

肠道菌群失衡和结直肠癌关系的研究进展

Research progress in the relationship between intestinal flora imbalance and colorectal cancer

帅群^{a,b}综述;李兆申^{a,b},蔡全才^{a,b}审阅(第二军医大学长海医院 a. 消化内科; b. 临床流行病学与循证医学中心, 上海 200433)

[摘要] 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年上升。研究表明肠道菌群失衡在结直肠癌的发生中可能发挥重要作用,肠道菌群可能通过肠道黏膜屏障受损、慢性炎症反应、细菌酶和毒性代谢产物作用等多种机制促进肿瘤的发生。近年来通过无菌动物实验、基因敲除动物实验以及新一代的高通量测序使人们对肠道菌群和大肠癌间关系的认识不断深化,继而从不同角度提出肠道菌群失衡导致结直肠癌发病的作用模式,本文将结合相关作用模式从肠道菌群先后影响结直肠癌不同发病阶段的角度阐述结直肠癌发生、发展过程中的相关机制,为进一步认识结直肠癌的发病机制和结直肠癌的早期诊疗提供新的思路。

[关键词] 肠道菌群;结直肠癌;致癌机制

[中图分类号] R730.2;R735.3;R378

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)03-0427-05

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其病因仍未完全阐明^[1]。肠道菌群在结直肠癌发病过程中具有重要作用,然而其机制未明。肠道菌群数量 10 倍于人体真核细胞,150 倍于人类基因组,总量超过 100 万亿,种类超过 1 000 种,其中厌氧菌占绝大多数^[2]。生理情况下,肠道菌群保持相对稳态与宿主相互作用,在营养、抵抗病原体入侵及促进并维持正常免疫功能中发挥重要作用。人体肠道菌群具有多样性、稳定性和可修复性,如果平衡被打破,肠道菌群出现紊乱,可引起内分泌、神经和消化等系统的疾病^[3]。而消化道内菌群丰度最高、数量最多的肠道微生态与炎症性肠病、结肠息肉以及结直肠癌密切相关。本文综述了近年来肠道菌群致结直肠癌发病机制的相关研究进展。

1 肠道菌群失衡对肠道的致癌作用

1.1 肠道黏膜屏障受损

肠道上皮紧密连接是肠黏膜通透性的决定性因素。研究表明,肠道菌群失衡可通过释放毒素引起肠黏膜通透性增加。Toprak 等^[4]研究发现,脆弱拟杆菌分泌的脆弱类杆菌毒素(bacteroides fragilis toxin, BFT)改变微纤维肌动蛋白结构,并裂解钙黏连蛋白,破坏上皮细胞间紧密连接,导致肠黏膜通透性增加、菌群及毒素 BFT 移位,从而激活炎症反应,增加癌变风险^[5]。研究^[6]表明,致病性大肠杆菌(EPEC)可分泌效应蛋白 EspF,使紧密连接结构蛋白 occludin 去磷酸化,细胞旁通透性增高。此外,大

肠杆菌可以促进结肠黏膜上皮细胞基因(*afa*, *lpfA*, *eae*)的表达,这些与结直肠癌细胞的迁移、血管生成和遗传毒性有着密切关系^[7-8]。

致病菌直接黏附于肠道上皮细胞可能存在致癌作用。致病性大肠杆菌分泌的 EspF 蛋白可以作用于肠黏膜上皮细胞,引起具有蛋白编码功能的基因发生突变,促使肿瘤发生^[6]。具核梭杆菌可以通过改变细胞内信号通路直接作用于肠黏膜上皮细胞,同时可以表达黏附素 FadA,附着并抑制上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin),激活 β -catenin 信号通路,致使炎症反应失控并诱导肿瘤发生^[9]。此外,Viiljoen 等^[10]研究发现,具有卫星不稳定表型的 III/IV 期结直肠癌与具核梭杆菌的高定植呈正相关。具核梭杆菌参与上皮细胞的 DNA 修复,促使结直肠肿瘤发生。

