

# 肠道菌群与胰腺癌发病机制及诊治的研究进展\*

伍嘉颖<sup>1</sup> 综述 张彦军<sup>2</sup> 审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730020; 2. 兰州大学第一医院东岗院区综合内科, 甘肃 兰州 730020)

**【摘要】** 胰腺癌(PAAD)是较为常见的消化道恶性肿瘤,其发病率和死亡率逐年升高,虽然经多年的研究及探索,但 PAAD 的预后并未得到明显改善。近年来,学者们研究了肠道菌群在 PAAD 发病过程中的变化及可能的作用机制,结果表明肠道菌群变化与胰腺疾病之间的关系具有重要的临床意义,肠道微生态将成为 PAAD 诊断和治疗的新方向,肠道菌群有望成为 PAAD 早期诊断的标志物,为 PAAD 的防治、干预和治疗提供科学的临床依据,这可能为生物标志物和靶向治疗开辟一条新途径。本文总结了肠道菌群与 PAAD 发病机制和诊治的最新研究进展,并分析该研究的发展趋势。

**【关键词】** 肠道菌群;胰腺癌;发病机制;诊断;治疗

**【中图分类号】** R735.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 07. 029

## Research progress of intestinal flora and pathogenesis, diagnosis and treatment of pancreatic cancer

WU Jiaying<sup>1</sup> reviewing ZHANG Yanjun<sup>2</sup> checking

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730020, China;

2. General Internal Medicine Department of Donggang Branch, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730020, China)

**【Abstract】** Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive tract, and its incidence and mortality are increasing year by year. Despite years of research and exploration, the prognosis of pancreatic cancer has not been significantly improved. In recent years, scholars have studied the changes and possible mechanisms of intestinal flora in the pathogenesis of pancreatic cancer, the results show that the relationship between the changes of intestinal flora and pancreatic disease has important clinical significance. Intestinal microecology will become a new direction for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer, and it is expected to be a marker for the early diagnosis of pancreatic cancer. It provides a scientific clinical basis for the prevention, intervention and treatment of pancreatic cancer. In recent years, scholars have studied the changes and possible mechanisms of intestinal flora in the pathogenesis of pancreatic cancer. The results show that the relationship between the changes of intestinal flora and pancreatic disease has important clinical significance. Intestinal microecology will become a new direction for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. It provides a scientific clinical basis for the prevention, intervention and treatment of pancreatic cancer, which may open up a new way for biomarkers and targeted therapy. The article summarizes the latest research progress of intestinal flora in the pathogenesis, diagnosis and treatment of pancreatic cancer, and analyzes the development trend of this research.

**【Key words】** Intestinal microbiota; Pancreatic carcinoma; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

**基金项目:** 甘肃省自然科学基金项目(20JR10RA692); 甘肃省青年科技基金计划项目(20JR5RA349); 兰州大学学生创新创业行动计划项目(20220060095); 兰州大学第一医院院内基金立项(ldyyyn2020-251)

**通讯作者:** 张彦军, E-mail: 13519670156@163.com

**引用本文:** 伍嘉颖, 张彦军. 肠道菌群与胰腺癌发病机制及诊治的研究进展 [J]. 西部医学, 2024, 36(7): 1088-1092. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 07. 029

胰腺癌(Pancreatic adenocarcinoma, PAAD)是致死率最高的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年升高<sup>[1-3]</sup>,经过多年的研究及探索,PAAD的预后并未得到明显改善。本文归纳了近年来肠道菌群在 PAAD 中的分布及对其发病机制影响的研究并作一概要,为 PAAD 的预防、干预和治疗提供科学的临床依据。并分析了该研究的发展趋势,肠道微生态将成为 PAAD 诊断和治疗的新方向。

