

• XXXX •

中药调节肠道菌群干预消化系统恶性肿瘤的研究进展

朱禹¹, 黄菊^{2,3}, 陈念芝⁴, 罗成^{2,3*}, 吴贤波^{1*}

(1. 成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 641418; 2. 成都中医药大学, 成都 610032;
3. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 4. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

[摘要] 消化系统恶性肿瘤(DT)是全球主要的死亡原因之一,且带来了沉重的经济负担。肠道菌群在维持宿主健康中发挥着关键作用,包括提供营养、抵御病原体和促进免疫发育等。近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群失调与胃癌、肝癌及结肠癌等DT密切相关。因此,靶向调节肠道菌群在抑制DT生长和转移方面具有潜在作用,但其具体调控机制仍不明确。随着中药抗肿瘤领域研究的深入,尤其是开展较多的中药调节肠道菌群抗肿瘤方面的基础和临床研究,其在DT的治疗方面备受关注。该文对肠道菌群与DT之间的关系,以及中药调控肠道菌群抗DT的相关研究进行系统性综述,旨在为今后DT的基础研究和临床研究提供基础和方向。通过总结文献发现,肠道菌群通过多种途径影响DT的发生、发展。这些途径包括引发慢性炎症、产生致癌代谢产物、引发基因组不稳定性、调节免疫系统及改变肿瘤微环境。中药能够通过调节肠道菌群组成、调控肠道菌群代谢物、修复肠道屏障功能及影响免疫功能等途径,发挥抗DT效果。因此,了解肠道菌群与DT之间的关系及中药调控机制,可为未来的DT预防和治疗提供新策略。

[关键词] 肠道菌群; 消化系统恶性肿瘤; 中药; 免疫; 代谢物调节

[中图分类号] R735;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250113

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Regulates Gut Microbiota to Intervene in Digestive System Malignant Tumors: A Review

ZHU Yu¹, HUANG Ju^{2,3}, CHEN Nianzhi⁴, LUO Cheng^{2,3*}, WU Xianbo^{1*}

(1. School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 641418, China;
2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610032, China;
3. Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China;
4. Shuguang Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200021, China)

[Abstract] Digestive system malignant tumors (DTs) are one of the leading causes of death globally and carry a heavy economic burden. Gut microbiota plays a critical role in maintaining host health, including providing nutrition, defending against pathogens, and promoting immune development. In recent years, more and more studies have shown that dysbiosis of gut microbiota is closely associated with DTs such as gastric cancer, liver cancer, and colon cancer. Therefore, targeted regulation of gut microbiota plays a potential role in inhibiting the growth and metastasis of DTs, while its specific regulatory mechanism remains unclear. As the studies about the anti-tumor effects of traditional Chinese medicine (TCM), especially the basic and clinical studies on the regulation of gut microbiota by TCM in tumor treatment, have been growing, the therapeutic effects of TCM on DTs have attracted much attention. This paper provides a systematic review of the relationship between gut microbiota and DTs, as well as the related studies on the modulation of gut microbiota by TCM against DT, with the aim of providing a foundation and direction for

[收稿日期] 2024-09-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973857);四川省科技厅科技计划(重点研发)科研项目(2022YFS0427);四川省科技创新苗子工程培育项目(MZGC20230053)

[第一作者] 朱禹,博士,讲师,从事中医药防治肿瘤及代谢性疾病研究,E-mail:315208912@qq.com

[通信作者] *罗成,博士,医师,从事中医药防治呼吸病与老年病的临床研究,E-mail:1121174213@qq.com;

*吴贤波,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治肿瘤及代谢性疾病研究,E-mail:cdutcmwu@163.com

future basic and clinical studies on DTs. The literature review shows that gut microbiota influence the occurrence and development of DTs through multiple pathways. These pathways include triggering chronic inflammation, producing oncogenic metabolites, inducing genomic instability, regulating the immune system, and altering the tumor microenvironment. TCM can exert anti-DT effects by regulating the composition of gut microbiota, modulating gut microbiota metabolites, repairing intestinal barrier function, and influencing immune functions. Therefore, understanding the relationship between gut microbiota and DTs and the regulatory mechanisms of TCM may provide new strategies for future prevention and treatment of DTs.

[Keywords] gut microbiota; digestive system malignant tumors; traditional Chinese medicine; immunity; metabolite regulation

消化系统恶性肿瘤(DT)包括结肠癌、胃癌及肝癌,是导致全球人口死亡的主要原因之一,给社会造成巨大的经济负担。据GLOBOCAN数据库结果表明,2022年全球新发结直肠癌约有192.6万人(9.6%),胃癌约有96.8万人(4.9%),肝癌约有86.5万人(4.3%)。结直肠癌发病率位于全球恶性肿瘤第3位,胃癌和肝癌分别位于第6和第7位^[1]。最近几十年,各类研究对恶性肿瘤的理解取得了显著进展。恶性肿瘤不仅是由失控细胞增殖引发的疾病,还包括由癌细胞和非癌细胞共同构成的复杂生态系统^[2]。目前,DT的治疗取得了重大进展,涵盖手术、免疫治疗、放疗、化疗和靶向治疗等。但这些疗法仍存在不良反应多、费用高昂、疗效不理想等问题^[3]。因此,探索安全、低成本且有效的替代疗法成了DT领域研究的重点。

近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群失调可以通过影响代谢产物、调节免疫系统、引发慢性炎症及改变肿瘤微环境等直接或间接影响DT的发生和发展^[4]。据估计,肠道中有数万亿微生物与宿主共生,具有提供营养、抵御病原体,并促进免疫系统发育等功能。因此,肠道菌群的重要性不言而喻,被称为“人类第二基因组”^[5-6]。肠道菌群的组成或功能受损时,会导致其代谢物短链脂肪酸生成减少,特别是丁酸盐和丙酸盐,进而影响肠道免疫^[7]。免疫系统参与了癌症发生和发展,能够识别和摧毁癌细胞。当其被破坏时,免疫细胞介导的癌症消除过程中的募集、激活和杀伤等各个阶段都会被抑制,导致癌细胞免疫逃逸、增殖和迁移^[8]。研究表明,调节肠道菌群能够提高DT免疫治疗的成功率,并减少免疫相关的不良反应^[9]。此外,肠道菌群失衡也会引发炎症性疾病^[10]。长期的慢性炎症会打破机体促炎与抗炎的平衡,从而改变肿瘤微环境,导致“炎-癌转化”,形成癌症^[11]。“炎-癌转化”现象普遍存在于胃癌、肝癌及结肠癌等DT中^[11-12],肠道菌群通过直接或间接机制影响DT的发生与发展。

随着研究的深入,中药通过调节肠道菌群治疗DT展现出巨大潜力,其安全性和有效性已被广泛认可^[13-14]。大量研究文献表明,中药能够通过调节肠道菌群组成、影响其代谢产物、修复肠黏膜屏障及改变免疫反应发挥治疗DT的效果。因此,本文系统综述了近年来中药与肠道菌群互相作用的研究,涵盖肠道菌群与DT发展的关系,以及中药通过调节肠道菌群发挥抗DT作用的机制,旨在为今后中药抗DT的临床药物研发提供参考。

