

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0321

· 综述 ·

瘤内微生物通过调节肿瘤代谢促进肿瘤进展

王妍, 谢伊, 方宇航, 房立源, 张英

Intratumoral Microbiota Promotes Tumor Progression by Modulating Tumor Metabolism

WANG Yan, XIE Yi, FANG Yuhang, FANG Liyuan, ZHANG Ying

Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding Author: ZHANG Ying, E-mail: zylzy501@163.com

Abstract: A wealth of prior studies has confirmed that intratumoral microbiota can survive within tumor tissue, thereby promoting or inhibiting tumor growth. With the development of high-throughput sequencing and metabolomics, increasing attention has been paid to the correlation between intratumoral microbiota and host metabolism, and their effect on tumorigenesis and progression. This review focuses on the interaction between intratumoral microbiota and tumor metabolism. It emphasizes the effects of intratumoral microbiota on tumor sugar, lipid, and amino acid metabolism and explores emerging therapeutic strategies for guiding tumor prevention and treatment by modulating tumor metabolism. Although the specific role of intratumoral microbiota in tumor metabolism remains to be further studied, a deepened understanding of the interaction between tumor-specific microbiota and tumor metabolism may provide new directions and application prospects for tumor prevention and treatment.

Key words: Malignant tumor; Intratumoral microbiota; Tumor metabolism

Funding: High Level Chinese Medical Hospital Promotion Project (No. HLCMHPP2023089); The Key Collaborative Research Project of the Innovation and Technology Enhancement Program of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine (No. CI2023C025YL).

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 前期大量研究已证实瘤内微生物能够存活于肿瘤组织中, 从而促进或抑制肿瘤的生长。随着高通量测序技术及代谢组学的发展, 越来越多的研究开始关注瘤内微生物与宿主代谢之间的关系及其对肿瘤发生发展的影响。本文综述了瘤内微生物与肿瘤代谢的相互作用, 聚焦于瘤内微生物对肿瘤糖、脂质、氨基酸代谢的影响, 并探讨了瘤内微生物通过调节肿瘤代谢指导肿瘤防治的新兴治疗策略。尽管瘤内微生物群对于肿瘤代谢的具体作用仍有待进一步研究, 但深入了解肿瘤特异性微生物群与肿瘤代谢的互作模式可能为肿瘤防治迎来新的方向及应用前景。

关键词: 恶性肿瘤; 瘤内微生物; 肿瘤代谢

中图分类号: R730.2

0 引言

恶性肿瘤发病率逐年上升, 严重威胁人类健康, 并造成了严重的经济负担, 目前已成为全球重大公共卫生问题^[1]。研究证明, 微生物可通过影响肿瘤的病理生理过程促进其发生发展^[2]。据统计, 约15%的肿瘤由微生物感染所致, 例如幽门螺杆菌、人乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病

毒和EB病毒等均已被证实与癌症的发生存在因果关系^[3]。

肿瘤组织中的微生物与癌细胞密切接触并共存, 因此可能在更大程度上影响肿瘤细胞的生理病理过程。目前研究表明, 不同来源的瘤内微生物可通过多种途径调节肿瘤组织的葡萄糖、脂质及氨基酸代谢, 从而促进肿瘤的发生发展(图1)。深入探究瘤内微生物与恶性肿瘤代谢之间的关联, 对于揭示肿瘤的发生发展机制及开发有效的治疗策略具有重要意义。本文简要概述肿瘤内微生物调控肿瘤代谢的最新研究进展, 以期基于瘤内微生物的精准医疗策略提供新思路, 从而改善恶性肿瘤的诊断与治疗。

