

腸道微生態失調與大腸直腸癌之關聯

曹書儀 張育霖 陳進生 黃文威

台南市郭綜合醫院 內科部

摘要

大腸直腸癌發生率與死亡人數一直居高不下。大腸直腸癌是累積多項基因及表徵基因 (epigenetic) 改變，使正常大腸黏膜轉變成腺癌。除遺傳傾向外，環境與生活模式亦影響大腸直腸癌的發生。許多研究發現腸道微菌叢 (gut microbiota) 與人體健康維持及疾病發生有關，其中與腸道相關的有腸炎、大腸直腸腺瘤及癌。近年來應用 16S 核糖體 RNA 定序，對微菌的研究成果突飛猛進，多種微菌被發現與大腸直腸癌的發生有關。當正常腸道微菌叢受到不良改變，即腸道微生態失調 (gut dysbiosis) 時，會增加發生大腸直腸癌風險，相關機轉為透過慢性發炎、毒素、有毒代謝物在大腸黏膜細胞內活化 NF- κ B 及 STAT3 等訊號路徑，減少細胞凋亡，促進上皮細胞增生，生成大腸直腸癌肉-腺瘤-腺癌；或產生活性化物質，破壞去氧核糖核酸 (DNA)，造成基因毒性而致癌。運作過程可參考“細菌驅動-伺機模式 (bacterial driver-passenger model)”：一些攝入腸道的細菌 (驅動細菌 (bacterial drivers))，具原致癌性質，造成上皮 DNA 破壞，使大腸直腸癌發源；接著，伺機性 (opportunistic) 細菌 (伺機細菌 (bacterial passengers)) 增生，使腫瘤發展。老化、環境及食物對大腸直腸癌發生的影響可能也與腸道微生態失調有關。透過補充益生菌、調整食物及運動有益於改善腸道微菌叢。全球對腸道微菌叢的研究方興未艾，將來可望應用它來防治大腸直腸癌，更進一步維繫全身健康。

關鍵詞：腸道微菌叢 (Gut microbiota)
大腸直腸癌 (Colorectal cancer)
腸道微生態失調 (Gut dysbiosis)

前言

癌症在醫學進步的今日仍威脅世人的健康，對國家及許多家庭構成經濟負擔！

大腸直腸癌於全球癌症死因排行名列前茅，自 1990 至 2013 年，因大腸直腸癌死亡人數增加 57%¹。大腸直腸癌在美國癌症發生率於男女性皆排行第三，合計男女癌症死因則排名第二²。

在台灣，據衛生福利部國民健康署 2016 年

公布的十大癌症發生率，大腸癌已蟬聯八年榜首，於 2013 年新增 1 萬 5140 人！若論十大癌症死因則排名第三。對大腸直腸癌的防治刻不容緩！

大腸直腸癌是經由累積多項基因及表徵基因 (epigenetic) (不改變基因序列卻會影響基因功能) 的改變，使正常大腸黏膜轉變成腺癌。約 75% 大腸癌病人無大腸直腸癌家族史，是偶發 (sporadic) 的³。這顯示大腸癌的形成還受環境與生活模式影響。多項危險因子包括年齡、性

別、種族、飲食習慣、嗜食紅肉、肥胖、菸酒使用等都被認為會影響大腸癌形成⁴。

近數十年來，微生物感染的致癌角色越來越受重視，推估牽涉到約兩成癌症⁵。如幽門桿菌導致胃癌、人類乳突病毒導致子宮頸癌、Epstein-Barr 病毒導致 Burkitt's 淋巴瘤、B 型及 C 型肝炎病毒導致肝癌，新興的概念認為腸道微生物失調會導致大腸直腸癌。腸道微生物失調會影響腸道及整體健康，而它與大腸直腸癌發生有關的證據於近年來被大量提出，本文將作回顧。

腸道微生物叢

腸道微生物叢指位在人腸道裡的微生物，其種類超過 500 種，數目達 10^{14} ，總重 1.5 至 2 公斤。自嬰兒出生不久，腸道微生物叢即行建立，發展健全後可提供宿主基本而重要的功能。主要四種菌種為擬桿菌門、放線菌門、厚壁菌門及變形菌門 (Bacteroidetes, Actinobacteria, Firmicutes and Proteobacteria)⁶。

