋亡蛋白Bcl-2来促进肿瘤细胞凋亡^[101], 还能增强5-FU的促凋亡作用^[102]. 表观遗传调控是益生菌发挥抗癌作用的另一关键机制, 益生菌代谢产物SCFA(如丁酸)作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 选择性诱导癌细胞凋亡^[103-105]. 在肠道屏障功能方面, 益生菌通过刺激黏蛋白分泌来增强物理屏障功能^[106], 同时通过维持足够的SCFA水平来支持肠上皮细胞的能量代谢和正常更新^[107], 这些作用共同维持了肠道内环境的稳定, 为治疗结直肠癌提供了有利的微环境基础.

多项临床试验为益生菌在结直肠癌治疗相关的临床应用中提供了有力证据. 在免疫治疗方面, 动物乳酸杆菌(EDP1503)展现出作为癌症免疫治疗佐剂的潜在应用价值, 一项涉及120名肿瘤患者的临床研究证实, EDP1503与培溴利珠单抗联合治疗具有良好的安全性和耐受性特征, 同时能够诱导显著的免疫应答^[108]. 在化疗辅助治疗领域, 一项纳入100例患者的随机对照试验显示, 术后使用益生菌可显著降低化疗相关腹泻发生率(下降60%, $P<0.01$), 并逆转化疗导致的菌群紊乱, 显著增加SCFA产量^[109].

后生元(postbiotics)是益生菌代谢产生的活性物质或菌体成分, 包括死菌、代谢产物、细胞碎片等, 即使不含活菌也能发挥健康作用. 常见成分有短链脂肪酸、细菌素、维生素、灭活菌体等^[110]. 与摄入活益生菌相比, 补充后生元在某些情况下可能是一种更为有效安全的辅助结直肠癌治疗的策略. 后生元在结直肠癌治疗中展现出独特的抗肿瘤特性, 主要通过选择性细胞毒性作用实现. 研究表明, SCFAs作为重要的后生元成分, 通过抑制组蛋白脱乙酰酶活性, 在多种癌细胞系中诱导细胞周期阻滞和凋亡^[111,112]. 乳杆菌和双歧杆菌的无细胞上清液(CFS)被证实能够显著抑制结直肠癌细胞增殖并促进凋亡, 其机制包括破坏细胞膜完整性^[113]、选择性杀伤癌细胞^[114]以及通过线粒体途径诱导凋亡^[115]. 这些发现为开发基于后生元的结直肠癌辅助治疗策略提供了重要理论基础.

4.3 噬菌体

噬菌体是一类专门感染细菌的病毒, 广泛存在于

自然界, 每种噬菌体通常仅感染特定细菌(如大肠杆菌噬菌体、金黄色葡萄球菌噬菌体)。噬菌体可以经历裂解周期或溶原周期, 烈性噬菌体感染后迅速复制并裂解细菌释放子代噬菌体(裂解周期), 而温和噬菌体感染后其DNA整合到宿主基因组中潜伏, 形成前噬菌体, 随细菌分裂而稳定遗传(溶原周期)。烈性噬菌体是噬菌体疗法的主要选择, 能高效杀灭细菌。噬菌体在结直肠癌治疗中展现出独特的应用前景。Zheng等人^[116]研究开发了创新的噬菌体-纳米颗粒复合系统, 噬菌体引导的果聚糖纳米系统不仅能特异性靶向肠道中结直肠癌的促癌菌具核梭杆菌, 还能递送化疗药物并促进益生菌生长, 有效逆转肿瘤耐药性。Dong等人^[117]开发的银纳米颗粒修饰噬菌体(M13@Ag)通过双重机制发挥作用: 一方面选择性抑制具核梭杆菌增殖, 另一方面激活树突细胞并逆转免疫抑制微环境。这些研究证实, 噬菌体既能作为精准抗菌武器清除促癌菌, 又可作为智能递送载体或免疫调节剂, 与现有化疗/免疫治疗产生协同效应, 为结直肠癌的综合治疗提供了新思路。

