

# 肝转移癌的“隐形推手”——瘤内菌

陆宏伟<sup>1</sup> 莫建涛<sup>1</sup> 陆雨暄<sup>2</sup> 郭全玉<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院普通外科, 陕西 西安 710004; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆外科, 北京 102218)

**【摘要】** 肝转移癌是指原发于其他器官的恶性肿瘤转移至肝脏形成的病灶, 与患者的生存结局显著相关。瘤内菌是定植于肿瘤组织内的微生物集合体, 其通过多种途径调控了疾病的进展。多项研究证实瘤内菌参与了肝转移癌的发生发展。本文对瘤内菌在肝转移癌的潜在作用及调控机制进行述评, 旨在为肝转移癌中的诊断及临床转化提供参考。

**【关键词】** 瘤内菌; 肝转移癌; 免疫微环境; 诊断; 临床转化

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 003

## The hidden driver of hepatic metastasis: intratumoral microbiota

LU Hongwei<sup>1</sup>, MO Jiantao<sup>1</sup>, LU Yuxuan<sup>2</sup>, GUO Quanyu<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710004, China;

2. Department of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China)

**【Abstract】** Hepatic metastatic cancer refers to lesions formed by the metastasis of malignant tumors originating from other organs to the liver, which is significantly associated with patient survival outcomes. Intratumoral microbiota represent microbial communities colonizing within tumor tissues, which regulate disease progression through multiple pathways. Multiple studies have confirmed that intratumoral microbiota are involved in the initiation and progression of hepatic metastatic cancer. This article reviews the potential roles and regulatory mechanisms of intratumoral microbiota in hepatic metastatic cancer, aiming to provide references for its diagnosis and clinical translation.

**【Key words】** Intratumoral microbiota; Hepatic metastatic cancer; Immune microenvironment; Diagnosis; Clinical translation

肝转移癌(转移性肝癌)是指原发于其他器官的恶性肿瘤转移至肝脏形成的病灶。消化道肿瘤(尤其是结直肠癌、胃癌)是最常见的原发来源, 肺癌、胰腺癌及乳腺癌的肝转移也属高发类型<sup>[1]</sup>。全球肿瘤发病率的持续攀升推动肝转移癌发生率同步上升。该病通常提示肿瘤进入进展期, 与患者生存结局显著相关<sup>[2]</sup>, 其防治对改善预后至关重要。然而, 转移性肝

癌原发灶广泛, 异质性强。历史上, 缺乏多学科团队(Multi-disciplinary team, MDT)支持和高质量循证证据导致单一学科难以制定系统诊疗方案, 造成治疗目标模糊、策略碎片化, 影响生存结局。近年来, 外科技革新、药物疗法突破及MDT模式推广, 使部分病例的治疗目标从单纯延长生存、改善生活质量, 转向通过提高根治率实现长期生存。

瘤内菌群(Intratumoral microbiota, ITM)指定植于肿瘤组织内的微生物集合体(如细菌、真菌)。最新研究证实, 肿瘤内细菌作为肿瘤微环境的关键组分广泛存在, 通过调节转移潜能及化疗敏感性影响肿瘤进程<sup>[3]</sup>。2020年, Straussman团队在《Science》发表的“肿瘤微生物图谱”研究[基于7类恶性肿瘤(乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、骨肿瘤、脑肿瘤)的1526例肿瘤及配对癌旁样本]首次证实所有受检癌种均存在细菌定植。其中乳腺癌菌群丰度与多样性最显著, 细菌主要定位于癌细胞胞质<sup>[4]</sup>。该团队进一

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(42477457); 西安市科技计划项目(23YXYJ0105)

**执行编委简介:** 陆宏伟, 医学博士, 肝胆外科博士后, 主任医师, 博士研究生导师, 西安交通大学第二附属医院普通外科副主任。主要从事肝胆胰肿瘤的的临床、教学和科研工作。担任中国医师协会肝癌专业委员会委员, 中国医师协会结直肠MDT专业委员会委员, 陕西省老年病学会肝胆胰肿瘤多学科诊疗专业委员会主任委员。承担国家及省部级课题7项, 发表学术论文40余篇, 参编专著3部。

