基于肠道菌群探究蚕梅改良方抗结肠癌机制*

谢辉[1,2,3]，郑玉玲[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院血液肿瘤科，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000；3. 南京中医药大学肿瘤研究所，江苏 南京 210023

摘要：目的：观察蚕梅改良方对结肠癌小鼠的影响，并基于肠道菌群探讨相关作用机制。方法：32 只雄性 BALB/c 裸鼠随机分为空白组（CON 组）、模型组（CC 组）、CMMF 低剂量组（CMMF－L 组，2.8 g·kg^{-1}）及高剂量组（CMMF－H 组，11.2 g·kg^{-1}），每组 8 只。除 CON 组外，其余小鼠在右腋下注射结肠癌 HCT116 细胞，从而建立结肠癌模型。各组小鼠灌胃 21 d，每日 1 次。测量小鼠体质量、肿瘤体积与质量，HE 染色检测肿瘤病理形态，16S rRNA 基因测序检测小鼠肠道菌群。结果：与 CC 组比较，CMMF－L 组、CMMF－H 组小鼠体质量增加、肿瘤体积与质量减少（$P<0.05$）。HE 染色显示，CC 组小鼠肿瘤细胞结构基本完整；CMMF－L 组小鼠肿瘤组织损伤明显；CMMF－H 组小鼠肿瘤组织有轻度坏死。与 CON 组比较，CC 组小鼠肠道菌群 Observed 指数、Chao1 指数、Shannon 指数降低（$P<0.001$）；与 CC 组比较，CMMF－L 组小鼠肠道菌群 Observed 指数、Chao1 指数、Shannon 指数升高（$P<0.001$）。与 CC 组比较，CMMF－L 组小鼠肠道厚壁菌门、变形菌门丰度升高，拟杆菌门丰度降低。与 CC 组比较，CMMF－L 组小鼠肠道普雷沃氏菌科、拟普雷沃氏菌属 *Alloprevotella*、拟杆菌属、拟杆菌科的丰度升高，葡萄球菌科 *Staphylococcaceae*、肠球菌科 *Enterococcaceae*、肠球菌属 *Enterococcus* 的丰度降低。结论：蚕梅改良方可能通过提高肠道微生物多样性，促进产短链脂肪酸的菌群增殖，降低条件致病菌丰度从而发挥抗结肠癌的作用。

关键词：蚕梅改良方；结肠癌；肠道菌群

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.345

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)10－2191－08

Mechanism of Modified Canmei Formula Fighting Against Colon Cancer Based on Intestinal Flora

XIE Hui[1,2,3], ZHENG Yuling[1,2]

1. Department of Hematology and Oncology, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Institute of Oncology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu China 210023

Abstract: Objective: To observe the effect of modified Canmei Formula on colon cancer mice, and to explore the related mechanism based on intestinal flora. Methods: Thirty－two male BALB/c nude mice were randomly divided into blank group (CON group), model group (CC group), CMMF low－dose group (CMMF－L group, 2.8 g·kg^{-1}) and high－dose group (CMMF－H group, 11.2 g·kg^{-1}), with 8 mice in each group. Except for the CON group, the remaining mice were injected with colon cancer HCT116 cells in the right armpit to establish a colon cancer model. Mice in each group were given gavage for 21 days, once a day. The body weight, tumor volume and mass of mice were measured, HE staining was used to detect tumor pathology, and 16S rRNA gene sequencing was used to detect the intestinal flora of mice. Results: Compared with CC group, the body weight of the mice in CMMF－L group and CMMF－H group increased, and the tumor volume and mass decreased ($P<0.05$). HE staining showed that the tumor cell structure of mice in the CC group was basically intact. The tumor tissue damage of mice in the CMMF－L group was obvious. The tumor tissue of

* **基金项目**：全国名老中医药专家传承工作室建设项目｛国中医药人教函〔2022〕75 号｝；全国名中医传承工作室建设项目｛国中医药人教函〔2022〕245 号｝；2020 年江苏省研究生科研创新计划项目（KYCX20_1551）

mice in the CMMF – H group had mild necrosis. Compared with the CON group, the intestinal microbiota Observed index, Chao1 index and Shannon index of the mice in the CC group were decreased ($P < 0.001$). Compared with the CC group, the intestinal microbiota Observed index, Chao1 index and Shannon index of the mice in the CMMF – L group were increased ($P < 0.001$). Compared with CC group, the abundance of Firmicutes and Proteobacteria in the CMMF – L group was increased, and the abundance of Bacteroidetes decreased. Compared with the CC group, the abundance of Prevotellaceae, *Alloprevotella*, *Bacteroidetes*, and Bacteroidetes in the CMMF – L group increased, while the abundance of *Staphylococcusae*, *Enterococcaceae*, and *Enterococcus decreased*. Conclusion: The modified Canmei Formula may play an anti – colon cancer effect by improving the diversity of intestinal microorganisms, promoting the proliferation of producing short – chain fatty acid – producing bacteria, and reducing the abundance of conditionally pathogenic bacteria.

