

人类微生物群和胰腺癌关系的研究进展

孙涛¹, 王飞², 赵海平^{2*}

(1. 内蒙古医科大学附属医院 医务部, 内蒙古 呼和浩特 010050;
2. 内蒙古医科大学附属医院 肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤,在世界范围内发病率不断上升。胰腺癌的发病可能与吸烟、饮酒和糖尿病有一定的相关性,目前仍没有特别明确的与胰腺癌发病相关的致病因素。最近,研究者将人类微生物群与胰腺癌的发生发展联系起来,紊乱的微生物群可以改变正常细胞的内环境,如改变细胞信号传导通路,增强肿瘤细胞的免疫逃避和入侵,从而促进与癌症相关过程的发生。在本文中,我们将重点介绍一些与胰腺癌和微生物群有关的前沿研究,并探索微生物群对胰腺癌发生发展的作用从而为胰腺癌病因的探索方向和加强这一研究领域的方法提供一个新思路。

【关键词】胰腺癌;微生物群;炎症作用

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2023)04-0431-04

RESEARCH PROGRESS ON CONNECTING THE HUMAN MICROBIOME AND PANCREATIC CANCER

SUN Tao¹, WANG Fei², ZHAO Haiping^{2*}

(1. Department of Medical, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;
2. Department of Hepatobiliary, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Pancreatic cancer is a deadly disease that is increasing in incidence throughout the world. The incidence of pancreatic cancer may be related to smoking, drinking and diabetes. At present, there is no specific pathogenic factor related to pancreatic cancer. Recently, a few studies have linked the human microbiome to pancreatic cancer development. A perturbed microbiome has been shown to alter normal cells while promoting cancer-related processes such as increased cell signaling, immune system evasion and invasion. In this article, we will review in detail the alterations within the gut and oral microbiome that have been linked to pancreatic cancer and explore the ability of other microbiomes, such as the lung and skin microbiome, to contribute to disease development. Understanding ways to identify a perturbed microbiome can result in advancements in pancreatic cancer research and allow for prevention, earlier detection and alternative treatment strategies for patients.

【Keywords】 Pancreatic cancer; Human microbiome; Inflammation

胰腺癌最常见的类型为胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC),是一种起源于立方上皮的消化系统恶性肿瘤,占有恶性肿瘤的2.42%,多发于45岁之后的中老年人^[1],在全世界范

围内的所有癌症中致死率极高。胰腺癌发病隐匿,缺乏早期检测标志物,没有有效的治疗方法,总体预后较差。目前,我们已知的一些胰腺癌的病因包括高脂饮食、饮酒、糖尿病、肥胖和吸烟等,但潜在

收稿日期:2023-03-14;修回日期:2023-07-01

基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(2022YFSH0112);内蒙古医科大学“致远”人才项目(ZY0202035)

第一作者:孙涛(1990—),男,硕士,主治医师。研究方向:胰腺肿瘤的基础与临床研究。E-mail:1502931992@qq.com

*通信作者:赵海平,男,硕士,教授,硕士研究生导师。研究方向:胰腺肿瘤的基础与临床研究。

E-mail:zhaohaiping007@aliyun.com

的遗传风险因素仍是未知的。PDAC与乳腺癌基因2 (breast cancer gene 2, BRCA2)蛋白和其他DNA损伤修复蛋白的突变有关,但这些突变仅存在于一小部分患者中,约占5%~7%^[2]。不管是何种病因,大多数胰腺癌直到晚期才被患者发现,胰腺癌缺乏敏感的生物标记物,上腹部不适、饱胀、食欲缺乏、腹泻等消化道症状是早期胰腺癌最常见的临床表现,这些症状缺乏特异性,常常被误认为是其他疾病的病因。目前为止,我们对胰腺癌的潜在发病机制缺乏了解,也缺乏早期发现和预防的有效策略。现有一种新的研究途径即人类微生物群和胰腺癌发展之间的联系,可能会为研究胰腺癌的发病机制和预防策略提供新的思路。

微生物群由大量不同种类的微生物组成,它们存在于身体的特定器官或组织内,并在协助宿主生存方面发挥重要作用。人体的不同部位都有微生物群,主要包括肠道、口腔和皮肤。微生物群包括细菌、病毒、古生菌和真菌等。在健康的个体中,这些物种共生共存,调节人体神经内分泌功能、参与营养物质合成以及代谢过程如胆汁酸代谢和药物代谢等。随着医学和微生物技术的不断进步和发展,我们发现微生物群不仅可以与人体互利共存,还可能成为多种疾病的致病因素。研究^[3]证实消化道中的大肠埃希菌及其代谢产物可以通过识别受体机制,如作用于肠壁的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)及NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs),诱发肠道产生肿瘤坏死因子、白介素1、白介素6等炎症因子参与机体免疫,从而打破肠道局部甚至全身的免疫平衡,最终导致代谢、心血管、自身免疫、神经疾病及癌症的发生。

