·专题论坛·
（肝胆胰疾病诊治新进展）

肠道菌群与胰腺癌发生发展的研究进展

张孟哲，张正乐，陶京
武汉大学人民医院胰腺外科，湖北 武汉 430060

［摘要］ 胰腺癌发病率在世界范围内不断上升，缺乏早期筛查、诊断以及有效治疗的手段。此文总结了肠道菌群对胰腺癌发生、发展的影响及可能的作用机制，以及应用抗生素、粪菌移植等方式调节肠道菌群组成在胰腺癌综合治疗中相关研究，以求为胰腺癌的早期诊断和精准治疗带来新的思路。

［关键词］ 胰腺癌；肠道菌群；肠道菌群失调；机制
［中图分类号］R657.5 ［文献标识码］A **DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.01.004

Research advances of gut microbiota and pancreatic carcinogenesis

Zhang Mengzhe, *Zhang Zhengle*, *Tao Jing*
Department of Pancreatic Surgery, *Renmin Hospital Wuhan University*, *Hubei Wuhan*, 430060, *China*
Corresponding author: *Tao Jing*, *Email*: *tj*918@163.*com*

［**Abstract**］ Pancreatic cancer (PC) is one of the most malignant tumors in digestive tract. It lacks early screening and diagnostic methods and treatment outcomes are disappointing. Its incidence rate is rising all over the world. This review focused upon the effects of intestinal flora on the occurrence and development of PC and discussed its possible mechanism of action. Other topics included dosing of antibiotics, fecal bacteria transplantation and other measures for regulating the composition of intestinal flora in the comprehensive treatment of PC. It was intended to offer new rationales for an early diagnosis and accurate treatment of PC.

［**Key words**］ Pancreatic cancer; Gut microbiota; Gut microbiota dysbiosis; Mechanism

根据中国国家癌症中心的数据，胰腺癌在所有恶性肿瘤致死率中排第6位[1]。胰腺癌5年总生存率不超过10%，病人总体中位生存期为24～30个月[2]。研究发现，吸烟、酗酒、2型糖尿病、慢性胰腺炎以及家族遗传因素是胰腺癌发生发展的高危因素，但是在临床中发现大部分胰腺癌病人并没有显著暴露在上述风险因素中[3]。关于胰腺癌发生发展的环境因素，特别是有关肠道菌群的研究是近年来的研究热点之一。肠道微生物群是一个由100万亿微生物组成的复杂的生态系统，是人体内最大的微生物群落，具有保护身体免受感染、帮助消化和调节肠道激素分泌的功能[4]。肠道微生物种类1 000余种，其组成主要受饮食习惯和宿主遗传因素的影响[5]。研究表明，肠道微生物参与胰腺癌致癌基因的激活，调节胰腺癌发生发展中免疫环境[6]。鉴于80%～90%的胰腺癌是胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC），本文旨在讨论肠道菌群与PDAC发生发展相关的机制以及对胰腺癌综合治疗的启示。

一、胰腺与肠道菌群的关联

1. 生理状态下胰腺和肠道菌群　正常人类肠道微生物群由1 500多种组成，分布在50多个不同的门中[7]，其中拟杆菌和厚壁菌是最主要的门，其次是变形杆菌、梭杆菌、特内菌纲、放线菌和疣状微生物，共占人类微生物总数的90%[8]。因为胰腺内存在高度碱性的胰液和多种蛋白酶，所以传统观念认为胰腺是无菌器官。但由于十二指肠降部存在胰管的开口，此解剖特点为胃肠道和胆道中的微生物迁移进入胰腺提供了可能。首先在胆管中确切证明有肠球菌属和肠杆菌属的存在，这揭示了消化道菌群向胰腺转移的可能途径[9]。近年来研究发现胰腺中的确存在微生物，在正常生理条件下，肠道微生物通过胰管、口腔-肠道途径、肠系膜静脉和肠系膜淋巴回流系统定植胰腺，并影响胰腺的生理功能，另外，肠道微生物同时也受胰腺分泌物控制[10]。胰腺同时存在内分泌功能和外分泌功能，内分泌主要调节血糖以及各种物质的合成分解代谢[11]，外分泌则在各类营养物质消化吸收中发

作者简介：张孟哲，硕士研究生在读，主要从事胰腺疾病诊治的相关研究，Email：zhangmengzhe99@163.com
通信作者：陶京，Email：tj918@163.com

