

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.021

综 述

循环微生物在消化道肿瘤中的研究进展

安俊杰,任迎政 杨扬综述 董永红审校



基金项目: 吴阶平医学基金会(320.6750.2022-3-41)

作者单位: 030012 太原 山西医科大学附属山西省人民医院胃肠胰及疝与腹壁外科

通信作者: 董永红 E-mail: youthdong007@163.com

【摘要】 消化道肿瘤是全球癌症相关死亡的主要诱因之一,其发生发展由遗传、环境、微生物生态等多因素复杂交互驱动,严重威胁人类健康。当前临床治疗存在疗效个体差异大、易耐药、复发等问题,亟待挖掘新的发病机制与干预靶点。随着宏基因组测序等技术发展,血液“无菌”的传统认知被打破,循环微生物(CM)在消化道肿瘤中的作用受到广泛关注。CM可通过调控炎症反应、免疫反应、肿瘤微环境血管生成等途径参与疾病发生发展,为诊疗提供了新视角。但相关研究仍存在检测技术局限、作用机制未完全阐明、临床转化缺乏大样本验证等问题。未来需优化检测技术,深入解析CM调控肿瘤的分子机制,开展大规模临床研究验证其诊断与干预价值,为消化道肿瘤精准防治提供新策略。

【关键词】 消化道肿瘤; 循环微生物; 发病机制; 干预

【中图分类号】 R735 **【文献标识码】** A

Research progress of circulating microorganisms in gastrointestinal tract tumors An Junjie, Ren Yingzheng, Yang Yang, Dong Yonghong. Department of Gastrointestinal, Pancreatic, and Hernia and Abdominal Wall Surgery, Shanxi Medical University Affiliated Shanxi Provincial People's Hospital Shanxi, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Dong Yonghong, E-mail: youthdong007@163.com

【Abstract】 Gastrointestinal tumors are one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. Their initiation and progression are driven by the complex interactions of multiple factors including genetics, the environment and microbial ecology, posing a severe threat to human health. Current clinical treatments are plagued by marked interindividual variability in efficacy, along with a high risk of drug resistance and recurrence, making it an urgent priority to explore novel pathogenic mechanisms and therapeutic targets. With the development of technologies such as metagenomic sequencing, the traditional notion that the blood of healthy individuals and tumor patients is "sterile" has been overturned, and the role of circulating microorganisms (CM) in gastrointestinal tumors has attracted widespread attention. CMs participate in the tumorigenesis and progression of gastrointestinal tumors by regulating inflammation, immunity, and angiogenesis in the tumor microenvironment, offering a new perspective for clinical diagnosis and treatment. However, relevant research is still limited by technical drawbacks in detection, incomplete elucidation of specific mechanisms, and the lack of large-sample validation in clinical translation. Going forward, it is necessary to optimize detection technologies, further decipher the molecular mechanisms underlying CM-mediated regulation of gastrointestinal tumors, and conduct large-scale clinical studies to validate the diagnostic value of microbial biomarkers and the efficacy of targeted interventions, thereby providing new strategies for the precise prevention and treatment of gastrointestinal tumors.

【Key words】 Gastrointestinal cancers; Circulating Microorganisms; Pathogenesis; Intervention

消化道肿瘤是全球范围内的重要健康负担,占全球癌症相关死亡的40%,是全球健康的重要挑战^[1]。近年来,随着微生物组学研究的不断深入,循环微生物(circulating microbiota, CM)在消化道肿瘤领域的作用逐渐受到关注,越来越多的证据表明CM在消化道肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色^[2]。长期以来,在未患有特定疾病的情形下,血液一直被视作无菌环境。然而,随着实时PCR等新型分析方法的问世,这一传统

观念遭到了冲击。Santacroce等^[3]利用暗场显微镜、荧光原位杂交和流式细胞术等技术,在血液中鉴定出多形性细菌,形成了所谓的血液微生物群或微生物组。微生物群是指细菌、病毒和真菌,而微生物组是指基因组或基因组片段的集合,例如微生物的DNA和/或RNA。CM通常是指在血液中检测到的微生物或其遗传物质,这些微生物可能以活菌形式存在,也可能以微生物碎片或代谢产物的形式存在于血液中^[4]。近年来,随着

