

盆腔肿瘤中肠道菌群与放射性肠炎的相关性

闫骧龙, 玛依努尔·艾力*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心三科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月6日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月9日

摘要

盆腔放射治疗是盆腔恶性肿瘤的关键治疗手段, 通常包括盆腔原发肿瘤病灶和盆腔淋巴引流区。在放射治疗中正常肠道会不可避免地受到损伤, 这种现象临床上称为放射性肠炎(Radiation Enteritis), 肠道菌群在放射性肠炎发病中起关键作用, 在盆腔放疗后患者肠道微生物群的种类和分布发生了显著变化。但目前相关研究较少尚未就微生物群组成的变化得出一致的结果。本文旨在探讨与总结肠道菌群与放射性肠炎的现有相关机制, 回顾了目前的治疗选择, 了解放射性肠炎发病与肠道菌群的关系, 为检测肠道菌群的改变预测肿瘤患者放疗期间是否会出现放射性肠炎, 可能获得潜在治疗效益。

关键词

放射性肠炎, 肠道菌群, 盆腔肿瘤, 放射治疗

Correlation between Intestinal Flora and Radiation Enteritis in Pelvic Tumor

Xianglong Yan, Aili Mayinur*

Department of 3, Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 6th, 2023; accepted: Mar. 1st, 2023; published: Mar. 9th, 2023

Abstract

Pelvic radiation therapy is the key treatment for pelvic malignancies. It usually includes the primary pelvic tumor lesion and pelvic lymphatic drainage area. Normal bowel is inevitably compromised during radiation therapy, *i.e.* this phenomenon is clinically called radiation enteritis. Intestinal flora plays a key role in the pathogenesis of radiation enteritis. The species and distribution of intestinal flora have significantly changed in patients following pelvic radiotherapy. However, few

*通讯作者。

relevant studies have yet to reach consistent results regarding changes in flora composition. This paper aims to explore and summarize the existing mechanisms related to intestinal flora and radiation enteritis, review the current treatment options, and understand the relationship between the incidence of radiation enteritis and intestinal flora. In order to detect the changes in intestinal flora and predict whether radiation enteritis will occur in cancer patients during radiotherapy, potential therapeutic benefits may be obtained.

Keywords

Radiation Enteritis, Intestinal Flora, Pelvic Tumor, Radiotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着现代放射治疗技术的不断发展,超过 50%的癌症患者接受放疗治疗癌症[1]。但放射治疗相关并发症的发生率也逐渐增加,放射治疗可以提高癌症患者的生存率,放射治疗引起的氧化应激可产生活性氧化物(reactive oxygen species, ROS),对正常组织如胃肠粘膜造成广泛的 DNA 损伤[2]。据报道,放射治疗引起的肠炎是放射治疗中减少照射剂量的常见原因,从而暂停或终止放射治疗,这种减少会严重损害身体功能并影响癌症患者的生活质量及增加死亡率[3]。放射性肠炎的发病机制复杂,暂缺少有效、规范化的防治措施。在健康个体中,肠道菌群与人类保持稳定的共生关系,涉及营养、免疫和消化等几乎所有生理方面。稳定的肠道菌群对人类健康至关重要。随着最近新一代测序技术和生物信息学的进步,改变了微生物生态学研究的方式。它分析了完整的细菌基因组序列,现有研究表明,辐射导致肠道菌群的组成和多样性发生变化,主要表现在益生菌的定殖减少,病原菌在没有竞争对手的情况下繁殖,使肠上皮屏障功能减弱,肠道通透性增加,可能导致放射性肠炎的发生[4][5]。本文综述了盆腔肿瘤放疗对肠道菌群的影响以及肠道菌群在放射性肠炎中的作用的现有临床研究,并讨论了其对临床实践的潜在意义。

2. 放射性肠炎的发病机制

2.1. 放射治疗对肠上皮细胞的影响

盆腔照射长期以来一直被用作治愈性或姑息性疗法,并且已被证明成功地用于治疗各种类型的盆腔癌,包括宫颈癌、前列腺癌、子宫内膜癌、膀胱癌和直肠癌。在这些正常器官中,小肠是对辐射最敏感的器官之一,在辐射场中小肠不可避免地发生辐射损伤。高剂量放射治疗会导致肠绒毛萎缩、肠上皮损伤、细胞凋亡增加和炎症激增。此外,放射治疗还可能导致肠上皮屏障功能障碍,导致肠通透性增加出现腹泻及水电解质紊乱。这可能最终导致低血容量性休克,从而危及生命[6]。腹泻是最常见的 RE 相关症状,被称为放射性腹泻(Radiation-Induced Diarrhea, RID)。急性腹泻发生在盆腔放疗后超过 2~3 周,表现为稀水样便、腹痛和腹胀的频率增加。晚期损伤发生在放疗后数月甚至数年,其特征为间歇性腹泻、血便、消化不良、严重肠狭窄和溃疡[7]。放射性肠炎包括五个阶段,1) ROS 形成的初始阶段导致 DNA 损伤,2) 炎症和凋亡的初始损伤反应阶段,3) 信号放大阶段,其中炎症和凋亡发生更多,4) 溃疡形成阶段,促进细菌移位的上皮屏障中断,以及 5) 愈合阶段,放射治疗停止后细胞增殖[8]。虽然最近的研究