Key words: modified Canmei Formula; colon cancer; gut microbiota

结直肠癌在世界范围内的发病率较高，在所有恶性肿瘤中男性发病率位居第二、女性发病率位居第三[1]，病死率位居第二[2]。近年来，中医药在防治结直肠肿瘤方面展现出显著潜力，特别是通过调节肠道微生物平衡，已逐渐成为治疗结直肠癌的新疗法[3]。蚕梅改良方是由蚕梅方化裁而来，由白僵蚕、乌梅、山慈菇、水蛭、白花蛇舌草、蜈蚣、阿胶、太子参组成，全方共奏扶正祛邪、抗癌消癥之功。前期已有多项有关蚕梅方抑制结直肠癌的基础研究[4-5]，但其确切机制尚未完全阐明。本研究通过建立结肠癌 HCT116 荷瘤小鼠模型，分析蚕梅改良方对肠道菌群的影响，探讨相关作用机制。

1　材料

1.1　细胞与动物　HCT116 结肠癌细胞购于上海中乔新舟生物科技有限公司，样本号：20170303 – 06，细胞对应号：CCL – 247。SPF 级雄性 BALB/c 裸鼠 32 只，5 ~ 6 周龄，体质量（18.14 ± 1.36）g，购自扬州大学比较医学中心，许可证号：SYXK（苏）2017 – 0007，货号：202008557。动物饲养在南京中医药大学动物饲养中心，温度 22 ~ 23 ℃，湿度 60% ~ 70%，每日光照与黑暗各 12 h 交替。本研究由南京中医药大学动物伦理委员会批准，批准号：202008A009。

1.2　药物与试剂　蚕梅改良方由僵蚕 15 g，乌梅 15 g，白花蛇舌草 10 g，山慈菇 10 g，水蛭 3 g，蜈蚣 3 g，太子参 15 g 组成，药材购自江苏省南京市百草堂，符合《中华人民共和国药典》2015 年版要求。DMEM 培养基、胎牛血清均购自 Biological Industries 公司，批号：01 – 052 – 1ACS、04 – 001 – 1ACS。

2　方法

2.1　药物制备　取蚕梅改良方原方药材，加 10 倍体积水浸泡 2 h，武火煮沸，文火煎煮 1 h，过滤得滤液；药渣加 8 倍体积水继续煎煮 1 h，过滤得滤液。将 2 次滤液混合均匀后，浓缩成质量浓度为 2 g · mL^{-1} 的药液，储存备用。

2.2　肿瘤细胞培养及结肠癌移植瘤模型建立　结肠癌 HCT116 细胞使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基，于 37 ℃恒温培养箱中培养。当细胞培养至 80% 对数生长期时，用 0.25% 胰蛋白酶消化传代，隔 2 ~ 3 d 传代 1 次。当细胞处于对数生长期时，用 PBS 将细胞浓度调至 2×10^7 mL^{-1}。取 0.2 mL 细胞悬液注射到 BALB/c 裸鼠右腋下，当皮下瘤体长径为 3 ~ 7 cm 即为结肠癌移植瘤模型建立成功。

2.3　分组及给药　32 只 BALB/c 裸鼠随机分为空白组、模型组、蚕梅改良方低剂量组及蚕梅改良方高剂量组，每组 8 只。除空白组外，其余小鼠在右腋下注射结肠癌 HCT116 细胞，从而建立结肠癌模型。按照“人和动物体表面积折算的等效剂量比值表”，将临床常规剂量换算成小鼠的等效剂量，作为蚕梅改良方高剂量组的给药剂量，即 11.2 g · kg^{-1}，蚕梅改良方低剂量组的给药剂量为 2.8 g · kg^{-1}。造模次日开始灌胃，空白组和模型组予生理盐水灌胃，每次 0.2 mL，每日 1 次，连续 21 d。

2.4　裸鼠一般状态、肿瘤体积及病理形态观察　每日观察裸鼠的精神、活动、饮食及睡眠情况，测量裸鼠的体质量、肿瘤体积与质量，采用 HE 染色观察肿瘤的病理形态以及裸鼠肝脏、肾脏、脾脏的病理形态。具体方法为：末次灌胃 24 h 后处死所有裸鼠，剥离肿瘤组织，称取其质量，并计算抑瘤率；采用游标卡尺测量肿瘤的长径（a）和短径（b），并计算肿瘤体积。

肿瘤体积 = $1/2ab^2$

抑瘤率 =（1 – 用药组瘤质量/模型组瘤质量）× 100%

2.5　16S rRNA 基因测序检测小鼠肠道菌群　灌胃第 14 天收集各组小鼠粪便，置于 – 80 ℃冰箱保存，随后委托上海市凌恩生物科技有限公司进行测序。通过 IlluminaNovaSeq 高通量测序平台对细菌

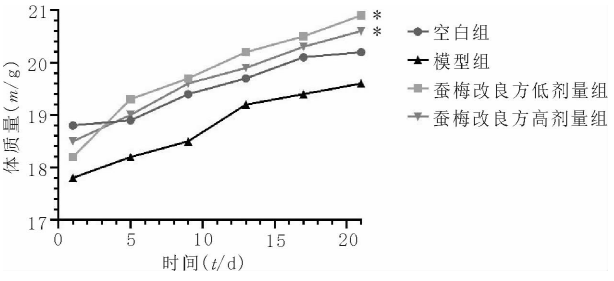
16S rRNA 基因 V3～V4 区测序，使用 QIIME 程序对序列进行生物信息学分析，uParse 软件对有效数据在 97% 水平的操作分类单元（operational taxonomic unit，OTU）行聚类分析。采用微生物多样性分析比较组间菌群差异，根据 LDA 值分布柱状图和 LEfSe 多级物种差异判别分析筛选差异物种。

2.6　统计学方法　采用 SPSS 22 统计学软件分析数据，GraphPad Prism 5 软件绘制折线图。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用独立样本 t 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　蚕梅改良方对结肠癌裸鼠肿瘤的抑制作用