1 道菌群与结肠癌

1.1 肠道菌群在结肠癌中的作用 由于结肠黏膜直接暴露

于肠道微生物群及其代谢物,肠道菌群及其代谢物的失调成为导致结肠癌的关键危险因素^[15]。越来越多的证据表明,肠道微生物群及其代谢物与结肠癌的发生和转移密切相关^[16-17]。研究表明,结肠癌微生物组和代谢组的变化发生在结肠癌发展的早期。早期结肠癌患者中,梭杆菌核亚种(*Fusobacterium nucleatum* spp)、溶齿放线菌(*Actinomyces odontolyticus*)和小嗜酸梭菌(*Atopobium parvulum*)的相对丰度增加,支链氨基酸、苯丙氨酸、胆汁酸显著升高^[18]。大肠埃希菌素是一种由聚酮合酶阳性(pks⁺)大肠埃希菌产生的遗传毒性聚酮肽,可通过导致DNA烷基化和双链DNA损伤,诱导结肠肿瘤形成^[19]。此外,大肠埃希菌(*Escherichia coli*)还通过破坏肠道血管屏障促进结肠癌转移^[20]。在结肠癌患者中 *Bacteroides fragilis*、pks⁺ *E. coli*、*Streptococcus gallolyticus* 和 *Morganella morganii* 等致病菌被富集,而 *S. thermophilus*、*S. salivarius*、*Lactobacillus gallinarum*、*Clostridium butyricum* 和 *Carnobacterium maltaromaticum* 等有益菌被消耗。这意味着致病菌和有益菌存在着在竞争或拮抗作用,二者生态失调会导致结肠癌的发生^[21]。还有临床证据发现,*Fusobacterium nucleatum*在结肠癌中被富集,与促进肿瘤转移的信号通路诱导有关,如上皮间质转化,这表明 *Fusobacterium nucleatum*在结肠癌的进展和转移中起作用^[22]。肠道代谢产物丁酸盐和烟酸通过作用于GPR109A受体(由Niacr1编码),促进结肠巨噬细胞和树突状细胞的抗炎特性,并诱导调节性T细胞(Treg)和产白细胞介素(IL)-10的T细胞分化,抑制结肠炎和结肠癌。然而,在Niacr1缺陷的小鼠中,结肠炎和结肠癌的发生率显著增加^[23]。这表明GPR109A可能是预防结肠炎和结肠癌的潜在调控靶点。免疫细胞在结肠癌的发生和发展中起着直接或间接的作用。肠道菌群影响肿瘤微环境中的适应性免疫和获得性免疫,调节肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用。这些相互作用诱导炎性微环境,激活免疫抑制,促进肿瘤细胞逃避免疫监视并加速免疫逃逸,从而支持肿瘤的形成和发展。研究发现,肠道菌群通过刺激结肠癌细胞产生趋化因子(C-X-C基元)配体9(CXCL9)、CXCL10和CXCL13等,激活免疫反应,募集辅助性T细胞1(Th1)细胞、Treg和产IL-17的T细胞在肿瘤组织中积累,从而抑制肿瘤的发展和转移^[24]。此外,肠道菌群产生的微生物抗原可激活许多信号通路,如核苷酸结合寡聚化样受体(NLR)^[25]、视黄酸诱导基因I样受体(RLR)^[26]、Toll样受体(TLR)^[27]和黑素瘤缺乏因子2样受体(AIMR)^[28],进而激活机体免疫反应,发挥抗结肠癌效果。

由于结肠直接暴露于肠道菌群,肠道菌群可直接通过产生炎性趋化因子和代谢物来激活免疫反应,抑制结肠癌的发生与转移。菌群中如 *Fusobacterium nucleatum* spp 和 *Actinomyces odontolyticus* 等微生物的丰度增加,与结肠癌的早期发生有关。因此,通过调控肠道菌群可能是重启肿瘤免疫状态的潜在治疗策略。

1.2 中药调节肠道菌群抗结肠癌的作用机制

1.2.1 中药单体 甘草多糖是一种从甘草中萃取的天然多糖类化合物,具有抗炎、抗肿瘤和增强免疫的药理作用。ZHANG 等^[29]发现,甘草多糖通过增加结肠癌小鼠模型中肠道肠杆菌属 (*Enterorhabdus*)、气杆菌属 (*Odoribacter*)、Ruminococcaceae UCG 014、Ruminococcaceae UCG 010、肠球菌属 (*Enterococcus*) 和 *Ruminiclostridium* 5 丰度,降低副苏氏菌 (*Parasutterella*)、*Clostridium sensu stricto* 1 和经黏液真杆菌属 (*Blautia*) 的丰度,从而抑制肿瘤生长。

黄连素是具有抗癌和抗菌作用的生物碱化合物。研究发现,在门水平上,黄连素可逆转结肠癌小鼠中厚壁菌门 (Firmicutes) 下降,同时减少变形菌门 (Proteobacteria)、疣微菌门 (Verrucomicrobiota) 和脱铁杆菌门 (Deferribacterota)。在属水平,黄连素增加了有益菌如乳酸菌属 (*Lactobacillus*)、异杆菌属 (*Allobaculum*) 和鼠杆菌属 (*Muribaculum*) 的丰度,同时减少了有害菌如 *Shigella*、杜氏菌属 (*Dubosiella*)、阿克曼菌属 (*Akkermansia*) 和异普雷沃氏菌属 (*Alloprevotella*)^[30]。CHEN 等^[31]发现,黄连素能降低结肠癌小鼠中 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,以及上调闭锁连接蛋白-1

(ZO-1) 和紧密连接蛋白 (Occludin) 来恢复肠道屏障功能。这表明黄连素可能通过抑制炎症反应来修复肠道屏障功能,从而抑制结肠癌进展。此外,还发现甘油磷脂代谢是主要改变途径,而经过黄连素处理后,溶血磷脂酰胆碱、乙醛和溶血磷脂酸等甘油磷脂代谢途径显著降低。

吴茱萸碱是一种从吴茱萸中提取的生物碱类化合物,具有抗炎和抗肿瘤活性。研究表明,吴茱萸碱通过减少结肠癌小鼠中粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 和 *Escherichia coli* 的数量,同时增加双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、弯曲杆菌 (*Campylobacter*) 和 *Lactobacillus* 的数量来调节肠道菌群,从而抑制结肠癌发生^[32]。

黄芩苷是存在于黄芩中的黄酮类化合物,具有抗癌、抗炎和抗氧化等药理活性。研究表明,黄芩苷能重塑肠道菌群结构,上调波形蛋白 (Vimentin) 和神经型黏蛋白 (N-cadherin) mRNA 表达,以及下调上皮型钙黏蛋白 (E-cadherin) 和 Occludin mRNA 表达,恢复肠道屏障功能,从而抑制结肠癌生长和转移^[33]。

灵芝多糖具有抗炎和免疫调节的作用。GUO 等^[34]发现,灵芝多糖能调节结肠癌中肠道菌群结构,增加短链脂肪酸 (SCFAs) 水平,并通过逆转 Occludin 和 ZO-1 表达来恢复肠道屏障功能。进一步实验证明,灵芝多糖还能减少巨噬细胞浸润,并抑制巨噬细胞浸润标志物 CD11b、CD11c、F4/80 和 CD68 及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达。因此,灵芝多糖可能通过肠道菌群来调节免疫细胞功能来抑制炎症,从而发挥抗肿瘤作用。见表 1。

表 1 中药单体调节肠道菌群干预结肠癌的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers regulating gut microbiota to intervene in colon cancer