腸道微生物叢功能如同一“代謝器官”，維持人體健康：它讓腸道自碳水化合物及蛋白質獲取能量、它製造維生素、合成胺基酸、影響鐵的吸收、牽涉食物多酚化合物轉換與膽酸的合成等。腸道微生物叢也協助維持腸道屏障及對腸道對病原的免疫反應，以健全人體免疫系統。當遭異常影響，健康腸道微生物叢受到破壞，即腸道微生物失調時，一些平時受共生菌抑制的伺機性病菌 (opportunistic pathogen) 過度增生，會導致宿主蒙受惡果，如消化道疾病、肥胖、大腸直腸腺瘤及癌症⁴。

與大腸直腸癌相關的腸道微生物

以往因許多腸內菌不易被培養出來，飲食等環境因子經腸道對大腸直腸癌發生的關聯多基於觀察及流行病學的研究。新近應用次世代定序技術 (next-generation sequencing, NGS)，可從分子層面藉 16S 核糖體 RNA 定序 (16S ribosomal RNA sequencing) 以分辨腸道或糞便中的細菌，分析大腸直腸癌者與健康者腸道微生物

表一：歷年與大腸直腸癌相關腸道微生物叢消長的研究

| 年份，作者 | 病人 | 取樣來源 | 腸道菌叢消長 |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---|
| 2011, Sobhani 等 ¹¹ | 60 位大腸直腸癌病人、119 位對照者 | 糞便樣本；大腸直腸癌病人對照者各 22 位的切片 | 大腸直腸癌病人腸道 <i>Bacteroides/Prevotella</i> 較對照組多 |
| 2012, Chen 等 ¹² | 46 位大腸直腸癌病人、56 位對照者 | 糞便樣本、直腸拭子、大腸直腸癌及鄰近非腫瘤處切片 | 腫瘤處菌叢多樣性較少。腫瘤處 <i>Lactobacillales</i> 多， <i>Faecalibacterium</i> 少。附著黏膜的菌叢，於大腸直腸癌病人 <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> 及 <i>Blautia</i> 減少， <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Peptostreptococcus</i> 及 <i>Mogibacterium</i> 增加 |
| 2012, Castellarin 等 ¹³ | 11 位大腸直腸癌病人 | 腫瘤處及鄰近非腫瘤處切片 | 腫瘤處有大量 <i>Fusobacterium</i> |
| 2012, Kostic 等 ¹⁴ | 104 位大腸直腸癌病人 | 腫瘤處及鄰近非腫瘤處切片 | <i>Fusobacterium</i> 增加，Bacteroidetes 及 Firmicutes 減少 |
| 2013, Weir 等 ¹⁵ | 10 位大腸直腸癌病人、11 位對照者 | 糞便樣本 | 大腸直腸癌病人 <i>Akkermansia muciniphila</i> 較多，產丁酸菌少 |
| 2013, Chen 等 ¹⁶ | 大腸腺瘤病人與健康者各 334 位 | 糞便樣本 | 大腸腺瘤病人 <i>Enterococcus</i> 及 <i>Streptococcus</i> 增加， <i>Roseburia</i> 及 <i>Clostridium</i> 減少 |
| 2014, Zackular 等 ¹⁷ | 30 位大腸直腸癌病人、30 位大腸腺瘤病人、30 位對照者 | 糞便樣本 | 大腸腺瘤病人 <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Pseudomonas</i> 及 <i>Porphyromonadaceae</i> 多， <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridiales</i> 及 <i>Clostridium</i> 少；大腸直腸癌病人 <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Lachnospiraceae</i> 及 <i>Enterobacteriaceae</i> 多， <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospiraceae</i> 及 <i>Clostridiales</i> 少 |