4.4 中药治疗

中药在结直肠癌免疫治疗领域展现出广阔的应用前景和独特的协同增效作用, 其通过调控肠道菌群、免疫微环境以及肿瘤代谢, 显著增强免疫检查点抑制剂的治疗效果并克服耐药难题。研究表明, 白附子散可通过特异性减少肠道CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞亚群, 同时抑制Wnt/ β -catenin信号通路关键分子磷酸化, 从免疫抑制微环境重构和致癌信号通路阻断双重维度遏制Apc^{Min/+}小鼠肿瘤进展^[118]。葛根芩连汤与PD-1抑制剂联合使用时展现出显著的协同效应, 其通过富集肠道中的酸性拟杆菌等有益菌群, 促进IFN- γ 等促炎细胞因子分泌, 并显著提升外周血和肿瘤组织中具有杀伤功能的CD8⁺T细胞比例, 从而增强免疫治疗的应答率^[119]。此外, 神灵百术汤能够通过调节肠道菌群 α 多样性, 诱导肿瘤微环境由免疫抑制型向免疫激活型转化, 表现为M1型巨噬细胞显著增加而M2型巨噬细胞和Treg细胞明显减少, 这种免疫微环境的重编程可显著增强免疫检查点抑制剂替利珠单抗的临床疗效^[120]。这些重要发现不仅阐释了中药通过“菌群-免疫-代谢”增强抗肿瘤免疫应答的分子机制, 也为开发基于中西医结合的中药-免疫治疗联合方案提供了理论依据和实践方向, 具有重要的临床转化价值。

5 总结与展望

虽然肠道微生物组与CRC的关联早在20世纪90年代就被提出, 但其在肿瘤治疗中的关键调控作用直到近十年才被充分认识。综上, 肠道菌群通过多重机制深刻调控CRC的治疗效果, 涉及重塑肿瘤免疫微环境介导免疫逃逸、调控药物代谢及维持肠道屏障完整性等。在免疫治疗方面, 菌群通过重塑肿瘤微环境参与免疫逃逸过程; 在化疗耐药机制层面, 其可显著影响化疗药物的生物利用度与疗效, 这一现象与菌群介导的自噬激活及微环境改变密切相关; 同时, 放疗疗效差异及放射性肠炎的发生同样受到菌群组成的显著影响。在临床应用领域, 多种基于菌群调控的创新疗法展现出良好前景: 粪菌移植通过微生物群落重建有效改善免疫治疗应答; 益生菌与益生元的联合应用能够纠正化疗导致的菌群失衡; 此外, 靶向性噬菌体疗法及具有多靶点特性的中药复方通过调控“菌群-免疫-代谢”网络, 为CRC的个体化治疗提供了新的突破口。然而, 作为一个快速发展的研究领域, 肠道微生物组在结直肠癌治疗中的应用仍面临诸多挑战。

首先, 在技术层面: (i) 样本获取偏差: 肠道微生物群分析依赖粪便样本的采集, 但粪便菌群仅反映肠道内容物, 无法准确表征肠道黏膜的附着菌群(如具核梭杆菌在肿瘤组织的定植), 样本处理中厌氧菌易失活, 导致功能菌群漏检。未来突破方向: 在条件允许的情况下, 取肠道黏膜组织活检进行菌群分析; 可以通过改进粪便采集管气密性、加快标本采集速度以及严格厌氧操作来减少厌氧菌的失活。(ii) 分析方法不足: 现有微生物组分析方法(如16S rRNA测序、宏基因组学)难以反映低丰度但具有关键功能的菌种的状态, 且无法区分活菌与死菌的功能差异。未来突破方向: 开发单细胞测序技术在微生物组学中的应用, 例如使用scRNA-seq结合微流控分选, 以实现单菌水平的功能分析; 推广代谢标记技术, 通过标记活跃翻译的细菌蛋白, 区分活菌与死菌的功能贡献。(iii) 干预手段不成熟: i) 标准化程度不足——多数干预研究缺乏标准化的菌株鉴定和剂量方案, 不同研究间结果可比性较差, 例如FMT的供体筛选缺乏统一标准(如“健康供体”的定义、供体-受体匹配体系缺失)、制剂制备工艺混乱(如处理方法不统一、制剂中功能菌比例不明)、给药方案争议(移植途径有灌肠和胶囊, 但缺乏

二者菌群定植效率的比较), 益生菌产品中菌株存活率受胃酸影响显著, 且商业制剂常未标明菌株特异性(如双歧杆菌BB-12与普通双歧杆菌功效的差异显著); 未来突破方向——建立供体菌群功能库, 基于宏基因组数据筛选具有免疫调节、代谢调控明确功能的供体菌株; 开发冻干菌群胶囊替代传统粪便制剂, 通过微囊化技术保护厌氧菌活性, 并标准化剂量和给药频率; 对益生菌进行工程化设计, 使其分泌更多抗肿瘤代谢物(如丁酸盐). ii) 安全性问题——FMT有病原体传播的隐蔽性, 常规筛查可能漏检难培养的病原体, 另外, 菌群移植可能诱发免疫相关不良事件. iii) 个体化的治疗需求——患者缺乏分层标志物, 目前生物标志物(如PD-1表达、MSI状态)与菌群疗效相关性弱, 另外, 菌群功能动态监测不足, 治疗前后菌群基因表达(如丁酸合成酶)的变化缺乏实时监测. 未来突破方向——通过单细胞测序联合代谢组学以实现基于生物标志物的患者分层, 指导治疗选择; 开发植入式微生物传感器检测瘤内菌代谢物, 联合AI模型, 实时调整菌群治疗策略.