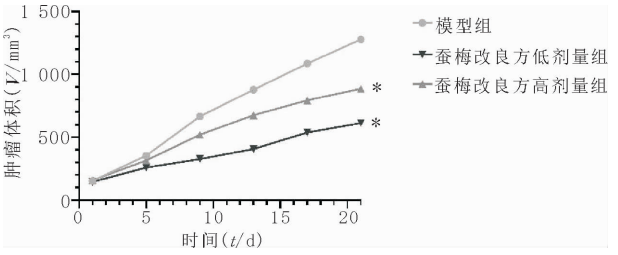
3.1.1　裸鼠生存状态及体质量变化　空白组、模型组、蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠的精神状况良好、活动正常，进食饮水量及睡眠状况无明显差别。灌胃第 21 天时，与模型组比较，蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠体质量增加（$P < 0.05$），见图 1。



注：与模型组比较，$*P < 0.05$。

图 1　各组小鼠体质量变化趋势图

3.1.2　裸鼠肿瘤体积及质量变化　造模次日开始测量肿瘤体积，每隔 3 d 测量 1 次。蚕梅改良方低剂量组、蚕梅改良方高剂量组及模型组小鼠肿瘤体积均呈增长趋势，其中蚕梅改良方低剂量组小鼠肿瘤体积增长最慢，其次是蚕梅改良方高剂量组，模型组小鼠肿瘤体积增长最快，见图 2。



注：与模型组比较，$*P < 0.05$。

图 2　各组小鼠肿瘤体积变化趋势图

灌胃第 21 天时，与模型组比较，蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠肿瘤体积与质量减少（$P < 0.05$），见表 1。蚕梅改良方低剂量组小鼠肿瘤组织呈椭圆形，体积较小；模型组小鼠肿瘤组织多畸形，体积较大，见图 3。

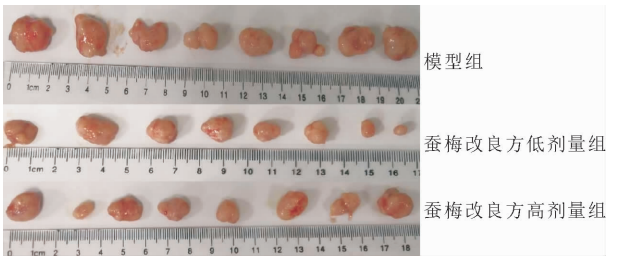


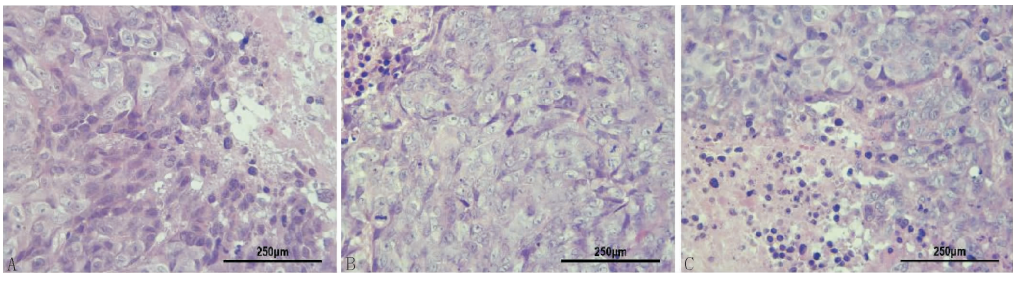
图 3　各组小鼠肿瘤组织形态图

3.1.3　裸鼠移植瘤病理形态　HE 染色显示，模型组小鼠肿瘤组织坏死程度最小，细胞结构基本完整；蚕梅改良方低剂量组小鼠肿瘤组织损伤最为明显和广泛，可见细胞间隙不规则，细胞核皱缩；蚕梅改良方高剂量组小鼠肿瘤组织有轻度坏死，见图 4。

表 1　各组小鼠肿瘤体积、质量比较及抑瘤率　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	肿瘤体积（V/mm³）	肿瘤质量（m/g）	抑瘤率/%
模型组	8	1 278.60 ± 125.60	1.323 ± 0.255	–
蚕梅改良方低剂量组	8	612.50 ± 78.20*	0.645 ± 0.267*	51.2
蚕梅改良方高剂量组	8	885.62 ± 87.40*	0.915 ± 0.428*	30.8

注：与模型组比较，$*P < 0.05$。



注：A：模型组；B：蚕梅改良方低剂量组；C：蚕梅改良方高剂量组。

图 4　各组小鼠肿瘤组织病理染色图（HE，400 ×）

3.2　蚕梅改良方对小鼠脏器质量的影响　空白组、蚕梅改良方低剂量组、蚕梅改良方高剂量组小鼠的肝脏、脾脏、肾脏质量比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），提示蚕梅改良方对小鼠无明显不良反应，见表 2。

表 2　各组小鼠肝、肾、脾质量比较　（$\bar{x}\pm s$，g）

组别	n	肝	肾	脾
空白组	8	0.923 ± 0.196	0.21 ± 0.26	0.088 ± 0.021
蚕梅改良方低剂量组	8	1.124 ± 0.079	0.20 ± 0.13	0.092 ± 0.026
蚕梅改良方高剂量组	8	1.136 ± 0.092	0.21 ± 0.15	0.089 ± 0.015

3.3　蚕梅改良方对小鼠脏器病理形态的影响　HE 染色显示，空白组小鼠肝脏结构清晰，肝细胞形态正常，排列紧密、整齐，细胞核清晰可见，间质无炎症细胞浸润；蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠肝细胞形态未见明显异常。空白组、蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠肾脏结构正常，肾小球内系膜细胞完整，染色均匀，远曲小管、近曲小管及间质未见明显异常。空白组、蚕梅改良方低剂量组及高剂量组小鼠脾脏结构清晰，红髓和白髓分布整齐、界限清晰，淋巴细胞排列紧密，见图 5。