1.2 慢性炎症反应

以往普遍认为,慢性炎症会增加肿瘤发生的风险,调节性 T 细胞可通过抑制过度炎症反应和维持

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81473045)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81473045)

[作者简介] 帅群(1989-),女,江西省景德镇市人,硕士生,主要从事肠道微生态与结直肠癌关系的研究,E-mail:shuaiqun1989@163.com

[通信作者] 蔡全才(CAI Quancai, corresponding author), E-mail: qccai@smmu.edu.cn

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160428.1706.012.html>

肠道免疫稳态,防止炎症相关肿瘤的发生。肠道菌群失调所致的局部和全身的慢性炎症是导致癌症发生的重要原因。肠道菌群构成改变影响肠黏膜通透性,促发菌群及毒素移位,激活肠道急、慢性炎症反应^[11]。持续的免疫应答反应引起组织损伤,产生的氧自由基、释放的细胞因子和趋化因子形成炎性微环境,激活由多种蛋白及炎性递质参与内源性或外源性信号通路,从而促进肿瘤的发生和发展^[12-13]。

大量动物实验表明,具核梭菌属、产聚酮肽基因毒素大肠杆菌和产毒脆弱拟杆菌三种细菌增加小鼠模型结直肠癌变风险。Kostic 等^[14]研究发现,具核梭杆菌通过激活 NF- κ B 信号通路诱导结直肠癌的发生。在 APC 抑癌基因突变的小鼠肠道肿瘤模型中,具核梭杆菌可促进巨噬细胞、树突状细胞及粒细胞异常增殖,这些细胞可以促进血管生成,并失去对肿瘤细胞的监控,进而促发炎症反应并增加肿瘤发生风险^[15]。然而在炎症相关肿瘤动物模型中,具核梭杆菌既不增加炎症的剧烈程度也不增加肿瘤发生的风险,而需要 APC 基因突变这一环节作为基石促使肿瘤的发生^[16]。Tahara 等^[17]研究发现,具核梭杆菌的这种致癌作用仅发生在 APC 基因突变后。在结直肠腺瘤中多数情况存在 APC 突变,这与结直肠癌的发生密切相关^[18]。CpG 岛甲基化表型是慢性炎症的特征表现,CpG 岛甲基化亚型结直肠癌与具核梭杆菌的丰度密切相关,高丰度的具核梭杆菌促进慢性免疫反应致使 DNA 甲基化和体细胞突变产生致癌作用。Arthur 等^[19]研究发现,给免疫缺陷小鼠接种含有 *pks* 的大肠杆菌突变株 NC101 和常见的粪肠球菌都会导致明显结肠炎,但只有接种该大肠杆菌菌株的动物会出现肿瘤。而接种大肠杆菌的动物如果没有产生炎症反应,则不会形成肿瘤。如果将大肠杆菌 *pks* 突变基因去除,则致癌作用明显下降,说明炎症是启动大肠杆菌促癌的诱因。

1.3 肠道菌群生物酶和毒性代谢产物活化众多致癌物质

肠道菌群可以产生多种多样的生物酶和代谢产物,在完成有害物质转化的同时会合成活化致癌物。肠道菌群失衡后,在外界饮食的影响下肠道厌氧菌产生一系列的代谢酶,这些酶作用于不同的底物,如胆汁酸、脂肪酸等,产生致癌物质引发结直肠癌。近年来得以证实的酶主要包括 β -葡萄糖醛酸酶和 7α -脱氢酶; β -葡萄糖醛酸酶可释放在肝脏内与 β -葡萄糖醛酸结合的毒性内源性或外源性代谢产物^[20]。基因测序结果^[21]表明, β -葡萄糖醛酸酶第 1158 位基因突变只出现在结直肠癌患者肠道菌群中。 7α -

