

肠道菌群对肿瘤发展影响的研究进展

Cong Li*, Nan Zhang, Xiang Li, Yu Li, Xiaojuan Jin, Bin Liang

湖南农业大学 湖南长沙

【摘要】肠道菌群作为人体内重要的微环境，与肿瘤的发生发展密切相关。本文就肠道菌群对肿瘤发展的影响进行深入探讨，旨在为理解肿瘤发生发展的机制及寻找新的肿瘤治疗方法提供基础。肠道菌群通过多种机制影响肿瘤发展，包括免疫调节、代谢产物的作用以及直接刺激肿瘤细胞等。肠道菌群中不同种类和数量的细菌对肿瘤发展的影响不同，有益菌群、条件致病菌群和致病菌群均对人体肿瘤有影响。此外，肠道菌群的代谢产物和致癌物也与肿瘤发展密切相关。本文综述了肠道菌群与肿瘤的促癌、致癌关系，以及目前已知的一些肠道菌群影响肿瘤发展的机制。研究肠道菌群对肿瘤发展的影响对于深入了解肿瘤发生、发展的机制、寻找新的肿瘤治疗方法具有重要意义。

【关键词】肠道菌群；肿瘤；免疫调节；代谢产物；致癌物；癌症治疗

【收稿日期】2024 年 9 月 25 日

【出刊日期】2024 年 11 月 14 日

【DOI】10.12208/j.jmi.20240003

Advances in the Influence of Intestinal Flora on Tumour Development

Cong Li*, Nan Zhang, Xiang Li, Yu Li, Xiaojuan Jin, Bin Liang

Hunan Agricultural University, Changsha, Hunan

【Abstract】 Intestinal flora, as an important microenvironment in the human body, is closely linked to tumour development. In this paper, the influence of intestinal flora on tumour development is discussed in depth, aiming to provide a basis for understanding the mechanisms of tumour occurrence and development as well as finding new tumour therapies. Intestinal flora affects tumour development through a variety of mechanisms, including immune regulation, the action of metabolites, and direct stimulation of tumour cells. Different species and numbers of bacteria in the intestinal flora have different effects on tumour development, with beneficial, conditionally pathogenic, and pathogenic flora all having an impact on human tumours. In addition, metabolites and carcinogens of intestinal flora are also closely related to tumour development. This paper reviews the pro- and oncogenic relationships between intestinal flora and tumours, as well as some of the currently known mechanisms by which intestinal flora influence tumour development. The study of the influence of intestinal flora on tumour development is of great significance for an in-depth understanding of the mechanisms of tumour genesis and development, as well as the search for new tumour therapies.

【Keywords】 Intestinal flora; Tumour; Immune regulation; Metabolites; Carcinogens; Cancer therapy

1 简介

肠道菌群作为人体内最大、最复杂的微生物生态系统，与人体健康和疾病发展息息相关。肠道菌群被称为人类第二大基因组，约有 1000-1150 种，占人体消化道微生物的 99% 以上。近年来，越来越多的研究表明，肠道菌群在肿瘤发展中起着重要作用。

肠道菌群通过多种机制影响肿瘤发展，包括免疫调节、代谢产物作用和直接刺激肿瘤细胞。目前关于微生物群在癌症治疗中的应用研究现状，可以更好地预防和治疗癌症^[1]。本文旨在就肠道菌群与肿瘤的促癌、抗癌关系以及目前已知的一些肠道菌群影响肿瘤发展的机制作一综述，深入探究肠道菌群对

*通讯作者：Cong Li

注：本文于 2024 年发表在 International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research 期刊 8 卷 1 期，为其授权翻译版本。

肿瘤发展的影响,对于认识肿瘤发生、发展的机制、寻找新的肿瘤治疗途径具有重要意义。

2 肠道菌群与肿瘤的相互关系

目前的研究水平已经能够证明肠道菌群与肿瘤免疫治疗的相关性,调节肠道菌群可以增强免疫效力,并且微生物组在癌症诊断和预后方面具有巨大潜力。目前的临床前和临床研究正在不断积累,证实肠道和肿瘤微生物组对抗肿瘤治疗的疗效和不良反应的发生有显著影响。寄居在肿瘤中的微生物是肿瘤微环境的重要组成部分,影响肿瘤的发生和发展^[2]。

