· 综述 ·

肠道微生物在化疗相关肠黏膜损伤中的作用*

卢冬雪[1] 严晶[2] 吴华[1△]

［摘要］ 肠黏膜炎又称肠道黏膜屏障损伤，是放化疗常见的剂量反应性毒性。以腹泻、疼痛、溃疡和营养不良为主要临床特征，严重者可出现水电解质紊乱，最终导致化疗中断，增加病死率。化疗相关肠黏膜损伤的发病机制多样，临床缺乏行之有效的治疗手段。近年来，越来越多的研究证实肠道菌群在化疗相关肠黏膜损伤的发生、发展中扮演着重要角色，但肠道菌群如何调控化疗相关肠黏膜损伤的具体机制尚不清楚。因此，本文从肠道菌群角度阐述其对化疗相关肠黏膜损伤的常见病理反应（炎症、氧化应激、肠黏膜屏障损伤）的调控作用，并以肠道菌群为载体，探讨潜在的治疗手段，为临床治疗与基础实验提供理论参考。

［关键词］ 肠道微生物；肠黏膜损伤；中医药；粪菌移植
DOI：10.3969/j.issn.1671-038X.2024.09.17
［中图分类号］ R256.3 ［文献标志码］ A

Role of intestinal microbes in chemotherapy-associated intestinal mucosal injury

LU Dongxue[1] *YAN Jing*[2] *WU Hua*[1]
([1]Department of Nurtrition, Acupuncture and Moxibustion and Massage College & Health Preservation and Rehabilitation College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; [2]The First Clinical Laboratory, Nanjing University of Chinese Medicine)
Corresponding author: WU Hua, E-mail: 170589@njucm.edu.cn

Abstract Intestinal mucosal inflammation, also known as intestinal mucosal barrier injury, is a common dose responsive toxicity of radiotherapy and chemotherapy. Diarrhea, pain, ulcers and malnutrition are the main clinical features, and water and electrolyte disorders occur in severe cases, which eventually lead to the interruption of chemotherapy and increase cancer mortality. The pathogenesis of chemotherapy related intestinal mucosal injury is diverse, and there is a lack of effective clinical treatment methods. In recent years, an increasing number of studies have confirmed that gut microbiota plays an important role in the occurrence and development of chemotherapy related intestinal mucosal injury. However, the specific mechanism of how intestinal flora regulates chemotherapy-related intestinal mucosal injury remains unclear. Therefore, from the perspective of intestinal flora, this paper describes its regulatory effect on common pathological reactions(inflammation, oxidative stress, intestinal mucosal barrier damage) associated with chemotherapy, and uses intestinal flora as a carrier to explore potential therapeutic means, providing important theoretical references for clinical treatment and basic experiments.

Key words intestinal microbes; intestinal mucosal injury; traditional Chinese medicine; fecal microbiota transplantation

肠黏膜炎又称肠道黏膜屏障损伤，是抗肿瘤治疗过程中剂量限制性毒性，是放、化疗过程中最常见的肠道毒性反应[1]，主要表现为腹泻，病理特征是炎症和肠道黏膜上皮屏障的细胞丢失。伊利替康（CPT-11）和 5-氟尿嘧啶（5-Fu）是临床上最为主要的致肠道毒性的化疗药物。严重的肠黏膜炎可导致血性腹泻、水电解质紊乱，进而导致化疗疗效降低或中断，增加患者住院时间，给社会造成经济负担，甚至导致患者死亡[2]。研究表明，肠道菌群参与化疗相关肠黏膜损伤的发生、发展。而迄今为止，仍然未报道出诱导化疗相关肠黏膜损伤的特定致病菌。因此，本文综述肠道菌群在化疗相关肠黏膜损伤中的作用及相关机制，以期为临床治疗提供理论依据和靶点支持。

*基金项目：江苏省普通高等学校基础科学（自然科学）研究面上项目（No:23KJB360013）
[1]南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院营养教研室（南京，210023）
[2]南京中医药大学第一临床实验室
△审校者
通信作者：吴华，E-mail:170589@njucm.edu.cn

引用本文：卢冬雪，严晶，吴华. 肠道微生物在化疗相关肠黏膜损伤中的作用[J]. 中国中西医结合消化杂志，2024，32(9)：830-833. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.09.17.

