

肠道菌群与结直肠癌的关系及运动干预调控的研究进展

李加鹏¹, 陈海春², 梁丹³

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2. 福建师范大学, 福建 福州 350108; 3. 福建医科大学, 福建 福州 350122)

摘要: 肠道菌群与结直肠癌及其他恶性肿瘤的生长发展密切相关, 通过适量运动可以改善肠道菌群的结构, 提高有益菌丰度, 增强机体免疫, 继而参与调控结直肠癌的生长与发展。该综述阐述运动-肠道菌群-结直肠癌之间的联系及调控机制, 有望为运动作为恶性肿瘤患者的辅助治疗手段奠定理论基础。

关键词: 肠道菌群; 结直肠癌; 运动干预; 炎症免疫

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)06-0473-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.06.A007

Research Progress on Relationship of Intestinal Flora with Colorectal Cancer and Intervention of Exercise

LI Jia-peng¹, CHEN Hai-chun², LIANG Dan³

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China; 3. Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China)

Abstract: Intestinal flora is closely related to the growth and development of colorectal cancer and other malignant tumors. Moderate exercise can improve the structure of intestinal flora, increase the abundance of beneficial bacteria, enhance the immunity, and then to intervene the growth and development of colorectal cancer. This review elucidates the relationship among exercise, intestinal microbiota and colorectal cancer, as well as the related mechanisms, to provide a new insight for prevention and treatment of colorectal cancer.

Key words: intestinal flora; colorectal cancer; exercise intervention; inflammatory immunity

结直肠癌发病机制复杂, 涉及多基因、多通路, 是发病率、致死率均较高的恶性肿瘤。最新数据显示, 2020 年全球每年新发结直肠癌病例高达 193 万人, 预计至 2035 年全球结直肠癌的新发病例将增加至 250 万人, 超越肝癌、胃癌等常见癌症^[1]。研究发现, 肠道菌群的检测已被作为监测宿主健康状态的重要指标之一, 同时也是肿瘤预后评价的重要指标之一^[2]。肠道菌群在结直肠癌的发生发展过程中起着重要的调控作用^[3]。结直肠癌患者与健康人群肠道中微生物菌群的组成和分布特征存在极大差异, 其中, 结直肠癌患者肠道中厚壁菌门及梭杆菌属的丰度增加, 对比癌旁组织, 癌变组织乳杆菌和梭杆菌

的丰度有所增加^[4]。肠道菌群紊乱会对肠道代谢、免疫等功能产生影响, 继而影响肿瘤的生长与发展^[5]。

大量研究数据表明, 运动可减少结直肠癌的发生, 提高患者放化疗承受能力, 还可以改善结直肠癌患者术后的生活质量, 减少复发风险^[6]。适量运动作为机体的一种良好外界刺激, 部分作用机制源于运动对肠道菌群的调节^[7]。微生物对运动引起的体内平衡和生理变化具有调节性反应, 通过改善肠道菌群的丰度及代谢作用, 增加有益微生物的种类, 对机体产生影响, 并参与肿瘤生长发展的调控^[8]。据此, 本研究针对运动干预肠道菌群抑制结直肠癌及其他恶性肿瘤生长与发展的文献资料进行综述, 为运动干预肿瘤患者机体肠道菌群参与抑制肿瘤生长, 改善肿瘤患者生存质量奠定理论基础。

收稿日期: 2022-01-20; 修回日期: 2022-05-10

基金项目: 福建省自然科学基金(2021J01951)

通信作者: 梁丹, E-mail: 519697533@qq.com

1 肠道菌群的组成及概述

肠道菌群由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成,其细菌总数高达 100 万亿个,种类超过 1 000 种,被称为人体“第二基因组”^[9]。肠道菌群对肠道黏膜起着保护结构、促进代谢、提供营养、参与信号网络、调节上皮细胞发育和调控免疫系统等诸多作用^[7]。肠道菌群同时受内外多因素影响,涉及宿主生理、生活方式、运动和饮食等因素,并处于一定的动态平衡状态,一旦平衡被打破又会影响到机体健康水平^[10]。

