◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 937-947

肠道菌群与结直肠癌:从发病机制到治疗干预的研究进展

刘　威,张　伟

中南大学湘雅医院临床药理研究所,长沙 410008,湖南

摘要　结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是世界上最常见的癌症之一,近年来其发病率呈不断上升的趋势。对 CRC 开展的临床研究和在动物模型得到的实验证据将肠道菌群与 CRC 联系起来,肠道菌群作为 CRC 发生发展的关键调节因子,主要通过塑造局部免疫与炎症微环境、产生具有抑癌或促癌活性的代谢物,以及分泌基因毒性物质等多种机制,驱动 CRC 的发生发展。与此同时,肠道菌群也可通过多重机制影响 CRC 对化疗和免疫治疗的敏感性。本文旨在探讨与 CRC 发生发展以及治疗密切相关的特定菌群,重点介绍肠道菌群介导的 CRC 的发病机制以及目前有效的治疗手段,以期推动对肠道菌群与 CRC 更深层次关系的研究,并为提升 CRC 的疗效提供新的研究策略。

关键词　结直肠癌;肠道菌群;化疗;免疫治疗

中图分类号:R735.34
文献标志码:A
文 章 编 号:1009-2501(2026)07-0937-11
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.010

1　介绍

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是发生于胃肠道中的恶性肿瘤,早期一般无明显症状,随着病情的发展可能出现便血、腹痛以及肠梗阻等相关临床症状[1]。2022 年中国新发癌症中 CRC 发病率排名第二,新发病例约 51.71 万[2]。从病因学角度看,CRC 的发生与发展是一个多因素、多步骤的复杂过程,主要由遗传易感性和环境暴露(特别是生活方式与饮食因素)共同驱动。因此,CRC 发病机制的研究对 CRC 的有效防治至关重要。

研究已充分表明,肠道菌群是 CRC 发生发展的关键致病因素,其通过破坏肠道屏障、诱发慢性炎症及导致 DNA 损伤等机制推动肿瘤进程。在此基础上,研究进一步揭示菌群组成同样影响治疗反应,为其临床干预提供了新的思路[3]。然而,一些与 CRC 相关菌群的致癌作用以及对药物疗效的影响仅在动物实验得到证实,临床证据仅限于这些菌种在 CRC 患者肠道菌群中的阳性率或比例增加。因此,需要更加深入的研究来揭示肠道菌群和 CRC 之间的复杂关系。

2　CRC 中的肠道菌群概述

肠道是人体内最复杂的网络之一,有数以万亿的微生物定殖,包括细菌、古细菌、真菌、原生生物和病毒,其中细菌是主要的居民[4]。依据细菌与宿主的关系,肠道菌群可分为有益菌群、有害菌群和中性菌群。有益菌群主要为专性厌氧菌,包括双歧杆菌以及乳杆菌等,该类菌群数量庞大,与宿主处于持续的共生状态,可以通过调节免疫、代谢和营养等功能维持宿主健康。有害菌群数量较少,如变形杆菌、葡萄球菌和假单胞菌等,正常生理状态下这些菌群不会致病,但数量超出一定范围可致病[5]。中性菌群数量介于有害菌群和有益菌群之间,具有有益和有害的双向性,比如大肠杆菌和脆弱拟杆菌等。菌群的有益与有害的分类存在于肠道菌群内部,是与宿主维持平衡的表现。但是,对肠道的特异性损伤可能会导致肠道菌群组成的紊乱,即肠道菌群失调。当平衡被打破时,受到干扰的肠道菌群可能会诱发包括 CRC 在内的多种疾病。一方面,有害细菌的相对丰度增加,另一方面,其他与健康密切相关的有益细菌减少,这可能会创造一个更有利于 CRC 发生

2025-07-23 收稿　2025-10-06 修回
国家自然科学基金(82373961)
刘威,男,研究方向:药物基因组学。
E-mail: 3309791181@qq.com
张伟,通信作者,男,博士,教授,研究方向:药物基因组学。
E-mail: yjsd2003@163.com

发展的微环境。

3 肠道菌群影响 CRC 发生发展的作用机制

CRC 的发生发展是一个复杂的过程，在遗传和环境等多种因素的影响下具有不同的诱发机制。肠道菌群已被证实与 CRC 的发生发展密切相关，可通过影响免疫和炎症调节、产生代谢物和基因毒性物质等机制介导 CRC 的发生与发展（Fig.1）。