1　化疗可引起肠道微生物紊乱

共生菌在维持肠道稳态中扮演着极为重要的角色[3]。据文献记载，肠道共生菌的功能包括多个方面，如调节营养物质的代谢和吸收、维持上皮内稳态和改善肠道免疫耐受。在临床中，能观察到化疗后患者的肠道菌群出现改变。对于化疗后肠道菌群的改变，有研究发现患者的粪便中含有大量变形菌门和肠杆菌科，导致这些患者的核苷酸、能量和维生素代谢紊乱[4]。另外，化疗后腹泻患者粪便中的乳酸杆菌、双歧杆菌丰度降低，葡萄球菌丰度增加[5]。Motoori 等[6]通过 16S 或 23S rRNA 靶向逆转录定量聚合酶链反应检测食管癌患者的肠道细菌，发现在接受 5-Fu、顺铂和多烯紫杉醇联合化疗后，乳酸杆菌的数量显著减少，而艰难梭菌和肠球菌的数量显著增加，表明化疗改变了肠道微生物群的组成。另有一个由 32 例儿童和青少年患者以及 25 例健康者组成的队列研究，随访 1 年，评估化疗对肠道微生物群的影响，结果显示化疗期间所有组别的微生物群多样性和丰度显著低于对照组，甚至在随访 1 年后物种丰度仍显著较低[7]。然而，从已发表的文献来看，仍然没有证据表明放疗可以显著改变乳酸菌和双歧杆菌的比例[8]。

许多动物实验也研究了不同化疗药物的肠道毒性和对肠道微生物群的影响，已经发现直接或间接的 DNA 靶向化疗药物可导致严重的肠道毒性并导致化疗相关肠黏膜损伤。在大鼠模型中，5-Fu 和 CPT-11[9]改变了大鼠的肠道菌群，共生菌丰度降低，大肠杆菌、肠球菌等丰度升高。给予 CPT-11 后，无菌小鼠比常规小鼠的肠道损伤更小，表明微生物参与了化疗引起的肠道黏膜损伤[10]。Wu 等[11]用腹腔注射 5-Fu(30 mg/kg)建立了大鼠肠黏膜炎模型，肠道菌群分析结果表明，5-Fu 破坏了大鼠体内肠道菌群稳态和组成的多样性。Zhou 等[12]在通过 MTX 处理的小鼠模型中观察到黏膜损伤，发现小鼠肠道微生物群的种群、多样性和主要成分以时间依赖的方式发生了显著变化，拟杆菌类在所有分类群中表现出最明显的变化($P<0.05$)；给小鼠灌胃脆弱拟杆菌，能改善 MTX 诱导的炎症反应并调节巨噬细胞极化。

动物实验在很大程度上验证了临床试验中观察到的现象，如潜在致病微生物的相对丰度增加和益生元、微生物的减少。尽管报道的化疗方案截然不同，但化疗药物对肠道菌群的影响存在共同之处，比如化疗后潜在致病菌增多、益生菌减少、整体菌群数量及多样性减少等。大量研究表明，化疗通常对肠道益生菌群有负面影响，而对潜在致病微生物的增殖有积极影响，并对肠道菌群产生长期影响，从而在化疗后很长一段时间内破坏肠道稳态。

2　肠道微生物紊乱对化疗相关肠黏膜损伤的影响

既往认为化疗药物产生的细胞毒作用可直接作用于肠基底上皮细胞，致使肠上皮细胞新生能力丧失，最终导致溃疡、出血。但是随着研究的深入发展，认为其发生机制属于 Sonis[13]所介绍的 5 个阶段模型：①起始阶段，活性氧的形成导致核转录因子 κB(nuclear factor κB，NF-κB)的激活；②在上调或者炎症信号生成阶段，信使分子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)的诱导，可导致治疗相关的组织炎症和凋亡；③信使分子在炎症信号放大阶段，导致免疫炎症反应和细胞凋亡加重；④溃疡期出现上皮屏障受损，促发菌群易位；⑤以细胞增殖为特征的自发愈合期，涉及炎症反应、细胞凋亡、氧化应激和肠黏膜屏障损伤等。多项基础研究表明，肠道菌群参与化疗性肠黏膜炎的发生、发展，但迄今为止，仍然未报到出诱导化疗相关肠黏膜损伤的特定致病菌。