挥重要作用[12]。进一步研究发现，胰腺内分泌β细胞可以分泌导管素相关抗菌肽（cathelicidin related antimicrobial peptide，CRAMP），CRAMP可以透过细菌胞膜来破坏肠道微生物[13]，当β细胞的胞吐作用丧失时，CRAMP的分泌受阻，最后导致在肠道和胰腺内细菌过度增加。肠道菌群及其代谢产物也可以反过来影响胰腺分泌，例如肠道细菌产生的一种短链脂肪酸——丁酸盐，其被证明可以促进胰腺内β细胞分泌CRAMP[14]。此外，肠道微生物还通过支持肠道黏液层、桥粒和紧密连接的结构发育来维持肠道屏障功能[15]，进一步影响肠道通透性并调节先天性和适应性免疫系统[16]，这一特点也为肠道菌群失衡所致通透性改变继而造成的大量细菌迁移奠定了生理基础。综上所述，生理状态下胰腺内存在肠道微生物的定植，且肠道微生物和胰腺之间的相互作用对维持机体正常的生理功能起着重要的作用。

2. 胰腺癌病人的肠道菌群特点　与健康人群相比，PDAC病人在多个身体部位（包括口腔、胃肠道和胰腺组织）存在多种微生物群改变[17]。有研究报道，与胰腺的正常组织相比，在PDAC标本中观察到胰腺内细菌增加了1 000倍，肠道细菌在胰腺中定植不单纯只依靠胰管等解剖结构，还与导管屏障功能受损有直接的关系[18]。Huber等[19]报道，相比于正常对照组，PDAC病人的粪便样本中拟杆菌丰度明显增加（$P<0.001$），而厚壁菌门和变形菌门的丰度下降。但Pushalkar等[20]研究发现，PDAC病人粪便样本中变形杆菌、互养菌门和广古菌门丰度增加。在一项涉及51 529例男性受试者的前瞻性队列研究中发现，胃溃疡相关的胰腺癌患病风险增加可能与体内幽门螺杆菌感染所致的亚硝化和炎症反应相关[21]。另外，口腔微生物群可能定植于胰腺，并通过其代谢产物的作用引起局部炎症，进而导致癌变[7]。文献报道，牙龈卟啉单胞菌、梭杆菌属、细长奈瑟菌和链球菌是参与PDAC发生发展的重要细菌[22]。牙龈卟啉单胞菌是牙周病最常见的口腔细菌，其相关血清IgG水平与胰腺癌风险呈正相关[23]。梭杆菌属是定植在口腔中的厌氧菌，研究人员发现283例PDAC病人肿瘤组织标本中梭杆菌属的检出率为8.8%，并且梭杆菌属阳性病人预后更差，这表明梭杆菌属可能是与胰腺癌预后相关的生物标志物[24]。除了细菌，病毒和真菌也是肠道微生物的重要组成部分，它们在胰腺癌发生发展过程中的作用也不可忽视。病毒和肿瘤的发生发展一直是研究热点，目前人乳头瘤病毒感染与宫颈癌[25]的发生发展、EB病毒感染与鼻咽癌[26]的发生发展已有较多研究阐述。关于是否存在某种病毒也能促进胰腺癌的发生发展也值得进一步研究。研究发现乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒的慢性感染可能使得胰腺癌发病风险增高，其中具体机制还未阐明，可能因为肝细胞和胰腺细胞在多能内胚层细胞中有共同起源以及肝脏与胰腺具有连通的血管和胆管系统；此外，也可能与肝炎病毒感染导致的慢性炎症改变有关[27]。然而，肠道微生物组中存在超过100 000种病毒，因此尚需进一步研究来确定病毒和胰腺癌发生发展的联系。此外，真菌也会导致胰腺疾病。Aykut等[28]将绿色荧光蛋白标记的真菌菌株导入小鼠肠道，观察到真菌半小时内可迁移至胰腺，表明肠道真菌可能定植于胰腺。研究人员分别将小鼠模型和人体的胰腺肿瘤组织标本同各自正常胰腺组织相比，胰腺肿瘤组织中真菌数量是正常胰腺组织中3 000倍，特别是在PDAC模型小鼠（KPC小鼠模型）中，胰腺组织中马拉色菌的相对丰度显著增加。马拉色菌产生的碳水化合物结构可以与甘露糖结合凝集素（mannose-bindinglectin，MBL）结合，随后MBL激活C3蛋白并触发补体级联炎症免疫反应。补体激活可刺激细胞增殖和迁移，最终促进肿瘤生长[29]。另外，念珠菌属在肠道内的真菌群落中占很大比例。研究发现，免疫力低下者念珠菌感染后，包括胰腺癌在内多种癌症的发病率增高[30]。综上所述，包括细菌、真菌、病毒在内的肠道微生物群与PDAC的发生发展密切相关，但具体机制和研究结论的可靠性需要进一步研究验证。

二、肠道菌群与胰腺癌发生发展的机制

肠道菌群调控胰腺癌发展的机制较为复杂，大致分为4个主要途径：（1）参与致癌基因的激活；（2）参与免疫调节；（3）参与炎症刺激；（4）肠道菌群代谢产物影响肿瘤进展。