肠道菌群通常分为有益菌群、条件性致病菌群和致病菌群三种。有益菌群包括双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸杆菌等,能促进肠道蠕动,起到消化食物、帮助排泄等作用,肠道内有益菌群比例高则能预防肠道感染、提高免疫力。以双歧杆菌为例,在肠道菌群失调的情况下,通常会出现肠道双歧杆菌水平或种类组成的改变。研究显示,双歧杆菌菌株可改善肠易激疾病、肠易激综合症、腹泻和过敏等症状。在许多不同的疾病包括免疫紊乱、炎症性疾病或癌症中都可以观察到肠道双歧杆菌的变异。调节肠道双歧杆菌群通常被认为是饮食干预的目标,这为使用双歧杆菌属微生物作为益生菌提供了理论依据^[3]。

条件致病菌群包括肠球菌、大肠杆菌、曲霉菌等。由于肠道中有益菌群含量较高,条件致病菌群通常能与有益菌群稳定共存。如果由于饮食不当、抵抗力下降等原因破坏了肠道有益菌群,条件致病菌群就会引起肠道疾病,如肠炎,症状包括腹泻、腹痛等。革兰氏阴性大肠杆菌是人类肠道菌群最大的孤雌厌氧菌,也被认为是一种多功能菌种。大肠杆菌是一种多功能菌种,由无害的共生菌和不同的致病变异株组成,可导致人类和许多动物宿主的肠道或肠外疾病。LeimbachA 等人通过对共生大肠杆菌和致病大肠杆菌的比较系统发育、遗传和表型表征,提出了三点见解,表明肠道外毒力和肠道竞争力之间的界限可能变得模糊,因为适应性和竞争力的提高可能会促进大肠杆菌的肠道定植^[4]以及肠道外感染。基于其“肿瘤发现”特性,大肠杆菌是一种可编程的递送载体,可设计为携带用于治疗或诊断癌症药物的多种基因^[5]。

致病菌群包括沙门氏菌、葡萄球菌、铜绿假单

胞菌等。经常饮食不当或长期应用药物会导致致病菌群进入肠道,引起肠道功能紊乱,从而出现食物中毒、消化不良、营养不良等情况。WongSH 等研究发现,饲喂结直肠癌患者和健康人粪便样本的普通小鼠,其肠壁高度异质性增生和息肉的比例明显高于对照组($p<0.05$)。饲喂结直肠癌患者粪便的普通小鼠,其肠壁高度异质性增生($p<0.05$)和肉体息肉($p<0.01$)的比例明显高于对照组。WongSH 等进一步证明,结直肠癌患者粪便菌群可促进无菌小鼠和给予致癌物的小鼠的肿瘤形成^[6]。因此,肿瘤微环境中的微生物群落通过不同的机制促进或抑制恶性肿瘤的发展。

综上所述,肠道双歧杆菌的变异,即有益菌、条件性致病菌和致病菌的三种肠道菌群,都可以在许多不同的疾病中观察到,而这三种菌群对人体肿瘤均有影响,这进一步证明了肠道菌群数量和种类的变化与人体肿瘤发展的变化有着密切的联系。

3 肠道菌群对肿瘤发生发展的作用机制

3.1 代谢物和致癌物的产生

肠道微生物群通过破坏微环境的稳态和改变免疫反应以及肠道细菌的生物膜和有毒代谢物,在结直肠癌的发展中起着至关重要的作用^[7]。确定肠道菌群的组成可为评估结直肠癌的发展提供诊断依据,尤其是在早期阶段。识别肠道细菌和粪便代谢物的变化可能是一种非侵入性疾病检测方法,并有助于制定抑制结肠癌相关细菌生长和降低结直肠癌发病风险的策略。

碳水化合物发酵通常会产生短链脂肪酸供宿主利用,而蛋白质水解发酵也会产生酚、甲酚、氨和硫化物,这些物质通常被认为是毒素。然而,具有促致癌和/或抗致癌活性的特定次级代谢产物的产生,如肠毒素、环状调节剂、B 族维生素、尿石素、雌激素雌二醇和哺乳动物木脂素,可能依赖于某些菌株或细菌功能群的丰度^[8]。致癌物包括亚硝胺和酚,它们能够通过多种机制诱导细胞突变,从而增加患癌症的风险。酚类化合物、胺、氨和硫化氢的产生增加。这些代谢物可作为细菌交叉喂养的氮源,也可被结肠细胞吸收并转运到血液中^[9],它们在结肠腔内蓄积与上皮细胞毒性增强有关^[10-11]。与有潜在有害的肠道微生物相比,肠道菌群在免疫治疗和化疗中表现出积极的抗肿瘤作用。此外,健康饮食、避免不必要的广谱抗生素、使用益生菌和益生元以及粪便细