其次, 在机制认识上: (i) 除少数明星菌种(如具核梭杆菌、双歧杆菌)外, 大多数菌株的具体作用机制仍不清楚, 例如, 同一菌种不同亚株的功能异质性如何影响治疗效果, 另外厌氧菌(如瘤胃球菌、普雷沃菌)因培养困难导致机制研究滞后, 以及真菌和病毒在肿瘤微环境中的调控作用鲜少被探索. 未来突破方向: 结合CRISPR-Cas9基因敲除和类器官共培养技术, 系统性筛选菌株的关键功能基因. (ii) 菌群代谢产物的作用存在剂量和微环境依赖性, 例如短链脂肪酸(如丁酸)、次级胆汁酸等代谢物在低浓度(nmol/L~ μ mol/L)可能激活免疫, 而高浓度(mmol/L)则抑制效应T细胞, 但阈值浓度及微环境依赖性缺乏定量研究. 未来突破方向: 构建患者来源的肿瘤类器官与特定菌群共培养系统, 动态监测代谢物浓度与细胞应答; 采用空间代

谢组学技术, 定位肿瘤微环境中代谢物的空间梯度. (iii) 微生物组与宿主细胞的互作在治疗响应中的动态变化需要更深入解析, 治疗过程中菌群演替与宿主免疫应答的实时关联数据稀缺, 难以区分是菌群变化驱动疗效还是治疗副作用改变菌群. 未来突破方向: 在FMT或益生菌治疗前后, 通过纵向采集患者粪便/活检样本, 构建时间序列多组学数据集(宏基因组+代谢组+免疫组), 明确菌群变化与治疗响应的时序关系, 构建动态互作网络, 识别“菌群-代谢物-宿主基因”的早期调控轴, 例如若丁酸盐水平上升早于CD8⁺ T细胞活化, 则提示其驱动免疫应答.

此外, 在临床转化方面: (i) 现有临床研究样本量普遍偏小, 且缺乏长期随访数据. 未来突破方向: 扩大临床研究规模, 提高证据质量. 通过国际或国内多中心合作, 整合资源扩大样本量, 减少单一研究机构的偏倚; 制定统一的微生物组测序、代谢组学和免疫分析流程, 进行标准化数据采集; 在临床试验中纳入3~5年的随访计划, 监测患者的生存率、复发率及菌群动态变化, 以评估干预措施的长期效果. (ii) 个体差异对菌群干预效果的影响未被充分重视. 未来突破方向: 开发分层标志物, 结合基因组、微生物组和免疫特征(如PD-1表达、MSI状态等), 建立患者分层模型, 预测菌群干预的潜在获益人群. (iii) 微生物组调控与传统治疗的协同方案仍需优化. 未来突破方向: 通过临床前模型(如人源化小鼠或类器官)筛选益生菌/FMT与化疗/免疫治疗的最佳组合剂量和时序, 另外以机制为驱动, 联合设计治疗方案, 例如, 针对具核梭杆菌高负荷患者, 联合噬菌体疗法与抗PD-1免疫治疗; 或对丁酸盐代谢缺乏患者, 补充益生元以增强化疗敏感性. 随着基础及临床研究的深入, 微生物组调控有望成为结直肠癌综合治疗的重要组成部分, 为改善患者预后开辟新的途径.