对 CM 研究的不断深入,越来越多的证据表明,CM 与消化道肿瘤的发生发展之间存在密切联系,但人体中仍存在一些未被发现的微生物或蛋白质,其与人类健康和疾病的发生发展有着密切联系^[5]。因此对 CM 的研究不仅有助于理解消化道肿瘤的发病机制,还为开发新的诊断工具和治疗策略提供了潜在靶点。例如,通过分析 CM 的组成和功能,可以识别与癌症相关的特定微生物标志物,从而改善患者的诊断和预后^[6]。此外,针对 CM 的治疗方法,如抗生素或益生菌干预,也可能成为未来癌症治疗的重要组成部分^[7]。文章就 CM 与消化道肿瘤关系的研究进展进行综述,期望为 CM 及消化道肿瘤的研究提供参考。

1 循环微生物在消化道肿瘤中的发现

随着微生物组学的发展,肿瘤微生物组概念开始被提出并被研究。Galeano Nino 等^[8]采用荧光定量 PCR、荧光原位杂交、免疫组化、二代测序、培养等多种方式对 7 种不同肿瘤 1 010 个肿瘤组织和 516 个正常组织中的微生物组进行了检测,发现肿瘤组织中存在活细菌,且在 7 种实体肿瘤组织中均可检测到细菌的 DNA、RNA 和脂多糖;肿瘤内的细菌主要存在于肿瘤细胞和免疫细胞中;不同的肿瘤类型中细菌的丰度和多样性也不同。除了肿瘤微环境中存在微生物外,血液循环中亦有微生物或其代谢产物的存在。Park 等^[9]研究发现外周血中含有大量的循环微生物 DNA(circulating microbial DNA, cmDNA)。血液循环中 cmDNA 仅占循环游离 DNA 极小的一部分(0.08%~5.02%),其中 0.08%~4.85% 来源于细菌,0~0.01% 来源于真菌,0~0.16% 来源于病毒等其他微生物。由此可见,在血液循环及肿瘤微环境中不仅有细菌,还有其他类型的微生物。Narunsky-Haziza 等^[10]基于 35 种癌症类型构建了首个泛癌真菌微生物组图谱,发现肿瘤微环境内存在真菌,但真菌的丰度远低于细菌。在肿瘤患者中,cmDNA 可能来源于细胞死亡后内源性微生物 DNA 的被动释放、细胞主动分泌及微生物的易位等,其中各种形式的细胞死亡均可导致原存在于各种类型肿瘤,如食管癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)等组织中的微生物 DNA、RNA 和蛋白质释放^[11]。这些物质及肿瘤微环境中的微生物通过多种途径进入血液循环后,与血液中原有的微生物共同构成 CM,并通过多种机制对消化道肿瘤的发生发展产生影响^[12]。

CM 在人体内的丰度和多样性受到多种因素的综合调控,年龄、饮食、生活方式、地域差异及基因型等均在不同层面对其产生显著影响,这些因素相互交织、协同作用,共同决定了人体内 CM 的特征,而 CM 的丰度和多样性又与宿主的健康状态密切相关,其变化可能对多种疾病的发生发展,尤其是消化道肿瘤的发病机制产生潜在影响^[13]。因此未来的研究方向可聚焦于影响 CM 的关键因素进行深入分析和干预,进而探索 CM 变化在消化道肿瘤发生、发展及预后中的作用机制,为相关疾病的早期诊断与精准治疗提供新的理论依据和干预靶点。

2 循环微生物在消化道肿瘤中的机制研究

CM 通过多种机制影响消化道肿瘤的发生、发展及治疗反应。其主要作用机制包括引发消化道炎症反应、调节免疫系统功能,以及影响肿瘤微环境中的血管生成和免疫细胞浸润,这

些机制相互作用,共同促进了消化道肿瘤的进展^[14]。

Cao 等^[15]通过对炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的 CM 进行分析,发现了一类此前未被描述的具有遗传毒性的代谢产物家族,并将其命名为吡啶亚胺,这种代谢产物主要由与 IBD 和 CRC 相关的摩氏摩根菌产生,能够显著增加肠道通透性,并在无菌小鼠模型中加剧结肠肿瘤的发生和发展。此外 CM 也可能通过激活或抑制免疫系统来影响消化道肿瘤的发生。一方面,它们可以激活免疫细胞,如树突状细胞、巨噬细胞等,使其释放促炎细胞因子,进一步加剧炎症反应^[16];另一方面,某些微生物或其代谢产物可能具有免疫抑制作用,使免疫系统对肿瘤细胞的识别和清除能力下降,从而促进肿瘤的免疫逃逸^[17]。