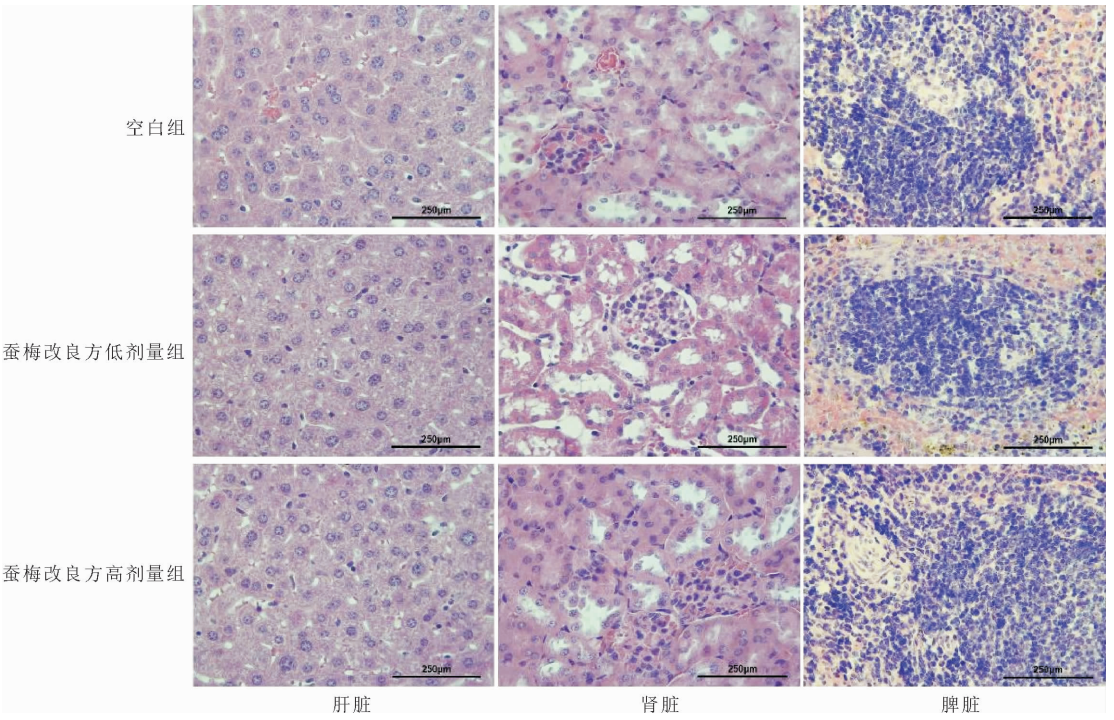


图 5　各组小鼠肝脾肾组织病理染色图

3.4　蚕梅改良方对小鼠肠道菌群的影响

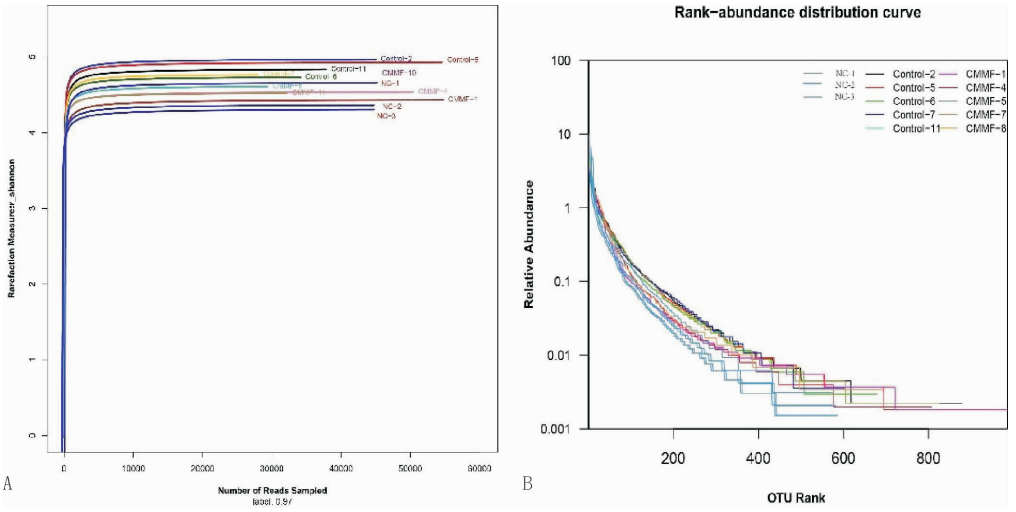
3.4.1　样本量分析　由于低剂量蚕梅改良方的抑瘤效果最好，因此后续检测蚕梅改良方低剂量组小鼠的肠道菌群。根据各组小鼠肠道菌群的 OTU 数据绘制 Shannon 曲线和 Rank - abundance 曲线，见图 6。曲线起始部分斜率较大随后趋于平坦，说明测序之初物种多样性急剧增加，随着测序深入，物种趋于饱和不再出现新的物种。表明样本测序能够代表绝大多数物种，且各样本间物种丰度及均匀度亦不相同。