## 1 PAAD 流行现状

PAAD 的恶性程度较高,发病率在全球范围内呈明显的上升趋势,且随着年龄的增加发病率也在增加<sup>[1]</sup>。2020 年中国国家癌症中心数据显示,新发 PAAD 患者大约有 12 万例,占所有新发癌症数量的 2.7%;PAAD 位列中国恶性肿瘤发病率的第 8 位,城市发病率高于农村;癌症死亡率列第 6 位,在男性患者中列第 6 位,在女性患者中列第 8 位。据 GLOBOCAN2020 数据库统计结果显示,PAAD 发病率在全球常见癌症中位列第 12 位,死亡率列第 7 位,在男、女性患者中均列第 7 位。Rahib 等<sup>[4]</sup>预计到 2030 年,PAAD 将成为美国癌症相关死亡的第二大原因。由于胰腺自身解剖位置及其肿瘤生长位置的特殊性,不进行深部取材难以确诊,且剖腹探查时难以和慢性胰腺炎(Chronic pancreatitis, CP)相鉴别,目前没有具体的症状和可靠的生物标志物,因此 PAAD 发现时常常已是晚期;另外机体对传统的治疗药物,如吉西他滨等有耐药性,导致 PAAD 的治疗效果欠佳<sup>[5]</sup>。PAAD 以早期较难发现、癌细胞转移迅速、治疗效果及预后极差的等发病特点而著名,其 5 年生存率仅 10%<sup>[6]</sup>,主要通过筛查高危群体进行干预及预防<sup>[7]</sup>。

## 2 肠道菌群

人类在日常生活中接触最多的病原微生物是细菌,人体细菌总数的 90% 分布在肠道里,成人肠道菌群总数约为  $3 \times 10^{13}$  个<sup>[8]</sup>,大约有 1 000 个菌种,总重量超过 1 kg。根据肠道环境的特点,成人肠道菌群中相比于兼性厌氧菌和需氧菌,最具优势的是严格厌氧菌<sup>[9]</sup>。大多数的细菌是对人体有益的,不仅能够帮助消化食物,还有利于肠道菌群稳定。肠道菌群在正常情况下与人体免疫系统保持着动态平衡,预防病原体入侵人体。当菌群正常比例受到破坏,使菌群处于失衡状态时,人体的健康就会出现一系列的问题,如胃炎、PAAD、肥胖症、2 型糖尿病等。

肠道菌群的厌氧菌有拟杆菌(*Bacteroides*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳酸杆菌、小梭菌等,约占肠道菌群的 90% 以上,而乳酸杆菌和双歧杆菌可与人体终生相随。双歧杆菌与乳杆菌都是人体常见的益生菌,可以在肠道内形成生物屏障、调节肠道菌群平衡、参与维生素的合成、增强免疫力等<sup>[10]</sup>。肠道菌群产生的  $\beta$ -葡萄糖苷酸酶、硝基还原酶等可使肠道内的前致癌物质转化为致癌物质<sup>[11]</sup>,而肠道益生菌可抑制致病菌的生长和这些酶的活性。还可以激活机体的固有免疫系统,提高吞噬细胞、自然杀伤细胞等固有免疫细胞的活性,进而提高机体的抗肿瘤免疫功能<sup>[12]</sup>。研究显示,高脂膳食会增加拟杆菌的数量,而低脂膳食可以增加双歧杆菌的丰度,同时降低人体空腹血糖(Fasting blood sugar, FBS)和总胆固醇(Total cholesterol, TC)的含量<sup>[13]</sup>。

肠道需氧菌有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌等,其中肠球菌、肠杆菌等致病菌可抑制乳酸菌(*Lactic acid bacteria*, LAB)等有益菌的繁殖,并产生有害物质如氨、硫化水素及粪臭素,不仅是恶臭肠道气体的来源,还会加速肠壁的老化和降低肠道免疫功能,产生致癌物<sup>[14]</sup>。

## 3 肠道菌群与 PAAD

大量研究<sup>[15-19]</sup>表明,PAAD 的危险因素多而复杂,年龄、家族史、糖尿病、肥胖、CP、吸烟、饮酒等都可以导致 PAAD 的发生和发展,但是目前 PAAD 的发病机制并未得到完全阐明。近年来,大量研究<sup>[20-25]</sup>发现肠道菌群失衡可通过多种机制诱发 PAAD 的发生。

