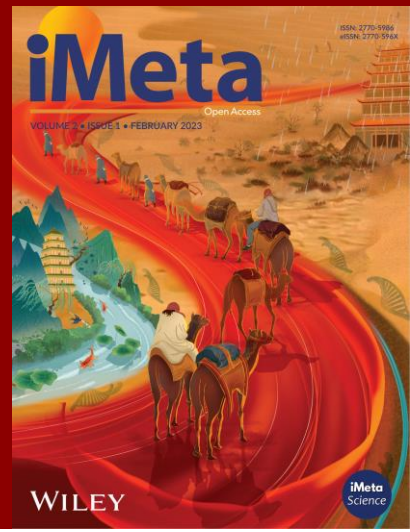
多组学整合分析揭示结直肠癌演进中的瘤内微生物组-宿主蛋白互作机制及诊断潜力

吴迪[1#], 王安君[1#], 卜德超[2#], 孙彦彦[1#], 李晨昊[2#], 洪月梅[1], 张闪[2], 陈世阳[3], 周金安[1], 张恬奕[1], 俞旻皓[4], 马永璟[1], 王秀丽[1], 徐佳[4], 贺薇[4], Christopher Heeschen[1], 陈剑峰[3,5], 毛文君[6*], 丁慧[4*], 吴文娟[7*], 赵屹[2*], 王慧[1*], 刘宁宁[1*]

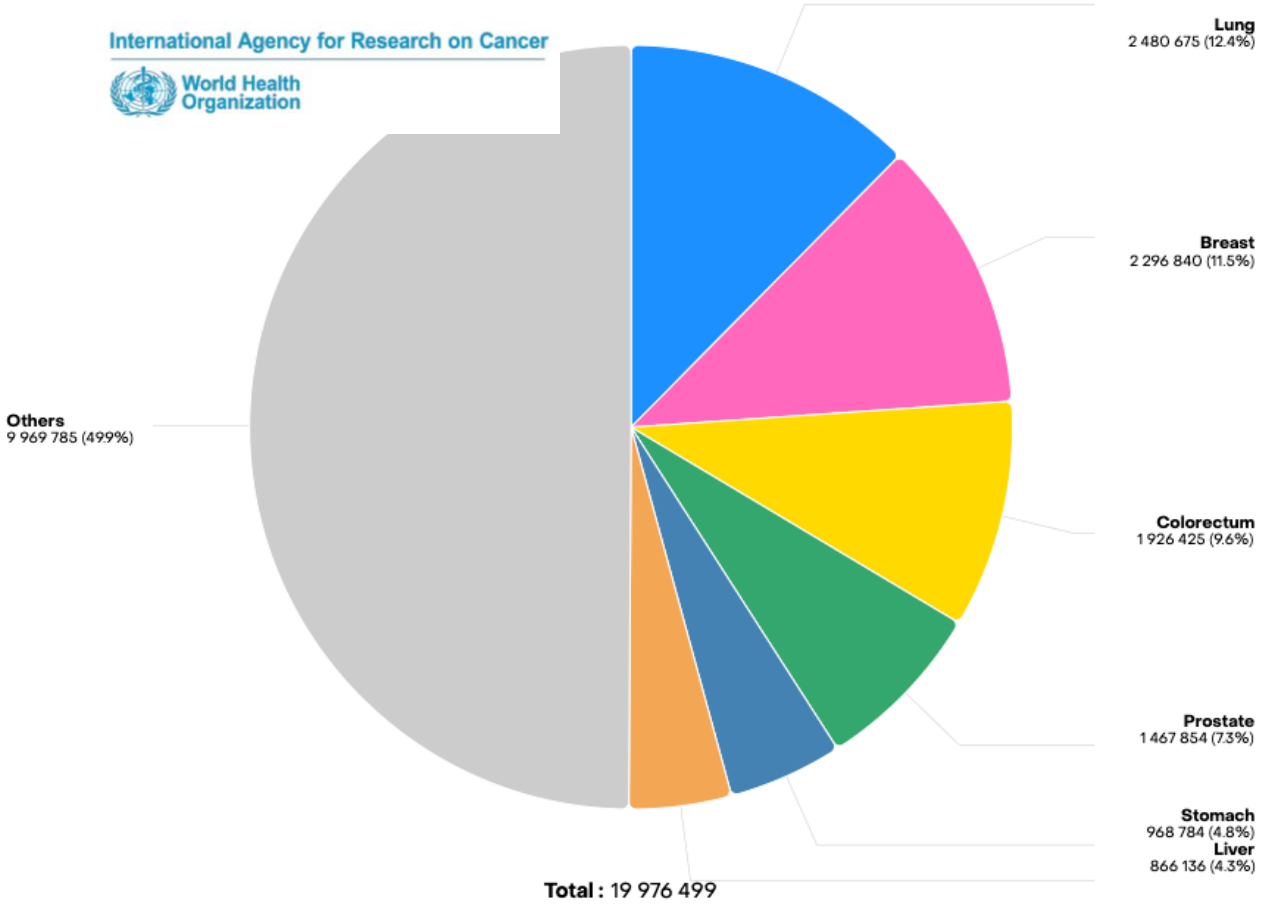
[1]上海交通大学医学院
[2]中国科学院计算技术研究所
[3]中国科学院大学杭州高等研究院
[4]上海交通大学医学院附属仁济医院
[5]复旦大学基础医学院
[6]南京医科大学附属无锡人民医院
[7]同济大学医学院附属上海市东方医院



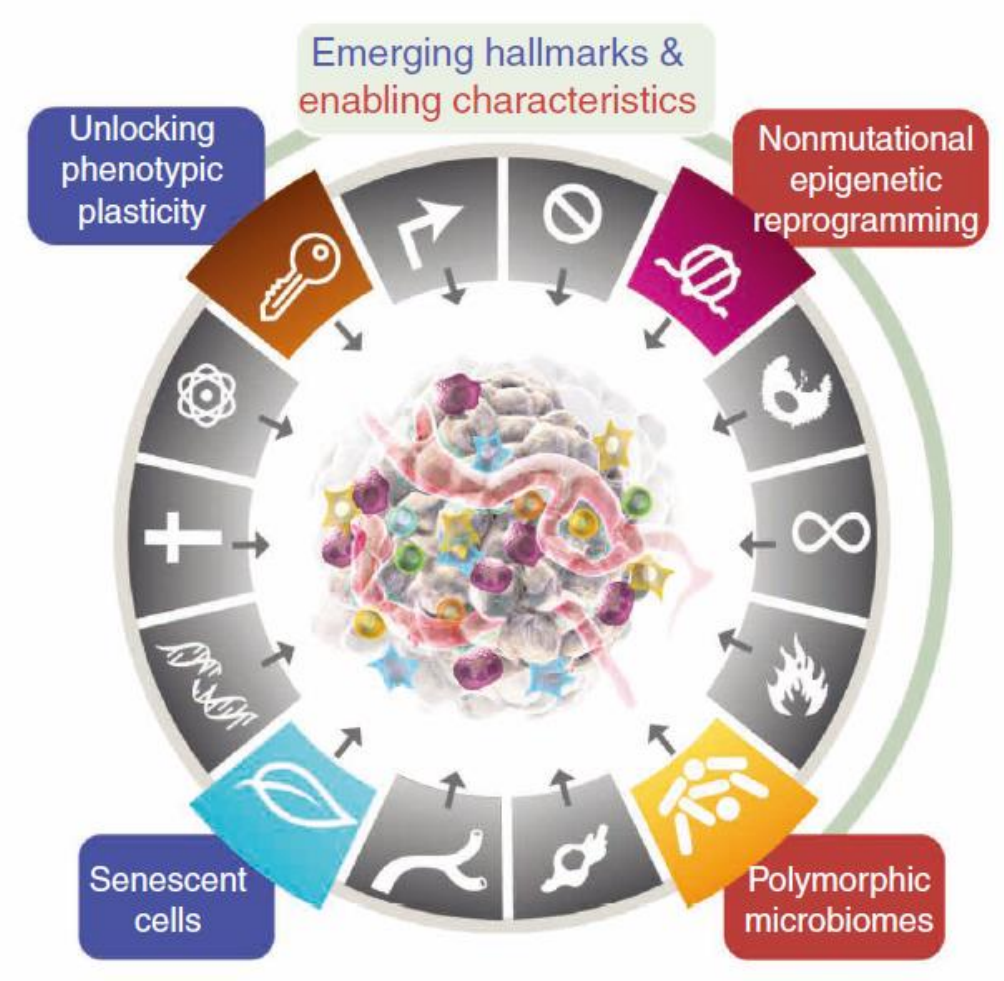
Di Wu, An-Jun Wang, De-Chao Bu, Yan-Yan Sun, Chen-Hao Li, Yue-Mei Hong, Shan Zhang, et al. 2025. The Interplay Between Tissue-Resident Microbiome and Host Proteins by Integrated Multi-omics During Progression of Colorectal Adenoma to Carcinoma. ***iMeta*** 4: e70090. https://doi.org/10.1002/imt2.70090