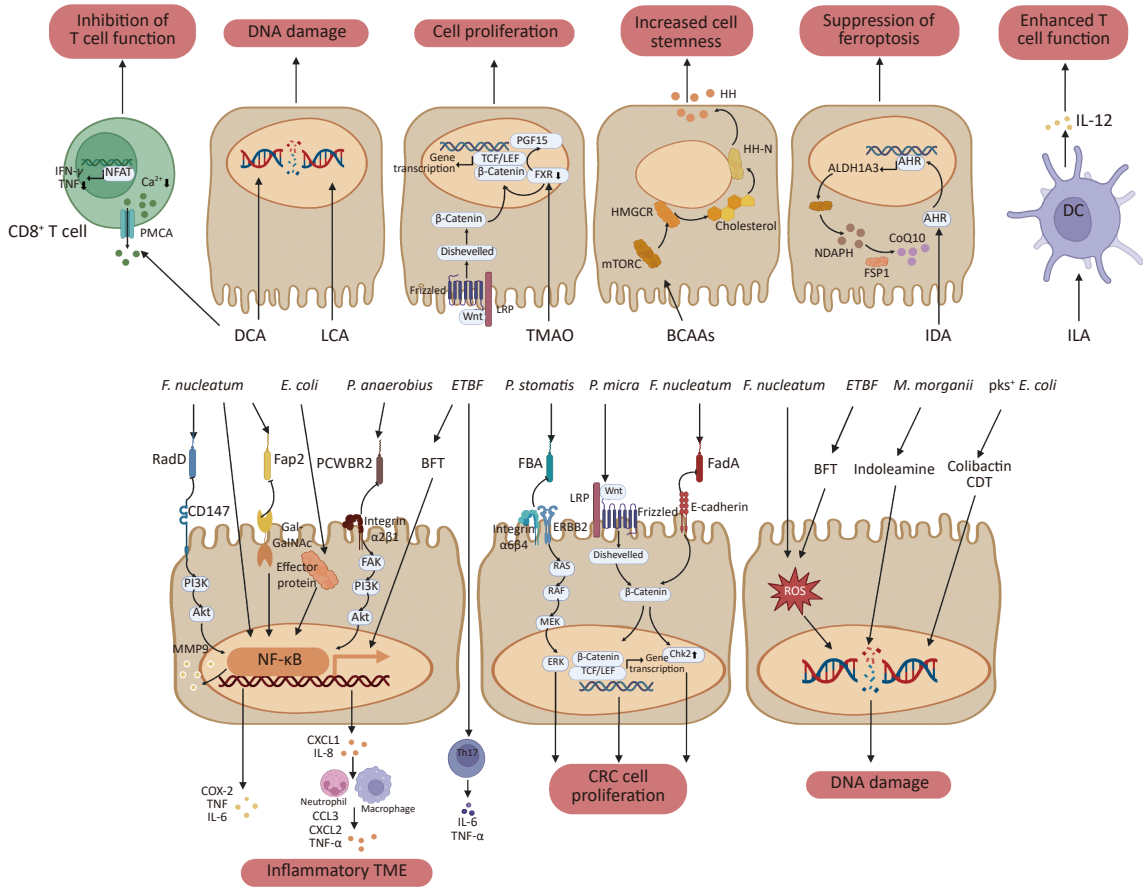


Fig.1 Mechanisms of gut microbiota-mediated influence on tumorigenesis and development

3.1 肠道菌群调节免疫和炎症反应 肠道为肠道菌群与宿主免疫交流提供了重要的屏障，肠道炎症是 CRC 发生的重要危险因素，且参与其发生发展的各个阶段[6]。肠道致癌是由肠道菌群、炎症和肠道免疫调节共同推动的。肠道环境变化、肠道细菌刺激和对细胞因子的反应均可激活免疫信号通路，破坏肠道生态平衡，塑造炎性肿瘤微环境（tumor mircroenvironment, TME）。

具核梭杆菌（*F. nucleatum*）可激活核因子 κB（NF-κB）信号通路，上调环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、IL-8 等促炎因子的表达，并选择性招募髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）、肿瘤相关中性粒细胞（tumor-associated neutrophils, TANs）等髓系免疫细胞，由此形成有利于肿瘤生长的免疫微环境[7]。*F. nucleatum* 还能通过细胞表面黏附素 FadA 与结肠上皮细胞上的 E-钙黏蛋白（E-cadherin）结合，并激活 β-连环蛋白（β-catenin）信号通路，上调 Chk2 的表达以促进肿瘤发生发展[8]。新近研究发现的 *F. nucleatum* 新型黏附素 RadD 直接结合 CRC 细胞表面受体 CD147，激活 PI3K-AKT-（NF-κB）-MMP9 通路，促进肿瘤增殖、侵袭和定植[9]。此外，*F. nucleatum* 表面蛋白 Fap2 作为半乳糖-N-乙酰半乳糖胺（Gal-GalNAc）特异性凝集素，可直接结合肿瘤过表达的 Gal-GalNAc，诱导 IL-8 和 C-X-C 基序趋化因子配体 1（C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1）大量分泌，这些促炎因子还可诱导周围中性粒细胞和巨噬细胞分泌 C-C 基序趋化因子配体 3（C-C motif chemokine lig-

and 3, CCL3)、CXCL2 和 TNF-α 等促炎因子，进一步加重肿瘤炎性环境[10]。

一些通过 NF-κB 途径诱导慢性炎症的大肠杆菌(*E. coli*)也是 CRC 发生发展中的关键因子。肠致病性 *E.coli* 可经由Ⅲ型分泌系统(type Ⅲ secretion system, T3SS)将数十种效应蛋白转运到宿主细胞内，而这些效应蛋白又可激活 NF-κB 通路来操纵宿主炎症反应。这类致病性细菌已被发现可通过多种机制调节 NF-κB 信号通路的激活[11]。获得编码毒力因子基因的 *E. coli* 还可产生细胞致死膨胀毒素 1(cytotoxic necrotizing factor 1)调节免疫细胞反应，并可能促进疾病的发展[12]。

产肠毒素脆弱拟杆菌(Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF)通过产生脆弱类杆菌毒素(bacteroides fragilis toxin, BFT)来靶向肠道上皮细胞，导致上皮细胞形成激活 NF-κB 信号通路的分子机制。ETBF 破坏上皮屏障，增加 Th17 细胞的活性，激活穿透上皮屏障的 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)，导致 IL-6 和 TNF-α 的产生增加，并进一步激活 NF-κB 信号通路，从而抑制抗肿瘤免疫并促进肿瘤的发生[13]。

此外，其他肠道菌群也可在引发 CRC 的免疫和炎症反应中发挥重要作用。胃链球菌(*P. stomatis*)通过其表面蛋白 FBA 与宿主细胞的整合素 a6/b4 受体结合激活 ERBB2-MAPK 信号通路，促进 CRC 细胞增殖并抑制细胞凋亡[14]。微小微单胞菌(*P. micra*)通过双重机制驱动 CRC 进展：一方面直接激活 Wnt-β-catenin 通路诱导上皮细胞增殖；另一方面上调 CXCL1、CXCL5、CCL2、CCL7 等炎症因子释放，形成促炎微环境并诱导 T 细胞向 Th17 极化来重塑免疫微环境[15]。厌氧消化链球菌(*P. anaerobius*)可激活 PI3K-AKT 和 NF-κB 信号通路调节肿瘤免疫微环境，骨髓来源的抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞和粒细胞扩增，显著增强了细胞增殖和促炎反应[11]。粪肠球菌(*E. faecalis*)可激活巨噬细胞以产生旁观者效应，当未转化的原代上皮细胞暴露在粪肠球菌极化的巨噬细胞中时，克隆细胞会出现染色体不稳定，继而转化为肿瘤细胞[16]。硫酸盐还原菌如脱硫弧菌可产生引起遗传毒性损伤的硫化氢来促进易感动物的炎症[17]。此外，肠系膜脂肪中的促炎细菌肺无色杆菌(*A. pulmonis*)[18]和可刺激炎症性信号通路的溶血性链球菌均可诱发肠道炎症。值得注意的是，肠道炎症可能对铜绿假单胞菌驱动的肿瘤发生至关重要，因为该类细菌未能在无炎症的小鼠中诱发 CRC[19]。