3.4.2　Alpha 多样性　与空白组比较，模型组小鼠肠道菌群 Observed 指数、Chao1 指数、Shannon 指数降低（$P<0.001$）；与模型组比较，蚕梅改良方低剂量组小鼠肠道菌群 Observed 指数、Chao1 指数、Shannon 指数升高（$P<0.001$），表明低剂量蚕梅改良方可以提高肠道菌群的丰度与多样性，见图 7。

3.4.3　Beta 多样性　基于 Bray - Curtis 属水平距离的 PCoA、PCA 分析见图 8。样本距离越近，表明肠道菌群物种结构组成越相似；样本距离越远表明肠道菌群物种结构组成差异越大。由图可知，空白组、模型组、蚕梅改良低剂量组小鼠的肠道菌群存在明显差异。

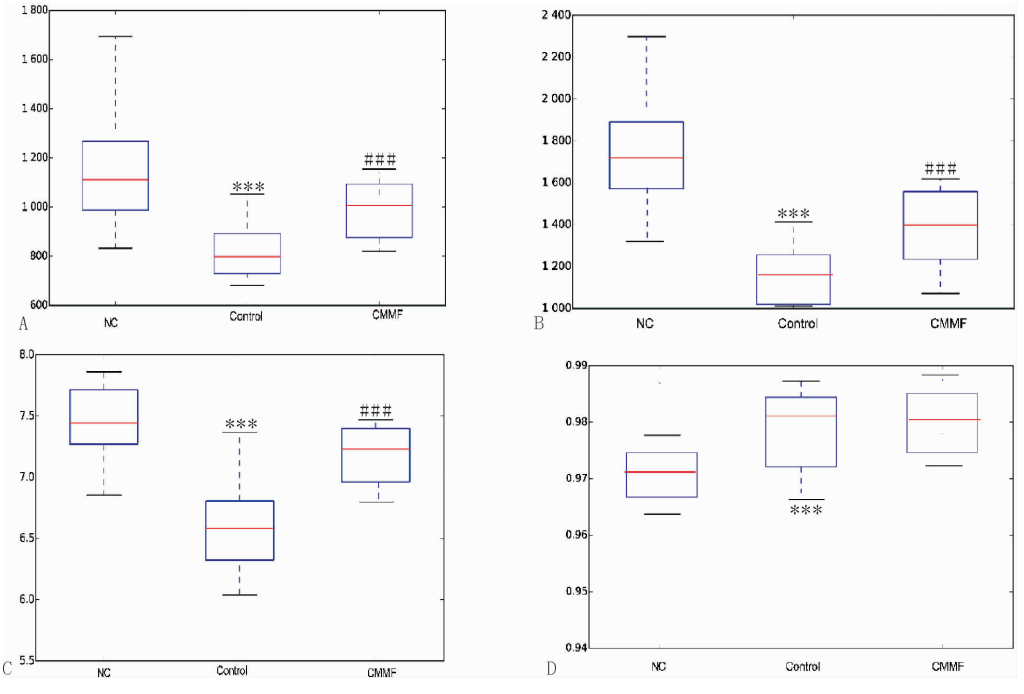
3.4.4　微生物种类及其相对丰度　门水平的鉴定结果显示，肠道菌群主要包括 5 个菌门，即拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、*Epsilonbacteraeota*、*Patescibacteria*，其中拟杆菌门和厚壁菌门占比超过 90%，

与其他研究一致[6-7]。对于优势菌门，与模型组比较，蚕梅改良方低剂量组的厚壁菌门丰度升高（40% *vs* 38%）、变形菌门丰度升高（1.7% *vs* 1.3%）、拟杆菌门丰度降低（54% *vs* 56%），见图 9A。在菌属水平上，蚕梅改良方低剂量组与模型组主要以 *Muribaculaceae_norank*（31.9% *vs* 21.0%）、*Alistipes*（9.6% *vs* 11.4%）、*Lachnospiraceae NK4A136 group*（9.8% *vs* 7.5%）、*Bacteroides*（8.2% *vs* 2.7%）、*Lachnospiraceae_uncultured*（5.7% *vs* 5.1%）、*Odoribacter*（4.7% *vs* 5.7%）、*Lactobacillus*（2.3% *vs* 6.7%）、*Ruminococcaceae_uncultured*（4.3% *vs* 3.6%）、*Ruminiclostridium*（3.2% *vs* 3.6%）、*Rikenella*（1.2% *vs* 1.8%）、*Ruminiclostridium 9*（1.6% *vs* 1.3%）、*Roseburia*（1.3% *vs* 1.2%）为主，见图 9B。其中，*Muribaculaceae_norank* 是两组最主要的菌种，这与 Chung 等[8]研究发现小鼠肠道优势菌为 *Muribaculaceae*、*Lachnospiraceae* 相似。



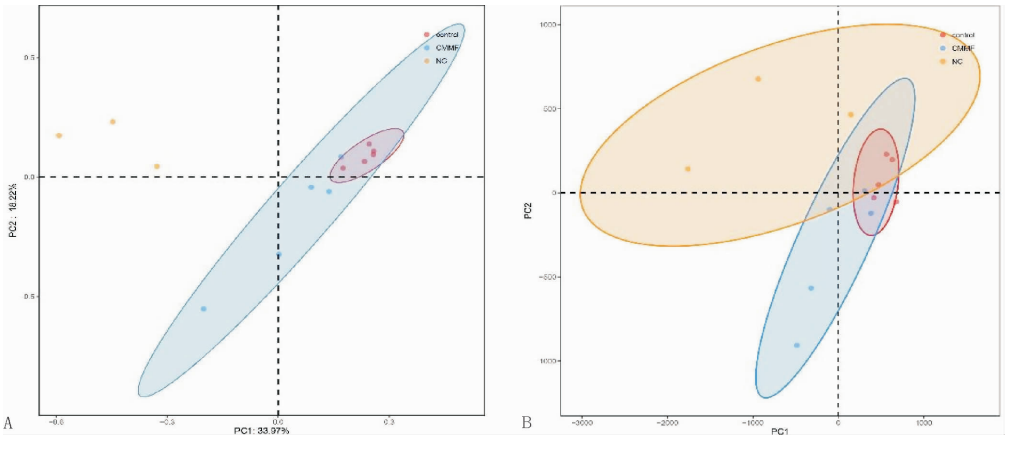
注：A：Shannon 稀释曲线；B：Rank－abundance 曲线；NC：空白组；Control：模型组；CMMF：蚕梅改良方低剂量组。