背景介绍

2022 年发病率的绝对数量



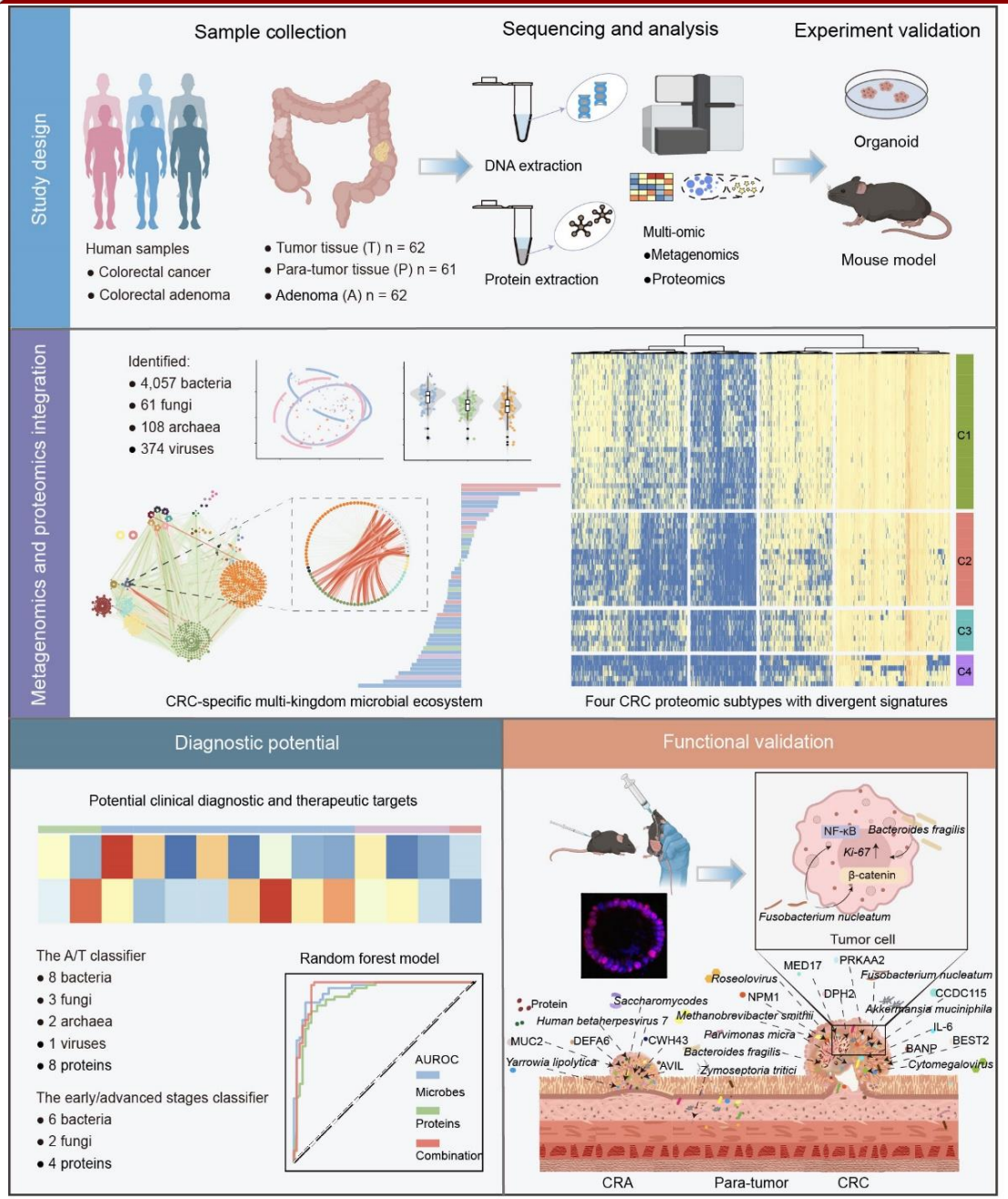
- 结直肠癌（CRC）是全球第三大常见癌症，约占所有癌症的10%，是癌症相关死亡的第二大原因。
- 在腺瘤阶段早期诊断CRC可显著提高生存率。



Douglas Hanahan, *Cancer Discovery*, 2022

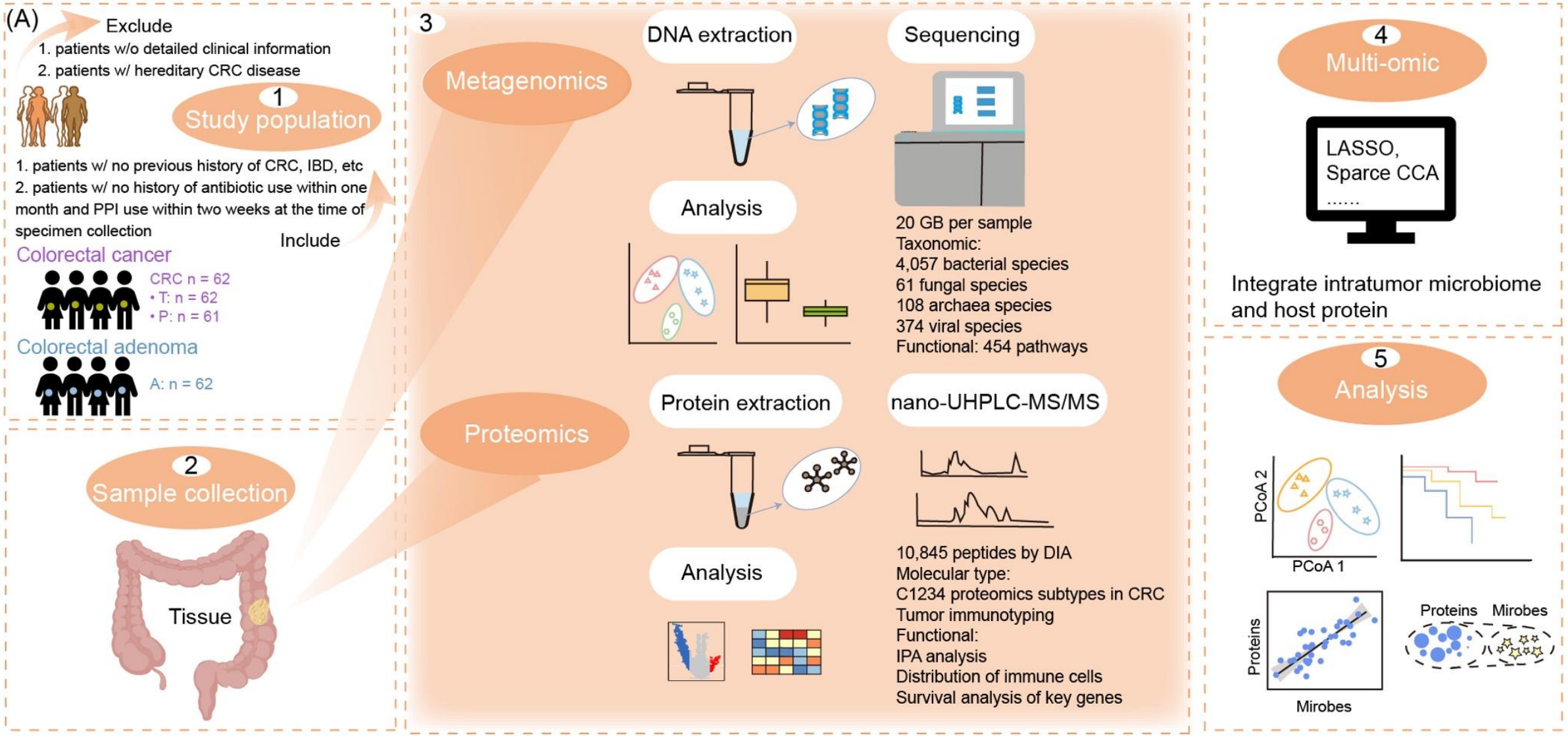
- 多形态微生物组被界定为癌症新标志。
- 但对CRC肿瘤微环境中微生物与宿主蛋白间复杂的互作机制，目前仍缺乏系统性认知。