成分	中药	化合物	研究对象	作用机制
甘草多 糖 ^[29]	甘草	多糖	BALB/c 小鼠, CT-26 细胞	<i>Enterorhabdus</i> \uparrow 、 <i>Odoribacter</i> \uparrow 、Ruminococcaceae UCG 014 \uparrow 、Ruminococcaceae UCG 010 \uparrow 、 <i>Enterococcus</i> \uparrow 、 <i>Ruminiclostridium</i> 5 \uparrow 、 <i>Parasutterella</i> \downarrow 、 <i>Clostridium sensu stricto</i> 1 \downarrow 、 <i>Blautia</i> \downarrow
黄连 素 ^[30-31]	黄连	生物碱	HCT116、HCT8SW480、HT-29 和 NCM-460 细胞、C57BL/6 小鼠	Firmicutes \uparrow 、Proteobacteria \downarrow 、Verrucomicrobiota \downarrow 、Deferribacterota \downarrow 、 <i>Lactobacillus</i> \uparrow 、 <i>Allobaculum</i> \uparrow 、 <i>Muribaculum</i> \uparrow 、 <i>Shigella</i> \downarrow 、 <i>Dubosiella</i> \downarrow 、 <i>Akkermansia</i> \downarrow 、 <i>Alloprevotella</i> \downarrow
吴茱萸 碱 ^[32]	吴茱萸	生物碱	HCT166 细胞, C57 小鼠	<i>Enterococcus faecalis</i> \downarrow 、 <i>Escherichia coli</i> \downarrow 、 <i>Bifidobacterium</i> \uparrow 、 <i>Campylobacter</i> \uparrow 、 <i>Lactobacillus</i> \uparrow
黄芩苷 ^[33]	黄芩	黄酮	C57BL/6J 小鼠和 MC38 细胞	Vimentin \uparrow 、N-cadherin \uparrow 、E-cadherin \downarrow 、Occludin \downarrow
灵芝多 糖 ^[34]	灵芝	多糖	C57BL/6 小鼠和 HT29 细胞	Occludin \uparrow 、ZO-1 \uparrow 、巨噬细胞 \downarrow 、CD11b \downarrow 、CD11c \downarrow 、F4/80 \downarrow 、CD68 \downarrow 、MCP-1 \downarrow

注: \uparrow . 上调; \downarrow . 下调(表 2-表 6 同)

1.2.2 中药复方 片仔癀是一种成熟的中药制剂,常用于抗肝病及作为抗癌的辅助治疗。研究表明,片仔癀可以通过调整结肠癌小鼠的肠道菌群组成,增加益生菌如假丁酸弯曲菌 (*Pseudobutyrvibrio xylanivorans*) 和黏质优杆菌 (*Eubacterium limosum*),降低有害菌如维罗气单胞菌 (*Aeromonas veronii*)、空肠弯曲菌 (*Campylobacter jejuni*)、空肠康氏菌 (*Collinsella aerofaciens*) 和哈氏肽型菌 (*Peptoniphilus harei*) 的丰度,还增加了牛磺酸及次牛磺酸代

谢、初级胆汁酸生物合成和不饱和脂肪酸生物等肠道代谢产物的水平,从而发挥抗肿瘤作用。此外,进一步研究发现片仔癀还能上调 Occludin、E-cadherin 和 ZO-1 的表达,从而恢复肠道屏障功能^[35]。

逍遥散是治疗肝郁脾虚的经方,常用于抑郁症和焦虑症的治疗。ZHANG 等^[36]发现,逍遥散能逆转结肠癌小鼠中拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和 *Lactobacillus* 丰度的下降,并减少 *Desulfovibrio* 和里克内氏菌属 (*Rikenellaceae*) 丰度,上调

ZO-1、Occludin 表达和增加血清中分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 水平,减少 IL-6 和 TNF- α ,改善肠道菌群失调,恢复肠道屏障功能,调节免疫反应,抑制炎症,从而抑制结肠癌进展。

薏苡附子败酱散出自于《金匱要略》,常用于治疗胃肠疾病。研究表明,薏苡附子败酱散能增加结肠癌小鼠肠道 *Bifidobacterium* 和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)丰度,降低 *Bacteroides*、Lachnospiraceae 和 unclassified Lachnospiraceae 丰度,来调节肠道菌群,从而抑制结肠癌进展。进一步实验表明,薏苡附子败酱散还能通过调节肠道菌群介导的免疫细胞抑制结肠癌进展,其作用机制与抑制 Treg 细胞并降低 IL-6、叉头框蛋白 P3(FoxP3)和 IL-10 水平有关^[37]。

葛根芩连汤是传承千年的经方,被用于治疗 2 型糖尿病和腹泻等疾病。LYU 等^[38]发现,葛根芩连汤能够通过增加

结肠癌小鼠中 *s Uncultured organism g_norank f Bacteroidales_S24-7 group* 和 *s_Bacteroides acidifaciens* 的丰度,并通过代谢组学结果显示,葛根芩连汤通过诱导鞘脂代谢和甘油磷脂代谢途径,增强了抗 PD-1 抗结肠癌的效果,进一步实验证明,葛根芩连汤通过重塑肠道菌群来促进结肠癌小鼠肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞的浸润和 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平,从而改善宿主免疫,进一步增强抗肿瘤活性。

香连丸是用于治疗胃肠道疾病的中药复方。YE 等^[39]发现,香连丸增加结肠癌小鼠中 *Akkermansia* 丰度,并显著减少粪便中胆酸、脱氧胆酸(DCA)、鹅去氧胆酸和牛磺去氧胆酸水平,这可能与次生代谢物的生物合成和胆汁分泌的下调有关。香连丸还能上调 ZO-1 和 Occludin 表达,减少 M1 巨噬细胞浸润和 TNF- α 水平,从而修复肠道屏障功能,抑制炎症,从而发挥抗肿瘤作用。见表 2。

表 2 中药复方调节肠道菌群干预结肠癌的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine compound prescription regulating gut microbiota to intervene in colon cancer

中药复方	组成	研究对象	作用机制
片仔癀 ^[35]	麝香、牛黄、蛇胆、三七根等	C57BL/6J 小鼠	<i>Pseudobutyrvibrio xylanivorans</i> \uparrow 、 <i>Eubacterium limosum</i> \uparrow 、 <i>Aeromonas veronii</i> \downarrow 、 <i>Campylobacter jejuni</i> \downarrow 、 <i>Collinsella aerofaciens</i> \downarrow 、 <i>Peptoniphilus harei</i> \downarrow 、牛磺酸和次牛磺酸代谢 \uparrow 、初级胆汁酸生物合成 \uparrow 、不饱和脂肪酸生物合成 \uparrow 、Occludin \uparrow 、E-Cadherin \uparrow 、ZO-1 \uparrow
逍遥散 ^[36]	当归、芍药、柴胡、白术、茯苓、薄荷、生姜、甘草	HCT116 和 LoVo 细胞, NCr-nu 裸鼠	<i>Bacteroides</i> \uparrow 、 <i>Lactobacillus</i> \uparrow 、 <i>Desulfovibrio</i> \downarrow 、 <i>Rikenellaceae</i> \downarrow 、ZO-1 \uparrow 、Occludin \uparrow 、sIgA \uparrow 、IL-6 \downarrow 、TNF- α \downarrow
薏苡附子败酱散 ^[37]	薏苡仁、附子、败酱草	HCT116 和 MC38 细胞, C57BL/6J 小鼠	<i>Bifidobacterium</i> \uparrow 、Prevotellaceae \uparrow 、 <i>Bacteroides</i> \downarrow 、Lachnospiraceae \downarrow 、unclassified Lachnospiraceae \downarrow 、Treg \downarrow 、IL-6 \downarrow 、FoxP3 \downarrow 、IL-10 \downarrow
葛根芩连汤 ^[38]	葛根、黄芩、黄连、甘草	BALB/c 小鼠, CT26 细胞	<i>s Uncultured organism g_norank_f Bacteroidales_S24-7 group</i> \uparrow 、 <i>s Bacteroides acidifaciens</i> \uparrow 、鞘脂代谢 \uparrow 、甘油磷脂代谢 \uparrow 、CD8 ⁺ T 细胞 \uparrow 、IFN- γ \uparrow
香连丸 ^[39]	木香、黄连	BALB/c 小鼠	胆酸 \downarrow 、DCA \downarrow 、鹅去氧胆酸 \downarrow 、牛磺去氧胆酸 \downarrow 、ZO-1 \uparrow 、Occludin \uparrow 、M1 巨噬细胞 \downarrow 、TNF- α \downarrow