3.1 肠道菌群及其组成成分介导的炎症驱动 2019 年 Sethi 等<sup>[20]</sup>指出 PAAD 可由炎症驱动,炎症可将具有致癌 KRAS 突变的小鼠早期肿瘤转化为癌变,加快肿瘤的侵袭。例如 G-菌的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)被 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)直接识别结合从而介导免疫应答。TLR-4 在 PAAD 的发展过程中发挥着重要的作用。LPS 可与模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR)家族成员胞膜型 TLR-4 特异性结合。LPS 和 TLR-4 的结合可以激活干扰素调控因子(Interferon regulatory factor, IRF)和 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导产生 I 型干扰素(Interferon  $\alpha/\beta$ , IFN- $\alpha/\beta$ )和白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)等促炎细胞因子。

3.2 肠道菌群介导的免疫系统调节 肠道菌群目前暂未发现直接作用于胰腺而诱导 PAAD 的发生,而是通过炎症和免疫反应间接干预<sup>[21]</sup>。对 T、B 淋巴细胞缺陷的 Rag 1 基因敲除小鼠进行皮下试验,肠道微生物组缺失的肿瘤抑制作用被消除<sup>[5]</sup>。因此抗生素的减瘤作用不是对癌细胞的脱靶细胞毒作用,而是需要适应性免疫的参与<sup>[20]</sup>。

IL 是由白细胞产生且在其间发挥调节作用(调节炎症反应)的细胞因子,包括 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha/\beta$  等促炎细胞因子和 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎细胞因子。其中 IL-6 是非常重要的促炎因子之一,对肿瘤的生长和转移有重要意义<sup>[22]</sup>。IL-6 通过激活 Janus 激酶-信号转导子及转录激活子(JAK/STAT-3)信号通路,通过酪氨酸磷酸化传递信号,诱导胰腺上皮内癌变,介导上皮细胞-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,导致肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[23]</sup>。同时 IL-6 能影响免疫系统、血液系统及内分泌系统的稳态,诱发恶性肿瘤,从而促进 PAAD 的发展<sup>[24]</sup>。另外,IL-1 $\beta$  通过激活内皮细胞产生 VEGF,为肿瘤血管生成和肿瘤进展提供炎症微环境<sup>[25]</sup>。

3.3 CP 与 PAAD 2021 年李晓东等<sup>[5]</sup>指出肠道菌群微生态的失衡及诱发的炎症可能会通过菌群转移至胰腺,从而诱发 PAAD。Zhou 等<sup>[26]</sup>研究发现,相比于健康对照组(HCs),CP 患者组在门水平上,革兰氏阴性( $G^-$ )菌变形菌门的丰度升高,而革兰氏阳性( $G^+$ )菌厚壁菌门和放线菌门的含量降低。在属水平上, $G^-$  菌志贺氏菌属的含量升高, $G^+$  菌粪杆菌属的丰度降低。例如饮酒会使肠道菌群的稳态失衡, $G^-$  菌繁殖过度,LPS 含量增加,诱发 PAAD<sup>[27]</sup>。而 CP 会导致胰腺的外分泌功能不全,从而加剧肠道菌群的失衡。Frost 等<sup>[28]</sup>发现胰腺的外分泌功能是影响肠道菌群的主要因素,外分泌功能不全会使肠道内 30 个属的细菌丰度改变。2010 年 Raimondi 等<sup>[29]</sup>研究指出:CP 患者患 PAAD 的风险是非 CP 患者的 20 倍,因此 CP 较易诱发 PAAD,是不可忽略的致病因素。

3.4 Hp 与 PAAD Hp 是生长在微氧、半闭合生物环境的革兰氏阴性螺旋杆菌,主要寄生于人体的胃幽门等部位,Hp 的感染可引发炎症和免疫反应,可致癌<sup>[30]</sup>。Hp 感染可以诱导慢

性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)癌变,胃黏膜萎缩变薄,导致胃的预防能力降低,从而更容易合并其他感染,加重炎症反应<sup>[31]</sup>。Lee 等<sup>[32]</sup>和 Xu 等<sup>[33]</sup>研究都发现 Hp 感染可能为 PAAD 的危险因素。同时, Xu 等<sup>[33]</sup>研究发现 Hp 的感染与 PAAD 的发生显著相关。综上所述, Hp 也是 PAAD 的致病因素之一。