1 人体相关的微生物群

1.1 肠道和口腔微生物群

肠道微生物群位于消化道内,负责人体多种生理功能,包括增强消化和代谢,保护胃肠道黏膜,帮助宿主免疫防御等。肠道微生物群主要由两个独立的细菌门类组成:厚壁菌类和拟杆菌类,除此之外如变形菌、放线菌和酵母等微生物也存在于肠道中。研究^[4]发现,肠道菌群生态失调是许多疾病的致病因素,包括炎症性肠病、肥胖、过敏和自闭症。肠道生态失调也与肿瘤的发生息息相关,肠道菌群紊乱可能不受控制地激活先天免疫系统中的NLRs和TLRs,改变适应性免疫反应的平衡从而导致肿瘤

的产生。

口腔微生物群的完整性和组成直接关系到口腔和全身的健康情况,如存在于囊性纤维化患者口腔中的铜绿假单胞菌,其代谢产物引起的慢性炎症可以诱导单核细胞和内皮细胞上黏附分子的表达,这有助于内皮细胞招募单核细胞到血管壁和易位到内皮下,与黏膜纤维化的发生密切相关。有假说认为口腔细菌可能侵入内皮细胞并分泌毒素和其他蛋白酶,进一步促进了疾病的发展,主动脉瘤患者体内存在各种革兰氏阳性细菌的浸润,如变形链球菌^[5]。在口腔炎症或牙周炎期间,微生物群存在生态失调,引起促炎细胞因子的增加和免疫T细胞的浸润,可能是导致体内发生疾病的初始应激条件。

1.2 皮肤微生物群

皮肤是人体最大的器官,是包括细菌和真菌在内的多种微生物的宿主。皮肤既可以保护身体免受病原体的入侵又是数百万微生物的宿主。皮肤上的微生物群在人一生中不断进化,刚出生时微生物通过皮肤上最初的细菌定植形成,在青春期到成年期的发育过程中,微生物群进一步转变。由于皮肤是身体的屏障,皮肤微生物群的动态失调主要导致系统性感染和炎症性皮肤病,如痤疮、牛皮癣和酒渣鼻。虽然这些疾病不像由口腔和肠道微生物引起的疾病那么严重,但皮肤病与其他全身性疾病有必然联系。银屑病通常表现为皮肤上斑块的异常生长,但少数患者也可能转变为银屑病性关节炎,这是一种严重的自身免疫性疾病,与类风湿性关节炎的表现类似。大量研究^[6]发现严重的皮肤微生物群失调是慢性胰腺炎、胰腺癌和其他胃肠道癌症发生的风险因素。感染人乳头瘤病毒会导致皮肤黏膜的疣,与宫颈癌、直肠癌和口腔癌等多种癌症有关。

2 炎症作用

炎症是胰腺癌发生的根本原因之一,特别是PDAC。其主要是由腺泡构成的具有外分泌功能的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)参与组织修复和分泌消化酶,慢性胰腺炎导致胰腺外分泌细胞损伤,促使PSCs介导的胰腺组织不断地坏死和纤维化^[7]。不仅胰腺内的细胞容易受到炎症信号通路的影响,而且炎症变化也会改变肿瘤微环境,特别是与癌症发生发展密切相关的肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs),CAFs是胰

腺肿瘤微环境的主要组成部分,参与细胞外基质和炎症因子的分泌。CAFs本质上是高度分化的PSCs,具有分泌各种炎症因子的能力,如白细胞介素、趋化因子和缓激肽等,通过阻断蛋白激酶N2的表达影响肿瘤进程和化疗耐药性^[8]。相关研究证实^[9],白细胞介素1a是另一种由肿瘤微环境分泌的促炎细胞因子,可以驱动KRAS信号通路来诱导胰腺癌的发生,STAT3是一种我们熟知的胰腺癌致癌基因,STAT3被KRAS基因突变细胞激活,导致骨髓细胞分泌白介素6,从而引起正常胰腺细胞发生癌变。

