

# 治癌新方向：杀死胞内菌 抑制癌转移

● 本报记者 张双虎

你可能想不到，肿瘤这个“穷凶极恶”的家伙细胞内还有细菌。而且，这种独特的胞内菌控制着肿瘤细胞的行为，对癌症转移起着重要作用。

近日，西湖大学生命科学学院教授蔡尚课题组在《细胞》发表论文，首次证明乳腺癌组织中存在胞内菌，在生理状况下对肿瘤转移定植至关重要。该研究鉴定了肿瘤微环境中长期被忽视的新成分，揭示了影响肿瘤转移的遗传、表现之外的新因素，并开拓了肿瘤研究新方向，为临床控制肿瘤转移提供了全新视角。

## 意外发现肿瘤胞内菌

“发现胞内菌的确是个巧合。”蔡尚告诉记者，“我们开始并未‘突发奇想’地认定肿瘤内部存在细菌。”

和多数研究者一样，蔡尚认为肿瘤内部和人体组织相似，是无菌环境。

五六年前，蔡尚在美国斯坦福大学做博士后研究期间，探讨某一肿瘤基因对肿瘤发展的作用时，曾做过一个小鼠模型——使用抗生素诱导，敲除某个基因，并借此弄清该基因在肿瘤发展中的作用。

“那时我们发现，用抗生素诱导敲除这个基因，的确抑制了肿瘤的转移。”蔡尚补充说，“但奇怪的是，如果用了抗生素，在没有诱导基因敲除的对照组，也能发现肿瘤转移受到影响。”

也就是说，抗生素和肿瘤转移之间似乎有某种关联。这一现象让蔡尚感到困惑，但当时并未对该问题深入追问。此后，他查阅相关文献，发现早期文献确实报道过抗生素有杀死肿瘤细胞的作用。

“但在实验中，我们只看到肺转移受

到抗生素影响，原发灶的肿瘤生长其实并未受影响。”蔡尚说，“我当时突然想，肿瘤内部会不会也存在细菌？但受认知局限、技术水平等多种因素影响，我当时并没有得出扎实的结论。”

2017年蔡尚来到西湖大学，开始对“肿瘤里是否可能存在细菌，如果存在它到底有没有作用”等问题展开研究。经过不懈努力，蔡尚团队用实验证实了肿瘤胞内菌的存在。

## 加深对肿瘤本质的认知

证明了肿瘤胞内菌的存在，接下来更重要的工作是探索肿瘤菌群的功能。

蔡尚团队创新性地采取多种抗生素和多种方式的策略，来特异性地清除肿瘤菌群，从而进行肿瘤菌群功能研究。结果发现，利用尾静脉注射 ATBx 复合抗生素和 Doxycycline 饮水只清除肿瘤菌群后，不影响肿瘤重量，而肺转移却显著下降。

“利用无菌小鼠模型同样验证了这一点，这说明肿瘤菌群具有促进肿瘤转移的生物学功能。”蔡尚说。

因为鉴定出来的多数是胞内菌，同时考虑到转移是个多步骤的过程，包括从原位迁移进入血管、循环肿瘤细胞通过血液到达远端器官及远端定植生长，研究人员假定肿瘤组织中的胞内菌会和肿瘤细胞一起迁移到远端器官并影响转移，通过染色、透射电镜观察并对细菌进行 16S 建库测序研究。

“生物信息数据分析结果提示，早期肺转移的细菌可能仍带有原位肿瘤的菌群特征，而随着肿瘤的进一步发展，开始受肺部微环境的影响。”论文共同第一

作者、西湖大学生命科学学院博士后付爱坤对记者说。

通过实验，研究人员看到循环肿瘤细胞能携带肿瘤菌群到达远端器官，而回输这些肿瘤菌群，不影响肿瘤原位生长，但显著促进肿瘤转移，甚至让弱转移的肿瘤类型也能够大量转移。

“结合抗生素清除实验，我们证明了肿瘤菌群在生理状态下促进转移的功能。”付爱坤说。

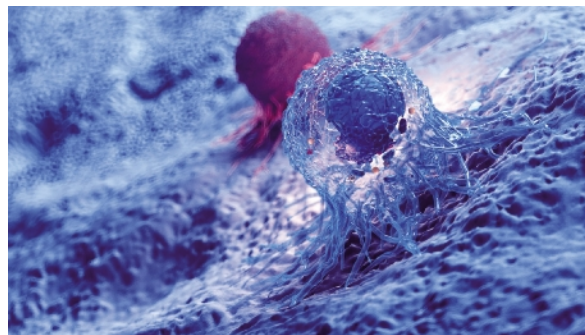
## 肿瘤治疗的潜在方向

肿瘤细胞在转移过程中，尤其是在循环系统中，会经历“液流剪切”的压力，这容易引起细胞死亡。“肿瘤细胞转移必须进入血液系统，但血流系统存在一种‘液流压力’（机体内奇妙的防转移机制），会导致超过 99% 的肿瘤细胞死亡。”蔡尚说。