按照肠道菌群对宿主的功能作用可分为三大类:①益生菌,如乳酸杆菌、双歧杆菌等是肠道优势菌群的重要组成部分,占比 99% 以上,多为专性厌氧菌,对宿主代谢、免疫等具有积极促进作用;②条件性致病菌,如肠球菌、肠杆菌等,以需氧菌为主,在一定条件下会对机体产生不良影响;③致病菌,如变形杆菌、沙门菌、致病性大肠埃希菌等,一旦该群体丰度提高会对机体产生各种毒害作用。肠道菌群与机体之间不仅仅是简单的共同存在,而是相互之间的共生关系,肠道菌群与宿主相互交融,为肠道菌群提供了一个相对稳定的生存环境。与此同时,肠道菌群也为机体提供了非常广泛的作用,如协助宿主对未完全分化的食物、代谢产物等进行分解代谢,维持肠道的微环境平衡,防御病原体入侵,维护免疫系统^[7]。

虽然人们生活水平不断提高,但是仍广泛且长期存在运动不足,饮食结构不合理,作息时间不规律,熬夜加班,油脂摄入过度,肠道蠕动缓慢,排便时间不规律等诸多问题^[11]。基于菌群与机体的关系,一旦菌群与机体的平衡被打破,便会引起肠道菌群结构和功能失调,对宿主的机体稳定和免疫系统产生影响,诱发肥胖、炎症性肠病、腺瘤和结直肠癌等诸多疾病^[12]。

2 肠道菌群参与机体免疫调节,抑制炎症反应

肠道菌群不仅担负着保护肠道上皮细胞,防御病原体入侵的重任,还可通过参与和调节机体免疫,起到抑制炎症反应的作用^[13]。

2.1 肠道菌群通过直接或间接作用调控机体免疫

机体近一半以上的免疫细胞附着于肠道,肠道

菌群通过与肠黏膜免疫系统受体(PRRs)上的各类肠上皮细胞、多核细胞、巨噬细胞和树突细胞相互作用对免疫系统进行调控是机体中免疫调节的重要组成部分^[14]。与此同时,肠道菌群还可产生多种激素性化合物或激素产物,并释放到血液或间质组织中,对远离肠道菌群的目标器官或组织起到调控作用,调节和维持机体内环境稳定^[15]。

2.2 肠道菌群调控机体免疫的途径及机制

肠道菌群的免疫调节可通过与宿主免疫系统的信号交换,继而实现一系列与免疫相关基因的激活或关闭,促进 T、B 等免疫细胞的活化^[16],起到防御外来病原菌的侵害。Th 细胞可辅助其他淋巴细胞发挥相关功能,是免疫调节过程中重要的中间角色,对肠黏膜免疫起重要作用。肠道菌群紊乱后 IL-7、IL-10 等细胞因子受到调控,诱导 Th1、Th17 等的含量降低^[17]。粘附在肠上皮细胞的 SFB 可激活 IL-23 通路,通过 Th17 细胞与 3 型淋巴细胞(group 3 innate lymphoid cells, ICL3)的免疫细胞应答,激活肠上皮细胞(epithelial cells, EC)起到清除细胞外病原体的作用^[18]。T 淋巴细胞亚群可以对肿瘤细胞起到直接杀伤作用,同时还能改善并提高癌症患者的免疫功能,参与肿瘤的发生、发展及转移^[19]。

2.3 不同菌属的免疫调节作用

关于肠道微生物群在结直肠癌起始或进展中的作用已有定论:粪肠球菌、大肠杆菌、脆弱拟杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌和柠檬酸杆菌可诱导慢性炎症的发生,并可诱发结直肠癌的发生^[20]。研究发现,分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)可影响肠道炎症^[21],在肠道菌群的刺激作用下调制性 B 细胞产生 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子,抑制炎症的发生,防止机体出现过度免疫^[22];拟杆菌属和梭菌属通过促进 T 细胞分化,诱导抗炎免疫反应,参与机体的免疫调控^[23];脆弱拟杆菌可增加肠道相关免疫细胞中抗炎细胞因子 IL-10 的产生,并可以增加无菌小鼠的 CD4⁺T 细胞数量^[24];漫游树突状细胞可与双歧杆菌相互作用,激活杀伤性 T 细胞^[25];普雷沃菌属(provotella)等丰度升高能够降低炎症因子 COX-2、TNF- α 、IL-8 及 STAT3 的表达,改善因 1,2-二甲基胍诱导结直肠癌导致的肠道菌群多样性和结构的失衡,刺激菌群产生有益代谢产物,进而降低结直肠癌发生的风险^[26]。