亮点



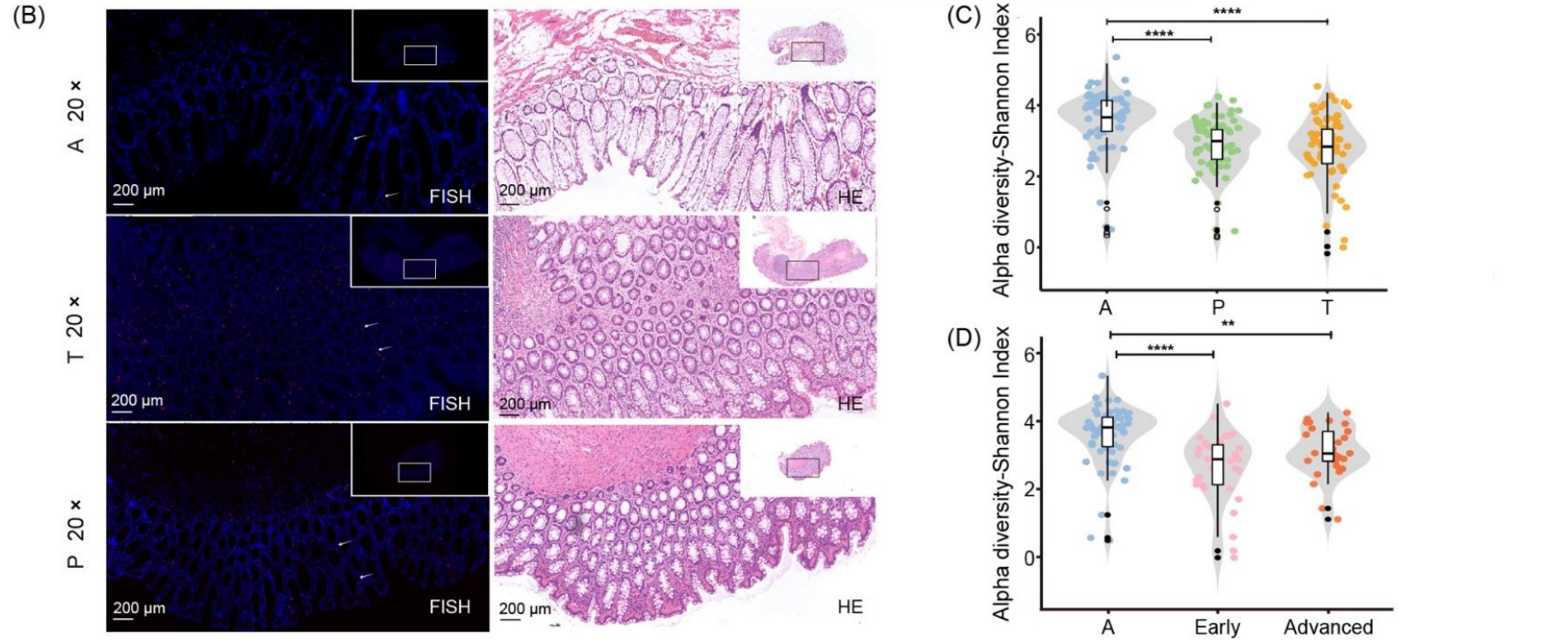
- 对185例结直肠腺瘤、癌和癌旁组织样本进行宏基因组与蛋白质组的多组学整合分析，鉴定出结直肠癌特异性的多界微生物组-宿主互作网络及四种不同临床特征的分子亚型。
- 发现14种微生物标志物与8种宿主蛋白质标志物，对腺瘤/癌、早/晚分期判别具有高诊断准确性。
- 功能实验表明产肠毒素*Bacteroides fragilis*与*Fusobacterium nucleatum*作为关键微生物驱动因子，通过Wnt/β-catenin与NF-κB信号通路促进肿瘤生长。
- 揭示了瘤内微生物组-宿主蛋白互作的动态网络，具有诊断与治疗价值。

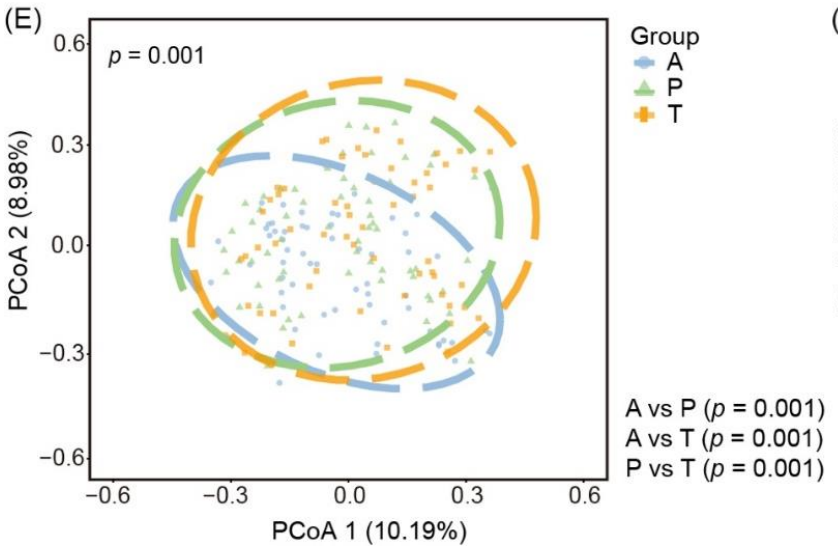
图 1. 研究设计

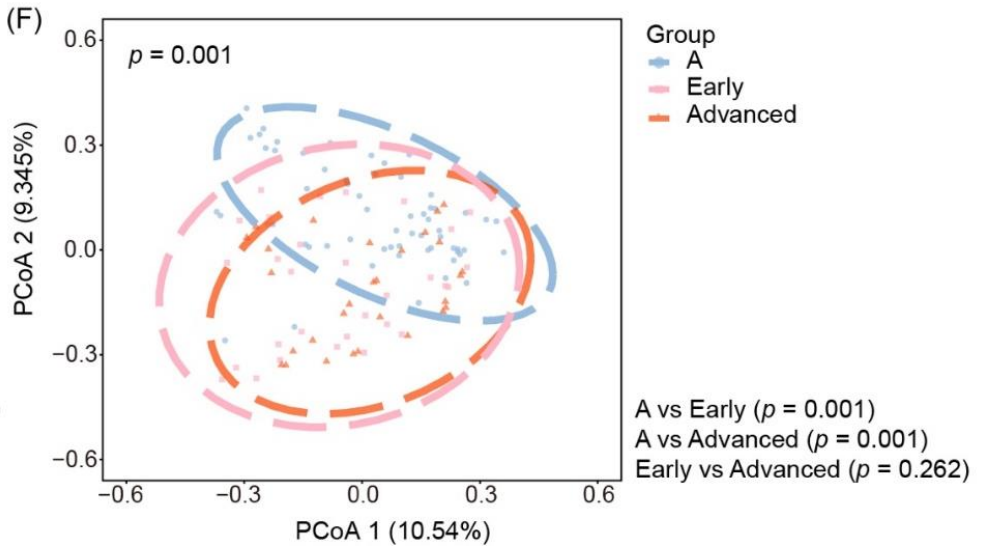


(A) 研究队列与设计：纳入62例结直肠癌与腺瘤患者，采集其组织相关微生物组。通过标准化问卷收集表型数据（人口学特征与生活方式），并开展瘤内宏基因组与蛋白质组整合分析，数据分析涵盖微生物与宿主层面。