3 微生物群对胰腺癌的影响

3.1 肠道微生物群对胰腺癌的影响

肠道微生物群的紊乱可以导致炎症发生。最新研究^[10]发现,引起胰腺癌发生的微生物群可以引起特异性和先天性免疫反应,导致免疫抑制和免疫逃避,如最常见的幽门螺旋杆菌和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)。幽门螺旋杆菌是已知的胃癌致癌物,能否导致胰腺癌的发生至今仍存在争议,争议的点主要集中于是否会触发炎症过程。目前公认的是^[11],当炎症反应被触发并且随着时间的推移而延长时,炎症因子直接或间接激活多种信号传导通路,促使细胞向更具免疫抑制性的表型转变而增加细胞侵袭性从而逃离免疫控制。众所周知,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种具有抗炎和免疫抑制作用的多效性细胞因子,生理条件下TGF- β 在细胞增殖和分化中有着广泛的作用,而其在胰腺癌中的作用可能因肿瘤发生的不同阶段而异。在早期,TGF- β 可能作为肿瘤抑制分子,抑制肿瘤细胞周期进展,但在后期炎症反应过程中,它通过诱导上皮-间质转化增强肿瘤细胞的侵袭和转移性^[12]。在胰腺癌的研究过程中发现^[13],炎症微环境可通过抑制蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)从而上调尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)的表达,而PP2A通过ERK及NF- κ B激酶通路调控uPAR的表达,uPAR的高表达与胰腺癌细胞增殖、迁移及黏附能力呈正相关,并且与胰腺癌患者预后不良有关。

细菌并不是肠道微生物群中唯一的生物,病毒也占了很大一部分。已知HBV是肝癌的致癌因素。最近研究^[14]表明暴露于HBV与胰腺癌的发生发展有关,因为胰腺和肝脏之间的解剖位置接近,

而且血管和胆胰管的相通导致HBV可以在两个器官之间自由传播,甚至在胰液中发现了HBV感染标志物,即乙型肝炎表面抗原。虽然肝炎病毒主要感染肝脏,但肠道微生物群与HBV感染之间也有明确的联系,乙肝患者普遍表现为胃肠道黏膜病变。

真菌包括霉菌和酵母菌等,也会导致胰腺相关疾病的发生。念珠菌属是一种多样化的霉菌类型,是肠道内真菌菌群的主要组成部分。最近的病例报告显示60岁以上免疫功能低下的男性,患多发性恶性胰腺囊肿的风险明显增高。经过进一步的研究发现^[15]这些患者多数伴有念珠菌感染,而免疫功能低下的念珠菌感染人群患包括胰腺癌在内的多种癌症的风险明显升高。

3.2 口腔微生物群对胰腺癌的影响

口腔微生物群存在于口腔中,由多种细菌组成,这些细菌在胰腺癌患者中呈现显著改变。Wei等^[16]在一项回顾性分析中报道了胰腺癌患者唾液中链球菌的数量明显增加,以此可以作为标记物来区分健康个体和胰腺癌患者的唾液。在一项口腔微生物研究中发现^[17]牙周病与65岁以上老人患胰腺癌风险密切相关,牙周病致病菌多为革兰阴性杆菌,使牙周组织迅速腐烂,导致感染,脓肿形成和牙齿脱落。虽然口腔和肠道细菌进入胰腺的机制仍在研究中,但可以肯定的是口腔中的微生物群可以通过吞咽进入下消化道经门静脉循环进入胰腺。

3.3 皮肤微生物群对胰腺癌的影响

虽然皮肤微生物群似乎不太可能导致胰腺癌的发展,但仍有间接证据证明两者之间存在联系。皮肤通常含有大量的革兰氏阳性细菌,但最新的研究显示^[18],皮肤也含有少量的革兰氏阴性细菌,特别是变形杆菌,不仅存在于90%以上的皮肤和尿路感染中,在胰腺癌和肥胖患者中也大量存在,并且具有很高的毒性潜力。此外,马拉色菌是一种单细胞真菌,通常寄生于头皮,可以导致头皮屑和脂溢性皮炎。PDAC肿瘤中存在大量的马拉色菌,通过掠夺性结合甘露糖结合凝集素破坏先天性免疫系统,并激活补体系统以完成免疫逃逸来导致癌症发生,马拉色菌在胰腺癌细胞中比正常胰腺组织高3 000多倍^[19]。

4 结论与展望

胰腺癌是一种具有高度侵袭性的消化系统恶性肿瘤,已知的致病因素有2型糖尿病、饮酒和胰腺炎等,但目前仍没有有效的手段对胰腺癌进行早期

筛查和诊断,从而阻止疾病的发生和发展。尽管胃肠道是微生物群研究最多的部位,但有证据证明体内其他部位的微生物群如肺、肝脏和皮肤都参与胰腺癌的发生过程,并可以加强或削弱胰腺癌的疗效。近年来研究发现^[20],由于特定的口腔微生物的致病性和侵袭性,口腔健康状况不佳与胰腺癌发展之间也存在相关性。了解微生物群的紊乱对胰腺癌的影响作用可以促进胰腺癌的研究进展,并有望为患者提供早期发现、预防和替代治疗的策略。