已经开始揭示放射性肠炎的发病机制, 但我们目前的知识远远不能为该病提供有效的预防或治疗。

2.2. 肠道菌群的新作用

肠道菌群是寄居在人体肠道内的正常微生物群落, 对宿主的生长发育、营养代谢及免疫稳态都有重要作用。肠道菌群间保持共生或拮抗关系, 可在肠道内形成一个动态平衡的生态系统, 维持肠道屏障稳态, 调控代谢、炎症和免疫[9]。有证据表明, 辐射引起的肠道损伤的病理生理学与肠道微生物群的失调相关。相关研究评估了结肠微生物群对 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠肠道炎症的作用, 发现主要在厌氧菌感染的大鼠中观察到粘膜损伤, 这表明结肠厌氧菌可能在肠道炎症中起作用[10]。随着 16SrRNA 测序技术的快速发展, 现已广泛应用于肠道菌群研究中, 目前相关研究都已证实放射性肠炎患者存在肠道菌群失调, 并表现为专性厌氧菌的减少和兼性厌氧菌如肠杆菌等的增加。ZHU 等[11]研究表明, 发生 RE 患者初始肠道菌群已存在菌群失衡, 且可进一步加重放疗辐射所致的肠道损伤, 提示 *Castellaniella* 可作为放射治疗前预测 RE 发生严重程度的标志物种。在种的水平上发现放疗第 3 周重症组较轻组及无症状组显著上调的物种 *Nitrospira japonica*, 提示 *Nitrospira japonica* 有可能作为评估严重程度及评估疗效的微生物指标。Wang 等[12]研究表明在放射性肠炎患者中发现肠道菌群失调, 表现为 α 多样性显著下降, β 多样性增加。丰富的变形杆菌属, γ 蛋白菌和粪球菌属增加了, 而拟杆菌 s 已减少。总之, 目前的研究表明, 放射性相关肠炎患者的肠道微生物群在组成和多样性方面发生了显著变化。在放射性肠炎中, 如变形杆菌属等条件致病菌的增多及拟杆菌等益生菌的减少, 而当益生菌减少时条件致病菌会繁殖并占据生态位, 反过来, 条件致病菌会进一步抑制益生菌生长, 促进内毒素释放, 从而加剧肠道炎症。因此, 恶性循环可能加剧放射性肠炎。

3. 肠道菌群失调所致放射性肠炎成因

3.1. 肠道菌群失调影响肠道屏障

在肠上皮屏障中紧密连接是最重要的细胞间连接, 决定肠上皮的通透性并维持肠屏障的生理功能[13]。闭塞带-1 (ZO-1)、闭塞素和克劳丁是三种最重要的紧密连接蛋白, 在维持细胞极性和肠上皮屏障中起着至关重要的作用[14]。研究发现紧密连接蛋白在修复肠上皮损伤中至关重要。而肠道菌群可靶向多种细胞内通路, 改变紧密连接蛋白的表达和分布, 从而调节肠屏障功能, 这对肠屏障的完整性很重要[15]。肠道益生菌通过增强粘液生成促进肠屏障功能, 增加紧密连接蛋白的表达及在上皮细胞之间形成细胞侧密封等方式保护肠道屏障功能[16] [17] [18] [19]。反之条件致病菌通过破坏黏液层及紧密连接蛋白的重排破坏肠道屏障。益生菌的定植减少, 病原菌在没有竞争者的情况下繁殖。肠道菌群动态平衡失衡会削弱肠道上皮屏障的完整性, 导致肠道通透性增加。

