

网络出版时间: 2024-07-02 16:47:58 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240702.1451.028>

◇ 综 述 ◇

肠道菌群与结直肠癌相关性研究进展

王万昌^{1,2,3} 综述 许顺江^{2,3} 审校

摘要 结直肠癌(CRC)为我国第二常见肿瘤,其发生是遗传多态性的结果,同时也是多种不良因素的结果。肠道菌群(GM)失调可产生多种有害代谢物质,引起肠道慢性炎症反应、免疫细胞耗竭和免疫逃逸,进而导致肿瘤的发生。以GM为干预靶标对CRC的防治策略研究也取得一定的成效。该文综述了针对GM失调的相关药物、益生菌和粪便微生物群移植在CRC治疗方面的最新研究进展,为临床防治CRC提供新的理念和方法。

关键词 肠道菌群; 结直肠癌; 致病菌; 益生菌; 粪菌移植

中图分类号 R 735.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)07-1285-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.028

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床最常见的肿瘤之一,严重影响患者的健康和生活质量。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的全球肿瘤流行病学统计数据显示, CRC目前居全球肿瘤发病谱第3位和死因谱第2位,分别占肿瘤发病和死亡总数的10.0%和9.4%^[1]。我国CRC发病率在所有的恶性肿瘤中排名第3位,仅次于肺癌和胃癌,对我国居民健康构成的威胁日益严重^[2]。CRC的发生是遗传多态性的结果,同时也是多种不良因素的结果。肠道菌群(gut microbiota, GM)是寄生于人体肠道内的微生物群,不仅参与人体营养的吸收,而且对人体的消化能力、免疫能力及对药物反应能力等都有影响。研究^[3]显示, GM失调可产生多种有害代谢物质,引起肠道慢性炎症反应、免疫细胞耗竭和免疫逃逸,进而导致肿瘤的发生。肠道内的微生物

群落与多种生理病理过程密切相关,对疾病的发生和发展产生深远的影响^[4]。近年来以GM为干预靶标针对CRC的防治研究也取得一定的成效。该文拟就GM失调发展所采取的治疗CRC的措施,如药物、益生菌和粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的最新进展进行综述,为CRC的临床防治提供一些新思路和方法。

1 CRC的防治现状

临床对CRC的防治已取得较好的效果。目前对于早期CRC的治疗,手术仍是首选。随着外科技术的不断精进,微创手术和机器人辅助手术已成为常态化的选择。这些手术方法减少了创伤、缩短了术后恢复时间,且提供了更好的手术视野和操作精确度。其次,现代化疗方案的引入,如氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康以及亚叶酸,通过多种药物的联合应用,可以改善患者的预后并提高治愈率^[5]。近年来,分子靶向药物的引入为CRC患者的治疗带来了新的希望。通过针对肿瘤特异性基因如鼠肉瘤病毒基因和细胞色素c酸酐酶B基因的靶向药物,在很多晚期CRC患者中已展示出显著的疗效^[6]。随后,在近年来的肿瘤免疫治疗工作中又有了显著突破,如抗程序性死亡1受体和抗程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)药物等免疫检查点抑制剂能够激活患者自身免疫系统,对肿瘤细胞进行攻击^[7]。这些药物在晚期CRC治疗中展现出显著的生存益处,同时也让那些传统化疗方案无效或无法耐受的患者看到了新的希望。个体化治疗是个性化医学的重要组成部分,为CRC患者的治疗提供了更好的选择。根据个体情况制定相应的治疗方案,通过分析患者的遗传和分子特征,提高治疗的针对性和疗效^[8]。现阶段针对GM失调的药物、益生菌和FMT等技术,已有动物试验和临床试验研究^[9],分成果已开始应用于临床,以GM为靶点的治疗措施可能成为继手术和放疗外治疗CRC的新的有效手段。

2024-02-18 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81570728); 河北省自然科学基金(编号: H2018206358)

作者单位: ¹河北医科大学研究生学院, 石家庄 050031

²河北医科大学第一医院中心实验室, 石家庄 050031

³河北省脑科学与精神心理疾病重点实验室, 石家庄 050031

作者简介: 王万昌, 男, 硕士研究生;