**3.5 伽马变形菌与 PAAD** 伽马变形菌(*Gamma proteobacteria*)是肠细菌科(*Enterobacteriaceae*)中的一种  $G^-$  运动细菌。2017 年 Geller 等<sup>[34]</sup>对胰腺导管腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者样本利用实时定量 PCR 检测细菌 16S 核糖体 DNA,发现大部分 PDAC 样本中的细菌属于  $\gamma$  变形菌纲。同时发现伽马变形菌通过细菌酶胞苷脱氨酶(CDDL)的表达,将吉西他滨(2',2'-二氟脱氧胞苷, Gemcitabine, GEM)代谢为其无活性形式 2',2'-二氟脱氧尿苷,当细菌引入小鼠生长的肿瘤时,就会调节肿瘤对化疗药物吉西他滨的敏感性,从而使机体对吉西他滨产生耐药性,导致该药物对 PAAD 的治疗效果不佳。

**3.6 铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)与 PAAD** PA 又称绿脓杆菌,属假单胞菌,是一种需氧的  $G^-$  杆菌。2016 年 Gaida 等<sup>[35]</sup>研究发现, PA 通过激活 T2R38 诱导多药耐药蛋白 1,并参与胰腺肿瘤的侵袭和转移, PA 的群体感应分子 N-乙酰-十二烷基高丝氨酸(N-acetyl-dodecanoyl homoserine, AHL-12)是 T2R38 的配体。2021 年李晓东等<sup>[5]</sup>推测, PA 可通过 AHL-12 向多种细胞发出信号,且 AHL-12 可通过膜自由扩散。因此, PA 与 PAAD 有一定的相关性。

#### 4 诊断

PAAD 由于缺乏早期疾病的诊断,无法进行有效的治疗,导致预后不佳。目前 PAAD 的诊断主要通过影像学检查、病理学检查、抽血化验肿瘤标志物、基因检测等进行确诊。

**4.1 基于口腔/肠道菌群特征建立的 PAAD 诊断模型** 陈恬<sup>[8]</sup>通过对 PAAD 患者组(AF)和健康对照组(CF)的粪便样本中不同种属细菌交叉验证的方法,找出了 10 种对 PAAD 诊断模型贡献度较好的菌属,且这 10 种菌属构成的诊断标记集能够很好的辨别 PAAD 样本和健康样本,同时这也体现出该模型的局限性:不确定是否有对 CP 的区分能力。并指出唾液样本和粪便样本的诊断效能差异不明显,且唾液样本更容易获得、实验操作更简便。因此基于口腔/肠道菌群特征建立的 PAAD 诊断模型为 PAAD 的诊断提供了新的方向,很可能成为无创、便捷的 PAAD 诊断方法。

**4.2 其他** Mendez 等<sup>[36]</sup>认为肠道菌群失调和多胺代谢可作为 PAAD 早期检测的预测指标。PAAD 患者某些病原体 and 产生 LPS 类细菌增加,而益生菌和产生短链脂肪酸的细菌减少,可作为诊断 PAAD 的肿瘤标志物<sup>[37]</sup>。Capello 等<sup>[38]</sup>研究发现,在 CA19-9 中加入 TIMP1 和 LRG1 免疫分析能够明显提高早期 PAAD 的检出率。

#### 5 治疗

PAAD 由于恶性程度很高,发病不易发现,没有良好的诊断措施,生存时间短且预后较差,目前 PAAD 的治疗方法有手术治疗、放疗、化学治疗、靶向治疗、对症药物治疗等,并在不断