脱氢酶在胆汁代谢中具有重要作用^[22]。

肠道菌群代谢产物对结直肠癌发生、发展具有重要推动作用。以往研究表明,丁酸盐在较低浓度时具有促进上皮细胞增殖的作用,而也有研究^[23]阐述了丁酸盐的抗增殖和抗癌作用,而这种作用与丁酸盐受体 GPR109A 相关,此受体同时也是烟酸(niacin)受体,在 *niacr1*^(-/-) 基因敲除小鼠实验中炎症和结直肠癌的风险显著增加。此外,次级胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸也与结直肠癌的发展密切相关。初级胆汁酸、胆酸和鹅去氧胆酸通过肠道厌氧菌脱 α -羟基形成脱氧胆酸和石胆酸;脱氧胆酸钠是第一个被证明能够促进无菌大鼠肿瘤形成的代谢产物^[24]。部分梭状芽孢杆菌可以将初级胆汁酸转换为次级胆汁酸。最近研究^[16]发现,脱氧胆酸能够激活多条信号通路参与肿瘤的形成。其中前列腺素 E2 的合成可促进肿瘤血管生成和转移,JNK 信号通路的激活可导致细胞周期紊乱,这些改变都是在肿瘤中普遍存在的。此外脱氧胆酸可以增强 β -catenin 磷酸化,从而激活 uPAR 受体和细胞周期蛋白 D1,促进结直肠癌细胞增殖。因此,肠道中的梭状芽孢杆菌的存在可能通过产生脱氧胆酸促进结直肠癌的发展。

除了肠道菌群代谢产物之外,遗传毒性物质在结直肠癌的发生、发展中的作用也逐渐受到关注^[25],如细胞致死膨胀毒素和 Colibactin,这些代谢产物可以通过调控次级胆汁酸的生成、活化激素及激活炎症通路影响大肠癌的发生。其中 Colibactin 的合成需要丝氨酸酶的参与,硼酸化合物是丝氨酸酶活性的有效抑制剂,可在体内和体外抑制产生 Colibactin 的大肠杆菌的遗传毒性^[26]。在结直肠癌小鼠模型中,硼酸化合物可抑制细胞增殖和遗传毒物引起的肿瘤生长^[26]。

活性氧中介物是一类氧分子的衍生物,在病理及分子生物学水平的研究证据表明,肠道菌群失衡推动结直肠癌的发生是通过其激发的慢性炎症诱导肠黏膜上皮细胞释放活性氧和一氧化氮,从而致使 DNA 的损伤破坏基因组的稳定性。在大鼠结肠癌造模动物实验中发现,牛链球菌可刺激肠道黏膜上皮细胞释放白介素 8 作用于炎症细胞,同样产生一氧化氮引起细胞 DNA 损伤,进而激活黏膜上皮细胞的癌基因,对结肠癌发生具有促进作用。