**引用本文:** 陆宏伟, 莫建涛, 陆雨暄, 等. 肝转移癌的“隐形推手”——瘤内菌[J]. 西部医学, 2025, 37(9):1258-1261. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 003

步揭示,特定胰腺癌来源菌群可通过代谢性降解诱导肿瘤细胞对吉西他滨耐药,而抗生素干预可阻断此通路、恢复药物敏感性<sup>[5]</sup>。2021年,Kalaora等<sup>[6]</sup>研究证实,黑色素瘤内细菌可合成小肽,经肿瘤细胞表面HLA分子呈递激活宿主免疫应答,为免疫治疗提供新靶点。2022年,蔡尚团队在《Cell》发表突破性研究,首次在生理状态下证实定植于乳腺癌(Breast cancer, BC)组织的胞内菌是驱动转移的关键效应因子;抗生素清除瘤内菌群可显著抑制转移灶形成而不影响原位瘤生长<sup>[7]</sup>。综上,ITM作为广泛定植于各类肿瘤的微环境核心组分,通过调控转移播散、化疗敏感性及免疫应答深刻影响肿瘤进程。系统解析ITM在肿瘤演进与治疗响应中的功能机制,对拓展癌症认知和开发靶向策略具有双重价值。

尽管证据表明ITM对肿瘤转移具有调控作用,其在肝转移癌形成中的具体角色仍是机制盲区。肝脏作为转移“靶器官”具有独特性:①双重血供(门静脉/肝动脉)促进癌栓滞留。②Kupffer细胞主导的耐受性免疫应答。当前核心问题是ITM如何干预肝转移的“种子-土壤”互作;靶向ITM是否可成为抑制肝转移新范式。因此本文对ITM与肝转移癌的多维互作关系进行述评。

## 1 瘤内菌促进肝转移的关键机制

### 1.1 来源与定植途径

肝脏通过门静脉持续暴露于肠道菌群—约70%肝血供来自门静脉。肠上皮屏障损伤可导致活菌及细菌组分(如LPS)易位至肝脏,通过激活Kupffer细胞TLR4通路塑造免疫抑制微环境<sup>[8]</sup>。瘤内菌群与肠道微生物门水平组成显著一致(变形菌门、厚壁菌门、放线菌门及拟杆菌门主导),提示部分瘤内菌可能起源于肠道<sup>[4]</sup>。肠肝轴关联支持ITM在肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)中存在。肠屏障功能障碍导致菌群代谢产物(如LPS、DCA)肝脏易位,可能通过TLR4-NF- $\kappa$ B通路与FXR信号失调驱动HCC发生。Komiyama等<sup>[9]</sup>在HCC瘤内检出拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门。

肝脏双重血供提示HCC瘤内菌群也可能来源于肝动脉。Li等<sup>[10]</sup>宏基因组学研究表明HCC瘤内菌群可分为细菌亚型和病毒亚型,两者与不同预后及恶性特征(如肿瘤大小、血管侵袭)相关;细菌亚型为主的HCC组织中M2巨噬细胞浸润显著增加。这提示门静脉与肝动脉来源的瘤内菌群可能在HCC微环境中发挥不同作用。

循环肿瘤细胞(Circulating tumor cell, CTC)可作为“微生物载体”,通过胞内菌携带机制(类似特洛伊

木马效应)播散瘤内菌群至肝脏。证据提示肿瘤菌群主要调控转移进程。据此提出假说:胞内菌-肿瘤细胞迁移共生体可协同转移至远端器官并介导微环境重塑。核心依据:①菌群时空演变:早期肺转移灶菌群与原发肿瘤高度相似(Bray-Curtis指数 $>0.8$ )。②CTC携菌验证:免疫荧光双标记( $CK^+/16S\ rRNA^+$ )证实CTC携带活菌。③功能获得性实验:将胞内菌导入低转移性肿瘤细胞(如MCF-7)后,其循环存活率提高3.2倍,转移发生率显著增加( $P<0.01$ )<sup>[7]</sup>。