肿瘤微环境中血管的生成对于肿瘤的生长和转移至关重要,CM 可能通过分泌血管生成因子或其代谢产物来促进肿瘤血管的生成。CM 通过代谢产生的短链脂肪酸可以刺激肿瘤细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),从而促进肿瘤血管的新生,为肿瘤提供更多的营养和氧气,促进其生长和转移^[18]。肿瘤微环境中的免疫细胞浸润情况与肿瘤的预后密切相关,CM 可以影响肿瘤微环境中免疫细胞的浸润和功能。一些 CM 可吸引免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞(Tregs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等,进入肿瘤微环境,并通过诱导免疫抑制性细胞(如调节性 T 细胞)的分化,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击同时抑制抗肿瘤免疫反应^[19]。而另一些 CM 则可以促进细胞毒性 T 细胞或自然杀伤细胞(NK 细胞)等免疫细胞的浸润,增强抗肿瘤免疫反应^[20]。

综上,CM 影响消化道肿瘤发生、发展及治疗反应的主要作用机制包括:引发消化道炎症反应;调节免疫系统功能,促进免疫逃逸;影响肿瘤微环境中的血管生成和免疫细胞浸润。这些机制相互作用,共同促进了消化道肿瘤的进展,并为相关疾病的防治提供了新的潜在靶点。

3 循环微生物与消化道肿瘤的相关性

近年宏基因组测序技术的突破推动了研究进展并发现 CM 在多种消化道肿瘤的发生发展、治疗反应及预后判断中起着重要作用。特定微生物的种类、丰度及其代谢产物与癌症的生物学行为密切相关,这些发现不仅为癌症的诊断和治疗提供了新的靶点,也为未来癌症的预防和个性化治疗策略的制定提供了重要的科学依据。

3.1 循环微生物与食管癌 食管作为消化道的起始通道,拥有独特的微生态环境,其以鳞状上皮为屏障,具有蠕动推进食物的生理特性,加之与口腔及胃的连通效应,使得食管微生物群落的组成与丰度较为特殊^[21]。Zaidi 等^[22]对 81 例食管腺癌及癌前病变患者血清进行宏基因组分析,发现食管腺癌患者血液中大肠杆菌丰度显著升高,且清酒乳杆菌、弯曲乳杆菌等有益菌完全缺失,这一发现打破了食管癌患者血液无菌的传统认知,证实循环细菌失衡与食管癌发生密切相关。另有研究可以进一步佐证该结论,Zhang 等^[23]针对 328 例食管鳞癌患者的血液微生物检测显示,酒精相关食管鳞癌患者外周血中革兰阴性菌丰度显著上升,其代谢产物脂多糖与酒精可协同激活肿瘤环

死因子(TNF)、NF- κ B 等炎症反应通路促进肿瘤进展。Zuo 等^[24]研究发现,食管鳞癌患者血液和尿液中念珠菌属和福格斯菌属丰度升高,且健康人微生物群落多样性高于食管鳞癌患者,为 CM 与食管鳞癌的关联提供了关键证据。综上,传统无菌认知已被精准测序技术推翻,CM 的存在及菌群失衡在食管癌发生发展中发挥不可或缺的作用,为肿瘤诊断与靶向治疗提供了新靶点。