3.2. 炎症细胞因子的表达

炎症细胞因子一般分为促进炎症的因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α)和抑制炎症的因子(IL-4、IL-10、IL-1ra)。在放射性肠炎中, 两者之间的平衡被打破。在肠道中, NF-kB 平时处于不活化状态, IL-1 β and TNF-刺激 NF-kB 后, 引起一个级联反应, 启动更多细胞因子的转录, 形成一个炎症的正反馈回路, 研究表明 NF-kB 和 TNF- α 能够增加肌球蛋白轻链激酶的产生, 导致紧密连接蛋白的分解。肠道益生菌抑制炎症通过抑制 NF-kB 和 TNF- α 的激活。该信号通路在肠道微生物群平衡中起着重要作用, 有助于调节肠道内稳态, 维持肠道屏障功能, 促进受损组织的修复和再生[20]。Gerassy-Vainberg 等[21]的实验研究指出肠道菌群失调通过提高白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达而诱发炎症反应。因此这些研究表明, 肠道菌群失调可能损害并放大炎症细胞因子对放射后的有效肠屏障功能, 从而影响或加重放射性肠炎。

4. 肠道菌群在放射性肠炎中的治疗

4.1. 粪菌移植改善肠道菌群

粪菌移植(FMT)是一种通过分离健康人的肠道菌群并将其移植到患者肠道中来重建患者肠道菌群的治疗方法。Cui 等[22]人证实, FMT 治疗增加了肠道微生物群的相对丰度, 此外, FMT 改善的肠道菌群可以减少放射治疗引起的肠炎时的肠道渗漏, 放疗毒性, 增强肠道功能和上皮完整性。主要是通过影响宿主的 mRNA 和长的非编码 RNA (Long Non-coding RNA, lncRNA)表达谱、促进宿主肠道血管生成, 以及恢复受辐射小鼠的脾脏大小, 来强化辐射暴露小鼠的免疫系统而减轻辐射诱导的毒性, 防止放射性损伤诱导的死亡。刘亭[23]等系统阐述了同种异体粪菌移植治疗放射性肠炎的临床效果, 选择患者直系健康亲属的粪菌进行移植, 临床治疗效果优于一般药物。

4.2. 益生菌调节肠道菌群

最近的研究表明, 益生菌有助于增强宿主 T 细胞的数量和活性, 直接影响 T 细胞介导的免疫反应, 改善免疫功能。此外, 益生菌促进肠道微生物群的多样性, 增加肠道菌群的种类, 确保肠粘膜屏障的完整性, 避免细菌移位[24] [25]。研究表明益生菌通过抑制致病菌与肠道上皮细胞结合及抑制致病菌侵入肠道上皮细胞、促进肠道分泌型 IgA (secretory-IgA, sIgA)的分泌及促进肠上皮细胞 β 防御素的分泌等机制而发挥直接抗致病微生物作用[26]。并在维持肠黏膜完整性, 上调肠上皮细胞抗感染能力及抗氧化能力中均起到一定的作用。《肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)》[27]中指出, 推荐放疗期间可用地衣芽孢杆菌活菌胶囊、双歧三联活菌肠溶胶囊、酪酸梭菌活菌胶囊保留灌肠防治放射性肠炎。目前在临床治疗中也得到了广泛的应用。益生菌介导的肠道微生物群动态平衡也可以防止其他症状引起的放射性肠炎, 但还需要更多的研究来阐明观察结果。

5. 总结与展望

通过阐述肠道菌群和放射性肠炎两者间的关系, 肠道菌群可能是放射性肠炎的潜在生物标志物, 有助于指定个性化的放射治疗计划。但仍需要进一步研究肠道菌群在放射性肠炎中的作用及机制, 更加全面的分析肠道菌群, 以便制定可靠的预防策略, 为高效、精确地利用肠道菌群预防和治理肠道放射性损伤提供参考价值。

参考文献

- [1] Atun, R., Jaffray, D.A., Barton, M.B., *et al.* (2015) Expanding Global Access to Radiotherapy. *The Lancet Oncology*, **16**, 1153-1186. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00222-3)
- [2] Barton, M.B., Jacob, S., Shafiq, J., *et al.* (2014) Estimating the Demand for Radiotherapy from the Evidence: A Review of Changes from 2003 to 2012. *Radiotherapy and Oncology*, **112**, 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.024>
- [3] van Vliet, M.J., Harmsen, H.J.M., de Bont Eveline, S.J.M., *et al.* (2010) The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. *PLOS Pathogens*, **6**, e1000879. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000879>
- [4] Wang, L.N., Wang, X.H., Zhang, G.W., *et al.* (2021) The Impact of Pelvic Radiotherapy on the Gut Microbiome and Its Role in Radiation-Induced Diarrhoea: A Systematic Review. *Radiation Oncology*, **16**, 187. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01899-y>
- [5] Hauer-Jensen, M., Denham, J.W., Andreyev, H. and Jervoise, N. (2014) Radiation Enteropathy—Pathogenesis, Treatment and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 470-479. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.46>
- [6] Barnett, D.J., Parker, C.L., Blodgett, D.W., *et al.* (2006) Understanding Radiologic and Nuclear Terrorism as Public Health Threats: Preparedness and Response Perspectives. *Journal of Nuclear Medicine*, **47**, 1653-1661.

