



专论与综述

肠道菌群与 microRNA 的交互在促结直肠癌中的作用

王爽 魏云巍*

哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 结直肠癌是西方国家最常见的癌症之一, 多数患者伴有肠道菌群的改变。有研究表明, 肠道菌群通过 microRNA 调节宿主基因的表达, 而宿主的 microRNA 同样调节菌群的生长和基因表达。因此, 本文概述了肠道菌群与宿主 microRNA 相互作用的具体机制, 以及这种交互作用在结直肠癌的发生、发展、治疗阶段的研究进展。为进一步深入研究肠道菌群与结直肠癌的关系提供理论基础。

关键词: 肠道菌群, microRNA, 结直肠癌

Gut microbiota-microRNA interaction in colorectal cancer: a review

WANG Shuang WEI Yunwei*

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Colorectal cancer is one of the most common cancers in the western world. Lots of studies suggest a link between gut microbiota dysbiosis and colorectal cancer. And scientists suppose that there is a delicate regulatory network between gut microbiota and the human body. Recently, microRNA has been showed as a crucial mediator of this network. A growing number of studies indicate that gut microbiota can influence the expression and function of human cells' microRNA. In turn, human cells derived microRNA can regulate the gut microbiota ecosystem. Therefore, this review summarizes the specific mechanism of the interaction between gut microbiota and host microRNA, especially focus on the studies related to the occurrence, development, and treatment of colorectal cancer. It can provide the newest insight in the relationship between gut microbiota and colorectal cancer.

Keywords: gut microbiota, microRNA, colorectal cancer

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是危及全球人类生命健康的恶性肿瘤^[1]。除已知的家族性腺瘤性息肉病等遗传性结直肠癌, 大部分是与环境因素相关的散发性结直肠癌^[2]。结肠肠腔内含有丰富的微生物群, 因此, 肠道菌群与结直肠癌之间的关系受到广泛的关注。大规模的粪便^[3-4]、黏膜^[5]

样本的宏基因组测序结果显示, 与健康人相比, 结直肠癌患者肠道菌群的多样性降低。动物模型的功能研究表明, 结直肠癌患者的菌群通过增加肠道的炎症反应、产生基因毒性物质破坏 DNA 和抑制免疫反应等机制促进小鼠肿瘤的发生^[6-7]。

microRNA 是一种基因表达的转录后调节因

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81970466)

***Corresponding author:** Tel: 86-451-85555622; E-mail: HYD_wangscn@163.com

Received: 15-12-2020; **Accepted:** 21-01-2021; **Published online:** 11-03-2021

基金项目: 国家自然科学基金(81970466)

***通信作者:** Tel: 0451-85555622; E-mail: HYD_wangscn@163.com

收稿日期: 2020-12-15; **接受日期:** 2021-01-21; **网络首发日期:** 2021-03-11

子, 在多种肿瘤细胞中异常表达; 通过与靶基因的 mRNA 3'非翻译区(3' UTR)结合, 调节肿瘤病理的各个方面, 如改变能量代谢、诱导血管生成和抵抗凋亡等^[8]。此外, 有研究表明, microRNA 能介导宿主与细菌病原体的相互作用, 既能参与宿主对感染的防御反应, 也能被细菌病原体利用, 破坏宿主关键防御功能而促进菌体的生存^[9]。因此, 基于肠道菌群与 microRNA 致癌作用的重叠部分以及细菌病原体调节宿主 microRNA 的研究, 肠道菌群与 microRNA 的交互作用在结直肠癌中也得到初步的探索。本文对肠道菌群与宿主 microRNA 相互作用的具体机制, 以及这种交互作用参与 CRC 的发生、发展、化疗耐药的相关研究进行综述。

1 肠道菌群与 microRNA 相互调控

与细菌病原体相比, 肠道菌群作为共生菌群, 也被证明与 microRNA 之间存在相互调控的关系。随着高通量测序及相应生物信息学技术的进步, 肠道菌群与 microRNA 之间的联系首先在生物信息学水平上被发现, 进而通过无菌动物、抗生素干预等菌群研究手段, 这种联系在实验室水平得到验证。