菌移植来调节肠道菌群^[12, 13]可能是降低结直肠癌风险的潜在方法,并可能带来新的治疗选择。未来,监测肠道微生物的变化可能有助于早期发现和干预疾病,并有助于开发疾病预防方法肠道细菌产生的致癌物质可以直接作用于肿瘤细胞,促进其增殖和扩散。

3.2 免疫系统调节

指生活在我们肠道内的所有共生微生物、共生微生物和致病微生物^[14]胃肠道与宿主的相互作用促进宿主免疫系统的成熟,调节其全身反应。一些肠道细菌刺激树突状细胞的成熟和功能,提高其呈递肿瘤抗原的能力,从而增强抗肿瘤免疫反应。一些其他类型的癌症也可能是由特定的细菌病原体引起的,例如,肠道沙门氏菌感染可导致胆囊癌。对特定病原体感染的适应性免疫反应活动可导致粘膜相关淋巴组织型淋巴瘤的发展。同时, *H.pylori* 具有特异性的免疫反应,其抗原特异性 T 辅助细胞的表达是胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的主要症状。胃癌是一种由细菌促进而引发癌症的疾病,而 *H.pylori* 被认为是胃癌的罪魁祸首。尽管幽门螺杆菌已被列为 I 类致癌物,但胃癌的发展需要复杂的微生物群落^[15]研究表明,高胃泌素血症的转基因小鼠感染 *H.pylori* 6 个月后,自发性萎缩性胃炎和胃肠道上皮内瘤变的发生率为 80%;然而,在没有胃肠道微生物定植的情况下,该小鼠感染 *H.pylori* 导致胃炎减轻,上皮内瘤变延迟^[16]*H.pylori* 促使胃萎缩、胃酸减少,导致胃内微生物过度生长,微生物过度生长会导致膳食氮衍生物更多地转化为致癌物,但却降低了人类食管癌的风险,而菌群的组织特异性有明确的抗癌作用。肠道菌群在结直肠癌 (CRC) 进展中也发挥重要作用。组织驻留共生菌对 CRC 免疫监视的影响仍不甚了解。张旭升通过分析 CRC 患者结肠组织内细菌的实验得出结论,组织内的瘤胃球菌 (Rg) 和慢生根瘤菌 (Bp) 能降解溶血甘油磷脂,从而抑制 CD8T 细胞的活性并维持其免疫监视功能。溶血甘油磷脂单独使用会促进肿瘤生长,而 Rg 和 Bp 注射会抑制肿瘤生长。总体而言,组织内毛螺菌属细菌促进 CD8T 细胞免疫监视并控制结直肠癌进展^[17]。

总之,肠道微生物群与肿瘤发展之间的联系是一个复杂而多方面的领域。这些微生物通过与宿主的相互作用影响肿瘤的发展,调节免疫系统的成熟和全身反应。一些肠道细菌能够刺激树突状细胞的

成熟和功能,并提高其呈递肿瘤抗原的能力,从而增强抗肿瘤免疫反应。

3.3 慢性炎症

肿瘤发生和进展的关键因素,促进了促癌微环境的发展,从而维持了癌症的进展。肠道持续的慢性炎症会增加细胞突变的可能性,从而增加癌症风险。肠道黏膜免疫不断受到致病肠道共生菌、反复的饮食抗原和不健康的生活方式的刺激,导致局部和全身炎症得不到解决^[18]肠道生态失调和微生物衍生的代谢物可引发脑部炎症^[19]炎症过程中产生的多种介质和细胞因子可促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移。炎症介质的作用类似于遗传诱变剂,破坏 DNA 修复机制和细胞周期检查点,导致染色体畸变的积累,而染色体畸变是癌症的主要致病因素^[20]慢性炎症是诱发多种反应的重要内在因素,包括 DNA 损伤;活性氧和活性氮的产生;肠上皮细胞恶性变性 (IEC) 的调节;肿瘤微环境的极化和建立;转录因子 (例如核因子- κ B) 和 IEC 非特异性因子 (例如信号传导和转录因子 3 激活因子 (STAT3)) 的激活;以及抗超抗原免疫的促进。在上皮细胞中未折叠蛋白反应 (UPR) 激活的背景下,STAT3 激活通过炎症独立的机制参与肿瘤发生^[21]。