叢的不同。

腸道微菌叢的研究方興未艾，相較健康者，目前有多種細菌被發現其數量在大腸腺瘤或大腸直腸癌者的腸道內明顯增多，意味著它們與大腸直腸癌的發展相關，包括 *Streptococcus gallolyticus*⁷，*Enterococcus faecalis*⁸ 及 *Bacteroides fragilis*⁹。而 *E. coli* 透過 M- 細胞易位、血管增生及基因毒性，與發炎性大腸疾病及大腸直腸癌的發展有關，*Salmonella* 的產物 AvrA 引發 beta-catenin 訊號及活化 STAT3 訊號路徑而促進大腸癌滋長¹⁰。近年與大腸直腸癌相關腸道微菌叢消長的研究整理於表一。

眾多研究發現與大腸直腸癌相關的腸道菌叢變化，但不易分辨這些消長的菌種是腫瘤發生的因或果。Zackular 等設計研究來釐清：1. 經糞便移植於將腫瘤鼠 (Tumor-bearing mice) 富含 *Bacteroides*, *Odoribacter* 及 *Akkermansia* 的菌叢移轉至無菌鼠 (germfree) 腸道，會讓它們增加大腸癌生成；2. 以抗生素操縱這些老鼠的腸道菌叢戲劇性地使腫瘤減

少及縮小。可見改變腸道微菌叢至易發炎及致癌型態會促使腫瘤生成¹⁸。將來經更多類似研究設計，可證實各菌種對腸道的影響，甚至研究如何經介入而改變腸道菌叢、防止大腸癌發展。

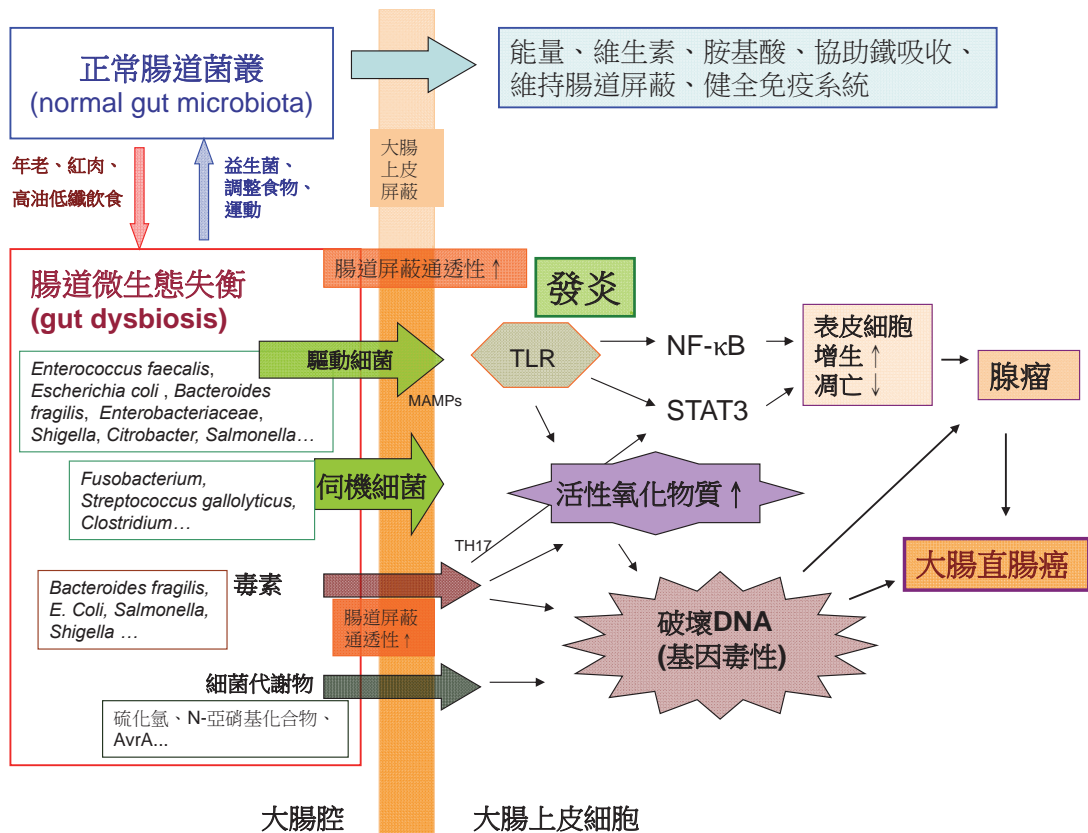
腸道微生態失調導致大腸直腸癌的可能機轉

大腸直腸癌的發生是多步驟，累積腸道黏膜變化，從正常上皮細胞變為腺瘤，再變為腺癌。

腸道微生態失調時可能經由幾種機轉 (圖一) 導致大腸直腸癌發生：1. 引發慢性發炎，2. 製造的毒素影響細胞調節或直接傷害細胞去氧核糖核酸，3. 產生有毒代謝物¹⁹。