2 肠道菌群与肝癌

2.1 肠道菌群在肝癌中的作用 “肠-肝”轴通过淋巴系统、门静脉系统和胆汁循环系统介导肠道微生物群与肝脏健康,尤其是肝癌之间的联系。肠道微生物通过这些系统,将代谢产物(次级胆汁酸)和炎症介质传递至肝脏,导致慢性炎症和免疫反应,损伤肝细胞并诱导基因突变和癌变^[40]。越来越多的证据表明,肠道菌群失调会增加这些系统传递的有害菌和内毒素(如脂多糖)的数量。这些物质进入肝脏后,会引发慢性炎症和免疫反应,促进肝细胞的 DNA 损伤和纤维化,增加肝癌发生的风险^[41-43]。此外,当肠黏膜屏障受损时,致病菌及其产物更易通过这些通路进入肝脏,进一步增加肝癌风险^[44-45]。因此,菌群失调和肠黏膜屏障功能障碍会促进肝癌的发生和进展。菌群失调和肠黏膜屏障功能障碍是互相关联的。一方面菌群失调会导致肠道屏障更容易渗透;另一方面,肠道屏障通透性增加会使菌群失调产生的有害代谢物和微生物相关分子模式(MAMP)更容易易位至肝脏^[46]。研究发现,细菌代谢物脂磷壁酸(LAT)可易位至肝脏,与 DCA 诱导的肝星状细胞(HSC)的衰老相关分泌表型(SASP)和先

天免疫受体 TLR2 表达协同作用,促进肝细胞癌进展。此外, LAT 还能上调衰老 HSCs 中细胞色素 c 氧化酶亚基 2 (COX2) 表达,促进前列腺素 E₂(PGE₂) 生成,通过 PTGER4 受体抑制抗肿瘤免疫,进而促进肝细胞癌进展^[28]。这表明次级胆汁酸代谢异常可进一步影响肝细胞,加剧肝脏损伤并增加肝癌风险。一项临床研究发现,肝细胞癌患者的肠道菌群出现失调,比如肠道中 *Bacteroides* 和瘤胃球菌科(Ruminococcaceae) 水平升高,而 *Akkermansia* 和 *Bifidobacterium* 水平降低^[47]。此外,通过喂养高胆固醇饮食发现,小鼠肠道中粘螺旋菌(*Mucispirillum*)、脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)、厌氧截短菌(*Anaerotruncus*)和脱硫弧菌科(*Desulfovibrionaceae*) 水平增加,而 *Bifidobacterium* 和 *Bacteroidales* 减少;代谢物牛磺胆酸增加,3-吲哚丙酸减少,最终诱发肝细胞癌^[48]。这表明肠道菌群失调是肝癌发生的早期诱导因素。

肠道菌群通过“肠-肝”轴影响肝癌的发生。肠道屏障受损时,病原菌及其代谢物易通过门静脉进入肝脏,引发慢性炎症,增加肝癌风险。某些细菌代谢产物,如脂磷壁酸和脱

氧胆酸,通过诱导免疫逃逸促进肝癌发展。此外,肝癌患者的菌群失调会导致致癌代谢物更容易进入肝脏,加重病情进展。因此,肠道菌群、代谢物及肠黏膜屏障都是诱导肝癌发生的风险因素。

2.2 中药调节肠道菌群抗肝癌的作用机制

2.2.1 中药单体/提取物

肉苁蓉总苷是一种中药提取物,具有护肝、抗氧化和改善记忆等作用。研究发现,肉苁蓉总苷能增加HepG₂肝癌小鼠 *Bacteroides* 相对丰度,降低罗氏菌属 (*Roseburia*)、丹毒丝梭菌属 (*Erysipelatoclostridium*) 相对丰度;而在肠道代谢物水平中,肉苁蓉总苷能增加茴香霉素、伊马替尼、拉贝洛尔、巨大鞘醇、DL-正缬氨酸和原海葱苷A的含量,降低水杨酸含量。这表明肉苁蓉总苷调节代谢物水平、改善肠道微生物组成,抑制肝癌发展^[49]。

丹酚酸B是丹参水溶性丹酚酸中一种酚酸类化合物,具有抗氧化和抗癌作用。田力等^[50]研究发现,丹酚酸B能增加H22肝癌移植瘤小鼠拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 的相对丰度,降低 *Firmicutes* 的相对丰度,以及下调 Toll 样受体 4 (TLR4)、

髓样分化因子 88 (MyD88)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 表达,这说明丹酚酸B可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路活化来恢复肠道菌群紊乱,从而抑制肝癌进展。

灵芝多糖是灵芝中主要成分之一,具有调节免疫、抗炎和抗氧化等药理作用。于雷等^[51]研究发现,灵芝多糖能降低 HepG₂ 肝癌小鼠中 *Bifidobacterium*、乳酸杆菌 (*Lactobacillus*)、*Escherichia coli* 和 *Enterococcus* 数量,增加乙酸、丙酸、正丁酸水平和降低 D-乳酸,恢复肠道菌群紊乱,调节代谢产物,从而抑制肝癌。

熊果酸是一种五环萜类化合物,具有抗菌、抗氧化和抗癌的药理作用。研究发现,熊果酸能增加 H22 肝癌小鼠 T 细胞亚群和 IL-2 含量,降低 TNF- α , 而肠道 *Bacteroidetes* 和 *Muribaculaceae* 丰度减少, *Akkermansia*、*Lactobacillus*、毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*)、瘤胃菌科 (*Ruminococcaceae*)、*Firmicutes* 和 *Verrucomicrobia* 丰度升高。这表明熊果酸可能通过恢复肠道菌群紊乱来增强肝癌小鼠免疫能力,抑制炎症,从而抑制肿瘤生长^[52]。见表 3。

表 3 中药单体调节肠道菌群干预肝癌的作用机制

Table 3 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers regulating gut microbiota to intervene in liver cancer

成分	中药	化合物	研究对象	作用机制
肉苁蓉总苷 ^[49]	肉苁蓉	提取物	BALB/c-nu 裸鼠、HepG ₂ 肝癌细胞	<i>Bacteroides</i> ↑、 <i>Roseburia</i> ↓、 <i>Erysipelatoclostridium</i> ↓、茴香霉素 ↑、伊马替尼 ↑、拉贝洛尔 ↑、巨大鞘醇 ↑、DL-正缬氨酸 ↑、原海葱苷 A ↑、水杨酸 ↓
丹酚酸 B ^[50]	丹参	酚酸	KM 小鼠	<i>Bacteroidetes</i> ↑、 <i>Firmicutes</i> ↓、TLR4 ↓、MyD88 ↓、NF- κ B ↓
灵芝多糖 ^[51]	灵芝	多糖	KM 小鼠、HepG ₂ 肝癌细胞	<i>Bifidobacterium</i> ↓、 <i>Lactobacillus</i> ↓、 <i>Escherichia coli</i> ↓、 <i>Enterococcus</i> ↓、乙酸 ↑、丙酸 ↑、正丁酸 ↑、D-乳酸 ↓
熊果酸 ^[52]	-	萜	KM 小鼠	<i>Bacteroidetes</i> ↓、 <i>Muribaculaceae</i> ↓、 <i>Akkermansia</i> ↑、 <i>Lactobacillus</i> ↑、 <i>Lachnospiraceae</i> ↑、 <i>Ruminococcaceae</i> ↑、 <i>Firmicutes</i> ↑、 <i>Verrucomicrobia</i> ↑、T 细胞亚群 ↑、IL-2 ↑、TNF- α ↓

2.2.2 中药复方

地五养肝方具有补肾生髓养肝的作用,主要适用于慢性肝炎、肝纤维化和肝癌。韩丹丹等^[53]研究发现,地五养肝方能降低肝癌大鼠中 *Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Escherichia coli* 和 *Enterococcus* 水平,降低糖类抗原 19-9 (CA19-9)、甲胎蛋白 (AFP) 及丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平,以及下调 TLR4 和 NF- κ B 表达来抑制 TLR4/NF- κ B 通路调节肠道菌群组成,从而抑制肝癌。