2.1　肠道微生物紊乱促进受损肠道的炎症反应

在化疗相关肠系膜损伤形成的前两个阶段中，NF-κB 信号通路的激活和肠上皮细胞表达的 Toll 样受体(Toll-like receptor，TLR)在损伤性肠道炎症环境的紊乱中起着重要作用。肠道微生物的 TLR 配体(如肽聚糖、脂多糖和细菌 DNA)被肠上皮细胞上的 TLR 识别，在这种情况下，NF-κB 持续激活，最终刺激免疫细胞产生不同的炎症因子(IL-6、TNF-α、IL-1β)，形成轻度炎症[14]。目前，在人体内发现的 10 个 TLR 中，TLR-2 和 TLR-4 是研究最广泛的与肠道炎症相关的 TLR。有研究显示，5-Fu 可显著增强 TLR-2 和 TLR-4 蛋白表达。5-Fu(450 mg/kg)处理的小鼠空肠中 TLR-2 升高约 1.5 倍，TLR-4 升高近 4.5 倍[15]。在体外实验中，仅用 5-Fu 处理可以使 Caco-2 细胞中 TLR-2 和 TLR-4 的表达达到相似水平，而在 LPS 作用下，5-Fu 处理后 TLR-2 水平降低，TLR-4 水平升高，提示 G-菌增加可能有利于 TLR-4 的表达；而 MTX 处理(20 mg/kg)显著提高了小鼠空肠 TLR-2 和 TLR-9 的表达，但对 TLR-4 的影响不明显[16]。

另外，化疗后不仅会产生肠上皮炎性损伤，随之会产生氧化应激，这是因为某些促炎因子能够触发氧自由基的产生。例如，IL-1β 能够通过激活 p38/MAPK 信号通路诱导中性粒细胞释放超氧化物[17]。促炎细胞因子如 IL-1β、IL-6 和 TNF-α，可以通过招募中性粒细胞以及诱导中性粒细胞产生活性氧来增加氧化应激。反过来，这些活性氧通过诱导 caveolin-1 与 Sirtuin 1 结合来刺激 IL-6 的分泌，从而使 Sirtuin 1 失活[18]。从这个方面来看，化疗的炎症和氧化应激相互加重了受损肠道的环境。

2.2　肠道微生物紊乱促进肠道通透性增加

化疗后肠道通透性增加，已被 Sonis 报道为黏膜炎第 3、4 阶段的特征之一。肠上皮绒毛萎缩是化疗诱导肠屏障通透性增加的机制之一。然而，也有人提出肠道微生物群通过减弱绒毛萎缩从而降

低肠道通透性。事实上,一些共生细菌在体外和体内都被证明可以改善上皮屏障功能,例如 TLR-2 配体刺激蛋白激酶 C 的磷酸化,导致肠通透性降低[19]。这种渗透率的下降被认为是紧密连接缺乏的结果。肠道物理屏障由紧密连接与肠上皮细胞构成,包括 claudins、occludin 和 ZO 蛋白在内的紧密连接跨膜蛋白对维持肠道通透性至关重要。有研究证实双歧杆菌、乳酸杆菌可增加紧密连接蛋白的表达,进而降低肠道通透性[20]。

肠道上皮层是肠黏膜屏障的最外层,肠道紧密连接和覆盖在上皮层的黏液层在维持肠道通透性和肠黏膜屏障的稳定性上发挥重要作用。SIgA 是一种能中和黏液层中的毒素和病原体的抗体蛋白[21]。健康个体中的有益细菌如乳酸菌和链球菌,可以促进 sIgA 的生物合成,从而进一步促进上皮细胞的修复。TLR 配体应用于无菌小鼠时,可保护小鼠免受人工诱导的结肠炎。因此,作为 TLR 配体的细菌可以增加对有害刺激的抵抗和促进上皮修复。除了共生有益菌群可以促进上皮修复,细菌代谢产物丁酸盐也起着重要作用。丁酸盐可刺激上皮细胞迁移,从而促进黏膜愈合。丁酸可上调黏蛋白 2 的表达水平进而促进黏蛋白的合成[22]。此外,丁酸还能促进肠道上皮细胞分泌抗菌肽 cathelicidin。L. 鼠李糖 GG 产生的多肽已被证明能通过抑制细胞凋亡、促进细胞生长而促进黏膜屏障的修复[23]。化疗过程中肠道微生物比例的失调直接增加了肠道上皮通透性,破坏了黏液层。