1. 肠道菌群与致癌基因的激活　肠道菌群可以通过影响宿主基因的特异性转录来影响肠道生理状态和疾病发生发展[31]。PDAC病人通常有*KRAS*癌基因的激活突变，*KRAS*癌基因是肿瘤发生和维持的重要驱动因素。另外，肿瘤抑制基因（如*CDKN2A/p16*、*TP53*和*SMAD4*）的失活突变可以与*KRAS*突变协同作用，导致侵袭性PDAC肿瘤生长[32]。Guo等[33]研究发现，一些肠道微生物属，包括不动杆菌属、假单胞菌属和鞘氨醇杆菌属的富集可以激活如*K-RAS*基因相关信号通路、上皮-间质转化信号通路和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路等，肠道菌群失调也导致以下致癌基因的表达上调，如*Plexin A4*（*PLXNA4*）、*Tenacin-C*（*TNC*）、*CXCL10*等。以上研究表明，肠道菌群可以通过影响肿瘤相关基因表达，主要表现为致癌基因的激活和抑癌基因的失活，进一步调控PDAC的发生发展。

2. 肠道菌群与胰腺癌发生发展的免疫调节　肠道菌群可以通过诱导适应性免疫促进肿瘤的发生，Thomas等[31]用7例肠道菌群完整的胰腺癌小鼠模型和另外7例通过Abx鸡尾酒疗法处理后的肠道无菌胰腺癌小鼠模型作对照实验，结果显示肠道菌群完整的胰腺癌小鼠病情进展更快。Sethi等[34]的研究进一步发现，抗生素作用后的PDAC小鼠模型中促肿瘤淋巴细胞减少，而抗肿瘤免疫淋巴细胞增多。另有研究对肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophage，TAM）表型进行分析，结果显示减少肠道内微生物群导致免疫抑制的M2样TAM减少，而M1样TAM增加，进一步导致主要组织相容性复合体（MHC）Ⅰ、CD86、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素（IL）-12和IL-6表达增加。抗菌治疗导致肿瘤内CD4/CD8比值降低，并且促进了$CD4^+$T细胞分化Th1和$CD8^+$T细胞的激活[20]。选择性Toll样受体（toll-like receptor，TLR）不仅是一种重要的模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）家族，而

且也是一组同病原体密切相关的PRR。微生物感染通过免疫反应激活TLR产生免疫耐受，在PDAC中激活后的TLR通过先天性和适应性免疫抑制加速肿瘤发生[35]。除了经典的TLR，其余包括TLR3、TLR4、TLR7、TLR9和亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域-3（NLRP3）在内的多种PRR也在PDAC中表达增加[36]。Riquelme的研究团队比较了短期存活和长期存活的PDAC病人的肿瘤微生物组成，发现长期存活病人的肿瘤微生物组具有更高的α多样性，且生存期长度与α多样性呈正相关[37]。此外，与短期存活组相比，长期存活病人肿瘤微生物组中$CD3^+$和$CD8^+$T细胞更多，并且颗粒酶B（GzmB）细胞的含量也更高。随后，通过肠道菌群移植（fecal microbiota transplantation，FMT）实验，研究人员能够调节肿瘤微生物群组成，并由此影响肿瘤免疫微环境以及肿瘤进展过程[37]。肠道微生物群可以定植在胰腺中并改变肿瘤微生物组成，还可以调节免疫反应，并最终影响肿瘤的发生发展过程。

3. 持续的炎症刺激是胰腺癌发展的关键因素　尽管微生物群促进胰腺癌发生存在几种机制，但炎症是一个核心因素，炎症与癌症之间的主要介质是由正常组织炎症引起的氧化应激失衡，并且肿瘤发生后，这种氧化应激失衡由肿瘤微环境中的炎症反应继续维持[38]。尤其以慢性胰腺炎为代表的炎症性疾病是公认促进PDAC的危险因素，与健康人群相比，慢性胰腺炎病人PDAC的发病率显著提高[39]。Gidekel Friedlander等[40]的一项研究发现，胰腺组织中的慢性炎症会触发胰腺内分泌细胞*KRAS*突变并诱导功能性上皮细胞去分化，从而导致PDAC。同时Guerra等[41]的研究发现，在*KRAS*突变的小鼠模型中，持续4周的胰腺炎可导致胰腺上皮内瘤变，胰腺上皮内瘤变是典型的癌前病变。以革兰阴性菌为代表的肠道菌群在癌症发生发展相关的炎症反应中具有重要的促进作用[42]。TNF-α是重要的炎症细胞因子，参与细胞增殖、分化、凋亡等过程，激活的巨噬细胞可产生TNF-α，TNF-α通过核转录因子κB（NF-κB）信号在胰腺癌细胞中促进程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1）表达，导致胰腺癌预后差[43]。肠道菌群的代谢产物也可通过驱动炎症反应促进肿瘤的发生发展，例如脂多糖驱动的炎症反应也可以激活*KRAS*的突变，而*KRAS*的突变存在于90%的PDAC中[44]。激活的*KRAS*随后通过激活NF-κB通路加速致癌作用[45]。肠道微生物可以激活炎症反应，增加促炎细胞的募集和细胞因子的分泌，增强细胞氧化应激，并最终促进肿瘤形成、侵袭以及远处转移。