1.1 肠道菌群调控宿主 microRNA 表达

Dalmaso 等研究发现, 将无特殊病原体(Specific Pathogen-Free, SPF)小鼠粪移植给无菌(Germ-Free, GF)小鼠后, GF 小鼠肠道 microRNA 表达谱发生变化; 通过数据库预测得到这些差异表达 microRNA 的潜在靶基因与 DNA 芯片检测到的差异基因存在一定程度的吻合^[10]。进一步体外实验证实了下调的 mmu-miR-665 能促使靶基因 *abcc3* 表达上调, 研究提示 microRNA 可能作为中间媒介介导肠道菌群对宿主基因表达的调节^[10]。Nakata 等比较了 SPF 小鼠与 GF 小鼠肠上皮细胞中的 microRNA 水平, 证实了肠道菌群可以诱导 mmu-miR-21-5p 的表达; mmu-miR-21-5p 通过下调基因 *arf4* 的表达使肠上皮通透性增加^[11]。肠道菌群还影响肠外组织, 如主动脉和海马体内

microRNA 的表达^[12-13]。利用广谱抗生素清除肠道菌群后, 高脂饮食小鼠主动脉中 miR-204 表达降低, 血管内皮的舒张障碍改善^[12]。类似地, GF 小鼠海马体区的 miR-294-5p 表达较 SPF 小鼠增加; miR-294-5p 能调节犬尿氨酸(Kynurenine)通路相关酶的表达, 与海马体的发育和生理功能密切相关^[13]。

Virtue 等研究表明, 肠道菌群是白色脂肪组织中 miR-181 家族的上游调控因子^[14]。miR-181 家族的高表达是导致胰岛素抵抗和脂肪炎症的重要原因; 通过比较高脂饮食的 GF 小鼠与 SPF 小鼠的附睾白色脂肪组织中 miR-181 家族的表达差异, 证实了只有在肠道菌群存在的情况下, miR-181 家族的表达才显著增加^[14]。机制研究发现, 存在于肥胖小鼠体内的菌群缺乏代谢色氨酸的酶, 从而降低了外周循环中吲哚及其衍生物的水平; 吲哚及其衍生物作为 miR-181 家族的负性调控因子, 最终导致 miR-181 家族表达升高; 外源补充吲哚能明显抑制小鼠白色脂肪组织中 miR-181 的表达, 改善肥胖状态^[14]。

作为宿主 microRNA 的上游, 肠道菌群是通过何种机制调控 microRNA 的表达仍不完全清楚。肠道菌群是通过作用于宿主细胞表面的模式识别受体(Pattern Recognition Receptor, PLR)直接调节 microRNA 表达, 还是通过肠道内小分子代谢产物间接调节宿主 microRNA 表达, 还有待深入研究。

1.2 宿主 microRNA 调控肠道菌群的定殖与基因表达

Liu 等研究发现在小鼠和人类的粪便中存在 17 个相同的 microRNA, 这些 microRNA 来源于肠上皮细胞和 Hopx 阳性的细胞(如杯状细胞和潘式细胞)^[15]。为了探究宿主来源的 microRNA 是否会影响肠道菌群, 研究人员利用肠上皮细胞特异性缺陷 Dicer 酶的转基因小鼠(Dicer 酶是一种存在于细胞质中, 将 pre-microRNA 切割成成熟 microRNA 所必需的酶)与野生对照组小鼠的粪便进行 16S rRNA 基因测序, 发现两者粪便细菌的种类和丰度

都存在统计学差异;将 Dicer 酶缺陷小鼠和野生对照组小鼠的粪便 microRNA 提取出来,以灌胃的方式移植给 Dicer 酶缺陷的小鼠后,发现移植野生小鼠 microRNA 的小鼠的肠道菌群得到恢复,并且菌群的种类和丰度趋近于野生小鼠^[15]。该研究充分证明宿主的 microRNA 可以调节肠道菌群的定殖^[15]。为明确宿主 microRNA 调控细菌的机制,体外进行细菌与 microRNA 的共培养发现,miR-515-5p 和 miR-1226-5p 分别促进了具核梭杆菌与大肠杆菌的生长;共聚焦显微镜和细菌转录水平测定结果显示,这些 microRNA 能进入细菌的内部,定位于细菌的核酸处,改变细菌基因的转录;此外,由 miRBase 数据库预测结果得知,miR-515-5p 和 miR-1226-5p 分别能与具核梭杆菌 16S rRNA 基因、大肠杆菌 *RNaseP* 基因的核酸序列靶向结合,从而可能在 DNA 水平上影响基因表达或者直接影响 RNA^[15]。