3 肠道菌群参与结直肠癌的发生与发展

3.1 肠道菌群丰度与结直肠癌密切相关

针对结直肠癌细菌属的分类,结合研究文献整理发现,双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪肠球菌属、罗氏菌属等属类菌群对机体有益,相反致病菌大肠埃希菌属、大肠杆菌、梭杆菌属、梭菌属、胃链球菌属、细小单胞菌属和卟啉单胞菌属在肿瘤患者机体的检测中丰度较高,对结直肠癌起到促进作用^[27-28]。健康对照人群与结直肠癌患者的肠道菌群存在显著性差异,肿瘤患者肠道菌群中梭杆菌属、拟杆菌属、卟啉单胞菌属、埃希氏菌属丰度增加,而有益菌诸如双歧杆菌、乳酸杆菌、罗氏菌属等菌群丰度降低^[29]。结直肠癌患者的机体肠黏膜中消化链球菌、梭杆菌、肠球菌科、梭杆菌和卟啉单胞菌属增加,而柔嫩梭菌属和双歧杆菌丰度明显减少^[30]。炎症性肠病患者往往表现出菌群失调,厚壁菌门菌与拟杆菌门菌的比例增加^[13]。由此可见,结直肠癌与肠道菌群丰度密切相关,菌群受结直肠癌的影响发生丰度的提高或降低,据此,肠道菌群的检测已被作为监测宿主健康状态、预测和评价宿主肿瘤的重要指标之一。

3.2 肠道菌群调节炎症免疫影响结直肠癌的发生与发展

肠道菌群失调是胃肠肿瘤发病的高危因素之一,肠道菌群失调时细菌代谢产生的毒物主要包括硫化氢、活性氧和活性氮类、胆汁酸代谢物等会对肠道上皮细胞产生损伤,引发一系列症状^[29]。随着元基因组技术的进步,越来越多的证据表明,正常肠道菌群失衡,可促进慢性炎症和致癌代谢物的产生,促进肿瘤形成。

研究表明,免疫回路调节是肠道菌群参与多种肿瘤治疗的重要途径^[31]。肿瘤微环境具有低PH、低氧和内高压的特性,会促使T细胞的功能丧失,产生降解凋亡,降低免疫细胞的抗肿瘤反应^[32]。肠道菌群可调控MDSC、Treg、M2型巨噬细胞的功能和数量,降低炎症水平,调控肿瘤生长^[33]。研究发现,肠道菌群可以与机体固有免疫系统的重要组成部分炎症小体相互作用,继而影响肠道的慢性炎症、肿瘤的发生发展等过程。当缺乏炎症小体时,通过对NL-RP6小鼠血清的检测发现IL-18含量水平降低,同时普氏菌(*prevotellaceae*)和TM7细菌的含量增加,而肠道

中的普氏菌提高了趋化因子CCL5的含量,并大量分泌IL-6促进肠道炎症水平,诱发肠癌^[34]。

3.3 结直肠癌与肠道微生物代谢产物之间关系密切

对人体微生物群组成和代谢的研究进展表明,肠道菌群对人体健康有着重要的影响作用,如降解不易消化的食物,有毒化合物的转化,生产必需的维生素,代谢最终产物^[35]。实验表明,肠道菌群的变化与多种疾病有关,其中包括代谢紊乱和炎症性肠病及结直肠癌等,其相互作用的机制主要是菌群的代谢产物参与了各类疾病的发生与发展^[36]。

短链脂肪酸(short chainfatty acids,SCFAs)是由结直肠中的食物经细菌发酵而来,主要由罗氏菌属(*roseburia*)和毛螺菌科(*lachnospiraceae*)产生,这些细菌代谢终产物可通过肠上皮细胞进入血液,经血液循环参与宿主的免疫反应^[37]。研究证实短链脂肪酸具有抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、维持T细胞稳态等功能,还可激发树突状细胞、巨噬细胞中抗炎症分子的表达,诱导Treg和IL-10的产生^[38]。

丁酸盐是G蛋白偶联受体的配体,同时也是组蛋白去乙酰化酶的抑制剂,是影响机体免疫反应的关键信号分子,可参与机体的能量代谢,调节宿主免疫反应^[39];丁酸盐还可保护肠道上皮细胞,减少DNA损伤,延缓肿瘤细胞增殖速度,保护肠壁的完整性,降低肠道炎症,减少结直肠癌等疾病的发生^[40],还可通过参与脾脏与淋巴结的调控促进Treg分化^[41]。