图 6　各组小鼠肠道菌群样本量分析图



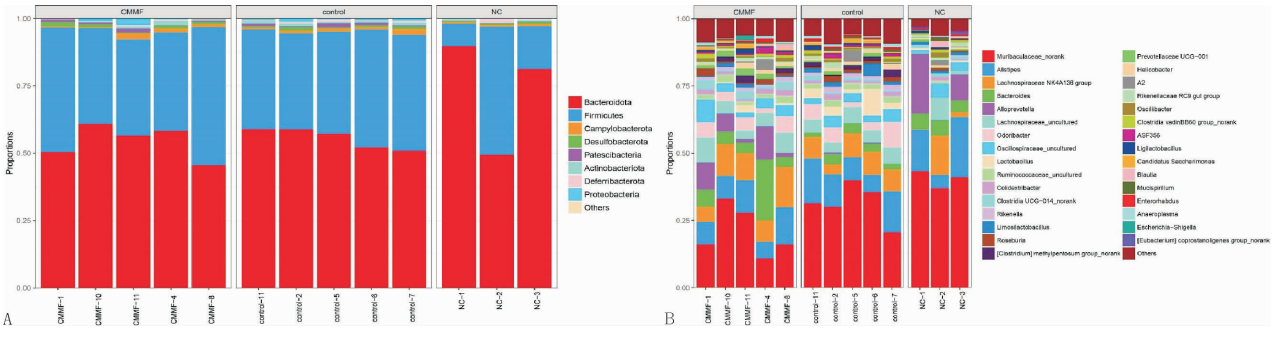
注：A：Observed 指数；B：Chao1 指数；C：Shannon 指数；D：Simpson 指数；NC：空白组；Control：模型组；CMMF：蚕梅改良方低剂量组；与 NC 组比较，$***P<0.001$；与 Control 组比较，$###P<0.001$。

图 7　各组小鼠肠道菌群 Alpha 多样性箱型图



注：A：PcoA 图；B：PCA 图；NC：空白组；Control：模型组；CMMF：蚕梅改良方低剂量组。

图 8　各组小鼠肠道菌群 Beta 多样性分析图

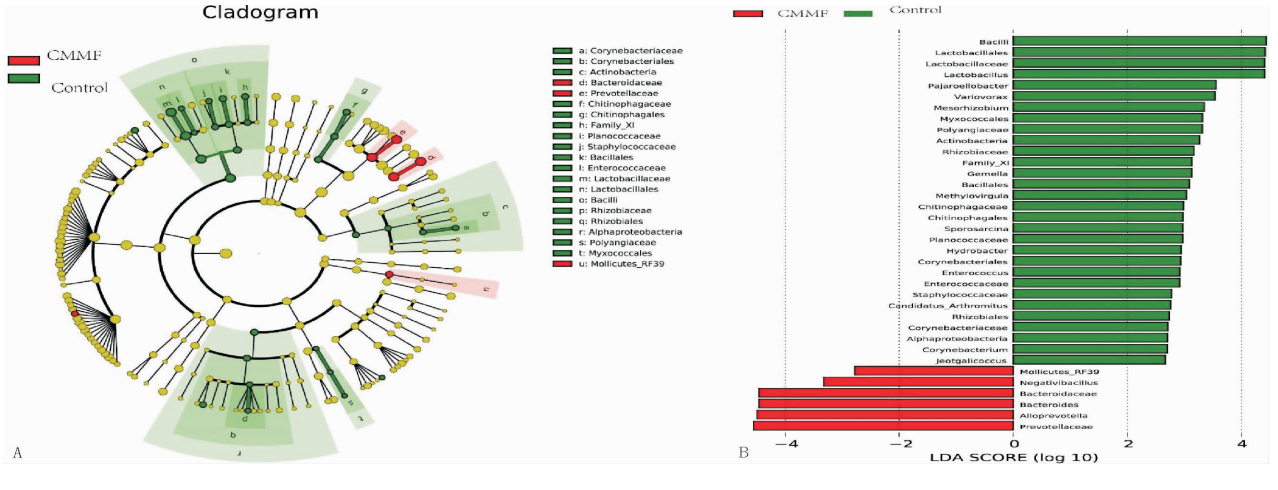


注：A：门水平上菌群组成分析；B：属水平上菌群组成分析；NC：空白组；Control：模型组；CMMF：蚕梅改良方低剂量组。

图 9　各组小鼠门水平与属水平的菌群组成分析

3.4.5　LEfSe 差异物种分析　通过线性判别分析（linear discriminant analysis，LDA）获得模型组与蚕梅改良方低剂量组微生物类群的 LDA 值，以 LDA > 2、$P < 0.05$ 为标准筛选具有显著差异的物种和组内的优势微生物。LDA 的绝对值越大表示该物种对两组差异的影响越大。