3 靶向肠道菌群防治化疗相关肠黏膜损伤

本文综述了肠道菌群对化疗相关肠黏膜损伤的不同机制的调控作用,因此靶向肠道菌群或其代谢产物可能是治疗化疗相关肠黏膜损伤一个新的方向,并且已经在临床部分被证实。

3.1 益生菌防治化疗相关肠黏膜损伤

动物研究表明,外源性给予双歧杆菌 G9-1、乳酸杆菌 Lcr35[24]可以明显缓解 5-Fu 诱导的肠黏膜炎症,临床实践也获得了同等疗效。鼠李糖乳杆菌显著改善了急性白血病患儿化疗后的腹泻[25],冻干活菌胶囊可降低放化疗患者Ⅲ～Ⅳ级腹泻的发生。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可明显降低肺癌化疗后腹泻的发生率,提高了临床疗效。益生菌类制剂可以明显降低肿瘤患儿化疗后的腹泻发生率及二胺氧化酶、内皮素和 D-乳酸水平,调节肠道菌群稳态,从而保护肠黏膜屏障功能。研究显示,益生菌疗法对化疗相关肠黏膜损伤有一定疗效,但仍需多中心、大样本的随机对照试验为益生菌制剂的临床应用提供更多循证医学证据。

3.2 粪菌移植治疗化疗相关肠黏膜损伤

粪菌移植是一种将供体的肠道菌群制成不同的剂型(胶囊、菌液)通过口服或者肠镜等方法移植给受体的外源性给予活菌的方法。对艰难梭菌引起的难治性腹泻已初步试验成功[26]。因此,粪菌移植或是治疗化疗相关肠黏膜损伤的好办法。在动物实验上已经证明了粪菌移植的疗效,能够改善化疗相关肠黏膜损伤小鼠的炎症水平,促进肠道菌群的稳态,保护肠屏障完整性[27]。有研究报道了 5-Fu 导致血清和结肠中炎症细胞因子/趋化因子谱的显著改变[28],5-Fu 可降低细菌多样性,导致粪便和盲肠内容物中厚壁菌门丰度相对较低,厚壁菌门/拟杆菌门比值降低。临床中粪菌移植较为少见,其困难在于如何保证菌群的定植,菌群只有成功定植才能发挥治疗作用。因此,更需要临床和科研结合,使粪菌移植这一治疗方法进一步完善。

3.3 中医药治疗化疗相关肠黏膜损伤

中医药在肿瘤综合治疗中发挥着不可替代的增效减毒作用,尤其是对于消化道不良反应的防治效果明显。中医以整体观和辨证论治为核心,病证结合,重在调和,恢复机体的失和状态,不仅补充了现代医学疗法的局限和单一化,而且更切合现代医学以人为本的治疗模式。中医药对化疗相关肠黏膜损伤的效果在动物和临床中均被证实。如广藿香油[29]、清解扶正汤[30]、柴胡皂苷-A 等均可缓解 5-Fu 引起的肠道炎症,恢复受损的肠道屏障。Meta 分析也显示中医药在治疗化疗性腹泻中的优势,具有循证医学证据。

4 总结

研究肠道菌群给我们打开了对疾病认识的新视野,肠道菌群参与了宿主多种疾病的发生、发展。化疗相关肠黏膜损伤是抗肿瘤过程较可能出现的不良反应,目前只停留在控制症状阶段。从肠道菌群紊乱的角度,靶向肠道微生物或是化疗相关肠黏膜损伤治疗的重要策略。肠道菌群紊乱会加重炎症反应,炎症反应又会导致肠道菌群紊乱,二者之间相互影响。同时,粪菌移植也因为定植不成功而处于初始阶段。机体失“和”是疾病发生的根本所在,中医药的整体观与之相对应,调和是中医药的主要作用,调节宿主肠道菌群的稳态,可为中医药在化疗相关肠黏膜损伤中的应用奠定基础。因此,中医药靶向肠道菌群治疗化疗相关肠黏膜损伤,可为中医药的二次应用和临床微生态制剂的开发提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part Ⅰ: National cancer statistics[J]. Cancer, 2018, 124: 2785-2800.