宿主的 microRNA 进入细菌,实现了真核细胞与原核细胞之间的信息传递。这种跨物种的交流也体现在植物类饮食对肠道菌群的调节中^[16]。植物类饮食中含有丰富的 microRNA;不同植物衍生的类外泌体样纳米颗粒(Exosome-Like Nanoparticles, ELNs)中 microRNA 和脂质的组成不同;生姜来源的类外泌体颗粒(Ginger ELNs, GELNs)富含磷脂酸(Phosphatidic Acid, PA),可以优先被鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)摄取,这种纳米颗粒进入细菌后与细菌的 mRNA 结合;纳米颗粒中不同 microRNA 靶向鼠李糖乳杆菌中不同的基因,既能促进鼠李糖乳杆菌的生长,又能刺激鼠李糖乳杆菌产生吡嗪-3-甲醛,从而激活芳香烃受体通路增强肠道屏障,改善小鼠的结肠炎症状^[16]。葡萄柚来源的 ELNs 对鼠李糖乳杆菌的作用甚微,却促进了瘤胃球菌的生长^[16]。不同饮食对肠道菌群的这种选择特异性,或许与纳米颗粒中的脂质有关。这一研究说明了植物类饮食中 microRNA 具有生物活性和生物可利用性,揭示了饮食中 microRNA 对肠道菌群的调节机制。

虽然宿主或植物食物中的 microRNA 可能具有调节菌群、影响细菌基因表达的功能。但是外源性 microRNA 如何进入细菌,并且对细菌核酸发挥作用是通过哪些机制,目前仍需深入研究。在细菌中也有与 microRNA 长度类似的小 RNA (Small RNA)^[17],这种小 RNA 是否在 microRNA 与菌群的相互作用之间发挥作用尚不清楚。

2 结直肠癌中的肠道菌群和 microRNA 相互调控

肠道菌群失调贯穿结直肠癌的发生发展、浸润转移和治疗等各个阶段^[18]。因此,菌群与肿瘤细胞之间需要一个精密复杂的调控网络。随着菌群机制研究的深入,越来越多的研究指出, microRNA 可能在菌群与肿瘤细胞之间起桥梁作用。

2.1 肠道菌群调控 microRNA 参与结直肠癌发生

目前已知的肠道致瘤细菌包括具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*)和产毒性大肠杆菌(*pks⁺ Escherichia coli*)^[19]。

具核梭杆菌是原本存在于口腔中的厌氧菌,与牙周炎和牙龈感染有关,通常不存在于胃肠道中^[20]。高通量测序发现具核梭杆菌在结直肠癌患者的粪便中富集^[21]。具核梭杆菌能通过黏附素 FadA、Fap2 与肿瘤细胞和免疫细胞结合,促进肿瘤生长,抵抗化疗^[19]。Yang 等发现具核梭杆菌感染肿瘤细胞后,通过激活 TLR4-MyD88 通路增加 miR-21 表达;高表达的 miR-21 特异性靶向 *RASAI* 基因,使其蛋白表达水平降低,失去对 MAPK 通路的抑制作用,通路的过度激活促进细胞增殖和肿瘤形成;使用 miR-21 抑制剂或敲除 miR-21 的转基因小鼠后,具核梭杆菌的致瘤作用消失^[22]。因此可以推测 miR-21 在具核梭杆菌致瘤过程中有潜在的关键作用。

产肠毒素脆弱拟杆菌通过促进炎症加速肿瘤

的发生,是一种已知的肠道致癌菌^[23]。Bao 等利用共培养体系发现了受产肠毒素脆弱拟杆菌调控的一种新的长链非编码 RNA——lnc-BFAL1;高表达的 BFAL1 激活 RHEB/mTOR 通路促进产肠毒素脆弱拟杆菌的致癌作用^[24]。进一步研究发现,BFAL1 并不直接对 *RHEB* 的启动子活性产生影响,而是通过下调 miR-155-5p、miR-200a-3p 来增强 *RHEB* 的表达^[24]。这是首次在菌群的致病机制中提到内源竞争性 RNA 的研究。

