

肠道菌群与大肠癌

杨凤杰¹ 焦登鳌² 李申影³

移民流行病学、宗教团体等类似研究结果表明, 大肠癌主要由环境因素, 尤其是饮食因素所引起的^[1]。1969年, Aris 等指出, 大肠癌是由肠道菌作用于饮食中某些无害成分而产生的代谢物所引起的^[2]。这些代谢物在肠道中的种类和数量是由饮食以及肠道菌群的种属、数量和代谢方式所决定^[3]。Antar 等发现, 大肠癌高发区与大肠癌低发区人群, 在肠道菌群的构成方面有明显差异^[4]。据报道, 一种可以使常规小鼠产生肠道癌肿的致癌物不能诱发无菌小鼠产生肠道癌肿^[5]。这些资料说明, 肠道菌群及其代谢物在大肠癌的病因学方面有着重要的作用。

肠道菌主要寄生于结肠内, 其中部分随粪便排出。粪便中 50% 以上的体积是由细菌构成的。人类肠道中的细菌, 无论是在种类上, 还是在代谢方面都极为复杂。细菌各种属间的数量与比例, 随着食物的不同、个体的不同而有所差异。

肠道菌群的构成, 是通过检测正常人粪便中的细菌而获得的。从动物实验中发现, 排便过程中的菌群构成并不改变^[6]。这说明粪便中的菌群构成可以代表肠道内的菌群构成。

粪便中的细菌, 99% 以上是由无芽胞厌氧杆菌所构成。其主要种类有类杆菌属、双歧杆菌属和真杆菌属。其余为 *Scherichia* 菌属、链球菌属、乳酸杆菌属。另外, 还有微量消化球菌属、消化链球菌属和梭状芽胞杆菌属。尽管有些细菌的数量极少, 但在产生诱发大肠癌的粪便致癌物与辅致癌物的过程中, 有着极其重要的作用。

有人报道, 从人粪便中提取的某些物质具有致突变性。这种致突变性随着个体的不同、粪便中菌群构成的不同而有强度上的差异, 而这种差异则受饮食因素的影响^[7]。另外还有人从粪便中提取了两种致癌物, 并且认为其在大肠癌病因中有一定作用^[8]。

粪便中的致癌物或致突变物, 是由于肠道细菌作用于肠道中的某些成分而产生的代谢物所形成

的。这些代谢物包括: ①胆汁酸的代谢物; ②胆固醇的代谢物; ③N-亚硝基化合物的代谢物; ④氨基酸的代谢物; ⑤结合性致癌物的分解。下面就其产生过程与肠道菌群的关系加以综述。

一、胆汁酸的代谢物: 胆汁酸的代谢有两种。主要代谢是形成次级胆汁酸, 另一代谢是产生致癌物。

由肠道菌进行的主要代谢包括: ①水解结合状态的胆汁酸; ②羟基氧化为酮基, 然后再形成 β -羟基团; ③脱去 7 α -羟基产生主要次级胆汁酸, 如脱氧胆酸和石胆酸。此反应由 7- α 脱羟基酶催化。高脂及高蛋白饮食可使此酶活性升高。粪便中含有此酶的细菌量越大, 大肠癌肿的发生率越高。

对大肠癌高发区与低发区中正常男性的粪便胆汁酸浓度的测定表明, 前者粪便中次级胆汁酸的浓度显著高于后者, 而初级胆汁酸的浓度则无明显差异^[9]。

Narisawa 等直接用胆汁酸进行促肠癌研究发现, 初级胆汁酸的促癌作用可能是通过肠道菌的水解, 转变为次级胆汁酸后而产生的^[10]。在哺乳细胞的转化实验中, 次级胆汁酸的细胞毒性远大于初级胆汁酸, 并且前者可使胚胎细胞发生转化, 而后者则无此作用^[11]。

胆汁酸的另一代谢, 是指在肠道菌的作用下, 胆汁酸经过四种形式的核脱氢反应, 可产生一种多环芳香化合物。其中一个反应是脱羟基化。该反应由许多厌氧菌参与, 其主要菌株在大肠癌高发区人群的粪便中比低发区占有较高的比例。其它三个反应则由某些卵磷脂酶阴性的梭状芽胞杆菌, 主要是 NDH 梭状芽胞菌进行的。这些细菌在大肠癌高发区的人群粪便中很常见, 而在低发区的人群粪便中则较为少见^[6]。高粪便胆酸浓度和大量 NDH 梭状芽胞杆菌的个体具有较高的大肠癌危险性。以此为指标, Hill 等采用双盲法进行病例对照研究, 结果显示, 大肠癌病人中属于高危人群的比例远远超过对照组^[12]。