随着研究的进一步深入，研究人员发现部分肠道细菌能改变肿瘤代谢微环境，调节肿瘤免疫功能，减缓 CRC 的发生发展。例如毛螺菌科细菌(*R. gnavus* 和 *B. producta*)高表达溶血磷脂酶 PldB 和磷脂酶 Cplc 可降解 TME 中的溶血甘油磷脂 LysoPC/LysoPA，解除其对 $CD8^+$T 细胞的增殖、细胞毒性及杀伤功能的抑制作用，抑制小鼠 CRC 肿瘤生长[20]。

免疫系统和炎症在肿瘤的发生、发展和扩散中并不是单独起作用，肠道菌群、免疫系统和 CRC 之间的相互作用关系是一个值得深入探究的多因素网络，三者之间更深层次的联系仍有待进一步阐明。

3.2　肠道菌群相关代谢产物　肠道菌群代谢产物是将肠道菌群与 CRC 联系起来的关键介质。一方面，这些物质可发挥肿瘤抑制作用；另一方面，也可通过多种机制发挥不良效应，肠道菌群代谢平衡被破坏可能导致肿瘤的发生。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群发酵产物，包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等。肠道细菌代谢产生的甲酸盐可以通过触发芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)信号来驱动 CRC 的侵袭，同时增加癌症的干性[21]。*F. nucleatum* 可影响肠道菌群的分布，改变乳酸、丙酸等代谢物的浓度来影响 CRC 细胞的凋亡。另有研究发现卟啉单胞菌能够分泌细菌代谢物丁酸盐诱导细胞衰老，这是一种致癌应激反应[22]。但另有研究发现丁酸盐可以直接调节并增强 $CD8^+$T 细胞的免疫应答，从而提高抗肿瘤药物疗效[23]。丁酸盐影响肿瘤发生的差异被称作“丁酸盐悖论”：低剂量丁酸盐促进肿瘤发生，高剂量丁酸盐抑制肿瘤发生[24]。

微生物胆汁酸代谢及其饮食和宿主信号的改变与结肠肿瘤发生和 CRC 风险有关。喂食小鼠次级胆汁酸可增加炎症损伤并促进肿瘤形成，相关机制涉及 DNA 损伤。在结肠癌细胞系中，脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)可产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)来增加氧化应激，石胆酸

(lithocholic acid, LCA)也被证实可诱导 DNA 损伤[25]。研究发现, DCA 还可通过靶向质膜 Ca^{2+} ATP 酶(plasma membrane Ca^{2+} ATPase, PMCA)来抑制 Ca^{2+}-NFAT2 信号通路, 对 $CD8^+$T 细胞的效益功能产生负面影响, 进而促进 CRC 的发生发展[26]。饮食中的多种代谢物也可被肠道菌群转化为 DNA 损伤剂, 肠道菌群可调节这些代谢物的水平, 进而调节 DNA 的损伤[27]。例如进食的胆碱、肉碱和甜菜碱等物质在肠道菌和肝脏的共同作用下生成三甲胺 -N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)。TMAO 与法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)结合, 抑制 FXR-FGF15 轴并激活 Wnt-β-catenin 信号, 可促进肿瘤发生发展并伴有 DNA 损伤和肠道屏障的破坏[28]。

氨基酸代谢通过调控肿瘤细胞和免疫细胞的功能影响肿瘤的生长和转移。例如, 共生梭菌(*C. symbiosum*)产生的支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)激活雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路, 增强宿主胆固醇合成, 进而激活 Hedgehog 信号通路, 加强肿瘤细胞的干性并促进肿瘤发生[29]。微生物介导的色氨酸代谢会产生多种代谢产物, 其中部分代谢产物已被证明对肿瘤发生发展具有重要影响。例如, 色氨酸经 *P. anaerobius* 代谢产生的 3-吲哚丙烯酸(3-indoleacrylic acid, IDA)通过激活 AHR-ALDH1A3-FSP1-CoQ10 通路抑制肿瘤细胞铁死亡, 促进 CRC 发展[30]。植物乳杆菌(*L. plantarum*)代谢产物吲哚-3-乳酸(indole-3-lactic acid, ILA)可以使树突状细胞(dendritic cell, DC)加速产生 IL-12, 激活 $CD8^+$ T 细胞, 同时降低 $CD8^+$T 细胞的胆固醇水平, 增强肿瘤浸润 $CD8^+$T 细胞功能, 从而抑制肿瘤生长[31]。

此外, 肠道菌群还可产生其他多种类型的物质影响肿瘤的发生发展。例如新型乳酸乳球菌(*L. lactis*)HkyuLL 10 菌株分泌的 α-甘露糖苷酶(alpha-mannosidase, αMAN)能降低 CRC 细胞增殖、促进其凋亡, 显著抑制肿瘤生长[32]。狄式副拟杆菌(*P. distasonis*)产生的代谢物 4-羟基苯乙酸(P-hydroxyphenyl acetic acid, 4-HPAA)可激活肿瘤细胞中的 AHR, 下调血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)表达, 从而抑制 CRC 转移[33]。肠道菌群代谢产生的 N-乙酰胞壁酸(N-acetylmuramic acid, NAM)能直接与蛋白激酶 B(AKT1)结合, 抑制肿瘤细胞增殖并促进其凋亡[34]。双歧杆菌菌株(*B. breve*)CCFM683 产生的共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)结合过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ)受体抑制 NF-κB 信号通路, 减少促炎因子、增加抗炎因子的分泌, 并增强肠道屏障功能。CLA 还能显著上调内脏臭杆菌(*O. splanchnicus*)丰度; 单独补充 *O. splanchnicus* 可增加丁酸含量, 直接发挥 CRC 预防作用[35]。新近研究发现超长链 C26 神经酰胺可直接与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合, 激活其下游信号通路, 从而促进 CRC 细胞的增殖。而肠道菌群产生的核黄素能抑制神经酰胺合成酶 CERS3 活性, 降低超长链 C26 神经酰胺水平, 抑制 EGFR 信号通路活性和 CRC 肿瘤增殖[36]。这一研究为"食药同源"在肿瘤精准治疗中的应用提供了新的理论依据。麦芽糖梭菌(*C. maltaromaticum*)是一种雌性特异性的 CRC 保护菌, 可抑制雌性小鼠的 CRC 发生。雌激素激活雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1), 上调结肠上皮细胞表面跨膜糖蛋白 SLC3A2 的表达。*C. maltaromaticum* 表面蛋白 DD-CPase 与 SLC3A2 结合, 增强其在肠道的附着和定植, 并与普拉梭菌(*F. prausnitzii*)代谢互作生成活性维生素 D 代谢物, 激活肠道黏膜的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)信号通路, 同时改善肠道屏障功能、抑制炎症, 从而发挥抑癌作用[37]。Wolf 等[38]将硫代谢微生物的存在和活动与微生物增加的硫化氢产量联系在一起。硫代谢微生物可代谢有机化合物获得能量, 同时将饮食中的硫还原为硫化氢。该类微生物及其代谢产物被证实与 CRC 的发生发展有密切关系, 且硫化氢本身可损伤上皮细胞 DNA, 并改变与炎症相关的免疫细胞群。