许顺江, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: sjxu66@hotmail.com

2 针对 GM 失调的药物与 CRC 的防治

肠道中的微生物群通常为条件致病菌。当 GM 失调时部分肠道菌可进入机体,破坏相应器官的细胞结构或功能,引起疾病的发生。GM 失调的主要特征为有益菌减少而致病菌增多。研究^[10]表明,GM 紊乱与 CRC 之间关系密切相关。目前为止,一些与 CRC 发生密切相关的致病菌也逐渐被揭示出来。

2.1 表达 *pks* 基因的大肠埃希菌与 CRC 的治疗

大肠埃希菌作为条件致病菌,是正常肠道菌群的重要组成部分。然而,携带 *pks* 基因的大肠埃希菌(即 *pks* + 大肠埃希菌)能够合成一种名为 Colibactin 的聚酮类化合物,这种物质可能对上皮细胞的 DNA 造成损伤^[11]。与健康对照人群比较,表达 *pks* 基因的大肠埃希菌在 CRC 和炎症性肠病患者的黏膜中更常见^[12]。Dalmasso et al^[13] 研究显示, *pks* + 大肠埃希菌引起的细胞衰老可能是由小泛素样修饰蛋白(small Ubiquitin-like Modifier, SUMO)对 p53 的泛素化修饰改变所致。这一现象的潜在机制可能涉及激活 miR-20a-5p 的表达,其进一步靶向去 SUMO 化酶 1(sentrin-specific peptidase 1, SENP1),后者是调控 SUMO 化过程的核心蛋白。这些结果与 CRC 小鼠模型及 CRC 的人类活体组织中接受 *pks* + 大肠埃希菌定植所观察到的 SENP1、miR-20a-5p 和生长因子的表达相吻合。

美沙拉嗪是一种有效的抗炎药,是细菌多磷酸激酶(polyphosphate kinase, PPK)的抑制剂。PPK 是细菌中合成聚磷酸的必需酶,在细菌的各种功能中发挥着重要作用。美沙拉嗪通过抑制 PPK 的活性、减少上皮细胞的氧化作用等机制,不仅使 *pks* + 大肠埃希菌的持续侵袭力降低,而且使 *pks* + 大肠埃希菌的遗传毒性降低^[14]。除了美沙拉嗪,还有许多其他的 PPK 抑制剂已被认为可降低 *pks* + 大肠埃希菌的遗传毒性,并有可能降低 *pks* + 大肠埃希菌导致的 CRC 发展的风险^[15]。

综上所述, *pks* + 大肠埃希菌通过影响诸如 miR-20a-5p、SENP1 和 p53 SUMOylation 等分子和蛋白信号通路,可能在促进 CRC 的发生和进展过程中发挥关键作用。因此,深入研究这些分子和细胞通路对于理解 CRC 的发病机制具有重要意义。

2.2 产肠毒素脆弱类杆菌与 CRC 的治疗

脆弱拟杆菌(*bacteroides fragilis*, BF)是条件致病菌,分产肠毒素型和非产肠毒素型,最常见的毒力因子是脆

弱拟杆菌肠毒素(*bacteroides fragilis toxin*, BFT),共有 BFT-1、BFT-2 和 BFT-3 三种基因型。Keenan et al^[16] 报道, CRC 患者粪便样本中 BFT 基因检出率显著升高。Cheng et al^[17] 研究显示,在 CRC 患者的结肠镜活检组织中 BFT 基因的检出率更高。这些研究提示,产肠毒素型脆弱拟杆菌(*enterotoxigenic bacteroides fragilis*, ETBF)可能促进 CRC 的发生。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是与 ETBF 相关的一种肠道疾病,表现为信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的激活。调节性 T 细胞的激活与白细胞介素(interleukin, IL)-2 水平降低,导致 T 辅助(T helper, Th) 17 细胞的产生和 IL-17 水平升高,从而增强癌细胞生长和繁殖。这一过程触发 IL-6 产生,进而激活 STAT3 通路。另外, BFT 还可降解 E-钙黏蛋白, E-钙黏蛋白是细胞间黏附蛋白,具有抑制肿瘤侵袭和转移的功能。但在 BFT 的作用下,降解 E-钙黏蛋白可能促进肿瘤的发生和转移。Cao et al^[18] 研究发现, ETBF 处理 CRC 细胞后,细胞产生的外泌体中的 miR-149-3p 含量降低,从而推动了 Th17 的分化。ETBF 通过下调 miR-149-3p 的表达,并进一步促使蛋白剪切复合体关键因子介导组蛋白乙酰化酶的 RNA 可变剪切过程,最终导致 CRC 的发生。这些发现启示,在 ETBF 感染的 IBD 和 CRC 患者中, ETBF/miR-149-3p 信号通路可能具有潜在的治疗靶点价值。