4. 肠道菌群代谢产物与胰腺癌的发生发展　肠道菌群会产生多种代谢产物，其中一部分可以促进肿瘤的发生发展。以乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐和乳酸盐等为代表的短链脂肪酸，可以改变结肠内pH并影响肠道免疫系统功能。通过以上途径，肠道菌群代谢产物可以改变结肠内的微生物组成并且进一步影响基因表达和细胞调控等过程[46]。丙酸盐的减少会降低保护肠黏膜固有层的黏膜相关恒定T细胞和调节性T细胞的丰度[47]。此外，丁酸盐会干扰组蛋白修饰和转录调控[48]。另有文献报道，丁酸盐有抗肿瘤增殖的作用[49]。Ren等[50]研究发现，产丁酸盐细菌的减少与胰腺癌的微生态失衡密不可分。另一种可导致胰腺癌微生态失衡的肠道代谢产物是多胺。多胺是涉及多种致癌过程细胞信号通路的聚阳离子烷基胺[51]，多胺的缺失会导致细胞周期的停滞[45]。而其他肠道菌群代谢产物，例如脂多糖、短链脂肪酸、脂蛋白、脂肽以及富含CG位点的DNA分子等，可以通过结合PPR进一步激活TLR来诱导免疫抑制，促进肿瘤细胞生长[46]。肠道菌群数量庞大，种类复杂，其代谢产物对肿瘤的发生发展作用还需进一步研究。

三、肠道菌群对胰腺癌治疗的启示

在结直肠癌研究中最先关注到肠道菌群及其代谢产物对肿瘤治疗的影响，以具核梭菌为代表的肠道菌群可促进结直肠癌对化疗的耐药性[52]。一项研究分析了PDAC的长期生存者标本和短期生存者的标本，并在长期生存者标本中确定了一个肿瘤内微生物组特征（假黄单胞菌—链霉菌—糖多孢菌—克劳斯芽孢杆菌），而且长期生存者肿瘤微生物组具有更高的多样性[37]。未来可能通过研究PDAC病人标本内肿瘤微生物的组成来预测PDAC病人的预后，以及通过调节胰腺内微生物群组成达到促进辅助治疗的效果。

1. 抗生素的应用　Sethi等[34]研究了口服抗生素后肠道微生物群变化对肿瘤发展的影响。除此之外，研究团队通过调节免疫反应，例如通过促进分泌γ干扰素的Th1细胞的产生来发挥其抗肿瘤作用，但是在缺少成熟T淋巴细胞和B淋巴细胞的动物模型中抗肿瘤效果不明显。对于胰腺癌的治疗，目前仍然是以吉西他滨为基础的化疗，已经有研究表明微生物对化疗效果有重要影响。Geller团队对PDAC病人肿瘤中细菌的DNA进行分析，发现76%的PDAC病人可以检出γ变形菌的DNA，与此同时在对结直肠癌小鼠模型的研究中，发现γ变形菌产生的胞苷脱氨酶将吉西他滨代谢成无活性形式，由此降低了药物敏感性[53]。由此可以提出，将抗生素和吉西他滨等化疗药联合使用，可以增强化疗效果。我们也需要进一步研究在化疗期间同时使用抗生素可能会产生复杂的后果，例如，抗生素是否会破坏治疗所需的有益微生物。

2. FMT的应用　FMT是指将健康供者的肠道菌群及其代谢产物移植到受者的体内，以此来重建肠道菌群。FMT可以通过改变肠道菌群构成来治疗溃疡性结肠炎[54]和代谢综合征[55]，尤其是对复杂性艰难梭菌感染[56]的治疗得到了认可。部分肠道菌群可能对胰腺癌的化疗有积极意义，已有报道称，在5-氟尿嘧啶（5-FU）治疗结直肠癌过程中，植物乳杆菌培养上清液可以增加肿瘤对化疗药物的敏感性[57]。海氏肠球菌和肠道巴斯德菌也可以通过免疫调节来增加环磷酰胺的化疗效果[58]。研究发现，通过FMT可补充益生菌和益生元，由此增强宿主抗癌免疫力和对抗耐药性[59]。Riquelme等[37]通过将长期生存者标本和短期生存者标本在胰腺癌小鼠模型上进行FMT实验，结果发现可以有效地影响肿瘤生长和免疫浸润。与此同时，FMT的安全性值得关

注，曾有报道接受FMT后出现严重菌血症，甚至造成病人死亡的严重后果[60]。由此可知，虽然FMT在胰腺癌治疗中具有潜力，但是同时距离真正的临床应用还存在很长的距离。