综上所述,肠道菌群失衡会导致慢性炎症,促进肿瘤发展。肠道细菌可引起肠粘膜损伤和炎症反应,刺激细胞增殖、突变和生长因子释放,增加肿瘤风险。毒素、化学致癌物等有害物质也会影响肠道细胞和免疫系统功能,增加肿瘤风险。因此,保持平衡和多样化的肠道菌群有助于预防慢性炎症和肿瘤发展。

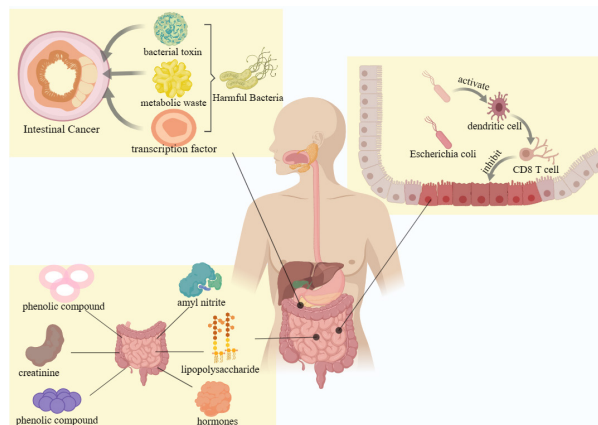


图 1 肠道微生物对肿瘤发展机制的影响

4 肠道菌群与癌症发展

4.1 致癌作用

通过多种机制促进肿瘤发展,包括产生致癌代谢产物、诱发慢性炎症和调节免疫反应等,其主要机制是肠道菌群造成黏膜损伤和慢性炎症,进而产生有害物质,导致肿瘤发生发展。

研究发现,常见细菌幽门螺杆菌能激活炎症反应,破坏黏膜层,从而产生有利于肿瘤生长的环境;此外,一些同型细菌可直接诱发肠癌,如肠道中拟杆菌样菌增多具有致癌作用;结直肠癌具有遗传和表观遗传改变以及恶性肿瘤细胞与间质细胞之间炎症细胞浸润等特点。但这种浸润可能受到微环境的影响,进而影响肿瘤的增殖、存活、转移和肿瘤发生。特别是癌症微环境中的代谢物可以刺激炎症细胞诱发慢性炎症反应,有可能导致结直肠癌变^[22];一些肠道细菌能够产生亚硝胺等致癌物质,促进肿瘤细胞的增殖和扩散,如果肠道菌群能够在体内将胺和亚硝酸盐转化为致癌的亚硝胺,那么粪便中的需氧细菌可能在为亚硝化提供胺底物方面发挥重要作用^[23]。同时,肠道慢性炎症会增加细胞突变的概率,从而增加癌症的风险。这项研究表明,对正常结肠直肠组织(NC)、结肠直肠腺瘤(CRA)和癌症的单细胞进行了全基因组转录组分析。证明了代谢稳态破坏(以尿素循环(UC)激活为特征)与结肠直肠肿瘤发生(通过腺瘤到癌症的序列)之间的潜在关系。通过整合宿主转录组学、肠道微生物组分析和代谢组学,证明了宿主中UC代谢的激活伴随着具有尿素水解功能的有益细菌的缺乏(以双歧杆菌为代表),以及缺乏尿素水解功能的致病菌的过量。从机制上讲,尿素可以进入巨噬细胞,抑制磷酸化信号和转录激活因子1(p-STAT1)与精胺/精胺N1-乙酰转移酶1(SAT1)启动子区的结合效率,进一步使巨噬细胞偏向以多胺积累为特征的致癌表型。

总体而言,尿素作为参与宿主-微生物群代谢相互作用的重要途径,在有效克服CRC启动方面显示出潜在的诊断和治疗价值^[24]。除此之外,肠道微生物群及其代谢物与癌症的发展和进展有关,例如针对治疗干预措施与大麻治疗相结合的研究,其中大麻疗法与调节肠道微生物组的策略(例如益生菌、益生元或饮食干预)相结合有望增强大麻素的抗癌特性^[25]。