2.3 幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)与 CRC 的治疗

Hp 菌体弯曲,呈 S 形或螺旋状,有鞭毛,活动性强,无芽胞。目前对 Hp 的研究主要与胃癌相关, Hp 是 WHO 认证的胃癌一级致癌物。然而近几年的循证医学发现, Hp 不仅是慢性胃炎、胃溃疡和胃癌的罪魁祸首,也可能与 CRC 的发生发展密切相关。Ralsler et al^[19] 研究发现, Hp 感染加速了 *Apc* 突变小鼠的肿瘤发展,促进了 CRC 的发生发展。其可能存在的机制:① Hp 感染会导致大肠黏膜增生,并增加致癌的易感性;② Hp 感染会导致胃黏膜萎缩,胃酸分泌减少,从而引起 GM 紊乱,这是 CRC 发生的一个强有力的促进因素;③ 已有文献显示^[20], Hp 可以存在于结直肠中,因此 Hp 感染也可能对结直肠黏膜具有直接的致癌作用;④ Hp 感染可能通过帮助其他细菌定植,引起炎症反应、激素或代谢变化而发挥间接作用。研究^[21]表明,应用根除 Hp 的三联疗法治疗(双联抗菌药物 + 质子泵抑制剂),可能为降低 CRC 的发病风险提供了一种有效手段。

3 益生菌与 CRC 的防治

近年来,在微生物组与肿瘤研究领域的重要进展中发现,肠道微生物中的益生菌在人类肿瘤预防和治疗中具有关键的保护作用^[22]。这些益生菌能够影响宿主的生理和免疫机制,并可能进一步发挥调控以及抗肿瘤活性作用。特别是乳杆菌属和双歧杆菌属这两类益生菌中最常见的菌属,已被证实能够增强肠胃功能并提高肠道系统的免疫功能^[23]。

3.1 乳酸杆菌属在 CRC 防治中的作用 乳酸杆菌属于革兰阳性菌,单个、成双或短链排列,厌氧性呼吸,发酵碳水化合物(主要指葡萄糖)产生大量乳酸,对维护人和高等动物的身体健康有重要作用。此外,谢加强等^[24]学者对比了健康人和 CRC 患者的 GM,发现 CRC 患者的乳酸杆菌显著下降。对于 CRC 患者,无论处于早期还是晚期,乳酸杆菌对其都是有益的,如维护肠道菌群平衡、提高免疫功能、减轻治疗相关的副作用、抗炎作用,尤其是在早期阶段。且有研究^[25]表明,使用乳酸杆菌可能会改变 CRC 化疗患者肠道微环境,致使促炎细胞因子减少。

研究^[26]表明,植物乳杆菌 L168 及其代谢物吡啶-3-乳酸能够改善肠道炎症、抑制肿瘤生长和调整肠道生态失衡。在作用机制上,吡啶-3-乳酸通过增强在 IL-12a 增强子区域的组蛋白 H3 赖氨酸 27 位置的乙酰化修饰,从而促使树突状细胞产生 IL-12a。进一步,IL-12a 激活 CD8⁺ T 细胞对肿瘤生长的免疫应答,发挥抗肿瘤作用。这一发现表明,植物乳杆菌 L168 和吡啶-3-乳酸可能为 CRC 患者的治疗策略提供新的方向。副干酪乳杆菌及其培养物也具有抗 CRC 功能。研究^[27]显示,乳杆菌外泌囊泡可通过 PDK1/AKT/Bcl-2 信号通路抑制 CRC 细胞在体内外的生长,诱导细胞凋亡,为益生菌提供了一种新的抗肿瘤机制。