2 肠道菌群失衡导致结直肠癌发生的致癌模式

2.1 “Alpha-bug”核心菌群致上皮细胞基因突变的

致癌模式

Sears 等^[27]以肠产毒性脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides fragilis, ETBF*)致癌的机制为例提出了“Alpha-bug”模式,认为某些具有独特毒性特征的菌群通过直接或间接作用影响肠上皮细胞诱导其发生基因突变,这类菌群称之为“Alpha-bug”。一方面,其可通过分泌毒素直接作用于肠黏膜上皮而发挥促癌作用;另一方面,可间接改变菌群结构和激活人体肠黏膜固有免疫及适应性免疫反应而进一步推动结直肠癌的发生、发展。该模型以分泌肠毒素 BFT 的脆弱拟杆菌为例阐述了其发病的机制:(1)其分泌的肠毒素可直接作用于肠上皮黏膜细胞,激活细胞内 Wnt、NF- κ B 和 Stat3 信号通路,这些被激活的通路可改变黏膜上皮细胞通透性并损伤其 DNA 而导致肿瘤的发生;(2)其分泌的肠毒素亦可激活黏膜上皮内免疫反应,主要由 TH17 介导,活化的 TH17 释放大量的炎性介质和活性氧从而促进肿瘤的发展。这种免疫反应持续存在于肿瘤发生早期及中晚期,即使脆弱拟杆菌已被宿主清除,激活的免疫反应仍在继续推动肿瘤的发生;(3)脆弱拟杆菌具有定植优势,不仅“排挤”肠道内益生菌,甚至促使共同致病菌的出现,为肿瘤的发展提供适宜的微环境。该模式整合了“核心菌丛”或“启动菌种”与菌群共同致癌的观点,结合动物实验展现出在肿瘤发生的早期阶段菌群所发挥的重要作用,其中“核心菌丛”在肿瘤发生中起着关键的作用^[28]。但此模式仅基于 *ETBF* 致癌的研究,缺乏其他“Alpha-bug”研究的支持,难以推广。随着新一代高通量测序的推广,已有研究^[29-30]表明,结直肠癌肿瘤组织中具有高丰度的益生菌而非潜在致病菌,相反癌旁组织中的致病菌却显著升高,这些都难以用“Alpha-bug”模式来解释。

2.2 “Driver-passenger”更替定植的致癌模式

Tjalsma 等^[31]根据新一代测序结果首次提出了肠道菌群动态致癌的“Driver-passenger”模式。该模式认为某些特定的致病菌诱发了肠道上皮细胞 DNA 损伤,称之为“drivers”;随后伴随着癌变发生使局部肠道微环境也发生改变,某些细菌呈现出强有力的竞争力,在癌组织内定植增生替代原发致病菌,这些细菌称为“passenger”。然而,它不同于“drivers”,既可以是益生菌,也可以是致病菌。该模式是基于高通量测序的横断面研究,是通过对比正常肠道组织和结直肠癌组织中菌群结构和丰度而得出的结果。然而上述研究结果大部分来自结直肠癌晚期患者,缺乏发病早期菌群结构的对照。研究中

提到癌旁组织高丰度致病菌或许与肿瘤向周围或深部蔓延浸润有关。在“Alpha-bug”模式中提到的所谓 *ETBF* 也是“driver-passenger”模式中的“drivers”,再结合人体菌群动态适应性改变的观点,有理由推测这两个模式分别展现了癌变过程中依次出现的两个阶段,肠道菌群参与到肿瘤发生、发展的全过程,并且在肿瘤微环境的作用下菌群也做出了适应性调整。虽然在疾病发生过程的某个阶段存在“核心菌丛”或“启动菌种”,但肠道菌群的功能和作用具有整体性和系统性,既往研究^[31-32]中发现的不同“核心菌丛”最后致癌作用却是一致的,因此须从菌群代谢组学研究得以证实。大量高通量测序结果表明,结直肠癌组织相对于正常组织菌群结构及丰度均有明显变化,但相关的研究结果并非完全一致^[33]。首先,由于多数研究样本量较小,使得研究对象即肠道菌群的结构和功能存在个体差异难以消除^[34]。其次,不可忽略的原因是各项研究所选取的结直肠癌研究对象处于肿瘤的不同发展阶段。

3 Gallimore 综合作用致癌模式

Gallimore 等^[35]提出结直肠癌发生是肠黏膜上皮细胞基因突变和肠道微生态失衡共同作用的结果。该模式认为:(1)由于基因突变,引起黏膜上皮细胞中 *APC* 抑癌基因失活、癌基因 β -catenin 激活,导致上皮细胞间连接蛋白和覆盖细胞表面的黏液缺失,从而破坏了肠黏膜的完整性;(2)由于肠黏膜屏障破坏,导致肠腔内的细菌及其代谢产物通过上皮细胞间隙转位到黏膜固有层;(3)细菌及其代谢产物与固有层的骨髓细胞结合后激发适应性炎症反应,释放 IL-1、IL-6 和 IL-23 等细胞因子;(4)IL-23 活化下游的 Th17 细胞,释放的 IL-17 激活上皮细胞的 STAT3 信号通路,从而促进细胞增殖和侵袭,并激发更多的基因发生突变,导致黏膜完整性进一步破坏,炎症反应加剧。Fillon 等^[36]认为,Gallimore 模式完美地阐述了肠道微生态、慢性炎症和肠黏膜屏障三者 在结直肠癌发生中的综合作用。