4.2 癌症抑制

另一方面,肠道菌群可以抑制肿瘤发展。它们通过产生短链脂肪酸、激活免疫系统或调节肠道环境来实现抗肿瘤作用。研究发现,一些益生菌可以刺激免疫细胞的活性,提高其识别和攻击肿瘤细胞的能力。免疫抑制肿瘤微环境(TME)表现出明显的异质性,是肿瘤进展的关键促进因素。免疫抑制TME的关键成分,如髓系抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞和调节性T细胞(Treg),可在肿瘤进展、转移和治疗耐药过程中减弱免疫反应。MDSC由多形核MDSC(PMN-MDSC)和单核细胞MDSC(M-MDSC)组成,它们通过产生高水平的精氨酸酶1(ARG1)、活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)来抑制T细胞增殖和活化,从而抑制对肿瘤进展和转移的免疫反应,从而促进肿瘤血管生成。巨噬细胞分为两种不同的极化状态:M1样巨噬细胞具有抗肿瘤活性,而M2样细胞具有促肿瘤和免疫抑制特性。它们表达ARG1,ARG1可处理和消耗L-精氨酸,这一过程对T细胞功能很重要。Treg可诱导免疫抑制表型并促进肿瘤进展^[26]。肠道微生物群在介导肠道中不同化合物的致癌作用方面起着至关重要的作用^[27-29]。Wynder团队对无菌大鼠和常规大鼠进行了对照实验,以研究肠道菌群对结肠对1,2-二甲基肼致癌作用的敏感性的影响。只有20%的无菌大鼠患上了结肠肿瘤,而93%的常规大鼠患上了多种结肠肿瘤。在自发性和化学诱导性结肠肿瘤发生小鼠的肠道中均观察到肠道微生物生态失调。例如,ApcMin/+小鼠是结肠肿瘤疾病的家族模型,由于腺瘤性结肠息肉(APC)肿瘤抑制基因的突变,该小鼠会自发患上肠道肿瘤^[30]。片仔癀(PZH)以剂量依赖性方式抑制了经氧化偶氮甲烷加葡聚糖硫酸钠治疗的小鼠和Apcmin/p小鼠的结肠直肠肿瘤发展。本文表明,PZH的化学预防作用涉及微生物依赖性和非依赖性机制。将经PZH治疗的小鼠的粪便微生物群移植到无菌小鼠中可部分重现PZH的化学预防作用。PZH成分人参皂苷-f2和人参皂苷-re抑制了结肠直肠癌细胞和原代类器官,PZH还抑制了经氧化偶氮甲烷加葡聚糖硫酸钠治疗的无菌小鼠的肿瘤形成^[31]。

4.3 总结

CouH的实验证明肠道菌群可以通过抑制基因突变或受其他药物影响间接抑制肿瘤生长,此外还

有许多抑制肿瘤发展的机制有待探索。

5 结论

肿瘤治疗中的广泛应用，肠道微生物群落的影响受到越来越广泛的关注。某些肠道细菌会增强免疫治疗的疗效，而另一些则可能会削弱其效果。例如，益生菌补充可增强免疫治疗的疗效，而某些肠道细菌的过度生长可能与免疫治疗耐药性有关。肠道菌群无疑在免疫治疗疗效的预测价值中起着举足轻重的作用，深入了解肠道菌群与免疫治疗的关系并将其转化为临床应用和指导是当前的研究重点。从肠道菌群与肿瘤的促进与抑制关系到肠道菌群影响肿瘤发展的机制，菌群的影响因素以及对全面深入的机制的探索仍是存在的挑战。肠道菌群需要基于现有的生物信息学技术进行分析，而肠道内菌株影响肿瘤发展的机制研究也进展缓慢，成为本研究的限速瓶颈。综上所述，通过肠道菌群序列数据的积累，可以建立高效、简明的肠道菌群序列数据库，探索肠道菌群与肿瘤的相关性，将肠道菌群对肿瘤的作用应用到慢性疾病的干预和治疗中，从而完成肠道菌群从科研到应用的转化。