目前肠道菌群代谢研究仍处于探索阶段, 现有研究多聚焦菌群物种组成鉴定与代谢产物的检测, 整体停留在描述性层面, 大多观察到疾病状态下的代谢差异, 并未完全阐明其与 CRC 的关系。在 CRC 领域, 核心菌群代谢角色、代谢动态与 CRC 分期的关联、宿主-菌群代谢互作机制等关键知识仍不明确, 相关干预性研究也多为小样本探索, 亟需借助多组学整合技术、大规模临床队列

并结合类器官等模型开展验证。

3.3　菌源性基因毒性物质　肠道菌群可产生基因毒素，直接造成 DNA 损伤和染色体不稳定性，突变累积最终导致肿瘤形成。在炎症情况下，免疫细胞通过释放 ROS 和活性氮（reactive nitrogen species, RNS）导致 DNA 损伤。*F. nucleatum* 介导的炎症和 ETBF 产生的 BFT 可以增加 ROS 的产生和刺激促炎基因表达，诱发异常 DNA 甲基化和 DNA 损伤[39]。摩氏摩根氏菌（*M. morganii*）产生的小分子化合物吲哚胺可直接损伤肠道上皮细胞 DNA[40]。pks$^+$ *E. coli* 的 pks 基因岛合成的小分子毒性物质 colibactin 可穿透结肠细胞膜迁移到细胞核，导致 DNA 双链断裂、细胞周期停滞和 DNA 不完全修复，引起染色体畸变，最终致癌[41]。包括 *E. coli* 在内的其他肠道菌也可产生细胞膨胀毒素（cytolethal distending toxin, CDT），破坏增殖与非增殖的细胞的双螺旋结构造成 DNA 损伤[42]。

3.4　其他与肠道菌群相关的发病机制　肠道菌群与肿瘤相关的表观遗传学可能存在复杂的联系。在小鼠实验中，*F. nucleatum* 可上调微小 RNA-21（microRNA-21, miR-21）的表达进而增强 CRC 细胞的增殖和转移能力，且肿瘤组织中的 miR-21 升高与患者生存期缩短显著相关[43]。*F. nucleatum* 还可以通过下调 m6A 甲基转移酶 METTL3 的表达抑制 CRC 细胞中的 m6A 修饰，促进肿瘤转移[44]。

4　肠道菌群影响 CRC 治疗的作用机制

作为 CRC 患者主要的治疗手段，手术、化疗和免疫治疗等均可产生相关严重副作用以及不可避免的耐药性。肠道菌群在治疗中是一把双刃剑，有效利用肠道菌群可以提供一种新型策略来增强目前抗癌药物的疗效，降低毒性的同时提高治疗的敏感性（Tab.1）。

4.1　肠道菌群与化疗　在传统化疗过程中，肠道菌群可增强药物疗效、促进化疗耐药性、介导化疗毒性等多种方式影响宿主对化疗药物的反应（Fig.2）。

传统化疗药物 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）在治疗 CRC 的同时也会导致肠道菌群失调，伴随的炎症加重可影响结肠甚至全身免疫[45]。从冬虫夏草中提取的多糖 ABP 和 5-FU 联合使用可改善肠道菌群，提高疗效的同时降低化疗毒副作用[46]。这启示我们进一步研究化疗辅助药物的必要性。

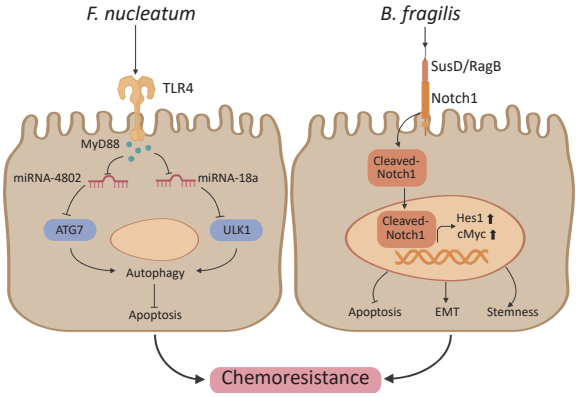


Fig.2　Mechanisms of gut microbiota-mediated influence on chemotherapy

患者对化疗的耐药性与肠道菌群有关。*F. nucleatum* 可以靶向 TLR4-MyD88 免疫信号通路，显著降低 miR-4 802 和 miR-18a 的水平，增加自噬信号基因 ATG7 和 ULK1 的表达，加速 CRC 患者对奥沙利铂（Oxaliplatin）和 5-FU 的耐药[47]。另有研究表明，脆弱拟杆菌（*B. fragilis*）也是 CRC 患者对化疗耐药的原因之一，可能的机制为其表面蛋白 SusD/RagB 可与 CRC 细胞 Notch1 受体结合激活 Notch1 信号通路，并通过试验证实噬菌体 VA7 可有效清除 *B. fragilis* 进而恢复化疗敏感性[48]。

化疗毒性也是临床药物治疗过程中难以避免的问题，严重的化疗副作用会限制患者的治疗。肠道菌群可调节伊立替康（Irinotecan）的代谢介导其对肠道的毒副作用。SN-38 是伊立替康的代谢产物，SN-38 经过肝脏的葡萄糖醛酸化反应，以灭活的葡萄糖醛酸化物 SN-38G 的形式分泌到胆汁中[49]。结肠中的细菌分泌 β-葡萄糖醛酸酶使 SN-38G 解偶联，导致肠道上皮细胞暴露在 SN-38 下，造成肠道毒性[50]。苹果果胶等补充剂能抑制 β-葡萄糖醛酸酶活性，减轻副作用的同时提高疗效[51]。