3. 益生菌的应用　益生菌主要是活菌和酵母菌，其中活菌主要是由乳酸菌属组成。乳酸杆菌是一种革兰阳性厌氧菌，能代谢碳水化合物并与肠道内有害的细菌竞争。Chen等[61]发现，益生菌乳酸杆菌在体内胰腺癌模型中与吉西他滨协同作用，增强吉西他滨的疗效。Konishi等[62]发现丝状真菌米曲霉通过改变MAPK/ERK信号通路具有抗肿瘤特性。益生菌的抑瘤作用可能由益生菌衍生分子介导，其中有一种来源于干酪乳杆菌的铁色素被证明可以抑制胰腺癌细胞的生长，并且在小鼠异种移植模型的5-FU耐药的胰腺癌细胞中进一步证实了其抑瘤作用。铁色素通过激活抑癌基因*p53*导致细胞周期失调来抑制癌细胞的进展。研究人员利用铁色素诱导DNA片段化和聚ADP-核糖聚合酶的裂解，进一步表明铁色素可诱导胰腺癌细胞凋亡[63]。另外，富含益生菌的饮食可以预防炎症反应，减少胰腺炎风险，并有利于胰腺癌的预防[64]。合理补充益生菌不仅有利于胰腺炎和胰腺癌的预防，益生菌及其衍生物的抑瘤作用为胰腺癌治疗提供了新的思路。

4. 肠道菌群调节联合免疫治疗　研究发现，胰腺癌发生发展过程中有两个阶段的免疫抑制，第一阶段发生在病变起始的腺泡导管化生阶段，主要特征为调节性T细胞的显著增加所致的适应性免疫缺失；第二阶段则发生在胰腺癌晚期，表现为由于大量髓源性抑制细胞的浸润导致的固有免疫缺失[65]。一直以来，免疫治疗都是胰腺癌治疗的研究热点，包括免疫检查点抑制剂（ICIs）、疫苗治疗、骨髓靶向治疗以及免疫激动剂治疗等[66]。肠道菌群可以影响免疫反应，如拟杆菌属可激活Th1细胞免疫反应，单核细胞增生的李斯特菌可以将巨噬细胞从免疫抑制的M2表型转化为抗肿瘤的M1表型。此外，通过双歧杆菌、产气柯林斯菌和粪肠球菌等可抑制调节性T细胞来改善癌症治疗中的免疫反应[67]。另有研究表明，肠道菌群可以提高程序性死亡蛋白-1（PD-1）及PD-L1的阻断疗效[34]。尤其是以丁酸盐为代表的肠道菌群代谢产物也可在免疫治疗中发挥重要作用。研究发现，丁酸梭菌是一种产丁酸盐的益生菌，可以通过调节Wnt信号传导和肠道微生物群来抑制肿瘤的发展[68]。综上所述，未来将肠道菌群调节和免疫治疗融合是一种治疗胰腺癌新思路，可以通过应用抗生素减少免疫抑制效果、增强抗药性的特定菌群，也可以通过FMT或者补充特定的益生菌来提高免疫治疗效果。肿瘤局部免疫及肠道菌群与肿瘤相互作用并随着肿瘤进展而发生协同改变。胰腺癌免疫治疗方案的选择应根据不同阶段肿瘤免疫学特征的差异而制定针对性方案，联合肠道菌群调节的胰腺癌早期免疫治疗干预将是更好的选择[66]。

5. 肠道菌群在胰腺癌化疗中的作用　化疗仍是胰腺癌治疗的重要手段。研究发现，肠道微生物群可能通过药物代谢、生物转化和免疫调节来促进常规化疗药物的疗效[69]。例如，鼠伤寒沙门菌在吉西他滨和贝伐珠单抗治疗的PDAC小鼠模型中具有协同作用，表明了微生物治疗的临床潜力[70]。在对结直肠癌的研究中发现，植物乳杆菌培养上清液通过抑制癌症干细胞样细胞的形成，对改善结直肠癌细胞对5-FU的化学敏感性具有积极作用[57]。另外，有关化疗药物对肠道菌群组成改变的研究表明，化疗药物可以影响微生物组成和功能，导致肠道生态失调[71]。吉西他滨处理的PDAC异种移植小鼠模型显示粪便微生物群发生促炎改变，变形杆菌和疣状微生物增加，厚壁菌和拟杆菌减少，以及肿瘤组织中NF-κB炎症途径的激活[72]。最新的多中心临床试验显示，与标准吉西他滨辅助治疗相比，采用FOLFIRINOX方案（奥沙利铂＋盐酸伊立替康＋氟尿嘧啶＋亚叶酸钙）治疗PDAC的生存期更长，但毒性事件（如腹泻和恶心）的发生率更高[73]。其中伊立替康化疗的不良反应，例如恶心、呕吐等，发生在许多癌症病例中。伊立替康的无活性代谢物7-乙基-10-羟基喜树碱（SN-38），通过羧基酯酶转移被肠道中表达β-葡萄糖醛酸酶的细菌恢复到活性形式，导致活性SN-38代谢物的肠内释放和严重腹泻[74]。使用链霉素可降低肠内上皮对SN-38的吸收，降低羧基酯酶活性[75]。一方面化疗药物可以改变PDAC病人肠道菌群组成，并诱发各种恶心、呕吐等不良反应，另一方面肠道菌群及其代谢产物也可影响化疗药物疗效。