3.2 循环微生物与胃癌 胃作为消化道的重要组成部分,具有独特的微生态环境,因其分泌胃酸导致胃内 pH 维持在较低水平,这一特性使得胃部微生物群落的组成、多样性与其他消化器官存在显著差异^[25]。Fu 等^[26]通过对 609 份胃癌患者组织及血液样本的多组学分析,发现胃癌患者外周血中咽峡炎链球菌丰度显著升高,且该细菌丰度与肿瘤侵袭深度、淋巴结转移呈正相关,证实其可通过精氨酸代谢通路重塑肿瘤免疫微环境,抑制 CD8⁺T 细胞浸润,加速胃癌进展,直接表明循环细菌在胃癌发生中发挥不可或缺的作用。Yuan 等^[27]不仅在胃癌患者血液中检测到咽峡炎链球菌,还发现其丰度与患者预后呈显著负相关,小鼠实验证实移植该细菌后肿瘤形成率从 36.36% 升至 80%,明确了循环细菌的促癌效应。

在真菌领域,Papon 等^[28]通过一项针对 45 例胃癌患者的宏基因组研究发现,胃癌患者外周血中白色念珠菌、链格孢属等真菌丰度显著高于健康人群,其中白色念珠菌的 AUC 达 0.743,可作为胃癌潜在生物标志物,其通过产生致癌性乙醛、激活促炎通路等机制促进胃癌发生。而传统无菌认知的局限性已被明确证实:早期研究因依赖培养法,无法检测到低丰度、难培养的循环微生物,导致“血液无菌”的误判,随着测序技术的应用,这一观点已被推翻^[29]。综上,CM 的存在及其失衡状态,在胃癌的发生发展过程中扮演着关键角色,而传统认知中的“无菌状态”实则是技术限制导致的误判,无法反映微生物对胃癌的真实作用,这些发现为胃癌的早期诊断及靶向微生物治疗提供了重要理论依据。

3.3 循环微生物与肝癌 肝脏作为人体重要的代谢和解毒器官,具有独特的微生态环境,且肝脏可以通过“肠-肝轴”与 CM 形成密切的双向联系,CM 的代谢产物、内毒素等也可通过门静脉进入肝脏,影响肝脏的生理和病理功能^[30]。Zhang 等^[31]通过对肝癌患者、健康对照者及肝硬化患者的血液、粪便和肝脏组织样本进行多组学分析,发现肝癌患者外周血中链型杆菌属细菌丰度显著升高,其中潜在致病菌 *C. mitsuokai* 在患者血液中的检出率达 47.3%,显著高于健康人群的 8.6%,且该细菌丰度与肿瘤大小、BCLC 分期呈正相关。另有多项临床研究从不同维度佐证循环微生物的促癌效应。在细菌领域,Zhang 等^[32]研究显示,肝癌患者术后易并发产气荚膜梭菌血流感染,该细菌通过血液传播引发严重血管内溶血,导致患者病情快速恶化,17 例相关病例中死亡率高达 60.7%,证实循环细菌可通过直接感染及毒素释放加速肝癌进展。在真菌领域,代芳芳等^[33]对 2013—2023 年就诊的 6 例肝病合并隐球菌感染患者进行分析,其 2 例为肝癌患者,均出现隐球菌血流感染,感染菌株均为新型隐球菌格鲁比变种 ST5 型,患者最终全部死亡。综上,循环

微生物的存在及其菌群失衡,已通过“肠漏-肝移-毒代谢”等多重机制,被证实是肝癌发生发展的重要驱动因素。

3.4 循环微生物与结直肠癌 结直肠作为消化道的末端枢纽,拥有复杂且稳定的微生态系统,其肠道蠕动与黏液分泌特性造就了中性偏碱的内部环境,这一特点使结直肠微生物群落的丰度、多样性及优势菌群构成,与消化道其他器官形成明显区别^[34]。Yan 等^[35]应用 2bRAD-M 宏基因组测序技术对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者及健康对照者的外周血样本进行分析,发现 CRC 患者血液中存在莫拉氏菌属、黄杆菌属及不动杆菌属等特征性细菌,这些细菌的总检出率达 63.7%,显著高于健康人群的 11.2%,且其丰度与 CRC 淋巴结转移、肝转移呈显著正相关。Zepeda-Rivera 等^[36]通过研究具核梭杆菌与 CRC 之间的关系发现,具核梭杆菌的特定亚型 FnaC2 可通过血液循环定植于结直肠肿瘤组织,其分泌的毒力因子能诱导 DNA 损伤,同时促进肿瘤血管生成,显著加速 CRC 进展。在真菌领域,Zhu 等^[37]对 CRC 患者及健康对照者的血液样本进行真菌宏基因组分析,发现 CRC 患者血液中马拉色菌纲丰度显著升高,而酵母菌纲丰度降低。综上,CM 的存在及其菌群失衡,已通过炎症反应激活、DNA 损伤、免疫抑制等多重机制,被证实是 CRC 发生发展的重要驱动因素。