探索结合免疫治疗和分子等生物治疗的新方法。

**5.1 肠道菌群移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)的应用** FMT 也称粪便菌群移植, FMT 技术提取健康人的健康肠道菌群进行检测后培养成与患者相匹配的菌群,将培养好的健康菌群移植至患者的肠道中。FMT 技术可以重建肠道微生态,帮助人体形成新的免疫系统屏障。Riquelme 等<sup>[39]</sup>分别将 PAAD 长期生存(LTS)者与短期生存(STS)者、健康供体的肠道菌群移植到 PAAD 小鼠中,发现与其他两组比较,接受 LTS 供体粪菌的小鼠肿瘤生长速度显著下降。因此选择恰当的菌群进行移植可以诱导其抗肿瘤作用。FMT 常用于治疗艰难梭菌感染(CDI),在胰腺疾病中的应用较少见<sup>[40]</sup>。通过 FMT 恢复肠道稳态在慢性胰腺疾病治疗中已获得较好的疗效, FMT 可能会成为治疗慢性胰腺疾病的新选择<sup>[40]</sup>。因此需进一步加强 FMT 治疗在胰腺疾病方面的研究,为临床提供必要的理论依据。

**5.2 肠道菌群致敏树突状细胞抗 PAAD** 树突状细胞(Dendritic cell, DC)是机体内功能最强的专职抗原提呈细胞(Antigen presenting cells, APC),其作用为摄取、加工处理和递呈抗原,且成熟的 DC 还具有激活初始 T 细胞的作用,从而调控机体的免疫应答。Vétizou 等<sup>[41]</sup>发现杀伤性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated 4, CTLA-4)免疫检查点信号通路抑制剂的抗癌免疫治疗效果取决于肠道微生物群,如拟杆菌属,指出脆弱拟杆菌诱导小鼠淋巴结 T 细胞免疫应答并促进了肿瘤内 DC 的成熟,使得 CTLA-4 抑制剂的抗肿瘤治疗反应恢复。因此,肠道菌群对于调节机体抗肿瘤的免疫应答至关重要,很可能成为 PAAD 抗肿瘤的新方向。

**5.3 李斯特菌递送破伤风类毒素蛋白** Benson 等<sup>[42]</sup>使用通过基因工程改造的表达破伤风毒素的李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)去感染 PAAD 模型小鼠,李斯特菌会在肿瘤组织留存而被健康组织清除,从而激活 T 细胞杀伤肿瘤,诱导强烈的免疫反应,破伤风毒素激活之前因接种破伤风疫苗预先存在的破伤风特异性记忆 T 细胞,激活  $CD4^+$  T 细胞攻击并杀死癌细胞。再结合吉西他滨等化疗药物,能够快速清除 PAAD 细胞并将癌症转移减少 87%,并延长寿命。

**5.4 益生菌** Mores 等<sup>[43]</sup>研究指出,在急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)早期运用益生菌可促进谷胱甘肽合成、降低炎症反应及胰腺细胞损伤,从而改善胰腺炎患者的病情。临床最常用的益生菌有乳酸菌和双歧杆菌,乳酸菌可以调节肠道免疫功能;双歧杆菌可刺激免疫系统攻击肿瘤细胞、加强癌症免疫治疗疗效<sup>[44]</sup>。但目前益生菌的治疗上很多结果互相矛盾,有研究<sup>[45-46]</sup>发现益生菌的使用不仅没有降低感染的发生率,反而升高了死亡率。Oláh 等<sup>[47]</sup>研究表明,通过益生菌治疗的胰腺炎患者感染发生率明显降低,住院时间缩短,但病死率无明显差异。因此在益生菌治疗 PAAD 方面需要通过大量研究不断探索其疗效。

**5.5 其他** 有研究表明丁酸与肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[48]</sup>。丁酸是肠道细菌利用糖类发酵产生的一类短链脂肪酸,是重要的代谢产物。对肠道菌群干预可以调控丁酸水平,从而有效的治疗 PAAD<sup>[11]</sup>。还有防止肠道菌群过度生长的内

源性防御机制,如胃酸分泌、肠道运动、回盲瓣的完整性、肠道分泌中的免疫球蛋白以及胰腺和胆道分泌的抑菌特性<sup>[49]</sup>。2018 年 Sethi 等<sup>[20]</sup>研究发现,给小鼠口服抗生素后使肠道微生物消融会导致效应 T 细胞浸润胰腺肿瘤,降低肿瘤负荷,因此肠道细菌消融可以抑制 PAAD 的发展。另外,Mei 等<sup>[50]</sup>研究发现,抗生素的使用能逆转机体对 GEM 的耐药性。