茵陈蒿汤是《伤寒杂病论》中治疗黄疸的经方,临床于肝炎和肝癌的治疗。研究发现,茵陈蒿汤能促进肝癌原位移植瘤小鼠牛磺 α 鼠胆酸 (T- α -MCA) 生成,高剂量组茵陈蒿汤的优势菌属为颤螺菌属和梭状芽胞杆菌属,中剂量组为

Bacteroides 和另枝菌属,低剂量组为脱硫弧菌科、毛螺菌属,这表明不同剂量的茵陈蒿汤改变的优势菌种偏重不同,但均能一定程度治疗肝癌,但高剂量组效果最为显著^[54]。

三物白散是《伤寒杂病论》中温下通腑的经方。李素素等^[55]研究发现,三物白散能增加肝癌小鼠 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等 Th1 细胞因子水平,降低 IL-4、IL-10 等 Th2 细胞因子水平,上调法尼酯 X 受体 (FXR) 表达,而肠道菌群梭状芽胞杆菌 (*Clostridia*) 和拟杆菌纲 (*Bacteroidia*) 丰度明显减少。这表明该方可能通过减少肠道菌群 *Clostridia* 介导的胆汁酸代谢,抑制 FXR 表达,逆转 Th1/Th2 漂移,发挥抗肝癌的正向免疫应答作用。见表 4。

表 4 中药复方调节肠道菌群干预肝癌的作用机制

Table 4 Mechanism of traditional Chinese medicine compound prescription regulating gut microbiota to intervene in liver cancer

中药复方	组成	研究对象	作用机制
地五养肝方 ^[53]	茵陈、五味子、熟地黄、甘草、姜黄	SD 大鼠	<i>Bifidobacterium</i> ↓、 <i>Lactobacillus</i> ↓、 <i>Escherichia coli</i> ↓、 <i>Enterococcus</i> ↓、CA19-9 ↓、AFP ↓、ALT ↓、TLR4 ↓、NF- κ B ↓
茵陈蒿汤 ^[54]	茵陈蒿、生大黄、炒栀子	BABL/c 小鼠	T- α -MCA ↑、颤螺菌属、梭状芽胞杆菌属、 <i>Bacteroides</i> 、另枝菌属、脱硫弧菌科、毛螺菌属
三物白散 ^[55]	巴豆、桔梗、贝母	ICR 小鼠、H22 肝癌细胞	IL-2 ↑、TNF- α ↑、IFN- γ ↑、IL-4 ↓、IL-10 ↓、FXR ↑、 <i>Clostridia</i> ↓、 <i>Bacteroidia</i> ↓

3 肠道菌群与胃癌

3.1 肠道菌群在胃癌中的作用 幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter*) 感染是导致胃癌的主要危险因素。*Helicobacter* 感染可引发过度活跃的炎症反应或胃黏膜屏障受损,导致胃 pH 升高,破坏胃肠道微生物群组成,促进有害菌定植并引发胃癌^[56]。此外,针对 *Helicobacter* 的抗生素治疗可能导致细菌耐药性和肠道菌群紊乱^[57]。FERREIRA 等^[58]研究发现,与慢性胃炎相比,胃癌患者的微生物多样性显著减少,*Helicobacter* 水平显著降低,但硝酸和亚硝酸盐还原酶功能增加,表现出遗传毒性潜力,从而增加患胃癌风险。GUO 等^[59]进一步研究发现,根除 *Helicobacter* 后,胃肠道菌群失调可显著逆转,恢复到接近阴性对照组水平。*Helicobacter* 与其他肠道菌群之间存在相关性,其可通过宿主免疫相互作用或胃环境变化影响肠道微生物群。根除 *Helicobacter* 后, *Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 等有益菌显著增加^[60],同时在胃黏膜中还发现, *Firmicutes*、*Bacteroidetes* 和放线菌门 (*Actinobacteria*) 等共生菌群也显著增加^[61]。因此,根除 *Helicobacter* 是一种有效的胃癌预防策略。非 *Helicobacter* 微生物途径也可通过多种机制诱发胃癌。咽峡链球菌 (*Streptococcus anginosus*) 可通过产生促炎因子 CCL20 和 CCL8 诱导胃部急性炎症。其表面蛋白 TMPC 作为毒力因子,附着并定植于胃组织。TMPC 与胃上皮细胞受体膜联蛋白 A2 受体相互作用,激活致癌丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径,进一步诱导小鼠细胞外信号调节激酶和 c-Jun N 端激酶的磷酸化,可导致长期感染引发胃癌^[62]。此外,微生物还可通过调节组织免疫微环境影响胃癌的发生。

表 5 中药单体调节肠道菌群干预胃癌的作用机制

Table 5 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers regulating gut microbiota to intervene in gastric cancer

成分	中药	化合物	研究对象	作用机制
辣椒素 ^[64]	辣椒	生物碱	AGS、BGC-823 和 MKN-45 细胞, BALB/c 小鼠	<i>Firmicutes</i> ↑、 <i>Clostridiales</i> ↑、5-HT ↑、TRPV1 ↑
-	密点麻 蜥 ^[65]	-	BALB/c 裸鼠、人胃腺癌 HGC-27 细胞	<i>Firmicutes</i> ↑、 <i>Bacteroidetes</i> ↓、 <i>Clostridia</i> __UCG-014 ↑、 <i>Helicobacter</i> ↓、 <i>Bacteroides</i> ↓、 <i>Lactobacillus</i> ↓、 <i>Parabacteroides</i> ↓、 <i>norank_f_Muribaculaceae</i> ↓
熊果酸 ^[66]	-	萜	KM 小鼠、SCG-7901 细胞	双歧杆菌 ↑、 <i>Lactobacillus</i> ↑、 <i>Escherichia coli</i> ↓、 <i>Enterococcus</i> ↓、CD4 ⁺ T 细胞 ↑、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑

3.2.2 中药复方 补中益气加减汤是由全国名中医刘沈林结合胃癌的病机特点在补中益气汤化裁而成。陈亚玲等^[67]研究发现,在门水平上,补中益气加减方能增加 *Bacteroidetes*、*Proteobacteria* 丰度,降低 *Firmicutes* 丰度;在属水平上,补中益气加减方能回调 *Muribaculum*、*Enterorhabdus*、*Anaerostipes*、*Barnesiella*、*Clostridium*、*Lacrimispora*、*Lactonifactor*、*Dorea*、*Streptococcus* 和 *Mediterraneibacter* 菌属,维持肠道微生态平衡,从而抑制胃癌进展。

胃复春具有健脾益气、活血解毒的功效,广泛用于各种慢性胃病。研究表明,胃复春治疗胃癌前病变患者中发现, *Parabacteroides* 的丰度显著下降,经受试者工作特性曲线 (ROC) 分析发现, *Parabacteroides* 能有效区分胃癌前病

例如,痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 通过调控 TLR4/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路,触发巨噬细胞的抗炎 M2 极化,从而促进胃癌细胞的生长^[63]。

Helicobacter 感染会破坏胃黏膜屏障,导致炎症扰乱胃肠道微生物群,长期感染会诱发胃癌。此外,抗 *Helicobacter* 治疗可能导致肠道菌群失调,增加有害菌定植的风险。根除 *Helicobacter* 后,有益菌如 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 会显著增加,有助于胃癌的预防。

3.2 中药调节肠道菌群抗胃癌的作用机制

3.2.1 中药单体 辣椒素是辣椒的主要天然产物, DENG 等^[64]发现,大量摄入辣椒素后, *Firmicutes* 和 *Clostridiales* 的水平增加,外周 5-羟色胺 (5-HT) 水平增加,并且瞬时受体电位香草素 1 (TRPV1) 上调,从而加剧了胃癌的转移。因此,控制辣椒摄入对胃癌患者至关重要。