四、结语

PDAC病人常有肠道菌群的失衡，失调的肠道菌群通过诱导DNA突变和异常微小RNA（miRNA）表达、调节肿瘤免疫微环境以及维持炎症反应等方式影响肿瘤的发生发展。肠道菌群失衡造成其代谢产物的改变，总体上，促进肿瘤细胞增殖的代谢产物增多，抑制肿瘤细胞增殖的细菌代谢产物减少。通过调节PDAC病人肠道菌群组成可能成为PDAC治疗的一种有效方法，有关抗生素的应用、益生菌的补充、FMT等研究已取得一定进展。

综上所述，进一步研究肠道菌群改变在PDAC发生发展过程中的相关机制，有利于PDAC的早期诊断、增强现有治疗方案疗效并减少不良反应，进一步完善联合肠道菌群调节综合治疗思路以期提高PDAC的治疗效果。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 临床肝胆病杂志，2022，38（5）：1006-1030. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.007.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71（1）: 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

[3] Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors [J]. World J Oncol, 2019, 10（1）: 10-27. DOI: 10.14740/wjon1166.

[4] Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: an overview of possible role（s）of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota[J]. Metabolism, 2016, 65（1）: 48-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.008.

[5] Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in

gastrointestinal disease management: are we there yet?[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(5): 315-320. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.29.

[6] Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 144: 241-275. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.09.008.

[7] Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota[J]. Nutr Hosp, 2013, 28(3): 553-557. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6601.

[8] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12): 2019-2040. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7.

[9] Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(4): 962-969. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.169.

[10] Sammallahti H, Kokkola A, Rezasoltani S, et al. Microbiota alterations and their association with oncogenomic changes in pancreatic cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12978. DOI: 10.3390/ijms222312978.

[11] 谭杨, 韩连强, 杨奇, 等. 急性胰腺炎时胰腺内分泌功能损伤的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(9): 535-538. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.09.011.

[12] Carnie LE, Lamarca A, McNamara MG, et al. The assessment of pancreatic exocrine function in patients with inoperable pancreatic cancer: in need of a new gold-standard[J]. Pancreatology, 2020, 20(4): 668-675. DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.020.

[13] Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, et al. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse[J]. J Biol Chem, 1997, 272(20): 13088-13093. DOI: 10.1074/jbc.272.20.13088.

[14] Sun J, Furio L, Mecheri R, et al. Pancreatic β-cells limit autoimmune diabetes via an immunoregulatory antimicrobial peptide expressed under the influence of the gut microbiota[J]. Immunity, 2015, 43(2): 304-317. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013.

[15] Yehualashet AS, Yikna BB. Microbial ecosystem in diabetes mellitus: consideration of the gastrointestinal system[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 1841-1854. DOI: 10.2147/DMSO.S304497.

[16] Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Nutr, 2016, 63(10): 560-568. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.008.

[17] Ertz-Archambault N, Keim P, Von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: a comprehensive topic review of literature[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(10): 1899-1908. DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1899.

[18] Dickson I. Microbiome promotes pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(6): 328. DOI: 10.1038/s41575-018-0013-x.

[19] Huber M, Brehm CU, Gress TM, et al. The immune microenvironment in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7307. DOI: 10.3390/ijms21197307.

[20] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. Cancer Discov, 2018, 8(4): 403-416. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.

[21] Bao Y, Spiegelman D, Li RF, et al. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 541-549. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.059.

[22] Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s12943-019-1008-0.

[23] Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(5): 1055-1058. DOI: 10.1093/carcin/bgs112.

[24] Mitsuhashi K, Nosho K, Sukawa Y, et al. Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis[J]. Oncotarget, 2015, 6(9): 7209-7220. DOI: 10.18632/oncotarget.3109.

[25] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 131(10): 2349-2359. DOI: 10.1002/ijc.27485.

[26] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1732): 20160270. DOI: 10.1098/rstb.2016.0270.

[27] Gheorghe G, Diaconu CC, Ionescu V, et al. Risk factors for pancreatic cancer: emerging role of viral hepatitis[J]. J Pers Med, 2022, 12(1): 83. DOI: 10.3390/jpm12010083.

[28] Aykut B, Pushalkar S, Chen RN, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL[J]. Nature, 2019, 574(7777): 264-267. DOI: 10.1038/s41586-019-1608-2.

[29] Dambuza IM, Brown GD. Fungi accelerate pancreatic cancer[J]. Nature, 2019, 574(7777): 184-185. DOI: 10.1038/d41586-019-02892-y.