相反一些细菌代谢物如次级胆酸(secondary bile acids,SBA)、乙醛、硫化氢H₂S等^[42],则起到反向作用,在一定程度上诱导慢性肠道炎症的发生,刺激肠道肿瘤的生长与发展。胆汁酸(bile acid,BA)是肠道内微生物群常见的调节因子之一,可以吸收脂类、胆固醇和脂溶性维生素,但胆汁酸中含有的石胆酸和脱氧胆酸(deoxycholic acid,DCA)却具有潜在的致癌作用,乳酸菌或双歧杆菌可通过降低初级胆汁酸的去羟基化和降低粪便去氧胆酸浓度减少肠道内有毒代谢物质的产生^[43]。肠道中其他微生物群还可以通过促进远端小分子胆汁酸的解聚、脱氢和脱羟进一步减少胆汁酸的产生,加速胆汁酸代谢^[44]。通过对结肠上皮细胞的体外实验证明,次级胆汁酸可以诱导上皮细胞DNA损伤,诱发氧化应激,激活NF- κ B信号通路,促进炎症因子的产生,诱导炎症反应^[45]。另外,粪肠球菌可引起肠道上皮细胞DNA损

伤及引起染色体不稳定,诱发结直肠癌等恶性肿瘤的发生^[46]。研究表明,微生物群可通过参与炎症、DNA损伤和凋亡,在多种癌症的病因学中发挥作用^[42]。

3.4 肠道菌群调控结直肠癌的作用及机制

肠道菌群参与正常机体内环境稳态调节,一旦机体受内外界刺激后稳态遭到破坏,肠道菌群受其影响出现失调,诱发肠炎及肠癌^[47]。在肿瘤发生与发展的过程中,细胞的增殖、凋亡是其重要的影响因素。双歧杆菌可促进结直肠癌中凋亡基因 *Bax* 的表达,降低 *Bcl-2* 表达,促进癌细胞的凋亡;肠表面的脂磷酸壁作为 Toll 样受体的配体,也可以诱导癌细胞凋亡,参与肿瘤生长的调控^[48]。肠道菌群可影响免疫微环境,降低肠上皮细胞的屏障保护作用,导致肿瘤的毒素与肠上皮细胞直接作用,诱发细胞增殖,致癌代谢产物还会诱导肠上皮细胞发生 DNA 损伤产生突变,诱导结直肠癌的发生与发展^[49]。梭杆菌黏附素(FadA)粘附在肠上皮细胞 E-钙黏着蛋白上,可激活 β -连环蛋白信号通路,进一步促进肠上皮细胞的增生^[50]。大肠杆菌可产生 Colibactin 代谢产物对蛋白质造成破坏,促进结直肠癌的发生与发展^[51]。研究发现,结直肠癌患者肠道菌群中的脆弱拟杆菌通过产生活性氧、活性氮、亚硝基化合物、 β -葡萄糖醛酸苷酶等多种有毒代谢产物,进一步诱导 DNA 损伤,增加结直肠癌的发生率^[52]。肠道菌群可通过参与脑肠轴之间的双向调节通路,其中包括神经信号通路、免疫应答反应、肠黏膜屏障、5-羟色胺和色氨酸代谢通路等影响机体的应激水平与行为,起到影响肿瘤生长的作用^[53]。

4 运动对肠道菌群的影响

4.1 运动与肠道菌群丰度及代谢产物的关系

定期和适当的体育活动可以防止因病死亡。世界卫生组织将缺乏体育活动列为造成全球死亡的第四大风险因素,定期的体育活动可以降低约 30% 的过早死亡风险(心血管疾病和中风、II 型糖尿病、结肠癌和乳腺癌、抑郁症)^[54]。研究发现,适量运动对机体的调控部分作用是因为肠道菌群受到运动的调节后产生的良好适应,并通过其介导的免疫、代谢等作用调控不同疾病的进程^[8]。

运动诱导的热应激和缺血可能会短暂地导致肠

道黏膜免疫系统与肠道内和黏膜微生物之间更直接的接触,从而对肠道微生物群落产生潜在的影响。在大多数有氧运动中,腹部的机械力也会增加,这可能会潜在地影响肠道运动或增加肠道内容物的混合。研究表明,运动训练可以独立地改变肠道微生物群的组成和功能^[55]。增强锻炼可以增加有益微生物的种类,而且肠道菌群对锻炼引起的体内平衡和生理变化也会产生适应性反应。