肠道菌群与化疗领域的交叉研究有望改变现有的治疗模式，基于肠道菌群开发利用的化疗辅助药物可能成为 CRC 治疗中一种前景广阔的治疗手段。

4.2　肠道菌群与免疫治疗　免疫疗法通过建立一个持久的高活性 T 细胞群来驱动“肿瘤特异性”免疫，这些 T 细胞可以靶向和裂解肿瘤细胞。自

2015 年的研究[52]首次证实了肠道菌群与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的疗效有关后，对于肠道菌群和免疫治疗的关系的研究层出不穷(Fig.3)。

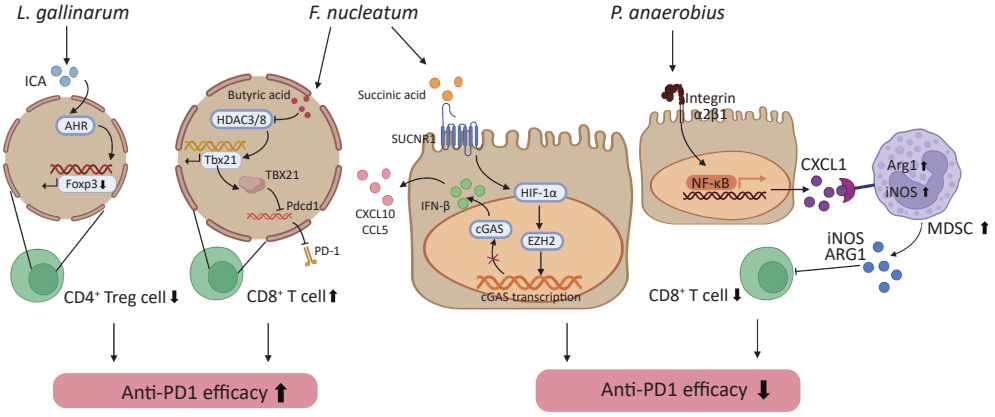


Fig.3 Mechanisms of gut microbiota-mediated influence on immunotherapy

肠道菌群-代谢物-免疫三者机制在免疫治疗中发挥着关键的作用。约式乳杆菌(*L. johnsonii*)与生孢梭菌(*C. sporogenes*)合作产生的色氨酸衍生代谢物吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)可增强 Tcf7 超级增强子区域的 H3K27 乙酰化，调控 $CD8^+$T 细胞的干性程序，促进祖细胞耗竭 $CD8^+$T 细胞(progenitor exhausted $CD8^+$T cell, Tpex)的生成，进而提高泛癌水平层面的免疫阻断疗法疗效[53]。肠道罗斯拜瑞氏菌(*R. intestinalis*)产生的丁酸盐直接结合 $CD8^+$T 细胞表面的 TLR5，激活 NF-κB 信号通路增强 T 细胞功能，抑制肿瘤生长并显著增强抗 PD-1 疗效[54]。

被证实在 CRC 的发生和转移过程中起着关键作用的 *F. nucleatum* 在 CRC 的免疫治疗中具有两面性。*F. nucleatum* 在 TME 中产生的丁酸能抑制 $CD8^+$T 细胞中的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)3/8，诱导 Tbx21 基因启动子区域的 H3K27 乙酰化修饰及其表达，转录因子 Tbx21 进而抑制 PD-1 的基因转录，缓解 $CD8^+$T 细胞的耗竭，增强微卫星稳定型(microsatellite stable, MSS)CRC 患者对抗 PD-1 治疗的敏感性[55]。在抗 PD-L1 的治疗中，*F. nucleatum* 能通过激活干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路诱导 PD-L1 的表达，有利于肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)累积进而提高免疫治疗的抗肿瘤活性[56]。但也有研究发现 *F. nucleatum* 产生的琥珀酸会抑制 cGAS-(IFN-β)通路，从而限制 TME 中 $CD8^+$T 细胞的浸润，抑制抗肿瘤免疫反应[57]。*P. anaerobius* 与 CRC 细胞的整合素 α2β1 相互识别和黏附，激活 NF-κB 促进 CXCL1 分泌，后者与 MDSCs 上的 C-X-C 基序趋化因子受体 2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)相互作用，促进 MDSCs 迁移，介导抗 PD-1 治疗耐药[58]。

免疫治疗药物在部分种类癌症中的实际有效率并不高，虽然纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab)的双免疫联合治疗方案将免疫治疗的响应率和疗效再度提升，但随之而来的更高的不良反应发生率亟需解决。Andrews 等[59]的一项研究在双免疫联合疗法不良反应明显的患者体内发现了特定的肠道菌群，这提示在维持对联合治疗的超强反应的同时，可能可以通过操纵肠道菌群来降低免疫联合疗法的毒性。

鉴于肠道菌群的重要性，对肠道菌群有明显干扰的抗生素类药物成为研究热点。尽管有研究发现万古霉素可以减少有害的革兰氏阳性菌来提高抗 CTLA-4 的疗效，但抗生素大多缺乏靶向性，对患者来说弊大于利[60]。面对此种情况，具有精准靶向性的噬菌体或许是优于抗生素的另一种选择，如噬菌体 VA7 被证实具有作为抗菌剂用于预防或治疗 *F. nucleatum* 感染及相关 CRC 的潜力[61]。

肠道菌群中的特定细菌已被证实与免疫治疗反应呈正相关，小鼠模型已证明特定肠道菌群菌株可增强免疫治疗效果。因此，基于肠道菌群增强免疫治疗疗效的策略具有极大的可行性，且 Lin 等[62]提出肠道菌群可能作为癌症患者免疫检查点抑制剂治疗反应的潜在预测标志物。但部分

发现尚未在人体研究中进行验证，参与免疫过程的其他潜在细菌也未可知，因此肠道菌群与免疫治疗的相互作用仍需进一步探索。

4.3　其他与肠道菌群相关的治疗手段　益生菌调节、粪便菌群移植（fecal microbiota transplantation, FMT）以及饮食干预等是新兴的热门研究领域。益生菌具有病原菌定殖抗性，可发挥免疫调节功能并增强肠道屏障功能。例如鸡乳杆菌（*L. gallinarum*）通过产生保护性代谢物 ILA 来预防肠道肿瘤的发生[63]。*L. gallinarum* 还能产生吲哚-3-羧酸（indole-3-carboxylic acid, ICA）通过调节 IDO1-Kyn-AHR 轴抑制 $CD4^+$ Treg 分化和增强 $CD8^+$T 细胞功能，提高 CRC 患者抗 PD-1 的疗效[64]。肠乳杆菌（*L. intestinalis*）可激活 NOD1-（NF-κB）信号通路，促进肿瘤细胞分泌 CCL5，招募 DC，从而抑制肿瘤发生[65]。鼠李糖乳杆菌 GG（*L. rhamnosus* GG）经由 cGAS-STING-TBK1-IRF7 轴诱导产生的 IFN-β，可增加肿瘤浸润性 DC 和 T 细胞数量，增强抗 PD-1 治疗的效果[66]。益生菌这些研究不仅揭示了益生菌-肿瘤-免疫三者间新的交互轴线，也能为辅助预防或治疗 CRC 提供新的靶点。

