

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0199

文章编号 1671-8852(2026)09-1289-06

肠道真菌群与消化系统肿瘤关系的研究进展

莫廷辉 刘 浩 巩禹瑄 张利龙 陈 辰

武汉大学人民医院肝胆外科/消化系统疾病湖北省重点实验室 湖北 武汉 430060

摘要 肠道菌群是人体微生态系统重要组成部分。现有研究表明肠道共生菌群对人体屏障功能、维生素合成、代谢、神经活动、药物代谢以及炎症和免疫等方面具有重要作用,而肠道菌群紊乱与恶性肿瘤、炎症性肠病等诸多疾病息息相关。相比肠道细菌群,肠道真菌群占比较小,但其对人体健康与疾病的影响不容忽视。该综述阐述了肠道真菌群的组成和作用,总结了其与消化道肿瘤发生发展的关系,为后续研究提供参考。

关键词 肠道菌群;真菌;消化道肿瘤

中图分类号 R735

文献标志码 A

Research advance on the relationship between intestinal fungi and digestive system tumor

MO Tinghui, LIU Hao, GONG Yuxuan, ZHANG Lilong, CHEN Chen

Department of Hepatobiliary Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University & Key Laboratory of Hubei Province for Digestive System Disease, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Intestinal microbiota is an important component of the human microecosystem. Current research demonstrates that intestinal microbiota plays a significant role in maintaining barrier function, vitamin synthesis, metabolism, neural activity, drug metabolism, as well as inflammation and immunity. Dysbiosis of intestinal microbiota is closely associated with numerous diseases such as malignant tumors and inflammatory bowel diseases. Compared with bacteria, intestinal fungi are a minor constituent of the intestinal microbiota, while their impact on human health and disease cannot be ignored. In this review, we describe the composition and function of intestinal fungi, and summarize their relationship with the development and progression of digestive system tumors, thereby providing a reference for future studies.

Key Words Intestinal Microbiota; Fungi; Digestive System Tumors

真菌在人体多个黏膜部位(包括肠道)广泛定植,其丰度与组成对人体健康和疾病状态有重要影响。肠道真菌群落结构多样,一项针对 96 名健康个体的粪便宏基因组研究^[1]鉴定出 66 个属,其中酿酒酵母属(*Saccharomyces*)、念珠菌属(*Candida*)和枝孢菌属(*Cladosporium*)最为普遍。个体间肠道真菌

群落差异显著,可能归因于饮食、肠道 pH 值、CO₂水平、厌氧环境及温度等因素^[1-2]。尽管仅占肠道微生物总量的约 0.1%~1%^[3],肠道共生真菌在维持黏膜稳态与调控系统性免疫应答中具有不可忽视的功能。正常情况下,它们参与激活宿主免疫系统,建立免疫稳态,从而抑制真菌播散及辅助防御细菌

作者简介:莫廷辉,男,2002—,医学硕士,主要从事消化系统肿瘤研究,E-mail: 1797762381@qq.com。

通信作者:陈辰,E-mail: appreciation@whu.edu.cn。

感染^[4]。然而,宿主免疫抑制(如使用免疫抑制剂、抗肿瘤药物或广谱抗生素)、遗传易感性、皮肤/黏膜屏障功能障碍以及微生物组失衡等因素,均可破坏这种共生状态,导致共生真菌转化为机会性致病菌,引发感染性疾病^[5]。

肠道微生物组群失调已被证实通过多种机制(如诱发炎症、导致免疫紊乱及影响抗癌药物疗效)增加宿主对肿瘤的易感性^[6]。鉴于微生物群及其代谢物在肿瘤发生中的关键作用,肠道微生物与肿瘤的关联备受关注。该综述聚焦食管癌(esophageal cancer, EC)、胃癌(gastric cancer, GC)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、肝癌(liver cancer, LC)和胰腺癌(pancreatic cancer, PC),综述近年来肠道真菌群在上述消化系统肿瘤发生和发展过程中的最新研究进展,旨在为基于肠道真菌的肿瘤诊断与治疗策略提供新视角。

1 肠道真菌与食管癌

食管癌主要分为食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)两种组织学亚型。泛癌真菌组分析显示,胃肠道组织中真菌DNA检出丰度以结直肠和胃部为高,而在食管组织中相对较低^[7]。对ESCC患者癌组织与癌旁组织的真菌群落分析发现,癌组织内真菌 α 多样性降低,且担子菌门(*Basidiomycota*)占比较高;其中枝孢属(*Cladosporium*)和曲霉菌属(*Aspergillus*)在癌组织中富集显著^[8]。