密点麻蜥始载于《中国药用动物志》,具有活血化瘀、消癥散结之功。白星等^[65]研究发现,在门水平上,密点麻蜥能升高 *Firmicutes* 丰度、降低 *Bacteroidetes* 丰度;在属水平上, *Clostridia* UCG-014 丰度升高, *Helicobacter*、*Bacteroides*、*Lactobacillus*、*Parabacteroides* 和 *norank_f_Muribaculaceae* 丰度下降,从而恢复肠道菌群紊乱,抑制胃癌。

熊果酸是具有抗氧化和抗肿瘤作用的萜类化合物。研究表明,熊果酸能升高胃癌荷瘤小鼠双歧杆菌和 *Lactobacillus* 等有益菌丰度,降低 *Escherichia coli* 和 *Enterococcus* 等致病菌丰度,以及增加 CD4⁺ T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 值,调节肠道微生态,提高机体免疫功能,从而抑制胃癌^[66]。见表 5。

变患者和健康人^[68]。

膈下逐瘀汤是出自《医林改错》的处方,具有活血逐瘀、破癥消结的功效,加减膈下逐瘀汤是在膈下逐瘀汤化裁而成。研究发现,在属水平上,加减膈下逐瘀汤能降低胃癌大鼠 *Bacteroides*、*Desulfovibrio*、*Helicobacter*、*Facklamia* 的丰度下降,增加 *Paraprevotella*、*Psychrobacter*、*Trematoda*、*Alistipes*、*Coprococcus*、*Oscillospira*、*Sutterella* 的丰度。进一步实验证明,该方能增加 TNF-α、IL-1β、IL-18 和乳酸脱氢酶 (LDH),上调核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和胱天蛋白酶-1 (Caspase-1),促进细胞焦亡,抑制胃癌,这表明加减膈下逐瘀汤通过调节肠道菌群促进细胞焦亡来抑制胃癌发展^[69]。见表 6。

表 6 中药复方调节肠道菌群干预胃癌的作用机制

Table 6 Mechanism of traditional Chinese medicine compound prescription regulating gut microbiota to intervene in gastric cancer

中药复方	组成	研究对象	作用机制
补中益气 加减汤 ^[67]	黄芪、党参、当归、甘草、升麻、柴胡、白 术、陈皮、三棱、莪术	MKN-28 人胃 癌细胞、SD 大鼠	<i>Bacteroidetes</i> ↑、 <i>Proteobacteria</i> ↑、 <i>Firmicutes</i> ↓、 <i>Muribaculum</i> 、 <i>Enterorhabdus</i> 、 <i>Anaerostipes</i> 、 <i>Barnesiella</i> 、 <i>Clostridium</i> 、 <i>Lacrimispora</i> 、 <i>Lactonifactor</i> 、 <i>Dorea</i> 、 <i>Streptococcus</i> 、 <i>Mediterraneibacte</i> <i>Parabacteroides</i> ↓
胃复春 ^[68]	红参、香茶菜、枳壳	胃癌癌前病 变患者	<i>Bacteroides</i> ↓、 <i>Desulfovibrio</i> ↓、 <i>Helicobacter</i> ↓、 <i>Facklamia</i> ↓、 <i>Paraprevotella</i> ↑、 <i>Psychrobacter</i> ↑、 <i>Trematoda</i> ↑、 <i>Alistipes</i> ↑、 <i>Coprococcus</i> ↑、 <i>Oscillospira</i> ↑、 <i>Sutterella</i> ↑、 <i>TNF-α</i> ↑、 <i>IL-1β</i> ↑、 <i>IL-18</i> ↑、 <i>LDH</i> ↑、 <i>NLRP3</i> ↑、 <i>ASC</i> ↑、 <i>Caspase-1</i> ↑
加减膈下 逐瘀汤 ^[69]	桃仁、红花、当归、川芎、赤芍、牡丹皮、 延胡索、五灵脂、乌药、枳壳、香附、甘草、 苍术、姜黄、白花蛇舌草、半枝莲	MFC 细胞、 BALB/c 小鼠	

4 总结与展望

DT 发病率和病死率逐年上升,结肠癌、肝癌和胃癌尤为常见。目前的临床治疗方法面临着较大的局限性。近年来,在基因测序和代谢组学等技术的推动下,肠道菌群及其代谢物与人体健康的关系受到广泛关注。中药剂型多以口服为主,进入胃肠道后不可避免地会与肠道菌群产生相互作用,这种作用可能会导致两种结果:一方面,中药通过调节肠道菌群组成,影响代谢产物的生成,恢复肠道屏障功能,提高肠道免疫功能等,从而提高中药抗肿瘤效果;另一个方面,中药通过调节肠道菌群及其代谢产物来促进肿瘤的进展。因此,本文综述了肠道菌群与 DT 之间的关系,以及中药如何通过调节肠道菌群、改变肠道代谢物、修复肠道屏障和增强免疫系统等途径来影响不同类型的 DT。

肠道菌群在结肠癌、胃癌及肝癌等消化系统癌症的发生与发展中发挥了关键作用见增强出版附加材料。通过调节肠道微生物组成,改善其代谢物生成,恢复肠黏膜屏障,可以在 DT 的预防和治疗中发挥重要作用。未来,基于肠道菌群的疗法有望成为提高免疫治疗效果、降低不良反应的有效策略。肠道菌群在癌症领域的应用前景广阔,但目前研究大多处于实验阶段。未来的研究应侧重于个性化调节肠道菌群的策略,以便开发精准的癌症干预措施。同时,更多的临床研究需要验证这些机制,以确保其安全性和有效性。

通过总结发现,在正常生理情况下,肠道菌群的组成和功能保持平衡。当肠道菌群失调时,有益菌减少,致病菌增加。随后,通过“肠-肝”轴等多种途径,直接或间接调控免疫和炎症,改变肿瘤微环境,进而影响肝癌、结肠癌和胃癌的发生和发展。这一过程主要有以下几个致癌途径:①肠道菌群紊乱可导致慢性炎症,而慢性炎症是许多癌症的重要危险因素。例如,*Helicobacter* 可通过引发长期慢性炎症促进胃癌发生;②肠道菌群的代谢产物也具有致癌作用,如次级胆汁酸可引发结肠癌;③肠道菌群可产生基因毒素,导致 DNA 损伤,从而引发基因组不稳定。例如,*Escherichia coli* 通过产生胶质感导致 DNA 双链断裂,增加结肠癌风险。④肠道菌群可通过影响宿主免疫系统来间接促进 DT 的发生。健康的肠道菌群有助于维持免疫平衡,但失调的菌群可能导致免疫系统过度活跃或功能失调,进而无法有效监测和消除早期癌

细胞。⑤肠道菌群可通过改变局部微环境,促进 DT 的发生和发展。例如,通过改变肠道的 pH、氧化还原状态和营养供给,为癌细胞的生长创造有利条件。肠道菌群通过引发慢性炎症、产生致癌代谢产物、引发基因组不稳定性、调节免疫系统以及改变肿瘤微环境等多种途径影响 DT 发生、发展。因此,了解并调控肠道菌群的平衡可能为 DT 的预防和治疗提供新的策略。

中药能通过调节肠道菌群的组成,如增加 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium* 和 *Bacteroidetes* 等有益菌,减少 *Shigella* 和 *Escherichia coli* 等致病菌,调节 SCFAs、胆汁酸和色氨酸等肠道菌群代谢物,修复肠道屏障并影响免疫功能等途径,从而发挥其抗肿瘤的能力,见增强出版附加材料。灵芝多糖和熊果酸等中药单体,以及片仔癀、香连丸和葛根芩连汤等中药复方,均能调节肠道菌群组成,修复肠道屏障功能,影响代谢物及免疫功能。这表明这些中药单体及复方均能通过多个靶点、多条途径发挥抗 DT 的作用。中药单体主要包括多糖类及生物碱等化合物,而中药复方则主要以清热解毒类药物为主。因此,未来的中药抗肿瘤研究应重点关注这些类型的化合物和处方。