大肠杆菌是存在于肠道内的革兰氏阴性厌氧菌,正常情况下无致病性。然而,某些菌株(如含有聚酮合酶 *pks* 基因岛的大肠杆菌, *pks*⁺ *E. coli*)具有促进肠道炎症和产生毒素的能力,在宿主免疫低下时,可以在胃肠道内定殖并诱发疾病^[19]。Wong 等利用 AOM/IL10^{-/-}小鼠结肠炎模型,证实 *pks*⁺ *E. coli* 是肠道致癌细菌^[25]。Dalmasso 等研究表明, *pks*⁺ *E. coli* 产生的基因毒素 Colibactin 能通过破坏 DNA 的双链,激活 c-Myc 通路,导致下游 miR-20a-5p 表达升高^[26]。miR-20a-5p 靶向抑制的基因 *SENP1* 是 *p53* 类泛素化修饰(Small Ubiquitin-Like Modifier, Sumo)的关键负调控因子,因此下游失去抑制作用的 Sumo-p53 在细胞内大量累积导致细胞衰老;衰老细胞分泌的肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)促进邻近细胞的增殖可导致肿瘤形成^[26]。这一结果说明 *pks*⁺ *E. coli* 的致癌作用部分是由 microRNA 介导的。

2.2 肠道菌群与 microRNA 互作促结直肠癌侵袭-转移

随着肿瘤组织不断浸润扩散,核心肠道菌群的种类与丰度不断变化^[27]。肿瘤细胞如何驱动菌群的阶段性变化尚不清楚。Yuan 等基于生物信息的分析表明,在肿瘤组织中差异性表达的 microRNA 与菌群变化有密切联系^[28]。由于差异表达的 microRNA 可能调节细胞内糖链的产生,而糖链的产生对于微生物向肿瘤的募集非常重要。因此,肿瘤细胞可能通过改变自身 microRNA 的表达,对周围的微生物群进行调节,导致菌群结构

的改变^[28]。

肿瘤转移是癌症患者死亡的主要原因,70%以上结直肠癌患者的转移靶器官为肝脏。Bullman 等研究发现,晚期结直肠癌患者的组织样本中,具核梭杆菌及其他某些菌群(如拟杆菌属、月形单胞菌属、普氏菌属等)随肿瘤一起转移到肝脏;使用甲硝唑处理移植瘤小鼠模型后,明显减少了具核梭杆菌的负载、肿瘤的增长及转移^[29]。这说明,某些肠道菌群(如具核梭杆菌)对结直肠癌的转移有促进作用。最近,也有基于细胞系和小鼠模型的研究阐释了具核梭杆菌促进肿瘤细胞侵袭、迁移的可能机制^[30-32]。Zhu 等利用粪菌移植小鼠模型研究发现,肠道菌群以 IL-11 依赖的方式抑制 mmu-circ-000730 的表达,下游失去 mmu-circ-000730 抑制的 mmu-miR-466i-3p、mmu-miR-466f-3p 能降低多个参与上皮间质转化和肿瘤干细胞干性的基因表达,进而抑制肿瘤转移;使用广谱抗生素清除肠道菌群后,能增强肿瘤的转移^[33]。基于单个菌株(如具核梭杆菌)及肠道菌群整体对结直肠癌转移的不同作用结果,进一步阐明各自确切的分子机制会对今后靶向治疗提供理论基础。

目前的多数研究集中于探讨肠道菌群与原位结直肠癌之间的关系。然而在肝转移灶中,同样发现了大量异常表达的 microRNA。这些 microRNA 与肠道菌群的相互作用在肝转移灶形成中的机制尚未见报道。通过比较原位结直肠癌样本和配对的肝脏转移灶样本的基因表达谱发现,肝转移灶处的结直肠癌细胞失去了原有的结肠特异性基因表达特征,而获得了新的肝脏特异性基因表达^[34]。因此,在肝转移灶处,肠道菌群与宿主 microRNA 之间的交流可能不同于原位癌处。