[2] Keefe DM, Elting LS, Nguyen HT, et al. Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multicycle chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74: 675-680.

[3] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12): 2019-2040.

[4] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. Aliment Pharm Ther, 2015, 42(5): 515-528.

[5] Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 429-452.

[6] Motoori M, Yano M, Miyata H, et al. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 93-99.

[7] Rajagopala SV, Singh H, Yu Y, et al. Persistent Gut Microbial Dysbiosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) During Chemotherapy [J]. Microb Ecol, 2020, 79(4): 1034-1043.

[8] Hou X, Zheng Z, Wei J, et al. Effects of gut microbiota on immune responses and immunotherapy in colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1030745.

[9] Kon R, Ikarashi N, Yamaguchi A, et al. Green tea extract prevents CPT-11-induced diarrhea by regulating the gut microbiota[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 6537.

[10] Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [J]. Gastroenterology, 2007, 132: 562-575.

[11] Wu J, Gan Y, Li M, et al. Patchouli alcohol attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis via TLR2/MyD88/NF-κB pathway and regulation of microbiota [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109883.

[12] Zhou B, Xia X, Wang P, et al. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota[J]. EBioMedicine, 2018, 33: 122-133.

[13] Sonis ST. The pathobiology of mucositis[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4: 277-284.

[14] Wang Z, Sun X, Wang W, et al. NF-κB-coupled IL17 mediates inflammatory signaling and intestinal inflammation in Artemia sinica[J]. Fish Shellfish Immunol, 2022, 128: 38-49.

[15] Justino PFC, Franco AX, Pontier-Bres R, et al. Modulation of 5-fluorouracil activation of toll-like/MyD88/NF-κB/MAPK pathway by Saccharomyces boulardii CNCM I-745 probiotic [J]. Cytokine, 2020, 125: 154791.

[16] Gao Y, Sun Q, Yang X, et al. Orally administered salecan ameliorates methotrexate-induced intestinal mucositis in mice [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(1): 105-116.

[17] Wu HY, Mao XF, Fan H, et al. p38β Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Mediates Exenatide-Stimulated Microglial-Endorphin Expression[J]. Mol Pharmacol, 2017, 91(5): 451-463.

[18] Volonte D, Zou H, Bartholomew JN, et al. Oxidative stress-induced inhibition of Sirt1 by caveolin-1 promotes p53-dependent premature senescence and stimulates the secretion of interleukin 6 (IL-6)[J]. J Biol Chem, 2015, 290(7): 4202-4214.

[19] Shi M, Yue Y, Ma C, et al. Pasteurized Akkermansia muciniphila Ameliorate the LPS-Induced Intestinal Barrier Dysfunction via Modulating AMPK and NF-κB through TLR2 in Caco-2 Cell[J]. Nutrients, 2022, 14(4): 764.

[20] Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions[J]. Anim Sci J, 2020, 91(1): e13357.

[21] Song B, Zheng C, Zha C, et al. Dietary leucine supplementation improves intestinal health of mice through intestinal SIgA secretion[J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(2): 574-583.

[22] Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection[J]. Biochem J, 2009, 420: 211-219.

[23] van Zyl WF, Deane SM, Dicks LMT. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria [J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1831339.

[24] Reyna-Figueroa J, Barrón-Calvillo E, García-Parra C, et al. Probiotic Supplementation Decreases Chemotherapy-induced Gastrointestinal Side Effects in Patients With Acute Leukemia[J]. J Pediatric Hematol Oncol, 2019, 41(6): 468-472.

[25] Linn YH, Thu KK, Win NHH, et al. Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(2): 638-647.

[26] Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5: CD006095.

[27] Chen HT, Zhang F, Li RR, et al. Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109829.

[28] Li HL, Lu L, Wang XS, et al. Alteration of Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine/Chemokine Profiles in 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 455.

[29] Gan Y, Ai G, Wu J, et al. Patchouli oil ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats via protecting intestinal barrier and regulating water transport[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250: 112519.

[30] Zhang L, Jin Y, Peng J, et al. Qingjie Fuzheng Granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109223.

（收稿日期：2024-02-11）