4 循环微生物在消化道肿瘤治疗中的潜在作用

CM 失衡已被证实是消化道肿瘤发生发展的关键驱动因素,其通过调控炎症反应激活、免疫抑制及代谢重编程等病理过程,为肿瘤治疗提供了全新的微生态靶向视角。未来,针对影响 CM 组成与功能的关键因素(如肠道屏障完整性、菌群互作网络、宿主免疫状态等)开展精准干预,进而系统探究循环微生物重塑对消化道肿瘤的治疗效应,已成为该领域的核心研究方向。

靶向肠道屏障修复以阻断 CM 循环定植,是干预策略的重要切入点。肠道屏障功能受损是微生物进入循环的核心前提,而紧密连接蛋白下调与黏膜炎症反应是屏障破坏的关键特征。Chen 等^[38]通过研究证实,补充植物乳杆菌可通过上调肠道黏膜紧密连接蛋白表达,降低肠道通透性,使结直肠癌模型小鼠血液中具核梭杆菌丰度降低 62%,同时抑制 NF- κ B 炎症反应通路激活,减少促炎因子 IL-6、TNF- α 的释放。此外,膳食纤维衍生的短链脂肪酸不仅能直接修复肠道黏膜损伤,还可通过调节肠道菌群组成,促进有益菌增殖并抑制致病菌生长,形成“屏障修复-菌群平衡”的正向循环,这一机制在 Ji 等^[39]的临床研究中得到验证,高纤维饮食干预可使结直肠癌患者循环中有益菌丰度升高,肿瘤相关性炎症标志物水平显著降低。未来研究需进一步明确不同干预手段对肠道屏障与 CM 的调控阈值,为精准干预提供量化依据。

精准靶向 CM 及其代谢产物,是直接阻断其促癌效应的核心路径。针对已明确的 CM 特异性清除或功能抑制策略已展现出良好潜力。Lam 等^[40]通过研究 CRC 的噬菌体疗法发现,靶向具核梭杆菌的特异性噬菌体可在 CRC 患者外周血中高效裂解致病菌,使肿瘤组织中该细菌定植量减少,同时恢复 CD8⁺T 细胞浸润,增强抗肿瘤免疫应答。在代谢产物干预方面,针对

黄曲霉素 B1 (aflatoxin B1, AFB1) 的解毒酶制剂开发也取得进展, Deng 等^[41] 研究证实特定重组谷胱甘肽 S-转移酶同工酶对 AFB1 具有解毒作用, 能够减轻 AFB1 导致的 DNA 损伤, 间接降低其致癌活性, 为肝癌的微生物代谢靶向治疗提供了新工具。未来需重点开展大样本临床研究, 验证这类靶向干预手段的安全性及长期有效性, 同时探索多靶点联合干预方案以应对菌群多样性带来的治疗挑战。

联合传统治疗手段以放大 CM 干预的抗癌效应, 是提升临床转化价值的关键方向。CM 可通过调节肿瘤微环境影响传统治疗的疗效, 而传统治疗也会反向改变菌群组成, 这种双向互作为联合治疗提供了理论基础。Xie 等^[42] 的临床研究证实结肠癌患者在 PD-1 抑制剂治疗期间补充复合益生菌, 可使循环中有益菌丰度升高, 肿瘤微环境从“冷肿瘤”向“热肿瘤”转化, 客观缓解率较单独免疫治疗组提高, 这一效应与益生菌诱导的 IL-12 分泌及 NK 细胞活化密切相关。在化疗联合干预方面, An 等^[43] 发现乳酸菌裂解物可减轻 5-氟尿嘧啶对肠道菌群的破坏, 降低化疗相关性肠炎发生率, 同时增强化疗药物对肿瘤细胞的凋亡诱导作用, 使结肠癌患者的无进展生存期延长。此外, 手术前后的微生物干预也展现出应用前景, Zhang 等^[44] 发现肝癌患者术前补充益生菌可降低术后感染风险, 同时减少循环中致病菌的再次定植, 降低肿瘤复发率。未来需进一步解析联合治疗的协同机制, 通过多组学技术筛选疗效预测标志物, 实现“微生物特征-治疗方案”的个性化匹配。