3.2 双歧杆菌属在 CRC 防治中的作用 双歧杆菌属是严格厌氧的革兰阳性多形性杆状细菌。对抑制肠道病原体的定植、保持肠道微生物的稳态、保护肠道黏膜屏障的完整性等均有十分重要的作用,是一种具有重要作用的肠道微生物,对治疗肠道黏膜疾病有较好的疗效。已有研究^[28]表明,双歧杆菌可以调节小鼠 GM 组成,提高短链脂肪酸含量,提高肠道屏障相关基因的表达,进而有效缓解小鼠溃疡性结肠炎。除了缓解肠炎方面的研究外,钟世顺等^[29]研究发现双歧杆菌能抑制 CRC 细胞的生长。

目前普遍认为,双歧杆菌的抗肿瘤机制主要表现为促使免疫效应细胞释放 IL-1、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 等免疫活性物质。这些物质能增强宿主的免疫功能,特别是激活巨噬细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞,从而起到间接抗肿瘤作用;此外,双歧杆菌还能直接诱导肿瘤细胞凋亡。通过对 16 S 核糖体 RNA 序列分析,Sivan et al^[30] 研究发现携带不同肠道共生微生物群的小鼠在黑素瘤生长实验中,其抗肿瘤免疫反应表现出显著差异。此外,双歧杆菌在抗肿瘤方面具有显著作用。给小鼠单独口服双歧杆菌即可抑制肿瘤的进展,其效果与 PD-L1 特异性抗体治疗方案相近;而将这两种方法联合应用几乎可以阻断肿瘤生长。

4 FMT 与 CRC 的防治

FMT 是将经过处理的健康人粪菌液灌入患者肠道内以治疗疾病的方法。FMT 已成功用于治疗非肿瘤性疾病,其安全性较高,特别是对于传统抗生素治疗难以应对的艰难梭菌相关疾病^[31]。对于 CRC 的治疗,FMT 在临床上还未得到广泛的应用,但动物实验研究已经取得了一些进展。Rosshart et al^[32] 研究发现将野生小鼠的粪便菌群移植给实验小鼠可以增强对 AOM/DSS 诱导的 CRC 发生的抵抗能力。Yu et al^[33] 研究发现,FMT 在很大程度上逆转了 CRC 小鼠严重紊乱的 GM,有效抑制 CRC 进展,并显著延长 CRC 小鼠的生存期。在接受 FMT 的小鼠肠道中,有大量免疫细胞浸润,包括 CD8⁺ T 细胞和 CD49b⁺ NK 细胞,这些细胞具有直接杀死癌细胞的能力。Bell et al^[34] 发现,来自健康人体或小鼠的 GM 代谢物可以有效抑制 CRC 发展,并进一步揭示这一代谢物是由罗伊氏乳杆菌产生的罗伊氏素。显然,通过改变肠道内微生物生态结构,CRC 治疗已然变为可能。因此,肠道微生物生态结构的调整或许可以作为更广泛的肿瘤预防和治疗靶标。

5 展望

综上所述,GM 及其代谢产物与 CRC 的发生、发展和治疗密切相关。然而,现有研究仍面临许多待解决的问题。如,暂时尚无法确定与肿瘤相关的致病菌是正常组织共生体中局部主动增殖的结果,还是随着肿瘤进展从其他部位被动招募的。此外,GM 的变化是否为 CRC 发生的病因以及是否对 CRC 的发生起始起作用,都需要通过大规模前瞻性队列研究来进一步阐明。将活性益生菌定制产品、