1 瘤内微生物概述

近年来, 随着新一代测序技术的发展, 许多实

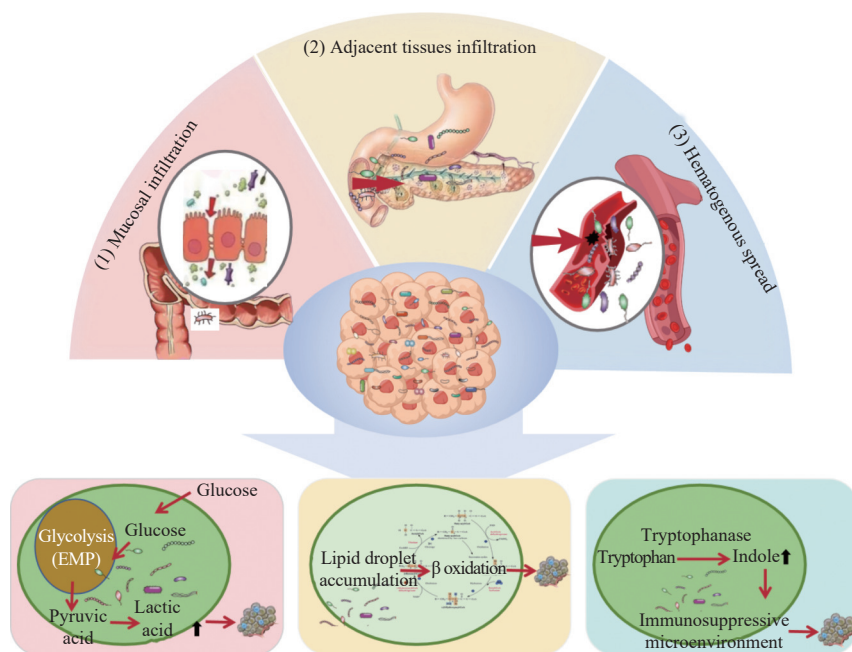
收稿日期: 2025-04-22; 修回日期: 2025-08-07

基金项目: 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLCMHPP2023089); 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目(CI2023C025YL)

作者单位: 100053 北京, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科

通信作者: 张英, 女, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合肿瘤治疗, E-mail: zylzy501@163.com, ORCID: 0000-0002-9299-1889

作者简介: 王妍, 女, 博士在读, 主要从事中西医结合肿瘤治疗, ORCID: 0000-0002-3134-1567



Microbiota enter tumor cells through three pathways, namely, (1) mucosal infiltration, (2) adjacent tissue infiltration, and (3) hematogenous spread, to form intratumoral microbiota. Intratumoral microbiota can regulate the metabolism of glucose, lipids, and amino acids in tumor tissues through various pathways, thereby promoting the occurrence and development of tumors. EMP: Embden-Meyerhof-Parnas pathway.

图1 瘤内菌群通过调节代谢促进肿瘤进展机制图

Figure 1 Diagram illustrating the mechanism by which intratumoral microbiota promotes tumor progression through regulating metabolism

体瘤中被证实存在瘤内微生物。大量定植于人类肿瘤中的微生物组在癌症发展中起着重要作用^[4]。Nejman等^[5]对7种恶性肿瘤及其临近组织样本进行检测,发现多数实体瘤中存在微生物,但不同实体瘤中瘤内微生物群的组成和丰度具有高度异质性。Wang等^[6]通过免疫组织化学染色发现,卵巢癌和非卵巢癌组织中均存在细菌,但其组成存在差异。

由于疾病分期、患者预后等因素会对瘤内微生物类型及数量产生影响。近年来,瘤内微生物逐渐被应用于肿瘤管理中的筛查、诊断、预后和风险评估。Su等^[7]对不同分期的肺癌患者的瘤内微生物组成进行分析,发现假交替单胞菌属、黄杆菌属、热纤维梭菌属、肠杆菌属在晚期肺癌患者中显著过表达。另一项针对原发性肝癌患者的研究发现^[8],癌变组织、相邻非肿瘤组织、不同组织病理学亚型以及不同预后的患者的瘤内微生物存在差异,其中假单胞菌科与患者预后呈线性相关。

2 瘤内微生物来源

瘤内微生物的来源具有多样性和复杂性,目前多数学者认为瘤内微生物主要通过以下三种途径进入肿瘤组织:黏膜浸润、邻近组织浸润及血行播散^[9]。

瘤内微生物常见于与黏膜部位相关的癌症中,如结直肠癌、子宫颈癌、胰腺癌和肺癌等^[10]。当黏膜屏障受损时,机会性致病微生物可以通过损伤的黏膜侵入肿瘤部位,成为瘤内微生物^[2,11]。研究表明,肠道微生物是结直肠癌瘤内微生物的重要来源,当肠道黏膜中的具核梭杆菌比例增加时,结直肠癌的发病风险上升^[12]。

在乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌等肿瘤中,瘤内

微生物与邻近组织的微生物群组成高度相似,提示其可能来源于正常邻近组织。例如,胰腺癌中的瘤内微生物群主要为肠杆菌科和假单胞菌科,与邻近的胃、肠、肝等组织的微生物群高度相似^[13-14],表明这些微生物群可能来自肿瘤周围的邻近组织^[5]。在乳腺癌中,皮肤相关细菌如表皮葡萄球菌和黄体微球菌可通过乳腺导管及小叶进入乳腺组织,形成瘤内微生物^[15]。