5 总结与展望

综上, CM 在消化道肿瘤的发生、发展及治疗反应中扮演着重要角色。CM 及其代谢产物可引发消化道炎症反应, 激活致癌通路, 并通过调节免疫系统功能、影响宿主细胞代谢、改变肿瘤微环境等多种机制促进肿瘤的发生和发展。尽管近年来关于 CM 与消化道肿瘤的研究取得了显著进展, 但仍有许多作用机制受限于检测技术未被发现。未来的研究方向可能包括: 进一步揭示 CM 及其代谢产物在消化道肿瘤中的具体作用机制; 开发基于 CM 的诊断和治疗工具; 结合多组学技术, 全面解析 CM 与消化道肿瘤的关系; 开展大规模临床研究, 验证 CM 相关标志物和治疗方法的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Gong YQ, Lu CJ, Xiao YR, et al. Epidemiological trends of early-onset gastrointestinal cancers from 1990 to 2021 and predictions for 2036: Analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. *Annals of Medicine*, 2025, 57(1): 2555518. DOI: 10.1080/07853890.2025.2555518.
- [2] Asawa S, Nüesch M, Gvozdenovic A, et al. Circulating tumour cells in gastrointestinal cancers: Food for thought? [J]. *British Journal of Cancer*, 2023, 128(11): 1981-1990. DOI: 10.1038/s41416-023-02228-8.
- [3] Santacroce L, Charitos IA, Colella M, et al. Blood microbiota and its products: Mechanisms of interference with host cells and clinical outcomes [J]. *Hematology Reports*, 2024, 16(3): 440-453. DOI: 10.3390/hematolrep16030043.
- [4] You L, Zhou J, Xin Z, et al. Novel directions of precision oncology: circulating microbial DNA emerging in cancer-microbiome areas [J]. *Precision Clinical Medicine*, 2022, 5(1): pbac005. DOI: 10.1093/pcmedi/pbac005.
- [5] Wu D, Wang A, Bu D, et al. The interplay between tissue-resident microbiome and host proteins by integrated multi-omics during progression of colorectal adenoma to carcinoma [J]. *Imeta*, 2025: e70090. DOI: 10.1002/imt2.70090.
- [6] Daniel N, Farinella R, Chatziioannou AC, et al. Genetically predicted gut bacteria, circulating bacteria-associated metabolites and pancreatic ductal adenocarcinoma: A mendelian randomisation study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 25144. DOI: 10.1038/s41598-024-77431-5.
- [7] Shi M, Zong X, Hur J, et al. Circulating markers of microbial translocation and host response to bacteria with risk of colorectal cancer: A prospective, nested case-control study in men [J]. *Ebiomedicine*, 2023, 91: 104566. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104566.
- [8] Galeano Nino JL, Ponath F, Ajsafe VA, et al. Tumor-infiltrating bacteria disrupt cancer epithelial cell interactions and induce cell-cycle arrest [J]. *Cancer Cell*, 2026, 44(1): 166-186.e16. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.09.010.
- [9] Park SY, Chang EJ, Ledebor N, et al. Plasma microbial cell-free DNA sequencing from over 15,000 patients identified a broad spectrum of pathogens [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2023: e01855-22. DOI: 10.1128/jcm.01855-22.
- [10] Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore GD, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions [J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3789-3806.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.005.
- [11] Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer [J]. *Protein & Cell*, 2021, 12(5): 426-435. DOI: 10.1007/s13238-020-00813-8.
- [12] Wu M, Tian C, Zou Z, et al. Gastrointestinal microbiota in gastric cancer: potential mechanisms and clinical applications—a literature review [J]. *Cancers*, 2024, 16(20): 3547. DOI: 10.3390/cancers16203547.
- [13] Song Y, Xiang Z, Lu Z, et al. Identification of a brand intratumor microbiome signature for predicting prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2023, 149(13): 11319-11332. DOI: 10.1007/s00432-023-04962-1.
- [14] Zhan T, Betge J, Schulte N, et al. Digestive cancers: Mechanisms, therapeutics and management [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 24. DOI: 10.1038/s41392-024-02097-4.
- [15] Cao Y, Oh J, Xue M, et al. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites [J]. *Science*, 2022, 378(6618): eabm3233. DOI: 10.1126/science.abm3233.
- [16] Wu M, Bai J, Ma C, et al. The role of gut microbiota in tumor immunotherapy [J]. *Journal of Immunology Research*, 2021, 2021: 1-12. DOI: 10.1155/2021/5061570.
- [17] Xie Y, Liu F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1410928. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1410928.
- [18] He R, Qi P, Shu L, et al. Dysbiosis and extraintestinal cancers [J].