4 结 语

肠道菌群、饮食结构和人体免疫状态等对结直肠癌的发生、发展具有重要影响,但肠道菌群失衡致结直肠癌的作用机制目前远未阐明。“Alpha-bug”模式突出了关键菌群在结直肠癌早期发生过程中的作用,对肿瘤微环境的总体作用未进行阐述,忽略了整体肠道菌群代谢产物对肿瘤发生的影响。因此需要结合早期结直肠癌的菌群代谢组学的研究,进一

步挖掘关键致病菌与肿瘤微环境的潜在关联。“Driver-passenger”模式中肠道菌群的结构随着肿瘤的发生、发展出现更替, 展现了一个菌群动态性、适应性的变化过程, 强调了之前被视为具有益生菌效应的“passenger”在肿瘤进展中的促进作用。但具体“driver”是如何被“passenger”替换, “passenger”促进肿瘤发展的机制仍不明。目前普遍认为大部分结直肠癌都通过“腺瘤-癌”途径发生演变, 因此对进展期腺瘤组织的高通量测序和代谢组学的研究, 可更深入了解肠道菌群失衡在结直肠癌发生、发展中的作用及其机制, 同时也可作为结直肠癌的预防和早期诊治提供有益线索。

[参考文献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [2] LOZUPONE C A, STOMBAUGH J I, GORDON J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230. DOI: 10.1038/nature11550.
- [3] VOGTMANN E, GOEDERT J J. Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(3): 237-242. DOI: 10.1038/bjc.2015.465.
- [4] TOPRAK N U, YAGCI A, GULLUOGLU B M, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(8): 782-786. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01494.x.
- [5] BOLEIJ A, HECHENBLEIKNER E M, GOODWIN A C, et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2): 208-215. DOI: 10.1093/cid/ciu787.
- [6] MUZA-MOONS M M, SCHNEEBERGER E E, HECHT G A. Enteropathogenic *Escherichia coli* infection leads to appearance of aberrant tight junctions strands in the lateral membrane of intestinal epithelial cells [J]. *Cell Microbiol*, 2004, 6(8): 783-793. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2004.00404.x.
- [7] PROROK-HAMON M, FRISWELL M K, ALSWIED A, et al. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC + *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 761-770. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739.
- [8] RAISCH J, BUC E, BONNET M, et al. Colon cancer-associated B2 *Escherichia coli* colonize gut mucosa and promote cell proliferation [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6560-6572. DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6560.
- [9] RUBINSTEIN M R, WANG X, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- [10] VILJOEN K S, DAKSHINAMURTHY A, GOLDBERG P, et al. Quantitative profiling of colorectal cancer-associated bacteria reveals associations between *Fusobacterium* spp., enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and clinicopathological features of colorectal cancer [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0119462 [2016-01-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119462>. DOI: 10.1371/journal.pone.0119462.
- [11] SARTOR R B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 577-594. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
- [12] KARIN M, GRETEN F R. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(10): 749-759. DOI: 10.1038/nri1703.
- [13] WLODARSKA M, KOSTIC A D, XAVIER R J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 577-591. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008.
- [14] KOSTIC A D, CHUN E, ROBERTSON L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- [15] TRIANTAFILLIDIS J K, NASIOULAS G, KOSMIDIS P A. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2727-2737.
- [16] LEUNG A, TSOI H, YU J. *Fusobacterium* and *Escherichia*: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening [J]. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(5): 651-657. DOI: 10.1586/17474124.2015.1001745.
- [17] TAHARA T, YAMAMOTO E, SUZUKI H, et al. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1311-1318. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865.
- [18] LOZYNS'KA M R, PLAVSKI A, LOZYNS'KYĀ I U S. Clinical and genetic features of APC- and MYH-mutation-negative patients with multiple polyposis of large bowel that tested by conventional methods [J]. *Tsitol Genet*, 2014, 48(1): 18-24. DOI: 10.3103/s0095452714010058.
- [19] ARTHUR J C, GHARAIBEH R Z, MUHLBAUER M, et al. Microbial genomic analysis reveals the essential role of inflammation in bacteria-induced colorectal cancer [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 1-24. DOI: 10.1038/ncomms5724.
- [20] ROWLAND I R. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13): 1524-1527. DOI: 10.2174/138161209788168191.
- [21] LI Y, ZHANG X, WANG L, et al. Distribution and gene mutation of enteric flora carrying beta-glucuronidase among patients with colorectal cancer [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5310-5316.
- [22] BERNSTEIN C, HOLUBEC H, BHATTACHARYYA A K, et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(8): 863-871. DOI: 10.1007/s00204-011-