### 1.2 免疫微环境重塑

1.2.1 减少 $CD8^+$ T细胞浸润,削弱免疫监视 例如,惰性乳杆菌(*Lactobacillus iners*)作为宫颈癌治疗预后独立预测标志物,其分泌L-乳酸增强肿瘤细胞放疗抗性<sup>[11]</sup>。

1.2.2 诱导M2型巨噬细胞极化(抗炎表型:IL-10 $\uparrow$ 、TGF- $\beta$  $\uparrow$ ) 巨噬细胞功能受瘤内菌群调控。肺癌研究显示:瘤内菌群特征及循环微生物DNA(cmDNA)可构建复发预测模型(AUC=0.87);瘤内菌群产生的丁酸盐通过抑制HDAC激活EMT通路促进转移<sup>[12]</sup>。这对理解肺癌肝转移机制具有启示。

1.2.3 炎症反应失衡 瘤内细菌通过模式识别受体(如TLR、NLR)激活NF- $\kappa$ B/STAT3炎症信号轴,驱动慢性炎症 $\rightarrow$ DNA损伤 $\rightarrow$ 促转移基因表达<sup>[13-14]</sup>,重塑免疫抑制微生态促进肝转移。

1.3 代谢与基因调控 代谢重编程:瘤内菌通过短链脂肪酸等代谢物激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进EMT<sup>[15]</sup>。基因毒性:colibactin毒素(携带 $pks$ 基因大肠杆菌分泌)诱导独特DNA损伤模式(双链断裂、碱基缺失)。通过FimH/FmlH粘附素与上皮细胞结合造成DNA损伤促结直肠癌。阻断粘附素可显著降低肿瘤发生率<sup>[16]</sup>。

1.4 转移灶特异性 不同解剖位置肿瘤微生物群落组成存在差异。结直肠癌肝转移灶微生物组成与原发灶明显不同,反映对器官特异性微环境的适应性。肝转移灶富集特定菌属(如大肠杆菌、梭杆菌),形成“肝转移预测微生物标签”<sup>[17]</sup>。

## 2 临床证据与转化意义

2.1 诊断与预后价值 微生物组特征模型可用于疾病风险预测<sup>[18-19]</sup>。瘤内菌多样性/丰度与肝转移风险相关性待研究。

### 2.2 干预策略研究进展

2.2.1 靶向瘤内菌的联合疗法 靶向瘤内菌的联合疗法:全身抗生素缺乏靶向性,破坏菌群平衡并可能削弱免疫治疗及化疗效果。于森、孙晔团队等<sup>[20]</sup>通过靶向瘤内抗菌联合多模抗肿瘤治疗,成功激活抗肿瘤

免疫、恢复免疫监视,实现长效免疫反应及远端瘤体抑制,达到小鼠模型完全治愈(存活>700天)。

2.2.2 纳米抗菌剂 Au@Ag<sub>2</sub>Se-FA NPs 整合光热治疗(Photothermal therapy, PTT)、化学动力学治疗(Chemodynamic therapy, CDT)和化疗,清除瘤内菌并逆转免疫抑制。该制剂具有高生物相容性、高近红外光消光系数及光热转化效率。在近红外光下诱导局部高热杀伤肿瘤;原位生成的 Ag<sup>+</sup>通过类芬顿反应实现肿瘤特异性杀伤和强效抗菌<sup>[20]</sup>。

2.2.3 抗生素选择性清除 局部给药避免破坏肠道菌群。蔡尚团队发现清除乳腺癌细胞内细菌(如使用氨基青霉素+庆大霉素或多西环素)虽不影响原发瘤生长,却能显著降低肺转移发生率<sup>[7]</sup>。抑制原发瘤菌群增殖能否减弱肝转移需更多证据。