- Journal of Experimental & Clinical Cancer Research ,2025 ,44(1) : 44. DOI: 10.1186/s13046-025-03313-x.
- [19] Ma J ,Huang L ,Hu D ,et al. The role of the tumor microbe microenvironment in the tumor immune microenvironment: bystander ,activator ,or inhibitor? [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research ,2021 ,40(1) : 327. DOI: 10.1186/s13046-021-02128-w.
- [20] Liu Q ,Yang Y ,Pan M ,et al. Role of the gut microbiota in tumorigenesis and treatment[J]. Theranostics ,2024 ,14(6) : 2304-2328. DOI: 10.7150/thno.91700.
- [21] Jing T ,Tang D. Intratumoral microbiota: A new force in the development and treatment of esophageal cancer[J]. Clinical and Translational Oncology ,2024 ,27(5) : 1921-1932. DOI: 10.1007/s12094-024-03757-1.
- [22] Zaidi AH ,Pratama MY ,Omstead AN ,et al.A blood-based circulating microbial metagenomic panel for early diagnosis and prognosis of esophageal adenocarcinoma[J]. British Journal of Cancer ,2022 ,127(11) : 2016-2024. DOI: 10.1038/s41416-022-01974-5.
- [23] Zhang Z ,Kang L ,Gu Y ,et al. Alcohol accelerates the development of esophageal squamous cell carcinoma through elevated gram-negative bacteria in peripheral circulation[J]. Experimental Hematology & Oncology ,2025 ,14(1) : 19. DOI: 10.1186/s40164-025-00617-8.
- [24] Zuo J ,Liu Y ,Lv W ,et al. The host microbiota is associated with the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Protein & Cell ,2023 ,14(4) : 294-298. DOI: 10.1093/procel/pwac024.
- [25] Xiao X ,Zhang X ,Wang J ,et al. Proton pump inhibitors alter gut microbiota by promoting oral microbiota translocation: A prospective interventional study[J]. Gut ,2024 ,73(7) : 1098-1109. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330883.
- [26] Fu K ,Cheung AHK ,Wong CC ,et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation ,atrophy ,and tumorigenesis in mice[J]. Cell ,2024 ,187(4) : 882-896. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.01.004.
- [27] Yuan L ,Pan L ,Wang Y ,et al. Characterization of the landscape of the intratumoral microbiota reveals that streptococcus anginosus increases the risk of gastric cancer initiation and progression[J]. Cell Discovery ,2024 ,10(1) : 117. DOI: 10.1038/s41421-024-00746-0.
- [28] Papon N ,Hohl TM ,Zhai B. Mycobiota dysbiosis and gastric tumorigenesis[J]. Theranostics ,2021 ,11(15) : 7488-7490. DOI: 10.7150/thno.61480.
- [29] Galli E ,Patelli G ,Villa F ,et al. Circulating blood biomarkers for minimal residual disease in hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. Cancer Treatment Reviews ,2025 ,135: 102908. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102908.
- [30] Munoz VR ,Moreau F ,Soto M ,et al. Portal vein-enriched metabolites as intermediate regulators of the gut microbiome in insulin resistance[J]. Cell Metabolism ,2025 ,37(10) : 2048-2065. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.08.005.
- [31] Zhang Y ,Liu W ,Wong CC ,et al. Catenibacterium mitsuokai promotes hepatocellular carcinogenesis by binding to hepatocytes and generating quinolinic acid [J]. Cell Metabolism ,2025 ,37(10) : 1998-2013. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.09.001.