4.2 运动参与肠道菌群炎症免疫调控

研究发现,肠道菌群可显著影响宿主的免疫系统、营养、代谢功能和氧化还原水平,并可能受到多种外界环境条件的调节,例如体育活动和锻炼。肠道微生物群也像内分泌器官一样,对与训练相关的体内微环境平衡和生理变化产生敏感反应;反过来,运动被证明可以增加微生物群的多样性,从而改善代谢和免疫反应^[56]。运动可以通过减少肠道近端和远端中的环加氧酶 2(Cox-2)等炎症标志物,降低机体炎症水平^[55]。运动还可以调控上皮内淋巴细胞基因表达,参与免疫调节^[57]。运动可能会影响肠道黏液层的完整性,黏液层在阻止微生物粘附到肠道上皮细胞上起着重要作用,并作为某些黏膜相关细菌的重要底物^[58]。

4.3 运动影响肠道菌群参与结直肠癌的调控

运动可调节肠道菌群的丰度及结构,提高微生物多样性,保持肠道微生态平衡,达到改善机体健康的作用^[59]。研究发现,体育活动可以增加微生物的变异,提高厚壁菌门/拟杆菌门的比例^[60]。运动通过改变肠道微生物群来改善免疫和代谢稳态。研究发现与体重指数相近的健康对照组相比,专业运动员的粪便菌群更多样化^[61]。将高强度间歇运动应用到肠道菌群的实验中,结果发现,高强度间歇运动可以提高肥胖小鼠肠道内微生物的多样性,尤其是可以显著增加结直肠内拟杆菌属含量水平,降低了盲肠内厚壁菌属与拟杆菌属的比值^[62]。

在运动干预下,肠道菌群中与产生具有免疫效益的次级代谢物相关代谢途径被富集,而这些代谢产物是结肠 Treg 稳态和许多负责肿瘤生长和迁移基因表达的关键调节剂^[61]。前期研究发现,运动能够提高肠道菌群中负责分泌短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)微生物比例,而 SCFAs 可经人体消化道内膜吸收后,参与调节机体内分泌,维持机体

的能量稳态^[63],其中,丁酸的分泌能够消除肠道炎症,平衡肠道微生态,有助于肠道细胞的生存^[64],并防止溃疡性结肠炎和结直肠癌的发生^[65]。运动可以增加毛螺菌属、瘤胃球菌属丰度,促进代谢产物丁酸盐含量的提高,调节肠道 PH 值,降低结直肠癌的发病风险。运动还可通过调节肠道内胆汁酸浓度、降低脂多糖水平改善机体炎症状态^[66]。

研究发现,规律性的健身运动能有效防治一些与低炎症水平相关的疾病^[67]。另外,规律性运动能够显著降低异常隐窝病灶数,抑制 TNF- α 、IL-6 的表达,上调肿瘤细胞凋亡,增加 Bax/Bcl-2 比值,激活的 caspase-3 表达水平,降低机体炎症水平^[68]。在进行运动时,肠蠕动得到加强,加速粪便的转运,减少肠黏膜与粪便中致癌物质的作用时间,降低肠道炎症损伤,减少结直肠癌的发生^[69]。