值得注意的是,念珠菌属可能与ESCC的发生相关。自身免疫性多内分泌障碍-念珠菌病-外胚层营养不良综合征(APECED)患者因自身免疫调节基因突变导致中枢T细胞耐受缺陷,易罹患慢性念珠菌感染和ESCC^[9]。一项纳入92例APECED患者的临床研究^[10]发现,6例进展为口腔鳞癌或ESCC,其中5例伴念珠菌感染史。

机制研究^[11]表明,核因子- κ B(NF- κ B)抑制剂激酶 α (Ikk α)具有肿瘤抑制作用。Ikk α 缺陷(Ikk α KA/KA)小鼠表现出类似APECED的表型。使用抗真菌药物两性霉素B治疗这些小鼠可显著降低真菌负荷,并使70%的小鼠食管肿瘤表型消失,表明抗真菌治疗可能是预防和治疗ESCC的潜在策略^[12]。口服感染枝孢霉(*Hormographiella*)后,Ikk α KA/KA小鼠较野生型(WT)小鼠更易发生真菌定植,其

最终发展为ESCC或口腔癌的概率高达60%,远高于WT小鼠;并且食管角化过度和增生表型的严重程度与真菌负荷呈正相关,证实真菌感染可促进ESCC发生^[12]。机制研究^[12]揭示,自身反应性T细胞诱发的慢性真菌感染及伴随的炎症反应是ESCC的重要诱因。持续的炎症反应和表皮生长因子受体(EGFR)信号协同作用,促进真菌在食管上皮的定植,并刺激肿瘤细胞增殖;而抑制炎症或EGFR活性则可减少真菌负荷。

2 肠道真菌与胃癌

胃癌的发生与多种宿主因素相关,包括年龄、吸烟、遗传易感性、环境因素(如高盐饮食、含硝酸盐烟熏食品摄入)及微生物感染。其中,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染是胃癌的主要危险因素之一^[13]。然而,仅约1%~3%的幽门螺杆菌感染者最终进展为胃癌^[14],提示其他因素在胃癌发生发展中起关键作用^[14]。

研究^[15]表明,与癌旁组织相比,胃癌组织中真菌 α 多样性显著降低,且白色念珠菌(*Candida albicans*)、*Fusicolla acetilerea*、*Arcopilus aureus*及*Fusicolla aquaeductuum*等真菌过度定植;而健康胃组织与癌旁组织的真菌多样性则无显著差异。白色念珠菌可能通过抑制胃内真菌多样性及丰度参与胃癌发生,提示其作为胃癌诊断生物标志物的潜力^[15]。泛癌分析进一步显示,白色念珠菌、热带念珠菌(*C. tropicalis*)及酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)在胃肠道肿瘤(包括胃癌)中的检出率高于乳腺或脑肿瘤^[7]。在念珠菌属富集的胃癌组织中,与细胞因子相互作用、宿主免疫及炎症相关的基因(如IL1A、IL1B、IL6、IL8、CXCL1、CXCL2和IL17C)表达上调^[7],表明白色念珠菌可能通过诱导炎症反应和免疫失调间接促进胃癌进展。

然而,部分研究呈现不同结果:胃癌组织与配对癌旁组织的真菌 α/β 多样性无显著差异,但胃癌患者中机会性致病真菌[如毛孢子菌属(*Trichosporon*)、马拉色菌属(*Malassezia*)]比例升高,提示真菌群落呈紊乱状态^[16]。另有研究^[17]发现,*Solicoccozyma*及*S. aeria*在胃癌肿瘤组织中显著富集,且在I期或无神经侵犯的胃癌中丰度高于晚期或伴神经侵犯者,其具体机制仍需深入探究。

3 肠道真菌与结直肠癌

肠道菌群失调可通过免疫、炎症及代谢途径促进结直肠癌发生发展^[18]。约80%的结直肠癌为散发型,多起源于结直肠腺瘤^[19]。研究^[19]显示,腺瘤与邻近组织的真菌含量虽无差异,但晚期腺瘤(易进展为结直肠癌)的真菌群落组成显著改变,提示肠道真菌动态变化可能参与腺瘤恶变进程。