2.3 肠道菌群通过 microRNA 诱导结直肠癌化疗耐药

肠道菌群可以调节化疗药物的疗效^[35]。多项研究表明,在缺乏肠道菌群的条件下,化疗药物的治疗效果降低。补充某些益生菌可以在一定程度上恢复其抗癌作用^[36]。但是,某些存在于在肿

瘤组织中的有害菌群能促进化疗耐药。Yu 等发现具核梭杆菌在化疗后复发的结直肠癌患者中显著富集; 具核梭杆菌通过 TLR4 和 MyD88 发挥作用, 诱导 miR-4802 和 miR-18a* 选择性丢失, 失去靶向调控的 *Ulk1* 和 *Atg7* 表达增多, 激活自噬, 促进癌细胞对 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、卡培他滨耐药, 降低结直肠癌患者的生存率^[37]。因此, 具核梭杆菌至少经过部分 microRNA 途径来调节化疗耐药。

3 小结

关于肠道菌群与 microRNA 相互作用的研究目前还处于起步阶段, 但可以肯定的是这种相互作用影响了结直肠癌发生的过程和治疗的效果。深入的机制研究, 不仅能拓展肠道菌群的调控策略, 还能实现结直肠癌患者的精准化治疗, 具有广阔的研究前景及应用价值。与抗生素相比, 利用 microRNA 调控肠道菌群更有针对性, 能够减少对生态位上正常共生菌群的破坏。与粪菌移植相比, 粪便中 microRNA 的提取和移植, 既能降低粪菌移植的治疗不耐受性和疗效不确定性, 又能实现调控菌群的目的。在结直肠癌中, 肠道菌群调节宿主 microRNA, 是菌群致病机制的又一细化。在众多差异表达的 microRNA 中找到受肠道菌群信号调控的特定分子, 将治疗的靶点从调控菌群转变为调控微生物源性 microRNA, 将明显提高靶向治疗的效率。

REFERENCES

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(12): 713-732
- [3] Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, Fleck JS, Voigt AY, Palleja A, Ponnudurai R, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer[J]. Nature Medicine, 2019, 25(4): 679-689
- [4] Jin Y, Liu Y, Zhao L, Zhao FY, Feng J, Li SD, Chen HN, Sun JY, Zhu BQ, Geng R, et al. Gut microbiota in patients after surgical treatment for colorectal cancer[J]. Environmental Microbiology, 2019, 21(2): 772-783
- [5] Flemer B, Lynch DB, Brown JMR, Jeffery IB, Ryan FJ, Claesson MJ, O'Riordain M, Shanahan F, O'Toole PW. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer[J]. Gut, 2017, 66(4): 633-643
- [6] Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The intestinal microbiota in colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 954-964
- [7] Wong SH, Zhao LY, Zhang X, Nakatsu G, Han JQ, Xu WQ, Xiao X, Kwong TNY, Tsoi H, Wu WKK, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice[J]. Gastroenterology, 2017, 153(6): 1621-1633.e6
- [8] Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2021, 21(1): 22-36
- [9] Aguilar C, Mano M, Eulalio A. MicroRNAs at the host-bacteria interface: host defense or bacterial offense[J]. Trends in Microbiology, 2019, 27(3): 206-218
- [10] Dalmaso G, Nguyen HTT, Yan YT, Laroui H, Charania MA, Ayyadurai S, Sitaraman SV, Merlin D. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19293
- [11] Nakata K, Sugi Y, Narabayashi H, Kobayakawa T, Nakanishi Y, Tsuda M, Hosono A, Kaminogawa S, Hanazawa S, Takahashi K. Commensal microbiota-induced microRNA modulates intestinal epithelial permeability through the small GTPase ARF4[J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(37): 15426-15433
- [12] Vikram A, Kim YR, Kumar S, Li QX, Kassan M, Jacobs JS, Irani K. Vascular microRNA-204 is remotely governed by the microbiome and impairs endothelium-dependent vasorelaxation by downregulating Sirtuin1[J]. Nature Communications, 2016, 7: 12565
- [13] Moloney GM, O'Leary OF, Salvo-Romero E, Desbonnet L, Shanahan F, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. Microbial regulation of hippocampal miRNA expression: implications for transcription of kynurenine pathway enzymes[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 334: 50-54
- [14] Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, Jimenez MT, Mowel WK, Kotzin JJ, Joannas L, Basavappa MG, Spencer SP, Clark ML, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. Science Translational Medicine, 2019, 11(496): eaav1892
- [15] Liu SR, Da Cunha AP, Rezende RM, Cialic R, Wei ZY, Bry L, Comstock LE, Gandhi R, Weiner HL. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA[J]. Cell Host & Microbe, 2016, 19(1): 32-43
- [16] Teng Y, Ren Y, Sayed M, Hu X, Lei C, Kumar A, Hutchins E, Mu JY, Deng ZB, Luo C, et al. Plant-derived exosomal