2.2.4 微生物群移植(Faecal microbiota transplantation, FMT) 调节肠道菌群可改善肝脏免疫微环境,增强 PD-1 抑制剂疗效<sup>[21]</sup>。FMT 联合抗 PD-(L)1 疗法可克服 PD-1 耐药性。一例转移性肝癌患者(纳武利尤单抗原发性耐药)二次 FMT 联合免疫治疗后肿瘤显著缩小(较基线缩小 47.7%),达部分缓解。

### 3 当前挑战与未来方向

3.1 技术瓶颈 瘤内菌低生物量:需高灵敏度技术(单细胞 RNA 测序、空间元转录组学)避免污染<sup>[22]</sup>。微生物 DNA/RNA 量相对于宿主 DNA/RNA 量极低(可能万分之几或更低),任何微量外源污染(来自样本采集、处理、试剂、实验室环境或测序过程)均可能被放大或掩盖真实信号。

#### 3.2 临床转化障碍

3.2.1 抗生素滥用风险 全身给药破坏益生菌,加速肿瘤耐药。(如癌细胞激活“备胎通路”逃逸靶向治疗<sup>[23]</sup>)。菌群紊乱引发慢性炎症抑制 T 细胞活性,动物实验显示抗生素处理加速肿瘤进展<sup>[24]</sup>。

3.2.2 需综合考量原发瘤类型、肝转移负荷、宿主免疫状态。肝脏作为免疫耐受器官<sup>[25]</sup>(如肝移植排斥反应相对弱),其转移灶的菌群调控需特殊策略。

#### 3.3 新兴方向

3.3.1 工程菌治疗 合成生物学技术改造细菌(如大肠杆菌 Nissle 1917、沙门氏菌)成为靶向肿瘤的“活体药物工厂”,局部递送药物提升疗效并降低毒性。刘陈立团队构建的合成菌株在多种肿瘤模型展现疗效<sup>[26-28]</sup>。

3.3.2 聚焦超声(Focused ultrasound surgery, FUS)

FUS 能以高空间分辨率深入组织,可视化并操纵工程化细菌(经改造表达功能性报告基因)。FUS 可触发温度驱动基因开关释放治疗性物质(如免疫检查

点抑制剂),或作为机械疗法与携带空化气泡的细菌协同破坏肿瘤<sup>[29-30]</sup>,对肝转移瘤治疗具潜在价值。

3.3.3 中西整合策略 中药复方(如桴积丹<sup>®</sup>灵芝牛肝菌丸)调节菌群-免疫轴协同靶向治疗肝转移瘤已进入临床试验,需科学评估其有效性和安全性。

### 4 结论

瘤内菌群是肝转移“土壤”的关键塑造者,通过多种机制(免疫重塑、代谢调控、基因毒性、促进定植)调控肝转移瘤发生。靶向干预瘤内菌群(如纳米抗菌剂、选择性抗生素、工程菌、FUS)展现出转化前景,有望突破晚期癌症治疗瓶颈。克服低生物量检测、避免抗生素滥用、实现个体化治疗是当前挑战。未来需跨学科合作(微生物组学、免疫学、材料科学)推动临床转化。