参考文献

- Clarke S F, Murphy E F, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 2014, 63: 1913–1920
- Marlicz W, Loniewski I. The effect of exercise and diet on gut microbial diversity. *Gut*, 2015, 64: 519–520
- Liu J H, Liu F. Immunity and metabolism: network regulation, trade-offs, and homeostasis (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2024, 54: 2079–2099 [刘娟宏, 刘峰. 免疫与代谢: 网络调控、取舍权衡与机体稳态. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2079–2099]
- Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut microbiota: a double-edged sword in immune checkpoint blockade immunotherapy against tumors. *Cancer Lett*,

- 2024, 582: 216582
- 5 Koulouridi A, Messaritakis I, Gouvas N, et al. Immunotherapy in solid tumors and gut microbiota: the correlation—a special reference to colorectal cancer. *Cancers*, 2020, 13: 43
- 6 Jia D, Wang Q, Qi Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer. *Cell*, 2024, 187: 1651–1665.e21
- 7 Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science*, 2020, 369: 936–942
- 8 Loftus D J, Castelli C, Clay T M, et al. Identification of epitope mimics recognized by CTL reactive to the melanoma/melanocyte-derived peptide MART-1(27-35). *J Exp Med*, 1996, 184: 647–657
- 9 Vujanovic L, Mandic M, Olson W C, et al. A mycoplasma peptide elicits heteroclitic CD4⁺ T cell responses against tumor antigen MAGE-A6. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 6796–6806
- 10 Umansky V, Adema G J, Baran J, et al. Interactions among myeloid regulatory cells in cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68: 645–660
- 11 Liu Y, Wong C C, Ding Y, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* mediates anti-PD1 therapy resistance and exacerbates colorectal cancer via myeloid-derived suppressor cells in mice. *Nat Microbiol*, 2024, 9: 1467–1482
- 12 Thiele Orberg E, Fan H, Tam A J, et al. The myeloid immune signature of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced murine colon tumorigenesis. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 421–433
- 13 Zhou Q, Lei L, Cheng J, et al. Microbiota-induced S100A11-RAGE axis underlies immune evasion in right-sided colon adenomas and is a therapeutic target to boost anti-PD1 efficacy. *Gut*, 2025, 74: 214–228
- 14 Geller L T, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*, 2017, 357: 1156–1160
- 15 Zhang X, Chen X, Guo Y, et al. Dual gate-controlled therapeutics for overcoming bacterium-induced drug resistance and potentiating cancer immunotherapy. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 14013–14021
- 16 Arlauckas S P, Garriss C S, Kohler R H, et al. *In vivo* imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaal3604
- 17 Gordon S R, Maute R L, Dulken B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*, 2017, 545: 495–499
- 18 Chen T, Li Q, Wu J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes M2 polarization of macrophages in the microenvironment of colorectal tumours via a TLR4-dependent mechanism. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67: 1635–1646
- 19 Wu J, Li K, Peng W, et al. Autoinducer-2 of *Fusobacterium nucleatum* promotes macrophage M1 polarization via TNFSF9/IL-1 β signaling. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105724
- 20 Wang X, Luo X, Chen C, et al. The Ap-2 α /Elk-1 axis regulates Sirpa-dependent tumor phagocytosis by tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 35
- 21 Van der Jeught K, Sun Y, Fang Y, et al. ST2 as checkpoint target for colorectal cancer immunotherapy. *JCI Insight*, 2020, 5: e136073
- 22 Zhang Q, Zhao Q, Li T, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell Metab*, 2023, 35: 943–960.e9
- 23 Tong Y, Lu G, Wang Z, et al. Tubeimusi I improves the efficacy of a therapeutic *Fusobacterium nucleatum* dendritic cell-based vaccine against colorectal cancer. *Front Immunol*, 2023, 14: 1154818
- 24 Vo M C, Lee H J, Kim J S, et al. Dendritic cell vaccination with a toll-like receptor agonist derived from mycobacteria enhances anti-tumor immunity. *Oncotarget*, 2015, 6: 33781–33790
- 25 Kurooka M, Kaneda Y. Inactivated sendai virus particles eradicate tumors by inducing immune responses through blocking regulatory T cells. *Cancer Res*, 2007, 67: 227–236
- 26 Pajtasz-Piasecka E, Rossowska J, Duś D, et al. Bacteriophages support anti-tumor response initiated by DC-based vaccine against murine transplantable colon carcinoma. *Immunol Lett*, 2008, 116: 24–32
- 27 Sackstein R, Schatton T, Barthel S R. T-lymphocyte homing: an underappreciated yet critical hurdle for successful cancer immunotherapy. *Lab Invest*, 2017, 97: 669–697
- 28 Teramoto K, Ohshio Y, Fujita T, et al. Simultaneous activation of T helper function can augment the potency of dendritic cell-based cancer

- immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139: 861–870
- 29 Reyes V E, Peniche A G. *Helicobacter pylori* deregulates T and B cell signaling to trigger immune evasion. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2019, 421: 229–265
 - 30 Gao Y, Bi D, Xie R, et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 398
 - 31 Topping D L. Short-chain fatty acids produced by intestinal bacteria. *Asia Pac J Clin Nutr*, 1996, 5: 15–19
 - 32 Wang X, Fang Y, Liang W, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2024, 42: 1729–1746.e8
 - 33 Kang X, Liu C, Ding Y, et al. *Roseburia intestinalis* generated butyrate boosts anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer by activating cytotoxic CD8⁺ T cells. *Gut*, 2023, 72: 2112–2122
 - 34 Cong J, Liu P, Han Z, et al. Bile acids modified by the intestinal microbiota promote colorectal cancer growth by suppressing CD8⁺ T cell effector functions. *Immunity*, 2024, 57: 876–889.e11
 - 35 Fong W, Li Q, Ji F, et al. *Lactobacillus gallinarum*-derived metabolites boost anti-PD1 efficacy in colorectal cancer by inhibiting regulatory T cells through modulating IDO1/Kyn/AHR axis. *Gut*, 2023, 72: 2272–2285
 - 36 Mager L F, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*, 2020, 369: 1481–1489
 - 37 Jiang S S, Xie Y L, Xiao X Y, et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host Microbe*, 2023, 31: 781–797.e9
 - 38 Zhu X, Huang X, Hu M, et al. A specific enterotype derived from gut microbiome of older individuals enables favorable responses to immune checkpoint blockade therapy. *Cell Host Microbe*, 2024, 32: 489–505.e5
 - 39 Guzowska M, Dziendzikowska K, Kopiasz Ł, et al. Oat beta-glucans modulate the gut microbiome, barrier function, and immune responses in an *in vivo* model of early-stage colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 13586
 - 40 Kaźmierczak-Siedlecka K, Marano L, Merola E, et al. Sodium butyrate in both prevention and supportive treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1023806
 - 41 Lavoie S, Chun E, Bae S, et al. Expression of free fatty acid receptor 2 by dendritic cells prevents their expression of interleukin 27 and is required for maintenance of mucosal barrier and immune response against colorectal tumors in mice. *Gastroenterology*, 2020, 158: 1359–1372.e9
 - 42 Tian T, Chen G, Sun K, et al. ChanLingGao alleviates intestinal mucosal barrier damage and suppresses the onset and progression of colorectal cancer in AOM/DSS murine model. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143: 113193
 - 43 Adebayo A S, Agbaje K, Adesina S K, et al. Colorectal cancer: disease process, current treatment options, and future perspectives. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2620
 - 44 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2343–2351
 - 45 Haller D G, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1465–1471
 - 46 Longley D B, Harkin D P, Johnston P G. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 330–338
 - 47 Gonen N, Assaraf Y G. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist Updat*, 2012, 15: 183–210
 - 48 Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 789–802
 - 49 Nitiss J L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 338–350
 - 50 Weaver B A, Bement W. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*, 2014, 25: 2677–2681
 - 51 Jordan M A, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 253–265
 - 52 Gewirtz D A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57: 727–741
 - 53 Pinedo H M, Peters G F. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol*, 1988, 6: 1653–1664
 - 54 Grothey A, Cutsem E V, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an