尽管现有的研究展现了巨大的潜力和前景,但仍存在一些局限性:①基础研究较多,临床研究较少,缺乏实际应用价值,将基础研究进行临床转化还有较长的路要走。未来需要考虑开展大规模、多中心、大样本的高质量随机对照研究,以提供循证医学证据来验证临床疗效;②尽管中药的有效性已得到肯定,但其安全性研究仍显不足。应当考虑中药成分的复杂性,利用中药领域相关技术分析中药发挥作用的有效成分,并通过长期实验评估其安全性;③肠道细菌与细菌之间可能存在一定的交互作用,仍需深入研究这些细菌之间的是协同还是拮抗关系,以及其影响肿瘤的生长和转移的机制。

总之,尽管中药通过调节肠道菌群发挥抗 DT 的作用取得了一些进展,但对其潜在机制的研究仍处于起步阶段,现有的概念和方法也存在一些局限性。然而,随着研究的深入和技术的发展,深入阐明这些机制有望开发出新型药物,并提高在 DT 治疗中的临床意义,从而改善癌症患者的治疗效果及生活质量。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] MULLARD A. Addressing cancer's grand challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(12):825-826.
- [3] LIU X Y, CHEN Y J, ZHANG S, et al. Gut microbiota-mediated immunomodulation in tumor [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):221.
- [4] 廖昱,文艳萍,刘苓霜. 中药及活性成分影响肠道菌群干预肺癌治疗的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24):194-201.
- LIAO Y, WEN Y P, LIU L S. Intervention of lung cancer by Chinese medicine and active components via affecting gut microbiota: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(24):194-201.
- [5] 罗成,叶远航,郑岚,等. 中医药基于“肺-肠”轴调节肠道菌群治疗重症肺炎机制的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(6):33-36.
- LUO C, YE Y H, ZHENG L, et al. Research progress of traditional Chinese medicine based on "lung-intestinal" axis regulating intestinal flora in the treatment of severe pneumonia [J]. *China Med Herald*, 2023, 20(6):33-36.
- [6] 罗成,叶远航,盛国光,等. 宣白承气汤及其加减方治疗呼吸系统疾病研究进展 [J]. *中成药*, 2023, 45(10):3369-3375.
- LUO C, YE Y H, SHENG G G, et al. Research progress of Xuanbai Chengqi decoction and its additive prescription in the treatment of respiratory diseases [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2023, 45(10):3369-3375.
- [7] PARK E M, CHELVANAMBI M, BHUTIANI N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4):690-703.
- [8] SIMPSON R C, SHANAHAN E R, SCOLYER R A, et al. Towards modulating the gut microbiota to enhance the efficacy of immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(10):697-715.
- [9] ZHOU C B, ZHOU Y L, FANG J Y. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7):647-660.
- [10] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Mechanisms and management [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3):715-730.
- [11] 罗成,叶远航,柯佳. 从“壮火食气”探讨炎症对肺癌的影响 [J]. *中医学报*, 2024, 39(4):689-694.
- LUO C, YE Y H, KE J. Effect of inflammation on lung cancer based on theory of "Zhuang Huo Shi Qi" [J]. *Acta Chin Med*, 2024, 39(4):689-694.
- [12] 罗成,叶远航,柯佳. 基于“壮火食气”理论探讨肺“炎癌转化”及防治思路 [J]. *四川中医*, 2024, 42(3):61-64.
- LUO C, YE Y H, KE J. Exploring the lung "inflammation and cancer transformation" and prevention ideas based on the theory of "Zhuang Huo Shi Qi" [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2024, 42(3):61-64.
- [13] ZOU Y Q, WANG S L, ZHANG H H, et al. The triangular relationship between traditional Chinese medicines, intestinal flora, and colorectal cancer [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(2):539-567.
- [14] FENG X L, LI Z H, GUO W H, et al. The effects of traditional Chinese medicine and dietary compounds on digestive cancer immunotherapy and gut microbiota modulation: A review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1087755.
- [15] 黄茂光,谢胜,王金鑫,等. 中药调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(2):267-275.
- HUANG M G, XIE S, WANG J X, et al. Chinese medicine in treatment of ulcerative colitis by regulating intestinal flora: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(2):267-275.
- [16] GAO R Y, WU C Y, ZHU Y F, et al. Integrated analysis of colorectal cancer reveals cross-cohort gut microbial signatures and associated serum metabolites [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(4):1024-1037.
- [17] BAI X W, WEI H, LIU W X, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites [J]. *Gut*, 2022, 71(12):2439-2450.
- [18] YACHIDA S, MIZUTANI S, SHIROMA H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2019, 25(6):968-976.
- [19] BERTOCCHI A, CARLONI S, RAVENDA P S, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5):708-724.
- [20] DZIUBAŃSKA-KUSIBAB P J, BERGER H, BATTISTINI F, et al. Colibactin DNA-damage signature indicates mutational impact in colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2020, 26(7):1063-1069.
- [21] WONG C C, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7):429-452.
- [22] GALEANO NIÑO J L, WU H R, LACOURSE K D, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer [J]. *Nature*, 2022, 611(7937):810-817.
- [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.
- [24] CREMONESI E, GOVERNA V, GARZON J F G, et al. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer [J]. *Gut*, 2018, 67(11):1984-1994.
- [25] SECHER T, NORMAND S, CHAMAILLARD M. NOD2 prevents emergence of disease-predisposing microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(4):353-356.