- [7] Klopp, A.H., Yeung, A.R., Deshmukh, S., *et al.* (2018) Patient-Reported Toxicity during Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2538-2544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4273>
- [8] Sonis, S.T. (2004) The Pathobiology of Mucositis. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 277-284. <https://doi.org/10.1038/nrc1318>
- [9] Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., *et al.* (2016) The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier. *Gut*, **65**, 330-339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
- [10] García-Lafuente, A., Antolín, M., Guarner, F., *et al.* (1997) Incrimination of Anaerobic Bacteria in the Induction of Experimental Colitis. *American Journal of Physiology*, **272**, G10-G15. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.272.1.G10>
- [11] 朱小月, 江柯炜, 陈海娇, 朱琳, 张婷, 刘鹏飞, 吴群英, 王坚, 殷华芳, 沈卫东. 盆腔恶性肿瘤患者放疗后肠道菌群变化与放射性肠炎的相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(3): 364-371.
- [12] Wang, Z.Q., Wang, Q.X., Wang, X., *et al.* (2019) Gut Microbial Dysbiosis Is Associated with Development and Progression of Radiation Enteritis during Pelvic Radiotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3747-3756. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14289>
- [13] Zihni, C., Mills, C., Matter, K., *et al.* (2016) Tight Junctions: From Simple Barriers to Multifunctional Molecular Gates. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **17**, 564-580. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.80>
- [14] Bazzoni, G., Martinez-Estrada, O.M., Orsenigo, F., *et al.* (2000) Interaction of Junctional Adhesion Molecule with the Tight Junction Components ZO-1, Cingulin, and Occludin. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 20520-20526. <https://doi.org/10.1074/jbc.M905251199>
- [15] Ulluwishewa, D., Anderson, R.C., McNabb, W.C., *et al.* (2011) Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components. *The Journal of Nutrition*, **141**, 769-776. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135657>
- [16] Le Poul, E., Loison, C., Struyf, S., *et al.* (2003) Functional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 25481-25489. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301403200>
- [17] Grander, C., Adolph, T.E., Wieser, V., *et al.* (2018) Akkermansia Muciniphila Recovery of Ethanol-Induced Depletion Ameliorates Alcoholic Liver Disease. *Gut*, **67**, 891-901. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313432>
- [18] Maslowski, K.M., Vieira, A.T., Ng, A., *et al.* (2009) Regulation of Inflammatory Responses by Gut Microbiota and Chemoattractant Receptor GPR43. *Nature*, **461**, 1282-1286. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
- [19] Karczewski, J., Troost, F.J., Konings, I., *et al.* (2010) Regulation of Human Epithelial Tight Junction Proteins by *Lactobacillus plantarum* in Vivo and Protective Effects on the Epithelial Barrier. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **298**, G851-G859. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00327.2009>
- [20] Stringer, A.M. (2013) Interaction between Host Cells and Microbes in Chemotherapy-Induced Mucositis. *Nutrients*, **5**, 1488-1499. <https://doi.org/10.3390/nu5051488>
- [21] Gerassy-Vainberg, S., Blatt, A., Danin-Poleg, Y., *et al.* (2018) Radiation Induces Proinflammatory Dysbiosis: Transmission of Inflammatory Susceptibility by Host Cytokine Induction. *Gut*, **67**, 97-107. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313789>
- [22] Cui, M., Xiao, H.W., Li, Y., *et al.* (2017) Faecal Microbiota Transplantation Protects against Radiation-Induced Toxicity. *EMBO Molecular Medicine*, **9**, 448-461. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606932>
- [23] 刘亭, 杨彬珖, 雷超, 李晓媚, 李超, 刘志华. 亲属供体粪菌移植缓解放射性肠炎病案报告[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(3): 445-447. <https://doi.org/10.16448/j.cjctcm.2018.0137>
- [24] Redman, M.G., Ward, E.J. and Phillips, R.S. (2014) The Efficacy and Safety of Probiotics in People with Cancer: A Systematic Review. *Annals of Oncology*, **25**, 1919-1929. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu106>
- [25] Reiff, C. and Kelly, D. (2010) Inflammatory Bowel Disease, Gut Bacteria and Probiotic Therapy. *International Journal of Medical Microbiology*, **300**, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.004>
- [26] 管远志. 肠道菌群及其生物学意义[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(11): 1095-1097.
- [27] 归崎峰, 杨云梅, 张发明. 肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019) [J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2019, 12(2): 73-79.