## 6 小结及展望

目前,PAAD 还没有较为明确的发病机制,诊断和治疗方法也非常有限,同时死亡率和发病率仍在上升,不断加重社会经济负担。因此,如果能够找到肠道菌群和 PAAD 发病之间的相互关系,就可以对早期 PAAD 做出精确的诊断,并且可以提高术后生存率。肠道菌群对于 PAAD 的影响显而易见,因此未来有望通过粪便标本或生物学标志物进行 PAAD 的早期筛选。肠道微生态的调节可作为未来胰腺综合治疗的新方向,这可能为生物标志物和靶向治疗开辟一条新途径,二者的相互作用仍需要更多的临床试验和研究去探索,需要进一步研究以确认肠道菌群在胰腺疾病中的潜在作用,为 PAAD 的诊断和防治提供科学合理的临床依据。

## 【参考文献】

- [1] 杨欢,王晓坤,范金虎. 中国胰腺癌流行病学、危险因素及筛查现状[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(10): 909-915.
- [2] 冯佳毅,赵宇豪,王许安,等. 胰腺癌肿瘤标记物研究和应用进展[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(11): 1312-1315.
- [3] 贾雅茹,赵海平,王飞. 神经调节蛋白 1 在胰腺癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(11): 1578-1581.
- [4] RAHIB L, SMITH B D, AIZENBERG R, *et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [5] 李晓东,闫昕琪,刘丕旭. 人体微生物群和胰腺癌的相关性研究[J]. 中国科学(生命科学), 2021, 51(12): 1602-1610.
- [6] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [7] GARG S K, CHARI S T. Early detection of pancreatic cancer[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(5): 456-461.
- [8] 陈恬. 基于微生物组学的胰腺癌患者口腔及肠道菌群研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [9] 潘杰,刘来浩,牟建伟. 肠道菌群与人类健康研究进展[J]. 山东师范大学学报(自然科学版), 2021, 36(4): 337-365.
- [10] 涂希晨. 胰腺癌患者肠道微环境的研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2020.
- [11] 仓晓凤,万荣. 肠道微生态与胰腺疾病[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 160-162.
- [12] 陈俊飞,陈健豪,曹佩江. 益生菌补充剂与人体免疫调节功能[J]. 科技导报, 2023, 41(23): 14-19.
- [13] 梁玉慧,郑钜圣. 营养素、肠道菌群与健康[J]. 科学(上海), 2021, 73(4): 49-52.
- [14] 孙惠昕,贾海晗,王婉莹,等. 胰腺癌流行现状和影响因素的研究[J]. 医学信息, 2022, 35(11): 47-50.
- [15] 谢书海,孙早喜. 肠道菌群与胰腺癌诊疗及发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(9): 1071-1074.
- [16] THOMAS R M, JOBIN C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1): 53-64.
- [17] LIU C, ZHANG J, LI M, *et al.* Alterations and structural resilience of the gut microbiota under dietary fat perturbations[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 61: 91-100.
- [18] 王晓微,侯俊德,王志刚,等. 右美托咪定调控 miR-526b-3P/S100A4 表达影响胰腺癌细胞增殖及凋亡的机制研究[J]. 中国药师, 2020, 23(8): 1519-1524.
- [19] 黄秀权,岑兰英,王浩阳,等. 胰腺癌发病相关危险因素综述[J]. 中国医学创新, 2023, 20(36): 185-188.
- [20] SETHI V, VITIELLO G A, SAXENA D, *et al.* The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2097-2115.
- [21] THOMAS R M, GHARAIBEH R Z, GAUTHIER J, *et al.* Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(8): 1068-1078.
- [22] 赵思涵,郑健. 胰腺癌病因及发病机制研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(3): 253-263.
- [23] HUANG C, YANG G, JIANG T, *et al.* The effects and mechanisms of blockage of STAT3 signaling pathway on IL-6 inducing EMT in human pancreatic cancer cells in vitro[J]. *Neoplasma*, 2011, 58(5): 396-405.
- [24] 崔彦杰,宋金萍,徐辉. 白细胞介素-6 与核因子  $\kappa$ B 对胰腺癌的诊断价值及其与临床病理分期的关系研究[J]. 中国医药, 2024, 19(1): 69-73.
- [25] CARMY Y, DOTAN S, RIDER P, *et al.* The role of IL-1 $\beta$  in the early tumor cell-induced angiogenic response[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3500-3509.
- [26] ZHOU C H, MENG Y T, XU J J, *et al.* Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(1): 16-24.
- [27] 庞冰玉,姜雅菲,李颖,等. 肠道菌群与肠道外肿瘤关系的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(20): 3488-3491.
- [28] FROST F, KACOROWSKI T, RUHLEMANN M, *et al.* Impaired exocrine pancreatic function associate with changes in intestinal microbiota composition and diversity[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1010-1015.
- [29] RAIMONDI S, LOWENFELS A B, MORSELLI-LABATE A M, *et al.* Pancreatic cancer in chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early detection[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(3): 349-358.
- [30] 伏春明,杨辛. 805 例慢性胃炎患者 14C 和 13C 尿素呼气试验实验室检测方法的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(24): 3506-3507.
- [31] 顾淑玲. 幽门螺杆菌测试碳 14 尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染临床分析[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(14): 141-143.
- [32] LEE A A, WANG Q L, KIM J, *et al.* Helicobacter pylori Seropositivity, ABO Blood Type, and Pancreatic Cancer Risk from 5 Prospective Cohorts[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14(5): e00573.
- [33] XU W, ZHOU X, YIN M, *et al.* The relationship between He-