- international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. [Lancet](#), 2013, 381: 303–312
- 55 Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. [Ann Oncol](#), 2021, 32: 77–84
- 56 Saif M W. Capecitabine and hand-foot syndrome. [Expert Opin Drug Saf](#), 2011, 10: 159–169
- 57 Sánchez-Alcoholado L, Laborda-Illanes A, Otero A, et al. Relationships of gut microbiota composition, short-chain fatty acids and polyamines with the pathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in colorectal cancer patients. [Int J Mol Sci](#), 2021, 22: 9549
- 58 Encarnação J C, Pires A S, Amaral R A, et al. Butyrate, a dietary fiber derivative that improves irinotecan effect in colon cancer cells. [J Nutr Biochem](#), 2018, 56: 183–192
- 59 Geng H W, Yin F Y, Zhang Z F, et al. Butyrate suppresses glucose metabolism of colorectal cancer cells via GPR109a-AKT signaling pathway and enhances chemotherapy. [Front Mol Biosci](#), 2021, 8: 634874
- 60 Ghosh S, Singh R, Vanwinkle Z M, et al. Microbial metabolite restricts 5-fluorouracil-resistant colonic tumor progression by sensitizing drug transporters via regulation of FOXO3-FOXMI axis. [Theranostics](#), 2022, 12: 5574–5595
- 61 Yu T C, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. [Cell](#), 2017, 170: 548–563.e16
- 62 Wang N, Zhang L, Leng X X, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces chemoresistance in colorectal cancer by inhibiting pyroptosis via the Hippo pathway. [Gut Microbes](#), 2024, 16: 2333790
- 63 de Oliveira Alves N, Dalmasso G, Nikitina D, et al. The colibactin-producing *Escherichia coli* alters the tumor microenvironment to immunosuppressive lipid overload facilitating colorectal cancer progression and chemoresistance. [Gut Microbes](#), 2024, 16: 2320291
- 64 Song H, Yao X, Zheng Y, et al. Helicobacter pylori infection induces POU5F1 upregulation and SPP1 activation to promote chemoresistance and T cell inactivation in gastric cancer cells. [Biochem Pharmacol](#), 2024, 225: 116253
- 65 Huang F, Li S, Chen W, et al. Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. [Nutrients](#), 2023, 15: 356
- 66 Xiaofeng N, Jian C, Jingjing W, et al. Correlation of gut microbiota with leukopenia after chemotherapy in patients with colorectal cancer. [BMC Microbiol](#), 2023, 23: 349
- 67 Ferreira T M, Leonel A J, Melo M A, et al. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-fluorouracil administration. [Lipids](#), 2012, 47: 669–678
- 68 Mahdy M S, Azmy A F, Dishisha T, et al. Irinotecan-gut microbiota interactions and the capability of probiotics to mitigate Irinotecan-associated toxicity. [BMC Microbiol](#), 2023, 23: 53
- 69 Dong J, Li Y, Xiao H, et al. Oral microbiota affects the efficacy and prognosis of radiotherapy for colorectal cancer in mouse models. [Cell Rep](#), 2021, 37: 109886
- 70 Ferreira M R, Muls A, Dearnaley D P, et al. Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist. [Lancet Oncol](#), 2014, 15: e139–e147
- 71 Fernandes A, Oliveira A, Soares R, et al. The effects of ionizing radiation on gut microbiota, a systematic review. [Nutrients](#), 2021, 13: 3025
- 72 Teng H, Wang Y, Sui X, et al. Gut microbiota-mediated nucleotide synthesis attenuates the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. [Cancer Cell](#), 2023, 41: 124–138.e6
- 73 Yuan H, Gui R, Wang Z, et al. Gut microbiota: a novel and potential target for radioimmunotherapy in colorectal cancer. [Front Immunol](#), 2023, 14: 1128774
- 74 Chen H, Zeng M, Batool S S, et al. Metagenomic analysis reveals effects of gut microbiome in response to neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced rectal cancer. [Genomics](#), 2024, 116: 110951
- 75 Park M, Kwon J, Shin H, et al. Butyrate enhances the efficacy of radiotherapy via FOXO3A in colorectal cancer patient-derived organoids. [Int J Oncol](#), 2020, 57: 1307–1318
- 76 Dong J, Wang B, Xiao Y, et al. Roseburia intestinalis sensitizes colorectal cancer to radiotherapy through the butyrate/OR51E1/RALB axis. [Cell Rep](#), 2024, 43: 114407
- 77 Zhou H, Wang L, Lin Z, et al. Methylglyoxal from gut microbes boosts radiosensitivity and radioimmunotherapy in rectal cancer by triggering endoplasmic reticulum stress and cGAS-STING activation. [J Immunother Cancer](#), 2023, 11: e007840
- 78 Citrin D, Cotrim A P, Hyodo F, et al. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. [Oncologist](#), 2010, 15: 360–371