为进一步探讨肿瘤菌群对于促进肿瘤细胞转移的机制，该团队利用单细胞测序分析，发现细菌入侵肿瘤细胞之后，特异性地上调液流剪切压力通路。体外构建液流压力系统及体内尾静脉回输实验证明，经历压力之后，入侵细菌的细胞比对照组的细胞具有更高的存活能力。

实验表明，如果细菌侵入肿瘤细胞，它可以给肿瘤细胞提供很强的保护作用。肿瘤细胞面临液流压力时，生存能力会提高 5 至 10 倍，其远端存活概率大大提高。

“细菌入侵重塑了肿瘤细胞的细胞骨架，以此来抵抗液流压力。”蔡尚解释说，“这些细菌其实对肿瘤是有帮助的，



能帮助肿瘤扩散转移。”

研究团队还收集了配对乳腺癌病人的肿瘤组织、癌旁组织和淋巴结组织，并测序分析菌群的组成，结果显示，小鼠乳腺癌组织和人乳腺癌组织具有相似的微生物谱和动态变化。也就是说，“人类乳腺癌菌群可能在癌症发生和进展中起着相似的作用”。

蔡尚认为，除了众所周知的遗传、表观遗传和基质微环境因素外，宿主微生物群作为一种不可忽视的机体组成部分，在调节癌症易感性和肿瘤进展方面是一种至关重要的介质。“它们的存在为癌症生物学研究增加了另一层复杂性。”

论文审稿人评价说，“这项研究非常及时，也非常关键，回答了领域里的重要问题。”使用抗生素特异性地清除肿瘤菌群，显著降低肿瘤转移但不影响肿瘤生长。研究在机制上证明胞内菌可以调节宿主细胞的骨架，抵抗宿主细胞在循环系统中的液流压力，从而促进癌细胞的存活，为深入理解肿瘤转移提供了新见解，也为临床上治疗乳腺癌开辟了全新的思路。

“这是个新兴领域，我们发现的可能只是冰山一角。”蔡尚说，“这项研究加深了对肿瘤本质的认知，同时会吸引更多研究者关注这一方向。如果人们能调控这些菌群的话，会为肿瘤治疗提供一个潜在的方法。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027>

# 研究团队实现肿瘤在体原位快速诊疗一体化技术

**本报讯** 近日，暨南大学光子技术研究院教授关柏鸥团队和药学院教授张冬梅团队合作，在肿瘤诊疗方面取得重要进展，实现了肿瘤在体原位快速诊断与治疗一体化技术。相关研究发表于《先进科学》。

如何战胜恶性肿瘤，是现代科技面临的重大挑战性课题之一。关柏鸥团

队和张冬梅团队进行跨学科合作，以光纤为载体构建肿瘤诊断与治疗技术。光纤只有头发丝般粗细，能够近乎无创地被引导至体内病变部位。到达肿瘤病灶后，光纤不仅能进行肿瘤原位检测，还能对肿瘤加热杀死癌细胞。

肿瘤检测是通过光纤荧光传感器实现的。研究人员研制了一种肿瘤微环境响

应荧光探针，将荧光探针修饰在光纤前端。光纤到达病变位置后，荧光探针能够对肿瘤作出快速响应，响应时间小于 20 秒。如果肿瘤是恶性的，荧光探针会发出荧光，荧光信号经由光纤传递出来。

肿瘤治疗利用了光热效应，光纤前端一小段光纤中掺有稀土离子，稀土离子吸收光纤中光能转化为热量。肿瘤

细胞比正常细胞对热更敏感，在 42.5℃~43℃ 下正常细胞不会受到损伤，而肿瘤细胞则会损伤坏死。光纤前端还内置了布拉格光栅温度传感器，能够实时监测靶区温度，从而控制热疗剂量。

(朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202200456>