FMT、饮食和益生元等多种策略整合应用,才能实现GM的个体化精准调控,为肿瘤患者带来更多的治疗选择和更好的治疗效果,这将成为未来肿瘤治疗的新方向。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–49.
- [2] 王露尧, 张鹭鹭. 中国结直肠癌发病和死亡情况及防控策略 [J]. *解放军医院管理杂志*, 2021, 28(12): 1195–7.
- [3] Yin Y, Wan J, Yu J, et al. Molecular pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer: Immunity, genetics, and intestinal microecology [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(10): 1648–57.
- [4] Messaritakis I, Koulouridi A, Boukla E, et al. Investigation of microbial translocation, TLR and VDR gene polymorphisms, and recurrence risk in stage III colorectal cancer patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4407.
- [5] Lee S Y, Park H M, Kim C H, et al. Dysbiosis of gut microbiota during fecal stream diversion in patients with colorectal cancer [J]. *Gut Pathog*, 2023, 15(1): 40.
- [6] 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.
- [7] Yi M, Zheng X, Niu M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: Current advances and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [8] Wang L, Yu K C, Hou Y Q, et al. Gut microbiome in tumorigenesis and therapy of colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 238(1): 94–108.
- [9] Wang Y, Li H. Gut microbiota modulation: A tool for the management of colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 178.
- [10] Janney A, Powrie F, Mann E H. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer [J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 509–17.
- [11] Bosák J, Kohoutová D, Hrala M, et al. *Escherichia coli* from biopsies differ in virulence genes between patients with colorectal neoplasia and healthy controls [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1141619.
- [12] Eaton K, Pirani A, Snitkin E S. Replication study: Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota [J]. *Elife*, 2018, 7: e34364.
- [13] Dalmaso G, Coughnoux A, Delmas J, et al. The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(5): 675–80.
- [14] Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, et al. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): A multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(6): 474–81.
- [15] Tang-Fichaux M, Branchu P, Nougayrède J P, et al. Tackling the threat of cancer due to pathobionts producing colibactin: Is mesalazine the magic bullet? [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(12): 897.
- [16] Keenan J I, Aitchison A, Purcell R V, et al. Screening for enterotoxigenic bacteroides fragilis in stool samples [J]. *Anaerobe*, 2016, 40: 50–3.
- [17] Cheng W T, Kantilal H K, Davamani F. The mechanism of bacteroides fragilis toxin contributes to colon cancer formation [J]. *Malays J Med Sci*, 2020, 27(4): 9–21.
- [18] Cao Y, Wang Z, Yan Y, et al. Enterotoxigenic bacteroides fragilis promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1552–66.
- [19] Ralser A, Dietl A, Jarosch S, et al. Helicobacter pylori promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature [J]. *Gut*, 2023, 72(7): 1258–70.
- [20] Domingues C, Cabral C, Jarak I, et al. The debate between the human microbiota and immune system in treating aerodigestive and digestive tract cancers: A review [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(3): 492.
- [21] Kan H X, Cao Y, Ma Y, et al. Efficacy and safety of probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of colorectal cancer and precancerous lesion in high-risk populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Dig Dis*, 2024, 25(1): 14–26.
- [22] Lu D, Wang M, Ke X, et al. Association between H. pylori infection and colorectal polyps: A meta-analysis of observational studies [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 706036.
- [23] Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Effect of probiotic yoghurt on animal-based diet-induced change in gut microbiota: An open, randomised, parallel-group study [J]. *Benef Microbes*, 2016, 7(4): 473–84.
- [24] 谢加强, 陆才福, 陈世春. 结直肠癌患者肠道菌群结构特点及手术前后肠道菌群变化研究 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(29): 186–8.
- [25] Zaharuddin L, Mokhtar N M, Muhammad Nawawi K N, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 131.
- [26] Zhang Q, Zhao Q, Li T, et al. Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(6): 943–60.
- [27] Shi Y, Meng L, Zhang C, et al. Extracellular vesicles of Lactobacillus paracasei PC-H1 induce colorectal cancer cells apoptosis via PDK1/AKT/Bcl-2 signaling pathway [J]. *Microbiol Res*, 2022, 259: 126955.

网络出版时间: 2024-07-02 16:18:28 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240702.1451.029>

m⁶A 甲基化与脑缺血再灌注相关性的研究进展

王亚敏^{1,2}, 阮晓迪¹, 吕转², 高静² 综述 冯晓东² 审校

摘要 缺血性脑卒中是一种由多种原因导致脑部血管阻塞或供血不足致使脑组织损伤进而引起相应神经功能缺失症状的疾病,其高发病率和致残率严重影响人类的健康。m⁶A 甲基化修饰作为表观遗传修饰的一种,是 RNA 甲基化中最丰富的修饰,也是维持神经元正常功能的关键因素,在调控缺血性脑卒中的病理生理过程中发挥着重要的作用。该文通过概述 m⁶A 甲基化的甲基转移酶、去甲基化酶和 RNA 结合蛋白及其在缺血性脑卒中的作用,以期为进一步探索缺血性脑卒中的分子机制和治疗靶点提供新的视角。