图1. CRC瘤内微生物组失调







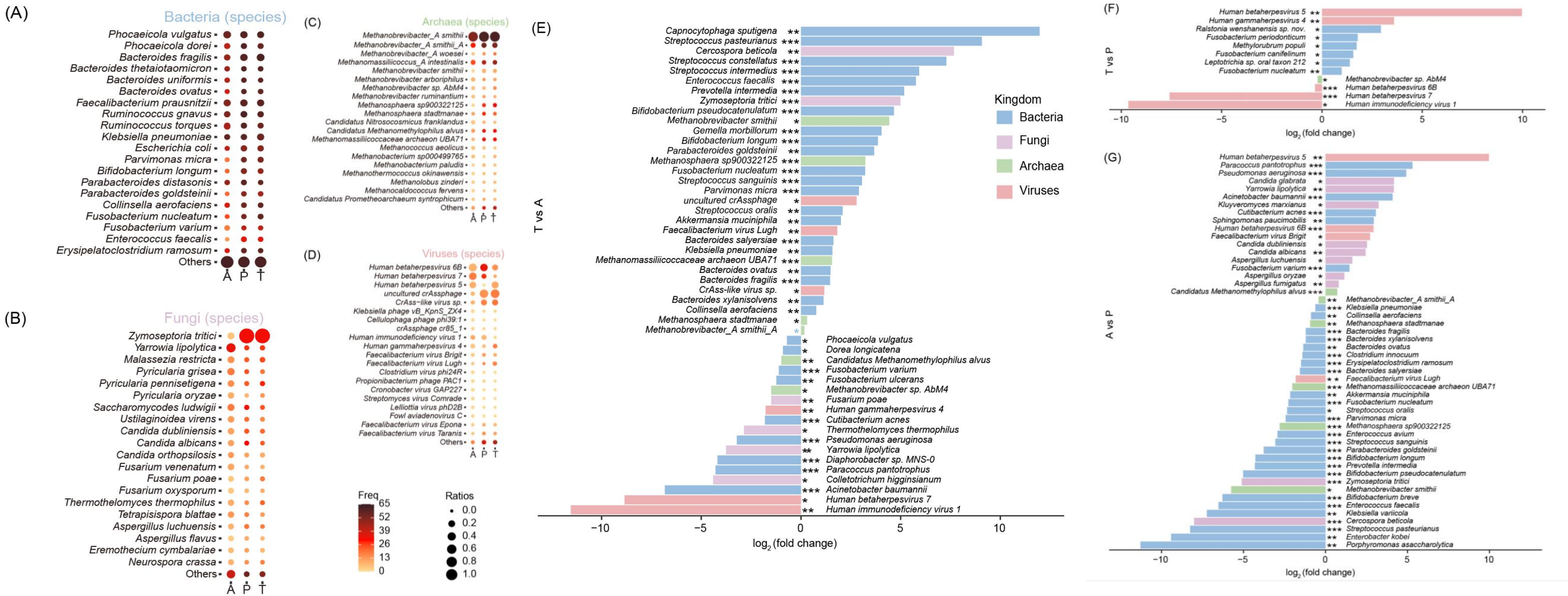
- 癌（T）与腺瘤（A）相比呈现显著菌群失调。
- T组α多样性降低。

（B）微生物存在验证。A、P及T组织中真菌28S rRNA的H&E染色及FISH代表性图像。标尺为200 μm。

（C，D）微生物α多样性。Shannon指数显示T组织较A显著降低（C），但在早晚期之间无显著差异（D）。采用Kruskal-Wallis检验进行统计分析。

（E，F）微生物β多样性。基于Bray-Curtis距离的PCoA分析显示A、P、T组间（E）及A组、早、晚期癌组间（F）微生物群落结构存在显著分离。采用PERMANOVA进行统计分析（双侧检验）。

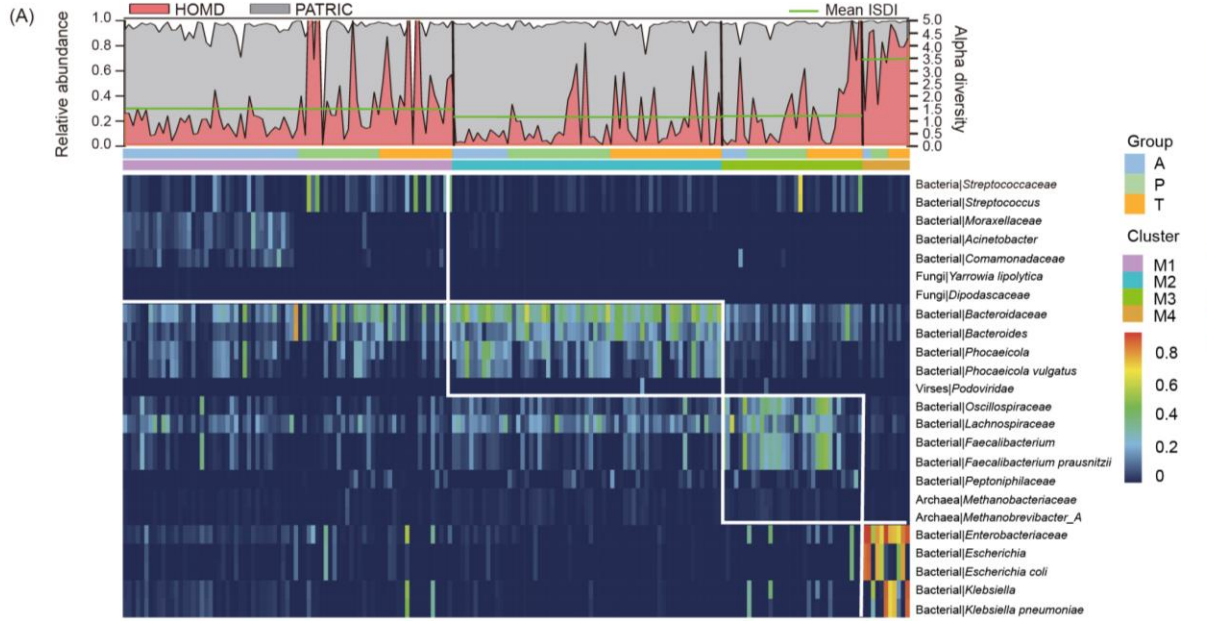
图 2. 从腺瘤到癌症的多界组织驻留微生物组成全景图

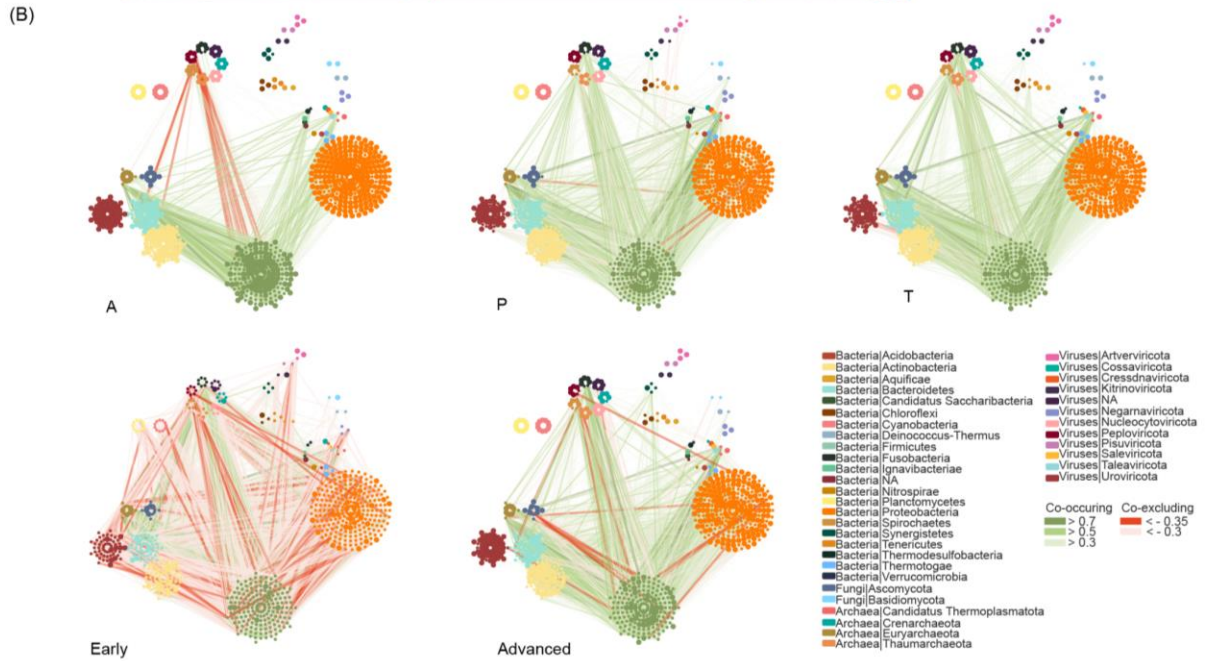


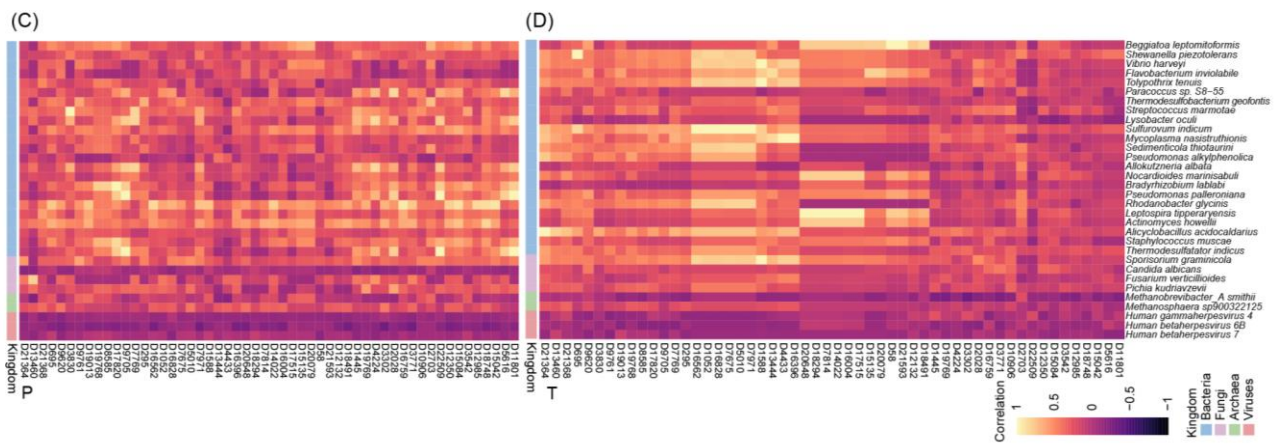
（A-D）组织驻留（A）细菌组、（B）真菌组、（C）古菌组及（D）病毒组在腺瘤、癌和癌旁组织中的物种水平组成。气泡大小与颜色深浅分别表示相对丰度与检出率。