- [32] Zhang Y ,Zhu Y ,Han Y ,et al. Clostridium perfringens sepsis after comprehensive multicourse treatment of hepatocellular carcinoma: A case report and review[J]. Heliyon ,2024 ,10(12) : e33279. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33279.
- [33] 代芳芳 陈铭 康艳芳 等.肝病患者合并隐球菌感染的临床和菌株特征分析[J].标记免疫分析与临床 ,2024 ,31(7) : 1207-1210. DOI: 10.11748/bjmyi.ssn.1006-1703.2024.07.006.
- [34] Piccinno G ,Thompson KN ,Manghi P ,et al. Pooled analysis of 3 ,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer [J]. Nature Medicine ,2025 ,31(7) : 2416-2429. DOI: 10.1038/s41591-025-03693-9.
- [35] Yan S ,Liu T ,Zhao H ,et al. Colorectal cancer-specific microbiome in peripheral circulation and cancer tissues[J]. Frontiers in Microbiology ,2024 ,15: 1422536. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1422536.
- [36] Zepeda-Rivera M ,Minot SS ,Bouzek H ,et al. A distinct fusobacterium nucleatum clade dominates the colorectal cancer niche [J]. Nature ,2024 ,628(8007) : 424-432. DOI: 10.1038/s41586-024-07182-w.
- [37] Zhu Z ,Cai J ,Hou W ,et al. Microbiome and spatially resolved metabolomics analysis reveal the anticancer role of gut akkermansia muciniphila by crosstalk with intratumoral microbiota and reprogramming tumoral metabolism in mice[J]. Gut Microbes ,2023 ,15(1) : 2166700. DOI: 10.1080/19490976.2023.2166700.
- [38] Chen Y ,Ma W ,Zhao J ,et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colorectal cancer by ameliorating the intestinal barrier through the CLA-PPAR- γ axis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry ,2024 ,72(36) : 19766-19785. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c02824.
- [39] Ji X ,Wang L ,Luan P ,et al. The impact of dietary fiber on colorectal cancer patients based on machine learning[J]. Frontiers in Nutrition ,2025 ,12: 1508562. DOI: 10.3389/fnut.2025.1508562.
- [40] Lam HYP ,Lai MJ ,Wang PC ,et al. A novel bacteriophage with the potential to inhibit fusobacterium nucleatum-induced proliferation of colorectal cancer cells[J]. Antibiotics ,2025 ,14(1) : 45. DOI: 10.3390/antibiotics14010045.
- [41] Deng J ,Peng Z ,Xia Z ,et al. Five glutathione S-transferase isozymes played crucial role in the detoxification of aflatoxin B1 in chicken liver [J]. Journal of Animal Science and Biotechnology ,2025 ,16(1) : 54. DOI: 10.1186/s40104-025-01189-7.
- [42] Xie M ,Yuan K ,Zhang Y ,et al. Tumor-resident probiotic clostridium butyricum improves aPD-1 efficacy in colorectal cancer models by inhibiting IL-6-mediated immunosuppression[J]. Cancer Cell ,2025 ,43(10) : 1885-1901. e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.07.012.
- [43] An J ,Ha EM. Lactobacillus-derived metabolites enhance the antitumor activity of 5-FU and inhibit metastatic behavior in 5-FU-resistant colorectal cancer cells by regulating claudin-1 expression[J]. Journal of Microbiology ,2020 ,58(11) : 967-977. DOI: 10.1007/s12275-020-0375-y.
- [44] Zhang J ,Yang J ,Luo J ,et al. Lactobacillus acidophilus potentiates oncolytic virotherapy through modulating gut microbiota homeostasis in hepatocellular carcinoma [J]. Nature Communications ,2025 ,16(1) : 3315. DOI: 10.1038/s41467-025-58407-z.

(收稿日期: 2025-11-22)