### 【参考文献】

- [1] LIU Z, SUO C, MAO X, *et al.* Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990-2017 [J]. *Cancer*, 2020, 126(10): 2267-2278.
- [2] SUN Y, WU P, ZHANG Z, *et al.* Integrated multi-omics profiling to dissect the spatiotemporal evolution of metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(1): 135-156, e17.
- [3] GOTO Y, IWATA S, MIYAHARA M, *et al.* Discovery of Intratumoral Oncolytic Bacteria Toward Targeted Anticancer Theranostics [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(20): e2301679.
- [4] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria [J]. *Science*, 2020, 368(6494): 973-980.
- [5] 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.
- [6] KALAORA S, NAGLER A, NEJMAN D, *et al.* Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma [J]. *Nature*, 2021, 592(7852): 138-143.
- [7] FU A, YAO B, DONG T, *et al.* Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer [J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1356-1372, e26.
- [8] DUAN Y, LLORENTE C, LANG S, *et al.* Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease [J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505-511.
- [9] KOMIYAMA S, YAMADA T, TAKEMURA N, *et al.* Profiling of tumour-associated microbiota in human hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10589.
- [10] LI S, XIA H, WANG Z, *et al.* Intratumoral microbial heterogeneity affected tumor immune microenvironment and determined clinical outcome of HBV-related HCC [J]. *Hepatology*, 2023, 78(4): 1079-1091.
- [11] COLBERT L E, EL ALAM M B, WANG R, *et al.* Tumor-res-

- ident *Lactobacillus iners* confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1945-1962, e11.
- [12] MA Y, CHEN H, LI H, *et al.* Intratumor microbiome-derived butyrate promotes lung cancer metastasis [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(4): 101488.
- [13] SLOWICKA K, PETTA I, BLANCKE G, *et al.* *Zeb2* drives invasive and microbiota-dependent colon carcinoma [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(6): 620-634.
- [14] WANG G, HE X, WANG Q. Intratumoral bacteria are an important “accomplice” in tumor development and metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(1): 188846.
- [15] WANG N, FANG J Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer [J]. *Trends Microbiol*, 2023, 31(2): 159-172.
- [16] PLEGUEZUELOS-MANZANO C, PUSCHHOF J, ROSENDAHL HUBER A, *et al.* Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) *E. coli* [J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 269-273.
- [17] BATTAGLIA T W, MIMPEN I L, TRAETS J J H, *et al.* A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer [J]. *Cell*, 2024, 187(9): 2324-2335, e19.
- [18] RAYGOZA GARAY J A, TURPIN W, LEE S H, *et al.* Gut Microbiome Composition Is Associated With Future Onset of Crohn’s Disease in Healthy First-Degree Relatives [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(3): 670-681.
- [19] TURPIN W, LEE S H, CROITORU K. Gut Microbiome Signature in Predisease Phase of Inflammatory Bowel Disease: Prediction to Pathogenesis to Prevention [J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(5): 902-913.
- [20] WANG Y, HAN Y, YANG C, *et al.* Long-term relapse-free survival enabled by integrating targeted antibacteria in antitumor treatment [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4194.
- [21] KIM Y, KIM G, KIM S, *et al.* Fecal microbiota transplantation improves anti-PD-1 inhibitor efficacy in unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1380-1393, e9.
- [22] GALEANO NINO J L, WU H, LACOURSE K D, *et al.* Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer [J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 810-817.
- [23] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [24] DÖRNER P J, ANANDAKUMAR H, RÖWEKAMP I, *et al.* Clinically used broad-spectrum antibiotics compromise inflammatory monocyte-dependent antibacterial defense in the lung [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2788.
- [25] PARLAR Y E, AYAR S N, CAGDAS D, *et al.* Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity [J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(1): 52-67.
- [26] CANALE F P, BASSO C, ANTONINI G, *et al.* Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 662-666.
- [27] ZHANG X, PANG G, SUN T, *et al.* A red light-controlled probiotic bio-system for in-situ gut-brain axis regulation [J]. *Biomaterials*, 2023, 294: 122005.
- [28] CHANG Z, GUO X, LI X, *et al.* Bacterial immunotherapy leveraging IL-10R hysteresis for both phagocytosis evasion and tumor immunity revitalization [J]. *Cell*, 2025, 188(7): 1842-1857, e20.
- [29] YANG Y, WANG Y, ZENG F, *et al.* Ultrasound-visible engineered bacteria for tumor chemo-immunotherapy [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101512.
- [30] ABEDI M H, YAO M S, MITTELSTEIN D R, *et al.* Ultrasound-controllable engineered bacteria for cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1585.

(收稿日期:2025-07-09;编辑:郭翠 张翰林)