（E-G）微生物物种差异丰度分析：（E）T与A、（F）T与P及（G）A与P的组间比较。散点按微生物界别着色。统计学显著性标注为*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

图3. 结直肠癌发生过程中多界微生物的共现模式与功能预测





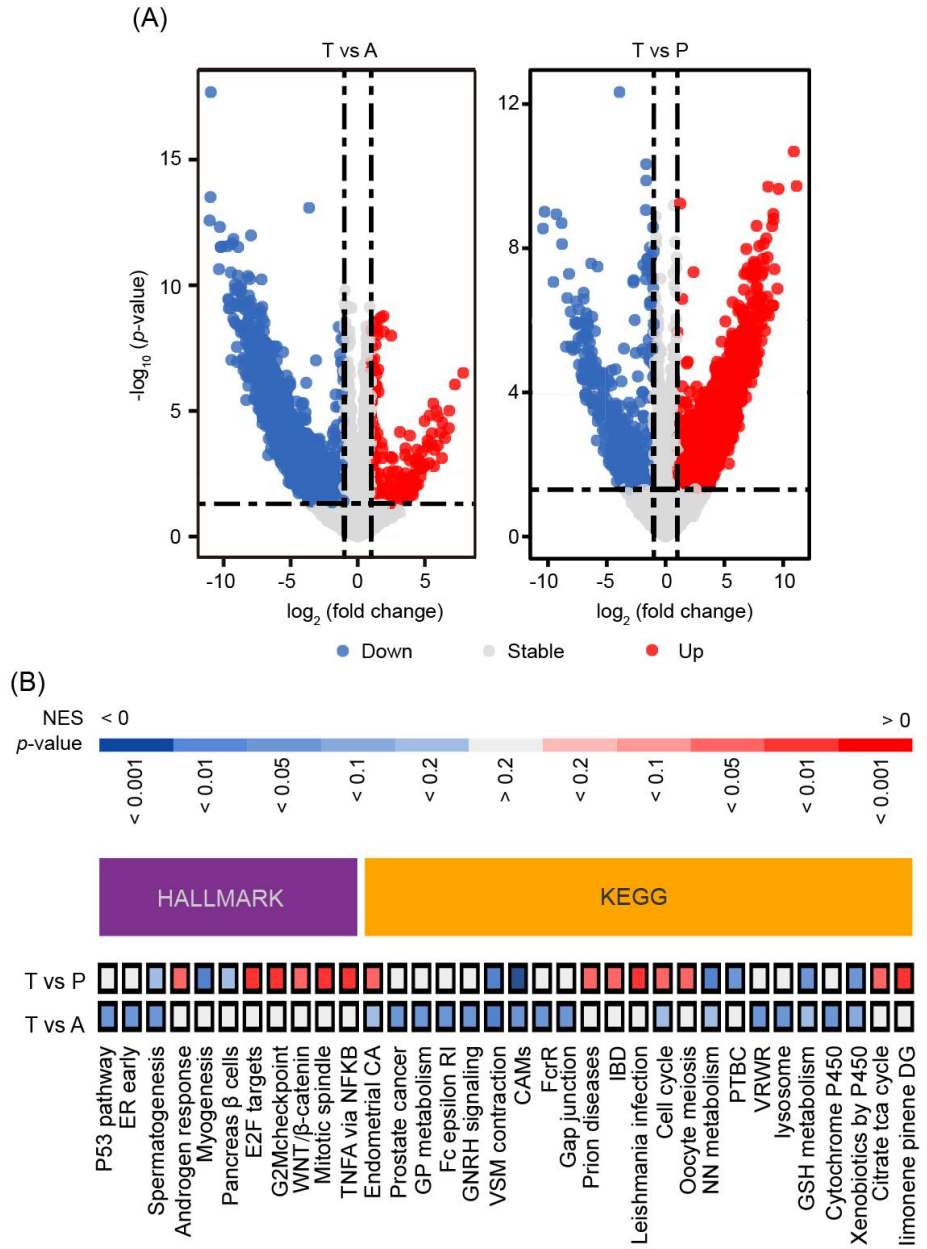


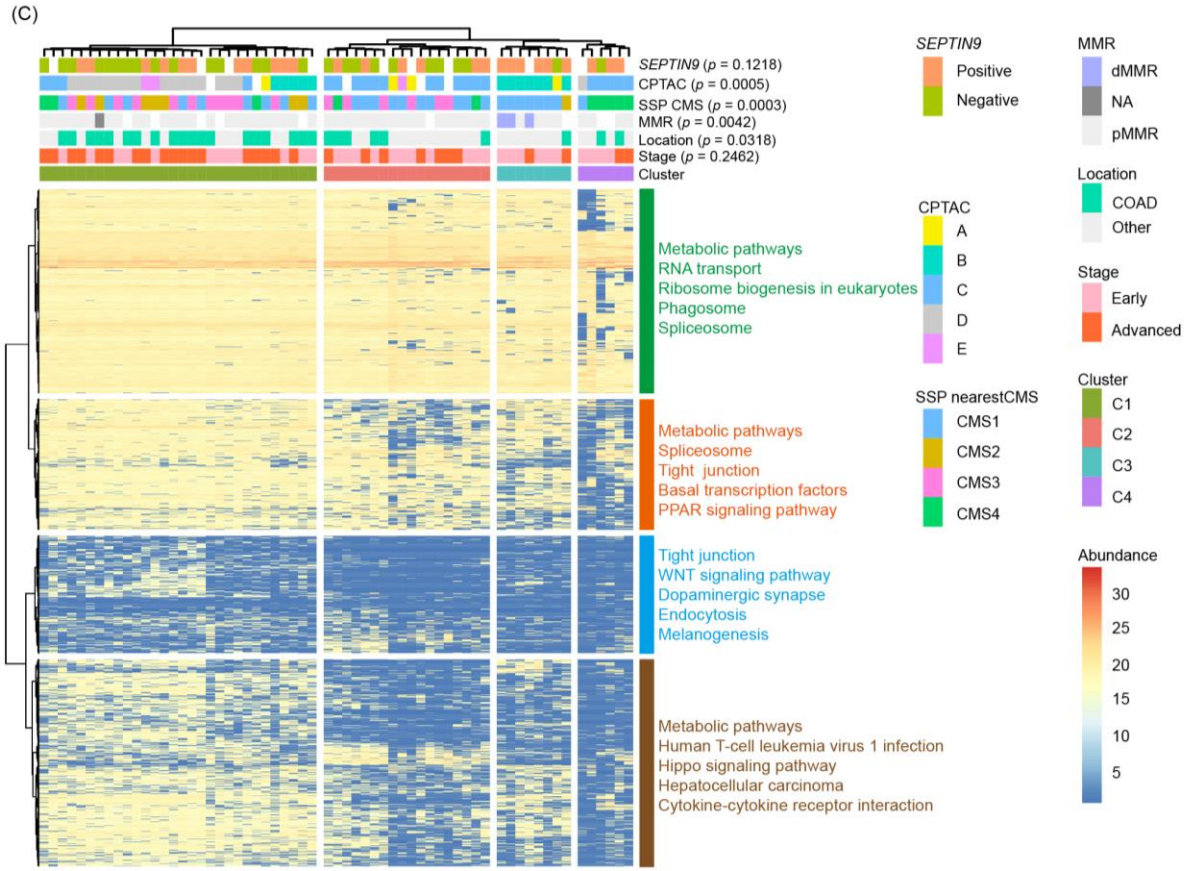
（A）微生物群落分型。基于DMM模型将微生物群落划分为4个生态型，并显示其与口腔/致病菌株的关联。