FMT 是将健康人粪便中提取的功能性菌群移植到患者肠道内，通过重建患者肠道菌群稳态达到治疗目的。一项开放性单臂Ⅱ期试验结果显示，难治性 MSS 型转移性 CRC 患者采用 FMT 联合替雷利珠单抗和呋喹替尼治疗方案可以获得更好的生存效益和安全性[67]。将人类供体来源的 FMT 移植至无菌动物体内，能够重现该供体 ICI 的治疗反应。多项小规模队列研究证实，针对 ICI 难治性黑色素瘤患者，采用 ICI 治疗应答者的全粪便微生物群进行 FMT 移植，可逆转患者对抗 PD-1 治疗的耐药[68]。目前，面向 CRC 患者的同类 FMT 方案临床试验（NCT04729322 和 NCT04130763）正在进行。

Tab.1　Relationship between gut microbiota and CRC treatment

Gut microbiota	Treatment	Mechanisms	References
F. nucleatum	Promote chemoresistance	*F. nucleatum* targets the TLR4-MyD88 signaling pathway to modulate autophagy.	[47]
B. fragilis	Promote chemoresistance	SusD/RagB, the surface protein of *B. fragilis* activates the Notch1 signaling pathway, suppressing chemotherapy-induced apoptosis.	[48]
Gut microbiota	Potentiate drug toxicity	Gut microbiota secrete β-glucuronidase to decouple SN-38G, leading to intestinal toxicity.	[50]
L. johnsonii	Promote anti-PD-1 efficacy	IPA produced in cooperation with *C. sporogenes* regulates the stemness program in $CD8^+$T cells, potentiating Tpex generation.	[51]
R. intestinalis	Promote anti-PD-1 efficacy	Butyrates produced by *R. intestinalis* activate the NF-κB signaling pathway to enhance T cell function.	[52]
F. nucleatum	Promote anti-PD-1 efficacy	Butyric acid produced by *F. nucleatum* suppresses PD-1 gene transcription, ameliorating $CD8^+$T cell exhaustion.	[53]
F. nucleatum	Promote anti-PD-L1 efficacy	*F. nucleatum* induces PD-L1 expression by activating STING signaling and increased the accumulation of $(IFN\text{-}\gamma)^+$ $CD8^+$ TILs.	[54]
F. nucleatum	Reduce anti-PD-1 efficacy	Succinate produced by *F. nucleatum* suppresses the cGAS-(IFN-β) pathway, limiting $CD8^+$T cell infiltration in TME.	[55]
P. anaerobius	Reduce anti-PD-1 efficacy	*P. anaerobius* activates the NF-κB signaling to induce CXCL1 secretion, promoting MDSCs migration into tumors.	[56]
L. gallinarum	Promote anti-PD-1 efficacy	ICA derived from *L. gallinarum* targets the IDO1-Kyn-AHR axis, suppressing $CD4^+$ Treg differentiation while enhancing $CD8^+$T cell function.	[62]
L. rhamnosus GG	Promote anti-PD-1 efficacy	LGG triggers type I interferon production in DCs, enhancing the cross-priming of antitumour $CD8^+$T cells	[64]
B. pseudolongum	Promote anti- CTLA-4 efficacy	L-arginine signaling through SLC7A1 reprograms $CD8^+$T cells toward tissue-resident memory fate.	[67]

近年来兴起的模拟禁食饮食(fasting-mimicking diet, FMD)作为一种创新性干预策略,通过周期性低热量摄入诱导生理性禁食效应,可改善代谢功能、延缓衰老进程,并展现出潜在的肿瘤生长抑制作用。前瞻性试验也进一步验证了 FMD 在肠癌患者具有抗肿瘤免疫功能。研究发现在小鼠肠癌模型中补充益生菌假长双歧杆菌(*B. pseudolongum*)可模拟 FMD 效应,通过 L-精氨酸介导的 SLC7A1 受体诱导 $CD8^+$ 组织定居记忆 T 细胞(tissue-resident memory T cell, TRM)分化,显著延缓肠癌进展并增强抗 CTA-4 疗效[69]。这一创新性发现为 FMD 在 CRC 治疗中的应用提供了坚实的理论基础,具有重要的临床转化意义和应用价值。

5 总结与展望

肠道菌群作为"人体第二大基因组",具有和宿主共进化共发育的能力,如今已从"被忽视的器官"逐渐跃升为生命科学与医学研究的前沿热点领域。在探索 CRC 复杂发病机制的过程中,无论研究视角是聚焦于单一特定菌株的致病作用,还是着眼于多种细菌群落间的相互作用与联合效应,肠道菌群的作用都已然成为一个不可被忽视的关键因素。大量研究证据表明,肠道菌群通过多种复杂的生物学机制深度参与了 CRC 的发生与发展过程。其核心作用途径包括但不限于:破坏肠道内微环境的动态平衡与稳态;显著改变宿主的免疫应答模式及炎症反应水平;以及持续产生具有基因毒性或细胞毒性的代谢产物等。

正是由于癌症的发生发展通常是多因素、多步骤共同作用的结果,其临床治疗也往往难以凭借单一的疗法手段获得全面成功。因此,现代肿瘤治疗理念更加强调需要从多个层面、多种途径入手,实施综合性的联合治疗策略。在这一背景下,我们正积极利用对肠道菌群日益深入的理解,不断探索和构建基于肠道菌群调控的新型 CRC 治疗模式。初步的实践与研究表明,将传统的手术治疗、化疗,以及新兴的免疫治疗等多种抗肿瘤手段进行有机结合,并在治疗过程中融入对肠道菌群状态的考量与干预,能够显著提升整体的抗肿瘤效果。这种整合策略不仅有助于更有效地控制肿瘤进展,还能够显著减轻单一疗法(尤其是化疗和放疗)带来的全身性毒性反应,从而在改善患者生活质量的同时,优化了对癌症患者的全程化管理。

随着相关基础研究与临床转化研究的持续推进,新的发现和见解必将不断涌现。我们对于肠道菌群在 CRC 发生、发展、转移及治疗响应中所扮演角色的认识,也将随之变得更加全面和深入。可以预见,在不久的将来,肠道菌群不仅将成为理解 CRC 生物学本质的重要窗口,更将实质性融入 CRC 的预防策略(如通过饮食或益生菌调节菌群预防高危人群发病)、早期诊断手段(如基于菌群标志物的无创筛查)以及个体化治疗方案(如预测治疗反应、指导菌群调节辅助治疗)的关键环节,成为贯穿 CRC 全程管理链条中的核心要素和重要靶点。

参考文献

[1] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.