此外,来自口腔、肠道等部位的微生物可能通过血液循环到达肿瘤部位,并借助受损血管浸润肿瘤组织。这一机制已在肺癌和结直肠癌中得到证实^[16]。Shi等将双歧杆菌通过静脉注射入小鼠体内,最终在小鼠结肠腺癌组织中检测到该菌,证明双歧杆菌可以通过血行途径定植于肿瘤^[17]。具核梭杆菌等口腔微生物还可以通过血流进入结直肠区域,破坏血管并侵入结直肠癌细胞^[18-19]。瘤内微生物还可能随着肿瘤细胞一起通过血流转移到远处^[20]。例如,在结直肠癌患者中,大肠杆菌可破坏肠道屏障并通过血液扩散到肝脏,形成转移前生态位^[18]。

3 瘤内微生物通过调节代谢促进肿瘤发生发展

代谢重编程是肿瘤的显著特征之一,通过改变肿瘤细胞代谢能力在肿瘤进展中发挥重要作用^[21]。现有证据表明,瘤内微生物群及其代谢产物可影响肿瘤组织的葡萄糖代谢、脂质代谢及氨基酸代谢,改变肿瘤内在的代谢途径,进而促进肿瘤的发生发展^[22]。此外,瘤内微生物能利用肿瘤的内在特性作为能量来源支持自身增殖,促进微生物群的存活和快速增殖,以实现瘤内微生物的定植。

3.1 糖代谢途径

在氧供充足的情况下,正常细胞主要通过氧化磷酸化获取能量,而肿瘤细胞则依赖糖酵解代谢。乳酸作为肿瘤糖酵解的主要产物,是肿瘤微环境酸化的关键因素之一^[23]。瘤内微生物可以通过调节肿瘤糖酵解和乳酸的生成来促进微生物在肿瘤组织中的定植并导致肿瘤进展^[24-25]。

具核梭杆菌作为条件致病菌,在结直肠癌组织中显著富集^[26]。它能上调糖酵解酶烯醇化酶1 (ENO1)及血管生成素样4 (ANGPTL4),增强结直肠癌细胞的葡萄糖摄取和糖酵解活性,从而促进具核梭杆菌在的肿瘤细胞内定植^[24,27]。研究还发现,口腔癌中具核梭杆菌通过凝集素(Fap2)识别宿主N-乙酰半乳糖胺(GalNAc),介导细菌与肿瘤细胞结合,并激活GalNAc-自噬-(TBC1域家族成员5)TBC1D5信号轴,导致TBC1D5降解。TBC1D5作为鸟苷酸三磷酸酶激活蛋白,可通过与相关复合体相互作用,调控细胞葡萄糖摄取和代谢的关键限速因子葡萄糖转运1(GLUT1)的细胞内运输,使其更多地从细胞内的储存位置转移到细胞膜上,增加细胞对葡萄糖的摄取能力。葡萄糖代谢产生的乳酸沉积促进M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)形成,最终实现微生物在肿瘤组织中的大量定植及肿瘤发展^[28-29]。

与原位结直肠癌患者瘤内微生物相比,大肠杆菌在结直肠癌肝转移的患者瘤内高度富集,其通过增强糖酵解和乳酸的生成,形成免疫抑制微环境,并阻断视网膜母细胞瘤诱导的基因I-线粒体抗病毒信号蛋白-核因子 κ B (RIG-I-MAVS-NF- κ B)信号通路,诱导M2型TAMs极化及调节性T细胞(Treg)分化,促进了结肠癌肝转移^[30]。类似地,口腔鳞状细胞癌中的具核梭杆菌也能通过调节糖酵解促进肿瘤进展^[24]。

3.2 脂质代谢途径

脂质作为供应细胞能量的重要来源,其代谢异常在肿瘤进展中起关键作用。当发生脂质代谢异常时,肿瘤细胞通过脂代谢重编程形成了以脂肪酸氧化为特征的代谢模式,导致脂滴积累,为癌细胞的增殖提供能量储备^[31],通过线粒体脂肪酸氧化磷酸化(β -氧化)来产生能量,在癌细胞增殖及肿瘤进展中发挥了重要的作用^[32]。

Wang等^[33]发现,三阴性乳腺癌患者的肿瘤组织中厚壁菌门显著减少,其主要来源于脂肪细胞,且类固醇及其衍生物含量丰富,与微生物关系密切。Liu等^[34]系统阐释了脂肪酸代谢、瘤内微生物与肿瘤微环境的相互作用,发现脱硫弧菌属、脱硫球菌属、中慢生根瘤菌属在脂肪酸代谢水平较高的