（B）多界微生物相互作用网络。基于SparCC算法构建的属水平微生物相关性网络。节点大小代表丰度，连线表示显著相关性（|r| > 0.3）。

（C，D）微生物-宿主功能关联。P组（C）和 T组（D）中显著变化的微生物物种与宿主代谢通路之间的Spearman相关性热图。

图4. 基于差异表达蛋白质的腺瘤、癌和癌旁组织的蛋白质组亚型分析



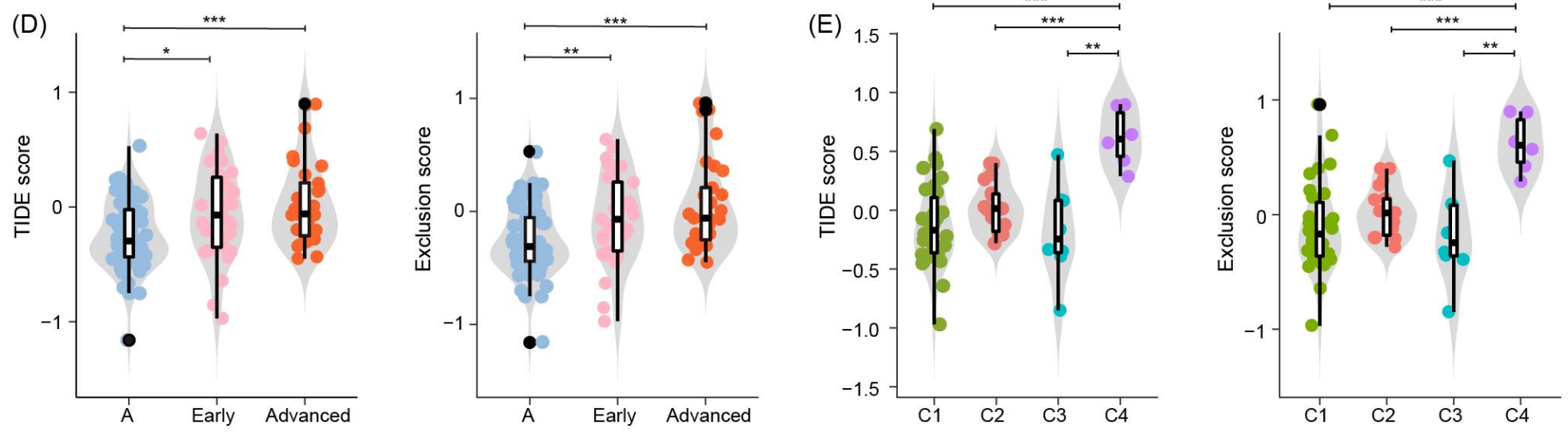


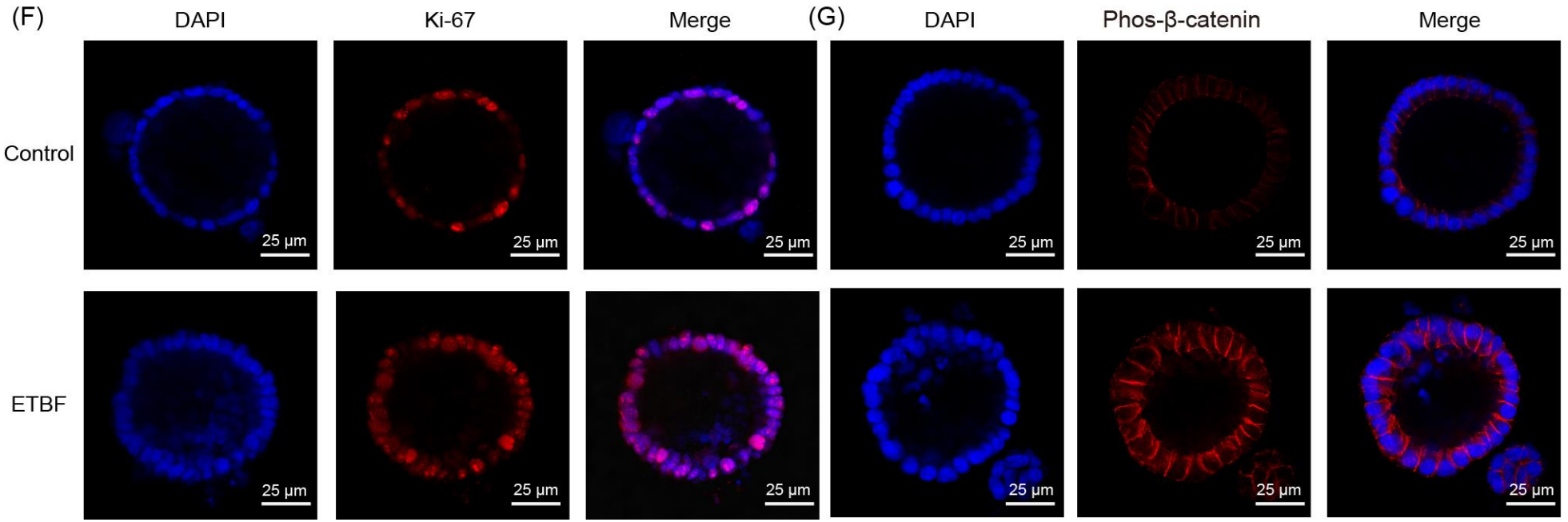
(A) 差异蛋白质分析。T与A及T与P比较的差异表达蛋白质火山图，显示癌组织中广泛的蛋白质组重编程。