[2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

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

[4] Si H, Yang Q, Hu H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 70: 3-10.

[5] Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2013, 6(4): 295-308.

[6] Tong G, Shen Y, Li H, et al. NLRC4, inflammation and colorectal cancer (Review) [J]. Int J Oncol, 2024, 65(4): 99.

[7] Wang N, Fang JY. Fusobacterium nucleatum, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer [J]. Trends Microbiol, 2023, 31(2): 159-172.

[8] Guo P, Tian Z, Kong X, et al. FadA promotes DNA damage and progression of Fusobacterium nucleatum-induced colorectal cancer through up-regulation of chk2 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 202.

[9] Zhang L, Leng XX, Qi J, et al. The adhesin RadD enhances Fusobacterium nucleatum tumour colonization and colorectal carcinogenesis [J]. Nat Microbiol, 2024,

9(9): 2292-2307.
[10] Casasanta MA, Yoo CC, Udayasuryan B, et al. Fusobacterium nucleatum host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration [J]. Sci Signal, 2020, 13(641): eaba9157.
[11] Peng C, Ouyang Y, Lu N, et al. The NF-κB signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1387.
[12] Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5421.
[13] Chung L, Orberg ET, Geis AL, et al. Bacteroides fragilis toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells [J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(3): 421.
[14] Huang P, Ji F, Ho-Kwan Cheung A, et al. Peptostreptococcus stomatis promotes colonic tumorigenesis and receptor tyrosine kinase inhibitor resistance by activating ERBB2-MAPK [J]. Cell Host Microbe, 2025, 33(5): 759-760.
[15] Zhao L, Zhang X, Zhou Y, et al. Parvimonas micra promotes colorectal tumorigenesis and is associated with prognosis of colorectal cancer patients [J]. Oncogene, 2022, 41(36): 4200-4210.
[16] Wang X, Huycke MM. Colorectal cancer: role of commensal bacteria and bystander effects [J]. Gut Microbes, 2015, 6(6): 370-376.
[17] Wang Y, Zhang Y, Wang Z, et al. A clinical nomogram incorporating salivary Desulfovibrio desulfuricans level and oral hygiene index for predicting colorectal cancer [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(9): 754.
[18] He Z, Wu J, Gong J, et al. Microbiota in mesenteric adipose tissue from Crohn's disease promote colitis in mice [J]. Microbiome, 2021, 9(1): 228.
[19] Tomkovich S, Yang Y, Winglee K, et al. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2017, 77(10): 2620-2632.
[20] Zhang X, Yu D, Wu D, et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(3): 418-432. e418.
[21] Ternes D, Tsenkova M, Pozdeev VI, et al. Author correction: the gut microbial metabolite formate exacerbates colorectal cancer progression [J]. Nat Metab, 2023, 5(9): 1638.
[22] Okumura S, Konishi Y, Narukawa M, et al. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5674.
[23] He Y, Fu L, Li Y, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8(+) T cell immunity [J]. Cell Metab, 2021, 33(5): 988-1000. e1007.
[24] Bultman SJ, Jobin C. Microbial-derived butyrate: an oncometabolite or tumor-suppressive metabolite ? [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(2): 143-145.
[25] Ocvirk S, O'keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 73: 347-355.
[26] 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 [J]. Immunity, 2024, 57(4): 876-889. e811.
[27] Rivas-Domínguez A, Pastor N, Martínez-López L, et al. The role of DNA damage response in dysbiosis-induced colorectal cancer [J]. Cells, 2021, 10(8): 1934.
[28] Zhang W, Qin X, Zhang K, et al. Correction to: microbial metabolite trimethylamine-N-oxide induces intestinal carcinogenesis through inhibiting farnesoid X receptor signaling [J]. Cell Oncol (Dordr), 2024, 47(4): 1201-1204.
[29] Ren YM, Zhuang ZY, Xie YH, et al. BCAA-producing clostridium symbiosum promotes colorectal tumorigenesis through the modulation of host cholesterol metabolism [J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(9): 1519-1535. e1517.
[30] Cui W, Guo M, Liu D, et al. Gut microbial metabolite facilitates colorectal cancer development via ferroptosis inhibition [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(1): 124-137.
[31] 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 [J]. Cell Metab, 2023, 35(6): 943-960. e949.
[32] Su ACY, Ding X, Lau HCH, et al. Lactococcus lactis HkyuLL 10 suppresses colorectal tumourigenesis and restores gut microbiota through its generated alpha-mannosidase [J]. Gut, 2024, 73(9): 1478-1488.
[33] Yu J, Feng L, Luo Z, et al. Interleukin-10 deficiency suppresses colorectal cancer metastasis by enriching gut Parabacteroides distasonis [J]. J Adv Res, 2024, 58: 229-242.
[34] Hu M, Xu Y, Wang Y, et al. Gut microbial-derived N-acetylmuramic acid alleviates colorectal cancer via the AKT1 pathway [J]. Gut, 2025, 74(8): 1230-1245.
[35] Chen Y, Fang H, Chen H, et al. Bifidobacterium inhibits

the progression of colorectal tumorigenesis in mice through fatty acid isomerization and gut microbiota modulation [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2464945.

[36] Qu R, Zhang Y, Kim B, et al. Microbial riboflavin inhibits ceramide synthase 3 to lower ceramide (d18: 1/26: 0) and delay colorectal cancer progression [J]. Cell Metab, 2025, 33(7): 1187–1202. e5.