结果显示，与模型组比较，蚕梅改良方低剂量组的普雷沃菌科、拟普雷沃菌属 *Alloprevotella*、*Bacteroidaceae*、*Bacteroides*、*Negativibacillus*、*Mollicutes _ RF39* 相对丰度显著升高，葡萄球菌科 *Staphylococcaceae*、肠球菌科 *Enterococcaceae*、肠球菌属 *Enterococcus* 相对丰度显著降低。由此推测，蚕梅改良方可改变肠道微生物组成，其抑制结肠癌的机制可能与上述菌群有关。



注：A：进化分枝图；B：多级物种 LDA 值分布柱状图，绿色代表在 Control 组中显著富集的物种，红色代表在 CMMF 组中显著富集的物种；Control：模型组；CMMF：蚕梅改良方低剂量组。

图 10　LEfSe 差异物种分析图

4　讨论

4.1　蚕梅改良方可抑制肠癌进展　研究发现，蚕梅方可能通过下调 TOMM20 表达，调控 ATP 代谢，影响产热作用及氧化磷酸化途径，从而抑制肠癌细胞增殖与转移[9]；蚕梅方可通过降低炎症因子 NF－κB、IL－17C 表达，调控 Keap1/NRF2/NQO1 信号通路，有效抑制肠道腺瘤的发展[10]；蚕梅方的有效成分如叶酸、酪氨酸、环－（苯丙氨酸－酪氨酸）、槲皮素可通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路、p53 通路抑制结直肠腺瘤细胞增殖并促进其凋亡[11]。蚕梅改良方是南京中医药大学肿瘤研究所周红光教授在原方基础上加入山慈菇、水蛭、白花蛇舌草、蜈蚣、太子参，以特定比例研制而成的方剂。方中僵蚕祛风止惊、化痰散结为君药；乌梅涩肠、祛腐为臣药；山慈菇、水蛭、蜈蚣化瘀通络为佐药；太子参益气养血为佐使药。全方较原方的益气养阴、活血解毒功效加强。本研究中，蚕梅改良方组小鼠移植瘤生长较模型组更为缓慢，低剂量组抑瘤率达 51.2%。HE 染色显示，模型组肿瘤细胞数量较多；蚕梅改良方组肿瘤细胞较少，核大深染。由此推测，蚕梅改良方可抑制肿瘤细胞生长。给药期间，小鼠无精神不振、进食饮水减少等情况，体质量有所增加，小鼠肝肾脾质量及病理形态无明显改变，提示蚕梅改良方无明显毒副作用。

4.2　蚕梅改良方可调节肠道菌群　肠道菌群在肿瘤的发生发展中发挥重要作用[12－14]。研究表明，单味中药、中药提取物、中药复方均能通过改变菌群结构，增加优势菌数量，抑制致病菌生长，从而减缓肿瘤进程[15－17]。本研究中，蚕梅改良方低剂量组小鼠肠道菌群丰度及多样性较模型组升高。此外，3 组小鼠肠道菌群组成存在差异，例如用药后普雷沃氏菌、*Muribaculaceae*、*Bacteroides* 丰度明显升高。普雷沃氏菌（*Prevotellaceae*）是一种常见的有益菌，属于拟杆菌门，其丰度与结直肠癌的发生发展呈负相关[18]。该菌种在调控机体免疫应答、减轻炎症、保护肠黏膜结构完整性、促进肠道血管新生以及保障肠道菌群稳定性与功能方面发挥重要作用。同时，它还参与糖、脂质等多种物质的代谢，缺少该菌种可影响物质代谢的流畅性与稳定性[19]。在菌属水平上，蚕梅改良方低剂量组与模型组的 *Muribaculaceae_norank* 存在显著差异，且高于模型组（$P < 0.001$）。Sibai 等[20]研究发现，属于拟杆菌门的 *Muribaculaceae* 细菌家族是延长小鼠寿命的主要细菌类群。*Muribaculaceae* 通过发酵途径产生短链脂肪酸，如琥珀酸、乙酸、丙酸，可延长小鼠寿命[21]。短链脂肪酸对于维持人体健康具有积极作用，包括诱导活性氧产生，影响细胞增殖和功能以及改变肠道完整性[22]。本研究中，低剂量蚕梅改良方可显著提高产短链脂肪酸的 *Bacteroides* 菌种丰度。由此推测，蚕梅改良方的抗癌作用可能与产短链脂肪酸菌群增加有关。

本研究中，蚕梅改良方低剂量组条件致病菌如葡萄球菌、肠球菌丰度明显降低。有研究显示，结肠炎患者葡萄球菌丰度升高[23]。结直肠癌的发生与葡萄球菌在结肠上形成生物膜有关[24]。葡萄球菌产生的外毒素可通过肠道进入血液循环，引起全身性炎症反应[25]。另外，粪肠球菌能够促进结直肠肿瘤细胞系的增殖，并通过葡糖醛酸磷酸转移酶系统加速结肠炎的发展[26－27]。肠道中的粪肠球菌能够诱导上皮细胞生成超氧化物，导致结肠上皮细胞损伤[28－29]。Huycke 等[30]研究发现，粪肠球菌能够破坏结肠上皮细胞的 DNA，激活 Wnt/β－catenin 信号通路，调控多种转录因子的活性，从而促进肠癌发生发展。据此推测，蚕梅改良方低剂量组小鼠肠道有益菌增多、有害菌减少，炎症反应和氧化应激反应减轻，毒性物质排出加速，从而抑制肿瘤生长[31－32]。

综上所述，蚕梅改良方可增加肠道菌群丰度及多样性，促进产短链脂肪酸的菌群增殖，降低条件致病菌丰度，从而抑制结肠癌进展。

参考文献：

[1] 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.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2020, 70(3): 145－164.