宏基因组分析^[20-21]表明,CRC患者存在肠道真菌失调:曲霉属(*Aspergillus*)富集,尤以产致癌物黄曲霉素的黄曲霉(*A. flavus*)增加为著。晚期结直肠癌患者真菌多样性高于早期患者^[21]。然而,部分研究^[22]未发现结直肠癌患者与健康对照组的粪便真菌组成差异,这种矛盾可能与方法学或个体异质性有关,需进一步验证。

热带念珠菌在结直肠癌进展中起关键作用。CARD9(一种巨噬细胞表达的信号适配蛋白)缺陷小鼠(CARD9^{-/-}小鼠)因真菌清除能力受损,导致肠道热带念珠菌载量增加,进而扩增髓系来源抑制细胞(MDSCs)^[23]。MDSCs通过抑制效应T细胞功能促进肿瘤生长^[23]。氟康唑治疗可降低CARD9^{-/-}小鼠肿瘤负荷^[23]。热带念珠菌通过增强MDSCs糖酵解途径,上调iNOS/COX2/NOX2表达,增加NO及活性氧(ROS)生成,并经由Dectin-3激活NLRP3炎症小体,强化其免疫抑制功能^[24]。抑制NLRP3可阻断热带念珠菌的促瘤效应^[24],且在CRC患者浸润的MDSCs中观察到NLRP3高表达^[25],提示其为潜在治疗靶点。

白色念珠菌亦促进结肠炎相关结直肠癌(CAC)发展。Dectin-3缺失(Dectin-3^{-/-})小鼠经AOM/DSS诱导后,肠道白色念珠菌负荷显著增加,并伴随更严重的结肠炎和肿瘤发生;氟康唑干预可缓解该表型^[26]。其机制涉及:①巨噬细胞清除功能受损致真菌定植增加;②白色念珠菌通过HIF-1 α 依赖性糖酵解调控IL-7分泌,诱导ROR γ t⁺结肠先天淋巴细胞(cILCs)产生促瘤因子IL-22^[27];③经由Dectin-1激活Wnt通路驱动上皮增殖^[28]。

MALIK等^[29]研究表明结肠肿瘤发生过程中,CARD9在结肠免疫细胞中的表达上调。肠道共生真菌可通过SYK-CARD9信号轴激活炎症小体,促进IL-18成熟;而IL-18具有抑制结肠炎症及结直肠癌发展的保护作用。在后续实验中,该研究团队给予WT小鼠两性霉素B和伊曲康唑抗真菌治疗,结果均显著增加其对结肠炎相关结直肠癌的易感

性^[29]。相比之下,BERGMANN等^[30]则提出CARD9信号可驱动受损肠道中IL-1 β 的产生,并促进3型固有淋巴细胞(ILC3)分泌IL-22,后者通过激活上皮细胞中的STAT3通路,进而促进结直肠癌发生。然而,WANG等^[23]的研究却显示,氟康唑处理并未影响WT小鼠的肿瘤发生。上述研究结果存在分歧,可能源于不同实验中动物肠道真菌及细菌群落组成的差异。此外,抗真菌药物可能间接影响肠道细菌群落结构,因此不能排除细菌在结直肠癌发生中的协同作用。

宏基因组分析表明,肠道细菌与真菌的相互作用可通过上调D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢,并激活丁酸代谢通路,促进结直肠癌的发生^[31]。该互作关系亦与病原性生物膜的形成密切相关。病原生物膜作为物理屏障,可保护微生物群落免受宿主免疫清除,同时诱发局部慢性炎症反应^[32]。例如,白色念珠菌可与粪肠球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌及表皮葡萄球菌等细菌协同,促进生物膜的形成^[33]。已有研究^[34]证实,结肠黏膜相关生物膜是结直肠癌发生的直接驱动因素之一,其通过逃避免疫监视、增加肠道上皮通透性以及加剧癌前炎症状态,推动结直肠癌的进展^[32]。

除在结直肠癌发生中的作用外,肠道真菌亦展现出潜在的诊断价值。研究^[31]表明,*Thermomyces islandicus*、*Aspergillus rambellii*、*Solicoccozyma suecica*和*Aspergillus niger*可作为结直肠癌的潜在诊断生物标志物。另有研究基于13种真菌构建诊断模型,显著提升了结直肠癌的识别能力^[22]。这些发现为结直肠癌的非侵入性筛查和早期诊断提供了新的策略和分子靶点。