尽管胆汁酸经过肠道菌的代谢而发挥促癌作用的机制尚未明了, 但可能有下列几方面: ①与肠粘膜相互作用, 改变其通透性, 促进致癌物的吸收; ②增加³H-胸苷的掺入; ③增强了 DNA 发生突变及错误

1 河南省卫生防疫站 郑州 450003

2 浙江医科大学

3 河南省人民医院

修复的倾向；④增强了鸟氨酸脱羧酶和 S-腺苷蛋氨酸脱羧酶的活性，两者是多胺合成的限速酶，而多胺与肠肿瘤关系密切；⑤改变粘膜细胞的形态及动力学，促进粘膜细胞增生，从而有助于致癌物所致损伤的表达。

二、胆固醇的代谢物：胆固醇在肠道中有三种主要及许多次要代谢物。Feiser 对这些代谢物的致癌性进行了实验并发现了一种致癌物^[13]。另外，某些胆固醇的氧化产物也具有致癌性^[14]。这说明胆固醇的代谢物在大肠癌的发病方面也有影响。

三、N-亚硝基化合物的代谢物：此化合物可在酸性条件下由亚硝酸盐与含氮化合物相互作用而生成。但在细菌酶的作用下，于近似中性的肠道中也可形成，如亚硝胺。这是因为肠道内有大量可以催化亚硝酸化反应的细菌。尽管食物中的亚硝酸盐很少，但其很容易由肠道菌作用于食物中的硝酸盐而形成。许多次级胺也可在大肠内由肠道菌作用于赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸等而形成。在经过处理的肉类中，也常能检测到次级胺的存在。由此可见，在大肠内完全有可能形成亚硝酸胺类化合物。

亚硝酸胺类化合物中有不少为强致癌剂，在动物实验中几乎可以诱发各个器官的肿瘤。一般认为，小剂量长期接触便可致癌。在我国人群的饮食中由于脂肪所占比例不高，大肠癌的发生是否与亚硝酸胺类化合物相关，确实值得探讨。

四、氨基酸的代谢物：在大肠癌的病因研究中，Armstrong 等指出，高蛋白饮食可能是与大肠癌相关的重要因素之一^[15]。Hill 提示某些潜在性致癌物来源于饮食蛋白^[16]。在动物实验中，高蛋白饮食增加大肠肿瘤的发生率也证实了这一点^[17]。

虽然蛋白质并无致癌性，但在肠道菌的作用下，其分解产物可以促进癌肿的发生。如蛋氨酸和苯丙氨酸的分解产物乙硫氨酸、酚类及其它产物均被报道有致癌或促癌性^[18]。

氨是肠道菌对氨基酸进行脱羧的产物，但肠道中氨的主要产生途径是尿素的分解，而参与这种分解过程的酶主要来源于肠道菌。有人报道，氨具有潜在致癌性^[19]。所以保持较低的肠道 pH 值，减少尿素的分解，对预防大肠癌肿的发生，具有一定意义。

五、结合性致癌物的分解：人体内的毒性物质，包括致癌物如多环芳香烃类，能在肝脏代谢后，被结合上 β -葡萄糖醛酸苷等基团，以无害形式排出体外，这种结合物在肠道细菌酶的作用下，可被水解或羟基化，使致癌物成为最终的活性形式。

肠道菌群除上述作用外，还参与纤维素的代谢，从而改变肠腔 pH 值，抑制致癌物或辅致癌物的形成。

有许多报道表明，通过摄取纤维素而受到调节的粪便 pH 值与大肠癌的发生有显著相关性。大肠癌低发区人群粪便的平均 pH 值明显低于大肠癌高发区人群，而其纤维素的摄入量则高于大肠癌高发区人群^[20]。

纤维素，或膳食纤维可作为肠道菌的发酵底物。各种膳食纤维成分是否可供发酵，主要取决于纤维本身内在的分子间连接方式，而发酵数量与发酵程度则受到肠道菌及其代谢活动的影响。发酵后的膳食纤维可生成具有挥发性的短链脂肪酸，主要是乙酸、丙酸和丁酸，还有水、二氧化碳及甲烷。这些酸性产物能降低大肠中的 pH 值，不利于氨等致癌物和辅致癌物的形成。

综上所述，大肠癌的发生与肠道菌群及其代谢活动密切相关。不同的个体与不同的饮食习惯决定着肠道菌群的种属构成、数量和代谢活动，同时也决定了肠道中致癌物和辅致癌物的不同水平或浓度，也就决定了个体大肠癌危险性的高低。这就解释了不同饮食习惯的人群具有不同的大肠癌危险性。如果说饮食习惯是大肠癌发生的间接因素，而肠道中具有致癌性饮食成分的代谢物是直接因素，那么，肠道菌群及其代谢活动，就是其间接因素转化为直接因素过程中的必经之路。