一、慢性發炎

當腸道微菌叢充斥伺機性病菌，即腸道微生態失調時，會增加腸道通透性，微菌易進入腸細胞，刺激免疫造成發炎²⁰。巨噬細胞經



圖一：腸道微生態失調導致大腸直腸癌的可能機轉。

類鐸受體 (Toll-like receptors, TLR) 辨認腸道細菌呈現的微生物相關分子型態 (microorganism-associated molecular patterns, MAMPs)，啟動發炎反應^{19,21}。巨噬細胞及樹突細胞釋放胞泌素如 IL-12, IL-23, TNF- α 及 INF γ 等，進一步活化淋巴球、T 細胞、B 細胞及多種發炎媒介²²。胞泌素活化 NF- κ B 訊號，NF- κ B 在腸細胞抑制細胞凋亡²³，促進 Wnt 活化²⁴，導致腫瘤生成。發炎反應活化 STAT3，STAT3 串聯 NF- κ B、PI3/Akt/ mTOR 路徑、Notch 路徑、Wnt/ β -catenin 及多種胞泌素，於大腸直腸癌的發展占一關鍵角色²⁵。腸道黏膜細胞增生會增加瘻肉、腺瘤、腺癌的發展風險。

發炎產生活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS)，活性氧化物質引發氧化壓力及破壞去氧核醣核酸，造成基因毒性，致使癌發展。

二、毒素

Bacteroides fragilis 毒素與大腸上皮細胞受器結合，使 E-cadherin (一細胞間聯合蛋白) 分解，致大腸上皮屏障通透性增加，促進發炎及癌孳生²⁷。

Bacteroides fragilis 毒素經 TH17 (T helper type 17) 反應、活化 STAT3 路徑，致大腸直腸癌產生⁹。

Bacteroides fragilis 毒素提升大腸上皮細胞的精胺氧化酶 (spermine oxidase, SMO)，衍生活性氧化物質造成去氧核醣核酸損壞²⁸。除了 *Bacteroides fragilis* 的致癌角色有許多研究支持，*E. coli*、*Salmonella enterica* 及 *Shigella flexneri* 也是致大腸直腸癌的主要腸菌毒素來源²⁹。

三、細菌產物

人體需要硫以合成一些必要胺基酸。腸道微菌叢在硫代謝上扮演重要角色，決定人體受益或遭受不良影響。硫的代謝物硫化氫 (hydrogen sulfide, H₂S) 會導致大腸黏膜增生、助長大腸直腸癌發展³⁰，當腸道微生態失調，降硫菌種減少或對硫化氫解毒能力下降，易使大腸發炎，甚至發生癌症³¹。

Bacteroides 及一些腸道微菌將芳香族胺基酸 (aromatic amino acids) 發酵的含氮產物中含 N-亞硝基化合物 (N-nitroso compounds, NOCs)，它會烷基化 (alkylating) 去氧核醣核酸，導致突變⁴，增加消化道癌症尤其直腸癌發生率³²。

腸道微生態失調導致大腸直腸癌的可能運作模型

研究腸道微生態失調如何引起大腸直腸癌的研究一直在進行著，其運作模型也陸續被提出。以傳統某病原導致某疾病的觀點，Sears 提出 alpha-bugs 模型，某細菌有原致癌特性，重塑大腸細菌聚落、改變腸黏膜免疫、驅除防癌菌種，促進癌生成³³。Hajishengallis 等提倡 keystone-pathogen 模型，某關鍵病原細菌它在生態系統中占量少，但它的作用使原正常有益菌叢組成變為不穩狀態而致宿主疾病³⁴。