[37] Li Q, Chan H, Liu W X, et al. Carnobacterium maltaromaticum boosts intestinal vitamin D production to suppress colorectal cancer in female mice [J]. Cancer Cell, 2023, 41(8): 1450-1465. e1458.

[38] Wolf PG, Cowley ES, Breister A, et al. Diversity and distribution of sulfur metabolic genes in the human gut microbiome and their association with colorectal cancer [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 64.

[39] Clay SL, Fonseca-Pereira D, Garrett WS. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota [J]. J Clin Invest, 2022, 132(4): 5867.

[40] 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.

[41] Mirzarazi M, Bashiri S, Hashemi A, et al. The OmpA of commensal Escherichia coli of CRC patients affects apoptosis of the HCT116 colon cancer cell line [J]. BMC Microbiol, 2022, 22(1): 139.

[42] Mezerová K, Starý L, Zbořil P, et al. Cyclomodulins and hemolysis in E. coli as potential low-cost non-invasive biomarkers for colorectal cancer screening [J]. Life (Basel), 2021, 11(11): 1165.

[43] Yang Y, Weng W, Peng J, et al. Fusobacterium nucleatum increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor-κB, and up-regulating expression of microRNA-21 [J]. Gastroenterol, 2017, 152(4): 851-866. e824.

[44] Chen S, Zhang L, Li M, et al. Fusobacterium nucleatum reduces METTL3-mediated m(6)A modification and contributes to colorectal cancer metastasis [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1248.

[45] Sougiannis AT, Vanderveen BN, Enos RT, et al. Impact of 5 fluorouracil chemotherapy on gut inflammation, functional parameters, and gut microbiota [J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 44-55.

[46] Yuan X, Xue J, Tan Y, et al. Albuca bracteate polysaccharides synergistically enhance the anti-tumor efficacy of 5-fluorouracil against colorectal cancer by modulating β-Catenin signaling and intestinal flora [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 736627.

[47] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy [J]. Cell, 2017, 170(3): 548-563. e516.

[48] Ding X, Ting NL, Wong CC, et al. Bacteroides fragilis promotes chemoresistance in colorectal cancer, and its elimination by phage VA7 restores chemosensitivity [J]. Cell Host Microbe, 2025, 33(6): 941-956. e910.

[49] Kalasabail S, Engelman J, Zhang LY, et al. A perspective on the role of microbiome for colorectal cancer treatment [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(18): 4623.

[50] Nakao T, Kurita N, Komatsu M, et al. Irinotecan injures tight junction and causes bacterial translocation in rat [J]. J Surg Res, 2012, 173(2): 341-347.

[51] Palko-Łabuz A, Maksymowicz J, Sobieszczańska B, et al. Newly obtained apple pectin as an adjunct to irinotecan therapy of colorectal cancer reducing E. coli adherence and β-glucuronidase activity [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 3014.

[52] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[53] Jia D, Wang Q, Qi Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer [J]. Cell, 2024, 187(7): 1651-1665. e1621.

[54] 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 [J]. Gut, 2023, 72(11): 2112-2122.

[55] Wang X, Fang Y, Liang W, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer [J]. Cancer Cell, 2025, 43(3): 564-574.

[56] Gao Y, Bi D, Xie R, et al. Correction to: fusobacterium nucleatum enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 434.

[57] Jiang SS, Xie YL, Xiao XY, et al. Fusobacterium nucleatum-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(5): 781-797. e789.

[58] Liu Y, Wong CC, Ding Y, et al. Peptostreptococcus anaerobius mediates anti-PD1 therapy resistance and exacerbates colorectal cancer via myeloid-derived suppressor cells in mice [J]. Nat Microbiol, 2024, 9(6): 1467-1482.

[59] Andrews MC, Duong CPM, Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade [J]. Nat Med,

2021, 27(8): 1432-1441.
[60] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2018, 29(6): 1437-1444.
[61] Bakuradze N, Merabishvili M, Makalatia K, et al. In vitro evaluation of the therapeutic potential of phage VA7 against enterotoxigenic bacteroides fragilis infection [J]. Viruses, 2021, 13(10): 2044.
[62] Lin Y, Xie M, Lau HC, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response [J]. Med, 2025, 6(3): 100530.
[63] Sugimura N, Li Q, Chu ESH, et al. Lactobacillus gallinarum modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumourigenesis [J]. Gut, 2021, 71(10): 2011-2021.
[64] 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 [J]. Gut, 2023, 72(12): 2272-2285.
[65] Sun Y, Wang Q, Jiang Y, et al. Lactobacillus intestinalis facilitates tumor-derived CCL5 to recruit dendritic cell and suppress colorectal tumorigenesis [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2449111.
[66] Si W, Liang H, Bugno J, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induces cGAS/STING- dependent type I interferon and improves response to immune checkpoint blockade [J]. Gut, 2022, 71(3): 521-533.
[67] 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) [J]. EClinicalMedicine, 2023, 66: 102315.
[68] Davar D, Dzutsev AK, Mcculloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. Science, 2021, 371(6529): 595-602.
[69] Nan K, Zhong Z, Yue Y, et al. Fasting-mimicking diet-enriched Bifidobacterium pseudolongum suppresses colorectal cancer by inducing memory CD8(+) T cells [J]. Gut, 2025, 74(5): 775-786.

Gut microbiota and colorectal cancer: advances from pathogenic mechanisms to therapeutic interventions

LIU Wei, ZHANG Wei

Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

ABSTRACT Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide, and its incidence has shown a steadily increasing trend in recent years. Clinical investigations and experimental evidence from animal models have established a strong association between the gut microbiota and CRC. The gut microbiota functions as a key regulatory factor in the initiation and progression of CRC, primarily through shaping the local immune and inflammatory microenvironment, producing metabolites with either tumor-suppressive or tumor-promoting activities, and secreting genotoxic substances, among other mechanisms, thereby driving CRC development. Meanwhile, the gut microbiota can also modulate the sensitivity of CRC to chemotherapy and immunotherapy through multiple pathways. This review aims to explore specific microbial taxa closely related to CRC onset, progression, and treatment, with a particular focus on the gut microbiota–mediated pathogenic mechanisms of CRC and currently effective therapeutic strategies. Ultimately, this work seeks to advance understanding of the deeper interplay between the gut microbiota and CRC, while providing novel perspectives for improving therapeutic efficacy in CRC.

KEYWORDS colorectal cancer; gut microbiota; chemotherapy; immunotherapy