[30] Chung LM, Liang J, Lin CL, et al. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63562-63573. DOI: 10.18632/oncotarget.18855.

[31] Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(8): 1068-1078. DOI: 10.1093/carcin/bgy073.

[32] Grant TJ, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2016, 144: 241-275. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.09.008.

[33] Guo W, Zhang YC, Guo SW, et al. Tumor microbiome contributes to an aggressive phenotype in the basal-like subtype of pancreatic cancer[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1019. DOI: 10.1038/s42003-021-02557-5.

[34] Sethi V, Kurtom S, Tarique M, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response. Gastroenterology, 2018, 155(1): 33-37.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.001.

[35] Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, et al. The microbiome as a component of the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1225: 137-153. DOI: 10.1007/978-3-030-35727-6_10.

[36] Del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(2): 370-383. DOI: 10.1158/1055-9965. EPI-18-0542.

[37] Riquelme E, Zhang Y, Zhang LL, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes [J]. Cell, 2019, 178(4): 795-806. e12. DOI: 10.1016/j. cell. 2019. 07. 008.

[38] Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome[J]. Cancer J, 2014, 20(3): 195-202. DOI: 10.1097/PPO. 0000000000000045.

[39] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 1993, 328 (20): 1433-1437. DOI: 10.1056/nejm199305203282001.

[40] Gidekel Friedlander SY, Chu GC, Snyder EL, et al. Context-dependent transformation of adult pancreatic cells by oncogenic K-Ras[J]. Cancer Cell, 2009, 16(5): 379-389. DOI: 10.1016/j. ccr. 2009. 09. 027.

[41] Guerra C, Collado M, Navas C, et al. Pancreatitis-induced inflammation contributes to pancreatic cancer by inhibiting oncogene-induced senescence[J]. Cancer Cell, 2011, 19(6): 728-739. DOI: 10.1016/j. ccr. 2011. 05. 011.

[42] Serra N, Di Carlo P, Gulotta G, et al. Bactibilia in women affected with diseases of the biliary tract and pancreas. A STROBE guidelines-adherent cross-sectional study in Southern Italy[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(8): 1090-1095. DOI: 10. 1099/jmm. 0. 000787.

[43] Tsukamoto M, Imai K, Ishimoto T, et al. PD-L1 expression enhancement by infiltrating macrophage-derived tumor necrosis factor-α leads to poor pancreatic cancer prognosis[J]. Cancer Sci, 2019, 110(1): 310-320. DOI: 10. 1111/cas. 13874.

[44] Daniluk J, Liu Y, Deng DF, et al. An NF-κB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1519-1528. DOI: 10. 1172/JCI59743.

[45] Huang H, Daniluk J, Liu Y, et al. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity[J]. Oncogene, 2014, 33(4): 532-535. DOI: 10. 1038/onc. 2012. 619.

[46] Kiss B, Mikó E, Sebő É, et al. Oncobiosis and microbial metabolite signaling in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancers, 2020, 12(5): 1068. DOI: 10. 3390/cancers12051068.

[47] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises [J]. Gut, 2018, 67(9): 1716-1725. DOI: 10. 1136/gutjnl-2018-316723.

[48] Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(11): 671-682. DOI: 10. 1038/s41575-018-0025-6.

[49] Mullins TD, Kern HF, Metzgar RS. Ultrastructural differentiation of sodium butyrate-treated human pancreatic adenocarcinoma cell lines[J]. Pancreas, 1991, 6(5): 578-587. DOI: 10. 1097/00006676-199109000-00012.

[50] Ren ZG, Jiang JW, Xie HY, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China [J]. Oncotarget, 2017, 8(56): 95176-95191. DOI: 10. 18632/oncotarget. 18820.

[51] Arruabarrena-Aristorena A, Zabala-Letona A, Carracedo A. Oil for the cancer engine: the cross-talk between oncogenic signaling and polyamine metabolism[J]. Sci Adv, 2018, 4(1): eaar2606. DOI: 10. 1126/sciadv. aar2606.

[52] Yu T, Guo FF, Yu YN, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. Cell, 2017, 170(3): 548-563. e16. DOI: 10. 1016/j. cell. 2017. 07. 008.

[53] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 102-109. e6. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2015. 04. 001.

[54] Smits LP, Kootte RS, Levin E, et al. Effect of vegan fecal microbiota transplantation on carnitine- and choline-derived trimethylamine-N-oxide production and vascular inflammation in patients with metabolic syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(7): e008342. DOI: 10. 1161/JAHA. 117. 008342.

[55] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7): e1-e48. DOI: 10. 1093/cid/cix1085.

[56] Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine [J]. Science, 2017, 357 (6356): 1156-1160. DOI: 10. 1126/science. aah5043.