依目前研究的發現，腸道菌叢中與大腸直腸癌有關的細菌很多，不同研究取樣的部位、腫瘤/癌的階段有異，結果呈現的主要菌種不盡相同。這提醒我們腸道菌叢變化而導致大腸直腸癌的過程應是動態的、多重機轉的。2012 年 Tjalsma 提出的細菌驅動-伺機模式 (bacterial driver-passenger model)³⁵ 較貼切於目前的發現。

首先，一些攝入腸道的細菌 (稱為驅動細菌 (bacterial drivers))，具原致癌 (pro-oncogenic) 性質且能調適黏膜免疫反應，造成上皮 DNA 破壞，促使大腸直腸癌發源；接著，在這處腸道環境利於伺機性 (opportunistic) 細菌 (稱為伺機細菌 (bacterial passengers)) 增生，進一步使腫瘤發展。

驅動細菌指具原致癌特徵的腸道細菌，暫時性的與原地性的皆有，它們是癌症起源的開端。多種細菌已被辨識出有此性質，如：*Enterococcus faecalis* 的產過氧化物菌株 (superoxide-producing strains)³⁶、*E. coli* 的產基因毒素 (genotoxin-producing) 菌株³⁷ 傷害去氧核醣核酸，*Bacteroides fragilis* 的產毒素 (toxigenic) 菌株產生毒素 fragilysin³⁸，傷害腸道上皮細胞，使腸壁屏障鬆透³⁹。還有 *Enterobacteriaceae* 中

的 *Shigella* 及 *Salmonella*^{40,41}，與大腸直腸癌發展初期有關。*Enterobacteriaceae* 菌種會排擠 *F. prausnitzii*, *Roseburia* 及 *Bifidobacterium* 等抗發炎、抗大腸直腸癌的共生菌¹⁹。伺機細菌在腸道健康時其菌量少，但在腫瘤孳生的環境下始具競爭優勢，助腫瘤發展，此類細菌包括 *Fusobacterium*⁴²、*Streptococcus gallolyticus*⁷ (即 *Streptococcus bovis* biotype I) 及 *Clostridium septicum*⁴³ 等。眾多病原微菌造成持續發炎，細胞增生，製造有毒物質，傷害基因，累積突變而生成大腸直腸癌。

大腸直腸癌的危險因子與腸道微菌叢之關聯

一、老化

隨年紀老邁，腸道微菌叢生物多樣性降低，伺機性病菌增量，抗發炎性菌種減少，免疫衰老 (immunosenescence) 使免疫功能低下，呈現發炎狀態，提升大腸直腸癌風險¹⁹。

二、環境及飲食

環境及飲食習慣增加罹患大腸直腸癌風險可能與腸道微菌叢有關，如非裔美國人的大腸直腸癌罹患率比非洲本土者高⁴⁴，其腸道菌叢以 *Bacteroides* 為主，在非洲本土非洲人腸道菌叢則以 *Prevotella* 為多⁴⁵。葷食增加膽汁耐受菌叢如 *Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides* 等，減少 Firmicutes 如 *Roseburia*, *Eubacterium rectale* 及 *Ruminococcus bromii* 等代謝植物性食物的菌種⁴⁶。腸型 (enterotype) 與長期飲食習慣高度相關，蛋白質與動物脂肪食物使菌叢傾向 *Bacteroides* 腸型，碳水化合物食物使菌叢傾向 *Prevotella* 腸型⁴⁵。*Bacteroides* 被發現與大腸直腸癌發展相關⁹。高油低纖飲食與微生態失調有關⁴⁷。透過長期飲食調整，可使腸道微菌叢傾向健康型態。

增加紅肉或經加工肉品進食是已知的大腸直腸癌因子，其影響機轉也牽涉腸道微菌叢。細菌代謝肉蛋白，產生亞硝胺 (nitrosamine)，於動物研究，它會促進大腸癌發生⁴⁸。

對 策

基於修正腸道微生態失調，回復至健康微菌叢的觀點，可循以下對策：

一、補充益生菌

益生菌 (probiotics) 具抗癌作用，其可能機轉包括：1. 使誘變物 (mutagen) 或致癌物 (carcinogen) 不活化，2. 降低腸道酸鹼值⁴⁹，3. 免疫調節，4. 腸道菌叢調節，5. 調節細胞凋亡及細胞分化，6. 抑制酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 訊號路徑⁵⁰。