由此可见,肠道菌群可通过多途径、多方式参与结直肠癌及其他恶性肿瘤的生长与发展,肿瘤患者可通过适当的运动干预改善肠道微生态,调节机体肠道菌群的丰度,增加有益微生物的种类与数量,进而增强机体免疫力,减少炎症反应,参与结直肠癌及其他恶性肿瘤的调控。综上,通过本研究进一步阐明了肠道菌群及运动干预对结直肠癌及其他恶性肿瘤生长与发展的作用及机制,为癌症患者的运动辅助治疗提供理论支撑。但运动-肠道菌群-肿瘤之间的调控关系交错复杂,影响因素众多,目前仍还未完全阐明,仍有待进一步深入的研究和探索。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Zhou CB, Zhou YL, Fang JY. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy [J]. Trends Cancer, 2021, 7(7):647-660.
- [3] Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer [J]. Oncogene, 2020, 39(26):4925-4943.
- [4] Perillo F, Amoroso C, Strati F, et al. Gut microbiota manipulation as a tool for colorectal cancer management: recent advances in its use for therapeutic purposes [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5389.
- [5] Taghinezhad SS, Mohseni AH, Fu X. Intervention on gut microbiota may change the strategy for management of colorectal cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(6):1508-1517.
- [6] McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, et al. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5):CD012864.
- [7] Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017:3831972.
- [8] Penney N, Barton W, Posma JM, et al. Investigating the role of diet and exercise in gut microbe-host cometabolism [J]. mSystems, 2020, 5(6):677-620.
- [9] 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.
- [10] Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):135.
- [11] 娄乔, 钟远. 结直肠癌患者肠道菌群结构变化的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3337-3339.
- [12] Lou Q, Zhong Y. Analysis of intestinal microflora structure in patients with colorectal cancer [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(23):3337-3339.
- [13] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises[J]. Gut, 2018, 67(9):1716-1725.
- [14] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Clin J Gastroenterol, 2018, 11(1):1-10.
- [15] Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, inflammation and colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):1310.
- [16] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(1):55-71.
- [17] Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, et al. Gut symbiotic microbes imprint intestinal immune cells with the innate receptor SLAMF4 which contributes to gut immune protection against enteric pathogens[J]. Gut, 2018, 67(5):847-859.
- [18] Rogier R, Ederveen T, Boekhorst J, et al. Aberrant intestinal microbiota due to IL-1 receptor antagonist deficiency promotes IL-17 and TLR4-dependent arthritis[J]. Microbiome, 2017, 5(1):63.
- [19] 王珂, 黄孝天. 肠道菌群调控机体免疫功能的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(2):186-190.
- [20] Wang K, Huang XT. Research progress in intestinal microflora regulation of immune function [J]. Journal of Cell and Molecular Immunology, 2018, 34(2):186-190.

- [19] 刁爱坡,赵青. 肿瘤免疫细胞治疗研究进展[J]. 天津科技大学学报,2018,33(1):5-12.
- Diao AP,Zhao Q. Research progress of immune cell therapy for tumor [J]. Journal of Tianjin University of Science and Technology,2018,33(1):5-12.
- [20] Wong SH,Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(11):690-704.
- [21] Atarashi K,Tanoue T,Ando M,et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells[J]. Cell,2015,163(2):367-380.
- [22] Yu Q,Jia A,Li Y,et al. Microbiota regulate the development and function of the immune cells [J]. Int Rev Immunol,2018,37(2):79-89.
- [23] Cosovanu C,Neumann C. The many functions of foxp3+ regulatory T cells in the intestine [J]. Front Immunol,2020,11:600973.
- [24] Mazmanian SK,Round JL,Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. Nature,2008,453(7195):620-625.
- [25] 慕奕彤,杨思贤,牛福玉. 双歧杆菌三联活菌对溃疡性结肠炎患者辅助性T细胞17/调节性T细胞平衡的调节作用[J]. 实用临床医药杂志,2021,25(18):76-79.
- Mu YT,Yang SX,Niu FY. Regulation of helper T cell 17/regulatory T cell balance in patients with ulcerative colitis by bifidobacterium triad [J]. Journal of Practical Clinical Medicine,2021,25(18):76-79.
- [26] 譙蔚茜. 植物乳杆菌调节肠道菌群对1,2-二甲基胍诱导的大鼠早期结直肠癌前驱病变影响的研究[D]. 泸州:西南医科大学,2019:4-6.
- Qiao WQ. Study on the effect of Lactobacillus plantarum regulating intestinal flora on the prodromal lesions of early colorectal cancer induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats[D]. Luzhou:Southwest Medical University,2019:4-6.
- [27] 何彦坤,孙晨阳,张帆. 结直肠癌术后早期微生态肠内营养对肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 临床医药实践,2017,26(3):182-186.
- He YK,Sun CY,Zhang F. Effects of microecological enteral nutrition on intestinal microflora and immune function in patients with colorectal cancer[J]. Clinical Medicine Practice,2017,26(3):182-186.
- [28] Dai Z,Coker OO,Nakatsu G,et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers[J]. Microbiome,2018,6(1):70.
- [29] 张宇坤,张巍远,王玉柳明,等. 结肠癌和直肠癌患者肠道菌群构成差异分析 [J]. 肿瘤研究与临床,2021,33(2):81-86.
- Zhang YK,Zhang WY,Wang YLM,et al. Analysis of intestinal microflora composition in patients with colon cancer and rectal cancer[J]. Cancer Research and Clinic,2021,33(2):81-86.
- [30] 李春鸿,林养,邓丽花,等. 大肠癌患者大肠埃希菌、双歧杆菌水平检测及其临床意义 [J]. 中外医学研究,2020,18(36):63-66.
- Li CH,Lin Y,Deng LH,et al. Detection of escherichia coli and bifidobacteria in colorectal cancer patients and its clinical significance[J]. Chinese and Foreign Medical Research,2020,18(36):63-66.
- [31] 闫珺,刘琼英,刘松江. 肠道菌群参与癌症的治疗[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(16):2891-2894.
- Yan J,Liu QY,Liu SJ. Intestinal microflora is involved in cancer treatment [J]. Modern Oncology,2020,28 (16):2891-2894.
- [32] Huber V,Camisaschi C,Berzi A,et al. Cancer acidity: an ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation[J]. Semin Cancer Biol,2017,43:74-89.
- [33] 靳雅荣,宋鑫. 肠道菌群干预肿瘤负性免疫调控机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(3):215-221.
- Jin YR,Song X. Research progress on the mechanism of intestinal microflora in the intervention of tumor negative immune regulation[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy,2017,24(3):215-221.
- [34] Elinav E,Strowig T,Kau AL,et al. Nlrp6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis[J]. Cell,2011,145(5):745-57.
- [35] 宿文昱,归萌,裴浩田,等. 肠道菌群对消化系统癌症发生发展的影响[J]. 甘肃医药,2020,39(11):973-975,983.
- Su WY,Gui M,Pei HT,et al. Effect of intestinal microflora on the occurrence and development of digestive system cancer [J]. Gansu Medical Journal,2020,39 (11):973-975,983.
- [36] Koh A,De Vadder F,Kovatcheva-Datchary P,et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. Cell,2016,165(6):1332-1345.
- [37] Rooks MG,Garrett WS. Gut microbiota,metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol,2016,16(6):341-352.
- [38] 陈丽莉. 益生菌VSL#3通过调节肠道菌群产生短链脂肪酸抑制肿瘤转移的作用及机制研究[D]. 长春:东北师范大学,2021:19-24.
- Chen LL. effect and mechanism of probiotics VSL#3 on tumor metastasis by regulating intestinal flora production