- 79 Jian Y, Zhang D, Liu M, et al. The impact of gut microbiota on radiation-induced enteritis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 586392
- 80 Ge Z, Chen C, Chen J, et al. Gut microbiota-derived 3-hydroxybutyrate blocks GPR43-mediated IL6 signaling to ameliorate radiation proctopathy. *Adv Sci*, 2024, 11: e2306217
- 81 Liu D, Wei M, Fang Y, et al. Oral colon-retentive inulin gels protect against radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal injury by improving gut homeostasis. *Int J Biol Macromol*, 2025, 292: 139199
- 82 Zhang F M, Fan Z N. Fecal microbiota transplantation: definition, past, current and future (in Chinese). *China J Endosc*, 2012, 18: 930–934 [张发明, 范志宁. 粪菌移植的概念, 历史, 现状和未来. *中国内镜杂志*, 2012, 18: 930–934]
- 83 Zhang W, Zou G, Li B, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) alleviates experimental colitis in mice by gut microbiota regulation. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30: 1132–1141
- 84 Yu H, Li X X, Han X, et al. Fecal microbiota transplantation inhibits colorectal cancer progression: reversing intestinal microbial dysbiosis to enhance anti-cancer immune responses. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1126808
- 85 Song Q, Gao Y, Liu K, et al. Gut microbial and metabolomics profiles reveal the potential mechanism of fecal microbiota transplantation in modulating the progression of colitis-associated colorectal cancer in mice. *J Transl Med*, 2024, 22: 1028
- 86 Van Dingenen L, Segers C, Wouters S, et al. Dissecting the role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in radio- and immunotherapy treatment of colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1298264
- 87 Filip M, Tzaneva V, Dumitrascu D L. Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. *Clujul Med*, 2018, 91: 259–265
- 88 Brusnic O, Onisor D, Boicean A, et al. Fecal microbiota transplantation: insights into colon carcinogenesis and immune regulation. *J Clin Med*, 2024, 13: 6578
- 89 Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Fic M, et al. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management—fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. *Gut Microbes*, 2020, 11: 1518–1530
- 90 Zhao W, Lei J, Ke S, et al. Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: an open-label, single-arm, phase II trial (RENMIN-215). *eClinicalMedicine*, 2023, 66: 102315
- 91 Baruch E N, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 2021, 371: 602–609
- 92 Jankovic I, Sybesma W, Phothirath P, et al. Application of probiotics in food products—challenges and new approaches. *Curr Opin Biotechnol*, 2010, 21: 175–181
- 93 Han X B, Yuan X N, Fang J, et al. Role of lactic acid bacteria in maintaining animal intestinal health (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 464–479 [韩雪冰, 元香南, 方俊, 等. 乳酸菌维持动物肠道健康的研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53: 464–479]
- 94 Manning T S, Gibson G R. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004, 18: 287–298
- 95 Gao Z, Guo B, Gao R, et al. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 6119–6127
- 96 Ranji P, Agah S, Heydari Z, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* probiotics on the serum biochemical parameters, and the vitamin D and leptin receptor genes on mice colon cancer. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22: 631–636
- 97 Zou S, Fang L, Lee M H. Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer. *Gastroenterol Rep*, 2018, 6: 1–12
- 98 Zhu J, Zhu C, Ge S, et al. *Lactobacillus salivarius* Ren prevent the early colorectal carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat model. *J Appl Microbiol*, 2014, 117: 208–216
- 99 Raisch J, Buc E, Bonnet M, et al. Colon cancer-associated B2 *Escherichia coli* colonize gut mucosa and promote cell proliferation. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 6560
- 100 Tukenmez U, Aktas B, Aslim B, et al. The relationship between the structural characteristics of lactobacilli-EPS and its ability to induce apoptosis in colon cancer cells *in vitro*. *Sci Rep*, 2019, 9: 8268
- 101 Ghosh T, Beniwal A, Semwal A, et al. Mechanistic insights into probiotic properties of lactic acid bacteria associated with ethnic fermented dairy products. *Front Microbiol*, 2019, 10: 502
- 102 Sivamaruthi B S, Kesika P, Chaiyasut C, et al. The role of probiotics in colorectal cancer management. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3535982
- 103 McNabney S, Henagan T. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance. *Nutrients*, 2017, 9: 1348