- 0648-7.
- [23] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007.
- [24] REDDY B S, NARASAWA T, WEISBURGER J H, et al. Promoting effect of sodium deoxycholate on colon adenocarcinomas in germfree rats [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1976, 56(2): 441-442.
- [25] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672. DOI: 10.1038/nrmicro3344.
- [26] COUGNOUX A, DELMAS J, GIBOLD L, et al. Small-molecule inhibitors prevent the genotoxic and protumoural effects induced by colibactin-producing bacteria [J]. *Gut*, 2016, 65(2): 278-285. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307241.
- [27] SEARS C L, PARDOLL D M. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(3): 306-311. DOI: 10.1093/jinfdis/jiq061.
- [28] CIERNIKOVA S, MEGO M, HAINOVA K, et al. Modification of microflora imbalance: future directions for prevention and treatment of colorectal cancer? [J]. *Neoplasma*, 2015, 62(3): 345-352. DOI: 10.4149/neo_2015_042.
- [29] MARCHESI J R, DUTILH B E, HALL N, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(5): e20447 [2015-12-26]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020447>. DOI: 10.1371/journal.pone.0020447.
- [30] CASTELLARIN M, WARREN R L, FREEMAN J D, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22(2): 299-306. DOI: 10.1101/gr.126516.111.
- [31] TJALSMA H, BOLEIJ A, MARCHESI J R, et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(8): 575-582. DOI: 10.1038/nrmicro.2819.
- [32] HAJISHENGALLIS G, DARVEAU R P, CURTIS M A. The keystone-pathogen hypothesis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(10): 717-725. DOI: 10.1038/nrmicro2873.
- [33] KOSTIC A D, GEVERS D, PEDAMALLU C S, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22(2): 292-298. DOI: 10.1101/gr.126573.111.
- [34] ZACKULAR J P, BAXTER N T, IVERSON K D, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis [J]. *MBio*, 2013, 4(6): 692-701. DOI: 10.1128/mBio.00692-13.
- [35] GALLIMORE A M, GODKIN A. Epithelial barriers, microbiota, and colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(3): 282-284. DOI: 10.1056/NEJMcibr1212341.
- [36] FILLON M. Details linking chronic inflammation and cancer continue to emerge [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(8): 509-510. DOI: 10.1093/jnci/djt087.
- [收稿日期] 2016-02-25 [修回日期] 2016-04-24
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

坚决贯彻执行国家七部委联合发布的《发表学术论文“五不准”》的规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委等七部委联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。本刊坚决贯彻执行“五不准”规定,加强对学术论文学术不端行为的审查和处罚措施。希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊的编委专家、审稿专家和相关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。现将发表学术论文“五不准”摘录如下:

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

(本刊编辑部)