- of short-chain fatty acids[D]. Changchun: Northeast Normal University, 2021:19–24.
- [39] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:277.
- [40] McNabney SM, Henagan TM. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2017, 9(12):1348.
- [41] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*, 2013, 504(7480):446–450.
- [42] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4):223–237.
- [43] 岑蒙莎, 朱宇斌, 沈玉钦, 等. 脱氧胆酸介导的肠道菌群失衡和胆汁酸代谢异常促进肠炎发生发展的机制研究[J]. *中华炎性肠病杂志*, 2021, 5(1):77–83.
- Cen MS, Zhu YB, Shen YQ, et al. Deoxycholic acid-mediated intestinal microflora imbalance and abnormal bile acid metabolism promote the development of enteritis[J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Disease*, 2021, 5(1):77–83.
- [44] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的相互作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(7):849–856.
- Zeng ZH, Liu RR, Tang L, et al. Interaction between intestinal microflora and bile acid metabolism [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2021, 33(7):849–856.
- [45] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97–101.
- [46] Almeida C, Taddei A, Amedei A. The controversial role of *Enterococcus faecalis* in colorectal cancer [J]. *Therapeut Adv Gastroenterol*, 2018, 11(12):1–11.
- [47] 花蕾, 敬兆飞, 靳家扬, 等. 肠道菌群调控炎症微环境在结肠癌中的作用及机制研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4):625–629.
- Hua L, Jing ZF, Jin JY, et al. Intestinal microflora regulates inflammatory microenvironment and its mechanism in colon cancer[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2017, 33(4):625–629.
- [48] Gao R, Gao Z, Huang L, et al. Gut microbiota and colorectal cancer[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(5):757–769.
- [49] 赖雪莹, 刘乐, 陈烨. 肠道菌群与结直肠癌的发生发展[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):865–869.
- Lai XY, Liu L, Chen Y. Intestinal flora and development of colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2018, 38(9):865–869.
- [50] 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):202–215.
- [51] Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. *Science*, 2013, 338(3):120–123.
- [52] Hwang S, Jo M, Hong JE, et al. Zerumbone suppresses enterotoxigenic bacteroides fragilis infection-induced colonic inflammation through inhibition of nf- κ b[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4560.
- [53] 白宇, 胡云霞, 陈俊伟, 等. 细菌-脑-肠轴理论体系的建立[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2016, 35(5):781–785.
- Bai Y, Hu YX, Chen JW, et al. Establishment of theoretical system of bacteria-brain-gut axis [J]. *Journal of South-east University (Medical Edition)*, 2016, 35(5):781–785.
- [54] Capodaglio EM. Physical activity, tool for the prevention and management of chronic diseases [J]. *G Ital Med Lav Ergon*, 2018, 40(2):106–119.
- [55] Mohr AE, Jger R, Carpenter KC, et al. The athletic gut microbiota[J]. *J Int Soc Sport Nutr*, 2020, 17(1):24–57.
- [56] Donati Zeppa S, Agostini D, Gervasi M, et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota[J]. *Nutrients*, 2019, 12(1):17–50.
- [57] Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2019, 25:84–95.
- [58] 黄晓倩, 吴嵘, 曹伟, 等. PHD2/HIF-1 α 信号途径在运动缓解慢性应激致肠黏膜屏障功能障碍中的作用 [C]//第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编. 南京:中国体育科学学会, 2019:7550–7562.
- Huang XQ, Wu D, Cao W, et al. The role of PHD2/HIF-1 α signaling pathway in the reduction of intestinal barrier dysfunction induced by chronic stress [C]// Proceedings of the 11th National Sports Science Congress. Nanjing:China Sports Science Society, 2019:7550–7562.
- [59] Hughes RL, Holscher HD. Fueling gut microbes: a review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(6):2190–2215.
- [60] Aragón-Vela J, Solís-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Impact of exercise on gut microbiota in obesity [J]. *Nutrients*,