患者瘤内富集。这些菌群与不良预后相关^[24,35],并通过激活炎症反应信号通路、蛋白修饰、免疫抑制和干细胞特性维持等机制促进肿瘤进展^[36-37]。

结直肠癌瘤内微生物以产大肠杆菌毒素的大肠杆菌为主,其可以在肿瘤组织局部建立免疫原性较低的高甘油磷脂微环境^[38]。复发转移的结肠癌患者的瘤内大肠杆菌丰度更高,其通过上调脂质代谢相关的信使核糖核酸(mRNA)表达,导致脂滴积累及代谢重编程,同时降低B细胞活化(例如CD19、CCR6、CD40LG和DOCK11)及中性粒细胞募集基因(CXCL5、CCL4和CXCR1)的表达,形成免疫抑制微环境并激活化疗耐药通路^[39]。具核梭杆菌则通过不同的途径调控肿瘤干细胞及非干细胞的脂质代谢:在干细胞中,具核梭杆菌可以通过促进脂肪酸氧化来减少脂质积累,为结直肠癌干细胞的自我更新和增殖提供能量;在非干细胞中,具核梭杆菌则通过促进脂肪酸氧化供能,在非干细胞中增加脂滴合成,从而促进肿瘤进展^[40]。

3.3 蛋白质及氨基酸代谢途径

氨基酸是细胞各项生命活动中的关键底物和产物,多种氨基酸与肿瘤代谢密切相关^[41]。不同的氨基酸通过不同途径对肿瘤发生、发展产生影响,例如,精氨酸代谢通路可以影响CD8⁺T细胞的功能及肿瘤微环境炎症反应^[42];而色氨酸被肿瘤细胞大量消耗会导致T淋巴细胞凋亡,其浓度与T细胞的激活密切相关^[43]。

微生物可促进色氨酸代谢,其代谢产物可以通过抑制抗肿瘤免疫反应和增强肿瘤细胞的恶性来促进肿瘤进展^[44]。早在1897年就发现色氨酸可以被大肠杆菌和霍乱弧菌转化为吲哚。微生物群产生吲哚是影响肿瘤微环境(TME)免疫的重要力量,以乳酸杆菌为例,其产生的吲哚会急剧增加肿瘤大小,并导致髓系来源抑制性细胞(MDSC)数量增加,同时减少活化的CD8⁺T细胞和肿瘤坏死因子 α (TNF α)产生^[17]。具核梭杆菌还能上调宿主细胞中吲哚胺2,3-双加氧酶的表达,导致色氨酸缺乏和T淋巴细胞效应功能受损^[45]。

与非恶性肿瘤组织相比,肺癌瘤内微生物会产生过量蛋氨酸,为癌细胞提供必需的营养支持,导致肿瘤增殖及发生发展^[46]。此外,共生梭菌通过厌氧发酵产生大量的支链氨基酸(BCAA),包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。BCAA通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTORC1)信号通路,上调胆固醇合成关键酶的表达,从而促进细胞内胆固醇的积累,进一步激活Hedgehog信号通路,维持结直肠癌

干细胞的自我更新和增殖能力,促进了肿瘤的发展^[47]。

4 基于瘤内微生物调节代谢的肿瘤防治策略

现有研究证实,抗生素可通过清除瘤内微生物从而对肿瘤细胞增殖及发展起到一定的抑制作用^[48]。然而,由于其缺乏靶向性和特异性,常导致有益菌群的减少及菌群失调^[49],因此,基于瘤内微生物调节肿瘤代谢的防治策略,或通过辅助其他疗法提高治疗效果,正逐渐成为临床转化研究的热点方向。

4.1 饮食干预指导

流行病学调查表明,增加膳食纤维摄入可在一定程度上降低结直肠癌发病风险^[50]。高纤维饮食可以通过促进微生物驱动的短链脂肪酸代谢降低患结肠癌的风险^[51],这些短链脂肪酸具有抗炎特性,且可以通过多种途径参与糖、脂质和蛋白质的代谢调控^[52-53]。豆甾醇作为一种活性植物甾醇化合物,广泛存在于植物油、种子、花粉和大豆中^[54]。研究表明,豆甾醇可以通过调节小鼠肠道菌群,显著增加约翰逊氏乳杆菌、鼠乳杆菌和罗伊氏乳杆菌的丰度,从而增强肝细胞癌肿瘤微环境的免疫应答^[55]。此外,富含色氨酸的饮食在晚期黑色素瘤患者免疫治疗疗效及延长患者生存期方面具有协同增效作用。富含色氨酸的饮食方案通过促进罗伊氏乳杆菌释放芳烃受体(AhR)激动剂——色氨酸分解代谢物吲哚-3-醛(I3A),增强抗肿瘤免疫反应,显著提高免疫检查点抑制剂的疗效并延长患者生存期^[56]。