(B) 通路富集分析。GSEA分析揭示T组织中致癌通路（如Wnt/β-catenin、NF-κB）被特异性激活。

(C) 蛋白质组亚型鉴定。基于蛋白质表达谱将CRC分为4个分子亚型（C1-C4），具有不同的临床特征。

图4. 基于差异表达蛋白质的腺瘤、癌和癌旁组织的蛋白质组亚型分析

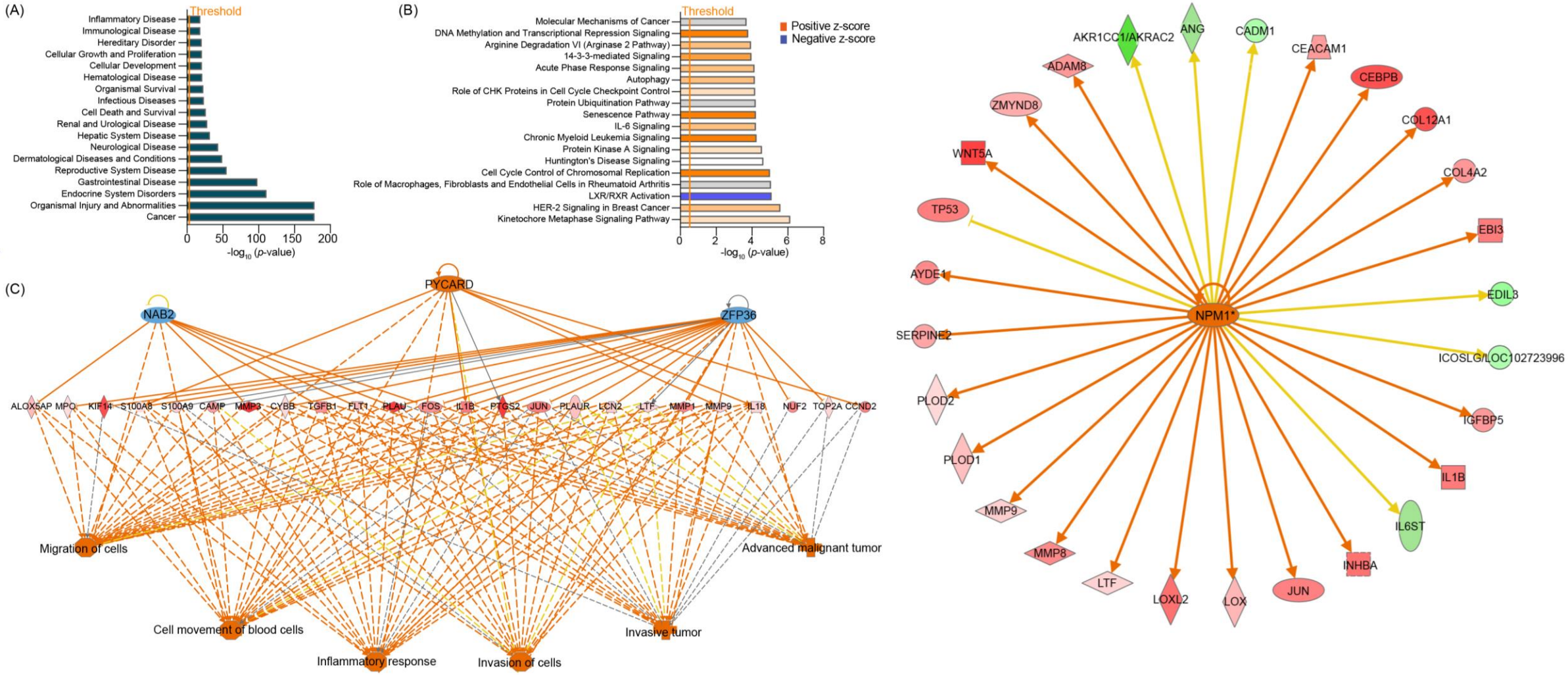




(D, E) 肿瘤免疫微环境特征。T组(D)及C4亚型(E)表现出最高的肿瘤免疫功能障碍与排斥评分。

(F, G) 微生物功能验证。ETBF感染可促进类器官增殖(F)并激活Wnt/β-catenin信号通路(G)。

图5. 通过IPA分析探索P和T中蛋白质-蛋白质互作网络



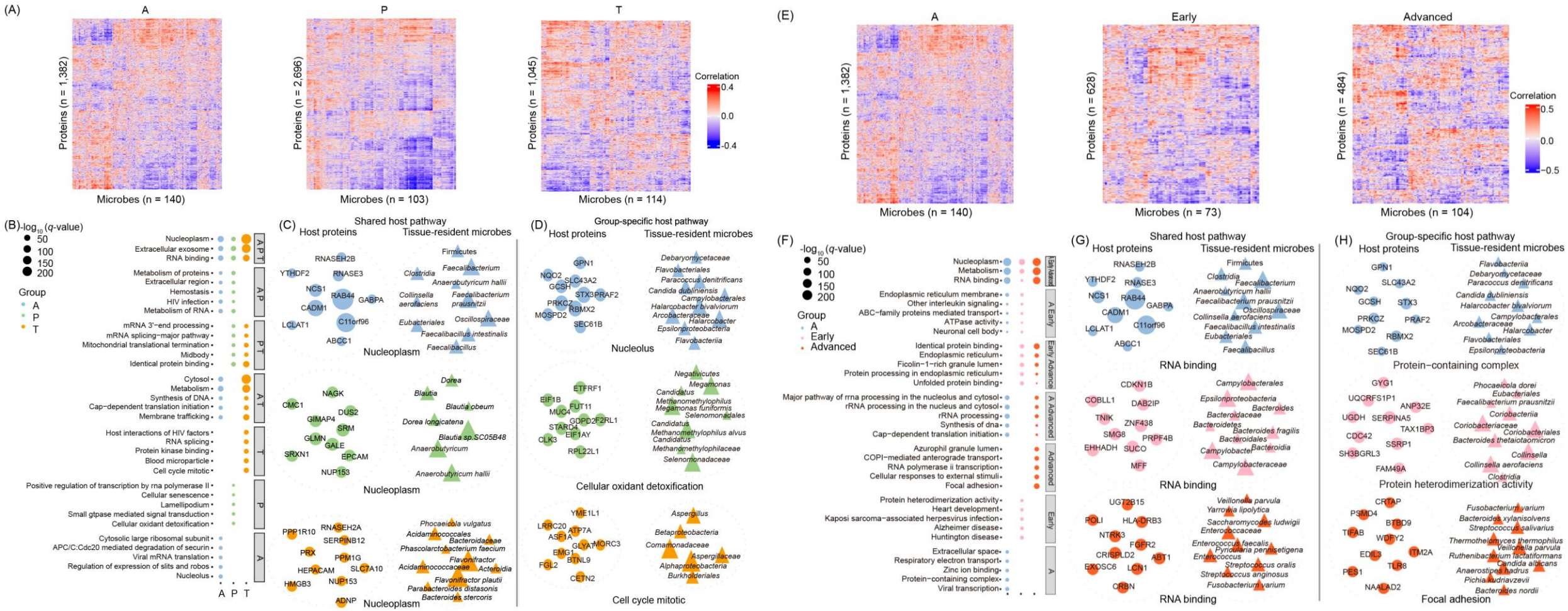
(A) 疾病与功能通路分析。差异表达蛋白质显著富集的疾病及相关功能通路。

(B) 信号通路活性调控。肿瘤组织中关键信号通路的激活（橙色）或抑制（蓝色）状态。

(C) 蛋白质相互作用网络。肿瘤特异性表达蛋白质的核心相互作用模块。

(D) 上游调控网络分析。调控肿瘤蛋白质组表达的关键上游分子及其相互作用关系。

图6. 通过整合微生物组和蛋白质组分析微生物组–宿主共享及特异性通路



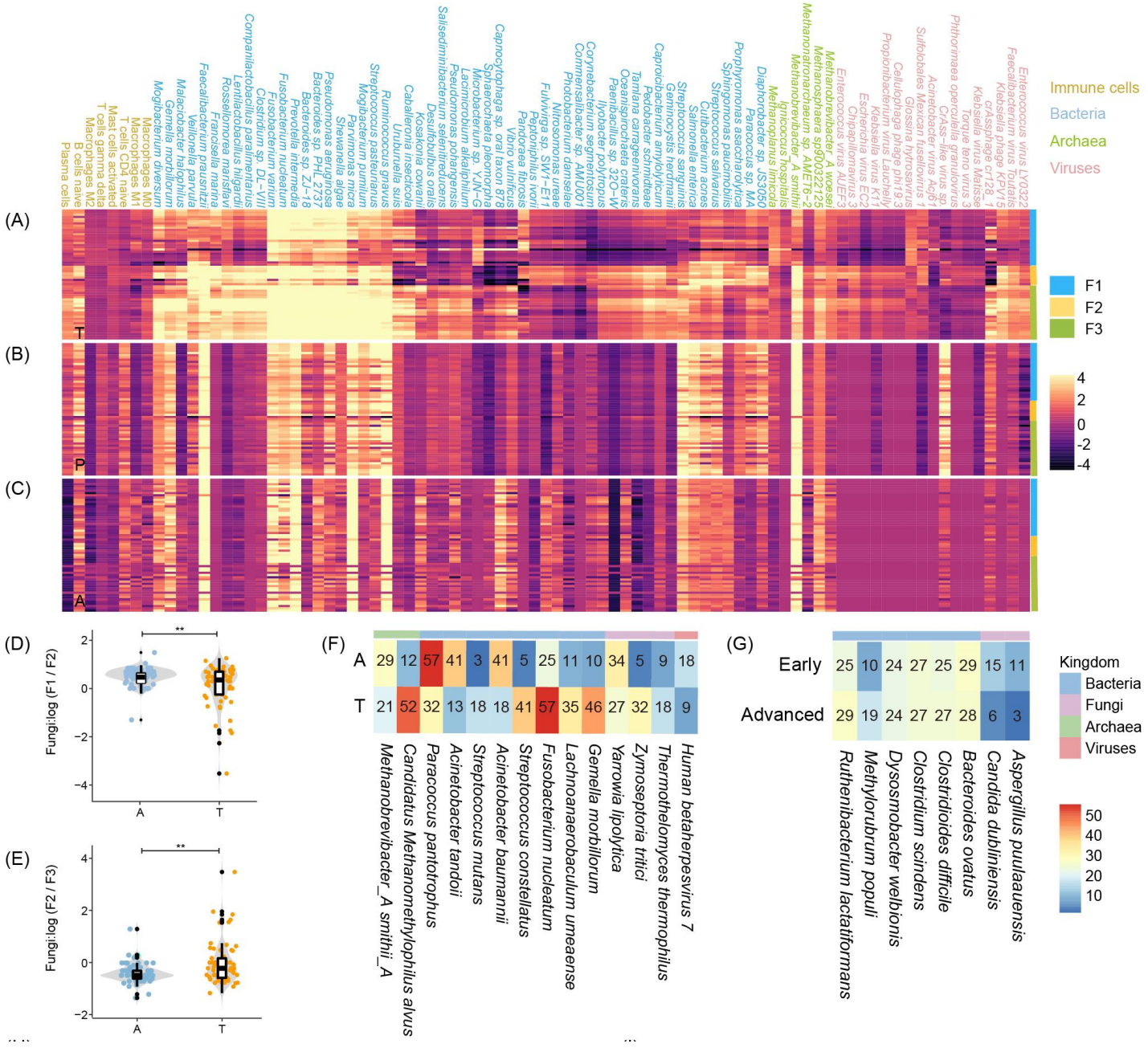
(A, E) 基于LASSO模型鉴定的微生物组与宿主基因在A/P/T（A）、A/早期/晚期（E）中的相关性模式。