关键词 m⁶A 甲基化; 脑缺血再灌注; 缺血性脑卒中

中图分类号 R 743.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)07-1289-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.029

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种由于脑的供血动脉狭窄或闭塞而导致脑供血不足致使相应区域神经功能受损,进而出现该区域主导的功能障碍为特征的一系列脑血管疾病^[1]。目前,临床上对急性 IS 的治疗主要是静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂或施行血管内血栓切除术^[2]。然而,由

于闭塞血管的再通不可避免会引发脑的二次损伤,即脑缺血再灌注损伤,因此,从新角度探索其发展机制,是目前亟待解决的关键问题。

m⁶A 甲基化作为最常见的表观遗传修饰之一,其甲基化过程主要受甲基转移酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和 RNA 结合蛋白(Readers)的调节。研究^[3]显示,Writers、Erasers 和 Readers 的失调与 IS 的发生和转化密切相关。因此,该文探讨了 m⁶A 甲基化在 IS 后的生理和病理作用,以期深入了解 IS 的机制和探索新的治疗靶点提供思路。

1 m⁶A 甲基化概述

m⁶A 甲基化是一种在 RNA 腺嘌呤的第 6 号氮原子上的单甲基化修饰^[4]。目前,有关 m⁶A 甲基化的研究方法主要有高通量测序技术检测 m⁶A 的表观遗传修饰,免疫印迹法对样品中的 DNA、RNA 及蛋白质样品进行半定量测定,高效液相色谱技术测定 RNA 中 m⁶A 的甲基化程度,高分辨率溶解技术对 RNA 上特定位点的 m⁶A 修饰进行定量分析^[5]。研究人员通过利用现有技术发现 m⁶A 甲基化修饰与 Writers、Erasers、Readers 三种蛋白相关,其中 Writers 负责将甲基基团写入 RNA 中,Erasers 负责将 RNA 上的甲基基团擦除,提供去甲基化的效果,Readers 则通过特异性识别 m⁶A 甲基化的碱基位点,调节 RNA 易位、剪切、出核、翻译、稳定和降解^[6],三者相互协调动态调节真核生物转录组。

1.1 Writers 及其功能 Writers 是一类能够催化腺嘌呤碱基位点甲基化修饰的关键蛋白,其作用是

2024-02-26 接收

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:82174473);国家自然科学基金联合项目(编号:U2004131);国家中医药管理局科研项目(编号:2022KYCX054);河南省科技研发计划联合基金(编号:222301420064)

作者单位:¹河南中医药大学康复医学院,郑州 450046

²河南中医药大学第一附属医院康复中心,郑州 450000

作者简介:王亚敏,女,硕士研究生;

冯晓东,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: fxd0502@163.com

[28] 马岩,王中江,杨靖瑜,等.动物双歧杆菌乳亚种 XLTG11 对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠溃疡性结肠炎的缓解作用[J].食品科学 2022,43(17):164-73.

[29] 钟世顺,梁玮,许炎钦,等.双歧杆菌对结肠癌细胞 DLD-1 增殖、侵袭及迁移的影响[J].中国现代医药杂志 2023,25(4):6-9.

[30] Sivan A,Corrales L,Hubert N,et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science 2015,350(6264):1084-9.

[31] 张殿龙,詹学.粪菌移植治疗艰难梭菌属感染新进展[J].儿科药理学杂志 2023,29(8):63-6.

[32] Rosshart S P,Vassallo B G,Angeletti D,et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance[J]. Cell 2017,171(5):1015-28.

[33] Yu H,Li X X,Han X,et al. Fecal microbiota transplantation inhibits colorectal cancer progression: Reversing intestinal microbial dysbiosis to enhance anti-cancer immune responses[J]. Front Microbiol 2023,14:1126808.

[34] Bell H N,Rebernick R J,Goyert J,et al. Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance[J]. Cancer Cell 2021,40(2):185-200.