[3] ZHANG H Y, HUI D C, LI Y, et al. Canmei formula reduces colitis－associated colorectal carcinogenesis in mice by modulating the composition of gut microbiota[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1149.

[4] 周亚秋，周红光. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨蚕梅方治疗结直肠癌的作用机制[J]. 天然产物研究与开发，2022，34(10)：1784－1793.

[5] 郭翠，徐祎敏，韩馨悦，等. 基于转录组学探讨蚕梅方抗结直肠癌的作用机制[J]. 上海中医药杂志，2022，56(2)：54－60.

[6] MAHOWALD M A, REY F E, SEEDORF H, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial Phyla[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(14): 5859－5864.

[7] XU P F, WANG J L, HONG F, et al. Melatonin prevents o-

besity through modulation of gut microbiota in mice[J]. J Pineal Res,2017,62(4).
[8]CHUNG Y W,GWAK H J,MOON S,et al. Functional dynamics of bacterial species in the mouse gut microbiome revealed by metagenomic and metatranscriptomic analyses [J]. PLoS One,2020,15(1):e0227886.
[9]徐祎敏,郭翠,李园,等. 蚕梅方干预炎癌转化模式小鼠肠组织蛋白质组学差异表达研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(9):5370-5374.
[10]张华月. 蚕梅方对小鼠炎症性肠道腺瘤和肠道菌群的作用研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
[11]张彦博,付晓伶,杨健,等. 蚕梅方抗结直肠腺瘤作用机制的网络药理学分析[J]. 上海中医药大学学报,2020,34(4):72-80.
[12]ARTHUR J C,PEREZ-CHANONA E,MUHLBAUER M,et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota[J]. Science,2012,338(6103):120-123.
[13]GARRETT W S. Cancer and the microbiota[J]. Science,2015,348(6230):80-86.
[14]ZITVOGEL L,GALLUZZI L,VIAUD S,et al. Cancer and the gut microbiota:an unexpected link[J]. Sci Transl Med,2015,7(271):271ps1.
[15]WU J W,WEI Z H,CHENG P,et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis[J]. Theranostics,2020,10(23):10665-10679.
[16]MENG C T,BAI C M,BROWN T D,et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics,2018,16(1):33-49.
[17]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.
[18]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.
[19]RUSSELL T A,DAWES A J,GRAHAM D S,et al. Rescue diverting loop ileostomy:an alternative to emergent colectomy in the setting of severe acute refractory IBD-colitis [J]. Dis Colon Rectum,2018,61(2):214-220.
[20]SIBAI M,ALTUNTAS E,YILDIRIM B,et al. Microbiome and longevity:high abundance of longevity-linked Muribaculaceae in the gut of the long-living rodent Spalax leucodon[J]. OMICS,2020,24(10):592-601.
[21]SMITH B J,MILLER R A,ERICSSON A C,et al. Changes in the gut microbiome and fermentation products concurrent with enhanced longevity in acarbose-treated mice[J]. BMC Microbiol,2019,19(1):130.
[22]TAN J,MCKENZIE C,POTAMITIS M,et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. Adv Immunol,2014,121:91-119.
[23]SANCHEZ E,DONAT E,RIBES-KONINCKX C,et al. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children[J]. Appl Environ Microbiol,2013,79(18):5472-5479.
[24]DINAKARAN V,MANDAPE S N,SHUBA K,et al. Identification of specific oral and gut pathogens in full thickness colon of colitis patients:implications for colon motility[J]. Front Microbiol,2018,9:3220.
[25]SUI X K,CHEN Y,LIU B J,et al. The relationship between KRAS gene mutation and intestinal flora in tumor tissues of colorectal cancer patients[J]. Ann Transl Med,2020,8(17):1085.
[26]DE ALMEIDA C V,LULLI M,DI PILATO V,et al. Differential responses of colorectal cancer cell lines to Enterococcus faecalis′ strains isolated from healthy donors and colorectal cancer patients[J]. J Clin Med,2019,8(3):388.
[27]FAN T J,GOESER L,NAZIRIPOUR A,et al. Enterococcus faecalis gluconate phosphotransferase system accelerates experimental colitis and bacterial killing by macrophages [J]. Infect Immun,2019,87(7):e00080-19.
[28]WANG X M,HUYCKE M M. Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells[J]. Gastroenterology,2007,132(2):551-561.
[29]WANG X M,ALLEN T D,MAY R J,et al. Enterococcus faecalis induces aneuploidy and tetraploidy in colonic epithelial cells through a bystander effect[J]. Cancer Res,2008,68(23):9909-9917.
[30]HUYCKE M M,ABRAMS V,MOORE D R. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA[J]. Carcinogenesis,2002,23(3):529-536.
[31]LUCAS C,BARNICH N,NGUYEN H T T. Microbiota,inflammation and colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci,2017,18(6):1310.
[32]BRENNAN C A,GARRETT W S. Gut microbiota,inflammation,and colorectal cancer[J]. Annu Rev Microbiol,2016,70:395-411.

收稿日期:2025-06-20
作者简介:谢辉(1987-),男,湖北襄阳人,博士研究生,研究方向:中西医结合抗肿瘤。
通信作者:郑玉玲,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治肿瘤疾病。E-mail:zhengyl@hactcm.edu.cn

编辑:刘凯歌