(B, F) 与微生物组组成相关的宿主通路在A/P/T（B）、A/早期/晚期（F）中的富集情况。

(C, D) A/P/T组间共享（C）及特异性（D）的微生物组–宿主通路关联网络。

(G, H) A/早期/晚期间共享（G）及阶段特异性（H）的微生物组–宿主通路关联网络。圆圈和三角形的大小分别代表基因和微生物稀疏CCA系数的绝对值。

图7. 多界微生物组–宿主互作界定CRC相关真菌分型及功能验证

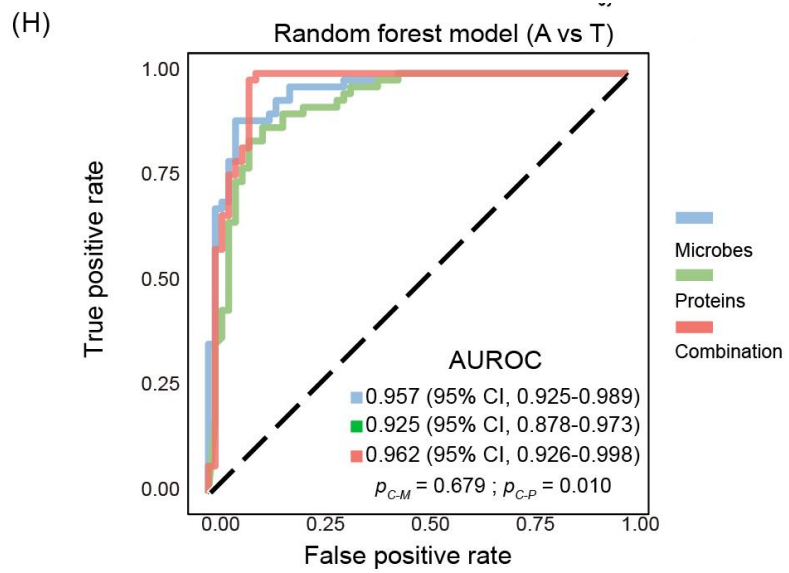


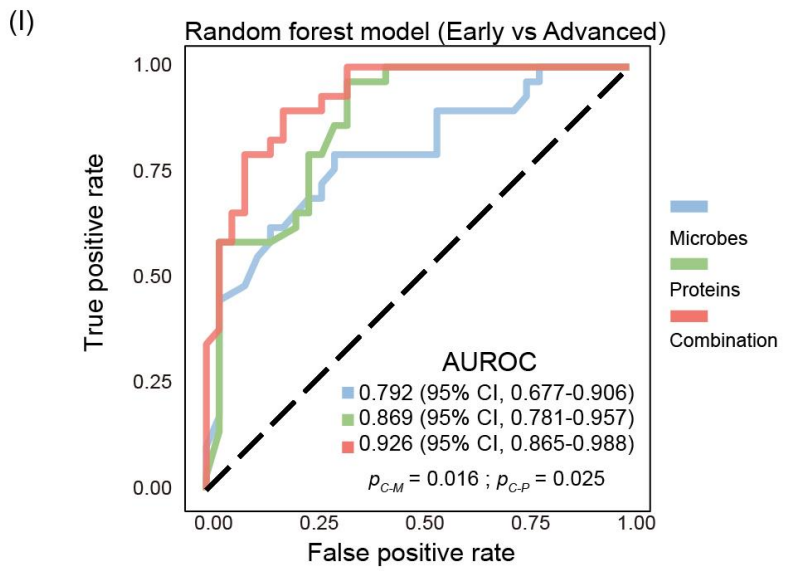
(A-C) 基于MMvec共现分析，在T (A)、P (B) 和A (C) 组织中鉴定出三个真菌主导的微生态集群（真菌分型F1-F3）。

(D，E) A与T组织间真菌分型F1/F2 (D) 和F2/F3 (E) 相对丰度的对数比变化。

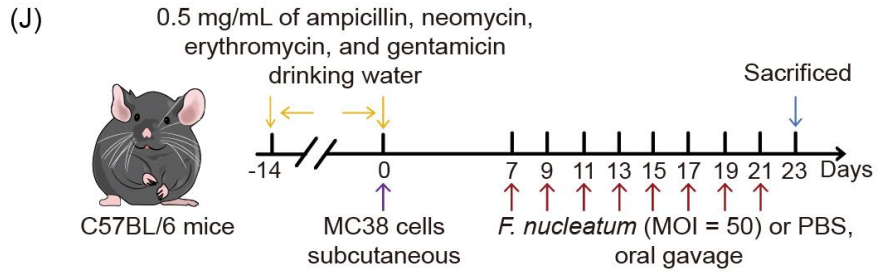
(F，G) 通过随机森林模型筛选出的区分A/T (F) 及早期/晚期 (G) 的关键微生物标志物。

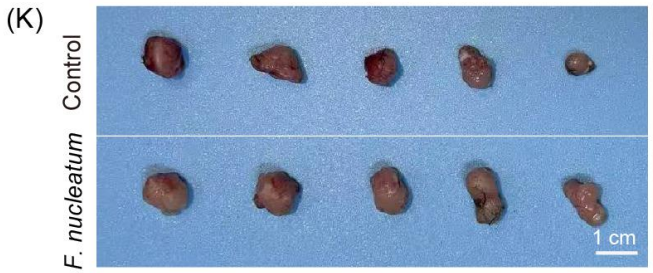
图7. 多界微生物组–宿主互作界定CRC相关真菌分型及功能验证



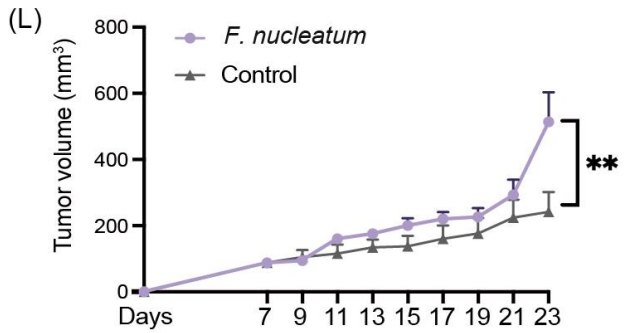


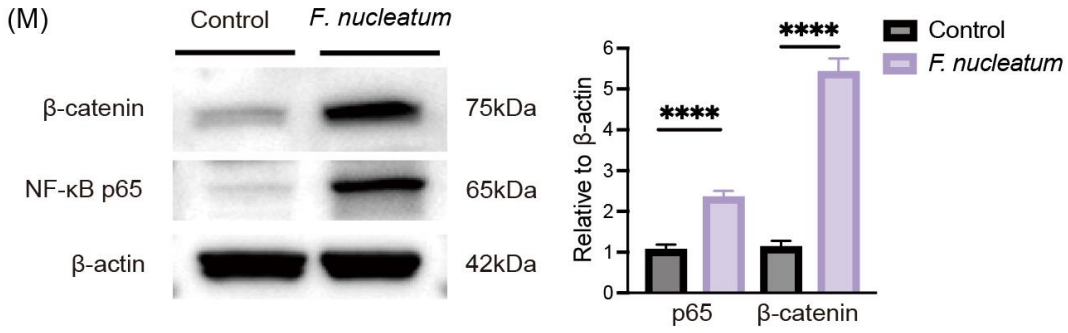
(H，I) 诊断模型性能整合微生物与蛋白质标志物的模型在区分A/T (H) 及早期/晚期 (I) 中表现出最优诊断性能（AUROC）。





(J-M) 体内功能验证。*F. nucleatum*体内促进肿瘤生长 (J，K，L) 并激活Wnt/β-catenin与NF-κB信号通路 (M)。比例尺，1 cm。**p < 0.01。****p < 0.0001。





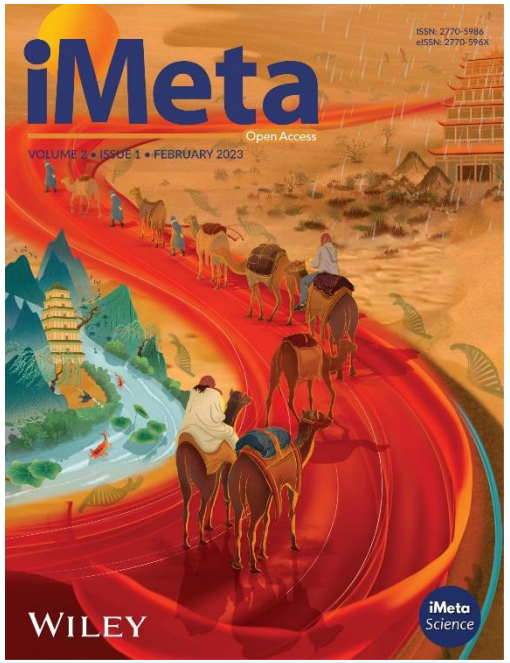
总结

- 我们系统揭示了结直肠癌中多界微生物组的动态演变，并首次定义了与免疫和细菌群落密切关联的“真菌分型”，揭示了真菌在肿瘤微生态中的关键作用；
- 首次在蛋白质功能层面构建瘤内多界微生物组-宿主互作网络，鉴定出具有高诊断效力的微生物-蛋白组合标志物，可实现腺瘤-癌变及早晚期的精准诊断；
- 功能实验证实*F. nucleatum*和ETBF通过激活Wnt/β-catenin和NF-κB信号通路驱动CRC进展，为后续开发靶向微生物组的精准诊断和治疗提供了理论依据，对降低结直肠癌疾病负担具有重要潜力；
- 平台网址：https://www.bioincloud.tech/ 。

Di Wu, An-Jun Wang, De-Chao Bu, Yan-Yan Sun, Chen-Hao Li, Yue-Mei Hong, Shan Zhang, et al. 2025. The Interplay Between Tissue-Resident Microbiome and Host Proteins by Integrated Multi-omics During Progression of Colorectal Adenoma to Carcinoma. ***iMeta*** 4: e70090. https://doi.org/10.1002/imt2.70090

iMeta(宏): 整合宏组学重新认识生物和医学

iMeta WILEY



iMeta*(宏)**期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标Cell***的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被SCIE、PubMed等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。
子刊***iMetaOmics*** (宏组学)、***iMetaMed*** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿!

主页: http://www.imeta.science
出版社: https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta

iMeta: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2
投稿: iMetaOmics: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2
iMetaMed: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3

office@imeta.science
imetaomics@imeta.science

宣传片

iMeta

更新日期
2025/7/6