4.2 口服有益菌

研究表明,口服益生菌可以调节菌群结构,并通过产生特异性代谢产物抑制肿瘤生长。双歧杆菌、乳酸菌等有益菌能够合成氨基酸并降低胆固醇含量^[57],其中双歧杆菌代谢物已被证实具有抑制结肠癌细胞生长的能力^[58]。嗜黏蛋白阿克曼氏菌作为肠道厌氧菌,可以通过肠道和肿瘤微生物群之间的串扰,通过体循环转位到肺癌组织中^[59]。其通过调节代谢酶影响肿瘤糖酵解代谢,从而抑制肺癌的发生发展。该研究为口服益生菌治疗肿瘤提供了理论依据^[16]。

4.3 基因工程改造

将瘤内微生物经过基因工程编辑后,毒力显著降低,靶向肿瘤组织的能力增强。Canale等^[60]开发了一种工程益生菌——大肠杆菌Nissle 1917,该菌株可在肿瘤上定植并将肿瘤微环境中的代谢废物氨转化为L-精氨酸。肿瘤中L-精氨酸浓度的增加可以增加肿瘤浸润T细胞的数量并协同增强程序性细胞死亡配体1(PD-L1)抑制剂的治疗效果。在一项针对晚期难治性肺癌患者瘤内注射大肠杆菌Nissle 1917活体改良菌株的I期临床试验中,无论单独使

用还是与阿替利珠单抗联合应用,均显示出良好的安全性和耐受性。其机制可能与激活STING信号通路,引发I型干扰素(INF- α 和INF- β)的释放有关,最终刺激机体对实体瘤的免疫反应,为晚期肺癌患者带来新的治疗希望^[61]。

经过基于工程编辑的减毒鼠伤寒沙门氏菌能够在肿瘤内定植并释放创伤弧菌鞭毛蛋白B(Flagellar protein B, FlaB),其可以诱导巨噬细胞极化,增加M1型TAMs比例、减少M2型TAMs,解除肿瘤免疫微环境的抑制状态,从而抑制肿瘤进展^[62]。沙门氏菌的减毒菌株沙门氏菌-IL2(Saltikva)携带人类IL-2基因,在多个肿瘤模型的临床前研究期间表现出显著的抗肿瘤活性,例如:胃肠道肿瘤、胰腺癌等^[63-64]。

4.4 纳米技术应用

纳米技术在靶向定位运输抗癌药物、降低药物耐药性、降低药物不良反应中具有优势作用^[65],目前,基于瘤内微生物的纳米技术正逐渐成为临床肿瘤治疗的新方式。

含碲的聚碳酸酯与顺铂的复合物(PTE@CDDP)构建口服含碲药物载体,可以抑制肿瘤内具核梭杆菌,并导致肿瘤部位的细胞增殖和炎症反应减少,同时提高顺铂口服生物利用度^[66]。Li等研究表明:含有空心MnO₂装载有化疗药物Oxa(Oxa@HMI)的纳米载体,通过降解产生短链脂肪酸,调节瘤内微生物和小鼠免疫功能从而达到抗肿瘤的目的^[67]。犬尿氨酸是色氨酸的代谢产物,可抑制效应T细胞,犬尿氨酸酶具有降低犬尿氨酸浓度和抑制肿瘤生长的潜力。皮下注射装载犬尿氨酸酶的纳米颗粒,可以在肿瘤周围可持续地提供犬尿氨酸酶,从而促进TME中效应T细胞的增殖和细胞因子产生,随后抑制肿瘤生长并延长了小鼠平均生存期^[68]。其中,诺维氏梭菌-NT芽孢可通过触发全身性免疫应答,显著增强肿瘤特异性T细胞的活化水平,起到抗肿瘤疗效^[69],目前已进入I期临床试验(NCT01924689)阶段。

相较于传统抗生素,纳米抗生素凭借对“细菌浸润型肿瘤”的精准靶向与高效杀伤,近年来已在瘤内菌群领域逐步兴起。以甲硝唑-氟尿苷纳米颗粒为例,其通过纳米载体将甲硝唑定向递送至瘤内厌氧菌,有效清除细菌及其代谢产物,重塑免疫微环境,并同步释放氟尿苷杀伤肿瘤细胞,实现“双靶点”协同抗肿瘤^[70]。同样,抗生素莫匹罗星经聚乙二醇化纳米脂质体包载后制备的“纳米莫匹罗星”,能够特异性杀灭瘤内富集的具核梭杆菌,显著降低

细菌负荷,同时最大限度避免对宿主菌群的干扰^[71]。

上述治疗策略在调控瘤内菌群及调节肿瘤代谢方面展现出巨大潜力,然而,目前该方面的研究多为小规模的动物实验或初步的临床试验,缺乏大规模、多中心的临床研究来验证其抗肿瘤的有效性和安全性。