- [26] ZHU H B, XU W Y, HU Z Q, et al. RNA virus receptor Rig-I monitors gut microbiota and inhibits colitis-associated colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):2.
- [27] KESSELRING R, GLAESNER J, HIERGEIST A, et al. IRAK-M expression in tumor cells supports colorectal cancer progression through reduction of antimicrobial defense and stabilization of STAT3[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5):684-696.
- [28] MAN S M, ZHU Q F, ZHU L Q, et al. Critical role for the DNA sensor AIM2 in stem cell proliferation and cancer[J]. *Cell*, 2015, 162(1):45-58.
- [29] ZHANG X Y, ZHAO S W, SONG X B, et al. Inhibition effect of *Glycyrrhiza* polysaccharide (GCP) on tumor growth through regulation of the gut microbiota composition[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(4):324-332.
- [30] SUN Q, YANG H, LIU M L, et al. Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103:154227.
- [31] CHEN H T, YE C X, WU C H, et al. Berberine inhibits high fat diet-associated colorectal cancer through modulation of the gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(7):2097-2113.
- [32] ZHU L Q, ZHANG L, ZHANG J, et al. Evodiamine inhibits high-fat diet-induced colitis-associated cancer in mice through regulating the gut microbiota[J]. *J Integr Med*, 2021, 19(1):56-65.
- [33] 魏娇, 征宗梅, 侯新新, 等. 黄芩苷调节肠道菌群抑制高脂饮食诱导的结直肠癌肝转移研究[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(10):59-67.
- WEI J, ZHENG Z M, HOU X X, et al. Baicalin modulates gut microbiota and inhibits liver metastasis of colorectal cancer induced by high-fat diet [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2023, 57(10):59-67.
- [34] GUO C L, GUO D D, FANG L, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267:118231.
- [35] GOU H Y, SU H, LIU D H, et al. Traditional medicine *pien tze Huang* suppresses colorectal tumorigenesis through restoring gut microbiota and metabolites [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6):1404-1419.
- [36] ZHANG Z Z, SHAO S Y, ZHANG Y R, et al. *Xiaoyaosan* slows cancer progression and ameliorates gut dysbiosis in mice with chronic restraint stress and colorectal cancer xenografts[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110916.
- [37] SUI H, ZHANG L, GU K J, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in *Apc* (Min/+) mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):113.
- [38] LYU J, JIA Y T, LI J, et al. *Gegen Qinlian* decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):415.
- [39] YE C X, WU C H, LI Y, et al. Traditional medicine *Xianglian* pill suppresses high-fat diet-related colorectal cancer via inactivating TLR4/MyD88 by remodeling gut microbiota composition and bile acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333:118411.
- [40] RAY K. Gut microbiota: Obesity-induced microbial metabolite promotes HCC [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8):442.
- [41] SCHNABL B, BRENNER D A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6):1513-1524.
- [42] ZHOU Y, HU L, TANG W Q, et al. Hepatic NOD2 promotes hepatocarcinogenesis via a RIP2-mediated proinflammatory response and a novel nuclear autophagy-mediated DNA damage mechanism [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):9.
- [43] QIN N, YANG F L, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59-64.
- [44] YU L X, YAN H X, LIU Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents [J]. *Hepatology*, 2010, 52(4):1322-1333.
- [45] DAPITO D H, MENCIN A, GWAK G Y, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4):504-516.
- [46] SCHWABE R F, GRETEN T F. Gut microbiome in HCC- Mechanisms, diagnosis and therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):230-238.
- [47] PONZIANI F R, BHOORI S, CASTELLI C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):107-120.
- [48] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Gut*, 2021, 70(4):761-774.
- [49] 冯朵, 王靖, 蒋勇军, 等. 肉苁蓉总苷对HepG2肝癌荷瘤小鼠的影响 [J]. *食品科学*, 2024, 45(6):120-129.
- FENG D, WANG J, JIANG Y J, et al. Effects of total glycosides of *Cistanche deserticola* on HepG2 hepatoma-bearing mice [J]. *Food Sci*, 2024, 45(6):120-129.
- [50] 田力, 万端静, 温扬敏. 丹酚酸B对肝癌H22小鼠TLR4/MyD88/NF- κ B通路及肠道细菌的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(5):1871-1878.
- TIAN L, WAN D J, WEN Y M. Effect of salvianolic acid B on TLR4/MyD88/NF- κ B pathway and intestinal bacteria in H22 tumor-bearing mice [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med*, 2023, 25(5):1871-1878.
- [51] 于雷, 孙超, 张曼旭. 灵芝多糖对HepG2细胞诱导的肝癌小鼠肠道菌群及其菌群代谢功能的调节作用 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(4):476-479.
- YU L, SUN C, ZHANG M X. Regulation of intestinal floras and their metabolism functions by *Ganoderma lucidum*

- plysaccharide in mice with HepG₂ cell-induced implanted cancer[J]. *J Pract Hepatol*, 2021, 24(4):476-479
- [52] 田力,万端静,邱丹纓,等.熊果酸对H22荷瘤小鼠抗肿瘤及肠道细菌群落结构多样性的影响[J].*食品工业科技*, 2021, 42(4):86-91.
TIAN L, WAN D J, QIU D Y, et al. Effect of ursolic acid on anti-tumor and intestinal bacterial community structure and diversity in H22 tumor-bearing mice [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2021, 42(4):86-91.
- [53] 韩丹丹,胡珉芳,喻灿.地五养肝方调控TLR4/NF- κ B信号通路对肝癌模型肠道菌群调节作用[J].*辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(11):68-72.
HAN D D, HU M F, YU C. Effect of Diwu Yanggan decoction on intestinal flora in liver cancer model through regulating TLR4/NF- κ B signal pathway[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2023, 25(11):68-72.
- [54] 张玉梅,朱琳,师健,等.茵陈蒿汤对肝癌原位移植瘤小鼠肝胆汁酸和肠道微生态的影响[J].*光明中医*, 2022, 37(16):2939-2942.
ZHANG Y M, ZHU L, SHI J, et al. Effects of Yinchenhao decoction on hepatic bile acid and intestinal microecology in mice with orthotopic transplantation of hepatocellular carcinoma[J]. *Guangming J Chin Med*, 2022, 37(16):2939-2942.
- [55] 李素素,濮文渊,凌云,等.三物白散通过影响FXR表达逆转Th1/Th2漂移发挥抗肝癌免疫应答作用[J].*中医学报*, 2021, 36(5):1021-1028.
LI S S, PU W Y, LING Y, et al. Sanwubai powder reversing Th1/Th2 drift by affecting FXR expression and exerting anti-liver cancer immune response [J]. *Acta Chin Med*, 2021, 36(5):1021-1028
- [56] GUO Q Q, QIN H, LIU X L, et al. The emerging roles of human gut microbiota in gastrointestinal cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:915047.
- [57] ZHANG W, ZHOU Y N, FAN Y T, et al. Metal-organic-framework-based hydrogen-release platform for multieffective *Helicobacter pylori* targeting therapy and intestinal flora protective capabilities[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(2):e2105738.
- [58] FERREIRA R M, PEREIRA-MARQUES J, PINTO-RIBEIRO I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(2):226-236.
- [59] GUO Y, ZHANG Y, GERHARD M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: A population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(9):1598-1607.
- [60] LI T H, QIN Y W, SHAM P C, et al. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1/4):44935.
- [61] SUNG J J Y, COKER O O, CHU E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal Metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9):1572-1580.
- [62] FU K L, CHEUNG A H K, WONG C C, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. *Cell*, 2024, 187(4):882-896.
- [63] LI Q, WU W, GONG D X, et al. Correction to: *Propionibacterium acnes* overabundance in gastric cancer promote M2 polarization of macrophages via a TLR4/PI3K/Akt signaling[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(6):1139-1141.
- [64] DENG R, YU S Y, RUAN X Q, et al. Capsaicin orchestrates metastasis in gastric cancer via modulating expression of TRPV1 channels and driving gut microbiota disorder[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):364.
- [65] 白星,程翻娥,杨长沅,等.基于SNAIL信号通路及肠道菌群研究密点麻蕨抑制胃癌肝转移的作用机制[J].*中草药*, 2023, 54(3):825-833.
BAI X, CHENG F E, YANG C Y, et al. Mechanism of *Eremias multiocellata* on inhibiting gastric cancer with liver metastasis based on SNAIL signaling pathway and gut microbiota [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(3):825-833.
- [66] 张毅,鲁峰刚,宋平辉,等.熊果酸对SCG-7901胃癌荷瘤小鼠肿瘤的抑制作用及肠道菌群的影响[J].*解剖学研究*, 2021, 43(3):199-205.
ZHANG Y, LU F G, SONG P H, et al. Effect of ursolic acid on tumor inhibition and intestinal flora of mice transplanted with SCG-7901 tumor cells[J]. *Anat Res*, 2021, 43(3):199-205.
- [67] 陈亚玲,陈旭,张瑞娟,等.基于16S rRNA高通量测序技术探究补中益气加减方对胃癌荷瘤小鼠肠道菌群的影响[J].*江苏中医药*, 2022, 54(8):70-75.
CHEN Y L, CHEN X, ZHANG R J, et al. Study on the effect of modified Buzhong Yiqi prescription on intestinal flora of gastric tumor carrying mice based on 16S rRNA high-throughput sequencing technology [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2022, 54(8):70-75.
- [68] BIAN Y Q, CHEN X, CAO H Y, et al. A correlational study of Weifuchun and its clinical effect on intestinal flora in precancerous lesions of gastric cancer[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):120.
- [69] ZHAO T T, YU Z J. Modified Gexia-Zhuyu Tang inhibits gastric cancer progression by restoring gut microbiota and regulating pyroptosis[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):21.

[责任编辑 顾雪竹]