参考文献

- [1] Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med*. 2022 Apr; 28(4):690-703.
- [2] Ramírez-Labrada AG, Isla D, Artal A, Arias M, Rezusta A, Pardo J, Gálvez EM. The Influence of Lung Microbiota on Lung Carcinogenesis, Immunity, and Immunotherapy. *Trends Cancer*. 2020 Feb; 6(2):86-97.
- [3] Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20(41):15163-76.
- [4] Leimbach A, Hacker J, Dobrindt U. *E. coli* as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 358: 3-32.
- [5] Pedrolli DB, Ribeiro NV, Squizzato PN, de Jesus VN, Cozetto DA; Team AQA Unesp at iGEM 2017. Engineering Microbial Living Therapeutics: The Synthetic Biology Toolbox. *Trends Biotechnol*. 2019 Jan; 37(1):100-115.
- [6] Wong SH, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, Xiao X, Kwong TNY, Tsoi H, Wu WKK, Zeng B, Chan FKL, Sung JJY, Wei H, Yu J. Gavage of Fecal Samples from Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice. *Gastroenterology*. 2017 Dec; 153(6):1621-1633.e6.
- [7] Si H, Yang Q, Hu H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora [J]. *Seminars in Cancer Biology*. 2020, 7013-10.
- [8] Alhina EA, Walton GE, Commane DM. The Role of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer Causation. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 24; 20(21):5295.
- [9] Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015 Jun; 28(1):42-66.
- [10] Hughes, R., Magee, E.A., Bingham, S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr. Issues Intest. Microbiol*. 2000, 1, 51-51. 1, 51-58.
- [11] Blachier, F., Mariotti, F., Huneau, J.F., Tome, D. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids*. 2007, 33, 547-562.
- [12] Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Kung JY, Tun HM, Wine E, Madsen KL, Zwaigenbaum L, Haqq AM. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioural symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review. *Autism Res*. 2021 Sep; 14(9):1820-1836.
- [13] Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, Cammarota G, Gasbarrini A. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder. Focus on gut microbiota. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun; 15(6):599-622.
- [14] D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr; 102(4):415-425.
- [15] Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of

- Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1-5.
- [16] Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2017 Sep; 22 Suppl 1.
- [17] Xusheng Z, Dou Y, Di W, 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.e8.
- [18] Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, Chen S, Lin X, Zhang G, Xiao H, Dong B. Gut Microbiota Interact with the Brain Through Systemic Chronic Inflammation. Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol*. 2022 Apr 7; 13:796288.
- [19] Chen X, Wei J, Zhang Y, Zhang Y, Zhang T. Crosstalk between gut microbiome and neuroinflammation in pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorder. *J Neurol Sci*. 2024 Jan 18; 457:122889.
- [20] Clay SL, Fonseca-Pereira D, Garrett WS. Colorectal cancer: the facts in the case of the microbiota. *J Clin Invest*. 2022 Feb 15; 132(4):e155101.
- [21] Chrysostomou D, Roberts LA, Marchesi JR, Kinross JM. Gut Microbiota Modulation of Efficacy and Toxicity of Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. *Gastroenterology*. 2023 Feb; 164(2):198-213.
- [22] Si H, Yang Q, Hu H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora [J]. *Seminars in Cancer Biology*. 2020, 7013-10.
- [23] Vargo D, Moskovitz M, Floch MH. Faecal bacterial flora in cancer of the colon. *gut*. 1980 Aug; 21(8):701-5.
- [24] Haoyan C, Tianying T, Shiyuan L, et al. Urea cycle activation triggered by host-microbiota maladaptation driving colorectal tumorigenesis [J]. *Cell metabolism*. 2023, 35(4).
- [25] Al-Khazaleh AK, Jaye K, Chang D, Münch GW, Bhuyan DJ. Buds and Bugs: A Fascinating Tale of Gut Microbiota and Cannabis in the Fight against Cancer. *Int J Mol. Sci*. 2024 Jan 10; 25(2):872.
- [26] Ningning L, Chengxiang Y, Luqi W, et al. The intratumor mycobiome promotes lung cancer progression via myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Cell*. 2023, 41(11):1927-1944.e9.
- [27] Reddy BS, Weisburger JH, Narisawa T, Wynder EL. Colon carcinogenesis in germ-free rats with 1,2-dimethylhydrazine and N-methyl-n'-nitro-Nnitrosoguanidine. *Cancer Res*. (1974) 34(9):2368-72.
- [28] Reddy BS, Narisawa T, Wright P, Vukusich D, Weisburger JH, Wynder EL. Colon carcinogenesis with azoxymethane and dimethylhydrazine in germfree rats. *Cancer Res*. (1975) 35(2):287-90.
- [29] Reddy BS, Narisawa T, Weisburger JH. Colon carcinogenesis in germ-free rats with intrarectal 1,2-dimethylhydrazine and subcutaneous azoxymethane. *Cancer Res*. (1976) 36(8):2874-6.
- [30] Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020 Nov 30; 11:615056.
- [31] Gou H, Su H, Liu D, Wong CC, Shang H, Fang Y, Zeng X, Chen H, Li Y, Huang Z, Fan M, Wei C, Wang X, Zhang X, Li X, and Yu J. Traditional Medicine Pien Tze Huang Suppresses Colorectal Tumorigenesis Through Restoring Gut Microbiota and Metabolites. *Gastroenterology*. 2023 Dec; 165(6):1404-1419.