[57] An J, Ha EM. Combination therapy of lactobacillus plantarum supernatant and 5-fluouracil increases chemosensitivity in colorectal cancer cells[J]. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26(8): 1490-1503. DOI: 10. 4014/jmb. 1605. 05024.

[58] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. Enterococcus hirae and barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects[J]. Immunity, 2016, 45(4): 931-943. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2016. 09. 009.

[59] Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdaei H, et al. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: a novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors [J]. Cancer Med, 2021, 10(3): 1141-1154. DOI: 10. 1002/cam4. 3694.

[60] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2043-2050. DOI: 10. 1056/nejmoa1910437.

[61] Chen SM, Chieng WW, Huang SW, et al. The synergistic tumor growth-inhibitory effect of probiotic Lactobacillus on transgenic mouse model of pancreatic cancer treated with gemcitabine[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20319. DOI: 10. 1038/s41598-020-77322-5.

[62] Konishi H, Isozaki S, Kashima S, et al. Probiotic Aspergillus oryzae produces anti-tumor mediator and exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer through the p38 MAPK signaling pathway [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11070. DOI: 10. 1038/s41598-021-90707-4.

[63] Kita A, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer

cells[J]. Int J Oncol, 2020, 57(3): 721-732. DOI: 10.3892/ijo.2020.5096.
[64] Oláh A, Belágyi T, Pótó L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 590-594.
[65] 杨加琦. 追踪肿瘤局部免疫与肠道菌群动态演变探索胰腺癌免疫治疗优化策略[D]. 杭州: 浙江大学, 2020: 64.
[66] Carpenter E, Nelson S, Bednar F, et al. Immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(3): 751-759. DOI: 10.1002/jso.26312.
[67] Zhang X, Liu QF, Liao Q, et al. Pancreatic cancer, gut microbiota, and therapeutic efficacy[J]. J Cancer, 2020, 11(10): 2749-2758. DOI: 10.7150/jca.37445.
[68] Chen DF, Jin DC, Huang SM, et al. Clostridium butyricum, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota[J]. Cancer Lett, 2020, 469: 456-467. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.019.
[69] Sousa T, Paterson R, Moore V, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs[J]. Int J Pharm, 2008, 363(1/2): 1-25. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.07.009.
[70] Hiroshima Y, Zhang Y, Murakami T, et al. Efficacy of tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R in combination with anti-angiogenesis therapy on a pancreatic cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) and cell line mouse models[J]. Oncotarget, 2014, 5(23): 12346-12357. DOI: 10.18632/oncotarget.2641.
[71] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(5): 515-528. DOI: 10.1111/apt.13302.
[72] Panebianco C, Adamberg K, Jaagura M, et al. Influence of gemcitabine chemotherapy on the microbiota of pancreatic cancer xenografted mice [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(4): 773-782. DOI: 10.1007/s00280-018-3549-0.
[73] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2395-2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.
[74] Wallace BD, Wang HW, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme[J]. Science, 2010, 330(6005): 831-835. DOI: 10.1126/science.1191175.
[75] Kurita A, Kado S, Matsumoto T, et al. Streptomycin alleviates irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of β-glucuronidase activity in intestinal lumen [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(1): 201-213. DOI: 10.1007/s00280-010-1310-4.

（收稿日期：2023-02-09）

（上接第 12 页）

[62] Hemming AW, Reed AI, Fujita S. Ex vivo extended left hepatectomy with caval preservation, temporary portacaval shunt, and reconstruction of the right hepatic vein outflow using a reversed portal vein bifurcation graft [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006, 13(6): 525-529. DOI: 10.1007/s00534-006-1101-9.
[63] Eguchi S, Ono S, Soyama A, et al. One-step reconstruction of IVC and right hepatic vein using reversed auto IVC and left renal vein graft[J]. Int J Surg Case Rep, 2019, 57: 57-59. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.03.004.
[64] Baimas-George M, Strand MS, Davis JM, et al. Future liver remnant augmentation preceding ex vivo hepatectomy with IVC replacement: a strategy to achieve R0 margins[J]. Langenbecks Arch Surg, 2023, 408(1): 156. DOI: 10.1007/s00423-023-02902-8.
[65] Zawistowski M, Nowaczyk J, Jakubczyk M, et al. Outcomes of ex vivo liver resection and autotransplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. Surgery, 2020, 168(4): 631-642. DOI: 10.1016/j.surg.2020.05.036.
[66] Eghlimi H, Arasteh P, Shamsaeefar A, et al. Ex vivo resection and temporary portocaval shunt of unresectable hepatocellular carcinoma followed by autotransplantation of liver: a case report [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 7. DOI: 10.1186/s12957-019-1781-7.
[67] Weiner J, Hemming A, Levi D, et al. Ex vivo liver resection and autotransplantation: should it be used more frequently?[J]. Ann Surg, 2022, 276(5): 854-859. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005640.

（收稿日期：2023-04-25）