- microRNAs shape the gut microbiota[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(5): 637-652.e8
- [17] Wagner EGH, Romby P. Small RNAs in bacteria and archaea: who they are, what they do, and how they do it[J]. *Advances in Genetics*, 2015, 90: 133-208
- [18] Feng Q, Liang SS, Jia HJ, Stadlmayr A, Tang LQ, Lan Z, Zhang DY, Xia HH, Xu XY, Jie ZY, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6528
- [19] Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer[J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1133-1135
- [20] Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum*: symbiont, opportunist and oncobacterium[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(3): 156-166
- [21] Li YY, Ge QX, Cao J, Zhou YJ, Du YL, Shen B, Wan YJY, Nie YQ. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(11): 3227-3233
- [22] Yang YZ, Weng WH, Peng JJ, Hong LM, Yang L, Toiyama Y, Gao RY, Liu MF, Yin MM, Pan C, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 851-866.e24
- [23] Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, Dejea CM, Fathi P, Chen J, Finard BB, et al. *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro-carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(2): 203-214.e5
- [24] Bao YJ, Tang JY, Qian Y, Sun TT, Chen HM, Chen ZF, Sun DF, Zhong M, Chen HY, Hong J, et al. Long noncoding RNA BFAL1 mediates enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-related carcinogenesis in colorectal cancer via the RHEB/mTOR pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10: 675
- [25] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(11): 690-704
- [26] Dalmaso G, Cougnoux A, Delmas J, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(5): 675-680
- [27] Nakatsu G, Li XC, Zhou HK, Sheng JQ, Wong SH, Wu WKK, Ng SC, Tsoi H, Dong YJ, Zhang N, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8727
- [28] Yuan C, Burns MB, Subramanian S, Blekhman R. Interaction between host microRNAs and the gut microbiota in colorectal cancer[J]. *mSystems*, 2018, 3(3): e00205-17
- [29] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang XY, Cai D, Neuberger D, Huang K, Guevara F, Nelson T, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1443-1448
- [30] Chen SJ, Su TT, Zhang Y, Lee A, He JM, Ge QW, Wang L, Si JM, Zhuo W, Wang LJ. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis by modulating KRT7-AS/KRT7[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 511-525
- [31] Chen YY, Chen Y, Zhang JX, Cao P, Su WH, Deng YC, Zhan N, Fu XS, Huang Y, Dong WG. *Fusobacterium nucleatum* promotes metastasis in colorectal cancer by activating autophagy signaling via the upregulation of CARD3 expression[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1): 323-339
- [32] Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, Han RP, Raab WJ, Sahoo D, Dalerba P, Wang TC, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1[J]. *EMBO Reports*, 2019, 20(4): e47638
- [33] Zhu ZX, Huang JG, Li X, Xing J, Chen Q, Liu RL, Hua F, Qiu ZM, Song YL, Bai CX, et al. Gut microbiota regulate tumor metastasis via circRNA/miRNA networks[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1788891
- [34] Teng SS, Li YE, Yang M, Qi R, Huang YM, Wang QY, Zhang YM, Chen SW, Li SS, Lin KQ, et al. Tissue-specific transcription reprogramming promotes liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Cell Research*, 2020, 30(1): 34-49
- [35] Cheng WY, Wu CY, Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe?[J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1867-1876
- [36] Panebianco C, Andriulli A, Paziienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 92
- [37] Yu T, Guo FF, Yu YN, Sun TT, Ma D, Han JX, Qian Y, Kryczek I, Sun DF, Nagarsheth N, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563.e16