- 2021,13(11):3999.
- [61] Song M, Chan AT. The potential role of exercise and nutrition in harnessing the immune system to improve colorectal cancer survival[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):596–600.
- [62] Denou E, Marcinko K, Surette MG, et al. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11):982–993.
- [63] Bongiovanni T, Yin MOL, Heaney LM. The athlete and gut microbiome: short-chain fatty acids as potential ergogenic aids for exercise and training [J]. *Int J Sports Med*, 2021, 42(13):1143–1158.
- [64] Allen JM, Mailing LJ, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(2):115–130.
- [65] Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(4):747–757.
- [66] 于春霞, 刘素娟, 傅力. 运动调节肠道菌群改善机体代谢机制研究进展[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(4):315–318.
- Yu CX, Liu SJ, Fu L. Research progress on the mechanism of exercise regulating intestinal flora to improve metabolism [J]. *Progress in Physiology*, 2018, 49(14): 315–318.
- [67] 孙剑锋. 运动康复在大众健身和慢性病防治方面的应用[J]. *石河子科技*, 2020(5):31–32.
- Sun JF. Application of exercise rehabilitation in public fitness and chronic Disease prevention [J]. *Shihezi Science and Technology*, 2020(5):31–32.
- [68] Ghazizadeh Darband S, Saboory E, Sadighparvar S, et al. The modulatory effects of exercise on the inflammatory and apoptotic markers in rats with 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(3):147–155.
- [69] 明辉. 运动锻炼对胃肠恶性肿瘤根治术后 T 淋巴细胞亚群及氧化应激指标的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(13):3182–3185.
- Ming H. Effect of exercise on T lymphocyte subgroup and oxidative stress index after radical resection of gastrointestinal malignant tumor[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(13):3182–3185.

《中国肿瘤》入选《高质量科技期刊分级目录》

2019年7月,中国科协、中宣部、教育部、科技部联合印发《关于深化改革 培育世界一流科技期刊的意见》,明确提出要遴选发布高质量科技期刊分级目录,形成全面客观反映期刊水平的评价标准。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,形成了本领域科技期刊分级目录的初步成果。

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,中华医学会通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,于2019年9月公布了第一批我国高质量科技期刊分级目录(临床医学领域科技期刊分级目录涵盖心血管病学、内分泌病学、儿科学、医学影像学四个方向);第二批9个学科(耳鼻咽喉科学、眼科学、呼吸病学、消化病学、神经病学、妇产科学、肿瘤学、烧伤外科学、整形外科学)的分级目录遴选工作业已完成。《中国肿瘤》入选临床医学领域高质量科技期刊分级目录(547种)。