由于不同瘤种、不同治疗方案及不同患者导致的瘤内微生物的复杂性、多样性,使得上述治疗策略在不同患者群体中的疗效缺乏普遍性。此外,饮食成分、摄入量、干预时间等尚无统一标准、供体-受体微生物群缺乏相容性、基因泄漏、免疫过度激活、感染风险、屏障限制等仍是目前临床研究面临的难点问题^[72-73]。因此,未来需进行更多临床研究并综合考虑个体生理及疾病差异,根据每位患者的特定微生物组和代谢反应制定干预和治疗策略。

5 总结与展望

本文系统性总结了瘤内微生物群对肿瘤代谢的影响,突出了瘤内微生物在多种肿瘤演进过程中的重要作用,并汇总了以瘤内微生物及肿瘤代谢为靶点的前沿抗肿瘤治疗策略,为未来该领域的进一步研究提供了参考。尽管目前瘤内微生物组与肿瘤代谢之间复杂互作关系的研究已取得了初步的研究成果,然而有关瘤内微生物群调节肿瘤代谢的相关研究尚处于起步阶段。利用瘤内微生物对肿瘤代谢产生的调节作用,结合纳米工程、基因工程等技术手段,通过基础实验及临床试验进行更深入的探索,相信未来会在靶向微生物群或联合治疗等方面取得新的突破。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.]
- [2] Azevedo MM, Pina-Vaz C, Baltazar F. Microbes and Cancer: Friends or Faux?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3115.
- [3] DiMaio D, Emu B, Goodman AL, et al. Cancer Microbiology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(5): 651-663.
- [4] Dohlmán AB, Arguijo Mendoza D, et al. The cancer microbiome atlas: a pan-cancer comparative analysis to distinguish tissue-resident microbiota from contaminants[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(2): 281-298. e5.
- [5] 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.
- [6] Wang Q, Zhao L, Han L, et al. The differential distribution of bacteria between cancerous and noncancerous ovarian tissues in situ[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 8.
- [7] Su Y, Li S, Sang D, et al. The characteristics of intratumoral microbial community reflect the development of lung adenocarcinoma[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1353940.
- [8] Qu D, Wang Y, Xia Q, et al. Intratumoral Microbiome of Human Primary Liver Cancer[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(7): 1741-1752.
- [9] Zhang L, Duan X, Zhao Y, et al. Implications of intratumoral microbiota in tumor metastasis: a special perspective of microorganisms in tumorigenesis and clinical therapeutics[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1526589.
- [10] Yang L, Li A, Wang Y, et al. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 35.
- [11] Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426-435.
- [12] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [13] Han Z, Zhang H, Lu L, et al. Research Progress in Intestinal Microecology in Pancreatic Cancer Diagnosis and Treatment[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6069403.
- [14] Laplane L, Duluc D, Bikfalvi A, et al. Beyond the tumour microenvironment[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(10): 2611-2618.
- [15] Allen-Taylor D, Boro G, Cabato PM, et al. Staphylococcus epidermidis biofilm in inflammatory breast cancer and its treatment strategies[J]. *Biofilm*, 2024, 8: 100220.
- [16] Zhu Z, Cai J, Hou W, et al. Microbiome and spatially resolved metabolomics analysis reveal the anticancer role of gut Akkermansia muciniphila by crosstalk with intratumoral microbiota and reprogramming tumoral metabolism in mice[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2166700.
- [17] Shi Y, Zheng W, Yang K, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J]. *J Exp Med*, 2020, 17(5): e20192282.
- [18] Bertocchi A, Carloni S, Ravenda PS, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 708-724. e11.
- [19] Pignatelli P, Nuccio F, Piattelli A, et al. The Role of Fusobacterium nucleatum in Oral and Colorectal Carcinogenesis[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2358.
- [20] 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.
- [21] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [22] Bi X, Wang J, Liu C. Intratumoral Microbiota: Metabolic Influences and Biomarker Potential in Gastrointestinal Cancer[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8): 917.
- [23] Zhou D, Duan Z, Li Z, et al. The significance of glycolysis in tumor progression and its relationship with the tumor microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1091779.
- [24] Hong J, Guo F, Lu SY, et al. F. nucleatum targets lncRNA ENO1-IT1 to promote glycolysis and oncogenesis in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2123-2137.
- [25] Kyriazi AA, Karaglani M, Agelaki S, et al. Intratumoral Microbiome: Foe or Friend in Reshaping the Tumor Microenvironment Landscape?[J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1279.
- [26] Kim HS, Kim CG, Kim WK, et al. Fusobacterium nucleatum induces a tumor microenvironment with diminished adaptive immunity against colorectal cancers[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1101291.
- [27] Zheng X, Liu R, Zhou C, et al. ANGPTL4-Mediated Promotion of Glycolysis Facilitates the Colonization of Fusobacterium nucleatum in Colorectal Cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(24): 6157-6170.
- [28] Sun J, Tang Q, Yu S, et al. F. nucleatum facilitates oral squamous cell carcinoma progression via GLUT1-driven lactate production[J]. *EBioMedicine*, 2023, 88: 104444.
- [29] Peng Q, Zeng W. The protective role of endothelial GLUT1 in ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2024, 14(5): e3536.
- [30] Gu J, Xu X, Li X, et al. Tumor-resident microbiota contributes to colorectal cancer liver metastasis by lactylation and immune modulation[J]. *Oncogene*, 2024, 43(31): 2389-2404.
- [31] Fu Y, Zou T, Shen X, et al. Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies[J]. *MedComm (2020)*, 2020, 2(1): 27-59.
- [32] Meng Y, Guo D, Lin L, et al. Glycolytic enzyme PFKFB3 governs lipolysis by promoting lipid droplet-mitochondria tethering to enhance β -oxidation and tumor cell proliferation[J]. *Nat Metab*,