- 104 Eckschlagner T, Plch J, Stiborova M, et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. [Int J Mol Sci](#), 2017, 18: 1414
- 105 Lee J H, Choy M L, Ngo L, et al. Histone deacetylase inhibitor induces DNA damage, which normal but not transformed cells can repair. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2010, 107: 14639–14644
- 106 Chung L, Thiele Orberg E, Geis A L, et al. *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells. [Cell Host Microbe](#), 2018, 23: 203–214.e5
- 107 Lee Y K, Mehrabian P, Boyajian S, et al. The protective role of *Bacteroides fragilis* in a murine model of colitis-associated colorectal cancer. [mSphere](#), 2018, 3: e00587-18
- 108 McHale D, Francisco-Anderson L, Sandy P, et al. P-325 oral delivery of a single microbial strain, EDP1503, induces anti-tumor responses via gut-mediated activation of both innate and adaptive immunity. [Ann Oncol](#), 2020, 31: S195
- 109 Torres-Maravilla E, Boucard A S, Mohseni A H, et al. Role of gut microbiota and probiotics in colorectal cancer: onset and progression. [Microorganisms](#), 2021, 9: 1021
- 110 Salminen S, Collado M C, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2021, 18: 649–667
- 111 Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. [Oncogene](#), 2020, 39: 4925–4943
- 112 King J, Patel M, Chandrasekaran S. Metabolism, HDACs, and HDAC inhibitors: a systems biology perspective. [Metabolites](#), 2021, 11: 792
- 113 Chen Z Y, Hsieh Y M, Huang C C, et al. Inhibitory effects of probiotic *Lactobacillus* on the growth of human colonic carcinoma cell line HT-29. [Molecules](#), 2017, 22: 107
- 114 Chuah L O, Foo H L, Loh T C, et al. Postbiotic metabolites produced by *Lactobacillus plantarum* strains exert selective cytotoxicity effects on cancer cells. [BMC Complement Altern Med](#), 2019, 19: 114
- 115 Kvakova M, Bertkova I, Stofilova J, et al. Co-encapsulated synbiotics and immobilized probiotics in human health and gut microbiota modulation. [Foods](#), 2021, 10: 1297
- 116 Zheng D W, Dong X, Pan P, et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. [Nat Biomed Eng](#), 2019, 3: 717–728
- 117 Dong X, Pan P, Zheng D W, et al. Bioinorganic hybrid bacteriophage for modulation of intestinal microbiota to remodel tumor-immune microenvironment against colorectal cancer. [Sci Adv](#), 2020, 6: eaba1590
- 118 Sui H, Zhang L, Gu K, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in *Apc^{Min/+}* mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation. [Cell Commun Signal](#), 2020, 18: 113
- 119 Lv J, Jia Y, Li J, et al. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment. [Cell Death Dis](#), 2019, 10: 415
- 120 Deng X, Zhang C, Yang Y, et al. Shenling Baizhu Decoction (SLBZD) may play a synergistic role of tirelizumab in the treatment of colorectal cancer by influencing the imbalance of colon flora and tumor microenvironment. [J Cancer](#), 2024, 15: 30–40

The function and mechanisms of gut microbiota in the treatment of colorectal cancer: from fundamental to clinical application

LAI JieYu^{1,2} & CHEN HuiMin^{1*}

¹ Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001, China

² School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

* Corresponding author, E-mail: chenhuimin@renji.com

One of the most prevalent malignancies in the world, colorectal cancer (CRC), is becoming more prevalent in younger people and more difficult to cure due to treatment resistance. Because it influences inflammatory reactions, metabolic processes, and immunological responses, the gut microbiota has become a crucial regulator of the results of CRC therapy. The effect of the gut microbiota on the treatment of colorectal cancer is examined in this review. By influencing immune cell populations like T cells, macrophages, and myeloid-derived suppressor cells, the gut microbiota and its generation of metabolites like bile acids and short-chain fatty acids (SCFAs) may be essential in controlling the tumor immune microenvironment. The gut microbiota has an impact on medication metabolism and resistance mechanisms in chemotherapy; certain bacteria may improve therapeutic efficacy while others may deteriorate the resistance. Additionally, microbial metabolites can lessen the toxicity caused by chemotherapy, particularly the adverse effects on the gastrointestinal tract. The composition of the gut microbiota affects the effectiveness of radiotherapy; whereas detrimental bacteria, including *Fusobacterium nucleatum*, contribute to radiation resistance, beneficial bacteria increase radiation sensitivity. Numerous clinical approaches that target the gut microbiome, such as bacteriophage therapy, probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation (FMT), and traditional Chinese medicine therapy, are demonstrating promise in improving the outcome of treatment for colorectal cancer. The potential of gut microbiota regulation as an adjuvant therapeutic approach in CRC is highlighted in this review, providing fresh chances to improve treatment effectiveness and lessen adverse effects.

colorectal cancer, gut microbiota, immunotherapy, chemotherapy, radiotherapy, precision medicine

doi: [10.1360/SSV-2025-0114](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0114)



陈慧敏, 医学博士, 博士生导师, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科内镜中心副主任, 上海市消化疾病研究所副所长, 兼任中华医学会消化病学分会青年学组副组长等学术职务。曾于哈佛医学院从事访问研究, 并于埃默里大学完成博士后训练。国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者, 入选上海市东方英才计划青年项目及上海市青年科技启明星计划(A类)。主要研究方向为消化道肿瘤及癌前疾病、黏膜屏障损伤的机制; 临床专长为消化道早癌、难治性小肠疾病及炎症性肠病的内镜下诊治。以第一/通讯作者在 *The New England Journal of Medicine* 等期刊发表论文30余篇。曾参与获得国家科学技术进步奖二等奖、教育部科学技术进步奖一等奖等。