二、調整飲食、多運動

攝取膳食纖維可增強大腸微生物製造代謝物 (主要是丁酸) 以抗異常增生、抗癌⁵¹，運動可促進腸道健康⁵²，運動尤其加上飲食限制有益於維持腸道微菌叢多樣性⁵³。

展 望

見微知著，既知腸道微菌叢在大腸直腸癌發生前有菌種變化，可應用它來篩檢大腸直腸癌¹⁷，希望經更多研究以推廣於臨床。

調節腸道微菌叢可防治癌症。研究發現口服 *Bifidobacterium* 可加強抗 anti-PD-L1、增強免疫而抗癌⁵⁴。

美國國家衛生研究院 (NIH)，全世界最大的醫學研究重鎮，於 2007 年發起研究“人類微菌計畫” (Human Microbiome Project, HMP)⁵⁵。美國白宮於 2016 年 5 月宣布將規劃預算美金一億兩千萬元以進行國家微菌計劃 (National Microbiome Initiative, NMI)，以聯邦資源對微菌作跨生態系統 (cross-ecosystem) 的研究。歐盟資助人類腸道宏基因組學 (Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT) 研究。顯現全球對腸道微菌叢的重視並積極研究。台灣微菌聯盟於 2017 年成立，將對本土微菌有更深的了解，有於國民健康的提升。

結 論

腸道微菌叢對人體健康有著多方面影響，

可能引發多種疾病，其中與腸道相關的為腸炎、大腸直腸腺瘤及癌。近年來應用 16S 核糖體 RNA 定序技術，對微菌的研究得到大量成果，多種微菌被發現與大腸直腸癌的發生有關。

當腸道微生態失調時，多種微菌透過慢性發炎、毒素、有毒代謝物在大腸黏膜細胞內作用，累積傷害，造成細胞異常增生及基因毒性而生成大腸直腸腺瘤與腺癌。

老化、環境及食物對大腸直腸癌發生的影響可能也與腸道微生態失調有關。透過補充益生菌、調整食物及運動有益於改善腸道微菌叢。

腸道微菌叢的領域博大精深，息息相關於人體恆定，全球皆重視它而投入資源如火如荼地進行大量研究，期待將來可應用它來防治大腸直腸癌等癌症，更進一步控制全身多系統的相關疾病並維持健康！

參考文獻

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England) 2015; 385: 117-71.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
3. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, et al. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* 2016; 35: 4.
4. Nistal E, Fernández-Fernández N, Vivas S, et al. Factors Determining Colorectal Cancer: The Role of the Intestinal Microbiota. *Front Oncol* 2015; 5: 220.
5. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology* 2009; 392: 1-10.
6. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483-91.
7. Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 719-24.
8. Wang X, Yang Y, Huycke MM. Commensal bacteria drive endogenous transformation and tumour stem cell marker expression through a bystander effect. *Gut* 2015; 64: 459-68.
9. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-22.
10. Lu R, Wu S, Zhang YG, et al. Salmonella Protein AvrA Activates the STAT3 Signaling Pathway in Colon Cancer. *Neoplasia* 2016; 18: 307-16.
11. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393.
12. Chen W, Liu F, Ling Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39743.
13. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 299-306.
14. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-8.
15. Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One* 2013; 8: e70803.
16. Chen HM, Yu YN, Wang JL, et al. Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1044-52.
17. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, et al. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 1112-21.
18. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio* 2013; 4: e00692-13.
19. Candela M, Turroni S, Biagi E, et al. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 908-22.
20. Yu LC, Wang JT, Wei SC, et al. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27-43.
21. Hajishengallis G, Lambris JD. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 187-200.
22. Keku TO, Dulal S, Deveaux A, et al. The gastrointestinal micro-biota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G351-63.
23. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-96.
24. Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, et al. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell* 2013; 152: 25-38.
25. Pandurangan AK, Esa NM. Signal transducer and activator of transcription 3 - a promising target in colitis-associated cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 551-60.
26. Westbrook AM, Wei B, Braun J, et al. Intestinal mucosal inflammation leads to systemic genotoxicity in mice. *Cancer Res* 2009; 69: 4827-34.
27. Sears CL, Geis AL, Housseau F. *Bacteroides fragilis* subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014; 124: 4166-72.
28. Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, et al. Polyamine

- catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15354-9.
29. Schwabe RF, Wang TC. Cancer. Bacteria deliver a genotoxic hit. *Science* 2012; 338: 52-3.
30. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, et al. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front Physiol* 2012; 3: 448.
31. Ramasamy S, Singh S, Taniere P, et al. Sulfide-detoxifying enzymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G288-96.
32. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, et al. N-Nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1053-61.
33. Sears CL, Pardoll DM. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. *J Infect Dis* 2011; 203: 306-11.
34. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 717-25.
35. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-82.
36. Huycke MM, Abrams V, Moore DR. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis* 2002; 23: 529-36.
37. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338: 120-3.
38. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 782-6.
39. Wu S, Rhee KJ, Zhang M, et al. *Bacteroides fragilis* toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and gamma-secretase-dependent E-cadherin cleavage. *J Cell Sci* 2007; 120: 1944-52.
40. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1: 138-47.
41. Kato I, Boleij A, Kortman GA, et al. Partial associations of dietary iron, smoking and intestinal bacteria with colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 2013; 65: 169-77.
42. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 299-306.
43. Wentling GK, Metzger PP, Dozois EJ, et al. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma--*Streptococcus bovis* and *Clostridium septicum*: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1223-7.
44. O'Keefe SJ, Chung D, Mahmoud N, et al. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J Nutr* 2007; 137: 175S-82S.
45. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-8.
46. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
47. Saetang J, Sangkhathat S. Diets link metabolic syndrome and colorectal cancer development (Review). *Oncol Rep* 2017; 37: 1312-20.
48. Clinton SK, Bostwick DG, Olson LM, et al. Effects of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced colon carcinogenesis of rats. *Cancer Res* 1988; 48: 3035-9.
49. Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, et al. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes* 2013; 4: 181-92.
50. Ambalam P, Raman M, Purama RK, et al. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 119-31.
51. Vipplerla K, O'Keefe SJ. Diet, microbiota, and dysbiosis: a 'recipe' for colorectal cancer. *Food Funct* 2016; 7: 1731-40.
52. Campbell SC, Wisniewski PJ 2nd. Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exerc Sport Sci Rev* 2017; 45: 41-7.
53. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 63: 1913-20.
54. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-9.
55. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804-10.

The Relationship between Gut Dysbiosis and Colorectal Cancer

Shu-Yi Tsao, Yu-Lin Chang, Jin-Sheng Chen, and Wen-Wei Huang

Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan

Colorectal cancer(CRC) is a common cancer and a leading cause of cancer deaths worldwide. CRC results from the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations that lead to the transformation of normal colonic mucosa to CRC. Besides genetic predisposition, the environment and life style influence the genesis of CRC. Many researches discover the role of microbiota for keeping human health and the potential causal impact on some human diseases. Adversely alteration of gut ecosystem (gut dysbiosis) is frequently associated with increased susceptibility to many human diseases including colitis, colorectal adenoma and CRC. With 16S ribosomal RNA sequencing used to identify and classify bacteria, many studies for microbiota were developed in recent years. It is observed that gut dysbiosis can promote the onset and progression of CRC. The mechanism may be by chronic inflammation, genotoxin, toxic metabolites to active NF- κ B and STAT3 signal pathway that decrease apoptosis, enhance development of colorectal polyp-adenoma-adenocarcinoma. Another pathway is increased reactive oxygen species causes genotoxicity that promote oncogenesis. Using "Bacterial driver-passenger model" to elucidate the process: First, "bacterial drivers" drive the epithelial DNA damage that contributes to the initiation of CRC. Second, tumorigenesis induces intestinal niche alterations that favour the proliferation of opportunistic bacteria ("bacterial passengers") that promote development of cancer. The effect of aging, environment and diet to promote CRC formation may be associated with gut dysbiosis. Probiotics, dietary adjustment and exercise have beneficial impact on gut microbiota. Prevention, screening and treatment for CRC with advance application of microbiota may be achieved in future. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 160-167)