参考文献

- [1]Ktourney S, Michl P, Roth L. Modeling obesity-driven pancreatic carcinogenesis—a review of current *In vivo* and *in vitro* models of obesity and pancreatic carcinogenesis[J]. *Cells*, 2022, **11** (19): 3170
- [2]Barucca V, Mancuso AP, Marco SD, et al. BRCA mutations and their clinical relevance in unselected pancreatic cancer population[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, **39**(15): 162
- [3]Mokhtari Y, Pourbagheri SA, Zafari P, et al. Toll-like receptors (TLRs): An old family of immune receptors with a new face in cancer pathogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(2): 639–651
- [4]Nayfach S, Paez ED, Call L, et al. Metagenomic compendium of 189,680 DNA viruses from the human gut microbiome[J]. *Nature Microbiology*, 2021, **6**(7): 960–970
- [5]Northridge ME, Kumar A, Kaur R. Disparities in access to oral health care[J]. *Annual Review of Public Health*, 2020, **41** (16): 513–535
- [6]Busse K, Liao W. Which psoriasis patients develop psoriatic arthritis[J]. *Psoriasis Forum*, 2010, **16**(4): 17–25
- [7]Omary MB, Lugea A, Lowe AW, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases[J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(1): 50–59
- [8]Öhlund D, Handly SA, Biffi G, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2017, **214**(3): 579–596
- [9]Tjomsland V, Bojmar L, Sandström P, et al. IL-1 α Expression in pancreatic ductal adenocarcinoma affects the tumor cell migration and is regulated by the p38MAPK signaling pathway [J]. *PLoS ONE*, 2013, **8**(8): e70874
- [10]Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome[J]. *Cancer Journal*, 2014, **20**(3): 195–202
- [11]Evans A, Costello E. The role of inflammatory cells in fostering pancreatic cancer cell growth and invasion[J]. *Frontiers in Physiology*, 2012, **12**(3): 270
- [12]Basso D, Bozzato D, Padoan A, et al. Inflammation and pancreatic cancer: molecular and functional interactions between S100A8, S100A9, NT-S100A8 and TGF β 1[J]. *Cell Communication & Signaling*, 2014, **12**(1): 20
- [13]Hu J, Jo M, Eastman BM, et al. uPAR induces expression of transforming growth factor β and interleukin-4 in cancer cells to promote tumor-permissive conditioning of macrophages[J]. *American Journal of Pathology*, 2014, **184**(12): 3384–3393
- [14]Batsikh S, Morozov S, Dorofeev A, et al. Previous hepatitis B viral infection—an underestimated cause of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, **28**(33): 4812–4822
- [15]Chung LM, Liang JA, Lin CL, et al. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(38): 63562–63573
- [16]Wei AL, Li M, Li GQ, et al. Oral microbiome and pancreatic cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, **26**(48): 7679–7692
- [17]Herremans KM, Riner AN, Cameron ME, et al. The oral microbiome, pancreatic cancer and human diversity in the age of precision medicine[J]. *Microbiome*, 2022, **10**(1): 93
- [18]Jabbour JF, Sharara SL, Kanj SS. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative skin and soft tissue infections[J]. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2020, **33**(2): 146–154
- [19]Bellotti R, Speth C, Adolph TE, et al. Micro- and mycobiota dysbiosis in pancreatic ductal adenocarcinoma development[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(14): 3431
- [20]Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, **14**(1): 14
- [20]Brittany W, Zeling H, Nicole Y, et al. Divergence of cardiovascular biomarkers of lipids and subclinical myocardial injury among rheumatoid arthritis patients with increased inflammation[J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2021, **73**(6): 970–979
- [21]Helena BF, Tnia M, Artur P, et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations[J]. *Antioxidants*, 2021, **10**(1): 45
- [22]Karpouzas GA, Bui VL, Ronda N, et al. Biologics and atherosclerotic cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a review of evidence and mechanistic insights[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2021, **17**(4): 355–374
- [23]Piotr WJ, Agnieszka G, Neven A, et al. Oxidative stress and lipid mediators modulate immune cell functions in autoimmune diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, **22**(2): 723
- [24]Sylvain M, Bruno P, Jean JD, et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2012, **51**(6): 1107–1111

(上接第 430 页)