- 2024, 6(6): 1092-1107.
- [33] Wang Y, Qu D, Zhang Y, *et al.* Intra-tumoral microbial community profiling and associated metabolites alterations of TNBC[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1143163.
- [34] Liu G, Liu K, Ji L, *et al.* Intratumoral microbiota, fatty acid metabolism, and tumor microenvironment constitute an unresolved trinity in colon adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 2568.
- [35] Li C, Zhang L, Qiu Z, *et al.* Key Molecules of Fatty Acid Metabolism in Gastric Cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 706.
- [36] Westheim AJF, Stoffels LM, Dubois LJ, *et al.* The Modulatory Effects of Fatty Acids on Cancer Progression[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 280.
- [37] Murai T, Matsuda S. Fatty Acid Metabolites and the Tumor Microenvironment as Potent Regulators of Cancer Stem Cell Signaling[J]. *Metabolites*, 2023, 13(6): 709.
- [38] Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, *et al.* Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 859-867.
- [39] de Oliveira Alves N, Dalmasso G, Nikitina D, *et al.* The colibactin-producing *Escherichia coli* alters the tumor microenvironment to immunosuppressive lipid overload facilitating colorectal cancer progression and chemoresistance[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2320291.
- [40] Liu H, Du J, Chao S, *et al.* Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Cancer Cell to Acquire Stem Cell-Like Features by Manipulating Lipid Droplet-Mediated Numb Degradation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(12): e2105222.
- [41] Zhu M, Hu Y, Gu Y, *et al.* Role of amino acid metabolism in tumor immune microenvironment of colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2025, 15(1): 233-247.
- [42] Tang K, Zhang H, Deng J, *et al.* Ammonia detoxification promotes CD8⁺ T cell memory development by urea and citrulline cycles[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 162-173.
- [43] Stone TW, Williams RO. Modulation of T cells by tryptophan metabolites in the kynurenine pathway[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(7): 442-456.
- [44] 彭译漫, 罗香梦, 陈婧瑶. 肿瘤微环境代谢的研究进展及免疫治疗新策略[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3): 505-509. [Peng YM, Luo XM, Chen JY. Research Progress and New Immunotherapy Strategies of Tumor Microenvironment Metabolism[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2023, 54(3): 505-509.]
- [45] Ye C, Liu X, Liu Z, *et al.* Fusobacterium nucleatum in tumors: from tumorigenesis to tumor metastasis and tumor resistance[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2306676.
- [46] Vega AA, Marshall EA, Noonan AJC, *et al.* Methionine-producing tumor micro(he) environment fuels growth of solid tumors[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(6): 1659-1673.
- [47] Ren YM, Zhuang ZY, Xie YH, *et al.* BCAA-producing *Clostridium symbiosum* promotes colorectal tumorigenesis through the modulation of host cholesterol metabolism[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(9): 1519-1535. e7.
- [48] Wang N, Wu S, Huang L, *et al.* Intratumoral microbiome: implications for immune modulation and innovative therapeutic strategies in cancer[J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 23.
- [49] Martins Lopes MS, Machado LM, Ismael Amaral Silva PA, *et al.* Antibiotics, cancer risk and oncologic treatment efficacy: a practical review of the literature[J]. *Ecancermedicalscience*, 2020, 14: 1106.
- [50] Abbasi MM, Babaahmadi P, Nozari F, *et al.* Association between adhering to a dietary approach to stop hypertension and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 335.
- [51] Celiberto F, Aloisio A, Girardi B, *et al.* Fibres and Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13501.
- [52] Li GF, Lin J, Zhang C, *et al.* Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1968257.
- [53] 杨雪, 高亚男, 王加启, 等. 短链脂肪酸的功能研究进展[J]. *食品科学*, 2023, 44(13): 408-417. [Yang X, Gao YN, Wang JQ, *et al.* Research Progress on the Functions of Short Chain Fatty Acids[J]. *Shi Pin Ke Xue*, 2023, 44(13): 408-417.]