4 肠道真菌与肝癌

肝脏疾病中,微生物组作用的经典理论为“肠漏假说”:肠道炎症增加通透性,促使微生物及其代谢产物经门静脉转移至肝脏,介导肝损伤^[35]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是最常见的肝癌类型。研究^[36]发现,HCC患者粪便真菌 α 多样性显著低于肝硬化患者,且白色念珠菌富集。小鼠模型中,口服白色念珠菌可促进HCC生长并改变血浆代谢物谱(如L-肉碱/L-乙酰肉碱)^[36]。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6(NLRP6)通过识别微生物相关分子模式保护宿主^[37],其在肠道高表达并调控菌群组成^[38]。值

得注意的是,肠道白色念珠菌促 HCC 作用在 NL-RP6 敲除小鼠中消失,提示其可能通过 NLRP6 依赖性途径参与肝癌发生^[36],表明 NLRP6 或成潜在治疗靶点。本团队研究^[39]进一步证实,HCC 患者存在肠道真菌失调,表现为机会致病菌(如马拉色菌属、念珠菌属及白色念珠菌)富集,且白色念珠菌丰度与 HCC 临床分期呈正相关(Ⅲ~Ⅳ期>Ⅰ~Ⅱ期)。而且中晚期 HCC 患者的白色念珠菌丰度显著高于早期 HCC 患者,说明白色念珠菌在肠道中的丰度可能与 HCC 的进展有关^[39]。动物实验^[39]证实肠道白色念珠菌异常定植直接促进 HCC 进展。

酒精相关肝病(alcohol-related liver disease, ARLD)是一种由过度饮酒引起的慢性肝病类型,可进展为脂肪变性、肝炎、肝硬化及 HCC^[40]。酒精性肝炎患者菌群移植至无菌小鼠可加重肝损伤,而非酒精性菌群移植则具保护作用^[41]。白色念珠菌通过影响脂肪酸代谢间接参与 ARLD 相关 HCC 发生^[42]。长期乙醇暴露导致小鼠肠道真菌多样性下降及白色念珠菌过度增殖,后者可迁移至肝脏^[43]。其分泌的念珠菌溶素(candidalysin)和 β -葡聚糖通过不同机制加剧肝损伤: β -葡聚糖结合 Kupffer 细胞 CLEC7A 受体诱发炎症反应,促进肝脂肪变性及细胞死亡^[44]。念珠菌溶素则直接诱导肝细胞死亡,与 ARLD 患者严重程度及死亡率相关^[45]。

此外,本团队研究^[46]发现肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)患者肠道真菌 α 多样性降低,机会致病真菌(如念珠菌属)富集且有益菌(如酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae*)缺失。白色念珠菌丰度在晚期(TNM Ⅲ~Ⅳ期)ICC 中显著升高,提示其参与 ICC 进展。

5 肠道真菌与胰腺癌

胰腺癌恶性程度高,初诊多为晚期,疗效差,5 年生存率仅 9%,亟需新型诊疗策略^[47]。研究^[48]发现,胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织真菌载量较正常胰腺高 3 000 倍。荧光示踪证实肠道真菌可迁移至 PDAC 组织,其中马拉色菌在肿瘤微环境中显著富集。该菌通过结合甘露糖结合凝集素(MBL)激活补体级联反应,促进 PDAC 进展;而抗真菌治疗可降低马拉色菌负荷并抑制肿瘤生长。值得注意的是,MBL 基因缺失小鼠中真菌促癌作用被显著延迟^[48]。

机制研究^[49]表明,肿瘤内真菌(如 *Malassezia*

globosa 或 *Alternaria alternata*)经 Dectin-1 介导 Src 激酶活化,触发 Syk-CARD9-NF- κ B 信号轴,驱动 PDAC 细胞分泌 IL-33。IL-33 募集并激活肿瘤微环境中 II 型固有淋巴细胞(ILC2)及 Th2 细胞,通过释放促瘤因子(IL-4/IL-5/IL-13)刺激肿瘤增殖。使用两性霉素 B 或敲除 IL-33 可减少 ILC2/Th2 细胞浸润,显著降低肿瘤负荷并提高生存率^[49]。

上述发现提示,靶向真菌群落(抗真菌治疗)或调控其免疫效应通路(如 MBL、IL-33),有望成为改善 PDAC 预后的新型治疗策略。

6 讨论和展望

真菌作为人体微生物群落的一部分,对维持黏膜稳态和系统免疫具有关键作用。共生真菌在正常情况下有助于形成健康的微生态环境,然而,当这种平衡被打破时,可能与多种疾病的发生相关联,其中包括癌症。该文综述了肠道真菌群与消化系统肿瘤的关系,包括食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌及胰腺癌等,揭示了肠道真菌生态失调可能通过多种途径促进肿瘤的发展。