所以，在研究大肠癌病因时，对肠道菌及其代谢活动应予以一定重视。

参 考 文 献

- 1 Gregor O. Gastrointestinal cancer and nutrition. *Gut*, 1969, 10 : 1031.
- 2 Aries VC. Bacteria and the etiology of cancer of the large bowel. *Gut*, 1969, 10 : 334.
- 3 Hill MJ. Bile, bacteria and bowel cancer. *Gut*, 1983, 24 : 871.
- 4 Antar MA, et al. Perspectives in nutrition. Changes in retail market food in relation to the incidence of coronary heart diseases sential fatty acids. *Amer J Clin Nutr*, 1964, 14 : 169.
- 5 Stewart HL. Tumors of the Alimentary Tract in Africa. Bethesda: Nat Cancer Inst, 1967, 199—217.
- 6 Hill MJ, Drasar BS. The normal colonic bacterial flora. *Gut*, 1975, 16 (4) : 318.
- 7 Hiatt HH. *Origins of Human Cancer*. Vol. 4. New

York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, 1641—1646.

8 Suzuki K, Bruce WR, Baptista J, et al. Characterization of cytotoxic steroids in human faeces and their putative role in the etiology of human colonic cancer. *Cancer Letters*, 1986, 33 : 307.

9 Weisburger JH. *Environ Health Perspect*, 1983, 50 : 101.

10 Narisawa T. Bile acids and their carcinogenesis. *JNCI*, 1974, 53 : 1093.

11 Autrup H. *Experimental Colon Carcinogenesis*. Boca Raton, Florida : CRC Press, 1983, 242.

12 Hill MJ, Drasar BS, Goddard P, et al. Bacteria, bile, bile acids & the etiology of large bowel cancer. *J Med Microbiol*, 1974, 7 : vii.

13 Fieser LF. *Sciences (New York)*, 1954, 119 : 710.

14 Smith LL. *Cholesterol Autoxidation*. New York: Plenum Publishing Corp., 1981, 432—446.

15 Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*, 1975, 15 (4) : 617.

16 Hill MJ. Bile, bacteria and bowel cancer. *Gut*, 1983, 24 : 871.

17 Topping DC, Visek WJ. Nitrogen intake and tumorigenesis in rats injected with 1, 2—dimethylhydrazine. *J Nutr*, 1976, 106 : 1583.

18 Bryan GT. The role of urinary tryptophan. Metabolites in the etiology of bladder cancer. *Amer J Clin Nutr*, 1971, 24 : 841.

19 Visek WJ, Clinton SK, Truex CR. Nutrition and experimental carcinogenesis. *Cornell Vet*, 1978, 68 : 3.

20 Van DW, Pikar NA, Van FA, et al. Diet, fecal pH and colorectal cancer. *Br J Cancer*, 1983, 48 : 109.

(收稿: 1995-04-04 修回: 1995-11-08)

森林脑炎与莱姆病双重感染关系探讨

李 华¹ 孙呈祥¹ 阎大成²

血清流行病学、病原学和临床调查证实内蒙大兴安岭林区广泛存在森林脑炎(简称森脑)与莱姆病(LD)自然疫源地。为探讨森脑与LD是否存在双重感染,我们采用间接免疫荧光(IFA)技术对170例森脑疑似合并LD病人分别进行了两种血清抗体检测。

一、对象和方法: 170例均为1990~1994年经血清学和临床确诊为森脑病人。男142例,女28例,平均年龄 28.0 ± 7.2 岁,平均病程 4.5 ± 2.0 周。均生活在疫区,有明确蜱咬史。并随机抽取186例年龄、性别相匹配的健康人血清作对照。应用IFAT技术检测可疑病人血清170份,森脑病人血清抗体效价 $\geq 1:40$ 为阳性,LD血清抗体效价 $\geq 1:128$ 为阳

性。同时梅毒USR反应和钩体显凝试验(MAT)均为阴性。

二、结果: 186例健康人血清IgG抗体阳性2份,阳性率为1%。170例森脑病人血清IgM抗体阳性145份,阳性率85.2%,血清效价90%在1:40~160之间,IgG双份血清抗体阳性率达100%。抗LD螺旋体IgG抗体阳性37份,阳性率为21.8%,血清效价IgG抗体70%在1:128~256之间,IgM抗体40%在1:128~256之间。37例两种抗体同时存在病人的临床表现极为复杂,且缺少特异性。即有急性期的发热、头痛、恶心呕吐、眩晕及颈强等共性表现,亦有皮肤移走性红斑、淋巴结肿大、关节肿痛和/或特征性的头部下垂、上肢软瘫、震颤及精神障碍等LD或森脑的特异性表现,部分患者介于二病症状之间。预后不良,病死率及病残率均较高。

(收稿: 1995-06-12 修回: 1995-09-27)

1 内蒙古大兴安岭林业中心医院 022150
2 大兴安岭林业中心卫生防疫站