- [54] Goswami M, Priya, Jaswal S, *et al.* A comprehensive update on phytochemistry, analytical aspects, medicinal attributes, specifications and stability of stigmasterol[J]. *Steroids*, 2023, 196: 109244.
- [55] Huo R, Yang WJ, Liu Y, *et al.* Stigmasterol: Remodeling gut microbiota and suppressing tumor growth through Treg and CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2023, 129: 155225.
- [56] Bender MJ, McPherson AC, Phelps CM, *et al.* Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral *Lactobacillus reuteri* facilitates immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Cell*, 2023, 186(9): 1846-1862. e26.
- [57] Wang Z, Li L, Wang S, *et al.* The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metabolisms in cancer prevention and therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1025860.
- [58] Shang F, Jiang X, Wang H, *et al.* The inhibitory effects of probiotics on colon cancer cells: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1224-1232.
- [59] Cani PD, Depommier C, Derrien M, *et al.* Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(10): 625-637.
- [60] Canale FP, Basso C, Antonini G, *et al.* Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 662-666.
- [61] Luke JJ, Piha-Paul SA, Medina T, *et al.* Phase I Study of SYN1891, an Engineered *E. coli* Nissle Strain Expressing STING Agonist, with and without Atezolizumab in Advanced Malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(13): 2435-2444.
- [62] Nguyen DH, You SH, Ngo HT, *et al.* Reprogramming the tumor immune microenvironment using engineered dual-drug loaded *Salmonella*[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6680. Erratum in: *Nat Commun*. 2025, 16(1): 1084.
- [63] Kavan P, Saltzman DA, Muegge J, *et al.* CT035-Addition of *Salmonella*-IL2 to FOLFIRINOX for metastatic stage 4 pancreatic cancer nearly doubles median survival[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8 Suppl): Abstract nr. CT035.
- [64] Gniadek TJ, Augustin L, Schottel J, *et al.* A Phase I, Dose Escalation, Single Dose Trial of Oral Attenuated *Salmonella typhimurium* Containing Human IL-2 in Patients With Metastatic Gastrointestinal Cancers[J]. *J Immunother*, 2020, 43(7): 217-221.
- [65] Mir SA, Hamid L, Bader GN, *et al.* Role of Nanotechnology in Overcoming the Multidrug Resistance in Cancer Therapy: A Review[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6608.
- [66] Hu J, Ran S, Huang Z, *et al.* Antibacterial tellurium-containing polycarbonate drug carriers to eliminate intratumor bacteria for synergetic chemotherapy against colorectal cancer[J]. *Acta Biomater*, 2024, 185: 323-335.
- [67] Li L, He S, Liao B, *et al.* Orally Administrated Hydrogel Harnessing Intratumoral Microbiome and Microbiota-Related Immune Responses for Potentiated Colorectal Cancer Treatment[J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7: 0364.
- [68] Chae SY, Shin H, Woo J, *et al.* Metabolic Modulation of Kynurenine Based on Kynureninase-Loaded Nanoparticle Depot Overcomes Tumor Immune Evasion in Cancer Immunotherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(15): 18490-18502.
- [69] Zong R, Ruan H, Liu C, *et al.* Bacteria and Bacterial Components as Natural Bio-Nanocarriers for Drug and Gene Delivery Systems in Cancer Therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(10): 2490.
- [70] Gao C, Wang X, Yang B, *et al.* Synergistic Target of Intratumoral Microbiome and Tumor by Metronidazole-Fluorouridine Nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(8): 7335-7351.
- [71] Cern A, Skoczyn SL, Snapp KS, *et al.* Nano-mupirocin as tumor-targeted antibiotic: Physicochemical, immunotoxicological and pharmacokinetic characterization, and effect on gut microbiome[J]. *J Control Release*, 2024, 373: 713-726.
- [72] Cullin N, Azevedo Antunes C, Straussman R, *et al.* Microbiome and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1317-1341.
- [73] Porcari S, Fusco W, Spivak I, *et al.* Fine-tuning the gut ecosystem: the current landscape and outlook of artificial microbiome therapeutics[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(5): 460-475.

[编辑校对: 安凤]

作者贡献:

王妍: 研究选题与设计、论文撰写与修改、图片绘制

谢伊、方宇航、房立源: 文献收集整理与论文修订

张英: 研究选题与设计、论文指导与修改