- licobacter pylori and pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(8): 2810-2822.
- [34] GELLER L T, 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.
- [35] GAIDA M M, MAYER C, DAPUNT U, *et al.* Expression of the bitter receptor T2R38 in pancreatic cancer: localization in lipid droplets and activation by a bacteria-derived quorum-sensing molecule[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12623-12632.
- [36] MENDEZ R, KESH K, ARORA N, *et al.* Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(5): 561-570.
- [37] PAN L L, LI B B, PAN X H, *et al.* Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7): 1027-1039.
- [38] CAPELLO M, BANTIS L E, SCELO G, *et al.* Sequential validation of blood-based protein biomarker candidates for early-stage pancreatic cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(4): djw266.
- [39] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L, *et al.* Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806. e12.
- [40] 孙莹莹, 陆颖影, 靖大道. 慢性胰腺炎和胰腺癌发生及发展中肠道微生态的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(4): 240-243.
- [41] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [42] BENSON C S, DINESH C, WILBER Q-T, *et al.* *Listeria* delivers tetanus toxoid protein to pancreatic tumors and induces cancer cell death in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(637): eabc1600.
- [43] MORES M G, FIKRY E M, EL-GENDY A O, *et al.* Probiotics mixture and taurine attenuate L-arginine-induced acute pancreatitis in rats; Impact on transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1)/IL-33/NF- $\kappa$ B signaling and apoptosis[J]. *Tissue Cell*, 2023, 85: 102234.
- [44] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, *et al.* Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [45] HOOIJMANS C R, DE VRIES R B, ROVERS M M, *et al.* The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48811.
- [46] MALIK A, AMJAD W, FAROOQ U, *et al.* Evaluation of the effect of probiotics on septic complications in patients with severe acute pancreatitis. A systematic review and meta-analysis[J]. *Prz Gastroenterol*, 2023, 18(3): 281-291.
- [47] OLÁH A, ROMICS L J R. Enteral nutrition in acute pancreatitis, a review of the current evidence[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16123-16131.
- [48] SUN J, CHEN S, ZANG D, *et al.* Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(4): 44.
- [49] PIMENTEL M, SAAD R J, LONG M D, *et al.* ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 165-178.
- [50] MEI Q X, HUANG C L, LUO S Z, *et al.* Characterization of the duodenal bacterial microbiota in patients with pancreatic head cancer vs. healthy controls[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(4): 438-445.

(收稿日期: 2023-02-19; 修回日期: 2024-05-11; 编辑: 刘灵敏)