尽管已有研究初步阐明了肠道真菌与消化系统肿瘤之间的联系,但具体的作用机制尚未完全明确。例如,在某些类型的癌症中,特定真菌(如白色念珠菌)的过度生长似乎与疾病进展密切相关;而在其他案例中,真菌生物群落的变化并未显示出明显的致癌倾向。这表明不同类型的肿瘤可能受到不同的微生物组影响,且个体差异亦可能是导致这些不一致性的原因之一。

未来的研究需要进一步探索肠道真菌如何与宿主相互作用及其在肿瘤发生发展中的确切角色。考虑到真菌与细菌之间的复杂交互作用及其共同构成的微生物生态系统,理解这些相互关系对于开发新的诊断工具和治疗策略至关重要。此外,针对特定真菌或其代谢产物的干预措施可能会为预防和治疗消化系统肿瘤提供新思路。抗真菌药物的应用已被证明可以在某些模型中减少肿瘤负荷,提示调整肠道真菌群落可能成为一种可行的治疗方法。

总之,随着研究的深入,我们期待能够更好地理解肠道真菌在健康和疾病状态下的功能,并最终将其转化为改善患者预后的实际应用。肠道真菌群有望成为消化系统肿瘤的重要诊断标志物和潜在治疗靶点,从而为该领域带来革命性的变化。不

过,实现这一目标还需要跨学科的合作,结合基础研究与临床实践,以全面解析肠道真菌群与消化系统肿瘤之间的深层次关联。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] HOFFMANN C, DOLLIVE S, GRUNBERG S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66019.
- [2] LI F, GAO Y, CHENG W, et al. Gut fungal mycobiome: A significant factor of tumor occurrence and development[J]. *Cancer Letters*, 2023, 569: 216302.
- [3] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [4] OST K S, ROUND J L. Commensal fungi in intestinal health and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(11): 723-734.
- [5] ILIEV I D, UNDERHILL D M. Striking a balance: Fungal commensalism versus pathogenesis[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 366-373.
- [6] SUN J, CHEN F, WU G. Potential effects of gut microbiota on host cancers: Focus on immunity, DNA damage, cellular pathways, and anticancer therapy[J]. *ISME J*, 2023, 7(10): 1535-1551.
- [7] DOHLMAN A B, KLUG J, MESKO M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3807-3822.
- [8] RAO W Q, LIN Z, JIANG J, et al. Esophageal mycobiome landscape and interkingdom interactions in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2023, 11: goad022.
- [9] MATHIS D, BENOIST C. Aire[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 287-312.
- [10] RAUTEMAA R, HIETANEN J, NIISALO S, et al. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma — A complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I)[J]. *Oral Oncology*, 2007, 43(6): 607-613.
- [11] LIU B, XIA X, ZHU F, et al. IKK α is required to maintain skin homeostasis and prevent skin cancer[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(3): 212-225.
- [12] ZHU F, WILLETTE-BROWN J, SONG N Y, et al. Autoreactive T cells and chronic fungal infection drive esophageal carcinogenesis[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(4): 478-493. e7.
- [13] JAYAKRISHNAN T, NG K. Early-onset gastrointestinal cancers: A review[J]. *JAMA*, 2025, 334(15): 1373-1385.
- [14] STEWART O A, WU F, CHEN Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1220-1230.
- [15] ZHONG M, XIONG Y, ZHAO J, et al. *Candida albicans* disorder is associated with gastric carcinogenesis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4945-4946.
- [16] YANG P, ZHANG X, XU R, et al. Fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in gastric cancer[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 889694.
- [17] ZHANG Z, FENG H, QIU Y, et al. Dysbiosis of gastric mucosal fungal microbiota in the gastric cancer microenvironment[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6011632.
- [18] QU R, ZHANG Y, MA Y, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2205563.
- [19] LUAN C, MIAO H, ZHU B. Gut mycobiota and adenomas[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(5): 331-333.
- [20] COKER O O, NAKATSU G, DAI R Z, et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2019, 68(4): 654-662.
- [21] GAO R, KONG C, LI H, et al. Dysbiosis signature of mycobiota in colon polyp and colorectal cancer[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(12): 2457-2468.
- [22] GAO R, XIA K, WU M, et al. Alterations of gut mycobiota profiles in adenoma and colorectal cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 839435.
- [23] WANG T, FAN C, YAO A, et al. The adaptor protein CARD9 protects against colon cancer by restricting mycobiota-mediated expansion of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Immunity*, 2018, 49(3): 504-514. e4.
- [24] ZHANG Z, ZHENG Y, CHEN Y, et al. Gut fungi enhances immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells by activating PKM2-dependent glycolysis to promote colorectal tumorigenesis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 88.
- [25] ZHANG Z, CHEN Y, YIN Y, et al. *Candida tropicalis* induces NLRP3 inflammasome activation via glyco-gen metabolism-dependent glycolysis and JAK-STAT1 signaling pathway in myeloid-derived suppressor cells to promote colorectal carcinogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B): 109430.
- [26] ZHU Y, SHI T, LU X, et al. Fungal-induced glycolysis in macrophages promotes colon cancer by enhancing innate lymphoid cell secretion of IL-22[J]. *EMBO J*, 2021, 40(11): e105320.
- [27] KIRCHBERGER S, ROYSTON D J, BOULARD O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer

- through production of interleukin-22 in a mouse model [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(5): 917-931.
- [28] WANG Y, REN Y, HUANG Y, et al. Fungal dysbiosis of the gut microbiota is associated with colorectal cancer in Chinese patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11287-11301.
- [29] MALIK A, SHARMA D, MALIREDDI R K S, et al. SYK-CARD9 signaling axis promotes gut fungi-mediated inflammasome activation to restrict colitis and colon cancer[J]. *Immunity*, 2018, 49(3): 515-530. e5.
- [30] BERGMANN H, ROTH S, PECHLOFF K, et al. Card9-dependent IL-1 β regulates IL-22 production from group 3 innate lymphoid cells and promotes colitis-associated cancer[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(8): 1342-1353.
- [31] LIU N N, JIAO N, TAN J C, et al. Multi-kingdom microbiota analyses identify bacterial-fungal interactions and biomarkers of colorectal cancer across cohorts[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(2): 238-250.
- [32] HOLD G L, ALLEN-VERCOE E. Gut microbial biofilm composition and organisation holds the key to CRC [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6): 329-330.
- [33] DEJEA C M, FATHI P, CRAIG J M, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 592-597.
- [34] TOMKOVICH S, DEJEA C M, WINGLEE K, et al. Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1699-1712.
- [35] LLORENTE C, SCHNABL B. The gut microbiota and liver disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(3): 275-284.
- [36] LIU Z, LI Y, LI C, et al. Intestinal *Candida albicans* promotes hepatocarcinogenesis by up-regulating NLRP6 [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 812771.
- [37] ZHENG D, KERN L, ELINAV E. The NLRP6 inflammasome[J]. *Immunology*, 2021, 162(3): 281-289.
- [38] ELINAV E, STROWIG T, KAU A L, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis[J]. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757.
- [39] ZHANG L, CHEN C, CHAI D, et al. Characterization of the intestinal fungal microbiome in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 126.
- [40] SEITZ H K, BATALLER R, CORTEZ-PINTO H, et al. Alcoholic liver disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 16.
- [41] LLOPIS M, CASSARD A M, WRZOSEK L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 830-839.
- [42] USAMI M, MIYOSHI M, KANBARA Y, et al. Analysis of fecal microbiota, organic acids and plasma lipids in hepatic cancer patients with or without liver cirrhosis[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(3): 444-451.
- [43] FURUYA S, CICHOCKI J A, KONGANTI K, et al. Histopathological and molecular signatures of a mouse model of acute-on-chronic alcoholic liver injury demonstrate concordance with human alcoholic hepatitis [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 170(2): 427-437.
- [44] YANG A M, INAMINE T, HOCHRATH K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2829-2841.
- [45] CHU H, DUAN Y, LANG S, et al. The *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 391-400.
- [46] ZHANG L, CHEN C, CHAI D, et al. Alterations of gut mycobiota profiles in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1090392.
- [47] EISSA M A L, LERNER L, ABDELFAHAT E, et al. Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 59.
- [48] AYKUT B, PUSHALKAR S, CHEN R, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL[J]. *Nature*, 2019, 574(7777): 264-267.
- [49] ALAM A, LEVANDUSKI E, DENZ P, et al. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 153-167. e11.

(2024-03-23 收稿)

编辑 孙孝云